



UAB

Universitat Autònoma de Barcelona



HOSPITAL DE LA
SANTA CREU I
SANT PAU

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

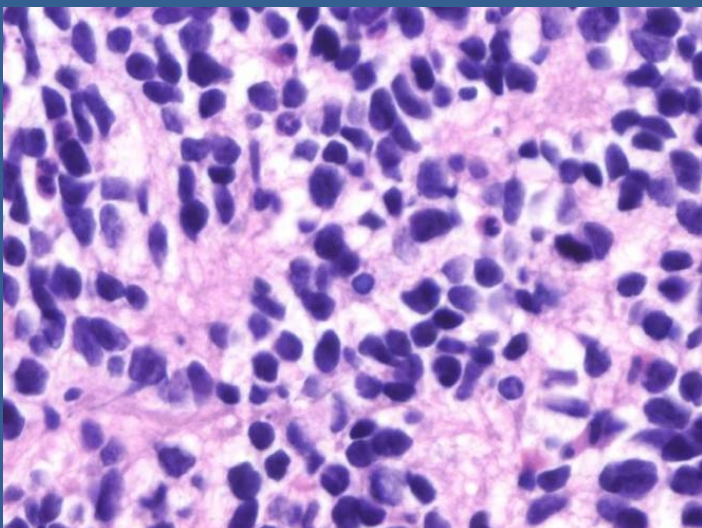
FACULTAT DE MEDICINA
DEPARTAMENT DE CIRURGIA

TESIS DOCTORAL

Jordi Álvarez San Nicolas

CIRUGÍA DE SALVAMENTO DE EXTREMIDAD EN SARCOMA DE EWING

**SUPERVIVENCIA, COMPLICACIONES
Y FACTORES DE RIESGO**



DIRECTORES DE TRABAJO

Prof. Xavier Rius Cornadó

Dra. Claudia Lamas Gómez

BARCELONA 2015



Universitat Autònoma de Barcelona

FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE CIRURGIA

**CIRUGÍA DE SALVAMENTO DE EXTREMIDAD
EN SARCOMA DE EWING**

SUPERVIVENCIA, COMPLICACIONES

Y FACTORES DE RIESGO

TESIS DOCTORAL

Jordi Álvarez San Nicolás

DIRECTORES DE TRABAJO:

Prof. Xavier Rius Cornadó

Dra. Claudia M. Lamas Gómez

BARCELONA 2015



Universitat Autònoma de Barcelona

FACULTAT DE MEDICINA

UNITAT DOCENT DE L'HOSPITAL DE SANT PAU

DEPARTAMENT DE CIRURGIA

XAVIER RIUS CORNADÓ, Catedrático de Cirugía del Departamento de Cirugía de la Universitat Autònoma de Barcelona,

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación con título "CIRUGÍA DE SALVAMENTO DE EXTREMIDAD EN SARCOMA DE EWING: SUPERVIVENCIA, COMPLICACIONES Y FACTORES DE RIESGO" y del cual es autor el licenciado JORDI ÁLVAREZ SAN NICOLÁS se ha realizado bajo mi dirección y está en condiciones de ser presentado para su lectura y defensa ante el tribunal correspondiente para obtener el Grado de Doctor.

Y para que así conste a todos los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Barcelona, a 04 de mayo de 2015.

Prof. Xavier Rius Cornadó



Universitat Autònoma de Barcelona

FACULTAT DE MEDICINA

UNITAT DOCENT DE L'HOSPITAL DE SANT PAU

DEPARTAMENT DE CIRURGIA

CLAUDIA MARIANA LAMAS GÓMEZ, Doctora en Medicina y Cirugía, profesora asociada del Departamento de Cirugia de la Universitat Autònoma de Barcelona,

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación con título "CIRUGÍA DE SALVAMENTO DE EXTREMIDAD EN SARCOMA DE EWING: SUPERVIVENCIA, COMPLICACIONES Y FACTORES DE RIESGO" y del cual es autor el licenciado JORDI ÁLVAREZ SAN NICOLÁS se ha realizado bajo mi dirección y está en condiciones de ser presentado para su lectura y defensa ante el tribunal correspondiente para obtener el Grado de Doctor.

Y para que así conste a todos los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Barcelona, a 04 de mayo de 2015.

Dra. Claudia Mariana Lamas Gómez

*Cuando crees que conoces todas las
respuestas, llega el Universo y te cambia
todas las preguntas*

Jorge Francisco Pinto

A mis padres y a María

A Joan Majó i Buigas

A Dori, Rita e Iris, mis tres pilares de vida

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar quisiera dar las gracias a la Doctora Claudia Lamas y al Profesor Xavier Rius, los directores de esta tesis, cuya ayuda y colaboración han hecho posible este trabajo.

Mención especial al Profesor Majó, el responsable de iniciar este proyecto y cuya salud no permitió ver el resultado final. Per vosté, Professor.

Gracias al servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, especialmente a la Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica, con el Dr. Isidro Gracia a la cabeza, la Dra. Ana Peiró (con lo que me has enseñado...) y a mi hermana la Dra. Laura Trullols.

Gracias al servicio de Anatomía Patológica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, en especial a la Dra. Silvia Bagué y al servicio administrativo, que tantas mañanas me tuvo que soportar.

Gracias al servicio de Documentación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, por todas las horas compartidas y toda la ayuda prestada.

Quisiera agradecer al servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Consorci Sanitari Integral toda su colaboración...y paciencia. En especial, gracias a Joan Vilanova y a Eduardo Gardella, que han participado activamente en la finalización de este proyecto. Gracias al personal de la Unidad 10 del Hospital de Sant Joan Despí "Moisès Broggi", en especial a Ariadna, Susana y Sara por su "vigilancia activa de impresión".

Es fácil olvidar algún nombre cuando tanta gente ha echado una mano, pero espero que no sea así. Gracias a la gente con la que he compartido media vida: a

Charly, Àlvar, Eladio, Luis, Paquito, Tubi.... “la vieja guardia”, en especial a Dani Prieto que desde Oxford me enseñó que la regresión de Cox me sería muy útil, entre otras cosas. Gracias a Lluís Zapata (quién nos lo iba a decir...). Gracias a Luismi Sarmiento. Gracias a Clemente.

Gracias a la tribu de “El Sagrer”, en especial a Marjo, Olga, Nando y Eli.

Gracias a Ceci, David y a la familia Tous-Díez, también parte de la tribu.

Gracias a Antonio y Leo, a quien les debo tantas horas y ayuda desinteresada. Sois muy grandes. Gracias a Toni, mi “brother in law”, y a sus conocimientos informáticos, a pesar de ser ingeniero. Esto me recuerda que también debo agradecer a sus compañeros la recuperación de datos después de aquel fatídico 16 de mayo del 2011 y al servicio de Bombers de Barcelona por su actuación aquel día. Si no es por ellos este estudio no se habría llevado a cabo.

Gracias a mis hermanos por su apoyo. Gracias a Encarna y a José, mis padres, que me dieron la mejor educación del mundo, en lo que también tuvo mucho que ver María. Gracias tita.

Gracias a mis hijas Rita e Iris por todos los momentos vividos. Habéis sido mi mayor estímulo.

Gracias a todos los que no he podido recordar.

Y muy especialmente, quiero dar las gracias a la persona que más ha sacrificado y mayor esfuerzo ha aportado para poder llegar hasta aquí. Mi luz, mi fuerza. Por ti y para ti. Gracias Dori.

ÍNDICE

1. RESUMEN	19
2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	25
3. INTRODUCCIÓN	29
3.1. Definición	35
3.2. Historia	37
3.3. Epidemiología	41
3.4. Localización	43
3.5. Histología. Genética	44
3.5.1. Anatomía patológica macroscópica	44
3.5.2. Microscopía óptica y electrónica.....	45
3.5.3. Inmunohistoquímica	46
3.5.4. Genética molecular	49
3.5.5. Oncogénesis	51
3.5.6. Variantes histológicas	52
3.6. Diagnóstico	56
3.6.1 Manifestaciones clínicas y analíticas	56
3.6.2. Radiología simple	57
3.6.3. Resonancia magnética (RMN)	58
3.6.4. Otros estudios diagnósticos de imagen	60
3.6.5. Biopsia	62
3.7. Estadiaje	68
3.8. Tratamiento	70
3.8.1. Quimioterapia	71
3.8.2. Nuevos fármacos. Terapias experimentales	82
3.8.3. Radioterapia	85
3.8.4. Cirugía. Resección. Márgenes	91

3.8.5. Amputación. <i>Rotationplasty</i>	94
3.8.6. Cirugía salvamento de extremidad (<i>limb salvage</i>)	98
3.8.7. Reconstrucción	102
3.9. Pronóstico	112
3.9.1. Supervivencia. Factores pronósticos	112
3.9.2. Recurrencia. Metástasis a distancia. Recidiva local	116
3.9.3. Complicaciones locales no oncológicas	119
3.9.3.1. Fracaso mecánico	119
3.9.3.2. Infección local	121
3.9.4. Amputación tras salvamento de extremidad	121
3.9.5. Segundas neoplasias	122
4. HIPÓTESIS	123
5. OBJETIVOS	127
5.1. Objetivos principales	129
5.2. Objetivos secundarios	130
6. MATERIAL Y MÉTODOS	131
6.1. Muestra potencial a estudio. Criterios de inclusión	133
6.2. Variables a estudio	134
6.3. Eventos a evaluar	139
6.4. Diseño del estudio. Análisis estadístico	140
7. RESULTADOS	143
7.1. Características del grupo	145
7.2. Supervivencia global. Supervivencia libre de evento	175
7.3. Recidiva local	194
7.4. Diseminación a distancia	204
7.5. Fracaso mecánico	213
7.6. Infección local	226
7.7. Amputación secundaria	232

8. DISCUSIÓN	239
8.1. Supervivencia y factores predictivos de riesgo	241
8.1.1. Supervivencia en <i>ES</i>	241
8.1.2. Desarrollo de la cirugía en <i>ES</i> .	
Supervivencia en <i>ES</i> intervenidos	244
8.1.3. Supervivencia en <i>ES</i> tratados mediante <i>LS</i>	248
8.1.4. Factores pronósticos en <i>ES</i>	250
8.1.4.1. Metástasis al diagnóstico	250
8.1.4.2. Respuesta histológica al tratamiento quimioterápico	253
8.1.4.3. Tamaño tumoral	258
8.1.4.4. Localización.Relación entre tamaño y localización	259
8.1.4.5. Edad y sexo	263
8.1.4.6. Otros factores pronósticos	268
8.1.4.7. Recidiva local y sistémica.Influencia sobre supervivencia global	271
8.2. Diseminación a distancia	273
8.2.1. Frecuencia de diseminación en <i>ES</i>	273
8.2.2. Mecanismos de diseminación. Localización de las metástasis	274
8.2.3. Factores asociados a aparición de metástasis	276
8.2.4. Recidiva local y metástasis a distancia	277
8.3. Recidiva local	279
8.3.1. Recidiva local en <i>ES</i> . Recidiva en <i>ES</i> intervenidos	279
8.3.2. Recidiva local en <i>ES</i> tratados mediante <i>LS</i>	281
8.3.3. Factores asociados a recidiva local en <i>ES</i>	284
8.3.3.1. Márgenes de resección	284
8.3.3.2. Respuesta histológica al tratamiento quimioterápico	286
8.3.3.3. Radioterapia postoperatoria. Relación con márgenes y respuesta histológica	288

8.3.3.4. Dosis de irradiación	289
8.3.3.5. Tamaño y localización	292
8.3.3.6. Edad	294
8.3.3.7. Otros factores	295
8.4. Fracaso mecánico	296
8.4.1. Morbilidad <i>LS</i> vs amputación	296
8.4.2. Frecuencia de fracaso mecánico en <i>LS</i>	297
8.4.3. Características de las complicaciones mecánicas	300
8.4.3.1. Complicaciones no dependientes	
de edad: fracturas	301
8.4.3.2. Complicaciones dependientes	
de edad: disimetrías	303
8.4.4. Complicaciones mecánicas en aloinjertos estructurales	307
8.4.4.1. Fracturas en aloinjertos estructurales	308
8.4.4.2. Retrasos de unión/pseudoartrosis	309
8.4.5. Complicaciones mecánicas en prótesis tumoral.....	310
8.4.5.1. Aflojamiento protésico	312
8.4.5.2. Dismetría postartroplastia.....	313
8.4.5.3. Rotura de componentes protésicos	313
8.4.5.4. Fracturas periprotésicas. Luxación protésica.	
Otras complicaciones	314
8.4.6. Factores asociados a fracaso mecánico en <i>LS</i>	315
8.4.6.1. Edad. Sexo	315
8.4.6.2. Localización	318
8.4.6.3. Tamaño tumoral y de resección.....	320
8.4.6.4. Tipo y características del sistema de	
reconstrucción	322
8.5. Infección local	326
8.5.1. Frecuencia de infección local en técnicas <i>LS</i>	326
8.5.2. Características de las infección local en <i>LS</i>	329
8.5.3. Factores asociados a infección local en <i>LS</i>	329

8.6. Amputación secundaria	332
8.6.1. Frecuencia de amputación tras cirugía en <i>LS</i>	332
8.6.2. Causas de amputación secundaria. Factores asociados a amputación secundaria las complicaciones mecánicas	335
9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	339
10. CONCLUSIONES	343
11. BIBLIOGRAFÍA	347

INTRODUCCIÓN: el sarcoma de Ewing (*ES*) es un tumor agresivo, radiosensible, que afecta principalmente a adolescentes y adultos jóvenes. Su corta supervivencia en casos tratados mediante radioterapia y cirugía aumentó con la introducción de las pautas de quimioterapia, estableciendo modelos de tratamiento multimodal, con el consecuente desarrollo de las técnicas locales de tratamiento. Las técnicas de salvamento de extremidad (*LS*), basadas en la resección tumoral y la reconstrucción del defecto mediante aloinjertos óseos estructurales o prótesis articulares, sustituyeron progresivamente a la amputación como técnica quirúrgica, constituyendo la técnica principal de tratamiento quirúrgico local. La supervivencia en series generales de *ES* se sitúa entorno al 70% y los factores pronósticos son bien conocidos, como la diseminación al diagnóstico, la respuesta al tratamiento o el tamaño tumoral. De la misma manera se conocen las frecuencias de aparición de recidiva local y las de diseminación a distancia, así como los factores de riesgo para estos eventos. Sin embargo, no existen series exclusivas de *ES* tratados mediante *LS* que estudien estas características, a pesar de ser la técnica de manejo local más frecuente. Las complicaciones locales en técnicas *LS* y los factores asociados también son conocidas en series generales de sarcomas y tumores óseos. En *ES* tratados con esta técnica, los datos son escasos. Por estos motivos, este estudio va dirigido a analizar la supervivencia, los eventos oncológicos locales y a distancia y las complicaciones locales en sarcoma de Ewing tratados localmente mediante salvamento de extremidad en el contexto del tratamiento multidisciplinar.

MATERIAL Y MÉTODOS: se han revisado los casos de *ES* que han sido estudiados y tratados por la Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona entre los años 1984 y 2008. Se han seleccionado aquellos

casos tratados mediante terapia multimodal y localmente mediante *LS*. Se han revisado las características personales y de tratamiento de cada paciente así como los eventos adversos tanto generales como locales.

RESULTADOS: un total de 90 pacientes con *ES* han sido valorados en esta época, de los cuales 50 han sido tratados mediante terapia multimodal y técnicas de *LS*. La edad media es de 20 años y la localización principal ha sido en fémur y pelvis. La supervivencia global ha sido del 68.8% y la libre de evento del 60.6% a los cinco años. La respuesta al tratamiento previo, la localización pélvica y la edad han resultado factores pronósticos. Se ha producido diseminación a distancia en un 36%, siendo la respuesta al tratamiento previo, a localización pélvica y la presencia de recidiva local factores independientes predictivos de riesgo. La frecuencia de aparición de recidiva local es del 14%. La edad, los márgenes de resección y la localización axial se han asociado a peor supervivencia libre de recidiva. En un 26.3% de los casos reconstruidos se ha producido alguna complicación mecánica. Son factores independientes predictivos de fracaso mecánico el tamaño tumoral y la reconstrucción empleada. En un 7.9% de los casos reconstruidos se ha producido infección postoperatoria. La reconstrucción mediante prótesis, la localización en tibia y la irradiación preoperatoria se han asociado a peor supervivencia libre de infección. En un 6% se ha precisado amputación secundaria, siendo los casos que han presentado infección local y los localizados en tibia los que han presentado peor supervivencia libre de amputación.

DISCUSIÓN: la supervivencia en *ES* tratados mediante *LS* es similar a la presente en series previas generales de tratamiento. La diseminación a distancia al diagnóstico no supone un factor pronóstico, a diferencia de las series generales. Este hecho se explica por la selección de los casos que son tratados mediante *LS*, en los que no son

frecuentes las metástasis al diagnóstico y éstas presentan buen control mediante tratamiento quimioterápico. La respuesta al tratamiento es el principal factor predictivo de aparición de evento adverso oncológico, así como la localización pélvica y la edad comprendida entre los 12 y los 17 años. La diseminación a distancia tras la cirugía *LS* se presenta en una frecuencia similar que en los estudios generales previos de *ES*. Los factores predictivos de riesgo para la aparición de metástasis son similares a los pronósticos para supervivencia dado que la diseminación a distancia es el evento adverso de debut más frecuente. A estos factores se añade la presencia de recidiva local. La frecuencia de recidiva local en *ES* tras la cirugía *LS* es similar a la presente en casos *ES* tratados mediante cualquier técnica quirúrgica en estudios previos. No se han hallado factores independientes predictivos de aparición de recidiva local. Los márgenes de longitud inferior a 2 cm se han asociado a peor control local, así como la localización del tumor a nivel axial. La frecuencia de aparición de fracaso mecánico es similar a series previas de *LS* en diferentes tipos de tumores óseos. Las reconstrucciones mediante aloinjerto estructural osteoarticular presentan un mayor riesgo de fracaso mecánico, así como los tumores de tamaño superior a 10 cm. El riesgo de infección es similar a otros estudios de *LS* en diferentes tipos de tumores. Los tumores localizados en tibia y los tratados mediante endoprótesis se asocian a mayor presencia de infección. La amputación secundaria es más frecuente en casos localizados en tibia y se relaciona con la infección local.

CONCLUSIONES: la supervivencia y la presencia de eventos oncológicos locales o a distancia en *ES* tratados mediante *LS* es similar al de series de tratamiento general previas. Los factores de riesgo asociados no son diferentes, a excepción de la presencia de metástasis al diagnóstico. La presencia de complicaciones no oncológicas locales y la

necesidad de amputación son similares a otras series de *LS*, así como los factores predictivos de riesgo relacionados.

2.JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La supervivencia en pacientes con sarcoma de Ewing (*ES*) ha aumentado en los últimos 35 años, y con ella, el manejo quirúrgico a nivel local, especialmente las técnicas de cirugía de salvamento de extremidad (*LS*). Los datos referentes a supervivencia y los factores pronósticos asociados a esta han sido ampliamente estudiados en grandes series generales de *ES*, de la misma manera que se han establecido en aquellos pacientes tratados quirúrgicamente, sin diferenciar el tipo de técnica. Sin embargo, dichos estudios no se ha desarrollado de la misma manera en pacientes tratados exclusivamente mediante *LS*, que supone el tratamiento local mayoritario en la actualidad.

Entre los eventos adversos más influyentes en el pronóstico, la diseminación a distancia supone el elemento con mayor peso. Los datos referentes a pacientes intervenidos son mejores que en aquellos tratados sin cirugía, y los factores de riesgo para la aparición de metástasis son bien conocidos entre pacientes con *ES*. De todas maneras, no existen datos específicos para pacientes con *ES* tratados mediante *LS*.

Desde un punto de vista teórico, el *LS* ofrece un mayor riesgo de recidiva local respecto a la amputación por presentar una mayor superficie susceptible a “márgenes contaminados”. De todas formas, no hay estudios que hayan demostrado diferencias en cuanto a recidiva local entre pacientes tratados quirúrgicamente mediante *LS* o tratados mediante cirugía demolitiva, ya sea entre sarcomas óseos, de manera global, o entre *ES*, de manera específica. Aunque un pequeño número de trabajos sobre *ES* intervenidos permiten conocer los datos referentes a recidiva local de los pacientes tratados mediante *LS*, no hay series exclusivas de pacientes con *ES* tratados mediante *LS* que aporten datos sobre recidiva local y factores pronósticos asociados de manera concluyente.

Las técnicas *LS*, aplicadas a todo tipo de sarcomas, ofrecen un mejor funcionalismo respecto a otras técnicas quirúrgicas u otros tratamientos locales, pero también presentan un mayor número de complicaciones derivadas de su empleo. A pesar de que existen diferentes trabajos que estudian el fracaso mecánico tras cirugía *LS* en todos los tumores óseos, no hay estudios específicos de dicha técnica en pacientes con *ES*, pacientes con características particulares en cuanto a tratamiento, es decir, pacientes tratados mediante terapia multimodal, donde el efecto de la quimioterapia y/o radioterapia a nivel local podría influir en el riesgo de aparición de fracaso mecánico. No hay datos concluyentes específicos en *ES* publicados.

De la misma manera, el riesgo de infección tras cirugía *LS* se ha relacionado con varios factores, aunque no se ha determinado de manera específica en *ES* tratado mediante terapia multimodal.

La amputación tras *LS* supone el fracaso definitivo de la técnica, y las causas son varias. Diferentes estudios han analizado estas causas a nivel general, sin diferenciar el tipo de tumor, no pudiendo concluir la frecuencia ni los factores de riesgo, así como el problema-origen que obliga a emplear la cirugía demolitiva en *ES* tratado mediante terapia multimodal y *LS*.

Desde 1921, año en que sir James Ewing presentó en la *New York Society of Pathology* la primera serie de casos de lo que denominó “endotelioma óseo”, hasta la actualidad, han sido muchos los avances conseguidos en el campo diagnóstico como el terapéutico de lo que hoy en día se conoce con el epónimo referente al primer autor que describió esta entidad; el *sarcoma de Ewing (Ewing’s sarcoma, ES)*.

El papel de la anatomía patológica ha sido fundamental, con el desarrollo y aplicación de los avances en el campo de la inmunohistoquímica, la patología ultraestructural, molecular y genética. Los estudios basados en dichas técnicas nos ha permitido entender el origen neuroectodérmico de esta entidad, y mejorar las actuaciones terapéuticas utilizadas en la lucha contra este tipo de tumor, consiguiendo resultados que día a día mejoran, tanto en lo que se refiere a supervivencia del paciente, como en calidad de vida y funcionalidad.

Dentro del campo terapéutico, la utilización y el desarrollo de pautas de quimioterapia específicas ha sido básico. Anteriormente a su uso, las tasas de recaída eran de más del 80%, con una supervivencia a cinco años de apenas el 10%. Desde la introducción de pautas basadas en la utilización de varios fármacos, en los setenta, la supervivencia aumentó hasta el 60%, basándose en una disminución drástica en la tasa de diseminación sistémica. Este hecho permitió a los cirujanos ortopédicos a mejorar los resultados en cuanto al control local se refiere. El aumento de la supervivencia y la mejora del control de diseminación conllevan un mayor número de pacientes candidatos a tratamientos menos radicales, en cuanto a salvamento de extremidad se refiere, y con mayor funcionalidad, pudiéndose realizar mayor número de técnicas de resección local y posterior reconstrucción, y evitando así, la

amputación. De la misma manera, el aumento cuantitativo de dicha cirugía, y la adquisición de mayor experiencia por parte de los cirujanos, permite su desarrollo y perfeccionamiento, consiguiendo resultados cada vez más satisfactorios, tanto en capacidad de salvamento de extremidad como en funcionalidad y calidad de vida del paciente.

A pesar de la evolución y perfeccionamiento constante de la técnica quirúrgica, la presencia de complicaciones locales es inevitable, siendo mayor el número a medida que crece el número de pacientes a los que se les realiza cirugía de salvamento de extremidad (*limb salvage, LS*). Sin embargo no todas las complicaciones locales derivan o son consecuencia de la aplicación de la propia técnica quirúrgica, es decir, pueden ser independientes de ésta y tratarse de complicaciones derivadas de la naturaleza del propio tumor. El primer grupo de complicaciones son de aparición reciente, y se deben a que anteriormente la única opción quirúrgica era la amputación, con lo que no quedaba más posibilidad de complicación local derivada de la técnica que aquella relacionada con el muñón de amputación (infección de herida, necrosis cutánea,...). Con la introducción de técnicas de reconstrucción y el aumento del número de intervenciones realizadas aparecen una mayor variedad de complicaciones quirúrgicas previamente no presentes (infección periimplante, aflojamiento, fracturas, lisis de injertos, alteraciones neurovasculares distales, etc.). En cuanto al segundo grupo (complicaciones independientes de la técnica, secundarias a la propia naturaleza neoplásica de la lesión), el principal exponente es la recidiva local. Su teórica aparición era posible tanto en la época pre-reconstructiva como lo es en la actual, pero con un detalle importante; la resección y reconstrucción trae consigo el concepto de márgenes de seguridad, en plural, a diferencia de la amputación, en la que tan sólo

existe un margen de seguridad. Es decir, mientras que la amputación de miembro conlleva tan sólo la presencia de un margen de resección proximal, con sólo el riesgo de aparición de recidiva a nivel de muñón o inmediatamente proximal a él, en la cirugía de salvamento de extremidad existe un margen proximal, otro distal, otro lateral, uno medial, un margen anterior y otro posterior; entran en juego las tres dimensiones espaciales, con la posibilidad de recidiva en cualquier punto del compartimento que envuelva al tumor (ya sea por persistencia de restos tumorales en los márgenes, por resección intratumoral, como por desplazamiento de restos persistentes en el *nidus* hacia la periferia tras la implantación del sistema de reconstrucción), con un riesgo exponencialmente mayor respecto a la amputación. A este hecho hay que añadirle, además, un dato técnico, y es la tendencia a realizar resecciones con mayor margen en amputaciones que en *limb salvage*; en la práctica, realizar una amputación permite aumentar intraoperatoriamente el margen previsto preoperatoriamente, y no requiere conservar tanta cantidad de hueso sano como en una cirugía *limb salvage*, en la que la tendencia es a conservar la cantidad justa de tejido para permitir una posterior reconstrucción, ya planificada, y sin tanto margen de variación o improvisación intraoperatoria.

En definitiva, las técnicas de cirugía de salvamento de extremidad en sarcoma de Ewing óseo comportan la presencia teórica de complicaciones locales, ya sean dependientes de la técnica quirúrgica o de la naturaleza del tumor. Ante este hecho, se plantea una serie de cuestiones. En primer lugar, ¿a qué tipo específico de complicaciones o eventos adversos nos referimos? Y en segundo lugar, ¿Qué factores se asocian a la presencia de dichos eventos? ¿Existen factores predisponentes, de riesgo? Si existen, ¿con qué potencia se asocian? ¿Son evitables o modificables?

Los objetivos del tratamiento quirúrgico en cualquier paciente con un tumor óseo localizado, como puede ser el sarcoma de Ewing, son tres, que por orden creciente de importancia son: garantizar una buena funcionalidad de la extremidad, preservar la viabilidad del miembro y asegurar la supervivencia del paciente. La presencia de complicaciones locales puede comprometer tanto la funcionalidad como la viabilidad de la extremidad, provocando la necesidad de amputación. Esto nos lleva a plantearnos otra serie de cuestiones: ¿con qué frecuencia es necesario amputar una extremidad? ¿Cuál es la tasa de fracaso en salvamento de extremidad en sarcoma de Ewing? ¿Qué factores de riesgo existen? ¿Cómo se asocian las complicaciones locales postquirúrgicas?

No debemos olvidar que el objetivo principal del tratamiento es la supervivencia del paciente. Las metástasis a distancia son un factor negativo conocido para la supervivencia en ES, y puede suceder tanto en pacientes no intervenidos, como en pacientes sometidos a *limb salvage*, amputados posteriormente o no. Esto obliga a preguntarnos con qué frecuencia aparece y cómo se asocia a la presencia de complicaciones locales y a la necesidad de amputación.

Y volviendo al objetivo principal del tratamiento, la supervivencia no sólo se modifica por la presencia de metástasis. Existen otros factores de riesgo conocidos asociados a mortalidad en sarcoma de Ewing; ¿afectan de igual manera a aquellos pacientes sometidos a *limb salvage*? ¿Existen otras variables propias del *limb salvage*, como las complicaciones locales, asociados a la supervivencia? Con la realización de este trabajo, se pretende dar respuesta a estas cuestiones, respuestas que pueden ayudar a mejorar el manejo de los pacientes afectos de sarcoma de Ewing óseo localizado y, en consecuencia, mejorar su supervivencia y calidad de vida.

3.1. DEFINICIÓN

Se conoce como sarcoma de Ewing (*ES*) a aquella entidad tumoral maligna sólida, constituida por células pequeña y redondas, con características histológicas e inmunohistoquímicas mesenquimales y neuroectodérmicas, altamente indiferenciada, de localización ósea, predominantemente, pero que también se puede hallar en partes blandas y en diversos órganos (ovarios, testes, riñón, pulmón, mediastino, dermis, etc.), recibiendo el calificativo de “extraesquelético”^{7, 60, 81, 88,182, 208, 211}.

Su histología supone una de las más indiferenciadas dentro del grupo de tumores malignos, habiéndose propuesto numerosas teorías en cuanto a su origen se refiere. La teoría actualmente más aceptada dentro de la comunidad científica es la que defiende que sus células derivan de la cresta neural y tendrían un carácter neuroectodérmico^{47,48,101,107,163}.

Hasta el año 2002 fue emparentado, según la clasificación de la *Organización mundial de la Salud (OMS-WHO)* creada por Fritz Schajowicz en 1972 y revisada posteriormente en 1993, con otras lesiones formadas por células redondas y de origen en médula ósea, como el linfoma, el granuloma eosinófilo o el mieloma^{200, 201}.

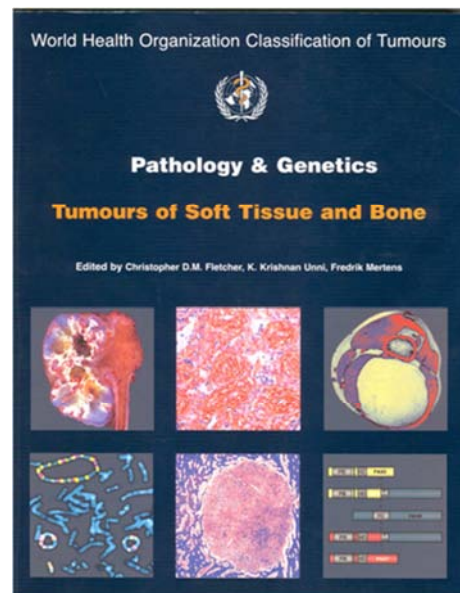


Fig. 1.: Clasificación *OMS* para tumores óseos y de partes blandas, 3ª ed. 2002 (76)

Tras la tercera edición de esta misma clasificación en 2002 (realizada por Christophe D.M. Fletcher, Krishan Unni y Fredick Mertens) y tras introducir los hallazgos y descubrimientos en el campo de la histopatología, y más específicamente la inmunohistoquímica y, especialmente, la genética, el sarcoma de Ewing fue recalificado e incluido en un nuevo grupo de clasificación; el grupo sarcoma Ewing/PNET, que agrupa los tumores de origen neuroectodérmico (sarcoma de Ewing, PNET y tumor de Askin). El sarcoma de Ewing recibe el código ICD 9260/3⁷⁶.

Actualmente el concepto de sarcoma de Ewing no se limita a la forma ósea clásica o convencional. Dentro del término sarcoma de Ewing, además de la forma convencional (la más frecuente), queda englobado toda una serie de entidades histológicas muy relacionadas entre sí, como formas atípicas de Ewing y al tumor neuroectodérmico primitivo periférico (PPNET), que comparten un origen común: son de origen neuroectodérmico y, con frecuencia, indistinguibles. Es decir, se trata de la misma entidad patológica, pero con diferente fenotipo o grado de diferenciación celular neuroectodérmica. Si a este grupo le añadimos las variantes extraesqueléticas y al neuroepitelioma periférico (también de origen neuroectodérmico), obtendremos lo que se conoce como “Familia Ewing”, término que se utiliza para agrupar a todas las variantes histológicas del sarcoma de Ewing^{57, 89, 101, 107, 163}.

3.2. HISTORIA

La primera referencia específica que se conoce sobre la entidad en estudio se remonta a 1921, año en que sir James Ewing, profesor de Patología en la *Cornell Medical College* presentó en la *New York Society of Pathology* siete casos de sarcomas óseos no osteogénicos en pacientes jóvenes, que se caracterizaban por su gran agresividad y capacidad metastásica^{72,73,154}. Posteriormente, en 1924, publicó un nuevo artículo en el que se recogían 30 casos y en el que insistía en las características histológicas de este tumor, que afectaba a canal medular y se extendía más allá de la cortical y el periostio, rompiéndolo y extendiéndose a partes blandas de manera rápida. Dedujo que se trataba de una nueva entidad patológica, que posiblemente se originaba en el tejido vascular óseo, similar a otros endoteliomas ya publicados previamente⁸⁷, por lo que la bautizó como “endotelioma óseo”, primer nombre con el que se conoció a lo que hoy llamamos “sarcoma de Ewing” (ES)⁷⁴.



Fig. 2: Sir James Ewing(39)

Fue a partir de 1926⁵² cuando se empezó a utilizar el término con el que actualmente nos referimos a dicho sarcoma, siendo Connor quien realizó la primera mención. Posteriormente, autores como el patólogo francés Charles Oberling en 1928¹⁶⁸, y Copeland en 1930⁵³ confirmaron y defendieron las teorías expuestas por sir J. Ewing siete años atrás, generalizando el uso del término “sarcoma de Ewing” para referirse a esta nueva entidad.

En los años treinta y cuarenta se consolidó la teoría expuesta por sir James Ewing^{51,117,129}, existiendo, sin embargo, cierta controversia por lo que a la independencia o no de este tumor como entidad clínico-patológica se refiere. Willis defendía la opción de que, en realidad, simplemente se tratara de metástasis de neuroblastoma, dado que compartían características comunes²³⁷. Sin embargo, esta controversia quedó zanjada gracias al trabajo de autores como Arthur Pourdy Stout, que demostró a mitad de los años 40, mediante estudios con cultivos celulares, la independencia como entidad, así como la diferencia del *ES* respecto al neuroblastoma¹⁵⁵.

Fritz Schajowicz, padre de la clasificación de tumores óseo y de partes blandas de la OMS, contribuyó en los años 50 y 60 en el estudio y desarrollo de técnicas diagnósticas histológicas mediante la publicación de diferentes artículos en los que describía el alto grado de indiferenciación celular, así como la positividad a ciertas tinciones histológicas, las cuales se utilizan hoy día y que supusieron un gran avance en el diagnóstico¹⁹⁹.

La época dorada llegó en los sesenta y setenta, especialmente en el ámbito del tratamiento. Un hecho fundamental fue la introducción de pautas de tratamiento quimioterápico basadas en terapia multimodal agresiva, con la utilización combinada de varios fármacos. Esto supuso un aumento de la supervivencia, basado en el control del crecimiento local y de la diseminación de la enfermedad. Como consecuencia, el número de pacientes tributarios a cirugía también aumentó, favoreciendo al desarrollo y perfeccionamiento de las técnicas de resección y reconstrucción, hasta nuestra época^{28, 41, 78, 118}.

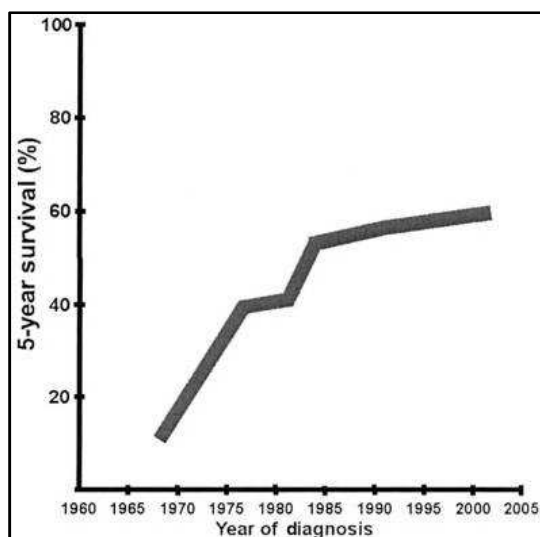


Fig. 3: Evolución de la tasa de supervivencia a 5 años en paciente con *ES* desde finales de los años sesenta hasta principios de siglo XXI (78).

Durante esa época, autores como Tefft²²¹, en 1969, describen lesiones tumorales de localización paravertebral, y con las características histológicas del *ES*. En 1975 Argenvall y Enzinger describen tumores con las mismas características histopatológicas, pero no dependientes de hueso, presentes en partes blandas; son las primeras referencias de los *ES* extraesqueléticos⁷. En 1979, Askin publica una serie de casos de tumores de localización tóraco pulmonar, algunos de origen óseo (principalmente costillas) y otros procedentes de partes blandas y posterior afectación ósea, con las mismas características que los *ES*; se trata del tumor de Askin¹⁴.

Los últimos años de la década los setenta, y principios de los ochenta, también fueron clave para el diagnóstico y para el descubrimiento del origen celular del *ES*, y todo gracias a la aplicación de las mejoras en microscopía óptica y electrónica; el estudio de la ultraestructura, con el descubrimiento de la presencia de gránulos neurosecretorios por parte de Antonio Llombart-Bosch, tanto en los *ES* convencionales

como en las variantes descritas en partes blandas, dio fuerza a la teoría del origen neuroectodérmico del *ES*, ya postulada en la década previa^{107, 131, 132}. Esta teoría, que es la actualmente aceptada por la comunidad científica, se ve reforzada por las técnicas de inmunohistoquímica desarrolladas en la década de los ochenta y con la detección de marcadores neurales por parte de patólogos como Triche o Cavazzana^{47, 48, 163}.

Los estudios de genética y biología molecular juegan también un papel importante en el diagnóstico del *ES*. En 1983, Aurias detecta la translocación t(11;22)(q24;q12), presente en la gran mayoría de los tumores (85-95 %)^{16, 235}. Esta alteración cromosómica da lugar a la formación del gen EWS-FLI1, descrita por Delattre en 1992, que transcribe proteínas mediadoras del proceso de oncogénesis^{58, 106}. Posteriormente, otras translocaciones, menos frecuentes, han sido detectadas²¹¹.

Después de ser clasificado en el mismo grupo que los tumores linfoproliferativos durante años (por el hecho de compartir la característica de célula redonda y pequeña), tras la segunda revisión de la clasificación OMS de los tumores óseos realizada en 2002, y teniendo en cuenta todas las características histopatológicas, inmunohistoquímicas y genéticas descritas en los últimos cincuenta años, el *ES* es clasificado en un grupo específico propio, diferente de los tumores hematopoyéticos; el grupo de tumores Ewing o derivados del neuroectodermo primitivo⁷⁶.

3.3. EPIDEMIOLOGÍA

El *ES* óseo supone el tercer tumor óseo maligno primario en frecuencia; es el segundo más frecuente en niños, adolescentes y jóvenes, siendo del 11% al 14% de los tumores óseos primarios y el 30% de los sarcomas óseos diagnosticados. Según los datos de la *Mayo Clinic*, de cada siete tumores primarios diagnosticados, dos son *ES*. La incidencia es de 0.6 a 1 caso por 100000 de habitantes/año^{1,10, 60,70,95, 106,147, 208, 214, 211} y aumenta a 2-3 casos/millón/año en menores de 21 años¹⁰¹. En EEUU se diagnostican 225 casos nuevos en menores de 20 años³⁴.

Presenta predilección por el sexo masculino con una proporción de 1.3-1.6:1 respecto al sexo femenino^{34, 60, 102}. También presenta predilección por la raza caucásica, siendo extremadamente extraño entre individuos de raza negra. La proporción entre individuos del sureste y este asiático también es menor, pero la diferencia no es tan acusada como lo es con la raza negra^{86, 102, 211}. La presencia de *ES* en hermanos es algo excepcional; aún así, hay casos descritos en la literatura, incluido en gemelos^{110, 246}. No se asocia a síndromes familiares¹⁰.

El *ES* óseo es un tumor que aparece típicamente en niños y adolescentes. El pico de incidencia se encuentra en la segunda década de la vida, es decir, en la adolescencia, diagnosticándose la gran mayoría de los casos, aproximadamente el 90%, antes de los 20 años, siendo infrecuente por debajo de los 5 años y más allá de los 30. La edad media de diagnóstico es de 14 años^{70, 211}. En el sarcoma de Ewing extraesquelético, la media de edad de diagnóstico aumenta a los 20 años, afectando principalmente a pacientes situados en el rango entre los 10 y los 30 años¹⁰⁶.

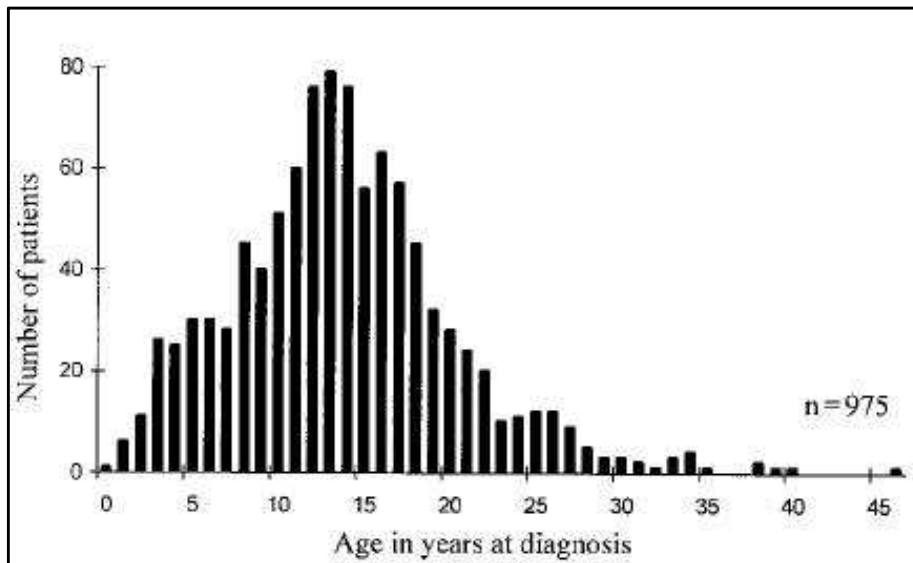


Fig. 4: Distribución de pacientes con sarcoma de Ewing óseo (ES) por edad (54).

3.4. LOCALIZACIÓN

El *ES* es un tumor de localización axial y en huesos largos. El 60% se localiza en huesos largos de extremidades, principalmente el fémur. Otros huesos largos que siguen a fémur en frecuencia son tibia, peroné y húmero. Huesos como radio, cúbito, metatarsianos y metacarpianos son poco frecuentes. El resto se encuentra situado en el esqueleto axial, principalmente pelvis, lo cual supone una cuarta

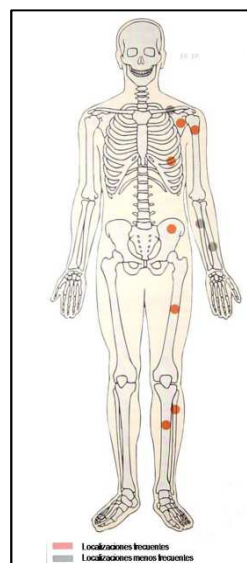


Fig. 5: Localización *ES*(88)

parte del total de *ES*. Otras localizaciones axiales con cierta presencia son escápula y costillas, siendo menos frecuentes la afectación vertebral y clavícula. Los huesos más afectados son los huesos pélvicos (18-24%), el fémur (16-22%) a nivel mediodiafisario (12%) y a nivel proximal (10%), seguidos de tibia-peroné (9-17%)^{34,88,98,106,147,151}.

La gran mayoría de *ES* se encuentran situados en miembro inferior. Aproximadamente dos de cada tres casos están localizados en la pelvis o en los huesos largos de extremidad inferior⁸⁸. En huesos largos la localización más frecuente es la diafisaria (33%) o metafisodiafisaria (44%) siendo la localización puramente metafisaria menos frecuente (15%)¹⁵¹.

3.5. HISTOLOGÍA. GENÉTICA

3.5.1. Anatomía patológica macroscópica

El aspecto macroscópico de lo *ES* óseos es variable, pudiendo ir desde una masa sólida, carnosa y blanda hasta una tumoración de consistencia líquida; cuando son incididos durante la cirugía, puede drenar material líquido similar al pus, lo que puede causar confusión y provocar que las muestras sean enviadas únicamente para estudio microbiológico en vez de ser remitidas para su estudio histológico, hecho que retrasa el diagnóstico^{88,208,234}. Es recomendable remitir tanto muestras para estudio microbiológico como para estudio histológico en cualquier masa no filiada¹⁴². Se ha descrito hasta un 24% de *ES* orientados inicialmente como osteomielitis¹⁸⁷.

El origen del tumor suele hallarse en la regiones parametafisarias del hueso, extendiéndose hacia diáfisis, lugar donde crecen progresivamente (en el momento del diagnóstico, la principal masa del tumor se encuentra en diáfisis, hecho por lo que se considera clásicamente al *ES* como tumor de localización diafisaria)²⁰⁸. Son de origen intramedular en la mayor parte de los casos, pudiendo romper la cortical y extenderse hacia tejidos blandos, dando lugar a grandes masas de partes blandas. Pero también se han descrito variables periósticas o yuxtacorticales, menos frecuentes, con extensión medular y a partes blandas, así como con extensión exclusiva a partes blandas (estos últimos parecen presentar mejor pronóstico, permitiendo resecciones menos agresivas)^{19,118}. En este apartado cabe destacar que la variante extraesquelética o exclusiva de partes blandas supone aproximadamente el 8% de todos los casos de tumores con histología de sarcoma de Ewing⁷.

3.5.2. Microscopia óptica y electrónica

El estudio con microscopía óptica nos revela que el *ES* óseo clásico está formado por células de pequeño tamaño, con escaso citoplasma eosinófilo, y núcleos redondos e hipercrómicos⁶⁰. Se encuentran muy apiladas, distribuidas de manera homogénea, formando hileras separadas por tejido conjuntivo, sin arquitectura definida. Esta característica define al *ES* convencional respecto a variantes dentro de la familia Ewing con mayor diferenciación neuroectodérmica (en estos casos, es frecuente hallar formaciones en empalizada o formando rosetas de Homer-Wright)^{57,101,106}. Los bordes celulares están poco definidos, dificultando la diferenciación entre células. Se trata de un tumor con alta celularidad, con escaso estroma y las células no producen matriz (fig.6). Es frecuente hallar zonas de hemorragia y necrosis, y las células viables residuales muestran una distribución perivascular^{60,106}. En raras ocasiones, las células pueden ser grandes con membrana nuclear irregular y nucleolos prominentes constituyendo formas atípicas¹⁰¹. A mayor aumento, se observan núcleos redondos y uniformes, con citoplasma claro que contiene gránulos de glucógeno¹⁹⁹, los cuales se ponen en manifiesto con tinciones como la tinción ácido periódico de Schiff (PAS) o carmín de Best^{60,88,106}. A menudo, las células se distribuyen formando un patrón bifásico, con la presencia de células “claras” y “oscuras”; es decir, un grupo de células principales con estructura de cromatina abierta y pudiendo hallar núcleos en fase de mitosis, y células con núcleos oscuros, condensados, representando signos de apoptosis²⁰⁸.

Mediante microscopía electrónica se observan predominantemente células poligonales, con citoplasma con pocas organelas, escaso sistema reticuloendotelial y mitocondrias. Sin embargo, el aparato de Golgi es notable. Se encuentran gránulos de

glucógeno y neurosecretorios intracitoplasmáticos^{131,132}. El núcleo está formado por cromatina fina y distribuida de manera uniforme, pudiéndose observar uno o varios nucléolos⁸⁸.

3.5.3. Inmunohistoquímica

Los estudios inmunohistoquímicos son fundamentales para el diagnóstico histológico del *ES*, especialmente para el diagnóstico diferencial con otras entidades formadas por células pequeñas y redondas: el linfoma no Hodgkin, el neuroblastoma, el rhabdomyosarcoma, el condrosarcoma mesenquimal, el retinoblastoma y el tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas. Otros tumores también pueden mostrar células pequeñas y redondas, como el osteosarcoma, el sarcoma sinovial, el tumor maligno de vaina de nervio periférico y el melanoma^{60, 88, 106}.

El marcador de membrana CD99/HBA-71 (producto del gen MIC 2) es constante entre los tumores de la “familia Ewing” (figs. 6 y 7). Se trata de marcadores inmunohistoquímicos del producto de transcripción del gen aberrante EWS-Flil1 resultante de la translocación t(11:22)(q24q12), presente en el 85-95% de los tumores de la familia Ewing^{57,60,88,106}. Otras proteínas que actúan como marcadores son el HNK-1 (Leu 7), neurofilamento 200 kd, enolasa neuroespecífica (NSE) y CD 57; se tratan de marcadores neuroectodérmicos. Existen anticuerpos dirigidos contra la porción FLI1 del gen aberrante, que actúan de marcadores nucleares de las células tumorales del *ES*, siendo de gran ayuda para el diagnóstico histológico del *ES*, ya que están presentes en el 90% de los casos⁶⁰.

La enolasa neuroespecífica (NSE), se encuentran en tumores con mayor diferenciación neuroectodérmica (PPNET, tumor de Askin), no siendo constante en formas menos diferenciadas (ES convencional)⁸⁸. Otros marcadores de diferenciación neuroectodérmica son sinaptofisina y la proteína S-100⁶⁰. En estas variedades más diferenciadas, en los que la presencia de marcadores es frecuente y abundante, se pueden apreciar formaciones celulares simulando rosetas de Homer-Wright: células en empalizada convergiendo hacia un punto central donde se orientan los núcleos. En el neuroepitelioma periférico, máxima expresión de diferenciación neuroectodérmica, se construyen auténticas rosetas. Estas estructuras se hallan también en el neuroblastoma¹⁰⁶.

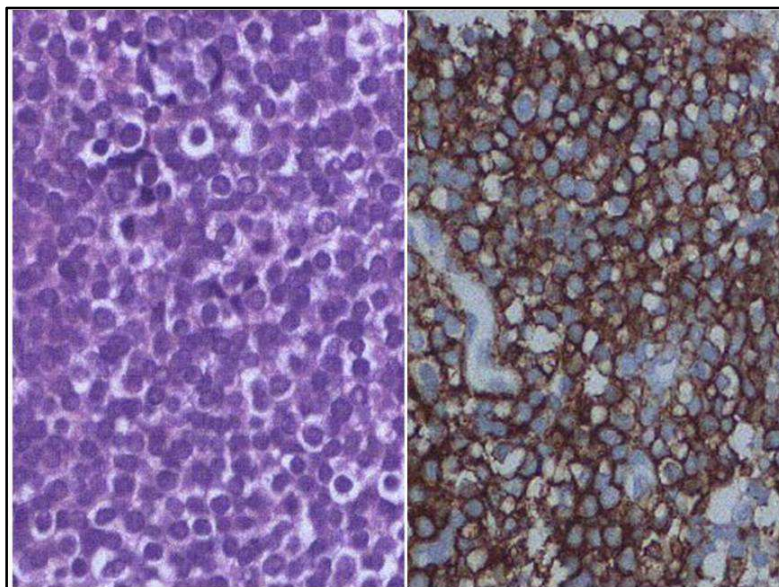


Fig. 6: Anatomía patológica ES convencional. Microscopía óptica a gran aumento, con tinción hematoxilina eosina (izquierda). Inmunohistoquímica, con tinción para marcador CD99/ HBA-71, producto del genMIC 2(derecha)(106).

A pesar de que la tinción a CD99 se muestra positiva en ES/familia Ewing, también puede ser positivo en otros tumores: linfoma linfoblástico, el

rabdomiosarcoma, el sarcoma sinovial, el condrosarcoma mesenquimal, componentes del tumor de Wilms y, rara vez, en el tumor desmoplásico decélulas pequeñas y redondas. La combinación de la microscopía óptica estándar y las diferentes tinciones inmunohistoquímicas nos darán el diagnóstico: en el caso del *ES*, se combinaría la positividad a los CD99, FLI1 y NSE, así como tinción PAS positiva.

El linfoma no Hodgkin se expresan los marcadores linfoides, es decir, CD45RB, CD3, CD20, y TdT; será PAS negativo y reticulin positivo¹³¹; el neuroblastoma sería positivo para los marcadores neuroendocrinos (sinaptofisina, cromogranina); el rabdomiosarcoma sería positivo para marcadores músculoesqueléticos como la desmina, miogenina, mio-D1 y mioglobina; el sarcoma sinovial también expresaría pancitoqueratinas, EMA, BCL2 y calponina^{60,106}.

Los marcadores inmunohistoquímicos son la expresión protéica de las modificaciones en el ADN de las células tumorales, es decir, de las características genéticas. El estudio de las alteraciones en la cadena de ADN son determinantes para el diagnóstico histológico y nos ayuda entender la oncogénesis en el *ES*.

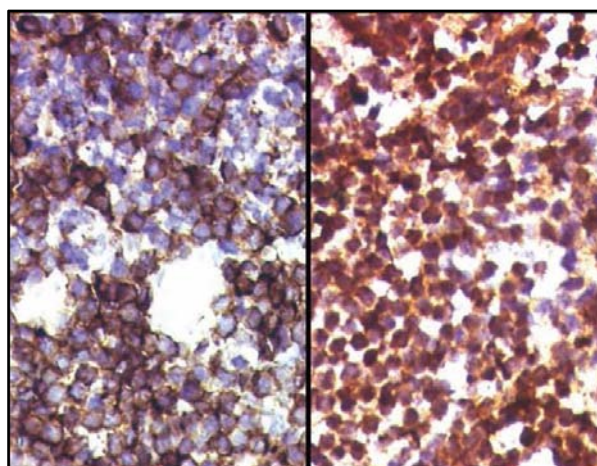


Fig. 7: Anatomía patológica *ES*. Inmunohistoquímica, con expresión en membrana de marcador CD99/MIC2 (izquierda) y positividad nuclear para anticuerpos anti FLI1 (derecha) (60).

3.5.4. Genética molecular

El descubrimiento de las alteraciones cromosómicas específicas en el *ES* ha supuesto uno de los momentos más importantes en el estudio y manejo de esta entidad. Se trata de un factor determinante en el diagnóstico, ya que la detección de estas alteraciones permite establecerlo con certeza; además, su papel en el tratamiento es interesante, ya que los productos derivados de la transcripción cromosómica pueden suponer dianas terapéuticas. Las alteraciones cromosómicas son constantes en todas las variedades de la “familia Ewing”, lo que ayuda a entender el concepto de origen común de estos tumores, siendo concebidos como la misma entidad patológica, pero con diferente grado de diferenciación celular neuroectodérmica^{48, 57, 58, 89,101, 107, 163, 211}.

El 85% de los *ES* presentan típicamente la translocación recíproca $t(11;22)(q24;q12)$ ^{10, 16, 57, 58, 60, 70, 106, 125, 234}. Esta translocación da lugar a la fusión de la región N-terminal del gen *EWS* situado en 22q12, lugar donde se halla un dominio que actúa como activador de la transcripción, con la región C-terminal del gen *FLI1* situado en 11q24, donde se halla un dominio que actúa como factor de la transcripción. El resultado es la formación de un gen aberrante, el *EWS-FLI1*^{10, 57, 60, 106}. La proteína codificada por este gen puede ser detectada en el 80% de los casos. El gen *EWS*, situado en el cromosoma 22q12, forma parte de la familia de genes *TET*, relacionados con la activación de la transcripción. Otras fusiones que implican gen *EWS* se observan en otros tumores diferentes a *ES*⁶⁰. *EWS* se fusiona con el *ATF1* (factor activador de la transcripción 1) en el melanoma maligno de partes blandas, con el *WT1* (tumor de Wilms 1) en el tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas intra-abdominal, con el *CHOP* en el liposarcoma mixoide y con el *CHN* en el condrosarcoma mixoide.

Además, los genes EWS-like, TLS/FUS, están involucrados en otras fusiones de genes asociadas a tumores en el liposarcoma mixoide y la leucemia mieloide aguda. El gen FLI1 pertenece a una familia de genes conocida como ETS (*Erythroblastic Transforming Sequence*) y que actúan como factor de transcripción. El FLI1 se expresa en las células hematopoyéticas, endoteliales y en las células mesenquimales de origen de la cresta neural durante el desarrollo embrionario. Juega un papel fisiológico importante en la hematopoyesis y la vasculogénesis^{10, 58, 60}. Existen dos subtipos principales de fusión EWS-FLI1: la tipo 1, en la que el exon 7 de EWS se une al exon 6 de FLI1, y la tipo 2, en la que el exon 7 de EWS se une al exon 5 de FLI1. Existen otro subtipo minoritario que engloba las fusiones que afectan a otros exones del gen FLI1, y se conocen como no tipo 1/ no tipo 2^{60, 125, 234}.

Otra translocación presente en los tumores de la familia Ewing, menos frecuente, es la t(21;22)(p22;q12) que se halla en un 10-15% de casos^{10, 57, 58, 60, 106}. El gen EWS del cromosoma 22 se fusiona con el gen ERG del 21. El gen ERG también pertenece a la familia *ETS*, y está relacionado con FLI1. En el 1-5% restante, se encuentran translocaciones en las que también se fusionan el gen EWS del *locus* 22q12 con genes asociados a la familia *ETS*: EWS-ETV1 (ETS variante 1) en t(2;22)(p22;q12), EWS-E1AF (ETS variante 4 - ETV4/E1A proteína promotora de unión) en t(17;22)(q21;q12), EWS-FEV en t(2;22)(q33;q12). Otra translocación descrita es la t(7;22)(q22;q12)^{10, 57, 60, 106, 234}. Más del 95% de los tumores de la familia Ewing presenta alguna de las alteraciones cromosómicas descritas, en las que se fusionan EWS con ETS, principalmente FLI1 o genes relacionados con FLI1^{10, 57, 60, 70, 106}.

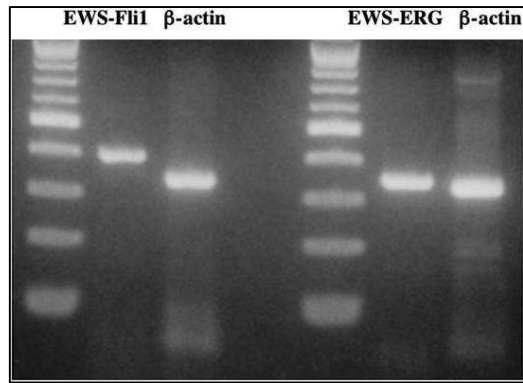


Fig. 8: detección de EWS-FLI1 (izquierda) y EWS-ERG (derecha) mediante RT-PCR (106).

3.5.5. Oncogénesis

La fusión EWS-FLI1 participa en la patogénesis del sarcoma de Ewing mediante la promoción de conjuntos de eventos, que actúan en sinergia en el desarrollo del tumor: por un lado, la proliferación y supervivencia celular, mediante la inducción de los genes PDGFC, factor de crecimiento *insulin-like1* (IGF -1), MYC, CCND-1 y NKX2-2; por otro lado, la resistencia a la apoptosis y a la inhibición del crecimiento, mediante la represión de p21, P57, TGFbRII y IGFBP3. Además, EWS-FLI1 parece jugar un papel crítico en la inducción del fenotipo de células pequeñas redondas en los tumores de la familia Ewing⁶⁰.

La sobreexpresión de FLI1 promueve la auto-renovación celular, inhibe la acción de la proteína Rb (supresor tumoral del retinoblastoma) e induce la expresión de la proteína BCL2 en las células eritroides, con un aumento correspondiente de la supervivencia celular⁶⁰.

No se conoce con exactitud la diana específica del producto del gen EWS-FLI1⁵⁷, pero se conoce su papel de modulador en el ciclo celular, actuando sobre la transición de la fase I a la fase S (síntesis de DNA)¹⁰⁶.

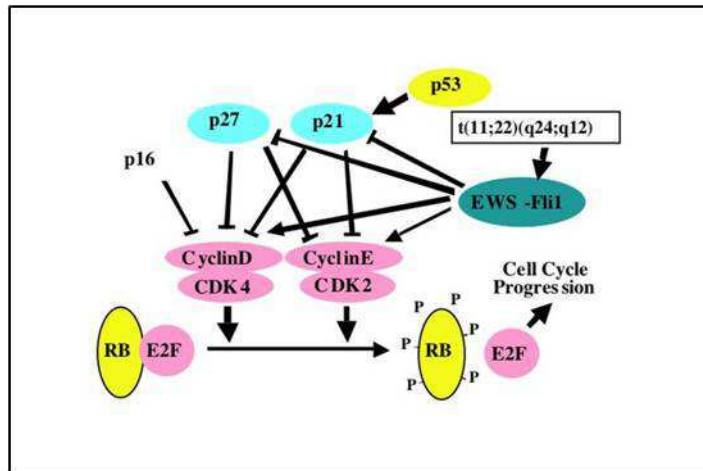


Fig. 9: esquema de oncogénesis mediada por EWS-Flt1 (106).

La proteína resultante de la expresión EWS-Flt1 actúa estimulando la acción de ciclinas estimuladoras de fase G1 del ciclo celular; se tratan de ciclinas D1 y E. A la vez, este producto actúa inhibiendo la acción de genes inhibidores de CDK, como p21 y p27. El desequilibrio resultante entre los complejos CDK-ciclinas y p21/p27 da lugar a la desactivación del gen supresor del retinoblastoma (Rb), lo que promueve la transición a la fase S del ciclo de manera incontrolada, promoviendo la oncogénesis. En cuanto a las anomalías en la vía de p53 (supresor tumoral, relacionado con apoptosis), no han sido bien analizadas en el sarcoma de Ewing. Sin embargo, el p21 es una de sus dianas, luego la inhibición de p21 afectará a la vía de p53¹⁰⁶.

3.5.6. Variantes histológicas

Como ya se ha comentado anteriormente, el sarcoma de Ewing no se limita a la forma ósea *clásico* o *convencional*, esta es una variante más dentro de la gama que nos ofrece la familia Ewing, pudiendo encontrar en ese grupo formas *atípicas*¹³². Todos estos tumores derivados del neuroectodermo comparten un origen común, y

comparten características inmunohistoquímicas, ultraestructurales y genéticas, pero presentan diferencias histológicas definidas por su grado de diferenciación neuroectodérmica¹⁶³.

El sarcoma de Ewing óseo *clásico* o *convencional* es la variante más indiferenciada⁴⁷. La expresión de fenotipo y características neuroectodérmica es mínima, por lo que la positividad para los marcadores neuroectodérmicos más específicos, como la NSE o neurofilamento 200 kd o Leu-7 es menos constante, siendo el CD99 positivo como en todos los integrantes de la familia Ewing¹⁶³. Sus células se distribuyen de manera difusa, sin dibujar ningún tipo de arquitectura concreta. Sus células presentan un aspecto homogéneo: redondas y pequeñas. En la variante atípica de *células grandes*, las células presentan un aspecto más irregular, en cuanto a forma se refiere, con tamaños desiguales (células grandes y pequeñas), pudiendo hallar células fusiformes formando empalizadas. Suelen presentar mayor índice mitótico que la forma convencional. Otra variante atípica, la de *células claras*, se caracteriza por lagran plasticidad celular, pudiéndose formar nidos de células epitelioides. Presentan abundante cantidad de glucógeno citoplasmático^{57,101, 132}.

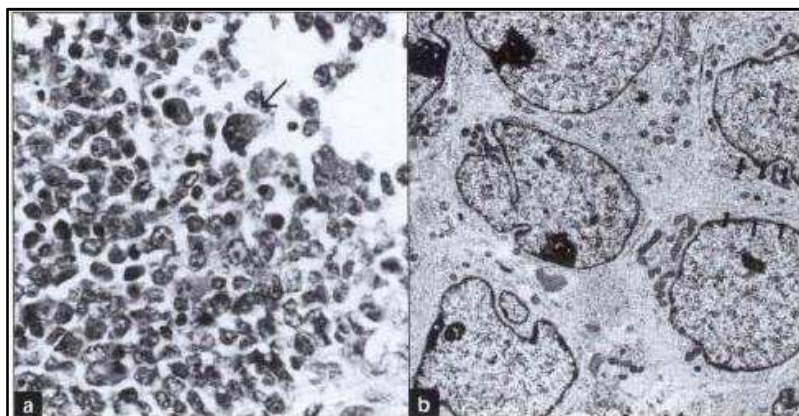


Fig. 10: microscopia óptica (a) y electrónica (b) de ES de células grandes (101).

Las formas más diferenciadas dentro de la familia Ewing son el tumor neuroectodérmico periférico primitivo (PPNET) y el neuroepitelioma periférico, este último incluido dentro de la familia Ewing dado que comparte características genéticas y ultraestructurales con los demás componentes; se trataría de la variante con mayor grado de maduración. En estas dos variantes, la presencia de marcadores neuroectodérmicos específicos es constante. La formación de estructuras en forma de rosetas de Homer-Wright es frecuente, siendo especialmente llamativas en el caso de neuroepitelioma^{57, 101, 163}.

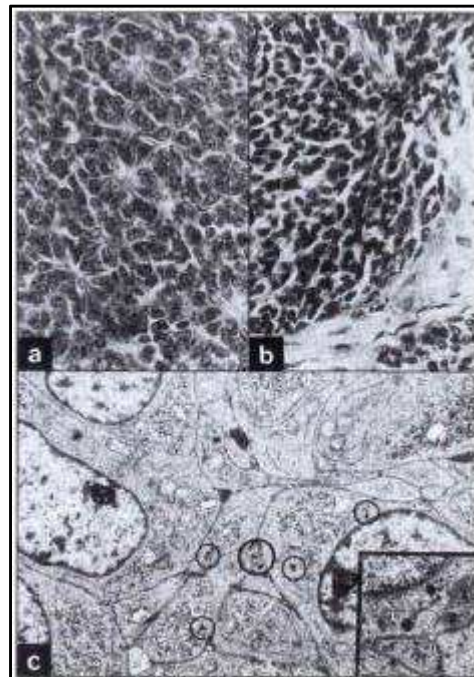


Fig. 11: microscopia óptica (a y b) y electrónica(c) PPNET (101). Destaca la presencia de rosetas de Homer-Wright.

El sarcoma de Ewing con diferenciación vascular es infrecuente, y se caracteriza por presentar áreas de diferenciación angioblástica, con células con citoplasma de mayor tamaño. Al igual que el *ES* convencional, no presenta marcadores de

diferenciación neuroectodérmica, pero si es positiva a CD99. Además, presenta positividad para marcadores mesenquimales, motivo por el cual no se descarta totalmente el carácter mesenquimal del ES.

Features	Ewing's Sarcoma, Typical	Ewing's Sarcoma, Atypical	Peripheral Neuroepithelioma
Light Microscopy			
Pattern	-	* +/- (Lobular)	+/- (Rosettes, rosettoïd, lobular)
Extracellular Matrix	-	+/-	+/-
Cell Size	Small	Small/large	Small/large
Cell Shape	Round	Round/oval	Round/oval
Cytoplasm	+	2+	2+
Nucleus	Round smooth	Round/oval	Round/oval
Mitoses	< 1-2/HPF	> 1-2/HPF	> 1-2/HPF
Electron Microscopy			
Cell Shape	Round smooth	Round/oval Irregular	Round/oval Irregular
Nuclear Shape	Round	Round/oval	Round/oval
Neurosecretory Granules	-	-	+
Organelles	+	2+	2+ to 3+
Filaments	-	+/-	+/-
Glycogen	+	+	+
Attachments	+	1+ to 2+	1+ to 2+
Basal Lamina	-	-	+/-
Immunocytochemistry			
NSE	-	+/-	+
S-100 Protein	-	+/-	+
NFTP	-	-	+/-
Vimentin	+	+	+
<p>* +/- - Positive in less than 10% of the cases</p> <p>Key: HPF = High-power field NSE = Neuron-Specific Enolase NFTP = Neurofilament triplet proteins</p>			

Fig. 12: características histológicas, inmunohistoquímicas y ultraestructurales de la familia Ewing (adaptado de Horowitz *et al.* 101).

3.6. DIAGNÓSTICO

3.6.1. Manifestaciones clínicas y analíticas

El síntoma más frecuente (prácticamente en la totalidad de los casos) y precoz es el dolor, de inicio insidioso y progresión posterior rápida, siendo el primer síntoma en un 90% de los casos. Característicamente presenta un ritmo de aparición intermitente, lo que puede retrasar la consulta del paciente y el diagnóstico^{8,98,101,106,164}. Otro factor que puede retrasar el diagnóstico es la localización pélvica, dado que la producción de síntomas requiere un mayor crecimiento de la masa tumoral, ocasionando síndromes de compresión vascular y/o de estructuras nobles, que dan lugar a la primera señal de alarma¹⁰¹. Habitualmente se acompañan de aumento de volumen y sensación de presencia de masa por parte del paciente en un 60-70%, con eritema o signos inflamatorios, masa de partes blandas, de consistencia elástica y crecimiento rápido, así como fiebre hasta en una cuarta parte de los casos^{8, 101, 106}. En estudio analítico se puede detectar leucocitosis y elevación de la VSG. Estos datos nos obligan a realizar el diagnóstico diferencial con procesos sépticos, como puede ser la osteomielitis u otras lesiones como el granuloma eosinofílico^{34, 101, 164, 187}. Otros hallazgos clínicos posible son el aumento de la LDH y anemia. En ocasiones aparece síndrome tóxico, con pérdida de peso y anorexia¹⁰⁶.

3.6.2. Radiología simple

La radiología simple debe ser el primer estudio de imagen ante la sospecha de un *ES*. El *ES* presenta un patrón típico de osteolisis, característicamente permeativo, como corresponde a los sarcomas óseos de alto grado, agresivos, acompañado de reacción perióstica. También es posible observar un patrón lítico moteado y, en menor medida, geográfico. A pesar de no presentar mineralización (ya que el *ES* no produce matriz), es posible hallar hasta en un 40% componentes de esclerosis, especialmente en huesos planos. Esta esclerosis es consecuencia de la profusa formación ósea perióstica, y representa la reacción ósea a la infiltración por células tumorales, y no una tumoración ósea en sí, como en el caso del osteosarcoma^{88, 98, 106}.

Por lo que a la reacción perióstica se refiere, la más característica es la neoformación perióstica en capas tipo “piel de cebolla”, típica pero no exclusiva^{106,151,208}. Menos frecuente es la reacción con aspecto “en rayos de sol naciente” o “cepillo”. También es característico la presencia de una gran masa de partes blandas, que en ocasiones comprime la cortical ósea produciendo una erosión en forma de “platillo”. Durante años se consideró esta imagen como patognomónica del *ES*, pero se han comunicado casos en los que este signo aparece también en otros tumores e incluso en osteomielitis. Sin embargo, la presencia de patrón permeativo con gran masa de partes blandas y lesión “en platillo” es altamente sugestiva de *ES*. En muchos casos, la lesión ósea es imperceptible, apreciándose sólo la gran masa de partes blandas⁸⁸.

La localización de la lesión radiológica suele ser a nivel diafisario o diafisometafisario e intramedular¹⁵¹. Sin embargo, hay variantes descritas a nivel perióstico^{19,118}. Es muy infrecuente el hallazgo de *skip metástasis* a nivel

radiológico^{88,208}, pero se ha de recordar que hasta un 10% de los ES se presentan con micrometástasis óseas, detectables por otros medios diagnósticos, tanto técnicas de imagen como estudios citológicos^{1, 11, 70, 101}.

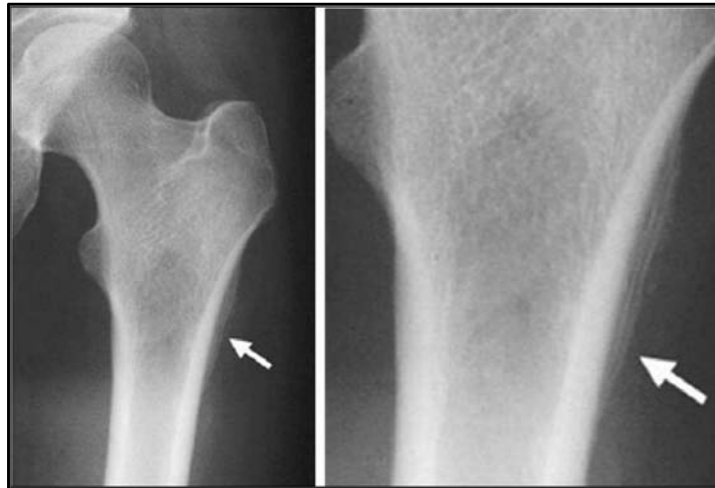


Fig. 13: radiografía simple de ES en fémur proximal (izquierda) y ampliación detalle (derecha). Destaca la presencia de reacción perióstica en “capas de cebolla” (flecha) (106).

3.6.3. Resonancia magnética (RMN)

El estudio con RMN se ha convertido en determinante tanto para el diagnóstico inicial como el seguimiento y planificación terapéutica. Es esencial para determinar la extensión intramedular del tumor, así como para el estudio de la extensión extraósea y partes blandas^{41, 70, 101, 106, 122, 151}. Esto es de gran importancia a la hora de planificar el tratamiento quirúrgico, ya que nos determinará los límites tumorales y los márgenes de resección. La RMN puede ayudar a definir la extensión a través de placa fisaria en niños o la afectación intraarticular, dato de vital importancia a la hora de decidir el manejo local quirúrgico^{106, 122, 148, 151}.

Las imágenes potenciadas en T1 presentan intensidades bajas o intermedias, mientras que en T2 las lesiones se presentan como hiperintensas. Las regiones de

necrosis presentan menor intensidad. Las imágenes tras la administración de contraste de gadolinio (GD-DTPA) se muestran como hiperintensas en T1. La hipercaptación sólo se produce en áreas celulares, lo que permite diferenciar tumor de edema perilesional^{106, 148, 151}. Las imágenes potenciadas en T1 y las secuencias STIR (*short tau inversión recovery*) se utilizan para evaluarla extensión del tumor y la presencia de *skip* metástasis. Las imágenes potenciadas en T2 con saturación grasa y las secuencias STIR permiten determinar la relación del tumor con los tejidos blandos adyacentes. Las secuencias potenciadas en T1 con saturación grasa tras la administración de contraste GD-DTPA son útiles para determinarlas zonas de necrosis tumoral. Las secuencias potenciadas en T1 son las más específicas y las secuencias T2 y STIR las más sensibles para la determinación de extensión tumoral local¹⁵¹.

En cuanto a la determinación de la afectación intraarticular, el estudio por RMN resulta de gran sensibilidad, pero tiene poca especificidad, lo que sumado a las imágenes correspondientes a cambios inflamatorios peritumorales, supone la presencia de un gran número de falsos positivos. Esto condiciona el tratamiento quirúrgico, llegando a suponer la realización de resecciones radicales innecesarias¹⁵¹.

Además de la extensión intraósea y la afectación intraarticular o transfisaria, la afectación extraósea, ya sea como infiltración de musculatura vecina o como invasión de estructuras nobles neurovasculares próximas, también es de vital importancia a la hora de planificar el tratamiento quirúrgico^{106, 151}. La utilización de angioRMN resulta muy útil para determinar la infiltración de vasos cercanos¹²².

Además de ser de gran ayuda para el diagnóstico y la planificación terapéutica, la RMN también es de utilidad para realizar el seguimiento, tanto en el estudio de la respuesta al tratamiento quimioterápico (necrosis tumoral, disminución angiogénesis

tumoral) como en la detección de complicaciones locales, tal como recidiva o infección, aunque existen técnicas que nos pueden proporcionar mayor información al respecto^{1, 11, 106, 122, 151}.

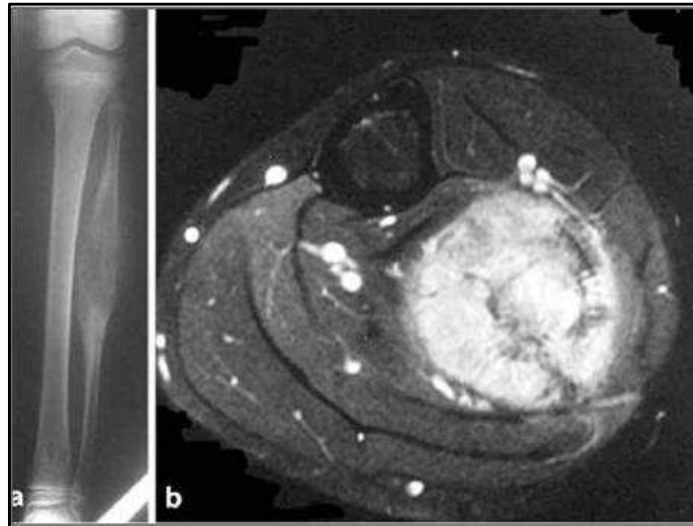


Fig. 14: radiografía simple de ES en peroné mediodiafisario (a) y resonancia magnética (b). Destaca la presencia de gran masa de partes blandas y afectación endomedular objetivable en secuencia T2 con supresión grasa (151).

3.6.4. Otros estudios diagnósticos de imagen

La tomografía computerizada (TC) también proporciona información importante de cara al diagnóstico y a la planificación terapéutica. El patrón de destrucción ósea presente y los valores de atenuación (UI *Hounsfield*) proporcionan información sobre la extensión intramedular incluso sobre la delimitación extraósea, especialmente en localizaciones como pelvis. A pesar de ello, no supera al nivel de información que la RMN proporciona en este campo. La TC tiene especial utilidad en el estadiaje y detección de metástasis, ya sea en el momento del diagnóstico como en el seguimiento posterior. La TC torácica es básica para la detección de diseminación

pulmonar, que llega a ser del 20-30% en el momento del diagnóstico. Es por esto que una vez establecido el diagnóstico de *ES*, está indicada la realización de TC pulmonar para la detección de metástasis y definición del estadiaje^{70, 101, 151}. Por otro lado, la TC puede resultar útil si se utiliza como guía a la hora de realizar biopsias percutáneas^{100,230}. En este campo, cabe mencionar la utilización de ecografía como ayuda a la hora de realizar biopsia percutáneas de la masa de partes blandas acompañante. La ecografía se puede realizar como complemento a la biopsia ósea y también puede resultar útil en el diagnóstico de complicaciones locales, tales como abscesos o colecciones postquirúrgicas^{20, 70, 100}.

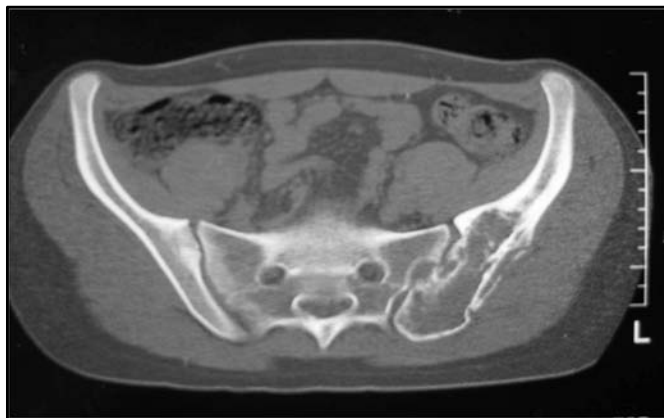


Fig. 15: tomografía axial computarizada (TAC) de sarcoma de Ewing de localización pélvica, en íliaco, a nivel de la articulación sacroilíaca izquierda.

En el estudio mediante gammagrafía ósea (GGO), el *ES* presenta hipercaptación con metileno difosfonato de Tecnecio 99 (^{m99}TC-MDP). La utilización de citrato de Galio 67 (citrato Ga⁶⁷) ayuda a identificar la extensión del tumor a partes blandas. Otro radiofármaco empleado es el Talio 201, con captación variable. Estos hallazgos son bastante inespecíficos pero son de gran ayuda a la hora de identificar metástasis óseas

a distancia son las segundas en frecuencia (25%) después de las pulmonares (50%)^{106,151}. También se utiliza para determinación de *skip* metástasis y en el seguimiento post-tratamiento, siendo útil en la determinación de la respuesta a la quimioterapia y en la detección de recidiva; en aquellos tumores en los que haya captación con Talio 201 inicialmente, la utilización de este radiofármaco nos puede ayudar a determinar la aparición recidiva tumoral de manera precoz¹⁵¹.

El estudio de la actividad tumoral y la eficacia del tratamiento también pueden ser valoradas mediante técnicas de estudio de actividad metabólica, combinada o no con técnicas de imagen como la tomografía computerizada (TC). Un claro ejemplo es la tomografía de emisión de positrones (PET) asociada a 2-(F-18)-fluoro-2-deoxi-D-glucosa (FDG) y combinada con técnicas de TC (FDG-PET/CT o SPECT/CT). Tanto en el estudio de la respuesta al tratamiento quimioterápico, como en la detección de recidivas, locales o a distancia, el FDG-PET es de utilidad^{1,11,34,106,151}.

3.6.5. Biopsia

Para llegar al diagnóstico definitivo de *ES*, la realización de biopsia y el estudio de las muestras obtenidas por parte de anatomía patológica son básicos. Los datos obtenidos no deben ser analizados de manera aislada sino que deben ser correlacionados con los datos obtenidos mediante estudios de imagen. El diagnóstico y tratamiento del *ES* supone un ejercicio multidisciplinar en el que radiólogos, patólogos, clínicos y cirujanos intervienen con estrecha colaboración. Hoy en día, las técnicas cerradas de biopsia, mínimamente invasivas, son las de elección, siendo utilizadas las técnicas abiertas como segunda opción o en el caso que la biopsia cerrada no sea concluyente⁷⁰.

Las técnicas mínimamente invasivas permiten la obtención de muestras lo suficientemente grandes para el estudio histológico con mínimo abordaje, disminuyendo el daño al paciente e interfiriendo lo mínimo de cara al tratamiento quirúrgico definitivo. Ciertos autores defienden técnicas como la punción aspiración con aguja fina (PAAF) y el estudio citológico como suficientes para llegar al diagnóstico definitivo, siempre que se combine con técnicas de estudio genético asociadas a detección de translocación específica⁴¹. Sin embargo, la gran mayoría de autores consideran más recomendable realizar la obtención de muestras histológicas completas, no sólo material celular aislado, permitiendo el estudio completo de la estructura histológica. La PAAF se reservaría para casos ya diagnosticados en la evaluación de masas de partes blandas compatibles con metástasis a distancia¹⁰¹. Los sistemas de biopsia ósea percutánea más usados se basan en la utilización de trefinas, que permiten la obtención de cilindros de material óseo de aproximadamente 0.1 a 0.5 cm de diámetro, tamaño suficiente para el estudio completo anatomopatológico. Ejemplos de instrumental comercializado para biopsia percutánea ósea son el trocar de Laredo-Bard® o el sistemas Ostycut®. La obtención de la muestra suele apoyarse en el empleo de radioescopia intraoperatoria, consiguiendo tasas de precisión del 95-100% según series^{18,61}. En localizaciones profundas o de difícil abordaje, por ejemplo pelvis, es útil el empleo de TC para localización de lesiones y zonas de punción-biopsia^{100,230}.

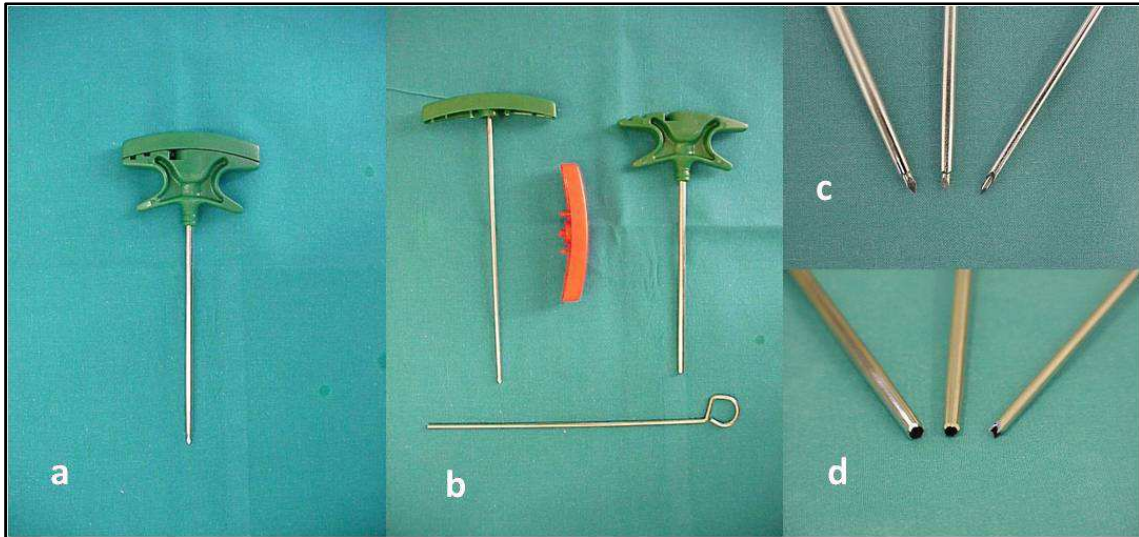


Fig. 16: sistema de trefina para biopsia ósea percutánea (a). Detalle de sistema de trefina por piezas (b):consta de un trocar canulado con borde cortante, que puede ser liso o dentado, a través del cual se introduce un punzón que permite el paso por partes blandas en una única dirección y la introducción inicial (primera cortical) del sistema en el segmento óseo. También consta de una varilla de borde romo que permite la extracción del cilindro óseo, una vez obtenido y fuera del paciente. Detalle de borde de trocar con punzón en diferentes trefinas (c), así como bordes una vez retirado punzón. El borde presenta un filo cortante, que puede ser dentado, lo que permite una mayor sujeción al hueso, facilitando la entrada y la obtención de muestra en forma de cilindro, manteniendo la arquitectura tisular.

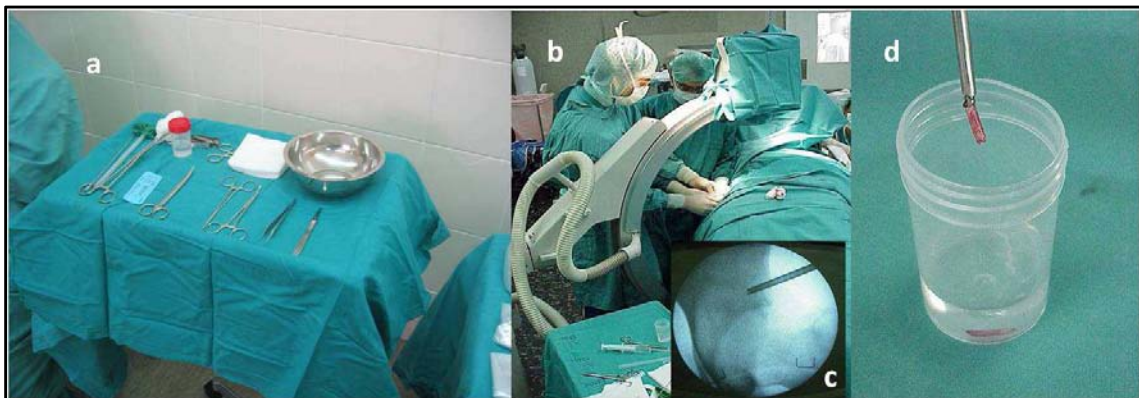


Fig. 17: imagen intraoperatoria de material quirúrgico utilizado en biopsia trefina (a). Imagen de acto quirúrgico de biopsia trefina en lesión supra-acetabular (b), en la que se utiliza radioescopia intraoperatoria para localización y punción de la lesión (c). Una vez obtenida la muestra, se utiliza la varilla para empujar el cilindro óseo y extraerlo del trocar.

También es posible la obtención de muestras de partes blandas en forma de cilindros de tejido; hemos de recordar que en el *ES*, la masa de partes blandas puede suponer la principal masa tumoral. Se pueden obtener mediante sistemas de guillotina, como por ejemplo el Trucut[®], consiguiendo muestras de tejido completo de 1 mm de diámetro y 20 de longitud^{61, 230}.

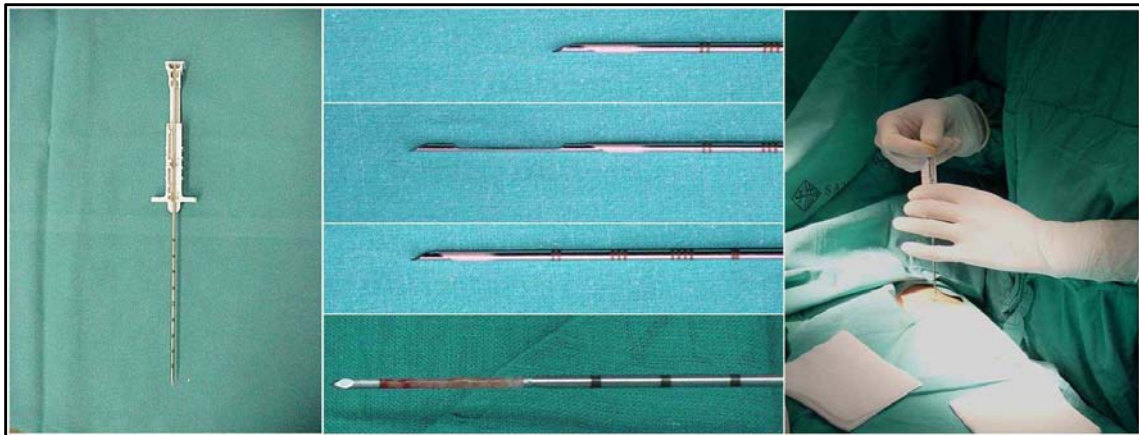


Fig. 18: sistema de biopsia percutánea de partes blandas Trucut[®] (izquierda). Detalle de Trucut[®] (centro); se aprecia el sistema en forma de estilete-guillotina, que se introduce en la región tumoral, se abre y cierra, obteniendo un cilindro de material histológico completo de 20 mm y 1mm de diámetro. Imagen intraoperatoria (derecha) de procedimiento de obtención de biopsia mediante Trucut[®].

