GMD
Facultad Cs. Médicas
Biblioteca
TFEM 2926

TESIS

“Utilidad de las imágenes en Difusión y ADC en la predicción de la respuesta a la quimioterapia prequirúrgica en pacientes pediátricos con sarcomas óseos”

Posgrado de Diagnóstico por Imágenes
Hospital Escuela Eva Perón
Universidad Nacional de Rosario

Autora: Mattheus, Michelle.

Tutora: Brutinel, Soledad.

Año: 2026

ÍNDICE

Introducción 2

Objetivos 4

Hipótesis……...5

Marco Teórico 6

Materiales y Métodos 21

Resultados 25

Discusión 32

Conclusión 34

Bibliografía 35

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas óseos primarios, entre los que destacan el **osteosarcoma** y el **sarcoma de Ewing**, constituyen las neoplasias malignas del sistema musculoesquelético más frecuentes en la población pediátrica y adolescente. Se caracterizan por su agresividad biológica y su tendencia a producir metástasis a distancia, principalmente pulmonares, constituyendo una de las principales causas de morbimortalidad oncológica en niños y adolescentes.[1,2]

El **manejo terapéutico** de estas patologías se fundamenta en un enfoque multidisciplinario que incluye quimioterapia neoadyuvante (prequirúrgica), resección quirúrgica oncológica del tumor primario y quimioterapia adyuvante postoperatoria. En este contexto, la **respuesta histopatológica** a la quimioterapia de inducción se ha establecido como el factor pronóstico individual más determinante para la supervivencia a largo plazo, el control local de la enfermedad y la preservación funcional del miembro afectado.[3,4,5]

Actualmente, la evaluación de la respuesta terapéutica se realiza mediante criterios morfológicos convencionales, como los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), basados en la medición bidimensional o tridimensional de las dimensiones tumorales mediante Resonancia Magnética (RM) o Tomografía Computada (TC). Sin embargo, en los sarcomas óseos, la reducción del volumen tumoral no siempre se correlaciona linealmente con la necrosis celular inducida por la quimioterapia. Fenómenos como la osificación peritumoral secundaria, la hemorragia intralesional, la fibrosis reactiva o la persistencia de la matriz ósea mineralizada pueden mantener el tamaño tumoral aparentemente estable o incluso incrementarlo, a pesar de una respuesta citotóxica exitosa con extensa necrosis tumoral, limitando significativamente la sensibilidad y especificidad de las imágenes anatómicas para diferenciar entre tejido tumoral viable y tejido necrótico o fibrótico posnecrótico.[7,8,20]

El **"Gold Standard"** actual para determinar la eficacia del tratamiento quimioterápico es la evaluación histopatológica cuantitativa de la pieza de resección quirúrgica, específicamente mediante la clasificación de Huvos, que estratifica el porcentaje de necrosis tumoral en grados de I a IV. Se considera "buena respuesta" un grado III o IV de Huvos (≥90 % de necrosis tumoral), la cual se asocia con mejor pronóstico, menor riesgo de recurrencia local y sistémica, y mayor supervivencia global a 5 años. No obstante, esta información histopatológica definitiva se obtiene exclusivamente después de la resección quirúrgica, impidiendo la modificación temprana de esquemas terapéuticos ineficaces, la intensificación del tratamiento en malos respondedores, o la planificación quirúrgica personalizada antes de la intervención definitiva.[4,5]

Por consiguiente, existe una necesidad clínica de identificar biomarcadores de imagen no invasivos, cuantitativos, reproducibles y validados que puedan predecir la respuesta histológica de manera precoz y fidedigna durante el curso del tratamiento neoadyuvante, permitiendo una estratificación pronóstica temprana y una medicina personalizada basada en la respuesta individual al tratamiento.[9,11,19]

Frente a esta problemática, las secuencias funcionales de Resonancia Magnética, específicamente la **Imagen Ponderada en Difusión** (*DWI, por sus siglas en inglés Diffusion-Weighted Imaging*) y la cuantificación mediante el **Mapa de Coeficiente de Difusión Aparente** (*ADC, Apparent Diffusion Coefficient)*, han emergido como herramientas prometedoras en la evaluación de la respuesta tumoral.[18,19]

La técnica de difusión por RM explora el movimiento browniano aleatorio de las moléculas de agua en el espacio extracelular a nivel microscópico, el cual es inversamente proporcional a la celularidad tisular, la densidad de empaquetamiento celular y la integridad de las membranas celulares. En tejidos tumorales viables y densamente celulares, como ocurre en los sarcomas óseos de alto grado, el movimiento del agua se encuentra significativamente **restringido** debido a la reducción del espacio extracelular y las múltiples barreras membranosas, resultando en una **señal alta** (hiperintensa) en las **imágenes DWI** y **valores cuantitativamente bajos de ADC** (típicamente <1000 × $10^{-}6$ mm^2/s)**.**[9,16]

Por el contrario, la **respuesta efectiva a la quimioterapia** induce apoptosis masiva, lisis celular, ruptura de membranas, necrosis coagulativa y licuefactiva, aumentando el espacio extracelular disponible y facilitando la difusión libre del agua, lo que se traduce en un **incremento** estadísticamente significativo de los **valores de ADC** y una **disminución** de la señal en las **secuencias DWI** con altos valores de b.[9,10,11,13]

Este trabajo se centra en evaluar la utilidad clínica, la precisión diagnóstica y el valor predictivo de las imágenes de Difusión y la cuantificación del ADC como **biomarcadores subrogados no invasivos de respuesta patológica** en pacientes pediátricos con sarcomas óseos sometidos a quimioterapia neoadyuvante en el Hospital Vilela y Hospital Eva Perón de Rosario, permitiendo así una aproximación hacia la medicina de precisión y la optimización del planeamiento terapéutico individualizado en esta población pediátrica vulnerable. [9,11,17]

OBJETIVOS

1. Evaluar la utilidad clínica y la precisión diagnóstica de las imágenes ponderadas en difusión (*DWI*) y la cuantificación del coeficiente de difusión aparente (*ADC*) como biomarcadores no invasivos predictores de la respuesta histopatológica.[9,11,16,19]

2. Determinar si los cambios en los valores de ADC pre y post-quimioterapia neoadyuvante pueden predecir con exactitud el grado de necrosis tumoral en pacientes pediátricos con sarcomas óseos, permitiendo predecir en forma temprana una buena o mala respuesta al tratamiento y así optimizar del planeamiento terapéutico.[7,10,13,17]

HIPÓTESIS

El incremento porcentual del ADC entre el estudio basal (pre-tratamiento neoadyuvante) y el estudio prequirúrgico (post-quimioterapia) se correlaciona directamente con el porcentaje de necrosis tumoral determinado histopatológicamente. [9,10,11]

Un aumento significativo del ADC (típicamente >35 %) predice buena respuesta histológica (≥90 % necrosis, Huvos III-IV), mientras que cambios mínimos del ADC (<35 %) predicen mala respuesta (<90 % necrosis, Huvos I-II).[4,9,13,17]

MARCO TEÓRICO

1. Sarcomas Óseos en la Población Pediátrica

1.1. Definición y Clasificación

Los sarcomas óseos constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias malignas de origen mesenquimal que se desarrollan primariamente en el tejido óseo. Según la clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud (*OMS*), estos tumores se categorizan en función del tipo de matriz extracelular que producen y de sus características citológicas. [6,14]

En la población pediátrica y adolescente, existen dos subtipos histológicos predominantes que representan más del 90 % de todos los sarcomas óseos primarios: el osteosarcoma (*OS*) y el sarcoma de Ewing (*SE*).[1,2,6]

Osteosarcomas Primarios:

Neoplasia de origen mesenquimal que se origina en metáfisis de huesos largos, más frecuente en fémur distal, tibia proximal y húmero proximal. [6,14]

- Tumores Primarios Intramedulares: Se subclasifican según la matriz que producen: Matriz osteoide (Osteoblástico 75-80 %), condral (Condroblástico), fibrosa (Fibroblastico), Mixtos, de Células pequeñas y Telangiectásicos. 2-12 %. (Fig. 1).

- Tumores Primarios Superficiales: Paraostal y Perióstico. (raros en niños).

- Multicéntrico: osteosarcoma osteoblástico sincrónico que aparece en múltiples localizaciones (generalmente simétricas). Es exclusivo en niños entre 5-10 años con un pronóstico extremadamente malo.

Sarcoma de Ewing:

Es una neoplasia que se origina de células neuro-ectodérmicas primitivas.

Suele desarrollarse en cualquier hueso y tejido blando, con preferencia en diáfisis y metáfisis de huesos largos fémur (25 %), tibia y húmero, cintura pélvica, costillas y en huesos planos (escápula, pelvis).[2,6]

Dentro de sus variantes se encuentran el sarcoma de Ewing extraóseo (menos del 20 %) y el tumor de Astkin (en pared torácica). [2,6]

1.2. Epidemiología

La incidencia máxima de los sarcomas óseos se produce durante la segunda década de la vida, coincidiendo temporalmente con el período de rápido crecimiento óseo longitudinal conocido como "estirón puberal". La edad promedio al momento del diagnóstico es de 15 años, con una distribución bimodal que muestra un pico principal en la adolescencia y un pico secundario menor en adultos mayores de 60 años. Existe un predominio del sexo masculino, con una relación varón:mujer de aproximadamente 1.5:1.[1,2]

Según datos del Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA), desarrollado por el Instituto Nacional del Cáncer (INC), la incidencia anual en Argentina es la siguiente:[1,2]

- **Osteosarcoma:** 1.6 a 2.8 casos por millón de niños y adolescentes por año (representa aproximadamente el 60 % de los tumores óseos malignos en población pediátrica)
- **Sarcoma de Ewing:** 0.6 casos por millón de niños y adolescentes por año (constituye el segundo tumor óseo maligno más frecuente en la infancia, representando aproximadamente el 30-40 % de los sarcomas óseos pediátricos)

1.3. Presentación Clínica

Los sarcomas óseos suelen presentarse con manifestaciones clínicas relativamente inespecíficas que pueden retrasar el diagnóstico. La presentación clínica depende de la localización anatómica, el tamaño tumoral, la velocidad de crecimiento y el grado de extensión extraósea. [6,14]

Los síntomas y signos más frecuentemente observados incluyen:

- **Dolor óseo persistente:** es el síntoma cardinal presente en 80-90 % de los casos. Se caracteriza por ser de tipo no mecánico, progresivo en intensidad, que no cede con analgésicos convencionales, que empeora típicamente durante la noche o en reposo.
- **Tumoración palpable:** Masa de partes blandas localizada, de consistencia firme a dura, generalmente poco móvil, que se desarrolla progresivamente sobre la región ósea afectada.
- **Limitación funcional:** Impotencia funcional del miembro afectado, claudicación de la marcha, limitación del rango de movilidad articular.

