

The Diagnosis and Treatment of Osteosarcoma and Ewing's Sarcoma in Children and Adolescents

Diagnosticul și tratamentul osteosarcomului și sarcomului Ewing la copii și adolescenți

Date generale ale sursei

Titlul documentului	<i>The Diagnosis and Treatment of Osteosarcoma and Ewing's Sarcoma in Children and Adolescents</i>
Autori	Zarghooni K, Bratke G, Landgraf P, Simon T, Maintz D, Eysel P.
Publicație / An	Deutsches Ärzteblatt International, 2023; 120:405–412
Tipul sursei	Review
Sursa	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37097079/
Cuvinte cheie	<i>Osteosarcom, sarcom Ewing la copil și adolescent</i>

Obiectivul studiului și problema medicală abordată

Articolul de review al lui Zarghooni și colab., publicat în *Deutsches Ärzteblatt International* în 2023, sintetizează diagnosticul și tratamentul **osteosarcomului și sarcomului Ewing la copil și adolescent**, cu accent pe conduita interdisciplinară și strategiile multimodale.

Analiza detaliată a sursei

Context clinic și epidemiologic

Sarcoamele osoase reprezintă aproximativ **5% dintre malignitățile copilului și adolescentului**. Osteosarcomul este cea mai frecventă tumoră osoasă malignă în această populație, cu o incidență de aproximativ **3,8/milion**, localizată predominant metafizar, în jurul genunchiului. Sarcomul Ewing are o incidență de aproximativ **3,5/milion**, apare preferențial în decada a doua de viață și interesează frecvent pelvisul și diafizele oaselor lungi. Caracteristica moleculară definitorie pentru Ewing este o translocare implicând **EWSR1**.

Conceptual, ambele trebuie privite ca **boli sistemice**, chiar atunci când imagistica arată o tumoră aparent localizată: autorii menționează că aproximativ 80% dintre pacienți prezintă metastaze manifeste sau oculte, predominant pulmonare și/sau osoase.

Diagnostic: problema majoră rămâne întârzierea diagnosticului

Semnele cardinale sunt **durerea osoasă localizată persistentă, limitarea funcțională și, mai tardiv, tumefacția**. Durerea poate fi interpretată eronat ca posttraumatică, legată de sport sau drept „growing pains”, ceea ce explică întârzierile diagnostice. Durerea tumorală este frecvent persistentă, fluctuantă și accentuată nocturn. Sarcomul Ewing poate mima inclusiv un proces infecțios/osteomielitic.

Durerea osoasă persistentă neexplicată la copil/adolescent nu trebuie banalizată. Diagnosticul diferențial include tumori benigne, osteomielită, spondilită, necroză aseptică, Perthes, epifizioliză, boli

reumatologice, leucemie, limfom și neuroblastom. În fractura patologică suspectă, osteosinteza trebuie evitată până la excluderea sarcomului prin biopsie, pentru a nu contamina compartimente tisulare suplimentare.

Imagistica: algoritmul practic

Radiografia convențională în două incidențe rămâne investigația inițială. În 80–90% dintre cazuri permite o clasificare orientativă pe baza matricei, localizării și caracteristicilor de agresivitate. Clasificarea Lodwick rămâne utilă; leziunile IC, II și III ridică suspiciunea de malignitate și impun evaluare histologică. Radiografia trebuie să includă întreg osul afectat și articulațiile adiacente.

RMN-ul cu protocol tumoral și contrast este metoda esențială pentru extensia locală și componenta de părți moi. **CT toracic** este obligatoriu pentru metastazele pulmonare. CT-ul tumorii primare are un rol mai selectiv, de exemplu pentru caracterizarea matricei sau planificarea intervențională.

O evoluție relevantă este înlocuirea progresivă a scintigrafiei osoase cu **FDG-PET/CT**. PET/CT oferă simultan informații despre metastazele la distanță, prognostic și răspunsul metabolic la tratament, în timp ce captarea variabilă limitează specificitatea scintigrafiei pentru caracterizarea leziunilor echivoce.

Biopsia: procedură oncologică, nu simplu act diagnostic

Orice leziune suspectă/equivocă necesită biopsie după evaluarea clinică și imagistică completă, ideal **direct într-un centru specializat în sarcoame osoase**. Traseul biopsiei trebuie planificat împreună cu chirurgul care va efectua rezecția definitivă, deoarece cicatricea și întregul traect trebuie ulterior excizate *en bloc* cu tumora.