En la obtención de muestras de partes blandas de localización más superficial, la ecografía puede ayudar a localizar con mayor precisión las lesiones a biopsiar²³⁰. Las técnicas de biopsia percutáneo se utilizan exclusivamente para establecer el diagnóstico local, también se puede utilizar en el seguimiento y valoración de la evolución tras el tratamiento, para el estudio de la respuesta histológica tras la quimioterapia en tumores no abordables quirúrgicamente; también se utiliza en el estudio de recidiva local.

Las técnicas abiertas se reservan en aquellos casos en los que las técnicas cerradas no proporcionan la información necesaria, aunque el desarrollo de lastécnicas

percutáneas permiten obtener un diagnóstico histológico en un 80-95% de los caso en un primer intento, llegando a un 100% en un segundo intento de biopsia percutánea, según series^{61, 100, 230}. ES muy importante que la punción se realice sobre zonas de amplia celularidad, evitando regiones hemorrágicas, necróticas, quísticas o áreas reactivas periféricas. La biopsia excisional se reserva para tumores de pequeño tamaño (<2cm.), lo cual es muy infrecuente en *ES*. La biopsia incisional, técnica abierta más frecuente en *ES*, debe realizarse con cierto grado de previsión de cara al abordaje definitivo del tumor. La cicatriz debe ser incluida en la incisión definitiva, por lo que puede condicionarla. A la hora de realizar la biopsia, se recomiendan incisiones longitudinales en extremidades, ya que su inclusión en la herida quirúrgica de la cirugía definitiva mediante incisión “en huso” o fusiforme resulta menos lesiva que en el caso de incisiones transversas^{34,143}. Es importante planificar correctamente la biopsia, ya que su realización puede afectar el manejo terapéutico posterior y el pronóstico. Mankin describe hasta un 18 % de error en el diagnóstico de tumores óseos biopsiados, por técnicas abiertas principalmente, siendo el 82% de estos errores por biopsias realizadas en centros no especializados en cirugía ortopédica oncológica. La frecuencia de error descrita en el *ES* es de 6.7%¹⁴¹. En una revisión posterior, describe una incidencia de problemas significativos en el manejo terapéutico del paciente debido al uso de técnicas inapropiadas de biopsia del 17%. La realización inadecuada de la biopsia supuso un factor negativo para el pronóstico del 8.5%, suponiendo la amputación del miembro en un 4%¹⁴². Para evitar el condicionamiento del tratamiento quirúrgico definitivo, es recomendable que la biopsia incisional sea realizada por un cirujano experto, siendo preferible que se trate del mismo equipo encargado de la cirugía posterior. Esto también es extrapolable a la realización de biopsias

percutáneas; grupos de estudio específicos como la E.S.M.O. (*European Society for Medical Oncology*) recomiendan que sea el propio cirujano encargado del tratamiento definitivo, en centros con experiencia en cirugía tumoral, el encargado de realizar la biopsia, o en todo caso, los miembros del equipo multidisciplinar (cirujanos, radiólogos, etc....) responsable^{70, 101, 106, 230}. Entre el 52% y el 56% de todas las biopsias de tumores óseos y/o de partes blandas son realizadas en centros especializados en cirugía ortopédica oncológica, centros que asumirán el tratamiento quirúrgico posterior^{141,142}. La tendencia actual en la realización de biopsia en centros especializados va en aumento, con el objetivo de minimizar complicaciones. Los errores de diagnóstico y, por consiguiente, el inadecuado tratamiento, ocurren con el doble de frecuencia cuando la biopsia está realizada en un centro comunitario respecto a un centro ortopédico oncológico¹⁴¹.

Otro dato importante a destacar en este apartado es el envío de muestras a Microbiología, de cara al diagnóstico diferencial con osteomielitis¹⁴². Por último, cabe recordar la utilidad de otros estudios histológicos que permiten establecer el pronóstico y estadiaje de la lesión, pudiendo decidir un tratamiento más adecuado: la biopsia y aspirado de médula ósea se utiliza en el *screening* inicial para determinar la presencia de micrometástasis. Hasta el 10% de los pacientes diagnosticados de *ES* pueden presentar afectación en médula ósea. La determinación de la translocación específica mediante técnicas de amplificación del ADN celular (reacción de la transcriptasa inversa-reacción de cadena de polimerasa, *RT-PCR*) permitirá establecer si la lesión está diseminada o no^{34, 70, 101, 106, 151}.

3.7. ESTADIAJE

Para determinar el pronóstico y el tratamiento más adecuado para cada paciente, el estadiaje de la lesión resulta fundamental. Consiste en definir sus características locales y la capacidad de diseminación a otros tejidos, lo que se correlaciona con el pronóstico y determinar la actitud terapéutica a seguir⁶⁹. Los sistemas de estadiaje más empleados son los propuestos por Enneking (fig.17) y la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* (fig.18)^{69, 106, 208}. El primero se basa en el grado histológico del tumor, la localización en cuanto a compartimentos (a nivel óseo significaría la afectación exclusiva intraósea o la afectación extraósea) y la presencia de metástasis, ya sea a distancia o en nódulos linfáticos regionales^{69, 106}. El segundo se basa en el grado histológico, localización intraósea o sobrepasando cortical, la presencia de nódulos linfáticos regionales y la presencia de metástasis a distancia^{106,208}. El *ES* es considerado un tumor de alto grado, por lo que para ambos estadijes supone estar situado en un estadio II (no existe en estadio I para *ES*). Como ya se ha comentado anteriormente, el *ES* se acompaña habitualmente de masa de partes blandas, que ha sobrepasado la cortical y ha avanzado de manera extraósea, por lo que en ambos estadijes el *ES* suele suponer un estadio mínimo de IIB (afectación extraósea en el estadiaje según Enneking y afectación más allá de la cortical según la *AJCC*).

La presencia de metástasis es el punto más importante en el estadiaje. Permite definir al tumor como “localizado” o “diseminado”, siendo el pronóstico y la actitud terapéutica diferente en cada caso. El estadiaje *AJCC* incluye un subgrupo para tumores con diseminación a ganglios linfáticos regionales. El *ES* óseo, sin embargo,

presenta diseminación hematogena, pudiendo metastatizar pricipalmente a pulmón,a otros huesos y a médula ósea, siendo menos frecuentes los implantes linfáticos.

Una vez diagnosticado por histología el sarcoma de Ewing, se debe realizar el estadiaje de la lesión, para lo cual es necesario descartar o definir la diseminación a distancia. Para ello, es necesario el estudio tóraco mediante TC, que nos ayudará a determinar la presencia de metástasis pulmonares (las más frecuentes, un 50% del total de metástasis en ES) y la determinación de metástasis a óseas (aproximadamente un 25% del total de metástasis en ES), para lo cual el estudio mediante gammagrafía, y en los últimos tiempos el PET-TC o SPECT, es de gran utilidad. El aspirado de médula ósea nos ayudará a determinar la presencia de micrometástasis (que supone un 10-20% del total de metástasis detectables en el ES)^{34, 70, 101, 106, 151}.

Stage	Grade ^a	Site ^b	Metastasis ^c
IA	G ₁	T ₁	M ₀
IB	G ₁	T ₂	M ₀
IIA	G ₂	T ₁	M ₀
IIB	G ₂	T ₂	M ₀
III	G ₁ or G ₂	T ₁ or T ₂	M ₁

^aG₁ = Low grade; G₂ = high grade.
^bT₁ = Intracompartmental; T₂ = extracompartmental.
^cM₀ = No regional or distant metastasis; M₁ = regional or distal metastasis.

Fig. 19: Sistema de estadiaje de sarcomas óseos según Enneking (208)

Stage	Grade ^a	Primary tumor ^b	Metastasis in regional lymph nodes ^c	Distant metastasis ^d
IA	G ₁ or G ₂	T ₁	N ₀	M ₀
IB	G ₁ or G ₂	T ₂	N ₀	M ₀
IIA	G ₃ or G ₄	T ₁	N ₀	M ₀
IIB	G ₃ or G ₄	T ₂	N ₀	M ₀
III	Not defined			
IVA	Any G	Any T	N ₁	M ₀
IVB	Any G	Any T	Any N	M ₁

^aG₁ = Well differentiated; G₂ = moderately differentiated; G₃ = poorly differentiated; G₄ = undifferentiated. Ewing's sarcoma and malignant lymphoma are graded as G₄.
^bT₁ = Tumor confined within the cortex; T₂ = tumor extends beyond the cortex.
^cN₀ = No metastasis in regional lymph nodes; N₁ = metastasis in regional lymph nodes.
^dM₀ = No distant metastasis; M₁ = distant metastasis.

Fig.20: Sistema de estadiaje de sarcomas óseos según la American Joint Comitte for Cancer (AJCC) (208)

3.8. TRATAMIENTO

El manejo terapéutico del *ES* se basa en tres herramientas principales: la quimioterapia (QT), la radioterapia (RT) y la cirugía (IQ). La función de la quimioterapia es el control sistémico, evitando la progresión de la enfermedad diseminada microscópica, por lo que su objetivo principal es conseguir la supervivencia del individuo^{10, 101, 223}. Tanto la cirugía como la radioterapia se utilizan para el control local, siendo su objetivo principal evitar la recidiva y/o progresión local del tumor^{136, 232}. Las tres modalidades de tratamiento no son excluyentes, todo lo contrario; se trata de técnicas que se complementan entre ellas, colaborando una técnica destinada a una función determinada con otra técnica, mejorando así el resultado: de la misma manera que la quimioterapia consigue controlar la diseminación a distancia, también mejora el control local reduciendo el tamaño tumoral^{101, 108, 136, 234}. Igualmente, el control local llevado a cabo por la cirugía y/o radioterapia va a colaborar a evitar la diseminación de células malignas, como también la irradiación del lecho quirúrgico asociada a una resección tumoral incompleta puede ayudar a disminuir la posibilidad de recidiva¹⁰¹.

Al igual que en el proceso diagnóstico el tratamiento del *ES* supone un ejercicio de colaboración entre diferentes profesionales (cirujanos, oncólogos, radioterapeutas, etc.). Los resultados en el tratamiento van a ser superiores si este es de tipo multidisciplinar^{1, 162, 176}.

3.8.1. Quimioterapia

A inicios y mediados de los sesenta se desarrollan los primeros ensayos en los que se emplean fármacos quimioterápicos, utilizando inicialmente un solo fármaco en régimen de adyuvancia tras el tratamiento local^{8, 101, 108, 136, 164}. Autores como Sutow, Pinkel o Sullivan obtienen mejores resultados, respecto al manejo exclusivo local, con la utilización de ciclofosfamida^{34, 106, 108, 111}. Posteriormente, Hustu *et al*, del *St. Jude Children's Research Hospital*, Johnson y Pomeroy, del *National Cancer Institute (NCI)* publican los primeros resultados en los que se demuestra el potencial de curación del sarcoma de Ewing mediante quimioterapia con la combinación de fármacos: ciclofosfamida y vincristina, en ambos estudios, además de actinomicina –D en una de las ramas del ensayo del *NCI*^{34, 101, 106, 108, 164}.

Ya en los setenta, el grupo del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* de New York, con Gerald Rosen a la cabeza, ensaya en 12 pacientes la asociación de radioterapia en la totalidad del hueso afectado con la combinación en régimen de adyuvancia de cuatro fármacos: vincristina (V), actinomicina-D (A), ciclofosfamida (C) y doxorubicina (D); es el denominado protocolo T-2 de Rosen (VACD). Ante los excelentes resultados iniciales, este protocolo se aplica a ocho pacientes más, consiguiendo una supervivencia libre de evento a cinco años del 75% en este grupo de pacientes tratados entre 1970 y 1978^{34, 106, 108, 164, 192, 193}. La pauta de tratamiento VACD se convierte en ese momento en la referencia de tratamiento del sarcoma de Ewing, siendo aplicado en ensayos posteriores³⁴. Por lo que al mecanismo de actuación se refiere, la vincristina actúa provocando el secuestro de la metafase, la actinomicina-D es un antimetabolito que inhibe la síntesis de RNA (transcripción del DNA nuclear), la ciclofosfamida es de un agente alquilante que se activa por hidroxilación hepática,

mientras que la doxorubicina (también denominada por su nombre comercial: Adriamicina) actúa sobre la Topoisomerasa-II, inhibiéndola²³⁴.

Los resultados iniciales satisfactorios de la combinación de 4 fármacos dieron lugar a la creación del primer gran programa de cooperación para el estudio del sarcoma de Ewing en EEUU. El primer gran ensayo intergrupar fue el denominado *IESS (Integroup Ewing's Sarcoma Study)*, llevado a cabo entre el 1973 y el 1978 por los grupos del *Children's Cancer Study Group- CCSG*, el *Southwest Oncology Group* y el *Cancer and Leukemia Group*, con un total de 342 pacientes^{10, 34, 101, 164, 165}. La estructura del estudio lo conformaban 3 grupos: un primer grupo tratado con 3 fármacos (VAC), otro grupo tratado con la misma combinación al que se añadía la irradiación pulmonar, y un tercer grupo en el que se combinaban 4 fármacos (VACD). Los resultados con la cuádruple terapia resultaron ser superiores de manera significativa^{10,34,101,106,108,136,164,165,211,234}.

Con los resultados del IESS-I no sólo se objetivó la superioridad de la pauta VACD, sino también que la intensificación del tratamiento podía mejorar la supervivencia. El tratamiento en intervalos de 3 semanas entre sesiones también fue superior respecto al de 6 semanas^{101,165}. Esta fue la base para el desarrollo del IESS-II, llevado a cabo entre 1978 y 1982, con una muestra a estudio de 214 pacientes divididos en dos grupos: un primer grupo en el que se realizaba la pauta VACD a dosis moderadas y de manera continua; y un segundo en el que se realiza la misma pauta, pero a altas dosis administradas de manera intermitente^{10,34,43,101,106,108,136,234}. Los pacientes con tumores pélvicos, que en el IESS-I resultó ser un factor de mal pronóstico, recibieron dosis altas intermitentes^{10,43,101}. La supervivencia libre de recaída en el segundo grupo fue

superior, por lo que la intensificación de dosis con citorreducción agresiva resultaba beneficiosa^{10,34,43,101,106,211}.

Los ensayos con cuatro fármacos también se extendieron en Europa, creándose diferentes grupos de estudio con poblaciones amplias. En Reino Unido, el grupo *UKCCSG/MRC (United Kingdom Children's Cancer Study Group/Medical Research Council)* desarrolla entre 1977 y 1986 el protocolo ET-1, con 142 pacientes, en el que se administra la pauta VACD con buenos resultados^{34,54,108}. En Centroeuropa, el grupo alemán *POGH (Gesellschaft für Padiatrische Onkologie und Hamatologie)* lidera la creación del grupo de estudio *CESS (Cooperative Ewing's Sarcoma Studies)*, que desarrolla, en colaboración con los grupos nacionales de Austria, Países Bajos y Suiza, el protocolo CESS-81, con un total de 183 pacientes, a los que se les administra la pauta VACD entre 1981 y 1985^{34,54,64,106,108}. En este protocolo, el régimen consistía en neoadyuvancia, recibiendo los pacientes 2 ciclos previos al tratamiento local, y otros dos posteriormente. En cada ciclo se recibían 3 sesiones, separadas 3 semanas entre sí, por lo que cada ciclo duraba de 9 semanas, y el tratamiento 36 semanas en total^{64,204}.

A partir de los años ochenta, el uso de VACD neoadyuvante se extiende en todos los protocolos de tratamiento del sarcoma de Ewing⁸. El grupo italiano del *Istituto Ortopedico Rizzoli* de Bolonia, liderado por Gaetano Bacci, había ensayado en los setenta pautas VAC y VACD, obteniendo mejores resultados con la segunda. A partir de 1978, las lesiones pélvicas son tratadas con pauta VACD previa al manejo local, con el objetivo de reducir la masa tumoral, obteniendo buenos resultados en supervivencia libre de enfermedad²⁹. Con el aumento de la práctica quirúrgica a partir de los ochenta, la introducción de pautas neoadyuvantes permitieron una reducción de la masa y un mejor control local, utilizando regímenes de neoadyuvancia de manera

sistemática a partir de entonces^{8, 21, 22, 24, 28}. Las pautas neoadyuvantes consisten en una primera fase de inducción, en la que se lleva a cabo la citorreducción del tumor, y una segunda fase, posterior al manejo local, llamada de consolidación, cuyo objetivo es erradicar la enfermedad residual¹⁰⁸. En la fase de inducción no sólo se produce la reducción de la masa local, sino también el control de la enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico, ya sea macro o microscópica²²³.

Tras el éxito de la cuádruple terapia conseguida en los diferentes estudios intergrupales, con supervivencias globales del 60% en tumores localizados, se realizan diferentes protocolos que ensayan la adición de más fármacos. A nivel nacional, el grupo del Hospital Ramón y Cajal de Madrid ensaya entre 1980 y 1985 pautas VACD a las que se añade methrotexate y bleomicina, obteniendo una supervivencia actuarial libre de enfermedad de 64% a 58 meses. El protocolo consta de 5 ciclos, uno de ellos pre-tratamiento local, separados 6 semanas¹³⁶. Moschovi utiliza pautas consistentes en 5 o 6 sesiones preoperatorias de VDC a las que añade cisplatino, cada 3 semanas, seguidas de 12 sesiones VAC. Con esta pauta obtiene una respuesta local del 95-100% en los 18 pacientes tratados¹⁵³. El propio Rosen añade en 1975 a VACD methrotexate, bleomicina y BCNU (carmustina), estableciendo la fase de inducción del protocolo T-6, que tras tratamiento local, se continua con una fase de mantenimiento idéntica a T-2. Posteriormente, en el protocolo T-9 se retiraría el BCNU^{34,192,241}. Pero no es hasta la introducción de la ifosfamida y etopósido hasta que no se consigue otro salto cuantitativo en la supervivencia obtenida.

La introducción de ifosfamida (I) con o sin etopósido (E) se había ensayado durante el inicio de la década de los ochenta en tumores recidivados, con relativa buena respuesta^{28,90}. En Reino Unido se sustituye la ciclofosfamida por la ifosfamida

en el protocolo ET-2 utilizado entre 1987 y 1993, con aumento de la supervivencia respecto al anterior estudio^{28,34,54,108}. El grupo centroeuropeo CESS desarrolla el protocolo CESS-86 entre los años 1986 y 1992, sustituyendo ciclofosfamida por ifosfamida en los pacientes de alto riesgo según el estudio previo CESS-81, es decir, aquellos tumores de volumen igual o superior a 100 ml o de localización axial (354 pacientes). Los tumores de tamaño inferior a 100 ml en extremidades (39 pacientes) se mantuvieron con la pauta la pauta VACD^{34,54,64,106,108,174,204}. En el ensayo CESS-86, el tratamiento local se realiza más precozmente, tras el primer curso de quimioterapia, ya sea VACD o VAID. Tras la cirugía y/o radioterapia, se realizan 3 ciclos más hasta completar los cuatro. Cada ciclo se compone de tres sesiones, separadas entre sí 3 semanas, hasta completar un total de 36 semanas como duración total del tratamiento^{64, 204, 174}. La supervivencia libre de evento obtenida en los pacientes de alto riesgo de recidiva, que habían recibido protocolo VAID, era equivalente a la de aquellos de bajo riesgo, que habían sido tratados con protocolo VACD, de lo que se desprendía el beneficio obtenido por la introducción de la ifosfamida^{54, 101, 34, 174}.

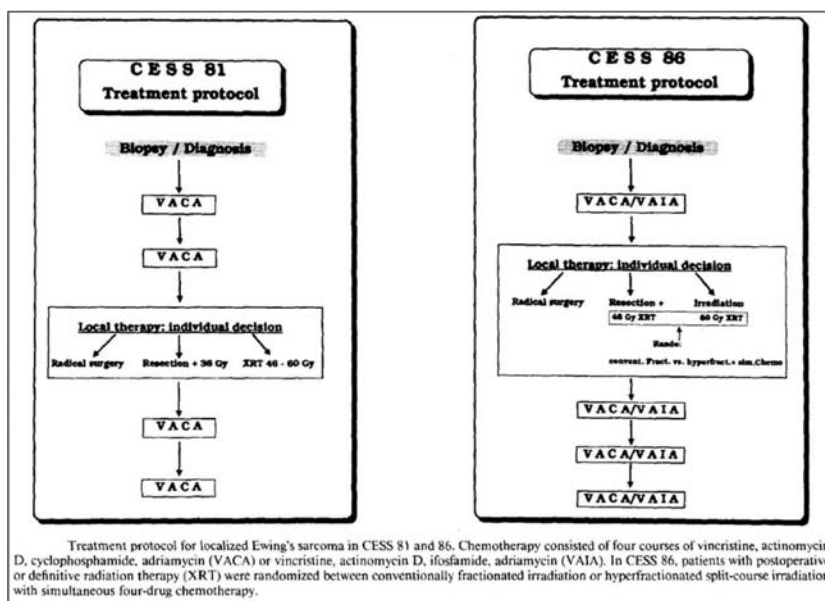


Fig. 21: esquema de tratamiento de los protocolos centroeuropeos Cess-81 y CESS-86 (modificado de 64)

Los grupos centroeuropeo y de Reino Unido compartían características comunes. En ambos se había introducido la ifosfamida dentro de sus pautas, se realizaba quimioterapia neoadyuvante y se realizaba tratamiento local con cirugía y/o radioterapia⁵⁴. Ambos grupos unieron sus esfuerzos en el denominado *EICESS (European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study)*, aumentando el número de ES incluidos en las series^{54, 108, 175, 204}. En un estudio retrospectivo de 975 pacientes incluidos en el ET-1, ET-2, CESS-81 y CESS-86 se observó que los casos tratados antes del año 1986, es decir, con protocolos CESS-86 y ET-2, presentaban mejor pronóstico. Estos protocolos introdujeron la ifosfamida en sus pautas, aunque posiblemente otros

Summary of Studies			
Study	Study Period	Chemotherapy	No. of Patients*
ET-1	1977-1986	VACA	142
CESS-81	1981-1985	VACA	183
CESS-86	1986-1992	VAIA	354
ET-2	1987-1993	VACA†	39
		VAIA	257

Abbreviations: VACA, vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, and actinomycin D; VAIA, vincristine, doxorubicin, ifosfamide, and actinomycin D.
 *Including nonprotocol patients.
 †Small (< 100 mL) nonaxial tumors.

Fig. 22: cuadro resumen de protocolos de tratamiento en estudios CESS 81- 86 y (54).

factores también influyeron en la mejoría del pronóstico, como el perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas y radioterápicas, y el progreso en los métodos diagnósticos^{54,204}.

En Estados Unidos, ante los prometedores resultados obtenidos con la adición de ifosfamida y etopósido en recaídas tumorales, los grupos *CCG (Children's Cancer Group)* y *POG (Pediatric Oncology Group)*, coordinados por Grier, realizaron el ensayo intergrupar *CCG-POGINT0091 (CCG-7881/ POG-8850)* entre 1988 y 1992, en el que se introduce de manera randomizada la ifosfamida y el etopósido⁹⁰. El grupo experimental seguía una pauta VACD, a la que se añadía IE, mientras que el estándar seguía pauta VACD. Se observó que los pacientes que siguieron la pauta experimental presentaron una mayor supervivencia respecto a la pauta estándar en tumores

localizados (estadíos IIIA y IIB), siendo especialmente notable los resultados en localización pélvica. En los tumores diseminados, sin embargo, no se apreciaron diferencias significativas^{10, 28, 34, 86, 89, 90, 106, 108, 111, 234}.

Retornando a Europa, en 1992 se inicia el ensayo EICESS-92, que se completó en 1999^{34, 108, 175, 204}. Este ensayo estaba compuesto por dos ramas de estudio diferentes: por un lado se evaluó la respuesta en pacientes de bajo riesgo (155 individuos con tumores localizados de menos de 100 ml. de volumen) a los que se les administró 4 sesiones (un ciclo completo y una sesión del segundo ciclo) de pauta VAID, seguidas de tratamiento local, y posteriormente 10 sesiones más (completando los 4 ciclos) de pauta VAID o VACD (76 y 79 pacientes respectivamente), siendo la distribución aleatoria. La otra rama del estudio la componían 492 pacientes de alto riesgo (tumores diseminados o localizados de volumen igual o superior a 100 ml) a los que se administró 4 sesiones de pauta VAID o EVAID como inducción (240 y 252 respectivamente), seguidas de tratamiento local (si la respuesta a la inducción era favorable) y 10 sesiones en régimen de consolidación con la misma pauta que el de inducción, lo cual había sido aleatorizado previamente. Las sesiones se realizaban cada 3 semanas, completando un total de 36 semanas^{175,204}. Los objetivos principales del ensayo eran, por un lado, testar la sustitución de ifosfamida por ciclofosfamida en pacientes de bajo riesgo, y por otro, estudiar el efecto que suponía la adición de etopósido en pacientes de alto riesgo. En el grupo de bajo riesgo, las supervivencias en la pauta VAID durante la fase de consolidación fueron superiores a la VACD, aunque no de manera estadísticamente significativa; sin embargo, el grupo que había recibido VACD presentaba, de manera significativa, mayor tasa de efectos secundarios a la mielotoxicidad y de mucositis oral. En el grupo de alto riesgo, sucedió lo mismo con las

supervivencias, no habiendo diferencias significativas. Se postula la posibilidad que los resultados obtenidos por Grier puedan ser debidos en mayor proporción por el efecto de la ifosfamida que por el del etopósido¹⁷⁵. La ifosfamida resultó ser menos tóxica que la ciclofosfamida, especialmente en lo que respecta a neutropenia y trombocitopenia. La utilización de etopósido también se asoció a mayor mielotoxicidad. Estas situaciones fueron tratadas mediante factores de estimulación de colonias (GM-CSF)^{101,175}.

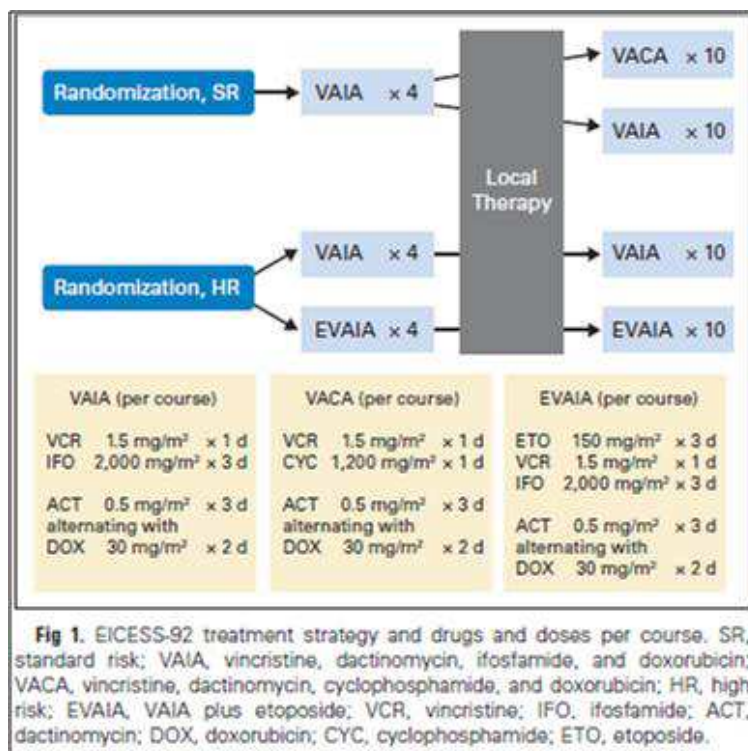


Fig.23: esquema de tratamiento en estudio EICESS-92 con dosificación según fármaco y ciclo (modificado de 175)

Los resultados de otros estudios europeos originaron controversia por lo que al uso de ifosfamida se refiere. El grupo francés *FSPO (French Society of Pediatric Oncology)* no objetivó una mejor supervivencia con la sustitución de ifosfamida por etopósido¹⁰¹. Bacci ensayó la adición de etopósido e ifosfamida a la pauta VACD, sin

mejorar los resultados en cuanto a supervivencia, pero sí en cuanto control local²⁸. A pesar de no mejorar significativamente la supervivencia, el resultado local y a menor toxicidad que proporciona la ifosfamida ha propiciado el uso de esta en posteriores protocolos nacionales en Italia (SE 91-CNR: pauta VACDI en inducción, 3 sesiones, tratamiento local a las 9 semanas y pauta VACDIE en consolidación 10 sesiones, hasta completar 36 semanas; la ifosfamida se alterna con la ciclofosfamida), con buenos datos de supervivencia libre de enfermedad y global¹⁹⁴.

De la misma manera que se ensayó con la intensificación de la pauta VACD en el IESS-II, también se realizaron ensayos que estudiaron la intensificación de dosis en pautas que comprendían la ifosfamida y el etopósido^{10,34,86,108}. Los grupos americanos *POG-CCG* llevaron a cabo su segundo ensayo intergrupar *CCG-POG INT0154 (CCG-7492/ POG-9354)* a partir de 1999, en el que se comparaba el tratamiento estándar de 48 semanas con un régimen más intensivo de 36, en el que aumentaba la dosis por ciclo, disminuyendo el número de sesiones⁸⁶. No se hallaron diferencias en cuanto a supervivencia ni evento oncológico, aunque sí mayor toxicidad hematológica, que obligaba al manejo con GM-CSF^{86,108}. El ensayo AEW50031 llevado a cabo por el *Children's Oncology Group* también intensificó la pauta de tratamiento, de 5 fármacos (VIDEC) pero manteniendo el número de sesiones y acortando el tiempo entre ellas, cada 2 semanas en vez de cada 3; con la compresión del intervalo entre sesiones se obtiene la ventaja teórica de permitir menos capacidad de recuperación a las células parcialmente resistentes al tratamiento^{34,108,240}. La supervivencia libre de evento fue superior en el grupo experimental, sin aumento de la mielotoxicidad^{108,240}.

Desde 1999, se desarrolla en Europa el ensayo multigrupal EURO-E.W.I.N.G. 99(*EUROpean Ewing tumour Working Initiative of National Groups 1999*)/EE99, con el

objetivo de estudiar la acción y toxicidad de la pauta VIDE en la fase de inducción a las mayores dosis tolerados en intervalos de tiempo lo más corto posible^{34,108,111,121,125,175}.

Consta de tres grupos de estudio, en función del riesgo de recaída, evento o muerte: grupo R1, bajo riesgo, formado por pacientes con tumores localizados de pequeño tamaño (menos de 200 ml) y con buena respuesta histológica (90% o más de necrosis tumoral) en el caso de poder determinarse por pieza de resección (es decir, la respuesta al tratamiento sólo se puede determinar si el tumor ha sido intervenido); grupo R2, riesgo intermedio, formado por pacientes con tumores localizados de gran tamaño(volumen igual o superior a 200 ml) o con pobre respuesta al tratamiento quimioterápico (menos del 90% de necrosis tumoral), y tumores con diseminación pulmonar al diagnóstico; grupo R3, alto riesgo, formado por pacientes con metástasis óseas o diseminación múltiple al diagnóstico¹¹¹. Todos los pacientes reciben 6 sesiones de pauta VIDE en la fase de inducción y una primera sesión con pauta VAI en la fase de consolidación (tras el manejo local en R1 y R2). El grupo R1 es randomizado para proseguir la fase de consolidación con 7 sesiones de pauta VAC o VAI, mientras que el grupo R2 es randomizado para continuar con 7 sesiones de pauta VAI o altas dosis de melfalan y busulfan (HDT). El grupo R3 continúa con HDT mieloablativas^{111, 121}. Los efectos mielotóxicos derivados del tratamiento, en especial de la HDT, obligan a la realización de trasplante autólogo de células madre como rescate hematopoyético, previa estimulación celular mediante GM-CSF^{34,108,111,121}. Las células recolectadas proceden de sangre periférica, y se recomienda obtener un mínimo de 3 millones de CD34 por Kg de peso y por procedimiento¹²¹. Las dosis de GM-CSF previa en caso de trasplante de células madre es de 10 µg/ Kg/día; en el caso de aparecer fiebre, se recomienda 5µg/Kg/día¹¹¹.

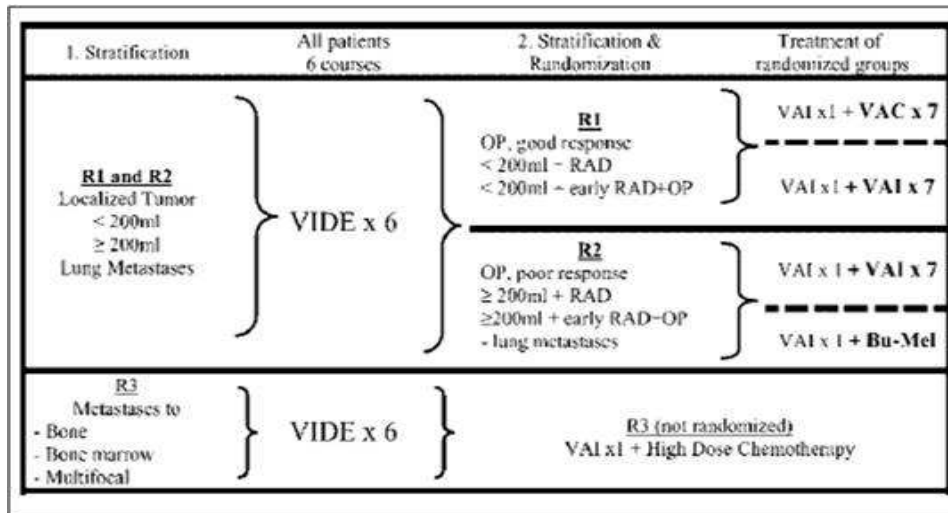


Fig. 24: esquema de tratamiento del ensayo EURO- E.W.I.N.G 99 (OP= cirugía; RAD= radioterapia) (111)

En la actualidad, los protocolos estadounidenses se basan en los ensayos CCG-POG, con pauta de cinco fármacos tipo VIDE administradas en sesiones cada 3 semanas, hasta completar 48 semanas, con control local entre la 9 y 12 semanas del inicio del tratamiento; de todas formas, los resultados del ensayo AEWS0031 ha obligado a replantearse el intervalo de sesiones en 2 semanas^{108, 240}. En Europa, las pautas actuales se basan en el protocolo EE99, con inducción con esquema VIDE cada 3 semanas hasta completar 6 sesiones, seguido de manejo local a las 15 semanas, y continuado con consolidación con esquema VAI una sesión y VAC, VAI o HDT y rescate con células madre, en función del grupo de riesgo y randomización, hasta completar las 42 semanas^{34,108,111}. Las recomendaciones de *la European Society for Medical Oncology (ESMO)* son de 12 a 15 sesiones en total, a completar entre 8 y 12 meses, siendo de 3 a 6 sesiones en inducción, y de 8 a 10 de consolidación⁷⁰.

3.8.2. Nuevos tratamientos. Terapias experimentales

La supervivencia conseguida con el desarrollo de las pautas quimioterápicas en las últimas tres décadas dibuja una curva ascendente, que sin embargo se ha aplanado en los últimos años, no consiguiendo recuperar la tendencia de crecimiento⁷⁸. En la actualidad la recurrencia y diseminación del sarcoma de Ewing todavía supone un reto en la actualidad, en cuanto a términos de supervivencia se refiere, situándose en niveles inferiores al 20-25 % a medio y largo plazo^{32,218}.

Los todavía pobres resultados obtenidos en enfermedad metastásica, así como el estancamiento de la mejora de supervivencia en enfermedad localizada, han dado lugar al estudio e incorporación de nuevos citotóxicos, así como otros fármacos, tanto a nivel experimental como de aplicación clínica, muchos de ellos derivados de las investigaciones realizadas sobre el gen de fusión EWS-FLI1, sus productos protéicos y otros mediadores celulares^{34,108,223,239}.

El desarrollo de las técnicas diagnósticas permite una identificación de pacientes con enfermedad diseminada y/o recurrente, a los que la introducción de pautas HDT con busulfan y melfalan ha resultado efectiva. Sin embargo no todos los pacientes son candidatos a recibirla debido a su hematotoxicidad, y no todos los pacientes responden favorablemente. En estos pacientes se han ensayado diferentes pautas de segunda línea, así como diferentes citotóxicos de nueva aplicación en el sarcoma de Ewing, como la asociación IE y carboplatino (IEC), ciclofosfamida y topotecan (TC), temozolomida e irinotecan, el docetaxel, la vinorelbina, la gemcitabina (análogo nucleósido de la pirimidina) o la fenretinida (derivado del ácido retinoico)^{6, 32, 239}.

Los bifosfonatos se utilizan en el tratamiento de la osteoporosis y la hipercalcemia, siendo también efectivos en el en el manejo de metástasis óseas. A

nivel experimental se muestran activos frente a células tumorales de osteosarcoma, tumor de células gigantes y sarcoma de Ewing^{6, 219, 248}. En sarcoma de Ewing, se ha experimentado en modelos animales con ácido zolendrónico, comprobando que induce la apoptosis en células TC71 de ES humano, inhibiendo la proliferación y crecimiento celular, y reduce la osteólisis por descenso del número de osteoclastos^{209,248}. Las terapias biológicas (anticuerpos monoclonales) diseñadas inicialmente para el manejo de la osteoporosis, como el denosumab (anticuerpo monoclonal dirigido contra el RANKL, receptor activador NF-KappaB ligando), también se han demostrado activas⁶.

El estudio de los mecanismos moleculares que intervienen en la patogénesis tumoral ha permitido identificar toda una serie de moléculas de origen protéico que pueden ser consideradas como dianas terapéuticas^{5, 108, 217, 218, 223, 234 239}. Las proteínas IGF-1R y CD99 (producto de MIC2) se expresan en superficie de células tumorales, y juegan un papel importante en la patogénesis tumoral. La utilización de anticuerpos monoclonales dirigidos contra estas estructuras se ha testado en modelos animales con resultado satisfactorio^{108, 218, 223, 234, 34}. Se está considerando la aplicación clínica de anticuerpos anti-IGF-1R combinado con inhibidores de la topoisomerasa II como el topotecan y el irinotecan/temozolomida⁶. La caveolina-1 (CAV1) es una de las principales responsables de la expresión del fenotipo de malignidad del sarcoma de Ewing, siendo objetivo directo de la proteína codificada por el gen EWS-FLI1, lo que la convierte en una buena candidata para el desarrollo de terapias dirigidas¹²⁷. El complejo mTOR (*mammalian target of rapamycin*) es una serina/treonina quinasa que regula la división celular, el crecimiento celular y el control de nutrientes, jugando además un papel modulador en la vasculogénesis^{108,217,218}. La rapamicina es un

macrólico que inhibe la vía del mTOR, induciendo la apoptosis de células tumorales de sarcoma de Ewing *in vitro*^{108, 127}.

La vasculogénesis juega un papel fundamental en el crecimiento tumoral, en lo que los factores de crecimiento vasculares son básicos para el reclutamiento de células multipotenciales y su diferenciación vascular. Se han desarrollado anticuerpos monoclonales dirigidos a estos factores, como el bevacizumab, dirigido contra VEGF (*vascular endothelial growth factor*) y ya utilizado en pacientes, o el anticuerpo REGN4L1, dirigido contra el factor DLLH (*Delta like ligand 4*), cuyo aplicación en la población infantil se está empezando a ensayar²¹⁷. Otros factores sobre los que se ha actuado, en estudios *in vitro*, son el VEGFR-2 (*vascular endothelial growth factor receptor-2*) y el EGFR (*epidermal growth factor receptor*), cuyas acciones son inhibidas por el vandetanib y el gefitinib respectivamente, ambos inhibidores de receptores de tirosina quinasa⁵.

La propia secuencia de DNA del gen EWS-FLI es un objetivo terapéutico, para lo que se ha desarrollado novedosas terapias, en modelos animales, basadas en oligonucleótidos RNA "antisentido", que se unen al ARNm resultante de la transcripción del gen, inactivándolo^{34, 127, 220}. Mateo-Lozano ha ensayado con oligonucleótidos antisentido asociados a rapamicina, consiguiendo la inducción de la apoptosis *in vitro*¹²⁷.

3.8.3. Radioterapia

Las primeras definiciones del sarcoma de Ewing ya lo describen como un tumor radiosensible. El propio sir James Ewing describe al endotelioma óseo como un tumor “altamente susceptible al efecto de la radiación”^{44,65,72,73,81}. Previo a la introducción de los fármacos quimioterápicos, el manejo clásico se realizaba principalmente mediante radioterapia (RT)^{34,70,234}. Las tasas de control local alcanzan el 68-72% en series de pacientes comprendidas entre los años treinta a los setenta, incluso llegando al 90% siempre teniendo en cuenta que la supervivencia apenas superaba el 10-20%^{34,81,103,164,193}. El aumento de supervivencia secundario a la utilización de pautas de quimioterapia a partir de los sesenta y setenta, hizo más evidente la presencia de recidiva local, así como de los efectos secundarios de la RT, por lo que es desarrollo y perfeccionamiento de la técnica se hizo más necesario^{81,169}. Los grandes ensayos intergrupales protocolizaron las pautas de RT, con el objetivo de mantener tasas de control local aceptable^{43,54,64,81,165}.

Los ensayos americanos IESS-I e IESS-II incluían la RT como herramienta de control local. Se irradiaba la totalidad del hueso que incluía el tumor con una dosis absorbida de 45-55 Gy, añadiendo un *boost* o dosis estímulo de 10 Gy al lecho tumoral y un margen de 5 cm. La tasa de control local global fue de 89% en el IESS-I y del 90% en el IESS-II. Sin embargo, otros factores influyeron como el desarrollo de la quimioterapia y la introducción de mejoras en el diagnóstico y en la cirugía^{43,71,81,165}.

Los estudios intergrupales CESS/ECESS también protocolizaron el uso de RT. El ensayo CESS-81 incluía dosis totales de 46 a 60 Gy en RT radical, siendo 55-60 Gy siempre en localización axial y aleatorizándose en extremidades a 46 o a 60Gy. A nivel postoperatorio, se utilizaban dosis de 36 Gy en resecciones con márgenes afectados.

La dosis se fraccionaba 1.8-2 Gy por sesión, realizándose una sesión diaria. Se realizó técnica de reducción de campo, irradiando la totalidad del volumen óseo con 36 Gy, añadiendo un *boost* al tumor y un margen de 2 cm hasta llegar a 46 Gy, un segundo *boost* hasta los 60 Gy, en caso de tratamiento radical^{64,204}. Los resultados a nivel local con RT radical fueron pobres, obteniendo un 43% de supervivencia libre de recidiva a cinco años. Los tumores intervenidos presentaron mejores resultados, el 54% sólo cirugía y el 68% cirugía asociada a RT^{64,81}. En el grupo aleatorizado, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dosis de 46 o 60 Gy, aunque el porcentaje de recidiva fue, paradójicamente, superior en el grupo de mayor dosis^{44,81}. El análisis de los datos y el diseño del estudio objetivaron diferentes causas que explicaban los resultados. La deficiente planificación de la técnica (especialmente al inicio del estudio, donde se agrupaban la mayoría de fracasos), los desvíos de protocolo, la implantación tardía del tratamiento local (a las 18-20 semanas tras el inicio de la quimioterapia) y el alto porcentaje de casos de mal pronóstico de entrada (por tamaño, localización, estadio) en el grupo de RT radical se hallaron como las principales causas^{44, 64, 81, 204}.

El ensayo CESS-86 corrigió estas deficiencias, mejorando la planificación de la técnica mediante la centralización de ésta y realizando el tratamiento local de manera precoz a las 9 semanas^{34,54,64,190}. A esto se suma el aumento del número de casos intervenidos (hasta un 75%, con o sin RT adyuvante), así como las mejores del tratamiento quimioterápico, con intensificación de dosis^{64,81}. La dosis final en RT radical, en tumores irresecables, fue de 60 Gy, como en RT postoperatoria en casos con márgenes de resección positivos. En caso de deficiente respuesta histológica a la quimioterapia, se utilizó una dosis de RT postoperatoria de 44 Gy²⁰⁴. El fraccionamiento se aleatorizó, siendo el convencional de 1.8-2 Gy por sesión, una vez

al día, o hiperfraccionada, 1.6 Gy por sesión, realizándose 2 veces por día hasta llegar a 22.4 Gy, y tras descanso de 10 días se retomaba hasta llegar a la dosis final. En cuanto al volumen, se reduce el campo al volumen del tumor previo a quimioterapia y 5 cm de margen, incluyendo un *boost* en tumor y 2cm de margen en aquellos casos que las dosis superaran los 44 Gy^{54,64,81,204}. El control local mejoró notablemente, siendo del 100% en casos intervenidos, 95% en aquellos en los que se asocia RT, y del 86 % en RT radical^{64,81,204}. No hubo diferencias de control local entre los grupos de RT hiperfraccionada y de RT fraccionamiento convencional, aunque en el primer grupo hubo mejores resultados funcionales y menos complicaciones locales^{64,81,103}. La implantación precoz del tratamiento local, así como el uso de dosis más elevadas en un mayor número de pacientes, el uso más frecuente de cirugía y de la asociación de cirugía y RT en grupos de alto riesgo de fracaso local y la mejora de la calidad de la técnica mediante la planificación centralizada, se han postulado como causas de la mejoría de resultados^{34,54,64,81}. El efecto del hiperfraccionamiento de dosis también se ha analizado en estudios del *Children's Oncology Group* y la Universidad de Florida, con idéntico resultado^{36,64,81,103,204}. En la actualidad las pautas de hiperfraccionamiento, con dos sesiones diarias a menor fracción de dosis, son las más recomendadas^{22,24,26,27,70,103,194,204}.

El posterior ensayo EICESS-92 introdujo algunas modificaciones, como las dosis finales y el aumento de la utilización de RT preoperatoria en el caso de previsión de márgenes cortos. En casos de RT radical o RT adyuvante en márgenes positivos, la dosis aplicada es de 54.4 Gy. En caso de cirugía marginal (márgenes negativos, pero cortos), se utiliza 54.4 Gy si la respuesta histológica a la quimioterapia no ha sido buena, o 44.8 Gy si la respuesta es buena. En caso de resección amplia y/o radical,

se utilizan 44.8 Gy si la respuesta a la quimioterapia ha sido pobre. En todos los casos se utilizó hiperfraccionamiento de dosis: 1.2 Gy dos veces al día^{175,204}. La RT preoperatoria se utilizó en el caso de posible resección, aunque con alta posibilidad de márgenes positivos o estrechos (siendo la dosis de 54 Gy) o cuando se esperaba poder conseguir una resección amplia tras realizar RT previa (siendo entonces la dosis de 44 Gy). Su uso se incrementó de menos de 5% en los ensayos CESS-81 y 86, a más del 40% en este²⁰⁴.

La indicación de RT radical o de cirugía como tratamiento local de los ES lo determinan la certeza de obtener un margen correcto de resección: en el caso de no tener esta certeza o de prever *a priori* la imposibilidad de un margen amplio de resección, el manejo local recomendado es la RT radical^{1,9,21-28,34,54,64,70,81,90,106,120,175,189,194,204,241}. Se deben evitar las cirugías de *debulking* o citorreducción, que forzosamente deberán de ir acompañadas de RT, siendo preferible realizar RT radical en estos casos^{106,204}. Si se prevé que una lesión puede ser resecada completamente, aunque con alta posibilidad de márgenes cortos, o en los que la reducción de masa de partes blandas suponga una clara ventaja a la hora de realizar la exéresis, la RT preoperatoria puede ser empleada. En lesiones de gran tamaño o difícil acceso quirúrgico, la realización de RT preoperatoria ha permitido conseguir exéresis con márgenes negativos, obteniéndose resultados a nivel local comparables a otras resecciones con márgenes negativos en tumores con características de mejor pronóstico local^{34,41,106,139,162,175,204}. En casos intervenidos, resecciones con márgenes afectados con presencia de enfermedad residual macroscópica, es decir, resecciones incompletas, se recomienda la asociación de RT adyuvante postoperatoria^{1,21,23,25,34,54,64,90,120,175,189,190}.

Otro factor a considerar a la hora de utilizar RT postoperatoria es la respuesta histológica al tratamiento quimioterápico. Una mala respuesta histológica aumenta el riesgo de recidiva local, por lo que, en el caso de presentarse, se recomienda la utilización de RT postoperatoria^{1, 34, 54, 64, 86, 106, 120, 175, 204, 241}.

En protocolos previos al uso de quimioterapia, así como los primeros tras su introducción, el campo de irradiación incluía todo el volumen del hueso^{29,36,64,204}. El desarrollo de las técnicas de diagnóstico por imagen permitió calcular y adecuar más concretamente el campo de irradiación, reduciéndose al volumen tumoral con un margen periférico, evitando irradiar tejido sano¹⁰¹. El grupo del *St. Jude* concluye que no existen diferencias en cuanto a irradiar todo el volumen óseo o un volumen limitado: los fracasos existentes se producen a nivel central, en zona irradiada, no a nivel periférico no irradiado, lo que apunta el motivo del fracaso hacia otras causas (tamaño, dosis irradiada y la respuesta a la quimioterapia)^{9,81,101}. Estudios aleatorizados del grupo *POG* no encuentran diferencias en el control local entre irradiar un volumen limitado a tumor y margen de 2 cm, o un volumen que incluya la totalidad del hueso^{34,81}. Estos resultados estimulan el paso a campos limitados en los grandes grupos de estudio. En el ensayo CESS-81, se irradiaba todo el volumen óseo con 36 Gy, realizando posteriormente técnica de reducción de campo, añadiendo *boost* sucesivos al tumor y un margen de 2 y/o 5 cm hasta llegar a la dosis final de 46 Gy o 60 Gy. En los ensayos CESS-86 y EICESS-92, se reduce el campo al volumen del tumor previo a quimioterapia y 5 cm de margen, irradiando 44 Gy inicialmente, añadiendo un *boost* al volumen del tumor y 2cm de margen hasta llegar a la dosis final^{64,204}. El grupo de U. Florida pasa de irradiar 40-50 Gy todo el hueso más un *boost* de 10-20 Gy al tumor y un margen de 2 a 4 cm (pauta antes de 1982), a utilizar campos

de 36 Gy sobre el tumor y un margen de 4 cm más un *boost* hasta llegar a dosis final (50.4 a 60 Gy) al tumor y 2 cm de margen (pauta posterior a 1982)³⁶. El grupo italiano, en RT radical, pasa de irradiar 40 Gy todo el volumen óseo y añadir un *boost* de 10 Gy al tumor y un margen de 5 cm, a irradiar 44.8 Gy un volumen correspondiente al tumor y un margen longitudinal de 5 cm, y axial de 2 cm, más un *boost* al volumen tumoral y 2 cm de 16 Gy^{25,27,29,194}. La pautas actuales recomendadas incluyen irradiación de campos reducidos, con un volumen inicial igual al del tumor pre-tratamiento quimioterápico y un margen de 2 a 3 cm, irradiando 45 Gy, seguido de un *boost*, si se requiere más dosis por RT radical o postoperatoria con márgenes cortos, sobre el volumen del tumor tras el tratamiento incluyendo partes blandas residuales^{86,90,103}.

estudio	ref	fechas	pacientes	dosisRT radical	dosisRT postop	DosisRT preop	fraccionamiento	volumen
CESS-81	64	1981-1985	92	46-60 Gy	36 Gy		1,8-2Gyx1 s/día	amplio
CESS-86	64	1986-1991	122	60 Gy	44-60 Gy		1,8-2Gyx1 s/día 1,6 Gy x 2 s/día	limitado
ECESS-92	204	1992-1999	431	54,4 Gy	44,8-54,4 Gy	44,8-54,4 Gy	1,6 Gy x 2 s/día	limitado
Rizzoli	29	1972-1982	134	40-60 Gy	35-45 Gy		1,8-2Gyx1 s/día	amplio
Rizzoli	25	1979-1999	316	60 Gy	44-60Gy		1,8-2Gyx1 s/día si < 1991 1,6 Gy x 2 s/día si > 1991	limitado
POG-CCG	90	1988-1992	229	55,8 Gy	45 Gy		1,2 Gy x 2 s/día	limitado
POG-CCG	86	1995-1998	478*	55,8 Gy	50,4-55,8 Gy		1,2 Gy x 2 s/día	limitado
St Jude	9	1978-1988	47	30-60 Gy	30-60 Gy			limitado
St Jude	189	1979-2004	176	30-55 Gy 1979-1986 35-60 Gy 1987-1991 55,8-68,4 Gy 1992-1998 55,8 Gy > 1998	30-55 Gy 1979-1986 35-60 Gy 1987-1991 36-60 Gy 1992-1998 45-55,8 Gy > 1998		1,8-2Gyx1 s/día < 1992 1,2 Gy x 2 s/día > 1992	limitado
U Florida	36	1971-1990	34	55-60 Gy 50,4-60 Gy			1,8-2Gyx1 s/día si < 1982 1,2 Gy x 2 s/día si > 1982	amplio < 1982 limitado > 1982
U Florida	103	1970-2006	74	55,2 Gy 50 Gy			1,8-2Gyx1 s/día si < 1982 1,2 Gy x 2 s/día si > 1982	amplio < 1982 limitado > 1982

Fig. 25: cuadro resumen de pautas de radioterapia en diferentes estudios. ref: cita bibliográfica; pacientes: número de pacientes irradiados en cada estudio; dosisRT radical: dosis media en pauta de radioterapia radical; dosisRT preop: dosis media en pauta de radioterapia pre-operatoria; dosisRT postop: dosis media en pauta de radioterapia postoperatoria Gy: gray; amplio: irradiación completa hueso; limitado: irradiación a volumen tumoral con márgenes; s/día: sesiones diarias

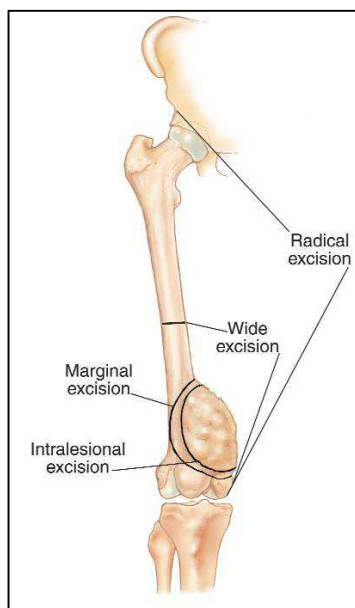
*este valor indica el número de pacientes tratados localmente en este estudio, sin diferenciar irradiados o no.

3.8.4. Cirugía. Resección. Márgenes.

El desarrollo de la técnica quirúrgica en el tratamiento del sarcoma de Ewing ha evolucionado paralelamente con el aumento de supervivencia experimentado con la introducción de la quimioterapia. Hasta la era quimioterápica, el manejo local se realizaba preferiblemente mediante radioterapia, dado la radiosensibilidad que presenta el sarcoma de Ewing^{34,44,70,81,234}. El manejo quirúrgico se limitaba a amputaciones, reservadas para aquellos casos en los que el tumor estuviese localizado a nivel distal o en un hueso cuya extirpación no resultante excesivamente discapacitante^{23,26,106,181,234}. A medida que se conseguía mayor supervivencia, la realización de cirugía como parte de la técnica local fue aumentando con el paso del tiempo y la técnica se fue perfeccionando^{22,24,25,81,108,119,181,186,194,196,204}. Actualmente, se considera la cirugía como primera opción de tratamiento siempre que sea posible una resección completa local^{23,25,34,70,106,108,151,189,196,204,234}, siendo intervenidos más del 85 % de pacientes con ES^{1, 59, 182,186, 232}, con tasas de control local descritas en la literatura reciente que oscilan entre el 88% y 100% para cirugía acompañada o no de RT^{9,12 23,25,104,119,196,204}.

Independientemente de la técnica quirúrgica a realizar, amputación o LS, con o sin reconstrucción, el objetivo inicial del cirujano, y común para todas las técnicas, es conseguir una resección con márgenes adecuados, amplios si es posible y afectando en la menor medida de lo posible la función del miembro^{106, 109, 148, 151, 232}. Cirugías sin márgenes adecuados van a tener que ser tratadas con RT postoperatorio, sin suponer un mejor control de la enfermedad local, y añadiendo los efectos adversos de la irradiación^{23,25,34,106,204}.

Enneking clasifica los tipos de cirugía de resección tumoral en función de los márgenes de seguridad conseguidos. Se distinguen cuatro tipos: intralesional o subtotal, en el que el margen de resección atraviesa el tumor, hallándose restos tumorales, generalmente macroscópicos, a nivel de los márgenes; marginal, en la que el margen de resección es externo al tumor, pero se realiza a través de la pseudocápsula o zona reactiva, pudiéndose hallar implantes microscópicos residuales de la enfermedad tumoral; amplia, siendo los márgenes externos a la zona reactiva, con una distancia entre límite tumoral y margen extensa; y radical, en los que los márgenes superan los límites compartimentales de la región que contiene el tumor, que en el caso de los tumores óseos, supone la exéresis completa del hueso, y en partes blandas, la resección de los compartimentos musculares afectados⁶⁹.



Definition of Enneking criteria	
Term	Definition
Radical resection	Whole tumor-bearing compartment removed en bloc
Wide resection	Tumor and its pseudocapsule removed en bloc surrounded by healthy tissue within the tumor-bearing compartment
Marginal resection	Tumor is removed en bloc; however, the line of resection runs through the pseudocapsule of the tumor; microscopic residual disease is likely
Intralesional resection	Tumor opened during surgery, surgical field contaminated; microscopic or macroscopic residual disease is present

Fig.26 y 27: Márgenes de resección según Enneking; esquema y definición de márgenes (modificado de 69 y 204)

Dependiendo del estadiaje tumoral, se recomienda un tipo u otro de margen. En tumores agresivos, de alto grado, como el *ES*, se recomienda la realización de resección amplia, y en ocasiones radical^{69, 106, 196, 204}.

A medida que el número de intervenciones ha aumentado, y la técnica quirúrgica se ha perfeccionado, el número de resecciones intralesionales ha ido disminuyendo,

umentando las de tipo amplia. El grupo de la Universidad de Viena describe un 21% de cirugía intralesional en la época entre 1965 y 1974, pasando al 16 entre 1975 y 1984 y al 12% en la época del 1985 al 1994¹¹⁸. Bacci obtiene hasta un 87 % de cirugía amplia y 10 % marginal en 224 pacientes con sarcoma de Ewing intervenidos²². Delèpine describe sólo un 2.5% de cirugía intralesional en 240 tumores óseos resecados en block⁵⁹. Otro reflejo del mejor control de los márgenes progresivo es el descenso del porcentaje de recidiva local que se ha experimentado con el aumento de procesos quirúrgicos; en este hecho intervienen múltiples factores, entre ellos una mejor consecución de la resección tumoral^{26, 54, 212}. La planificación previa de la resección, mediante estudios de resonancia magnética (para determinar la extensión endomedular del tumor, así como la extensión de partes blandas), resulta de gran valor para la obtención de márgenes amplios¹⁴⁸.

Las nuevas tendencias en cuanto a resección van dirigidas a la obtención de márgenes adecuados con la mínima cantidad de hueso resecado posible, minimizando las consecuencias de resecciones extensas, que consiguen ser amplias, pero que afectan al funcionalismo de la extremidad de manera definitiva. La cirugía controlada por navegación ha sido utilizada con este propósito, permitiendo márgenes suficientes, sin suponer una resección excesiva, facilitando la reconstrucción y mejorando la recuperación funcional⁴⁹. Otras técnicas basadas en resecciones limitadas, como hemicorticotomías o resecciones parciales, se utilizan en tumores menos agresivos. Sin embargo, pueden ser útiles en sarcomas de Ewing de pequeño tamaño o en variantes periostales, permitiendo obtener márgenes suficientes en todos los planos con una resección mínima con mejor pronóstico funcional^{17, 19, 249}.

3.8.5. Amputación. *Rotationplasty*

La cirugía demolitiva supone el tratamiento quirúrgico clásico del sarcoma de Ewing. La gran mayoría de tumores intervenidos en la era pre-quimioterápica eran amputados, realizándose resección simple, sin reconstrucción, en contados casos^{1,46,101,106,109,151,181}. Solían ser tumores localizados en extremidades, a nivel muy distal en mano y pie, cuya amputación permitía un control local completo y buena recuperación funcional. Niveles más proximales, como la rodilla en miembro inferior y antebrazo y codo en superior, presentan un correcto índice de recuperación funcional con el uso de prótesis anatómicas, a pesar de las secuelas físicas y psíquicas que supone la pérdida de un miembro. Con el aumento de la supervivencia experimentado a partir de los setenta, aumenta el número de pacientes tratados quirúrgicamente, pero el número de amputaciones disminuye, debido al desarrollo y crecimiento de las técnicas quirúrgicas basadas en el salvamento de extremidad, *limb salvage* (LS)^{41,113,118,148}. En centros como el *Karolinska Institut*, se pasa de un 37% de pacientes amputados en la década de los ochenta a un 13% en los noventa⁴¹.

La presencia de una gran masa tumoral en extremidad no resecable completamente mediante técnicas LS, con afectación de estructuras nerviosas o vasculares, suponía la principal indicación de amputación primaria^{1,26,106,181,234}. Autores como Pritchard, en 1980, recomiendan la amputación como tratamiento primario en casos de gran masa tumoral con extensa afectación de partes blandas (medida higiénica). La afectación de estructuras neurovasculares cuyo sacrificio suponga la viabilidad del miembro serán indicación relativa para realiza la amputación, ya que el desarrollo de técnicas microquirúrgicas y de reparación vascular-by pass pueden ser útiles en estos casos, permitiendo la realización de LS con posterior integridad del

miembro y su función^{1,170}. La presencia de fractura patológica también era indicación de amputación; el desplazamiento de fragmentos favorece la extensión de microimplantes a nivel local, aumentado el riesgo de recidiva local y la necesidad de ampliación de márgenes¹⁸¹; sin embargo, la fractura patológica también se ha convertido en indicación relativa, pudiéndose tratar mediante cirugía LS^{65,234}. Los pacientes menores de 8-10 años, en los que una cirugía de LS puede suponer severas alteraciones funcionales y/o disimetrías superiores a 10 cm, suponen otro grupo de casos susceptibles a ser amputados^{148,169,181,229}, aunque también se trata de una indicación relativa, ya que el desarrollo y perfeccionamiento de las técnicas LS permite actualmente tratar a estos pacientes sin necesidad de amputación^{157,198,234}. Las localizaciones distales, como tibia y peroné distal o pie, se trataban clásicamente mediante amputación. Actualmente se prefiere cirugías de resección simple sin reconstrucción, o cirugías LS con reconstrucción estructural, con mejor función y sin cambios en el control local respecto a la cirugía demolitiva^{198,229}.

Previo al desarrollo de la cirugía LS tal como hoy se aplica, otras técnicas fueron utilizadas en la cirugía tumoral, con el objetivo de preservar mayor proporción de miembro y conseguir mayor funcionalidad que las amputaciones convencionales. Destaca a nivel de extremidad inferior la plastia de rotación o *rotationplasty*, que consiste en la resección *en block* tumoral con un margen de seguridad perilesional, en todos los planos, a modo de amputación parcial supracondílea, la rotación 180º de la porción distal a la resección, que incluye tobillo y pie, y su fusión incluyendo anastomosis vascular si es necesario, con la porción proximal a la resección, generalmente cadera o muslo. De esta manera, se consigue reconvertir la amputación supracondílea en una amputación funcionalmente infracondílea, en la que el tobillo

rotado actúa como rodilla, permitiendo una recuperación funcional superior a las amputaciones supracondíleas convencionales^{1,30,85,96,98,99,151}. El hecho de conservar la porción de miembro distal al tumor lleva a considerar esta técnica como una variante más de LS a diferentes autores^{30, 85, 99, 151}, pero dado que funcionalmente actúa como una amputación infracondílea, y va a requerir igualmente una prótesis sustitutiva de miembro, la *rotationplasty* debe considerarse como una técnica diferente del salvamento de extremidad, más próxima a la amputación convencional^{1,96,198}. San Julián la define como una “amputación intercalar”¹⁹⁸. Borggreve las utilizaba en 1930 en casos de rodillas anquilosadas post-tuberculosis osteoarticular. En los años cincuenta van Nes la popularizó en defectos congénitos, hasta el punto de recibir el nombre de “plastia o rotación de van Nes”. En los años setenta se empieza a utilizar en casos tumorales: Salzer realiza la primera sobre un sarcoma de rodilla en Viena en 1974. La técnica fue mejorada por Wilkenmann, que la extendió a tumores de todo el fémur, clasificando las plastias de rotación en cinco grupos en función de la porción reseçada a reconstruir^{30, 85, 96, 98, 99}. Otras variantes se han utilizado en miembro superior, con resección y reimplantación sin rotación, siendo aplicadas en sarcoma de Ewing humeral⁹³. El hecho de conservar la fisis distal de tibia, conservar la propiocepción y sensibilidad de la porción distal y reconstruir la función de la rodilla amputada, hacen esta técnica superiora la amputación supracondílea en cuanto a función y control de la dismetría secundaria a la resección^{30, 99, 151}. Sin embargo, la difícil adaptación inicial, la poca aceptación estética, la dificultad técnica y las posibles complicaciones (10% parálisis periférica, 10% problemas anastomosis, 11% dehiscencia, 7% retraso consolidación), así como el auge de las técnicas de LS a partir de los ochenta, han reducido las indicaciones de la *rotationplasty*, limitándose en la

actualidad, casi exclusivamente, a ser la alternativa a la amputación supracondílea en menores de 10 años con tumores en la región de la rodilla en los que la técnica LS puede suponer disimetrías iguales o superiores a 10 cm, o en los que ha fracasado la cirugía LS y se intenta mejorar la funcionalidad que supondría una amputación convencional; aún así, la amputación es la opción elegida en estos casos^{1, 30, 85, 96, 99, 229}.

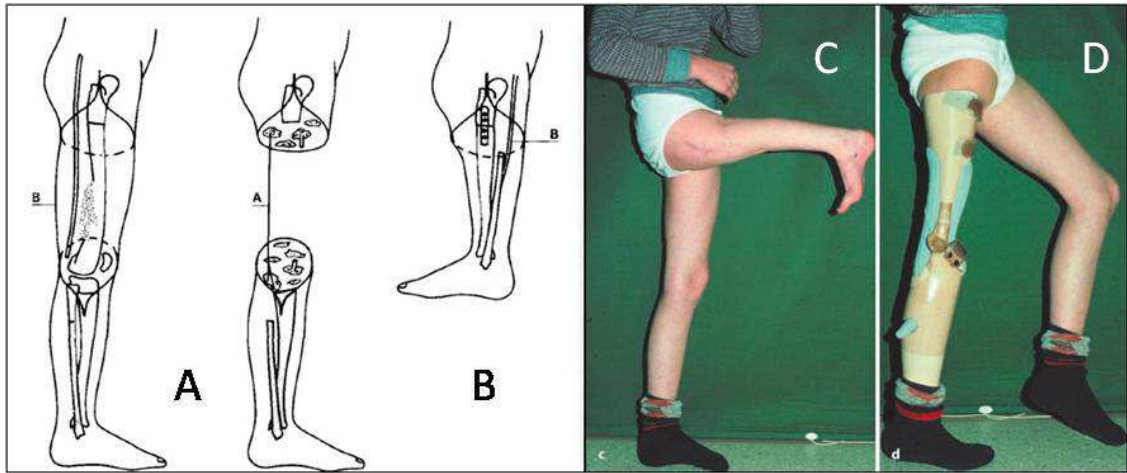


Fig. 28: A y B. esquema de plastia de rotación en sarcoma óseo en fémur. Se mantiene la integridad del nervio ciático y se realiza anastomosis de vasos (229). C y D: imagen clínica de paciente con sarcoma óseo femoral tratado mediante plastia de rotación (118).

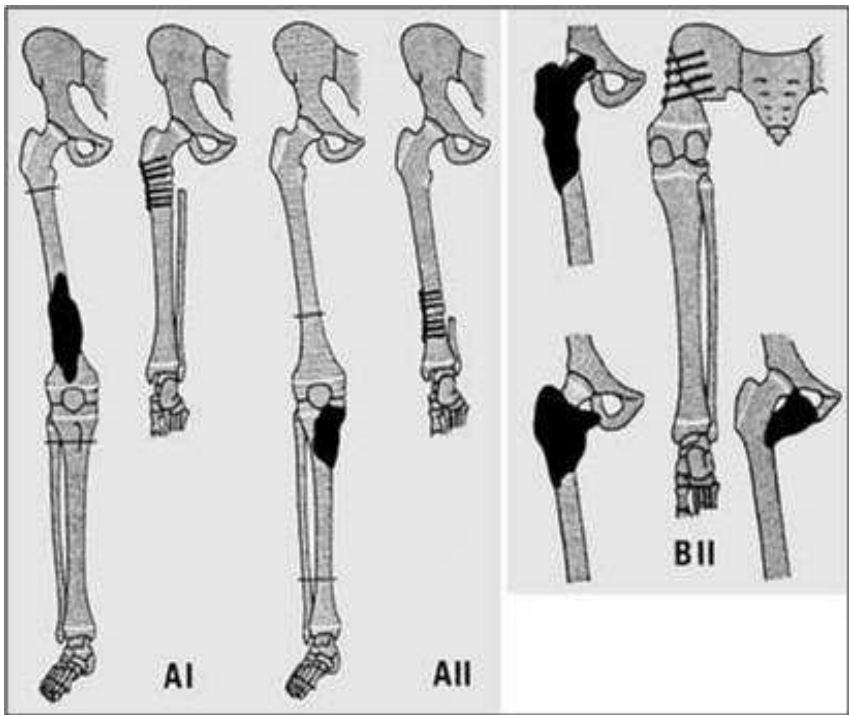


Fig.29: esquema de plastias de rotación según Winkelmann. AI para fémur distal y AII para tibia proximal. BII para fémur proximal con extensión acetabular. Tras la resección extra-articular acetabular, el fémur distal se fija a la pelvis tras rotar la extremidad (118).

3.8.6. Cirugía salvamento de extremidad (*limb salvage*)

Actualmente la cirugía LS supone la referencia principal, el *gold standard*, en el manejo local del sarcoma de Ewing^{1, 20, 24, 46, 118, 119, 144, 148, 151, 169, 188, 234}. Se puede definir como dos procedimientos en uno: una primera parte consistente en resección tumoral *en block* con márgenes adecuados, y una segunda basada en la reconstrucción o no del defecto secundario^{1,46,143}. Las primeras cirugías de resección y reconstrucción se realizan en 1930, a cargo de Pheemister, en las que se utilizaba injerto óseo para resolver el defecto. Hasta el aumento de supervivencia que experimentaron los pacientes con la introducción de la quimioterapia, las cirugías de LS se limitaban a resecciones simples, en *block*, con mejor resultado en regiones con poca solicitud funcional. Antes de los ochenta, apenas suponía un 20 % de los tratamientos locales^{109,143,148}. A partir de finales de los setenta y principios de los ochenta, gracias a los trabajos de autores como Mankin y Enneking, se produce la expansión de la técnica, popularizándose entre los grupos de cirugía ortopédica tumoral especialmente en lo que se refiere a reconstrucción mediante endoprótesis^{13,62,77,91, 113,152,188,212,225} e injertos estructurales^{4,35, 44, 134, 156, 157, 169, 172}.

No existen diferencias en cuanto a la calidad de vida y percepción de calidad de vida entre pacientes sometidos a amputación o cirugía LS, incluso a largo plazo^{3,66,244,245,137,158,159}. Zahlten-Hinguranage *et al* analizan diferentes escalas de calidad de vida específicas de enfermedad (EORTC-QLQ-C30, que analiza estado físico, rol/comportamiento, estado emocional, estado cognitivo y estado social) y de percepción de calidad de vida y/o satisfacción de ésta (FLZ) en pacientes con sarcomas óseos amputados y a los que se les ha realizado LS, sin hallar diferencias^{244,245}. Los pacientes amputados basan su calidad de vida en una correcta adaptación social y

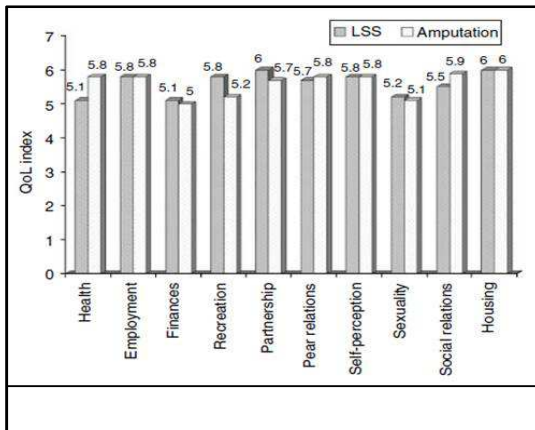


Fig. 30: escalas de satisfacción de calidad de vida entre cirugía LS y amputación según cuestionario FLZ (137)

auto percepción, mientras que los pacientes LS la basan en una mayor actividad física²⁴⁴. Otros estudios, a pesar de no hallar diferencias en percepción de calidad de vida, sí hallan una mejor reintegración a las actividades de la vida diaria y una mayor eficiencia de la marcha en pacientes sometidos a LS¹³⁷.

Los resultados funcionales obtenidos tras la cirugía son superiores en LS respecto a la amputación^{1, 3, 66, 144, 188, 244, 245}. La escala más utilizada para la valoración del resultado funcional tras cirugía tumoral es la de la *Musculoskeletal Tumor Society*, MSTS. Se basa en seis categorías. Para las extremidades inferiores, los elementos son: el dolor, la función (nivel de actividad y restricción), la aceptación emocional, el uso de soportes ortopédicos para la marcha y habilidad para el paso y la deambulación. Para las extremidades superiores: el dolor, la función, la aceptación emocional, posición de las manos, la destreza y la capacidad de elevación de objetos. Cada elemento se le asigna un valor de 0 a 5 puntos, siendo 5 puntos la mejor función. Los valores para cada categoría se suman y el resultado funcional se transforma a un porcentaje de la puntuación máxima posible, 30 puntos⁶⁸. Se considera resultado “pobre” si el MSTS es inferior al 25% de la puntuación máxima, “correcto” o “razonable” entre 25% y 49%, “bueno” entre el 50% y el 75% y “excelente” en valores superiores al 75%³. Renard publica una mejor función de LS, con un MSTS del 77%, sobre amputación, con un MSTS 60% ($p < 0.0001$) en 77 casos de sarcomas óseos, 20 de ellos ES. A nivel de rodilla, la diferencia es del 72% en LS contra el 61% de amputación infracondílea; a nivel de

cadera es del 70% en LS contra el 53% de desarticulación; en pelvis, zona articular, del 74% en LS contra el 51% en hemipelvectomía externa¹⁸⁸. Zahlten-Hinguranage también compara la función resultante tras LS o amputación, siendo el MSTS superior en el primer grupo^{244, 245}. Otra escala utilizada es la *Toronto Extremity Salvage Score* (TESS), cuestionario diseñado para evaluar la discapacidad física en pacientes con tumores musculoesqueléticos tratados mediante LS. Existe una versión para extremidad superior y otra para extremidad inferior, compuestas por 29 y 30 preguntas, respectivamente, en relación con las actividades diarias, tales como vestirse, trabajar, la movilidad y el ocio. Cada aspecto tiene una escala de 1 a 5 puntos, considerando el valor de 5 como una puntuación de rendimiento normal. La puntuación total se calcula como un porcentaje de la puntuación máxima. El cuestionario también incluye preguntas sobre el tipo de trabajo y sus exigencias físicas asociadas. El grupo escandinavo presenta, de un total de 118 casos, 22 sarcomas de Ewing, un MSTS significativamente superior en LS respecto a amputación ($p < 0.001$), aunque el TESS no presenta diferencias significativas. Los tumores por encima de la rodilla presentaban peor MSTS y TESS³.

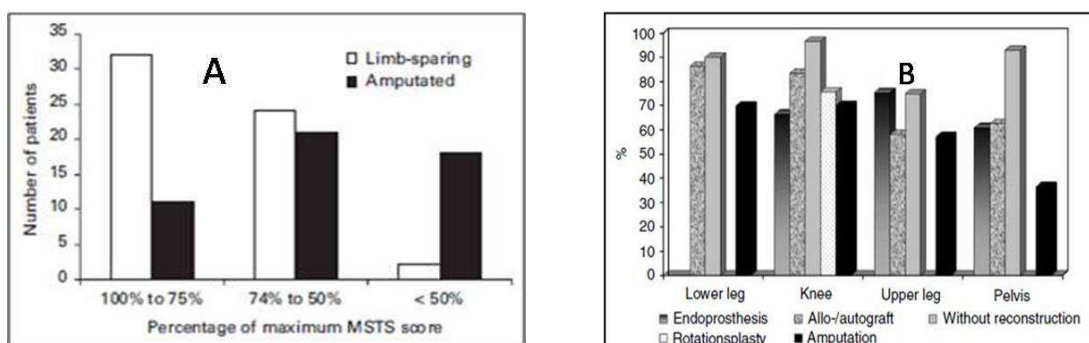


Fig. 31: A. porcentaje de MSTS score máximo entre pacientes con sarcomas óseos de extremidades tratados mediante LS o amputación (prueba Chi-cuadrado $p < 0.0001$) (3). B. Función valorada mediante MSTS score entre diferentes variedades de cirugía LS y amputación (244)

En cuanto a la relación coste-beneficio, las técnicas *LS* son más caras en las primeras fases, pero la tendencia es a igualar esta relación, alcanzando los niveles similares a la amputación a medio plazo, y resultando menos costosa que la amputación a largo plazo: estudios británicos estiman el precio inicial de una amputación en 5757£, siendo el de una cirugía *LS* 12806£; sin embargo, el precio que supone el mantenimiento de prótesis y la rehabilitación funcional es de 4705£ anuales en pacientes amputados, siendo el coste estimado de revisión (teniendo en cuenta las tasas de revisión quirúrgicas y las complicaciones previstas) en pacientes sometidos a *LS* de 865£ anuales, por lo que a partir del segundo año postoperatorio, el coste de la amputación es mayor que el del *LS*⁹². La complejidad estructural y de disponibilidad de medios, con el mayor gasto inicial que supone una cirugía *LS*, puede suponer un factor negativo para la realización de cirugía *LS* en países en desarrollo, siendo la cirugía demolitiva o las plastias de rotación la tendencia quirúrgica habitual en estas áreas geográficas³⁰. Sin embargo, y a pesar del coste, una buena organización de medios y una correcta aplicación de la técnica hacen posible la aplicación de técnicas *LS* en estos países⁹⁴.

Las indicaciones de cirugía *LS* han aumentado con el paso del tiempo, desplazando a la amputación en algunos campos, como en el caso de las fracturas patológicas, en las que la amputación ha dejado de ser la indicación quirúrgica principal^{151,234,241}. Las técnicas *LS* también se han utilizado con resultados satisfactorios en recidivas tumorales⁵⁰. La presencia de metástasis al diagnóstico no contraindica la cirugía *LS*. Una vez completado la fase de inducción del tratamiento neoadyuvante se debe re-estadiar la lesión. Si la respuesta es positiva, con remisión de las metástasis, existe la posibilidad de realizar el control local mediante *LS*¹⁵¹.

3.8.7. Reconstrucción

La cirugía *LS* se compone de dos elementos: una primera fase, constante, consistente en la resección, y una segunda, que es la reconstrucción, no siempre necesaria. Diferentes localizaciones permiten prescindir de reconstrucción manteniendo una buena funcionalidad: clavícula y articulación acromioclavicular, cuerpo de la escápula, costillas, ílion, huesos del antebrazo, radios de pies y manos y el peroné proximal^{148, 169, 205}. La resección completa de la escápula se ha utilizado como manejo local en sarcomas de Ewing, con buen control local, aunque mejor resultado funcional si la resección es parcial, conservando la glenoides¹⁴⁶; la limitación funcional resultante se ha intentado mejorar mediante técnicas reconstructivas, como autoinjertos asociados a resecciones parciales o incluso prótesis en resecciones totales^{31, 225}. Las resecciones de clavícula, ya sean totales o parciales, de tercio externo, interno o medio, asociadas a resección acromion y/o de la articulación costoclavicular o no, también son de utilidad en el manejo local del sarcoma de Ewing. La reconstrucción no es necesaria para mantener una correcta función, sin embargo, permite recuperar la longitud y morfología del hombro^{161, 191}. La resección conjunta de escápula y tercio externo de clavícula, asociado a húmero proximal, constituye la intervención de Tikhoff-Linberg o resección interescapulotorácica, desarrollada entre los años 1922 y 1928, con resultado funcional variable, siempre mejorado si se realiza reconstrucción^{31, 135}. Actualmente es una técnica en desuso²²⁹. La resección aislada de huesos del antebrazo también se ha utilizado, aunque la tendencia actual es asociar reconstrucción posterior, ya sea con autoinjerto por transferencia o aloinjerto¹¹⁴. En miembro inferior, reconstruir es la norma, ya que se trata de una región cuya función principal es la carga. Sin embargo, la presencia de tumores de tercio medio y proximal

de peroné permite su resección aislada con buena funcionalidad posterior, siempre que no se produzcan complicaciones derivadas de la cirugía, como la lesión del nervio ciático poplíteo externo¹⁶⁰. Los sarcomas de Ewing en peroné distal también han sido tratados mediante resección simple sin reconstrucción, como alternativa a la amputación, con secuelas posteriores resultantes del valgo progresivo de tobillo^{160,166}. Diferentes regiones de la pelvis permiten permitir prescindir de reconstrucción. Enneking divide la pelvis en 3 zonas principales en función de la resección: zona o resección tipo I, correspondiente a ilion; zona o resección tipo II, correspondiente a región acetabular; zona o resección III, correspondiente a las ramas isquio e iliopúbicas⁶⁷. Se añade la resección tipo IV, también denominada tipo I ampliada, correspondiente al ala sacra y región sacroilíaca¹⁶². Tumores en zona I o III permiten prescindir de reconstrucción, siempre que la resección no sea extensa y afecte zona de carga, mientras que la región II y IV suelen ser reconstruidas si se quiere conservar una función aceptable; la resección tipo II aislada no ofrece

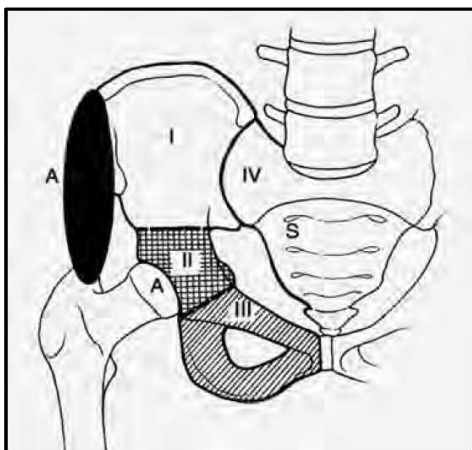


Fig. 32: esquema de zonas de resección pélvica de Enneking ampliada. Zona I: ilion. Zona II: acetábulo. Zona III: región isquiática y pubis. Zona IV: sacroiliacas. A: ampliación de resección a cabeza femoral y/o musculatura (162).

Resultados satisfactorios^{145,149,162,184,229}. La resección acetabular asociada a cabeza femoral se conoce como hemipelvectomía interna o artroplastia de resección tipo Friedman-Eilber: los resultados funcionales históricos de esta técnica han sido superados por la reconstrucción, pero se trata de una variedad quirúrgica aún utilizada por diferentes autores con *MSTS score* medios de 73.3%²⁰⁵.

A la hora de decidir qué tipo de reconstrucción se va a realizar, son diferentes las variables a considerar: la edad del paciente y potencial de crecimiento, la capacidad de recuperación funcional y el resultado previsto, la demanda funcional del paciente, la localización del tumor, el tamaño de resección y la morbilidad prevista^{1, 148, 232}.

Options after tumour resection around the knee	
1.	Knee arthrodesis
2.	Endoprosthesis
3.	Resection-reimplantation, osteochondral allografts
4.	Amputoresection
5.	Reimplantation after extracorporeal removal of the specimen
6.	Expandable prosthesis
7.	Rotationplasty
8.	Bone lengthening to fill resection gap by Ilizarov methods
9.	Physeal distraction

Fig 33: opciones terapéuticas quirúrgicas después de resección de un tumor en la región de la rodilla. La variedad de posibilidades es amplia, contemplando desde las más demolitivas, como la amputación o la *rotationplasty* hasta técnicas reconstructivas como las endoprótesis o los aloinjertos (30).

En el caso de resecciones que afecten regiones articulares, la reconstrucción mediante endoprótesis resulta una opción con un funcionalismo posterior excelente^{13,41,46,62,91,113,234}. La utilización de endoprótesis en cirugía tumoral como técnica reglada se implanta en los años setenta, mediante sistemas de un solo cuerpo o monoblock, desarrollándose en años posteriores sistemas más versátiles, modulares y a medida o “customizados”^{1, 84, 150}. Las amplias resecciones tumorales, tanto a nivel óseo como en partes blandas, requieren sistemas que permitan reconstruir el defecto resultante y con gran capacidad de absorción de tensiones, así como carga a nivel de extremidad inferior, por lo que son necesarios sistemas constreñidos, que sustituyan la función de los ligamentos e inserciones tendinosas sacrificadas, y con capacidad de soportar la carga de manera adecuada, requiriendo sistemas de suplementos y vástagos endomedulares^{1,46,109,112,148,152,207}. Para una mejor optimización del tejido no resecado, la re inserción de partes blandas no sacrificadas a los sistemas protésicos permite conservar una mejor balance de movimiento, fuerza y capacidad de carga y

deambulaci3n^{62, 84, 109, 112, 150}. La rodilla supone la regi3n anatómica en la que más se ha desarrollado el uso de sistemas protésicos en cirugía oncol3gica, tanto para tumores de fémur distal como de tibia proximal. La utilizaci3n de endopr3tesis en tumores de la regi3n de la rodilla permite la r3pida reincorporaci3n a las actividades b3sicas y una recuperaci3n de la marcha precoz^{77,91,112,113,128,152,225}. La cadera es otra regi3n en la que la utilizaci3n de prótesis tumorales se ha extendido entre los cirujanos oncol3gicos, con buenos resultados, siendo empleados en tumores de fémur proximal tanto sistemas de prótesis total, incluyendo acetábulo, como sistemas de hemiartroplastia o parciales; los sistemas totales tambi3n se utilizan en tumores con extensi3n acetabular o tumores localizados en zona II de pelvis seg3n Enneking^{62,120,150,231,225}.