- **Fractura patológica:** Ocurre en 5-10 % de los casos como manifestación inicial, particularmente en tumores que debilitan significativamente la cortical ósea.[6]

1.4 Factores de mal pronóstico

- Presentación en forma de fractura patológica.
- Tamaño tumoral.
- Localización en pelvis.
- Presencia de metástasis al momento diagnóstico.
- Presencia de *Skip Lesions*: foco secundario, simultáneo y más pequeño que está anatómicamente separado de la lesión primaria por tejido sano.
- Baja respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.[3,5]
- Márgenes quirúrgicos afectos.[3]

2. Metodología diagnóstica

- RX del miembro afectado al ingreso.
- TC de tórax.
- RMI de todo el miembro afectado para detectar lesiones *skip*.
- Biopsia punción bajo TC.
- Centellograma óseo.

2.1 Principales características imagenológicas

RX / TC:

Lesiones con componente lítico o blástico permeativo con signos que sugieren agresividad y crecimiento rápido (márgenes mal definidos, zona de transición amplia, destrucción cortical y reacción perióstica agresiva). [6,14]

Afectación de partes blandas con o sin mineralización (Figuras 1 a 7).[6,14]

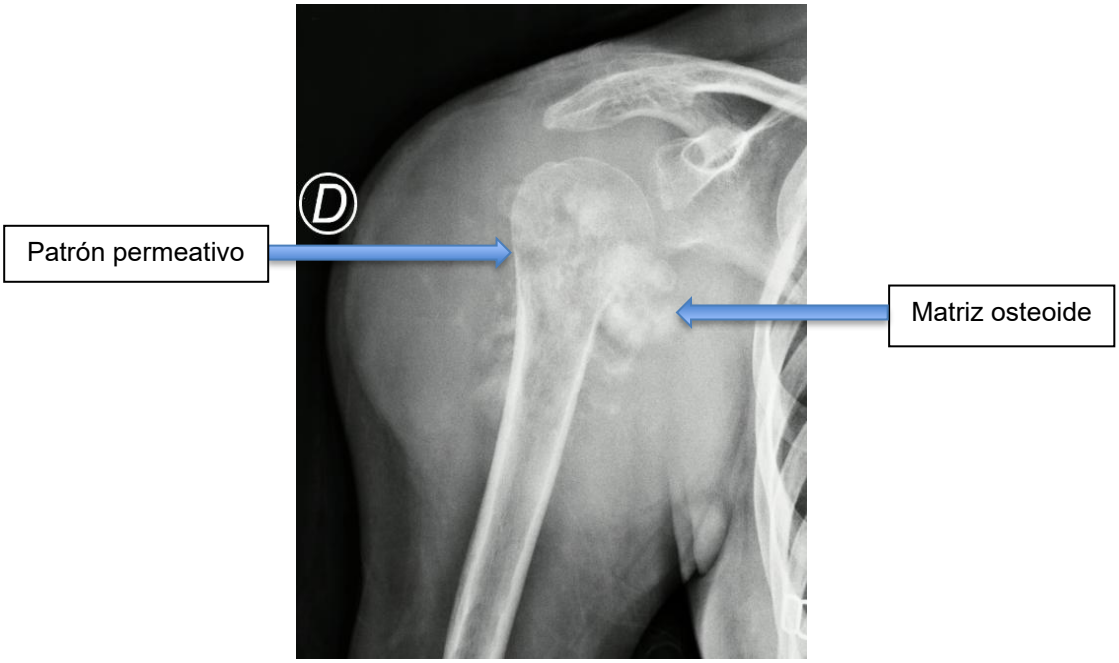


Figura 1.- *Osteosarcoma telangiectásico en húmero proximal derecho en niña de 17 años. RX de hombro F, lesión osteolítica intramedular con patrón permeativo, diafiso-metafisaria proximal de húmero asociado a masa de partes blandas con moderada matriz osteoide.*



Figura 2.- *Fractura patológica femoral en paciente femenina de 15 años con patrón permeativo diafisario proximal.*

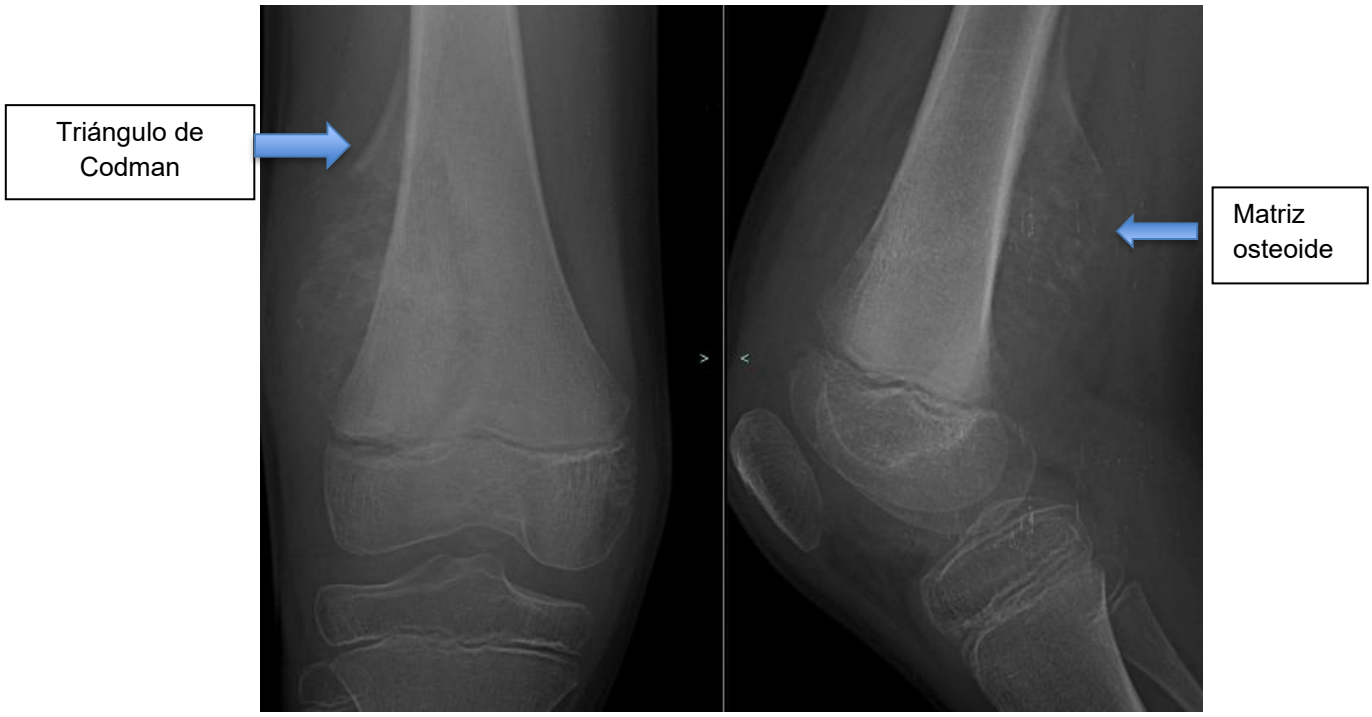


Figura 3.- *Osteosarcoma lesión lítica diafiso-metafisaria distal con reacción perióstica en sol naciente y Triangulo de Codman.*

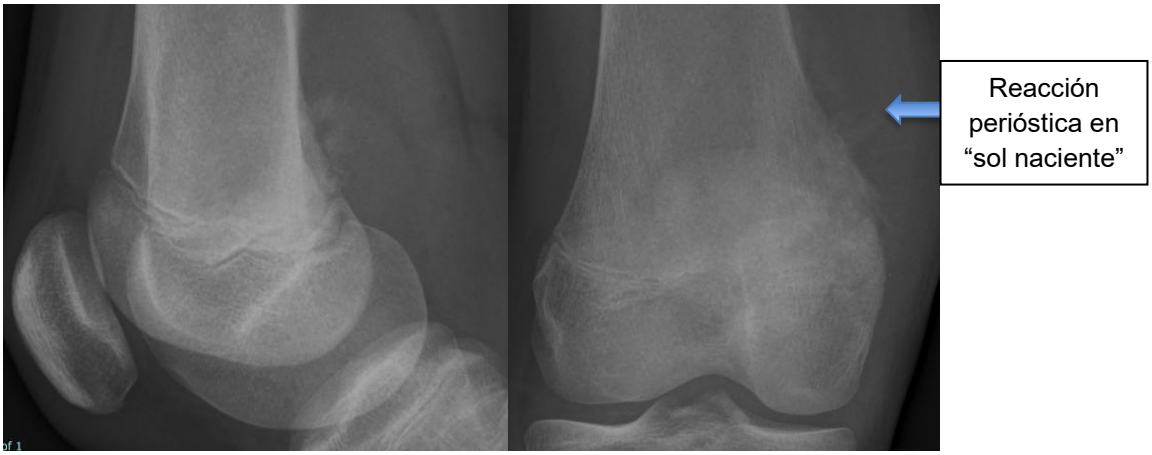


Figura 4.- *Osteosarcoma con lesión lítica metafisaria distal del fémur con reacción perióstica en sol naciente asociado a masa de partes blandas con componente osteoide.*



Figura 5.- *Osteosarcoma telangiectásico diafiso-metafiso-epifisario proximal del húmero en varón de 10 años. RX F: lesión osteolítica intramedular con severo patrón permeativo.*

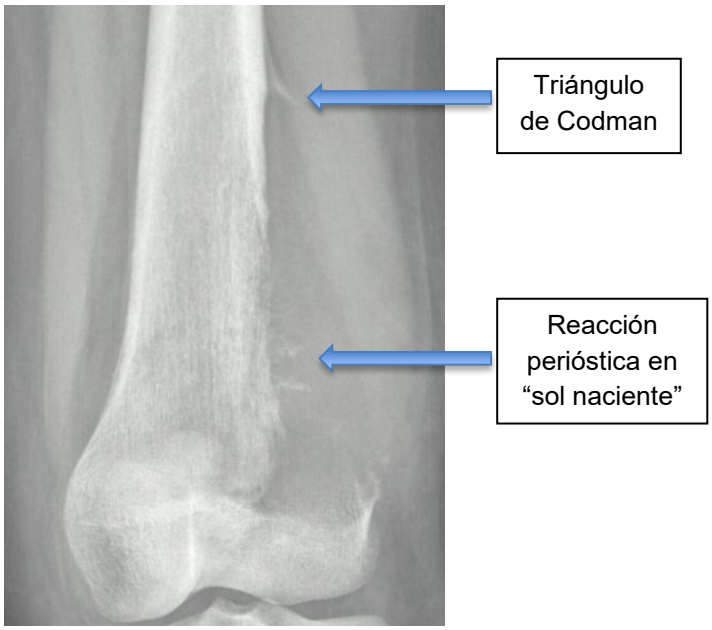


Figura 6.- *Osteosarcoma telangiectásico en paciente femenina de 12 años. Lesión osteolítica diafiso-metafisaria de fémur distal con patrón permeativo, reacción perióstica agresiva con triángulo de Codman y patrón en “rayos de sol naciente” de márgenes mal definidos asociado a matriz osteoide y compromiso de partes blanda adyacentes.*