Autorii menționează ca fiind recomandabilă biopsia deschisă pentru obținerea unui volum adecvat de țesut viabil pentru histologie, imunohistochimie și analiză moleculară; biopsia core ≥ 16 G cu multiple fragmente reprezintă o alternativă în cazuri selectate. Principiul fundamental este evitarea contaminării articulațiilor, structurilor neurovasculare și compartimentelor neimplicate.

Osteosarcomul – tratamentul actual

Standardul rămâne terapia multimodală **chimioterapie neoadjuvantă → rezecție completă R0 → chimioterapie postoperatorie**. Chirurgia izolată vindecă cel mult aproximativ 10% dintre pacienți; introducerea chimioterapiei sistemice a modificat radical prognosticul.

Schema de referință este **MAP: metotrexat în doză mare + doxorubicină + cisplatin**. În abordarea prezentată, se administrează aproximativ **10 săptămâni preoperator**, urmate de rezecția definitivă și apoi MAP postoperator până aproximativ în săptămâna 29.

Prognosticul osteosarcomului

Factorii prognostici majori sunt **metastazele la diagnostic, localizarea, dimensiunea tumorii, radicalitatea rezecției și răspunsul histologic la chimioterapia preoperatorie**.

Pentru pacienții fără metastaze inițiale sunt raportate EFS (event-free survival) la 5 ani de aproximativ **60%** și OS (overall survival) de **76%**; în boala localizată cu remisiune chirurgicală completă, EFS ajunge la **64%**, iar OS la **79%**. În boala metastatică inițial, EFS la 5 ani scade la **28%**, iar OS la **45%**.

Sarcomul Ewing – elementele actuale esențiale

Tratamentul este secvențial: **chimioterapie de inducție** → **control local (chirurgie ± radioterapie)** → **consolidare sistemică**. Prognosticul este determinat în principal de metastaze, răspunsul histologic, localizarea tumorii și completitudinea rezecției.

Schimbarea majoră: VDC/IE și interval compression

Una dintre concluziile practice cele mai importante este că schema **VIDE** nu mai reprezintă opțiunea preferată, deoarece s-a dovedit inferioară alternării:

VDC = vincristină + doxorubicină + ciclofosamidă

cu

IE = ifosfamidă + etoposid.

În consecință, **VDC/IE este recomandată de autorii acestui articol ca fiind schema standard de inducție.**

Mai mult, "interval compression" contează: administrarea VDC/IE la interval de 14 zile a îmbunătățit EFS față de intervalul de 21 zile. În studiul randomizat prezentat în tabelul 4, EFS la 5 ani a fost **73% versus 65%**, iar OS **83% versus 77%**; diferența pentru EFS a fost semnificativă statistic ($p=0,048$).

High-dose chemotherapy: utilă selectiv, nu universal

Chimioterapia în doze mari cu **busulfan/melphalan (BuMel) + autotransplant de celule stem** poate îmbunătăți prognosticul în **Ewing localizat cu risc înalt**, în special la pacienții cu răspuns histologic insuficient sau volum tumoral inițial >200 mL.

În schimb, la pacienții cu **metastaze exclusiv pulmonare**, BuMel nu s-a dovedit superior față de strategia VAI + iradiere pulmonară; prin urmare, intensificarea cu transplant nu trebuie extrapolată tuturor formelor metastatice.

Radioterapia în Ewing

Spre deosebire de osteosarcom, Ewing este radiosensibil. Radioterapia are rol în controlul tumorii primare și al metastazelor selectate, iar la pacienții cu metastaze pulmonare prezente la diagnostic este indicată **whole-lung irradiation**. Rămâne controversată posibilitatea omiterii radioterapiei după rezecție R0 cu răspuns histologic complet. La copil și adolescent, autorii recomandă preferențial **protonoterapia**, atunci când este disponibilă, pentru reducerea dozei administrate țesuturilor normale și implicit a poverii toxicității tardive. Această direcție este susținută inclusiv de date publicate până în 2022 citate de review.

Prognosticul în Ewing

Diferența prognostică în funcție de patternul metastatic este foarte importantă. Pentru boala localizată sunt raportate **EFS la 3 ani 75–80% și OS aproximativ 85%**. În metastazele exclusiv pulmonare, EFS la 3 ani este aproximativ **54%**, în timp ce metastazele osteomedulare se asociază cu numai **27% EFS și 34% OS la 3 ani**.