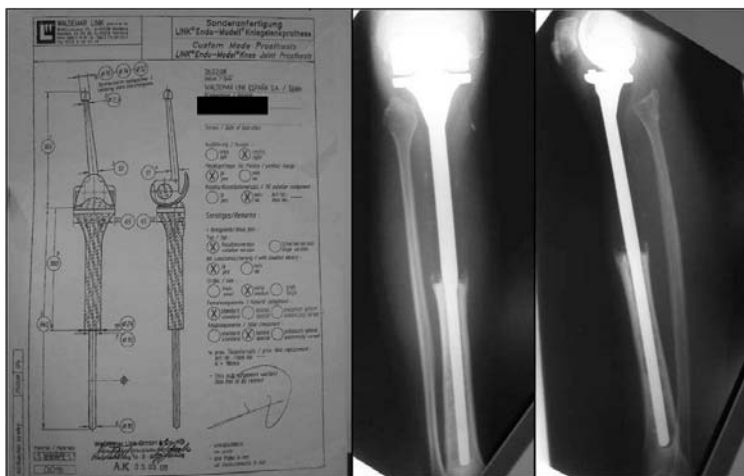


Fig. 34: esquema de dise1o protésico y radiografías postoperatorias tras reseci3n de ES de tibia proximal y reconstrucci3n mediante endopr3tesis tumoral a medida de rodilla modelo Endo-Model® Waldemar Link® con soporte metafisodiafisario de polietileno

Una alternativa a los sistemas protésicos a nivel articular, así como la mejor soluci3n en los segmentos mediadiafisarios, es el uso de injertos óseos estructurales fijados mediante sistemas de osteosíntesis, ya sean autólogos o autoinjertos como homólogos o aloinjertos, con una mayor tolerancia y adaptaci3n biológica^{1,4,41,46,106,148,151,156,157,172,198}. La reconstrucci3n de defectos diafisarios o metafisarios mediante autoinjertos, ya sean libres o por transferencia, permite una

solución al defecto resultante de la resección precedente del propio individuo, con consolidación precoz de zonas de unión¹⁰⁶. También se utilizan en artrodesis, como complemento a la consolidación ósea¹⁷³. El peroné proximal es el segmento óseo más utilizado: en extremidad superior se ha utilizado transferencia libre en defectos de radio distal y húmero proximal; en miembro inferior la utilización es mayor, siendo la indicación más frecuente en defectos tibiales, pudiéndose realizar transferencias pediculadas, que pueden incluir fisas en casos infantiles, lo que ayuda a resolver la posible disimetría de miembro^{1,42,105,151,173}. También se ha utilizado en fémur proximal, pero a este nivel la técnica es menos reproducible¹. En miembro superior,

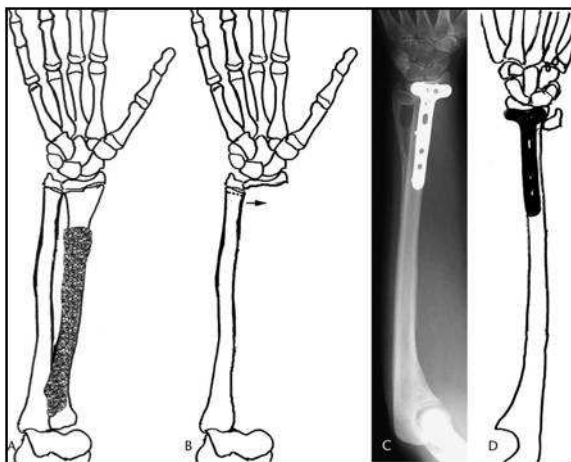


Fig. 35: esquema de resección de sarcoma de Ewing de tercio medio y proximal de radio, reconstruido mediante autotransferencia de cúbito (114).

principalmente en antebrazo, también se han utilizado otros segmentos óseos como injerto autólogo diferentes al peroné proximal, como radio distal y cúbito¹¹⁴. Los autoinjertos vascularizados presentan una integración más rápida respecto a los no vascularizados o

convencionales en modelos animales, no presentando fenómenos de reabsorción, aunque a largo plazo el resultado es comparable⁴². El tamaño limitado, la poca disponibilidad y la dificultad técnica de obtención de los autoinjertos limitan su utilización a casos seleccionados o como suplemento a otras técnicas de reconstrucción, como la asociación de peroné vascularizado a aloinjerto en defectos tibiales diafisarios^{1,106,151}. En caso de grandes defectos, que es lo habitual tras cirugías

amplias en sarcomas de Ewing, la reconstrucción mediante aloinjertos obtenidos de banco de hueso de cadáver permite una satisfactoria ocupación del espacio resultante, con posibilidad de re inserción de partes blandas y reconstitución de la anatomía previa^{1,4,148,151,157,198}. Entre las ventajas de los aloinjertos encontramos la mayor versatilidad intraoperatoria respecto a las endoprótesis, independientemente del tipo, pudiendo adaptar mejor el tamaño a las necesidades quirúrgicas. Otro factor a favor es la posibilidad de re inserción de partes blandas, lo que sumado a la capacidad de soporte estructural que permiten los aloinjertos y que implica una mejor aproximación a la anatomía normal, favorece la recuperación funcional^{1, 148}. Sin embargo, existen también factores en contra: en primer lugar, la disponibilidad de los injertos, que depende del volumen de donantes de órganos, y el coste económico. Por otro lado se debe tener en cuenta que se tratan de estructuras avasculares (son tratadas a temperaturas negativas extremas tras la extracción), por lo que no poseen capacidad de osteoinducción, a pesar de ser un buen soporte. A pesar de ser avasculares, poseen cierto carácter antigénico. Los avances en detección de enfermedades contagiosas y en el tratamiento de los injertos permite reducir el riesgo de transmisión de VIH, virus hepatitis C y/o B, etc. La implantación de aloinjertos va requerir en la mayoría de casos la fijación mediante técnicas de osteosíntesis, variables en función del tipo de injerto y localización (placas, tornillos, enclavados, etc.), y la zona de unión injerto-hueso nativo supone un punto crítico. La posibilidad de carga en reconstrucciones de miembro inferior debe retrasarse para proteger el sistema de la posibilidad del desmontaje o pseudoartrosis, no pudiéndose realizar de forma inmediata como en reconstrucciones protésicas^{1,4,35,157,172,173,234}. La utilización de aloinjertos en cirugía ortopédica oncológica se popularizó en los años ochenta gracias a los trabajos de autores como

Mankin, y su uso se ha extendido hasta convertirse en una de las principales opciones en la actualidad^{4, 35, 109}. Los injertos intercalares son una excelente opción tras resecciones diafisarias, permitiendo reconstruir la extremidad y manteniendo una longitud adecuada^{41,151,157,172}. A nivel articular o epifisario los injertos osteoarticulares suponen una opción alternativa a las endoprótesis, pudiéndose utilizar también a modo de espaciador de artrodesis, para lo que también se puede utilizar aloinjertos intercalares^{4,114,151,157,156}. La opción artrodesis se suele reservar en esqueletos maduros, en el caso de que no se pueda ofrecer una mejor opción reconstructiva¹⁵¹.



Fig.36: ES femoral tratado mediante resección y reconstrucción con aloinjerto intercalar fijado con placas/placa-tornillo. Imágenes de radiología simple a los 3 meses y a los 3 años post-cirugía.

La asociación de prótesis con aloinjertos estructurales es posible combinando las ventajas de ambos sistemas de reconstrucción. Estos son los denominados sistemas *composite*, y están formados por injertos osteoarticulares sobre los que se realiza un artroplastia de tipo tumoral, pudiendo cementar o no la porción de vástago al hueso diafisario nativo^{1,46,109,127,148,151,156}. La superficie articular es protésica, por lo que se puede soportar cargas de manera inmediata, y la constricción de la endoprótesis

contribuye a la estabilidad articular, por lo que la prótesis restablece la función articular, mientras que el aloinjerto contiene la porción metafisaria de la prótesis, aportando soporte estructural al sistema, lo que restablece el defecto y permite el anclaje de partes blandas¹⁴⁸. La asociación de injerto estructural y prótesis de revisión se ha utilizado en grandes defectos estructurales no tumorales con buen resultado²³⁶.

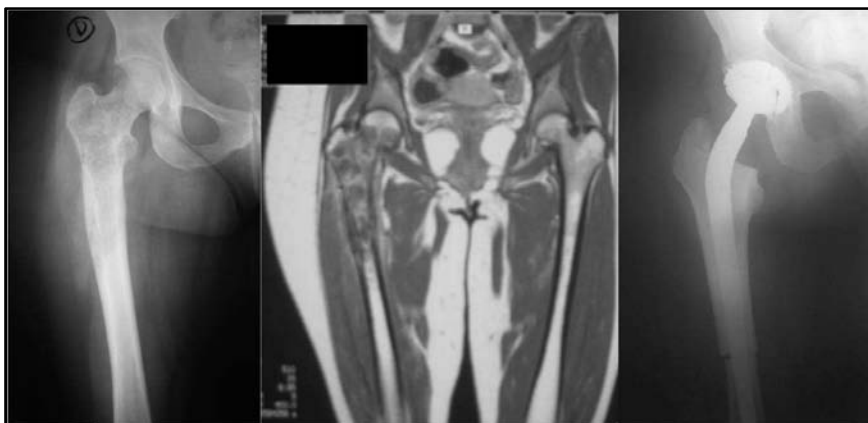


Fig.37: ES femoral proximal: RX simple y RMN. Resección y reconstrucción mediante artroplastia de cadera tumoral asociada a aloinjerto (sistema composite).

Como se ha comentado anteriormente, una de las dificultades que nos encontramos con la utilización de aloinjertos es la disponibilidad^{106,139,179,197}. Tanto la poca disponibilidad como la poca aceptación a los aloinjertos han motivado el desarrollo de técnicas aplicadas a la cirugía LS para todo tipo de sarcomas, incluido el sarcoma de Ewing, dirigidas a la reimplantación de segmentos óseos resecados *en block* y tratados mediante irradiación, pasteurización, esterilización, microondas o congelación^{1, 37, 46, 106, 120, 127, 183, 195, 197}. Los aloinjertos se han reimplantado tanto de manera aislada como asociados a prótesis en sistemas *composite* con el objetivo de restituir *stock* óseo y reducir el riesgo de fracaso mecánico^{109, 139, 179,227, 231}. Mediante el autoclave, se esteriliza el segmento óseo resecado sometiéndolo a altas temperaturas, previa comprobación de la necrosis secundaria al tratamiento neoadyuvante y curetaje de la lesión tras la extracción del bloque: 120°C durante 20 minutos según describe Böhm, 132°C y 0.2 megaPa de presión durante 5 minutos según Sanjay^{37,197}. Otros

autores, como Manabe, consideran que la pasteurización a 60-65°C durante 30-40 minutos es suficiente para conseguir la necrosis de las células malignas y conservar la estructura de la BMP (proteína morfogénica ósea), sin desnaturalizarla, minimizando riesgo de complicaciones mecánicas¹³⁹. Tsuchiya emplea como técnica adyuvante la congelación mediante nitrógeno líquido durante 20 minutos, justificando su uso por delante de técnicas de calor por el mayor riesgo de alteración de la consolidación del autoinjerto que pueden provocar estas técnicas, así como la posibilidad de realizar todo el proceso en quirófano, sin necesidad de trasladar el segmento de hueso reseado²²⁷.

Los autoinjertos irradiados y reimplantados son sometidos a altas dosis



Fig. 38: ES tibia tratado mediante resección *en block*, irradiación y reimplantación asociada a autoinjerto de peroné vascularizado (1).

de irradiación, tras lo que se realiza el curetaje. En estos casos no se puede determinar el efecto celular secundario a la quimioterapia. Las dosis más frecuentes oscilan entre los 50 Gy y los 90 Gy, en series de 10 a 13 casos de ES, alcanzando hasta 300 Gy en la serie de sarcomas más larga, de 109 casos, 12 de ellos ES^{120,179,183,195,231}.

El transporte óseo mediante fijador externo también se han utilizado en la reconstrucción tras resección intercalar en ES, incluso asociado a sistemas de enclavado endomedular que proporciona mayor estabilidad y reducen el tiempo de consolidación^{1,63,151,226}. Respecto a esta técnica existe controversia. Por un lado, es una técnica que permite solucionar el defecto post resección mediante la propia estructura

restante del paciente, pudiendo corregir posibles defectos angulares y disimetrías. Por otro lado, es un procedimiento que presenta problemas relacionados con la zona de ataque, con retraso de la osteogénesis y de la consolidación. Se trata de una técnica poco utilizada, pero a considerar en casos infantiles^{63, 226}.

La pelvis supone una zona de difícil reconstrucción, especialmente a nivel articular acetabular, zona II de Enneking, con peor resultado funcional respecto a la I y III^{145,184}. Para reconstruir el defecto post-resección se ha utilizado diferentes sistemas, como la artrodesis mediante aloinjerto osteoarticular y la prótesis “en silla de montar” cuya estructura presenta una horquilla proximal ajustada al ilion residual, con resultados variables^{145, 149, 238}. Los sistemas *composite* compuestos por artroplastias totales de cadera asociadas a injertos osteoarticulares acetabulares también han sido utilizados en sarcomas de Ewing en zona II, incluso con injerto autólogo, resecado en block e irradiado previamente a la reimplantación^{120, 149}.

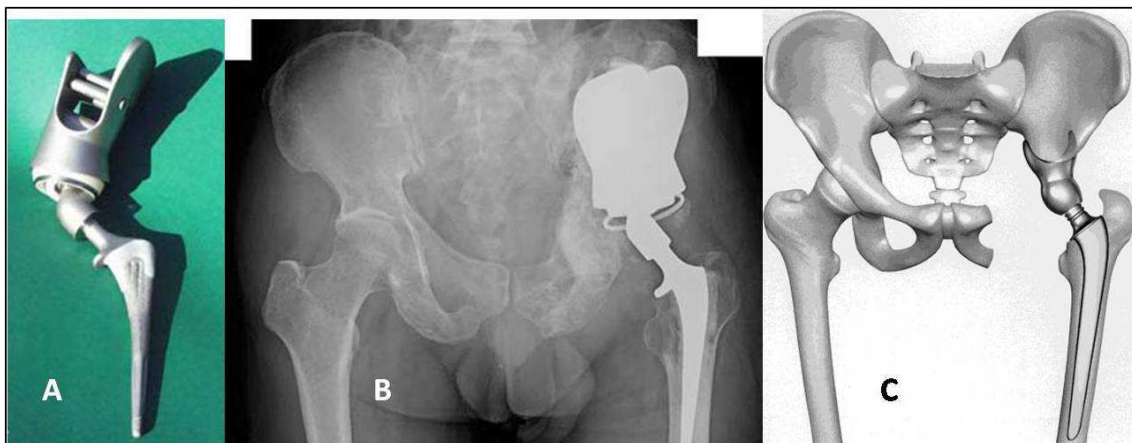


Fig.39: sistemas de reconstrucción acetabular. A y B: endoprótesis de última generación tipo PAR (periacetabular reconstruction) con anclaje mediante osteosíntesis a ilion y sistema de constricción antiluxante. (149). C: modelo previo de tipo endoprótesis “en silla de montar” Endo-Modell Mark II®, cuyo diseño de contacto entre horquilla y ilion remanente permite una movilidad en los tres planos sin constricción, con mayor riesgo de luxación (55).

3.9. PRONÓSTICO

3.9.1. Supervivencia. Factores pronósticos.

La introducción de combinación de fármacos quimioterápicos supuso un incremento en la supervivencia global de los pacientes con sarcoma de Ewing, siendo esta inferior al 20% en épocas anteriores^{10, 34, 101, 106,136, 164, 169, 193, 211}. A partir de los años setenta, la supervivencia global (OS) a 5 años aumentó hasta superar el 60% en los primeros grandes ensayos intergrupales americanos IESS-I e IESS-II^{10,34,44,45,81,101,106,108,136,165,211}. En los posteriores estudios intergrupales americanos INT-0091 e INT-0154, ya en los ochenta y noventa, se consigue superar el 70% de OS a 5 años, llegando al 80% en grupos con mejor pronóstico^{10,86,90,124}. En Europa se superan las cifras del 60% a partir de los años ochenta, como en el protocolo intergrupar CESS-81^{34,54,64,81,106,108}. A partir de los noventa, se alcanzan las cifras conseguidas en los ensayos americanos, llegando a conseguir OS a 5 años alrededor del 80% en los grupos de ensayo con mejor pronóstico^{175,194}. A nivel global, se considera que la OS a 5 años en *ES* localizado es del 70% aproximadamente, siendo del 74% al 92% en pacientes tratados quirúrgicamente^{218,234}.

La gran mayoría de estudios utilizan la supervivencia libre de evento (EFS) como variable de determinación de pronóstico general, siendo considerada como el tiempo transcurrido entre la fecha de diagnóstico o inicio del tratamiento y la aparición de recidiva local y/o a distancia, progresión, segunda neoplasia u otra circunstancia que altere la curación de la enfermedad, como la toxicidad secundaria al tratamiento sistémico. Presenta diferentes variantes según el estudio, pudiendo considerar la

muerte del individuo como una referencia más de EFS^{24, 27, 28, 64, 86,90,175, 189, 194, 204}, o sólo aquella derivada de la progresión de la enfermedad y no la relacionada con el tratamiento o causas diferentes a la patología neoplásica¹²⁵, o no considerar la muerte como EFS en ninguna variedad^{22, 25, 26, 29, 43, 54, 104, 126, 130, 165, 186, 187, 212}, siendo valorada de manera aislada mediante la OS; en este último caso, se suele valorar sólo la probabilidad de progresión local o a distancia, utilizando el término de supervivencia libre de recurrencia o de enfermedad (RFS/CDFS, DFS). Se trata, pues, de un dato no homogéneo, cuya definición varía entre publicaciones, lo que limita la posibilidad de comparación. Los grandes estudios americanos describen EFS a cinco años en grupos con mejor pronóstico del 60% al 73%^{10, 34, 43, 86, 101, 106, 165, 108, 211, 234, 240}. En Europa, las cifras oscilan entre el 62% al 68% en los estudios CESS-EICESS-EUROEWING^{34,54,64,101,106,108,125,175,204}. Se considera que la EFS actual se encuentra entre el 50% y el 70%¹⁰. Tanto para OS como para EFS, la tendencia en la curva de supervivencia es el descenso más acusado en los primeros cinco años, estabilizándose posteriormente, con un descenso más suave¹¹⁵.

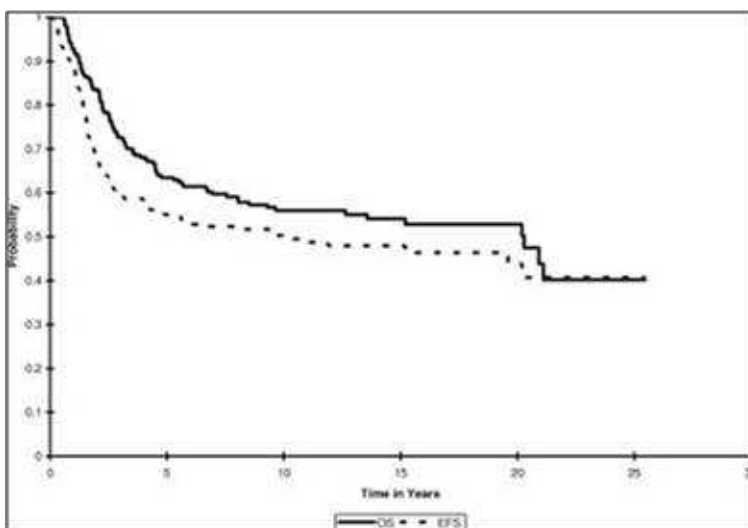


Fig. 40.: gráficas de supervivencia global (OS, línea continua) y libre de evento (EFS, línea discontinua) en 220 pacientes tratados en el St. Jude's Children Research Hospital, Memphis (Tennessee) entre 1979 y 2004 (182).

Son varios los factores que influyen en la evolución y pronóstico de los pacientes que presentan *ES*. El factor más determinante es la presencia de metástasis al diagnóstico, es decir, tratarse de un *ES* diseminado de entrada^{10, 70, 101, 106, 108, 223, 234}. La localización de las lesiones metastásicas también influye en el pronóstico, siendo mejor en pacientes con lesiones pulmonares y peor en localizaciones extrapulmonares, como otros huesos^{34,106,108,234}. Si las lesiones son múltiples o en diferentes localizaciones, el pronóstico empeora^{108, 121}.

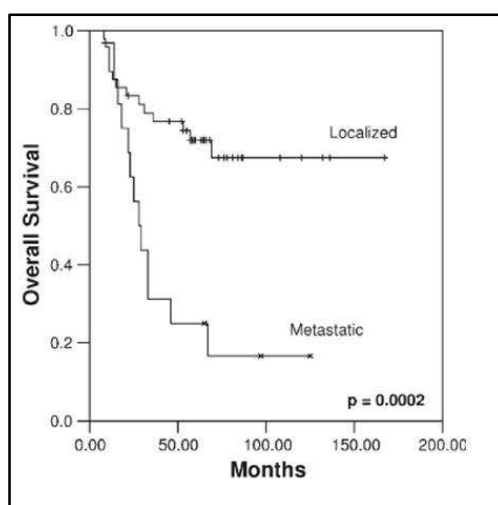


Fig. 41: gráfica de supervivencia global en 64 pacientes con *ES* tratados quirúrgicamente en el *St. Jude's Children Research Hospital*, Memphis (Tennessee). Análisis de supervivencia según estadio al diagnóstico (130).

Otra variable predictiva de evolución es la localización de la lesión tumoral primaria: las localizaciones axialesocentrales presentan peor pronóstico que las localizaciones periféricas o en extremidades^{10,101,106,108,234}. Entre las localización axiales, la pelvis es la región con peor pronóstico^{34,70,81,108,136,169,234}, especialmente si afecta a más de una estructura²⁴².

El tamaño del tumor al diagnóstico es también otro factor determinante en la evolución de los pacientes con *ES*. Los tumores de más voluminosos presentan mayor riesgo de presentar eventos adversos en el seguimiento^{10,34,70,81,106,108,136,169,206,234}.

La edad al diagnóstico y el sexo también afectan a la evolución de los ES. Las mujeres presentan mejor pronóstico que los hombres^{22, 25, 26, 78, 108}. Los pacientes más jóvenes también presentan mejor pronóstico, o lo que es lo mismo, los grupos de mayor edad presentan mayor riesgo de evento adverso^{34,70,81,106,108,136}.

Por lo que a variables modificables se refiere (entiéndase por modificables aquellas que puede variar en función del tratamiento), la respuesta histológica al tratamiento supone la más influyente. Una buena respuesta histológica al tratamiento marcará una evolución satisfactoria, una pobre respuesta implicará un alto riesgo de complicaciones oncológicas y escasa supervivencia^{34, 70, 81, 95, 101, 106, 108, 136, 169, 234}.

Otros marcadores de riesgo son los relacionados con la afectación sistémica, como la presencia de fiebre o anemia^{22,24,81,108} y elevación de la LDH sérica^{8,22,24,70,81,101,103, 106,115}.

Univariate significant parameters of overall survival and disease-free survival. n = 142.						
			5y-OS	P-value	5y-DFS	P-value
Synchronous metastases	Yes	n = 21	17%	0.0001	-	-
	No	n = 121	50.6%			
Primary tumour site	Trunk	n = 51	32.6%	0.0048	30.7%	0.0034
	Extremities	n = 91	53.5%			
Chemotherapy	Old	n = 48	30.8%	0.002	30.0%	0.001
	New	n = 86	56.9%			
Response to chemotherapy	Good	n = 33	80.2%	0.0004	68.8%	0.077
	Poor	n = 34	41.7%			
Resection margins	Marginal/intrales	n = 24	40.1%	0.056	46.7%	0.178
	Wide/radical	n = 63	60.2%			

Fig. 42: análisis univariante de factores predictivo de riesgo para supervivencia global (OS) y supervivencia libre de enfermedad (DFS) en 142 pacientes con ES (212).

3.9.2. Recurrencia. Diseminación a distancia. Recidiva local.

A pesar de la mejoría obtenida en cuanto a supervivencia con el desarrollo de la diferentes modalidades en el tratamiento del *ES*, hasta el 30-40% de los *ES* localizados presentan recurrencia o recaída, en términos generales, llegando al 50% en las series con peor pronóstico^{22, 26, 34, 123, 124, 180}. Las cifras oscilan entre el 42%-44.8% en los grandes ensayos intergrupales centroeuropeos mientras que en el grupo Rizzoli publican tasas de recaída a cinco años del 42%-56%^{21-29, 174, 175}. En Estados Unidos, el centro *St. Jude* publica un 41-43% de recidiva, siendo esta cifra inferior en ensayos intergrupales, del 35.6%^{9, 90, 189, 190}. Grupos de estudio con menos pacientes presentan tasa de recaída del 31% aproximadamente^{8, 186}. La aparición de metástasis supone el 64-87% del total de pacientes que con primer episodio de recurrencia. La aparición de recidiva local como fenómeno de recurrencia se acompaña de manera sincrónica con metástasis a distancia en un 7.5%-19% del total de recaídas. En el caso de presentarse inicialmente aislada, es frecuente que a la recidiva local se asocien posteriormente lesiones a distancia, llegando al 12%-26% del total de recaídas. La aparición inicial de metástasis y posteriormente de recidiva local es la variante asociada menos frecuente, con un 2.5%-4% de la totalidad de recaídas. La recidiva local aislada, sin presencia en ningún momento de diseminación a distancia, supone el 1.7%-11% del total de recurrencias^{8,21,22,24,25,26,27,28,29,32,86,90,174,175,186,189,194,243}.

Las cifras totales de metástasis en las grandes series de *ES* oscilan entre el 24% y el 55%, siendo algo menor, del 14% al 29%, en grupos de pacientes tratados localmente mediante cirugía^{8,9,21,22,24-29,86,90,189,174,190,194,212,213,242}. La localización más frecuente es la pulmonar, seguida de la ósea. También es posible la combinación de ambas. Otras localizaciones resultan excepcionales, no llegando al 5% del total de

metástasis^{21,22,24,26,28,29,174,213}. Los principales factores asociados a la aparición de metástasis tras el inicio del tratamiento son la presencia de metástasis al diagnóstico^{8,34,190,242}, el tamaño tumoral y la localización axial^{32,90,190,213,243} y la respuesta histológica al tratamiento^{43,174}.

Factors	N	No. of failures	Cumulative incidence (SE) 5-year estimates (%)	P value	Factors	N	No. of failures	Cumulative incidence (SE) 5-year estimates (%)	P value
Protocol					Stage of disease				
ES79	80	29	32.5 (5.3)	<0.001	Localized	156	23	12.0 (2.7)	<0.001
ES87	46	19	39.1 (7.3)		Metastatic	64	31	47.7 (6.4)	
EWI92	50	6	12.0 (4.7)		WLI for patients with lung metastases (N = 45)				
HIRISA	11	1	9.1 (9.1)		Without WLI	28	13	42.9 (9.7)	0.54
SJBCM	33	3	10.5 (5.9)		With WLI	17	9	52.9 (13.0)	
Treatment era					WLI for patients with lung metastases only (N = 26)				
ES79/ES87	126	48	34.9 (4.3)	<0.001	Without WLI	16	4	18.8 (10.2)	0.084
EWI92/SJBCM/HIRISA	94	10	11.5 (3.5)		With WLI	10	5	50.0 (17.9)	
Tumor size (N = 218)					Primary site				
<8 cm	85	16	18.4 (4.3)	0.037	Nonpelvic sites	171	37	20.0 (3.1)	0.081
≥8 cm	133	42	29.5 (4.0)		Pelvic sites	49	17	31.5 (6.9)	
Local control modality (N = 218)					Primary site				
Surgery only	42	9	22.9 (6.9)	0.021	Axial sites	141	38	23.3 (3.6)	0.40
Radiation only	121	40	30.8 (4.2)		Extremity sites	79	16	21.3 (4.8)	
Surgery + radiation	55	7	11.3 (4.4)		Tumor size (N = 218)				
RT dose and tumor size [for patients who received RT only (N = 121)]					<8 cm	85	14	15.2 (4.1)	0.018
<40 Gy and <8 cm	31	7	19.4 (7.2)	0.048	≥8 cm	133	40	27.4 (3.9)	
<40 Gy and ≥8 cm	26	14	46.2 (10.1)		Local control modality (N = 218)				
≥40 Gy and <8 cm	15	3	20.0 (10.7)		Surgery only	42	6	12.4 (5.3)	0.023
≥40 Gy and ≥8 cm	49	16	33.2 (6.9)		Radiation only	121	39	30.2 (4.2)	
					Surgery + radiation	55	8	11.2 (4.4)	

Fig. 43: análisis univariante para factores de riesgo potenciales de recidiva local (tabla izquierda) y diseminación a distancia (tabla derecha) en pacientes tratados en el St Jude Children's Research Hospital de 1979 a 2004(190).

La gran mayoría de series de *ES* presentan una frecuencia de recidiva local del 12% al 24%, siendo menor en los grupos de casos tratados quirúrgicamente, entre el 6%-12%^{8,9,21,27,29,38,44,81,82,90,104,115,119,165,169,174,175,186,190,204,211,212,222,228,234,241}. El factor más determinante en la aparición de recidiva local en tumores tratados quirúrgicamente son los márgenes de resección obtenidos; cirugías con márgenes adecuados presentan una menor recidiva local que aquellas con márgenes inadecuados^{1, 22, 25, 26, 34, 106, 204, 241}. La respuesta histológica al tratamiento QT previo también supone un factor predictivo en la aparición de recidiva local, tanto en tumores

tratados localmente mediante cirugía como tratados mediante RT radical^{1,9,25,130,204,241}.

En tumores irradiados, la evaluación de la respuesta al tratamiento se realiza mediante estudios de imagen, permitiendo constatar dicha respuesta en el caso de reducción de masa tumoral⁹. Otros factores que influyen en el riesgo de aparición de recidiva local son el tamaño y la localización axial /pélvica^{24, 25, 29, 130, 90, 174, 243}. La utilización de RT postoperatoria, así como la dosis, también influye sobre el riesgo de aparición de recidiva local^{9, 23, 34, 44, 81, 106, 120, 190, 204, 241}.

3. Rates of local recurrence according to several variables				
Variable	LR	Number of cases	LR (%)	p
Gender				
Male	47	328	14	0.24
Female	19	184	10	
Age				
≤14 years	17	223	8	0.002
>14 years	49	289	17	
Site				
Extremity	31	326	9	0.003
Central	35	186	19	
Serum LDH*				
Normal	34	338	10	0.003
Elevated	32	161	20	
Tumor volume[†]				
≤150 mL	26	257	10	0.01
>150 mL	25	197	13	
Local treatment				
Surgery	17	196	9	0.04
Surgery + RxT	16	139	11	
RxT	33	177	19	
Type of chemotherapy				
Adjuvant	11	58	19	0.2
Neoadjuvant	55	454	12	
Histologic response				
Grade I	19	113	17	0.005
Grade II-III	12	193	6	
Surgical margins				
Adequate	17	252	7	0.001
Inadequate	16	83	19	
Margins and necrosis				
A+G-I	11	77	14	0.005
A+G-II/III	7	147	5	
I+G-I	8	36	22	
I+G-II/III	5	39	13	

Abbreviations: A+G-I = adequate margins and Grade I histologic response; A+G-II/III = adequate margin and Grade II-III histologic response; I+G-I = inadequate margin and Grade I histologic response; I+G-II/III = inadequate margin and Grade II-III histologic response; LR = local recurrence; RxT = radiation therapy.

Fig. 44: variables asociadas a recidiva local en pacientes tratados en el centro Rizzoli de Bolonia(25).

3.9.3. Complicaciones locales no oncológicas

3.9.3.1. Fracaso mecánico

La presencia de complicaciones de tipo mecánico es una constante, en mayor o menor medida, en las técnicas quirúrgicas LS^{1,4}. En series en las que se combinan diferentes técnicas de LS en diferentes tipos de tumores la frecuencia de fracaso mecánico varía entre 15% y más del 60%. El tipo de complicación dependerá del tipo de técnica LS utilizada^{17,20,37,46,84,92,112,113,188,198}. En LS realizado en localizaciones como la región acetabular se ha alcanzado tasas de fracaso mecánico del 33% al 100%^{55, 145, 149}.

	No. of Complications	No. of Revisions
Early complications		
Skin necrosis	12	3
Peroneal nerve palsy	2	—
Patellar fracture	2	—
Extension contracture	1	—
Failure of myocutaneous free flap	1	—
Hematoma	1	—
Loosening of patellar screw	1	—
Total	20	3
Late complications		
Aseptic loosening	16	11
Fracture	6	2
Infection	4	3
Failure of component	2	2
Fracture of femoral component	1	1
Loose body	1	—
Total	30	19

Fig.45: complicaciones locales tempranas y tardías en 40 pacientes con sarcoma óseo en fémur distal tratado mediante resección y reconstrucción protésica (112).

Aproximadamente el 40% de las reconstrucciones mediante aloinjerto estructural presentan algún tipo de complicación mecánica. Hay series que llegan al 77%^{4,20,151,172}. La complicación más frecuente es la fractura^{1,4,20,35,40,156,157,172,249}.

La posibilidad de fracaso de tipo mecánico en reconstrucciones protésicas se encuentra entre el 11% al 47%^{13,45,84,113,173,225,249}. La complicación mecánica más frecuente entre casos tratados mediante reconstrucción con endoprótesis es el aflojamiento. Las cifras son variables entre localizaciones, situándose entre el 9% y el 40%^{13,45,84,91,112,113,128,152,207,225,249}. Otras complicaciones son desmontajes o roturas de

componentes del implante protésico^{77,84,112,113,152,167,249,225}, fracturas periprotésicas^{91,112,113} y luxación protésica, especialmente en cadera^{77,84,113,150,225}.

La edad supone un factor asociado a fracaso mecánico en reconstrucciones tumorales tanto protésicas como en aloinjertos, siendo superior en pacientes más jóvenes^{4,17,20,152}. La localización tumoral y la región a reconstruir también influyen en la mayor presencia de fracaso mecánico^{84, 152, 170, 225}. El tamaño del defecto a reconstruir es otro factor importante a considerar a la hora de valorar la posibilidad de fracaso mecánico de la cirugía LS^{17, 112, 167, 170}.

La localización y el tipo de injerto influyen en la aparición de complicación mecánica^{1,148,151,156,157}. La utilización de QT y RT adyuvante en LS se asocia negativamente a la supervivencia del injerto¹⁷². El diseño del sistema protésico también influye en la aparición de complicaciones locales mecánicas: la cementación del implante, la utilización de sistemas *composite* o sistemas expansibles pueden influir tanto en la posibilidad de fracaso mecánico^{45,46,77,84,112,113,127,167,170,225,249}.

MULTIVARIATE ANALYSIS OF FACTORS PREDICTIVE OF PROSTHETIC FAILURE				
Variable	Coefficient	Standard Error	Relative Risk	P Value
Gender (male versus female)	1.80	0.64	6.05	0.0047
Age (≥ 20 years versus < 20 years)				0.29
Chemotherapy				0.25
Joint resection (intra-articular versus extra-articular)				0.70
Quadriceps resection (total or subtotal versus none)				0.28
Femoral resection (≥ 40 per cent of total length versus < 40 per cent of total length)	2.39	1.05	10.92	0.023
Type of femoral stem (straight versus curved)				0.92
Fixation of femoral stem (cement versus press-fit)	1.24	0.55	3.45	0.025

Fig.46: análisis multivariante para factores de riesgo asociados a supervivencia protésica en 40 pacientes con sarcoma óseo en fémur distal tratado mediante resección y reconstrucción protésica (112).

3.9.3.2. Infección local.

Una de las complicaciones más temidas en la cirugía ortopédica es la aparición de infección. En la cirugía ortopédica oncológica la situación de inmunosupresión de los pacientes y la complejidad de las cirugías *LS* da lugar a un mayor porcentaje de casos que sufren infección, y las consecuencias son de peor pronóstico. En series de *LS*, con diferentes técnicas empleadas, de sarcomas óseos en diferentes localizaciones, la frecuencia de infección se sitúa entre el 8% y el 16%^{12,20, 46, 92, 113, 188, 198}. Las cifras varían según el tipo de técnica empleada y según la localización. En series con peor resultado se ha superado el 30% de infección^{91,149}.

El principal factor asociado a la presencia de infección local es la realización de múltiples cirugías^{1, 4, 91, 134}. Las reconstrucciones en miembro inferior, especialmente sistemas protésicos en rodilla, tienen una mayor tendencia a la infección^{1, 84, 170}.

3.9.4. Amputación secundaria

La amputación secundaria tras *LS* supone el fracaso local de la técnica. La frecuencia de amputación por complicaciones locales tras cirugía *LS* en todos los sarcomas se encuentra entre el 3% y el 12%, habiendo descritas en la literatura frecuencias de hasta el 25%^{3,4,13,77,84,91,112,150,157,160,186,198,207,249}. La tendencia es mayor en miembro inferior^{40,84,150,188,249}.

Las complicaciones locales más frecuentes que desembocan en amputación tras *LS*, en todo tipo de técnica y englobando todos los tumores, son la infección postoperatoria y la recidiva local^{3,13,77,91,150,157,160,170,186,188,198,207,249}.

3.9.5. Segundas neoplasias

Entre los efectos no deseados del uso de la quimioterapia y la radioterapia encontramos la aparición de segundas neoplasias. Se trata de eventos que suceden a medio y largo plazo, por lo que su presencia es más probable en aquellos pacientes con mayor supervivencia^{169, 173}. En general, el riesgo de segunda neoplasia en *ES* es del 5% al 10%, habiendo series con apenas el 1%-2%^{29, 79, 169}. Se ha descrito hasta un 7% de segundas neoplasias en aquellos pacientes con *ES* con supervivencia superior a 20 años⁷⁸. Las segundas neoplasias se distribuyen en dos grupos; en un primer grupo, se encuentran las de estirpe hematopoyética, como las leucemias, con un tiempo medio de aparición de 5 años, aunque es posible su presencia desde el primer año. El riesgo de aparición es de aproximadamente del 2%. Se relaciona con el uso de quimioterapia, especialmente los fármacos del tipo inhibidor de la topoisomerasa II, las antraciclinas y los agentes alquilantes^{78, 79, 173}. En un segundo grupo encontramos las segundas neoplasias sólidas, de aparición más tardía (con una media de 10 años, pero pudiendo aparecer más allá de los 30 años tras el tratamiento) y relacionadas con el uso de radioterapia. Entre estas destaca el osteosarcoma radioinducido, llegando al 5% de pacientes irradiados. El riesgo de aparición es dosis dependiente^{78, 79, 169, 173}.

El siguiente enunciado corresponde a la hipótesis nula (H_0) de trabajo:

Los pacientes con sarcoma de Ewing (ES) tratados localmente mediante salvamento de extremidad (LS) no presentan diferencias en cuanto a supervivencia, recidiva, complicaciones locales y factores de riesgo asociados respecto aquellos pertenecientes a series generales de tratamiento de ES y otros tumores óseos tratados localmente mediante LS.

5.1. Objetivos principales

Respecto a la cirugía de salvamento de extremidad en sarcoma de Ewing óseo, los objetivos principales de este estudio son:

1. Describir la supervivencia global y la supervivencia libre de evento. Analizar factores de riesgo asociados a supervivencia.
2. Cuantificar la frecuencia de aparición de diseminación a distancia. Analizar factores de riesgo para la presencia de diseminación a distancia.
3. Cuantificar la frecuencia de aparición de recidiva local. Analizar factores de riesgo para la aparición de recidiva local.
4. Describir la frecuencia de aparición de fracaso mecánico. Analizar factores de riesgo para la aparición de fracaso mecánico.
5. Determinar la frecuencia de aparición de infección local tras la cirugía. Analizar factores de riesgo para la aparición de infección local.
6. Determinar la frecuencia de realización de amputación secundaria. Analizar factores de riesgo para amputación tras cirugía de salvamento de extremidad en sarcoma de Ewing óseo.

5.2. Objetivos secundarios

1. Describir las características del grupo de pacientes con sarcoma de Ewing sometido a cirugía de salvamento de extremidad.

6.MATERIAL Y MÉTODO

6.1. Muestra potencial a estudio. Criterios de inclusión

Se han revisado los datos correspondientes a pacientes valorados por la Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau* de Barcelona entre enero del 1984 y mayo de 2008, los cuales fueron incluidos en su base de datos por presentar una tumoración con diagnóstico de sarcoma de Ewing (*ES*) tras estudio histológico. Estos datos han sido obtenidos mediante revisión de historia clínica, incluyendo estudios de imagen radiológica y resultados de estudios histológicos.

Del total de pacientes, se han excluido aquellos cuya única intervención quirúrgica a la que han sido sometidos ha sido biopsia, es decir, aquellos casos que no fueron tratados quirúrgicamente de manera definitiva. De los casos intervenidos, se han excluido aquellos cuyo tratamiento quirúrgico se basó en la amputación o cirugía demolitiva sin reconstrucción posterior.

Se ha seleccionado aquellos que presentan un diagnóstico de sarcoma de Ewing óseo, excluyendo los exclusivos de partes blandas, *ES* extraesquelético. También han sido excluidos *ES* óseos cabeza y cuello. También han sido excluidos aquellos pacientes con tumoración en tronco, tórax o axial extrapélvica; se han incluido aquellos *ES* óseos presentes en pelvis y sacro, así como en escápula y clavícula, por ser considerados los elementos óseos más proximales de miembro inferior y superior, respectivamente.

Han sido excluidos aquellos pacientes en los que el diagnóstico histológico tras el estudio de la pieza de resección ha sido diferente a sarcoma de Ewing, a pesar de que lo fuera inicialmente tras el estudio de la biopsia ósea. También han sido excluidos aquellos pacientes en los que, a pesar de presentar una histología de *ES* óseo tras el

estudio de la pieza de resección, el diagnóstico inicial tras biopsia no había sido *ES*; en este último grupo de pacientes, a pesar de tratarse de auténticos *ES*, el manejo preoperatorio ha sido realizado fuera de los protocolos habituales de *ES* a causa de la incongruencia del diagnóstico histológico inicial, lo que supone una pérdida de homogeneidad en el tratamiento del grupo a estudio, motivando su exclusión. Otros casos en los que se ha producido una desviación en el protocolo habitual de tratamiento también han sido excluidos.

CRITERIOS EXCLUSIÓN PACIENTES ES
Tratamiento local conservador
Amputación primaria
ES extraesquelético
Localización tronco extrapélvico (excepto clavícula y escápula)
Localización cabeza y/o cuello
Incongruencia histología biopsia/pieza resección
Alteración en protocolo habitual de tratamiento

Tabla 1: criterios de exclusión para el grupo de estudio de pacientes con *ES* óseo tratado localmente mediante LS

6.2. Variables a estudio

Seguimiento: se ha determinado como punto inicial del estudio la fecha de realización de primera visita del paciente en la Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica, y como punto final de seguimiento la fecha de última anotación en la historia clínica. En el caso de *exitus*, se ha considerado la fecha de *exitus* como el punto

final de estudio. Se ha determinado como seguimiento total el tiempo transcurrido, en meses completos, entre ambas fechas.

Edad y sexo: se ha determinado la edad del paciente, en años, en el momento de la fecha de la primera visita realizada. Se han establecido grupos de edad (inferior a 12 años, de 12 a 17 años y mayor de 17 años) siguiendo como criterio los resultados obtenidos en anteriores estudios. Se ha diferenciado a los pacientes en función de su sexo, masculino o femenino.

Localización: se ha determinado el hueso en el que se localiza el tumor primario en el momento del diagnóstico; fémur, tibia, peroné, húmero, radio, cúbito, clavícula y escápula. Los tumores localizados en las diferentes estructuras pélvicas (ilion, pubis, isquion o región sacra/sacroilíaca) han sido unificados bajo la denominación común “pelvis”. En huesos largos (fémur, húmero, radio, cúbito, tibia y peroné) se ha determinado su posición dentro de la estructura ósea, como proximal (incluye epífisis y metáfisis), media/diafisaria o distal (incluye epífisis y metáfisis). Se han realizado grupos en función de la localización según extremidad afectada, asociando a los tumores localizados en escápula, clavícula, húmero, radio o cúbito bajo la denominación “miembro superior”, los localizados en fémur, tibia o peroné como “miembro inferior”. Otra agrupación realizada ha sido en función de la región anatómica. Los tumores en fémur proximal y diafisarios se han agrupado como “cadera/muslo”, los de fémur distal, tibia y peroné como “rodilla/pierna”, los de escápula, clavícula, húmero proximal y diafisario como “hombro/brazo” y los de húmero distal, radio y cúbito como “codo/antebrazo”. En las dos últimas agrupaciones (extremidad afectada y región), los tumores pélvicos se han considerado como el grupo “pelvis”.

Tamaño: se ha determinado el tamaño, en centímetros, del diámetro mayor del tumor al diagnóstico mediante estudios de imagen. Se ha establecido grupos en función del tamaño. Se ha utilizado inicialmente como valor de referencia un diámetro igual o mayor a 8 cm, utilizando posteriormente como referencia el valor igual o mayor a 10 cm de diámetro. También se ha determinado el volumen, en mililitros, mediante estudios de imagen. De igual manera, se han creado grupos en función del volumen, siendo las referencias de corte un volumen igual o superior a 100 ml, en un primer momento, e igual o superior a 200 ml, en una segunda agrupación.

Metástasis previas: se ha determinado la presencia de diseminación a distancia al diagnóstico, siendo considerados como tumores en estadio IV. También se ha determinado la localización de dichas metástasis: pulmonar aislada, ósea aislada o diseminación múltiple.

Biopsia: se ha determinado el centro hospitalario en el que se realizó la biopsia diagnóstica, y se han establecido dos grupos en función de si la biopsia fue realizada en el *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau* o en otro centro. También se han creado tres grupos en función del tipo de biopsia: cerrada/percutánea, incisional o excisional. Se ha determinado la fecha de realización de biopsia y se han establecido grupos en función de la época, tanto por lustros (biopsias hasta el año 1990, del 1991 al 1995, del 1996 al 2000, del 2001 al 2005 y del 2006 en adelante) como décadas (hasta 1990, de 1991 a 2000, de 2001 en adelante).

Cirugía LS: se ha determinado la fecha en la que se realizó la cirugía LS como tratamiento local del ES. Tal como se ha realizado con la fecha de biopsia, se han establecido grupos en función del lustro y década.

Resección: se ha determinado si el tipo de resección ósea realizada ha sido extraarticular o intraarticular, así como el tamaño en centímetros de la resección ósea realizada; se han establecido dos grupos en función de si el tamaño de resección es superior a 15 cm o no. Tanto el tamaño de resección ósea como los márgenes de resección, ya sea ósea como de partes blandas, han sido valorados por el servicio de Anatomía Patológica del *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau* y establecidos en centímetros y milímetros. En el caso de afectación de márgenes, se ha establecido como “resección intralesional o incompleta”. Se ha tomado como referencia el margen de resección más próximo a células tumorales, ya fuera de lesión ósea o de partes blandas, y se ha establecido la distancia en centímetros, en el caso de margen afectado, la distancia es 0 cm. En el caso de resecciones articulares o de segmentos óseos que incluyan toda una epífisis, el margen tomado como referencia ha sido el que comprende la localización de la resección realizada por el cirujano y la localización de la célula tumoral más cercana hallada por estudio histológica; a pesar de que la distancia entre superficie articular y tumor sea menor que el margen de resección, esta no ha sido establecida como distancia más próxima de resección, ya que se considera que la articulación actúa como barrera natural. En caso de resecciones intercalares, se ha tomado como margen de resección el de menor distancia respecto a células tumorales; en el caso de que la resección de partes blandas presente un margen menor, con células tumorales en tejidos blandos resecaados, se ha tomado esta última distancia como referencia. Se han establecido grupos en función del tipo de resección según criterios de Enneking: intralesional (márgenes contaminados), marginal y amplio. En el caso de “marginal” y “amplio”, se ha fijado 2 referencias por lo que ha centímetros se refiere; 2 cm y 5 cm, es decir, que en una primera clasificación se ha

considerado como “marginal” resecciones sin márgenes afectados, pero inferiores a 5 cm, y “amplio” como resecciones mayores o iguales a 5 cm. En un segundo modo de clasificación, se ha considerado “marginal” distancias hasta 2 cm libres de tumor y “amplio” resecciones superiores a 2 cm.

Reconstrucción: se ha determinado la realización o no de reconstrucción y técnica empleada: endoprótesis o aloinjerto estructural. En el caso de aloinjerto, se ha diferenciado si se trataba de aloinjerto intercalar o aloinjerto osteoarticular, así como si se trataba o no de autoinjerto. Los aloinjertos empleados en reconstrucciones articulares mediante artrodesis han sido considerados como intercalares. En el caso de reconstrucciones mediante endoprótesis, se ha diferenciado si estas van acompañadas de aloinjerto de soporte (sistemas *composite*) o no; los pacientes tratados mediante sistema *composite* se engloban dentro del grupo de endoprótesis, diferenciándose de los tratados con aloinjertos de manera exclusiva. Se ha determinado el sistema de osteosíntesis /fijación empleado para aloinjertos, en el caso de requerirla.

Tratamiento quimioterápico/respuesta al tratamiento: se ha determinado la realización de quimioterapia, ya sea preoperatorio y/o postoperatoria, así como la pauta empleada en ambos casos en función del tipo de fármacos utilizados. Sólo se ha considerado las pautas realizadas previas a la aparición de cualquier evento oncológico, como puede ser la recidiva local o metástasis. Se ha determinado el protocolo quimioterápico empleado, asociando la pauta preoperatoria y postoperatoria, y se han establecido grupos en función del protocolo empleado. Se ha determinado la fecha de inicio del tratamiento. Para evaluar la respuesta histológica a la quimioterapia, se ha valorado el cálculo de necrosis tumoral postquimioterapia, calculado mediante estudio histológico de la pieza de resección, analizando la cantidad

de tumor no viable respecto al volumen total del tumor y siendo expresada en porcentaje. Se han creado grupos en función de si la respuesta es favorable o desfavorable según el porcentaje de necrosis, siguiendo los criterios de Picci, Wunder y Salzer-Kuntschik: necrosis igual o superior al 90% se ha considerado respuesta favorable, y necrosis inferior al 90% como desfavorable

Radioterapia: se ha establecido la realización o no de radioterapia pre y/o postoperatoria, así como la dosis absorbida por el paciente, calculada en *Gray* (Gy), tanto preoperatoria como postoperatoria. Sólo se ha considerado la irradiación y dosis previas a la aparición de cualquier evento oncológico, como puede ser la recidiva local o metástasis, sin considerar la irradiación utilizada como tratamiento de dichos eventos.

Otras variables: se ha determinado el centro de procedencia del paciente, independientemente de si se trata del mismo centro que realizó la biopsia, así como del centro que realizó la cirugía *LS*. Se ha calculado la diferencia, en meses, entre la fecha de realización de biopsia diagnóstica y la fecha de realización de la cirugía *LS*.

6.3. Eventos a evaluar

Mortalidad: se ha determinado el fallecimiento o no del paciente, así como el motivo y la fecha del exitus.

Metástasis: se ha determinado la aparición de metástasis a distancia tras la cirugía *LS*, así como la localización y la fecha de diagnóstico.

Recidiva local: se ha determinado la aparición de recidiva local tras la cirugía LS, así como la fecha de diagnóstico de la recidiva por estudio de imagen o por estudio histológico (se ha considerado la fecha más reciente a la cirugía LS).

Fracaso mecánico: se ha determinado la presencia de fracaso mecánico tras cirugía LS, así como el tipo específico de evento mecánico. Se ha determinado la fecha de diagnóstico de dicho fracaso. En el caso de presentar varios eventos mecánicos, se ha considerado el de aparición más reciente a la fecha de cirugía LS.

Infección local: se ha determinado la aparición de infección postquirúrgica en la región de cirugía LS. Se ha determinado la fecha de diagnóstico clínico de la infección. También se ha determinado el germen o gérmenes causantes.

Amputación secundaria: se ha determinado la necesidad de amputación tras cirugía LS, así como la causa que la motiva. Se ha determinado la fecha realización del procedimiento demolitivo.

6.4. Diseño del estudio. Análisis estadístico

Se ha diseñado este trabajo como un estudio no experimental u observacional del tipo analítico de cohortes retrospectivas. Las variables de tipo categóricas han sido expresadas en valor de recuento total y en frecuencia/porcentaje. Las variables no categóricas o cuantitativas han sido expresadas en medias y desviación estándar, para aquellas con distribución normal, y en medianas y rango intercuartil 25%-75%, para aquellas con distribución no normal. La relación entre variables categóricas se ha analizado mediante estadísticos de *Chi-cuadrado* (*test exacto de Fisher* para variables

bicategorías y *Chi-Cuadrado de Pearson* para multicategorías). La relación respecto a variables numéricas de distribución normal se ha analizado mediante comparación de medias y análisis mediante *T-Studenty ANOVA*, y para variables de distribución no normal se ha utilizado comparación de distribuciones y análisis mediante pruebas no paramétricas del tipo *U de Mann-Whitney* y *H de Kruskal-Wallis* de muestras independientes.

Se ha establecido como supervivencia global (OS) el tiempo transcurrido en meses entre la fecha de inicio del estudio y la fecha de exitus, en el caso de que haya sucedido, siendo la fecha de referencia final para los pacientes que continúan vivos al final del estudio la de última anotación en Historia Clínica. Se ha establecido como supervivencia libre de evento (EFS) el tiempo transcurrido en meses entre la fecha de inicio del estudio y la fecha de exitus, metástasis a distancia o recidiva local, considerando el evento más cercano al inicio del estudio; en el caso de no aparecer ninguno de estos eventos, se ha considerado la fecha de última anotación en Historia Clínica como referencia final. Se ha establecido como supervivencia libre de metástasis a distancia (DFS) el tiempo transcurrido en meses entre la fecha de inicio del tratamiento y la fecha de diagnóstico de diseminación a distancia local, siendo la fecha de referencia final para los pacientes que no han presentado metástasis tras la cirugía *LS* la de última anotación en Historia Clínica. Se ha establecido como supervivencia libre de recidiva local (LRFS) el tiempo transcurrido en meses entre la fecha de inicio del tratamiento y la fecha de diagnóstico de recidiva local, en el caso de que haya sucedido, siendo la fecha de referencia final para los pacientes que no han presentado recidiva local la de última anotación en Historia Clínica. Se ha establecido como supervivencia libre de fracaso mecánico (MFFS) el tiempo transcurrido en meses entre

la fecha de la realización de la cirugía *LS* y la fecha de diagnóstico del evento mecánico o la de última anotación en Historia Clínica para aquellos pacientes que no hayan sufrido complicaciones mecánicas. Se ha establecido como supervivencia libre de infección (IFS) el tiempo transcurrido en meses entre la fecha de la realización de la cirugía *LS* y la fecha de diagnóstico de infección local o la de última anotación en Historia Clínica para aquellos pacientes que no hayan sufrido infección. Se ha establecido como supervivencia de miembro (AFS) el tiempo transcurrido en meses entre la fecha de la realización de la cirugía *LS* y la fecha de realización de amputación secundaria o la de última anotación en Historia Clínica para aquellos pacientes que no hayan requerido amputación posterior a *LS*. La estimación de las tasas y la representación de las curvas de supervivencia se han realizado mediante el método de Kaplan-Meier, y las diferencias entre grupos ha sido analizada mediante test univariante tipo *Log-Rank*. Para el estudio de factores de riesgo independientes se ha realizado análisis multivariante mediante modelo de regresión de riesgos proporcionales de *Cox*.

Se ha establecido una significancia estadística cuando la probabilidad de que el resultado se deba al azar sea inferior al 5% ($p < 0.05$).

Para el cálculo estadístico se ha utilizado como soporte el paquete de software informático PASW-SPSS versión 18.0.

7.1. Características del grupo

Se han revisado los datos correspondientes a un total de 90 pacientes con tumoración catalogada en algún momento de su seguimiento como sarcoma de Ewing (ES) mediante estudio histológico. Estos pacientes han sido valorados por la Unidad de Cirugía Ortopédica Oncológica del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau* de Barcelona (HSCSP) entre enero del 1984 y mayo de 2008. A 16 de esos pacientes se les realizó como único procedimiento quirúrgico la biopsia diagnóstica, siendo tratados posteriormente de manera conservadora, por lo que se han descartado para el análisis. Otros 6 pacientes más a los que se les realizó amputación o desarticulación de miembro como procedimiento terapéutico inicial también han sido descartados. El resto de casos fueron tratados localmente mediante resección; 8 de estos casos eran tumores exclusivamente de partes blandas (sin afectación ósea) y 3 estaban localizados a nivel costal, por lo que tampoco fueron considerados para el análisis. En 6 casos el diagnóstico histológico final, tras revisión de laminillas con muestra histológica obtenida mediante biopsia a cargo del servicio de anatomía patológica del HSCSP (en casos estudiados inicialmente en otro centro) o tras la revisión de la pieza de resección, fue diferente al inicial, por lo que fueron excluidos. En un caso el diagnóstico de ES se consiguió tras el estudio de la pieza de resección, es decir, tras la cirugía, por lo que las pautas de manejo quimioterápico no fueron las convencionales, siendo este caso también excluido.

El grupo definitivo de estudio lo componen 50 pacientes con sarcoma de Ewing óseo localizado en miembros o pelvis tratados localmente mediante LS. El seguimiento medio es de 91,48 meses (SD= 72.94), con un rango de 12 meses a 294 meses. Entre

aquellos individuos que continúan vivos al final del estudio, el seguimiento medio es de 122.77 meses (SD= 70.06) con un rango de 10 a 293 meses. El 16% de los pacientes iniciaron el tratamiento médico entre 1984 y 1990, el 52% entre el 1991 y el año 2000 y el 32% desde 2001 en adelante.

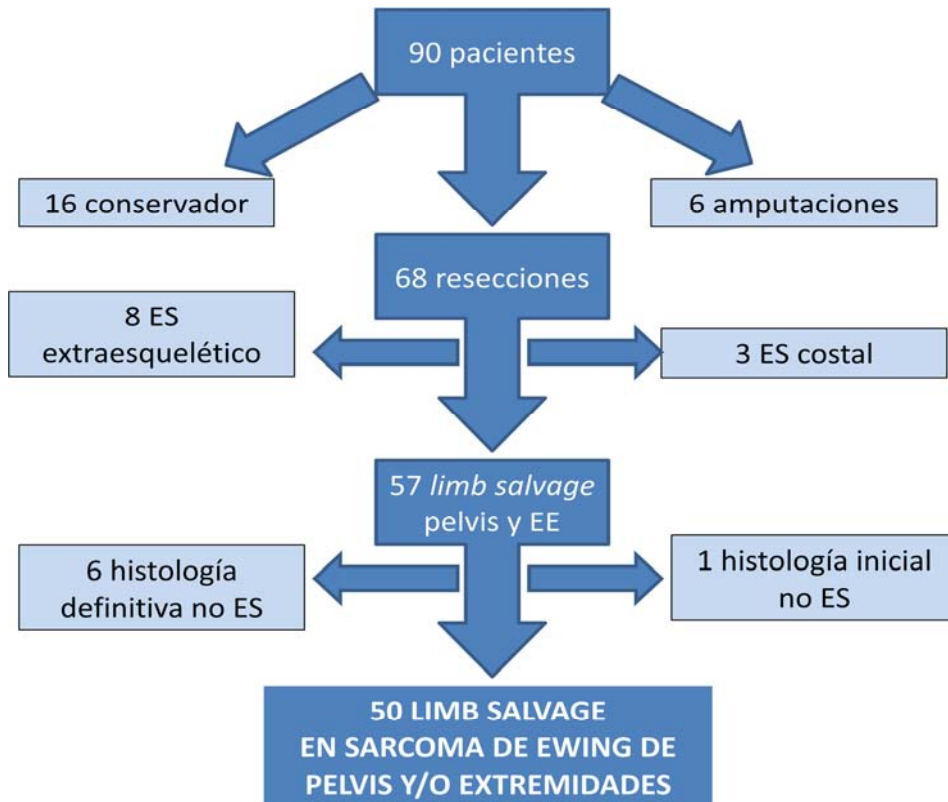
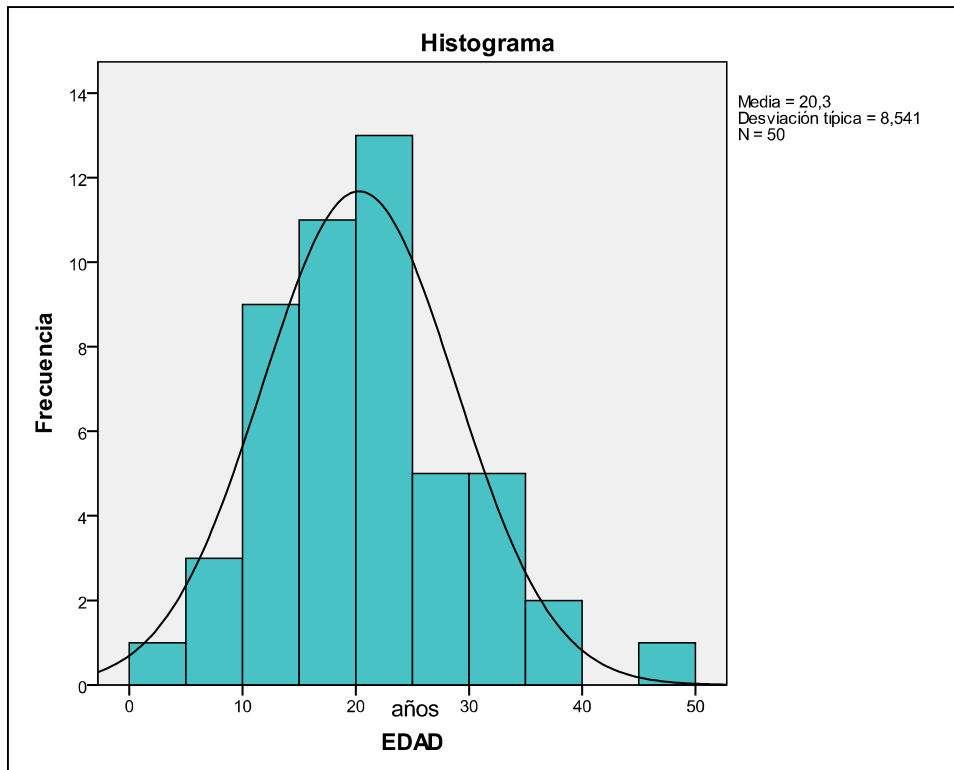


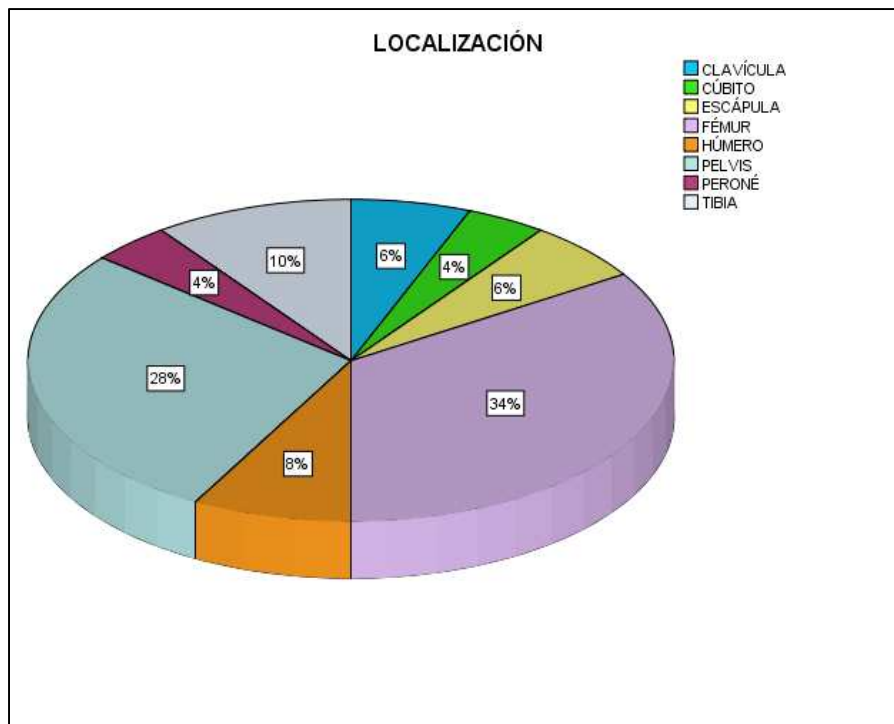
Fig.47: organigrama para la selección de pacientes ES en pelvis y/o extremidades tratados localmente mediante LS

El 68% de los pacientes son hombres y el 32% son mujeres. La edad media del grupo es de 20.3 años (SD= 8.541), con un rango de 3 a 45 años. El 14% de los pacientes (7 pacientes) son menores de 12 años, el 24% (12 pacientes) tiene entre 12 y 17 años y el 62% (31 pacientes) tiene una edad superior a 17 años. 7 son mayores de 30 años.



Graf. 1: histograma de distribución de pacientes en función de la edad al diagnóstico del ES

El 28% son tumores pélvicos. El 48 % de los tumores están situados en miembro inferior, y el 24% restante en miembro superior. En cuanto a distribución según el hueso implicado, el 34% corresponde a fémur, el 10% a tibia, el 4% a peroné, el 6% escápula, el 6% a clavícula, 8% a húmero y el 4% a cúbito. En cuanto a regiones anatómicas, el 22% están situados a nivel de cadera/muslo, el 26% a nivel de rodilla/pierna, el 18% a nivel de hombro/brazo, 6% en antebrazo/codo y el 28% restante corresponde a los tumores de pelvis.



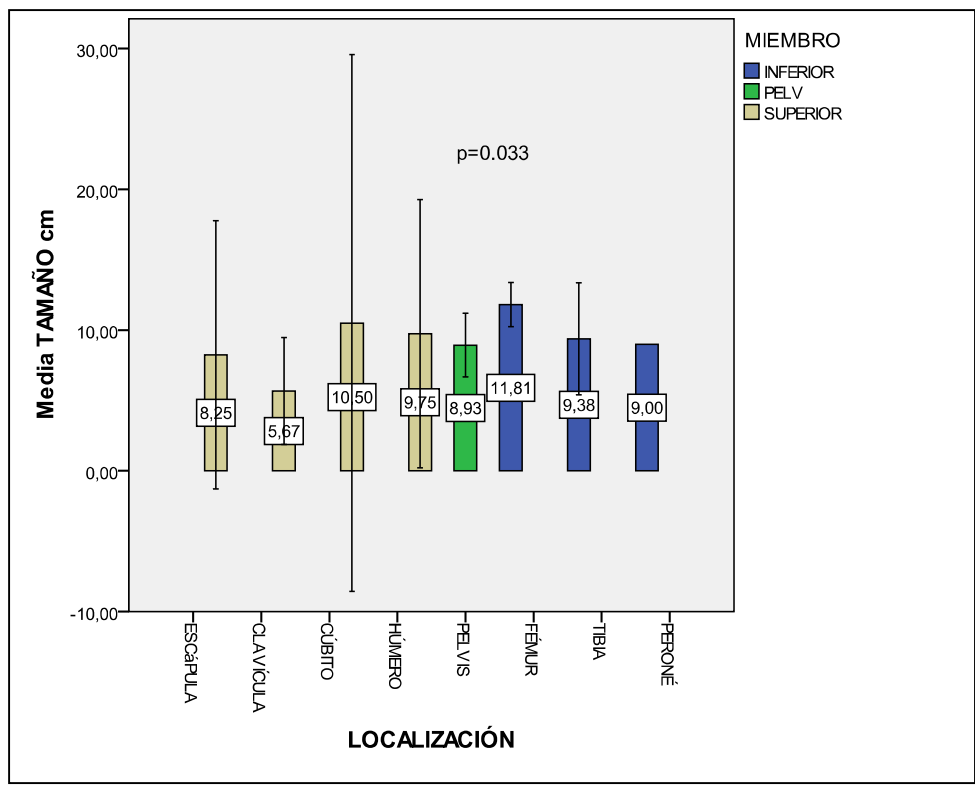
Graf.2: gráfica de sectores; distribución de pacientes con ES en función de la localización del tumor, expresado en porcentaje

Un 10% de los pacientes (5 de 50) presentaban metástasis al diagnóstico, siendo todas ellas de localización pulmonar. No existen diferencias significativas entre las diferentes localizaciones del tumor primario por lo que a presencia de metástasis al diagnóstico se refiere (pelvis 14.3%, fémur 11.8%, escápula 33.3%, resto de localizaciones 0%; $p=0.787$), como tampoco entre las diferentes épocas en las que se diagnosticó el ES (en los ochenta 12.5%, en los noventa 3.8% y a partir del 2001 18.8%, $p=0.285$).

Se ha podido determinar el tamaño del tumor al diagnóstico en 36 casos, siendo la media de la longitud del diámetro mayor en estos pacientes de 9.84 cm ($SD=2.92$), con un rango de 4 a 16 cm. La proporción de estos pacientes con tumores de diámetro mayor igual o superior a 8 cm es del 72.2%, y con diámetro mayor o igual a

10 cm del 47.2%: el diámetro mayor de todos los tumores situados en húmero, cúbito y peroné, el 92.3% de los situados en fémur, el 75% en tibia, el 55.6% en pelvis y el 50% en escápula son igual o superior a 8 cm, siendo el diámetro mayor de todos los tumores en clavícula en los que se ha podido cuantificar inferior a 8 cm ($p=0.050$); el diámetro mayor del 76.9% de los tumores en fémur, del 50% en húmero y en cúbito, del 44.4% en pelvis y del 25% en tibia son igual o superior a 10 cm, no habiendo casos que lleguen a ese tamaño en el resto de localizaciones ($p=0.147$). El 88.9 % de los tumores en miembro inferior igualan o superan los 8 cm de diámetro mayor, siendo este porcentaje del 55.6% en pelvis y miembro superior ($p=0.083$). La media más elevada de longitud de diámetro mayor corresponde a tumores situados en fémur, siendo de 11.80 cm ($SD=2.59$, $n=13$), seguido de cúbito con 10.5 cm ($SD=2.12$, $n=2$), húmero con 9.75 cm ($SD=1.06$, $n=2$), tibia con 9.37 cm ($SD= 2.49$, $n=4$), peroné con 9 cm ($n=1$), pelvis con 8.93 cm ($SD=2.94$, $n=9$), escápula con 8.25 cm ($SD=1.06$, $n=2$) y clavícula con 5.66 cm ($SD=1.53$, $n=3$), existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.033$). Son significativas las diferencias entre pelvis y fémur (diferencia de medias de 2.87 cm; $IC95\%=0.39$ a 5.35, $p=0.025$), fémur y clavícula (diferencia de medias de 6.14 cm; $IC95\%=2.75$ a 9.53, $p=0.002$) y húmero y clavícula (diferencia de medias de 4.08 cm; $IC95\%=0.04$ a 8.12, $p=0.049$). Los tumores situados en miembro inferior, con una media de tamaño de 11.11 cm ($SD= 2.68$) son significativamente mayores en 2.89 cm ($IC95\%= 0.71$ a 5.07, $p= 0.012$) que los situados en miembro superior, con una media de tamaño de 8.22 cm ($SD= 2.40$); entre los tumores situados en pelvis, con una media de tamaño de 8.93 cm ($SD=2.94$), y los tumores situados en miembro inferior no existen diferencias significativas en cuanto a tamaño (diferencia de medias de 2.18 cm; $IC95\%= -4.50$ a 0.15, $p=0.065$), como

tampoco con los tumores situados en miembro superior (diferencia de medias de 0.71 cm; IC95%= -1.97 a 3.39, $p= 0.582$). Entre las medias de tamaño según estadíos, localizado 9.84 cm (SD= 2.90) o diseminado 9.83 cm (SD= 3.75), tampoco existen diferencias significativas (0.01 cm, IC95%= -3.63 a 3.61, $p=0.995$), como tampoco entre el porcentaje de tumores con diámetro igual o superior a 8 cm ($p=1.0$) o a 10 cm ($p=0.543$).



Graf.3: gráfico de barras; comparación de medias del diámetro mayor del tumor en cm. en función de la localización (IC95%)

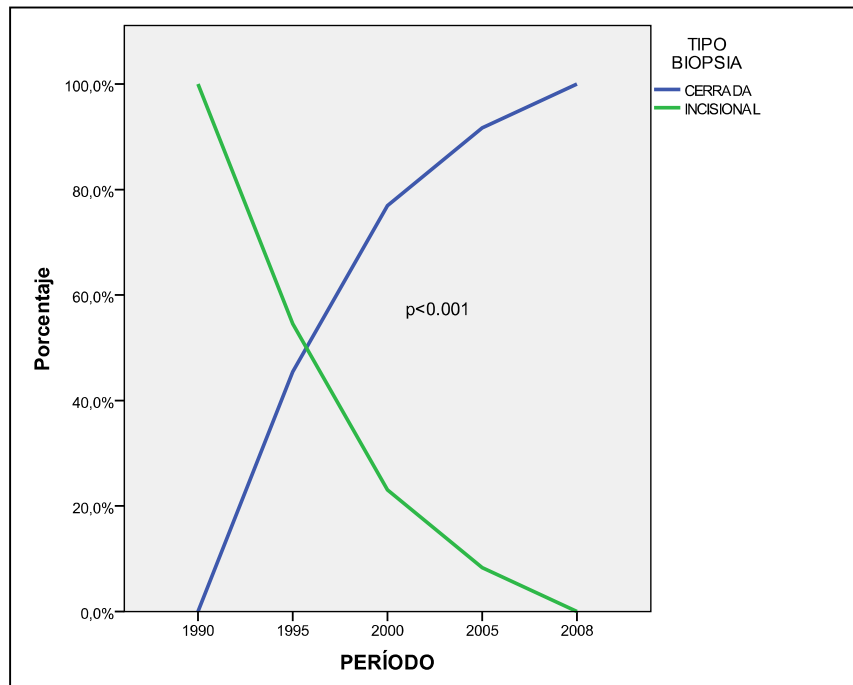
El volumen tumoral completo ha sido determinado en 28 casos, siendo la media de volumen de 254.65 ml (SD= 214.69) con un rango de 25 a 1050 ml. El 85.7% de estos pacientes presentan tumores con un volumen igual o superior a 100 ml, y un 39.3% presentan tumores con un volumen igual o superior a 200 ml. La diferencia de medias de volumen halladas entre estadíos no resultan estadísticamente significativas

($p=0.875$), como tampoco entre localizaciones ($p=0.507$). Sin embargo, las diferencias en el porcentaje de casos con volumen superior a 100 ml entre diferentes localizaciones (100% de fémur, tibia, peroné, escápula y cúbito; 85.7% en pelvis; 33% en clavícula; el único caso en húmero en el que se determinó el volumen es inferior a 100 ml) sí resultan significativas ($p=0.030$), tal como sucede entre miembro inferior (100%), miembro superior (50%) y pelvis ($p=0.013$).

El 76% de los casos proceden de centros hospitalarios externos al *HSCSP*. De estos casos, el 55.3% fueron biopsados en el centro de origen obteniendo el diagnóstico histológico. El 44.7% de casos externos restantes, así como todos los casos cuyo estudio se inició en el *HSCSP* fueron biopsados en este propio centro, lo que supone el 58% del total de pacientes. En un 6% se desconoce el tipo de biopsia (3 casos externos). El 63.8% de las biopsias conocidas fueron de tipo percutáneo o cerrada, el 36.2% de tipo incisional; no se conocen casos en los que se realizara biopsia excisional. La proporción de biopsias diagnósticas de tipo cerrado fue superior en el *HSCSP* (75.9%) respecto a otros centros (44.4%) aunque no de manera estadísticamente significativa ($p=0.059$). Se ha experimentado un aumento progresivo durante el tiempo de la práctica de las técnicas cerradas de biopsia de manera significativa; mientras que en los ochenta no hay constancia de haberse realizado ninguna biopsia percutánea, en los noventa se realizaron un 62.5%, y desde el año 2001, el 93.8% de las biopsias han sido cerradas ($p=0.001$). En el *HSCSP*, a partir de diciembre del 1993, todas las biopsias diagnósticas son percutáneas.

PERIODO BIOPSIA HSCSP	TOTAL n	CERRADA n (%)	INCISIONAL n (%)	p
< 1991	5	0 (0)	5 (100)	< 0.001
1991-1995	4	2 (50)	2 (50)	
1995-2000	8	8 (100)	0 (0)	
2000-2005	9	9 (100)	0 (0)	
>2005	3	3 (100)	0 (0)	
Total	29	22 (75,9)	7 (24,1)	

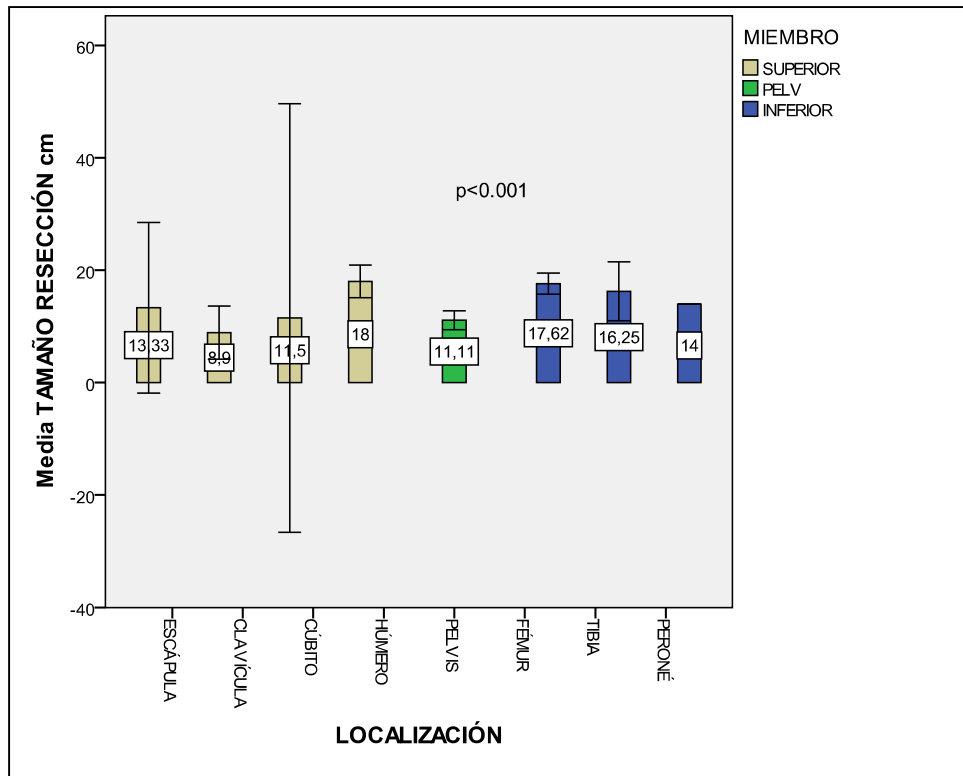
Tabla 2: distribución del tipo de biopsia empleada en el diagnóstico histológico en función del período en el que se realizó (IC95%)



Graf. 4: distribución a lo largo del tiempo del tipo de biopsia empleada para el diagnóstico histológico, expresado en porcentaje (IC95%)

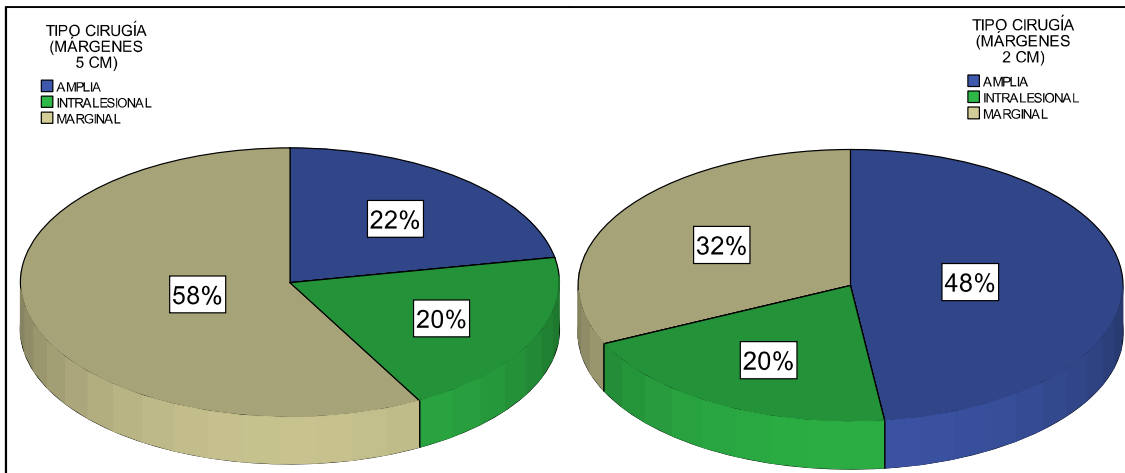
La mediana de tiempo transcurrido entre la realización de la biopsia y la realización de la cirugía *LS* es de 5 meses (RI25-75%= 4 a 6). No existen diferencias significativas de distribución entre diferentes localizaciones ni entre la presencia o no de metástasis al diagnóstico. En un 38% de los casos se realizó resección de tipo

extraarticular y el 62% restante de tipo articular. Se ha podido establecer el tamaño de resección ósea en 48 casos, con una media de longitud de resección de 14.42 cm (SD= 4.46) y un rango de 6 a 22 cm. En un 41.7% de estos casos la resección ha sido superior a 15 cm: en el 100% de los tumores en húmero, el 75% en fémur, el 50% en tibia, el 33.3% en escápula y el 7.1% en pelvis, no habiendo resecciones superior a 15 cm en peroné, clavícula y cúbito ($p=0.001$). Existen diferencias significativas en cuanto a la media del tamaño de resección según el miembro donde se halla el ES: La media de tamaño de resección en miembro inferior (17.04 cm, SD=3.44) ha sido significativamente superior en 5.93 cm (IC95%= 3.24 a 8.63, $p<0.001$) que la de pelvis (11.11 cm, SD= 2.91), así como 3.56 cm (IC95%=0.21 a 6.91, $p=0.038$) respecto a miembro superior (media 3.48 cm, SD=4.88). Las diferencias entre la media de tamaño de resección en miembro superior y pelvis no son significativas (diferencia de medias 2.36 cm, IC95%=-5.76 a 1.02, $p=0.159$). En cuanto a localización específica por hueso, el tamaño de resección en fémur (media 17.62 cm, SD=3.55) ha sido superior de manera significativa al de pelvis (diferencia de medias 6.51 cm, IC95%=2.44 a 10.58, $p<0.001$) y al de clavícula (media=8.90 cm, SD=1.90; diferencia de medias=8.72 cm, IC95%=1.72 a 16.72, $p=0.004$). La media de resección en húmero (18 cm, SD=1.83) también ha sido significativamente superior a la de pelvis (diferencia de medias=6.89 cm, IC95%=0.58 a 13.20, $p=0.021$) y a la de clavícula (diferencia de medias=9.1 cm, IC95%=0.70 a 17.70, $p=0.025$).



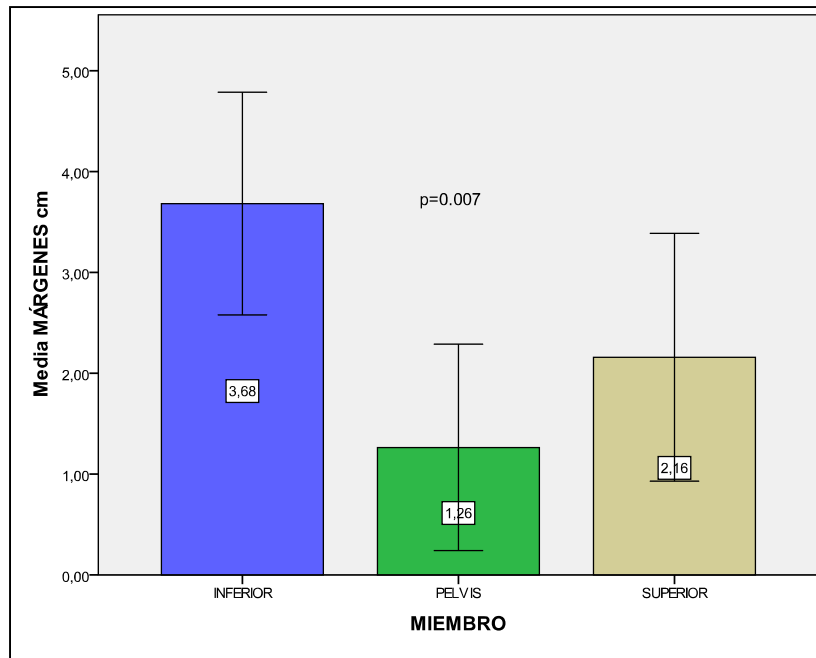
Graf.5: gráfico de barras; comparación de medias del tamaño de resección en cm. en función de la localización (IC95%)

La media de distancia a los márgenes de resección es de 2.62 cm (SD= 2.41), con un rango de 0 a 10 cm. En un 20% ha habido contaminación de márgenes, es decir, se ha tratado de cirugía intralesional; en un 48% de los casos se han conseguido márgenes de resección superior a 2 cm, y en un 22% se han conseguido márgenes de 5 cm o superior.



Graf.6: gráfica de sectores, distribución en porcentaje de pacientes en función del tipo de cirugía realizada según márgenes de seguridad resultantes (izda: límite entre marginal y amplio 5 cm; dcha: límite entre marginal y amplio 2 cm)

Existen diferencias significativas en cuanto a márgenes de resección según el miembro afecto: La media de margen de resección en miembro inferior (3.68 cm, SD=2.55) ha sido significativamente superior en 2.42 cm (IC95%= 0.84 a 4, p=0.004) que la de pelvis (media 1.26 cm, SD=1.77); en cuanto a miembro superior (2.16 cm, SD=1.93), no existen diferencias significativas respecto a miembro inferior (IC95% = - 1.90 a 3.23, p=0.080) ni pelvis (IC95%= -2.39 a 0.60, p=0.231). Por lo que a localización específica por hueso se refiere, la media de margen de resección en fémur (3.39 cm SD=2.80) ha superado de manera significativa en 2.03 cm a la de pelvis (IC95%= 2.47 a 3.81 p=0.027). La media de margen en tibia (5.3 cm SD=1.2) también ha superado de manera significativa al de pelvis, en 4.03 cm (IC95%=2.25 a 5.85 p<0.001), como al de escápula (0.60 cm SD=0.53) en 4.70 cm (IC95%= 2.86 a 6.54 p=0.001), y al de cúbito (1.15 cm SD=0.92) en 4.15 cm (IC95%= 1.67 a 6.63 p= 0.008). Entre otras localizaciones no existen diferencias estadísticamente significativas. La media de los márgenes de resección de tumores situados en rodilla y/o pierna (4.27 cm, SD=2.95) ha sido 3 cm superior a los de pelvis de manera significativa (IC95%=0.49 a 5.52 p=0.010).



Graf.7: gráfico de barras; comparación de medias del tamaño de margen de resección en cm. en función del miembro (IC95%)

La afectación de márgenes (cirugía intralesional) ha sido significativamente superior en tumores pélvicos (42.9%) respecto a miembro inferior y/o superior (8.3% y 16.7% respectivamente, $p=0.035$). De la misma manera, la proporción de tumores en los que se ha conseguido realizar resecciones superiores a 2 cm ha sido mayor en miembro inferior (66.7%) respecto a miembro superior (41.7%) y pelvis (21.4%) de manera significativa ($p=0.023$). Este último hecho también sucede entre diferentes localizaciones (margen superior a 2 cm: tibia 100%, húmero 75%, clavícula 66.7%, fémur 58.8%, peroné 50%, pelvis 21.4%, escápula y cúbito 0%; $p=0.022$).

Tras la resección tumoral, se ha reconstruido el defecto óseo resultante mediante aloinjerto estructural en 24 pacientes, siendo de tipo osteoarticular en 3 pacientes (6% del total de pacientes) y en 21 (42% del total de pacientes) de tipo intercalar. En 14 pacientes (28%) se ha realizado reconstrucción mediante endoprótesis, de las cuales 11 (un 78.6% del total de endoprótesis) han asociado

aloinjerto de soporte (sistema *composite*). 12 pacientes (24%) no han requerido reconstrucción del defecto secundario a la resección tumoral: hay una mayor tendencia a no reconstruir tumores localizados en clavícula y peroné (ninguno de los casos fue reconstruido), escápula (2 de los 3 casos, 66.6%, no fueron reconstruidos) y cúbito (1 de los 2 casos, 50%, no fue reconstruido); 4 de los 14 tumores pélvicos (28.6%) tampoco fueron reconstruidos; en cambio, todos los tumores localizados en fémur, húmero y tibia requirieron reconstrucción ($p < 0.001$). Entre los casos reconstruidos existen diferencias significativas ($p = 0.016$) en cuanto al tipo de reconstrucción según la localización: el 100% de los tumores pélvicos (10 casos) y en cúbito (1 caso) lo han sido mediante aloinjerto intercalar; el único caso reconstruido en escápula y todos los reconstruidos en tibia (5 casos) lo han sido mediante endoprótesis, tal como ha sucedido en 2 de los 4 casos reconstruidos en húmero (50%) y 6 de los 17 casos femorales (35.3%); de los dos casos restantes en húmero, 1 caso (25%) ha sido reconstruido mediante aloinjerto intercalar y el otro mediante aloinjerto osteoarticular; en fémur, 9 casos (52.9%) han requerido aloinjerto intercalar y 2 casos (11.8%) aloinjerto osteoarticular. Existen diferencias significativas en cuanto al tipo de reconstrucción empleada en tumores articulares en extremidad o miembro (se excluye pelvis) según el grupo de edad: mientras el 100% de los casos menores de 12 años fueron reconstruidos mediante aloinjerto osteoarticular, el 100% de los casos entre 12 y 17 años y el 91.7% de pacientes de edad igual o superior a 18 años lo fueron mediante sistemas protésicos ($p = 0.007$).

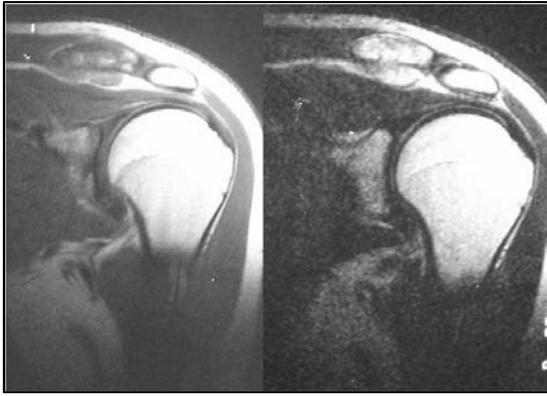


Fig.48: Resonancia magnética (RMN) preoperatoria y radiografías (Rx) simples de ES en tercio externo de clavícula previa y posterior a cirugía. Se estableció una resección total de 11 cm. (8 cm. que incluyen tumor y 3 cm. de margen de seguridad). Posteriormente, no se realizó reconstrucción.



Entre aquellos casos en los que se ha utilizado endoprótesis, todos los casos en fémur (6 casos) y en escápula (1 caso), así como 4 de 5 casos en tibia (80%) han asociado aloinjerto de soporte; en ninguno de los 2 casos en húmero reconstruidos mediante endoprótesis se ha empleado sistema composite ($p=0.026$). Entre los 24 casos reconstruidos con aloinjerto, 23 de ellos han requerido algún sistema de osteosíntesis para su fijación (el único caso no sintetizado corresponde a un tumor pélvico, a nivel sacroilíaco, reconstruido mediante aloinjerto en marquertería). Los 3 casos de injerto osteoarticular han sido fijados mediante placas a compresión, mientras que entre los 20 casos de injerto intercalar sintetizado existen múltiples opciones de fijación, incluso entre las mismas localizaciones: en pelvis, 7 casos han sido fijados mediante grapas intercalares, 1 mediante enclavijado de agujas Kirschner y otro mediante tornillos; en fémur, 1 caso ha sido tratado mediante enclavijado tipo

TENS®(Synthes®)/Ender, otro caso mediante enclavado endomedular encerrojado, 4 casos mediante sistema tornillo-placa deslizante (DHS) asociado a contraplacas a compresión y 3 casos mediante placas a compresión; los únicos casos de injerto intercalar en cúbito y en húmero han sido sintetizados mediante placas a compresión. La tendencia en cuanto a la síntesis del injerto intercalar es de realizarla con grapas intercalares en pelvis (70%), placas a compresión en miembro superior (100%) y tornillo-placas deslizantes (44.4%) o placas a compresión (33.3%) en miembro inferior (p=0.018).