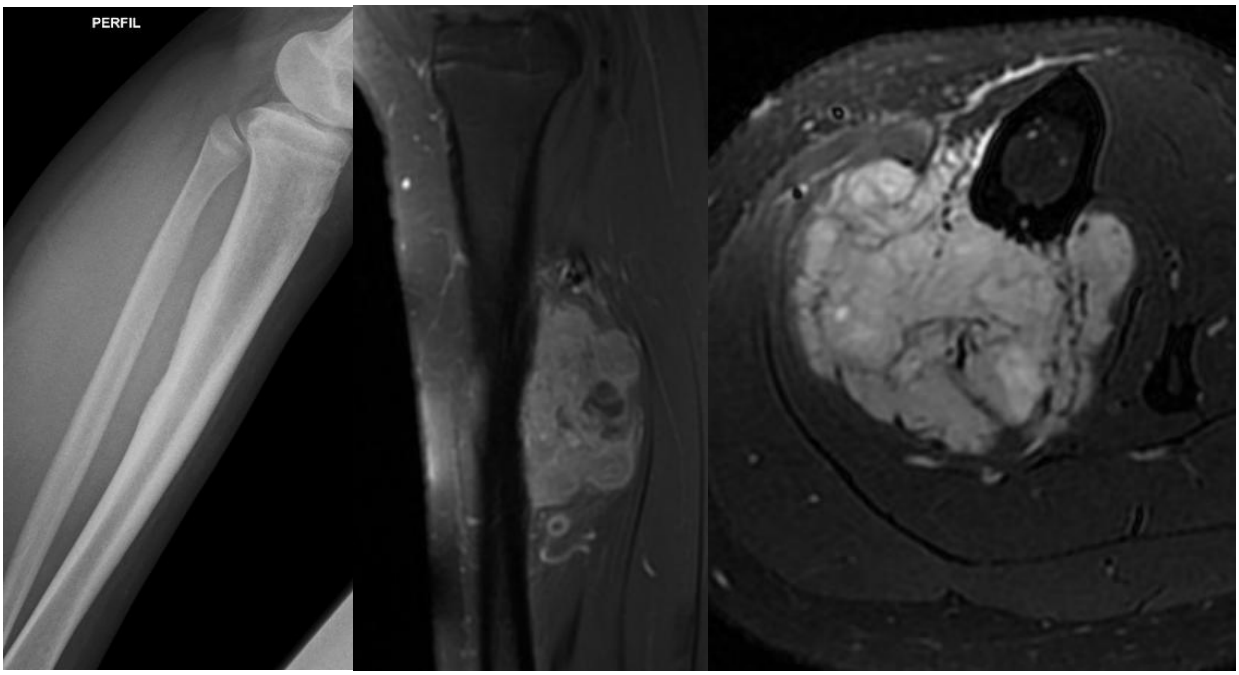


Figura 7.- *Sarcoma de Ewing: RX: engrosamiento y remodelación de la cortical posterior de la diáfisis tibial asociado a lesión de partes blandas que se visualiza correctamente en la RMI (secuencia STIR); lesión heterogénea marcadamente hiperintensa de contornos lobulados que infiltra el periostio de la tibia.*

3. Resonancia Magnética Pre y Post Tratamiento neoadyuvante:

Siempre se realiza una RMN basal **antes** de la biopsia.

Secuencias:

- **T1:** Valoración de extensión y medición de la lesión. Lesiones hipointensas.
- **T2-FS/ STIR/ DP:** Valoración de la relación del tumor con tejidos circundantes. Detección de otras lesiones. Identificación edema óseo/ muscular (Figura 8 y 9).
- **ECO-Gradiente**: Valoración del componente hemorrágico intralesional.
- **DWI/ ADC:** Valoración grado de restricción tisular/ celularidad. (Figuras 10 a 16).[18,19]
- **Estudio dinámico:** Valoración de áreas de viabilidad (vascularizadas) y áreas de necrosis. Obtención de curvas de realce que orienten sobre el grado de malignidad tumoral post-contraste. Realce heterogéneo con curvas que orientan agresividad tipo III y IV.[7,8]

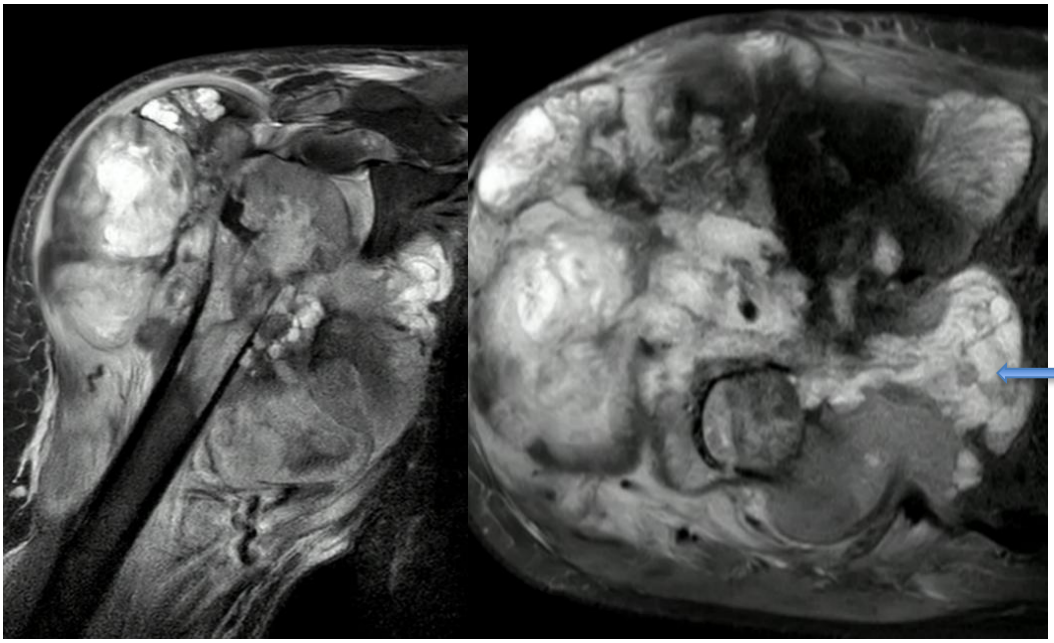


Figura 8.- *RMI secuencias T2/STIR, lesión tumoral hiperintensa, heterogénea, intramedular que reemplaza la medula ósea, expande y erosiona la cortical, multiloculada con niveles líquido-líquido en su interior, compromiso de músculos periarticulares asociado a edema perilesional extenso.*

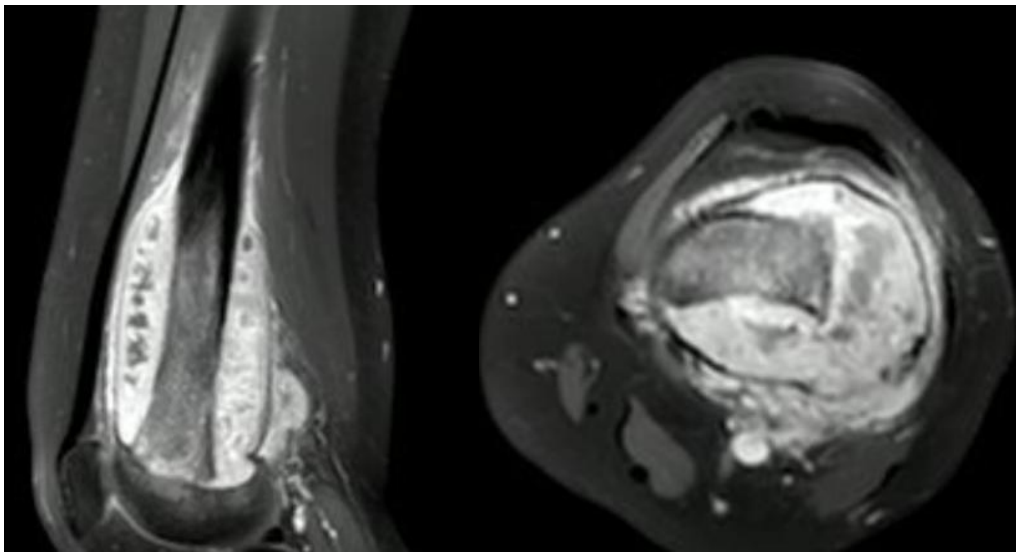


Figura 9.- *RMI secuencias STIR: Lesión lítica intramedular diafiso-metafisaria que expande la cortical e infiltra los tejidos blandos y la fisis, toma íntimo contacto a las estructuras vasculares del hueco poplíteo. Osteosarcoma en niña de 12 años.*

3.1. Fundamentos Físicos de la Difusión

La imagen ponderada en difusión (*DWI*) es una secuencia en resonancia magnética que produce imágenes de tejidos biológicos basados en la detección de un cambio en el **movimiento aleatorio** de las moléculas de agua (movimiento Browniano). Dicha difusión del agua depende de las membranas celulares, que son una parte integral de la arquitectura celular.[18]

La difusión de las moléculas de agua se puede **evaluar cuantitativamente** utilizando el valor del coeficiente de difusión aparente (ADC) a partir de dichas imágenes ponderadas por difusión. [18,19]

En tejidos biológicos in vivo, la difusión del agua no ocurre libremente como en soluciones puras, sino que se encuentra restringida por múltiples barreras microestructurales, incluyendo membranas celulares, organelas intracelulares, macromoléculas, fibras de colágeno y la arquitectura tisular tridimensional. Por esta razón, se utiliza el término "difusión aparente" para distinguirla de la difusión libre en medios no restringidos.[18,19]

La magnitud de la restricción de la difusión en un tejido determinado está inversamente relacionada con varios factores tisulares fundamentales:[16,18]

- **Densidad celular (celularidad):** A mayor número de células por unidad de volumen, menor es el espacio extracelular disponible para la difusión libre del agua, resultando en mayor restricción.
- **Integridad de las membranas celulares:** Las membranas celulares intactas actúan como barreras semipermeables que limitan el movimiento del agua. La ruptura de membranas (como ocurre en la necrosis celular) facilita la difusión.
- **Viscosidad del medio extracelular:** La presencia de proteínas, mucina u otras macromoléculas aumenta la viscosidad y reduce la difusión.

3.2. Coeficiente de Difusión Aparente (ADC)

El Coeficiente de Difusión Aparente (ADC) es un **parámetro cuantitativo** que representa numéricamente la magnitud de la difusión del agua en un tejido determinado. Se calcula matemáticamente a partir de las imágenes DWI adquiridas con al menos dos valores de b diferentes.[18,19]

Los mapas paramétricos de ADC son imágenes en escala de grises donde cada píxel representa el valor numérico de ADC calculado para ese vóxel específico. A diferencia de las imágenes DWI cualitativas, los mapas de ADC

proporcionan información cuantitativa, objetiva y reproducible sobre las propiedades de difusión tisular.[16,19]

La unidad de medida del ADC se expresa en **unidades de mm2 / s**. No hay unanimidad con respecto a los límites del rango de difusión normal, pero los valores de ADC inferiores a 1000-1100 x 10^{-6} mm 2 /s generalmente se reconocen como indicadores de restricción.[16]

3.3. Aplicación en Sarcomas Óseos

Los sarcomas óseos de alto grado son neoplasias caracterizadas por su **extrema hipercelularidad**, con células tumorales densamente empaquetadas y espacio extracelular mínimo. Esta arquitectura microestructural resulta en restricción marcada de la difusión, manifestándose como señal alta (hiperintensidad) en imágenes DWI con valores altos de b y valores de ADC cuantitativamente bajos, típicamente <1000 × 10^{-6} mm²/s.[9,16]

Valores de ADC basales según subtipo histológico:[9,10]

- **Sarcoma de Ewing:** Presenta los valores de ADC más bajos entre los tumores musculoesqueléticos (600-900 × x 10^{-6} mm 2 /s) debido a su característica extrema densidad celular como tumor de células pequeñas redondas y azules.[9]
- **Osteosarcoma:** Valores de ADC ligeramente superiores, pero aún bajos (900-1300 x 10^{-6} mm 2 /s), con mayor variabilidad dependiendo del grado de mineralización de la matriz osteoide y del subtipo histológico.[10,11]

Monitorización de la respuesta al tratamiento: La aplicación más prometedora de DWI/ADC en sarcomas óseos es la evaluación de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. El fundamento fisiopatológico es el siguiente:[9,10,11,13,17]

- **Tumor viable pre-tratamiento:** Alta celularidad con marcada restricción en difusión y ADC bajo (<1000 x 10^{-6} mm 2 /s).

