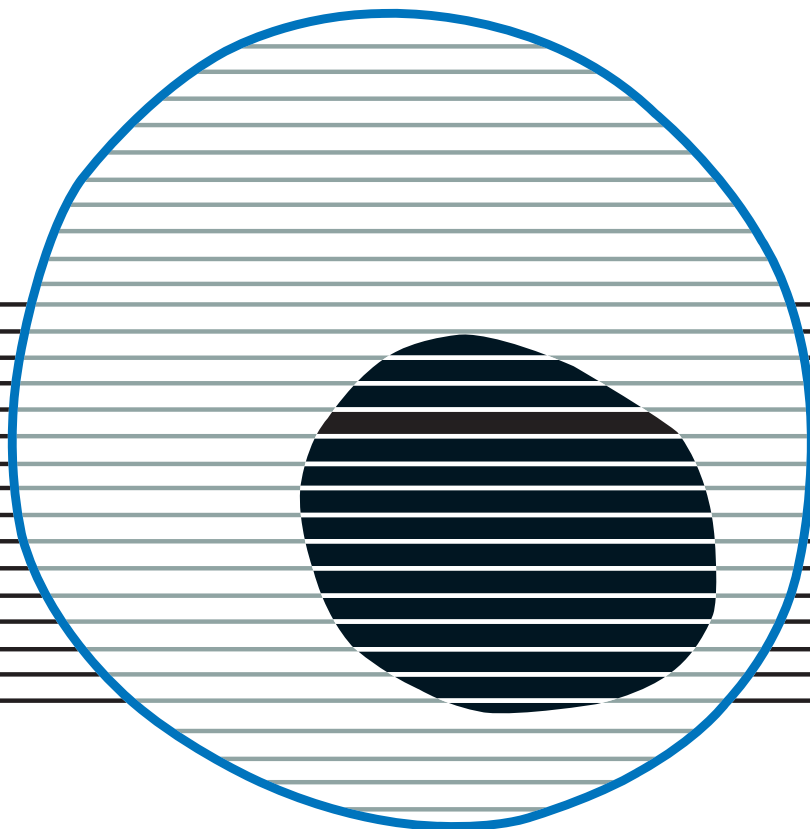


revisiones en

CÁNCER

SARCOMAS DE PARTES BLANDAS Y ÓSEOS II

VOL. 32. NÚM. 2, 2018



revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 32

NÚM. 2

Evolución de la cirugía en sarcomas de tejidos blandos primarios. Desde la amputación hasta la cirugía de salvamento de la extremidad E. J. Ortiz-Cruz, R. Merino Rueda, M. Peleteiro Pensado, I. Barrientos-Ruiz, R. Ortiz Hernando	57
Quimioterapia adyuvante y neoadyuvante en sarcomas de partes blandas. Perspectiva actual A. López Pousa, M. Carmona Campos	67
Diagnóstico histológico de los tumores óseos E. de Álava	76
Cirugía de los sarcomas óseos J. L. Cebrián Parra, R. García Maroto, S. Llanos Sanz, F. Marco Martínez	83
Tratamiento médico de los sarcomas óseos C. Valverde	95
Abordaje terapéutico en los sarcomas retroperitoneales R. Álvarez, A. Calles, G. García, C. Agra	104
Papel de la radioterapia en los sarcomas. Radioterapia intraoperatoria A. Álvarez González, J. Serrano Andreu	112
Cirugía de las metástasis pulmonares de sarcomas. Racional de la cirugía. Impacto en supervivencia J. R. Jarabo, E. Fernández, C. A. Fraile, A. M. Gómez, J. Calatayud, X. Trelles, F. Hernando	121

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 32

No. 2

Development of surgery in primary soft tissue sarcomas. From amputation to limb salvage surgery E. J. Ortiz-Cruz, R. Merino Rueda, M. Peleteiro Pensado, I. Barrientos-Ruiz, R. Ortiz Hernando	57
Overview on adjuvant or neoadjuvant treatment in soft tissue sarcomas A. López Pousa, M. Carmona Campos	67
Pathology of bone tumors E. de Álava	76
Surgery of bone sarcomas J. L. Cebrián Parra, R. García Maroto, S. Llanos Sanz, F. Marco Martínez	83
Medical management of bone sarcomas C. Valverde	95
Therapeutic approach in retroperitoneal sarcomas R. Álvarez, A. Calles, G. García, C. Agra	104
Role of radiotherapy in soft tissue sarcomas. Intraoperative radiation therapy A. Álvarez González, J. Serrano Andreu	112
Surgery of pulmonary metastases of sarcomas. Rationale. Impact on survival J. R. Jarabo, E. Fernández, C. A. Fraile, A. M. Gómez, J. Calatayud, X. Trelles, F. Hernando	121

Evolución de la cirugía en sarcomas de tejidos blandos primarios. Desde la amputación hasta la cirugía de salvamento de la extremidad

E. J. ORTIZ-CRUZ¹, R. MERINO RUEDA¹, M. PELETEIRO PENSADO¹, I. BARRIENTOS-RUIZ¹,
R. ORTIZ HERNANDO²

¹Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Sección de Cirugía Ortopédica Oncológica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ²Facultad de Medicina. San Pablo CEU. Madrid

RESUMEN

Los sarcomas de partes blandas son un grupo de tumores malignos raros, muchos de los cuales aparecen en las extremidades. La mayoría se trata con una combinación de resección local con margen amplio y con cirugía conservadora del miembro. La conservación de este es el estándar. Sin embargo, un número pequeño requiere una amputación mayor.

La extensión de los márgenes quirúrgicos se equilibra con la funcionalidad de la extremidad resecada. Si los márgenes negativos son el objetivo, no está claro establecer cuándo es el margen más adecuado. Para conseguir y adecuar los márgenes, se incluye la presencia de barreras anatómicas tales como fascia, periostio, epineuro y adventicia. La proximidad de estas estructuras es una de las indicaciones para recibir terapias adyuvantes o neoadyuvantes con el fin de reducir la estadificación del tumor. Después de la resección oncológica es importante tener una reconstrucción funcional. Es asimismo fundamental la discusión del equipo multidisciplinario para la planificación del tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma partes blandas. Cirugía. Márgenes quirúrgicos. Amputación. Cirugía conservadora miembros.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de partes blandas (SPB) son tumores poco frecuentes. En Estados Unidos se diagnostican aproximadamente 13.040 casos nuevos al año, lo que representa menos del 1% de todos los tumores malignos y supone el 2% de la mortalidad asociada al cáncer (1).

Son más frecuentes en mayores de 50 años, con un pico de incidencia por encima de los 65 años. Por otro lado, desde el punto de vista histológico existe una gran heterogeneidad, con más de 70 tipos diferentes.

Dada su baja incidencia y su alta heterogeneidad, el abordaje diagnóstico y terapéutico debe ser individuali-

ABSTRACT

Soft-tissue sarcomas are a group of rare malignant tumors, many of which arise in the limbs. Most are treated with a combination of wide local excision and limb salvage. The limb salvage is the standard of care. However, a small number, require major amputation including forequarter or hindquarter amputation.

The extent of surgical margins are balanced with functionality of the resected limb. Even if negative margins are the goal, the obligatory width of the wide is unclear. In order to get the margin adequacy include presence of anatomic barriers such as fascia, periosteum, epineuro and adventitia; the proximity of these structures is one of the indications to receipt of adjuvant and/or neoadjuvant therapies in order to try to down-staging the tumor. After the oncologic resection is important to have a functional reconstruction. Multidisciplinary team discussion is critical for treatment planning.

KEY WORDS: *Soft tissue sarcomas. Surgery. Surgical margins. Amputation. Limb salvage.*

zado para cada paciente en función de la edad, la presencia de comorbilidades, la localización del tumor, el subtipo y el grado histológico. Es esencial que esta decisión se tome en un Comité Multidisciplinar de Sarcomas (CMS) en un centro experto en tumores musculoesqueléticos, el cual deberá estar integrado por diversos especialistas, entre ellos: radiólogos, anatomopatólogos, cirujanos ortopédicos, oncólogos radioterapeutas y médicos, médicos nucleares, cirujanos plásticos, cirujanos vasculares y médicos rehabilitadores, entre otros (2).

Está demostrado que el tratamiento en centros expertos minimiza la duplicación de los estudios de diagnósticos, reduce el tiempo hasta la cirugía y disminuye la tasa

de recurrencias locales. Esto se constata en un estudio en el que se examinaron a 375 pacientes con sarcomas de partes blandas en las extremidades y el tronco según el momento en el que se derivaron a un centro experto en sarcomas en el sur de Suecia. Se observó que la tasa de recidiva local fue 2,4 veces más alta en los pacientes no remitidos y tratados en centros no expertos; 1,3 veces más alta en los pacientes remitidos para cirugía, pero estudiados en otros centros; en comparación con aquellos pacientes que derivados desde el inicio del proceso al centro experto en sarcomas (2,3).

Por tanto, el tratamiento de SPB en centros con experiencia y que dispongan de un CMS se asocia a un mayor porcentaje de cirugías con márgenes adecuados, un menor porcentaje de amputaciones, una menor incidencia de recidivas locales, una menor tasa de enfermedad a distancia y un aumento de la supervivencia global (2,4).

CIRUGÍA

El tratamiento quirúrgico de los SPB ha de ajustarse a las leyes de la cirugía ortopédica oncológica, cuyos objetivos ordenados de mayor a menor importancia son: intentar salvar la vida de los pacientes, medido en términos de supervivencia; evitar la recidiva local; y conseguir la mejor funcionalidad del miembro, ya sea mediante cirugía conservadora o con una amputación del miembro afecto.

HISTORIA. DESDE LA AMPUTACIÓN A LA CIRUGÍA CONSERVADORA

En la década de 1970, más de la mitad de los pacientes con SPB de extremidades se sometían a amputación. Con la aparición de la radioterapia (RT) y las técnicas quirúrgicas reconstructivas avanzadas, la tasa de amputación se ha reducido en la actualidad aproximadamente al 1% sin una disminución medible en la supervivencia general y con una buena función del miembro afecto (5,6).

Mucho se ha trabajado desde los inicios de la cirugía ortopédica oncológica hasta ahora para conseguir esa mejora tan espectacular en la supervivencia y funcionalidad de estos pacientes. Algunos de los hitos científico-históricos más importantes que han permitido este desarrollo se presentan a continuación.

En 1964 se fundó la American Society of Clinical Oncology (ASCO). En ese momento la capacidad para hacer frente al tratamiento de los sarcomas musculoesqueléticos era limitada. En la mayoría de los casos, cuando se establecía el diagnóstico de sarcoma, su tamaño y estadificación eran tan avanzados que hacían imposible el tratamiento local del tumor. Los cirujanos ortopédicos realizaban biopsias abiertas y casi de forma secuencial una amputación radical. A pesar de este planteamiento tan agresivo, la supervivencia era baja.

En medio de este ambiente un tanto desolador, con una baja supervivencia a pesar de la amputación radical, algunos grupos de trabajo habían comenzado a investigar el papel de la cirugía conservadora en SPB de bajo grado. Destacan los trabajos pioneros, en la década de los cincuenta, del equipo liderado por Dallas Pheemister (7) y Howard Hatcher, que comenzaron a investigar sobre la resección conservadora de extremidad como alternativa a la amputación en pacientes con sarcomas. Ambos autores, discípulos de Virchow y Erdheim, insistían en la necesidad de obtener unos márgenes quirúrgicos adecuados para poder optar por la cirugía conservadora de miembro. Por tanto, la cirugía de preservación de extremidad quedaba reservada para casos muy bien seleccionados: sarcomas de bajo grado de malignidad, con características anatómicas que permitieran una correcta resección y una reconstrucción funcional. Sus trabajos establecieron los principios de la cirugía oncológica conservadora tal como se practica en la actualidad (8).

Basándose en los trabajos pioneros de Pheemister y Hatcher, es Frank Parrish quien, a finales de los años sesenta publica su experiencia en el uso de injertos óseos para reconstruir defectos amplios después de la resección local en sarcomas óseos (9).

En la década siguiente, se lograron grandes avances en múltiples frentes. En 1971, en Estados Unidos se firmó la Ley Nacional del Cáncer, ampliando el alcance del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), lo que impulsó la investigación en diversos campos oncológicos. El descubrimiento de agentes quimioterapéuticos efectivos, como la adriamicina y el metotrexate, ofreció nuevas esperanzas a los pacientes con osteosarcoma (10). Por otro lado, se realizaron avances en las técnicas de imagen como el uso de la angiografía para evaluar el árbol vascular tumoral (11), el desarrollo de la tomografía axial computarizada (TC) por Godfrey Hounsfield y Jaime Ambrose (12,13) y la introducción del tecnecio (Tc99m) en medicina nuclear, permitiendo el marcaje del hueso en las zonas probablemente afectadas (14).

Todos estos progresos proporcionaron a los cirujanos de la época un mejor conocimiento del tumor y sus relaciones con las estructuras anatómicas circundantes. De esta manera, las posibilidades de cirugía conservadora del miembro comenzaron a aumentar en la década de los setenta.

William Enneking, por otra parte, introdujo la técnica de resección-artrodesis con el fin de conservar la extremidad, utilizando injertos óseos locales para reemplazar y fusionar la rodilla después de la resección tumoral (15). Henry Mankin demostró que los defectos grandes podían reconstruirse con aloinjertos masivos (16) y Ralph Marcove notificó que las prótesis metálicas podrían usarse para reemplazar todo el fémur y la rodilla (17).

Durante esta misma década, Gerald Rosen, en colaboración con el Dr. Marcove, introdujo el concepto de

quimioterapia de inducción, que permitió el tratamiento de los sarcomas mientras los pacientes esperaban la fabricación de un implante personalizado (*custom made*) para la cirugía conservadora del miembro (18). Asimismo, Donald Morton y Frederick Eilber informaron en 1976 sobre la resección exitosa con preservación de extremidad para los SPB cuando se aplicaba quimioterapia y radioterapia como coadyuvantes de la cirugía (19). En este momento, la sociedad científica se comienza a preguntar si la amputación era siempre necesaria para el tratamiento de los sarcomas de alto grado (20).

El creciente interés en la cirugía conservadora de la extremidad condujo a la fundación de la Sociedad de Tumores Musculoesqueléticos (Musculoskeletal Tumor Society: MSTS) en 1977. A medida que la cirugía conservadora de extremidades era aceptada, los cirujanos comenzaron a mirar más allá del éxito quirúrgico para analizar críticamente cómo dichos procedimientos afectaban al control local de la enfermedad y a la supervivencia global de sus pacientes. Debido a ello, Paul Sugarbake analizó la calidad de estos pacientes utilizando diversas escalas específicas, observando pocas diferencias entre los pacientes amputados y en los que se realizó cirugía conservadora de extremidades con radiación (21).

La aparición de la resonancia magnética (RM) y la aprobación de su uso por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) en 1984 brindan a los cirujanos detalles no invasivos de la anatomía del tumor desconocidos hasta el momento (22,23).

A partir de ese momento, la RM se ha convertido en una herramienta básica y de rutina en la evaluación de los pacientes con sarcomas, cambiando de forma trascendental los límites de los márgenes quirúrgicos y permitiendo cirugías menos agresivas y más seguras oncológicamente.

La RM y el TC aportan información con unos márgenes oncológicos más claros y de sus barreras anatómicas y llevan la planificación preoperatoria desde una resolución de centímetros a milímetros. Permiten además una mejor orientación de la zona de biopsia, lo que ha reducido significativamente la morbilidad de las biopsias. Estos avances son en gran medida los responsables de la reducción de la tasa de recidiva local después de la cirugía conservadora de las extremidades, al fomentar una mejor selección de los pacientes y un diseño quirúrgico más preciso.

BIOPSIA

De cara a conocer la estirpe histológica del tumor y poder realizar un enfoque global de la enfermedad, el primer acto quirúrgico del tratamiento de los SPB corresponde a la biopsia; es el último paso de la etapa diag-

nóstica y se debe realizar siempre después de completar el estudio de imagen, lo que nos permite conocer cuál es la localización más correcta para la toma de muestra; en general, se prefiere en la periferia del tumor activo, evitando las zonas reactivas y el centro necrótico (24).

La localización de la biopsia debe seguir siempre el trayecto de la cirugía definitiva. Esto es clave para el tratamiento del tumor, puesto que una biopsia inadecuada puede complicar una correcta resección conservadora de extremidad, incluso hacerla inviable teniendo que recurrir a la amputación como única alternativa. Siempre se debe realizar en un centro experto en sarcomas y, a ser posible, en el mismo en el que vaya a ser tratado definitivamente el paciente. La MSTS en 1996 publicó un análisis retrospectivo (25) en el que se valoraron 329 biopsias realizadas en centros no expertos, obteniéndose los siguientes resultados: 8,2% de errores importantes en el diagnóstico; 10,3% de biopsias no representativas; 17,3% de problemas con la herida quirúrgica; en 18,2% se modificó el plan quirúrgico óptimo; 4,5% de amputaciones innecesarias; 8,5% de pronóstico adverso por biopsia inadecuada.

Existen distintos tipos de biopsias: abiertas o percutáneas. Dentro de las percutáneas podemos diferenciar PAAF (punción aspiración con aguja fina) y la BAG (punción aspiración con aguja gruesa) (26).

En muchos centros se continúan realizando biopsias abiertas de forma rutinaria, pero nuestra experiencia nos hace creer que es más idónea la realización de biopsias percutáneas siempre que sea posible. Hemos analizado la presencia de contaminación en el trayecto de biopsia, así como la incidencia de recidiva local en 180 sarcomas (óseos y de partes blandas), comparando aquellos casos en los que se realizó biopsia abierta o percutánea (27). De los 180 casos analizados, 21 presentaron un trayecto de biopsia contaminado (12%); de estos, 20 se correspondían con biopsias abiertas (32%) frente a 1 caso en el que se había realizado una biopsia percutánea (0,8%). La contaminación del trayecto de biopsia fue más frecuente en los SPB en comparación con los sarcomas óseos: 17% frente a 5%. Y en cuanto a la supervivencia de enfermedad local, la media fue de 107 meses en aquellos con un trayecto de biopsia negativo frente a 11 meses en aquellos en los que el trayecto de biopsia estaba contaminado (27). Por tanto, la biopsia abierta se asocia a un mayor riesgo de siembra tumoral y esto a su vez a un mayor riesgo de recurrencia local de la enfermedad. En nuestra opinión, la biopsia percutánea con BAG Tru-Cut 14G (26,28,29) es el método preferido para obtención de la muestra histológica en SPB (Fig. 1).

MÁRGENES QUIRÚRGICOS

La resección quirúrgica del tumor es la base del tratamiento de los SPB. La cirugía con márgenes positivos

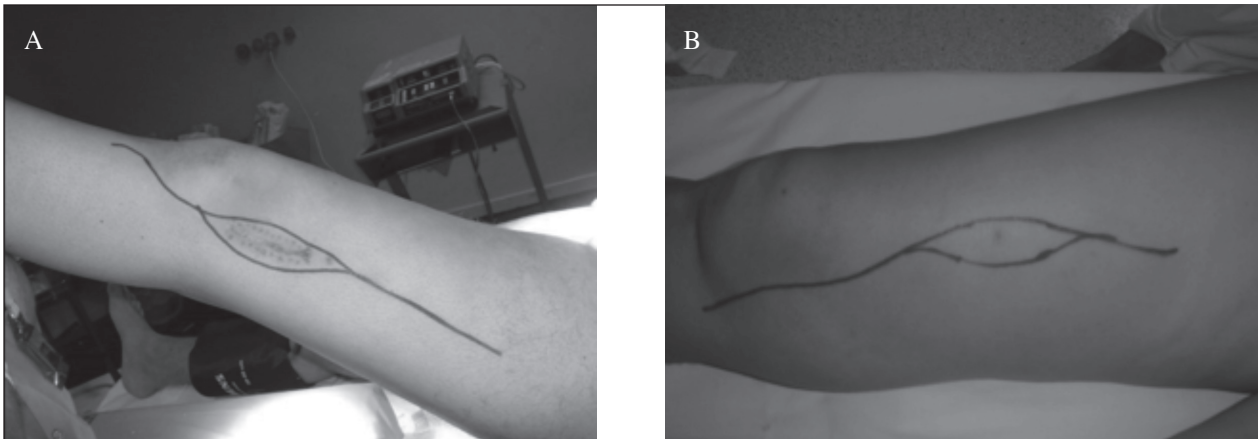


Fig. 1. La incisión definitiva de la cirugía ortopédica oncológica debe reseca todo el trayecto de la biopsia previa, ya sea una biopsia incisional (A) o una biopsia percutánea (B).

tiene unas graves consecuencias, duplicándose el riesgo de recidiva local (28% vs. 15%) e incrementándose hasta un 60% en el riesgo de fallecer por el sarcoma (29% vs. 18%), respecto a una cirugía con márgenes amplios (30).

Para tratar de evitar esta situación, hay que evaluar si para conseguirlo se puede realizar una cirugía conservadora del miembro o bien es indispensable su amputación. Equivalentemente, se debe evaluar si tras la reconstrucción del miembro, este será funcional, pues en caso contrario se debería valorar la amputación.

Para plantear una cirugía conservadora, se deben cumplir los siguientes requisitos:

- El paciente no debe tener más riesgo de recidiva local que con una amputación.
- La reconstrucción debe ser viable en términos de supervivencia de la extremidad.
- La reconstrucción debe tener un bajo riesgo de complicaciones que pudiesen interferir, retrasar o contraindicar las terapias adyuvantes posoperatorias.
- La funcionalidad de la reconstrucción debe ser mejor o al menos igual que la de la amputación.
- Si hay dudas respecto a conseguir el margen amplio tras las terapias neoadyuvantes, se debería plantear la amputación y así disminuir el riesgo de recidiva local y metástasis.

La cirugía conservadora del miembro tiene dos fases, que son: la resección oncológica del tumor y la reconstrucción ósea y de las partes blandas, según esté indicado en cada caso.

La primera fase no debe estar condicionada por la reconstrucción de la extremidad. La extirpación quirúrgica con márgenes amplios del tumor primario es el componente esencial del tratamiento para prácticamente todos los pacientes con SPB en extremidades. Actualmente, en un alto porcentaje de los casos, la resección del tumor con márgenes quirúrgicos adecuados es posible, a la vez que se preserva la funcionalidad de la extremidad. Sin embargo, la amputación primaria puede ser la mejor alternativa en

un pequeño subconjunto de pacientes, como se verá más adelante.

Los márgenes quirúrgicos oncológicos se definen como: intralesional, marginal, amplio y radical. Los márgenes intralesional y marginal son inaceptables en el tratamiento de los sarcomas de partes blandas, ya que la tasa de recidiva local y el riesgo de desarrollar enfermedad a distancia son muy altos. Es importante destacar que las terapias coadyuvantes (quimioterapia o radioterapia) no mejoran el pronóstico en los pacientes con márgenes inadecuados. En un estudio de 95 pacientes tratados con radioterapia tras resección con márgenes inadecuados y adecuados, el control local del tumor fue de 47% frente a 87%, respectivamente (31). Como excepción a lo anterior indicar que, en determinados lipomas atípicos de un gran volumen, se acepta un margen marginal, dada la baja agresividad de este tumor.

Los márgenes quirúrgicos representan la variable más importante para el control local. Sin embargo, se desconoce el grosor exacto del margen negativo óptimo. La cantidad exacta de tejido normal necesaria para un margen “adecuado” no está bien definida y probablemente dependa del tipo de tejido. Por consenso, en SPB los dos tipos de márgenes recomendados para la correcta resección son el amplio y el radical.

Se considera margen amplio a aquel que es mayor de 1 cm en todos sus límites entre el tumor y el margen final de resección o aquel que a pesar de ser menor de 1 cm (de 1 mm a 1 cm) presenta barreras anatómicas que lo separan del tumor.

Las barreras anatómicas son una serie de estructuras que por su características histomorfológicas presentan una mayor resistencia a la penetrabilidad por parte del tumor, como son: la *fascia muscular* (Fig. 2); la *adventicia* (Fig. 3) y, en el caso de que sea imposible la disección segura de la adventicia, se recomienda realizar resección vascular y *bypass* vascular; el *periostio*, pero si es imposible su disección y separación segura es mejor incluir el hueso en

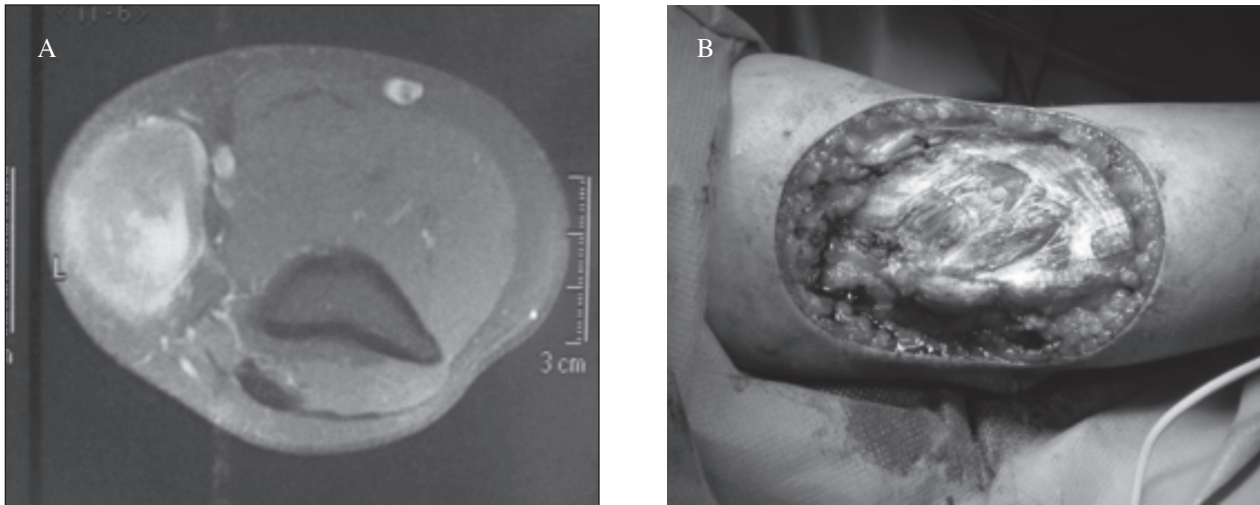


Fig. 2. Paciente varón de 39 años. Resección tumoral amplia que incluye como barrera anatómica la fascia muscular (A). Leiomioma subcutáneo (B).

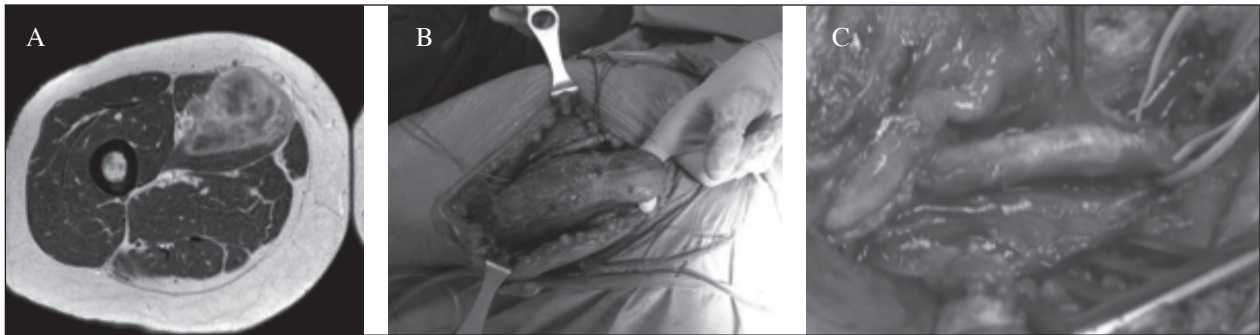


Fig. 3. Paciente mujer de 62 años. Mixofibrosarcoma compartimento antero-medial adyacente al paquete vascular y tras quimioterapia neoadyuvante (A). Se realiza resección amplia (B), que incluye como barrera anatómica la adventicia (C).

su totalidad o parcial, teniendo como barrera la cortical del hueso (Figs. 4-6); y, por último, el *epineuro* (32).

Existen zonas anatómicas que son extracompartimentales y que por definición no tienen barreras anatómicas y, por lo tanto, es difícil la obtención de un margen amplio mayor de 1 cm o menor de 1 cm. Estas zonas extracompartimentales son: cuello, el espacio paraespinal, el espacio periclavicular, la axila, las fosas antecubital y poplítea, la mano, el tobillo y el pie.

El margen radical es la resección de todo el compartimento y, por lo general, solo puede conseguirse mediante la amputación del miembro.

REQUISITOS Y RECOMENDACIONES DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA

En caso de que se desee realizar isquemia del miembro, esta se debe efectuar por elevación (8-10 minutos) y posteriormente inflar el manguito de isquemia. No se

recomienda realizar la expresión del miembro con venda de Smarch, por riesgo de diseminación tumoral.

La herida quirúrgica debe ser realizada de forma longitudinal al eje del miembro y no se deben hacer incisiones transversales. El manejo o manipulación de los tejidos durante la cirugía debe ser lo más atraumático posible.

Si se ha realizado una incisión previa (biopsia o resección inadecuada), se debe resear todo el trayecto de la biopsia (Fig. 1) y valorar que si tras la resección previa con una incisión inadecuada se puede realizar una cirugía conservadora o no.

La resección debe realizarse por fuera de la pseudocápsula tumoral (tejido reactivo con infiltración tumoral que rodea al tumor), con un margen adecuado reseando tejido no involucrado.

Tras la resección del tumor:

- Si se ha colocado un manguito de isquemia, se debe soltar y realizar una hemostasia cuidadosa, previo al cierre definitivo de la herida quirúrgica.