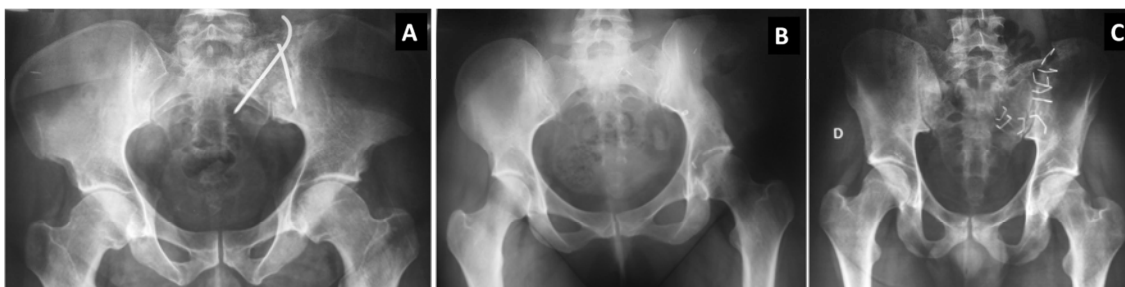


Fig.49: Rx simples postoperatorias en ES pélvicos, con diferentes modalidades de reconstrucción; A, reconstrucción sacroilíaca mediante aloinjerto estructural intercalar y fijación mediante agujas Kirschner (AK); B, resección ala ilíaca sin reconstrucción posterior; C, reconstrucción sacroilíaca mediante aloinjerto estructural intercalat fijado con grapas quirúrgicas.

Existen diferencias significativas (p<0.001) en cuanto a la media de tamaño de resección entre tumores reconstruidos mediante endoprótesis (17.62 cm, SD= 3.02) y tumores que no ha requerido reconstrucción (11.27cm, SD=4.04), así como entre tumores reconstruidos mediante injerto intercalar (14.10 cm SD=4.23) y endoprótesis (p=0.014); entre otros tipos de reconstrucción no ha habido diferencias significativas en cuanto a tamaño de resección.

El 95.5% de los casos reconstruidos son tumores de volumen superior a 100 ml (p=0.022).

En todos los casos se ha realizado tratamiento quimioterápico previo al manejo quirúrgico. En ningún caso se ha superado en 15 días el inicio del tratamiento una vez conocida la histología tumoral. Se ha podido determinar la pauta de tratamiento en 46 casos (92%). La pauta utilizada con más frecuencia es la VIDE (vincristina, ifosfamida, doxorubicina, etopósido) con un 54.3% (25 casos), seguida de la pauta VACD (vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, D-actinomicina) con un 28.3% (13 casos); las pautas VAID (vincristina, doxorubicina, ifosfamida, D-actinomicina) y EVAID (etopósido, vincristina, doxorubicina, ifosfamida, D-actinomicina) se han utilizado en un 8.7% (4 casos) en ambas categorías. La utilización de una u otra pauta ha variado en función de la época de tratamiento de manera significativa ($p < 0.001$): previo a 1991, todos los casos con pauta conocida (7 de 9 casos tratados en esa época) siguieron pauta VACD; entre 1991 y 1995 también predominó la pauta VACD (54.5%), seguida de VAID (27.3%) y EVAID (18.2%); entre 1996 y 2000 la pauta más utilizada es VIDE (75%), seguida de EVAID (16.7%) y VAID (8.3%); a partir de 2001 todos los pacientes siguieron pauta preoperatoria VIDE.

PERIODO TRATAMIENTO	PAUTA QUIMIOTERAPIA					p
	TOTAL n	VACD n (%)	VAID n (%)	EVAID n (%)	VIDE n (%)	
< 1991	7	7 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	< 0.001
1991-1995	11	6 (54,5)	3 (27,3)	2 (18,2)	0 (0)	
1995-2000	12	0 (0)	1 (8,3)	2 (16,7)	9 (75)	
2000-2005	12	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12 (100)	
>2005	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (100)	
Total	46	13 (28,3)	4 (8,7)	4 (8,7)	25 (54,3)	

Tabla 3: distribución del tipo de pauta quimioterápica preoperatoria empleada en función del período en el que se inició el tratamiento del ES (IC95%)

En 45 pacientes (90%) se ha podido determinar el porcentaje de necrosis tumoral secundario al efecto del tratamiento QT, con una mediana de 99% (RI25-75%= 85 a 100). El 73.3% de estos pacientes del total de pacientes han presentado respuesta favorable al tratamiento (necrosis tumoral igual o superior al 90%), mientras que el 26.7% ha sido desfavorable (inferior al 90%). No existen diferencias significativas en cuanto a la distribución del porcentaje de necrosis tumoral entre las diferentes pautas QT preoperatorias conocidas (n=42, p=0.451), como tampoco entre diferentes épocas de tratamiento, grupos de edad, localizaciones, tamaño, estadio al diagnóstico o volumen tumoral. El porcentaje de pacientes con respuesta favorable ha sido del 100% en la pauta VACD, 72% en pauta VIDE, 66.67% en pauta EVAID y del 25% en pauta VAID (n=42, p=0.035); analizando estos porcentajes por parejas, las diferencias son estadísticamente significativas entre las pautas VACD y VAID (p=0.011).

Tal como ha sucedido con la QT preoperatoria, se ha realizado QT postoperatoria en todos los casos. Se ha podido determinar la pauta postoperatoria en 46 casos (92%); los casos en los que no se conoce la pauta específica de QT postoperatoria son los mismos en los que no se conocía la pauta preoperatoria. La pauta utilizada con más frecuencia es VAI (vincristina, doxorubicina, ifosfamida) con un 32.6% (15 casos), seguida de la pauta VACD (vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, D-actinomicina) con un 28.3% (13 pacientes) y la pauta VAC(vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida) con un 21.7% (10 casos); menos frecuentes han sido las pautas las pautas EVAID (etopósido, vincristina, doxorubicina, ifosfamida, D-actinomicina) y VAID (vincristina, doxorubicina, ifosfamida, D-actinomicina) con un 8.7% (4 casos) en ambas pautas. Según la época en la que se inició el tratamiento, unas pautas ha predominado sobre otras significativamente (p<0.001): previo a 1991, todos

los casos con pauta conocida (87.5% del total de la época) siguieron pauta VACD; entre 1991 y 1995 el 54.5% siguieron pauta VACD y la pauta VAID se realizó en un 27.3%, mientras que la pauta EVAID en un 18.2%; entre 1996 y 2000 la pauta VAI se utiliza en un 50%, la pauta VAC en un 25%, la pauta EVAID en un 16.7% y en un caso (8.3%) la pauta VAID; entre 2001 y 2005 la más utilizada es VAI (58.3%), seguida de VAC (41.7%); más allá de 2005 en el 50% de los pacientes se utiliza VAC y en el otro 50% VAI.

Son 6 los protocolos empleados por lo que a QT preoperatoria y QT postoperatoria conocida de manera conjunta se refiere (46 pacientes): VACD/VACD en 13 casos (28.3%), VAID/VAID en 4 casos (8.7%), EVAID/EVAID en 4 casos (8.7%), VIDE/VAC en 10 casos (21.7%) y VIDE/VAI en 15 casos (32.6%). Según la época de tratamiento: previo a 1991, el protocolo utilizado en todos los casos en los que este se conoce es VACD/VACD; entre 1991 y 1995 el 54.5% siguieron protocolo VACD/VACD, 27.3% protocolo VAID/VAID y EVAID/EVAID en un 18.2%; entre 1996 y 2000 el protocolo más utilizado es VIDE/VAI con un 50%, seguido de VIDE/VAC en un 25%, EVAID/EVAID un 16.7% y VAID/VAID un 8.3% (un caso); entre 2001 y 2005 el protocolo VIDE/VAI se utiliza en un 58.3% y el VIDE/VAC en un 41.7%; más allá de 2005 en el 50% de los pacientes siguen protocolo VIDE/VAC y la otra mitad VIDE/VAI. Estas diferencias resultan estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

PROTOCOLO TRATAMIENTO (QT PREOP/QT POSTOP)	n	(%)
VACD/VACD	13	28,3
VAID/VAID	4	8,7
EVAID/EVAID	4	8,7
VIDE/VAC	10	21,7
VIDE/VAI	15	32,6
Total	46	100

Tabla 4: protocolo quimioterápico empleado y distribución de pacientes según protocolo empleado

PERIODO TRATAMIENTO	PROTOCOLO QUIMIOTERAPIA						p
	TOTAL n	VACD/VACD n (%)	VAID/VAID n (%)	EVAID/EVAID n (%)	VIDE/VAC n (%)	VIDE/VAI n (%)	
< 1991	7	7 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	< 0.001
1991-1995	11	6 (54,5)	3 (27,3)	2 (18,2)	0 (0)	0 (0)	
1995-2000	12	0 (0)	1 (8,3)	2 (16,7)	3 (25)	6 (50)	
2000-2005	12	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (41,7)	7 (58,3)	
>2005	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (50)	2 (50)	
Total	46	13 (28,3)	4 (8,7)	4 (8,7)	10(21,7)	15 (32,6)	

Tabla 5: distribución del tipo protocolo quimioterápico empleado en función del período en el que se inició el tratamiento (IC95%)

Un 8% de los pacientes han recibido RT preoperatoria, siendo la mediana de dosis en estos pacientes de 50.5 Gy (RI25-75%= 47.5 a 55.5 Gy). El 56% de los pacientes han recibido RT postoperatoria, con una mediana de dosis en estos pacientes de 50.2 Gy (RI25-75%= 46.4 a 54.5 Gy). El 75% de los pacientes que recibieron RT preoperatoria (3 de 4) también fueron irradiados postoperatoriamente.

Entre los 4 pacientes irradiados previo a la cirugía, se encuentran 2 pacientes con ES localizado en pelvis (2 de 14 en pelvis, 14.3%), 1 en cúbito (1 de 2 en cúbito, 50%) y otro en tibia (1 de 5 en tibia, 20%), no siendo estas diferencias significativas ($p=0.281$). Tampoco lo son las diferencias entre miembro inferior (4.2%), miembro superior (8.3%) ni pelvis ($p=0.540$), así como entre tamaño (punto de corte en 8 cm y 10 cm) ni volumen tumoral (punto de corte en 100 ml y 200 ml). De los 4 casos con RT preoperatoria, 3 fueron tratados en la década de los ochenta (37.5% de los tratados en esa década) y el otro fue tratado más allá del año 2000 (6.3% de los pacientes tratados en esa época), no habiendo casos irradiados entre los tratados entre 1991 y el año 2000 ($p=0.003$).

El 92.9% de los casos con *ES* en pelvis (todos menos uno) fueron irradiados tras la cirugía, mientras que en miembro superior e inferior el porcentaje es del 41.7% en ambas regiones ($p=0.005$). Todos los casos con márgenes positivos (cirugía intralesional) fueron irradiados, mientras que el porcentaje de los pacientes con márgenes libres (cirugía marginal y amplia) es del 45%, siendo estas diferencias significativas ($p=0.001$). En este último grupo, el de las resecciones libres de tumor en márgenes, y fijando como punto de corte diferencial entre cirugía marginal y amplia los 2 cm, también existen diferencias significativas entre el porcentaje de casos irradiados tras la intervención (29.2% en amplia y 68.8% en marginal, $p=0.023$). Aquellos casos con márgenes inferiores o igual a 2 cm, incluido los casos con márgenes afectos, fueron irradiados en un 80.8%, mientras que los casos con márgenes superiores a 2 cm lo fueron en un 29.9% ($p<0.001$).

No existen diferencias significativas ($p=0.329$) entre el porcentaje de casos irradiados postoperatoriamente con respuesta favorable a la quimioterapia (48.5% de los casos con necrosis tumoral igual o superior al 90%) y los casos con respuesta desfavorable (66.7% de los casos con necrosis tumoral inferior al 90%). Tampoco resultan significativas las diferencias ($p=0.705$) si tan sólo se consideran los casos con resección completa, siendo entre estos casos el porcentaje de irradiados tras la cirugía del 50% en respuesta desfavorable y del 41.4% en respuesta favorable. Si tenemos en cuenta tanto respuesta a quimioterapia como tipo de cirugía según margen (con punto de corte en 2 cm de margen libre de tumor), el porcentaje de irradiados es del 75% en cirugía marginal y respuesta desfavorable, 25% en cirugía amplia y respuesta desfavorable, 63.6% en cirugía marginal y respuesta favorable y el 27.8% en cirugía amplia y respuesta favorable, sin ser las diferencias significativas ($p=0.122$). En

aquellos pacientes irradiados tras la cirugía, no existen diferencias significativas en la distribución de dosis de RT postoperatoria entre los grupos mencionados según márgenes y respuesta ($p=0.769$).

CARACTERÍSTICAS		n	%	Media(SD)
Sexo		50		
	Hombre	34	68	
	Mujer	16	32	
Edad (años)		50		20,30 (8,54)
	<12 a	7	14	
	12-17 a	12	24	
	>17 a	31	62	
Localización		50		
	Escápula	3	6	
	Clavícula	3	6	
	Húmero	4	8	
	Cúbito	2	4	
	Pelvis	14	28	
	Fémur	17	34	
	Tibia	5	10	
	Peroné	2	4	
Miembro		50		
	Superior	12	24	
	Pelvis	14	28	
	Inferior	24	48	
Estadío		50		
	diseminado	5	10	
	localizado	45	90	
Tamaño (cm)		36		9,84 (2,92)
	<8 cm	10	27,8	
	>o= 8 cm	26	72,2	
	<10 cm	19	52,8	
	>o=10 cm	17	47,2	
Volumen (ml)		28		254,65 (214,69)
	<100 ml	4	14,3	
	>o= 100 ml	24	85,7	
	<200 ml	17	60,7	
	>o=200 ml	11	39,3	
Tipo biopsia		47		
	percutánea	30	63,8	
	incisional	17	36,2	
	excisional	0	0	
Lugar biopsia		50		
	HSCSP	29	58	
	Otros	21	42	

Tabla 6: características preoperatorias de 50 pacientes con ES óseo en extremidades y/o pelvis tratados localmente mediante LS incluidos en estudio

CARACTERÍSTICAS	n	%	Media(SD)
Tipo resección	50		
articular	31	62	
extraarticular	19	38	
Tamaño resección (cm)	48		14,42 (4,46)
<=15 cm	28	58,3	
>15 cm	20	41,7	
Márgenes (cm)	50		2,62 (2,41)
Intralesional	10	20	
Marginal (>0-2)	16	32	
Amplio (>2)	24	48	
Marginal (>2-5<)	29	58	
Amplio (>=5)	11	22	
Reconstrucción	50		
No	12	24	
Injerto osteoarticular	3	6	
Injerto intercalar	21	42	
Prótesis	14	28	
Prótesis	14		
<i>composite</i>	11	78,6	
modular	3	21,4	
Fijación aloinjerto	24		
No	1	4,2	
AK	1	4,2	
Tornillos	1	4,2	
Grapas	7	29,1	
TENS	1	4,2	
EE	1	4,2	
Placas	8	33,3	
DHS+placas	4	16,6	
Fijación osteoarticular	3		
Placas	3	100	
Fijación intercalar	21		
No	1	4,8	
AK	1	4,8	
Tornillos	1	4,8	
Grapas	7	33,3	
TENS	1	4,8	
EE	1	4,8	
Placas	5	23,8	
DHS+placas	4	19	

Tabla 7: características del tratamiento quirúrgico local empleado

CARACTERÍSTICAS		n	%	Mediana (RI25%-75%)
QT preoperatoria		46		
	VACD	13	28,3	
	VAID	4	8,7	
	EVAID	4	8,7	
	VIDE	25	54,3	
QT postoperatoria		46		
	VAC	10	21,7	
	VACD	13	28,3	
	VAID	4	8,7	
	EVAID	4	8,7	
	VAI	15	32,6	
protocolo QT		46		
	VACD/VACD	13	28,3	
	VAID/VAID	4	8,7	
	EVAID/EVAID	4	8,7	
	VIDE/VAC	10	21,7	
	VIDE/VAI	15	32,6	
Respuesta histológica (% necrosis tumoral)		45		99 (85-100)
	desfavorable	12	26,7	
	favorable	33	73,3	
Radioterapia (Gy)		50		
	preoperatoria	8	4	50,5 (47,5-55,5)
	postoperatoria	28	56	50,2 (46,4-54,5)
	pre+postoperatoria	3	6	

Tabla 8: características del tratamiento quimioterápico y radioterápico empleado

CARACTERÍSTICAS	LOCALIZACIÓN											p	
	ESCÁPULA n (%)	CLAVÍCULA n (%)	HÚMERO n (%)	CÚBITO n (%)	PELVIS n (%)	FÉMUR n (%)	TIBIA n (%)	PERONÉ n (%)					
Sexo													
total	3	3	4	2	14	17	5	2					
Hombre	1 (33,3)	2 (66,6)	2 (50)	1 (50)	8 (57,1)	13 (76,5)	5 (100)	2 (100)					
Mujer	2 (66,6)	1 (33,3)	2 (50)	1 (50)	6 (42,9)	4 (23,5)	0 (0)	0 (0)					
Edad (años)													
media(SD)	21,33 (16,50)	17 (3,60)	22,75 (9,29)	28 (24,02)	21,79 (6,70)	16,88 (7,74)	24,40 (5,41)	19,50 (3,54)					
total	3	3	4	2	14	17	5	2					
<12 a	1 (33,3)	0 (0)	1 (25)	1 (50)	0 (0)	4 (23,5)	0 (0)	0 (0)					
12-17 a	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	4 (28,6)	6 (35,3)	0 (0)	1 (50)					
>17 a	2 (66,6)	2 (66,6)	3 (75)	1 (50)	10 (71,4)	7 (41,2)	5 (100)	1 (50)					
Estadio													
total	3	3	4	2	14	17	5	2					
diseminado	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (14,3)	2 (11,8)	0 (0)	0 (0)					
localizado	2 (66,6)	3 (100)	4 (100)	2 (100)	12 (85,7)	15 (88,2)	5 (100)	2 (100)					
Tamaño (cm)													
media(SD)	8,25 (1,06)	5,66 (1,53)	9,75 (1,06)	10,50 (2,12)	8,93 (2,94)	11,80 (2,59)	9,37 (2,49)	9					
total	2	3	2	2	9	13	4	1					
<8 cm	1 (50)	3 (100)	0 (0)	0 (0)	4 (44,4)	1 (7,7)	1 (25)	0 (0)					
>= 8 cm	1 (50)	0 (0)	2 (100)	2 (100)	5 (55,6)	12 (92,3)	3 (75)	1 (100)					
<10 cm	2 (100)	3 (100)	1 (50)	1 (50)	5 (55,6)	3 (23,1)	3 (75)	1 (100)					
>=10 cm	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1 (50)	4 (44,4)	10 (76,9)	1 (25)	0 (0)					
Volumen (ml)													
media(SD)	157,5	60,13 (40,88)	42	135,45	352,67 (348,42)	310,56 (139,64)	190,67 (80,51)	160					
total	1	3	1	1	7	11	3	1					
<100 ml	0 (0)	2 (66,7)	1 (100)	0 (0)	1 (14,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)					
>= 100 ml	1 (100)	1 (33,3)	0 (0)	1 (100)	6 (85,7)	11 (100)	3 (100)	1 (100)					
<200 ml	1 (100)	3 (100)	1 (100)	1 (100)	4 (57,1)	4 (36,4)	2 (66,7)	1 (100)					
>=200 ml	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (42,9)	7 (73,6)	1 (33,3)	0 (0)					
Tipo biopsia													
total	3	3	3	2	14	15	5	2					
percutánea	1 (33,3)	3 (100)	0 (0)	1 (50)	8 (47,1)	13 (86,7)	3 (60)	1 (50)					
incisional	2 (66,6)	0 (0)	3 (100)	1 (50)	6 (52,9)	2 (13,3)	2 (40)	1 (50)					
Tipo resección													
total	3	3	4	2	14	17	5	2					
articular	2 (66,6)	3 (100)	2 (50)	0 (0)	9 (64,3)	8 (47,1)	5 (100)	2 (100)					
extraarticular	1 (33,3)	0 (0)	2 (50)	2 (100)	5 (33,7)	9 (52,9)	0 (0)	0 (0)					
Resección (cm)													
media(SD)	13,33 (6,11)	8,9 (1,9)	18 (1,83)	11,5 (4,24)	11,11 (2,91)	17,62 (3,55)	16,25 (3,30)	14 (0)					
total	3	3	4	2	14	16	4	2					
<=15 cm	2 (66,6)	3 (100)	0 (0)	2 (100)	13 (92,9)	4 (25)	2 (50)	2 (100)					
>15 cm	1 (33,3)	0 (0)	4 (100)	0 (0)	1 (7,1)	12 (75)	2 (50)	0 (0)					
Márgenes (cm)													
media(SD)	0,6 (0,53)	3 (2)	3,2 (2,31)	1,15 (0,92)	1,26 (1,77)	3,39 (2,8)	5,3 (1,2)	2,75 (1,77)					
total	3	3	4	2	14	17	5	2					
Intralesional	1 (33,3)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	6 (42,9)	2 (11,8)	0 (0)	0 (0)					
Amplio (>2)	0 (0)	2 (66,6)	3 (75)	0 (0)	3 (21,4)	10 (58,8)	5 (100)	1 (50)					
Marginal (>0-2)	2 (66,6)	1 (33,3)	0 (0)	2 (100)	5 (35,7)	5 (29,4)	0 (0)	1 (50)					
Amplio (>=5)	0 (0)	1 (33,3)	1 (25)	0 (0)	2 (14,6)	4 (23,5)	3 (60)	0 (0)					
Marginal (>2-5<)	2 (66,6)	2 (66,6)	2 (50)	2 (100)	6 (42,9)	11 (64,7)	2 (40)	2 (100)					

Tabla 9: características preoperatorias de los pacientes incluidos en estudio en función de la localización del ES primario (IC95%)

CARACTERÍSTICAS	LOCALIZACIÓN										P
	ESCÁPULA n (%)	CLAVÍCULA n (%)	HÚMERO n (%)	CÚBITO n (%)	PELVIS n (%)	FÉMUR n (%)	TIBIA n (%)	PERONÉ n (%)			
Reconstrucción	3	3	4	2	14	17	5	2			
No	2 (66,6)	3 (100)	0 (0)	1 (50)	4 (28,6)	0 (0)	0 (0)	2 (100)			<0,001
Sí	1 (33,3)	0 (0)	4 (100)	1 (50)	10 (81,4)	17 (100)	5 (100)	0 (0)			
Tipo reconstrucción	1	0	4	1	10	17	5	0			
Injerto osteoarticular	0 (0)	.	1 (25)	0 (0)	0 (0)	2 (11,8)	0 (0)	.			0,016
Injerto intercalar	0 (0)	.	1 (25)	1 (100)	10 (100)	9 (59,2)	0 (0)	.			
Prótesis	1 (100)	.	2 (50)	0 (0)	0 (0)	6 (35,3)	5 (100)	.			
total	1	0	2	0	0	6	5	0			
composite	1 (100)	.	0 (0)	.	.	6 (100)	4 (80)	.			0,026
modular	0 (0)	.	2 (100)	.	.	0 (0)	1 (20)	.			
Fijación aloinjerto	0	0	2	1	10	11	0	0			
No	.	.	0 (0)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	.	.			
AK	.	.	0 (0)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	.	.			
Tornillos	.	.	0 (0)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	.	.			
Grapas	.	.	0 (0)	0 (0)	7 (70)	0 (0)	.	.			0,116
TENS	.	.	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	.	.			
EE	.	.	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	.	.			
Placas	.	.	2 (100)	1 (100)	0 (0)	5 (45,5)	.	.			
DHS+placas	.	.	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (36,4)	.	.			
Fijación osteoarticular	0	0	1	0	0	2	0	0			
total	0	0	1 (100)	.	.	2 (100)	0	0			
Placas	.	.	1 (100)	.	.	2 (100)	0	0			
Fijación intercalar	0	0	1	1	10	9	0	0			
No	.	.	0 (0)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	.	.			
AK	.	.	0 (0)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	.	.			
Tornillos	.	.	0 (0)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	.	.			
Grapas	.	.	0 (0)	0 (0)	7 (70)	0 (0)	.	.			0,184
TENS	.	.	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)	.	.			
EE	.	.	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)	.	.			
Placas	.	.	1 (100)	1 (100)	0 (0)	3 (3,33)	.	.			
DHS+placas	.	.	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (44,4)	.	.			

Tabla 10: características del tratamiento quirúrgico local empleado en función de la localización (IC 95%)

CARACTERÍSTICAS	LOCALIZACIÓN											p
	ESCÁPULA n (%)	CLAVÍCULA n (%)	HÚMERO n (%)	CÚBITO n (%)	PELVIS n (%)	FÉMUR n (%)	TIBIA n (%)	PERONÉ n (%)				
QT preoperatoria	3 2 (66,6)	3 0 (0)	3 1 (33,3)	2 1 (50)	13 4 (30,8)	15 3 (20)	5 1 (20)	2 1 (50)			0,723	
VACD	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	1 (50)	1 (7,7)	1 (6,6)	1 (20)	0 (0)				
VAID	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	2 (15,4)	1 (6,6)	0 (0)	1 (50)				
EVAID	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (46,2)	10 (66,6)	3 (60)	0 (0)				
VIDE	1 (33,3)	3 (100)	1 (33,3)	1 (50)								
QT postoperatoria	3 1 (33,3)	3 1 (33,3)	3 0 (0)	2 0 (0)	13 1 (7,7)	15 6 (40)	5 1 (20)	2 0 (0)			0,776	
VAC	2 (66,6)	0 (0)	1 (33,3)	1 (50)	4 (30,8)	3 (20)	1 (20)	1 (50)				
VACD	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	1 (7,7)	1 (6,6)	1 (20)	0 (0)				
VAID	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	2 (15,4)	1 (6,6)	0 (0)	1 (50)				
EVAID	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (38,5)	4 (26,7)	2 (40)	0 (0)				
VAI	0 (0)	2 (66,6)	1 (33,3)	1 (50)								
protocolo QT	3 2 (66,6)	3 0 (0)	3 1 (33,3)	2 1 (50)	13 4 (30,8)	15 3 (20)	5 1 (20)	2 1 (50)			0,776	
VACD/VACD	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	1 (50)	1 (7,7)	1 (6,6)	1 (20)	0 (0)				
VAID/VAID	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	2 (15,4)	1 (6,6)	0 (0)	1 (50)				
EVAID/EVAID	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	1 (6,6)	0 (0)	0 (0)				
VIDE/VAC	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	2 (15,4)	6 (40)	1 (20)	0 (0)				
VIDE/VAI	0 (0)	2 (66,6)	1 (33,3)	1 (50)	5 (38,5)	4 (26,7)	2 (40)	0 (0)				
% necrosis tumoral	95 (72-95)	99 (89-99)	99 (92-99)	100	99 (60-100)	99 (99-100)	92 (80-100)	99			0,416	
total	3	3	4	2	13	15	4	1				
Respuesta histológica	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (25)	0 (0)	4 (30,8)	3 (20)	2 (50)	0 (0)			0,903	
favorable	2 (66,6)	2 (66,6)	3 (75)	2 (100)	9 (69,2)	12 (80)	2 (50)	1 (10)				
Radioterapia (Gy)	.	.	.	60	50-50,5	.	45	.			0,259	
preoperatoria	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	2 (14,3)	0 (0)	1 (20)	0 (0)			0,249	
Radioterapia (Gy)	50	55,2	54,4	45	50,4 (46,8-56,6)	49,4 (46-52)	47,5 (45-50)	54			0,379	
postoperatoria	1 (33,3)	2 (66,6)	1 (25)	1 (50)	13 (92,9)	6 (35,3)	2 (40)	1 (50)			0,063	
Radioterapia pre y postoperatoria	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (14,3)	0 (0)	1 (20)	0 (0)			0,609	

* sólo de casos irradiados

Tabla 11: características del tratamiento quimioterápico y radioterápico empleado en función de la localización (IC95%)

CARACTERÍSTICAS		MIEMBRO			p
		SUPERIOR n (%)	PELVIS n (%)	INFERIOR n (%)	
Sexo	total	12	14	24	0,077
	Hombre	6 (50)	8 (57,1)	20 (83,3)	
	Mujer	6 (50)	6 (42,9)	4 (6,6)	
Edad (años)	media(SD)	21,83 (11,90)	21,79 (6,70)	18,67 (7,55)	0,439
	total	12	14	24	0,266
	<12 a	3 (25)	0 (0)	4 (16,7)	
	12-17 a	1 (8,3)	4 (28,6)	7 (29,2)	
	>17 a	8 (66,6)	10 (71,4)	13 (54,2)	
Estadío	total	12	14	24	0,820
	diseminado	1 (8,3)	2 (14,3)	2 (8,3)	
	localizado	11 (91,7)	12 (85,7)	22 (91,7)	
Tamaño (cm)	media(SD)	8,22 (2,40)	8,93 (2,94)	11,11 (2,68)	0,024
	total	9	9	18	0,083
	<8 cm	4 (44,4)	4 (44,4)	2 (11,1)	
	>o= 8 cm	5 (55,6)	5 (55,6)	16 (88,9)	
	<10 cm	7 (77,8)	5 (55,6)	7 (38,9)	0,159
	>o=10 cm	2 (22,2)	4 (44,4)	11 (61,1)	
Volumen (ml)	media(SD)	85,89 (54,4)	352,67 (348,4)	276,54 (135,3)	0,065
	total	6	7	15	0,013
	<100 ml	3 (50)	1 (14,3)	0 (0)	
	>o= 100 ml	3 (50)	6 (85,7)	15 (100)	
	<200 ml	6 (100)	4 (57,1)	7 (46,7)	0,076
>o=200 ml	0 (0)	3 (42,9)	8 (53,3)		
Tipo biopsia	total	11	14	22	0,165
	percutánea	5 (45,5)	8 (47,1)	17 (77,3)	
	incisional	6 (54,5)	6 (52,9)	5 (22,7)	
Tipo resección	total	12	14	24	0,950
	articular	7 (58,3)	9 (64,3)	15 (62,5)	
	extraarticular	5 (41,7)	5 (33,7)	9 (37,5)	
Resección (cm)	media(SD)	13,48 (4,88)	11,11 (2,91)	17,04 (3,44)	<0,001
	total	12	14	22	0,004
	<o=15 cm	7 (58,3)	13 (92,9)	8 (36,4)	
	>15 cm	5 (41,7)	1 (7,1)	14 (73,6)	

Tabla 12: características de los pacientes incluidos en estudio y del tratamiento quirúrgico local empleado en función del miembro afectado por el ES primario (IC95%)

CARACTERÍSTICAS		MIEMBRO			p
		SUPERIOR n (%)	PELVIS n (%)	INFERIOR n (%)	
Márgenes (cm)	media(SD)	2,16 (1,93)	1,26 (1,77)	3,68 (2,55)	0,007
	total	12	14	24	
	Intralesional	2 (16,7)	6 (42,9)	2 (8,3)	
	Amplio (>2)	5 (41,7)	3 (21,4)	16 (66,6)	0,040
	Marginal (>0-2)	5 (41,7)	5 (35,7)	6 (25)	
	Amplio (>=5)	2 (16,7)	2 (14,6)	7 (29,2)	0,124
	Marginal (>2-5<)	8 (66,6)	6 (42,9)	15 (62,5)	
Reconstrucción	total	12	14	24	
	No	6 (50)	4 (28,6)	2 (8,3)	
	I. Osteoarticular	1 (8,3)	0 (0)	2 (8,3)	0,005
	I. Intercalar	2 (16,7)	10 (71,4)	9 (37,5)	
	Prótesis	3 (25)	0 (0)	11 (45,8)	
Prótesis	total	3	0	11	
	composite	1 (33,3)	.	10(90,9)	0,093
	modular	2 (66,6)	.	1 (9,1)	
Fijación	total	3	10	11	
aloinjerto	No	0 (0)	1 (10)	0 (0)	
	AK	0 (0)	1 (10)	0 (0)	
	Tornillos	0 (0)	1 (10)	0 (0)	
	Grapas	0 (0)	7 (70)	0 (0)	0,214
	TENS	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	
	EE	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	
	Placas	3 (100)	0 (0)	5 (45,5)	
	DHS+placas	0 (0)	0 (0)	4 (36,4)	
	Fijación	total	1	0	2
osteoarticular	Placas	1 (100)	.	2 (100)	.
Fijación intercalar	total	2	10	9	
	No	0 (0)	1 (10)	0 (0)	
	AK	0 (0)	1 (10)	0 (0)	
	Tornillos	0 (0)	1 (10)	0 (0)	
	Grapas	0 (0)	7 (70)	0 (0)	0,022
	TENS	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)	
	EE	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)	
	Placas	2 (100)	0 (0)	3 (3,33)	
	DHS+placas	0 (0)	0 (0)	4 (44,4)	

Tabla 12(cont): características del tratamiento quirúrgico local empleado en función del miembro afectado por el ES primario (IC95%)

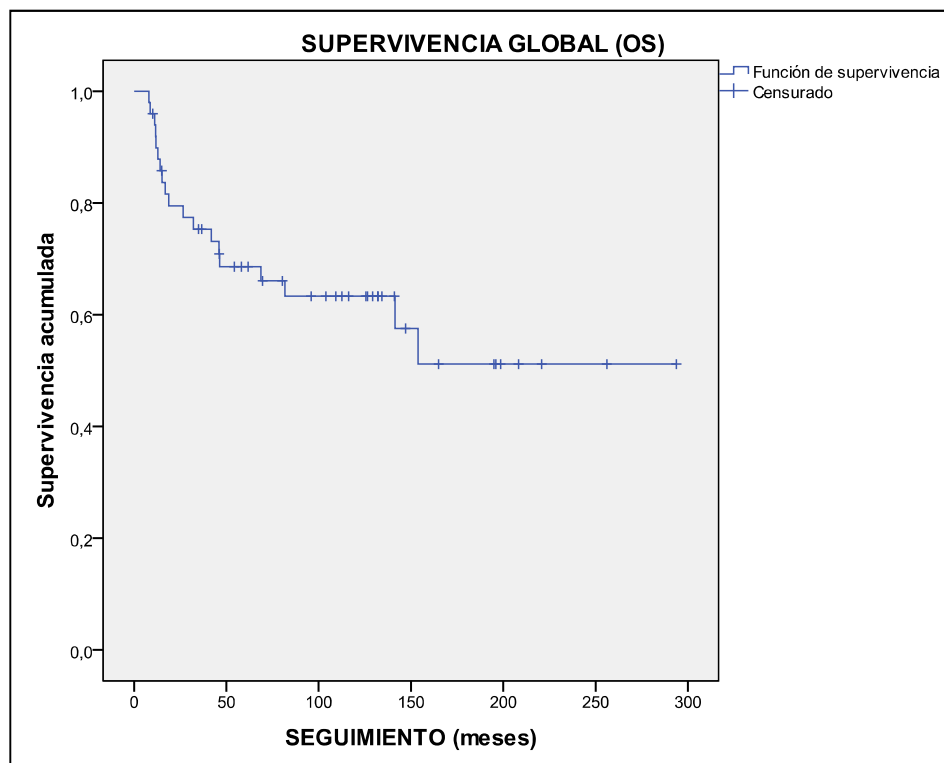
CARACTERÍSTICAS		MIEMBRO			p
		SUPERIOR n (%)	PELVIS n (%)	INFERIOR n (%)	
QT	total	11	13	22	0,877
preoperatoria	VACD	4 (36,4)	4 (30,8)	5 (22,7)	
	VAID	1 (9,1)	1 (7,7)	2 (9,1)	
	EVAID	0 (0)	2 (15,4)	2 (9,1)	
	VIDE	6 (54,5)	6 (46,2)	13 (59,1)	
QT	total	11	13	22	0,776
postoperatoria	VAC	2 (18,2)	1 (7,7)	7 (31,8)	
	VACD	4 (36,4)	4 (30,8)	5 (22,7)	
	VAID	1 (9,1)	1 (7,7)	2 (9,1)	
	EVAID	0 (0)	2 (15,4)	2 (9,1)	
	VAI	4 (36,4)	5 (38,5)	6 (27,3)	
protocolo QT	total	11	13	22	0,776
	VACD/VACD	4 (36,4)	4 (30,8)	5 (22,7)	
	VAID/VAID	1 (9,1)	1 (7,7)	2 (9,1)	
	EVAID/EVAID	0 (0)	2 (15,4)	2 (9,1)	
	VIDE/VAC	2 (18,2)	1 (7,7)	7 (31,8)	
	VIDE/VAI	4 (36,4)	5 (38,5)	6 (27,3)	
% necrosis tumoral	mediana (RI)	99 (90-99)	99 (60-100)	99 (92-100)	0,466
Respuesta histológica	desfavorable	3 (25)	4 (30,8)	5 (25)	0,924
	favorable	9 (75)	9 (69,2)	15 (75)	
Radioterapia (Gy) preoperatoria	dosis*	60	50-50,5	45	0,259
		1 (8,3)	2 (14,3)	1 (4,2)	0,540
Radioterapia (Gy) postoperatoria	mediana (RI)*	54,4 (50-54,6)	50,4 (46,8-56,6)	50 (46-52)	0,405
		5 (41,7)	13 (92,9)	9 (37,5)	0,003

* sólo de casos irradiados

Tabla 13: características del tratamiento quimioterápico y radioterápico empleado en función del miembro afectado (IC95%)

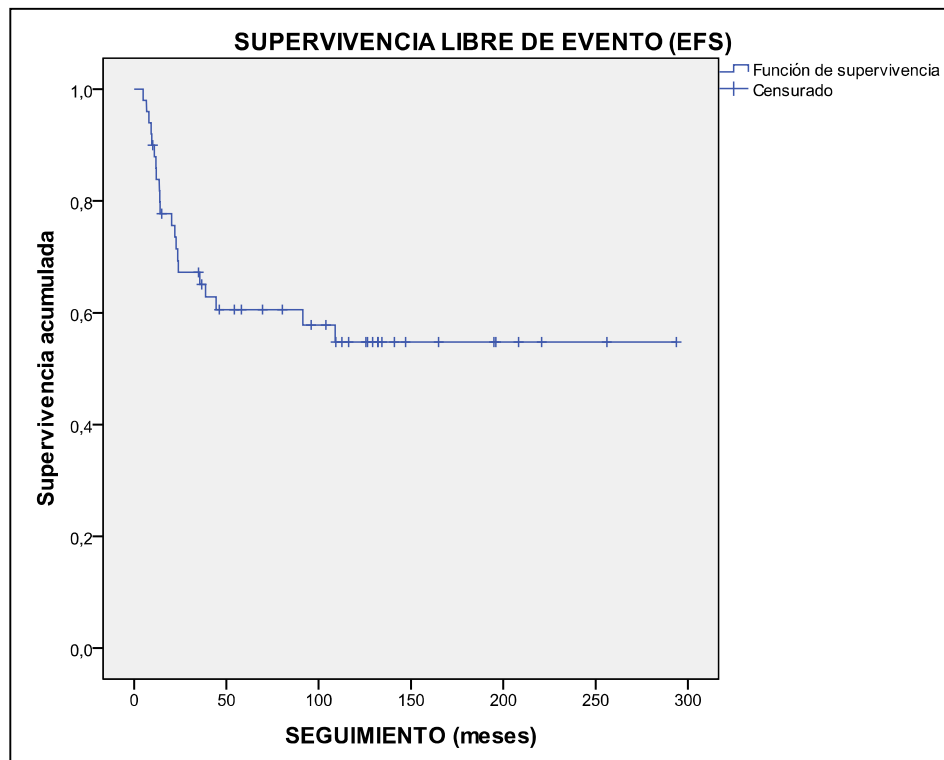
7.2. Supervivencia global. Supervivencia libre de evento

Al finalizar el estudio, 19 pacientes (38%) habían fallecido. La supervivencia global del grupo es del 79.5% a los 2 años, del 68.6% a los 5 años y del 63.3% a los 10 años. Del total de pacientes que fallecieron, en 2 casos (4% del total de pacientes, 10.5% del total de muertes) el motivo del *éxito* fue la aparición de complicaciones derivadas del tratamiento quimioterápico (sepsis secundarias a neutropenia) y en los 17 restantes (34% del total de pacientes, 89.5% de las muertes) por diseminación y progresión de la enfermedad. La supervivencia global específica (siendo la causa directa del *éxito* la progresión de la propia enfermedad) es del 83.1% a los 2 años, del 71.7% a los 5 años y del 66.1% a los 10 años.



Graf.8: gráfica Kaplan-Meier de supervivencia global (OS) en 50 ES óseos tratados localmente mediante LS

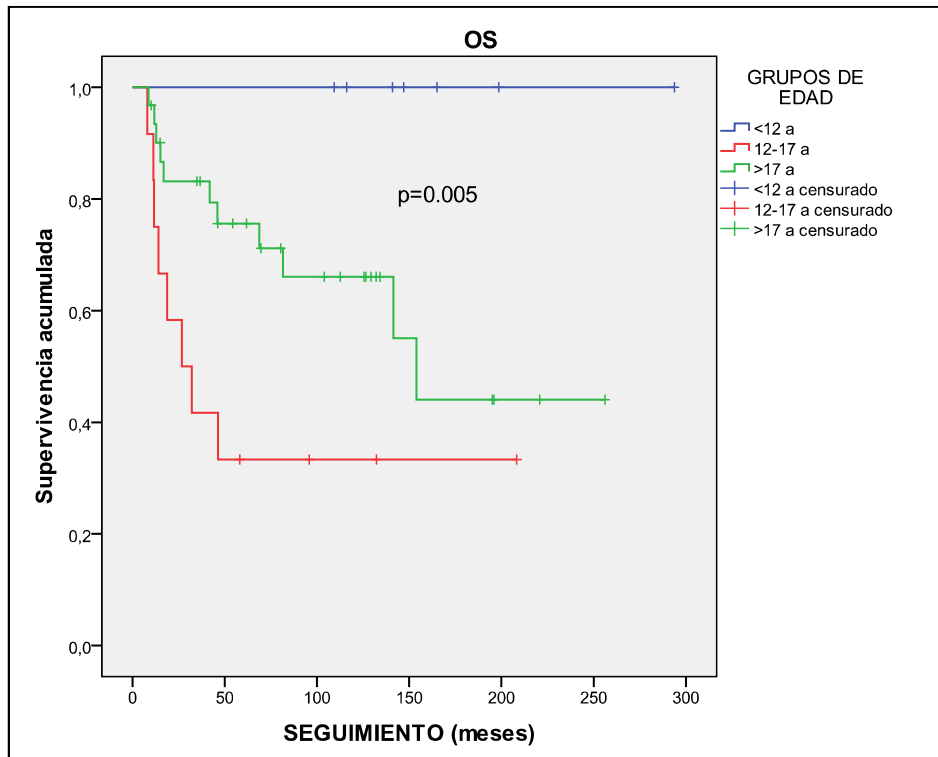
Durante la duración del estudio, 21 pacientes sufrieron algún evento que implicó una evolución no satisfactoria: en 4 pacientes el primer evento consistió en la aparición de recidiva local, tras lo que apareció diseminación a distancia; en 2 pacientes la aparición de recidiva local y sistémica fue sincrónica (combinada); en 1 paciente se ha detectado tan sólo la aparición de recidiva local, sin haberse diagnosticado diseminación a distancia al final del estudio; en 12 pacientes el primer fenómeno adverso ha sido la aparición de metástasis, sin recidiva local en ningún momento de la evolución; en 2 pacientes se produjo el *éxito* sin haber experimentado la progresión de la enfermedad (se trata de los 2 casos que fallecieron a causa de complicaciones derivadas del tratamiento). La supervivencia libre de evento adverso es del 67.2% a 2 años, del 60.6% a 5 años y del 54.8% a 10 años.



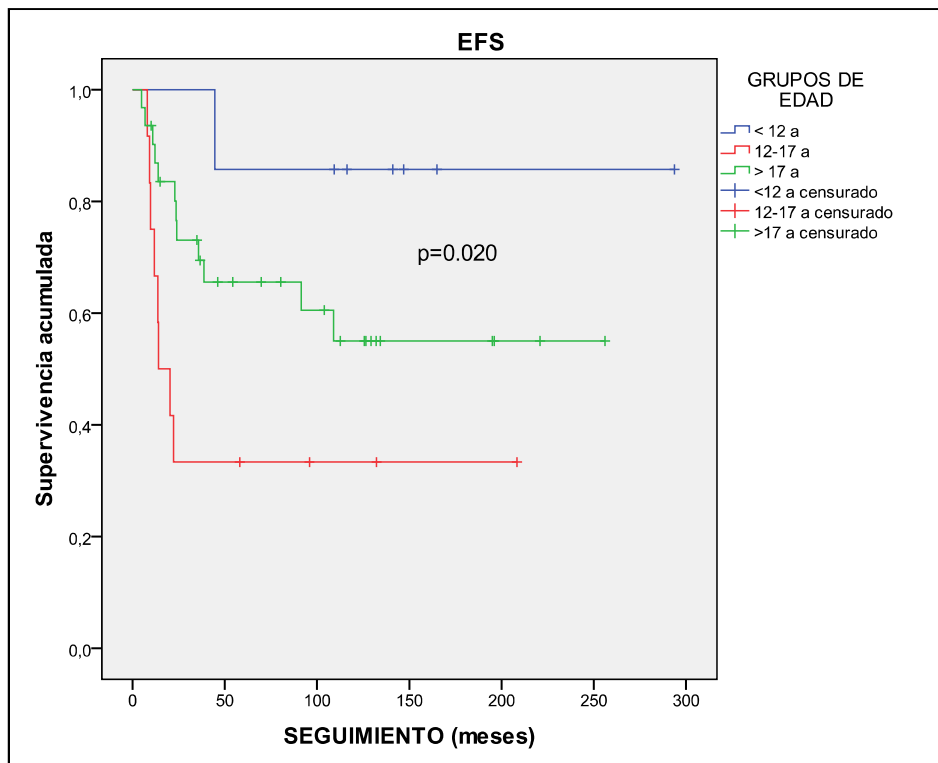
Graf.9: gráfica Kaplan-Meier de supervivencia libre de evento (EFS) en 50 ES óseos tratados localmente mediante LS

La media de tiempo transcurrido entre el diagnóstico del ES y el fallecimiento es de 40.42 meses (SD=43.18, rango entre 8 y 153 meses), sucediendo en el 52.6% de los casos fallecidos antes de los 2 años tras el diagnóstico y en el 78.9% antes de los 5 años. La media de tiempo transcurrido entre el diagnóstico del ES y el evento adverso es de 26.07 meses (SD=26.98, rango entre 4 y 108 meses, sucediendo en el 76.2% de los casos antes de los 2 años tras el diagnóstico y en el 90.5% antes de los 5 años.

No existen diferencias significativas en OS ni en EFS entre los diferentes grupos según el sexo. Existen diferencias en OS entre los diferentes grupos de edad, siendo la OS superior en el grupo con edad inferior a 12 años, seguido del grupo con edad superior a 17 años; el grupo con edad comprendida entre 12 y 17 años presenta la peor supervivencia ($p=0.005$). En EFS también se constatan diferencias significativas ($p=0.020$) entre estos grupos.

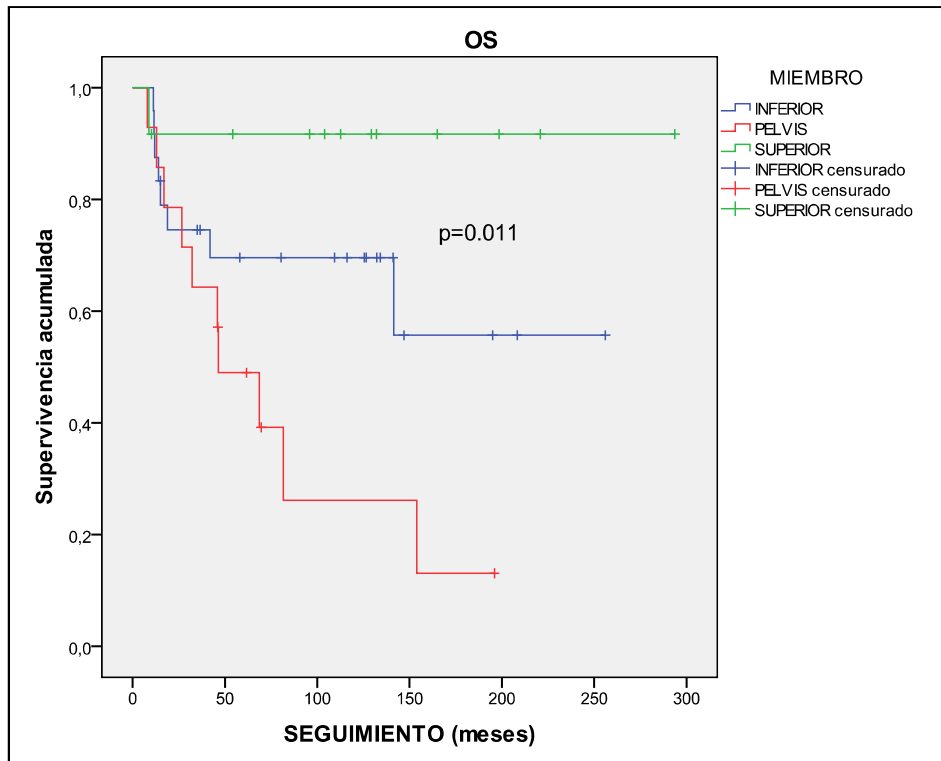


Graf.10: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para OS según grupos de edad al diagnóstico (IC 95%)

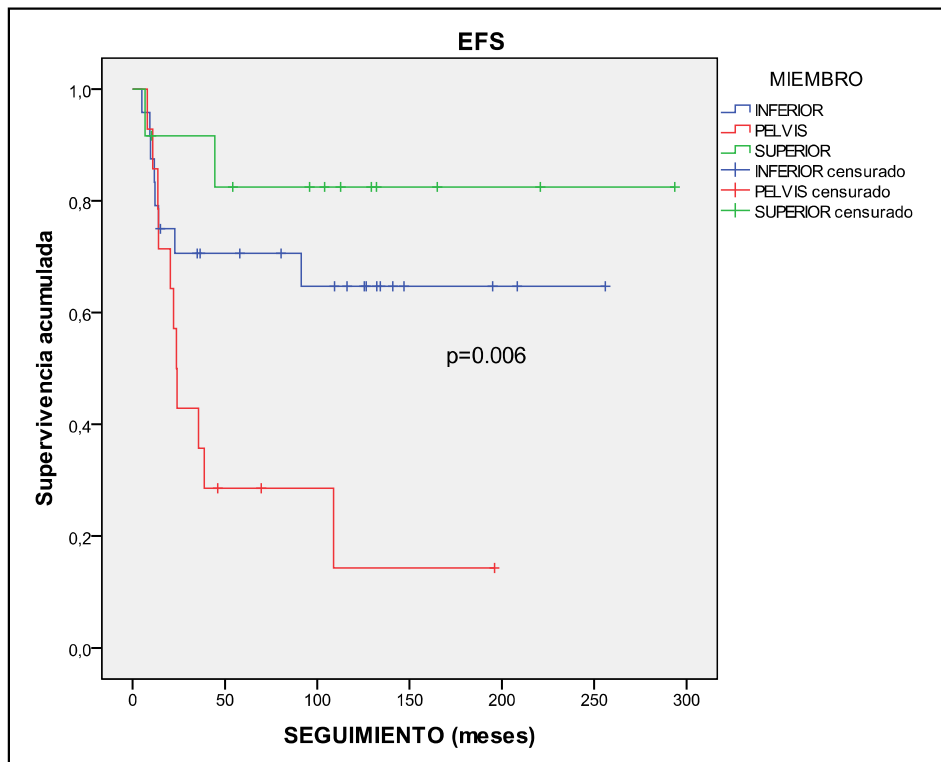


Graf.11: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para EFS según grupos de edad al diagnóstico (IC 95%)

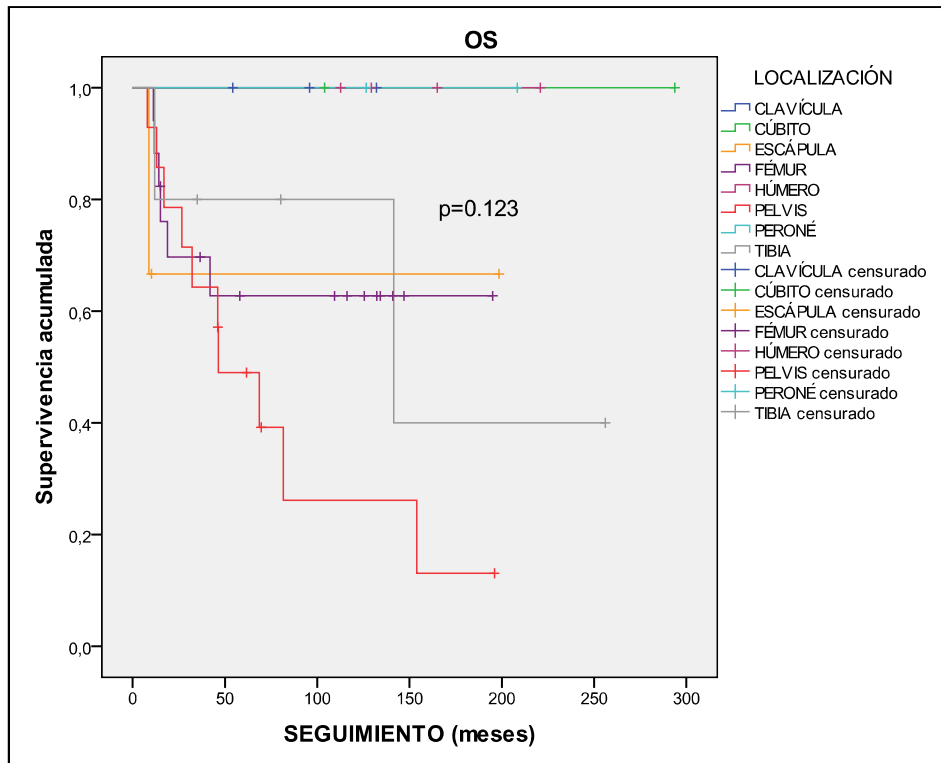
La OS a 5 años en tumores pélvicos es del 49%, siendo en el conjunto de restantes localizaciones del 76,7% ($p=0.007$). La EFS a 5 años en pelvis es del 28.6%, siendo superior (74.1%) en el conjunto de restantes localizaciones de manera significativa ($p=0.002$). Se objetivan diferencias significativas, tanto en OS ($p=0.011$) como en EFS ($p=0.006$), entre tumores situados en miembro superior, inferior o pelvis. El análisis de supervivencia demuestra diferencias significativas en EFS entre las diferentes localizaciones específicas ($p=0.017$), aunque no en OS ($p=0.123$).



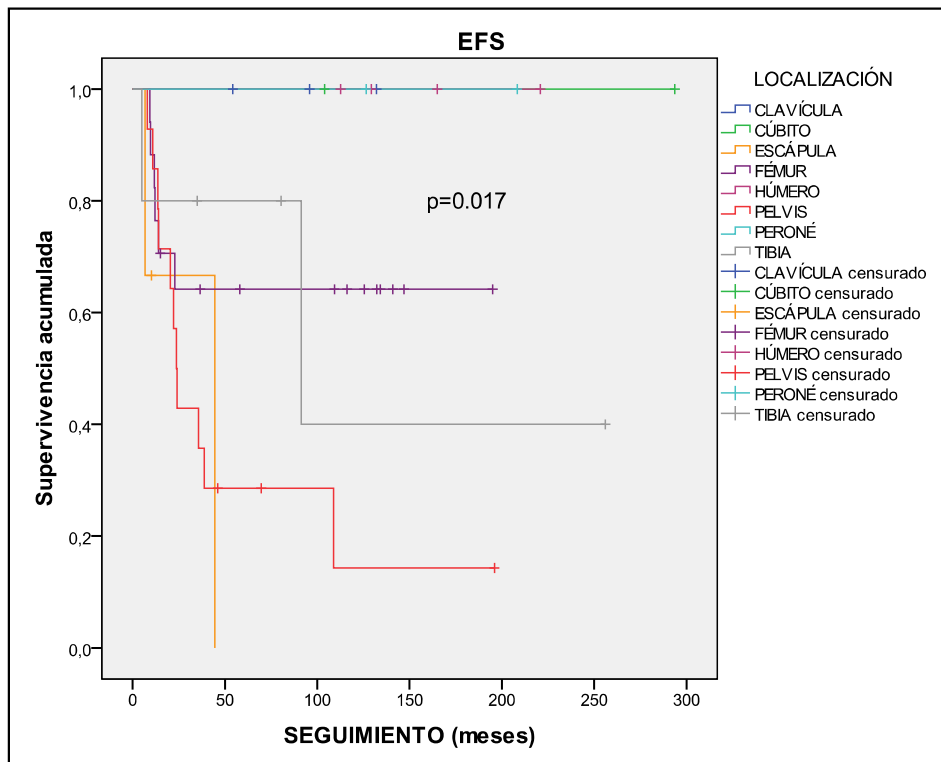
Graf.12: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para OS según miembro afectado por ES primario (IC 95%)



Graf.13: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para EFS según miembro afectado por ES primario (IC 95%)

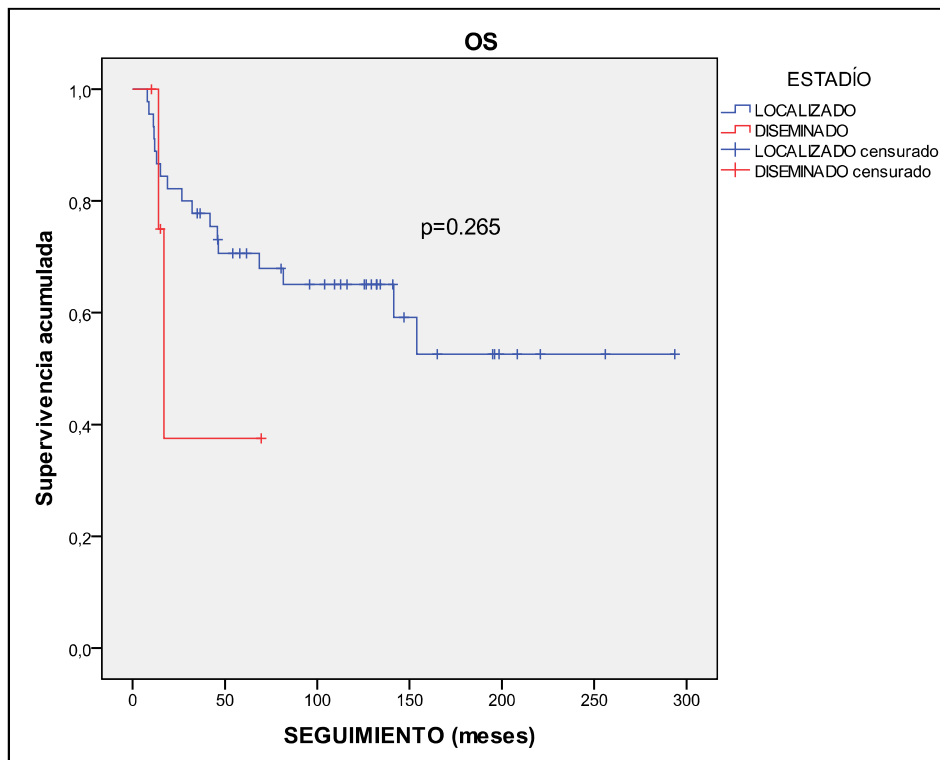


Graf.14: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para OS localización de ES primario (IC 95%)

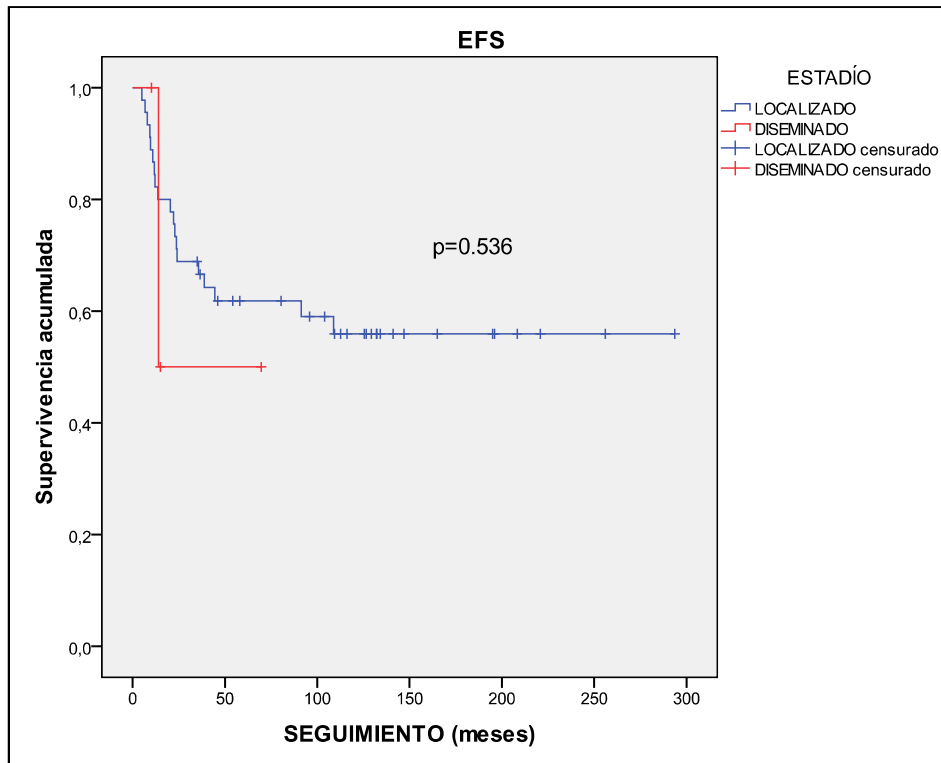


Graf.15: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para EFS según localización de ES primario (IC 95%)

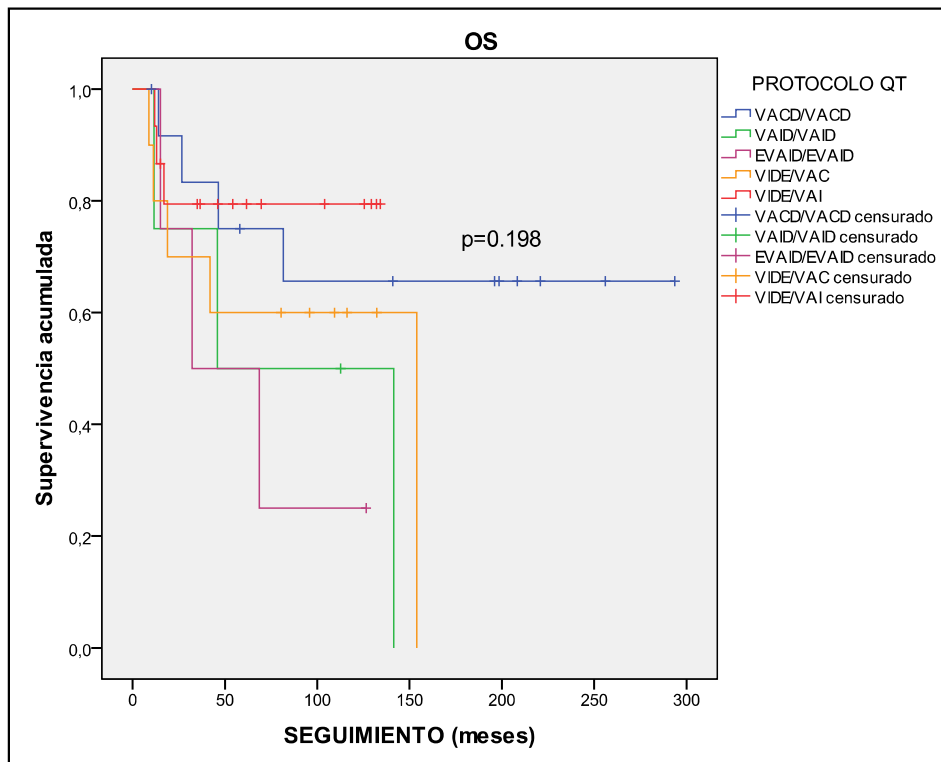
Tanto la OS como la EFS es similar entre los diferentes grupos en función del tamaño o volumen del tumor previo a inicio del tratamiento. El estadio al diagnóstico del ES tampoco ha influido de manera significativa en la supervivencia, ya sea OS o EFS, como tampoco el período en el que se inició el tratamiento. No existen diferencias significativas entre las diferentes pautas quimioterápicas preoperatorias, aunque la respuesta al tratamiento sí que ha influido en el pronóstico, siendo la OS y la EFS a 5 años en pacientes con buena respuesta del 77.2% y del 67.8% respectivamente, mientras que en el grupo con mala respuesta ha sido del 31.3% ($p=0.001$) y del 33.3% ($p=0.009$). El protocolo quimioterápico utilizado (combinación de pautas preoperatoria y postoperatoria), no ha influido significativamente en la supervivencia, ya sea en OS ($p=0.198$) como EFS ($p=0.413$).



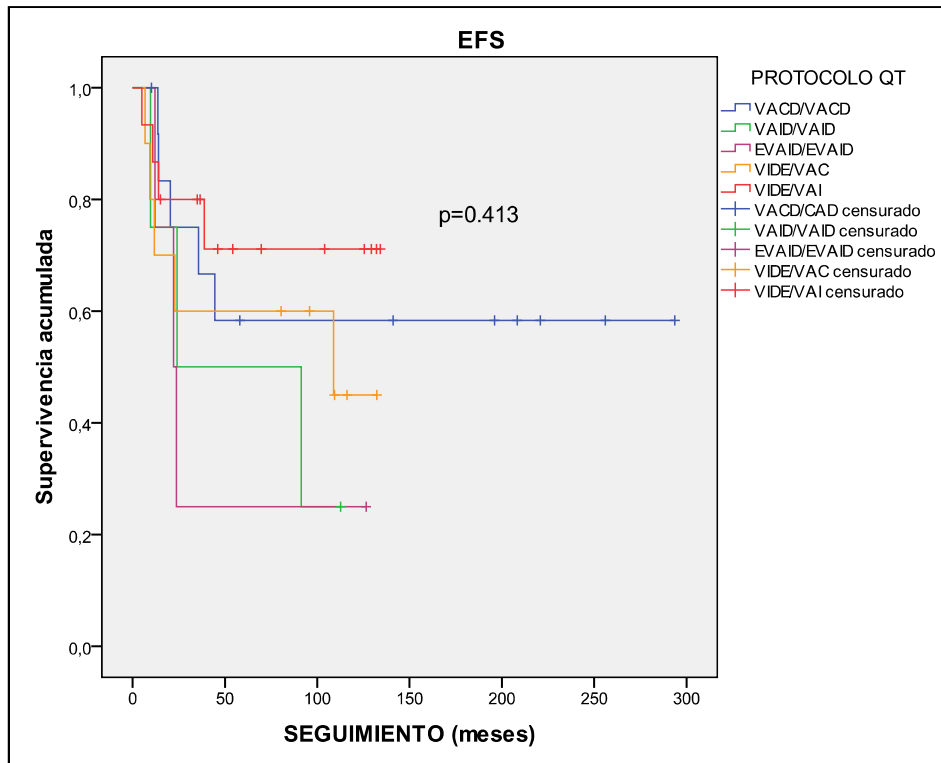
Graf.16: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para OS según el estadio del ES al diagnóstico (IC 95%)



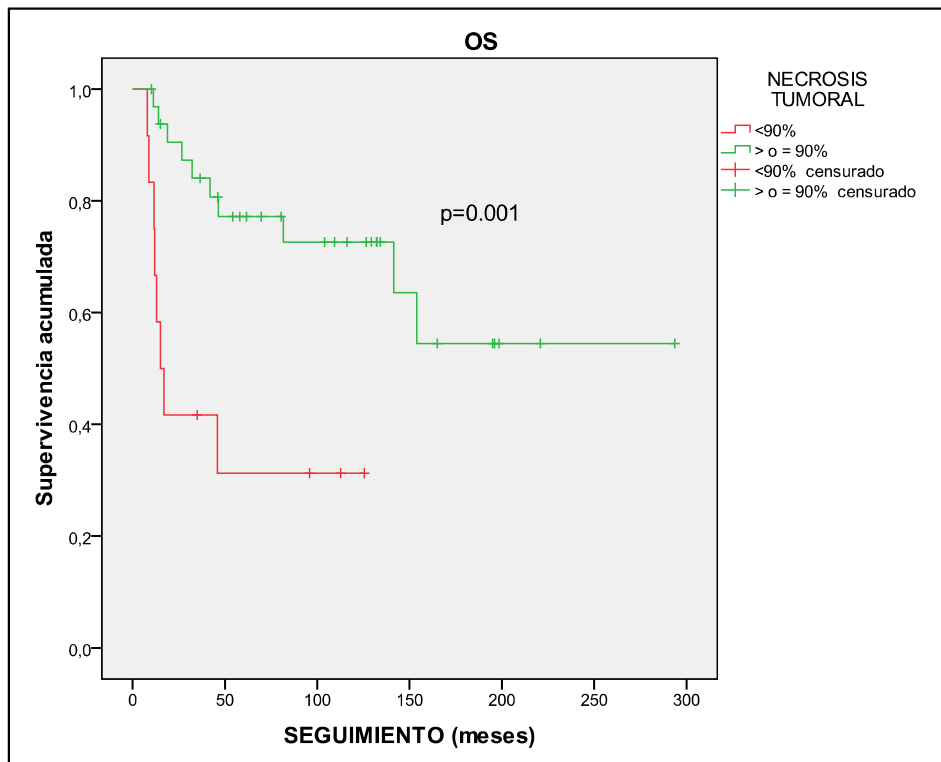
Graf.17: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para EFS según el estadio del ES al diagnóstico (IC 95%)



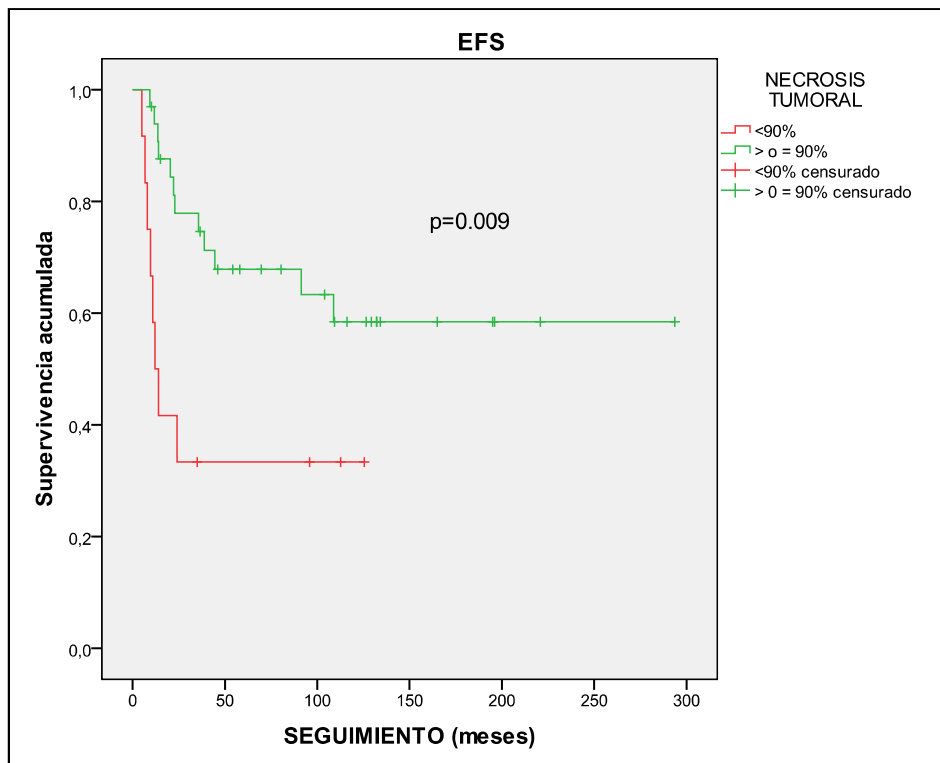
Graf.18: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para OS según el protocolo quimioterápico empleado (IC 95%)



Graf.19: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para EFS según el protocolo quimioterápico empleado (IC 95%)



Graf.20: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para OS según la respuesta al tratamiento QT preoperatorio (IC 95%)



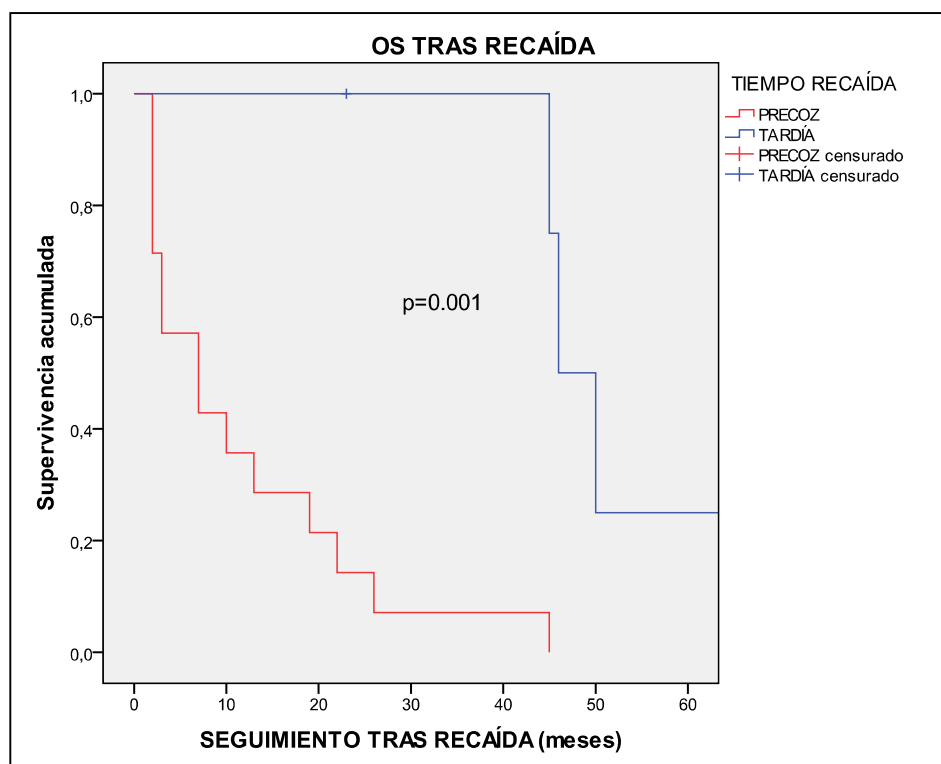
Graf.21: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para EFS según la respuesta al tratamiento QT preoperatorio (IC 95%)

La afectación de márgenes en la cirugía de resección no ha supuesto diferencias significativas en cuanto a la supervivencia, tanto para OS como para EFS, como tampoco el tipo de cirugía en función de los márgenes obtenidos (amplia, marginal o intralesional) ni la obtención de márgenes superiores a 2 o a 5 cm.

La utilización de radioterapia no supone diferencias significativas en cuanto a OS (a 5 años, 60.3% en no irradiados y 74.6% en irradiados, $p=0.408$) como tampoco analizando las diferentes modalidades empleadas, es decir, preoperatoria o postoperatoria. En pacientes irradiados tras la cirugía, el tipo de respuesta al tratamiento o la distancia de márgenes de resección obtenidos no han implicado una OS significativamente diferente. Las diferencias de EFS entre pacientes irradiados (64.1% a 5 años) y no irradiados (55.9% a 5 años) no son significativas ($p=0.418$); en sus modalidades tampoco. En pacientes que han recibido RT postoperatoria, la EFS

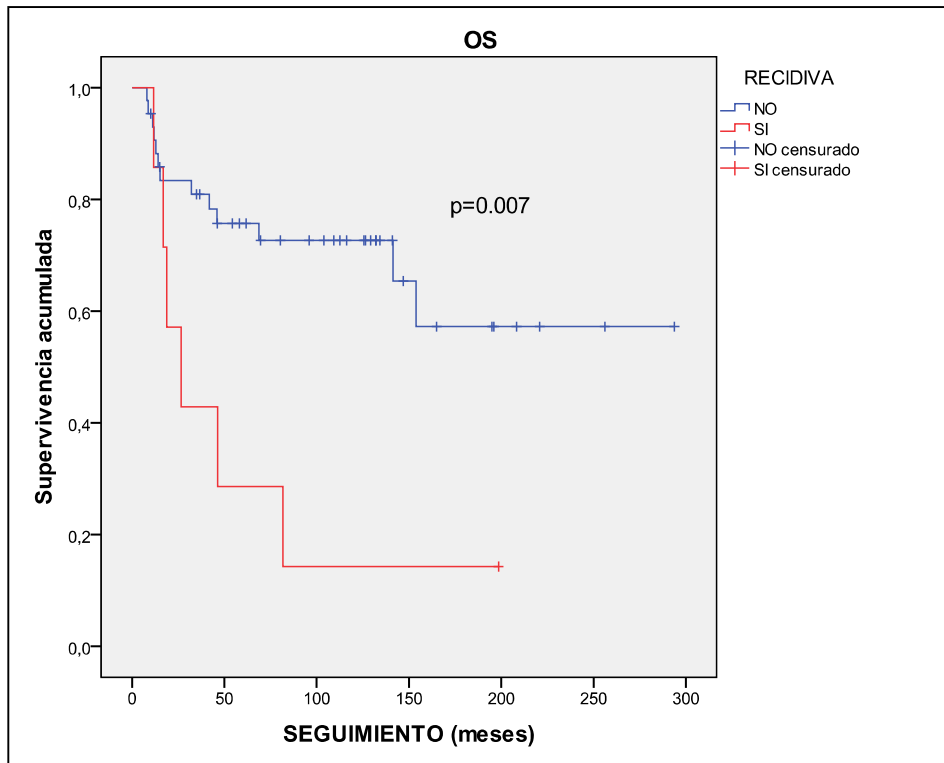
tiende a ser superior en aquellos en los que el margen de resección ha superado los 2 cm (60.3% a 5 años) respecto a los que no superan esta distancia (20% EFS a 5 años), aunque sin llegar a ser estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0.092$). La respuesta al tratamiento quimoterápico tampoco ha supuesto diferencias entre pacientes irradiados tras la cirugía.

Han fallecido un 89.5% de los pacientes que han sufrido algún tipo de recaída durante la evolución, siendo la OS a 5 años en este grupo de pacientes del 31.6%. Al año de la recaída, la supervivencia de este grupo ha sido del 52.6%, a los 2 años del 36.8% y a los 5 años del 6.1%. Entre los que han fallecido tras la recaída, la media de tiempo de supervivencia tras recaída es de 17.88 meses (SD 17.94, rango de 2 a 50 meses). No existen diferencia significativas ($p=0.236$) entre las diferentes modalidades de recaída (recidiva local aislada, metástasis aislada, recaída local y a distancia sincrónica, recidiva local que precede a diseminación a distancia). Tampoco el tipo de diseminación; pulmonar, ósea o diseminación en diferentes estructuras ($p=0.523$). La presencia de metástasis al diagnóstico tampoco ha supuesto peor supervivencia post-recaída ($p=0.216$). Sin embargo, el período de aparición de la recaída sí que influye en la OS, siendo peor en recaídas precoces (previas a 2 años tras iniciar tratamiento) respecto a tardías: la supervivencia tras recaída es del 35.7% al año de presentar la recaída en casos de aparición precoz, 14.3% a los 2 años, no superando ningún caso los 45 meses, mientras que en recaídas más allá del 2º año de haber iniciado el tratamiento, la supervivencia es del 100% hasta los 45 meses de haber presentado la recaída, disminuyendo al 25% a los 5 años ($p=0.001$).

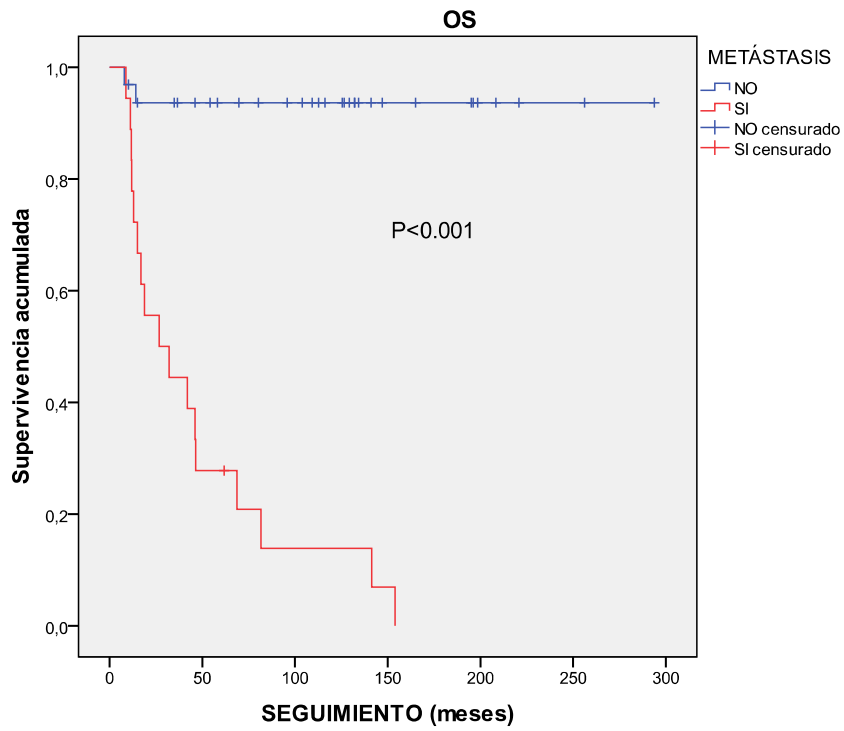


Graf.22: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para OS tras recaída según el tiempo de aparición de la recaída, en pacientes que han sufrido recidiva local y/o sistémica tras haber sido tratados localmente mediante LS (IC 95%)

La OS ha resultado significativamente inferior en pacientes con recidiva local (OS a 5 años de 28.6%) respecto a los que no (OS a 5 años 75.7%, $p=0.007$). Las diferencias en supervivencia tras recidiva local entre el grupo de recidiva precoz y tardío ha sido significativas ($p=0.151$). La OS a 5 años entre los individuos que han presentado metástasis a distancia es del 27.8%, siendo en el resto de individuos del 93.6% ($p<0.001$). La supervivencia tras la aparición de metástasis ha sido del 38.9% al año y del 27.8% a los 2 años, no superando ningún caso los 50 meses; la aparición precoz de diseminación a distancia ha influido negativamente en la supervivencia posterior ($p=0.02$), siendo del 25% al año y del 8.3% a los dos años de la aparición de metástasis en los casos precoces. En el caso de metástasis tardías, la supervivencia posterior es del 66.7% a los 2 años.



Graf.23: gráfica de supervivencia Kaplan-Meyer para OS según la aparición de recidiva local tras la cirugía LS (IC 95%)



Graf.24: gráfica de supervivencia Kaplan-Meyer para OS según la aparición de diseminación a distancia tras la cirugía LS (IC 95%)

CARACTERÍSTICAS		OS	p	EFS	p		
Sexo	Hombre	73,5	0,618	67,3	0,390		
	Mujer	56,3		43,6			
Edad	<12 a	100	0,005	85,7	0,020		
	12-17 a	33,3		33,3			
	>17 a	75,6		65,5			
Localización	Escápula	66,6	0,123	66,6	0,017		
	Clavícula	100		100			
	Húmero	100		100			
	Cúbito	100		100			
	Pelvis	49		28,6			
	Fémur	62,7		64,2			
	Tibia	80		80			
	Peroné	100		100			
Miembro	Superior	91,7	0,011	82,5	0,006		
	Pelvis	49		28,6			
	Inferior	69,6		64,7			
Pelvis	Sí	49	0,007	28,6	0,002		
	No	76,7		74,1			
Estadío	diseminado	37,5	0,265	50	0,536		
	localizado	70,6		61,8			
Tamaño	<8 cm	60	0,167	40	0,229		
	>o= 8 cm	66,6		64,1			
	<10 cm	73,3		0,630		57,4	0,984
	>o=10 cm	55,7				57,8	
Volumen	<100 ml	75	0,443	75	0,424		
	>o= 100 ml	65,8		62,2			
	<200 ml	82,4		0,167		70,6	0,301
	>o=200 ml	51,9				54,5	
Período (décadas)	<1991	85,7	0,196	85,7	0,225		
	1991-2000	65,4		57,7			
	>2000	59,2		53			
Período (lustros)	<1991	85,7	0,182	85,7	0,051		
	1991-1995	50		33,3			
	1996-2000	78,6		78,6			
	2001-2005	56,2		47,6			
	>2005	75		75			

Tabla 14: OS y EFS a cinco años en función de las características de los pacientes y del tratamiento empleado (IC 95%)

CARACTERÍSTICAS		OS	p	EFS	p
QT preoperatoria	VACD	65,6	0,183	58,3	0,379
	VAID	50		50	
	EVAID	50		25	
	VIDE	70,9		67	
protocolo QT	VACD/VACD	65,6	0,198	58,3	0,413
	VAID/VAID	50		50	
	EVAID/EVAID	50		25	
	VIDE/VAC	60		60	
	VIDE/VAI	79,4		71,1	
Respuesta histológica	desfavorable	31,3	0,001	33,3	0,009
	favorable	77,2		67,8	
Márgenes	Positivos	56,3	0,142	45,3	0,185
	Negativos	71,9		64,1	
Cirugía y márgenes	Intralesional	56,3	0,332	45,3	0,356
	Amplio (>2)	73,8		69,6	
	Marginal (>0-2)	68,8		56,3	
	Amplio (>0=5)	61,4	0,122	49,9	0,140
	Marginal (>0-5<)	75,7		68,8	
Radioterapia	Sí	74,6	0,408	64,1	0,418
	No	60,3		55,9	
Radioterapia preoperatoria	Sí	75	0,974	50	0,897
	No	68		61,6	
Radioterapia postoperatoria	Sí	73,6	0,611	62,7	0,590
	No	62,2		58	
Recidiva local	Sí	28,6	0,007	-	-
	No	75,7			
Metástasis a distancia	Sí	27,8	<0,001	-	-
	No	93,6			

Tabla 14(cont): OS y EFS a cinco años en función de las características de los pacientes y del tratamiento empleado (IC 95%)

Según el modelo de regresión multivariante para el estudio de factores predictivos independientes para la OS, el estadio al diagnóstico del tumor, es decir, la presencia o no de metástasis a distancia al diagnóstico del ES, no afecta de manera significativa a la mortalidad. Respecto a la edad, el grupo de edad superior a 17 años no presenta un pronóstico de supervivencia global significativamente peor que el grupo de pacientes con edad inferior a 12 años; sin embargo, comparado con el grupo de edad comprendido entre 12 y 17 años, este último presenta un incremento de casi 6 veces en el riesgo de mortalidad (HR= 5.80 IC95% 1.83-18.42; p= 0.003). Entre los grupos de edad inferior a 12 años y edad entre 12 y 17 años no existen diferencias en cuanto a riesgo de mortalidad. Comparado con la afectación de miembro superior, la presencia de tumores en miembro inferior supone un riesgo de mortalidad mayor a 11 veces (HR= 11.18 IC95% 1.13-110.15; p= 0.039), mientras que la presencia en pelvis supone un riesgo de mortalidad de casi 24 veces mayor respecto a miembro superior (HR 23.62 IC95% 2.22-251.18; p=0.009). Entre el grupo de pacientes con tumores en pelvis no existe un peor pronóstico en cuanto a mortalidad, de manera significativa, respecto al grupo de ES en miembro inferior (HR=2.11; p=0.148). Por último en cuanto respecta a OS, la respuesta satisfactoria al tratamiento quimioterápico, con una necrosis tumoral igual o superior al 90%, supone una reducción del riesgo de mortalidad respecto al grupo con respuesta no satisfactoria del 88.2%, o lo que es lo mismo, una respuesta no satisfactoria supone un incremento del riesgo de mortalidad 8,5 veces superior a presentar una respuesta satisfactoria (HR=8.50 IC95% 2.58-27.97; p<0.001).

En el modelo multivariante de eventos que suceden tras el tratamiento, la aparición de recidiva local aislada no supone un aumento del riesgo de mortalidad

(HR= 1.25; p=0.667). La aparición de metástasis a distancia se asocia a un riesgo 25 veces superior respecto a no presentar de mortalidad global (HR= 25.98 IC95% 5.76-117.08; p<0.001), o lo que es lo mismo, la ausencia de metástasis supone una disminución del 96% en mortalidad.