- **Respuesta efectiva a quimioterapia:** La quimioterapia citotóxica induce muerte celular masiva (apoptosis y necrosis) produciendo ruptura de membranas celulares, lisis celular, aumento progresivo del espacio extracelular, facilitación de la difusión del agua e incremento del ADC. Las áreas de necrosis tumoral extensa muestran valores de ADC significativamente elevados (>1500-2000 x 10^{-6} mm 2 /s).[9,11,17]

- **Mala respuesta a quimioterapia:** Persistencia de tejido tumoral viable hipercelular con difusión restringida mantenida y ADC bajo persistente con cambios mínimos o sin cambios respecto al valor basal.[10,13]

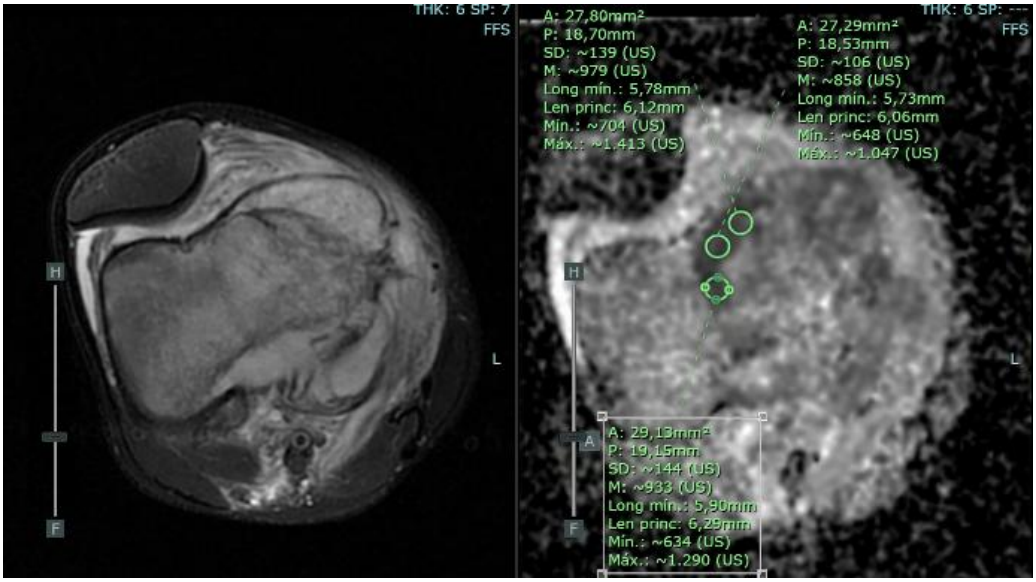


Figura 10.- *Paciente masculino con osteosarcoma de alto grado en fémur distal RMI previa al tratamiento quimioterápico de fecha mayo 2023.*

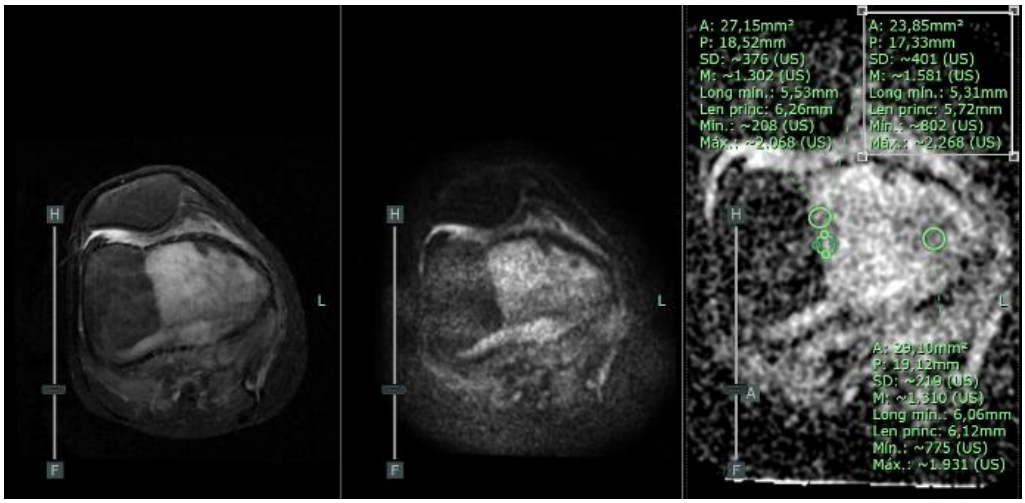


Figura 11.- *Mismo paciente que figura anterior. RMI postratamiento quimioterápico de fecha agosto 2023*

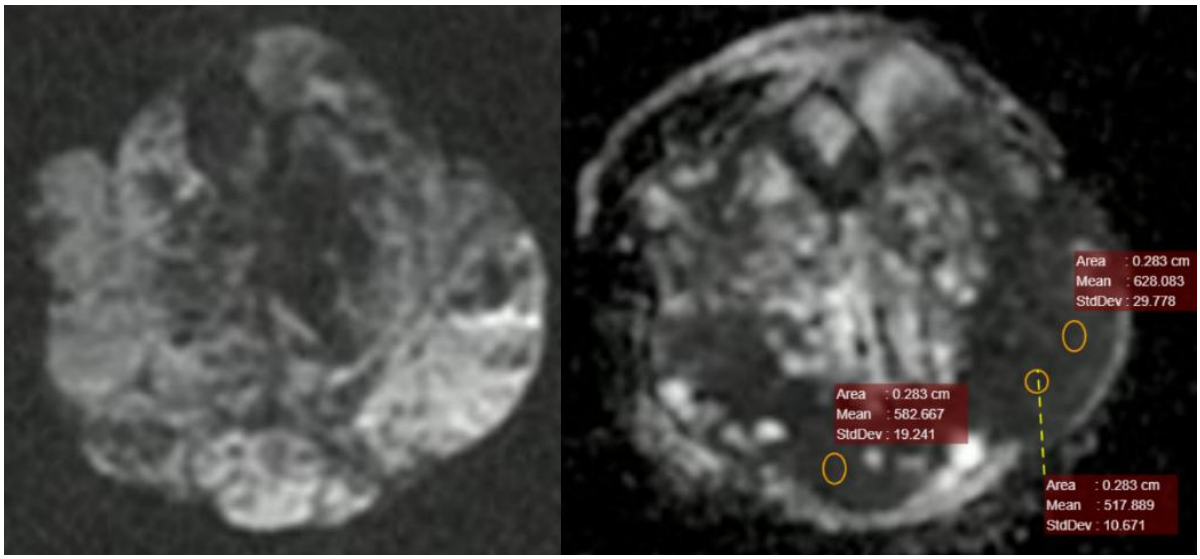


Figura 12.- *RMI pretratamiento de paciente masculino con osteosarcoma de alto grado en fémur distal de fecha diciembre 2021*

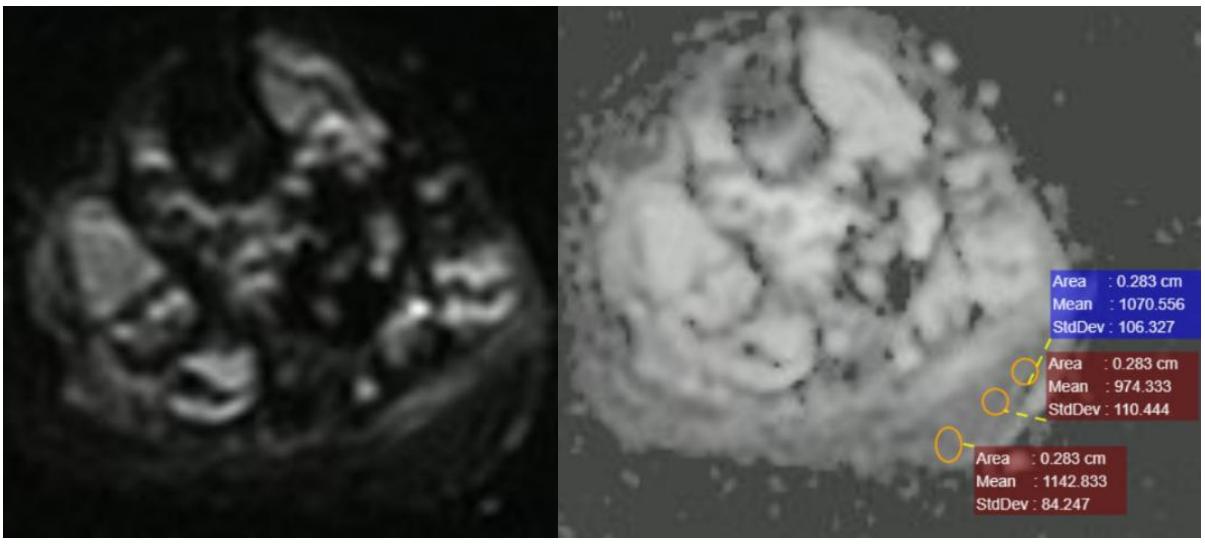


Figura 13.- *RMI postratamiento en mismo paciente que figura anterior de fecha marzo 2022.*