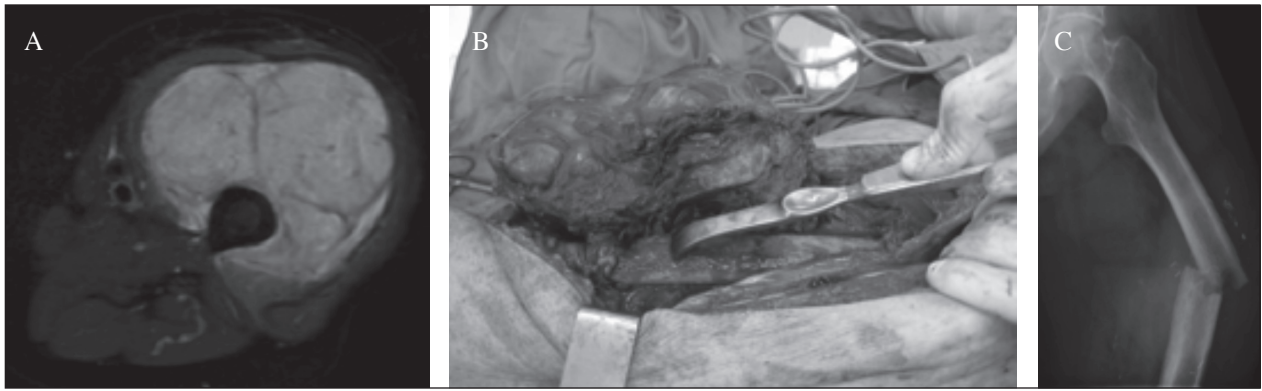


Fig. 4. Varón de 77 años con sarcoma pleomórfico, que rodea la diáfisis del fémur (A). Resección amplia, con barrera anatómica de periostio (B). Tras la radioterapia posoperatoria sufre fractura patológica (C).

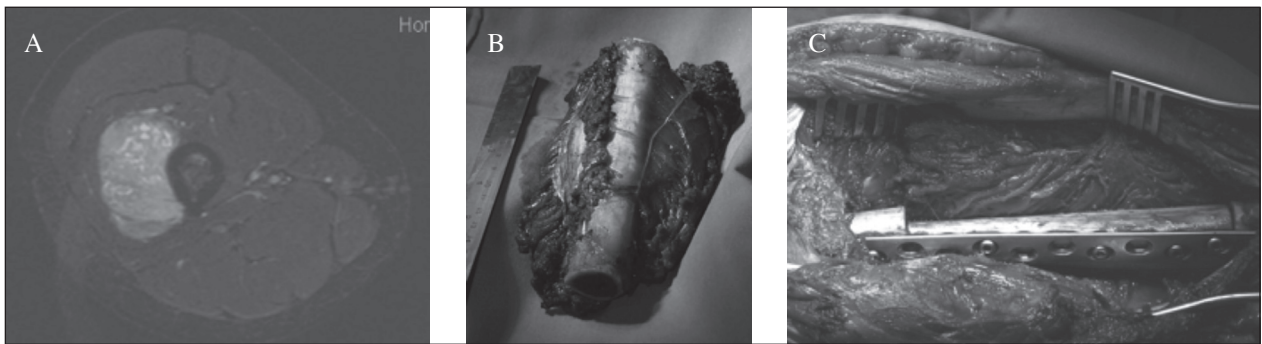


Fig. 5. Mujer de 18 años. Sarcoma de Ewing extra-esquelético, adyacente al fémur (A), que en la resección amplia se incluye una resección intercalar del fémur (B) y reconstrucción con aloinjerto intercalar (C).

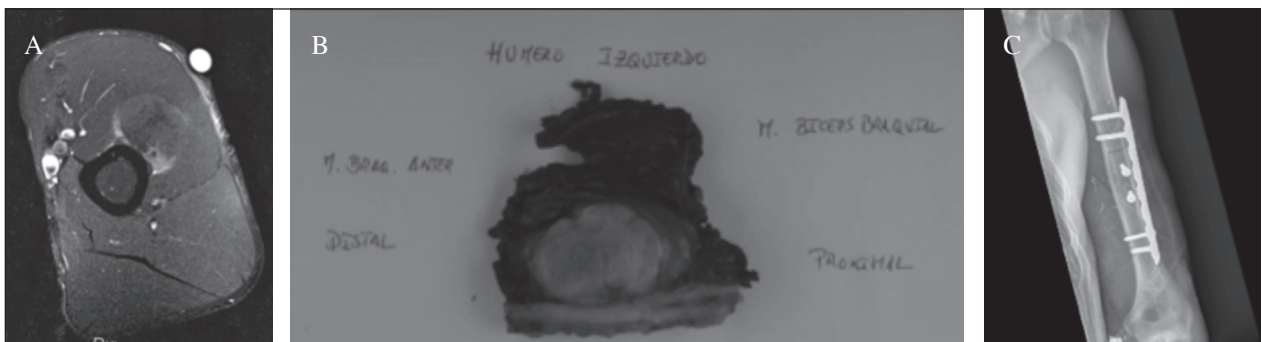


Fig. 6. Paciente varón, de 48 años, con sarcoma de partes blandas (sarcoma de la vaina de los nervios [malignant peripheral nerve sheath sarcoma / MPNST]), adyacente al humero (A), que como barrera anatómica se utilizó la cortical del humero (B), realizando una resección intercalar hemicortical y reconstrucción aloinjerto intercalar hemicortical (C).

- Cambio de guantes y de todo el instrumental quirúrgico.
- Realizar biopsias intraoperatorias de las zonas más conflictivas y dudosas.
- Dejar *clips* vasculares de titanio en las zonas más dudosas, con el objetivo de ayudar a la planificación posterior de la radioterapia. Estas zonas deben ser explicadas y descritas al oncólogo radioterapeuta.
- Revisar la pieza macroscópicamente con el anatómopatólogo y asistirlo en la orientación y en las zonas de duda.
 - Se debe marcar la pieza tumoral, describiendo claramente estas marcas en la hoja de anatomía patológica, tales como proximal, distal, medial, caudal, etc., con puntos de seda o grapas.

- Los drenajes se deberían mantener hasta que el débito sea menor de 30 cc/24 horas, sobre todo si el paciente ha tenido radioterapia preoperatoria o es candidato a radioterapia posoperatoria.

Reconstrucción y cobertura de partes blandas

Tras la correcta resección oncológica, se procede a reconstrucción de los tejidos blandos. En el caso de que fuera difícil o imposible, se debería replantear y cuestionar la indicación de la cirugía conservadora del miembro y valorar la amputación como primera opción. El lecho de implantación de los diferentes tipos de reconstrucción debe tener una buena vascularización y una apropiada cobertura muscular, para minimizar los riesgos asociados a la utilización de terapias coadyuvantes (Fig. 7).

Las técnicas más sencillas de cirugía plástica son la cobertura simple o los injertos cutáneos, pero los más utilizados son los colgajos locales (colgajos de perforante) o a distancia. El colgajo a distancia es el uso de un tejido con finalidad reconstructiva obtenido de un lugar distante de la zona a reconstruir. Se denominan colgajos pediculados cuando no se secciona su pedículo vascular para que alcancen el defecto, y colgajos libres en caso de que se deba seccionar el pedículo vascular para que alcancen el defecto (procedimiento que lleva asociado microcirugía vascular). En general, los colgajos libres son los que cubren mejor las expectativas en el tratamiento de los SPB, ya que tienen la ventaja de tener una vascularización propia, con un periodo de curación de herida breve, que posibilita una radioterapia o quimioterapia en los intervalos adecuados, minimizando las complicaciones inherentes a la cicatrización de la herida quirúrgica.

El uso de esfuerzos reconstructivos planificados ha reducido la incidencia de problemas graves de curación de heridas. Actualmente, la tasa de complicaciones está entre el 3-5% en la mayoría de las series (33,34).

Reconstrucción vascular

Es posible la reparación primaria de los ejes vasculares de las extremidades para evitar la amputación por afectación de un eje importante.

En ocasiones, es necesaria la resección de la adventicia de un vaso importante para alcanzar el margen amplio con una barrera oncológica, pero la resección del vaso en su totalidad puede estar indicada, y en ese caso es fundamental su reemplazo mediante sustitución autóloga o con material sintético (35).

Reconstrucción ósea

La reconstrucción ósea está ampliamente documentada en los sarcomas esqueléticos de las extremidades. Estos principios son superponibles a los SPB, cuando para conseguir un margen amplio hay que recurrir a una resección ósea. La posterior reconstrucción seguirá los mismos principios que en los sarcomas óseos.

La barrera anatómica del periostio se considera un margen adecuado, pero la desperiostización de la zona adyacente al tumor puede incrementar el riesgo de fractura patológica en caso de que el paciente requiera radioterapia posterior (Fig. 4) (36). Con las nuevas técnicas de radioterapia este riesgo ha disminuido. En un estudio retrospectivo de 3.634 pacientes con SPB de extremidades inferiores que fueron tratados con radioterapia y cirugía, hubo 27 fracturas en 23 pacientes; el análisis multivariable reveló que las fracturas posradiación se asociaban a la edad (mayor de 55 años: $p=0,004$) y al uso de altas dosis de radioterapia (60 o 66 Gy: $p=0,0007$) y el efecto de la desperiostización durante la cirugía no fue significativo (37). El enclavado profiláctico intramedular femoral también puede reducir el riesgo de fracturas en pacientes susceptibles, aunque se debe estudiar caso por caso y valorar el tipo y la dosis de radioterapia, así como el nivel de actividad del paciente (38).

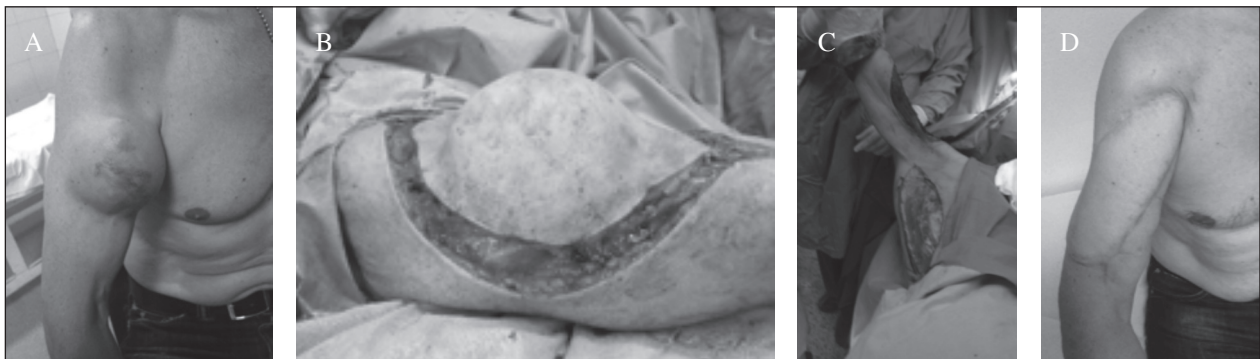


Fig. 7. Paciente varón de 56 años. Leiomyosarcoma cara anterior brazo (A). Resección amplia, con barrera anatómica de la fascia muscular (B) y con reconstrucción con colgajo local de músculo dorsal ancho (C y D).

Existen diferentes alternativas para la reconstrucción ósea, como son los autoinjertos, las endoprótesis, los aloinjertos o combinaciones de ellos (39). La decisión entre un procedimiento u otro depende de factores relacionados con el tumor, con el paciente, así como con la experiencia del cirujano ortopédico oncológico.

Reconstrucción neural

Los grandes nervios por lo general pueden ser conservados, pues es difícil que sean invadidos por el tumor y además la vaina neural (epineuro) sirve de barrera anatómica (40).

Los injertos neurales se utilizan muy poco en los adultos y menos en campos irradiados o que se van a irradiar. Los grandes nervios del miembro inferior, como el nervio ciático, pueden ser sacrificados si es necesario, y la función del miembro es aún posible utilizando ortesis y teniendo una adecuada protección de la piel plantar para evitar las úlceras de presión (41).

AMPUTACIÓN

En ocasiones, la amputación primaria puede ser la única alternativa razonable para el tratamiento de un SPB. Esto puede deberse a la imposibilidad de conseguir un margen amplio con la cirugía conservadora o aquellos casos en los que para conseguir ese margen amplio la funcionalidad del miembro quedaría comprometida (42).

Las indicaciones actuales para la amputación primaria para el SPB incluyen enfermedad distal con una resección amplia que va a comprometer la funcionalidad de la extremidad; para una enfermedad masiva de manera que no se puede lograr un miembro funcional después de la resección; la necesidad de resección de ciertos nervios principales (p. ej., plexo braquial); o perfusión tisular severamente comprometida debido a la edad, arteriopatía periférica u otras comorbilidades.

Cuando existe imposibilidad de hacer una resección con márgenes amplios o imposibilidad para reconstrucción que pueda contraindicar una cirugía conservadora, se deben valorar las terapias neoadyuvantes preoperatorias (radioterapia o quimioterapia) en el comité multidisciplinar, con el objeto de facilitar que el sarcoma pueda ser resecado de forma adecuada y sin compromiso del margen quirúrgico.

De la misma manera, una localización inadecuada de la biopsia y una contaminación importante de las partes blandas tras su realización pueden hacer que la indicación más correcta de tratamiento sea la amputación, como ya se detalló al inicio del texto.

También puede plantearse en los pacientes con enfermedad diseminada en la que la cirugía conservadora del miembro no es viable y es necesario un tratamiento palia-

tivo para el dolor o desde el punto de vista higiénico en tumores exofíticos. Otras indicaciones de amputación surgen cuando es necesaria la resección de grandes nervios, como es el plexo braquial o tejidos muy comprometidos, no solo por el tumor, sino también por la edad, por complicaciones de la circulación periférica (mal estado de la piel, úlceras varicosas, etc.) u otras comorbilidades.

Por otra parte, están aún por demostrar las ventajas psicológicas de la cirugía conservadora comparada con la amputación (20), por lo que no hay que indicar a la realización de una cirugía conservadora cuando no existan garantías de control local de la enfermedad.

Para las lesiones de las extremidades superiores, se puede realizar una amputación de un único radio (índice, medio, anular o meñique) con una pérdida de función relativamente pequeña y una cosmética aceptable. Una amputación del pulgar es más comprometedor desde un punto de vista funcional, pero se puede usar una polinización del dedo índice o una transferencia de tejido libre de dedo a pulgar dependiendo de la ubicación del tumor. Otros niveles de amputación, según la ubicación del tumor, incluyen la amputación por debajo o por encima del codo y la desarticulación del hombro. Las prótesis que imitan la función de la mano son insuficientes, pero esta es un área de investigación activa. Asimismo, se han desarrollado prototipos de prótesis de mano mioeléctricas que avanzan hacia la dotación de una función más completa.

Para las lesiones de las extremidades inferiores, las amputaciones estándar incluyen lesiones por debajo de la rodilla; en tobillo o pie, por encima de la rodilla; en lesiones grandes de la pantorrilla y desarticulación de la cadera por lesiones grandes de los muslos proximales. Para las amputaciones mayores, los pacientes adquieren una buena función con las prótesis actuales.

Hay que entender la amputación como una alternativa terapéutica útil para salvar la vida del paciente y otorgar a este de una buena función y calidad de vida. En ocasiones, puede ser la mejor opción y no debe ser entendida ni por el cirujano ni por el paciente como una derrota, sino como la opción más idónea para su caso.

DISCUSIÓN

El tratamiento de los SPB supone un reto constante para los especialistas oncológicos. La heterogeneidad de estos, así como la importancia de un plan estratégico de tratamiento, hace fundamental que sean tratados en un centro experto con Comité Multidisciplinar de Sarcomas con experiencia.

Gracias a los avances técnicos, radiológicos y en medicina oncológica (médica y radioterapia), la tasa de amputaciones ha descendido de forma drástica en las cuatro últimas décadas. A pesar de esto, la amputación sigue siendo la mejor opción terapéutica para determi-

nados pacientes. Es fundamental hacer hincapié en que la cirugía conservadora del miembro no debe aumentar el riesgo de recidiva local o enfermedad a distancia en comparación con la amputación; de ser esto así, se deberá optar por una cirugía radical.

CORRESPONDENCIA:

Eduardo J. Ortiz-Cruz
Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología
Sección Tumores Óseos. Planta 3. Edificio Traumatología
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid
e-mail: ortizcruz@j@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30.
- Barrientos-Ruiz I, Serrano-Montilla J, Ortiz-Cruz EJ. Análisis de los costes de diagnóstico y tratamiento de los sarcomas de partes blandas en centros de referencia. *Rev Esp Ortop Traumatol* 2012;56(5):374-7.
- Gustafson P, Dreinhöfer KE, Rydholm A. Soft tissue sarcoma should be treated at a tumor center. A comparison of quality of surgery in 375 patients. *Acta Orthop Scand* 1994;65:47-50.
- National Collaborating Centre of Cancer. Guidance on Cancer Services: Improving outcomes for people with sarcoma. Systematic review. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). 2006.
- Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982;196(3):305-15.
- Williard WC, Hajdu SI, Casper ES, et al. Comparison of amputation with limb-sparing operations for adult soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg* 1992;215(3):269-75.
- Phemister DB. Conservative surgery in the treatment of bone tumors. *Surg Gynecol Obstet*. 1940; 70:355-364.
- Enneking WF. History of orthopedic oncology in the United States: progress from the past, prospects for the future. *Cancer Treat Res* 2009;152:529-71.
- Parish FF. Treatment of bone tumors by total excision and replacement with massive autologous and homologous grafts. *J Bone Joint Surg* 1966;48(5):968-90.
- Cortes EP, Holland JF, Wang JJ, et al. Amputation and adriamycin in primary osteosarcoma. *N Engl J Med* 1974;29:998-1000.
- Hudson TM, Haas G, Enneking WF, et al. Angiography in the management of musculoskeletal tumors. *Surg Gynecol Obstet* 1975;141:11-21.
- Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. *Br J Radiol* 1973;46(552):1016-22.
- Ambrose J. Computerized transverse axial scanning (tomography). 2. Clinical application. *Br J Radiol* 1973;46(552):1023-47.
- Subramanian G, McAfee JG. A new complex of 99m Tc for skeletal imaging. *Radiology* 1971; 99:192-6.
- Enneking WF, Shirley PD. Resection-arthrodesis for malignant and potentially malignant lesions about the knee using an intramedullary rod and local bone grafts. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59(2):223-36.
- Mankin HJ, Fogelson FJ, Thrasher AZ, et al. Massive resection and allograft transplantation in the treatment of malignant bone tumors. *N Engl J Med* 1976;294(23):247-55.
- Marcove RC, Lewis MM, Rosen G, et al. Total femur and total knee replacement. A preliminary report. *Clin Orthop Relat Res* 1977;(126):147-52.
- Rosen G, Marcove RC, Caparros B, et al. Primary osteogenic sarcoma: the rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer* 1979;43(6):2163-77.
- Morton DL, Eilber FR, Townsend CM Jr, et al. Limb salvage from a multidisciplinary treatment approach for skeletal and soft tissue sarcomas of the extremity. *Ann Surg* 1976;184(3):268-78.
- Eilber FR, Mirra JJ, Grant TT, et al. Is amputation necessary for sarcomas? A seven-year experience with limb salvage. *Ann Surg* 1980;192(4):431-8.
- Sugarbaker PH, Barofsky I, Rosenberg SA, et al. Quality of life assessment of patients in extremity sarcoma clinical trials. *Surgery* 1982;91(1):17-23.
- Zimmer WD, Berquist TH, McLeod RA, et al. Bone tumors: magnetic resonance imaging versus computed tomography. *Radiology* 1985;155(3):709-18.
- Cohen MD, Weetman RM, Provisor AJ, et al. Efficacy of magnetic resonance imaging in 139 children with tumors. *Arch Surg* 1986;121(5):522-9.
- Alyas F, James SL, Davies AM, et al. The role of MR imaging in the diagnostic characterisation of appendicular bone tumours and tumour-like conditions. *Eur Radiol* 2007;17(10):2675-86.
- Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazards of the biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78(5):656-63.
- Ortiz-Cruz EJ, Peleteiro-Pensado M, Barrientos-Ruiz I, et al. Técnicas de la biopsia correcta en el aparato locomotor/The correct biopsy technique in muscle-skeletal tumors. *Rev Latinoam Cir Ortop* 2016;1(1):26-36.
- Barrientos-Ruiz I, Ortiz-Cruz EJ, Serrano-Montilla J, et al. Are Biopsy Tracts a Concern for Seeding and Local Recurrence in Sarcomas? *Clin Orthop Relat Res* 2017;475(2):511-8.
- Saifuddin A, Clarke AW. Biopsy of Bone and Soft Tissue Sarcomas. In: Bentley G, editor. *European Surgical Orthopaedics and Traumatology* 2014. p. 3996-4014.
- Moore TM, Meyers MH, Patzakis MJ, et al. Closed biopsy of musculoskeletal lesions. *J Bone Joint Surg Am* 1979;61(3):375-80.
- Gronchi A, Lo Vullo S, Colombo C, et al. Extremity soft tissue sarcoma in a series of patients treated at a single institution: local control directly impacts survival. *Ann Surg* 2010;251(3):506-11.
- Gustafson P, Dreinhöfer KE, Rydholm A. Soft tissue sarcoma should be treated at a tumor center. A comparison of quality of surgery in 375 patients. *Acta Orthop Scand* 1994;65:47-50.
- Kawaguchi N, Matumoto S, Manabe J. New method of evaluating the surgical margin and safety margin for musculoskeletal sarcoma analyzed on the basis of 457 surgical cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 1995;121(9-10):555-63.
- Baldini EH, Lapidus MR, Wang Q, et al. Predictors for major wound complications following preoperative radiotherapy and surgery for soft-tissue sarcoma of the extremities and trunk: importance of tumor proximity to skin surface. *Ann Surg Oncol* 2013;20(5):1494-9.
- Rosenberg LA, Esther RJ, Erfanian K, et al. Wound complications in preoperatively irradiated soft-tissue sarcomas of the extremities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(2):432-7.
- Ghert MA, Davis AM, Griffin AM, et al. The surgical and functional outcome of limb-salvage surgery with vascular reconstruction for soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol* 2005;12(12):1102-10.
- Gortzak Y, Lockwood GA, Mahendra A, et al. Prediction of pathologic fracture risk of the femur after combined modality treatment of soft tissue sarcoma of the thigh. *Cancer* 2010;116(6):1553-9.
- Holt GE, Griffin AM, Pintilie M, et al. Fractures following radiotherapy and limb-salvage surgery for lower extremity soft tissue

- sarcomas. A comparison of high-dose and low-dose radiotherapy. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(2):315-9.
38. Pak D, Vineberg KA, Griffith KA, et al. Dose-effect relationships for femoral fractures after multimodality limb-sparing therapy of soft-tissue sarcomas of the proximal lower extremity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(4):1257-63.
 39. Mankin HJ, Ortiz-Cruz EJ, Bibiloni J. Long-term results and future of the bone allografts. *Revista de Ortopedia y Traumatología Española* 1996;40:614.
 40. Clarkson PW, Griffin AM, Catton CN, et al. Epineural dissection is a safe technique that facilitates limb salvage surgery. *Clin Orthop Relat Res* 2005;438:92-6.
 41. Ortiz-Cruz EJ, Gebhardt MC, Jennings C, et al. The results of intercalary allograft after resection of tumors. A long-term follow-up study. *J Bone Joint Surg Am* 1997;79(1):97-106.
 42. Ortiz Cruz EJ, Serrano Montilla J. Tratamiento quirúrgico del tumor primario en los sarcomas de partes blandas. *Rev Can* 2001;25(6).

Quimioterapia adyuvante y neoadyuvante en sarcomas de partes blandas. Perspectiva actual

A. LÓPEZ POUSA¹, M. CARMONA CAMPOS²

¹Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Cruz i Sant Pau. Barcelona. ²Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo

RESUMEN

Los sarcomas de partes blandas (SPB) son un grupo de tumores raros (suponen el 1% de los tumores sólidos), en el que se agrupa un gran número de entidades diferentes. La mayoría debutan como enfermedad localizada. La cirugía amplia con márgenes negativos es la piedra angular en su tratamiento y la radioterapia complementaria permite disminuir el riesgo de recidiva local. Sin embargo, más de un 40% de los casos va a desarrollar metástasis a distancia.

En las últimas décadas los esfuerzos han ido encaminados hacia el diseño de esquemas de quimioterapia que permitan disminuir el riesgo de recidiva e influir en la supervivencia. La combinación de antraciclinas e ifosfamida ha demostrado su eficacia tanto en adyuvancia como en neoadyuvancia y se considera hoy el esquema de elección. Sin embargo, la administración de quimioterapia complementaria sigue siendo controvertida, por lo que la decisión de incorporarla al tratamiento debe ser discutida tanto en comité multidisciplinar como con el paciente.

En este artículo hemos realizado una revisión histórica de la quimioterapia complementaria en sarcomas de partes blandas de alto riesgo con el fin de entender el posicionamiento actual.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma. Quimioterapia adyuvante. Neoadyuvancia.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de partes blandas (SPB) representan menos del 1% de todos los tumores malignos. Derivan del tejido conectivo, por lo que pueden desarrollarse en cualquier parte del cuerpo, aunque se localizan con más frecuencia en las extremidades. Dentro de este término se engloban más de 80 subtipos de entidades diferentes, lo que se traduce en diferentes comportamientos biológicos.

ABSTRACT

Soft tissue sarcomas (SPB) are a group of rare tumours accounting for 1% of all solid tumours and include multiple different subtypes. Usually diagnosed as localized disease, wide surgical resection with negative margins is the cornerstone of treatment in this setting. Adjuvant radiotherapy can reduce the risk of local relapse. However, more than 40% of cases will develop metastasis.

In the last decades, efforts have been directed towards the design of chemotherapy regimens to reduce the risk of recurrence and to improve survival. Combination of anthracyclines and ifosfamide is considered the standard chemotherapy regimen. Nonetheless, the administration of complementary chemotherapy remains controversial, and the decision to incorporate it into the treatment plan must be discussed both in a multidisciplinary team and with the patient.

In order to understand the current strategies, we have conducted a historical review of complementary chemotherapy in high risk soft tissue sarcomas.

KEY WORDS: *Soft tissue sarcoma. Adjuvant chemotherapy. Neoadjuvant chemotherapy.*

La cirugía con márgenes amplios es el tratamiento estándar de los SPB localizados (1). La radioterapia complementaria consigue reducir el riesgo de recidiva local en sarcomas de alto riesgo y, administrada preoperatoriamente, puede reducir la extensión de la cirugía (2). Sin embargo, a pesar de haber conseguido mejorar el control local y de haber reducido la morbilidad, en torno a un 40% de los pacientes con SPB acaba desarrollando metástasis y fallece a causa de la enfermedad dentro de

los primeros 8 años después del tratamiento inicial (3). Por este motivo, el desarrollo de tratamientos sistémicos que permitan reducir el riesgo de recurrencia ha sido un campo de interés en las últimas décadas.

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

Uno de los retos más importantes en los tumores localizados es identificar factores pronóstico que nos permitan identificar a los pacientes con un alto riesgo de recidiva, que pueden verse beneficiados por tratamientos complementarios a la cirugía, intentando maximizar su beneficio y minimizando el riesgo de eventos adversos innecesarios.

La clasificación TNM de la AJCC es la herramienta clásica para estratificar a los pacientes en función del riesgo de recidiva y de la supervivencia. Esto es en general válido para los tumores epiteliales, aunque presentaba múltiples deficiencias en los tumores mesenquimales. De hecho, la sexta y la séptima ediciones de la clasificación TNM ofrecen una información muy limitada en cuanto al riesgo de recidiva, ya que incluyen tan solo el tamaño del tumor, el grado y la ubicación con respecto a la fascia muscular superficial. La afectación ganglionar en sarcomas es extremadamente infrecuente, por lo que en muy pocas ocasiones este parámetro aporta valor pronóstico. Además, factores de gran interés como la localización tumoral y los diferentes subtipos histológicos no están representados (4).

La octava edición, publicada en 2017 (5), incluye varios cambios importantes. En primer lugar, se presenta una estadificación específica para las diferentes localizaciones: cabeza y cuello, extremidades y tronco y sarcomas retroperitoneales. Además, incluye un nomograma para la evaluación pronóstica de los pacientes con sarcomas retroperitoneales (6). Por último, el tamaño definitorio de la T es diferente para los tumores de cabeza y cuello con respecto a los sarcomas de retroperitoneo, de extremidades y tronco. A pesar de esas novedades, la clasificación AJCC sigue presentando deficiencias a la hora de definir correctamente el pronóstico, entre ellas, sigue sin incluir la histología tumoral.

Con la intención de superar estas deficiencias, en los últimos años se han propuesto diferentes nomogramas. Una herramienta interesante en este sentido es el *Sarcuator* (7), un recurso en línea de acceso libre que nos permite calcular el riesgo de recidiva para sarcomas de extremidades y retroperitoneales y que incluye factores importantes como la edad y la histología. Además, en sarcomas retroperitoneales contempla la multifocalidad, la afectación de bordes de resección, la extensión de la cirugía y el tratamiento complementario del tumor primario en caso de recidivas. Nos permite estimar la supervivencia libre de metástasis a distancia a los 5 y 10 años tras la cirugía para el tumor primario de SPB de extremidades y a los 7 años para los tumores retroperitoneales.

ESTUDIOS DE PRIMERA GENERACIÓN Y PRIMEROS METAANÁLISIS

Durante los años setenta y ochenta se llevaron a cabo diferentes estudios en el contexto de la quimioterapia adyuvante en SPB. Se compararon frente a control tanto diversos esquemas de poliquimioterapia (Tabla I) (8-12) como de doxorubicina en monoterapia (Tabla II) (13-16). En general, se trata de estudios con deficiencias metodológicas importantes y un bajo reclutamiento.

En primer lugar, destaca una selección heterogénea de pacientes sin una correcta estratificación del riesgo. Se incluyeron sarcomas de múltiples histologías, muchas de ellas hoy con un enfoque terapéutico completamente diferente al global de los SPB. Asimismo, se contemplaron sarcomas de múltiples localizaciones: tan solo 6 estudios se restringieron a sarcomas de las extremidades, incluyendo o no los de tronco, mientras que el resto de series incluyeron sarcomas de mama, útero, cabeza y cuello y retroperitoneales. En cuanto al grado, en varios estudios se incluyeron sarcomas de bajo grado e incluso en un 28% de casos el grado era desconocido. Algún estudio incluyó pacientes intervenidos con resección de metástasis.