VARIABLES		HR	IC95%		p
			límite inf	límite sup	
Edad	<12 a	0,000	0,000		0,972
	12-17 a	5,804	1,829	18,421	0,003
	>17 a	1			
	<12 a	0,000	0,000		0,976
	12-17 a	1			
	>17 a	0,172	0,054	0,547	0,003
Miembro	Superior	1			
	Inferior	11,183	1,135	110,151	0,039
	Pelvis	23,625	2,222	251,182	0,009
	Superior	0,042	0,004	0,450	0,009
	Inferior	0,473	0,142	1,303	0,148
	Pelvis	1			
Respuesta histológica	Favorable	1			
	Desfavorable	8,504	2,585	27,973	<0,001
Estadío al diagnóstico	Diseminado	1,497	0,305	7,352	0,668
	Localizado	1			

Tabla 15: análisis multivariante (modelo regresión de riesgos proporcionales de Cox) de factores predictivos para aparición de mortalidad en ES tratados mediante LS (IC 95%)

VARIABLES	HR	IC95%		p
		límite inf	límite sup	
Recidiva local	1,249	0,455	3,428	0,667
Metástasis	25,979	5,764	117,084	<0,001

Tabla 16: análisis bivariante (modelo regresión de Cox) de eventos adversos oncológicos post-cirugía LS para estudio de factores predictivos de mortalidad en ES tratados mediante LS

El modelo multivariante para el estudio de factores predictivos independientes de aparición de evento oncológico adverso (EFS) no ha demostrado una asociación significativa entre el estadio del ES al diagnóstico y la presencia de evento oncológico adverso. El grupo de edad comprendido entre 12 y 17 años presenta un incremento de casi 4 veces en el riesgo de aparición de evento adverso (HR= 3.93 IC95% 1.83-18.42; p=0.003) respecto al grupo de edad superior a 17 años. Entre el grupo de edad inferior a 12 años y el grupo de edad superior a 17 años no existen diferencias significativas, como tampoco entre el grupo de pacientes con edad inferior a 12 años y el grupo de edad comprendida entre 12 y 17 años. La presencia de tumor en pelvis se asocia a un aumento de riesgo de evento oncológico del triple respecto a miembro inferior (HR= 3.04 IC95% 1.12-8.26 p=0.029) y superior a 11 veces (HR=11.48 IC95% 2.06-63.87; p=0.005) respecto a miembro superior; la localización del tumor en miembro inferior no presenta un riesgo de evento adverso significativamente peor respecto a miembro superior (HR=3.77; p=0.116). Una respuesta satisfactoria al tratamiento quimioterápico preoperatorio supone una reducción de probabilidad de evento adverso

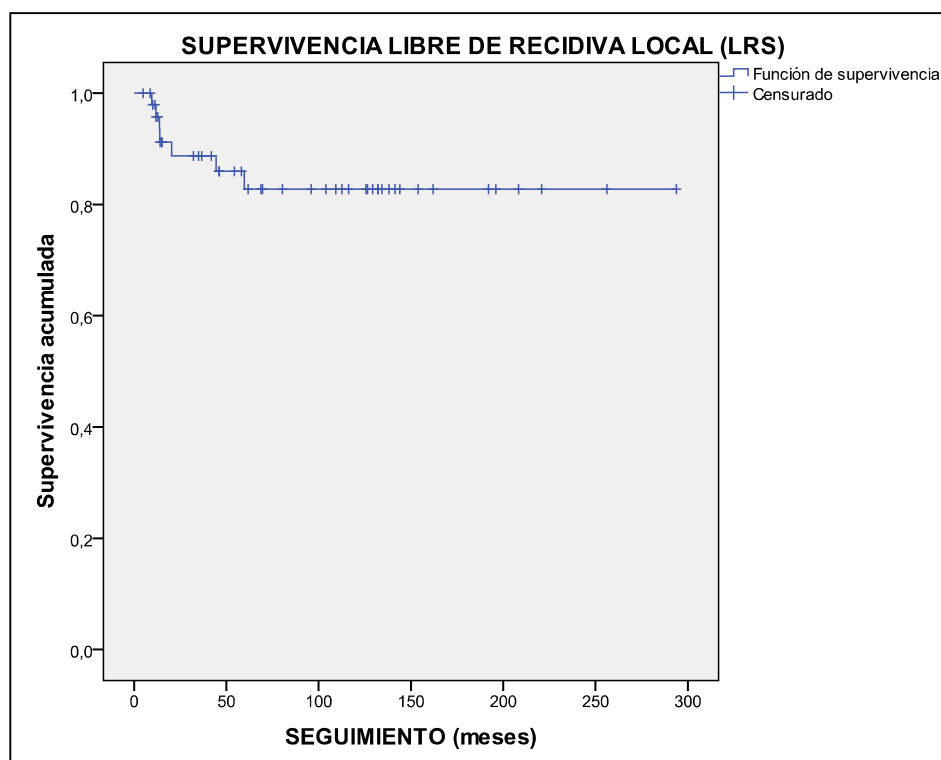
del 77.7% respecto a una respuesta no satisfactoria (HR=4.49 IC95% 1.63-12.40; p=0.004).

VARIABLES		HR	IC95%		p
			límite inf	límite sup	
Edad					
	<12 a	1,004	0,109	9,257	0,997
	12-17 a	3,934	1,427	10,847	0,008
	>17 a	1			
	<12 a	0,255	0,029	2,238	0,218
	12-17 a	1			
	>17 a	0,254	0,092	0,701	0,008
Miembro					
	Superior	1			
	Inferior	3,772	0,720	19,762	0,116
	Pelvis	11,484	2,065	63,876	0,005
	Superior	0,087	0,016	0,484	0,005
	Inferior	0,328	0,121	0,891	0,029
	Pelvis	1			
Respuesta histológica					
	Favorable	1			
	Desfavorable	4,499	1,632	12,401	0,004
Estadío al diagnóstico					
	Diseminado	1,497	0,305	7,352	0,668
	Localizado	1			

Tabla 17: análisis multivariante (modelo regresión de riesgos proporcionales de Cox) de factores predictivos para aparición de evento adverso en ES tratados mediante LS (IC 95%)

7.3. Recidiva local

Al finalizar el estudio, 7 pacientes (14%) habían presentado recidiva local en algún momento de la evolución. La supervivencia libre de recidiva local (LRFS) es del 88.7% a 2 años y del 82.8% a 5 y a 10 años.



Graf.25: gráfica Kaplan-Meier de supervivencia libre de recidiva local (LRFS) en 50 ES óseos tratados localmente mediante LS

La media de tiempo transcurrido entre el diagnóstico del *ES* y la aparición de recidiva local es de 24.81 meses (SD=19.42, rango entre 9 y 59 meses), sucediendo en el 28.6%% de los casos antes del primer año tras el diagnóstico y en el 71.4% antes de los 2 años; todas las recidivas locales fueron diagnosticadas antes de cumplir 5 años desde el diagnóstico de *ES*.

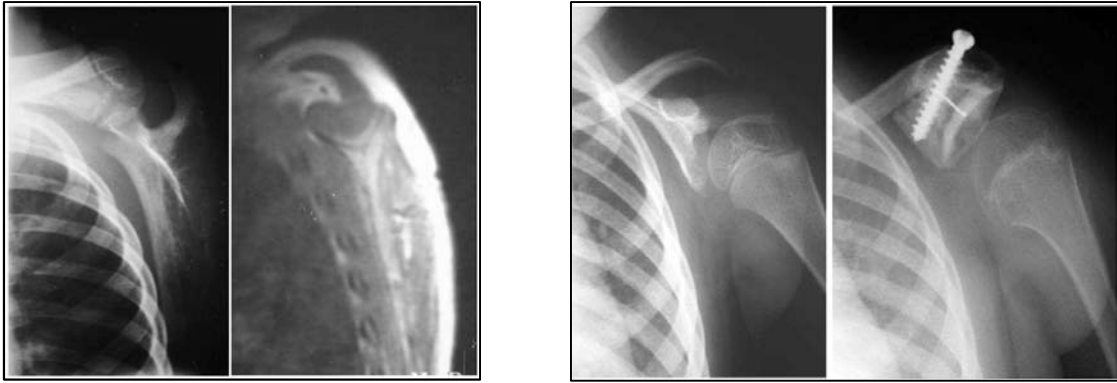
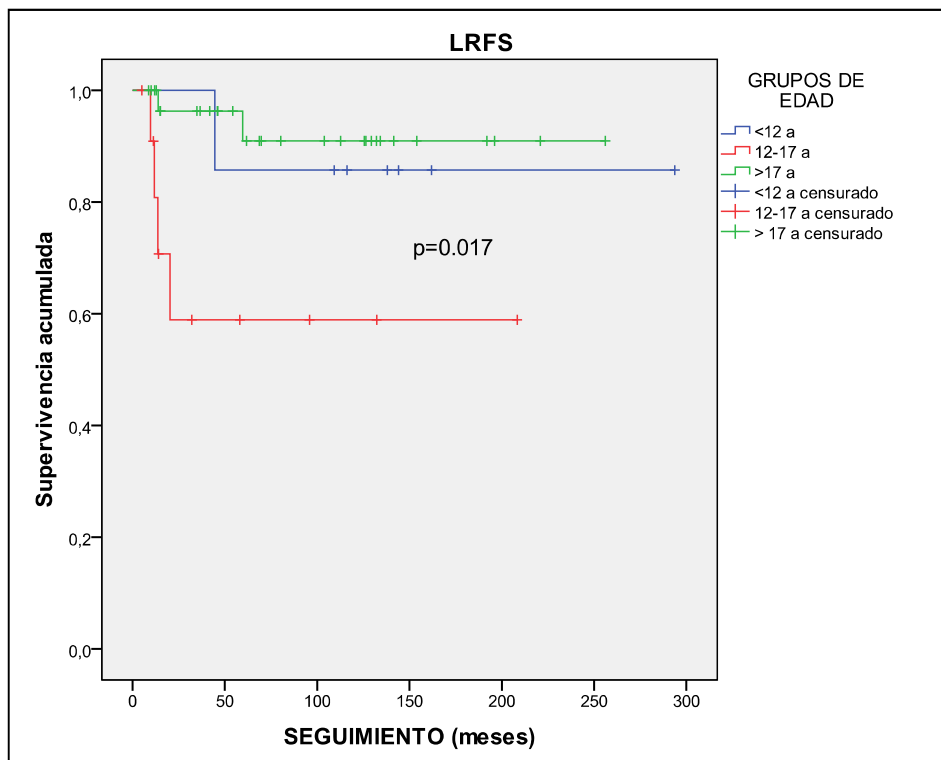


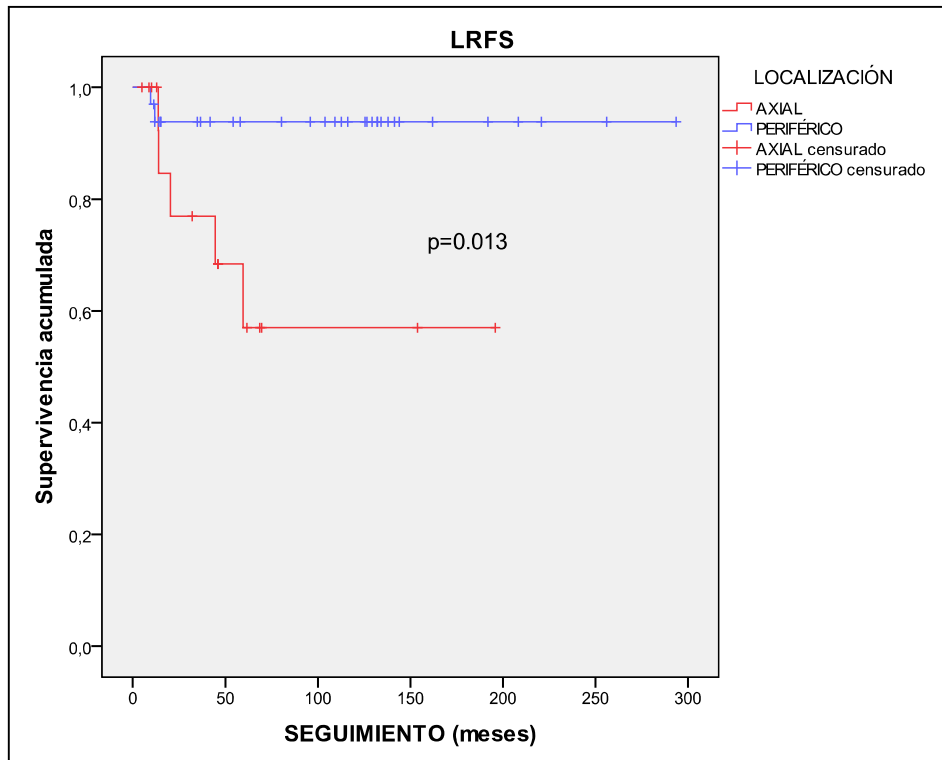
Fig. 50: ES en cuerpo de escápula sin afectación articular. Resección sin reconstrucción posterior. Presenta recidiva local, requiriendo escapulectomía total y reconstrucción de glenoides con homoinjerto de tibia distal asociado a glenoides protésica.

Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0.017$) en la LRFS en función de los grupos de edad de los pacientes, siendo inferior en pacientes con edad comprendida entre los 12 y los 17 años (58.9% a 5 años) respecto a la de los pacientes menores de 12 años (85.7%) y a la de los mayores de 17 años (90.9%). No existen diferencias significativas en LRFS entre los diferentes grupos según el sexo.



Graf.26: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para LRFS según grupos de edad al diagnóstico (IC 95%)

La localización específica del tumor no influye de manera significativa en la LRFS, como tampoco la presencia en miembro superior, inferior o pelvis. Sin embargo, aquellos tumores localizados a nivel axial (incluye pelvis y escápula) presentan un LRFS significativamente menor ($p=0.013$) que los de localización periférica (el resto de localizaciones).

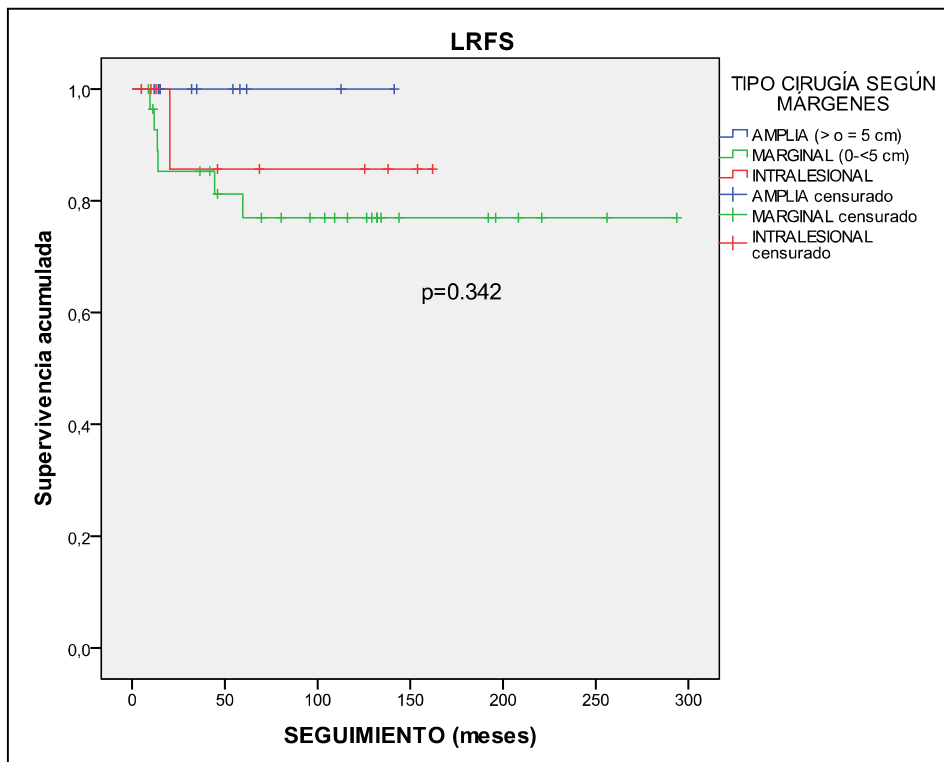


Graf.27: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para LRFS según localización axial vs periférica del tumor primario (IC 95%)

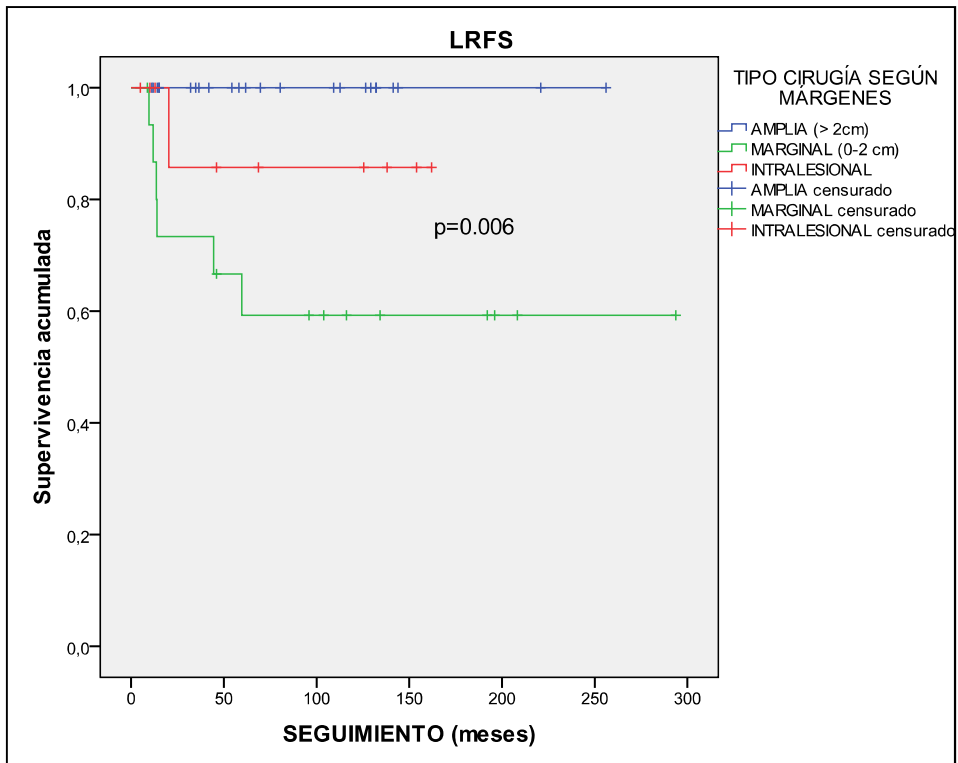
El estadio al diagnóstico del tumor primario no ha influido en la LRFS de manera significativa, como tampoco el tamaño o volumen tumoral. La época en la que se inició el tratamiento tampoco ha supuesto una variable determinante en la LRFS. Las diferencias presentes en LRFS entre los diferentes grupos en función del protocolo quimoterápico utilizado no son estadísticamente significativas ($p=0.466$). Tampoco existe significación estadística en el análisis en función del tipo de respuesta al tratamiento (LRFS a 5 años: 77.1% en respuesta desfavorable, 81.6% en respuesta

favorable, $p=0.481$). No hay diferencias significativas en la DFS entre los diferentes tipos de biopsia, como tampoco entre los casos biopsiados en HSCSP y los biopsiados en otros centros.

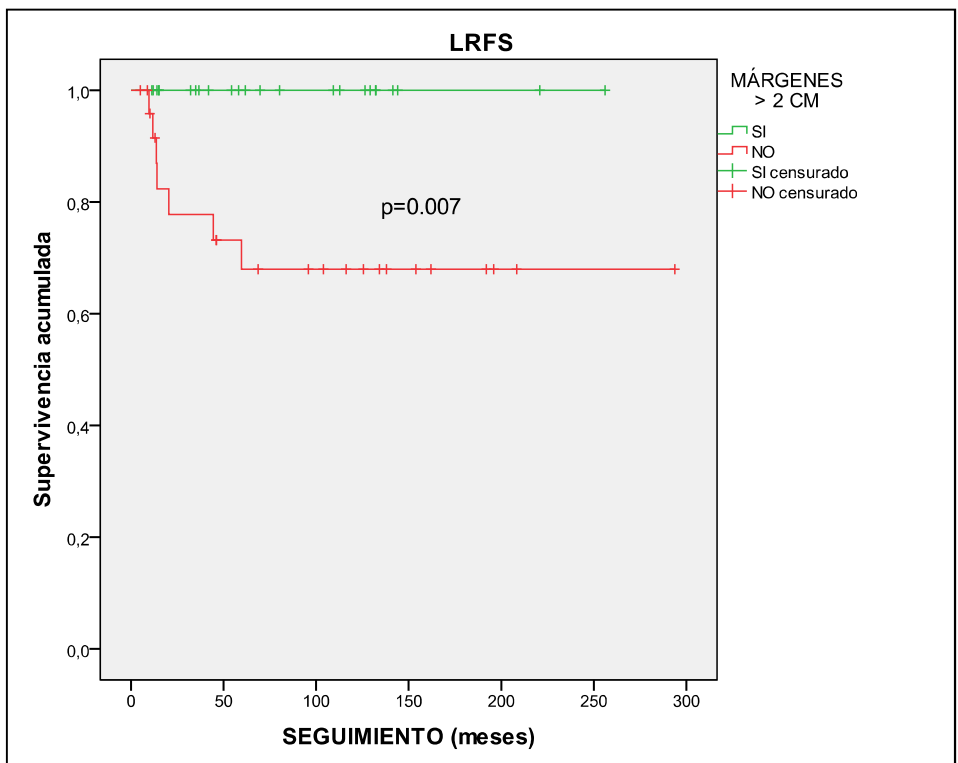
El análisis de LRFS en función del tipo de cirugía según márgenes no demuestra diferencias significativas en el caso de fijar en 5 cm el límite para considerar una cirugía como amplia; sin embargo, si fijamos el límite en 2 cm, el grupo de cirugía marginal presenta una LRFS de 59.3% a 5 años, mientras que en el grupo de cirugía intralesional es del 85.7% y en el de cirugía amplia del 100%, siendo $p=0.006$; los casos en los que los márgenes no han superado los 2 cm (incluye cirugía intralesional) presentan una peor LRFS respecto aquellos que sí los han superado ($p=0.007$).



Graf.28: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para LRFS según el tipo de cirugía realizada en función de márgenes de resección obtenidos; límite entre cirugía marginal y amplia establecido en 5 cm (IC 95%)

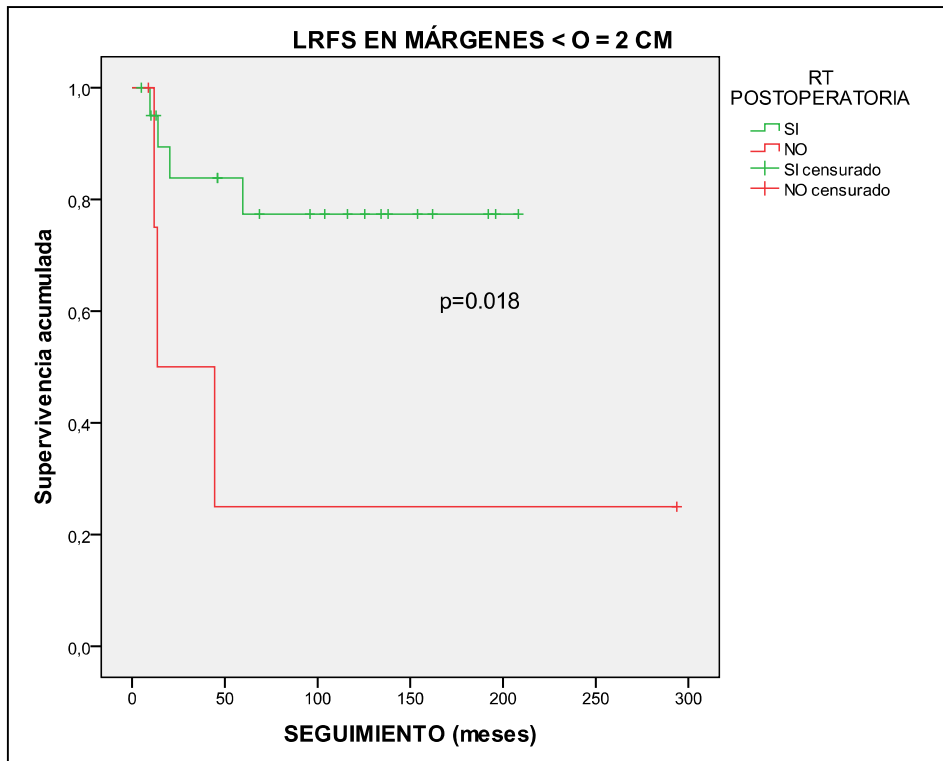


Graf.29: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para LRFS según el tipo de cirugía realizada en función de márgenes de resección obtenidos; límite entre cirugía marginal y amplia establecido en 2 cm (IC 95%)



Graf.30: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para LRFS según la obtención o no de márgenes superiores a 2 cm (IC 95%)

La LRFS es similar entre los casos irradiados y los que no lo han sido, ya sea considerando de manera global todas las modalidades o considerando exclusivamente la utilización de radioterapia postoperatoria. En pacientes que han sido irradiados preoperatoriamente, la LRFS tiende a ser inferior respecto a los que no han recibido radioterapia, sin llegar a ser estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0.079$). Si analizamos la influencia de la RT postoperatoria dentro del grupo de cirugía marginal, considerando 2 cm como referencia límite, la LRFS a 5 años es del 25% en pacientes no irradiados tras la cirugía y del 71.6% en los irradiados, siendo $p=0.079$. El grupo de cirugía amplia (margen superior a 2 cm) no presenta recidivas locales, y en el grupo de cirugía intralesional han sido irradiados todos sus individuos, por lo que no es posible analizar diferencias de LRFS entre casos irradiados y no irradiados en estos grupos. Entre aquellos individuos en los que no se ha conseguido una cirugía amplia (márgenes positivos o libres pero sin superar los 2 cm), la utilización de RT postoperatoria ha supuesto una mejor LRFS de manera significativa respecto a los que no han sido irradiados tras la cirugía (LRFS a 5 años 77.4% vs 25%, $p=0.018$).



Graf.31: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para LRFS en tumores con márgenes no amplios (límite hasta 2 cm) según la realización o no de RT postoperatoria (IC 95%)

El uso de RT no ha influido en la LRFS de pacientes con respuesta desfavorable al tratamiento quimioterápico ($p=0.363$) como tampoco en aquellos con respuesta favorable ($p=0.571$).

CARACTERÍSTICAS		LRFS	p
Sexo	Hombre	89,2	0,132
	Mujer	70	
Edad	<12 a	85,7	0,017
	12-17 a	58,9	
	>17 a	90,9	
Localización	Escápula	0	0,227
	Clavícula	100	
	Húmero	100	
	Cúbito	100	
	Pelvis	62,5	
	Fémur	87,8	
	Tibia	100	
	Peroné	100	
Miembro	Superior	90	0,184
	Pelvis	62,5	
	Inferior	91,5	
Pelvis	Sí	62,5	0,066
	No	90,2	
Localización eje	axial	57	0,013
	periférico	93,8	
Estadío	diseminado	75	0,435
	localizado	83,9	
Tamaño	<8 cm	60	0,317
	>o= 8 cm	82,1	
	<10 cm	69,1	0,441
	>o=10 cm	87,8	
Volumen	<100 ml	75	0,776
	>o= 100 ml	85,4	
	<200 ml	80,2	0,820
	>o=200 ml	90	
Período (décadas)	<1991	85,7	0,951
	1991-2000	82,4	
	>2000	85,1	
Período (lustros)	<1991	85,7	0,148
	1991-1995	62,5	
	1996-2000	100	
	2001-2005	88,9	
	>2005	75	

Tabla 18: LRFS a cinco años en función de las características de los pacientes y del tratamiento empleado (IC 95%)

CARACTERÍSTICAS		LRFS	p
Biopsia	Percutánea	80	0,427
	Incisional	84,8	
Lugar biopsia	HSCSP	76,3	0,438
	Otros	88,9	
QT preoperatoria	VACD	62,9	0,319
	VAID	75	
	EVAID	100	
	VIDE	90,9	
protocolo QT	VACD/VACD	62,9	0,466
	VAID/VAID	75	
	EVAID/EVAID	100	
	VIDE/VAC	87,5	
	VIDE/VAI	92,3	
Respuesta histológica	desfavorable	77,1	0,481
	favorable	81,6	
Márgenes	Positivos	82	0,795
	Negativos	85,7	
Cirugía y márgenes	Intralesional	85,7	0,006
	Amplio (>2)	100	
	Marginal (>0-2)	68,8	
	Amplio (>0=5)	100	
	Marginal (>0-5<)	77	
Amplitud márgenes	> 2 cm	100	0,007
	< o = 2 cm	68	
Radioterapia	Sí	83,5	0,815
	No	81,1	
Radioterapia preoperatoria	Sí	50	0,079
	No	87	
Radioterapia postoperatoria	Sí	82,8	0,930
	No	82,2	

Tabla 18(cont): LRFS a cinco años en función de las características de los pacientes y del tratamiento empleado (IC 95%)

El análisis multivariante para el estudio LRFS no ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre la aparición de recidiva y los diferentes grupos en función del tipo de cirugía realizada según los márgenes obtenidos, como tampoco

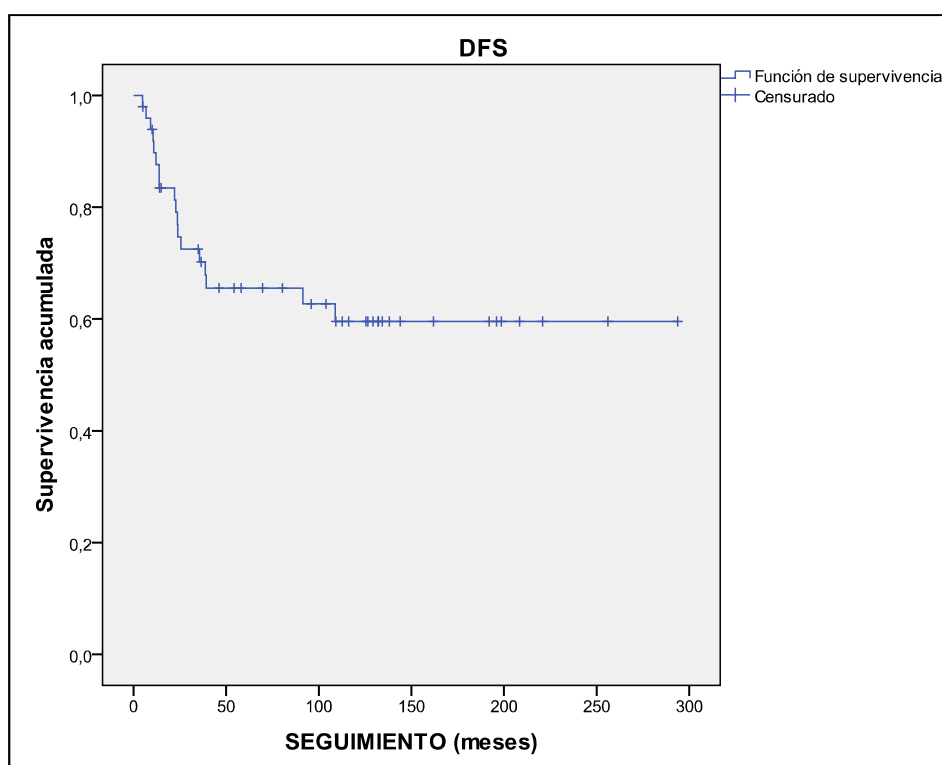
existen diferencias significativas entre los diferentes grupos de edad. La presencia de tumor a nivel axial (pelvis o escápula) no presenta un riesgo significativamente peor de aparición de recidiva local respecto a los tumores denominados periféricos (HR=6.76; p=0.129). La utilización de RT postoperatoria tampoco influye de manera significativa.

VARIABLES		HR	IC95%		p
			limite inf	límite sup	
Edad	<12 a	0,751	0,016	35,134	0,884
	12-17 a	9,414	0,728	121,781	0,086
	>17 a	1			
	<12 a	0,087	0,005	1,380	0,082
	12-17 a	1			
	>17 a	0,106	0,008	1,374	0,086
Localización eje	Axial	6,764	0,574	79,657	0,129
	Periférico	1			
Cirugía según márgenes (límite marginal-amplio 2 cm)	Amplia	0,000	0,000		0,955
	Marginal	3,522	0,238	52,056	0,360
	Intralesional	1			
	Amplia	0,000	0,000		0,950
	Marginal	1			
	Intralesional	0,284	0,019	4,196	0,360
Radioterapia postop	Si	1			
	No	3,174	0,122	82,332	0,487

Tabla 19: análisis multivariante (modelo regresión de riesgos proporcionales de Cox) de factores predictivos para aparición de recidiva local en ES tratados mediante LS (IC 95%)

7.4. Diseminación a distancia

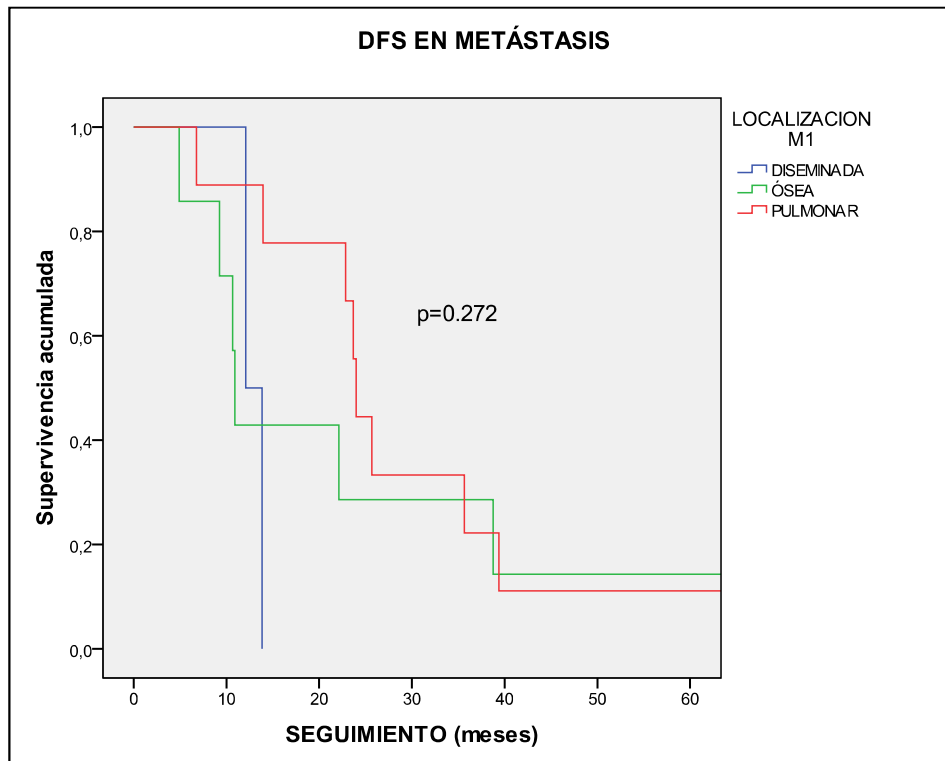
Al finalizar el estudio, 18 pacientes (36%) habían presentado diseminación a distancia en algún momento de la evolución tras la cirugía de salvamiento de extremidad. La supervivencia libre de diseminación a distancia (DFS) es del 74.7% a 2 años, del 65.5% a 5 años y del 59.6% a los 10 años.



Graf.32: gráfica Kaplan-Meier de supervivencia libre de metástasis/diseminación a distancia (DFS)

La media de tiempo transcurrido entre el diagnóstico del ES y la aparición de metástasis a distancia el evento adverso es de 28.6 meses (SD=28.22, rango entre 4 y 108 meses), sucediendo en el 76.2% de los casos antes de los 2 años tras el diagnóstico y en el 90.5% antes de los 5 años. En dos casos se produjo diseminación a distancia más allá de los cinco años (91 y 108 meses). En el 50% de los casos la diseminación se inició a nivel pulmonar; en un 38.9% a nivel óseo; en un 11.1% las metástasis se hallaban de

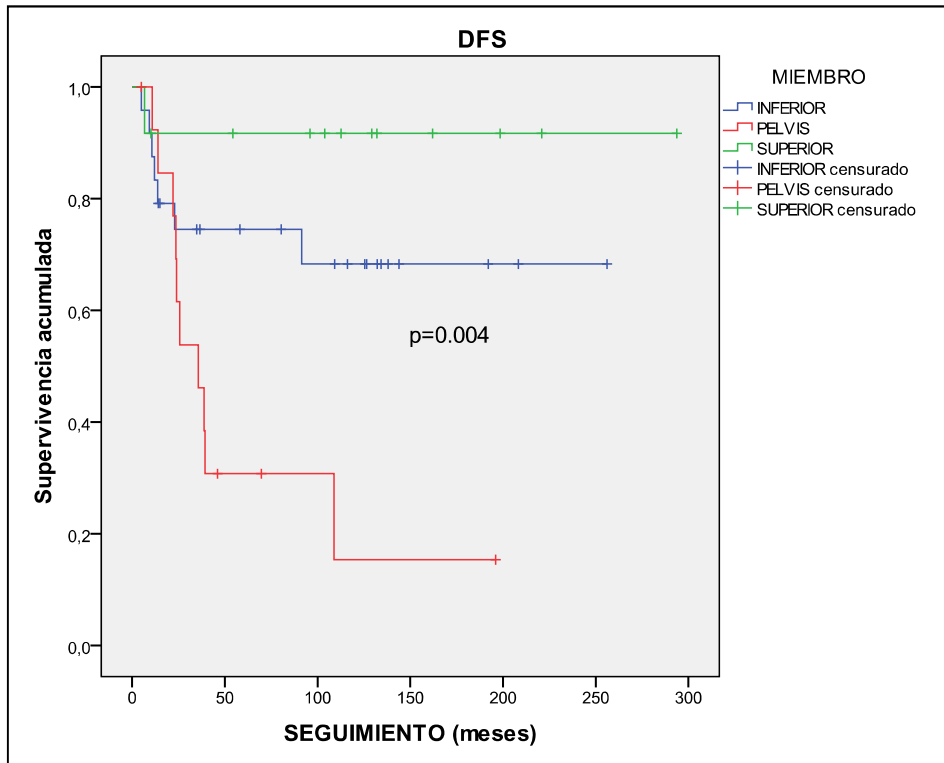
manera diseminada en pulmón y otros huesos. Entre los casos que han presentado metástasis, la localización inicial de estas no ha influido significativamente en la DFS ($p=0.272$).



Graf.33: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para DFS en pacientes que han sufrido diseminación a distancia tras cirugía LS según la el tipo de presentación metastásica (IC 95%)

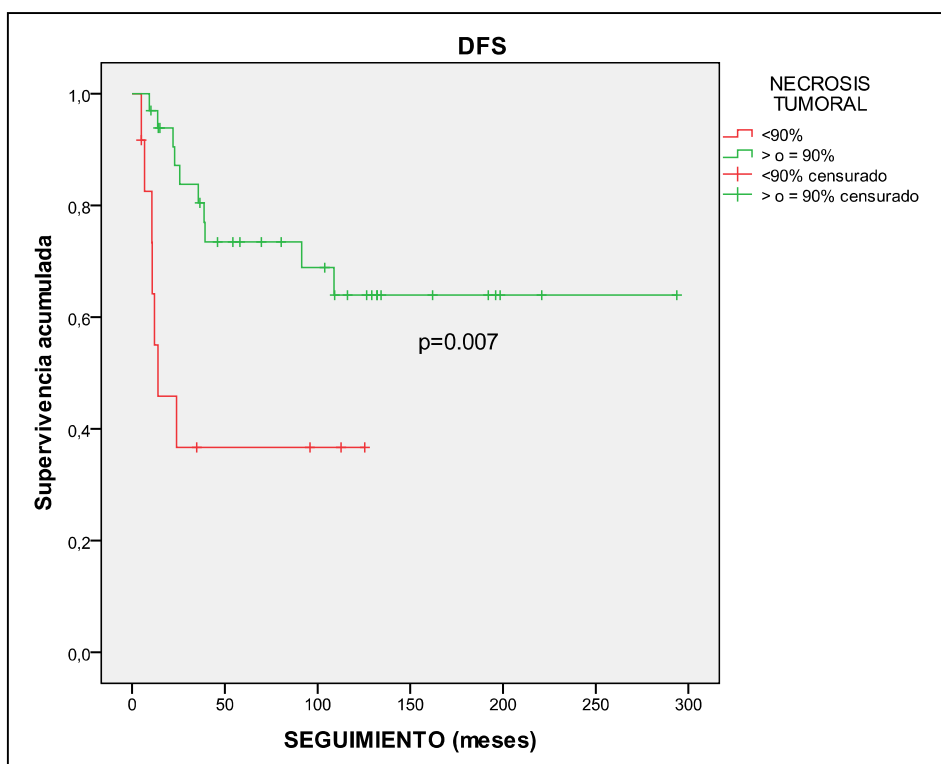
No existen diferencias significativas en DFS entre los diferentes grupos según el sexo o la edad, aunque existe la tendencia en el grupo de edad entre 12 y 17 años de presentar la menor DFS ($p=0.052$). El estudio de la DFS entre las diferentes localizaciones específicas tampoco revela diferencias significativas, sin embargo, el análisis aplicado a los diferentes grupos en función del miembro afecto demuestra diferencias significativas entre la DFS de tumores situados en pelvis, miembro superior e inferior ($p=0.004$). La DFS de los tumores pélvicos es significativamente inferior a la del resto de localizaciones ($p=0.002$); esta significación se mantiene si comparamos al

grupo de tumores de localización axial (pevis y escápula) con los de localización periférica ($p=0.001$).



Graf.34: gráfica de supervivencia Kaplan-Meyer para DFS según miembro afectado por ES primario (IC 95%)

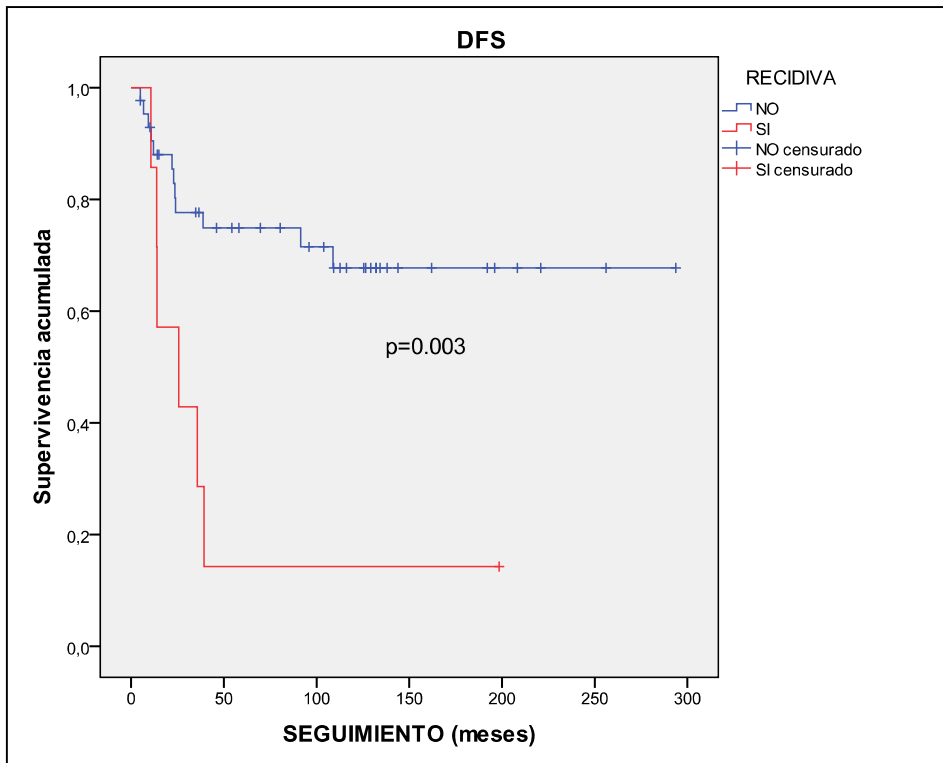
La presencia de metástasis previas no afecta significativamente la aparición de nuevas metástasis tras la cirugía de salvamiento de extremidad. Tampoco el tamaño ni volumen tumoral al diagnóstico. A pesar de que no existen diferencias significativas entre las diferentes pautas preoperatorias ni entre los diferentes protocolos de quimioterapia empleados, la respuesta al tratamiento sí que supone un factor determinante en la DFS: la DFS en tumores con buena respuesta es significativamente mayor que los que no han presentado una respuesta satisfactoria ($p=0.007$).



Graf.35: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para DFS según la respuesta al tratamiento QT preoperatorio (IC 95%)

Los márgenes obtenidos tras la resección tumoral no han influido en la DFS, como tampoco la utilización de RT, sea cual sea el tipo.

Una tercera parte de los casos que han presentado metástasis a distancia han presentado recidiva local (LR) previamente (4 casos) o sincrónicamente (2 casos); el 85.7% de los pacientes con recidiva local también han presentado metástasis a distancia. La DFS de los pacientes con LR es significativamente inferior a la de los pacientes que no han presentado LR en algún momento del seguimiento ($p=0.003$). Entre los pacientes que han presentado LR previamente, la media de tiempo transcurrido entre LR y metástasis es de 8.5 meses ($SD=8.58$, rango 1-19 meses).



Graf.36: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para DFS según la presencia o no de recidiva local (IC 95%)

CARACTERÍSTICAS		DFS	p
Sexo	Hombre	72	0,439
	Mujer	50,6	
Edad	<12 a	100	0,052
	12-17 a	41,6	
	>17 a	50,6	
Localización	Escápula	66,6	0,063
	Clavícula	100	
	Húmero	100	
	Cúbito	100	
	Pelvis	30,8	
	Fémur	69,5	
	Tibia	80	
Miembro	Peroné	100	0,004
	Superior	91,7	
	Pelvis	30,8	
Pelvis	Inferior	74,5	0,002
	Sí	30,8	
	No	80	
Localización eje	axial	33,5	0,001
	periférico	81,6	
Estadío	diseminado	75	0,988
	localizado	65,6	
Tamaño	<8 cm	40	0,173
	>o= 8 cm	68,1	
	<10 cm	62,5	
	>o=10 cm	57,8	
Volumen	<100 ml	75	0,420
	>o= 100 ml	62	
	<200 ml	62,7	
	>o=200 ml	54,5	
Período (décadas)	<1991	85,7	0,214
	1991-2000	67	
	>2000	53	
Período (lustros)	<1991	85,7	0,110
	1991-1995	46,3	
	1996-2000	76,2	
	2001-2005	47,6	
	>2005	75	

Tabla 20 : DFS a cinco años en función de las características de los pacientes y del tratamiento empleado (IC 95%)

CARACTERÍSTICAS		DFS	p
QT preoperatoria	VACD	58,3	0,125
	VAID	50	
	EVAID	25	
	VIDE	67	
protocolo QT	VACD/VACD	72,7	0,154
	VAID/VAID	25	
	EVAID/EVAID	25	
	VIDE/VAC	60	
	VIDE/VAI	71,1	
Respuesta histológica	desfavorable	36,7	0,007
	favorable	73,4	
Márgenes	Positivos	50	0,265
	Negativos	68,9	
Cirugía y márgenes	Intralesional	50	0,501
	Amplio (>2)	73,1	
	Marginal (>0-2)	62,5	
	Amplio (>0=5)	56,1	
	Marginal (>2-5<)	72,4	
Radioterapia	Sí	66,1	0,675
	No	65,3	
Radioterapia preoperatoria	Sí	50	0,704
	No	67,1	
Radioterapia postoperatoria	Sí	64,8	0,864
	No	72,1	
Recidiva local	Sí	14,3	0,003
	No	74,9	

Tabla 20(cont): DFS a cinco años en función de las características de los pacientes y del tratamiento empleado (IC 95%)

El modelo multivariante para el estudio de factores predictivos independientes de aparición de metástasis a distancia (EFS) no ha demostrado una asociación significativa entre el estadio del *ES* al diagnóstico y la diseminación a distancia posterior a la cirugía *LS*, como tampoco entre los diferentes grupos de edad. La presencia de tumor en pelvis se asocia a un aumento de riesgo de diseminación de casi 15 veces respecto a miembro superior (HR= 14.86 IC95%: 1.74-126.37; p=0.013), aunque no

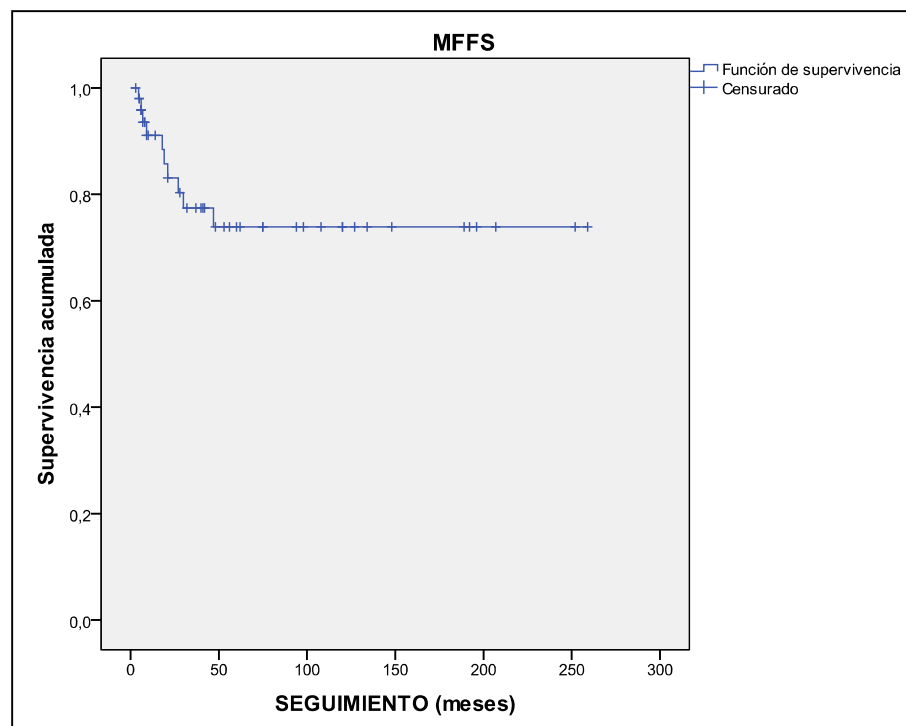
supone un riesgo significativamente mayor respecto a miembro inferior (HR= 2.42; p=0.120); la localización del tumor en miembro inferior no presenta un riesgo de diseminación a distancia significativamente peor respecto a miembro superior, aunque existe una mayor tendencia a este fenómeno (HR=6.13; p=0.094). Una respuesta satisfactoria al tratamiento quimioterápico preoperatorio supone una reducción de probabilidad de diseminación del 83.7% respecto a una respuesta no satisfactoria (HR=6.12 IC95% 1.97-19; p=0.002). La presencia de recidiva local multiplica el riesgo de diseminación a distancia, ya sea posterior o de manera sincrónica, en más del triple (HR=3.70 IC95% 1.14-12.04; P=0.029).

VARIABLES		HR	IC95%		p
			limite inf	límite sup	
Edad	<12 a	0,000	0,000		0,973
	12-17 a	1,687	0,631	4,512	0,297
	>17 a	1			
	<12 a	0,000	0,000		0,972
	12-17 a	1			
	>17 a	0,593	0,222	1,585	0,297
Miembro	Superior	1			
	Inferior	6,131	0,735	51,176	0,094
	Pelvis	14,865	1,749	126,374	0,013
	Superior	0,067	0,008	0,572	0,013
	Inferior	0,412	0,135	1,258	0,120
	Pelvis	1			
Respuesta histológica	Favorable	1			
	Desfavorable	6,126	1,975	19,002	0,002
Estadío al diagnóstico	Diseminado	4,053	0,421	39,033	0,226
	Localizado	1			
Recidiva local	Sí	3,703	1,144	12,048	0,029
	Localizado	1			

Tabla 21: análisis multivariante (modelo regresión de riesgos proporcionales de Cox) de factores predictivos para aparición de metástasis a distancia en ES tratados mediante LS (IC 95%)

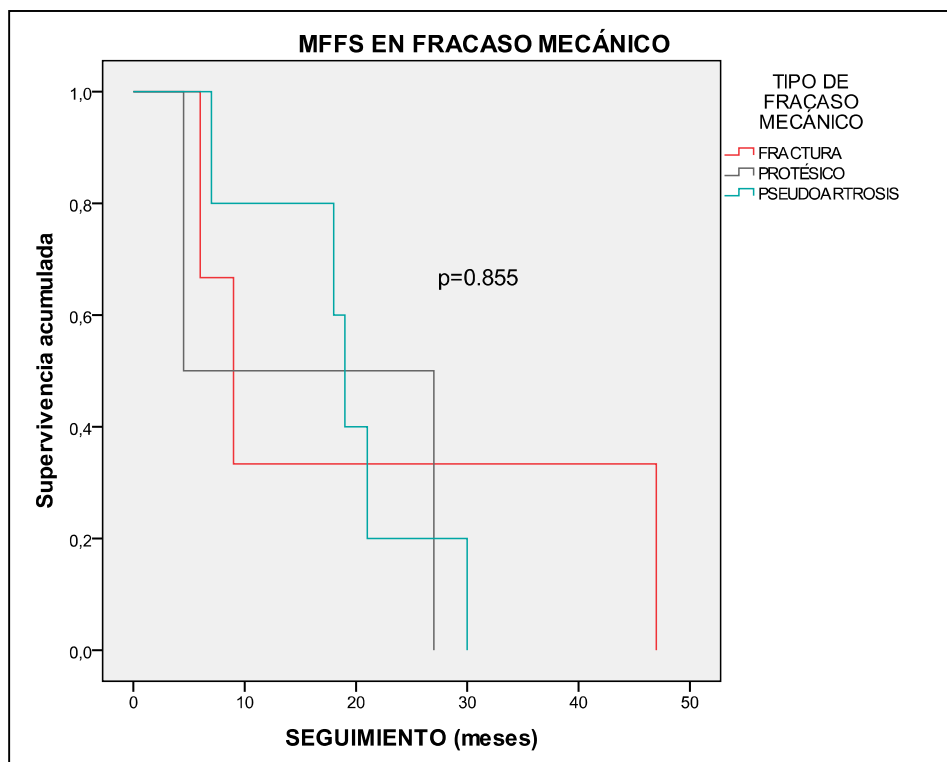
7.5. Fracaso mecánico

Al finalizar el estudio, 10 pacientes (20%) habían sufrido algún evento de tipo mecánico que supone el fracaso de la cirugía de salvamiento de extremidad. No hubo ningún fracaso mecánico entre aquellos casos que no fueron reconstruidos tras la resección tumoral, lo que supone que el fracaso mecánico entre los casos reconstruidos fue del 26.3% (en el estudio de MFFS sólo se han incluido los casos que han requerido reconstrucción). Estos eventos han consistido en fracturas de homoinjerto (3 casos, todos de tipo osteoarticular), pseudoartrosis en unión hueso-homoinjerto (5 casos, todos de tipo intercalar), inestabilidad articular (1 caso de artroplastia hombro) y rotura tendinosa (1 caso, en artroplastia de rodilla). La supervivencia libre de fracaso mecánico (MFFS) es del 83 % a 2 años (77.3% en reconstruidos) y del 73.9% (64% en reconstruidos) a los 5 y a los 10 años.



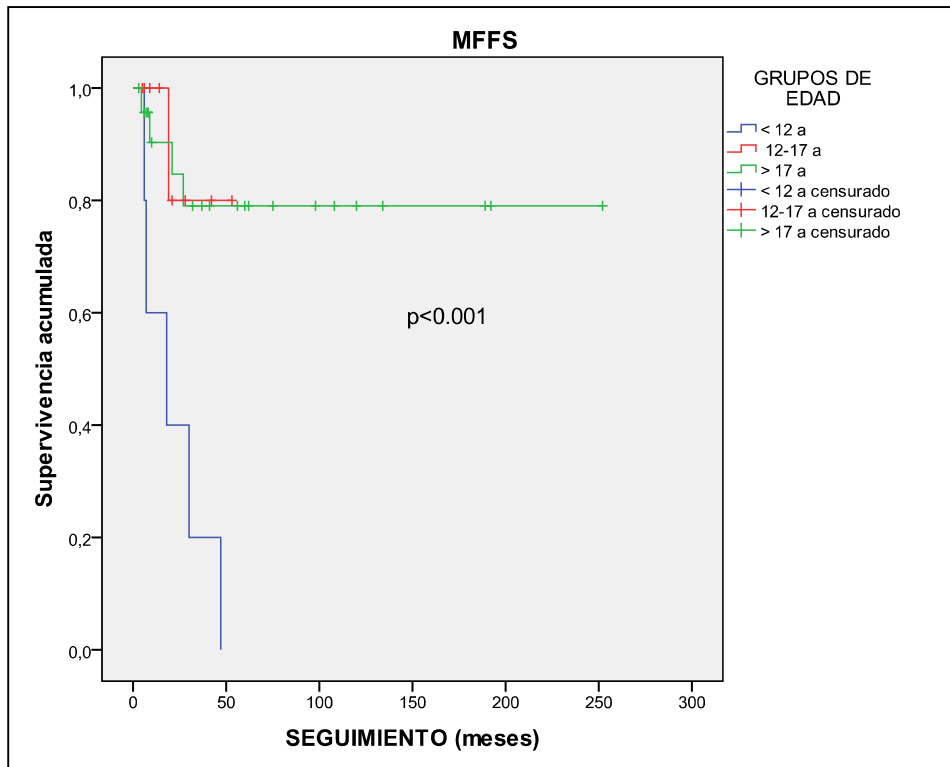
Graf. 37: gráfica Kaplan-Meier de supervivencia libre de fracasos mecánicos (MFFS) en ES reconstruidos tras resección

La media de tiempo transcurrido entre la cirugía *LS* y la aparición de fracaso mecánico es de 18.85 meses (SD=13.32, rango entre 5 y 47 meses), sucediendo en el 40% de los casos antes del primer año tras la cirugía y el 70% antes de los 2 años; todos los casos que fracason mecánicamente lo hicieron antes de los 4 años tras la cirugía *LS*. No existen diferencias significativas en MFFS entre las diferentes modalidades de fracaso mecánico ($p=0.855$).

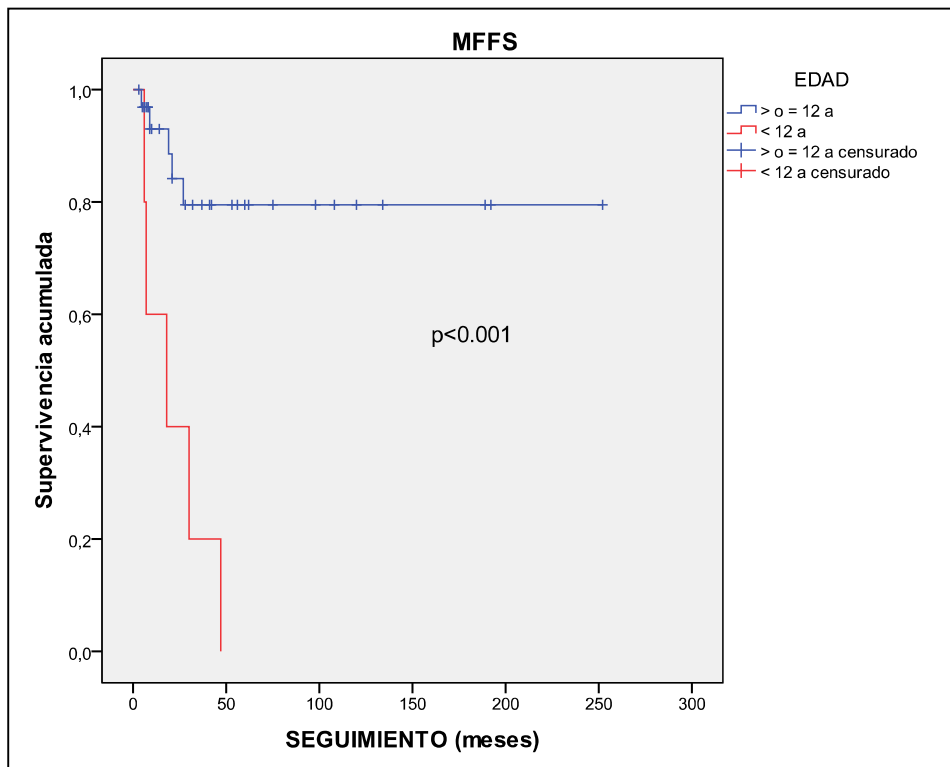


Graf.38: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para MFFS en casos que han sufrido fracaso mecánico según la modalidad de fracaso mecánico tras reconstrucción en LS (IC 95%)

Existen diferencias significativas en MFFS entre los diferentes grupos de edad ($p < 0.001$), siendo los pacientes menores de 12 años los que presentan peor resultado. No existen diferencias significativas entre los diferentes grupos según el sexo.

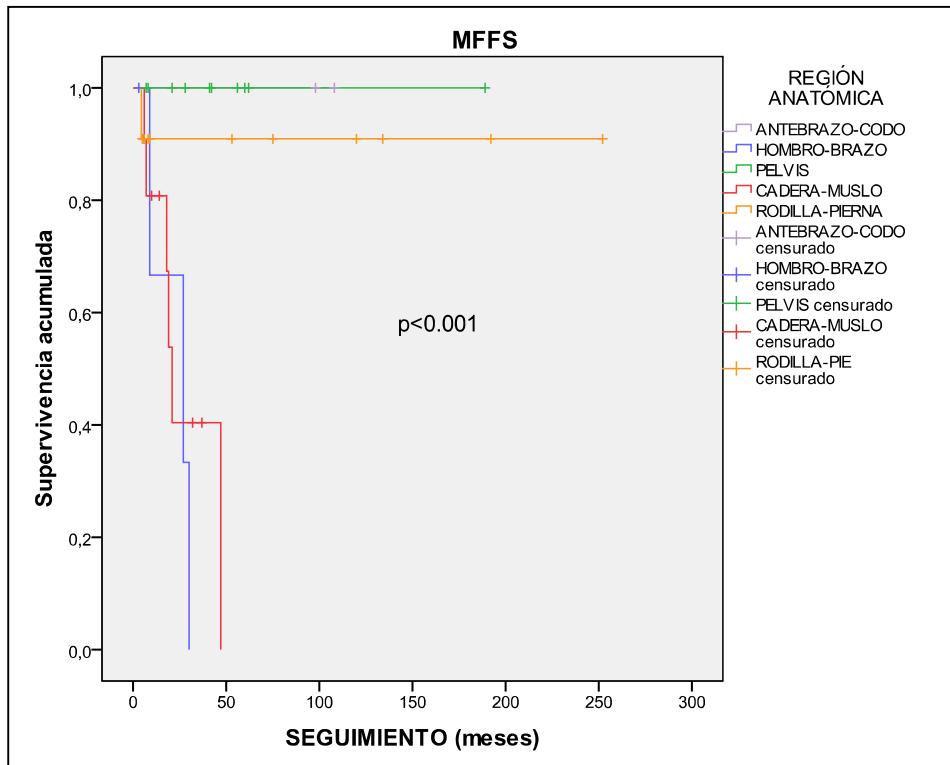


Graf.39: gráfica de supervivencia Kaplan-Meyer para MFS según los grupos de edad al diagnóstico (IC 95%)



Graf.40: gráfica de supervivencia Kaplan-Meyer para MFS según edad al diagnóstico inferior vs igual/superior a 12 a (IC 95%)

En cuanto a la MFFS en función de la región anatómica afectada, las diferencias presentes son estadísticamente significativas ($p < 0.001$), con una MFFS a 5 años del 100% en pelvis y codo-antebrazo y del 90.9% en rodilla-pierna; en la región de la cadera y muslo la MFFS a 5 años es del 40.4%, y en hombro-brazo del 33.3%.



Graf.41: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para MFFS según la región anatómica afectada por el ES primario (IC 95%)

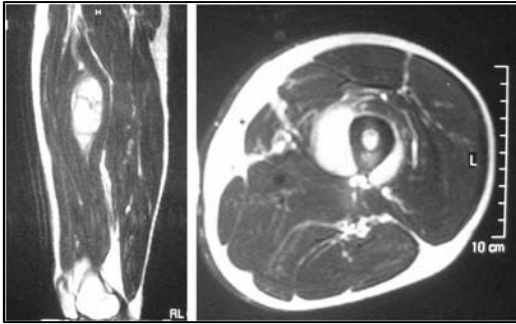


Fig. 51- 54:ES fémur tercio medio diáfisis (RMN). Imagen intraoperatoria y Rx simple intra y postoperatoria. Tras la resección tumoral, se realiza la reconstrucción con homoinjerto intercalar sintetizado mediante sistema de tornillo deslizante-placa. El sistema no permite controlar la rotación de la porción proximal del fémur.

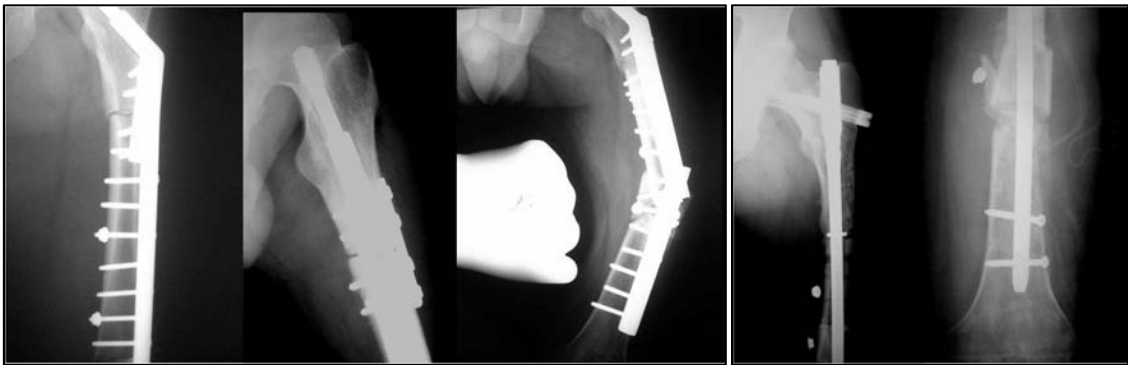
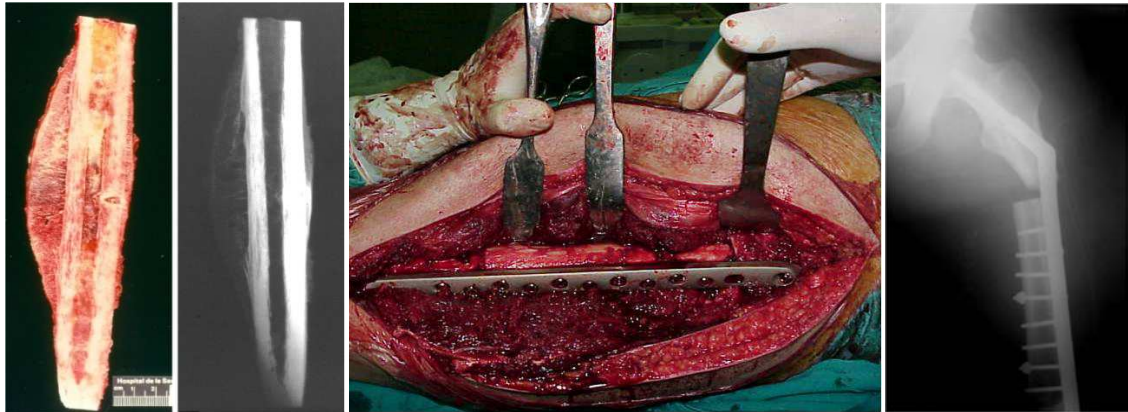


Fig.55-59: Rx simples post reintervención. Se consigue el control rotacional del fragmento proximal mediante un sistema de contraplaca posterior, pero la interfase distal injerto-hueso fracasa, lo que obliga a una segunda reintervención consistente en osteosíntesis mediante enclavado endomedular de reconstrucción y aporte de hominjerto

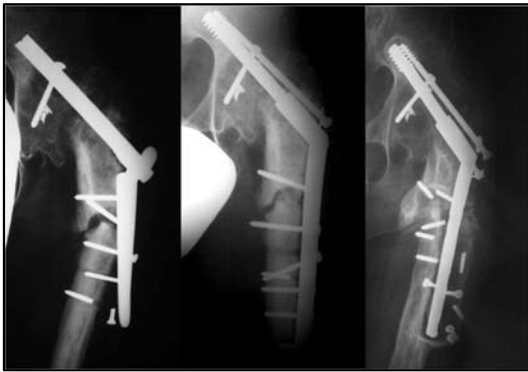


Fig. 60,61 y 62: Rx simples. ES de fémur proximal tratado mediante resección y artrodesis utilizando aloinjerto fijado con sistema *Smith –Petersen*. Tras fracasar el sistema de fijación, se realiza una síntesis mediante sistema tornillo deslizante-placa y aporte de injerto. A pesar de la osteolisis alrededor del implante y la rotura de tornillos, se ha conseguido la consolidación ósea.

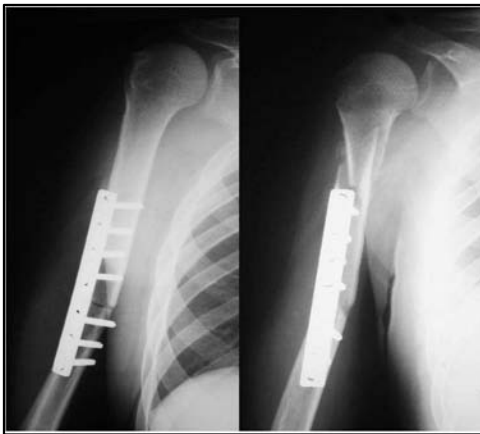


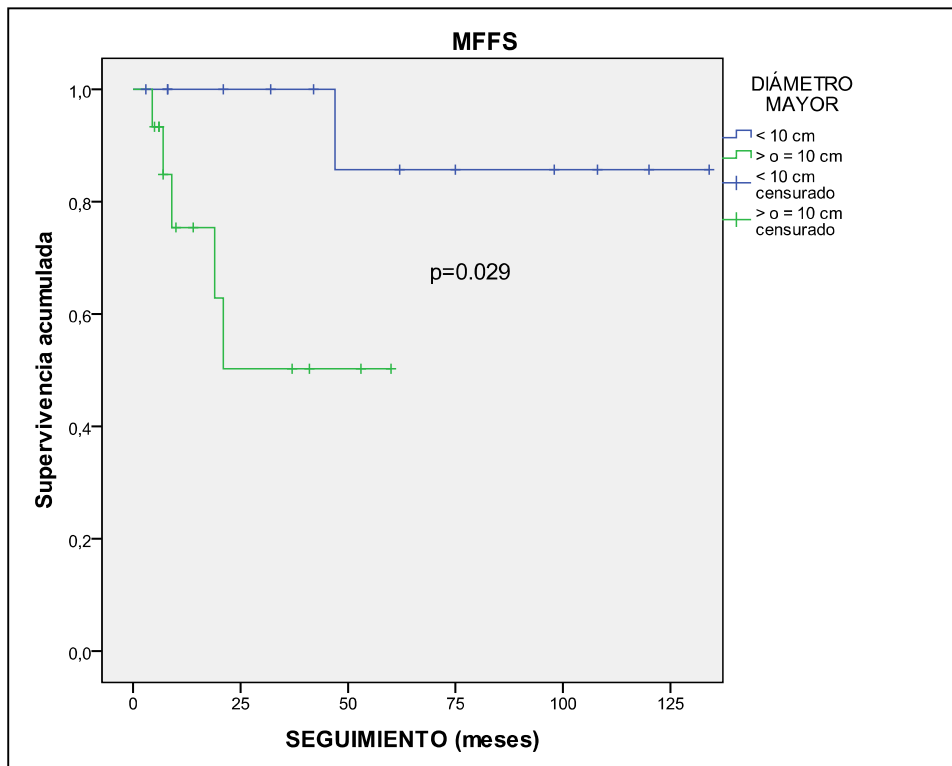
Fig. 63 y 64: Rx simple. ES húmerom proximal tratado mediante resección y reconstrucción mediante aloinjerto estructural osteoarticular. Fractura de homoinjerto tras reconstrucción. Fig. 29-33: Rx simple. Artroplastia de hombro a medida, que sufre aflojamiento. Posterior colocación de un nuevo homoinjerto osteoarticular, reforzado con cortical, cuya síntesis fracasa, por lo que se coloca una nueva placa más aporte de concentrado de plaquetas.





Fig. 65 -69: RMN y Rx simple. ES en fémur proximal. Tras la resección tumoral con márgenes amplios (con detalle de RX de la pieza de resección) se realiza la reconstrucción con homoinjerto osteoarticular de fémur proximal y osteosíntesis con doble placa. Se produce la fractura del injerto, por lo que se coloca nuevo homoinjerto osteoarticular y se sintetiza mediante sistema de tornillo deslizante-placa, con contraplaca de refuerzo. Se colocan AK transarticulares provisionalmente, para garantizar un estabilidad articular inicial tras la resección amplia, que se retiran posteriormente.

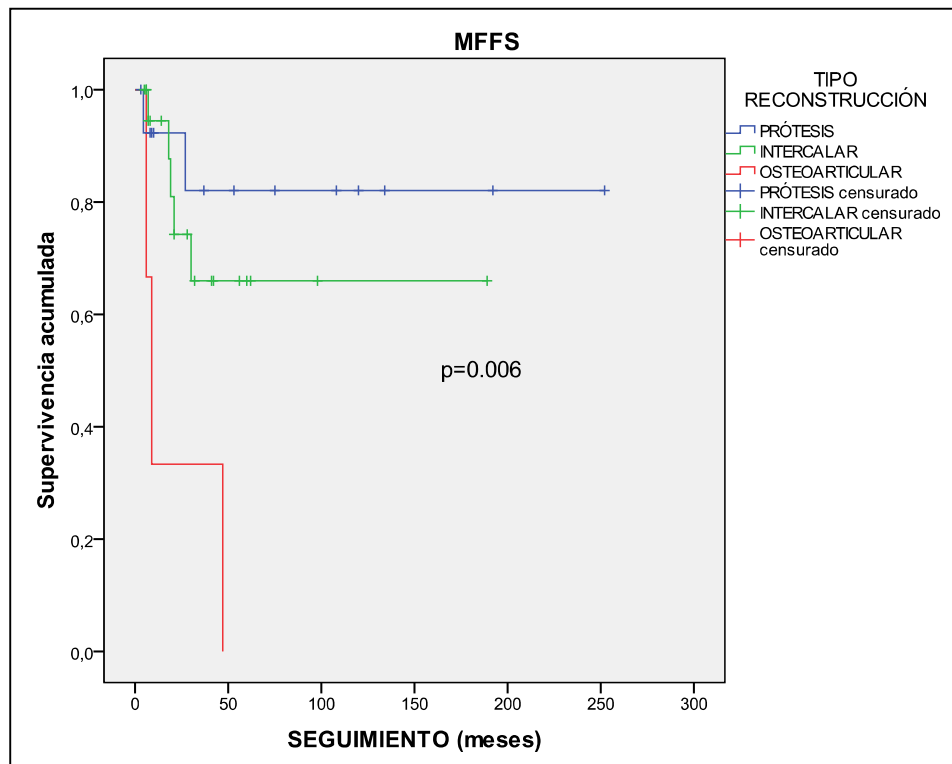
Los tumores con diámetro inferior a 10 cm presentan una MFFS significativamente superior a la de los tumores de mayor diámetro ($p=0.029$).



Graf.42: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para MFFS según el tamaño del diámetro mayor al diagnóstico (IC 95%)

La utilización de radioterapia no implica diferencias significativas de MFFS en casos en los que se ha realizado reconstrucción tras la resección tumoral. Tampoco hay diferencias significativas entre grupos en función del tamaño de resección realizada, aunque la tendencia es de peor MFFS en casos en los que la resección supera los 15 cm ($p=0.092$).

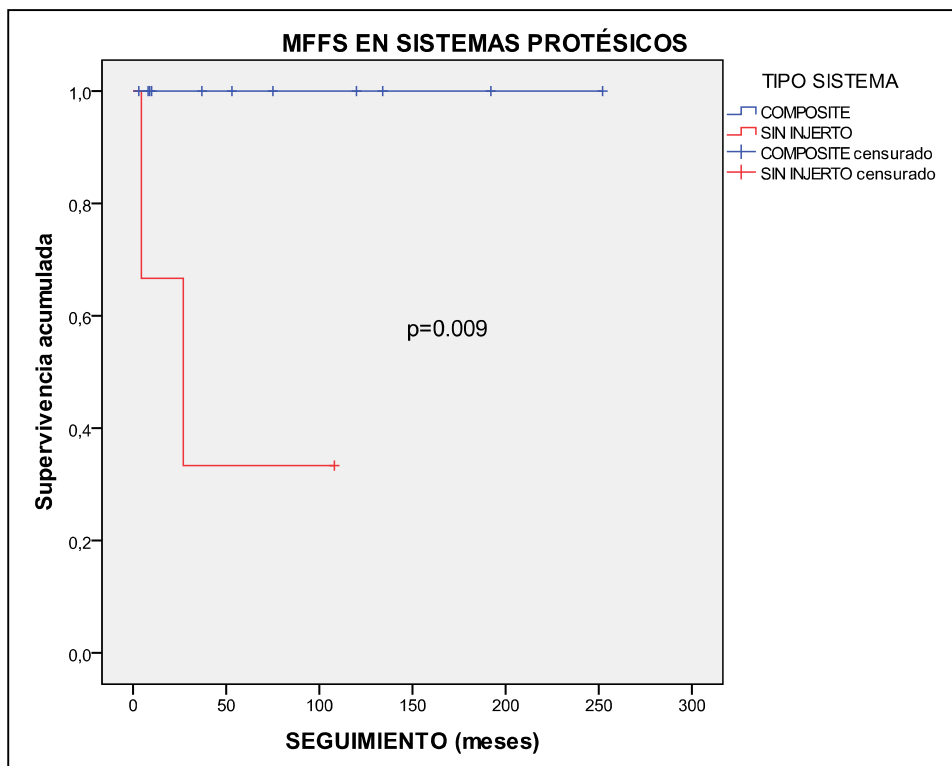
Existen diferencias significativas en MFFS entre las diferentes técnicas de reconstrucción empleadas ($p=0.006$); el 100% de los casos en los que se ha empleado injerto osteoarticular han fracasado mecánicamente, mientras que en prótesis ha sido del 14.3% y en injerto intercalar del 23.8% ($p=0.009$).



Graf.43: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para MFFS según el tipo de reconstrucción empleada (IC 95%)

En casos tratados mediante endoprótesis, la utilización de sistemas *composite*, con asociación a injerto estructural de soporte, presentan una MFFS significativamente

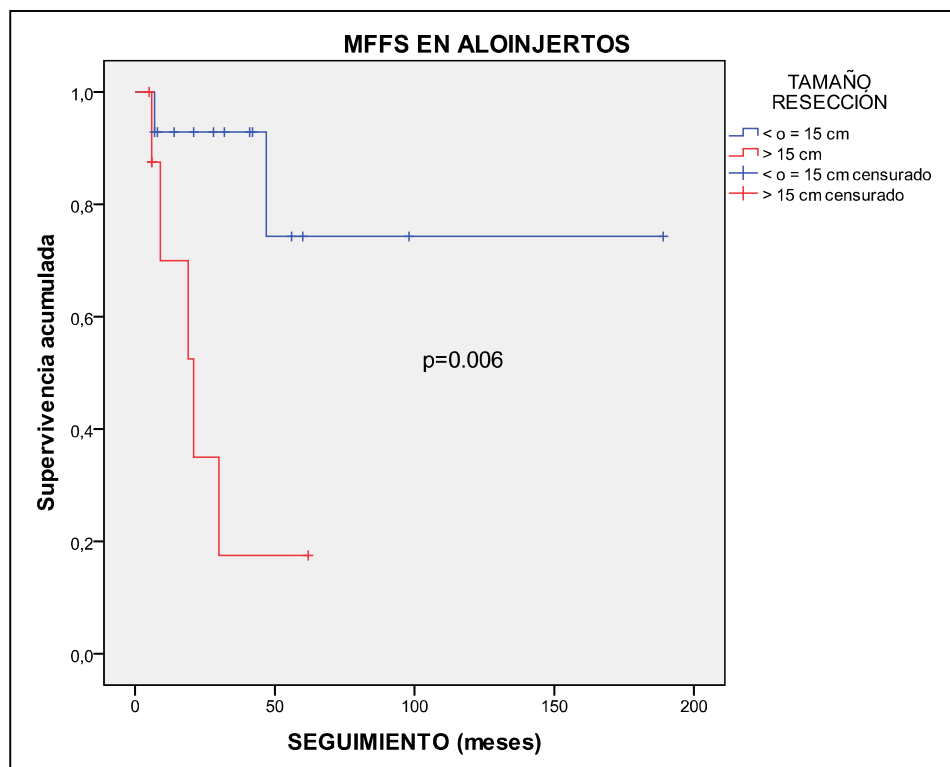
superior que aquellos en los que no se ha asociado injerto (MFFS a 5 años 100% en sistemas *composite*, 33.3% en prótesis sin injerto asociado; $p=0.009$). El análisis de MFFS según el hueso afectado estratificando por región sólo es posible a nivel de rodilla ya que en el resto de regiones sólo hay un hueso implicado (en cadera sólo femur, en hombro sólo húmero). En el caso de la rodilla, no hay diferencias significativas en MFFS en tumores de tibia proximal respecto a fémur distal ($p=0.273$).



Graf.44: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para MFFS en pacientes en los que se ha realizado reconstrucción mediante sistema protésico según la asociación o no de homoinjerto estructural de soporte (*composite*) (IC 95%)

En casos tratados mediante injerto estructural, las diferencias entre injertos osteoarticular e intercalar se mantienen a favor de este último ($p=0.011$); no existen diferencias significativas en MFFS en cuanto al tipo de síntesis empleada para fijar los injertos ($p=0.133$), aunque sí se aprecia una mayor MFFS en casos tratados mediante

injerto estructural con una resección previa de menor tamaño (MFFS a 5 años en injertos con resección previa menor a 15 cm de 74.3%, en injertos con resección superior a 15 cm 17.5%; $p=0.006$). La utilización de radioterapia no ha supuesto diferencias significativas, en ninguna de sus modalidades y para ningún tipo de injerto estructural.



Graf.45: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para MFFS en pacientes en los que se ha realizado reconstrucción mediante aloinjerto estructural según el tipo de aloinjerto utilizado (osteoarticular vs intercalar) (IC 95%)

CARACTERÍSTICAS		MFFS	p
Sexo	Hombre	61,6	0,492
	Mujer	72,9	
Edad	<12 a	0	<0,001
	12-17 a	80	
	>17 a	79	
Región	Hombro/brazo	33,3	<0,001
	Codo/antebrazo	100	
	Cadera/muslo	40,4	
	Rodilla/pierna	90,9	
	Pelvis	100	
Miembro	Superior	40	0,084
	Pelvis	100	
	Inferior	54,9	
Tamaño	<8 cm	50	0,861
	>o= 8 cm	71,5	
	<10 cm	85,7	0,029
	>o=10 cm	50,3	
Volumen	<100 ml	75	0,930
	>o= 100 ml	74,3	
	<200 ml	66,7	0,571
	>o=200 ml	58,3	
Biopsia	Percutánea	62,9	0,334
	Incisional	72,7	
Tipo de resección	Articular	78,9	0,027
	Extrarticular	33,8	
Tamaño resección	< o =15 cm	78,1	0,093
	>15 cm	52,7	
Reconstrucción	Injerto osteoarticular	0	0,006
	Injerto intercalar	66	
	Prótesis	82,1	
Radioterapia	Sí	71,9	0,549
	No	47,8	
Radioterapia preoperatoria	Sí	100	0,457
	No	62,3	
Radioterapia postoperatoria	Sí	71,9	0,549
	No	47,8	

Tabla 22: MFFS a cinco años en función de las características de los pacientes y del tratamiento empleado (IC 95%)

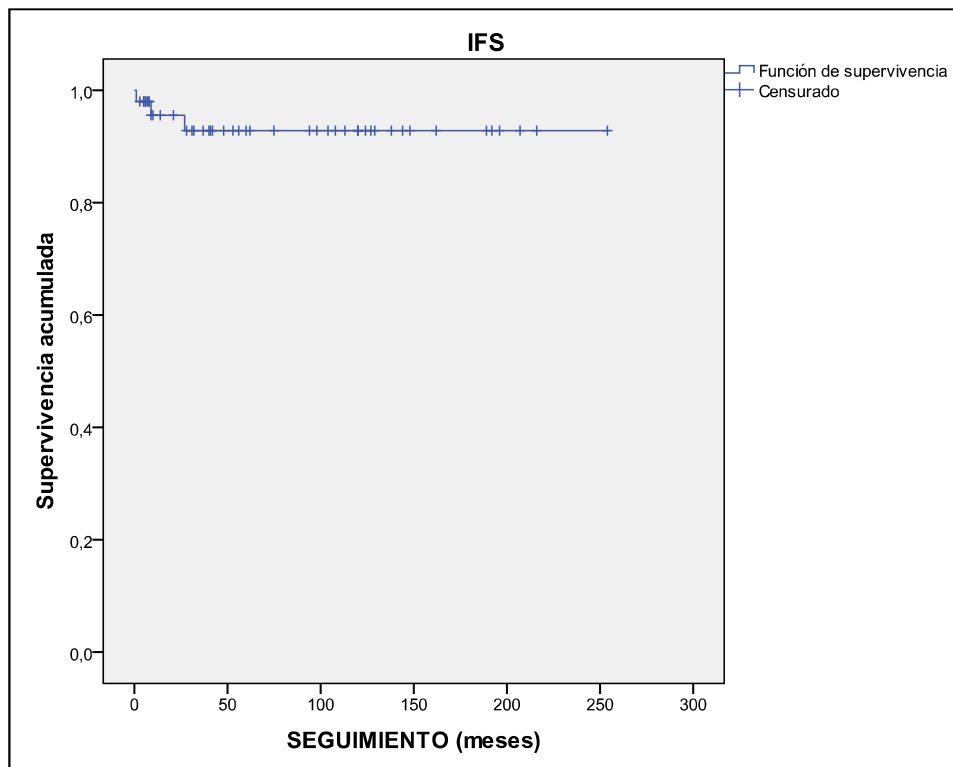
Según el análisis multivariante de MFFS, no existe un riesgo de aparición de fracaso mecánico significativamente superior en el grupo de edad inferior a 12 años ($p=0.260$) respecto al resto de pacientes. Tampoco se aprecia una asociación significativa entre las diferentes regiones anatómicas. Los tumores de diámetro igual o superior a 10 cm presentan un aumento significativo del riesgo de aparición de fracaso mecánico 223 veces superior respecto a los tumores menores de 10 cm (HR= 223.42 IC95% 2.54- 19646.43; $p=0.018$). Los casos reconstruidos mediante aloinjerto estructural osteoarticular presentan un mayor riesgo de fracaso mecánico de manera significativa, tanto respecto a los reconstruidos mediante injerto intercalar (HR= 1.42 IC95% 1.07- 101.11; $p=0.043$), como respecto a prótesis (HR= 27.34 IC95% 1.03-728.02 $P=0.048$).

VARIABLES		HR	IC95%		p
			límite inf	límite sup	
Edad	<12 a	1			
	>o =12 a	0,216	0,015	3,111	0,260
Región	Pelvis	0,000	0,000		0,967
	Hombro/brazo	1,565	0,050	49,238	0,799
	Codo/antebrazo	0,000	0,000		0,989
	Cadera/muslo	3,132	0,138	71,137	0,474
	Rodilla/pierna	1			
Tamaño	<10 cm	1			
	>o=10 cm	223,419	2,541	19646,433	0,018
Tipo de reconstrucción					
	I. osteoarticular	27,344	1,027	728,020	0,048
	I. intercalar	2,623	0,211	32,570	0,453
	Prótesis	1			
	Prótesis	0,381	0,031	4,734	0,453
	I. osteoarticular	10,425	1,075	101,113	0,043
	I. intercalar	1			
I. intercalar	0,096	0,010	0,930	0,043	
Prótesis	0,037	0,001	0,974	0,048	
I. osteoarticular	1				

Tabla 23: análisis multivariante (modelo regresión de riesgos proporcionales de Cox) de factores predictivos para aparición de fracaso mecánico en ES tratados mediante LS y en los que se ha realizado reconstrucción tras resección tumoral (IC 95%)

7.6. Infección local

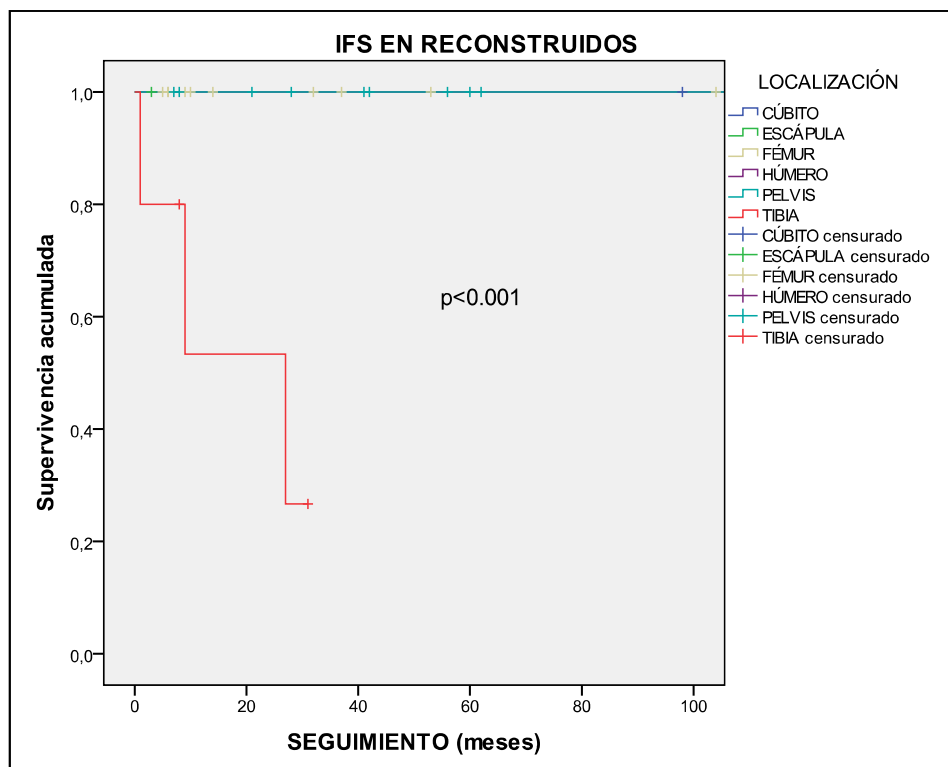
Al finalizar el estudio, 3 pacientes (6%) habían sufrido infección local a nivel del lugar quirúrgico, siendo en los 3 casos pacientes en los que se realizó reconstrucción tras la resección tumoral, lo que supone un 7.9% entre este grupo de pacientes. La supervivencia libre de infección local (IFS) es del 95.6 % a 2 años (94.1% en reconstruidos) y del 92.8% a los 5 y a los 10 años (90.4% en reconstruidos).