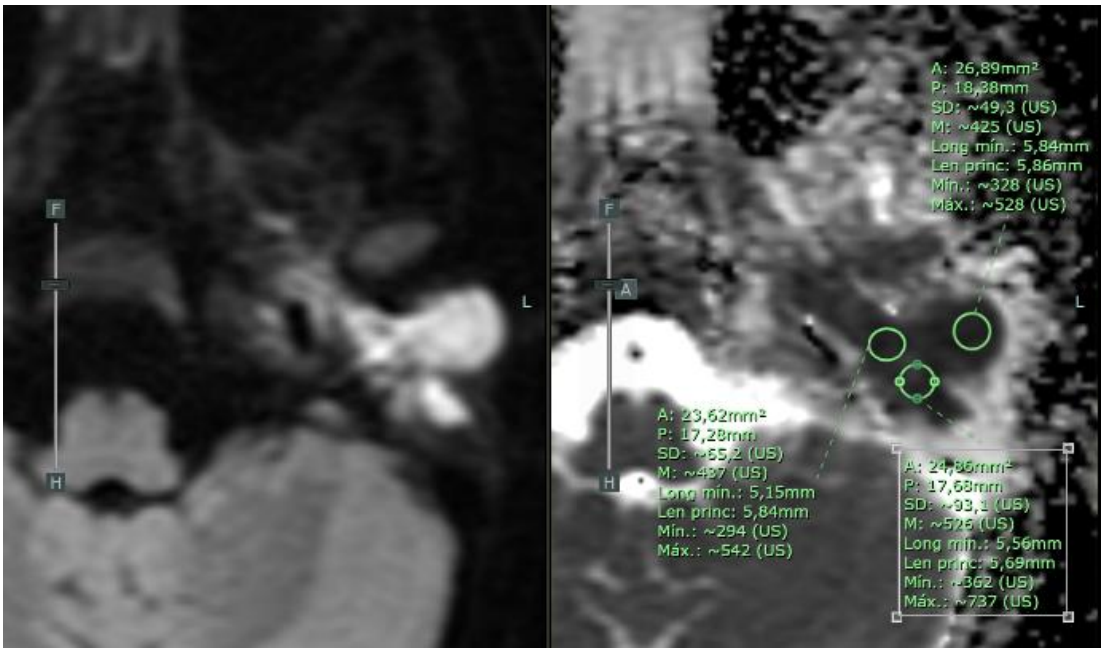


Figura 14.- *RMI pretratamiento en paciente masculino con Sarcoma de Ewing en porción petrosa de hueso temporal, con extensión al CAE y al lóbulo temporal de fecha mayo 2024*

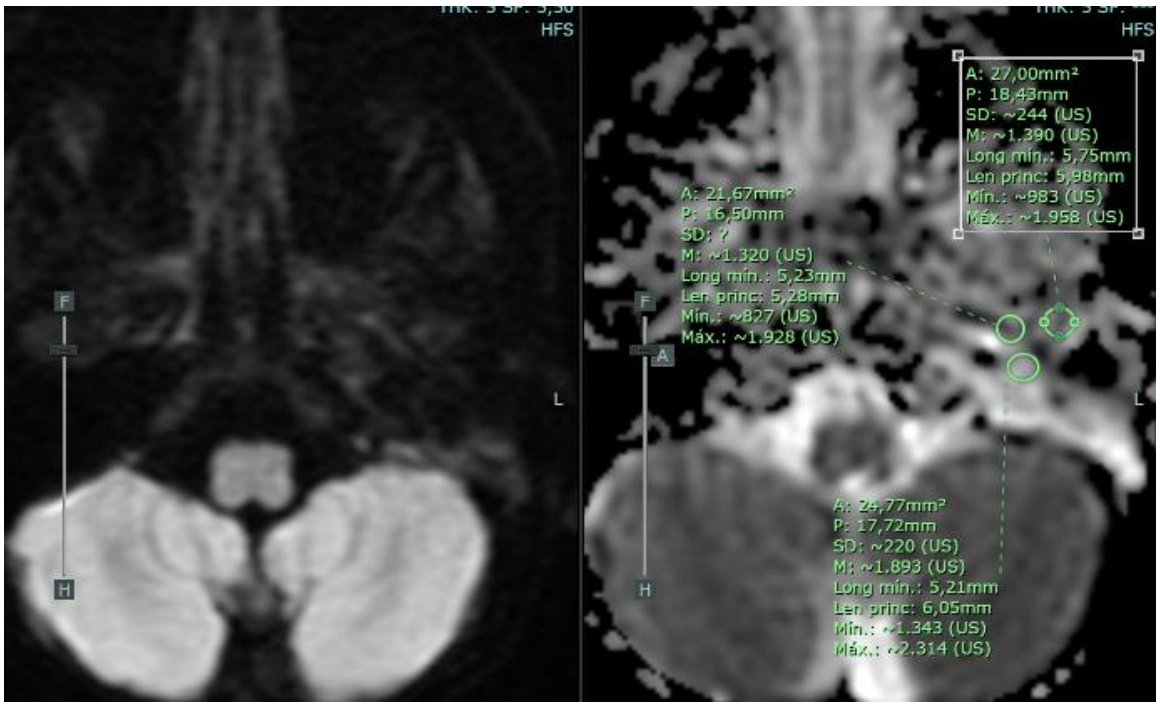


Figura 15.- *RMI postratamiento con gran mejoría imagenológica y con una elevación del ADC indicando excelente respuesta al tratamiento.*

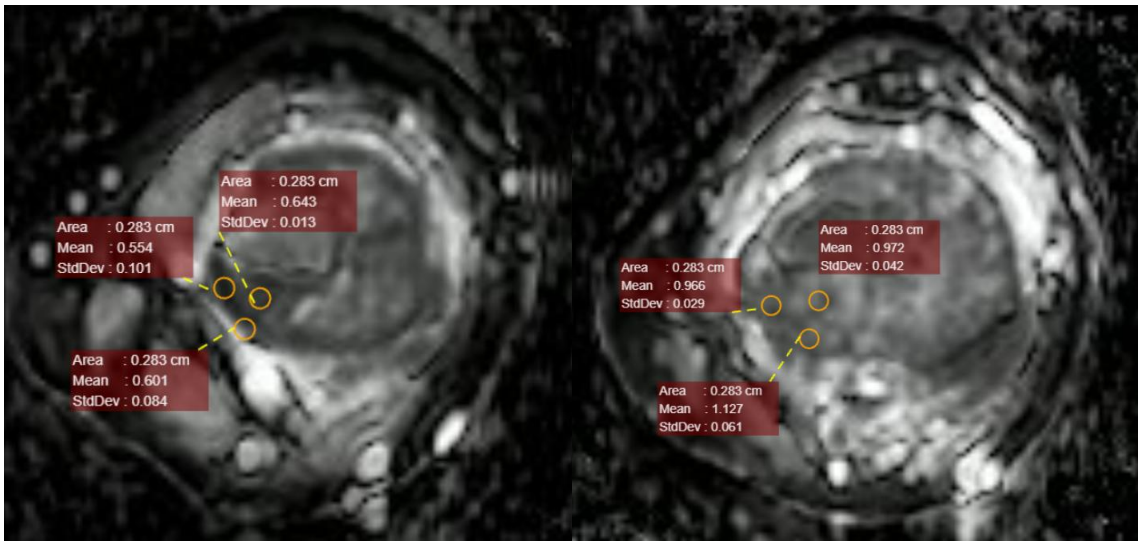


Figura 16.- *RMI pre y postratamiento de paciente femenina con osteosarcoma de alto grado diafisaria de fémur con mejoría de la respuesta al tratamiento quimioterápico.*

4. Tratamiento de los Sarcomas Óseos Pediátricos

4.1. Enfoque Terapéutico

Se fundamenta en tres pilares fundamentales secuenciales: (1) quimioterapia neoadyuvante (prequirúrgica o de inducción), (2) cirugía oncológica de resección con márgenes adecuados, y (3) quimioterapia adyuvante (postoperatoria).[3,5]

4.2. Evaluación de la Respuesta Histopatológica

El análisis histopatológico exhaustivo de la pieza de resección quirúrgica constituye el "gold standard" para evaluar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. El sistema de clasificación más ampliamente utilizado es la clasificación de Huvos, que estratifica la respuesta en cuatro grados basándose en el porcentaje de necrosis tumoral inducida por la quimioterapia:[4]

- **Grado I (mala respuesta):** Necrosis tumoral <50 %. Respuesta inapreciable o mínima. Predominio de tejido tumoral viable.
- **Grado II (respuesta parcial):** Necrosis tumoral del 50-90 %. Respuesta moderada con persistencia de áreas significativas de tumor viable.

- **Grado III (buena respuesta):** Necrosis tumoral del 90-99 %. Presencia de tumor viable disperso en <10 % del espécimen.
- **Grado IV (respuesta completa):** Necrosis tumoral 100 %. Ausencia completa de células tumorales viables.

La respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante, cuantificada por la clasificación de Huvos, se ha establecido consistentemente como el factor pronóstico individual más poderoso y reproducible para predecir la supervivencia a largo plazo. Se define como "buena respuesta histológica" la presencia de ≥90 % de necrosis tumoral (grados III y IV de Huvos), mientras que se considera "mala respuesta" cuando existe <90 % de necrosis (grados I y II de Huvos).[3,4,5]

Los pacientes con **buena respuesta histológica (≥90 % necrosis)** presentan:[3,5]

- Supervivencia global a 5 años del 65-80 %
- Supervivencia libre de enfermedad del 60-75 %
- Menor riesgo de recurrencia local (5-10 %) y sistémica.

En contraste, los pacientes con **mala respuesta histológica (<90 % necrosis)** presentan: [3,5]

- Supervivencia global a 5 años del 40-55 %
- Supervivencia libre de enfermedad del 30-45 %
- Mayor riesgo de desarrollo de metástasis pulmonares (40-50 %) y recurrencia local (15-25 %).

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Diseño del Estudio

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo de tipo correlacional, con el objetivo de evaluar la utilidad de las secuencias de difusión (DWI) y los mapas de coeficiente de difusión aparente (ADC) como biomarcadores predictores de la respuesta histopatológica a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes pediátricos con sarcomas óseos primarios.[9,11,13]

2. Población y Muestra

El estudio se llevó a cabo con pacientes procedentes del Hospital Víctor J. Vilela de Rosario y del Hospital Eva Perón de Baigorria, Argentina, durante el período comprendido entre mayo de 2022 y septiembre de 2025.

Se incluyeron un total de 20 pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de sarcoma óseo primario (osteosarcoma o sarcoma de Ewing) mediante biopsia percutánea o biopsia abierta incisional. La muestra incluyó 14 pacientes de sexo masculino (70 %) y 6 de sexo femenino (30 %), con edades comprendidas entre 3 y 18 años (media: 15 años, mediana: 14.5 años). Los mismos concurrieron a la Guardia Externa por presentar principalmente dolor y tumefacción en alguna topografía articular, por lo que se decidió solicitar a su ingreso RX, TC de tórax y RMI del miembro afectado.[1,2]

2.1. Criterios de Inclusión

- Pacientes de edad pediátrica (1 a 18 años) con diagnóstico radiológico y anatomo-patológico de sarcoma óseo primario.
- Disponibilidad de resonancia magnética con secuencias DWI/ADC pre y post-tratamiento.
- Tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.
- Resección quirúrgica definitiva con análisis histopatológico completo.

2.2. Criterios de Exclusión

- Estudios de resonancia magnética de calidad técnica insuficiente.
- Pacientes sin resonancia previa a la neoadyuvancia.