La elección de los esquemas de quimioterapia tampoco es la más adecuada. En los esquemas de poliquimioterapia se incluyeron fármacos de baja actividad

TABLA I
ESQUEMAS DE POLIQUIMIOTERAPIA

<i>Estudio</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>n</i>	<i>SLE</i>	<i>SG</i>
EORTC	CYVADIC	317	56% frente a 43% ps	63% frente a 55% pns
NCI	AC Mx	67	75% frente a 54% ps	82% frente a 60% pns
Mayo Clin	VAC-Dact/AD	52	nr	90% frente a 77% pns
MDA	VAC-Dat	43	54% frente a 35% pns	65% frente a 57% pns
FBergonie	CYVADIC	59	nr	87% frente a 53% ps

TABLA II
ESQUEMAS DE DOXORUBICINA EN MONOTERAPIA

Estudio	Tratamiento	n	SLE	SG
DFCI/MGH	45 mg/m ² d 1,2/28 d × 5	119	58% frente a 54% pns	85% frente a 80% pns
SSG	60 mg/m ² d 1/28 d × 9	154	62% frente a 56% pns	75% frente a 70% pns
IGSC	35 mg/m ² d 1-3/21 d × 6	64	67% frente a 67% pns	82% frente a 77% pns
Rizzoli	25 mg/m ² d 1-3/21 d × 6	76	56% frente a 32% ps	nr

en sarcomas, como la ciclofosfamida, la vincristina y el metotrexato. Sin embargo, la ifosfamida, considerado hoy en día uno de los fármacos más activos en el tratamiento de los SPB, no está incluida en estos estudios. Se sabe que la actividad de la doxorubicina depende de la dosis, y es activa a partir de 20 mg/m² semanales o 60 mg/m² trisemanales. Esta intensidad de dosis mínima eficaz no se cumplió en varios de los estudios anteriormente citados. Además, en muchos de los ensayos la administración de la radioterapia precedía al de la quimioterapia, con el consiguiente retraso de la administración del tratamiento sistémico. A pesar de todo ello, en la mayoría de estos estudios se advierte un beneficio en supervivencia a favor de la rama de tratamiento.

Con la intención de extraer conclusiones de la bibliografía disponible hasta la fecha, en 1995 se publicó un metaanálisis de datos agregados en el que se incluyeron 15 estudios aleatorizados publicados entre 1970 y 1992 que comparaban la administración o no de tratamiento sistémico complementario tras la cirugía de los SPB (17). En todos los estudios se empleó la doxorubicina como agente único en 770 y en combinación en 776 pacientes. Las dosis máximas administradas oscilaron entre 360 y 550 mg/m², salvo en el estudio de Edmonson *et al.* (18), en el que la dosis máxima fue de 200 mg/m². Dado que en algunos estudios se administraba la radioterapia previa a la quimioterapia, el tiempo desde la cirugía hasta su administración varió desde 1 semana a 4 meses. En general, se incluyeron SPB de todas las localizaciones, de los que los de las extremidades representaban casi la mitad de los pacientes incluidos. El grado no se reportó en los estudios de sarcomas de endometrio y, aunque la mayoría de los estudios incluía sarcomas de grado intermedio-alto, en 3 de ellos se permitió la inclusión de sarcomas de bajo grado. La *odds ratio* (OR) calculada según los datos reportados de supervivencia fue favorable a la administración de quimioterapia, tanto en supervivencia a 2 años, con OR de 0,73 ($p = 0,044$) traducida en un beneficio absoluto del 5%, como en supervivencia a 5 años, con OR de 0,59 ($p = 0,0002$) y un beneficio absoluto del 12%. Los propios autores concluyen que de este tipo de metaanálisis con datos extraídos de la bibliografía no pueden obtenerse conclusiones, ni cualitativas ni cuantitativas, debido a la gran cantidad de sesgos.

Dos años más tarde, el Sarcoma Meta-analysis Collaboration (SMAC) llevó a cabo un metaanálisis de datos individuales con la intención de superar los déficits del anterior (19). Se incluyeron un total de 1.568 pacientes incluidos en 14 estudios fase III de quimioterapia adyuvante frente a control tras el tratamiento local en SBP localizados. Uno de estos ensayos, con un total de 29 pacientes (no había sido publicado) fue el único que incluyó ifosfamida dentro de la rama de quimioterapia. En todos los ensayos la doxorubicina estaba incluida en el esquema de tratamiento. Los resultados en cuanto al intervalo libre de recurrencia fueron favorables a la quimioterapia adyuvante, con un *hazard ratio* (HR) de 0,75 a favor de la quimioterapia (IC 95%, 0,64-0,87), traducido en un beneficio absoluto del 10% a los 10 años. El beneficio se obtuvo tanto en recurrencia local, con un HR 0,73 (95% IC, 0,56-0,94) y un beneficio absoluto del 6% a los 10 años, como para la recurrencia a distancia, con un HR 0,70 (IC 95%, 0,57% a 0,85%) y un beneficio absoluto del 10% a los 10 años. La mayor parte de las recurrencias locales sucedieron en los primeros 4 años tras la aleatorización. En el análisis de supervivencia global, el HR fue de 0,89 favorable a la quimioterapia (IC 95%, 0,76-1,03), aunque esta ventaja no llegó a ser significativa. El beneficio absoluto fue del 4% a los 10 años (del 50% al 54%). En el análisis de subgrupos destaca el beneficio obtenido en los SPB de extremidades, con una HR para SG de 0,8 a favor del brazo de quimioterapia ($p = 0,029$) y un beneficio absoluto del 7% a los 10 años. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la comparación entre esquemas de doxorubicina en monoterapia frente a los esquemas en combinación.

ESTUDIOS DE SEGUNDA GENERACIÓN Y METAANÁLISIS SMAC

En la década de los noventa la ifosfamida aparece en escena de forma consistente en los diferentes estudios publicados. Cuatro ensayos clínicos relevantes testaron su eficacia en combinación con antraciclinas en la adyuvancia.

En el estudio de Petrioli *et al.*, 88 pacientes con SPB de grado intermedio-alto, de cualquier tamaño y localización, excluyendo los viscerales y tratados con cirugía radical, se aleatorizaron para recibir quimioterapia (45 pacientes: 26 epirubicina en monoterapia a dosis de

75 mg/m² d1 cada 3 semanas, y 19 epirubicina 25 mg/m² d1-2 e ifosfamida 1,2 g/m² d1-5 con mesna cada 21 días, 4 ciclos) frente a control (43 pacientes). El estudio se cerró por el bajo reclutamiento. En el análisis de resultados se encuentran diferencias en SLR a favor de la quimioterapia (69% frente a 44%, $p = 0,01$), pero no en SG (72% frente a 47%, $p = 0,06$). El grupo de la combinación fue el más beneficiado (20).

El grupo austriaco diseñó un estudio fase III comparando IFADIC adyuvante con un total de 6 ciclos (ifosfamida 1,5 g/m² d1-4, doxorubicina 25 mg/m² d1-3 y dacarbacina 200 mg/m² d1-4 en ciclos de 14 días), frente a control tras cirugía correcta y radioterapia hiperfraccionada complementaria. Se incluyeron pacientes con SPB grado 2-3 y localizados en extremidades, tronco y retroperitoneo. Con un reclutamiento de 59 pacientes, se encontraron diferencias en la SLR a favor del brazo de quimioterapia (77% frente a 57%), pero sin alcanzar significación estadística ($p = 0,1$). Llama la atención la baja tasa de complicaciones reportada (21).

El estudio fase III de la EORTC reclutó un mayor número de pacientes ($n = 351$). Incluyó SPB de cualquier localización, que se aleatorizaron a tratamiento con 5 ciclos de doxorubicina 75 mg/m² d1 e ifosfamida 5 g/m² d1 cada 3 semanas frente a control. No se evidenciaron diferencias en la SLR (HR 0,91; IC 95%: 0,67-1,22) ni en SG (HR 1,06; IC 95%: 0,74-1,54) en el análisis por intención de tratar. Sin embargo, en el subgrupo de sarcomas de extremidades, grado 3 y de mayor tamaño, se advirtió una clara ventaja a favor de la quimioterapia (22).

El ensayo clínico del Italian Sarcoma Group (ISG) presenta una mejor selección de los pacientes: incluye pacientes con SPB grado 3-4 (clasificación de Broders) de extremidades y pared de tronco, de localización profunda y de tamaño mayor o igual a 5 cm (23). El esquema empleado fue epirubicina 60 mg/m² d1-2 e ifosfamida 1,8 g/m² d1-5 con soporte de mesna y GCSF, en ciclos de 21 días, administrando un total de 5 ciclos. El reclutamiento se paró en el análisis intermedio con resultados a favor de la rama de quimioterapia. Con un seguimiento medio de 59 meses se reportó beneficio en SG de 69% frente a 50% ($p = 0,03$). Esta significación se pierde en el análisis a largo plazo por intención de tratar (24). Sin embargo, en el análisis por protocolo se seguía manteniendo la significación estadística con una SG de 61% frente a 47% ($p = 0,038$) a favor de la quimioterapia. Un dato interesante es que 7 pacientes en la rama de quimioterapia no llegaron a recibir tratamiento por diferentes motivos.

En 2008 se publica un nuevo metaanálisis como actualización de los datos del metaanálisis de SMAC (25). Tras revisar los estudios publicados entre 1997 y 2007, se añadieron 4 ensayos clínicos a los 14 incluidos en el metaanálisis previo. El ensayo de la EORTC no se incluyó dada su publicación posterior. De los 18 ensayos incluidos, 13 empleaban esquemas con doxorubicina y 5 con antraciclinas-ifosfamida. En el análisis de resultados

se obtuvo un beneficio SLR global, con una OR 0,67 (IC 95%, 0,56-0,82, $p = 0,0001$) y una reducción de riesgo de absoluto de 10%. El beneficio se mantiene significativo tanto para la supervivencia libre de recidiva local (OR 0,73, $p = 0,02$) como a distancia (OR 0,67, $p = 0,0001$). La SG fue favorable también para la quimioterapia, con una OR de 0,77 (IC 95%, 0,64-0,93, $p = 0,01$). Se compararon los resultados para los regímenes basados en antraciclinas sin ifosfamida y aquellos que incluyeron ambos fármacos. Las diferencias en SLR fueron significativas para todos los regímenes de quimioterapia, con una mayor reducción de riesgo absoluto para la combinación con ifosfamida (12%, $p = 0,01$). Sin embargo, la SG fue significativa solo para la combinación con ifosfamida, con un OR de 0,56 (IC 95%, 0,36-0,85, $p = 0,01$). La reducción del riesgo de muerte fue del 6% en términos absolutos, sin tener en cuenta el tipo de quimioterapia ($p = 0,003$), y de un 11% para el grupo tratado con antraciclinas e ifosfamida.

ESTUDIOS EN NEOADYUVANCIA

La administración de la quimioterapia de forma neoadyuvante a la cirugía se contempla como una estrategia atractiva en tratamiento del cáncer por sus potenciales ventajas sobre la adyuvancia. El tratamiento precoz de la enfermedad micrometastásica podría traducirse en una disminución en la tasa de recurrencia y en un incremento de la supervivencia. La disminución del volumen tumoral permite en muchas ocasiones realizar cirugías menos agresivas, algo especialmente importante en sarcomas de extremidades, donde ofrece la opción de preservación de extremidad, y en retroperitoneo, donde podría permitir una disminución del número de órganos y estructuras resecadas. Además, incrementa la posibilidad de obtener márgenes quirúrgicos negativos, factor pronóstico directamente relacionado con la recurrencia local y la supervivencia. El conocimiento y la sensibilidad a los tratamientos es otra ventaja importante, dado que nos ofrece información a cerca del comportamiento biológico tumoral.

Entre los primeros estudios de neoadyuvancia destacan dos series retrospectivas extraídas de la experiencia de centros de referencia en el tratamiento de los sarcomas. En 2004, el Dana Farber Cancer Institute (DFCI) y el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) llevaron a cabo un análisis retrospectivo del tratamiento neoadyuvante de los SPB extremidades de alto riesgo de recidiva (alto grado, ≥ 5 cm y profundos) tratados entre los años 1990 y 2001 (26). Se incluyeron 356 pacientes, 74 de los cuales habían recibido quimioterapia neoadyuvante. El esquema de tratamiento empleado se basaba en 3 ciclos de doxorubicina 75 mg/m² e ifosfamida a dosis de 6-9 g/m² en ciclos de 21 días. En el análisis de supervivencia enfermedad-específica (SEE) se obtuvo un

beneficio a favor de la quimioterapia neoadyuvante con un HR de 0,52 (IC 95%, 0,30-0,92), $p = 0,02$. De forma interesante, el beneficio se veía fundamentalmente en aquellos pacientes con sarcomas de tamaño superior a 10 cm.

El mismo año el MSKCC, en colaboración con la Universidad de California (UCLA), publica otro estudio retrospectivo para analizar el impacto de la quimioterapia neoadyuvante y/o adyuvante en pacientes con liposarcomas de extremidades profundos, grados 2-3 y ≥ 5 cm (27). Seleccionaron 245 pacientes tratados entre 1975 y 2003: 83 recibieron quimioterapia basada en doxorubicina (la mayoría en monoterapia) y 63 recibieron quimioterapia con doxorubicina-ifosfamida. La mayor parte de la quimioterapia se administró de forma neoadyuvante. Los regímenes de doxorubicina sin ifosfamida no obtuvieron una significativa mejora en SEE, mientras que los esquemas con la combinación de ambos fármacos obtuvieron una SEE a los 5 años del 92% frente al 65% si no habían recibido quimioterapia complementaria. En el análisis multivariante, la administración de doxorubicina-ifosfamida fue una variable pronóstica independiente para SEE.

La EORTC en colaboración con el NCI canadiense desarrolló un estudio fase II aleatorizado comparando 3 ciclos de doxorubicina 50 mg/m² e ifosfamida 5 g/m² en infusión de 24 h cada 3 semanas administrados de forma neoadyuvante frente a no quimioterapia (28). Se reclutaron un total de 150 pacientes y no se encontraron diferencias significativas en SLR ni en SG a 5 años (56% frente a 52%, $p = 0,35$ y 65%, frente a 64%, $p = 0,22$, respectivamente). La inclusión de sarcomas grado 1 (condicionados a un tamaño > 8 cm), el empleo de un esquema de quimioterapia a dosis bajas y el cierre precoz del estudio por bajo reclutamiento podrían explicar los resultados negativos de este estudio.

Como continuidad del estudio de Frustaci *et al.* previamente comentado (23), en el que se advirtió un descenso en la intensidad de dosis en los ciclos 4 y 5, el ISG en colaboración con el Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS) diseñó un estudio fase III de no inferioridad en el que se aleatorizaban los pacientes a recibir 3 o 5 ciclos de epirubicina-ifosfamida a dosis plenas, en el que se administraron en ambas ramas los 3 primeros de forma preoperatoria (29). La radioterapia se administró antes o después de la operación, en función de la elección de cada centro. Se incluyeron 328 pacientes con SPB de extremidades y pared de tronco de alto riesgo (grado 3, ≥ 5 cm y profundos). Los resultados a 5 años informaron de una SG similar para 3 y 5 ciclos: 68% frente a 70%, respectivamente. Es importante destacar que los resultados son similares a los reportados en el estudio ya mencionado de Frustaci, donde existía una rama control de cirugía \pm radioterapia. Esto nos permite inferir una potencial superioridad de la quimioterapia frente al tratamiento únicamente local, y donde 3 ciclos podrían

ser suficientes. Además, varias conclusiones relevantes se extraen de tres subanálisis de estudio:

- La administración de radioterapia de forma preoperatoria podría disminuir el riesgo de recidiva local en aquellos pacientes en los que el borde estuviese afecto. La tasa de recaída local fue del 5% en todo el estudio. Si el borde quirúrgico estaba afecto era del 17%, pero si el borde quirúrgico estaba afecto y había recibido radioterapia preoperatoria, la tasa de recaída local fue del 0% (30).
- La valoración de respuesta según los criterios Choi parece tener una mejor correlación con el pronóstico que con los criterios RECIST. Además, los criterios Choi discriminan adecuadamente 3 poblaciones de riesgo para supervivencia global según respuesta parcial, estabilización o enfermedad progresiva (31).
- La sobreexpresión de MRP1 (por inmunohistoquímica y por PCR) se relaciona con peores resultados tanto en SLR, 33% frente a 69% ($p = 0,003$) a los 5 años, como en SG, 40% frente a 70% ($p = 0,025$) (32).

Un estudio reciente del ISG en colaboración con el GEIS exploró el papel de la quimioterapia neoadyuvante histotipo-dirigida (33). Se compararon 3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con epirubicina-ifosfamida a dosis plenas (siguiendo el esquema de los estudios previos del grupo italiano) frente a diferentes esquemas de quimioterapia en función del subtipo histológico: Trabectedina 1,3 mg/m² para liposarcoma mixoide, gemcitabina 1.800 mg/m² y dacarbacina 500 mg/m² para leiomiomasarcoma, ifosfamida 14 mg/m² para sarcoma sinovial, etopósido 150 mg/m² y ifosfamida 9 g/m² para tumor maligno de la vaina del nervio periférico y Gemcitabina 1.800 mg/m² y Docetaxel 75 mg/m² para sarcoma indiferenciado pleomórfico. Se incluyeron sarcomas de extremidades y tronco, grado intermedio-alto y tamaño igual o superior a 5 cm. El objetivo principal era una reducción del riesgo de recidiva del 30%. En un análisis intermedio realizado tras un seguimiento medio de 1 año, se objetivó una mejor SLR en el grupo control, con una SLR proyectada a 4 años de 62% frente a 38% en la rama experimental ($p = 0,004$). Los resultados en supervivencia global también beneficiaban a la rama control (89% frente a 64%, $p = 0,034$). De nuevo, los resultados para la rama control fueron concordantes con los estudios previos del ISG. En el tercer estudio interno preplanificado, se suspendió el reclutamiento por un mayor beneficio para la rama control. En el análisis de subgrupos, el liposarcoma mixoide fue la única histología en la que el tratamiento histotipo-dirigido fue igualmente efectivo que la quimioterapia convencional y con menor tasa de toxicidades.

Otra estrategia abordada para el tratamiento neoadyuvante de los sarcomas ha sido la quimioterapia intraarterial neoadyuvante. Eilber *et al.* diseñaron un protocolo

consistente en la administración de doxorubicina a dosis de 25 mg/m² d1-3 en perfusión de 24 h y, posteriormente, radioterapia a dosis de 3,5 Gy/día durante 10 días. Se incluyeron 100 pacientes con SPB de predominio estadios II y III. Se obtuvo un control local de hasta el 87% en 3 años y una supervivencia de 76% a los 3 años (34). Estos resultados alentadores desembocaron en el diseño de nuevos estudios con protocolos similares. Wanebo *et al.* reportaron una excelente tasa de control local con un 98% a los 5 años, con una supervivencia global a los 5 años del 59% (35). En el trabajo de Levine *et al.* se obtuvo una tasa de control local a los 5 años del 80%, con una tasa de amputaciones del 19% y de complicaciones locales del 26%, muchas de las cuales implicaron cirugías posteriores (36). Debido a la alta tasa de complicaciones locales y a la información inconsistente del control local, la administración de doxorubicina intraarterial fue abandonándose.

Con la intención de minimizar las toxicidades asociadas a la concomitancia de quimioterapia y radioterapia, se exploró la opción de administrar esquemas de poliquimioterapia intercalada con radioterapia. El estudio piloto fue dirigido por el Massachusetts General Hospital. El tratamiento consistía en 3 ciclos de quimioterapia preoperatoria según el esquema MAID (Mesna 2,5 g/m² d1-4 en infusión continua ¾ adriamicina 20 mg/m² d1-3 en infusión continua ¾ ifosfamida 2 g/m² d1-3 en infusión continua ¾ dacarbacina 250 mg/m² d1-4 en infusión continua) y radioterapia administrada en dos cursos de 22 Gy entre los ciclos 1-2 y 2-3. Tras la cirugía estaba contemplada la administración de 3 ciclos de MAID posoperatoria con o sin un ciclo adicional de 22 Gy de radioterapia. Se incluyeron 48 pacientes con SPB de extremidades localizados, G2-3 y de tamaño ≥ 8 cm. Se observó un beneficio frente a los controles históricos, tanto en tasa de control local a 5 años (92% frente a 86%, p NS) como en supervivencia libre de metástasis a 5 años (75% frente a 44%, p = 0,0016) y SG a 5 años (87% frente a 58%, p = 0,0003). Se reportó una toxicidad sustancial con un 25% de neutropenia febril y un 29% de epitelitis húmeda (37). Posteriormente, el Radiation Therapy Oncology Group Trial (RTOG) llevó a cabo el estudio

fase II con un abordaje terapéutico similar (38,39), en el que se incluyeron un total de 66 pacientes con SPB de extremidades y pared de tronco. Los resultados a 5 años informaron de una SLR de 64% y una SG de 71%. La tasa de complicaciones fue muy elevada, con 97% de toxicidades grado 3 o mayor, incluidos 3 fallecimientos relacionados con el tratamiento.

Dada la elevada toxicidad con esta estrategia terapéutica, se optó por el empleo de regímenes menos mielotóxicos en combinación con radioterapia (Tabla III) (40-45). La mayor parte de estos estudios incluía un bajo número de pacientes, lo que hace complicado extraer conclusiones. Como dato interesante, en un estudio retrospectivo llevado a cabo en la Universidad de California se encontró una correlación significativa entre necrosis inducida por el tratamiento neoadyuvante (umbral en ≥ 95%) con control local y supervivencia (46). Sin embargo, estos resultados han de interpretarse con cautela, ya que no se confirman en otros trabajos publicados (47,48).

PERFUSIÓN AISLADA DE MIEMBRO

La perfusión aislada de extremidad (*Hipertérmica Isolated Limb Perfusion*, ILP) previa a la cirugía emerge como una modalidad prometedora en el manejo de los SPB de extremidades con la intención de reducir el volumen tumoral y permitir cirugías de preservación de extremidad con los mejores resultados funcionales posibles. Consiste en la administración del tratamiento citotóxico de forma dirigida a nivel local aislando la extremidad del resto del organismo mediante un circuito de circulación extracorpórea. Esto permite la administración de dosis elevadas del fármaco a nivel del tumor evitando la difusión a torrente sanguíneo sistémico y minimizando las consecuentes toxicidades. La administración en condiciones de hipertermia (39-41 °C) incrementa el efecto citotóxico del fármaco.

Los estudios con ILP basada en administración exclusiva de quimioterapia no han obtenido resultados interesantes, incluso con fármacos tan activos en sarcomas como la

TABLA III

ESTUDIOS DE RADIOQUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA

<i>Estudio</i>	<i>n</i>	<i>Esquema</i>	<i>Dosis RT (Gy)</i>	<i>Recidiva local</i>	<i>SG</i>
Eilber <i>et al.</i> , 1987	71	Adriamicina	28	14% (nr)	70% (nr)
Wanebo <i>et al.</i> , 1995	66	Adriamicina	30-46	2% (5a)	59% (5a)
DeLaney <i>et al.</i> , 2003	48	MAID	44	8% (5a)	87% (5a)
Kraybill <i>et al.</i> , 2006	66	MAID	44	22% (5a)	71% (5a)
Ryan <i>et al.</i> , 2008	25	EI	28	13% (2a)	84% (2a)
Gronchi <i>et al.</i> , 2012	258	EI	44	6% (5a)	70% (5a)

doxorubicina. Fue la introducción del TNF- α la que aportó resultados alentadores, con una tasa de respuestas completas en torno al 20-30% y un 50% de respuestas parciales (Tabla IV) (49-53). Se ha comprobado una sinergia con otros fármacos, como el melfalán y la adriamicina, donde la adición del TNF- α incrementa la difusión de estos al tejido tumoral, pero no al tejido normal (54,55).

En diferentes trabajos en ILP con la combinación de TNF- α y doxorubicina se obtienen resultados similares a los obtenidos con la combinación con TNF- α y melfalán, con respuestas de entre el 62% y el 90% y tasas de preservación de extremidad entre el 71% y el 85% (56,57). Sin embargo, la mayor toxicidad regional de la combinación con doxorubicina hace que melfalán sea el fármaco de elección. Su aprobación y registro para ILP en Europa se basó en 4 estudios multicéntricos con preservación de extremidad como objetivo principal. Este objetivo se consiguió en un 76% de los casos, ratificado por un comité independiente, que concluyó que el 71% de los pacientes solo hubiera podido ser manejado mediante cirugía de amputación. Además, este comité comparó la supervivencia alcanzada en estos cuatro estudios con los datos del registro escandinavo de SPB, y concluyó que el TNF- α no tuvo un efecto negativo en la supervivencia ($p = 0,96$), con un 50% de pacientes vivos a los 5 años.

Otro ámbito explorado son SPB metastásicos como tratamiento paliativo para el control local. La experiencia publicada es positiva, con elevados índices de respuesta y preservación de la extremidad (58).

CONCLUSIONES

La baja incidencia de los SPB hace que la consecución de estudios con gran número de pacientes y alta potencia estadística sea prácticamente imposible, a pesar del esfuerzo de colaboración internacional entre los diferentes grupos de investigación en sarcomas.

En los estudios y metaanálisis de primera generación se ha puesto de manifiesto la importancia de una correcta selección de los pacientes en función de los factores de riesgo conocidos y la adecuada elección de los esquemas de tratamiento, incluidas las dosis de los fármacos empleados.

Los estudios y metaanálisis de segunda generación han posicionado los dobletes con antraciclinas e ifosfamida a dosis plenas con soporte de GCSF como el tratamiento sistémico complementario estándar sobre los esquemas con doxorubicina en monoterapia. Según los datos reportados del estudio ISG-GEIS de quimioterapia histotipo-dirigida, la administración de 3 ciclos de epirubicina-ifosfamida de forma neoadyuvante es superior a 3 ciclos de quimioterapia dirigidos al subtipo histológico específico. La asociación de trabectedina en el liposarcoma mixoide es la única que parece equiparse en resultados, y con una menor toxicidad.

Los datos publicados hasta la fecha avalan el empleo de quimioterapia complementaria en SPB de extremidades y pared de tronco de alto riesgo (≥ 5 cm, profundos, grado 3), siempre individualizando la decisión y discutiendo con el paciente el balance riesgo-beneficio de este tratamiento. La administración de tratamiento adyuvante frente a neoadyuvante no se ha comparado directamente. Los hallazgos relacionados con la potencial información pronóstica de la evaluación de respuesta por criterios Choi y con la determinación de marcadores biológicos apuntan hacia la neoadyuvancia como una opción ventajosa.

La administración de 3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con epirubicina-ifosfamida sería suficiente, según los datos extraídos del último estudio ISG-GEIS. Los resultados obtenidos con el esquema epirubicina-ifosfamida en los 3 estudios del ISG han sido superponibles, de lo que podría inferirse que 3 ciclos de quimioterapia son suficientes, tanto administrados de forma adyuvante como neoadyuvante.

TABLA IV
ESTUDIOS DE ILP BASADOS EN TNF

<i>Estudio</i>	<i>Fármacos</i>	<i>n</i>	<i>CR (%)</i>	<i>PR (%)</i>	<i>Preservación de extremidad (%)</i>
Eggminton <i>et al.</i> , 1996	TNF- α + melfalán \pm INF	186	18 29	57 53	82
Eggminton <i>et al.</i> , 1999	TNF- α + melfalán \pm INF	246 196	28 17	48 48	76 71
Rossi <i>et al.</i> , 2005	TNF- α + Doxorubicina	21	5 55	57 35	71
Grünhagen <i>et al.</i> , 2006	TNF- α + melfalán \pm INF	217	18 26	51 49	75
Verdad <i>et al.</i> , 2007	TNF- α + melfalán	100	30	48	88

La perfusión aislada de extremidad resulta una opción interesante, tanto en el ámbito de la inducción de respuesta para una cirugía de preservación de miembro como en el ámbito paliativo para el control local de la neoplasia. La complejidad de la técnica y de la infraestructura necesaria obliga a centralizar este tratamiento en centros de referencia.

CORRESPONDENCIA:

Antonio López Pousa
Servicio de Oncología Médica
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Carrer de Sant Quintí, 89
08041 Barcelona
e-mail: aLopezP@santpau.cat

BIBLIOGRAFÍA

- Casali PG, Abecassis N, Bauer S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;00:1-11.
- Larrier NA, Czito BG, Kirsch DG. Radiation therapy for soft tissue sarcoma: indications and controversies for neoadjuvant therapy, adjuvant therapy, intraoperative radiation therapy, and brachytherapy. *Surg Oncol Clin N Am* 2016;25:841-60.
- Weitz J, Antonescu CR, Brennan MF. Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. *J Clin Oncol* 2003;21:2719-25.
- Maki RG, Moraco N, Antonescu CR, et al. Toward better soft tissue sarcoma staging: building on American Joint Committee on Cancer Staging systems versions 6 and 7. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3377-83.
- Amin MB, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. New York: Springer-Verlag; 2017.
- Gronchi A, Miceli R, Shurell E, et al. Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific overall survival and disease-free survival nomograms built on major sarcoma center data sets. *J Clin Oncol* 2013;31:1649-55.
- Sarculator. Available at: <http://www.sarculator.com>
- Bramwell V, Rouesse J, Steward W, et al. Adjuvant CYVADIC chemotherapy for adult soft tissue sarcoma--reduced local recurrence but no improvement in survival: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1994;12:1137-49.
- Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al. Prospective randomized evaluation of adjuvant chemotherapy in adults with soft tissue sarcomas of the extremities. *Cancer* 1983;52:424-34.
- Edmonson JH, Fleming TR, Ivins JC, et al. Randomized study of systemic chemotherapy following complete excision of nonosseous sarcomas. *J Clin Oncol* 1984;2:1390-6.
- Benjamin RS, Terjanian TO, Fenoglio CJ, et al. The importance of combination chemotherapy for adjuvant treatment of high-risk patients with soft-tissue sarcomas of the extremities. In: Salmon SE, editor. *Adjuvant therapy of cancer V*. Philadelphia: WB Saunders; 1987. pp. 735-44.
- Ravaud A, Bui NB, Coindre JM, et al. Adjuvant chemotherapy with cyvadic in high risk soft tissue sarcoma: a randomized prospective trial. In: Salmon SE, editor. *Adjuvant therapy of cancer VI*. Philadelphia: WB Saunders; 1990. pp. 556-66.
- Antman K, Suit H, Amato D, et al. Preliminary results of a randomized trial of adjuvant doxorubicin for sarcomas: lack of apparent difference between treatment groups. *J Clin Oncol* 1984;2:601-8.
- Alvegard TA, Sigurdsson H, Mouridsen H, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin in high-grade soft tissue sarcoma: a randomized trial of the Scandinavian Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1989;7:1504-13.
- Baker LH. Adjuvant therapy for soft tissue sarcomas. In: Ryan JR, Baker LH, eds. *Recent concepts in sarcoma treatment*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1988. pp. 130-5.
- Picci P, Bacci G, Gherlinozi F, et al. Results of randomized trial for the treatment of localised soft tissue tumors (STS) of the extremities in adult patients. In: Ryan JR, Baker LH, eds. *Recent concepts in sarcoma treatment*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1988. pp. 144-8.
- Tierney JF, Mosseri V, Stewart LA, et al. Adjuvant chemotherapy for soft-tissue sarcoma: review and meta-analysis of the published results of randomised clinical trials. *Br J Cancer* 1995;72:469-75.
- Edmonson JH, Fleming TR, Ivins JC, et al. Randomized study of systemic chemotherapy following complete excision of nonosseous sarcomas. *J Clin Oncol* 1984;2:1390-6.
- Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet* 1997;350:1647-54.
- Petrioli R, Coratti A, Correale P, et al. Adjuvant epirubicin with or without Ifosfamide for adult soft-tissue sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2002;25:468-73.
- Brodowicz T, Schwameis E, Widder J, et al. Intensified Adjuvant IFADIC Chemotherapy for Adult Soft Tissue Sarcoma: A Prospective Randomized Feasibility Trial. *Sarcoma* 2000;4:151-60.
- Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1045-54.
- Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 2001;19:1238-47.
- Frustaci S, De Paoli A, Bidoli E, et al. Ifosfamide in the adjuvant therapy of soft tissue sarcomas. *Oncology* 2003;65(Suppl. 2):80-4.
- Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008;113:573-81.
- Grobmyer SR, Maki RG, Demetri GD, et al. Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma. *Ann Oncol* 2004;15:1667-72.
- Eilber FC, Eilber FR, Eckardt J, et al. The impact of chemotherapy on the survival of patients with high-grade primary extremity liposarcoma. *Ann Surg* 2004;240(4):686-97.
- Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J, et al. A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2001;37:1096-103.
- Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M, et al. Short, full-dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2012;30:850-6.
- Gronchi A, Verderio P, De Paoli A, et al. Quality of surgery and neoadjuvant combined therapy in the ISG-GEIS trial on soft tissue sarcomas of limbs and trunk wall. *Ann Oncol* 2013;24:817-23.
- Stacchiotti S, Verderio P, Messina A, et al. Tumor response assessment by modified Choi criteria in localized high-risk soft tissue sarcoma treated with chemotherapy. *Cancer* 2012;118:5857-66.
- Martín-Broto J, Gutiérrez AM, Ramos RF, et al. MRP1 overexpression determines poor prognosis in prospectively treated patients with localized high-risk soft tissue sarcoma of limbs and trunk wall: an ISG/GEIS study. *Mol Cancer Ther* 2014;13:249-59.

33. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-ST5 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2017;18:812-82.
34. Eilber FR, Morton DL, Eckardt J, et al. Limb salvage for skeletal and soft tissue sarcomas. Multidisciplinary preoperative therapy. *Cancer* 1984;53:2579-84.
35. Wanebo HJ, Temple WJ, Popp MB, et al. Preoperative regional therapy for extremity sarcoma. A tricenter update. *Cancer* 1995;75:2299-306.
36. Levine EA, Trippon M, Das Gupta TK. Preoperative multimodality treatment for soft tissue sarcomas. *Cancer* 1993;71:3685-9.
37. DeLaney TF, Spiro IJ, Suit HD, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1117-27.
38. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *J Clin Oncol* 2006;24:619-25.
39. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, et al. Long-term results of a phase 2 study of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *Cancer* 2010;116:4613-21.
40. Eilber FR, Morton DL, Eckardt J, et al. Limb salvage for skeletal and soft tissue sarcomas. Multidisciplinary preoperative therapy. *Cancer* 1984;53:2579-84.
41. Wanebo HJ, Temple WJ, Popp MB, et al. Preoperative regional therapy for extremity sarcoma. A tricenter update. *Cancer* 1995;75:2299-306.
42. DeLaney TF, Spiro IJ, Suit HD, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1117-27.
43. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *J Clin Oncol* 2006;24:619-25.
44. Ryan CW, Montag AG, Hosenpud JR, et al. Histologic response of dose-intense chemotherapy with preoperative hypofractionated radiotherapy for patients with high-risk soft tissue sarcomas. *Cancer* 2008;112:2432-9.
45. Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M, et al. Short, full-dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2012;30:850-6.
46. Eilber FC, Rosen G, Eckardt J, et al. Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2001;19:3203-9.
47. Mullen JT, Hornicek FJ, Harmon DC, et al. Prognostic significance of treatment-induced pathologic necrosis in extremity and truncal soft tissue sarcoma after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Cancer* 2014;120:3676-82.
48. Schaefer IM, Hornick JL, Barysaukas CM, et al. Histologic appearance after preoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma: assessment of the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group response score. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98:375-83.
49. Eggermont AM, Schraffordt Koops H, Klausner JM, et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience. *Ann Surg* 1996;224:756-65.
50. Noorda EM, Vrouenraets BC, Nieweg OE, et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan for patients with unresectable soft tissue sarcoma of the extremities. *Cancer* 2003;98(7):1483-90.
51. Rossi CR, Mocellin S, Pilati P, et al. Hyperthermic isolated perfusion with low-dose tumor necrosis factor alpha and doxorubicin for the treatment of limb-threatening soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol* 2005;12:398-405.
52. Grunhagen DJ, de Wilt JH, Graveland WJ, et al. Outcome and prognostic factor analysis of 217 consecutive isolated limb perfusions with tumor necrosis factor-alpha and melphalan for limb-threatening soft tissue sarcoma. *Cancer* 2006;106:1776-84.
53. Bedard V, Vataire C, Desouche C, et al. A prospective database of 100 patients with locally soft tissue sarcoma (STS) treated by isolated limb perfusion with melphalan and TNF α 1 mg. *J Clin Oncol Proc* 2007;25(18S):10010.
54. De Wilt JH, ten Hagen TL, de Boeck G, et al. Tumour necrosis factor alpha increases melphalan concentration in tumour tissue after isolated limb perfusion. *Br J Cancer* 2000;82:1000-3.
55. Van der Veen AH, de Wilt JH, Eggermont AM, et al. TNF-alpha augments intratumoural concentrations of doxorubicin in TNF-alpha-based isolated limb perfusion in rat sarcoma models and enhances anti-tumour effects. *Br J Cancer* 2000;82:973-80.
56. Rossi CR, Mocellin S, Pilati P, et al. Hyperthermic isolated perfusion with low-dose tumor necrosis factor alpha and doxorubicin for the treatment of limb-threatening soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol* 2005;12:398-405.
57. Rossi CR, Foletto M, Di Filippo F, et al. Soft tissue limb sarcomas: Italian clinical trials with hyperthermic antitlastic perfusion. *Cancer* 1999;86:1742-9.
58. Grunhagen DJ, de Wilt JH, Graveland WJ, et al. The palliative value of tumor necrosis factor alpha-based isolated limb perfusion in patients with metastatic sarcoma and melanoma. *Cancer* 2006;106:156-62.

Diagnóstico histológico de los tumores óseos

E. DE ÁLAVA

Unidad de Gestión Clínica de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen del Rocío-IBiS-CIBERONC. Sevilla

RESUMEN

Los tumores primarios del hueso suponen un reto considerable para el patólogo. Por una parte, esto se debe a su baja prevalencia, que hace difícil adquirir experiencia fuera de un centro de referencia. Por otra, su clasificación ha variado en los últimos diez años, debido en parte a la introducción de nuevas herramientas de patología molecular.

En este capítulo resumimos algunas características relevantes de las entidades más prevalentes dentro de este grupo de tumores: osteosarcoma, sarcoma de Ewing, condrosarcoma, cordoma, quiste óseo aneurismático y neoplasias vasculares. Añadimos algunas recomendaciones útiles para el manejo anatomopatológico de las muestras de tumores primarios óseos.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma. Osteosarcoma. Condrosarcoma. Sarcoma de Ewing. Cordoma. Quiste óseo aneurismático. Neoplasia vascular.

INTRODUCCIÓN

Los tumores primarios del hueso son poco frecuentes, con la excepción de aquellos de origen hematológico, como el mieloma múltiple y el linfoma.

Los sarcomas óseos a menudo son difíciles de reconocer como malignos por los médicos, radiólogos y patólogos. Por lo tanto, todos los pacientes con sospecha de tumor óseo maligno primario deben ser referidos a un centro de referencia de sarcoma óseo o a una institución perteneciente a una red especializada de sarcoma óseo antes de la biopsia (1). En estos centros, la correlación entre los hallazgos clínicos, radiológicos y anatomopatológicos-moleculares debe llevarse a cabo en el seno de comités multidisciplinares de tumores óseos, en los que

ABSTRACT

Primary bone tumors pose a considerable challenge to the pathologist. On the one hand, this is due to its low prevalence, which makes it difficult to acquire experience outside a reference center. On the other hand, its classification has varied in the last ten years, due in part to the introduction of novel molecular pathology tools.

In this chapter we summarize some relevant characteristics of the most prevalent entities within this group of tumors: osteosarcoma, Ewing sarcoma, chondrosarcoma, chordoma, aneurysmal bone cyst and vascular neoplasms. We add some useful recommendations for the anatomopathological management of samples of primary bone tumors.

KEY WORDS: Sarcoma. Osteosarcoma. Chondrosarcoma. Ewing sarcoma. Chordoma. Aneurysmal bone cyst. Vascular neoplasms.

deberá también llevarse a cabo la toma de decisiones terapéuticas.

Las muestras deben enviarse rápidamente para una evaluación patológica, idealmente en un plazo de media hora. Al llegar, y antes de la fijación con formalina, pueden tomarse improntas tumorales (útiles para detectar la translocación específica de algún tipo de tumor mediante hibridación fluorescente *in situ*, FISH), y las suspensiones de tejidos/células deben mantenerse congeladas (2). Otra opción es establecer cultivos celulares primarios para citogenética y otros estudios. Se recomienda la colección de tejido fresco congelado e improntas de tumor, sobre las que podrían realizarse en una etapa posterior las nuevas técnicas de patología molecular en interés del paciente. Debe buscarse el consentimiento infor-

mado para conservar material en biobancos, permitiendo posteriores análisis e investigaciones, siempre que así lo permitan las reglamentaciones vigentes. La naturaleza de la muestra de hueso recibida para el informe patológico debe registrarse; es decir, como biopsia con aguja, curetaje y escisión (por ejemplo, resección segmentaria, amputación de la extremidad u otra resección compleja, como una hemipelvectomía). Por lo general, es necesario descalcificar una biopsia de tumor óseo. El patólogo debe recibir información sobre el contexto clínico y radiológico en el que se originó el tumor, las observaciones pertinentes realizadas en el momento de la cirugía y si el paciente recibió quimioterapia preoperatoria. Se debe anotar el tamaño (medido en tres dimensiones en mm) del tumor en el hueso resecado. Deben describirse las características histológicas del tumor y el tipo de tumor (y subtipo) especificadas de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2013 (1).

El informe de patología debe describir la extensión de la diseminación tumoral local, incluida la participación de compartimentos anatómicos específicos. Debe observarse si los márgenes de resección están libres o están afectados por el tumor y la distancia (en mm) del tumor desde el margen de resección más cercano medido. Los resultados de investigaciones complementarias relevantes (por ejemplo, inmunohistoquímica) deben incluirse en el informe (2). El tumor debe gradarse según la clasificación de la OMS (1) (Tabla I) y debe codificarse

utilizando los códigos de la nomenclatura sistemática de la medicina (SNOMED) o la clasificación internacional de enfermedades para oncología (ICD-O).

En este capítulo se tratarán los tumores óseos más frecuentes: el osteosarcoma, el sarcoma de Ewing y el condrosarcoma. Los dos primeros se ven más frecuentemente en la infancia y de manera más infrecuente en los adultos jóvenes. Existen otros tumores óseos primarios menos frecuentes, como el cordoma, el quiste óseo aneurismático, el tumor de células gigantes y los tumores vasculares.

OSTEOSARCOMA

El osteosarcoma se caracteriza por la presencia de un estroma maligno de estirpe sarcomatosa, asociado a la producción de osteoide por las células malignas (3). Histológicamente sus variantes más frecuentes son la osteoblástica, condroblástica y fibroblástica, según sea su matriz extracelular. El osteosarcoma, no obstante, se distingue del condrosarcoma y del fibrosarcoma por la presencia de osteoide neo formado, necesario para su diagnóstico.

Los osteosarcomas se originan en la cavidad medular metafisaria de los huesos largos en crecimiento y, menos frecuentemente, en la superficie ósea, confinados a la corteza y sin infiltración de la medula ósea. Los osteosarcomas que se originan en la superficie ósea suelen ser de bajo grado y habitualmente aparecen en edades mayores de la habitual. Para la clasificación del osteosarcoma se han utilizado diferentes sistemas, teniendo en cuenta el tipo de matriz extracelular, el grado de diferenciación histológica y la localización anatómica.

OSTEOSARCOMA CENTRAL DE ALTO GRADO

- El osteosarcoma convencional (4) constituye el tipo más frecuente de osteosarcoma. Lo importante para su diagnóstico es la producción de osteoide por las células tumorales (Fig. 1). Microscópicamente estas células pueden ser alargadas o poliédricas, y se localizan en los espacios interceparles de la medula ósea. Se caracterizan por un núcleo pleomórfico, con abundantes mitosis. La matriz extracelular puede ser ósea, cartilaginosa y fibrosa. Dependiendo del tipo predominante de esta matriz, se clasifica cómo osteoblástico, condroblástico y fibroblástico. Las células neoplásicas expresan en un elevado porcentaje la proteína SATB2, que puede detectarse mediante inmunohistoquímica.
- Osteosarcoma telangiectásico. Es un tipo de osteosarcoma que se asemeja radiológica e histológicamente a un quiste óseo aneurismático. Produce una destrucción ósea radio lúcida con reacción del

TABLA I

GRADACIÓN DE LA OMS DE LOS SARCOMAS ÓSEOS (1)

<i>Grado</i>	<i>Tipo de sarcoma</i>
Grado 1	Osteosarcoma parostal
	Condrosarcoma grado 1
	Condrosarcoma de células claras
Grado 2	Osteosarcoma de bajo grado intramedular
	Osteosarcoma perióstico
	Condrosarcoma grado 2
	Cordoma
	Adamantinoma
Grado 3	Osteosarcoma (convencional, telangiectático, de célula pequeña)
	Sarcoma de Ewing
	Condrosarcoma grado 3
	Condrosarcoma desdiferenciado
	Condrosarcoma mesenquimal
Malignidad sobre un tumor de células gigantes de hueso	

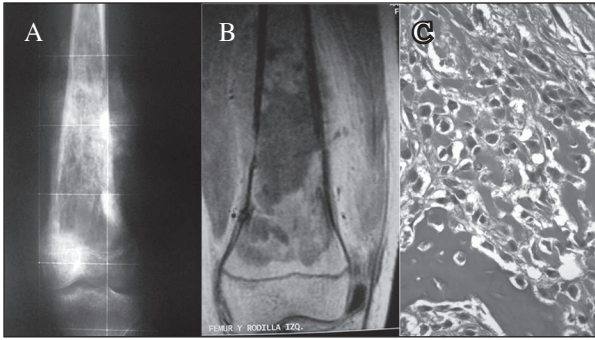


Fig. 1. Osteosarcoma convencional. Niña de 11 años con osteosarcoma convencional osteoblástico. El tumor es heterogéneo. Surge en la metáfisis distal del fémur y se extiende a partes blandas (A y B). Microscópicamente se observa la formación de osteoide a cargo de las células malignas (C).

periostio asociada. Se caracteriza por la presencia de múltiples sinusoides sanguíneos, polimorfismo nuclear evidente y alta tasa de mitosis.

- El osteosarcoma de células pequeñas es una variante histológica muy rara, constituye el 12% de todos los osteosarcomas y puede confundirse fácilmente con un sarcoma de Ewing. Las células son pequeñas y tienen un núcleo redondo, hiper cromático y con escaso pleomorfismo nuclear, típico de los osteosarcomas convencionales. La producción de osteoide por las células tumorales es la característica que define a este tipo de osteosarcoma y lo diferencia del sarcoma de Ewing. El perfil inmunohistoquímico puede parecerse al del sarcoma de Ewing, condrosarcoma mesenquimal y tumores hematopoyéticos primitivos. Sin embargo, no se observan las alteraciones genéticas del sarcoma de Ewing.

OSTEOSARCOMA CENTRAL DE BAJO GRADO

El osteosarcoma central de bajo grado es una variante muy poco habitual. Radiológicamente se parece a una displasia fibrosa y a otras lesiones benignas. Histológicamente puede confundirse con un osteosarcoma parostal de bajo grado.

OSTEOSARCOMA SUPERFICIAL

Los osteosarcomas superficiales también se denominan yuxtacorticales. Asientan en el periostio, sin afectación de la médula ósea. Afecta generalmente a pacientes en su cuarta década. Son habitualmente de bajo grado, con tendencia a la recurrencia a nivel local. Tienen baja capacidad para la diseminación metastásica. Sin embargo, un 10% de los osteosarcomas a superficiales son de

alto grado. Existen diferentes tipos de osteosarcomas superficiales.

- En primer lugar, el *osteosarcoma parostal*. Ese es el tipo más frecuente de osteosarcoma superficial, con una incidencia que representa aproximadamente 1 de cada 20 osteosarcomas. La localización más frecuente es la cara posterior del tercio distal del fémur. Clínicamente suele presentarse como una masa dolorosa que produce impotencia funcional, y radiológicamente se observa una masa densa a nivel central, con una línea radiolúcida incompleta que separa la masa del córtex subyacente, sin invasión del canal medular. Histológicamente se caracterizan por la presencia de hileras paralelas de trabéculas óseas similares a las observadas en las reacciones periósticas. Estos espacios intertrabeculares contienen tejido fibroso y ocasionalmente se observa osteoide inmaduro o matriz ósea. El diagnóstico diferencial debe hacerse con los osteocondromas, miositis osificante y osteosarcoma convencional. Afecta con frecuencia a pacientes de edad superior al osteosarcoma convencional, entre 20 y 40 años, y su pronóstico, tras la resección quirúrgica, es mucho mejor que el del osteosarcoma convencional. Tiene una tasa de curación cercana al 90%.
- *Osteosarcoma perióstico*. Subtipo menos frecuente, compuesto básicamente por matriz de cartílago, que se origina en la superficie ósea entre el córtex y el periostio.
- *Osteosarcoma yuxtacortical* de alto grado. Se trata de un osteosarcoma de características similares al convencional, pero que se origina en la superficie del hueso en lugar de en la medular.

VALORACIÓN DE LA RESPUESTA HISTOLÓGICA AL TRATAMIENTO

Una de las ventajas más claras del tratamiento neoadyuvante del osteosarcoma (5) es permitir el estudio de la respuesta histológica del tumor en el tratamiento preoperatorio. El grado de necrosis tumoral hallado después de la quimio neoadyuvante ha demostrado ser un factor pronóstico independiente en numerosos estudios. La respuesta tumoral a la quimioterapia se define en estudios histológicos por la presencia de un 10% o menos de tumor viable en osteosarcoma. La presencia de más de un 10% de tumor viable después de la quimioterapia es indicativa de una mala respuesta.

SARCOMA DE EWING

El sarcoma de Ewing es el segundo tumor óseo primario maligno más frecuente en edades jóvenes, después

del osteosarcoma. Este tumor presenta una incidencia ligeramente superior en varones y un pico máximo de presentación en la segunda década de la vida, aunque puede llegar a diagnosticarse incluso por encima de los 40 años.

El sarcoma de Ewing pertenece histológicamente al grupo heterogéneo de sarcomas pequeños de células redondas, que son morfológicamente muy similares entre sí (6). Sin embargo, los avances recientes en patología molecular han ayudado a diferenciar el sarcoma de Ewing con fusiones FET-ETS de otros tumores con morfología similar, que a menudo se denominan sarcomas de tipo Ewing o sarcomas Ewing-like. De hecho, algunos sarcomas pequeños de células redondas que anteriormente se consideraban como “variantes histológicas” del sarcoma de Ewing, más tarde demostraron ser entidades genéticas y clínicamente distintas e incluyen fusiones CIC y reorganizaciones BCOR.

El diagnóstico definitivo de sarcoma de Ewing debe realizarse (o revisarse) en un centro de referencia de sarcoma mediante biopsia, proporcionando material suficiente para la histología convencional, la inmunohistoquímica, la patología molecular y el biobanco. El examen macroscópico de muestras de sarcoma de Ewing no tratadas es ahora poco común porque la quimioterapia de inducción en la actualidad es estándar. Sin embargo, en casos previamente no tratados, la superficie de corte es de color gris blanquecino, blanda y con frecuencia incluye áreas de hemorragia y necrosis.

Morfológicamente está compuesto por células pequeñas, de unas 15 micras de diámetro, con un núcleo redondo, sin nucléolo, cromatina fina y un citoplasma eosinófilo con mucho glucógeno, que se pone de manifiesto con la tinción de PAS. Los tumores son muy celulares, y las células crecen de manera difusa, sin evidencia de organización estructural. Existe un escaso estroma, con un componente vascular relativamente poco importante. Su diagnóstico diferencial incluye al linfoma, osteosarcoma de célula pequeña y condrosarcoma mesenquimal, entre otros. El tumor también puede localizarse en partes blandas, y en ese caso en el diagnóstico diferencial hay que incluir al linfoma, al rhabdomyosarcoma o al tumor desmoplásico de células redondas.

Existe una variante que antes se denominaba tumor neuroectodérmico primitivo periférico, que es simplemente un sarcoma de Ewing con una mayor diferenciación neural. Otra variante es el denominado sarcoma de Ewing atípico, con presencia de células mayores, de unas 20 o 25 micras, con membrana nuclear irregular y nucléolo prominente.

Para el diagnóstico del sarcoma de Ewing (Fig. 2) y su diagnóstico diferencial es importante la técnica de inmunohistoquímica, en la que destacan la expresión de membrana de CD99 y la nuclear de FLI-1. Actualmente, el diagnóstico de sarcoma de Ewing solo puede

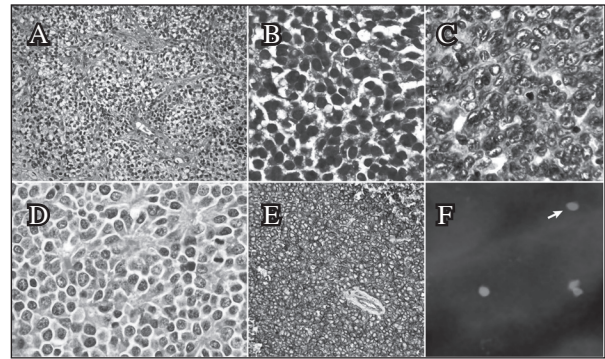


Fig. 2. Sarcoma de Ewing. Imagen a bajo aumento de un sarcoma de Ewing convencional bajo el microscopio (A) muestra una disposición relativamente monótona, vagamente lobulada de pequeñas células redondas. Pueden observarse casos con morfología atípica (B) que tienen núcleos más grandes y más oscuros en comparación con los casos convencionales (C). En una minoría de los casos existe una disposición similar a una roseta de células tumorales como evidencia de diferenciación neuronal (D). Biopsia de un varón de dieciséis años que muestra expresión difusa e intensa en la membrana plasmática de CD99 (E) y reordenamientos del gen EWSR1 (F) detectados mediante FISH con una sonda EWSR1 de ruptura.

confirmarse mediante patología molecular, que es obligatoria cuando los casos tienen características clínicas y patológicas inusuales. La detección basada en FISH de reordenamientos EWSR1 y/o detección mediante RT-PCR de fusiones del gen FET-ETS específicas para el reordenamiento del sarcoma de Ewing y/o EWSR1 se ha utilizado durante los últimos 25 años como herramienta de diagnóstico. Un laboratorio de referencia para el diagnóstico de tumores de células pequeñas y redondas debería ofrecer análisis FISH y/o RT-PCR (138). El uso de la secuenciación masiva (NGS) es recomendable para los sarcomas de células pequeñas redondas en los que FISH y/o RT-PCR no pueden confirmar el diagnóstico de sarcoma de Ewing (7).

CONDROSARCOMA

El condrosarcoma es, en frecuencia, el segundo tumor óseo maligno más frecuente de la edad adulta. Aproximadamente representa un 10% de los tumores óseos primarios. Se caracteriza por la producción de cartílago hialino por las células tumorales. El condrosarcoma es muy raro en la infancia y presenta su incidencia máxima entre la tercera y la sexta décadas. Las localizaciones más frecuentemente afectadas son el esqueleto axial en pelvis y tórax, seguidas de los huesos largos. A diferencia del osteosarcoma o del sarcoma de Ewing, el tratamiento con quimioterapia o radioterapia no ha demostrado ningún beneficio, de modo que la cirugía sigue siendo la modalidad terapéutica más importante.

En la clasificación del condrosarcoma se establecen 3 grados de diferenciación, dependiendo de las características histológicas de celularidad, del pleomorfismo y del índice mitótico (8). El grado tumoral es uno de los factores pronósticos más importantes en esta enfermedad. Las lesiones de grado 1 o de bajo grado crecen lentamente, generalmente no metastatizan y se asocian a una supervivencia a los 5 años de un 80% o 90% (9). Los tumores de alto grado presentan una incidencia más elevada de metástasis y la supervivencia cae al 30% o al 40% a los 5 años. Dependiendo del tipo celular y de su diferenciación y de la arquitectura de la matriz extracelular, se han descrito diversos subtipos histológicos de condrosarcoma:

- El condrosarcoma *convencional*. Constituye aproximadamente el 90% de todos los condrosarcomas. Según su localización en el hueso podemos hablar de condrosarcoma primario o central cuando se asienta sobre la cavidad medular, que representa aproximadamente el 85% de esta, o bien de condrosarcoma secundario o periférico cuando se desarrolla a nivel de la superficie; es decir, como resultado de la transformación maligna de un tumor preexistente, como por ejemplo el osteocondroma, el encondroma o la displasia fibrosa. Ambos subtipos son muy similares, pero muestran algunas diferencias genéticas. Los condrosarcomas centrales poseen un cariotipo diploide, mientras que los periféricos suelen ser aneuploides.
- El condrosarcoma de *células claras* es un tumor de bajo grado que se caracteriza por la presencia de células con un citoplasma vacío y claro.
- El condrosarcoma *periosteal* se asienta en la superficie ósea y se caracteriza por la presencia de áreas cartilaginosas bien diferenciadas con extensas áreas calcificadas o incluso osificadas. Generalmente afecta a la parte más distal y posterior del fémur de adultos jóvenes.
- El condrosarcoma *mesenquimal* se presenta como un tumor con áreas cartilaginosas como mezcladas con áreas de células pequeñas y redondas con escaso citoplasma. Es característico encontrar células en las distintas fases de diferenciación celular y condrogénesis. Su pronóstico es peor que el del condrosarcoma convencional, con una supervivencia a los 5 años del 50%.
- El condrosarcoma *desdiferenciado* es un tumor especialmente agresivo, con gran capacidad para metástasis y una supervivencia a los 5 años inferior al 10%. Histológicamente se caracteriza por la presencia de dos componentes: un tumor cartilaginoso bien diferenciado junto a un sarcoma de alto grado anaplásico.

CORDOMA

El cordoma es un tumor maligno que muestra diferenciación notocordal. Típicamente se localiza en los huesos de

la base del cráneo, los cuerpos vertebrales y el hueso sacro coxígeo. Macroscópicamente se presenta como una estructura expansiva, lobulada, de superficie de corte grisácea, gelatinosa. Al microscopio está compuesto por células grandes con citoplasmas claros eosinófilos, que están dispuestas en forma de lobulillos separados por tractos fibrosos. Las células tumorales tienen un citoplasma vacuolado, y se las llama células fisalíforas. Las células se disponen en forma de pequeños cordones incluidos en una matriz extracelular mixoide abundante, o bien dispuestos en paquetes de células epitelioideas. Desde el punto de vista inmunohistoquímico muestran reacción con EMA y S100. Existe un marcador específico, denominado *Brachyury* (10).

QUISTE ÓSEO ANEURISMÁTICO

El quiste óseo aneurismático es una lesión neoplásica benigna, destructiva, expansiva, del hueso, compuesta por espacios quísticos multiloculados llenos de sangre. Esta lesión puede afectar a cualquier hueso, pero generalmente surge en las metáfisis de los huesos largos, especialmente el fémur, la tibia y el húmero, así como en las áreas posteriores de los cuerpos vertebrales. Macroscópicamente es una lesión bien definida, multiloculada, compuesta por espacios quísticos llenos de sangre separados por septos fibrosos. Pueden existir áreas más sólidas que representen o bien una porción sólida de quiste óseo aneurismático o un componente de un tumor primario que de manera secundaria tiene cambios similares a un quiste óseo aneurismático. Al microscopio (Fig. 3) el quiste óseo aneurismático está compuesto por

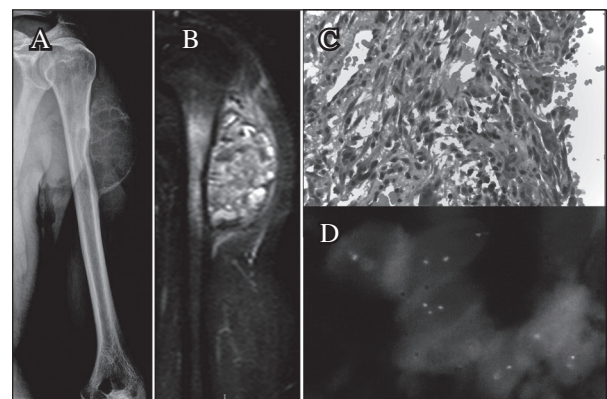


Fig. 3. Quiste óseo aneurismático. Quiste óseo aneurismático en un varón de 20 años. (A) La imagen muestra una radiografía simple con una imagen insuflante. (B) Resonancia magnética, que muestra niveles hidroaéreos en el interior de la lesión. (C) La imagen histológica muestra una lesión cuyo estroma contiene células gigantes y células fibroblásticas que tapizan espacios ocupados por sangre. (D) Para el diagnóstico de este caso fue importante demostrar el reordenamiento del gen *USP6*, del que mostramos una imagen representativa de FISH.

espacios quísticos separados por septos fibrosos. Estos últimos están compuestos por una proliferación moderadamente densa de fibroblastos en cuyo seno se observan algunas células multinucleadas osteoblásticas y hueso reactivo tapizado por osteoblastos. Estas trabéculas de hueso siguen los contornos de los septos fibrosos. Existe una variante sólida, que tiene los mismos componentes y que se parece a un tumor de células gigantes de hueso. Hay varios tumores óseos que pueden desarrollar de manera secundaria áreas similares a las del quiste óseo aneurismático, en particular el tumor de células gigantes del hueso, el osteoblastoma, el condroblastoma y la displasia fibrosa. El diagnóstico diferencial más importante, sin embargo, es el osteosarcoma telangiectásico. Desde el punto de vista molecular, el quiste óseo aneurismático contiene en un 70% de los casos reordenamientos del gen USP6, que pueden detectarse mediante FISH (11).

TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES

El tumor de células gigantes del hueso es una lesión benigna pero localmente agresiva, primaria, que está compuesta por una proliferación de células mononucleadas entre las cuales se observan dispersos numerosos macrófagos y células gigantes multinucleadas. Típicamente afecta a las partes finales de los huesos largos, en particular el fémur distal, la tibia proximal, el radio distal y el húmero proximal. También pueden encontrarse en las vértebras. Es poco frecuente que esta lesión afecte a los huesos planos. Macroscópicamente el tumor está bien definido y habitualmente se sitúa de manera excéntrica en el final de un hueso largo, que típicamente está expandido y tiene una corteza adelgazada. Microscópicamente se caracterizan por un gran número de células gigantes de tipo osteoclasto rodeadas por células mononucleadas, redondeadas o fusiformes. Las células gigantes pueden tener hasta incluso 50 núcleos. Pueden observarse mitosis hasta 20 por cada 10 campos de gran aumento, pero siempre son típicas. La presencia de figuras de mitosis atípica debería sugerir el diagnóstico de un sarcoma. Hasta en un 10% de los casos se ven cambios secundarios que recuerdan a un quiste óseo aneurismático. En los casos más complejos de diagnóstico diferencial puede ser interesante el uso de técnicas complementarias. Recientemente se ha demostrado que el tumor de células gigantes de hueso tiene mutaciones del gen H3F3A (G34W). El análisis mutacional de H3F3A se ha introducido con éxito como herramienta específica en el diagnóstico de rutina. Más allá de eso, recientemente se han desarrollado anticuerpos monoclonales específicos de la mutación que detectan las proteínas resultantes de las mutaciones más comunes en las variantes de histonas H3.3, cuya expresión se puede detectar mediante inmunohistoquímica (12). En ocasiones puede observarse la malignización de un tumor de células gigantes, que se ve como un área

o nódulo de células mononucleadas pleomórficas en lo que, por lo demás, es un tumor convencional de células gigantes.

TUMORES VASCULARES

Durante la última década, con el advenimiento de la secuenciación masiva, se han encontrado alteraciones moleculares recurrentes en algunas de las entidades. La integración de la morfología y de los cambios moleculares ha llevado a una mejor caracterización de estas entidades separadas (13). Entre los tumores vasculares destacan:

- El *hemangioma*, que es un tumor benigno compuesto por vasos sanguíneos de aspecto vascular, de pequeño o gran calibre.
- El *hemangioma epitelioides*, que es una lesión localmente agresiva compuesta por células que tienen un fenotipo endotelial y, además, una morfología epitelioides. Sus células tienen translocaciones que afectan al gen FOSB. En consecuencia, expresan FOSB.
- El *hemangioendotelioma epitelioides*, que es una neoplasia maligna de grado bajo o intermedio, compuesta por células neoplásicas que tienen un fenotipo endotelial, morfología epitelioides y un estroma basófilo, condroide o hialinizado. Este tumor muestra reordenamientos del gen CAMTA1 o del gen TFE3. Estos suponen la sobreexpresión de sus proteínas correspondientes, lo que permite su detección mediante inmunohistoquímica.
- El *angiosarcoma*, que es una neoplasia maligna de alto grado, compuesta por células que demuestran diferenciación endotelial. Algunos angiosarcomas óseos muestran amplificación de c-MYC.

Todas estas neoplasias expresan marcadores endoteliales, como por ejemplo el CD 31, FLI1, CD34, factor VIII, ERG y queratinas (en las lesiones epitelioides).

CORRESPONDENCIA:

Enrique de Álava
Unidad de Gestión Clínica de Anatomía Patológica
Hospital Universitario Virgen del Rocío-IBiS-CIBERONC
Avda. Manuel Siurot, s/n
41013 Sevilla
e-mail: enrique.alava.sspa@juntadeandalucia.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Fletcher CM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al., editors. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. International Agency for Research on Cancer (IARC); 2013.
2. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;25(Suppl. 3):iii113-23.

3. Rosenberg, et al. In: Fletcher CM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, editors. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. International Agency for Research on Cancer (IARC); 2013. pp. 282-8.
4. Hauben EI, Weeden S, Pringle J, et al. Does the histological subtype of high-grade central osteosarcoma influence the response to treatment with chemotherapy and does it affect overall survival? A study on 570 patients of two consecutive trials of the European Osteosarcoma Intergroup. *Eur J Cancer* 2002;38(9):1218-25.
5. Redondo A, Bagué S, Bernabeu D, et al. Malignant bone tumors (other than Ewing's): clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up by Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;80(6):1113-31.
6. De Alava E, Lessnick S, Sorensen P. Ewing sarcoma. In: Fletcher CM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al., editors. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. International Agency for Research on Cancer (IARC) 2013;305-9.
7. Grünewald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, et al. Ewing sarcoma. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):5.
8. Mirra JM, Gold R, Downs J, et al. A new histologic approach to the differentiation of enchondroma and chondrosarcoma of the bones. A clinicopathologic analysis of 51 cases. *Clin Orthop Relat Res* 1985;(201):214-37.
9. Eefting D, Schrage YM, Geirnaerd MJ, et al. EuroBoNeT consortium. Assessment of interobserver variability and histologic parameters to improve reliability in classification and grading of central cartilaginous tumors. *Am J Surg Pathol* 2009;33:50-7.
10. Tirabosco R, Mangham DC, Rosenberg AE, et al. Brachyury expression in extra-axial skeletal and soft tissue chordomas: a marker that distinguishes chordoma from mixed tumor/myoepithelioma/parachordoma in soft tissue. *Am J Surg Pathol* 2008;32(4):572-80.
11. Oliveira AM, Hsi BL, Weremowicz S, et al. USP6 (Tre2) fusion oncogenes in aneurysmal bone cyst. *Cancer Res* 2004;64:1920-3.
12. Rehkämper J, Steinestel K, Jeiler B, et al. Diagnostic tools in the differential diagnosis of giant cell-rich lesions of bone at biopsy. *Oncotarget* 2018;9:30106-14. DOI: 10.18632/oncotarget.25725
13. Van IJzendoorn DGP, Bovée JVMG. Vascular Tumors of Bone: The Evolution of a Classification Based on Molecular Developments. *Surg Pathol Clin* 2017;10:621-35. DOI: 10.1016/j.path.2017.04.003

Cirugía de los sarcomas óseos

J. L. CEBRIÁN PARRA, R. GARCÍA MAROTO, S. LLANOS SANZ, F. MARCO MARTÍNEZ

Servicio de Traumatología. Unidad de Oncología Musculoesquelética. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

El tratamiento actual de los sarcomas del sistema musculoesquelético ha experimentado un gran cambio en los tiempos recientes a partir de la profundización en el conocimiento de la biología de estos procesos, gracias en gran parte al avance en el campo de la oncología y a la mayor disponibilidad y, sobre todo, efectividad de las terapias adyuvantes y neoadyuvantes. Con ello, en gran número de casos, la cirugía sigue siendo una herramienta terapéutica fundamental, que incluso ha ampliado sus aplicaciones con base en los avances antes mencionados, que brindan a muchos pacientes la posibilidad de respuesta suficiente de su enfermedad y cumplir criterios quirúrgicos. Asimismo, la evolución en la terapia quirúrgica también ha venido a mejorar la esperanza y calidad de vida de estos pacientes, sumándose a las clásicas técnicas innovaciones basadas en la mejoría de biomateriales y la mayor disponibilidad de sistemas protésicos que favorecen la reconstrucción de los defectos ocasionados tras las resecciones.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma. Cirugía. Reconstrucción. Defecto óseo.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento quirúrgico de los sarcomas óseos y de los tejidos blandos ha experimentado en las últimas tres décadas un avance espectacular. En los años setenta y principios de los ochenta, con la incorporación de las técnicas radiodiagnósticas (RM, TAC, PET-TAC), con la quimioterapia a altas dosis y la radioterapia en estos tumores, se ha permitido la realización de cirugías conservadoras de las extremidades, modificando la necesidad de amputaciones. Sin embargo, nos seguimos encontrando con grandes problemas en el manejo de

ABSTRACT

The current treatment of sarcomas of the musculoskeletal system has undergone a great change in recent times, thanks in large part to the advance in the field of oncology, and the greater availability and effectiveness of adjuvant and neoadjuvant therapies, arising from the deepening in the knowledge of the biology of these processes. With this, in a large number of cases, surgery continues to be a fundamental therapeutic tool, which has even expanded its applications based on the aforementioned advances, which offer many patients the possibility of sufficient response to their illness, as to meet surgical criteria Likewise, the evolution also in the surgical therapeutics has also come to improve the hope and quality of life of these patients, adding to the classical techniques, innovations based mainly on the improvement of biomaterials, and the greater availability of prosthetic systems that favor the reconstruction of the defects caused after the resections.

KEY WORDS: Sarcoma. Surgery. Reconstruction. Bone defect.

estos pacientes. Por un lado, la baja incidencia de estos tumores (los sarcomas representan un 1% de todos los cánceres), lo que conlleva en muchas ocasiones retrasos importantes en el diagnóstico. Cada año se calcula una incidencia en EE. UU. de unos 2.900 de sarcomas óseos nuevos (1-3), localizándose el 70% de los casos en extremidades o pared de tronco.

Por otro lado, con el nombre de sarcomas se incluyen más de 50 subtipos histológicos neoplásicos diferentes. Esto implica un reto para el patólogo; además del hecho que supone la frecuencia en cada subtipo. Por ello, se requiere de patólogos expertos capaces de discriminar

entre entidades que podrían tener distinto pronóstico y diferente aproximación terapéutica.

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los tumores de hueso y partes blandas de 2013 los divide en benignos, malignos (sarcomas) y de malignidad intermedia. Dentro de este último apartado se incluyen lesiones localmente agresivas o que raramente metastatizan y que se sitúan en hueso (por ejemplo: quiste óseo aneurismático, tumor de células gigantes de hueso, etc.).

Otro de los problemas clínicos que se plantean con más frecuencia de la deseable son las cirugías no planificadas (antes de diagnóstico apropiado), que conllevan una mayor morbilidad (reintervenciones, campo de irradiación más extenso, mayor riesgo de recidiva). Este tipo de resección es siempre oncológicamente incorrecta y conlleva bordes afectos, con el consiguiente empeoramiento del pronóstico clínico del paciente (4,5).

Con las mejoras en el tratamiento y pronóstico de estas enfermedades se posibilitó la realización de cirugías conservadoras del miembro, modificando la necesidad de amputaciones. Esto estimuló la creatividad de una subespecialidad de cirujanos especializados en sarcomas con la necesidad de métodos específicos para la reconstrucción de los grandes defectos tras la extirpación de la tumoración y de la necesidad de coberturas de las partes blandas. Estos métodos se basan fundamentalmente en las megaprótesis, aloinjertos estructurales e injertos vascularizados, entre otros (6-9).

MANEJO MULTIDISCIPLINAR

En líneas generales, los sarcomas de bajo grado localizados requieren ser atendidos por los cirujanos. En los sarcomas de grado alto o intermedio se necesita además siempre la colaboración de los oncólogos médicos y radioterapeutas. El uso de la quimioterapia se ha expandido en los últimos años con base sobre todo en la mejora del pronóstico en los sarcomas óseos. Por ejemplo, en los sarcomas óseos de alto grado tratados con una cirugía adecuada, el control local es de aproximadamente un 80%. Sin embargo, la supervivencia se encuentra en torno al 50-60% en estos mismos pacientes a los 5 años, por el desarrollo de metástasis. De acuerdo con estos datos, se están desarrollando diferentes pautas de tratamientos multimodales. Actualmente existe cierta laguna respecto a las líneas generales a seguir por falta de estudios aleatorizados y con valor estadístico. De esto se deriva la importancia de equipos multidisciplinares comprendidos por patólogos, radiólogos, oncólogos, radioterapeutas y cirujanos.

El tratamiento de los sarcomas es complejo virtualmente en todos los estadios de enfermedad y es a menudo multidisciplinario. Por lo tanto, se recomienda que pacientes con sarcoma sean referidos a centros especia-

lizados, los cuales participan habitualmente en estudios clínicos nacionales o internacionales. En particular, la biopsia y la cirugía de la lesión primaria, el diagnóstico patológico, la cirugía de metástasis pulmonares y la consolidación de radioterapia son críticas y requieren experiencia en este grupo de enfermedades. En principio, una aproximación multidisciplinaria en la toma de decisiones clínicas es esencial en todos los estadios de la enfermedad. Incluso aun cuando la cirugía, radioterapia y, en ocasiones, la quimioterapia son tratamiento estándar, la combinación de todas estas modalidades puede requerir ser individualizada. Desde la recomendación inicial en 1990 de la necesidad de tratar a los pacientes con centros de referencia hasta la actualidad, se ha notado un avance en países occidentales. Se ha pasado de una situación en la que 2 de cada 3 nuevos casos de sarcomas no tenían acceso a centro de referencia (CR) a un nuevo escenario en el que 4 de cada 5 nuevos casos con supervivencia libre de progresión (SPB) son tratados en estos centros. Sin embargo, todavía queda mucho camino para conseguir que estos pacientes sean manejados desde la sospecha clínica de sarcomas de partes blandas (SPB) (10-16).

ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA Y BIOPSIA

Una vez detectado el tumor óseo, la primera decisión desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico que se plantea el especialista es la realización de una biopsia, de una cirugía excisional o de una simple observación de la lesión. Para esto son fundamentales la evaluación clínica, la exploración y la realización de las técnicas radiodiagnósticas que nos permitirán determinar cuál es la mejor opción.

Si está indicada una biopsia, se han de tener siempre presentes unos principios, pues una biopsia mal realizada puede ser causa de errores graves de diagnóstico, toma de tejidos no representativo y ser fuente de complicaciones graves que incluyen las amputaciones y empeoramiento del pronóstico (17).

Puede ser de dos tipos: percutánea mediante punción con trefina guiada (TAC, eco, radioscopia). Como ventajas, se observa que es menos traumática y tiene menos posibilidad de diseminación. Como inconvenientes, no siempre se llega a la tumoración y se obtiene menos cantidad de tejido. La seguridad diagnóstica con este método oscila entre el 70-80%. La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) solo extrae material para estudio citológico; esta, en general no es útil en tumores óseos (solo en metástasis o en recidivas); y trocar, hasta 3,5 cm de diámetro, obteniendo material histológico.

En segundo lugar, de forma abierta, con anestesia general y en quirófano reglado. Puede ser a su vez de dos tipos: a) incisional, que se extirpa un trozo de la tumoración; o b) excisional en que se extirpa todo el

tumor (solo en tumores en los que se esté seguro de su benignidad o que este sea el manejo definitivo como en los condrosarcomas periféricos). Como inconvenientes fundamentales encontramos el riesgo de producir diseminación y recidivas locales, dificultad en la resección posterior más amplia del tumor y mayor riesgo de fractura patológica tras la biopsia.

Por otra parte, se exponen brevemente los principios básicos para la realización de una biopsia en las extremidades:

- La biopsia sea planificada por el cirujano que va a estar implicado en el tratamiento del tumor.
- No practicar la biopsia hasta haber completado los estudios radiodiagnósticos, por dos razones fundamentales: no distorsionar la prueba de imagen y elegir la mejor localización.
- No utilizar vendas de compresión del miembro con el torniquete de isquemia.
- Realizar incisiones longitudinales.
- Realizarlas en el sitio donde la lesión sea más superficial, atravesando un único compartimento y si es posible solo un músculo que podrá ser reseca-do posteriormente.
- El trayecto de la biopsia debe poder ser reseca-do junto con la pieza en la cirugía definitiva. Por tanto, planificar su localización (Fig. 1).
- Tras la incisión cutánea se hará disección roma hasta la pseudocápsula, incidiendo su zona periférica sin disecarla. Un fragmento de 1 cm suele ser suficiente.
- No atravesar varios compartimentos con la incisión. No realizar abordajes entre compartimentos (si la tumoración es maligna, luego habrá que extirpar todos). Entrar a través de los músculos y no a través de ellos.



Fig. 1.

- Hemostasia cuidadosa. Cerrar la pseudocápsula y el resto del trayecto con puntos sueltos por planos.
- Evitar dejar drenaje, pero si fuese necesario se sacará por la piel lo más próximo al extremo distal de la incisión en su prolongación.
- Enviar siempre muestras para microbiología. La biopsia intraoperatoria en general no es adecuada para estudio de los tumores óseos primarios.
- El porcentaje de complicaciones es mayor si no se hace la biopsia en el lugar de referencia.

ESTADIAJE Y FACTORES PRONÓSTICO

La clasificación por etapas (estadios) es un proceso que provee al médico información sobre la propagación del cáncer tanto local como a distancia y de la agresividad de este. El tratamiento y el pronóstico para los cánceres de hueso dependen, en gran medida, de la etapa en la que se encuentren en el momento del diagnóstico. Sin ningún tratamiento, el pronóstico es de un 20-30% de supervivencia a los 5 años. El gran número de variedades clínico-patológicas y la escasez de casos derivan en dificultades en la identificación de factores pronósticos. Los factores pronósticos más importantes son el tipo histológico, tamaño, la profundidad, el grado histológico, una resección adecuada, la recurrencia y la presencia de metástasis (18-20). La causa más importante de muerte suele ser el desarrollo de metástasis; si bien, una importante fracción de los pacientes fallecen a consecuencia del tumor primario incontrolado (21).

El sistema de estadiaje que se utilice debería incluir todos estos factores, aunque no hay un consenso claro sobre cuáles son los más importantes. Por otro lado, debería ser útil a la hora de planificar el tratamiento y una clara relación con el pronóstico.

Destacan dos sistemas de estadiaje en la bibliografía científica: el de Enneking y el de American Joint Comité on Cancer (AJCC).

En 1980, la Sociedad de Tumores Musculo-esqueléticos adoptó el sistema de estadiaje quirúrgico para sarcomas de partes blandas y óseos de Enneking (22,23). Tiene como inconvenientes el no considerar el tamaño del tumor. Sin embargo, es el preferido por los cirujanos ortopédicos, ya que especifica la situación respecto al compartimento anatómico. Distingue tres estadios y se basa el sistema GTM:

- Grado (G): representa el grado histológico.
- Localización (T): representa la situación anatómica, ya sea intracompartimental (T1) o extracompartimental (T2). El compartimento se define como una estructura anatómica rodeada de barreras naturales a la extensión del tumor.
- Ganglios y metástasis (M): cuando un sarcoma ha metastatizado, el pronóstico se ensombrece.

El sistema de Enneking tiene una perspectiva más quirúrgica, pero usa el concepto de compartimento anatómico que algunas veces puede ser equívoco. Por otro lado, este no utiliza el concepto de superficial y profundo ni el de tamaño; datos también muy importantes.

El de la AJCC está basado en el sistema T,N,M y G (24). La clasificación se aplica a todos los tumores óseos malignos primarios, excepto el linfoma maligno, el mieloma múltiple, el osteosarcoma superficial/yuxtacortical y el condrosarcoma yuxtacortical (Tablas I y II).

TABLA I
CLASIFICACIÓN TNM CLÍNICA

<ul style="list-style-type: none"> - T (tumor primario) <ul style="list-style-type: none"> • TX: el tumor primario no puede evaluarse • T0: no hay evidencia de tumor primario • Esqueleto apendicular, cráneo y macizo facial • T1: tumor de 8 cm o menos en la dimensión más grande • T2: tumor de más de 8 cm en la dimensión más grande • T3: tumores discontinuos en el sitio óseo primario 	<ul style="list-style-type: none"> - Raquis <ul style="list-style-type: none"> • T1: tumor limitado a un solo segmento vertebral o dos segmentos vertebrales adyacentes • T2: tumor limitado a tres segmentos vertebrales adyacentes • T3: tumor limitado a cuatro segmentos vertebrales adyacentes • T4a: el tumor invade el canal espinal • T4b: el tumor invade los vasos adyacentes o la trombosis tumoral dentro de los vasos adyacentes <p>Los cinco segmentos vertebrales son:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pedículo derecho - Cuerpo derecho - Cuerpo izquierdo - Pedículo izquierdo - Elemento posterior
--	---

<ul style="list-style-type: none"> - Pelvis <ul style="list-style-type: none"> • T1a: un tumor de 8 cm o menos de tamaño y confinado a un solo segmento pélvico sin extensión extraósea • T1b: un tumor de más de 8 cm de tamaño y confinado a un único segmento pélvico sin extensión extraósea • T2a: un tumor de 8 cm o menos de tamaño y confinado a un único segmento pélvico con extensión extraósea o confinado a dos segmentos pélvicos adyacentes sin extensión extraósea • T2b: un tumor de más de 8 cm de tamaño y confinado a un único segmento pélvico con extensión extraósea o confinado a dos segmentos pélvicos adyacentes sin extensión extraósea • T3a: un tumor de 8 cm o menos de tamaño y confinado a dos segmentos pélvicos con extensión extraósea • T3b: un tumor de más de 8 cm de tamaño y confinado a dos segmentos pélvicos con extensión extraósea • T4a: tumor que afecta a tres segmentos pélvicos adyacentes o que cruza la articulación sacroilíaca al neuroforamen sacro • T4b: tumor que recubre los vasos ilíacos externos o el trombo tumoral grueso en los principales vasos pélvicos <p>Los cuatro segmentos pélvicos son:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ala sacra lateral al foramen sacro - Ala iliaca - Acetábulo - Ramas pélvicas 	<ul style="list-style-type: none"> - N (ganglios regionales) <ul style="list-style-type: none"> • NX: no pueden evaluarse • N0: No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales • N1: Metástasis ganglionar regional
--	---

<ul style="list-style-type: none"> - M (metástasis a distancia) <ul style="list-style-type: none"> • M0: no hay metástasis a distancia • M1: metástasis a distancia - Pulmón M1a - M1b: otros sitios distantes 	
--	--

TABLA II
ESTADIOS (ESQUELETO APENDICULAR, CRÁNEO Y MACIZO FACIAL)

<i>Estadio</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>G</i>
Estadio IA	T1			G1, Gx: bajo grado
Estadio IB	T1, T2			
Estadio IIA	T1	N0	M0	G2, G3: alto grado
Estadio IIB	T2			
Estadio III	T3			
Estadio IVA			M1a	Cualquier G
Estadio IVB	Cualquier T	N1	Cualquier M	
Estadio IVB			M1b	

No se consideran estadios para los sarcomas óseos de la columna vertebral o la pelvis.

BASES DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Tras plantear la indicación quirúrgica, lo siguiente es la elección entre cirugía conservadora y amputación. Simon anticipó los criterios que deben seguirse para decidir realizar cirugía conservadora (25). Nos debemos preguntar:

- ¿Afecta a la supervivencia del paciente?
- ¿Cuál presenta mayor morbilidad a corto y largo plazo?
- ¿Será comparable la función de la extremidad conservada a la de una prótesis?
- ¿Cuáles serán las consecuencias psicológicas y sociales de ambos procedimientos?

MÁRGENES DE RESECCIÓN

El margen quirúrgico (distancia entre el tumor y el tejido normal) aún es objeto de polémica, por lo que resulta complicado definirlo con exactitud. Tanto en los sarcomas de grado intermedio como alto se suele precisar una resección con márgenes sin tumor. Esto implica un defecto óseo de gran tamaño que requerirá reconstrucción del defecto y posterior cobertura de partes blandas. En algunos tumores óseos es aceptable el denominado curetaje oncológico intralesional (tumores de células gigantes, condrosarcomas de bajo grado), pero en general el objetivo ideal es conseguir un margen de tejido sano conservando el miembro.

- El sistema de clasificación de resección respecto a los márgenes quirúrgicos más utilizado es el de Enneking (22,23). Este se basa en el plano quirúrgico de disección. En este sistema se realiza una comparación significativa de varios procedimientos quirúrgicos y ofrece una terminología común.
- *Intralesional*. Pasa directamente al interior de la lesión. Son cirugías reductoras de masa o curetajes.

En general, no se admiten para sarcomas óseos de alto grado o intermedio. Se tratan por este método las lesiones quísticas benignas o localmente agresivas, como quistes óseos simples, quistes óseos aneurismáticos, tumor de células gigantes, osteoma osteoide. En caso de tumor de células gigantes, quiste óseo aneurismático, condroblastomas o algunos condrosarcomas centrales de bajo grado, es imprescindible realizar una amplia ventana cortical que exponga la cavidad tumoral, realizar un agresivo legrado de esta, utilizando a ser posible una fresa de alta velocidad y algún tipo de adyuvancia quirúrgica (cemento, nitrógeno líquido, fenol) para la erradicación de las células tumorales. A este procedimiento se le denomina curetaje oncológico (26,27).

- *Marginal*. La lesión entera se extirpa en una sola pieza. El plano de disección pasa a través de la pseudocápsula o zona reactiva. Puede dejar “satélites”.
- *Amplia*. Este es el término común para la resección en bloque. Es una amplia escisión que incluye el tumor, la zona reactiva y una cuña de tejido normal. No se extirpa la estructura completa origen del tumor.
- *Radical (extracompartimental)*. Se extirpa la estructura origen del tumor. La resección radical en tumores óseos actualmente se debería utilizar en casos de enfermedad localmente muy avanzada o en aquellos casos de tumores de alto grado que han sufrido un intento de resección no planificada y en los que se ha producido una diseminación tumoral a través de un abordaje quirúrgico mal diseñado o un extenso hematoma posoperatorio (7).

Este sistema tiene como inconveniente presentar poca concreción en la cirugía amplia, englobando en este grupo a cirugías con una cubierta de margen de tejido normal microscópica y otras en las que la cubierta es

de varios centímetros. En este sentido han aparecido nuevas clasificaciones que evalúan el grosor del tejido sano resecado. Destaca la realizada por la Asociación Japonesa de Ortopedia (28) para los sarcomas de partes blandas. Divide en cuatro categorías también: a) margen curativo, que se define por una resección con una cubierta de tejido sano mayor de 5 cm; amplia, si el margen se encuentra entre 4 y 1 cm; marginal, si pasa por la zona reactiva; e intralesional, si atraviesa el tumor. A su vez la cirugía amplia la divide en: adecuada si el margen es mayor de 1 cm. e inadecuada si es menor.

El establecimiento de clasificaciones más precisas delimita más la necesidad de tratamientos adyuvantes tanto en los sarcomas de alto grado como en los de bajo, en los que si el margen es insuficiente se debe evaluar la necesidad de otros tratamientos adyuvantes. Kawaguchi basándose en esto revisó 901 cirugías de sarcomas de extremidades. Establece que en pacientes con sarcomas de alto grado en los que solo se trate con cirugía, el margen debe ser mayor de 3 cm. Cuando el tratamiento preoperatorio es efectivo, un margen de 2 cm es suficiente. Si la respuesta al tratamiento previo ha sido muy efectiva, la cirugía amplia inadecuada también es suficiente. Si es un sarcoma de bajo grado, se requiere obtener unos márgenes amplios adecuados, pero si existen barreras anatómicas (paquete vasculonervioso) en esas zonas se puede admitir cirugía marginal para posteriormente tratar con radioterapia.

En conclusión, es fundamental utilizar un método que establezca cuáles son los márgenes seguros y la necesidad de tratamientos complementarios.

Un aspecto muy relacionado con el anterior es el efecto de la cirugía en la que de forma involuntaria se obtienen márgenes inadecuados y que posteriormente se realiza una segunda rescisión, realizando ampliación de márgenes. Virkus afirma que en 43 pacientes, de los cuales 31 eran sarcomas de partes blandas, si bien no es lo ideal, el porcentaje de recidivas no aumenta respecto a una cirugía primariamente adecuada.

ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En los tumores malignos es esencial evaluar los criterios de reseabilidad después del estadiaje y de la extensión. La extirpación completa de la lesión tumoral con un amplio margen de tejido sano es el primer y principal objetivo del tratamiento quirúrgico de los sarcomas (29). La cirugía sigue siendo el punto más importante del manejo de la lesión primaria. De acuerdo con la clasificación de Enneking, solamente las operaciones amplias y radicales pueden ser consideradas adecuadas. La obstinación en una cirugía conservadora es causa de fracaso. Cualquier institución que trate este tipo de patologías debe definir claramente las indicaciones que permitan que el cirujano las utilice para esta difícil elección. La

amputación sigue siendo una opción que no hay que descartar en determinadas situaciones (30). Las indicaciones más importantes para indicar una cirugía radical son las siguientes:

- Presentar afectación cutánea amplia.
- Afectación no resecable de partes blandas.
- Afectación del paquete vasculonervioso principal de la extremidad extensa, si bien en determinados casos se puede evaluar la resección de los vasos y su sustitución con una prótesis o un implante vascular.
- Si es imposible la reconstrucción adecuada.
- Condicionantes de cirugía y biopsia previa.
- Ciertos tumores en niños en crecimiento.
- Tumores con especiales problemas respecto a la localización.
- Recidiva tumoral.

CIRUGÍA CONSERVADORA DEL MIEMBRO

La cirugía conservadora es aquella que permite una exéresis adecuada del tumor, preservando el miembro y, en la medida de lo posible, la función de este. La extirpación completa de la lesión tumoral con un amplio margen de tejido sano es el principal objetivo del tratamiento quirúrgico de los sarcomas (29).

Esta cirugía implica varios conceptos. El principal es que, tras esta, la posibilidad de recidiva local no debe ser mayor que tras una amputación. Si no se obtiene un adecuado margen, la indicación de conservación del miembro se deberá replantear. Actualmente, gracias a los tratamientos adyuvantes, se pueden obtener márgenes libres de tejido sano de pequeño espesor que permitan resultados similares a la amputación. Si bien este siempre es nuestro objetivo, el tipo de exéresis y reconstrucción nunca debe poner en peligro el objetivo oncológico y cuando existan dudas siempre se tendrá presente la cirugía radical. Ejemplo de esto son los sarcomas que afectan a estructuras neurovasculares principales. Actualmente con la seguridad en técnicas quirúrgicas modernas de reconstrucción vascular, cobertura plástica con una amplia variedad de colgajos vascularizados (31), los aloinjertos vascularizados, etc. han cambiado, hasta cierto punto, estas premisas y hoy se puede realizar, en centros de referencia y con los medios técnicos adecuados, cirugía de conservación de la extremidad en cerca del 90% de los casos.