Graf. 46: gráfica Kaplan-Meier de supervivencia libre de infección (IFS) en el total de casos ES

La media de tiempo transcurrido entre la cirugía LS y el diagnóstico de infección local es de 12.33 meses (SD=13.31, rango entre 1 y 27 meses), siendo en 2 de los 3 casos antes del primer año (primer y noveno mes) tras la cirugía y el tercer caso a los 27 meses postoperatorios.

No existen diferencias significativas en IFS entre los diferentes grupos de edad ni entre sexos. La IFS es significativamente inferior en los ES reconstruidos localizados en tibia ($p < 0.001$); los tres casos infectados están en este hueso. Si analizamos la IFS por región anatómica, la rodilla/pierna presenta una IFS a cinco años de 62.3%, no habiendo casos infectados en otras regiones ($p=0.049$).

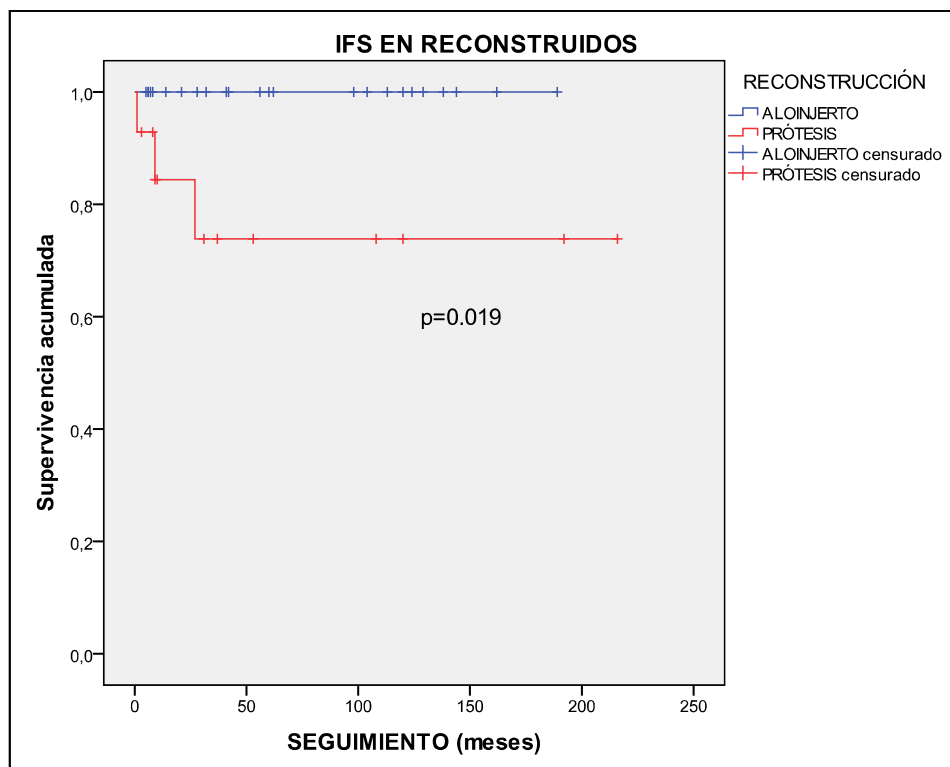


Graf.47: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para IFS en casos reconstruidos según la localización al diagnóstico (IC 95%)

Tamaño y volumen no afectan de manera significativa a la IFS. El tipo de biopsia tampoco. En cuanto al centro en el que se ha realizado, los tres casos infectados fueron biopsiados en centros externos al HSCSP, no habiendo casos biopsiados en HSCSP que hayan sufrido infección postoperatoria ($p=0.080$).

No hay diferencias significativas en IFS entre resecciones articulares y extraarticulares, como tampoco entre tamaño de resección. La IFS en pacientes

tratados mediante prótesis en significativamente inferior que los tratados mediante aloinjerto, ya sea osteoarticular o intercalar ($p=0.019$); los tres casos infectados eran ES localizados en tibia proximal que fueron reconstruidos mediante endoprótesis tras la resección. No existen diferencias significativas en cuanto a la utilización de injerto asociado a prótesis, es decir, entre sistemas composite o sin injerto ($p=0.266$).

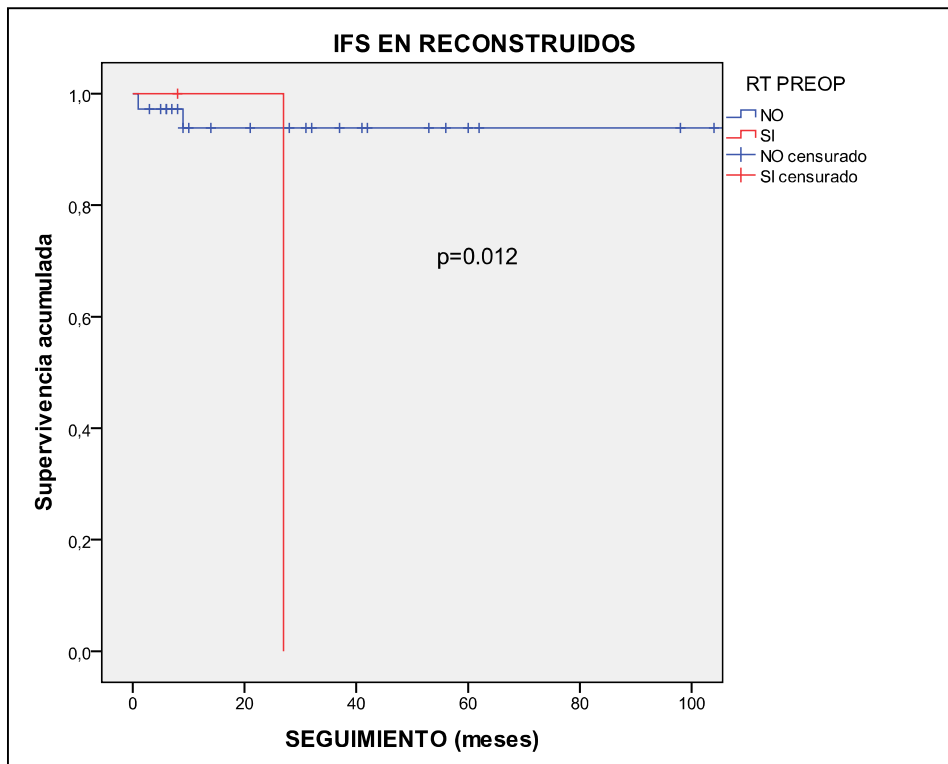


Graf.48: gráfica de supervivencia Kaplan-Meyer para IFS según el tipo de reconstrucción empleada (IC 95%)



Fig.70 y 71: Radiología simple. Estibial reconstruido tras reseción mediante sistema Artroplastia total de rodilla-composite, que sufre infección prótesis crónica, en la que se aprecia la lisis de homoinjerto. Imagen clínica: fistulas y defecto cutáneo con exposición del injerto.

Dos casos reconstruidos fueron irradiados preoperatoriamente, de los cuales uno sufrió infección postoperatoria; la IFS en casos irradiados preoperatoriamente es inferior a los que no lo fueron ($p=0.012$). En cuanto a resto de modalidades de RT, no influyeron significativamente en la IFS de ES reconstruidos.



Graf.49: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para IFS según el empleo o no de radioterapia preoperatoria (IC 95%)

CARACTERÍSTICAS		IFS	p
Sexo	Hombre	86,6	0,268
	Mujer	100	
Edad	<12 a	100	0,404
	12-17 a	100	
	>17 a	84,9	
Localización	Escápula	100	<0,001
	Clavícula	100	
	Húmero	100	
	Cúbito	100	
	Pelvis	100	
	Fémur	100	
	Tibia	26,7	
	Peroné	100	
Región	Hombro/brazo	100	0,049
	Codo/antebrazo	100	
	Cadera/muslo	100	
	Rodilla/pierna	62,3	
	Pelvis	100	
Miembro	Superior	100	0,300
	Pelvis	100	
	Inferior	82,9	
Tamaño	<8 cm	100	0,503
	>o= 8 cm	89,8	
	<10 cm	82,1	
	>o=10 cm	100	
Volumen	<100 ml	100	0,730
	>o= 100 ml	88,4	
	<200 ml	81,5	
	>o=200 ml	100	
Biopsia	Percutánea	94,1	0,469
	Incisional	81,8	
Centro biopsia	HSCSP	100	0,080
	otros	81,2	
Tipo de resección	Articular	85,5	0,208
	Extrarticular	100	
Tamaño resección	< o =15 cm	94,1	0,888
	>15 cm	93,8	
Reconstrucción	Injerto osteoarticular	100	0,063
	Injerto intercalar	100	
	Prótesis	73,9	

Tabla 24: IFS a cinco años en función de las características de los pacientes y del tratamiento empleado (IC 95%)

CARACTERÍSTICAS		IFS	p
Prótesis	No	100	0,019
	Sí	73,9	
Radioterapia	Sí	94,1	0,360
	No	87,2	
Radioterapia preoperatoria	Sí	0	0,012
	No	93,9	
Radioterapia postoperatoria	Sí	94,1	0,360
	No	87,2	

Tabla 24(cont) : IFS a cinco años en función de las características del tratamiento empleado (IC 95%)

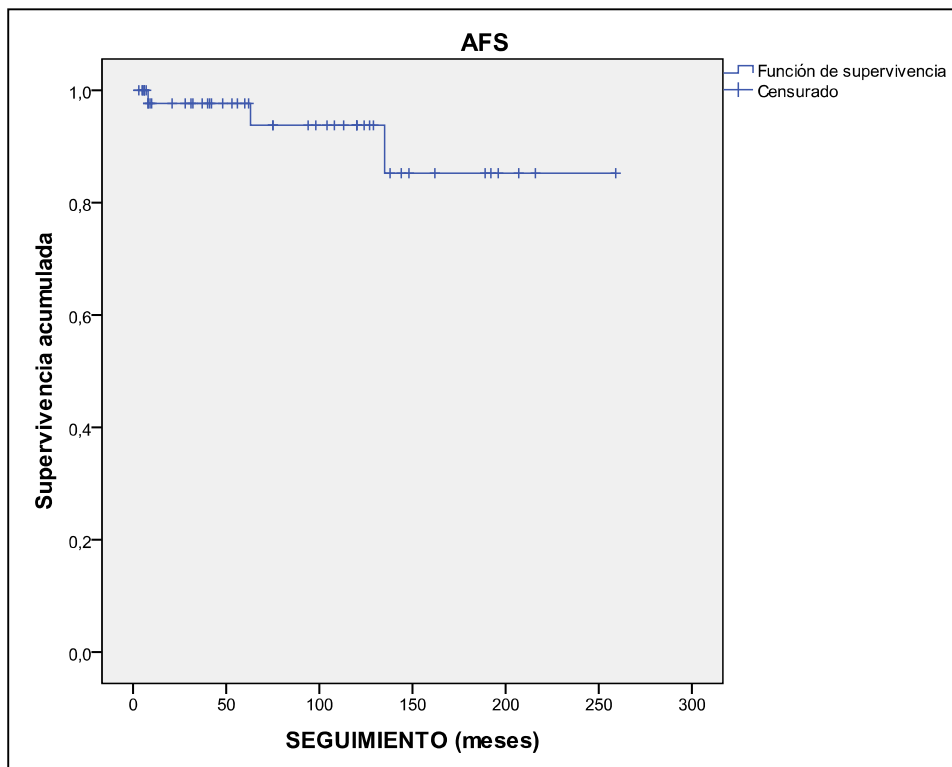
El estudio multivariante para factores predictores de aparición de infección no ha demostrado diferencias significativas entre las diferentes variables estudiadas en los ES reconstruidos tras resección.

VARIABLES		HR	IC95%		p
			limite inf	límite sup	
Localización	Otros	1	0,000		0,898
	Tibia	657651,063			
Lugar biopsia	Otros	286,709	0,013	6112052,322	0,266
	HSCSP	1			
RT preop	No	1	0,017	20287,529	0,411
	Sí	18,746			
Tipo de reconstrucción	Aloinjerto	1	0,000		0,999
	Prótesis	1,187			

Tabla 25: análisis multivariante (modelo regresión de riesgos proporcionales de Cox) de factores predictivos para aparición de infección local en ES tratados mediante LS y en los que se ha realizado reconstrucción tras resección tumoral (IC 95%)

7.7. Amputación secundaria

En 3 de los casos (6%), la aparición de evento local ha dado lugar a la necesidad de amputación secundaria tras la cirugía *LS*. En todos los casos se había realizado reconstrucción tras la resección tumoral, lo que supone una frecuencia de amputación secundaria del 7.9% en este grupo. La supervivencia libre de amputación (AFS) es del 97.7 % a 2 y 5 años (97% en reconstruidos) y del 93.8% (91.3% en reconstruidos) a los 10 años.

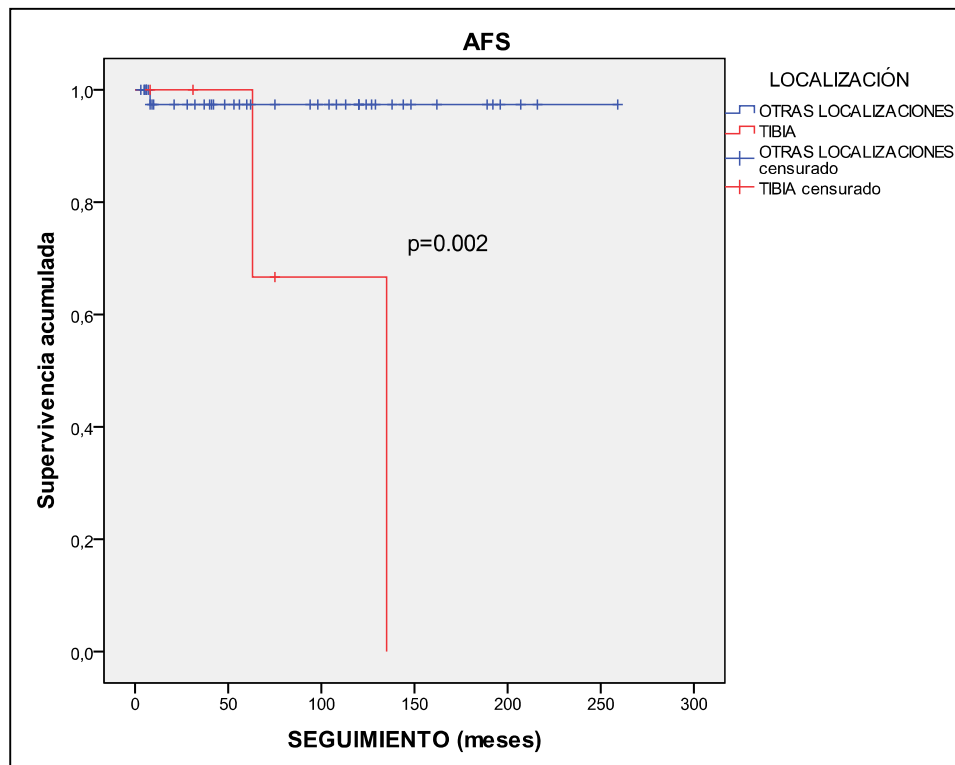


Graf. 50: gráfica Kaplan-Meier de supervivencia libre de amputación (AFS) en el total de casos ES

La media de tiempo transcurrido entre la realización de la cirugía *LS* y la realización de la amputación es de 68.66 meses (SD=63.69, rango entre 8 y 135 meses); en un caso se realizó a los 8 meses, en un segundo caso a los 63 meses y en el caso más tardío a los 135 meses tras la cirugía *LS*. Entre los casos cuya complicación

local ha consistido en fracaso mecánico no existen amputaciones, mientras que en 2 de los 3 casos infectados (66.7%) y en un caso de recidiva (14.3% de las recidivas locales) ha sido necesario realizarla ($p=0.018$). Analizando exclusivamente los casos amputados, no se han hallado diferencias significativas en AFS entre las diferentes complicaciones locales que han obligado a realizar la cirugía demolitiva ($p=0.157$).

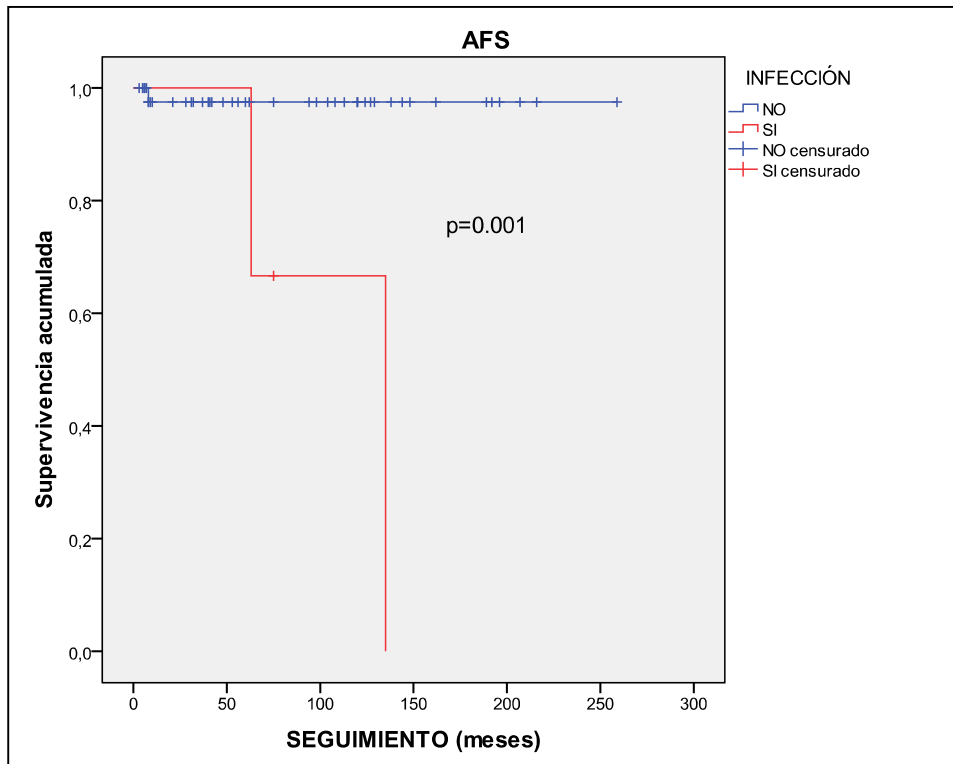
No existen diferencias significativas en AFS entre los diferentes grupos de edad ni entre sexos. El grupo de tumores localizados en tibia presentan un AFS significativamente menor que el grupo de tumores en otras localizaciones diferentes de tibia ($p=0.002$); al finalizar el estudio, un 40% de los tumores de tibia (2 de 5) y un 5.9% de fémur (1 de 16) fueron amputados, sin más amputaciones en otras localizaciones ($p=0.099$).



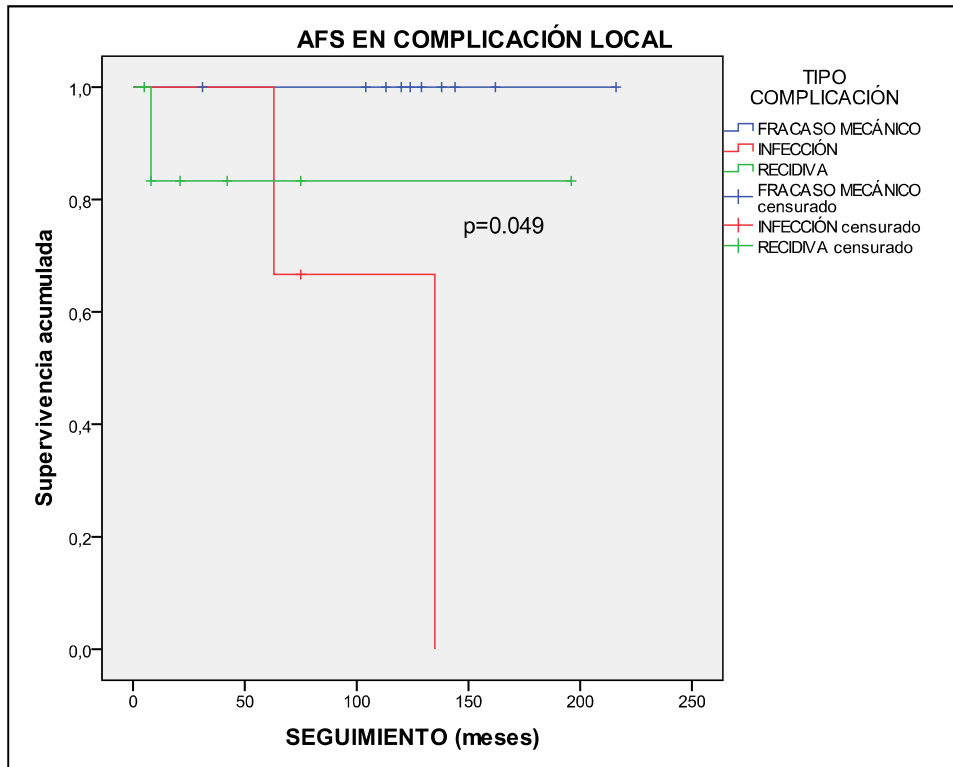
Graf.51: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para AFS según la localización o no en tibia al diagnóstico (IC 95%)

Otras variables como el tamaño, volumen, tipo y centro de realización de biopsia, así como el tipo de resección y su tamaño, no han influido significativamente en la AFS. Tampoco hay diferencias significativas entre los diferentes tipos de reconstrucción ($p=0.431$), incluido en el análisis exclusivo de los casos reconstruidos ($p=0.613$). En cuanto a radioterapia, no existen diferencias significativas en AFS entre aquellos casos irradiados preoperatoriamente y los no irradiados ($p=0.298$); la irradiación postoperatoria no ha influido significativamente en la AFS ($p=0.402$).

La AFS en el grupo de casos que han sufrido infección local es inferior a la de los no infectados de manera significativa ($p=0.001$). Si analizamos exclusivamente los casos que han sufrido algún tipo de complicación local (infección, recidiva o fracaso mecánico), la AFS a 5 años en infección local es del 66.7%, en recidiva local del 83.3% y en fracaso mecánico del 100% ($p=0.049$).



Graf.52: gráfica de supervivencia Kaplan-Meier para AFS según la aparición de infección local durante el seguimiento (IC 95%)



Graf.53: gráfica de supervivencia Kaplan-Meyer para AFS en aquellos casos que han sufrido algún tipo de complicación local durante el seguimiento según el tipo específico de complicación (IC 95%)

CARACTERÍSTICAS		AFS	p
Sexo	Hombre	96,6	0,243
	Mujer	100	
Edad	<12 a	100	0,390
	12-17 a	88,9	
	>17 a	93,3	
Localización	Escápula	100	0,170
	Clavícula	100	
	Húmero	100	
	Cúbito	100	
	Pelvis	100	
	Fémur	92,2	
	Tibia	66,7	
	Peroné	100	
Tibia	Sí	66,7	0,002
	No	97,4	
Región	Hombro/brazo	100	0,481
	Codo/antebrazo	100	
	Cadera/muslo	90	
	Rodilla/pierna	85,7	
	Pelvis	100	
Miembro	Superior	100	0,206
	Pelvis	100	
	Inferior	95,2	
Tamaño	<8 cm	100	0,389
	>o= 8 cm	95,5	
	<10 cm	90,9	0,692
	>o=10 cm	92,3	
Volumen	<100 ml	100	0,424
	>o= 100 ml	95	
	<200 ml	90,9	0,388
	>o=200 ml	87,5	
Biopsia	Percutánea	95,8	0,711
	Incisional	90,9	
Centro biopsia	HSCSP	95,5	0,542
	otros	90,9	
Tipo de resección	Articular	92,9	0,694
	Extrarticular	93,3	
Tamaño resección	< o =15 cm	96	0,236
	>15 cm	100	

Tabla 26: AFS a cinco años en función de las características de los pacientes y del tratamiento empleado (IC 95%)

CARACTERÍSTICAS		AFS	p
Reconstrucción*	Injerto osteoarticular	100	0,613
	Injerto intercalar	94,1	
	Prótesis	85,7	
Radioterapia	Sí	100	0,295
	No	94,4	
Radioterapia preoperatoria	Sí	100	0,298
	No	97,4	
Radioterapia postoperatoria	Sí	100	0,402
	No	94,7	
Infección	Sí	66,7	0,001
	No	97,5	
Recidiva local	Sí	83,3	0,190
	No	95,7	

*sólo casos reconstruidos

Tabla 26(cont): AFS a cinco años en función de las características del tratamiento empleado (IC 95%)

El análisis multivariante de factores predictivos no ha demostrado asociación significativa entre la presencia de variables como localización en tibia, infección local y/o irradiación preoperatoria y riesgo de amputación tras cirugía LS.

VARIABLES		HR	IC95%		p
			limite inf	límite sup	
Localización	Otros	1	0,000		0,970
	Tibia	587,194			
Infección local	No	1	0,000		0,956
	Sí	11552,744			
Radioterapia preoperatoria	No	1	0,070	36,909	0,766
	Sí	1,608			

Tabla 27: análisis multivariante (modelo regresión de riesgos proporcionales de Cox) de factores predictivos para realización de amputación tras cirugía LS en ES óseos de pelvis y/o extremidades (IC 95%)

8.1. Supervivencia y factores predictivos de riesgo

8.1.1. Supervivencia en ES

La introducción de las pautas de quimioterapia supone el punto de inflexión en la historia y el desarrollo del tratamiento del ES, siendo un hecho fundamental, a partir del cual la supervivencia de los pacientes aumenta vertiginosamente^{10,34,101, 106, 164, 211}. En las series históricas, publicadas entre la cuarta y sexta década del siglo pasado, la supervivencia global a cinco años apenas superaba el 10%, como en las de Scanlon, Falk o McCormack, llegando escasamente al 19% en las series más exitosas, como en las de Geschickter y Copeland o Dahlin *et al*^{164, 193}. A partir de los años setenta, una vez obtenidos los resultados procedentes de los protocolos de multiterapia iniciados la década anterior, las publicaciones ofrecen supervivencias del 60-73% a cinco años^{10,34,43,101,106,108,136,164,192,193,211}. Fue tal el impacto inicial que incluso se debieron replantear esquemas de estudio de los primeros ensayos multigrupales, como en el *IESS-I*: inicialmente, este primer estudio se diseñó con dos grupos de pacientes; un grupo tratado con la combinación de 3 fármacos (VAC) y otro grupo sin tratamiento. Las enormes diferencias iniciales obtenidas a 6 meses, así como los resultados publicados por Rosen en el 1974, obligaron a rediseñar el ensayo, siendo el esquema definitivo el formado por 3 grupos, todos con tratamiento quimioterápico, diferenciando entre ellos en la utilización de 4 fármacos, 3 fármacos o 3 fármacos y radioterapia pulmonar¹⁰¹. En los grandes ensayos intergrupales americanos *IESS-I* e *IESS-II* se consigue superar la cifra del 60% en supervivencias a cinco años, en pacientes con mejor pronóstico; en el ensayo *IESS-I* se consiguió una OS del 62% y una EFS del 60% en el grupo VACD(en el grupo VAC e irradiación pulmonar la EFS fue del 44% y en el

grupo VAC del 24%, $p < 0.05$), siendo la OS del 77% y la supervivencia libre de recaída del 73% en el grupo de citorreducción agresiva con altas dosis del IESS-II (la supervivencia libre de recaída en el grupo de dosis moderadas intermitentes fue del 56%, $p=0.03$)^{10,34,43,44,81,101,106,108,136,165,211}. Otros ensayos norteamericanos de la misma época, con menor número de pacientes presentan OS menores, como el desarrollado por el *NCI* entre 1968 y 1980, con una OS del 68% a 2 años y del 51% a 5 años, aunque entre los 107 casos, 27 eran tumores diseminados, con peor pronóstico vital¹¹⁵.

A medida que los diferentes protocolos de tratamiento se desarrollan, las supervivencias continúan mejorando. El grupo *CCG-POG*, liderado por Grier, alcanza en el ensayo INT0091 una OS del 72 % y una EFS del 69% en pacientes con mejor pronóstico (*ES* localizado, OS a cinco años: 72% grupo experimental vs 61% grupo estándar, $p= 0.001$; EFS a cinco años 69 % grupo experimental vs 54% grupo estándar, $p= 0.005$), llegando a ser la OS a tres años del 80%. Este mismo grupo publica en el posterior ensayo INT0154 una EFS a 5 años del 71% y una OS del 78.6 % para todos los pacientes, llegando al 80.5% en pacientes con mejor pronóstico^{10,28,34,86,89,90,106,108,111,124,234}. En otros ensayos, como el AEWS0031 del *COG*, se alcanza una EFS del 73% a 5 años, incluyendo casos diseminados^{108, 240}. Centros como el *St. Jude* alcanzan OS del 63.5% a 5 años y del 56% a 10 años entre 1979 y 2004, los casos con mejor pronóstico alcanzan el 88% a 5 años¹⁸⁹.

En Europa se alcanzan cifras de supervivencia del 60% a partir de los años ochenta. Muestra de ello es el ensayo británico ET-2 que describe una OS del 62%¹⁰⁸. El grupo *Rizzoli* describe una OS 59% en los ochenta, superando el 56% de la década previa, siendo la mayoría de casos tratados localmente mediante radioterapia^{28,29}. El protocolo intergrupalo CESS-81 consigue supervivencias globales a 3 años superiores al

80%, y EFS a 5 años del 65-69% en los casos más favorables, siendo del 54% en todo el grupo; el CESS-86 consigue una EFS del 62% a 5 años en todo el grupo, y del 51-52% a 10 años^{34,54,64,81,101,106,108,204}. A partir de los noventa, se alcanzan y se llegan a superar las cifras conseguidas en los ensayos americanos: en el grupo del Rizzoli la OS a 5 años aumenta al 65.7% si se suman tumores diagnosticados en los ochenta y los noventa (512 casos, de los cuales 339 fueron intervenidos)²⁵. El ensayo EICESS-92 consigue OS en el grupo de bajo riesgo del 86-90% a 3 años y del 82-84% a 5 años, así como una EFS a 3 años del 73%-74% y a 5 años del 67%-68%. En el grupo de alto riesgo (que incluye tumores diseminados al diagnóstico) la OS es del 59-62% a 3 años y del 53-57% a 5 años, y la EFS del 47%-52% a 3 años y del 44%-52% a 5 años: en total, una OS del 67% a 3 años y del 61,6% a 5 años y una EFS del 52% a 5 años en el conjunto de todos los casos incluidos en estudio^{34,108, 175, 204}. Otros ensayos intergrupales de los noventa como el SE 91-CNR italiano presenta una OS del 83,6% a 3 y 5 años y una EFS del 77,8% a 3 años y del 69,4% a 5 años en 160 pacientes, 115 de los cuales fueron intervenidos¹⁹⁴. En cuanto al ensayo más reciente EURO-E.W.I.N.G. 99, los primeros datos en cuanto a supervivencia del total del grupo (incluido tumores con diseminación ósea al diagnóstico) son de una OS del 76% a 3 años y del 67 % a 5 años, y una EFS del 74% a 3 años y del 59% a 5 años¹²⁵. Ensayos con menor número de pacientes, de un solo centro, pero con un largo recorrido (Erlangen, 60 casos entre 1979 y 2004) describen una OS global a 5 años del 56% y del 45% a 10 años, aunque en el grupos con mejor pronóstico llega al 82% a 5 años²²⁸.

En Asia las cifras en cuanto a supervivencia son inferiores a las europeas y a las norteamericanas: en India se publica en 2010 una OS del 47% a 5 años en 34 casos, de

los cuales sólo fueron intervenidos 16²²⁴. En China se publica en 2009 un 63% en casos tratados mediante terapia multidisciplinar¹⁷⁶.

8.1.2. Desarrollo de la cirugía en ES. Supervivencia en ES intervenidos

El aumento progresivo de la supervivencia se acompaña del aumento de la realización de cirugía como técnica de tratamiento local. Una mayor supervivencia supuso una mayor evidencia de las complicaciones secundarias a la irradiación, con alteraciones funcionales y deformidades de miembros, alteraciones del crecimiento y segundas neoplasias radioinducidas^{22, 27, 71, 81, 133, 181}. Las complicaciones no llegaban a desarrollarse en anteriores épocas (prequimioterapia) porque la corta supervivencia no lo hacía posible. El paciente fallecía antes de aparecer el efecto adverso. Este aumento de efectos adversos radioinducidos, y el mejor resultado obtenido con resecciones amplias en cuanto a recidiva local, que también fueron más evidentes con el aumento de supervivencia, provocaron el aumento progresivo de la cirugía como técnica de tratamiento local^{22, 24, 25, 81, 104, 108, 119, 181, 186, 189, 190, 194, 196, 204}. En el estudio IESS-I se pasó del 6% de pacientes intervenidos al 61% del IESS-II^{25, 43, 165}. En el ensayo CESS-81, el porcentaje de casos intervenidos era de 69%, pasando al 70% en el CESS-86 y al 79% en el EICESS-92^{54, 204}. Bacci describe un aumento progresivo del número de cirugías en la serie del *Rizzoli*, pasando del 49% en los periodos comprendidos entre 1979 al 1982, hasta llegar al 74% entre 1991 y 1999²⁵. En el *St. Jude*, se pasa del 34% en el período entre 1979 y 1986 al 63% entre el 1992 y el 1998¹⁸⁹. En la Universidad de Florida, se pasa del 24% antes de 1985 al 61% tras ese año¹⁰⁴.

La realización cada vez más frecuente de cirugía como manejo local contribuye al desarrollo y perfeccionamiento de la propia técnica quirúrgica, lo que se tradujo en la tendencia al cambio de técnica empleada, pasando de la amputación al salvamento de extremidad, siendo esta última la técnica de elección en la actualidad. Un alto porcentaje de pacientes presentan una supervivencia prolongada, presentando más expectativas y siendo más exigentes, se demanda una alternativa a la cirugía demolitiva, aumentando el número de cirugías *LS* y estimulando su aplicación por delante de la amputación^{1,8,20,22,34,46,151,204}. Bacci publica un 45% de cirugía *LS* entre pacientes intervenidos por sarcoma de Ewing en el *Rizzoli* previo a 1998²⁸, situándose este porcentaje en el 92% en publicaciones del mismo autor entre los años 2000 y 2003^{22, 24}. Lin del *M.D. Anderson Cancer Center* de Houston publica en 2006 un 86% de *LS* entre pacientes intervenidos en el período comprendido entre 1990 y 2001¹³⁰. Sluga publica en 2001 un 93% de *LS* en pacientes intervenidos entre 1980 y 1994 en centros adscritos a la Universidad de Viena²¹³. En la actualidad, se considera que el 85% de los sarcomas óseos, incluido el sarcoma de Ewing, son tributarios a cirugía *LS* pudiéndose alcanzar cifras del 96% con un excelente control local en equipos multidisciplinares con cirujanos experimentados^{1, 37, 59, 66, 232}.

Los pacientes tratados mediante terapia multidisciplinar presentan cada vez más expectativas de recuperación funcional completa. Se trata de pacientes jóvenes, cuya funcionalidad supone un elemento básico para su desarrollo personal y de relación social. El control local de la enfermedad ya no es el único objetivo ante el aumento de esperanza de vida en pacientes jóvenes. Conservar la extremidad y la funcionalidad de ésta se convierte en el siguiente objetivo del tratamiento local, dando lugar al aumento del número de procedimientos no demolitivos y su perfeccionamiento,

consiguiendo no sólo mejorar el funcionalismo, sino también las tasas de recidiva local: las técnicas de salvamento de extremidad (*limb salvage, LS*) se convierten en la referencia de tratamiento local^{20,24,118,119,144,148,151,188,232,234}.

Por lo que a la supervivencia en *ES* tratados quirúrgicamente, diferentes estudios muestran unos mejores resultados respecto a la de tratados localmente mediante RT. Los pacientes tratados en la *Mayo Clinic* entre los años 1950 y 1968 mediante cirugía presentaban una OS a 5 años del 50% aproximadamente, siendo superior al 60% en tumores de extremidad intervenidos, mientras que en la misma localización no intervenidos no llegaba al 15%¹⁸². Givens describe una EFS superior de manera significativa en *ES* tratados mediante cirugía respecto a tratados localmente mediante RT en el *MD Anderson Cancer Center* de Houston entre 1969 y 1988⁸². Las supervivencias aumentan a medida que se implantan las pautas de quimioterapia y aumenta el número de intervenciones: en el *St. Jude Children's Research Hospital*, la EFS a 5 años de casos tratados entre 1979 y 1988 es del 75% en casos intervenidos, superior a la EFS del global del grupo (59%)^{9,81}. Continuando con el *St. Jude*, Sailer publica en 1988 una OS a 5 años del 52% en 43 pacientes, siendo del 92% en pacientes intervenidos y del 37% en no intervenidos (en este último grupo, 59% si se excluyen la recidivas locales y casos sin localización evaluada). La OS a 5 años de 33 pacientes tratados quirúrgicamente en ese centro entre 1979 y 2002 es del 84.5%, y a 10 años del 75.8%, con una mortalidad total del 24% al final del estudio y una EFS a cinco y diez años del 71.7%^{119,196}. En la Universidad de Florida, la diferencia en EFS es de 73% a 40% entre tumores intervenidos e irradiados (23 casos) y tumores solamente irradiados (30 casos) entre 1971 y 2006¹⁰⁴. El ensayo CESS-81 presenta una EFS significativamente superior en tumores intervenidos, irradiados o no (68% y 54%

respectivamente, incluyendo la muerte como evento) respecto a los exclusivamente irradiados (44%); en el posterior ensayo CESS-86 no hubo diferencias entre tumores irradiados exclusivamente e intervenidos, provocado principalmente por las mejoras realizadas en la planificación y aplicación de las técnicas de radioterapia⁶⁴. De manera conjunta, sin embargo, ambos ensayos, CESS y el EICESS-92, presentan una EFS peor en el grupo de RT radical (47%) respecto al grupo de casos intervenidos, con o sin RT asociada (61%)²⁰⁴. El grupo del Rizzoli presenta una EFS asociado a cirugía superior al asociado a radioterapia: en diferentes estudios en los que se recogen datos de pacientes tratados entre 1972 y 1999, la EFS en casos intervenidos se sitúa entre el 60% y el 74%, mientras que en casos irradiados es del 28% al 48%, habiendo significación estadística en las diferencias de cada estudio^{22,23,24,25,26,27,29}. En un estudio realizado en Corea se alcanza el 58.9% en OS a 5 años en 65 pacientes intervenidos de un total de 76 casos¹²⁶. A nivel global se considera que la OS a 5 años en *ES* localizado es del 70% aproximadamente siendo del 74% al 92% en pacientes tratados quirúrgicamente^{218, 234}.

No existe, sin embargo, ningún estudio aleatorizado que compare los resultados entre RT radical y cirugía, siendo el tratamiento establecido en función de la decisión personal del equipo médico e individualizada para cada paciente^{34,81,101,106,108,182,196}. La tendencia respecto al manejo es que los tumores con peores características en cuanto a pronóstico, como la localización o el tamaño, tienden a ser tratados mediante RT radical, mientras que los que se encuentran situados en localizaciones más propicias y presentan menor tamaño suelen ser intervenidos; esta situación puede explicar los mejores resultados a favor de la cirugía²⁴³. Es decir, existe un sesgo de selección a favor de la cirugía, en el que los tumores con peores características son

irradiados y aquellos con mejor pronóstico son tratados mediante cirugía. En los ensayos CESS/EICESS, el 70% de los tumores tratados con RT radical estaban localizados en regiones axiales, con peor pronóstico; además, la proporción de tumores tratados con cirugía es mayor en los ensayos CESS-86 y EICESS-92, siendo también mejor los resultados en estos estudios debidos a la mejora de las pautas de quimioterapia²⁰⁴. Otro ejemplo de tal situación lo hallamos en el estudio realizado en el *Rizzoli* en el año 2000 (Bacci *et al*), en el que el manejo quirúrgico, asociado no a RT adyuvante, presentaba mejor EFS que la RT radical, pero sin embargo el 74% de los tumores pélvicos, con peor pronóstico, habían sido tratados mediante RT²².

8.1.3. Supervivencia en ES tratados mediante LS

En cuanto a supervivencia en pacientes tratados mediante cirugía LS, la bibliografía específica es variable y escasa. No existen datos específicos de supervivencia en grupos tratados quirúrgicamente de manera exclusiva mediante LS. Diferentes estudios han comparado la supervivencia entre sarcomas óseos a los que se les ha realizado una amputación o una cirugía LS, sin hallar diferencias entre ellos^{1,3,38,46, 106, 144, 148, 151, 159, 198, 203}. Por lo que a pacientes con sarcoma de Ewing se refiere de manera específica, tampoco se han hallado diferencias entre aquellos que han sido amputados y aquellos a los que se les ha aplicado una técnica de LS, ya sea en cuanto a supervivencia global^{38, 106, 203} como libre de evento²². Existen series de pacientes con ES intervenidos con un alto porcentaje de cirugía LS, siendo la supervivencia publicada cifras muy heterogéneas, variando según el centro de estudio y la época de recogida de datos. Autores como Lin publican un 72% de OS a 5 años y

EFS del 58% a 5 años en 64 de los pacientes intervenidos entre 1990 y 2001 en el *MD Anderson Cancer Center*, Houston, de los cuales 55 fueron sometidos a *LS* (un 86% del total de pacientes)¹³⁰. Instituciones centroeuropeas como la Universidad de Viena publica un 57% de OS a 5 años y un 45% a 10 en 86 pacientes intervenidos, 80 de los cuales fueron *LS* (93%), aunque estos pacientes fueron tratados en una época anterior a la anterior referencia, 1981-1994; las cifras aumentan a 69% a 5 años y 50% a 10 si las pautas de tratamiento sistémico corresponden a ensayo EICESS-92^{212, 213}. En las series del Instituto Rizzoli, se describe una EFS a 5 años del 65% en 224 pacientes intervenidos entre 1979 y 1995, con un 91% de técnica *LS*²²; en otra serie de 91 casos de ES femoral, en la que se trataron 67 quirúrgicamente, se alcanza el 62% de EFS a 5 años; 62 (93%) fueron tratados mediante *LS*²⁴. En India se publica en 2010 una OS a 2 años del 61.1% en 54 casos intervenido, 50 *LS* (92.6%)¹⁸⁶. Posiblemente el dato más exacto de OS en ES tratados mediante *LS* lo proporcionen San Julian *et al*, con un 71.4% a 5 años en 21 ES tratados mediante *LS* (de un total de 40 sarcomas óseos e menores de 10 años de edad)¹⁹⁸, y Bramer *et al*, con una OS a 10 años en 156 ES intervenidos del 65%, entre los que se realizaron 141 *LS* (90%): la OS en el grupo *LS* fue del 66%³⁸. Kepler *et al* nos describe una supervivencia global del 63.2% en 19 ES de un total de 55 sarcomas óseos tratados mediante *LS*; sin embargo, en esta serie se incluyen casos tratados mediante rotationplasty (7 casos) y casos tratados mediante amputación primaria (3 casos)¹¹³. En la actual serie, la OS se sitúa en el 68.6% a los 5 años y del 63.3% a los 10 años, con una OS específica por progresión del ES del 71.6% a los 5 años. La EFS es del 60.6% a 5 años. Podemos considerar que estas cifras no difieren de las series previas.

Estudio	ref	periodo	OS 5a	EFS 5a	comentario
IESS-I	165	1973-1978	62%*	60%*	tumores localizados
IESS-II	43	1978-1982	77%*	73%*	tumores localizados
INT-0091	90	1988-1992	72%*	69%*	pauta VACD- IE
INT-0154	86	1995-1998	78,6%	71,1%	OS 80,5% , EFS 72,6% en pacientes con mejor resultado
AEWS-0031	240	2001-2005		73%	EFS 76% a 3 años
CESS-81	64	1981-1985	69%*	54%	
CESS-86	174	1986-1991	57%	52%	resultado a 10 años, 62% OS a 3 a.
EICESS-92	175	1992-1999	61,6%	52%	datos globales, OS 82-84% y EFS 67-68% en grupo SR
EUROEWING99	125	1999-2006	67,0%	59%	
Erlangen	228	1979-2004	56,0%		82% en pacientes con mejor resultado
Rizzoli	25	1979-1999	65,7%	58,40%	EFS 68% en pacientes intervenidos
St. Jude	189	1979-2004	63,5%	55,10%	
SE91-CNR	194	1991-1997	83,60%	69,40%	

Fig. 72: cuadro resumen de supervivencia global (OS 5a) y libre de evento (EFS 5a) a cinco años en diferentes estudios. ref.:cita bibliográfica. VACD-IE: vincristina, actinomicina-D, ifosfamida, ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido. SR: riesgo estándar
*valor referente a pacientes con mejor pronóstico

8.1.4. Factores pronósticos en ES

8.1.4.1. Metástasis al diagnóstico

El factor más determinante de cara al pronóstico en los *ES*, intervenidos o no, es el estadiaje en el momento en el diagnóstico. Algunos autores, como Simpson *et al* en 2005, hallan diferencias en EFS entre *ES* en estadios IIA, IIB y III, aunque sólo en referencia a *ES* de miembro superior²¹⁰, pero lo que realmente supone el elemento de desequilibrio en el pronóstico del *ES* es la presencia de enfermedad diseminada (estadio III) respecto a localizada (IIA y IIB) al diagnóstico. La presencia de metástasis al diagnóstico supone un factor del mal pronóstico^{8,34,44,54,69,70,101,106,108,115,121,124,130,136,138,189,212, 234, 247}. Entre el 13% y el 33% de los *ES* de nuevo diagnóstico se presentan como tumores diseminados, principalmente en pulmón (aproximadamente 50%), seguido de otros huesos (25%) y en menor frecuencia multidiseminados (10-20%)^{2, 8, 54, 70, 101, 121, 125, 189, 223}. Los estudios de médula

ósea permiten diagnosticar hasta un 10-20% más de *ES* con presencia de metástasis (micrometástasis no detectables inicialmente), lo que sumado a la eficacia de la quimioterapia para todos los *ES*, plantea la necesidad de considerar al *ES* como un tumor diseminado de entrada^{34,70,151,176}. Mientras que la OS en *ES* localizados se sitúa, en términos generales, en el 70% y la EFS en el 60%, la OS de todos los *ES* en estadio III al diagnóstico valorados conjuntamente no supera el 25-30% (con alguna excepción que llega al 40%, pero también hay series del 9%) y la DFS el 15-30%, aunque estos porcentajes varían en función de diferentes variables. La presencia de metástasis pulmonares al diagnóstico presenta una DFS a cinco años aproximadamente del 30%, llegando al 49-52% en ensayos con mejor resultado, mientras que a nivel extrapulmonar no superan el 20%; la DFS en casos con diseminación ósea se encuentra en el 19%; los casos con diseminación múltiple presentan el peor pronóstico, con una OS del 8%^{8,10, 32,34,54, 95, 101, 106, 108, 121, 130,212,234,241}. Sluga y el equipo de la universidad de Viena calcula en 142 casos de *ES* un riesgo triple de éxitus en pacientes con metástasis al diagnóstico respecto a localizados tras realizar el análisis multivariante de factores predictivos de riesgo²¹². En 975 pacientes tratados mediante protocolo CESS/EICESS, Cotterill *et al* describe una diferencia de RFS entre tumores localizados y diseminados del 55% contra el 21% ($p < 0.0001$); aquellos casos cuyas metástasis al diagnóstico se limitaban a nivel pulmonar presentaban mejor pronóstico que los casos con metástasis óseas o con diseminación múltiple⁵⁴. Los pacientes con *ES* diseminado al diagnóstico tratados mediante el protocolo EUROEWING-99, $n = 281$, presentaron una OS y una DFS a 3 años del 34% y del 27% respectivamente. La presencia de lesiones múltiples (diferentes localizaciones, mayor número de lesiones), la edad superior a 14 años y tumores primarios-origen con un volumen superior o igual a 200 ml

presentaron peor pronóstico¹²¹. Aparicio *et al* publica una DFS peor en tumores con metástasis al diagnóstico respecto a tumores localizados (41% vs 15%; $p=0.0046$) en 116 casos, con 17% de diseminación al diagnóstico, de los cuales 67 habían sido tratados localmente mediante cirugía; el análisis multivariante mostró a las metástasis al diagnóstico como factor de riesgo independiente para evento adverso ($p=0.03$)⁷. En un trabajo con una serie similar a la nuestra, con 64 casos intervenidos, 55 de los cuales lo fueron mediante técnica LS, Lin *et al* describe una mejor OS ($p=0.0002$) y CDFS ($p<0.0001$) en casos localizados (72% y 58%, respectivamente) respecto a diseminados al diagnóstico (25% y 20%); en esta serie la frecuencia de casos diseminados al diagnóstico fue del 25% (16 casos), muy similar a las series de ES en general. En este estudio no se realizó análisis multivariante para factores predictivos de riesgo para OS o CDFS¹³⁰. En el presente trabajo, sin embargo, a diferencia de los anteriormente mencionados, la presencia de metástasis al diagnóstico o estadio al diagnóstico del ES no supone un factor que influya negativamente a la supervivencia. Wunder *et al* tampoco definen a la diseminación al diagnóstico como un factor influyente en la EFS²⁴¹. En este último trabajo, los resultados se atribuyen al escaso número de casos diseminados en el total del estudio (13 de 113 pacientes) así como a la selección que supone este grupo en cuanto a respuesta al tratamiento. Sin embargo, el porcentaje de pacientes con enfermedad diseminada al diagnóstico resulta elevado si se tiene en cuenta los casos que se sometieron a estudio, es decir, que recibieron quimioterapia y fueron tratados posteriormente mediante resección, 74 casos, con lo que el porcentaje real de diseminación al diagnóstico es del 18%. Por lo que a la respuesta al tratamiento se refiere, los casos diseminados presentaron muy buena respuesta, desapareciendo las metástasis tras la quimioterapia inicial, con lo que el re-

estadiaje previo a la cirugía equivaldría a "tumor localizado". Este es el hecho fundamental que implica la no influencia del estadio con la supervivencia. En nuestro trabajo es realmente escasa la presencia de tumores diseminados de entrada, sólo 5 casos, y de estos casos, 4 presentaron muy buena respuesta al tratamiento quimioterápico inicial. En el quinto caso, aunque el estudio radiológico tras la quimioterapia mostró la desaparición de las metástasis pulmonares presentes al diagnóstico, el estudio histológico de la pieza de resección demostró una escasa respuesta, con apenas un 10% de necrosis tumoral; este caso presentó recaída precoz y una escasa supervivencia. En el caso que no se hubiese considerado una buena respuesta, estos pacientes no habrían sido tributarios de cirugía *LS*. Entre los criterios de inclusión para realizar *LS*, es necesario que la enfermedad sistémica esté controlada, es decir, la ausencia de metástasis al diagnóstico o, en el caso de que haya, que exista una buena respuesta al tratamiento quimioterápico, con la desaparición de estas. De esta manera se crea un sesgo de selección positiva para la presencia de metástasis al diagnóstico: son escasas, y las pocas que hay han presentado una buena respuesta al tratamiento quimioterápico, por lo que no supone un factor determinante en el pronóstico de los *ES* tratados mediante *LS*.

8.1.4.2. Respuesta histológica al tratamiento quimioterápico

En nuestro estudio, la respuesta al tratamiento quimioterápico previo a la cirugía supone un factor predictor de riesgo independiente. El riesgo de mortalidad entre aquellos que presentan mala respuesta es más de 8 veces superior a aquellos con respuesta satisfactoria ($p < 0.001$), y el riesgo de evento adverso es 4,5 veces superior ($p = 0.004$). El factor pronóstico susceptible a modificación (es decir, con un valor que

depende de la actuación terapéutica) más importante es la respuesta celular al tratamiento neoadyuvante/adyuvante; la necrosis celular tumoral secundaria al efecto de la quimioterapia^{8, 9, 34,70, 101, 106, 108, 136, 169, 176,234}. Para determinar la respuesta al tratamiento, los estudios de imagen nos permiten determinar la reducción de masa y la presencia de focos necróticos intratumorales, lo que sirve de gran ayuda en series en las que el manejo local se haya realizado exclusivamente con RT^{9, 81, 103}. Sin embargo, la manera más concreta de determinar la respuesta celular tras quimioterapia es el estudio histológico de la pieza de resección, cosa que sólo es posible en aquellos casos tratados localmente mediante cirugía. Son varios los métodos de determinación de necrosis tumoral dentro del estudio histológico de la pieza de resección. Picci establece 3 grados de respuesta histológica: grado I, en los que el estudio mediante microscopía óptica objetiva la presencia de focos macroscópicos de células tumorales viables, definiendo como nódulos macroscópicos aquellos nódulos aislados mayores a un campo de estudio a 10 aumentos o varios nódulos aislados de menor tamaño, pero que en su conjunto superan el área que ocupa un campo de estudio de 10 aumentos; grado II, presencia de nódulos aislados microscópicos de células tumorales viables que, en su conjunto, no superaran el área de un campo de 10 aumentos; grado III, ausencia de células tumorales viables^{177, 178}. Algunos autores aplican al *ES* el sistema de clasificación que utilizó Salzer-Kuntschiken el estudio intergrupar para osteosarcoma COSS-80; se basa en seis grados según la necrosis tumoral: grado I, en el que no hay evidencia de tumor viable; grado II, en el que sólo se objetivan células tumorales viables aisladas o un grupo de células viables menor de 0.5 cm; grado III, en el que la extensión de las células tumorales viables no supera el 10 %; grado IV, en el que la extensión de células tumorales viables supera el

10%, pero es inferior al 50%; grado V, la extensión de células tumorales viables es superior al 50%; grado VI, en el que no hay evidencia de efecto de la quimioterapia, es decir, el 100% de las células tumorales tras la QT son viables^{64, 174, 175}. Wunder también aplica un sistema de clasificación utilizado previamente en el estudio de osteosarcoma, el empleado previamente por Huvos: la extensión de la necrosis se clasifica en función del porcentaje de tumor viable residual de una manera semicuantitativa en cuatro grupos: grado histológico I, en que la respuesta histológica se caracteriza por poca o ninguna necrosis (que implica 50% del tumor o menos); grado II, donde la respuesta implica una necrosis de más de 50%, pero menos del 90% del tumor; grado III, en el que la respuesta se representa por la presencia de focos dispersos de células tumorales viables (necrosis de 90% al 99% del tumor); respuesta de grado IV en la que no existe tumor viable (100% de necrosis)²⁴¹.

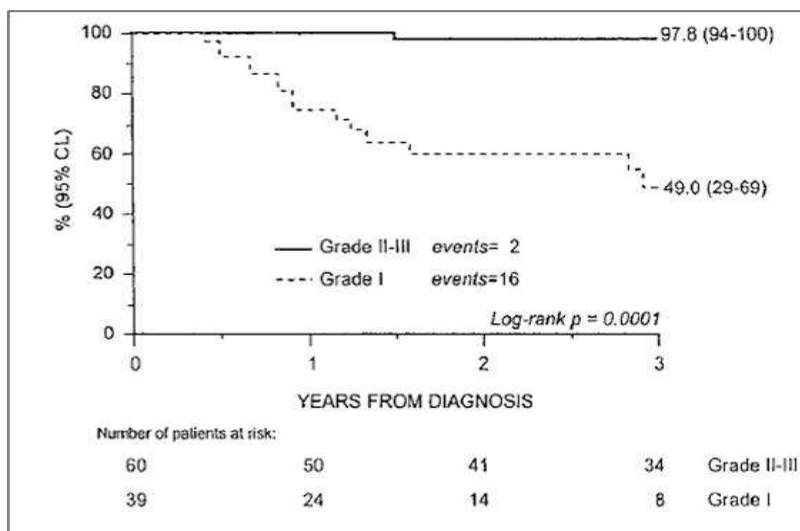


Fig. 73: gráfica de supervivencia libre de evento a 3 años en función del grado de necrosis tumoral inducida por quimioterapia, según el método de Picci agrupado, en 99 pacientes incluidos en protocolo SE 91- CNR italiano, cuyo tratamiento local ha sido la cirugía (194).

A pesar de ser sistemas diferentes, todos presentan una característica común que los hace comparables. Se agrupan los diferentes grados de respuesta en dos conjuntos: los que presentan una respuesta favorable y los que presentan una

respuesta desfavorable al tratamiento quimioterápico previo a la cirugía. Así, Wunder considera como favorable los grados III y IV (necrosis 90% o superior) y desfavorables los I y II (necrosis inferior al 90%)¹¹⁹. Según el método de Salzer-Kuntschik, los grados I, II y III suponen una buena respuesta (igual o mayor al 90% de necrosis) y los grados IV, V y VI (menor del 90% de necrosis tumoral) una mala respuesta^{64, 174, 175}. Según el método de Picci, los grados II y III (ausencia de tumor viable o restos microscópicos de células tumorales viables) corresponden a respuesta favorable, y el grado I (presencia de restos tumorales macroscópicos) como desfavorable^{22, 25, 177, 178, 194}. En términos generales, se considera que la OS en pacientes con buena respuesta al tratamiento previo con QT supera el 75%, mientras que los que no presentan buena respuesta no llegan al 50%⁹⁵. La necrosis tumoral supuso el factor pronóstico modificable más importante en el ensayo CESS-81 y, aunque en los resultados iniciales no lo fue en el CESS-86, el análisis a 10 años ha demostrado que también supuso un factor independiente de riesgo en ese estudio, con una EFS a 10 años del 64% en casos con respuesta favorable y un 38% en desfavorable ($p=0.0007$) con un RR de 1.74 ($p=0.0206$)^{64, 81, 174}. El método de clasificación utilizado fue el de Salzer-Kuntschik, siendo este el más extendido en Centroeuropa^{64, 174, 175}. Otros ensayos con una alta tasa de cirugía LS (80 casos intervenidos, 74 mediante LS y en los que se determinó la respuesta histológica en 67), presentan una diferencia en OS a 5 años del 80.2% en respuesta favorable y del 41.7% en desfavorable ($p=0.0004$). Es estos estudios también fue el método de Salzer el utilizado^{212, 213}. El grupo del *Rizzoli* aglutina la mayoría de ensayos en los que se estudia la influencia de la respuesta histológica al tratamiento previo, con EFS en casos con buena respuesta del 77 al 95% y del 28% al 40% en respuesta desfavorable, con un RR del 2.5-5, siendo las diferencias estadísticamente

significativas. El ensayo SE 91-CNR presenta una diferencia del 97.8% contra el 49%, pero es a 3 años. Estos trabajos se caracterizan por presentar un gran número de pacientes intervenidos, llegando a series de 335 pacientes intervenidos y con una tasade *LS* superior al 90%; se tratan de *ES* localizados^{22, 24, 25, 26, 28, 29, 177, 178, 194}.

Autor	ref	año	n	EFS (RF vs RD)	p	RR	p	comentario
Rosito	194	1999	99	97% vs 49%	0,0001			análisis univariante
Bacci	22	2000	174	77% vs 28%	<0,001	2,59	<0,001	
Bacci	25	2006	300	77% vs 40%	0,0001	5,1	0,0001	RR g III vs g I*
Álvarez	actual	2015	45	67%vs 33%	0,009	4,49	0,004	100% LS

Tabla 28 : efecto de la respuesta histológica sobre la EFS en diferentes estudios. ref.: cita bibliográfica. n: casos intervenidos en los que se cuantificó necrosis tumoral. EFS: supervivencia libre de evento. RF: respuesta favorable. RD: respuesta desfavorable. RR: riesgo relativo. p: significación estadística

*según clasificación de Picci

Lee et al publican en un estudio coreano sobre 76 pacientes, 64 de ellos intervenidos, diferencias significativas de EFS entre pacientes con buena respuesta histológica al tratamiento QT previo y pobre respuesta (75.7% vs 35.7%, $p < 0.001$); el análisis multivariante demuestra que se trata de una variable de mal pronóstico independiente (RR 4.45, $p = 0.01$)¹²⁶. Los ensayos americanos emplean el sistema de Wunder, que describe en 74 casos intervenidos una EFS del 84% en grados III y IV, contra un 20% en grados I y II ($p = 0.0001$). Entre los grados II y IV las diferencias no fueron significativas, aunque sí entre los grados I y II ($p = 0.007$). La respuesta al tratamiento quimioterápico supuso el factor predictor de riesgo de EFS más potente en este estudio. Otro factor predictor de riesgo fue el tamaño del tumor, con una EFS a cinco años del 79% en tumores con diámetro mayor inferior o igual a 8 cm y del 38%

en diámetro superior a 8 cm ($p=0.001$). Se elaboró una tabla de riesgo relativo combinando estos dos factores, siendo mayor el riesgo en los tumores más grandes y con peor respuesta (hasta 25 veces superior respecto al grupo con menor riesgo, que era el de tumores con diámetro de 8 cm o menos y respuesta grado III o IV)²⁴¹.

8.1.4.3. Tamaño tumoral

Son muchos los trabajos que, como en el de Wunder, determinan el tamaño tumoral como un factor asociado a riesgo de evento adverso. Entre los ensayos americanos utilizan el tamaño del diámetro mayor tumoral como referencia siendo el punto de corte para la comparación de resultados un diámetro mayor de 8-10 cm^{90,103,189,234,241,247}. Trabajo como los de Indelicato en 2008, Rodríguez –Galido en 2007 y el anteriormente nombrado Wunder en 1998 presentan diferencias significativas de supervivencia entre tumores de diferente tamaño, con una EFS y OS del 62% al 81 % en tumores menores de 8 cm, siendo en los de mayor tamaño del 38% al 55^{103, 189, 241}. En ensayo intergrupar INT0091 presenta una EFS a 5 años entre tumores mayores a 8 cm del 55% y en tumores con diámetro mayor igual o inferior a 8 cm del 75%, siendo el RR de 2.1 ($p < 0.001$)⁹⁰. Otros ensayos, principalmente de origen europeo, utilizan el volumen tumoral como referencia de tamaño. Tumores con un volumen igual o superior a 100-200 ml presentan mayor riesgo de evento adverso^{24,25,54,64,70,71,103,106,111,125,126,136,174,196,228}. El ensayo CESS-81 concluye que tumores con un volumen de 100 ml o más presentan peor pronóstico, por lo que en el siguiente ensayo CESS-86 son considerados dentro del grupo de alto riesgo^{54,64,81,136,169}. El volumen tumoral con un valor igual o superior a 100 ml no supuso de nuevo un factor de riesgo independiente en dicho ensayo, aunque sí el valor igual o superior a

200 ml, con RR de 1.983 en el modelo multivariante de factores de riesgo que incluía tamaño, edad, sexo, localización y subtipo histológico ($p=0.0008$) y un RR de 2.519 en el modelo que incluía tamaño, localización y pauta quimioterápica ($p=0.001$). En un tercer modelo en el que se incluía la respuesta histológica, el volumen tumoral no supuso un factor significativo¹⁷⁴. Los tumores con mayor tamaño también presentan mayor capacidad para crear clones celulares quimiorresistentes²⁴¹. Aunque en el siguiente estudio europeo EICESS-92 volvió a considerarse a los tumores de 100 ml o más como grupo de alto riesgo^{64,81,175}, el posterior estudio E.U.R.O.E.W.I.N.G-99 utilizó como punto de corte para incluir a pacientes en el grupo de riesgo R2 un volumen igual o superior a 200 ml^{111, 125}. Ullmann presenta OS del 82% en pacientes con tumores con volumen inferior o igual a 100 ml, y del 42% en volumen superior, con $p < 0.05$; todos los pacientes fueron tratados con protocolos CESS, EICESS o EURO-E.W.I.N.G.²²⁸. Bacci fija como punto de corte un volumen mayor a 150 ml, a partir del cual el riesgo de evento adverso aumenta, llegando a doblarse, con EFS de 48%-54% en estos casos, siendo en tumores de menor tamaño del 66%-69%^{24, 25, 26}.

8.1.4.4. Localización. Relación entre tamaño y localización

La localización central o axial del tumor implica un peor pronóstico respecto a localización en extremidades^{10,29,44,64, 115,169,182,196,212 247}, siendo el principal exponente los tumores localizados en pelvis^{22,34,54,70,71,81,90,101,103,136,165,189,213,234}, aunque también entran dentro de este grupo los tumores localizados en columna vertebral, poco frecuentes¹⁰⁶. Una excepción a localización considerada como central, en el tronco, y de mal pronóstico son las costillas, con supervivencias superiores a pelvis y equiparables a extremidades²³⁴. En nuestro estudio, tanto la supervivencia global (OS)

como la libre de evento (EFS) son significativamente menores en pelvis respecto a extremidades. El análisis multivariante mediante regresión de Cox ha demostrado diferencias significativas en el riesgo de aparición de evento adverso, siendo superior en pelvis respecto a extremidad superior e inferior. En cuanto a riesgo de exitus, la localización pélvica ha supuesto un mayor riesgo de manera significativa respecto a miembro superior. Respecto a miembro inferior, la probabilidad de exitus en pelvis es superior, aunque no de manera significativa. Ya en los primeros ensayos intergrupales americanos, la localización pélvica suponía un factor independiente de riesgo, con una OS del 34% a 5 años en el IESS-I, siendo en extremidades del 57% ($p < 0,001$). Este hecho justifica el uso de terapia intensiva en todos los casos pélvicos del ensayo IESS-II^{43,71, 101, 165}. El ensayo INT0091 también demostró diferencias entre casos pélvicos y extrapélvicos⁹⁰. El ensayo CESS-81 también demostró peor pronóstico en casos pélvicos. En el estudio CESS-86, estos casos fueron considerados de alto riesgo y tratados con terapia VAID. El riesgo relativo (RR) de evento es 1,38 superior en tumores pélvicos entre todos los pacientes incluidos en estos ensayos^{54,64}. Otros estudios han demostrado diferencias en OS y EFS/DFS entre tumores axiales o pélvicos y en extremidades del 32-43% en los primeros y de 47-86% en los segundos^{22,29,126,189,196}. En casos intervenidos se ha calculado un RR de recaída 2,6 veces superior en tumores axiales^{212, 213}. Sluga *et al* estudia en 86 casos tratados entre 1980 y 1994, 80 de ellos intervenidos, 74 mediante cirugía LS: la DFS en tumores situados en tronco fue del 30.7% a cinco años, mientras que en extremidades fue del 55.7% ($p=0.0004$). El análisis multivariante confirmó la localización axial como factor independiente predictivo de riesgo ($p=0.02$)²¹³. El desarrollo de las diferentes técnicas de tratamiento ha conseguido mejorar el pronóstico en los casos pélvicos, superando

supervivencias del 60% en casos intervenidos; estas mejorías se reflejan en los resultados de ensayos más cercanos cronológicamente; en el europeo EICESS deja de considerarse dentro del grupo de riesgo, y en el americano INT0154 deja de suponer un factor de riesgo significativo^{86,162,175}. En tumores pélvicos, si además de estar situado en pelvis, el tumor afecta a más de una estructura ósea (ilíon-acetábulo, ramas-acetábulo), el resultado empeora, independientemente del tratamiento local: Yang presenta una OS a 5 años del 51% para 12 tumores pélvicos intervenidos, entre los cuales fue del 86% en aquellos en los que el tumor sólo afectaba una estructura ósea, mientras que en aquellos en los que se veían afectados dos o más estructuras óseas era significativamente inferior, del 50%²⁴². En extremidades, la localización proximal presenta peor evolución que la distal, pero ambas son superadas en cuanto a mal pronóstico por la pelvis^{90,101,103,108,115,222}. En el ensayo INT0091 la EFS fue del 50% en tumores pélvicos, 61% en regiones proximales de extremidades y 68% en regiones distales ($p=0.003$)⁹⁰. Sin embargo, existe controversia en cuanto a tratar a la localización pélvica como un factor pronóstico independiente, siendo más un reflejo del tamaño tumoral, factor pronóstico adverso, que una variable pronóstica por sí misma, como sugiere Burnett *et al*⁴⁴. Esta afirmación la basa en el análisis de los datos del ensayo CESS-81, en el que los tumores pélvicos son también los tumores con mayor tamaño⁶⁴. Los tumores más grandes suelen estar localizados en pelvis; el 82% de los tumores de los ensayos CESS/EICESS con un volumen igual o superior a 100 ml (punto de corte para considerar el tamaño como variable de mal pronóstico) están situados en esta localización^{34,54}. Además del mayor tamaño, también se ha asociado a los tumores pélvicos con presentar peor respuesta al tratamiento quimioterápico²⁴¹. También los tumores diagnosticados en estadio III (diseminados) suelen ser con más

frecuencias de mayor tamaño y de localización axial o pélvica¹⁸⁹. En pelvis, el diagnóstico puede ser tardío respecto a otras localizaciones donde la lesión primaria es más evidente. El retraso en el diagnóstico sumado al hecho que los tumores pélvicos suelen ser de mayor tamaño supone un mayor riesgo de diseminación al diagnóstico¹⁶². La tendencia a mejores resultados en tumores intervenidos respecto a tumores irradiados también se puede explicar por la relación entre tamaño, localización y decisión de tratamiento; el grupo del *Rizzoli* determina una tendencia estadísticamente significativa en tratar quirúrgicamente tumores de menor tamaño (con volumen menor al tercio del volumen total del hueso afectado) e irradiar tumores de mayor tamaño (con un volumen superior a la tercera parte del volumen del hueso afectado), además de irradiar tumores de localización axial (74% de tumores axiales fueron tratados mediante RT radical)^{22,27}; en el ensayo CESS-81, los tumores intervenidos presentaron mejor pronóstico, pero también hay mayor tendencia a intervenir tumores con volumen inferior a 100ml e irradiar tumores de mayor volumen⁶⁴. En la revisión a diez años de los pacientes tratados en el estudio CESS-86 la localización axial presenta una EFS significativamente inferior que la localización en extremidades, pero este factor pierde valor pronóstico en todos los modelos de análisis multivariante realizados. El tamaño mantiene el significado pronóstico en varios modelos de análisis multivariante, aunque no lo presenta en el caso de añadir la variable de respuesta al tratamiento quimioterápico¹⁷⁴. Luego, esto nos hace cuestionar no sólo la localización axial/ pélvica como factor pronóstico independiente, sino también el tamaño. La asociación de la localización axial o pélvica a otras variables consideradas factores independientes de mal pronóstico obliga a replantearse a la pelvis como un factor de riesgo, con efecto negativo sobre la supervivencia pero

debido a la asociación con estos factores y no por sí mismo. En nuestra serie el tamaño no se ha asociado significativamente a una peor OS ni peor EFS, así como tampoco hay una asociación significativa entre tamaño tumoral y localización pélvica. Hay que tener en cuenta que se disponen datos referentes al tamaño al diagnóstico de 36 de los 50 casos en estudio, pudiéndose considerar como una limitación del estudio. Tampoco existe una peor respuesta histológica tras la quimioterapia en los tumores pélvicos. Estos resultados apoyan hipótesis que va a favor de considerar la localización pélvica como un auténtico factor pronóstico independiente en *ES* tratados localmente mediante cirugía *LS*.

8.1.4.5. Edad y sexo

Factores epidemiológicos como la edad y el sexo también afectan a la supervivencia y la evolución de los *ES*. El sexo femenino supone un factor de mejor pronóstico, siendo las mujeres supervivientes a largo plazo con más frecuencia^{78, 108}. Ensayos italianos del grupo del *Rizzoli* presentan diferencias en cuanto a EFS y RFS significativamente superior en mujeres respecto a hombres; 60%-66% en mujeres y 50%-54% en hombres, con RR 1.22-1.34^{22, 25, 26}, aunque no en todos los ensayos el sexo mantiene su relevancia una vez realizado el análisis multivariante de factores predictivos de riesgo de EFS²⁵. En la actual serie, no existen diferencias significativas entre sexos en cuanto a OS o EFS. Según la bibliografía revisada, los grupos de pacientes más jóvenes también presentan mejor pronóstico^{22,25,26,34,54,70,81,86,106,108,115,126,136,138,169,206,244}. El punto de corte de edad varía según estudios: mientras que en Centroeuropa se ha utilizado principalmente la edad de 14 años como punto de corte para determinar grupos de comparación^{54,70,228}, en

ensayos italianos se han utilizado puntos de corte de 13, 14 y 15 años^{22, 25, 26, 194}, en Asia varía de 12 a 20 años^{126, 247} y en Norteamérica de 10 en los ensayos con límite menor a los 25 años en los ensayo de límite superior^{43,90,115,165}. Independientemente de la edad en la que se diferencian los grupos, los más jóvenes presentan mejor pronóstico que los grupos de mayor edad. Los ensayos intergrupales americanos IESS-I e IESS-II ya presentaron mejor resultado de manera significativa en pacientes menores de 10 años, lo que continuó en los ensayos INT0091 e INT0154, con EFS del 77%, siendo del 60%-69% en pacientes de 10 a 17 años y del 44%-63% en pacientes mayores de 17 años($p=0.018$)^{43,86,90,136,165,206}. En Europa, los pacientes introducidos en los protocolos CESS/EICISS mayores de 14 años obtienen una EFS de 52%, siendo en pacientes más jóvenes del 63%, con un RR de 1.56⁵⁴; las diferencias en OS en ensayos alemanes con menor número de pacientes, pero con protocolo CESS/EICISS/EURO-E.W.I.N.G.-99, son del 66% a cinco años en pacientes de edad inferior o igual a 14 años y del 47% en edades superiores ($p=0.05$)²²⁸. En los grupos italianos, la EFS a cinco años en pacientes de mayor edad es del 48% al 51%, y en más jóvenes del 62% al 66%, con RR de 1.54 a 2.01 en pacientes tratados en el *Rizzoli* ($p<0.01$)^{22,25,26}. En el ensayo intergrupar SE 91-CNR se obtienen diferencias del 71% al 85% a 3 años ($p=0.008$), aunque en este último, a diferencia de los del grupo *Rizzoli*, no se realizó análisis multivariante. En este ensayo, 115 de los 160 pacientes valorados (71.8%) fueron tratados locamente mediante cirugía¹⁹⁴. La edad también se asocia a otros factores de riesgo, como la localización y el tamaño, siendo los tumores mayores y delocalización pélvica más frecuentes en pacientes de más edad; Cotterill *et al* describen una asociación significativa entre edad al diagnóstico superior a 15 años y volumen tumoral

superior a 100 ml, así como edad superior a 15 años y tumores de localización pélvica⁵⁴. La presencia de enfermedad diseminada al diagnóstico también se ha

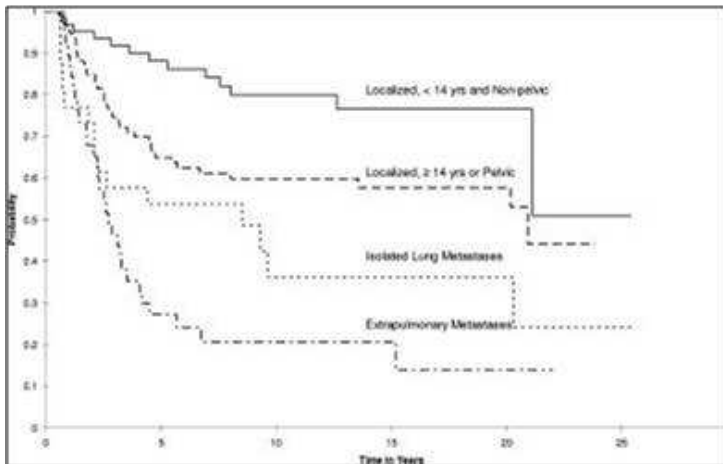


Fig. 74: curva de supervivencia global según grupos de riesgo en función de edad, localización y presencia/tipo de metástasis al diagnóstico (189)

asociado a pacientes de mayor edad, así como también se ha relacionado una mejor respuesta al tratamiento quimioterápico en pacientes más jóvenes²⁰⁶.

En nuestro trabajo, la

edad ha supuesto un factor independiente de riesgo tanto para aparición de evento adverso como para mortalidad, aunque el de manera diferente a la descrita en la bibliografía anteriormente citada: el grupo de edad infantil (menor de 12 años) ha presentado mejor OS y EFS que el grupo adolescente (de 12 a 17 años) y que el grupo adulto (18 años o más), sin embargo este último grupo ha presentado mejor OS y EFS que el segundo grupo, más joven. De hecho, el análisis multivariante ha demostrado que la relación significativa es esta segunda, es decir, que el grupo adolescente presenta peor pronóstico que el adulto, no habiendo diferencias significativas respecto al grupo infantil. Estos resultados se pueden explicar por las diferencias entre las características de nuestro grupo y la de los grupos citados anteriormente; el porcentaje de pacientes en edad adulta en nuestro grupo es muy elevado, del 62%, habiendo hasta 7 pacientes que superan los 30 años, con un máximo de 45 años. En edad infantil sólo hay 7 casos y el resto, 12 pacientes, en edad adolescente. La edad media de nuestro grupo es de 20 años. En las series generales de ES el grueso de

población es menor de 20 años, es infrecuente el diagnóstico en pacientes menores de 3 años; menos de un 3% del total de pacientes diagnosticados de sarcoma de Ewing. El 20% de los casos diagnosticados se encuentran entre los 5 y los 10 años¹⁰⁶. Dos tercios de la población que presenta sarcoma de Ewing se sitúan entre los 10 y los 20 años, es decir, se trata esencialmente de pacientes adolescentes o adultos “muy jóvenes”^{101,208}. Es raro en pacientes mayores de 30 años, sin embargo, existen casos en adultos mayores de 40 años, que supone menos del 5% del total^{21,208}. Esta diferencia de edad entre las series de *ES* publicadas y la actual serie se debe a las características del centro del cual proceden los datos, el Hospital de *la Santa Creu i Sant Pau* de Barcelona, que se trata de un centro de referencia para tratamiento de tumores óseos del adulto (por eso este alto número de casos de edades avanzadas), existiendo en la cercanía otros centros de tratamiento de tumores infantiles (la mayoría en el caso del sarcoma de Ewing); la gran mayoría de los casos de *ES* en edad adulta de la región son tratados en nuestro centro, mientras que los infantiles son tratados en más centros, lo que hace variar la proporción habitual entre casos infantiles/adolescentes y casos adultos y avanza la edad media del grupo. En la bibliografía revisada en referencia a la edad como factor de riesgo, la presencia de casos adultos es excepcional: la serie de Cotterill (EICESS-92) presenta una edad media de 14 años, agrupando los pacientes en menores de 15 años y mayores o de edad igual a 15 años; en este último grupo se incluyen pacientes de más de 20 años, que no llegan al 15% del total de pacientes, siendo excepcional la presencia de pacientes de más de 25 años⁵⁴. Ullmann divide los pacientes en dos grupos, uno con edad menor o igual a 14 años, con el 46% del total de pacientes a estudio, y otro de edad superior a 14 años, pero cuyos casos de mayor edad raramente sobrepasan la veintena²²⁸. En el Rizzoli se excluyen los casos de más

de 39 años^{22,25,26} y en los estudios americanos INT0154 e INT0091 a los mayores de 30 años, siendo el porcentaje de pacientes de entre 18 y 30 años tan sólo del 13-14%^{86,90}; Maldonado sólo valora menores de 18 años¹³⁶ y los estudios IESS I y II sólo analizan datos en menores^{43,165}. Es decir, que en estos ensayos en los que la edad supone un factor predictivo de pronóstico, los grupos de mayor edad, que presentan peor evolución, están compuestos en su mayoría por pacientes en edad adolescente, muy similar al grupo de edad de nuestro estudio que ha presentado peor OS y EFS. Autores como Bacci han analizado la evolución en sarcoma de Ewing diagnosticado en edades tardías, entre los 40 y 60 años, con un total de 23 casos con OS y EFS a cinco años del 59% y 53% respectivamente; comparado con controles históricos, 327 casos, de edad menor a 40 años, el grupo de edad superior a 40 no presentaba de manera significativa peor pronóstico, a pesar que en este grupo había mayor proporción de tumores de volumen superior a 150 ml²¹. En nuestra serie, los pacientes en edad adulta no han presentado un riesgo relativo significativamente peor de evento adverso o muerte respecto a los pacientes en edad infantil. Estos datos nos llevan a replantear la forma en al que la edad afecta a la evolución en el ES: una mayor edad al diagnóstico no supone realmente una variable adversa para la evolución, si no el haber sido diagnosticado en la adolescencia, siendo, por otra parte, la época en a que es más frecuente el diagnóstico del ES^{70, 101, 208, 211}. El crecimiento y desarrollo del ES presenta una alta sensibilidad a la inhibición del receptor del factor de crecimiento *insulin-like* IGF-1R. La edad típica de desarrollo del sarcoma de Ewing, la segunda década de la vida, coincide con el aumento de la secreción de IGF-1 en el hueso, como resultado de un pico en la secreción de hormona del crecimiento. La inducción del IGF-1 podría proporcionar una señal de supervivencia a la célula tumoral en la fase temprana de

transformación, eludiendo la detención de crecimiento y la apoptosis⁶⁰. Por lo tanto, la mayor secreción de hormona del crecimiento, y de IGF-1 en consecuencia, en la edad adolescente puede favorecer un mayor crecimiento tumoral y una mayor progresión de la enfermedad, lo que empeora el pronóstico en estos pacientes.

8.1.4.6. Otros factores pronósticos

Marcadores de afectación sistémica han sido evaluados como determinantes de pronóstico, resultando factores pronósticos independientes la presencia de fiebre al diagnóstico y/o anemia, tanto en ES en general como en aquellos tratados quirúrgicamente^{22, 24, 81, 108}. El aumento de la LDH en suero también presenta un potente poder predictivo tanto en ES intervenidos como en los que no^{8,22,24,70,81,101,103,106,115}. También supone un peor pronóstico en cuanto a OS tras recidiva en tumores con recidiva sistémica¹²⁴. El grupo *Rizzoli* ha establecido un RR en pacientes tratados con cirugía con LDH sérica aumentada al diagnóstico de 1.39 al 2.2, llegando al 4 en todos los pacientes, con EFS del 23%-42% en LDH aumentada y del 59.6%-71% en LDH normal^{22,24,25,26,28}. Este aumento de LDH como se asocia a un mayor tamaño tumoral^{7,54,108}. Otros determinantes en sangre, como la hipoalbuminemia, también ha sido definida como factor predictivo de riesgo⁷.

Variable	RR	95% CI	P
Fever			
Yes	1.5	1.09-2.07	< .015
No	1		
LDH level			
High	1.37	1.05-1.81	< .025
Normal	1		
Anemia			
Yes	1.56	1.09-2.24	< .02
No	1		
Histologic response			
Poor	2.59	1.98-3.40	< .0001
Good	1		

Fig. 75: análisis multivariante de factores de riesgo en 174 pacientes con ES intervenidos en el centro Rizzoli (22).

La presencia de una gran masa de partes blandas también se ha asociado a peor pronóstico, habitualmente en relación al tamaño^{82, 103}. En cuanto a las diferentes expresiones fenotípicas, el *ES* perióstico presenta mejor pronóstico que el resto de formas, mientras que el *ES* extraesquelético presenta peor pronóstico que el *ES* óseo; las diferentes variedades histológicas (clásico/convencional o formas atípicas) y la diferente diferenciación neuroectodérmica, sin embargo, no suponen diferencias en cuanto a pronóstico^{116, 119, 153}. Como anécdota, ciertos ensayos que estudian resultados en pacientes distribuidos en diferentes épocas presentan como factor independiente de riesgo el haber sido tratado tras mitad de la década de los 80, coincidiendo con cambios en pauta de tratamiento y evolución en la técnica del manejo local⁵⁴. La distribución geográfica también ha sido considerada como un factor pronóstico negativo, en el caso de hallarse en países en desarrollo, ya que el retraso en el diagnóstico y tratamiento es superior respecto a países desarrollados¹²⁶.

En nuestro estudio no ha habido casos que hayan presentado fractura patológica previamente al tratamiento quirúrgico. A diferencia con el osteosarcoma, la presencia de fracturas patológicas al diagnóstico o durante el tratamiento no ha supuesto un factor de mal pronóstico respecto a supervivencia^{24, 38, 80}. Bramer revisa la influencia de la fractura patológica en 484 osteosarcomas y 156 *ES* (además de 130 condrosarcomas); la presencia de fractura afectó significativamente la supervivencia en osteosarcoma. Entre los 156 *ES*, 16 casos sufrieron fractura patológica, siendo tratados todos mediante *LS*, y de los 140 casos restantes sin fractura, 121 fueron tratados mediante *LS*: no hubo diferencias significativas en la supervivencia global entre los dos grupos, presentando incluso mayor OS el grupo de fractura patológica (75% vs 64% en el grupo sin fractura)³⁸. Ebeid y Amin defienden el uso de la cirugía *LS*

en un estudio con 31 casos de fracturas patológicas, 10 ES, en los que sólo 2 requirieron amputación definitiva (ambos por recidiva local, y ninguno de ellos era ES)⁶⁵. A pesar de no afectar de manera independiente a la OS, sí puede suponer un indicador de respuesta al tratamiento: la aparición de fractura patológica tras iniciar el tratamiento o la no consolidación de la fractura traduce una mayor actividad tumoral, es decir, escasa respuesta; la curación de una fractura patológica presente al diagnóstico tras iniciar el tratamiento quimioterápico es un signo de buena respuesta^{65, 241}.

El tipo de gen de fusión resultante de la translocación cromosómica presente se ha postulado como factor predictivo de riesgo, lo cual ha supuesto cierta controversia; estudios iniciales sugerían un mejor pronóstico, debido a una menor capacidad de proliferación, en los casos con fusión EWS-FLI1 tipo 1, la más frecuente, sin embargo, estudios posteriores en el contexto del ensayo EURO-E.W.I.N.G. 99, no demostraron diferencias significativas en cuanto a pronóstico entre los diferentes tipos de fusión^{60,106,234}. El análisis multivariante de los grupos creados en función del tipo de fusión genética (se trataba de cuatro grupos, los formados por los pacientes con fusión EWS-FLI tipo 1 o EF1, los pacientes con fusión EWS-FLI1 tipo 2 o EF2, los pacientes con fusión EWS-FLI1 no tipo 1/no tipo 2 o EFX, y los que presentaban la fusión EWS-ERG o EE), realizado en el EURO-E.W.I.N.G 99 mostró un RR 1.38 de evento adverso y un RR de 1.48 de muerte en el grupo EFX respecto al resto de grupos de manera conjunta aunque no fue estadísticamente significativo ($p=0.1$ en EFS, $p=0.07$ en muerte)¹²⁵.