3. Protocolo de Adquisición de Imágenes

Se realizaron dos exámenes de resonancia magnética a cada paciente de manera protocolizada:

- RM basal (pre-tratamiento): Realizada antes de iniciar el primer ciclo de quimioterapia neoadyuvante.
- RM prequirúrgica (post-tratamiento): Realizada entre 3 y 6 meses después de completar la quimioterapia neoadyuvante (típicamente 2-4 semanas antes de la cirugía definitiva)

Todos los estudios se realizaron en equipos de resonancia magnética de 1.5 Tesla con bobinas de superficie dedicadas. El protocolo estándar incluyó secuencias morfológicas T1, T2 STIR, T1 con contraste, y secuencias de difusión (DWI) con valores de b: 50, 800, 1000 s/mm². Los mapas paramétricos de ADC se generaron automáticamente en la consola del resonador.[7,8,9]

4. Evaluación Histopatológica

El porcentaje de necrosis tumoral se cuantificó según la clasificación de Huvos modificada:[4]

- Grado I (<50 % necrosis)
- Grado II (50-90 %)
- Grado III (90-99 %)
- Grado IV (100 %).

Para el análisis estadístico, los pacientes fueron categorizados en buenos respondedores (≥90 % necrosis, Huvos III-IV) y malos respondedores (<90 % necrosis, Huvos I-II).[3,4,5]

5. Análisis de Imágenes y Cuantificación del ADC

Se colocaron 3 ROI (región of interest) circulares (20-30 mm2) de manera comparativa y correlacionándolo sobre las secuencias ponderadas en T2, Difusión (1000) y mapa de ADC, evitando áreas de necrosis macroscópica evidente, componentes quísticos, hemorragia y artefactos[9,10,11]

Se registraron los valores de ADC mínimo, medio y máximo dentro de cada ROI, dichos valores medios de ROI de cada lesión se promediaron.

Se calculó:

- **Cambio absoluto (ΔADC = ADC post-QT - ADC pre-QT)**. El cual, mide la diferencia numérica en unidades ADC.
- **Cambio porcentual (%ΔADC = [(ADC post-QT - ADC pre-QT) / ADC pre-QT] × 100)**. El mismo mide cuánto cambió en relación al valor inicial en unidades porcentuales.

Interpretación de los valores de ADC:

- Valores bajos de ADC (900-1000 x 10^{-6} mm 2 /s): Indican restricción significativa de la difusión, característico de tejidos hipercelulares como tumores malignos de alto grado.

- Valores intermedios de ADC (1000-2000 x 10^{-6} mm2/s): Típicos de tejidos sólidos normales, tumores benignos, tumores malignos de baja celularidad.

- Valores altos de ADC (>2000 x 10^{-6} mm2/s): Reflejan difusión facilitada, observada en líquidos simples (quistes, necrosis licuefactiva), tejido necrótico con lisis celular completa.

6. Análisis Estadístico

El **coeficiente de correlación de Pearson (r o ρ)** se utilizó para evaluar la asociación lineal entre el cambio porcentual del coeficiente de difusión aparente (%ΔADC) y el porcentaje de necrosis tumoral determinado histopatológicamente mediante la clasificación de Huvos. Es una medida estadística que evalúa la fuerza y la dirección de la relación lineal entre dos variables cuantitativas continuas. [9,11]

Su valor oscila entre -1 y +1:

- Un valor de r = +1 indica una correlación positiva perfecta (cuando una variable aumenta, la otra también lo hace en la misma proporción)
- Un valor de r = -1 indica una correlación negativa perfecta. Relación inversa.
- Un valor de r = 0 indica ausencia de correlación lineal.

En el presente estudio, se utilizó este coeficiente con el objetivo de determinar si ambas variables se modifican en forma conjunta y proporcional.

Variable 1: %ΔADC (cambio porcentual del coeficiente de difusión aparente), variable continua (×10^{-6} mm²/s)

Variable 2: Porcentaje de necrosis tumoral histopatológica, variable continua (0-100 %).

Un valor de **r ≥ 0.7** se considera una correlación fuerte y clínicamente relevante en el contexto de biomarcadores de imagen oncológica. A mayor aumento del ADC, mayor porcentaje de necrosis tumoral.

Se utilizó la **prueba t de Student** para comparar valores de %ΔADC entre buenos y malos respondedores. Es un test estadístico que permite comparar las medias de una variable continua entre dos grupos independientes, evaluando si las diferencias observadas son estadísticamente significativas o podrían deberse al azar. [9,13]

Su aplicación requiere que los datos sigan una distribución normal y que las varianzas sean comparables entre grupos. En el presente trabajo, se empleó esta prueba para comparar los valores de ADC basal, ADC post-quimioterapia y el %ΔADC entre el grupo de buenos respondedores (Huvos III-IV, ≥90 % de necrosis) y el grupo de malos respondedores (Huvos I-II, <90 % de necrosis).

Se estableció como umbral de significación estadística un valor de $p < 0.05$, lo cual indica que la probabilidad de que la diferencia observada entre ambos grupos sea producto del azar es menor al 5 %.

Se construyeron **curvas ROC** para determinar el punto de corte óptimo del %ΔADC. Es una herramienta gráfica y estadística utilizada para evaluar el rendimiento diagnóstico de un biomarcador o prueba, representando la relación entre la sensibilidad (fracción de verdaderos positivos) y especificidad (fracción de falsos positivos) para todos los posibles puntos de corte del parámetro analizado. [9,17]

El **área bajo la curva ROC** (AUC, *Area Under the Curve*) es el índice resumen más utilizado:

- Un valor de AUC = 1.0 representa una prueba diagnóstica perfecta
- Un valor de AUC = 0.5 equivale a un rendimiento equivalente al azar.

Valores de **AUC ≥ 0.90** se consideran indicativos de precisión diagnóstica excelente. En este estudio, se construyeron curvas ROC para determinar el punto de corte óptimo del %ΔADC que mejor discrimina entre buenos y malos respondedores a la quimioterapia neoadyuvante, maximizando simultáneamente la sensibilidad y la especificidad del biomarcador, con el fin de identificar el umbral con mayor aplicabilidad clínica para la toma de decisiones terapéuticas.

RESULTADOS

1. Características Demográficas y Clínicas de la Población

Durante el período de estudio (mayo 2022 - septiembre 2025), se incluyeron un total de 20 pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de sarcoma óseo primario que cumplieron los criterios de inclusión y completaron el protocolo terapéutico.

Distribución por tipo histológico:

- Osteosarcoma: 12 casos (60 %)
- Sarcoma de Ewing: 8 casos (40 %)

Distribución por sexo:

- Masculino: 14 pacientes (70 %)
- Femenino: 6 pacientes (30 %)

Edad al diagnóstico: la edad promedio fue de 15 años (rango: 3-18 años, mediana: 14.5 años). El grupo etario más afectado fue el de adolescentes entre 13-18 años (75 % de los casos), seguido por el grupo de 8-12 años (20 %) y menores de 8 años (5 %).

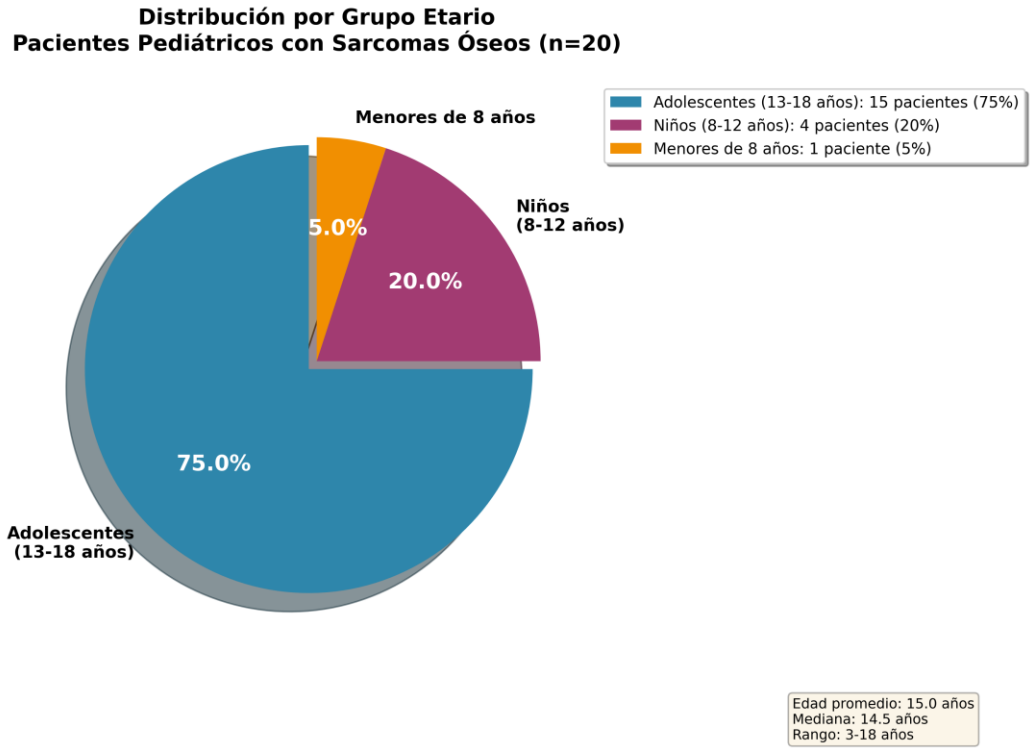


Figura 17.- Distribución por grupo etario de sarcomas óseos.

Localización anatómica:

- Fémur distal: 9 casos (45 %).
- Tibia proximal: 4 casos (20 %).
- Húmero: 2 casos (10 %).
- Pelvis: 3 casos (15 %).
- Otras localizaciones (cráneo, costilla): 2 casos (10 %).

2. Valores de ADC y Respuesta Histopatológica

2.1. Valores de ADC Basales (Pre-tratamiento)

Los valores de ADC medio basal mostraron diferencias significativas según el tipo histológico:[9,10]

- Sarcoma de Ewing: 840 ± 120 × 10^{-6} mm²/s (rango: 650-1002 × 10^{-6} mm²/s).
- Osteosarcoma: 1150 ± 180 × 10^{-6} mm²/s (rango: 850-1450 × 10^{-6} mm²/s).

Demostrando que el sarcoma de Ewing presenta valores significativamente más bajos de ADC basal en comparación con el osteosarcoma.[9,16]

2.2. Cambios en el ADC Post-Quimioterapia

La totalidad de los pacientes evidenció un incremento en los valores de ADC tras la quimioterapia neoadyuvante; sin embargo, la magnitud de dicho cambio fue marcadamente diferente según la respuesta histológica obtenida.[9,11,13]

- En el grupo de **buenos respondedores** (≥90 % necrosis, Huvos III-IV; n=7, 35 %), el ADC basal fue de 590 ± 116 × 10^{-6} mm²/s, con un ascenso significativo hasta 1565 ± 547 × 10^{-6} mm²/s en el estudio post-quimioterapia, lo que representó un incremento porcentual promedio del **+170 ± 103 %**

- En contraste, los **malos respondedores** (<90 % necrosis, Huvos I-II; n=13, 65 %) partieron de un ADC basal de 763 ± 155 × 10^{-6} mm²/s y alcanzaron valores post-quimioterapia de 924 ± 187 × 10^{-6} mm²/s, con un cambio porcentual notablemente menor de apenas **+21 ± 9,4 %**.