Otro objetivo, aunque siempre ocurre una cierta pérdida de la función, es que tras la cirugía la extremidad sea más funcional que si se hubiese practicado una amputación. La mayoría de los sarcomas no envuelven las estructuras neurovasculares principales. En líneas generales, si nos encontramos en esta situación, en el miembro superior, el sacrificio de un nervio principal es preferible a la amputación, existiendo la posibilidad de transferencias tendinosas posteriormente. En el miembro

inferior, la exéresis del nervio ciático también es más aceptable que la amputación, pues se mantiene competente la extensión de la rodilla (32). Las tumoraciones de gran tamaño localizadas a nivel del hueco poplíteo o en la cara anterior del codo suelen requerir amputaciones del miembro por la afectación de las diferentes estructuras, su peor localización y su peor manejo con radioterapia. Las tumoraciones distales a la rodilla si afectan a estructuras vasculonerviosas se suelen manejar mediante amputaciones, las cuales, tras la colocación de una prótesis, son bastante funcionales.

CIRUGÍA RECONSTRUCTIVA DE LOS DEFECTOS ÓSEOS

Cuando la extirpación de un sarcoma exige la resección de un hueso “ prescindible ” — como una costilla, una clavícula, un ala iliaca o el peroné —, no es necesario reconstruir ni sustituir el hueso. Si el hueso afectado tiene una importancia estructural o funcional, será necesaria su reconstrucción una vez resecado el tumor. Lo ideal es que con la reconstrucción se recuperen parcial o totalmente la función y la estabilidad del segmento óseo resecado, sin interferir en el tratamiento global del paciente. No son admisibles retrasos en los protocolos de quimioterapia que inciden en la supervivencia del paciente por realizar una cirugía de preservación de la extremidad.

Hay cuatro métodos principales para reconstruir un defecto esquelético. Estos son los siguientes:

ARTRODESIS DE RESECCIÓN

Antes del uso rutinario de la quimioterapia en la década de los setenta, la resección de un sarcoma implicaba la pérdida de cantidades significativas de estructuras musculotendinosas, dejando poco tejido para la reconstrucción funcional de la extremidad. En estos primeros días de salvamento de la extremidad, la artrodesis por resección fue el principal método de reconstrucción.

No obstante, es una técnica que se sigue utilizando hoy en día en los sarcomas óseos con afectación intraarticular o en los sarcomas con gran afectación de partes blandas que obligan a resecciones masivas de tejido muscular, e incluso de piel, para conseguir bordes libres de enfermedad. En estos casos deberemos plantearnos si es preferible la artrodesis a la amputación de la extremidad y posterior prototización, en función de condicionantes psicosociales y estimación de supervivencia global.

Una vez realizada la resección de la tumoración, nos debemos plantear el método de artrodesis a realizar. En general, y para evitar la excesiva disimetría de la extremidad, podemos recurrir al uso de aloinjerto o autoinjertos estructurales con los que vamos a conseguir una auténtica artrodesis, o bien recurrir al uso de las denominadas “prótesis rígidas” (Fig. 2), con las que no conseguimos

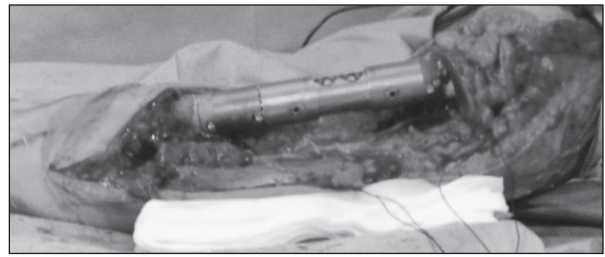


Fig. 2.

verdaderas artrodesis, sino que el implante protésico se comporta a modo de espaciador. Este último método es preferible en aquellos pacientes de mayor edad con menores requerimientos funcionales o en pacientes con menor esperanza de vida, por su mayor tasa de fracaso a largo plazo por desimplantación de los implantes.

Dentro de las principales ventajas de la artrodesis de resección, está su capacidad de restaurar la estabilidad de la extremidad y producir una reconstrucción duradera a largo plazo. No intentan restaurar el movimiento en la articulación resecada, por lo que muchos pacientes muestran su insatisfacción, principalmente los de menor edad con mayores requerimientos funcionales.

Actualmente con los tratamientos de quimioterapia más efectivos que nos permiten la preservación de grupos musculares funcionales significativos, la artrodesis por resección rara vez se recomienda como el método principal de reconstrucción, con las excepciones comentadas. De hecho, un número importante de pacientes con largas tasas de supervivencia, y que fueron tratados inicialmente con artrodesis alrededor la rodilla, han demandado la conversión a endoprótesis de reconstrucción para restaurar su capacidad de flexión pasiva y extender la rodilla.

ALOINJERTOS OSTEOARTICULARES O MASIVOS

La reconstrucción de los defectos óseos mediante aloinjertos estructurales procedentes de cadáveres donantes previamente sanos es una práctica común. Henry Mankin fue pionero en las técnicas de reconstrucción de aloinjertos entre 1970 y 1980 (33). Constituía una solución biológica al problema de restaurar un segmento defecto del esqueleto. Los aloinjertos son avasculares, por lo que no es necesaria la inmunodepresión del receptor.

A pesar de los años, las reconstrucciones con aloinjertos siguen teniendo hoy en día sus indicaciones, pero de forma más limitada. Dado que, a pesar de las mejoras en el método de fijación, y en el procesamiento del aloinjerto para preservar las células del cartílago y reducir los contaminantes, este método de reconstrucción tiene complicaciones significativas. Entre estas se incluyen com-

plicaciones tempranas, como infección, falta de unión e inestabilidad articular, y complicaciones tardías como la inestabilidad y la fractura de aloinjerto (34-39).

Mankin y cols. (9) revisó más de 870 aloinjertos congelados con una tasa de infección del 11%, fractura de aloinjerto de 19%, pseudoartrosis del 17% e inestabilidad articular del 6%.

Los aloinjertos estructurales pueden integrarse en el hueso receptor y su superficie se revasculariza hasta 1-3 mm. Con todo, en gran medida siguen estando inertes y no restablecen las propiedades intrínsecas de reparación del hueso vivo. Los aloinjertos estructurales tienden a sufrir microfracturas que pueden causar el fracaso estructural de la reconstrucción del defecto óseo. El índice de fracturas se reduce con el uso de implantes metálicos en forma de clavos endomedulares o placas de osteosíntesis. La tasa de fracturas de los aloinjertos varía de forma significativa según las series que consultemos. Según publicaciones del grupo del Hospital Italiano (Dr. Muscolo, Dr. Ayerza, Dr. Aponte), principal precursor del uso de los aloinjertos, habla de un 23% en la reconstrucción del húmero proximal (40) y menor del 10% para las reconstrucciones del fémur distal (41).

En cuanto a los casos de pseudoartrosis, en el punto de unión entre el hueso del huésped y el aloinjerto, se ha descrito un índice de pseudoartrosis de hasta el 30% según algunas series con resultados también muy dispares. Ningún caso documenta el Dr. Aponte (40) sobre 21 pacientes tratados con aloinjertos de húmero proximal.

Para favorecer la consolidación, se requiere de la mayor y más precisa superficie de contacto entre ambas superficies y de una osteosíntesis a compresión que transmita las cargas de forma axial.

Si el aloinjerto se integra con éxito en el hueso y su superficie se revasculariza, puede proporcionar una solución estructural biológica permanente para la zona del defecto óseo. No obstante, el hueso inerte supone un factor de riesgo para la infección durante toda la vida, con unas tasas de infección que inicialmente se aproximaban al 30% y que han ido disminuyendo según reportan todas las publicaciones. Muscolo publica un 8% en la reconstrucción del fémur distal (41), gracias a la cobertura de partes blandas, mediante el empleo de colgajos musculares y al empleo de antibióticos.

Dada la gran cantidad de hueso no vascularizado existente en cualquier reconstrucción mediante aloinjerto, para tratar la infección profunda casi siempre será necesario extraer el aloinjerto.

En los últimos años la reconstrucción de defectos óseos con aloinjertos estructurales ha ido perdiendo terreno a favor de las endoprótesis modulares. La necesidad de tener que disponer de un banco de huesos con gran número de especímenes, así como la elevada tasa de fracasos quizás sean algunos de los factores desencadenantes.

En la actualidad, se considera como principal indicación para el uso de aloinjertos estructurales los grandes

defectos intercalares de los huesos largos y la reconstrucción del húmero proximal. Los injertos intercalares diafisarios deben reforzarse con placas o clavos endomedulares para disminuir la tasa de fracturas y pseudoartrosis.

AUTOINJERTOS

- La reconstrucción de defectos óseos con autoinjertos se divide en cuatro categorías principales:
- Transposiciones óseas con autoinjertos vascularizados o no vascularizados.
- Transposiciones óseas locales.
- Transportes óseos.
- Autoinjerto esterilizado de la zona de resección ósea.

Para la transposición de hueso vascularizado, desde la década de 1970, se han utilizado injertos de peroné vascularizados libres para la reconstrucción después de la resección de tumores óseos (42,43). Proporcionan un entorno osteogénico y al tratarse de hueso vascularizado han demostrado la mayor capacidad de sobrevivir a infecciones, quimioterapia y radioterapia, que los aloinjertos (42,43). Esta técnica permite emplear el tercio proximal del peroné como injerto intercalar e incluso como superficie articular en niños, en especial en la muñeca para sustituir el segmento distal del radio o la extremidad proximal del húmero, gracias a sus propiedades de crecimiento y reparación. No obstante, a pesar de que poseen la capacidad de unirse y remodelarse con el hueso del huésped y aumentar su fuerza, el peroné inicialmente carece del soporte estructural en los casos de grandes aloinjertos intercalares (44). Para eludir las complicaciones asociadas con este procedimiento, Capanna y Campanacci (35) (Fig. 3) suplementaron aloinjertos corticales con injertos fibrilares intramedulares libres. La combinación del potencial osteogénico del peroné libre vascularizado y el soporte estructural del aloinjerto cortical hacen que el uso de estos injertos sea particularmente atractivo en la reconstrucción de defectos óseos en pacientes jóvenes.

En ocasiones se efectúan transposiciones óseas locales para reparar defectos pequeños y como parte de las artrodesis. Se divide la diáfisis en sentido longitudinal alrededor del defecto y, después, la porción fragmentada se transpone a través del defecto, se fija con tornillos u otros dispositivos y se refuerza con un autoinjerto complementario. Se pueden utilizar autoinjertos no vascularizados, consistentes en un segmento de la cresta iliaca o del peroné, para llenar los defectos pequeños con coberturas adecuadas de tejido blando. La ventaja del autoinjerto no vascularizado se encuentra en la reducción del tiempo quirúrgico dada la complejidad quirúrgica que conlleva la disección para preparar el autoinjerto vascularizado, así como las microanastomosis de los vasos posteriores.

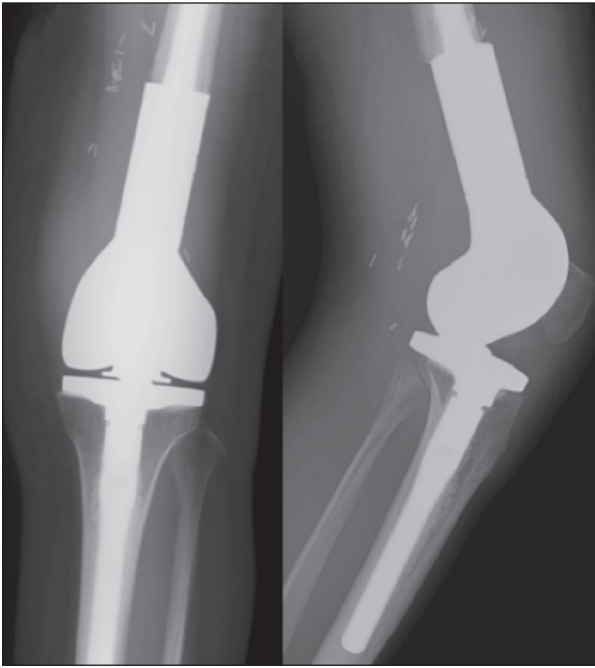


Fig. 3.

Otra alternativa utilizada para reconstruir defectos óseos intercalares es el transporte óseo, mediante el método de osteogénesis con distracción desarrollada por Ilizarov (45,46). La técnica de transposición ósea puede utilizarse como cirugía de rescate tras fracaso de aloinjertos intercalares o en tumores óseos de bajo grado (47) (Fig. 3) que no precisan de quimioterapia, dado que la técnica Ilizarov requiere de un prolongado periodo de tiempo, mayor cuanto mayor sea el defecto que reconstruir. El ritmo de distracción es de 0,5 a 1 mm por día, reajustándose de acuerdo con la calidad de la formación ósea que se ve en las radiografías seriadas que se realiza durante el seguimiento. Por tanto, no es una técnica apropiada para los pacientes con sarcomas óseos de alto grado que precisan quimioterapia por el alto riesgo de presentarse infecciones en los tornillos o agujas percutáneas, que finalmente desencadenen una infección profunda.

Los autoinjertos formados por segmentos óseos resecaos que contienen el tumor se pueden en un segundo tiempo reponer previo tratamiento que nos asegure la inviabilidad del mismo (48,49).

El uso de la irradiación extracorpórea en el segmento óseo que se reseca se informó por primera vez en 1968 (50). El segmento óseo se trata con una fracción única de radioterapia (RT) extracorpóreamente y se reimplanta. Se consigue así un injerto de tamaño perfecto y biocompatible con el huésped. No obstante, un inconveniente consiste en que el proceso de esterilización y de irradiación del segmento óseo causa lesiones óseas estructurales, lo que quizás impida la revascularización y posterior integración del autoinjerto, además del riesgo potencial de recurrencia dentro del hueso

reimplantado. Esta técnica, en general, es poco utilizada en países que disponen de aloinjertos estructurales procedentes del banco de huesos o implantes protésicos.

Para combinaciones aloinjerto-protésis (aloprótesis), las combinaciones aloprotésicas están formadas por un aloinjerto estructural, en el que se implanta una prótesis de reconstrucción, que sustituye la superficie articular. Por lo general, esta prótesis posee un gran vástago intramedular que protege por completo el resto del aloinjerto de cualquier fracaso estructural. Los tejidos blandos pueden reinsertarse al aloinjerto, si esta conserva las inserciones tendinosas o a través de túneles transóseos.

El primer uso combinado de autoinjerto y una prótesis metálica fue descrito por primera vez por Imbriglia y cols. en 1978 (51). Los autores utilizaron una prótesis metálica tipo Neer y un autoinjerto de peroné en un paciente de 13 años con un condrosarcoma de húmero proximal. En 1987, Rock publicó el resultado en cinco reconstrucciones con aloprotésis del húmero proximal, y es en el año 1991 cuando Gitelis informó del uso de compuestos protésicos de aloinjerto en el entorno oncológico en 22 pacientes (52) (Fig. 4).

Esta técnica se propuso como una alternativa a la reconstrucción con aloinjerto único. Las ventajas teóricas incluyeron la mayor rigidez de la construcción y un menor riesgo potencial de fractura y problemas asociados a la degeneración de la superficie articular cuando empleamos aloinjertos para sustituir zonas articulares (52). Los compuestos protésicos de aloinjerto se han utilizado desde entonces en cirugías de reconstrucción oncológica y no oncológica.

Las combinaciones aloprotésicas resultan especialmente útiles en el hombro, donde permiten la re inserción de la musculatura del manguito rotador, tibia proximal para la re inserción del aparato extensor y el fémur proximal donde permiten la re inserción de la de la musculatura abductora de la cadera (53).

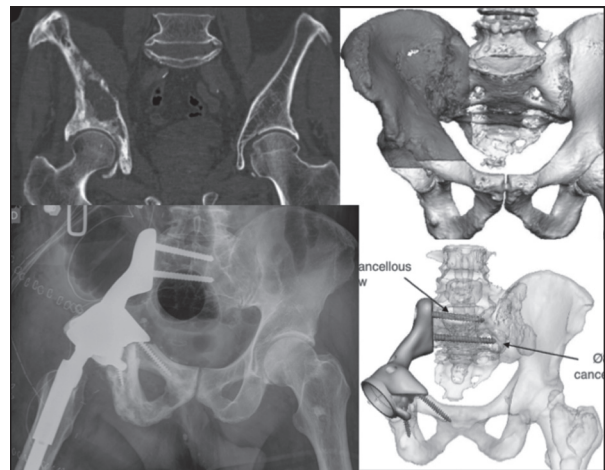


Fig. 4.

Se pensó que las aloprotesis proveían de los beneficios de una reconstrucción biológica junto con la estabilidad inmediata lograda por la prótesis articular. La experiencia ha demostrado que este método tiene la misma alta tasa de complicaciones tempranas que los aloinjertos.

Así pues, hoy en día su uso es limitado, en favor de los aloinjertos puros para la reconstrucción del húmero proximal, y de las prótesis modulares, que actualmente disponen de puntos de anclaje que permiten la reinserción de las estructuras musculares de forma directa o a través de mallas de soporte biológico. No obstante, encontramos en la bibliografía actual múltiples publicaciones del uso de aloprótesis para la reconstrucción de la extremidad proximal del húmero en cirugía no oncológica (54).

ENDOPRÓTESIS

El reemplazo endoprotésico de los defectos esqueléticos segmentarios es posiblemente la técnica preferida de reconstrucción tras la resección de sarcomas óseos por la mayor parte de los cirujanos en la actualidad (con algunas excepciones ya comentadas).

El primer caso publicado de endoprótesis de reconstrucción después del tratamiento de un tumor óseo data de 1940, cuando Austin Moore y Harold Bohlman implantaron un fémur proximal en un paciente con un tumor de células gigantes. A principios de la década de 1970, Kenneth Francis y Ralph Marcove marcaron el comienzo de la edad actual de las endoprótesis de reconstrucción después de la resección oncológica de un osteosarcoma de fémur distal y la reconstrucción del defecto óseo con un reemplazo femoral total (55).

La reconstrucción protésica se realiza rutinariamente para el fémur proximal, el fémur distal (Fig. 3), el fémur total, la tibia proximal, el húmero proximal y la escápula. Actualmente empleamos para la mayoría de los procedimientos de reconstrucción el sistema de reemplazamiento modular introducido en 1988 (Howmedica Inc., Rutherford, NJ), que permite al cirujano reconstruir defectos de cualquier tamaño y realizar intraoperatoriamente las modificaciones pertinentes para asegurar la mejor estabilidad de la prótesis, a diferencia de los modelos iniciales a medida o "customizados" que requerían de al menos un periodo de 6 a 8 semanas para su fabricación y una exhaustiva planificación preoperatoria, dada que no existía la posibilidad de modificación durante la cirugía (Fig. 4).

El resultado funcional de un reemplazo endoprotésico está directamente relacionado con la cantidad de funcional músculo conservado en el momento de la resección quirúrgica. Por ejemplo, un gran sarcoma de alto grado del húmero proximal requiere una resección extraarticular del hombro, sacrificando todo el manguito de los rotadores, junto con el sacrificio del nervio axilar para

lograr una resección amplia. Dada la magnitud de esta resección, el resultado óptimo es un hombro estable, sin dolor, que permite el uso funcional del codo, el antebrazo, la muñeca y mano (30).

Estos mismos principios son válidos para las endoprótesis modulares de cualquier porción del esqueleto y son independientes del diseño de la prótesis. Sin embargo, el diseño protésico puede ayudar a facilitar el resultado general en varios aspectos clave. No es necesaria la reproducción exacta de la anatomía esquelética para lograr un buen resultado, es preferible no reconstruir anatómicamente las protuberancias óseas, para que se pueda lograr un mejor cierre con los tejidos blandos después de la resección. En la misma medida, la reducción del diámetro medial/lateral de los componentes alrededor de la rodilla también puede facilitar enormemente el cierre de partes blandas del mecanismo de la rodilla.

Las estructuras musculares funcionales que han sido tradicionalmente reenganchadas mediante perforaciones para pasar suturas a través de la prótesis pueden en los actuales modelos de endoprótesis tumorales reanclarse a través de los orificios o bucles diseñados para ello. Esto permite al cirujano reinsertar estructuras músculo-tendinosas funcionales que mejoren el resultado funcional del paciente.

El uso de un tallo liso pulido insertado con cemento óseo con técnicas de cemento de "tercera generación" (es decir, mezcla al vacío para reducir la porosidad y la presión inyección en un canal preparado con un cemento insertado restrictor, y la centralización del tallo durante el proceso de inserción), sigue siendo el estándar de oro para fijación de una endoprótesis. Esto es particularmente cierto en pacientes sometidos a tratamientos adyuvantes, tales como quimioterapia sistémica o radiación, que pueden inhibir el crecimiento óseo.

Ciertos pacientes, sin embargo, pueden ser candidatos para una "fijación biológica", empleando vástagos no cementados con un recubrimiento poroso y una fijación *pressfit*. Un paciente joven y activo con un excelente *stock* óseo o en pacientes con tumores de bajo grado, que no requieren de tratamientos adyuvantes, pueden emplearse vástagos no cementados siempre que el anclaje intraoperatorio sea adecuado.

Pero no todo, son ventajas con el empleo de endoprótesis para la reconstrucción de defectos óseos. Las endoprótesis presentan como principal complicación temprana la infección profunda.

Capanna y cols. (56) publicaron en 1994 una tasa de infección del 43% después de la reconstrucción protésica tras la resección de sarcomas óseos de fémur distal. En la mayoría de los casos, no es posible erradicar las bacterias productoras de biopelículas de la superficie protésica, y la retirada de los implantes es la única forma de resolver la infección.

A pesar de los avances en el diseño de las endoprótesis que han llevado a tasas de complicaciones más bajas,

particularmente con respecto a los fallos mecánicos y el aflojamiento aséptico (57), la infección periprotésica en megaprótesis sigue siendo una complicación común y grave en oncología ortopédica. Actualmente, no es posible evitar la infección periprotésica por completo, a pesar del uso de tratamiento sistémico con antibióticos, quirófanos con flujo de aire laminar y detección sistemática de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM). En la bibliografía, se informaron tasas generales de infección de entre 8,7% y 14%, con tasas más bajas en la extremidad superior y tasas más altas en la extremidad inferior (58-62). Los pacientes con reemplazos de tibia proximal en particular tienen un alto riesgo de infección periprotésica. Myers y cols. (28) informaron una tasa de infección del 31% antes de la introducción del procedimiento de colgajo gastrocnemio y del 14% a pesar del uso rutinario del colgajo. Hardes y cols. publicaron una tasa de infección mayor del 17% con prótesis de titanio en la tibia proximal, y del 18% para las reconstrucciones del fémur proximal (63).

Para intentar disminuir la tasa de infecciones asociadas a las reconstrucciones con endoprótesis tumorales, los investigadores pensaron en un agente antimicrobiano adicional; y entre los metales con actividad antimicrobiana, la plata ha atraído mucho interés debido a su buena actividad antimicrobiana y baja toxicidad en comparación con otros metales con actividad antimicrobiana (como cobre, cadmio, mercurio) (64). Recientemente, se ha demostrado que el recubrimiento de plata de dispositivos médicos tales como clavos de fijación externos, válvulas cardíacas, tubos endotraqueales y catéteres cardíacos y urinarios reduce las tasas de infección (64).

En la actualidad, existen autores que recomiendan el uso de megaprótesis tumorales con recubrimiento de plata en el rescate de infecciones de prótesis tumorales, incluso como primera elección en pacientes con alto riesgo de infección quirúrgica; si bien, los resultados desde el punto de vista de riesgo-beneficio no están del todo claros.

CORRESPONDENCIA:

Juan Luis Cebrián Parra
Servicio de Traumatología. Unidad de Oncología Musculo-esquelética. Hospital Clínico San Carlos
C/ Doctor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: juanluis.cebrian@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Based on November 2005 SEER data submission, posted to the SEER web site 2006 Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/.
- Jensen OM, Parkin DM, Madennan R, et al. Cancer Registration: Principles and Methods. IARC Scientific Publications 1991;95.
- Conrad E. Multimodality Management of Malignant Soft-Tissue Tumors. In: Orthopaedics Knowledge update. Musculoskeletal Tumors. Menéndez L. Rosemont: American Academy of Orthopaedics Surgeon; 2002.
- Bhangu AA, Beard JA, Grimer RJ. Should soft tissue sarcomas be treated at a specialist centre? *Sarcoma* 2004;8(1):1-6.
- Mankin HJ, Mankin Cj, Simon MA. The hazards of the biopsy, revisited. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78(5):656-63.
- O'Connor MJ, Sim FH, Chao EY. Limb salvage for neoplasm of the shoulder reconstruction girdle. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78(12):1872-88.
- Malawer MM, Chou LB. Prosthetic survival and clinical results with use of large segmental replacements in the treatment of high-grade sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77(8):1154-65.
- Neel MD, Wilkins RM, Rao BN, et al. Early multicenter experience with a noninvasive expandable prosthesis. *Clin Orthop Relat Res* 2003;415:72-81.
- Mankin HJ, Gebhardt MC, Jennings LC, et al. Long-term results of allograft replacement in the management of bone tumors. *Clin Orthop Relat Res* 1996;324:86-97.
- Bramwell VH. Management of advanced adult soft tissue sarcoma. *Sarcoma* 2003;7(2):43-55.
- Gustafson P, Dreinhöfer KE, Rydholm A. Soft tissue sarcoma should be treated at a tumor center. A comparison of quality of surgery in 375 patients. *Acta Orthop Scand* 1994;65:47-50.
- Rydholm A. Centralization of soft tissue sarcoma. The southern Sweden experience. *Acta Orthop Scand Suppl* 1997;273:4-8.
- Wiklund T, Huuhtanen R, Blomqvist C, et al. The importance of a multidisciplinary group in the treatment of soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 1996;32A(2):269-73.
- Bauer H, Trovik C, Alvegård T, et al. Monitoring referral and treatment in soft tissue sarcoma Study based on 1,851 patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Acta Orthop Scand* 2001;72(2):150-9.
- Fernberg JO, Wiklund T, Moonge O, et al. Chemotherapy in soft tissue sarcoma. *Acta Orthop Scand (Suppl 285)* 1999;70:62-8.
- Ray-Coquard I, Thiesse P, Ranchère-Vince D, et al. Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management and outcome of treatment for soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 2004;15(2):307-15.
- Edwards A. Biopsia de los tumores osteomusculares. En: Menéndez L, editor. Orthopaedics Knowledge update. Musculoskeletal Tumors. Rosemont: American Academy of Orthopaedics Surgeon; 2002.
- Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, et al. Analysis of prognostic factors in 1041 patients with localized soft tissue sarcoma of the extremity. *J Clin Oncol* 1996;14(5):1679-89.
- Stojadinovic A, Leung DHY, Hoos A, et al. Prognostic significance of microscopic margins in 2084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 2002;235(3):424-34.
- Kaytan E, Yaman F, Cosar R, et al. Prognostic factors in localized soft-tissue sarcomas. *Am J Clin Oncol* 2003;26(4):411-5.
- Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, et al. Prognostic factors for disease-specific survival after first relapse of soft-tissue sarcoma: analysis of 402 patients with disease relapse after initial conservative surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(3):739-47.
- Enneking WF. A system for staging musculoskeletal neoplasm. *Inst Course Lect* 1988;37:127-30.
- Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop* 1980;153:106-20.
- Fleming ID, Cooper JS, Henson DE. American Joint Committee on Cancer Staging Manual. 5th edition. Philadelphia: Lippincott; 1997.
- Simon MA. Current concepts review: limb salvage for osteosarcoma. *J Bone J Surg* 1998;70A:307-9.
- Lewis VO, Wei A, Mendoza T, et al. Argon beam coagulation as an adjuvant for local control of giant cell tumor. *Clin Orthop Relat Res* 2007;(454):192-7.