8.1.4.7. Recidiva local y sistémica. Influencia sobre supervivencia global

La aparición de metástasis tras el inicio del tratamiento es el evento con mayor impacto en la evolución del *ES*, con gran repercusión en la supervivencia; de hecho es una de las variables a considerar dentro de la EFS/DFS. La OS tras recaída en pacientes en los que han aparecido metástasis se sitúa entre el 12% y el 23% a cinco años, y la DFS en el 20%^{32, 95, 124, 216}. En nuestra serie, el grupo con metástasis presenta una OS del 27.8% a cinco años desde el diagnóstico de *ES*, pero ninguno de los casos ha sobrevivido más allá de los 50 meses tras la aparición de las metástasis. En aquellos casos recidivados, de manera sistémica y/o combinada (diseminación a distancia y local) son varios los factores que agravan el pronóstico, pero hay uno de gran impacto: el tiempo de aparición de la recaída. La aparición de recurrencia previa a los dos años del inicio del tratamiento supone supervivencias del 4-12% a cinco años, siendo del 23-48% en casos que recurren tras dos años^{32, 34, 95, 108, 124, 216}. Esta tendencia se repite en la actual serie: las recaídas precoces han presentado una supervivencia tras recurrencia significativamente peor que las recaídas más allá de los 2 años: en el primer grupo ha sido de 0% a cinco años, en el segundo del 25% (p=0.001). Analizando las metástasis a distancia, estos resultados se mantienen, con peor supervivencia en las metástasis precoces. Según la bibliografía revisada, otros factores que empeoran el pronóstico en pacientes con recaída tumoral son: la recurrencia combinada (local y sistémica) respecto a la aislada^{34,95,124,216}; el estadio al diagnóstico, siendo la OS tras recurrencia inferior en pacientes con enfermedad diseminada al diagnóstico respecto a los que presentaban enfermedad localizada^{32, 124}; la diseminación múltiple, mejorando el pronóstico la aparición de metástasis únicas respecto a la aparición de lesiones

múltiples; así como las metástasis pulmonares tienen mejor pronóstico que las de localización extrapulmonar^{70,95}. Otros factores que influyen en la OS/EFS en tumores

recurrentes son la buena respuesta al tratamiento de segunda línea, con OS a 5 años 0% vs 46%, y el tratamiento con terapia a altas dosis (HDT), con OS a 5 años del 7% vs 77%³². El aumento de la LDH supone un factor predictivo de mal pronóstico¹²⁴. En nuestra serie

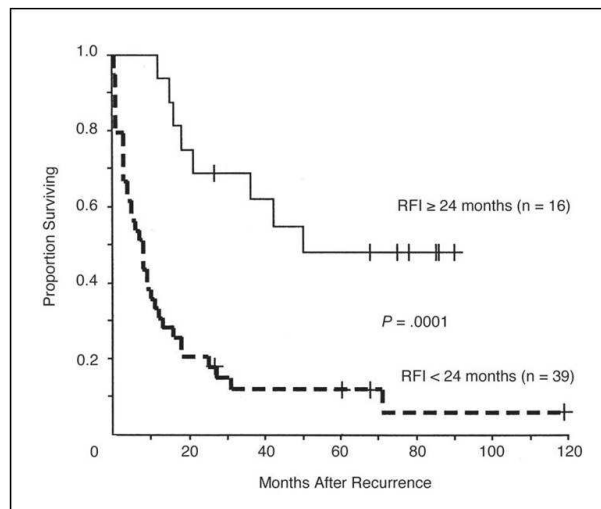


Fig. 76: gráfica de supervivencia tras recidiva en pacientes que han recaído dos años antes o después del inicio del tratamiento (32).

no se han hallado diferencias significativas entre las diferentes modalidades de recaída (recidiva local aislada, metástasis aislada, recaída local y a distancia sincrónica, recidiva local que precede a diseminación a distancia), la localización de las lesiones a distancia (pulmonar, ósea o diseminación en múltiples localizaciones) ni entre el estadio al diagnóstico (con presencia de metástasis al diagnóstico o sin ellas). El tipo de tratamiento de segunda línea ni su respuesta, así como determinantes sistémicos como la LDH sérica no han sido evaluados.

8.2. Diseminación a distancia

8.2.1. Frecuencia de diseminación en ES

Entre el 30% y el 40% aproximadamente de los ES presentan en algún momento de su seguimiento recaída o recurrencia oncológica, sucediendo habitualmente en los primeros 5 años tras inicio del tratamiento, especialmente en los dos primeros, siendo la media de aparición de 17 meses a 27 meses^{21, 22, 24, 26-29, 32, 97, 189, 190, 194}. La tendencia posterior es a estabilizarse, siendo menos frecuente la aparición pasado los 5 primeros años del tratamiento, aunque no imposible. Se ha descrito, incluso, la presencia de primera recaída más allá de los 15 años^{22, 24, 26, 29, 32, 115}. La diseminación a distancia, es decir, la aparición de metástasis, supone la expresión más frecuente de recaída, así como la forma de debut más habitual, siendo el tiempo de aparición similar al de recaída en términos generales. Según la bibliografía general, las cifras totales de diseminación a distancia en ES se sitúan entre el 24% y el 54%, sobrepasando el 55% en algunas series. Se trata de cifras muy similares a la de recaída total; es decir, que prácticamente la totalidad de individuos que sufren recaída presentarán metástasis en algún momento del seguimiento^{8,9,21,22,24,25,26,27,28,29,86,90,174,186,190,212,213,242}. Las cifras son variables en los grupos tratados localmente mediante cirugía, aunque mejoran a los grupos tratados localmente con RT: Rodríguez-Galindo *et al* publica una frecuencia de aparición de metástasis del 24% en un total de 218 casos de ES, siendo en los intervenidos, con o sin RT postoperatoria (97 casos, 55 con irradiación posterior), del 14% y en los irradiados (121 casos) del 32% ($p=0.023$)¹⁹⁰; Rosito *et al* describe un 16% en 160 casos, 14% en 115 pacientes intervenidos y 22% en 45 pacientes irradiados¹⁹⁴;

Rastogi *et al*/presentan un 44% en 54 pacientes intervenidos a los 2 años del tratamiento, con un 92.6% de cirugía LS¹⁸⁶.

En nuestra serie, un 36% de los pacientes han presentado diseminación a distancia en algún momento de la evolución tras la cirugía LS; en 18 de 19 recaídas hubo aparición de metástasis en alguna modalidad, siendo el debut más frecuente (en 12 casos la recaída se presentó como metástasis y en 2 más de forma combinada con recidiva local), siendo cifras muy similares a las publicadas por otros autores. En tres de cada cuatro casos de diseminación a distancia, esta sucedió en los dos primeros años, y en el 90% antes de los cinco años, habiendo sólo 2 casos más allá de los cinco años; la metástasis más tardía fue a los 108 meses, siendo de debut (sin otro evento oncológico previo).

8.2.2. Mecanismos de diseminación. Localización de las metástasis

En la serie de 1989 de Bacci, el tiempo de aparición media fue de 22 meses, siendo también la forma más frecuente de debut²⁹. En este trabajo, el autor indica que en 34 de las 35 recaídas, incluyendo local y a distancia, el origen se sitúa en la zona central del tumor; se trataba de tumores resecados quirúrgicamente e irradiados, es decir, que los casos corresponden a casos tratados exclusivamente mediante RT o intervenidos e irradiados posteriormente. Con estos hallazgos intenta explicar los mecanismos de recidiva y diseminación a distancia mediante el concepto de las “core cells”: se trata de células presentes en la zona central del tumor, en un ambiente de escaso aporte sanguíneo y áreas necróticas, donde las células viables trabajan en hipoxia y presentan mayor radiorresistencia, a diferencia de las periféricas, con mayor

aporte sanguíneo y con mayor radiosensibilidad. El hallazgo de estas células viables radorresistentes en tumores irradiados mediante estudios con necropsia va a favor de esta teoría, así como el origen central de las recidivas locales. También se postula como uno de los motivos que explican la superioridad de la cirugía respecto a la RT en control local^{29, 242}. Esta hipótesis, sin embargo, no puede explicar el origen de los casos en los que se realiza amputación y posteriormente presentan diseminación a distancia. Es por esto que la teoría más aceptada para explicar la patogenia de la recurrencia y la aparición de metástasis en el *ES* es la relacionada con la existencia de micrometástasis ya al diagnóstico, aunque no detectadas inicialmente. La detección de micrometástasis en médula ósea mediante el estudio de translocaciones cromosómicas ha permitido corroborar que la presencia de metástasis al diagnóstico es superior a lo que se creía previamente, hasta un 10-20% más de *ES* con presencia de metástasis (micrometástasis no detectables inicialmente). Este hecho explicaría la aparición de metástasis independientemente del manejo local; también es posible la presencia de metástasis tras amputación con resección completa del tumor, confirmada histológicamente. Los buenos resultados, en cuanto a EFS, que supuso la introducción de la quimioterapia también da fuerza a esta teoría, por lo que se plantea la necesidad de considerar al *ES* como un tumor diseminado de entrada, considerar al *ES* como una enfermedad sistémica^{34, 70, 151, 164, 176}.

En la actual serie, el 50% de los casos en los que se ha producido diseminación a sido a nivel pulmonar, en un 38.9% a nivel óseo (entiéndase como otro hueso diferente al que contiene el tumor primario) y en un 11.1% las metástasis se hallaban de manera diseminada en pulmón y otros huesos. Estos datos son similares a otras series. La localización más frecuente se encuentra en los pulmones, con una frecuencia

entre todas las metástasis del 37%-49%, y en otros huesos, con una frecuencia del 28%-43%. La presencia combinada de metástasis pulmonares y óseas se encuentra en un 9%-28%^{21, 22, 24, 26, 28, 29, 43, 174, 213}. Otras localizaciones menos frecuentes son el sistema nervioso central^{22, 28, 213, 174}, la piel^{28, 29} y los ganglios linfáticos¹⁷⁴, aunque esta última es excepcional (apenas el 1% de todas la metástasis), ya que la vía de diseminación principal es la hematógena; entre todas ellas no superan el 3.5% del total de metástasis^{21, 26}. Se han descrito metástasis bilaterales en mama¹⁵.

8.2.3. Factores asociados a aparición de metástasis

Los factores asociados a la diseminación a distancia son similares a los predictivos de EFS, lo cual es lógico: la aparición de metástasis es el evento definitorio de EFS más importante, luego los factores predictivos de riesgo en EFS son similares a los de aparición de metástasis. Incluso los mejores resultados, en cuanto a diseminación a distancia, en casos intervenidos respecto a irradiados se pueden explicar por el mismo sesgo de selección que justifica el por qué la EFS es superior en los casos intervenidos, es decir, que la tendencia es a intervenir los casos con menos factores adversos para la aparición de metástasis y a irradiar los casos con más variables a favor de la diseminación. La presencia de metástasis al diagnóstico es un factor que favorece la aparición de nuevas metástasis *a posteriori*, llegando a reducir a la mitad la supervivencia libre de recaída^{8, 34, 54, 190, 242}. Esta variable, tal como sucedía con la OS y EFS y por los mismos motivos, no presenta valor predictivo en nuestro estudio. En el trabajo anteriormente citado de Rastogi, el 40% de los tumores localizados al diagnóstico diseminaron posteriormente en los dos primeros años,

mientras que en tumores con metástasis al diagnóstico fue del 57%; no se estudió la significación estadística de esta diferencia¹⁸⁶. Es una serie con 54 casos intervenidos, 50 mediante *LS* (como en el actual estudio), sin embargo el 25% de los casos se diagnosticaron ya con metástasis, a diferencia de nuestra serie, que sólo presenta un 10% de metástasis al diagnóstico. El tamaño también se relaciona con la aparición de metástasis¹⁹⁰, así como la localización central, siendo la pelvis un claro ejemplo, alcanzando cifras de diseminación del 71%^{32, 90, 162, 213, 242, 243}. La pelvis, además, se relaciona con otros factores predictivos de recidiva a distancia, como el tamaño y el estadio al diagnóstico: los tumores pélvicos son más grandes y se presentan metástasis al diagnóstico con mayor frecuencia^{162, 190, 242}. El *ES* de tipo perióstico presenta un mejor pronóstico, y esto se debe principalmente a la menor capacidad de diseminación; entre variantes histológicas tampoco hay diferencias en cuanto a la presencia de metástasis, tal como sucede con la *OS* y la *EFS*¹¹⁶. La hipoalbuminemia y una *LDH* elevada también se correlacionan con una mayor frecuencia de aparición de metástasis⁷. En cuanto a variables relacionadas con el tratamiento, los tratamientos intensivos que mejoran el pronóstico también mejoran de manera significativa la supervivencia libre de recaída, así como la respuesta histológica al tratamiento insuficiente contribuye a una mayor incidencia de metástasis^{43, 174}, tal como sucede en nuestra serie.

8.2.4. Recidiva local y metástasis a distancia

La presencia de recidiva local es un factor estrechamente asociado a la aparición de metástasis, llegando a combinarse hasta en un 100% de los casos, ya sea en

formade aparición simultánea (recaída combinada local y sistémica) o con aparición anterior de la recidiva local y posteriormente la sistémica, o viceversa; el riesgo de aparición de metástasis aumenta en aquellos casos que ya han presentado recidiva local previamente^{21, 22, 24, 26, 27, 28,29, 241, 249}. En nuestra serie sucede algo similiar que las series del *Rizzoli*, en las que la mayoría de casos con recidiva local presentan también metástasis a distancia; en nuestra serie todas las recidivas locales excepto una han asociado metástasis, ya sea sincrónica o *a posteriori*. El riesgo de aparición de metástasis en pacientes con recidiva local aumenta en 3.7 veces ($p=0.029$). Esta estrecha asociación puede explicar la peor OS en casos con recidiva local, no siendo sin embargo un factor independiente predictivo de mortalidad en el análisis multivariante. Autores como Kinsella afirman que la recidiva local aislada no presenta impacto sobre la OS¹¹⁵. Lin en su trabajo de 2007 con 64 casos intervenidos, 55 mediante LS, sí relaciona la presencia de recidiva local con peor OS (78% vs 27%, $p=0.007$), aunque esta relación no se confirma mediante análisis multivariante, con lo que no se puede descartar que esta OS se deba a la asociación de recidiva local con otras variables de mal pronóstico, como respuesta histológica a la quimioterapia o la localización¹³⁰. En la serie de Wunder, el 100% de casos con recidiva local, 6 casos, fallecieron, pero todos ellos tras la aparición de metástasis a distancia²⁴¹. En nuestro estudio la recidiva local se asocia a peor OS, pero no constituye un factor independiente de riesgo de mortalidad, aunque sí lo es de aparición de metástasis. Es decir, la presencia de recidiva local se asocia a peor supervivencia por su relación con la aparición de metástasis a distancia, no por significar un factor independiente de riesgo.

8.3. Recidiva local

8.3.1. Recidiva local en ES. Recidiva en ES intervenidos

La aparición de recidiva local a 5 años publicada en la gran mayoría de series de ES tratado mediante terapia multimodal, independientemente del manejo local, oscila aproximadamente entre el 12% y el 24%, siendo el 14-15% el porcentaje más repetido; se describen tasas de control local entre el 68% y el 94%^{21,22,23,24,25,26,27,29,44,86,90,115,138,165,169,175,212,228}. Existen trabajos con frecuencia por debajo del 7%, como los de 1998 de Aparicio *et al* (6.8%)⁸ y Bacci *et al* (6%)²⁸, así como otros que superan el 25%, llegando al 31%, como estudios realizados en el St. Jude^{9,189,190}. El tiempo de aparición oscila entre los 20 y 28 meses, siendo la mayoría de recidivas locales antes de los 5 años, principalmente en los dos primeros tras el inicio del tratamiento, aunque es posible en cualquier momento del seguimiento, incluso más allá de los 10 años^{27,29,78,115,169,222,241}. Se ha publicado casos que han recidivado localmente a los 19 años tras inicio del tratamiento⁹⁵.

La posibilidad de aparición de recidiva local es menor en pacientes pertenecientes a series exclusivas de manejo quirúrgico, así como entre los pacientes intervenidos respecto a los tratados mediante RT dentro de series generales de ES, situándose entre el 6.5% y el 12.5%, llegando a tasas de control local del 100%^{9,22,24,25,26,27,29,38,81,82,104,119,174,186,190,204,211,222,234,241}. El aumento del número de pacientes tratados quirúrgicamente en el global de las series de ES ha coincidido con la mejoría progresiva de las tasa de control local, es decir, que a medida que se intervenían más pacientes, el número de recidivas locales disminuía^{26,54,118,119}.

Diferentes estudios presentan mejores resultados a nivel local tras cirugía respecto a tratamiento con RT radical^{9, 22, 23, 25, 71, 81, 82, 104, 182, 194, 196, 204}. Los ensayos CESS/EICISS presentan una tasa de fracaso local global del 26.3% en RT radical, mientras que los intervenidos es del 7.5%; si se excluyen los pacientes del ensayo CESS-86, el cual presenta la relación control local-RT radical más desfavorable, la diferencia es 22.5 % vs 6.4%²⁰⁴. El grupo *Rizzoli* presenta un 19% de fracaso local en RT radical contra un 9.8 % en cirugía en un total de 512 pacientes con sarcoma de Ewing, 335 intervenidos y 177 tratados mediante RT radical²⁵. Tal como sucede con las supervivencias, no existe ningún trabajo que compare los resultados a nivel local entre RT radical y cirugía siendo la decisión de tratamiento aleatorizada; la decisión del tipo de tratamiento local es el fruto del criterio del equipo médico, individualizada para cada paciente y decidida de antemano^{9, 29, 34, 43, 64, 81, 90, 101, 106, 165, 175, 204}. Aquellos tumores con peores características locales, con mayor riesgo *a priori* de recidiva local, tienden a ser tratados mediante RT radical, mientras que los que presentan mejores características locales suelen ser intervenidos; esta situación explica los mejores resultados a nivel local a favor de la cirugía²⁴³. Un ejemplo es el trabajo de 1991 de Arai *et al* sobre 60 pacientes: presenta un mejor control local en tumores intervenidos, aunque estos suponían un grupo de pacientes más favorables por lo que a control local se refiere, siendo el volumen más pequeño y estando situados en localizaciones extrapélvicas^{9,81}. Es decir, que la no aleatorización del tratamiento local da lugar a sesgos de selección, y tal como sucede con las supervivencias, estos sesgos están relacionados principalmente con la localización y el tamaño tumoral^{9, 23, 34, 81, 101, 104}.

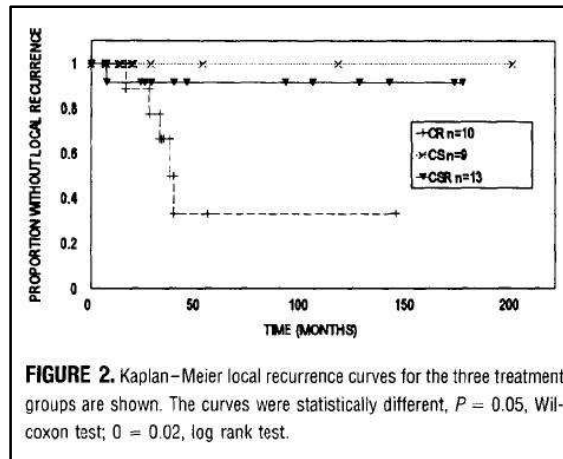


Fig. 77: curva de supervivencia para recidiva local según método Kaplan- Meier en función del tipo de tratamiento: CR, quimioterapia y radioterapia; CS, quimioterapia y cirugía; CSR, quimioterapia, cirugía y radioterapia (222).

En estudios sobre lesiones extrapélvicas o en huesos específicos de miembro superior o inferior (húmero y fémur) del grupo del *Rizzoli*, la cirugía sigue superando a la RT, aunque, a pesar de ya no existir el sesgo derivado de localizaciones desfavorables, todavía está presente el sesgo derivado del tamaño; los tumores más pequeños tendían a ser intervenidos, mientras que los de mayor volumen tendían a ser irradiados^{23, 24, 27}. Estudios de tumores en localización desfavorable como la pelvis, en los que la resección completa del tumor resulta difícil, no han demostrado diferencias en cuanto al manejo local con cirugía o con RT²⁴³.

8.3.2. Recidiva local en ES tratados mediante LS

Las cirugías *LS* implican la existencia de márgenes de resección en los tres planos espaciales, mientras que la amputación el margen sólo se establece a nivel distal, a nivel de la zona de amputación, con lo que la probabilidad de presentar márgenes intralesionales es superior en la cirugía *LS*. Esto nos puede llevar a pensar que el *LS*

supone un mayor riesgo de recidiva local respecto a la amputación. Sin embargo, la tasa de recidiva local, tanto para el sarcoma de Ewing como para el resto de sarcomas óseos, no presenta diferencias entre *LS* y amputación en diferentes estudios realizados^{1, 13,38, 59, 144, 148, 198, 203}. De hecho, el aumento en la aplicación de la técnica *LS* coincide con un descenso en la tasa de recidiva local^{41, 112, 118, 119, 152}.

No existen series exclusivas de pacientes con *ES* tratados mediante *LS*. Se considera que la tasa de recidiva local en *LS* en general, es decir, para todos los tumores sin diferenciar el diagnóstico, es del 6% aproximadamente, pudiendo llegar al 14% en series con peor pronóstico local; a pesar de hablar de *LS*, estos trabajos hacen referencia a diferentes tipos de tumores, con características histológicas diferentes que modificarán su comportamiento oncológico local, y con una presencia de *ES* escasa, de apenas el 30% en el mejor de los casos^{13, 46, 59, 65, 160, 156}, por lo que no se debe considerar una referencia para la determinación de la frecuencia de aparición de recidiva local en *ES*. A pesar de no existir series exclusivas de pacientes con *ES* tratados mediante *LS*, la elevada frecuencia de *LS* presente entre pacientes intervenidos incluidos en diferentes trabajos, superando el 90%, nos permite realizar una aproximación bastante exacta en cuanto a la probabilidad de aparición de recidiva local en *LS* se refiere. Existen escasas publicaciones dentro del *ES* que especifiquen de manera detallada los datos referentes al grupo de pacientes tratados mediante *LS*; entre estas, encontramos trabajos realizados por el grupo del *Rizzoli*, a partir de los cuales podemos conocer cifras exactas de recidiva local en pacientes con *ES* tratados con *LS*: En 1989 se publica una serie de 144 *ES* localizados, tratados quirúrgicamente 58 casos, 48 mediante *LS*; la recidiva local global es del 24%, siendo del 8% en intervenidos y del 36% en irradiados. En *LS* (aunque incluye dentro de este grupo casos

torácicos tratados mediante resección costal) se alcanza el 8% de recidiva local²⁹. En el año 2000 la serie publicada es de 359 casos con *ES* localizado, habiendo sido tratados mediante cirugía 224, 206 mediante *LS* (91% de casos intervenidos); la recidiva local en el grupo *LS* fue del 7.2%²². En 2003, se publican 91 casos con *ES* localizado en fémur, 67 de ellos intervenidos, 62 mediante *LS*. La LRFS en los intervenidos a 5 años es del 88%²⁴. La serie de 2006 suma 512 casos de *ES*, 335 intervenidos y 308 mediante *LS*. La recidiva local en el global del grupo fue del 14%, siendo del 9%-11% (asociando o no RT postoperatoria) en intervenidos y del 19% en tratados mediante RT radical; el control local en los casos intervenidos es del 88.8%²⁵. En una serie más reciente de 2009, de 55 *ES* localizados en húmero, la frecuencia de recidiva local descrita es del 14% con un tiempo medio de aparición de 22 meses. De estos casos, 38 fueron intervenidos, 36 mediante *LS*; la recidiva local en estos 38 casos fue del 10%, siendo del 11% si sólo se consideran los tratados mediante *LS*²⁷. El grupo del *Rizzoli* no es el único que publica tasas de recidiva local en *LS*. Wunder presenta una recidiva local en 64 casos tratados mediante resección *en block* del 9.3%, siendo del 8% en el global del grupo de *ES* intervenidos (74 casos). En este grupo, la media de tiempo de aparición de recidiva local es de 20 meses, muy similar a la del grupo *Rizzoli*²⁴¹. Bramer publica en 2007 una recidiva local del 8.3% en 156 casos de *ES* en extremidades intervenidos, 141 mediante *LS*³⁸. La actual serie presenta una frecuencia global de recidiva local del 14% (7 casos de 50), con una supervivencia libre de recidiva local del 82.8% a cinco años, pudiéndose considerar que dichas cifras se sitúan en el límite superior del intervalo de frecuencia de las series de *ES* intervenidos y por encima de las frecuencias de recidiva en casos tratados con *LS*. Esta serie es de un menor número de casos que las publicadas por los grandes grupos, siendo el efecto de la aparición de cada evento

mayor en el porcentaje definitivo; cada caso que recidiva local en nuestra serie supone un aumento del 2%. Otro factor a tener en cuenta en los trabajos utilizados como referencia de *LS* es el escaso o nulo número de pacientes con *ES* pélvico tratados mediante *LS*, con lo que las cifras publicadas son en gran parte en referencia a *LS* de *ES* de extremidad; en el caso de excluir a los pacientes con localización pélvica, la frecuencia de recidiva local de la actual serie es del 8.3%, con LRFS a cinco años del 90.2%. El tiempo de aparición, de 24 meses de media, es muy similar a las series publicadas por Bacci del grupo *Rizzoli* y por Wunder.

Autor	ref	año	n	LR	comentario
Bacci	29	1989	48	8%	
Wunder	241	1998	64	9,3%	
Bacci	22	2000	206	7%	
Bacci	25	2006	308	9-11%	no distingue LS y amputación
Bacci	27	2009	36	11%	ES húmero
Bramer	38	2007	141	8,3%	no distingue LS y amputación
Álvarez	actual estudio	2015	50	14% total 8% extremidades	

Tabla 29. : recidiva local en casos tratados localmente mediante *LS*. ref.: cita bibliográfica. n: casos intervenidos mediante *LS*.
LR: recidiva local. LS: salvamento de extremidad. ES: sarcoma de Ewing.

8.3.3. Factores asociados a recidiva local en *ES*

8.3.3.1. Márgenes de resección

A pesar de que el análisis multivariante de factores relacionados con la aparición de recidiva local no ha mostrado ninguna variable que suponga un factor de riesgo independiente para nuestra serie, existen diferentes variables que han asociado una

LRFS significativamente diferente, como es el caso de los márgenes de resección. Las resecciones con márgenes de seguridad mayor a 2 cm presentan una LRFS significativamente superior a las resecciones de hasta 2 cm. En el caso de analizar la LRFS por grupos de resección intralesional, amplia o marginal (tomando como línea de referencia los 2 cm entre amplia y marginal), este último grupo presenta una LRFS significativamente menor, incluso respecto al grupo de cirugía intralesional. Trasladar en centímetros el límite entre cirugía marginal y amplia resulta difícil, ya que el tamaño de la pseudocápsula es variable, no existiendo un valor fijo a partir del cual podamos afirmar con seguridad que nos encontramos ante un margen amplio. El grupo americano *Children's Oncology Group* definen sus protocolos márgenes negativos como márgenes óseos de al menos 1 cm, con un intervalo de 2 a 5 cm de margen recomendado, es decir, partir del cual se considera una cirugía amplia. En el tejido blando, se requiere al menos 5mm en la grasa o músculo, con 2mm a través de los planos fasciales, atravesando el margen a través de tejido no inflamatorio³⁴. La localización y edad del paciente también afectan el valor en centímetros de un margen considerado como correcto: a nivel diafisario, márgenes de entre 3 y 5 cm se consideran óptimos, permitiéndose cierta flexibilidad cuanto a la decisión que adopte el cirujano, mientras que a nivel metafisario, en niños, la fisis actúa como barrera natural, limitando la progresión tumoral, por lo que se aceptan márgenes inferiores si el tumor no se halla a menos de 1 cm de ésta¹⁵¹. En tumores tratados mediante cirugía, ya sea *LS* o amputación/*rotationplasty*, los márgenes de resección obtenidos son el principal factor predictivo de recidiva local^{1,25,34,106}. Los resultados en cuanto a control local son superiores en aquellos casos en los que el margen es adecuado, amplio o radical, respecto a resecciones marginales o intralesionales, es decir, con márgenes no

adecuados. La consecución de unos márgenes correctos implica una reducción del riesgo de aparición de recidiva local, con incidencias acumuladas del 6% al 7.6% en resecciones con márgenes adecuados y del 13.6% al 19% en no adecuados según resultados del grupo *Rizzoli*; este grupo considera “margen adecuado” al conseguido mediante resecciones radicales o amplias, y “margen inadecuado” a las resecciones intralesionales o marginales^{22,25,26}. Estudios *CESS/EICISS* sobre 1058 casos, 546 intervenidos, presentan diferencias en frecuencia de recidiva local de 5.9% en resección amplia y 21.5% en resección intralesional²⁰⁴. Wunder describe, en *LS* (n=64), tasas de recidiva local del 7% en caso de presentar márgenes libres de tumor y del 30% en caso de afectación de márgenes²⁴¹.

8.3.3.2. Respuesta histológica al tratamiento quimioterápico

La respuesta histológica a la quimioterapia es otro factor influyente sobre la aparición de recidiva local, a pesar que en nuestro estudio las diferencias no han resultado significativas. Según la bibliografía consultada, una necrosis tumoral igual o superior al 90% asocia una incidencia de recidiva local aproximada del 5%-6%, con un control local a 5 años del 86%-91%, mientras que en casos con respuesta no favorable, la incidencia aumenta hasta el 17% y el control local disminuye hasta el 51% a 5 años^{25,130, 204, 241}. En 55 casos de *ES* tratados mediante cirugía no demolitiva, Lin *et al* presenta una LRFS a 5 años del 86% en casos con respuesta favorable (grados III y IV de Wunder) y del 51% en respuesta desfavorable (p=0.01); en el grupo de respuesta favorable, la respuesta tipo III (necrosis tumoral del 90% al 99%) presentaban una LRFS del 75% y los tipo IV (necrosis tumoral del 100%) del 91% (p=0.02). El análisis multivariante mostraba a la respuesta histológica como predictor independiente de

aparición de recidiva ($p=0.007$), con mayor potencia si se diferenciaba entre tres grupos de respuesta (I-II vs II vs IV) que entre dos (I-II vs III-IV)¹³⁰. En el caso de asociar la obtención o no de unos márgenes de resección correctos, estas diferencias son todavía superiores: Bacci presenta una recidiva local de 6% en caso de respuesta favorable y del 17% en respuesta desfavorable. Si se añaden los márgenes, la frecuencia es del 5% en márgenes adecuados con respuesta aceptable, del 13% márgenes inadecuados con respuesta aceptable, del 14% en márgenes aceptables y respuesta desfavorable y del 22% en caso de márgenes inadecuados y respuesta desfavorable. El autor sugiere que el principal factor predictivo de recidiva local son los márgenes, seguido de la respuesta histológica²⁵. Wunder presenta una recidiva local del 5% en resecciones con márgenes libres y buena respuesta histológica, pasando al 10% en caso de escasa respuesta²⁴¹.

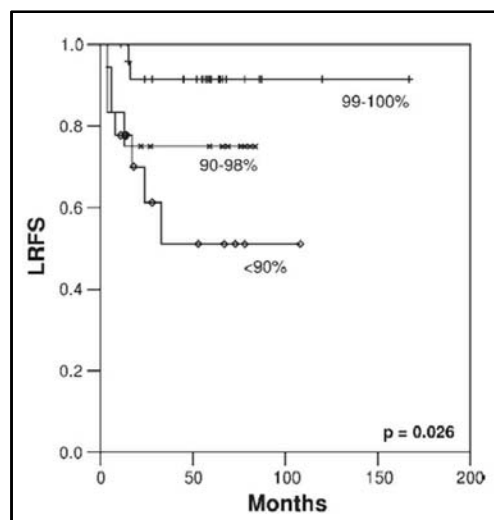


Fig 78: curva de supervivencia libre de recidiva local según método Kaplan- Meier en función de la respuesta al tratamiento quimioterápico previo a cirugía expresado en porcentaje de necrosis tumoral obtenida(130).

8.3.3.3. Radioterapia postoperatoria. Relación con márgenes y respuesta histológica

Estudios europeos presentan un control local similar entre tumores irradiados y tumores resecados con márgenes positivos a los que se asocia RT adyuvante. Aquellos tumores con márgenes positivos no irradiados presentan peor control que los tratados con RT aislada. Es decir, el éxito en el control local en tumores con resección incompleta o con márgenes cortos lo determina la asociación de RT posterior a la cirugía^{25, 106, 204}. Los resultados de estos estudios no nos permiten afirmar que a cirugía supere en control local a la RT de manera global, sólo se puede afirmar que la cirugía supera a la RT en tumores de localización periférica y pequeño tamaño, es decir, tumores con gran posibilidad de ser resecados en su totalidad y con margen amplio de seguridad^{23, 25, 27, 81, 204}. Por lo tanto, el manejo quirúrgico es superior a la RT radical siempre y cuando se pueda conseguir una resección amplia, es decir, que el tratamiento quirúrgico se recomienda por delante de RT si una exéresis con márgenes amplia es posible; en el caso de no ser posible unos márgenes adecuados, el tratamiento local recomendado inicialmente es la RT radical^{21,25,26,27,28,34,64,106,108,119,196,204}.

La utilización de RT postoperatoria influye sobre el riesgo de aparición de recidiva local. En caso de afectación de márgenes o cirugía marginal (es decir, márgenes no adecuados), la utilización de RT postoperatoria reduce la posibilidad de recidiva local, de la misma manera que en caso de cirugía marginal asociada a mala respuesta al tratamiento previo QT. La asociación de RT en resecciones amplias de tumores con mala respuesta histológica ha mejorado las tasas de recidiva local en ensayos CESS/ EICESS²⁰⁴. Si la cirugía presenta afectación de márgenes, la asociación de

RT permitirá alcanzar tasas de control local similar a las de manejo con RT radical^{9,23,34,106,120,204,241}.

En el actual estudio, el grupo de cirugía marginal, considerando 2 cm como referencia límite, presenta peor LRFS que el grupo de cirugía intralesional. En caso de exéresis con márgenes libres de tumor visible, pero cortos, existe la posibilidad de presentar implantes microscópicos no detectables inicialmente en territorio considerado como sano, siendo considerados, junto a los márgenes positivos o afectados por tumor, como márgenes inadecuados; en estos casos también se recomienda la utilización de RT adyuvante^{9, 22, 24, 26, 27, 28, 44, 70, 86, 106, 175, 194, 204, 234, 241}. En el actual estudio, mientras que todos los casos en los que se realizó resección intralesional recibieron RT postoperatoria, sólo el 68.8% de los casos con cirugía marginal la recibió. Si analizamos la influencia de la RT postoperatoria dentro del grupo de cirugía marginal, la LRFS a 5 años es del 25% en pacientes no irradiados tras la cirugía y del 71.6% en los irradiados ($p=0.079$). Esto nos lleva a sugerir que la posible causa de la peor LRFS en el grupo de cirugía marginal se pueda explicar por no haber sido irradiado en su totalidad; la posibilidad de microimplantes o presencia células malignas no detectadas en el estudio histológico de los márgenes convierte una resección marginal en intralesional, lo que sumado al hecho de no haber recibido RT tras la cirugía, desembocará en la más que probable aparición de recidiva local.

8.3.3.4. Dosis de irradiación

La dosis de RT utilizada también supone un factor asociado a recidiva local^{9,44,81,190}. La utilización de bajas dosis de RT resulta inefectiva en cuanto a control local, no suponiendo ventajas respecto a no irradiar^{9, 26, 44, 81, 119, 190}. Históricamente la

utilización de dosis menores a 40 Gy se asociaba a una alta tasa de recidiva⁴⁴. La asociación de RT a cirugía se ha demostrado beneficiosa en cuanto a control local^{29,81,119,241}. Sin embargo, la RT presenta un mayor número de complicaciones locales, por lo que algunos autores han asociado bajas dosis de Gy con la intención de mantener el efecto beneficioso de la RT y mejorar la tasa de recidiva, minimizando los efectos nocivos de la irradiación. A pesar del efecto beneficioso de la RT a bajas dosis, las complicaciones siguen estando presentes^{9,81,34}. En los setenta y principios de los ochenta, los grandes grupos de estudio han utilizado dosis de 30 a 36 Gy en circunstancias concretas: el grupo del *St. Jude Children's Research Hospital* en casos con restos tumorales microscópicos, resección incompleta o RT radical con buena respuesta histológica, o casos de tamaño inferior a 8 cm^{9,101,189,190}; el ensayo CESS-81 en casos intervenidos con afectación de márgenes^{64,204}; el grupo del *Rizzoli* como complemento en resecciones amplias²⁹. Ensayos de los años ochenta y noventa han demostrado que dosis inferiores a 40 Gy resultan subóptimas, no mejorando control local. Dosis entre 40 y 60 Gy sí se ha demostrado como activas frente al sarcoma de Ewing, aunque no se ha determinado la relación dosis respuesta en este rango^{44,71,119,190}. Este hecho ha significado una evolución hacia dosis mayores, con un mejor control local asociado^{44,64,189}. Así, en los grupos antes mencionados, la tendencia ha sido la de utilizar dosis mayores, con un mínimo de 44-45 Gy en los casos más benignos que precisen RT.

La tendencia actual en cuanto a dosis absorbida final es de 45 a 60 Gy, en función de diferentes factores, como la modalidad de RT utilizada (radical, adyuvante, preoperatoria), respuesta histológica al tratamiento y los márgenes de resección conseguidos en caso de cirugía³⁴. En caso de RT radical las recomendaciones de las

guías ESMO indican utilizar de 50 a 60 Gy⁷⁰. En Estados Unidos, centros como el *St. Jude*, a pesar de utilizar bajas dosis en el pasado, la tendencia más reciente es la de administrar 55.8 Gy^{9,189,190}. El grupo americano *POG-CCG* también utiliza dosis de 55.8Gy, mientras que en la Universidad de Florida a dosis final en RT radical es de 55.2 Gy^{36,86,90,103}. En Europa, en el ensayo CESS-86 se utilizó dosis de 60 Gy, y en el EICESS-92 de

Radiotherapy dose (Gy)	Relative risk of local failure (95% CI)	
	M0 patients	All patients
None	1.0	1.0
< 40	0.48 (0.1, 2.21)	0.91 (0.28, 2.89)
40-49	0.21 (0.06, 0.87)	0.29 (0.09, 0.93)
50-59	0.21 (0.06, 0.85)	0.31 (0.10, 0.94)
60-69	0.18 (0.09, 0.87)	0.29 (0.06, 0.85)
	<i>p</i> = 0.04	<i>p</i> = 0.005

Fig. 79: riesgo de recidiva local según dosis RT recibida (44)

54.4Gy^{64,175,204,212,213}. En Italia oscila entre 55 y 60.8Gy^{22,25,26,27,28,194}. En Reino Unido, la dosis habitual es de 60 Gy⁴⁴. En el caso de la RT preoperatoria, la dosis administrada variará en función del objetivo de margen quirúrgico establecido: si se prevé conseguir un margen amplio o adecuado, se administran dosis de 44 Gy; si se prevé conseguir una resección con márgenes inadecuados, se irradia hasta conseguir una dosis de 54 Gy^{106, 204}. La dosis de RT postoperatoria dependerá de la amplitud de márgenes obtenidos y de la respuesta histológica. Si tras la resección existen restos macroscópicos de tumor y/o márgenes afectados, desde el punto de vista radioterapéutico, y en cuanto a dosis, será considerado como tumor no resecado tributario de dosis de RT radical. En ese caso, las dosis recomendadas por la *ESMO* son de 50 a 60 Gy⁷⁰, cifras en las que se mueven las dosis de RT postoperatoria con márgenes inadecuados en el grupo del *Rizzoli*^{21,22,25,26,28}. En los protocolos EICESS-92 y del grupo de Cooperación italiano SE91-CNR se administran 54.4 Gy y 60.8 Gy respectivamente a tumores tratados mediante cirugía con márgenes positivos^{175,194,204}. Los grupos americanos del *St. Jude* y el *POG-CCG* utilizan dosis postoperatorias de 55.8

Gy en resecciones con márgenes afectados^{86,189,190}. En el caso de cirugía marginal, la dosis será diferente que en caso de cirugía intralesional. El grupo del *St. Jude* utiliza 45 Gy en casos con restos^{189,190}. En el ensayo CESS-86 se irradió hasta conseguir una dosis absorbida final de 44.8 Gy en resección con márgenes amplios o márgenes libres de tumor, pero estrechos^{64,204}. En el grupo del *Rizzoli* y el grupo de cooperación italiano, la dosis utilizada en cirugía marginal es menor que en la RT radical o postoperatoria con márgenes afectados, oscilando entre 40 y 44.8Gy^{22,24,25,26}. En los ensayos intergrupales europeos y americanos, la dosis en RT postoperatoria no sólo depende del margen obtenido, sino también dependerá de la respuesta histológica a la quimioterapia previa, siendo la misma dosis que la RT radical si la respuesta no es satisfactoria: en el EICESS-92 se administra 54.4 Gy si no hay buena respuesta y 44.8 Gy si hay buena respuesta^{175,204}; en el protocolo INT-0154 del *POG-CCG* se administra, en el caso de que el margen de resección respecto a límite tumoral sea negativo pero menor a 1 cm, 50.4 Gy si la respuesta es satisfactoria, o 55.8 Gy si no lo es⁸⁶. En caso de márgenes amplios, el mejor control local que implica la utilización de RT postoperatoria puede justificar su utilización, siempre recordando que también supondrá más complicaciones por la irradiación. El grupo del *Rizzoli* utiliza 44.8 Gy si la reconstrucción lo permite²¹⁻²⁸. El grupo centroeuropeo utiliza RT postoperatoria tras resecciones amplias si la respuesta no ha sido correcta: 44.8 Gy. Si ha habido buena respuesta, no se irradia si ha habido resección amplia^{175,204}.

8.3.3.5. Tamaño y localización

Tumores de mayor tamaño presentan peores resultados en cuanto a control local, pasando de un 90% en tumores de menos de 150 ml de volumen al 74% en

tumores de volumen superior^{24,25}. En el caso de ser irradiados, con o sin cirugía, la asociación de tumor de gran tamaño y dosis bajas de RT da lugar a una incidencia de recidiva local de más del doble que la que presentarían tumores de menor tamaño irradiados a altas dosis¹⁹⁰. Un mayor tamaño está relacionado con una peor consecución de cirugía amplia; esta relación entre márgenes y tamaño tumoral puede explicar el motivo del peor control local en tumores de gran tamaño²³⁴.

La localización axial, especialmente la pelvis, también se asocian a recidiva local; la incidencia acumulada de recidiva local en pelvis alcanza el 18%-21% en los ensayos con un gran volumen de pacientes, siendo la tasa en extremidades del 6.5%-11%^{25,90,130,174,243}. Se han descrito tasas en *ES* pélvicos tratados mediante resección y RT adyuvante del 40%²⁹. Los tumores en pelvis suelen presentar dos características relacionadas con el control local ya descritas anteriormente: se trata de tumores de mayor tamaño y son más difícil de resecar en su totalidad, es decir, de conseguir una resección con márgenes adecuados^{25,162,234,242,243}. A pesar del progreso en cuanto a obtención de márgenes adecuados, existen localizaciones de difícil acceso quirúrgico en las que conseguir márgenes amplios todavía supone un reto para el cirujano. Se trata de localizaciones centrales, próximas al tronco o en el eje axial, siendo la pelvis la región con mayor dificultad^{12,75,162,234}. Bacci et al describe una frecuencia de recidiva local en extremidades del 6.5%-8%, mientras que en localizaciones centrales era del 15%-18%; sin embargo, mientras que la consecución de márgenes adecuados en extremidades era del 88 %, en localizaciones centrales era sólo del 35.5% ($p > 0.0001$)²⁵. Otras regiones descritas como de difícil resección completa son la región proximal del fémur y la columna vertebral. En estas zonas, incluyendo pelvis, el manejo con RT radical es más frecuente que en otras regiones por esta causa^{21, 22,56, 71,182, 234}.

En caso de que exista la duda de la obtención de unos márgenes correctos, el uso de la RT preoperatoria puede facilitar la resección^{139,162,204}. Otros factores a tener en cuenta en el abordaje de estas localizaciones son el tamaño, (suelen ser mayores) así como la biopsia previa, cuya cicatriz debe ser englobada en la cirugía por el riesgo de contaminación de células tumorales, lo que puede comprometer el abordaje quirúrgico y la posibilidad de resección amplia^{54,71,143,148,151}. En nuestra serie, la localización axial, especialmente la pelvis, presenta peor control local, aunque no presenta significación estadística en el análisis multivariante. La obtención de márgenes amplios es significativamente inferior en la pelvis que en otras localizaciones, es decir, que la probabilidad de contaminación de márgenes es superior, aumentando la posibilidad de recidiva local.

8.3.3.6. Edad

La edad es otro factor que ha afectado a la LRFS de la actual serie. Tal como sucedía con la OS y la EFS, el grupo de edades comprendidas entre 12 y 17 años presenta peor LRFS. Bacci en 2006 también hayó asociación entre la edad y la aparición de recidiva local, siendo peor en pacientes mayores de 14 años²⁵, aunque hay que recordar que en los grupos de mayor edad, la presencia de pacientes de más de 20 años es escasa, por lo que estos grupos están constituidos mayoritariamente por adolescentes. El aumento de la secreción de IGF-1 en la adolescencia, pudiendo favorecer el desarrollo y progresión de las células tumorales, puede jugar un papel protagonista en la probabilidad de aparición de recidiva local en estos pacientes.

8.3.3.7. Otros factores

Otros factores asociados a recidiva local son la elevación de la LDH sérica o la aparición de fiebre al diagnóstico^{24,25}. Factores relacionados con la supervivencia también se han asociado a una tasa de recidiva local menor, como la enfermedad localizada al diagnóstico, la introducción de ifosfamida y etopósido o épocas de tratamiento posterior a los años ochenta^{90,130,190}. Tal como sucede con el estudio de la OS, la presencia de fractura patológica no supone un factor de riesgo añadido para recidiva local en tumores intervenidos^{38,65,241}.

8.4. Fracaso mecánico

8.4.1. Morbilidad en *LS* vs amputación

La cirugía *LS* ofrece una mejor funcionalidad que la amputación, sin mayor mortalidad ni recidiva local. Sin embargo, la morbilidad resultante de la técnica de resección y posterior reconstrucción resulta más frecuente que en la amputación^{1,167}. A pesar del desarrollo y la evolución técnica, la presencia de complicaciones tras una cirugía *LS* todavía resulta elevada, muy superior a la amputación^{84,151,173,245,159}. La presencia de complicaciones locales tras cirugía *LS* es tres veces superior respecto a amputación, cuatro si la técnica de reconstrucción es mediante artroplastia de rodilla tumoral¹⁸⁸. A pesar de presentar una mayor morbilidad, el *LS* se acepta emocionalmente mejor de manera inicial, no habiendo diferencias en estado psicológico posterior en estos pacientes respecto a los amputados^{66,112}. Este hecho, sumado a la irreversibilidad de la amputación (“una cirugía *LS* se puede reconvertir a amputación, pero una amputación no se puede reconvertir en *LS*”, San Julián 2003) provoca que la primera opción elegida por el paciente sea la cirugía *LS* por delante de la amputación^{151,198}. La decisión final entre cirugía *LS* y amputación debe consensuarse entre el paciente, familiares (debemos recordar que suele tratarse de casos infantiles) y equipo médico, debiéndose tener en cuenta los datos a favor y en contra para cada opción, así como la experiencia y preparación del equipo médico responsable^{1, 20, 59, 198}. Hoy en día, hasta el 96% de los casos pueden ser tratados mediante cirugía *LS* en el contexto de terapia multidisciplinar, aunque la tendencia a la amputación es mayor en equipos formados por cirujanos noveles⁵⁹.

8.4.2. Frecuencia de fracaso mecánico en *LS*

La realización de técnicas quirúrgicas *LS* conlleva la presencia en mayor o menor medida de complicaciones de tipo mecánico en algún momento de la evolución, ya sean fenómenos previsibles (rigidez, disimetrías, desgaste de componentes protésicos) como no previstos (fracturas, luxaciones protésicas, etc.); es decir, el *LS* implica la aparición de morbilidad^{1,4}. La generalización y aumento progresivo del uso de estas técnicas supone un aumento cuantitativo de eventos adversos de tipo mecánico, a lo cual contribuye el aumento de supervivencia global de estos pacientes; el paciente presenta una supervivencia superior a la supervivencia del implante o técnica *LS* aplicada^{20,152}. A pesar de los avances en el perfeccionamiento de las diferentes técnicas de *LS*, la frecuencia de complicaciones locales no oncológicas sigue siendo elevado a largo plazo, superando el 60% a 10 años en las peores series, con supervivencias de implante o técnica de reconstrucción del 10% al 42%^{17, 37, 84, 112, 113}. Grimer describe hasta un 82% de complicaciones locales a 10 años tras resección de sarcomas en tibia proximal y reconstrucción con artroplastia total de rodilla tumoral⁹¹. Alman publica un 77% de complicaciones en *LS* mediante aloinjerto estructural, sin incluir discrepancia de miembro⁴.

No existen estudios que analicen el resultado y las complicaciones de *LS* de manera exclusiva en tumores diagnosticados como *ES*. Existen series de estudio de técnicas *LS* compuestas por osteosarcomas y *ES*, tumores comparten una característica común que es el uso de terapias coadyuvantes como la quimioterapia y la radioterapia. El uso de tratamientos coadyuvantes puede influir sobre el resultado y las complicaciones locales de manera significativa, especialmente en reconstrucciones

mediante aloinjertos^{46, 172}. Estudios en reconstrucciones protésicas sobre diferentes tipos tumorales demuestran una mayor supervivencia del implante en condrosarcomas respecto a osteosarcomas y *ES*. Tanto los osteosarcomas como los *ES* incluyen terapias coadyuvantes en su tratamiento, a diferencia de los condrosarcomas⁸⁴.

Se han realizado diferentes estudios que analizan de manera conjunta diferentes técnicas de *LS* en una misma serie, como en el presente estudio, aunque con varios diagnósticos histológicos. Se trata de estudios con pacientes de características similares en cuanto a edad, utilización de técnicas adyuvantes y diagnóstico tumoral, con una considerable proporción de pacientes con *ES*. Son series heterogéneas en cuanto a las técnicas *LS* utilizadas y tipo específico de complicación presente^{20,46,113,188,198}. Cara y Cañadell publican en 1994 un estudio con 47 casos de sarcomas tratados mediante técnicas *LS*, con una edad media de 11.6 años (rango 4-15 años). 33 casos eran osteosarcomas y 14 *ES*. Todos los casos fueron tratados mediante quimioterapia perioperatoria. Entre las técnicas de reconstrucción utilizadas encontramos 19 aloinjertos estructurales (15 intercalares y 4 osteoarticulares), 6 autoinjertos intercalares y 20 prótesis tumorales (8 en sistema *composite*, 7 asociadas a soporte no biológico y 5 sin sistema de soporte asociado). En 2 casos no fue preciso realizar reconstrucción tras la resección tumoral. El porcentaje de fracaso mecánico fue del 17%. En los casos diagnosticados de *ES* fue del 21%⁴⁶. Babyn *et al* publican 24 casos con complicación local en un total de 37 casos tratados mediante *LS* (2 osteosarcomas y 9 *ES*). En 10 casos hubo más de una complicación. En la reconstrucción se utilizó aloinjerto en 27 casos, prótesis sistema *composite* en 7 casos y autoinjerto en 3 casos. Se incluyen 6 casos tratados mediante plastia de rotación tipo Van Nes. En el global de la serie, el fracaso de la técnica supondría un 64%, sin

embargo se incluyen 6 infecciones y 7 casos con disimetría de miembro²⁰. San-Julián *et al* analizan los resultados en 40 casos, 21 *ES* y 19 osteosarcomas, con edad menor a 10 años. Un caso fue amputado y en 3 se realizó RT radical (los 4 casos eran *ES*). El resto de los casos fueron tratados mediante quimioterapia y/o radioterapia asociada a cirugía *LS*: 17 aloinjertos intercalares, 5 aloinjertos osteoarticulares, 7 prótesis, 5 resecciones sin reconstrucción (todas en *ES*), 1 artrodesis y 1 caso tratado mediante autoinjerto. En 11 casos hubo fracaso mecánico, que supone un 27.5% del total. Si sólo consideramos los casos intervenidos el porcentaje aumenta al 30%. Si sólo consideramos los casos reconstruidos, el fracaso mecánico asciende al 35.5%. En *ES* hubo un total de 5 casos con complicación mecánica, que supone un 23.8% en el total de *ES* y un 29.4% en intervenidos. El fracaso mecánico entre *ES* tratados mediante *LS* y reconstrucción fue del 41.6%¹⁹⁸. Un estudio de Países Bajo del año 2000 revisa 77 casos entre los que se encuentran 12 *ES*. En 54 casos se realizó inicialmente cirugía *LS*. De estos 54 casos, 7 eran *ES* (uno de ellos se trató mediante *rotationplasty*, siendo considerada por el autor técnica *LS*). En 21 de los 54 casos tratados mediante *LS* hubo alguna complicación mecánica (38.8%). En 2 de los casos de *ES* tratados mediante *LS* hubo fracaso mecánico (28.5% si se considera el caso tratado mediante *rotationplasty*, 33.3% si sólo se consideran los 6 casos tratados mediante resección *en block*)¹⁸⁸. Kepler *et al* presenta un estudio sobre 55 casos menores de 10 años de edad, 19 de ellos *ES*. Cuatro casos fueron amputados y en 7 se realizó *rotationplasty*. En 44 casos se realizaron técnicas *LS*: 34 prótesis tumorales, 6 aloinjertos, un autoinjerto y en 3 casos no fue preciso realizar reconstrucción. Hubo 22 casos que sufrieron evento mecánico, lo que supone un 41% del total del grupo. Si lo limitamos a los casos tratados mediante *LS*, la frecuencia de fracaso mecánico fue del 50%¹¹³.

En la presente serie, 10 casos han sufrido algún evento local considerado como fracaso mecánico, lo que supone un 20% en el global del grupo y un 26.3% entre los casos reconstruidos. En 14 casos se utilizó prótesis tumoral para la reconstrucción (11 mediante sistema *composite*), en 3 aloinjerto osteoarticular y en 21 aloinjerto intercalar. El número de pacientes de la actual serie supera al de *ES* tratados mediante *LS* de los estudios antes citados. A diferencia de los estudios del grupo de la Universidad de Navarra^{46,198} y la Universidad de Viena¹¹³, esta serie presenta casos con edad superior a los 15 años, tal como sucede en el estudio de Renard *et al*, donde la edad media del grupo *LS* es de 33 años, siendo en el grupo *ES* tratado mediante *LS* de 19 años¹⁸⁸.

Autor	ref	año	n	ES	FM/FM en ES	comentario
Cara	46	1994	47	14	17%/21%	2 casos no reconstruidos
Renard	188	2000	54	7	38.8/28.5%	1 <i>rotationplasty</i>
San-Julián	198	2003	36	17	30%/29.4%	5 casos no reconstruidos
Kepler	113	2003	44	19	41%	FM no específico en ES LS
Álvarez	actual estudio	2015	50	50	20%	38 casos reconstruidos

Tabla. 30: fracaso mecánico en tumores óseos tratados localmente mediante *LS*. ref.: cita bibliográfica. n: casos intervenidos mediante *LS*. ES: sarcoma de Ewing intervenidos mediante *LS*. FM: fracaso mecánico. LS: salvamento de extremidad.

8.4.3. Complicaciones mecánicas comunes a diferentes técnicas

Los eventos que suponen el fracaso mecánico de la técnica *LS* son numerosos y presentan una gran variedad. Es común en las series de tratamiento *LS* con diferentes técnicas de reconstrucción la presencia entre sus complicaciones de fracturas, retrasos de unión, desmontajes de implantes, roturas de elementos de fijación, luxaciones,

entre otras^{20, 113, 151, 173, 188, 198}. En la actual serie se han descrito diferentes modalidades de fracaso mecánico como fracturas, retraso de unión, luxación y lesiones tendinosas periprotésicas. El tipo de complicación mecánica en *LS* y el modo de aparición dependerá del tipo de reconstrucción empleada. Así, ciertas complicaciones son específicas aunque no exclusivas de determinadas técnicas, como lo puede ser el aflojamiento en los sistemas protésicos o las pseudoartrosis/retraso de unión en los aloinjertos. Existe, sin embargo, complicaciones comunes en todas las técnicas de *LS*. Su presencia es posible en cualquier tipo de reconstrucción, y pueden clasificarse en función de su relación con la edad del paciente. Se tratan de complicaciones dependientes de la edad aquellas que se producen por daño o pérdida de fisis de crecimiento y que sólo son posibles en pacientes en desarrollo, como la disimetría o las deformidades angulares. Son complicaciones no dependientes de edad las fracturas o la rigidez articular¹⁷³.

8.4.3.1. Complicaciones no dependientes de edad: fracturas

La aparición de fractura es una complicación mecánica típica en reconstrucciones mediante aloinjertos estructurales, aunque no exclusiva, pudiendo presentarse en otras técnicas de reconstrucción *LS* como los sistemas de endoprótesis en forma de fracturas periprotésicas^{91, 112, 113}. Suelen suceder en los 4 primeros años, siendo más frecuentes el primer y segundo año post-cirugía^{20,151}. La frecuencia de aparición de fracturas en *LS* es variable y es superior en aquellas series en las que la técnica de reconstrucción predominante son los aloinjertos. En el estudio anteriormente comentado de Babyn *et al*, con 27 aloinjertos y 7 prótesis, se publica hasta un 43% de fracturas en el global de la serie⁹. Estudios en los con mayor proporción de las

reconstrucciones protésicas la frecuencia es menor. En el estudio de Kepler *et al* del 2003, con 34 reconstrucciones protésicas y 6 mediante aloinjerto estructural, sólo el 9% de los pacientes sufrieron un evento mecánico en forma de fractura¹¹³. En la actual serie se han descrito 3 fracturas, todas en aloinjertos, lo que supone un 6% en el total de la serie y un 7.9% en el grupo de casos con reconstrucción post-resección. En 14 casos se realizó reconstrucción mediante prótesis y en 24 mediante aloinjerto estructural.

La aparición de fracturas es una de las posibles complicaciones ante la que nos podemos encontrar tras cirugía *LS* en *ES*, aunque no es exclusiva de pacientes intervenidos. La presencia de fractura patológica en *ES* está ampliamente descrita entre pacientes irradiados. La frecuencia de fractura patológica en *ES* tratados localmente mediante RT radical es del 8% al 19%, según series^{27, 29, 78, 80, 233, 241}. Aproximadamente un 30%-40% suceden al diagnóstico del *ES*, como fenómeno de debut, sucediendo el resto una vez diagnosticado, ya sea antes del manejo local (RT o quirúrgico) o después de iniciar la RT local; en este último caso, la media de aparición es de unos dos años, aunque pueden suceder años después del tratamiento, habiendo descritos casos a los 19 años^{29, 78, 80, 233}. Se denominan de aparición precoz aquellas que suceden al diagnóstico, antes del inicio de la RT o durante esta; en la etiopatogenia, la osteolisis tumoral sobre corticales en aquellas que aparecen al diagnóstico juega un papel determinante, a lo que se suma la fragilidad secundaria a la punción o exéresis en la zona de biopsia en aquellas que se producen tras esta. Aquellas que aparecen tras finalizar el tratamiento RT se denominan tardías; en este tipo, a los dos factores previos de las fracturas precoces, se suma el efecto de la RT, así como la posibilidad de recidiva o aparición de segunda neoplasia. En aquellos casos precoces en los que se ha

empezado a irradiar, la RT también es considerada como agente etiológico^{56, 80, 233, 234}. La asociación a la RT es dosis-dependiente, así como existe menor riesgo en caso de recibir dosis hiperfraccionada^{36, 234}. El hueso con mayor riesgo de fractura patológica es el fémur, especialmente a nivel proximal, donde se han descrito tasas del 50% al 75%; estudios en esta región ha determinado hasta un 79% de fractura en casos no intervenidos, llegando al 92% si sólo se consideran los casos que sobrevivieron^{29,38,56,78,215,233}. Del 60% al 75% de las fracturas patológicas en fémur proximal tratadas conservadoramente evolucionan a no unión, por lo que se recomienda su manejo quirúrgico^{56,80}. A pesar que la región proximal presenta mayor riesgo de fractura que la distal en todos los huesos largos, las cifras a nivel de fémur distal pueden ser igualmente altas, llegando al 43%. Otro hueso afectado considerablemente es el húmero, con un 37.5% en casos irradiados^{38, 215, 233, 234}.

8.4.3.2. Complicaciones dependientes de edad: disimetrías

El sarcoma de Ewing es un tumor propio de niños y adolescentes, en los que un factor crítico dificulta las técnicas de reconstrucción y se trata de la presencia de un esqueleto inmaduro, con fisis abiertas y potencial de crecimiento. La resección de fisis alterará la longitud final del miembro en edad adulta, lo que se debe considerar a la hora de plantear el tipo de reconstrucción. A menor edad, mayor será la disimetría, y la repercusión es mayor en extremidad inferior que en superior^{4,151,173,198}. La presencia de disimetría con repercusión funcional sucede de con mayor frecuencia en pacientes menores de 8 años¹⁵¹. La fisis distal del fémur supone el 70% del potencial de crecimiento de todo el fémur, y la fisis proximal de la tibia el 57% del total de la tibia, por lo que las fisis de la región de la rodilla significan el 60% de crecimiento

longitudinal del miembro inferior. Una resección de ambas en un niño de diez años supondría una disimetría final de unos 10 cm, y en un niño de ocho años de 15 cm²²⁹. Una manera de calcular la disimetría prevista de antemano es mediante el método aritmético o de Menelaus que se basa en la presunción de crecimiento anual de 0.9 cm en fisis distal de fémur y 0.6 cm en tibia proximal. No se trata de una técnica exacta, ya que hasta en el 24% de los casos planificados el resultado final de longitud de miembro sobrepasa la longitud prevista, aunque no suele ser más de 1 cm¹⁶⁷. No sólo la cirugía afectará las fisis, también los tratamientos adyuvantes pueden contribuir al retraso del crecimiento y a la generación de una disimetría que repercuta funcionalmente, aunque su efecto es escaso comparado con el de la resección fisaria^{4,33,46,229}. Disimetrías establecidas de hasta 2- 3 cm se consideran aceptables, no siendo necesario realizar ningún acto dirigido a mantener la eumetría. La frecuencia de aparición es variable según los estudios, y mientras que las fracturas son más frecuentes en aloinjertos, la disimetría es más frecuente en endoprótesis, opción reconstructiva más utilizada en resecciones epifisarias y/o metafisarias, es decir, en resecciones de la región de la fisis de crecimiento. Babyn publica en su serie de 37 pacientes tratados con técnicas *LS*, 34 prótesis, 7 casos con disimetría que provocan repercusión funcional²⁰. Muscolo *et al* presentan un estudio con 22 pacientes menores de 10 años, 5 de ellos con *ES*, tratados mediante aloinjertos estructurales, 13 intercalares y 9 osteoarticulares, tras resección tumoral. La disimetría media fue de 2 cm, con un rango de 1cm a 6 cm¹⁵⁷. En la actual serie no se han descrito disimetrías mayores de 2 cm como complicación mecánica aislada. El motivo principal se encuentra en las características de edad del grupo de pacientes y en el tipo de resección practicada. La mayoría de pacientes son adultos, con lo que el potencial de crecimiento es prácticamente nulo. Los pacientes en

edad adolescente no han requerido resección de regiones fisarias, excepto en 2 pacientes con 17 años de edad en los que el potencial de crecimiento es mínimo, por lo que la afectación ha sido escasa, prácticamente sólo la experimentada por el efecto de las terapias coadyuvantes, con escasa repercusión final. En cuanto al grupo con mayor probabilidad de experimentar disimetría con repercusión funcional, los niños menores de 12 años, en el actual estudio sólo 2 requirieron resección de las fisis de crecimiento. Estos casos fueron reconstruidos mediante aloinjerto osteoarticular. Ambos casos presentaron fracturas de aloinjerto durante la evolución, con necesidad de diferentes cirugías posteriores para el manejo de la complicación mecánica. En estos casos sí ha habido disimetría, pero no aislada sino en el contexto de la complicación previa, la fractura del aloinjerto, por lo que no ha sido considerada como un evento mecánico en sí mismo.

En el caso de que se prevea una mínima discrepancia de longitud de miembro, que suele ser en adolescentes menores de 17 años en la fase final de crecimiento, se puede planificar una reconstrucción extra de hasta 3 cm, de manera que una vez finalizado el crecimiento las extremidades sean eumétricas. A partir de 3 cm de disimetría establecida, será necesario realizar cirugías destinadas a compensar la diferencia de longitud de miembro, como las epifisiodesis contralaterales o los alargamientos de miembro^{1,4,83,148,198,229}. En el caso de preverse disimetrías finales de más de 10 cm en niños menores de 8-10 años, el tratamiento demolitivo entra en juego como una opción más^{41, 148, 151, 229}. Si la disimetría prevista es menor, pero supera los 3 cm, deben considerarse opciones terapéuticas específicas. Un ejemplo serían las endoprótesis expansibles, utilizadas principalmente en sarcomas de la región de la rodilla (fémur distal y/o tibia proximal), aunque también en fémur proximal, fémur

total y húmero proximal, que permiten alargar la extremidad en diferentes procedimientos, con excelente resultado funcional^{1,91,113,148,151,167,198,202}. Los primeros modelos se desarrollan a finales de los setenta, requiriendo numerosas reintervenciones para realizar el alargamiento, lo que suponía mayor riesgo de infección. La evolución del diseño de este tipo de prótesis ha ido dirigido a reducir el abordaje necesario para realizar el procedimiento de alargamiento, pudiéndose realizar en la actualidad mediante mecanismos que sólo requieren abordajes mínimos o que se activan de manera percutánea. La última generación de prótesis expandibles utiliza sistemas no invasivos magnéticos para el proceso de alargamiento, con la ventajas que implica no requerir reintervención, aunque también limita el uso de RMN en el control evolutivo^{1,91,167,202}. Las prótesis expandibles presentan, sin embargo, factores en contra: la posibilidad de infección aumenta por cada procedimiento posterior que se realiza, aunque sea mínimamente invasivo; existe la posibilidad de desensamblaje del sistema. Son sistemas protésicos, en los que se sustituye de manera definitiva la superficie articular, por lo que su aplicación en niños muy pequeños puede suponer la necesidad de múltiples cirugías de revisión durante toda la vida del paciente^{1,91,151,167}. Este último motivo es la razón por lo que hay autores que realizan resecciones transepifisarias en sarcomas de Ewing metafisarios (sin afectación epifisaria), manteniendo la superficie articular unida a un mínimo de hueso epifisario, sacrificando fisis y reconstruyendo mediante injertos intercalares. En estos casos la disimetría puede ser compensada mediante alargamientos y/o epifisiodesis contralateral, pero se respeta la función articular propia del paciente^{140,198}. Mediante este procedimiento, y a diferencia de las endoprótesis, se evita el sacrificio de las dos fisis periarticulares (por ejemplo, tibia proximal y fémur distal en sarcomas de la rodilla

tratados mediante resección y endoprótesis), afectando sólo a aquella que pertenezca al hueso donde se localiza el tumor¹⁵⁷. En miembro superior, otra posibilidad de reconstrucción con buen resultado, manteniendo el potencial de crecimiento, es la transferencia de peroné proximal, incluyendo fisis, mediante microcirugía. Con esta técnica se mantiene el aporte sanguíneo, ya sea por pedículo arterial procedente de arteria tibial anterior o peronea, suturado a vasos de la región de miembro superior a reconstruir. Este procedimiento permite mantener un crecimiento medio de 1 cm anual¹⁰⁵. El futuro del manejo de las disimetrías, especialmente en extremidad inferior, se basa en la utilización de sistemas protésicos bioexpansibles, con sistemas de síntesis asociados que aporten crecimiento mediante distracción ósea¹⁶⁷.

8.4.4. Complicaciones mecánicas en aloinjertos estructurales

Las formas de fracaso mecánico más frecuente en las reconstrucciones mediante aloinjertos son las fracturas y los retrasos de unión o pseudoartrosis. Otras formas de fracaso mecánico menos frecuente son las inestabilidades, luxaciones osteoarticulares, el fracaso del implante o la disimetría severa; si valoramos el conjunto de todas las expresiones de fracaso mecánico en aloinjerto, este se situaría en un 40% aproximadamente, sucediendo la mayoría de casos antes del cuarto año de la cirugía, situándose el grueso de los casos entre el primer y segundo año de la cirugía^{4, 20, 151, 172}. En la actual serie, 8 casos tratados mediante aloinjerto estructural han presentado alguna complicación mecánica, lo que supone el 33.3% de fracaso mecánico. Entre aloinjertos intercalares el fracaso mecánico ha sucedido en el 23.8% (5 casos). Todos los aloinjertos osteoarticulares han presentado complicación mecánica.

8.4.4.1. Fracturas en aloinjertos estructurales

La presencia de fractura supone una de las complicaciones típicas entre los casos tratados mediante *LS* que utilizan los aloinjertos estructurales como mecanismo de reconstrucción. Las cifras son variables, habiendo series en las que sólo supone un 3% del total, y otras en las que se llega al 54%. La frecuencia media es del 23%^{1,4,20,35,40,157,172,249,156,171}. Más de dos terceras partes de las fracturas suceden en los tres primeros años tras la reconstrucción, con una media de 28 meses a 38 meses, aunque el tiempo de aparición es variable en función del patrón de fractura^{20, 35, 151,171}. En la actual serie, 3 pacientes en los que se realizó la reconstrucción mediante aloinjerto estructural han presentado fractura, lo que supone el 12.5% del total de aloinjertos. Todos eran injertos osteoarticulares y el evento mecánico sucedió a los 6 meses tras la cirugía en el caso más precoz y a los 47 meses el caso más tardío. El tercer caso presentó la fractura a los 9 meses tras la cirugía *LS*.

Berrey *et al* analizan 274 casos tratados entre 1971 y 1985 mediante aloinjerto estructural, entre los cuales 43 (16%) presentaron fractura durante la evolución. Este porcentaje disminuyó en años posteriores, entre el 8.5% y el 10%. Clasifican las fracturas en función del patrón y mecanismo. Las fracturas de aloinjerto tipo I consisten en reabsorción masiva del este, sucediendo en el primer año y siendo posiblemente originada a causa de la reacción inmune contra el injerto del individuo; se trata del tipo menos frecuente (menos del 5%). Las tipo II suceden a nivel diafisario y suponen más de la mitad de los casos. La media de aparición está entre los 27 y 28 meses y son más frecuentes en varones. En fémur, suelen aparecer a nivel proximal. La tipo III son más frecuentes en mujeres y a nivel distal (en fémur). Aparecen más tarde,

a los 31-32 meses, y consisten en la fragmentación y destrucción articular. Su manejo precisa de la reconversión a sistemas protésicos. Las de tipo II presentan buenos resultados tras ser tratadas con osteosíntesis y aporte de injerto³⁵. Los 3 casos que presentaron fractura en el actual estudio lo hicieron a nivel diafisario proximal, constituyendo todos los casos fracturas de tipo II. Todos los casos eran varones. En dos casos el hueso implicado fue el fémur y uno el húmero.

8.4.4.2. Retrasos de unión/pseudoartrosis

El tiempo medio de consolidación en aloinjertos está entre los 9 y los 12 meses, pudiendo completar la consolidación a los 14 meses en determinados casos; pasado ese periodo se determina la pseudoartrosis o no unión del aloinjerto^{20, 35, 151}. Tal como sucede con las fracturas, las cifras son variable según estudios, publicándose porcentajes de pseudoartrosis entre aloinjertos del 4.5% al 34%; la media aproximada se sitúa en el 19%^{1,4,40,157,172,249}. En la presente serie 5 de los 24 casos tratados mediante aloinjerto estructural han presentado pseudoartrosis de la unión hueso-injerto, lo que supone el 20.8% del total de aloinjertos. En 4 de los casos el tumor primario estaba localizado en la porción proximal del fémur, en el quinto caso lo estaba en el húmero proximal. Todos eran aloinjertos intercalares.

La presencia previa de retraso de consolidación o pseudoartrosis es un factor asociado a la aparición de fractura en aloinjertos estructurales^{4, 20, 35, 172}. En el estudio de Berrey del año 1990 antes citado, los casos que previamente se han diagnosticado como pseudoartrosis del aloinjerto presentan una mayor tendencia a la aparición de fractura (20%) respecto a los que no presentaron pseudoartrosis (10%, $p=0.07$)³⁵. Alman *et al* presentan un porcentaje de no unión del 15% y de fractura del 54% en 26

casos tratados mediante aloinjerto, 2 de ellos ES. La mitad de los casos que presentaron no unión sufrieron fractura del aloinjerto. Entre estos casos se encontraba uno de los ES; el otro ES también presentó fractura del aloinjerto, aunque sin pseudoartrosis previa asociada⁴. Ortiz-Cruz *et al* presenta un 17% de fracturas y un 30% de pseudoartrosis en 104 aloinjertos intercalares utilizados en la reconstrucción posterior a la resección tumoral, siendo 21 de los casos ES. De los 31 casos diagnósticados de no unión, 5 se asociaron a fractura posterior y otro caso más presentó fractura e infección asociadas¹⁷².

Autor	ref	año	n	ES	complicación	comentario
Berrey	35	1990	274	--*	16%Fx 12.4% no unión	Sólo se especifica datos de casos fracturados
Alman	4	1995	26	2	54% Fx 15% no unión	22 INT 3 OA, 1 COMPLETO
Ortiz	113	1997	104	21	30% Fx 17% no unión	100% INT
Brigman	40	2004	116	13	27% Fx 34% no unión	28 INT, 7 COMPO, 9 ARTROD, 72 OA
Muscolo	157	2008	22	5	13.6% Fx 4.5% no unión	13 INT 9 OA
Álvarez	actual estudio	2015	24	24	12.5% Fx 20.8% no unión	21 INT 3 OA

Tabla. 31: complicaciones mecánicas en reconstrucciones mediante aloinjertos estructurales. ref.: cita bibliográfica. n: casos reconstruidos mediante aloinjerto estructural. ES: sarcoma de Ewing con reconstrucción mediante aloinjerto estructural. Fx: fractura. INT: intercalar OA: osteoarticular. COMPO: composite COMPLETO: aloinjerto óseo total. ARTROD: artrodesis

*No se especifica el número de ES en total, sólo el número de ES que presentaron fractura del aloinjerto (2 casos ES)

8.4.5. Complicaciones mecánicas en prótesis tumoral

La posibilidad de fracaso de tipo mecánico en reconstrucciones protésicas es variable en función de la localización y las series; considerando los sistemas protésicos

de las diferentes localizaciones descritos en la literatura, las cifras de fracaso mecánico oscilan entre el 11% y el 47%, con una supervivencia de implante a 5 años del 67% al 90%^{13,45,84,113,173,225,249}. En el presente estudio el fracaso mecánico entre las reconstrucciones protésicas es del 14.2% con una supervivencia libre de fracaso mecánico del 82.1% a cinco años. A diferencia de los aloinjertos, las complicaciones mecánicas en reconstrucciones tumorales protésicas aparecen a partir del quinto año tras la cirugía, aunque también es posible la presencia de fracaso mecánico precoz en los tres primeros años^{45,72,207}. En la actual serie los dos eventos mecánicos en prótesis han sucedido de manera precoz, a los 5 meses y a los 27 meses.

Year	Study	Cohort	Age (years)	Length of Followup (months)	Implant Survival	Failure Rate
1991	Roberts et al ¹⁵	133 DF	Median: 22 (18-75)	Median: 34 (0-156)	98% at 2 years 75% at 5 years 59% at 10 years	2% at 2 years 25% at 5 years 41% at 10 years
1995	Malawer et al ¹¹	44 DF, MF, PF	Median: 19 (5-78)	Estimated 36-120 months, majority had 36 months	85% at 2 years 83% at 5 years 67% at 10 years	15% at 2 years 17% at 5 years 33% at 10 years
1996	Choong et al ¹	30 DF	Median: 25 (12-60)	Median: 42 (24-79.2)	90% at 5 years	10% at 5 years
1998	Kawai et al ⁹	40 DF	Median: 25.6 (12-68)	Median: 96 (60-205)	88% at 2 years 67% at 5 years 48% at 10 years	12% at 2 years 33% at 5 years 52% at 10 years
1999	Wirganowicz et al ²²	136 DF 27 PT	Mean for DF: 26 Mean for PT: 18	Mean: 50 (24-180)	80% at 5 years	20% at 5 years
2001	Wunder et al ²³	50 DF 14 PT	Mean: 33 (14-73)	Mean: 55 (6-121)	97% at 2 years 85% at 5 years	3% at 2 years 15% at 5 years
2005	Frink et al ⁹	83 DF	Median: 25 (13-77)	Median: 146 (62-252)	Survival for aseptic loosening 86% at 5 years 86% at 10 years	14% at 5 years 14% at 10 years
2006	Current study	76 DF 29 PT	Median: 22 (9-86)	Median: 57 (1-235)	84% at 2 years 73% at 5 years 59% at 10 years	16% at 2 years 27% at 5 years 41% at 10 years
Summary		Median: 74 about the knee (30-163)	Median: 24 (19-26)	Median: 53 (34-146)	88% at 2 years 82% at 5 years 59% at 10 years	12% at 2 years 19% at 5 years 41% at 10 years

DF = distal femoral; MF = medial femoral; PT = proximal tibial

Fig.80: tabla resumen comparativa de diferentes estudios realizados sobre pacientes con tumor óseo en la región de la rodilla tratado mediante resección y reconstrucción protésica (152).

8.4.5.1. Aflojamiento protésico

Los sistemas protésicos confieren una elevada estabilidad, permitiendo realizar la carga de manera temprana y retornar a las actividades de la vida cotidiana más rápidamente que con otros sistemas. Las diferencias funcionales entre la utilización de prótesis y otras técnicas de reconstrucción son mayores en miembro inferior, donde la carga y la deambulación juegan un papel fundamental. En miembro superior también presentan muy buenos resultados, aunque las diferencias respecto a otras técnicas no son tan notables^{13,41}. Sin embargo, no se tratan de sistemas con durabilidad ilimitada. La presencia de aflojamiento es inevitable, con la necesidad de reintervenciones sucesivas, especialmente en niños^{113,148,151}.

La complicación mecánica más frecuente entre casos tratados mediante reconstrucción con endoprótesis es el aflojamiento^{13,45,84,112,152,225,249}. Las cifras son variables entre localizaciones, aunque la tendencia es de peor resultado en miembro inferior, especialmente en la región de la rodilla. En series generales, la frecuencia de aflojamiento entre todas las regiones es del 9% al 33%, mientras que en fémur distal y tibia proximal oscila entre el 13% y el 40%, habiendo series con excelentes resultados, inferiores al 3%, aunque de manera muy aislada^{45,84,113,91,112,128,152,207,249}. En la serie actual no se ha requerido la revisión protésica por aflojamiento en ningún caso en el período en el que se realizaba el estudio. Se han detectado casos con indicios radiológicos de aflojamiento, pero sin repercusión clínica, por lo que no ha sido precisa la reintervención. Estos casos, al no suponer morbilidad en el intervalo de tiempo en que se realizaba el estudio, no han sido considerados dentro del grupo de fracaso mecánico.

8.4.5.2. Dismetría postartroplastia

Como se ha comentado anteriormente, la presencia de disimetría tras la resección tumoral es más frecuente en casos reconstruidos mediante prótesis tumoral respecto a aloinjertos estructurales. Las resecciones epifisometafisarias en niños incluyen las fisis de crecimiento, causando la disimetría posterior. Este tipo de resección se reconstruye con mayor frecuencia mediante artroplastia tumoral. Por este motivo la disimetría es una complicación típica de reconstrucciones protésicas tumorales de miembro inferior en menores de 8 años¹⁵¹. Ozger *et al* publica en 2010 los resultados de 68 casos con tratados mediante LS, 40 de ellos mediante endoprótesis tumoral. Ningún paciente supera los 18 años de edad. Entre el total de los casos hay 10 ES. El grupo de pacientes tratados mediante endoprótesis presenta un 12.5% de aflojamiento protésico. La complicación más frecuente fue la disimetría, llegando al 35%¹⁷³. Babyn presenta un 20% de disimetría en su estudio de 2001²⁰.

8.4.5.3. Rotura de componentes protésicos.

Otra forma de fracaso mecánico es aquella consistente en alteraciones de la propia estructura del implante protésico, es decir, las roturas de implante o el fracaso del sistema protésico. Estas complicaciones están descritas entre el 1% y 25% de las series de tumores tratados mediante endoprótesis. Los vástagos protésicos son los componentes que resultan afectados en la mayoría de casos, con roturas por fatiga debido a la tensión de fuerzas a la que están sometidos con frecuencias del 1.6% al 16%^{77, 84, 112, 113, 152, 167}. Otros componentes protésicos presentan fallos o roturas en un 5% aproximadamente. En las prótesis expansibles los mecanismos de expansión

suponen zonas de debilidad mecánica susceptible a sufrir a roturas o desmontajes^{112,113,167,249,225}.

8.4.5.4. Fracturas periprotésicas. Luxación protésica. Otras complicaciones

Entre el 5% y el 15% de las endoprótesis pueden presentar fracturas periprotésicas. Tal como sucede en casos irradiados o en aloinjertos, el fémur presenta una mayor tendencia, pudiendo llegar al 25%^{91,112,113}. Grimer *et al* en el año 2000 publica un estudio realizado sobre 20 casos de tumores de fémur distal, 3 de ellos *ES*, tratados con endoprótesis de tipo expansible en menores de 14 años de edad. En 5 casos hubo fracturas en el fémur distal alrededor de la prótesis⁹¹. La resección amplia de estructuras ligamentosas y capsulares contribuye a una peor estabilidad articular posterior, por lo que los sistemas constreñidos son los recomendados en este tipo de reconstrucción. Se ha publicado tasas de luxación de hasta el 15% en cadera y superior al 4% en hombro, así como inestabilidad en rodilla del 2% a pesar de utilizarse sistemas constreñidos^{77,84,113,150,225}. Gosheger *et al* publica en 2006 los resultados de 250 casos de tumores óseos de todas las regiones, 35 de ellos *ES*; tratados mediante endoprótesis tumoral. En hombro se describe un 4.3% de luxación y en cadera un 7.3%⁸⁴. La utilización de sistemas de re inserción de partes blandas mejoran estas tasas, así como otros problemas relacionados, como la avulsión o desinserción del tendón rotuliano en rodilla^{77,84}. En 44 casos de tumores óseos alrededor de la rodilla, 2 *ES*, Flint *et al* describen 3 casos de avulsión o rotura del aparato extensor, una de ellas asociada a rotura de vástago protésico. En esta serie no hubo aflojamientos entre los 8 casos (18%) que presentaron fracaso mecánico^{77,84}.

El actual estudio presenta similitudes con los anteriormente mencionados. Los dos eventos mecánicos relacionados con sistemas protésicos han sido una luxación de prótesis de hombro tras la resección de un *ES* de húmero proximal y una desinserción del tendón rotuliano en una prótesis de rodilla tras a resección de un *ES* de tibia proximal, sin haber aflojamientos protésicos. No asociaban injerto de soporte tipo *composite* ni estructuras de cobertura de implante que pudiesen mejorar la inserción de partes blandas.

El desgaste del polietileno que requiere reintervención supone entre el 6% y 17% del total de las endoprótesis implantadas en cirugía *LS*, especialmente en rodilla^{77,84,113}. Otras complicaciones menos frecuentes que impliquen necesidad de reintervención son las alteraciones extremas de los ejes de la extremidad o problemas de malrotación de componentes^{152,225}. El desgaste de polietileno es una complicación tardía, que suele aparecer más allá de los 5 años post-cirugía⁷⁷. Otras complicaciones mecánicas, como la rotura de componentes o fracturas periprotésicas, aparecen con más frecuencia en los tres primeros años, aunque pueden suceder en cualquier momento de la evolución^{77, 84}.

8.4.6. Factores asociados a fracaso mecánico en *LS*

8.4.6.1. Edad. Sexo.

Los grupos de pacientes más jóvenes presentan mayor riesgo para la aparición e evento mecánico tras cirugía *LS*, tanto en reconstrucciones mediante aloinjerto estructural como en reconstrucciones protésicas^{4,17,20,151,152}. Autores como Alman⁴, Babyn²⁰ y Meyer¹⁵¹ describen la asociación entre fenómenos catalogados como fracaso

mecánico, especialmente fracturas, y menor edad en reconstrucciones tumorales mediante aloinjertos estructurales. Esta asociación se explica por la mayor capacidad de revascularización que presentan los pacientes más jóvenes, que a su vez presentan una mayor solicitud mecánica del injerto. Las zonas por donde los vasos penetran a las estructuras óseas suponen puntos con mayor fragilidad, lo que sumado a la mayor solicitud mecánica, incrementa el riesgo de fractura^{4,20}. Tal como sucede con los aloinjertos, la edad supone un factor asociado a fracaso mecánico en reconstrucciones protésicas tumorales. La tasa de fallo y/o revisión protésica es mayor en pacientes más jóvenes^{17,152}. Morgan *et al* describen una mayor necesidad de revisión protésica en artroplastia tumoral de rodilla en pacientes menores de 18 años respecto a adultos (42% vs 24%, $p=0.05$). En un total de 105 casos, con una supervivencia protésica global a 5 años del 73%, los pacientes menores de 18 años presentan una supervivencia protésica del 69%¹⁵².

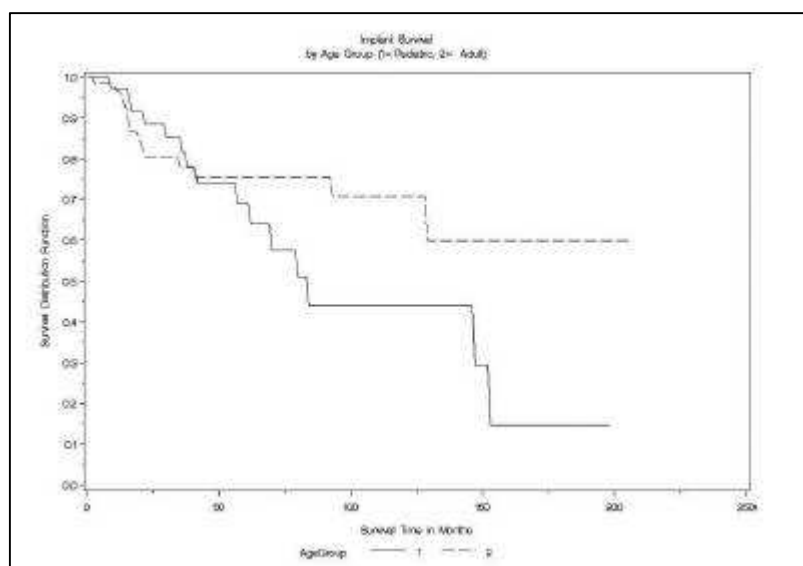


Fig.81: curva de supervivencia protésica según método Kaplan- Meier en función de edad del paciente (paciente pediátrico, línea continua; paciente adulto, línea discontinua)) (152).

En el actual estudio los pacientes menores de 12 años de edad han presentado peor supervivencia libre de fracaso mecánico respecto a los de mayor edad de manera significativa. El análisis multivariante, sin embargo, no ha demostrado que la edad suponga un factor independiente de riesgo para la aparición de evento mecánico. La asociación entre la edad y la peor supervivencia libre de fracaso mecánico puede venir determinada por la asociación de la edad a otros factores de riesgo.

Ciertos trabajos han demostrado un mejor pronóstico local en cuanto a presencia de fracaso mecánico en mujeres respecto a hombres, como el de Kawai et al en el año 1998¹¹². En este estudio se analizan los datos de 40 casos de tumores óseos en fémur distal, 2 de ellos ES, con una supervivencia protésica global a cinco años del 67%. Tanto el análisis univariante como el multivariante para determinación de factores pronósticos para supervivencia protésica demostraron que las mujeres presentaban menos riesgo para la aparición de complicaciones mecánicas.

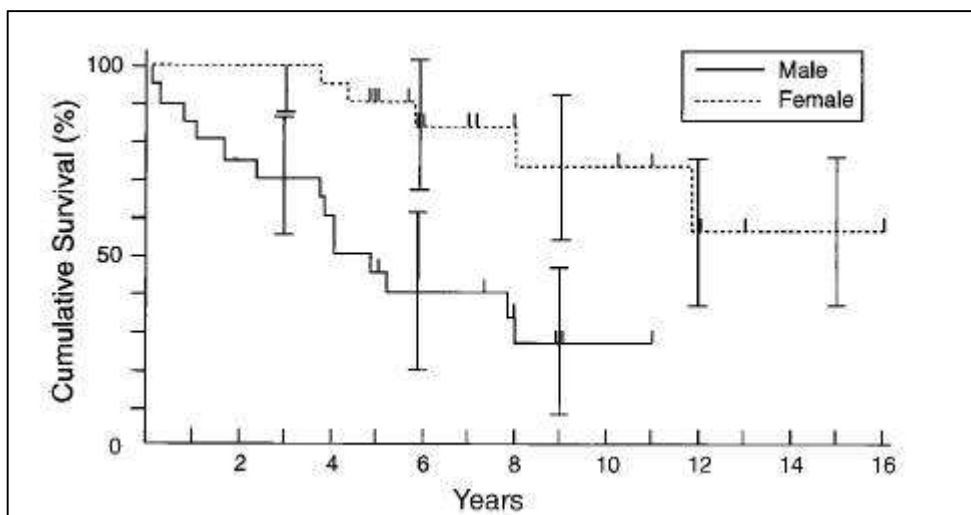


Fig.82: curva de supervivencia protésica según método Kaplan- Meier en función del sexo en 40 pacientes con sarcoma óseo en fémur distal tratado mediante resección y reconstrucción protésica (112).

8.4.6.2. Localización

La localización proximal en extremidades, especialmente en fémur, es un factor asociado a la aparición de fracturas patológicas en *ES*³⁸. En cirugía *LS*, sin embargo, la localización proximal se asocia a mejor funcionalismo y menor número de complicaciones, especialmente en reconstrucciones protésicas. Los tumores resecaados y posteriormente reconstruidos mediante prótesis a nivel de fémur proximal presentan mejores MSTS scores que aquellos situados en fémur distal y tibia proximal; entre estos últimos, los situados en fémur distal superan a los situados en tibia proximal; los tumores en húmero proximal tratados mediante resección y prótesis presentan mejor resultado funcional que los situados en húmero distal^{148,225}. Las endoprótesis en miembro superior presentan una mejor supervivencia, llegando al 90% en determinadas series, y menor tasa de complicaciones, inferior al 10%, respecto a miembro inferior^{27, 84}. En reconstrucciones de extremidad inferior, la supervivencia protésica a 5 años se sitúa alrededor del 70%, siendo en fémur proximal/cadera del 68%-88% y en rodilla del 61%-84%, con un peor resultado en cuanto a frecuencia de aparición de fracaso mecánico en rodilla respecto a fémur proximal/cadera (18-43% en rodilla, 9.3%-16% en fémur proximal y cadera)^{62,77,84,91,112,128,150,152,170,207}. En nuestro estudio sucede lo contrario: la MFFS en miembro superior tiende a ser menor que en miembro inferior, sin llegar a ser las diferencias estadísticamente significativas ($p=0.084$). La MFFS en reconstrucciones en cadera/fémur proximal es significativamente menor que la de las reconstrucciones en rodilla, así como las reconstrucciones en hombro es significativamente menor que en rodilla y cadera. Se

debe recordar que los resultados del actual estudio incluyen tanto reconstrucciones mediante prótesis como mediante aloinjertos.