La diferencia en el %ΔADC entre buenos y malos respondedores fue altamente significativa, demostrando que el cambio porcentual del ADC es un biomarcador robusto de la respuesta histológica.[9,11,17]



Figura 18.- *Los buenos respondedores presentaron un mayor incremento del ADC tras la quimioterapia, superando ampliamente el punto de corte del 35 %, mientras que los malos respondedores mostraron cambios mínimos por debajo de este umbral, lo que posiciona al %ΔADC como un potencial biomarcador de respuesta terapéutica.*

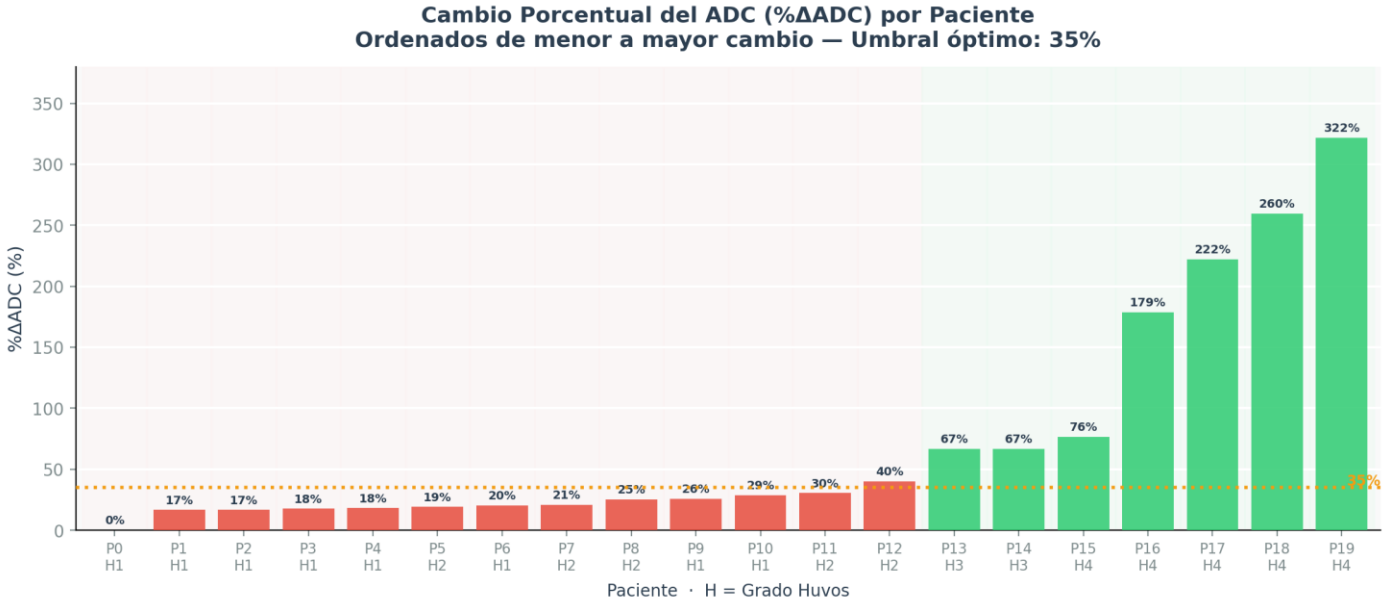


Figura 19.- *El gráfico muestra que los 13 pacientes con %ΔADC inferior al umbral del 35 % correspondieron a malos respondedores (grados I - II), mientras que los 7 que lo superaron fueron buenos respondedores (grados III - IV), reforzando la utilidad del umbral del 35 % para discriminar la respuesta histológica.*

Paciente	ADC basal ($\times 10^{-6}$ mm²/s)	ADC post ($\times 10^{-6}$ mm²/s)	%ΔADC	Huvos	Respuesta Real	Predicción ADC
1	800	1030	28.8 %	Huvos I	Mala	Mala
2	937	1103	17.7 %	Huvos I	Mala	Mala
3	621	2000	222.1 %	Huvos IV	Buena	Buena
4	700	1950	178.6 %	Huvos IV	Buena	Buena
5	877	1100	25.4 %	Huvos II	Mala	Mala
6	600	700	16.7 %	Huvos I	Mala	Mala
7	426	752	76.5 %	Huvos IV	Buena	Buena
8	550	650	18.2 %	Huvos I	Mala	Mala
9	636	800	25.8 %	Huvos I	Mala	Mala
10	700	980	40.0 %	Huvos II	Mala	Buena
11	800	800	0.0 %	Huvos I	Mala	Mala
12	756	900	19.1 %	Huvos II	Mala	Mala
13	992	1200	21.0 %	Huvos II	Mala	Mala
14	857	1000	16.7 %	Huvos I	Mala	Mala
15	600	1000	66.7 %	Huvos III	Buena	Buena
16	750	1250	66.7 %	Huvos III	Buena	Buena
17	502	655	30.5 %	Huvos II	Mala	Mala
18	913	1100	20.5 %	Huvos I	Mala	Mala
19	556	2000	259.7 %	Huvos IV	Buena	Buena
20	474	2000	321.9 %	Huvos IV	Buena	Buena

- Respuesta Real: Según Huvos (I-II = Mala, III-IV = Buena)
- Predicción ADC: Según %ΔADC ≥35 %
- ROJO: Único paciente mal clasificado (Falso Positivo)

2.3 Análisis de Curvas ROC y determinación del punto de corte óptimo

Se construyeron curvas ROC para evaluar la capacidad del %ΔADC para predecir buena respuesta histológica (≥90 % necrosis). [9,17]

Área bajo la curva (AUC): 0.98 (IC 95 %: 0.94-1.00), indicando precisión diagnóstica casi perfecta.

Punto de corte óptimo: Un incremento del ≥35 % en el ADC (%ΔADC ≥35 %) demostró ser el punto de corte óptimo para predecir buena respuesta histológica, con:

- Sensibilidad: 100 % (7/7 identificó todos los buenos respondedores)
- Especificidad: 92.3 % (12/13 malos respondedores correctamente identificados)
- Valor predictivo positivo (VPP): 87.5 %
- Valor predictivo negativo (VPN): 100 %. Certeza absoluta cuando predice mala respuesta.

Solo 1 paciente (5 %) fue incorrectamente clasificado: Huvos II, %ΔADC 40 %, representando un falso positivo explicable por la proximidad al umbral de clasificación.[13,17]

No se registraron falsos negativos (sensibilidad 100 %), lo que significa que todos los buenos respondedores fueron correctamente identificados por el %ΔADC y que cuando el test predice mala respuesta, es correcto en el 100 % de los casos.

El punto de corte de 35 % lo determina la curva ROC mediante el índice de Youden, que busca el umbral que maximiza simultáneamente la sensibilidad y la especificidad.[9,17]

El corte en 35 % es el que la curva ROC identifica como óptimo porque:

1. Captura a **todos los buenos respondedores** (sensibilidad 100 %) — ninguno tiene %ΔADC menor a 35 %.
2. Excluye correctamente a **12 de 13 malos respondedores** (especificidad 92.3 %).

El único "error" es el paciente 10 con exactamente 40 %, que biológicamente es un caso borderline real (Huvos II, necrosis 50-90 %, muy cerca del umbral).

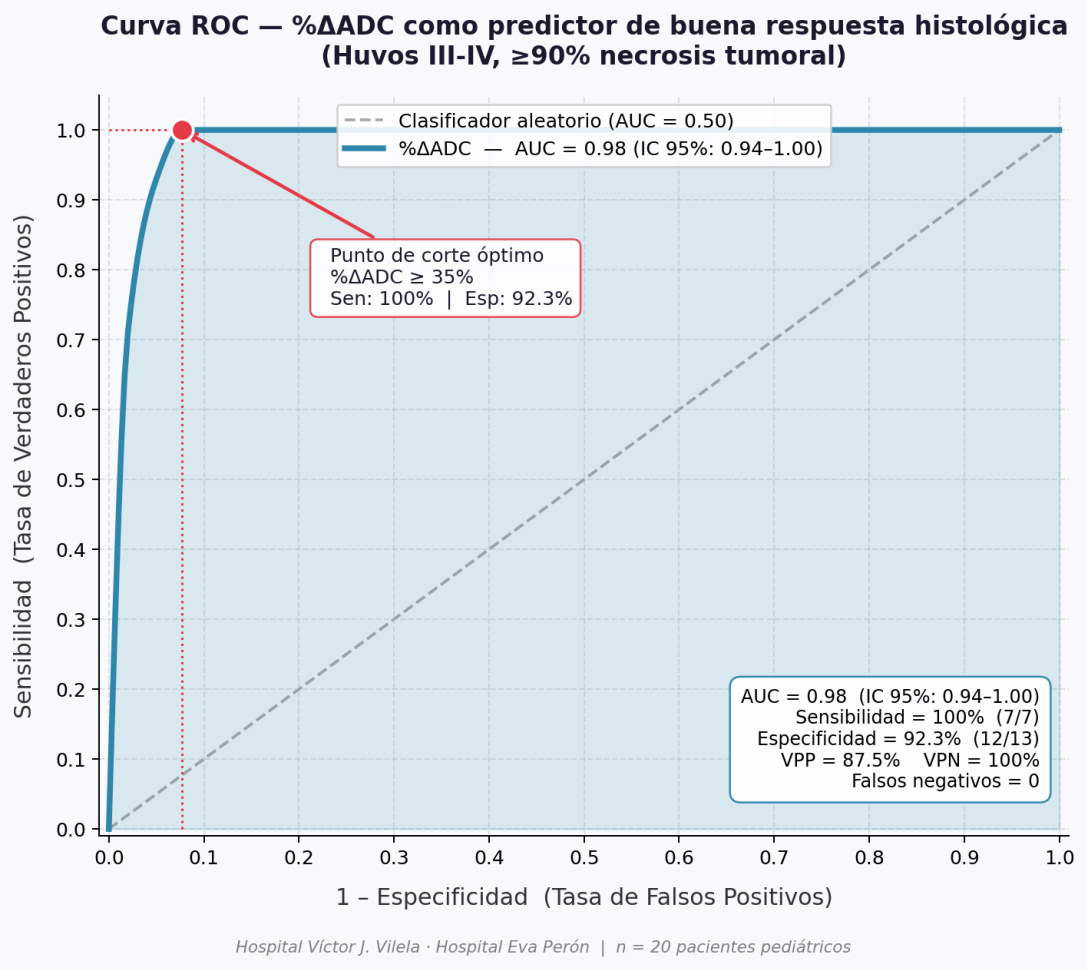


Figura 20.- *La curva ROC muestra un AUC de 0.98, con un punto de corte de %ΔADC ≥ 35 % que alcanza una sensibilidad del 100 % y especificidad del 92.3 %, sin falsos negativos, confirmando al %ΔADC como un predictor excelente de respuesta histológica.*

2.4. Correlación con el Porcentaje de Necrosis Histológica

Se observó una correlación significativa entre el **%ΔADC y el porcentaje de necrosis tumoral** determinado histopatológicamente (r = 0.87, p <0.001). [9,11]