27. Campanacci M, Baldini N, Boriani S, et al. Giant-cell tumor of bone. *J Bone Joint Surg Am* 1987;69(1):106-14.
28. Kawaguchi N, Ahmed A, Matsumoto S, et al. The concept of curative margin in surgery for bone and soft tissue. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 419:165-72.
29. Mavrogenis AF, Abati CN, Romagnoli C, et al. Similar survival but better function for patients after limb salvage versus amputation for distal tibia osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470(6):1735-48.
30. Malawer M, Sugarbaker PH. *Musculoskeletal Cancer Surgery: Treatment of Sarcomas and Allied Diseases*. Springer; 2001.
31. Mathes SJ, Nahai F. Classification of the vascular anatomy of muscles: Experimental and clinical correlation. *Plast Reconstr Surg* 1981; 67(2):177-87.
32. Brooks AD, Gold JS, Graham NP, et al. Resection of the sciatic, peroneal, or tibial nerves: assessment of functional status. *Ann Surg Oncol* 2002;9:41-7.
33. Mankin HJ, Fogelson FS, Thrasher AZ, et al. Massive resection and allograft transplantation in the treatment of malignant bone tumors. *N Engl J Med* 1976;294(23):1247-55.
34. Berrey BH, Lord CF Jr, Gebhardt MC, et al. Fractures of allografts. Frequency, treatment, and end-results. *J Bone Joint Surg Am* 1990;72(6):825-33.
35. Capanna R, Campanacci DA, Belot N, et al. A new reconstructive technique for intercalary defects of long bones: the association of massive allograft with vascularized fibular autograft. Long-term results and comparison with alternative techniques. *Orthop Clin North Am* 2007;38(vi):51-60.
36. Cara JA, Laclériga A, Cañadell J. Intercalary bone allografts. 23 tumor cases followed for 3 years. *Acta Orthop Scand* 1994;65:42-6.
37. Li J, Wang Z, Guo Z, et al. The use of massive allograft with intramedullary fibular graft for intercalary reconstruction after resection of tibial malignancy. *J Reconstr Microsurg* 2011;27:37-46.
38. Li J, Wang Z, Pei GX, et al. Biological reconstruction using massive bone allograft with intramedullary vascularized fibular flap after intercalary resection of humeral malignancy. *J Surg Oncol* 2011;104(3):244-9.
39. Mankin HJ, Doppelt S, Tomford W. Clinical experience with allograft implantation. The first ten years. *Clin Orthop Relat Res* 1983;174:69-86.
40. Muscolo DL, Ayerza MA, Aponte-Tinao LA, et al. Use of distal femoral osteoarticular allografts in limb salvage surgery. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(11):2449-55.
41. Aponte-Tinao LA, Ayerza MA, Muscolo DL, et al. Allograft reconstruction for the treatment of musculoskeletal tumors of the upper extremity. *Sarcoma* 2013;2013:925413.
42. Canosa R, González del Pino J. Effect of methotrexate in the biology of free vascularized bone grafts. A comparative experimental study in the dog. *Clin Orthop Relat Res* 1994;301:291-301.
43. Taylor GI, Miller GD, Ham FJ. The free vascularized bone graft. A clinical extension of microvascular techniques. *Plast Reconstr Surg* 1975;55(5):533-44.
44. Abed YY, Beltrami G, Campanacci DA, et al. Biological reconstruction after resection of bone tumours around the knee: long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Br* 2009;91(10):1366-72.
45. McCoy TH Jr, Kim HJ, Cross MB, et al. Bone tumor reconstruction with the Ilizarov method. *J Surg Oncol* 2013;107(4):343-52.
46. Ilizarov GA, Kaplunov AG, Degtiarev VE, et al. Treatment of pseudarthroses and ununited fractures, complicated by purulent infection, by the method of compression-distraction osteosynthesis. *Ortop Travmatol Protez* 1972;33(11):10-4.
47. Oh CS, Jung ST, Cho YJ, et al. Bone Transport for Reconstruction in Benign Bone Tumors. *Clin Orthop Surg* 2015;7(2):248-53.
48. Sharma DN, Rastogi S, Bakhshi S, et al. Role of extracorporeal irradiation in malignant bone tumors. *Indian J Cancer* 2013;50(4):306-9.
49. Hong AM, Millington S, Ahern V, et al. Limb preservation surgery with extracorporeal irradiation in the management of malignant bone tumor: the oncological outcomes of 101 patients. *Ann Oncol* 2013;24(10):2676-80.
50. Spira E, Lubin E. Extracorporeal irradiation of bone tumors. A preliminary report. *Isr J Med Sci* 1968;4(5):1015-9.
51. Imbriglia JE, Neer CS, Dick HM. Resection of the proximal one-half of the humerus in a child for chondrosarcoma. Preservation of function using a fibular graft and Neer prosthesis. *J Bone Joint Surg Am* 1978;60(2):262-4.
52. Gitelis S, Piasecki P. Allograft prosthetic composite arthroplasty for osteosarcoma and other aggressive bone tumors. *Clin Orthop Relat Res* 1991;270:197-201.
53. Müller DA, Beltrami G, Scoccianti G, et al. Allograft-prosthetic composite versus megaprosthesis in the proximal tibia-What works best? *Injury* 2016;47(Suppl. 4):S124-S130.
54. Sánchez-Sotelo J, Wagner ER, Sim FH, et al. Allograft-prosthetic composite reconstruction for massive proximal humeral bone loss in reverse shoulder arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2017;99(24):2069-76.
55. Marcove RC, Lewis MM, Rosen G, et al. Total femur and total knee replacement. A preliminary report. *Clin Orthop* 1977;126:147-52.
56. Capanna R, Morris HG, Campanacci D, et al. Modular uncemented prosthetic reconstruction after resection of tumours of the distal femur. *J Bone Joint Surg Br* 1994;76(2):178-86.
57. Mittermayer F, Krepler P, Dominkus M, et al. Long-term followup of uncemented tumor endoprostheses for the lower extremity. *Clin Orthop Relat Res* 2001;388:167-77.
58. Gosheger G, Gebert C, Ahrens H, et al. Endoprosthetic reconstruction in 250 patients with sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2006;450:164-71.
59. Myers GJ, Abudu AT, Carter SR, et al. The long-term results of endoprosthetic replacement of the proximal tibia for bone tumours. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89(12):1632-7.
60. Guo W, Ji T, Yang R, et al. Endoprosthetic replacement for primary tumours around the knee: experience from Peking University. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90(8):1084-9.
61. Jeys LM, Kulkarni A, Grimer RJ, et al. Endoprosthetic replacement for the treatment of musculoskeletal tumors of the appendicular skeleton and pelvis. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90:1265-71.
62. Sim IW, Tse LF, Ek ET, et al. Salvaging the limb salvage: Management of complications following endoprosthetic reconstruction for tumours around the knee. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(6):796-802.
63. Harges J, von Eiff C, Streitberger A, et al. Reduction of peri-prosthetic infection with silver-coated megaprotheses in patients with bone sarcoma. *J Surg Oncol* 2010;101(5):389-95.
64. Tobin EJ, Bambauer R. Silver coating of dialysis catheters to reduce bacterial colonization and infection. *Ther Apher Dial* 2003;7(6):504-9.

Tratamiento médico de los sarcomas óseos

C. VALVERDE

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

Los sarcomas óseos son entre 8 y 10 veces menos frecuentes que los sarcomas de partes blandas y constituyen un grupo heterogéneo de tumores en cuanto a apariencia y comportamiento biológico.

El osteosarcoma es el más frecuente, seguido del sarcoma de Ewing, especialmente en población pediátrica y adultos jóvenes. Ambas se consideran enfermedades sistémicas que precisan de un tratamiento multimodal, integrando tratamientos locales y tratamiento sistémico con quimioterapia. El condrosarcoma es el sarcoma óseo más frecuente en el adulto y se considera un tumor bastante resistente a la radioterapia y a la quimioterapia, por lo que la piedra angular del tratamiento continúa siendo la cirugía.

Otros tumores menos frecuentes, como el cordoma y el tumor de células gigantes, pueden beneficiarse de tratamientos más específicos junto a la cirugía, como la radioterapia altamente conformada en el primero y Denosumab en el segundo.

En conclusión, el proceso diagnóstico y terapéutico de los sarcomas óseos precisa de un manejo multidisciplinar en centros con experiencia. Dada la limitación de opciones de tratamiento, la inclusión en estudios clínicos adecuadamente diseñados es una opción a valorar en la mayoría de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Sarcomas óseos. Osteosarcoma. Cordoma. Tumor de células gigantes.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas óseos son entre 8 y 10 veces menos frecuentes que los sarcomas de partes blandas y constituyen un grupo heterogéneo de tumores en cuanto a apariencia y comportamiento biológico (1) (Tabla I).

El osteosarcoma es el sarcoma óseo de alto grado más frecuente, con un pico de incidencia bimodal entre los 10-14 años y con un segundo pico más allá de los 60

ABSTRACT

Bone sarcomas are 8-10 times less frequent than soft tissue sarcomas and constitute a heterogeneous group of tumors in appearance and biological behavior.

Osteosarcoma is the most frequent, followed by Ewing's sarcoma especially in the pediatric population and young adults, both being considered systemic diseases that require a multimodal treatment integrating local and systemic treatment with chemotherapy. Chondrosarcoma is the most common bone sarcoma in adults and is considered a fairly radioactive and chemoresistant tumor, so the cornerstone of treatment continues to be surgery.

Other less frequent tumors, such as chordoma and giant cell tumor, may benefit from more specific treatments together with surgery, such as highly conformed radiotherapy in the former and denosumab in the latter.

In conclusion, the diagnostic and therapeutic process of bone sarcomas requires multidisciplinary management in centers with experience. Given the limitation of treatment options, inclusion in adequately designed clinical studies is an option to be assessed in the majority of patients.

KEY WORDS: *Bone sarcomas. Osteosarcoma. Chordoma. Giant cell tumor.*

años. Tiene predilección por las metáfisis de los huesos largos, en especial el fémur distal, la tibia proximal y húmero proximal. El subtipo más frecuente es el osteosarcoma convencional.

El condrosarcoma es el sarcoma óseo más frecuente en el adulto, con una mayor incidencia entre la quinta y la séptima década de la vida, aunque los pacientes con condrosarcoma secundario (sobre lesiones previas como osteocondromas o encondromas, como ocurre

TABLA I
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y DE PRESENTACIÓN

	<i>Sarcoma Ewing</i>	<i>Osteosarcoma</i>	<i>Condrosarcoma</i>	<i>Cordoma</i>	<i>TCG</i>
100.000 hab/año	0,1	0,2-0,4	0,2	0,08	0,12
Pico incidencia	AYA	Bimodal	40s-60s	40s-60s	20s-40s
Primario	EEII > EESS > pared tórax	Huesos largos	Pelvis y fémur proximal	Sacro-base cráneo	Huesos largos
Localización en hueso	Diáfisis	Metáfisis	Metáfisis		Epífisis
Tendencia M1	+++	+++ (alto grado)	+ (desdiferenciado)	0,01	0,01
Quimiosensibilidad	+++	++	+	+	+
Radiosensibilidad	+++	+	+	+	+

AYA: adolescentes y adultos jóvenes; EEII: extremidades inferiores; EESS: extremidades superiores; M1: metástasis a distancia; TCG: tumor de células gigantes óseo

en la enfermedad de Ollier o el síndrome de Maffucci) o con condrosarcoma mesenquimal suelen ser más jóvenes. Los huesos más afectados son los de la pelvis, seguidos del fémur proximal, húmero proximal, fémur distal y costillas. Anida principalmente en la metáfisis.

El sarcoma de Ewing es el segundo sarcoma óseo más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes (AYA), con un pico de incidencia en la segunda década de vida. La localización más frecuente es la diáfisis de los huesos largos de las extremidades, seguidos de la pelvis y costillas. Tiene una gran tendencia a la diseminación a pulmones, hueso y médula ósea y una alta sensibilidad a quimio y radioterapia.

El cordoma es un tumor muy infrecuente que deriva de los restos de la notocorda y suele debutar en la quinta y séptima décadas de vida, y afecta principalmente a los huesos de la base del cráneo y de la región sacrococcígea. El subtipo más frecuente es el cordoma NOS (*Not Otherwise Specified*). Se trata de un tumor localmente agresivo, pero con relativamente baja tendencia a la diseminación a distancia (en torno al 30% y en momentos tardíos de la enfermedad).

El tumor de células gigantes óseo es también un tumor relativamente infrecuente, con un pico de incidencia en la tercera y en la cuarta décadas. Afecta principalmente a las extremidades, con especial tropismo por los huesos del pie-tobillo.

DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los casos, el síntoma de debut es dolor o la presencia de una tumoración de crecimiento más o menos rápido en función del tipo histológico y el grado: habitualmente lento en el tumor de células gigan-

tes y rápido en osteosarcoma convencional o sarcoma de Ewing.

El diagnóstico, como en otros sarcomas, se basa en la integración de la anamnesis, exploración física, la imagen radiológica (TAC y RMN dinámica) y la anatomía patológica. En determinadas situaciones puede ser de gran ayuda la biología molecular.

El estudio de extensión habría de comprender como mínimo una analítica completa con lactato deshidrogenasa (LDH) y TAC torácico (inspiratorio). Además, la gammagrafía ósea o el PET-TAC de cuerpo entero (2-4) serían altamente aconsejables en el osteosarcoma y el sarcoma de Ewing, dada la tendencia a metastatizar no solo en el pulmón, sino también en hueso. El aspirado de médula ósea, al menos unilateral e idealmente de ambas crestas ilíacas, también se considera parte del estadiaje adecuado del sarcoma de Ewing.

TRATAMIENTO MÉDICO DEL OSTEOSARCOMA

La mayoría de los osteosarcomas son de alto grado y requieren un abordaje multimodal, integrando quimioterapia y cirugía, mientras que los osteosarcomas de bajo grado como el parostal no requerirían tratamiento sistémico. Es más discutible si la quimioterapia es imprescindible en los osteosarcomas de grado intermedio (periostal) o los localizados en cabeza y cuello.

La quimioterapia se reconoce como parte esencial del tratamiento del osteosarcoma desde 1986 (5). Desde entonces, sabemos que la mayoría de los pacientes con enfermedad aparentemente localizada al diagnóstico tienen micrometástasis y requieren tratamiento sistémico para lograr una curación. La supervivencia a largo plazo varía desde 60-70% para la enfermedad localizada al

20-30% para los pacientes con enfermedad diseminada (aproximadamente el 20% de los pacientes al diagnóstico) (6).

Se han descrito varios biomarcadores pronósticos, como la sobreexpresión de glicoproteína-P, Her2, TP53, la edad, etc., pero ninguno ha sido validado de manera prospectiva (7). Únicamente la presencia de metástasis al diagnóstico y la respuesta histológica al tratamiento parecen factores establecidos.

En los pacientes con enfermedad localizada, la secuencia de tratamiento suele ser la siguiente:

1. *Quimioterapia neoadyuvante.* Aunque la administración de quimioterapia antes y después de la cirugía ha demostrado resultados similares (8), la quimioterapia neoadyuvante podría facilitar el tiempo quirúrgico y, sobre todo, nos proporciona información sobre la respuesta patológica (porcentaje de necrosis > 90%) con valor pronóstico. El esquema más utilizado es el MAP: cisplatino 60 mg/m²/día días 1-2; Doxorubicina 37,5 mg/m² día 1 y 2 (alternativamente 75 mg/m² 1 día o Doxorubicina 25 mg/m² durante 3 días) y Metotrexate 12 g/m² durante 1 día (Tabla II) (9). En los pacientes en los que el Metotrexate esté contraindicado, el esquema más recomendado es Cisplatino-Doxorubicina.
2. *Valoración de respuesta.* Reestadiaje local con RMN/TAC y sistémico con TAC torácico y gammagrafía ósea o PET-TAC (10).
3. *Tratamiento local.* Sigue los mismos principios que la cirugía de otros tumores óseos.
4. *Estudio patológico de la pieza quirúrgica.* El informe debe contener información sobre el tamaño, la localización, los márgenes, el porcentaje de necrosis inducida por tratamiento (si < 90%, peor pronóstico) e infiltración de estructuras vecinas.
5. *Tratamiento adyuvante local.* Aunque el osteosarcoma se considera un tumor radiorresistente, vale la pena considerar su aplicación tras resecciones con márgenes positivos (66-68 Gy) y en resecciones subóptimas en localizaciones difíciles, como el esqueleto axial o cabeza y cuello (74-76 Gy o 70 Gy si concomitante con quimioterapia).
6. *Tratamiento adyuvante sistémico.* El tratamiento estándar es continuar el mismo esquema de la neoadyuvancia. Los resultados del estudio Euramos 1 no avalan la modificación del esquema de tratamiento sistémico para los pacientes malos respondedores (11). Por otro lado, el estudio fase III INT-133 objetivó que la adición de Mifamurtide durante la adyuvancia en pacientes menores de 30 años con osteosarcoma localizado de extremidades mejoraba la supervivencia global a 6 años (78 frente a 70%) sin mejoría significativa en la supervivencia libre de enfermedad (12).

TABLA II
ESQUEMA MAP

Ciclo	1			2			3			4			5			6													
Semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Cirugía	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
Fármaco	AP			M	M	AP			M	M		AP			M	M	AP			M	M	A		M	M	A	M	M	M

A: Doxorubicina.
P: Cisplatino.
M: Metotrexate.
Adaptado de Whelan JS y Davis LE. *J Clin Oncol* 2018.

El esquema de tratamiento en los pacientes con enfermedad diseminada es similar al de los pacientes con enfermedad localizada, con alguna puntualización:

- La resección de metástasis pulmonares debería ser planteada después del tratamiento neoadyuvante, ya que aumenta la supervivencia global, que llega al 72% a 5 años en los pacientes con menos de 3 metástasis pulmonares.
- La radioterapia podría valorarse como tratamiento paliativo complementario en determinadas localizaciones.

El tratamiento de la recidiva local sigue los mismos principios quirúrgicos que el inicial. En cuanto a los tratamientos sistémicos a la recidiva/progresión sistémica, las opciones son limitadas y con un nivel inferior de evidencia (la mayoría fases II):

- Ifosfamida-Etopósido (13).
- Docetaxel-Gemcitabina (14).
- Cyclophosphamide-Topotecán (15).
- Gemcitabina-Rapamicina (16).
- Sorafenib (17).

Aunque por el momento los resultados de inmunoterapia sola no son muy alentadores, se encuentran en estudio clínico tratamientos con inmunoterapia combinados con TKI (inhibidores de la tirosina quinasa) (NCT03277924) y con TKI junto con quimioterapia (NCT02432274), entre otros. Por lo tanto, es recomendable valorar la inclusión en estudios clínicos de estos pacientes.

TRATAMIENTO MÉDICO DEL SARCOMA DE EWING

El sarcoma de Ewing, al igual que el osteosarcoma, se considera una enfermedad sistémica puesto que, a pesar de que solo un 25% de los pacientes tiene metástasis evidentes al diagnóstico, el 80-90% de los pacientes con enfermedad aparentemente localizada fallecía cuando eran tratados únicamente de manera local. El tratamiento multidisciplinar de cirugía, radioterapia y quimioterapia ha conducido a una notable mejoría en el pronóstico, consiguiendo una supervivencia de alrededor del 60-70% en la mayoría de las series para los pacientes con enfermedad localizada y del 20-40% para los pacientes metastásicos. Por ello, es importante que todo paciente con sospecha de sarcoma de Ewing se valore en un comité multidisciplinar de sarcomas.

En cuanto a los factores pronósticos desfavorables establecidos en sarcoma de Ewing: la existencia de enfermedad metastásica, la localización del tumor primario en pelvis y huesos axiales, un volumen tumoral > 100 cc y la respuesta histológica del tumor al tratamiento quimioterápico son factores adversos (18). Otros factores de peor pronóstico algo más controvertidos son la edad (adolescentes y adultos jóvenes frente a niños) y el tipo de translocación (tipo I frente a otras).

No existe un sistema de estadiaje tipo TNM globalmente aceptado. Sin embargo, en base a la presencia de factores de riesgo, pueden distinguirse pacientes de riesgo estándar (tumores de extremidades, localizados) frente a pacientes de alto riesgo (axiales, generalmente de mayor volumen) y, evidentemente, los metastásicos.

La piedra angular del tratamiento de los pacientes con enfermedad localizada es, como comentábamos anteriormente, el tratamiento multimodal. Generalmente, el protocolo de tratamiento sigue los siguientes pasos:

1. *Quimioterapia neoadyuvante*. Existen distintos esquemas, todos basados en el uso de Vincristina, Adriamicina y Ciclofosfamida, con mayor o menor intensidad y densidad de dosis (19). En el caso de enfermedad localizada, la alternancia/introducción de Ifosfamida/Etopósido ha contribuido a una mejoría importante de los resultados. Todos los esquemas precisan de factores estimulantes de colonias (G-CSF) de manera profiláctica. Los esquemas más empleados son:

- VAC-IE (20). Vincristina 2 mg/m² (dosis máximas 2 mg) d1, Doxorubicina 75 mg/m² d1, Ciclofosfamida 1.200 mg/m² d1, alternando con Ifosfamida 1.800 mg/m²/día d1-5 y Etopósido 100 mg/m²/día d1-5 cada 21 días durante 17 ciclos (generalmente 4-6 neoadyuvantes y el resto de manera posoperatoria). A partir de una dosis acumulada de Doxorubicina de 375 mg/m², se ha de sustituir por Actinomicina. El aumento de la densidad de dosis con apoyo de factores de crecimiento, con ciclos de 14 días en lugar de 21, demostró un beneficio en supervivencia libre de eventos a 5 años (73% frente a 65%), por lo que es una alternativa más que deseable en los pacientes que lo toleren (21).
- VIDE (22). Vincristina 1,5 mg/m² (máximo 2 mg) d1, Ifosfamida 3 mg/m²/día d1-3, Doxorubicina 20 mg/m²/día d1-3, Etopósido 150 mg/m²/día d1-3 cada 3 semanas durante 6 ciclos preoperatorios.
- mP6MSKCC (23,24). Vincristina 2 mg/m² (dosis máximas de 2 mg) d1, Doxorubicina 75 mg/m² d1, Ciclofosfamida 2.400 mg/m²/día d1-2, alternando con Ifosfamida 1.800 mg/m²/día d1-5 y Etopósido 100 mg/m²/día d1-5 cada 21 durante 5 ciclos (3 neoadyuvantes y 2 adyuvantes). Es el esquema menos empleado por su alta toxicidad.
- No se ha demostrado superioridad de uno sobre los otros, y actualmente la primera aleatorización del estudio Euroewing 2012 (ISRCTN 92192408) compara VAC/IE con VIDE como primera línea de tratamiento.

2. *Valoración de respuesta*. Reestadiaje local con RMN/TAC y sistémico con TAC torácico o PET-TAC (25).

3. *Tratamiento local.* Aunque nunca se han comparado directamente, los resultados de la cirugía parecen superiores a los de la radioterapia en esta situación (26). Sin embargo, es necesario puntualizar un más que probable sesgo de selección, dado que los tumores axiales, de mayor volumen, no resecables son los que se suelen tratar con radioterapia. En los tumores no resecables, la radioterapia con intención radical es el tratamiento de elección. Dosis totales 45-60 Gy. El tratamiento quirúrgico de *debulking* no es aceptable como recomendación general.
4. *Estudio patológico de la pieza quirúrgica.* El informe debe contener información sobre el tamaño, la localización, los márgenes, el porcentaje de necrosis inducida por tratamiento (peor pronóstico si < 90%) y la infiltración de estructuras vecinas.
5. *Tratamiento adyuvante local.* Se ha de contemplar la radioterapia adyuvante en los tumores con márgenes positivos no ampliables o mala respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (> 10% células viables). Los márgenes recomendados mínimos serán de 1 cm en el hueso, de 2-5 cm en las partes blandas, de al menos 5 mm en el tejido graso y de al menos 2 mm para planos faciales. Dosis totales 45-60 Gy. En el caso de los pacientes en fase de crecimiento, se ha de tener en cuenta su impacto sobre este.
6. *Tratamiento adyuvante sistémico.* Para la fase de consolidación del tratamiento, suele emplearse el mismo esquema utilizado en la neoadyuvancia: alternante VAC/IE, VAC o VAI (Vincristina, Dactinomicina, Ifosfamida) en el caso de VIDE neoadyuvante. En 2016, se comunicaron los resultados del estudio EuroEwing 99 (27), indicando la mejoría en supervivencia libre de eventos (67% frente a 53%) y supervivencia global a 3 años (78% frente a 70%) de 1 ciclo de tratamiento con altas dosis con rescate de progenitores hematopoyéticos (Busulfan-Melfalan) frente a 7 ciclos de tratamiento con VAI a dosis estándar para los pacientes con enfermedad localizada con alto volumen del primario al diagnóstico (> 200 cc) o mala respuesta al tratamiento neoadyuvante (> 10% células viables). Así, es altamente recomendable discutir esta opción con los pacientes que no tengan contraindicación para ello.

En el caso de enfermedad diseminada, se distinguen claramente varios grupos pronósticos según la localización de las metástasis. Así, los pacientes con metástasis únicamente pulmonares tienen mejor pronóstico (más de un 30% aproximadamente de supervivientes) y podrían beneficiarse de metastasectomía pulmonar en el caso de enfermedad residual resecable a dicho nivel tras una correcta respuesta al tratamiento sistémico. Los pacientes con afectación ósea, médula ósea u otras localizaciones extrapulmonares tienen peor pronóstico. Sin embargo, hay un pequeño porcentaje de largos supervivientes

incluso en estas últimas situaciones (10%), por lo que de entrada el tratamiento ha de iniciarse con intención radical en todos los pacientes.

PRIMERA LÍNEA

La dinámica del tratamiento de primera línea en los pacientes con enfermedad diseminada al diagnóstico es similar a la de aquellos con enfermedad localizada: multimodal. Sin embargo, caben algunas puntualizaciones:

- La adición de Ifosfamida-Etopósido no ha demostrado en este contexto superioridad al tratamiento con esquema VAC sin alternancia.
- El tratamiento con altas dosis de quimioterapia con trasplante de progenitores hematopoyéticos tanto en la inducción como en la consolidación no ha demostrado beneficio (28).
- El papel de la irradiación pulmonar en pacientes con enfermedad únicamente pulmonar con buena respuesta a la quimioterapia de inducción también es controvertido y se encuentra en estudio (EuroEwing 99, EuroEwing 2012), por lo que tampoco puede considerarse estándar.

SEGUNDA LÍNEA

Los pacientes que no han recibido tratamiento con Ifosfamida-Etopósido pueden beneficiarse de recibirlo a la progresión tras la primera línea. Si bien se han ensayado varios esquemas terapéuticos en estudios fase II con tasas de respuesta en torno al 30-40%, estos no han sido nunca comparados entre sí y, por tanto, ninguno puede considerarse superior a los demás (se encuentra en marcha el estudio clínico rEECur ISRCTN 36453794, que compara dichos tratamientos en términos de eficacia y seguridad). No se ha demostrado resistencia cruzada entre los diversos esquemas, por lo que, si el estado del paciente es adecuado, puede beneficiarse de más de uno de ellos.

- Ciclofosfamida 250 mg/m² iv días 1-5 y Topotecan 0,75 mg/m² iv d1-5 cada 21 días (29).
- Irinotecan 50 mg/m² iv d1-5 y Temozolomida 100 mg/m² oral d1-5 cada 21 días (30).
- Ifosfamida 3.000 mg/m²/d iv d1-5 cada 21 días (31).
- Gemcitabina 1.000 mg/m² iv d1,8 y Docetaxel 100 mg/m² iv d8 cada 21 días (32).

Otras aproximaciones, como la inmunoterapia o los tratamientos dirigidos al *Insulin-growth factor receptor* (IGFR) (33) o inhibidores de PARP (*poly adenosine diphosphate ribose polymerase*), han arrojado datos esperanzadores en un grupo reducido de pacientes. Sin embargo, la falta de biomarcadores predictivos de respuesta hace necesario aumentar nuestro conocimiento antes de plantear su introducción como parte del arsenal

terapéutico en estos pacientes. Dada la limitación en las opciones de tratamiento, todos los pacientes son tributarios de valoración para su inclusión en ensayos clínicos.

No hemos de olvidar el papel del tratamiento paliativo de soporte en este contexto. Así, cabe destacar la radioterapia como tratamiento efectivo para el dolor.

CONDROSARCOMA

En general, el condrosarcoma se considera un tumor resistente a la quimioterapia y a la radioterapia, por lo que la cirugía es la piedra angular del tratamiento de estos pacientes. Algunos de los mecanismos propuestos de quimiorresistencia incluyen la baja fracción mitótica, la dificultad de penetración de drogas en el microambiente tumoral como resultado de una pobre vascularización y alta densidad hialina de la matriz extracelular, así como la activación de bombas de extrusión y la elevada expresión de factores antiapoptóticos (34).

Afortunadamente, la mayoría de los condrosarcomas son de tipo convencional (85%), primarios (sobre hueso previamente sano), de bajo grado, localmente agresivos y con baja tendencia a la metastatización (grado 1), y solo una minoría son lesiones de alto grado (grados 2 y 3). La supervivencia global a 5 años para los condrosarcomas de grado 1 es del 83%, mientras que para los grados 2 y 3 es del 53%. Los pacientes con condrosarcoma desdiferenciado son más propensos a desarrollar metástasis y tienen un pronóstico sombrío: 7-24% de supervivencia global a 5 años (35).

Por lo tanto, en la enfermedad localizada, el tratamiento de elección es la cirugía reglada. La radioterapia podría ser considerada en caso de resecciones incompletas (no ampliables) de condrosarcomas de alto grado y condrosarcomas mesenquimales, así como en el caso de tumores irresecables o en localizaciones donde dicha cirugía tuviera una alta morbilidad, como en la columna y la base del cráneo. Las dosis para conseguir un buen control pueden ser superiores a los 60 Gy, por lo que la intensidad modulada, la terapia con protones y la braquiterapia pueden ser técnicas a considerar (36).

En cuanto al tratamiento sistémico, se trata de tumores relativamente quimiorresistentes, por lo que, en general, en el condrosarcoma convencional no hay tratamiento adyuvante recomendado. Sin embargo, algunos estudios retrospectivos sugieren que el condrosarcoma mesenquimal es más sensible a la quimioterapia y puede ser considerado para terapia adyuvante o neoadyuvante, principalmente con regímenes similares a los utilizados en sarcoma de Ewing (37). Asimismo, en una revisión retrospectiva de 22 pacientes con condrosarcoma desdiferenciado, el tratamiento adyuvante con Cisplatino y Doxorrubicina se asoció a una mejor supervivencia a 5 años (36%) (38), pero esto no ha sido confirmado en otros estudios, por lo que sigue siendo un tema controvertido.

En el caso de enfermedad diseminada, la evidencia es igualmente muy limitada. Un pequeño ensayo de fase II (25 pacientes) reportó alguna actividad (8% de respuestas parciales y 56% de estabilización de la enfermedad) de Gemcitabina en combinación con Docetaxel (39). Además, un estudio retrospectivo de 10 pacientes con condrosarcoma convencional recurrente tratados con Ciclofosfamida y Sirolimus informó de un 10% respuestas y de un 60% de estabilizaciones con una supervivencia libre de progresión 13,4 meses (40). La quimiosensibilidad del condrosarcoma desdiferenciado sigue siendo incierta, aunque a menudo se trata con esquemas similares a los de osteosarcoma.

La radioterapia paliativa también es una opción razonable de tratamiento local de un CS primario o localmente recurrente, siempre que se administren dosis suficientes (40-70 Gy como monoterapia).

Más recientemente, se han comunicado resultados esperanzadores con inmunoterapia (41) y se encuentran en marcha estudios dirigidos a varias vías moleculares interesantes, como inhibidores de mTOR (NCT02821507), antiangiogénicos (NCT02066285) o inhibidores de IDH (NCT02381886). Por lo tanto, la participación en ensayos clínicos bien diseñados puede ser una muy buena opción en estos pacientes.

TRATAMIENTO MÉDICO DEL CORDOMA

Al igual que en el caso del condrosarcoma, la cirugía es la piedra angular del tratamiento de la enfermedad localizada. Es importante ponderar la necesidad de conseguir unos márgenes adecuados (la negatividad de los márgenes es uno de los factores pronósticos más importantes) (42) con las secuelas esperables para poder conseguirlos. De ahí que la radioterapia haya ido ganando terreno en algunas localizaciones como sacro por encima de S3, la base de cráneo y columna cervical, tanto de manera complementaria a la cirugía como alternativa a ella. Debido a las altas dosis requeridas (hasta 74 Gy con fraccionamiento convencional) y la proximidad de estructuras sensibles, el tratamiento requiere una adecuada conformación. Técnicas como la radioterapia estereotáxica, la Image-Guided Intensity Modulated Radiotherapy (IG-IMRT) (43) y la irradiación con protones parecen tener un buen terreno de trabajo en el cordoma (44), consiguiendo tasas de control tras la cirugía de entre 70-92%, según las series.

En el caso de recidivas no operables/reirradiables y enfermedad a distancia, no existen tratamientos sistémicos aprobados. Sin embargo, en el cordoma desdiferenciado (situación que suele ocurrir tras múltiples recidivas), debido a su mayor agresividad y velocidad de crecimiento, podrían ser útiles tratamientos de quimioterapia basados en antraciclinas e Ifosfamida como en otros sarcomas. En el resto de cordomas, debido a

su lento crecimiento, la quimioterapia no parece jugar ningún papel relevante. En este contexto, se han reportado varios estudios retrospectivos y pequeños fase II con bajas tasas de respuesta, pero sí una proporción interesante de estabilizaciones: Imatinib (45), Imatinib 400 mg/día en combinación con Sirolimus 2 mg/día (46), Sorafenib (47), Lapatinib (48), Sunitinib (49) y Erlotinib (50) (Tabla III).