Según ciertos autores, en reconstrucciones tumorales mediante sistemas protésicos de rodilla, la localización del tumor en tibia proximal predispone a un mayor riesgo de fracaso mecánico respecto a fémur distal^{84,225}; sin embargo, ciertos estudios con resultados a favor de la tibia proximal nos invita a la controversia sobre este dato^{152, 170}. En el actual estudio no existen diferencias significativas de MFFS entre tumores localizados en fémur distal y tibia proximal ($p=0.273$). Tampoco si sólo se consideran reconstrucciones mediante prótesis ($p=0.371$).

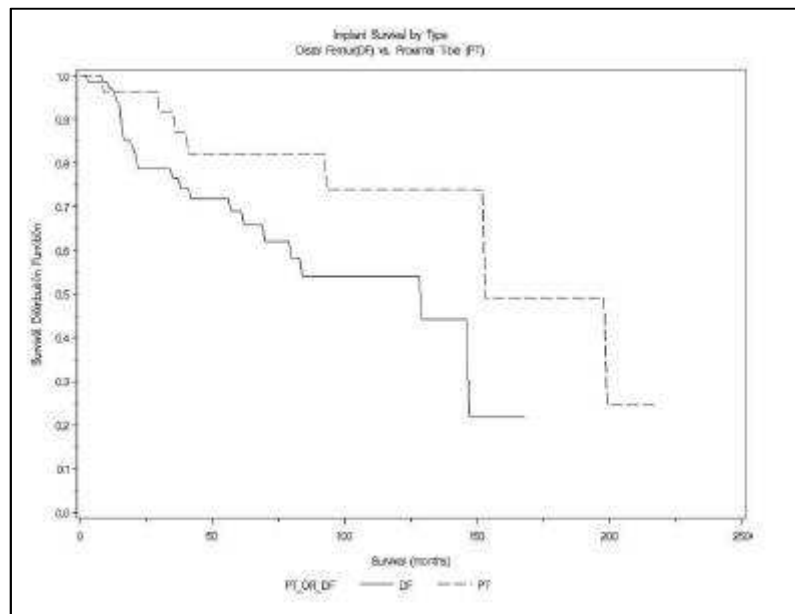


Fig.83: curva de supervivencia protésica según método Kaplan- Meier en función de la localización del tumor (PT, tibia proximal; DF, fémur distal) (152).

La pelvis supone una zona de difícil reconstrucción, especialmente a nivel articular acetabular, la denominada zona II de Enneking, con peor resultado funcional respecto a la I y III y mayor número de complicaciones mecánicas^{145,184}. La necesidad

de resecciones amplias limita la cantidad de hueso que actúa como soporte pélvico necesario para una artroplastia, y los aloinjertos estructurales acetabulares de tipo osteoarticular no toleran la carga, presentando una alta tasa de complicaciones incluso utilizados en artrodesis^{120,145,149,162}. La utilización de prótesis “en silla de montar” cuya estructura presenta una horquilla proximal ajustada al ilion residual, presenta mejores resultados respecto a los aloinjertos o a las artroplastias de resección acetabular, especialmente a nivel inicial, pero a medio y largo plazo presentan un alto porcentaje de complicaciones, como luxación o migración^{55, 145, 238}. El desarrollo de nuevas prótesis “en silla de montar” va orientado a mejorar el anclaje pélvico y la estabilidad articular, con el objetivo de reducir el número de fracasos¹⁴⁹. En nuestra serie no existen casos acetabulares. Los casos pélvicos corresponden a zonas I y III, no habiendo requerido reconstrucción en 4 de los 14 casos. En casos reconstruidos, todos mediante aloinjerto intercalar, no hubo complicaciones mecánicas.

8.4.6.3. Tamaño tumoral y de resección

En el actual estudio el tamaño tumoral supone un factor predictivo independiente para la aparición de fracaso mecánico en *ES* tratados mediante *LS* en los casos en los que se ha realizado reconstrucción post-resección.

Aquellos casos de mayor tamaño son los que requieren una resección mayor. El tamaño del defecto provocado por la resección a reconstruir influye en el riesgo de fracaso mecánico. Los casos que requieren una mayor resección presentan peor supervivencia del implante y una mayor tasa de fracaso mecánico^{17, 112, 167, 170}. En reconstrucciones protésicas femorales el tamaño del defecto a reconstruir modifica el resultado en prótesis, siendo mejor en tumores de fémur distal o tibia proximal que en

fémur total¹²⁸. Kawai *et al* analizan 40 pacientes con tumores en fémur distal tratados mediante resección y reconstrucción protésica, 2 de ellos diagnosticados de *ES*. La resección superior al 40% de la longitud femoral supuso un factor predictivo para la aparición de fracaso mecánico ($p=0.023$ en análisis multivariante)¹¹². En prótesis expandibles, el tamaño de resección se ha relacionado con una mayor tasa de aflojamiento¹⁶⁷. En resecciones tibiales posteriormente reconstruidas mediante prótesis tumoral de rodilla, un mayor tamaño de resección se relaciona con un mayor estrés sobre el implante y un mayor riesgo de fracaso mecánico¹⁷⁰.

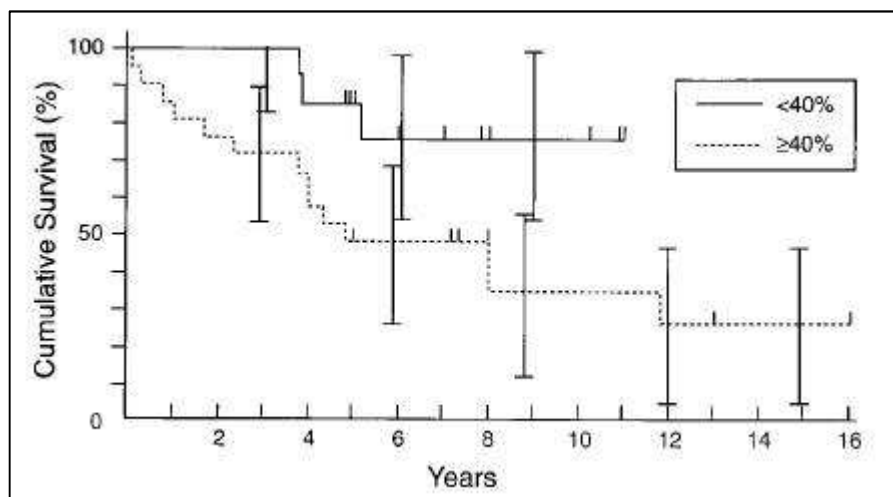


Fig.84: curva de supervivencia protésica según método Kaplan- Meier en función del tamaño de resección femoral en 40 pacientes con sarcoma óseo en fémur distal tratado mediante resección y reconstrucción protésica (112).

En este estudio, la tendencia en todos los casos reconstruidos es que la MFFS sea inferior en las resecciones de mayor tamaño, aunque no de manera estadísticamente significativa ($p=0.093$). El tamaño de resección se ha valorado cuantificando la longitud ósea resecada, sin valorar el volumen de partes blandas, lo que puede influir en estos resultados. En los casos tratados mediante aloinjerto estructural, una resección ósea de menor tamaño (menor a 15 cm) presentan una mayor MFFS ($p=0.006$).

8.4.6.4. Tipo y características del sistema de reconstrucción

La utilización de aloinjerto estructural de tipo osteoarticular supone un factor independiente de riesgo para la aparición de fracaso mecánico en la serie en estudio. Todos los casos tratados mediante aloinjerto osteoarticular han sufrido evento mecánico. El riesgo de fracaso mecánico es un 42% superior en aloinjertos osteoarticulares respecto a intercalares, y más de 27 veces respecto a reconstrucciones protésicas. La presencia de aloinjertos es superior en casos con tumor localizado en hombro (25%) y cadera (18.2%) respecto a otras regiones ($p=0.016$). Esta asociación explicaría la peor MFFS en estas localizaciones. En cuanto a la edad, la frecuencia de utilización de aloinjertos osteoarticulares es significativamente superior en niños menores de 12 años que respecto al resto de grupos de edad (40% vs 3%; $p=0.008$). La peor MFFS en pacientes jóvenes podría relacionarse con este dato.

Los resultados funcionales de los injertos intercalares superan a los de los injertos osteoarticulares, de la misma forma que los resultados de injertos osteoarticulares en miembro superior son mejores que en inferior^{1,4,46,151}. Mientras que los injertos intercalares suelen ser el tratamiento de elección en defectos diafisarios, respecto a la utilización de injertos osteoarticulares en regiones articulares existe controversia, siendo desaconsejados por un gran número de autores, especialmente en miembro inferior y zonas de carga, debido a la alta tasa de fracaso y complicaciones mecánicas a pesar de demorar la carga^{41,46,151}. Ogilvile *et al* presentan 20 casos de pacientes con sarcomas óseos tratados mediante resección y reconstrucción con aloinjerto osteoarticular. Se trata de 17 osteosarcomas, 2

condrosarcomas y un *ES*. El 70% de los casos presentaron mal resultado. De los 14 pacientes que sufrieron alguna complicación mecánica, 11 sufrieron eventos múltiples. En el 60% de los casos se retiró el injerto. Entre las complicaciones se encuentran 9 fracturas sucedidas a los 3.2 años de media, 5 casos que evolucionaron a osteoartritis precisando el rescate de la técnica reconstructiva mediante artroplastia tumoral a los 6.6 años de media y 4 casos de pseudoartrosis. Entre las complicaciones se incluyen 2 infecciones¹⁷¹. Algunos autores, sin embargo, defienden su uso basándose en series con buenos resultados como las de Mankin, con un 76% de éxito¹⁴⁸ o Muscolo, con un 78% de supervivencia del injerto a 5 años en 80 injertos osteoarticulares utilizados en 76 pacientes. En este último estudio, los resultados también incluyen a los injertos osteoarticulares utilizados en sistema protésicos tipo *composite*. En el caso de no ser considerados los aloinjertos con función de soporte en prótesis, la supervivencia desciende al 71%¹⁵⁶. Los resultados del presente estudio no van a favor de esta opinión, siguiendo la línea de otros autores como Cara y Johnson, que recomiendan evitar los injertos osteoarticulares en regiones de carga como la rodilla, prefiriendo el uso de endoprótesis⁴⁶. En acetábulo también se prefiere el uso de endoprótesis al de aloinjerto osteoarticular²³⁸.

Diferentes factores en el diseño de modelos protésicos tumorales influyen en el riesgo de aparición de complicaciones mecánicas. La presencia del injerto estructural asociado, constituyendo los sistemas *composite*, permite reducir el riesgo de complicaciones derivadas de los grandes sistemas protésicos tumorales como la osteoporosis por desuso o *stress shielding*, ya que el injerto también participa en la transmisión de la carga al hueso residual post-resección⁶². Según diferentes estudios, los resultados funcionales en reconstrucciones con sistemas *composite* superan a las

reconstrucciones con endoprótesis aisladas. Los sistemas *composite* presentan una menor frecuencia de aflojamiento, siendo un sistema recomendado por diferentes autores, especialmente en reconstrucciones tumorales de rodilla^{46,109,127}. La utilización de sistemas *composite* ha resultado beneficioso en cuanto a la supervivencia del implante y la aparición de eventos mecánicos en nuestro estudio. La posibilidad de re inserción de partes blandas y la colaboración en transmisión de cargas resultan ventajas que favorecen el control de posibles eventos mecánicos, como luxación o desinserción tendinosa, que se han observado en otros casos de esta serie en los que no se empleó sistema *composite*.



Fig. 85: endoprótesis tumoral asociada a aloinjerto tras resección de ES fémur distal.

En cuanto a la cementación o no de las prótesis, los modelos no cementados presentan tasa superiores de supervivencia, tanto en rodilla como en cadera. Mientras que la frecuencia de aflojamiento en prótesis cementadas llega al 42%, en sistemas osteointegrados a compresión sin cementar las frecuencias se encuentran entre el 6% y el 14%^{45,62,77,84,112,127,170}. Las nuevas técnicas de osteointegración a compresión

permiten una mayor remodelación del tejido óseo sobre el material protésico, con mejor adaptabilidad y menor tasa de aflojamiento, lo que permite que el aumento de

supervivencia experimentado en los pacientes con sarcoma de Ewing se acompañe de una mayor supervivencia protésica, con menor necesidad de revisión¹⁷⁰. Por lo que a la evolución de los diseños se refiere, los primeros modelos monoblock han dado paso a nuevos modelos de tipo modular (con diferentes segmentos extraíbles, que permiten modificar el tamaño) y de tipo a medida o “customizados” (con un tamaño adaptado de manera específica a la resección planificada). Existe controversia sobre la superioridad de un sistema respecto al otro: los sistemas modulares permiten una mayor versatilidad respecto a los modelos a medida, pudiendo variar el tamaño y adaptarse mejor a diferentes longitudes, en el caso de resecciones de diferente tamaño a lo planificado, ya sea en la cirugía primaria como en sucesivas revisiones, lo que en modelos a medida pre-establecidos no es posible; sin embargo, los modelos a medida se presentan como sistemas más compactos, con menor riesgo de desensamblaje que los modelos modulares, conformados por diferentes elementos móviles, con mayor riesgo de fracaso mecánico^{1,148,150}.

8.5. Infección local

8.5.1. Frecuencia de infección local en técnicas *LS*

La aparición de infección local tras la realización de técnicas de cirugía *LS* viene determinada por dos factores. Por un lado se debe considerar la complejidad del procedimiento, con tiempos quirúrgicos prolongados y amplias exposiciones anatómicas. Por otro, los pacientes sometidos a estas técnicas presentan características especiales en cuanto a estado inmunosupresivo y fragilidad. Ambos factores favorecen el riesgo de infección en estas técnicas, lo que desembocará a su fracaso. La infección supone el determinante más importante en el fracaso de la técnica empleada en diferentes series^{134, 249, 225}.

La posibilidad de aparición de infección local en el sitio quirúrgico en pacientes con sarcomas óseos intervenidos mediante *LS* es variable en función de la localización tumoral, la técnica específica utilizada y el tipo de tumor. En series en las que se combinan diferentes técnicas de cirugía *LS*, compuestas por diferentes sarcomas óseos en diferentes localizaciones, la frecuencia de infección se sitúa entre el 8% y el 16%^{12,20, 46, 92, 113, 188, 198}. Babyn *et al* identifica 6 casos con infección local tras cirugía entre 37 pacientes tratados mediante cirugía *LS*, lo que supone un 16%²⁰. Kepler *et al* presentan un 9.7% de infección en 55 casos tratados mediante *LS*, incluyendo entre ellos casos tratados mediante *rotayionplasty*¹¹³. Cara y Cañadell describen un 8.5% de infección en 47 pacientes; todos habían recibido quimioterapia previa. De los 14 casos con diagnóstico de *ES*, 1 presentó infección local tras la cirugía *LS* (7.1%)⁴⁶. En el estudio de San Julián *et al* de 2003 se publica un 10% de infección entre 45 casos de

sarcomas tratados mediante *LS* y terapia multimodal. Entre los 21 *ES* solo hubo un caso, lo que supone el 4.7%¹⁹⁸. En el actual estudio 3 de los casos sufrieron infección tras la cirugía *LS*; el 7.9% de los casos reconstruidos.

En trabajos en sarcomas óseos de extremidades, principalmente en miembro inferior aunque también en superior, en los que la reconstrucción se ha realizado mediante endoprótesis, la frecuencia de infección es del 2%-13%^{13,84,150,173,185,225,249}. En la serie de Gosheger del 2006 se publica un 12% de infección protésica de diferentes localizaciones⁸⁴. Entre los estudios con menor frecuencia de infección se encuentra el de Torbert *et al* con un 2.2%²²⁵. Entre los 40 pacientes reconstruidos mediante endoprótesis de los 68 que conforman la serie de Ozger *et al* (2010) se describe un 10% de infección¹⁷³. Según la revisión sistemática realizada por Racano *et al* en 201 de 48 estudios con un total de 4838 pacientes tratados mediante endoprótesis tras resección tumoral de extremidad inferior, el 10% de estos pacientes presentan infección periprotésica¹⁸⁵. En el actual estudio los 3 casos infectados corresponden a tumores en los que la reconstrucción se realizó mediante prótesis tumoral de rodilla, lo que supone un 21.4% de infección protésica, 60% si sólo consideramos los 5 casos de prótesis de rodilla. Esta frecuencia es muy elevada, incluso considerando la mayor tendencia a la infección que presentan este tipo de prótesis y en esta localización. En rodilla, la infección periprotésica tras resección de sarcoma se sitúa alrededor del 7%-18%, aunque existen trabajos en los que se llega al 30%, habiendo de la misma manera series sin presencia de infección^{1,77,84,91,112,128,152,167,170 207}. Autores como Li o Sharma describen bajas tasa de infección periprotésica tras cirugía de resección tumoral, con un 2.4%¹²⁸ y un 7.8%²⁰⁷ respectivamente. Otros estudios presentan cifras superiores, como el 10% de Kawai *et al*¹¹², el 16% de Flint *et al*⁷⁷ o el 16.7% en tibia proximal y

11.7% en fémur distal de Gosheger⁸⁴. O'Donnell describe 3 casos de infección entre 16 intervenidos mediante endoprótesis de rodilla con sistema de osteointegración¹⁷⁰. Entre los estudios de prótesis tumoral de rodilla con mayor tasa de infección se encuentra el de Grimer *et al* con 20 casos de prótesis tumoral de rodilla de tipo expandible, de los cuales 7 sufrieron infección (35%). La supervivencia libre de infección a 10 años en esta serie fue del 68%⁹¹. Otras regiones también presentan alta frecuencia de infección protésica. En reconstrucciones protésicas acetabulares se supera el 15%, llegando al 32%^{55,149}.

Respecto a las reconstrucciones con aloinjerto, se produce infección aproximadamente en el 11%-12% de los casos, llegando al 30% en las series con peor resultado y no sobrepasando el 5% en las mejores^{1,4,40,134,150,151,156,157,172,249}. El grupo de estudio de Lord *et al* analiza las infecciones en 283 casos con diferentes tumores óseos tratados mediante resección y reconstrucción con aloinjerto estructural. La frecuencia de infección es del 11.7%, 33 casos, con una media de aparición de 4.3 meses¹³⁴. En cifras similares se encuentran los estudios de Alman *et al*, con 11.5%⁴, y Ortin-cruz *et al*, con un 12%¹⁷². En nuestra serie no hubo infecciones en aloinjertos osteoarticulares ni intercalares. En los 3 casos protésicos infectados se asociaba aloinjerto de soporte para conformar un sistema *composite*, aunque no ha habido diferencias significativas entre el uso de injerto asociado para soporte protésico y no utilizarlo. De los 5 casos reconstruidos en rodilla mediante prótesis, 4 asociaban aloinjerto.

8.5.2. Características de la infección local en LS

La tendencia en el tiempo es la aparición de manera temprana, en el primer año postoperatorio, principalmente en los primeros meses, aunque es posible la aparición algo más tardía, a partir del tercer año^{4,134,151}. Entre los 3 casos infectados en nuestra serie, 2 fueron diagnosticados antes del primer año postoperatorio, siendo el tercer caso a los 27 meses. A pesar de que en la actual serie no sucede, se ha descrito la presencia de infección asociada a otro tipo de complicación local, como la no unión y/o fractura de aloinjerto^{4,35,172} o recidiva local¹⁹⁸. Uno de los casos de esta serie presentó recidiva local de partes blandas con ulceración cutánea sin llegar a producirse infección local, ya que fue amputado previamente. Los cocos Gram positivos son los gérmenes involucrados con mayor frecuencia^{134,185}. Lord describe un 54% de cocos Gram positivo entre los responsables de infección de aloinjertos estructurales, siendo el 36% staphilococo epidermidis y el 18% restante otros tipos de staphilococo. Un 18% de los casos infectados lo fueron por bacilos Gram negativo y en un 27% de los casos se aisló flora mixta¹³⁴. Todos los gérmenes involucrados en las infecciones postoperatorias de la actual serie fueron cocos Gram positivo (un caso con staphilococo aureus y dos por staphilococo epidermidis).

8.5.3. Factores asociados a infección local en LS

El principal factor asociado a la presencia de infección local es la realización de múltiples cirugías^{1,4,91,134}. En los 7 casos infectados de la serie de 20 pacientes tratados con prótesis expandibles de Grimer *et al*, 5 habían sido intervenidos previamente en

varias ocasiones. Se trataban de procedimientos de extensión. Cada procedimiento supuso un riesgo añadido de infección del 5.1%⁹¹. El mayor riesgo de infección por cada reintervención es especialmente relevante en las endoprótesis expansibles, en las que se debe realizar un nuevo procedimiento para cada proceso de alargamiento. El riesgo es mayor en el caso de realizarse la elongación mediante cirugía abierta, por lo que los nuevos diseños con mecanismo de elongación percutáneo o cerrado van orientados a minimizar este riesgo^{1,91}.

Las reconstrucciones en miembro inferior, especialmente sistemas protésicos en rodilla, tienen una mayor tendencia a la infección^{1,84,170}. Nuestra serie es un claro ejemplo de esta afirmación: todos los casos de infección fueron pacientes con tumor localizado en tibia proximal y todos fueron tratados mediante prótesis de rodilla tumoral. Las diferencias respecto al resto de localizaciones han sido significativas, aunque no en el análisis multivariante, de la misma manera que la reconstrucción mediante prótesis. Gosheger afirma la mayor tendencia a la infección en esta región, con un 16.7% de infección en tibia proximal. La cobertura de partes blandas y el tamaño del implante parece jugar un papel destacable en esta situación⁸⁴. En el caso de aloinjertos, el tamaño también se relaciona con mayor riesgo de infección¹³⁴. La región proximal de la tibia se caracteriza por la escasa cobertura de grupos musculares en su cara anteromedial, con lo que el riesgo de contaminación bacteriana perimplante es superior a otras regiones con mayor protección. Si se asocia un implante de gran tamaño, la tensión sobre los tejidos adyacentes va a favorecer la pérdida de continuidad cutánea y la dehiscencia de herida quirúrgica, con lo que la infección va a ser más probable. Otros factores pueden agravar la situación, como la irradiación previa de la región. En nuestro análisis, la irradiación previa a la cirugía se

ha asociado a una peor IFS de manera significativa, aunque el análisis multivariante no ha demostrado que se trate de un factor independiente predictivo de infección local. La piel y el tejido subcutáneo irradiados presentan cambios tróficos que conllevan una peor capacidad regenerativa y de cicatrización. En el caso de incisiones quirúrgicas, el cierre de herida puede verse afectado y la cicatrización alterada. Si añadimos una región con escasa cobertura como la de la tibia proximal y un implante sobredimensionado, lo cual puede ser más factible en casos infantiles como en el *ES*, el riesgo de infección postoperatoria aumenta.

Otros factores asociados a infección en reconstrucciones protésicas de rodilla descritos son la cementación. Mientras que la frecuencia de infección en prótesis cementadas se encuentra entre el 12% y el 31%, en no cementadas se encuentra entre el 10% y el 15%⁷⁷. La edad también se ha descrito como factor asociado a infección local tras reconstrucción protésica tumoral en rodilla, con mayor riesgo en pacientes más jóvenes; 14% en mayores de 18 años y 85% en menores ($p=0.005$)¹⁵². El tiempo de cobertura antibiótica profiláctica también juega un papel determinante; estudios recientes describen tasa de infección superior en pacientes con cobertura antibiótica a corto plazo respecto a pacientes con cobertura a largo¹⁸⁵. Todos los pacientes del actual estudio, independientemente de la técnica reconstructiva, fueron tratados con antibióticos profilácticamente durante 6 semanas tras la cirugía.

8.6. Amputación secundaria

8.6.1. Frecuencia de amputación tras cirugía LS

El objetivo principal a nivel local de la cirugía LS es la preservación de la extremidad. La cirugía ablativa posterior, es decir, la amputación secundaria tras LS, supone el fracaso local de la técnica. La frecuencia de amputación derivada de la aparición de complicaciones locales tras cirugía LS se encuentra en el 10%, siendo del 3% de las mejores series y del 12% de las peores, con una supervivencia de la extremidad a 5 años del 87%-99%, independientemente del tipo de sarcoma^{3,4,13,77,84,150,157,160,186,188,198}. El grupo escandinavo de estudio de sarcomas publica en 2008 una tasa de amputación en todos los sarcomas tras haber realizado cirugía LS del 3.4%. Se trata de 4 casos de 118 pacientes en estudio, con 96 osteosarcomas y 22 ES³. San Julián *et al* describe un 8.3% de amputación entre 37 casos. De los 17 ES tratados mediante LS, uno fue amputado, lo que supone el 5.8% entre los ES tratados mediante LS¹⁹⁸. Renard *et al* presentan 77 casos de sarcomas intervenidos, entre ellos 54 mediante técnicas LS de los cuales 6 debieron ser amputados por complicaciones locales, lo que supone el 11%. Entre los casos 7 ES, se realizó una amputación secundaria. Este caso no fue tratado inicialmente mediante técnica LS, sino mediante rotationplasty¹⁸⁸. Entre los estudios de ES tratados mediante cirugía, Rastogi *et al* presenta una serie muy similar a la nuestra en cuanto a número y localización. De los 54 casos intervenidos, 50 lo fueron mediante técnicas LS. Los tumores se localizaban en pelvis y extremidades. La tasa de amputación por complicación local tras LS fue del 10%¹⁸⁶. En la presente serie se ha realizado

amputación como consecuencia de aparición de complicaciones locales en 3 casos, lo que significa un 6% en el total del grupo a estudio, y un 7.9% entre los casos reconstruidos. La supervivencia de la extremidad de toda la serie se sitúa en el 97% a los 5 años y del 93% a los 10 años.

La tendencia a la amputación secundaria es mayor en miembro inferior, especialmente a nivel de rodilla, aunque otras localizaciones, como fémur proximal, también llegan a presentar tasas elevadas^{40,84,150,188,249}. Nuestro estudio sigue esta tendencia. De los 3 casos amputados, 2 eran pacientes con *ES* en tibia proximal tratados mediante reconstrucción protésica. El tercer caso se localizaba en fémur proximal. En este último caso, la reconstrucción se realizó mediante aloinjerto estructural intercalar. Gosheger *et al* presentan una peor supervivencia de extremidad en miembro inferior respecto a superior. La supervivencia en tibia proximal es del 87.1% a los cinco años y en fémur proximal de 82.6%⁸⁴. Zimel *et al* analizan los resultados en 85 pacientes con sarcomas en fémur distal, siendo de ellos 7 *ES*. 47 pacientes fueron tratados mediante prótesis tumoral (2 de ellos *ES*) y 38 mediante reconstrucción con aloinjerto estructural y preservación de epífisis distal, 5 de ellas eran *ES*. En 10 casos, un 11.7%, fue necesario la amputación por complicación local; 6 casos tratados mediante prótesis (12.7%) y 4 mediante aloinjerto intercalar y preservación epifisaria (10.5%)²⁴⁹.

En el caso de reconstrucción protésica de rodilla tras resección tumoral, la supervivencia libre de amputación se encuentra entre el 88% y 90% a los 5 años en la mayoría de trabajos. Entre el 6% y el 12% de los pacientes con reconstrucción protésica de rodilla tras resección tumoral requieren amputación secundaria por presencia de complicaciones, habiendo descritas en la literatura frecuencias de hasta

el 25%^{77, 91, 112, 207, 249}. De las 44 prótesis de rodilla tumorales, 2 de ellas con diagnóstico de ES, que Flint *et al* presentan en su estudio fue necesario la amputación por complicaciones locales en 5 pacientes (11.3%). La supervivencia libre de amputación fue del 88% a los 5 años⁷⁷. Kawai presenta una frecuencia similar, del 12.5%, con una supervivencia libre de amputación del 90% incluyendo *rotationplasty*¹¹². Existen otros estudios con mayor proporción de amputación tras reconstrucción mediante artroplastia tumoral de rodilla. Grimer *et al* presentan una frecuencia del 25% en 20 casos⁹¹. Los resultados en la actual serie se asemejan a los de Grimer. En nuestra serie, 2 de las 9 reconstrucciones protésicas de rodilla fueron finalmente amputadas, lo que supone un 22%.

En reconstrucción mediante aloinjerto estructural la frecuencia de amputación posterior es variable. Existen estudios con tan sólo un 4.5%¹⁵⁷, llegando en otros al 11.5%⁴. En nuestra serie sólo un paciente a que se le reconstruyó mediante aloinjerto estructural requirió ser amputado posteriormente, siendo el 4.1% entre todos los aloinjertos.

Autor	ref	año	n	ES	amputación	comentario
Renard	188	2000	54	7	11%	
San-Julían	198	2003	36	17	8.3%	5.8% en ES
Aksnes	3	2008	118	22	10%	
Rastogi	186	2010	50	50	10%	
Álvarez	actual estudio	2015	50	50	6%	7.8% en casos reconstruidos

Tabla. 32: amputación tras fracaso de la técnica LS en tumores óseos. ref.: cita bibliográfica. n: casos intervenidos mediante LS. ES: sarcoma de Ewing intervenido mediante LS.

8.6.2. Causas de amputación secundaria. Factores asociados a amputación secundaria

Son varias las complicaciones tras *LS* en sarcomas óseos cuya resolución implica la necesidad de amputación, aunque son dos las que engloban la mayoría de casos: la infección postoperatoria y la recidiva local local^{3,13,77,91,188,198,207}. La amputación juega un papel importante como cirugía de rescate en el caso de que estas complicaciones aparezcan, siendo un instrumento de segunda línea en caso de fracaso. En estas situaciones, la amputación ofrece una solución segura y funcional^{173, 186, 188, 198, 207, 249}.

La presencia de infección postoperatoria es la complicación que más frecuentemente requerirá la amputación para su resolución. La gran mayoría de los casos de *LS* con infección postoperatoria desembocan en amputación. Entre los sarcomas tratados mediante *LS*, la necesidad de amputación en aquellos casos infectados llega al 70-100%^{1,3,4,134,198}. Estudios en reconstrucciones mediante aloinjertos describen la necesidad de amputación en todos sus casos infectados⁴. El 82% de los aloinjertos que sufrieron infección en la serie de Lord precisaron de amputación para resolver dicha complicación¹³⁴. El 75% de los casos infectados en la serie de *LS* de la Clínica Universitaria de Navarra fueron amputados. El caso con el diagnóstico de *ES* que sufrió infección local requirió amputación¹⁹⁸. En el presente estudio, 2 de los 3 casos que sufrieron infección fueron amputados. La infección local se ha asociado de manera significativa a una peor supervivencia libre de amputación. Esta asociación no se ha corroborado con el análisis multivariante. De la misma manera que la infección local se asocia a una mayor necesidad de amputación, variables asociadas a infección local, como la localización en tibia del tumor primario,

también lo harán. En nuestro estudio los tumores localizados en tibia presentan una AFS significativamente peor que el resto de localizaciones, si llegar a ser significativa esta relación en el análisis multivariante. El 40% de los *ES* localizados en tibia han necesitado ser amputados. La presencia de infección local tras cirugía *LS* en regiones con escasa cobertura de partes blandas, como la tibia proximal, puede desembocar en la amputación con alta probabilidad^{4,77,91,150,170,188,207}.

La recidiva es una causa frecuente de amputación post-*LS*. Entre el 30% y 40% de las amputaciones realizadas como manejo de complicación local tienen su origen en una recidiva local; sin embargo, el porcentaje de recidivas que requieren ser amputadas es muy inferior al de las infecciones^{3, 91, 157, 160, 186, 188, 198, 207, 249}. En el actual estudio un caso que presentó recidiva local necesitó ser amputado; sin embargo, el motivo de la amputación no fue con intención curativa, sino paliativa. Se trataba de un caso en fémur proximal que fue reconstruido mediante aloinjerto intercalar. Sufrió la aparición de recidiva local de partes blandas con rápido crecimiento, afectación de tejido subcutáneo y piel asociado a ulceración. Ante esta situación se realizó amputación higiénica. La indicación de amputación en recidiva local de *ES* con intención curativa resulta polémica. Entre los requerimientos que existen para poder plantearse la amputación como tratamiento curativo de un tumor óseo es necesario el control sistémico de la enfermedad. En el caso de recidiva local de *ES*, la asociación a metástasis a distancia es muy potente, tal como se ha de mostrado en este estudio, por lo que en estos casos debe considerarse como tumor diseminado, no estando indicada la amputación como técnica curativa.

Otras causas de amputación, aunque menos frecuentes, son la pobre funcionalidad obtenida con la técnica *LS*, mejorable mediante amputación y ortesis³, y

complicaciones de tipo mecánico⁹¹. La afectación de estructuras vasculares también supone un motivo de amputación tras *LS*⁷⁷.

9.LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este se trata de un estudio de tipo retrospectivo, en el que las actuaciones sobre el paciente no han sido aleatorizadas, sino son decisión del criterio del equipo médico que ha tratado al paciente. Este hecho puede dar lugar a sesgos de selección que influyan en nuestros resultados.

El número de casos en estudio puede resultar escaso a la hora de analizar eventos con escasa frecuencia, como la infección postoperatoria o la amputación secundaria, con lo que el número total de pacientes que sufran dichos eventos será bajo. Este hecho puede suponer una limitación a la hora de hallar significación estadística en el análisis de variantes.

Diferentes variables no han podido ser valoradas en todos los pacientes por falta de datos, como el tamaño tumoral pre-quimioterapia. Esto supone una limitación en el estudio de la influencia de dicha variable por pérdida de potencia estadística.

10.CONCLUSIONES

Respecto a la cirugía de salvamento en sarcoma de Ewing óseo, las conclusiones principales son:

1. La supervivencia global es del 68.6% a cinco años y la supervivencia libre de evento es del 60.6% a cinco años, cifras similares a la de series generales de tratamiento de sarcoma de Ewing previas. Los principales factores pronósticos son la respuesta al tratamiento previo, la localización pélvica y la edad.
2. La frecuencia de diseminación a distancia es del 36%, cifras similares a la de series de tratamiento quirúrgico de sarcoma de Ewing previas. Los principales factores predictivos para la aparición de metástasis son la respuesta al tratamiento previo, la localización pélvica y la presencia de recidiva local.
3. La frecuencia de recidiva local es del 14%, cifras similares a la de series de tratamiento quirúrgico de sarcoma de Ewing previas. No se han hallado factores independientes predictivos de aparición de recidiva local. Son factores asociados a presencia de recidiva la edad, la localización axial y los márgenes de resección.
4. La frecuencia de fracaso mecánico entre casos reconstruidos es del 26.3%, cifras similares a la de series generales de tumores tratados mediante cirugía de salvamento de extremidad. Los principales factores predictivos para la aparición de fracaso mecánico son el tamaño del tumor y el tipo de reconstrucción empleada.

5. La frecuencia de infección postoperatoria entre casos reconstruidos es del 7.9%, cifras similares a la de series generales de tumores tratados mediante cirugía de salvamento de extremidad. No se han hallado factores independientes predictivos de aparición de recidiva local. Son factores asociados a presencia de infección la localización en tibia, la utilización de prótesis y la irradiación preoperatoria.
6. La frecuencia de amputación secundaria es del 6%, cifras similares a la de series generales de tumores tratados mediante cirugía de salvamento de extremidad. No se han hallado factores independientes predictivos para la amputación secundaria. Son factores asociados a la necesidad de amputación tras cirugía de salvamento de extremidad la infección, la localización en tibia y la infección postoperatoria.

En cuanto a conclusiones secundarias:

1. La edad de los pacientes es superior a la de pacientes pertenecientes a series generales de tratamiento de sarcoma de Ewing. La diseminación al diagnóstico es menor. La distribución anatómica de los casos es similar a la de series generales de sarcoma de Ewing.

11.BIBLIOGRAFÍA

1. Abed D, Grimer R. Surgical modalities in the treatment of bone sarcomas in children. *Cancer Treat Rev* 2010; 36(4): 342-347.
2. Adishes AM, Neeraja M, Prasad T. Metastatic Ewing sarcoma - A case report. *Indian J Orthop* 2005; 39(2): 127-129.
3. Aksnes LH, Bauer HC, Jebsen NL, Follerås G, Allert C, Haugen GS, Hall KS. Limb-sparing surgery preserves more function than amputation: a Scandinavian sarcoma group study of 118 patients. *J Bone Joint Surg Br* 2008; 90(6): 786-794.
4. Alman BA, de Bari A, Krajchich JJ. Massive allografts in the treatment of osteosarcoma and Ewing sarcoma in children and adolescents. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77(1): 54-64.
5. Andersson MK, Aman P. Proliferation of Ewing sarcoma cell lines is suppressed by the receptor tyrosine kinase inhibitors gefitinib and vandetanib. *Cancer Cell Int* 2008; 8: 1.
6. Anderson P, Kopp L, Anderson N, Cornelius K, Herzog C, Hughes D, Huh W. Novel bone cancer drugs: investigational agents and control paradigms for primary bone sarcomas (Ewing's sarcoma and osteosarcoma). *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17(11): 1703-1715.
7. Angervall L, Enzinger FM. Extraesqueletal neoplasm resembling Ewing's sarcoma. *Cancer* 1975; 36(1): 240-251.
8. Aparicio J, Munárriz B, Pastor M, Vera FJ, Castel V, Aparisi F, Montalar J, Badal MD, Gómez –Codina J, Herranz C. Long-term follow-up and prognostic factors in Ewing's sarcoma. A multivariate analysis of 116 patients from a single institution. *Oncology* 1998; 55(1): 20-26.

9. Arai Y, Kun LE, Brooks MT, Fairclough DL, Fontanesi J, Meyer WH, Hayes FA, Thompson E, Rao BN. Ewing's sarcoma: local tumor control and patterns of failure following limited-volume radiation therapy. *Int J Radiat Biol Phys.* 1991; 21(6): 1501-1508.
10. Arndt CA, Crist WM. Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *N Engl J Med* 1999; 341(5): 342-352.
11. Arush MW, Israel O, Postovsky S, Militianu D, Meller I, Zaidman I, Sapir AE, Bar-Shalom R. Positron emission tomography/computed tomography with 18fluoro-deoxyglucose in the detection of local recurrence and distant metastases of pediatric sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49(7): 901-905.
12. Asavamongkolkul A, Pimolsanti R, , Waikakul S, Kiatsevee P. Periacetabular limb salvage for malignant bone tumours. *J Orthop Surg* 2005; 13(3): 273-279.
13. Asavamongkolkul A, Waikakul S, Phimolsarnti R, Kiatisevi P, Wangsaturaka P. Endoprosthetic reconstruction for malignant and soft-tissue tumors. *J Med Assoc Thai* 2007; 90(4): 706-717.
14. Askin FB, Rosai J, Sibley RK, Dehner LP, McAlister WH. Malignant small cell tumor of the thoracopulmonary region in childhood. *Cancer* 1979; 43: 2438-2451.
15. Astudillo L, Lacroix-Triki M, Ferron G, Rolland F, Maisongrosse V, Chevreau C. Bilateral breast metastases from Ewing sarcoma of the femur. *Am J Clin Oncol* 2005; 28(1): 102-103.
16. Aurias A, Rimbaut C, Buffe D, Zucker JM, Mazabraud A. Translocation involving chromosome 22 in Ewing's sarcoma. A cytogenetic study o four fresh tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 1984; 12(1): 21-25.

17. Avedian RS, Haydon RC, Peabody TD. Multiplanar osteotomy with limited wide margins: a tissue preserving surgical technique for high grade bone sarcomas. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468(10): 2754–2764.
18. Ayala AG, Zornosa J. Primary bone tumors: percutaneous needle biopsy. Radiologic-pathologic study of 222 biopsies. *Radiology* 1983; 149(3): 675-679.
19. Aymoré IL, Meohas W, Brito de Almeida AL, Proebster D. Case report: periosteal Ewing's sarcoma: case report and literatura review. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 434: 265-272.
20. Babyn PS, Wihlborg CE, Tjong JK, Alman BA, Silberberg PJ. Local complications after-limb salvage surgery for pediatric bone tumours: a pictorial essay. *Can Assoc Radiol J* 2001; 52(1): 35-42.
21. Bacci G, Balladelli A, Forni C, Ferrari S, Longhi A, Bacchini P, Alberghini M, Fabbri N, Benassi MS, Briccoli A, Picci P. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for Ewing sarcoma family of tumors in patients aged between 40 and 60: report of 35 cases and comparison of results with 586 younger patients treated with the same protocols in the same years. *Cancer* 2007; 19(4): 780-786.
22. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, Rimondini S, Longhi A, Bacchini P, Forni C, Manfrini M, Donati D, Picci P. Prognostic factors in nonmetastastic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 at the Instituto Ortopedico Rizzoli. *J Clin Oncol* 2000; 18(1): 4-11.
23. Bacci G, Ferrari S, Longhi A, Donati D, Barbieri E, Forni C, Bertoni F, Manfrini M, Giacomini S, Bacchini P. Role of surgery in local treatment of Ewing's sarcoma of the extremities in patients undergoing adjuvant and neoadjuvant chemotherapy. *Oncol Rep* 2004; 11(1): 111-120.

24. Bacci G, Ferrari S, Longhi A, Versari M, Forni D, Donati D, Manfrini M, Trentani P, Barbieri E. Local and systemic control in Ewing's sarcoma of the femur treated with chemotherapy, and locally by radiotherapy and/or surgery. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85(1): 107-114.
25. Bacci G, Longhi A, Briccoli A, Bertoni F, Versari M, Picci P. The role of surgical margins in treatment of Ewing's sarcoma family tumors: experience of a single institution with 512 patients treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(3): 766-772.
26. Bacci G, Longhi A, Ferrari S, Mercuri M, Versari M, Bertoni F. Prognostic factors in non-metastatic Ewing's sarcoma tumor of bone: an analysis of 579 patients treated at a single institution with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy between 1972 and 1998. *Acta Oncologica* 2006; 45: 469-475.
27. Bacci G, Palmerini E, Staals EL, Longhi A, Barbieri E, Alberghini M, Ferrari S. Ewing's sarcoma family tumors of the humerus: outcome of patients treated with radiotherapy, surgery or surgery and adjuvant radiotherapy. *Radiother Oncol* 2009; 93(2): 383-387.
28. Bacci G, Picci P, Ferrari S, Mercuri M, Brach del Prever A, Rosito P, Barbieri E, Tienghi A, Forni C. Neoadjuvant chemotherapy for Ewing's sarcoma of bone. No benefit observed after adding ifosfamide and etoposide to vincristine, actinomycin, cyclophosphamide and doxorubicin in the maintenance phase. Result of two sequential studies. *Cancer* 1998; 82(6): 1174-1183.
29. Bacci G, Toni A, Avella M, Manfrini M, Sudanese A, Ciaroni D, Boriani S, Emiliani E, Campanacci M. Long-term results in 144 localized Ewing's sarcoma patients treated with combined therapy. *Cancer* 1989; 63: 1477-1486.

30. Badhwar R, Agarwal M. Rotationplasty as a limb salvage procedure for malignant bone tumours. *Int Orthop* 1998; 22(2): 122-125.
31. Baran O, Havitcioglu H. Extremity saving surgery and reconstruction for tumors of the scapula. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007; 4 (3): 195-201.
32. Barker LM, Pendergrass TW, Sanders JE, Hawkins DS. Survival after recurrence of Ewing's sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23(19): 4354-4362.
33. Bar-On E, Beckwith JB, Odom LF, Eilert RE. Effect of chemotherapy on human growth plate. *J Pediatr Orthop* 1993; 13(2): 220-224.
34. Bernstein M, Kovar H, Paulussen M, Randall RL, Schuck A, Teot LA, Juergens H. Ewing's sarcoma family of tumors: current management. *Oncologist* 2006; 11(5): 503-519.
35. Berrey BH, Lord CF, Gebhardt MC, Mankin HJ. Fractures of allografts. Frequency, treatment, and end-results. *J Bone Joint Surg Am* 1990; 72(6): 825-833.
36. Bolek TW, Marcus RB, Mendenhall NP, Scarborough MT, Pole JG. Local control and functional results after twice-daily radiotherapy for Ewing's sarcoma of the extremities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35(4): 687-692.
37. Böhm P, Springfield R, Springer H. Re-implantation of autoclaved bone segments in musculoskeletal tumor surgery. Clinical experience in 9 patients followed for 1.1-8.4 years and review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg* 1998; 118(1): 57-65.
38. Bramer JA, Abudu AA, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM. Do pathological fractures influence survival and local recurrence rate in bony sarcomas? *Eur J Cancer* 2007; 43(13): 1944-1951.

39. Brand RA. Biographical sketch: James Stephen Ewing, MD (1844-1943). *Clin Orthop Relat Res* 2012; 470(3): 639-641.
40. Brigman BE, Hornicek FJ, Gebhardt MC, Mankin HJ. Allografts about the Knee in Young Patients with High-Grade Sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 421 (4):232- 239.
41. Brosjö O, Bauer HC. Diagnostic procedures and surgical treatment of bone sarcomas. Experience from the Scandinavian Sarcoma group and Karolinska Hospital. *Acta Orthop Scand Suppl* 2004; 75(411): 57-61.
42. Brown KL. Limb reconstruction with vascularized fibular grafts after bone tumor resection. *Clin Orthop Rel Res* 1991; 262: 64-73.
43. Burgert EO Jr, Nesbit ME, Garnsey LA, Gehan EA, Herrmann J, Vietti TJ, Cangir A, Tefft M, Evans R, Thomas P, et al. Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: intergroup study IESS-II. *J Clin Oncol* 1990; 8(9):1514-1524.
44. Burnet NG, Bliss JM, Harmer CL. The impact of radiotherapy dose on local control of Ewing's sarcoma of bone. *Sarcoma* 1997; 1: 31-38.
45. Calvert GT, Cummings JE, Bowles AJ, Jones KB, Wurtz LD, Randall RL. A dual-center review of compressive osseointegration for fixation of massive endoprosthetics: 2- to 9-year followup. *Clin Orthop Relat Res* 2014; 472(3): 822-829.
46. Cara JA, Cañadell J. Limb salvage for malignant bone tumors in young children. *J Pediatr Orthop* 1994; 14(1): 112-118.
47. Cavazzana AO, Magnani JL, Ross RA, Miser J, Triche TJ. Ewing's sarcoma is an undifferentiated neuroectodermal tumor. *Prog Clin Biol Res* 1988; 271: 487-498.

48. Cavazzana AO, Miser J, Jefferson J, Triche TJ. Experimental evidence for a neural origin of Ewing's sarcoma of bone. *Am J Pathol* 1987; 127: 507-518.
49. Cho HS, OH JH, Han I, Kim HS. Joint-preserving limb salvage surgery under navigation guidance. *J Surg Oncol* 2009; 100(3): 227-232.
50. Choroszy M, Simon C, Marcum BS, Brace-O'Neil J, Tilley KL. Limb salvage surgery and bone marrow transplant in an adolescent with recurrent Ewing's sarcoma. *Cancer Pract* 1995; 3(2): 72-75.
51. Coley BL, Higinbotham NL, Bowden L. Endothelioma of bone: Ewing's sarcoma. *Ann Surg* 1948; 128(3): 533-558.
52. Connor C L. Endothelial Myeloma (Ewing): report of fifty-four cases. *Arch Surg* 1926; 12 (4): 789-829.
53. Copeland MM, Geschickter CF, Bloodgood JC. Ewing's Sarcoma: small round cell sarcoma of bone. *Arch Surg* 1930; 20(2): 246-304.
54. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jürgens HF, Voûte PA, Gadner H, Craft AW. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study group. *J Clin Oncol* 2000; 18(17): 3108-3114.
55. Cottias P, Jeanrot C, Vinh TS, Tomneo B, Anract P. Complications and functional evaluation of 17 saddle prostheses for resection of periacetabular tumors. *J Surg Oncol* 2001; 78(2): 90-100.
56. Damron TA, Sim FH, O'Connor MI, Pritchard DJ, Smithson WA. Ewing's sarcoma of the proximal femur. *Clin Orthop Relat Res* 1996; 322: 232-244.
57. Delattre O, Zucman J, Melot T, Sastre Garau X, Zucher JM, Lenoir GM, Ambros PF, Sheer D, Turc-Carel C, Triche TJ, Aurias A, Thomas G. The Ewing family of tumors.

A subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med* 1994; 331(5): 294-299.

58. Delattre O, Zucman J, Plougastel B, Desmaze C, Melot T, Peter M, Kovar H, Joubert I, de Jong P, Rouleau G, Aurias A, Thomas G. Gene fusion with an ETS DNA-binding domain caused by chromosome translocation in human tumours. *Nature* 1992; 359(6391): 162-165.
59. Delépine N, Delépine G, Desbois JC, Cornille H, Mathé G. Results of multidisciplinary limb salvage in 240 consecutive bone sarcomas. *Biomed Pharmacother* 1990; 44(4): 217-224.
60. Desai SS, Jambhekar NA. Pathology of Ewing's sarcoma/PNET: current opinion and emerging concepts. *Indian J Orthop* 2010; 44(4): 363-368.
61. De Santos, Lukeman JM, Wallace S, Murray JA, Ayala AG. Percutaneous needle biopsy of bone in the cancer patient. *AJR Am J Roentgenol* 1978; 130: 641-649.
62. Donati D, Zavatta M, Gozzi E, Giancomini S, Campanacci L, Mercuri M. Modular prosthetic replacement of the proximal femur after resection of a bone tumor. *J Bone Joint Surg Br* 2001; 83(8): 1156-1160.
63. Dormans JP, Ofluoglu O, Erol B, Moroz L, Davidson RS. Case report: Reconstruction of an intercalary defect with bone transport after resection of Ewing's sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 434: 258-264.
64. Dunst J, Sauer R, Burgers JM, Hawliczek R, Kürten R, Wiinkelmann W, Salzer-Kuntschik M, Müschenich M. Radiation therapy as local treatment in Ewing's sarcoma. Results of the Cooperative Ewing's Sarcoma Studies CESS 81 and CESS 86. *Cancer* 1991; 67(11): 2818-2825.

65. Ebeid W, Amin S, Abdelmegid A. Limb salvage management of pathologic fractures of primary malignant bone tumors. *Cancer control* 2005; 12(1): 57-61.
66. Eiser C, Darlington AS, Stride CB, Grimer R. Quality of life implications as a consequence of surgery: limb salvage, primary and secondary amputation. *Sarcoma* 2001; 5: 189-195.
67. Enneking WF, Dunham WK. Resection and reconstruction for primary neoplasms involving the innominate bone. *J Bone Joint Surg Am* 1978; 60(6): 731-746.
68. Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, Malawar M, Pritchard DJ. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res* 1993; 286:241-246.
69. Enneking WF, Spanier S, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1980; 153: 106-120.
70. ESMO Guideliness Working Group, Saeter G. Ewing's sarcoma of bone: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2007; 18(Suppl 2): ii79-ii80.
71. Evans R, Nesbit M, Askin F, Burgert O, Cangir A, Foulkes M, Gehan E, Gilula L, Kissane J, Makley J. local recurrence, rate and sites of metastases, and time to relapse as a function of treatment regimen, size of primary and surgical history in 62 patients presenting with non-metastatic Ewing's sarcoma of the pelvic bones. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11(1): 129-136.
72. Ewing J. The Classic: Diffuse endothelioma of bone. *Proceedings of the New York Pathological Society*. 1921; 12: 17. *Clin Orthop Relat Res*. 2006; 450: 25-27.
73. Ewing J. Diffuse endothelioma of bone. *Proc NY Pathol Soc* 1921; 21:17-24.

74. Ewing J. Further report on endothelial myeloma of bone. Proc NY Pathol Soc 1924; 24: 93-101.
75. Farid YR. Decancellation sacral osteotomy in iliosacral tumor resection. A technique for precise sacral margins. Clin Orthop Relat Res 2010; 468(5): 1362-1372.
76. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, editors. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press; 2002.
77. Flint M, Griffin AM, Bell RS, Ferguson PC, Wunder JS. Aseptic loosening is uncommon with uncemented proximal tibia tumor prostheses. Clin Orthop Relat Res 2006; 450: 52-59.
78. Fuchs B, Valenzuela RG, Inwards C, Sim FH, Rock MG. Complications in long-term survivors of Ewing sarcoma. Cancer 2003; 98(12): 2687-2692.
79. Fuchs B, Valenzuela RG, Petersen IA, Arndt CA, Sim FH. Ewing's sarcoma and the development of secondary malignancies. Clin Orthop Relat Res 2003; 415: 82-89.
80. Fuchs B, Valenzuela RG, Sim FH. Pathologic fracture as a complication in the treatment of Ewing's sarcoma. Clin Orthop Relat Res 2003; 415: 25-30.
81. Fuller BG. The role of radiotherapy in the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. In: Mallawer MM, Sugarbaker P, editors. Musculoskeletal Cancer Surgery. Treatment of sarcomas and allied diseases. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher; 2001: 85-133.
82. Givens SS, Woo SY, Huang LY, Rich TA, Maor MH, Cangir A, Murray JA, Oswald MJ, Peters LJ, Jaffe N. Non-metastatic Ewing's sarcoma: twenty years of

experience suggests that surgery is a prime factor for successful multimodality therapy. *Int J Oncol* 1999; 14(6): 1039-1043.

83. González-Herranz P, Burgos-Flores J, Ocete-Guzman JG, López-Mondejar JA, Amaya S. The management of limb-length discrepancies in children after treatment of osteosarcoma and Ewing's sarcoma. *J Pediatr Orthop* 1995; 15(5): 561-565.
84. Gosheger G, Gebert C, Ahrens H, Streitbueger A, Winkelmann W, Harges J. Endoprosthetic reconstruction in 250 patients with sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2006; 450: 164-171.
85. Gottsauner-Wolf F, Kotz R, Knahr K, Kristen H, Ritschl P, Salzer M. Rotationplasty for limb salvage in the treatment of malignant tumors at the knee. *J Bone Joint Surg Am* 1990; 73(9): 1365-1375.
86. Granowetter L, Womer R, Devidas M, Krailo M, Wang C, Bernstein M, Marina N, Leavey P, Gebhardt M, Healey J, Shamberger RC, Goorin A, Miser J, Meyer J, Arndt CAS, Sailer S, Marcus K, Perlman E, Dickman P, Grier HE. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma Family of Tumors: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2009; 27(15): 2536-2541.
87. Grant JD. Case of endothelioma of temporal bone. *Proc R Soc Med* 1910; 3: 32-33.
88. Greenspan A, Remagen W, editors. *Differential diagnosis of tumors and tumor-like lesions of bones and joints*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998: 255-265.

89. Grier HE. The Ewing family of tumors. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44(4): 991-1004.
90. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJ, Pritchard DJ, Gebhardt MC, Dickman PS, Perlman EJ, Meyers PA, Donaldson SS, Moore S, Rausen AR, Vietti TJ, Miser JS. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003; 348(8): 694-701.
91. Grimer RJ, Belthur M, Carter SR, Tillman M, Cool P. Extendible replacements of the proximal tibia for bone tumours. *J Bone Joint Surg Br* 2000; 82(2): 255-260.
92. Grimer RJ, Carter SR, Pynsent PB. The cost-effectiveness of limb salvage for bone tumors. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79(4): 558-561.
93. Hahn SB, Choi YR, Kang HJ, Shin KH. Segmental resection and replantation have a role for selected advanced sarcomas in the upper limb. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467(11): 2918-2924.
94. Haidar R, Sagghieh S, Muwakitt S, Mumtaz G, Akel S, Kamzoul R, Farah R, Noun P, Khalifeh H, Farhat F, Razzouk B, Rodríguez Galindo C, Rao B, Abboud MR. Limb salvage surgery for children and adolescents with malignant bone tumors in a developing country. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51(6): 787-791.
95. Hanna SA, David LA, Gikas PD, Tindall AJ, Cannon SR, Briggs TWR. Very late local recurrence of Ewing's sarcoma-can you ever say "cured"? A report of two cases and literature review. *Ann R Coll Surg Engl* 2008; 90: 1-4.
96. Harges J, Gebert C, Hillmann A, Winkelmann W, Gosheger G. Rotationplasty in the surgical treatment plan of primary malignant bone tumors. Possibilities and limits. *Orthopade* 2003; 32(11): 965-970.

97. Hawinks DS. Sarcomas gone bad: what to do about recurrent Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57(4): 535- 536.
98. Heck RK, Carnesale PG. General principles of tumors. In: Canale T, editor. *Campbell's operative orthopaedics 10th edition, vol 1*. Philadelphia: Mosby, Inc.; 2003: 780-784.
99. Hillmann A, Gosheger G, Hoffmann C, Ozaki T, Winkelmann W. Rotationplasty: surgical treatment modality after failed limb salvage procedure. *Arch Orthop Trauma Surg* 2000; 120(10): 555-558.
100. Hoffer FA, Gianturco LE, Fletcher JA, Grier HE. Percutaneous biopsy of peripheral primitive neuroectodermal tumors and Ewing's sarcomas for cytogenetic analysis. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162: 1141-1142.
101. Horowitz ME, Tsokos MG, DeLaney TF. Ewing's sarcoma. *CA Cancer J Clin* 1992; 42(5): 300-320.
102. Hosalkar HS, Atanda A, Barroeta J, Torbert JT, Lackman RD. Case report: a rare case of Ewing's sarcoma and osteosarcoma at different sites 10 years apart. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 434: 273-277.
103. Indelicato D, Keole SR, Shahlaee AH, Shi W, Morris CG, Marcus RB Jr. Definitive radiotherapy for Ewing tumors of extremities and pelvis: long-term disease control, limb function and treatment toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(3): 871-877.
104. Indelicato DJ, Keole SR, Shahlaee AH, Shi W, Morris CG, Gibbs CP Jr, Scarborough MT, Marcus RB Jr. Long-term clinical and functional outcomes after treatment for localized Ewing's tumor of the lower extremity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(2): 501-509.

105. Innocenti M, Ceruso M, Manfrini M, Angelogi R, Lauri G, Cappana R, Bufalini C. free vascularized growth- plate transfer after bone tumor resection in children. *J Reconstr Microsurg* 1989; 14(2): 137-143.
106. Iwamoto Y. Diagnosis and treatment of Ewing's sarcoma. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37(2): 79-89.
107. Jaffe R, Santamaria M, Junis EJ, Tannery NH, Agostini RM Jr, Medina J, Goodman M. The neuroectodermal tumor of bone. *Am J Surg Pathol* 1984; 8(12): 885-898.
108. Jain S, Kapoor G. Chemotherapy in Ewing's sarcoma. *Indian J Orthop* 2010; 44(4): 369-377.
109. Johnston JO. Local resection in primary malignant bone tumors. *Clin Orthop Relat Res* 1980; 153: 73-80.
110. Joyce MJ, Harmon DC, Mankin HJ, Suit HD, Schiller AL, Truman JT. Ewing's sarcoma in female siblings. A clinical report and review of the literature. *Cancer* 1984; 53(9): 1959-1962.
111. Juergens C, Weston C, Lewis I, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, Michon J, Zoubek A, Juergens H, Craft A. Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin, and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumors in the EURO-E.W.I.N.G.99 clinical trial. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 22-29.
112. Kawai A, Muschler GF; Lane JM, Otis JC, Healey JH. Prosthetic knee replacement after resection of a malignant tumor of the distal part of the femur. Medium to long-term results. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80(5): 636-647.

113. Kepler P, Dominkus M, Toma CD, Kotz R. Endoprosthesis management of the extremities of children after resection of primary malignant bone tumors. *Orhopade* 2003; 32(11): 1013-1019.
114. Kesani AK, Tuy B, Beebe K, Patterson F, Benevenia J. Single-bone forearm reconstruction for malignant and aggressive tumors. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 464: 210-216.
115. Kinsella TJ, Miser JS, Waller B, Venzon D, Glatstein E, Weaver-McClure L, Horowitz ME. Long-term follow-up of Ewing's sarcoma of bone treated with combined modality therapy. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20(3): 389-395.
116. Kollender Y, Shabat S, Nirkin A, Issakov J, Flusser G, Merimsky O, Meller I. Periosteal Ewing's sarcoma: report of two new cases and review of the literature. *Sarcoma* 1999; 3(2): 85-88.
117. Koster H, Weintrob M. Diffuse endothelioma of bone: Ewing's sarcoma. *Ann Surg*. 1931; 94(1): 111-116.
118. Kotz R, Dominkus M, Zettl T, Ritschl P, Windhager R, Gadner H, Zielinski C, Salzer-Kuntschik M. Advances in bone tumour treatment in 30 years with respect to survival and limb salvage. A single institution experience. *Int Orthop* 2002; 26(4): 197-202.
119. Krasin MJ, Davidoff AM, Rodriguez-Galindo C, Billups CA, Fuller CE, Neel MD, Merchant T. Definitive surgery and multiagent systemic therapy for patients with localized Ewing sarcoma family of tumors: local outcome and prognostic factors. *Cancer* 2005; 104(2):367- 373.
120. Krieg AH, Mani M, Speth BM, Stalley PD. Extracorporeal irradiation for pelvic reconstruction in Ewing's sarcoma. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91(3): 395-400.

121. Ladenstein R, Pötschger, Le Deley MC, Whelan J, Paulussen, Oberlin O, van den Berg H, Dirksen U, Hjorth L, Michon J, Lewis I, Craft A, Jürgens H. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-Ewing 99 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(20): 3284-3291.
122. Lang P, Grampp S, Vahlensieck M, Johnston JO, Honda G, Rosenau W, Matthay JJ, Peterfy C, Higgins CB, Genant HK, Gooding CA. Primary bone tumors; value of MR angiography for preoperative planning and monitoring response to chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165(1): 135-142.
123. Leavey PJ, Collier AB. Ewing sarcoma: prognostic criteria, outcomes and future treatment. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8(4): 617-624.
124. Leavey PJ, Mascarenhas L, Marina N, Chen Z, Krailo M, Miser J, Brown K, Tarbell N, Bernstein ML, Granowetter L, Gebhardt M, Grier HE. Prognostic factors for patients with Ewing sarcoma (EWS) at first recurrence following multimodality therapy. A report from the Children's Oncologic group. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51(3): 334-338.
125. Le Deley MC, Delattre O, Schaefer KL, Burchill SA, Koehler G, Hogendoorn PCW, Lion T, Poremba C, Marandet J, Ballet S, Pierron G, Brownhill SC, Nesslerböck M, Ranft A, Dirksen U, Oberlin O, Lewis IJ, Craft AW, Jürgens H, Kovar H. Impact of EWS-ETS fusion type on disease progression in Ewing's sarcoma/peripheral primitive neuroectodermal tumor: prospective results from the cooperative Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(12): 1982-1988.
126. Lee JA, Kim DH, Cho J, Lim JS, Koh JS, Yoo JY, Kim MS, Kong CB, Song WS, Cho WH, Lee SY, Jeon DG. Treatment outcome of Koreans patients with localized

- Ewing sarcoma family of tumors: a single institution experience. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41(6): 776-782.
127. Lewis WO. What's new in musculoskeletal oncology. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89(6): 1399-1407.
128. Li WX, Ye ZM, Yang DS, Tao HM, Lin N, Yang ZM. Endoprosthetic reconstruction after wide resection of primary bone tumor around the knee. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2007; 45(10): 665-668.
129. Lichtenstein L, Jaffe HL. Ewing's sarcoma of bone. *Am J Pathol* 1947; 23(1): 43-77.
130. Lin PP, Jaffe N, Herzog CE, Costelloe CM, Deavers MT, Kelly JS, Patel SR, Madewell JE, Lewis VO, Cannon CP, Benjamin RS, Yasko AW. Chemotherapy response is an important predictor of local recurrence in Ewing sarcoma. *Cancer* 2007; 109(3): 603-611.
131. Llombart-Bosch A, Blache R, Peydro-Olaya A. Round-cell sarcomas of bone and their differential diagnosis (with particular emphasis on Ewing's sarcoma and reticulosarcoma). A study of 223 tumors with optical and electron microscopic techniques. *Patol Annu* 1982; 17 (Pt 2): 113-145.
132. Llombart-Bosch A, Blache R, Peydro-Olaya A. Ultrastructural study of 28 cases of Ewing's sarcoma: typical and atypical forms. *Cancer* 1978; 41(4): 1362-1373.
133. Longhi A, Barbieri E, Fabbri N, Macchiagodena M, Favale L, Lippo C, Salducca N, Bacci G. Radiation-induced osteosarcoma arising 20 years after the treatment of Ewing's sarcoma. *Tumori* 2003; 89(5): 569-572.
134. Lord CF, Gebhardt MC, Tomford WW, Mankin HJ. Infection in bone allografts. Incidence, nature and treatment. *J Bone Joint Surg Am* 1988; 70(3): 369-376.

135. Mackinnon J, Aziz T, Dixon JH. Interscapulothoracic resection: a case report and review of the literature. *J Bone Joint Surg Br* 1988; 70(5): 791-794.
136. Maldonado MS, Muñoz A. Tratamiento médico del sarcoma de Ewing. *Rev Esp Cir Osteoart* 1995; 30: 103-106.
137. Malek S, Somerson JS, Mitchel S, Williams RP. Does limb-salvage surgery offer patients better quality of life and functional capacity than amputation? *Clin Orthop Relat Res* 2012; 470(7):2000-2006.
138. Mameghan H, Fisher RJ, O’Gorman-Hughes D, Bates EH, Huckstep RL, Mameghan J. Ewing’s sarcoma: long-term follow-up in 49 patients treated from 1967 to 1989. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25(3): 431-438.
139. Manabe J, Ahmed AR, Kawaguchi N, Matsumoto S, Kuroda H. Pasteurized autologous bone graft in surgery for bone and soft tissue sarcoma. *Clin Orthop Rel Res* 2004; 419. 258-266.
140. Manfrini M, Gasbarrini A, Malaguti C, Ceruso M, Innocenti M, Bini S, Cappana R, Campanacci M. Intraepiphyseal resection of the proximal tibia and its impact on the lower limb growth. *Clin Orthop Rel Res* 1999; 358: 111-119.
141. Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS. The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft tissue tumors. *J Bone Joint Surg Am* 1982; 64(8): 1121-1127.
142. Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. . The hazards of the biopsy, revisited for the members of the Musculoskeletal Tumor Society. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78 (5): 656-663.
143. Marcove R, Rosen G. Radical en bloc excision of Ewing’s sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1980; 153:86-91.

144. Mavrogenis AF, Abati CN, Romagnoli C, Ruggieri P. Similar survival but better function for patients after limb salvage versus amputation for distal tibia osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2012; 470(6):1735-1748.
145. Mayilvahanan N, Bose JC. Reconstructive options in pelvic tumours. *Indian J Orthop* 2005; 39(3): 151-157.
146. Mayilvahanan N, Mohanlal P, Bose JC, Gangadharan R, Karthisundar V. The functional and oncological results after scapulectomy for scapular tumours: 2-16-year results. *Int Orthop* 2007; 31: 831-836.
147. Mazanet R, Antman KH. Sarcomas of soft tissue and bone. *Cancer* 1991; 68(3): 463-473.
148. McDonald DJ. Limb-salvage surgery for treatment of sarcomas of the extremities. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163(3): 509-513.
149. Menendez LR, Ahlmann ER, Falkinstein Y, Allison DC. Periacetabular reconstruction with a new endoprosthesis. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467(11): 2831-2837.
150. Menendez LR, Ahlmann ER, Kermani C, Gotha H. Endoprosthetic reconstruction for neoplasms of the proximal femur. *Clin Orthop Relat Res* 2006; 450: 46-51.
151. Meyer JS, Mackenzie W. Malignant bone tumors and limb-salvage surgery in children. *Pediatr Radiol* 2004; 34: 606-613.
152. Morgan HD, Cizik AM, Leolopd SS, Hawkins DS, Conrad EU. Survival of tumor megaprotheses replacements about the knee. *Clin Orthop Relat Res* 2006; 450: 39-45.
153. Moschovi M, Trimis G, Stefanaki K, Anastasopoulos J, Syriopoulou V, Koultouki E, Tzortzatos-Stathopoulou F. Favorable outcome of Ewing sarcoma family tumors

to multiagent intensive preoperative chemotherapy: a single institution experience. *J Surg Oncol* 2005; 89(4): 239-243.

154. Murphy JB. James Ewing 1866-1943, a biographical memoir. In: National Academy of Sciences biographical memoirs vol XXVI. Washington: National Academy of Sciences; 1921: 45-60.
155. Murray MR, Stout AP. Cultural characteristics of hemangioendothelioma. *Am J Pathol* 1944; 20(2): 277-289.
156. Muscolo DL, Ayerza MA, Aponte-Tinao L, Farfalli G. Allograft reconstruction after sarcoma resection in children younger than 10 years old. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466 (8): 1856-1862.
157. Muscolo DL, Ayerza MA, Aponte-Tinao LA, Ranalletta M. Use of distal femoral osteoarticular allografts in limb salvage surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87(11): 2449-2455.
158. Nagarajan R, Clohisy DR, Neglia JP, Yasui Y, Mitby PA, Sklar C, Finklestein JZ, Greenberg M, Reaman GH, Zeltzer L, Robison LL. Function and quality-of-life of survivors of pelvic and lower extremity osteosarcoma and Ewing's sarcoma: the Childhood Cancer Survivor Study. *Br J Cancer* 2004; 91(11): 1858-1865.
159. Nagarajan R, Neglia JP, Clohisy DR, Robison LL. Limb salvage and amputation in survivors of pediatric lower-extremity bone tumors: what are the long-term implications? *J Clin Oncol* 2002; 20(22): 4493-4501.
160. Natarajan M, Paraskumar M, Rajkumar G, Sivaseelam A, Natarajan S. Limb salvage in aggressive and malignant tumours of the fibula. *Int Orthop* 2004; 28(5): 307-310.

161. Natarajan M, Meller I, Mallawer MM. Claviclectomy for bone tumors. *Indian J Orthop* 2006; 40(2): 115-118.
162. Natarajan MV, Mohamed Sameer M, Bose JC, Dheep K. Surgical management of pelvic Ewing's sarcoma. *Indian J Orthop* 2010; 44(4): 397-401.
163. Navarro S, Cavazzana AO, Llombart-bosch A, Triche TJ. Comparison of Ewing's sarcoma of bone and peripheral neuroepithelioma. An immunocytochemical and ultrastructural analysis of two primitive neuroectodermal neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118(6): 608-615.
164. Nesbit ME. Ewing's sarcoma. *CA Cancer J Clin* 1976; 26(3): 174-180.
165. Nesbit ME Jr, Gehan EA, Burgert EO Jr, Vietti TJ, Cangir A, Tefft M, Evans R, Thomas P, Askin FB, Kissane JM, et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the First Intergroup study. *J Clin Oncol* 1990; 8(10): 1664-1674.
166. Norman-Taylor FH, Sweetnam DI, Fixsen JA. Distal fibulectomy for Ewing's sarcoma. *J Bone Joint Surg Br* 1994; 76(4): 559-562.
167. Nystrom LM, Morcuende JA. Expanding endoprosthesis for pediatric musculoskeletal malignancy. Current concepts and results. *Iowa Orthop J* 2010; 30: 141-149.
168. Oberling C. Les reticulosarcomes et les reticulo-endotheliosarcomes de la moelle osseuse (sarcomes d'Ewing). *Bull Assoc franç p l'étude du cancer* 1928; 17: 259-296.
169. O'Connor MI, Pritchard DJ. Ewing's sarcoma. Prognostic factors, disease control and the reemerging role of surgical treatment. *Clin Orthop Relat Res* 1991; 262: 78-87.

170. O'Donnell RJ. Compressive Osseointegration of tibial implants in primary cancer reconstruction. *Clin orthop Relat Res* 2009; 467: 2807-2812.
171. Ogilvile CM, Crawford EA, Hosajjar HS, King JJ, Lackman RD. Long-term results for limb salvage with osteoarticular allograft. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467 (10): 2685- 2690.
172. Ortiz-Cruz E, Gebhardt MC, Jennings C, Springfield DS, Mankin HJ. The results of transplantation of intercalary allografts after resection of tumors. A long-term follow-up study. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79(1): 97-106.
173. Ozger H, Bulbul M, Eralp L. Complications of limb salvage surgery in childhood tumors and recommended solutions. *Strat Traum Limb Recon* 2010; 5: 11-15.
174. Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, Winkelmann W, Exner GU, Kotz R, Amann G, Dockhorn-Dworniczak B, Harms D, Müller-Wehrich S, Welte K, Kornhuber B, Janka-Schaub G, Göbel U, Treuner J, Voûte PA, Zoubek A, Gadner H, Jürgens H. Localized Ewing tumor of bone: final results of the cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *J Clin Oncol* 2001; 19(6): 1818- 1829.
175. Paulussen M, Craft AW, Lewis I, Hackshaw A, Douglas C, Dunst J, Schuck A, Winkelmann W, Köhler G, Poremba C, Zoubek A, Ladenstein R, van den Berg H, Hunold A, Cassoni A, Spooner D, Grimer R, Whelan J, McTiernan A, Jürgens H. Results of the EICESS-92 study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment: cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol* 2008; 26(27): 4385-4393.

176. Peng RJ, Sun XF, Xiang XJ, Zhen ZJ, Ling JY, Tong GL, Xia Y, Xu GC, Jiang WQ. Efficacy and survival of 92 cases of Ewing's sarcoma family of tumor initially treated with multidisciplinary therapy. *Ai Zheng* 2009; 28(12): 1304-1309.
177. Picci P, Böhling T, Bacci G, Ferrari S, Sangiorgi L, Mercuri M, Ruggieri P, Manfrini M, Ferraro A, Casadei R, Benassi MS, Mancini AF, Rosito P, Cazzola A, Barbieri E, Tienghi A, Brach del Prever A, Comandone A, Bacchini P, Bertoni F. Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. *J Clin Oncol* 1997; 15(4): 1553-1559.
178. Picci P, Rougraff BT, Bacci G, Neff JR, Sangiorgi L, Cazzola A, Baldini N, Ferrari S, Mercuri M, Ruggieri P. Prognostic significance of histopathologic response to chemotherapy in nonmetastatic Ewing's sarcoma of the extremities. *J Clin Oncol* 1993; 11(9): 1763-1769.
179. Poffyn B, Sys G, Mulliez A, Van Maele G, Van Hoorebeke L, Forsyth R, Uyttendaele D. Extracorporeally irradiated autografts for the treatment of bone tumours: tip and tricks. *Int Orthop* 2011; 35(6): 889-895.
180. Potratz J, Dirksen U, Jürgens H, Craft A. Ewing sarcoma: clinical state-of-the-art. *Pediatr Hematol Oncol* 2012; 29(1): 1-11.
181. Pritchard DJ. Indications for surgical treatment of localized Ewing's sarcoma of bone. *Clin Orthop Relat Res* 1980; 153: 39-43.
182. Pritchard DJ, Dahlin DC, Dauphine RT, Taylor WF, Beabout JW. Ewing's sarcoma. A clinicopathological and statistical analysis of patients surviving five years or longer. *J Bone Joint Surg Am* 1975; 57(1): 10-16.

183. Puri A, Gulia A, Agarwal MG, Jambhekar NA, Laskar S. Extracorporeal irradiated tumor bone: a reconstruction option in diaphyseal Ewing's sarcomas. *Indian J Orthop* 2010; 44(4): 390-396.
184. Puri A, Gulia A, Jambhekar NA, Laskar S. Results of surgical resection in pelvic Ewing's sarcomas. *J Surg Oncol* 2012; 106(4): 417- 422.
185. Racano A, Pazionis T, Farrokhyar F, Deheshi B, Ghert M. High infection rate outcomes in long- bone tumor surgery with endoprosthetic reconstruction in adults: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res* 2013; 471(6): 2017- 2027.
186. Rastogi S, Kumar A, Gupta H, Khan SA, Bakhshi S. Short-term followup after surgical treatment of Ewing's sarcoma. *Indian J Orthop* 2010; 44(4): 384-389.
187. Renard AJ, Veth RP, Pruszczynski M, Hoogenhout J, Bökkerink J, van der Staak FJ, Wobbes T, Lemmens JA, van Hoesel R, van Horn JR. Ewing's sarcoma of bone: oncologic and functional results. *J Surg Oncol* 1995; 60(4): 250-256.
188. Renard AJ, Veth RP, Schreuder HW, van Loon CJ, Koops HS, van Horn JR. Function and complications ablative and after limb-salvage therapy in lower extremity sarcoma of bone. *J Surg Oncol* 2000; 73(4): 198-205.
189. Rodríguez – Galindo C, Liu T, Krasin MJ, Wu J, Billups CA, Daw NC, Sount SL, Rao BN, Santana VM, Navid F. Analysis of prognostic factors in Ewing sarcoma family of tumors. *Cancer* 2007; 112(2): 375-384.
190. Rodríguez-Galindo C, Navid F, Liu T, Billups CA, Rao BM, Krasin MJ. Prognostic factors for local and distance control in Ewing sarcoma family of tumors. *Ann Oncol* 2008; 19(4): 814-820.

191. Rodriguez Martin J, Pretell Mazzini J, Viña Fernandez R, Marti Ciruelos R, Curto de la Mano A. Ewing sarcoma of clavicle in children: report of 5 cases. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31(11): 820-824.
192. Rosen G, Caparros B, Nirenberg A, Marcove RC, Huvos AG, Kosloff C, Lane J, Murphy ML. Ewing's sarcoma: ten-year experience with adjuvant chemotherapy. *Cancer* 1981; 47(9): 2204-2213.
193. Rosen G, Wollner N, Tan C, Wu SJ, Hajdu SI, Cham W, D'Angio GJ, Murphy ML. Proceedings: Disease-free survival in children with Ewing's sarcoma treated with radiation therapy and adjuvant four-drug sequential chemotherapy. *Cancer* 1974; 33(2): 384-393.
194. Rosito P, Mancini AF, Rondelli R, Abate M, Pession A, Bedel L, Bacci G, Picci P, Mercuri M, Ruggieri P, Frezza G, Camapnacci M, Paolucci G. Italian Cooperative Study for the treatment of children and young adults with localized Ewing sarcoma of bone. A preliminary report of 6 years of experience. *Cancer* 1999; 86(3): 421-428.
195. Sabo D, Bernd L, Buchner M, Treiber M, Wannemacher M, Ewerbeck V, Parsch D. Intraoperative extracorporeal irradiation and replantation in local treatment of primary malignant bone tumors. *Orthopade* 2003; 32(11): 1003-1012.
196. Sailer SL, Harmon DC, Mankin HJ, Truman JT, Suit HD. Ewing's sarcoma: surgical resection as a prognostic factor. *Int J Radiat oncol Biol Phys* 1988; 15(1): 43-52.
197. Sanjay BK, Moreau PG, Younge DA. Reimplantation of autoclaved tumor bone in limb salvage surgery. *Int Orthop* 1997; 21(5): 291-297.

198. San-Julian M, Dölz R, Garcia-Barrecheuren E, Noain E, Sierrasesumaga L, Cañadell J. Limb salvage in bone sarcomas in patients younger than age 10. A 20-year experience. *J Pediatr Orthop* 2003; 23(6): 753-762.
199. Schajowicz F. Ewing's sarcoma and reticulum-cell sarcoma of bone with special reference to the histochemical demonstration of glycogen as an aid to differential diagnosis. *J Bone Joint Surg Am* 1959; 41(2): 349-362.
200. Schajowicz F. *Histological typing of bone tumors, Second Edition. WHO Classification.* Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1993.
201. Schajowicz F, Ackerman VL, Sissons HA, Sobin LH, Torloni H. *Histological typing of bone tumor. International histological classification of tumors n. 6.* Genève: World Health Organization; 1972.
202. Schiller C, Windhager R, Fellingner EJ, Salzer-Kuntschik M, Kaider A, Kotz R. Extendable tumour endoprotheses for the leg in children. *J Bone Joint Surg Br* 1995; 77(4): 608-614.
203. Schovanec J, Mráček J, Havlas V, Trc T. Ewing's sarcoma in children: current surgical treatment options, evaluation of our patients. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2004; 71(4): 220-227.
204. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, Kuhlen M, Könemann S, Rübe C, Winkelmann W, Kotz R, Dunst J. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(1): 168-177.
205. Schwarz AJ, Kiatisevi P, Eilber FC, Eilber FR, Eckardt J. The Friedman-Eilber resection arthroplasty of the pelvis. *Clin Orthop Rel Res* 2009; 467(11): 2825-2830.

206. Scurr M, Judson I. How to treat the Ewing's family of sarcomas in adult patients. *Oncologist* 2006; 11(1): 65-72.
207. Sharma S, Turcotte RB, Isler MH, Wong C. Cemented rotating hinge endoprosthesis for limb salvage of distal femur tumors. *Clin Orthop Relat Res* 2006; 450: 28-32.
208. Shmookler B, Bickels J, Jelinek J, Sugarbaker P, Malawer MM. Bone and soft-tissue sarcomas: epidemiology, radiology, pathology and fundamentals of surgical treatment. In: Malawer MM, Sugarbaker P, editors. *Musculoskeletal Cancer Surgery. Treatment of sarcomas and allied diseases*. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher; 2001: 3-35.
209. Siddiqui T, Marsh Rde W, Allegra C, Whittaker D, Scarborough M, Gibbs P, Zlotecki R, Reith JD, Drane W. Effective salvage treatment of recurrent Ewing sarcoma utilizing chemotherapy and zoledronic acid. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010; 8(7): 499-504.
210. Simpson PM, Reid R, Porte D. Ewing's sarcoma of the upper extremity: presenting symptoms, diagnostic delay and outcome. *Sarcoma* 2005; 9(2): 15-20.
211. Skubitz KM, D'Adamo DR. Sarcoma. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(11): 1409-1432.
212. Sluga M, Windhager R, Lang S, Heinzl H, Kepler P, Mittermayer F, Dominkus M, Zoubek A, Kotz R. A long-term review of the treatment of patients with Ewing's sarcoma in one institution. *Eur J Surg Oncol* 2001; 2 (6): 569-573.
213. Sluga M, Windhager R, Lang S, Heinzl H, Kepler P, Mittermayer F, Dominkus M, Zoubek A, Kotz R. The role of surgery and resection margins in the treatment of Ewing's sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2001; 392: 394-399.

214. Smith MA, Seibel NL, Altekruise SF, Ries LA, Melbert DL, O'Leary M, Smith FO, Reaman GH. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol* 2010; 28(15):2625-2634.
215. Springfield DS, Pagliarulo C. Fractures of long bones previously treated for Ewing's sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 1985; 67(3): 477-481.
216. Stahl M, Ranft A, Paulussen M, Bölling T, Vieth V, Bielack S, Görtitz I, Braun-Munzinger G, Harges J, Jürgens H, Dirksen U. Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57(4): 549-553.
217. Stewart KS, Kleinerman ES. Tumor vessel development and expansion in Ewing's sarcoma: a review of the vasculogenesis process and clinical trials with vascular-targeting agents. *Sarcoma* 2011; 2011: 165837.
218. Subbiah V, Anderson P, Lazar AJ, Burdett E, Raymond K, Ludwing JA. Ewing's sarcoma: standard and experimental treatment options. *Curr Treat Options Oncol* 2009; 10(1-2): 126-140.
219. Subbiah V, Ludwing JA. Review: Ewing sarcoma treatment: a role for biphosphonates? *Clin Adv Hematol Oncol* 2010; 8(7): 503-504.
220. Takigami I, Ohno T, Kitade Y, Hara A, Nagano A, Kawai G, Saitou M, Matsuhashi A, Yamada K, Shimizu K. Synthetic siRNA targeting the breakpoint of EWS/Fli-1 inhibits growth of Ewing sarcoma xenografts in a mouse model. *Int J Cancer* 2011; 128(1): 216-226.
221. Tefft M, Vawter GF, Miyus A. Paravertebral "round cells" tumors in children. *Radiology* 1969; 92(7): 1501-1509.

222. Terek RM; Brien EW, Marcove RC, Meyers PA, Lane JM, Healey JH. Treatment of femoral Ewing's sarcoma. *Cancer* 1996; 78(1): 70-78.
223. Thacker MM, Temple HT, Scully SP. Current treatment for Ewing's sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005; 5(2): 319-331.
224. Tiwari A, Gupta H, Jain S, Kapoor G. Outcome of multimodality treatment of Ewing's sarcoma of the extremities. *Indian J Orthop* 2010; 44(44): 378-383.
225. Torbert JT, Fox EJ, Hosalkar HS, Ogilvie CM, Lackman RD. Endoprosthetic reconstructions: results of long-term followup of 139 patients. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 438: 51-59.
226. Tsuchiya H, Tomita K, Minematsu K, Mori Y, Asada N, Kitano S. Limb salvage using distraction osteogenesis: a classification of the technique. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79(3): 403-411.
227. Tsuchiya H, Wan SL, Sakayama K, Yamamoto N, Nishida H, Tomita K. Reconstruction using an autograft containing tumour treated by liquid nitrogen. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87(2): 218-225.
228. Ullmann C, Beck JD, Holter W, Petsch S, Dunst J, Sauer R, Grabenbauer GG. Long-term results following multidisciplinary treatment of localized Ewing's sarcoma in children and adolescents. *Strahlenther Onkol* 2008; 184(3): 137-144.
229. Van der Eijken JW. Limb salvage in sarcomas in children. *World J Surg* 1998; 12(3): 318-325.
230. Vieillard MH, Boutry N, Chastanet P, Duquesnoy B, Cotten A, Cortet B. Contribution of percutaneous biopsy to the definitive diagnosis in patients with suspected bone tumor. *J Bone Joint Spine* 2005; 72(1): 53-60.

231. Vijayan S, Bartlett W, Lee R, Ostler P, Blunn GW, Cannon SR, Briggs TW. Use of irradiated autologous bone in joint sparing endoprosthetic femoral replacement tumor surgery. *Indian J Orthop* 2011; 45(2): 161-167.
232. Wafa H, Grimer RJ. Surgical options and outcomes in bone sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6(2): 239-248.
233. Wagner LM, Neel MD, Pappo AS, Merchant TE, Poquette CA, Rao BN, Rodríguez-Galindo C. Fractures in pediatric Ewing sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23(9): 568-571.
234. Weber KL. Currents concepts in the treatment of Ewing's sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2002; 2(6): 687-694.
235. Whang-Peng J, Triche TJ, Knutsen T, miser J, Douglass EC, Israel MA. Chromosome translocation in peripheral neuroepithelioma. *N Engl J Med* 1984; 311(9): 584-585.
236. Wilde AH, Schickendantz MS, Stulberg BN, Go RT. The incorporation of tibial allografts in total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1990; 72(6): 815-824.
237. Willis RA. Metastatic neuroblastoma in bone presenting the Ewing's syndrome, with a discussion of "Ewing's sarcoma". *Am J Pathol* 1940; 16(3): 317-332.1.
238. Windhager R, Karner J, Kutschera HP, Polterauer P, Salzer-Kuntschik M, Kotz R. Limb salvage in periacetabular sarcomas: review of 21 consecutive cases. *Clin Orthop Rel Res* 1996; 331: 265-276.
239. Windsor R, Strauss S, Seddon B, Whelan J. Experimental therapies in Ewing's sarcoma. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18(2): 143-159.
240. Womer RB, West DC, Krailo MD, Dickman PS, Pawel BR, Grier HE, Marcus K, Sailer S, Healey JH, Dormans JP, Weiss AR. Randomized controlled trial of

interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012; 30(33): 4148- 4154.

241. Wunder JS, Paulian G, Huvos AG, Heller G, Meyers PA, Healey JH. The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncological outcome of operative treatment of Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80(7): 1020-1033.
242. Yang RS, Eckardt JJ, Eilber FR, Rosen G, Forscher CA, Dorey FJ, Kelly CM, al-Shaikh R. Surgical indications for Ewing's sarcoma of the pelvis. *Cancer* 1995; 76(8): 1388-1397.
243. Yock TI, Krailo M, Fryer CJ, Donaldson SS, Miser JS, Chen Z, Bernstein M, Laurie F, Gebhardt MC, Grier HE, Tarbell NJ; Children's Oncology Group. Local control in pelvic Ewing sarcoma: analysis from INT-0091--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24(24): 3838-3843.
244. Zahlten-Hinguranage A, Bernd L, Ewerbeck V, Sabo D. Equal quality of life after limb-sparing or ablative surgery for lower extremity sarcomas. *Br J Cancer* 2004; 91(6):1012-1014.
245. Zahlten-Hinguranage A, Bernd L, Sabo D. Amputation or limb salvage? Assessing quality of life after tumor operations of the lower extremity. *Orthopade* 2003; 32(11): 1020-1027.
246. Zamora P, García de Paredes ML, González Barón M, Díaz MA, Escobar Y, Ordóñez A, López Barea F, González JM. Ewing's tumor in brothers. An unusual observation. *Am J Clin Oncol* 1986; 9(4): 358-360.

247. Zang J, Guo W, Yang RL, Tang XD, Ji T. Ewing's sarcoma of bone: treatment results and prognostic factors. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2010; 48(12): 896-899.
248. Zhou Z, Guan H, Duan X, Kleinerman ES. Zoledronic acid inhibits primary bone tumor growth in Ewing Sarcoma. *Cancer* 2005; 104: 1713-1720.
249. Zimel MN, Cizik AM, Rapp TB, Weisstein JS, Conrad III EU. Megaprosthesis versus condyle-sparing intercalary allograft: distal femoral sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467(11): 2813-2824.