Chirurgia – ce s-a schimbat

Obiectivul oncologic rămâne **rezecția largă R0**, incluzând cicatricea și tractul biopsiei, dar cu o conservare maximă a funcției. Rezecția cu salvarea membrului este posibilă în prezent în aproximativ **90% dintre sarcoamele osoase**. O noutate tehnologică relevantă este integrarea **navigației, planificării CAD/CAM, ghidurilor de rezecție individualizate și implanturilor/protezelor personalizate produse prin printare**

3D, în special pentru rezecțiile anatomice complexe, cum sunt cele pelvine. Aceste tehnologii permit rezecții mai precise și reconstrucții adaptate defectului individual.

Articolul prezintă o abordare multimodală: un copil de 11 ani cu Ewing femural este evaluat radiografic și RMN, primește tratament neoadjuvant și ulterior beneficiază de rezecție largă cu reconstrucție biologică prin alogrefă femurală, fibulă vascularizată și osteosinteză.

Ce merită reținut ca „noutăți” pentru practica specialistului

- » **FDG-PET/CT capătă un rol tot mai important**, depășind simpla stadializare prin posibilitatea evaluării răspunsului metabolic și a prognosticului.
- » În osteosarcom, **răspunsul histologic modest ≠ indicație automată pentru MAPIE**; EURAMOS-1 nu a demonstrat beneficiul intensificării.
- » **Interferonul adăugat MAP nu aduce beneficiu demonstrat** la cei care răspund.
- » Inhibitorii multikinazici — **regorafenib, sorafenib, cabozantinib** — prezintă activitate în osteosarcomul refractar/recidivat, dar dovezile prezentate sunt predominant de fază II și nu definesc încă o strategie curativă standard.
- » În Ewing, **VDC/IE a înlocuit VIDE ca regim preferat de inducție**, iar **scurtarea intervalelor între cure (interval compression) la 14 zile** îmbunătățește rezultatele.
- » **BuMel + autotransplant** are beneficiu într-un subset bine definit de Ewing localizat high-risk, dar nu a demonstrat superioritate în metastazele exclusiv pulmonare.
- » **Protonoterapia** este o strategie importantă de reducere a toxicității radioterapiei la pacientul pediatric.
- » Chirurgia modernă integrează **CAD/CAM, navigație și printare 3D**, crescând posibilitățile reconstrucției individualizate și ale preservării membrului.

Concluzii pentru practica clinică

Mesajul central al articolului este că prognosticul acestor tumori nu depinde doar de alegerea chimioterapiei, ci de **calitatea întregului traseu oncologic**. Suspiciunea clinică precoce, imagistica adecvată, biopsia planificată oncologic, stadializarea completă, chimioterapia sistemică și controlul local efectuate într-o echipă cu experiență sunt interdependente.

În osteosarcom, **MAP + chirurgie R0 rămâne ”coloana vertebrală” a tratamentului**, iar încercările de intensificare nespecifică a chimioterapiei pe baza răspunsului histologic nu au produs progresele anticipate. În Ewing, progresul terapeutic este mai clar prin **VDC/IE, comprimarea intervalelor terapeutice și intensificarea selectivă cu BuMel**, alături de optimizarea radioterapiei. Boala metastatică, în special metastazarea osoasă/medulară, continuă însă să reprezinte principala nevoie terapeutică nesatisfăcută.

În final, diferența dintre boala localizată și metastatică rămâne majoră: EFS raportată este de aproximativ **64% vs 28% în osteosarcom** și până la **80% vs 27% în Ewing**. Recidivele apar predominant în primul an, mai ales pulmonar sau local, ceea ce justifică supravegherea oncologică riguroasă; monitorizarea trebuie să includă și complicațiile reconstrucțiilor, iar pentru endoproteze este necesară urmărirea pe tot parcursul vieții.

Mesajul final: orice copil sau adolescent cu suspiciune de sarcom osos trebuie direcționat **înaintea biopsiei sau a unei intervenții definitive către un centru specializat în sarcoame**, unde diagnosticul, biopsia, chimioterapia, chirurgia reconstructivă și radioterapia pot fi planificate interdisciplinar.