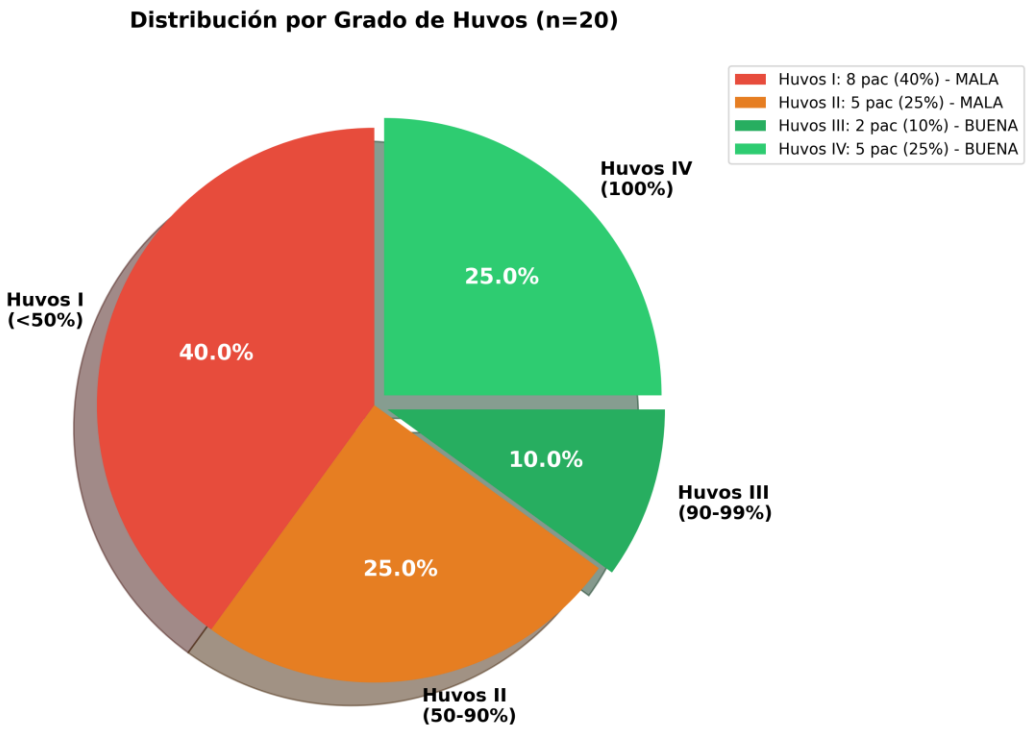
Esta correlación fue consistente tanto para osteosarcoma (r = 0.84, p = 0.001) como para sarcoma de Ewing (r = 0.91, p <0.001), sin diferencias significativas entre ambos subtipos histológicos.[9,11,12]

2.5. Distribución de la Respuesta Histológica

Según la clasificación de Huvos, la distribución de la respuesta histológica fue:

- Grado I (<50 % necrosis): 8 pacientes (40 %)
- Grado II (50-90 % necrosis): 5 pacientes (25 %)
- Grado III (90-99 % necrosis): 2 pacientes (10 %)
- Grado IV (100 % necrosis): 5 pacientes (25 %)

La tasa de buena respuesta histológica (Huvos III-IV, ≥90 % necrosis) fue del 35 % (7/20 pacientes), acorde con las tasas reportadas en la literatura internacional para protocolos contemporáneos de quimioterapia neoadyuvante en sarcomas óseos de alto grado.



DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio demuestran que la cuantificación del ADC mediante resonancia magnética constituye un biomarcador de imagen no invasivo, objetivo y altamente preciso para **predecir la respuesta histopatológica** a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes pediátricos con sarcomas óseos primarios.[9,11,17]

El **cambio porcentual del ADC** (*%ΔADC*) mostró marcadas diferencias entre buenos y malos respondedores (148.8 puntos porcentuales, $p<0.001$). La desviación estándar de los malos respondedores (±9.4 %) fue marcadamente menor que la de buenos respondedores (±103.3 %), indicando homogeneidad en la mala respuesta, pero heterogeneidad en la buena respuesta, posiblemente reflejando diferentes mecanismos de muerte celular inducida por quimioterapia.[9,13]

Un aspecto particularmente relevante de nuestro estudio es la determinación de un punto de corte específico (%ΔADC ≥35 %) con buen rendimiento diagnóstico. Este umbral permitiría estratificar a los pacientes en buenos y malos respondedores de manera temprana, durante el curso del tratamiento neoadyuvante, antes de la cirugía definitiva. Esto representa una ventaja sobre la evaluación histopatológica tradicional, que solo está disponible post-quirúrgicamente.[10,11,13,17]

Un hallazgo destacable es la **sensibilidad del 100 %**, lo que significa que TODOS los buenos respondedores (Huvos III-IV) fueron correctamente identificados por el %ΔADC ≥35 %. Esto tiene implicancia clínica importante: ningún paciente con buena respuesta fue clasificado erróneamente como malo, evitando así subestimar la respuesta terapéutica.[9,17]

Implicaciones clínicas potenciales:

- Modificación terapéutica temprana: Los pacientes identificados como malos respondedores (%ΔADC <35 %) podrían beneficiarse de intensificación o modificación del esquema quimioterápico en la fase adyuvante.
- Optimización del momento quirúrgico: La identificación de buenos respondedores permitiría planificar el momento óptimo para la resección quirúrgica, evitando retrasos innecesarios o cirugías subóptimas.
- Reducción de toxicidad: Pacientes con excelente respuesta temprana podrían ser candidatos para disminuir el tratamiento terapéutico controlado en protocolos específicos, reduciendo la toxicidad acumulativa a largo plazo.

Limitaciones del estudio:

- Heterogeneidad tumoral: La colocación de ROIs en áreas representativas puede no capturar completamente la heterogeneidad intratumoral. Las técnicas de volumetría completa del tumor (histogramas de ADC de todo el volumen tumoral) podrían proporcionar información adicional.[12]
- Diseño retrospectivo: La naturaleza retrospectiva del estudio limita la posibilidad de controlar todas las variables confusoras.[9]

CONCLUSIÓN

Este estudio demuestra que la cuantificación del coeficiente de difusión aparente (ADC) mediante secuencias de difusión por resonancia magnética constituye un biomarcador de imagen no invasivo, objetivo, reproducible y altamente preciso para predecir la respuesta histopatológica a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes pediátricos con sarcomas óseos primarios.[9,11,17]

Las conclusiones principales son:

1. El cambio porcentual del ADC (%ΔADC) entre el estudio basal pre-tratamiento y el estudio prequirúrgico post-quimioterapia se correlaciona fuerte y significativamente con el porcentaje de necrosis tumoral determinado histopatológicamente ($r = 0.87$, $p < 0.001$), validando su utilidad como biomarcador subrogado de respuesta.[9,11]

2. Un incremento del ≥35 % en el ADC (%ΔADC ≥35 %) predice buena respuesta histológica (≥90 % necrosis tumoral, Huvos III-IV) con excelente rendimiento diagnóstico: sensibilidad 100 % (ningún falso negativo), especificidad 92.3 %.[17]

3. Los sarcomas óseos de alto grado presentan valores característicamente bajos, el sarcoma de Ewing muestra valores más bajos ($840 \pm 0.12 \times 10^{-6}$ mm²/s) en comparación con el osteosarcoma ($1150 \pm 0.18 \times 10^{-}6$ mm²/s), reflejando diferencias en la densidad celular intrínseca.[9,16]

4. La técnica DWI/ADC es factible, reproducible y fácilmente incorporable en los protocolos estándar de resonancia magnética oncológica, con un tiempo de adquisición breve y sin necesidad de contraste intravenoso.[16,19]

Relevancia clínica: La implementación de las secuencias DWI/ADC en la evaluación rutinaria de pacientes pediátricos con sarcomas óseos permitiría la estratificación pronóstica temprana, la identificación de pacientes que podrían beneficiarse de modificaciones terapéuticas antes de la cirugía, y la optimización del planeamiento quirúrgico basado en parámetros objetivos de respuesta tumoral. Esto representa un avance significativo hacia la medicina de precisión en oncología pediátrica con potencial impacto en supervivencia global y calidad de vida.[3,9,11,17]

BIBLIOGRAFÍA

1. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer. 2009;115(7):1531-1543.

2. Esiashvili N, Goodman M, Marcus RB Jr. Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: Surveillance Epidemiology and End Results data. J Pediatr Hematol Oncol. 2008;30(6):425-430.

3. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. J Clin Oncol. 2002;20(3):776-790.

4. Huvos AG, Rosen G, Marcove RC. Primary osteogenic sarcoma: pathologic aspects in 20 patients after treatment with chemotherapy en bloc resection, and prosthetic bone replacement. Arch Pathol Lab Med. 1977;101(1):14-18.

5. Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ. Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review. J Clin Oncol. 1994;12(2):423-431.

6. Kaste SC. Imaging pediatric bone sarcomas. Radiol Clin North Am. 2011;49(4):749-765.

7. Bajpai J, Gamnagatti S, Kumar R, et al. Role of MRI in osteosarcoma for evaluation and prediction of chemotherapy response: correlation with histological necrosis. Pediatr Radiol. 2011;41(4):441-450.

8. Holscher HC, Bloem JL, Vanel D, et al. Osteosarcoma: chemotherapy-induced changes at MR imaging. Radiology. 1992;182(3):839-844.

9. Hayashida Y, Yakushiji T, Awai K, et al. Monitoring therapeutic responses of primary bone tumors by diffusion-weighted image: Initial results. Eur Radiol. 2006;16(12):2637-2643.

10. Oka K, Yakushiji T, Sato H, et al. The value of diffusion-weighted imaging for monitoring the chemotherapeutic response of osteosarcoma: a comparison between average apparent diffusion coefficient and minimum apparent diffusion coefficient. Skeletal Radiol. 2010;39(2):141-146.

11. Wang CS, Du LJ, Si MJ, et al. Noninvasive assessment of response to neoadjuvant chemotherapy in osteosarcoma of long bones with diffusion-weighted imaging: an initial in vivo study. PLoS One. 2013;8(8):e72679.

12. Baidya Kayal E, Kandasamy D, Khare K, et al. Intravoxel incoherent motion (IVIM) for response assessment in patients with osteosarcoma undergoing neoadjuvant chemotherapy. Eur J Radiol. 2019;119:108635.

13. Uhl M, Saueressig U, Koehler G, et al. Evaluation of tumour necrosis during chemotherapy with diffusion-weighted MR imaging: preliminary results in osteosarcomas. Pediatr Radiol. 2006;36(12):1306-1311.

14. Nguyen A, Raz E, Bittman M, et al. Pediatric osteosarcoma: correlation of imaging findings with histopathologic features, treatment and outcome. Radiographics. 2022;42(5):1478-1497.

15. Zhao F, Ahlawat S, Farahani SJ, et al. Can MR imaging be used to predict tumor grade in soft-tissue sarcoma? Radiology. 2014;272(1):192-201.

16. Costa FM, Ferreira EC, Vianna EM. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the evaluation of musculoskeletal tumors. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2011;19(1):159-180.

17. Baunin C, Schmidt P, Aubert S, et al. Value of diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI for the detection of pathologic complete response in osteosarcoma patients. Diagn Interv Imaging. 2012;93(4):255-262.

18. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. Radiology. 1986;161(2):401-407.

19. Padhani AR, Liu G, Koh DM, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. Neoplasia. 2009;11(2):102-125.

20. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-247.