TRATAMIENTO MÉDICO DEL TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES

El tumor de células gigantes (TCG) es un tumor localmente agresivo y raramente metastatizante, aunque en el 8% pueden ocurrir transformaciones malignas (más frecuentes en recidivas de tumores previamente irradiados).

El tratamiento quirúrgico, tanto resecciones como curetajes con o sin adyuvantes (alcoholización, etc.), sigue siendo la base terapéutica de la mayoría de los tumores localizados. En el caso de tumores irresecables, la radioterapia ha sido la alternativa tradicional (DT 45-55 Gy) con tasas de control de entre 62-90% (51). Sin embargo, el riesgo de transformación maligna (de hasta el 11% en algunas series) y la aprobación de Denosumab han contribuido a una reducción en sus indicaciones.

Denosumab es un anticuerpo monoclonal frente a Receptor Activator of Nuclear Factor Ligand (RANKL). RANKL se encuentra sobreexpresado en las células estromales mononucleadas y es fundamental para el reclutamiento de células *osteoclasto-like*, responsables

de la destrucción ósea en el TCG. Denosumab 120 mg subcutáneos en dosis semanales de carga durante 3 semanas consecutivas, y posteriormente 1 vez al mes, demostró una alta tasa de estabilizaciones RECIST (52), respuestas patológicas con desaparición de las células gigantes y una mejoría clínica importante (dolor, movilidad y reparación ósea). Por ello, ha sido aprobado para su uso como neoadyuvante para facilitar la osificación en pacientes con enfermedad localmente avanzada para evitar cirugías muy mórbidas y en los raros pacientes con enfermedad metastásica. Sin embargo, aún quedan algunos interrogantes, como la duración óptima de la neoadyuvancia (en torno a los 4-8 meses), la duración y el esquema del tratamiento en los pacientes localmente avanzados y metastásicos (¿de por vida? ¿Esquemas alternativos con ciclos más largos de mantenimiento?).

OTROS SARCOMAS ÓSEOS

Otros sarcomas óseos primarios, como el sarcoma pleomórfico indiferenciado, el leiomioma y el fibrosarcoma, son mucho menos frecuentes y requieren un manejo similar al del osteosarcoma.

CONCLUSIÓN

En conclusión, el proceso diagnóstico y terapéutico de los sarcomas óseos precisa de un manejo multidisciplinar en centros con experiencia. Dada la limitación de opciones de tratamiento en la mayoría de las histo-

TABLA III
TRATAMIENTO MÉDICO DIRIGIDO DEL CORDOMA

<i>Estudio</i>	<i>Número de pacientes</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Resultado</i>
Stacchiotti S 2012	56	Imatinib 800 mg/d	PR 2%, 70% SD, CB 64% mPFS 9 meses
Stacchiotti S 2009	10	Imatinib 400 mg/d Sirolimus 2 mg/d	1PR, 7SD. CB 89%
Bompas E 2015	27	Sorafenib 800 mg/d	PR 3.7% PFS a 9 meses 73%
Stacchiotti S 2013	18	Lapatinib 1.500 mg/d	SD 72.2% mPFS 8 meses
George S 2009	9	Sunitinib 37,5 mg/d	44% SD a 16 semanas 22% SD a 24 semanas
Singhal N 2009	1	Erlotinib 150 mg/d	SD prolongadas

PR: respuesta parcial.

SD: estabilización.

CB: PR + SD superior a 6 meses.

mPFS: supervivencia libre de progresión mediana.

logías, la inclusión en estudios clínicos adecuadamente diseñados es una opción a valorar en la mayoría de los pacientes.

CORRESPONDENCIA:

Claudia Valverde
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
e-mail: claudiaval@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Fletcher CDM, Hogendoorn PCW, Mertens F, et al., editors. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone (IARC WHO Classification of Tumours); 2013.
2. Kleis M, Daldrup-Link H, Matthay K, et al. Diagnostic value of PET/CT for the staging and restaging of pediatric tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(1):23.
3. Newman EN, Jones RL, Hawkins DS. An evaluation of [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography, bone scan, and bone marrow aspiration/biopsy as staging investigations in Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(7):1113-7.
4. Walter F, Federman N, Apichairuk W, et al. 18F-fluorodeoxyglucose uptake of bone and soft tissue sarcomas in pediatric patients. *Pediatr Hematol Oncol* 2011;28(7):579-87.
5. Link MP, Goorin AM, Miser AW, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986;314:1600-6.
6. Bacci G, Rocca M, Salone M, et al. High grade osteosarcoma of the extremities with lung metastases at presentation: treatment with neoadjuvant chemotherapy and simultaneous resection of primary and metastatic lesions. *J Surg Oncol* 2008;98:415-20.
7. Serra M, Pasello M, Manara MC, et al. May P-glycoprotein status be used to stratify high-grade osteosarcoma patients? Results from the Italian/Scandinavian Sarcoma Group I treatment protocol. *Int J Oncol* 2006;29(6):1459-68.
8. Goorin AM, Schwartztruber DJ, Devidas M, et al. Pre-surgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 2003;21:1574-80.
9. Whelan JS, Davis LE. Osteosarcoma, Chondrosarcoma, and Chordoma. *J Clin Oncol* 2018;6(2):188-94.
10. Denecke T, Hundsdörfer P, Misch D, et al. Assessment of histological response of paediatric bone sarcomas using FDG PET in comparison to morphological volume measurement and standardized MRI parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(10):1842-53.
11. Marina NM, Smeland S, Bielack SS, et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1396-408.
12. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival-a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26:633-8.
13. Gentet JC, Brunat-Mentigny M, Demaille MC, et al. Ifosfamide and etoposide in childhood osteosarcoma. A phase II study of the French Society of Paediatric Oncology. *Eur J Cancer* 1997;33:232-7.
14. Navid F, Willert JR, McCarville MB, et al. Combination of gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. *Cancer* 2008;113:419-25.
15. Saylor RL III, Stine KC, Sullivan J, et al. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol* 2001;19:3463-9.
16. Martín-Broto J, Redondo A, Valverde C, et al. Gemcitabine plus sirolimus for relapsed and progressing osteosarcoma patients after standard chemotherapy: a multicenter, single-arm phase II trial of Spanish Group for Research on Sarcoma (GEIS). *Ann Oncol* 2017;28(12):2994-9.
17. Grignani G, Palmerini E, Dileo P, et al. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study. *Ann Oncol* 2012;23:508-16.
18. Rodríguez-Galindo C, Spunt SL, Pappo AS. Treatment of Ewing sarcoma family of tumors: current status and outlook for the future. *Med Pediatr Oncol* 2003;40:276-287.
19. Womer RB, West DC, Krailo MD, et al. 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.
20. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. 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.
21. Womer RB, West DC, Krailo MD, et al. 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.
22. Juergens C, Weston C, Lewis I, et al. 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(1):22-9.
23. Kolb EA, Kushner BH, Gorlick R, et al. Long-term event-free survival after intensive chemotherapy for Ewing's family of tumors in children and young adults. *J Clin Oncol* 2003;21(18):3423-30.
24. Mora J, de Torres C, Parareda A, et al. Treatment of Ewing sarcoma family of tumors with a modified P6 protocol in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(1):69-75. DOI: 10.1002/pbc.22813.
25. Denecke T, Hundsdörfer P, Misch D, et al. Assessment of histological response of paediatric bone sarcomas using FDG PET in comparison to morphological volume measurement and standardized MRI parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(10):1842-53.
26. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and ECESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(1):168-77.
27. Whelan J, Le Deley MC, Dirksen U, et al. Efficacy of busulfan-melphalan high dose chemotherapy consolidation (BuMel) in localized high-risk Ewing sarcoma (ES): Results of EURO-EWING 99-R2 randomized trial (EE99R2Loc). *J Clin Oncol* 2016;(Suppl. 15): A11000.
28. Dirksen U, Le Deley MC, Brennan B, et al. Efficacy of busulfan-melphalan high dose chemotherapy consolidation (BuMel) compared to conventional chemotherapy combined with lung irradiation in ewing sarcoma (ES) with primary lung metastases: Results of EURO-EWING 99-R2p2ml randomized trial (EE99R-2pul). *J Clin Oncol* 2016;8 (Suppl. 15):A 11001.
29. Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, et al. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(6):795-800.
30. Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE, et al. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(2):132-9.

31. Ferrari S, del Prever AB, Palmerini E, et al. Response to high-dose ifosfamide in patients with advanced/recurrent Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009.
32. McTiernan A, Driver D, Michelagnoli MP, et al. High dose chemotherapy with bone marrow or peripheral stem cell rescue is an effective treatment option for patients with relapsed or progressive Ewing's sarcoma family of tumours. *Ann Oncol* 2006;17 (8):1301-5.
33. Pappo AS, Patel SR, Crowley J, et al. R1507, a monoclonal antibody to the insulin-like growth factor 1 receptor, in patients with recurrent or refractory Ewing sarcoma family of tumors: results of a phase II Sarcoma Alliance for Research through Collaboration study. *J Clin Oncol* 2011;29(34):4541.
34. Van Oosterwijk JG, Herpers B, Meijer D, et al. Restoration of chemosensitivity for doxorubicin and cisplatin in chondrosarcoma in vitro: BCL-2 family members cause chemoresistance. *Ann Oncol* 2012;23(6):1617-26.
35. Grimer RJ, Gosheger G, Taminiu A, et al. Dedifferentiated chondrosarcoma: prognostic factors and outcome from a European group. *Eur J Cancer* 2007;43:2060-5.
36. DeLaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX, et al. Long-term results of phase II study of high dose photon/proton radiotherapy in the management of spine chordomas, chondrosarcomas, and other sarcomas. *J Surg Oncol* 2014;110:115-22.
37. Frezza AM, Cesari M, Baumhoer D, et al. Mesenchymal chondrosarcoma: prognostic factors and outcome in 113 patients. A European Musculoskeletal Oncology Society study. *Eur J Cancer* 2015;51:374-81.
38. Mitchell AD, Ayoub K, Mangham DC, et al. Experience in the treatment of dedifferentiated chondrosarcoma. *J Bone Jt Surg Br* 2000;82:55-61.
39. Fox E, Patel S, Wathen JK, et al. Phase II study of sequential gemcitabine followed by docetaxel for recurrent Ewing sarcoma, osteosarcoma, or unresectable or locally recurrent chondrosarcoma: results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration Study 003. *Oncologist* 2012;17:321. DOI:10.1634/theoncologist.2010-0265
40. Bernstein-Molho R, Kollender Y, Issakov J, et al. Clinical activity of mTOR inhibition in combination with cyclophosphamide in the treatment of recurrent unresectable chondrosarcomas. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;70:855-60.
41. Tawbi HA, Burgess M, Bolejack V, et al. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncol* 2017;18(11):1493-1501.
42. Stacchiotti S, Casali PG, Lo Vullo S, et al. Chordoma of the mobile spine and sacrum: a retrospective analysis of a series of patients surgically treated at two referral centers. *Ann Surg Oncol* 2010;17:211-9.
43. Sahgal A, Chan MW, Atenafu EG, et al. Image-guided, intensity-modulated radiation therapy (IG-IMRT) for skull base chordoma and chondrosarcoma: preliminary outcomes. *Neuro Oncol* 2015;17:889-94.
44. Delaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX, et al. Phase II study of high-dose photon/proton radiotherapy in the management of spine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74:732-9.
45. Stacchiotti S, Longhi A, Ferraresi V, et al. A phase II study on imatinib in advanced chordoma. *J Clin Oncol* 2012;30:914-20.
46. Stacchiotti S, Marrari A, Tamborini E, et al. Response to imatinib plus sirolimus in advanced chordoma. *Ann Oncol* 2009;20(11):1886.
47. Bompas E, Le Cesne A, Tresch-Bruneel E, et al. Sorafenib in patients with locally advanced and metastatic chordomas: a phase II trial of the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Ann Oncol* 2015;26:2168-73.
48. Stacchiotti S, Tamborini E, Lo Vullo S, et al. Phase II study on lapatinib in advanced EGFR-positive chordoma. *Ann Oncol* 2013;24:1931-6.
49. George S, Merriam P, Maki RG, et al. Multicenter Phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. *J Clin Oncol* 2009;27:3154-60.
50. Singhal N, Kotasek D, Parnis FX. Response to erlotinib in a patient with treatment refractory chordoma. *Anticancer Drugs* 2009;20(10):953.
51. Shi W, Indelicato DJ, Reith J, et al. Radiotherapy in the management of giant cell tumor of bone. *Am J Clin Oncol* 2013;36(5):505-8.
52. Chawla S, Henshaw R, Seeger L, et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallelgroup, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14(9):901-8.

Abordaje terapéutico en los sarcomas retroperitoneales

R. ÁLVAREZ¹, A. CALLES¹, G. GARCÍA¹, C. AGRA²

Servicios de ¹Oncología Médica y ²Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

RESUMEN

El 15% de los SPB se asientan en el retroperitoneo, que constituye la segunda localización más frecuente, después de las extremidades. Los sarcomas retroperitoneales (SR) presentan peor pronóstico que el resto de localizaciones porque alcanzan un gran tamaño sin ocasionar síntomas, y esto, asociado a la complejidad anatómica del retroperitoneo, dificulta la cirugía. La resección en bloque del tumor, incluidas las estructuras vecinas, es el único tratamiento curativo. El tratamiento complementario con radioterapia no constituye un estándar, aunque podría ser una opción en pacientes seleccionados con áreas de riesgo de recurrencia bien definidas. La quimioterapia adyuvante/neoadyuvante no debe emplearse rutinariamente debido a la falta de evidencia de beneficio. En los SR son frecuentes las recaídas locales que implican múltiples cirugías a lo largo de la enfermedad. Por todo esto, es imprescindible que los SR se traten en centros con experiencia que dispongan de equipos multidisciplinares, ya que se traduce en una mejor supervivencia.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma retroperitoneal. Retroperitoneo. Cirugía. Quimioterapia. Radioterapia.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de partes blandas (SPB) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias de origen mesenquimal, con la excepción de los tumores de la vaina del nervio periférico de origen ectodérmico, que representan un 0,7% de todos los cánceres, con una incidencia de unos 3-4 casos por cada 100.000 habitantes/año (1-3). Los sarcomas retroperitoneales (SR) constituyen aproximadamente el 15% de todos los SPB. En la actualidad, la población en

ABSTRACT

Up to 15% of the soft tissue sarcomas (STS) arise in the retroperitoneum, comprising the second most frequent location of STS after the extremities. Retroperitoneal sarcomas (RS) have worse prognosis than the rest of the locations of STS. The retroperitoneum offers some conditions that allow sarcomas to grow to a large size without causing symptoms. Together with the anatomical complexity of the retroperitoneum, RS makes surgery of high complexity. En bloc resection of the tumor, including nearby structures, is the only curative treatment. There is no level I evidence for the use of radiotherapy in RS, either preoperative or postoperative, although radiation therapy could be an option in selected patients with well-defined areas at risk of recurrence. Adjuvant or neoadjuvant chemotherapy should not be used routinely due to the lack of evidence of survival benefit. In RS, local relapses are frequent and usually demands from multiple surgeries throughout the disease. For all the mentioned above, it is recommended that RS are managed by a multidisciplinary team at a high-volume center focused on the care of patients with sarcoma, as this ultimately translate in better survival outcomes for patients.

KEY WORDS: Retroperitoneal sarcoma. Retroperitoneum. Surgery. Chemotherapy. Radiotherapy.

España es aproximadamente de 47 millones de habitantes, por lo que se diagnostican al año aproximadamente 1.645 casos nuevos de SPB, de los que 246 estarían localizados en el retroperitoneo. Se trata, por tanto, de una patología muy infrecuente, con alta heterogeneidad en cuanto a su comportamiento biológico (el 50% son tumores de alto grado) e histología (los subtipos más frecuentes son el liposarcoma [40%] y el leiomiomasarcoma [30%]), y sin recomendaciones sólidas en su manejo por la dificultad de adquirir información basada en la evidencia (1-3). Se dis-

pone principalmente de datos basados en estudios retrospectivos de los diferentes tipos de cirugía, asociados o no a radioterapia (RT) en SR resecables. La supervivencia global en los SR es del 50% al 60%, significativamente peor que los que se localizan en las extremidades. Esto se debe no tanto al desarrollo de metástasis, que ocurre en aproximadamente el 10-15% de los casos, sino a la recaída local. En cifras globales, las tasas de recurrencia local para SR resecables varían ampliamente entre las series con un rango del 20% al 90%, y se estima que un 40% de los pacientes que se mantienen libres de enfermedad a 5 años desarrollarán una recurrencia en 10 años (1-5).

CLÍNICA

Los SPB de esta localización no suelen dar sintomatología hasta fases avanzadas de la enfermedad, una vez que han alcanzado un gran tamaño (media de 15 cm de diámetro al diagnóstico). Los síntomas habitualmente se relacionan con la compresión de estructuras vecinas (3). El dolor es el síntoma más frecuente y se produce por compresión de estructuras neurovasculares. Otros síntomas habituales son la distensión abdominal, alteraciones en el ritmo intestinal, sintomatología urológica, etc.

Es excepcional que aparezca clínica en relación con la existencia de enfermedad metastásica, ya que solo el 10% de los SR debutan de forma diseminada. Tampoco son frecuentes los síndromes paraneoplásicos, aunque

han sido descritos algunos típicos, como es el caso del 4% de los tumores fibrosos solitarios y la hipoglucemia en relación a la producción de IGF-II (*insulin-like growth factor II*, síndrome de Doege-Potter).

DIAGNÓSTICO

La realización de la tomografía computarizada (TC) toraco-abdomino-pélvica con contraste resulta crucial para determinar el estadio de la enfermedad, estudiar la existencia de enfermedad a distancia y valorar la afectación de estructuras vecinas. También esta técnica es indispensable para la realización de la biopsia dirigida y para la planificación de la cirugía (además de valorar la relación anatómica del tumor con órganos vecinos, nos permite diferenciar el componente de liposarcoma diferenciado [LPSBD] frente al desdiferenciado [LPSDF]). Además, las diferentes histologías tienen comportamientos radiológicos característicos que el TC es capaz de diferenciar (el estroma mixoide, la necrosis) (1-7) (Tabla I).

La resonancia magnética (RM) es una opción especialmente útil en tumores pélvicos, en los que tiene una mayor capacidad que el TC para valorar afectación de estructuras vecinas. También es superior al TC en el estudio de la invasión vascular y raquídea.

El valor del PET-TC en los SR no está definido, aunque podría tener un papel en la evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante y en la discriminación de las recaídas.

TABLA I
IMAGEN RADIOLÓGICA DE LOS SUBTIPOS HISTOLÓGICOS MÁS FRECUENTES EN SR

<i>Diagnóstico</i>	<i>Imagen TC</i>	<i>Imagen RM</i>
Lipoma atípico (LPSBD)	<ul style="list-style-type: none"> – Lesión hipodensa – Similar al lipoma con septos más gruesos e irregulares que realzan con el contraste 	Alta señal T1. Intermedia T2
LPSDF	<ul style="list-style-type: none"> – Heterogéneos: componente graso y sólido con pérdida de definición entre ambos – 30% calcificación (desdiferenciación) 	Intensidad y realce parte sólida variable
LPS mixoide (LPSM)	<ul style="list-style-type: none"> – Hipodensidad heterogénea con valores de atenuación menores que el músculo 	<ul style="list-style-type: none"> – Baja señal T1. Alta T2 – Áreas lineales o amorfas de alta intensidad T1 e intermedia T2 (grasa) – Realce lento progresivo y reticular con contraste (diferencia con quiste)
LPS pleomórfico LPSM cs redondas	<ul style="list-style-type: none"> – Heterogéneos con áreas de necrosis. Indistinguibles de otros tumores sólidos. – Pequeños focos de grasa en el 25% de los casos 	
Leiomioma	<ul style="list-style-type: none"> – Grandes áreas de necrosis y degeneración quística. Calcificación rara – Tumores pequeños: sólidos y homogéneos – Tumores grandes: necrosis y hemorragia 	<ul style="list-style-type: none"> – Intermedia-baja señal T1 – Intermedia-alta T2 – Lesiones hemorrágicas señal mixta
S. Pleomórfico indiferenciado	<ul style="list-style-type: none"> – Imagen inespecífica. Tumores grandes infiltrantes y con realce heterogéneo. – Grandes áreas de necrosis y hemorragia e invasión órganos adyacentes 	

Los hallazgos radiológicos, además de establecer las relaciones anatómicas del tumor con órganos vecinos, nos permiten determinar la existencia o no de criterios de irreseccabilidad (afectación vascular proximal de los vasos mesentéricos, invasión extensa de grandes vasos, invasión medular, sarcomatosis, metástasis a distancia, etc.).

En la actualidad, se considera indispensable en el diagnóstico y abordaje de los SR la realización de una biopsia con aguja gruesa (BAG) guiada por imagen (14-16 Gy) (1,4,6). Esta técnica diagnóstica nos permite realizar el diagnóstico diferencial de tumores benignos (schwannoma, angiomiolipoma), identificar la patología tumoral sensible a la quimioterapia (Sarcoma de Ewing, linfoma), diagnosticar tumores en los que está indicada la terapia neoadyuvante (tumores de células germinales, GIST) y diagnosticar la enfermedad metastásica retroperitoneal. El creciente uso de tratamientos neoadyuvantes en este subgrupo de sarcomas hace que sea crucial obtener un diagnóstico histológico antes de iniciar el tratamiento. Disponer de la histología de forma preoperatoria también puede influir en el enfoque quirúrgico o radicalidad cuando se trate de un tumor benigno. Muchos de estos tumores benignos retroperitoneales (schwannomas, angiomiolipomas renales, tumores desmoides...), que a menudo se descubren como hallazgos radiológicos incidentales, pueden ser manejados con vigilancia radiológica. Por otra parte, el abordaje quirúrgico puede ser mucho más conservador cuando se trata de una lesión benigna conocida en comparación con el enfoque radical, que implica la resección de órganos adyacentes, necesario en un sarcoma retroperitoneal. La BAG debe realizarse vía retroperitoneal con un abordaje posterior para evitar el riesgo de diseminación, y únicamente se realizará una biopsia transperitoneal en aquellos tumores que sean inaccesibles por otra vía (7-9). Es importante señalar que se desaconseja la realización de biopsias por incisión quirúrgica abierta o laparoscópica, ya que requieren una operación innecesaria y pueden producir diseminación tumoral intraperitoneal. Es necesaria la coordinación y colaboración con el equipo quirúrgico para diseñar la vía de abordaje de la BAG para no comprometer la cirugía posterior (7,9).

Además, antes de planificar la cirugía deberemos realizar una valoración funcional del riñón contralateral mediante TAC con contraste o renograma.

CLASIFICACIÓN

Aunque potencialmente en esta localización podría asentarse cualquier subtipo histológico, la mayoría de los SR corresponden a LPS y LMS. Otros tipos que pueden localizarse son el rhabdiosarcoma pleomórfico, tumor maligno de la vaina del nervio periférico, tumor fibroso solitario, etc. Aproximadamente el 50% de los SR son de alto grado, aunque es variable en función de la histología.

Así, la mayoría de los LPS retroperitoneales son de grado bajo o intermedio (3,8).

El LPSBD, también denominado lipoma atípico, es un tumor indolente con agresividad locoregional, que muestra diferenciación lipogénica y amplificación del gen MDM2 (12q13-15). Aparece en un 25% de los casos en retroperitoneo, suele presentar una primera etapa de crecimiento lento y progresivo a lo largo de años y prácticamente carece de potencial metastásico. Debido a esto, el pronóstico tras la cirugía es mejor que en otros histotipos (recidiva local [RL] a 5 años del 18-47%). El riesgo de RL persiste a lo largo del tiempo, incluso años después de la resección quirúrgica. Esta historia natural hace que, con frecuencia, los pacientes sean sometidos a múltiples cirugías en un intento de controlar mejor la enfermedad. En un 20% de los casos *de novo* y en un 40% de las recurrencias aparecen áreas de diferenciación no lipomatosa de mayor grado histológico (LPSDF) que conllevan la capacidad de desarrollar metástasis (3,8).

El LPSDD se localiza en un 75% de los casos en el retroperitoneo. En la mayoría de los casos también existe amplificación de MDM2 y CDK4 y se caracteriza por un patrón bifásico con áreas de tumor lipomatoso atípico y otras de sarcoma lipogénico de alto grado. El componente de alto grado puede parecerse al pleomórfico indiferenciado, aunque existen otras líneas de diferenciación heteróloga (osteosarcoma, LMS, etc.), sin que este aspecto afecte fundamentalmente al pronóstico. No ocurre así en los LPSDD y diferenciación rhabdomioblástica, en los que sí que parece asociarse con un peor pronóstico. Este subtipo se caracteriza por un alto riesgo de RL (40-100%) y un mayor riesgo de desarrollo de metástasis a distancia en comparación con el LPSBD (20-30%) (3,8).

El LPS mixoide aparece muy rara vez en el retroperitoneo, donde es más habitual que se encuentre como metástasis de otro origen. El LPS mixoide de alto grado presenta un componente de células redondas superior al 5% y necrosis y se asocia con un peor pronóstico. A nivel molecular presenta translocaciones típicas: FUS-CHOP y EWS-CHOP. Dada su rareza en retroperitoneo es importante descartar que el origen retroperitoneal sea metastásico y realizar técnicas de biología molecular (FISH FUS-CHOP o EWS CHOP y MDM2) para descartar un área de diferenciación mixoide en el seno de un LPSDD (Fig. 1).

El LPS pleomórfico constituye el 5% de todos los LPS, y en raras ocasiones se asienta en el retroperitoneo.

El LMS es un sarcoma con diferenciación muscular lisa cuya localización más frecuente es el retroperitoneo, incluyendo la pelvis. El pronóstico del LMS en esta localización es fatal, ya que alcanza un gran tamaño y tiene una alta tasa de desarrollo de metástasis a 5 años de > 50%. No es rara la presencia de afectación pulmonar al diagnóstico o poco tiempo después de este. La RL sin afectación a distancia es rara (3,8).

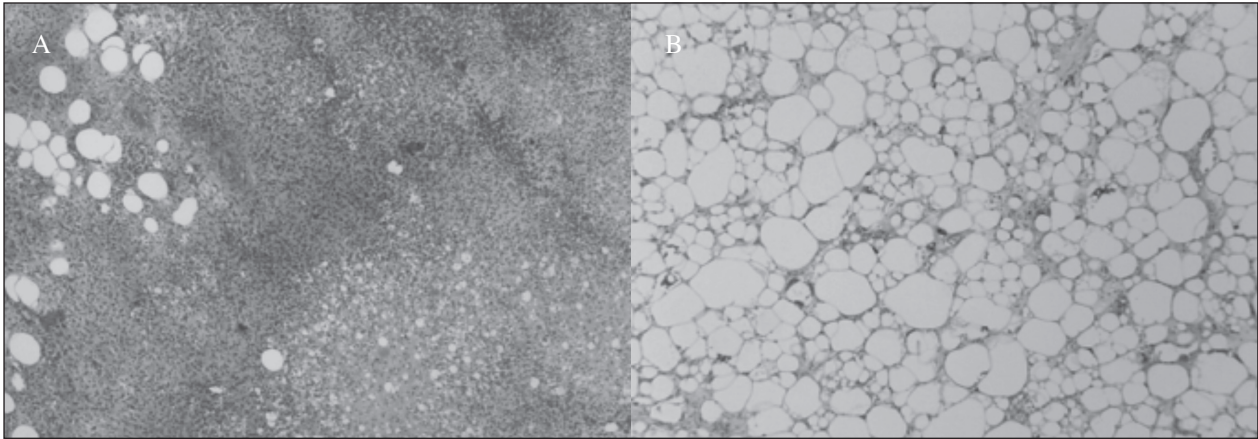


Fig. 1. Liposarcoma (A). HE 20x. LPS mixoide. Tumor lipomatoso con áreas mixoides y abundantes vasos curvilíneos (B). HE 20x. LPSBD. Tumor adiposo con variabilidad celular y núcleos pleomórficos y lipoblastos.

El tumor fibroso solitario (TFS) clásico es un tumor de bajo grado que generalmente se cura después de la cirugía, pero una minoría de tumores (aproximadamente el 10%) demuestra un comportamiento más agresivo (8).

Los sarcomas pleomórficos retroperitoneales se consideran la ruta final común de distintos tumores que experimentan una evolución progresiva hacia la dediferenciación. Muchos de estos se diagnostican actualmente como LPSDD gracias al avance en los métodos de caracterización fenotípica y molecular, como la positividad para MDM2 (3,8) (Tabla II).

PRONÓSTICO

Además del subtipo histológico (como se ha descrito previamente), el tamaño, el grado histológico, el estado de los márgenes, la multifocalidad y la integridad de la resección quirúrgica del tumor se relacionan con el riesgo de RL (10-12).

Los SR se han clasificado clásicamente mediante el sistema TNM utilizado en el resto de SPB. Actualmente

está en vigor la octava edición del sistema de estadificación AJCC, en la que la clasificación T se ha ampliado en 4 categorías, lo que podría mejorar su capacidad de pronóstico. Sin embargo, en los SR la correlación pronóstica no es tan precisa como en otras localizaciones, ya que podemos encontrarnos con tumores de gran tamaño bien diferenciados con supervivencias muy prolongadas que no se correlacionan con las esperadas por el TNM (3,8).

Con el objetivo de mejorar esta previsión pronóstica, se desarrolló una clasificación alternativa por el Memorial Sloan Cancer Kettering Center que se basa en estos factores pronósticos (grado y tipo de resección quirúrgica), además de en la presencia de metástasis a distancia. Aunque es más precisa, su incorporación a la práctica clínica no ha sido generalizada (3,8) (Tabla III).

En este contexto, herramientas como los nomogramas son útiles en la predicción pronóstica. Existen cuatro nomogramas fundamentales en los que se observa variabilidad en la predicción, quizás debido a una mejor comprensión de esta localización y a la variación de estrategias quirúrgicas en los diferentes intervalos de tiempo reflejados en los estudios individuales analizados (13-17).

TABLA II

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS SR

Liposarcomas
– Tumor lipomatoso atípico
– LPS dediferenciado
– LPS mixoide
– LPS pleomórfico
Leiomioma
Sarcoma pleomórfico indiferenciado
Otros: rhabdomioma pleomórfico, TMVNP, TFS, etc.

TABLA III

CLASIFICACIÓN DE LOS SR DUTCH/MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER

<i>Clasificación de los sarcomas retroperitoneales</i>	
Etapas I	Bajo grado, resección completa, sin metástasis
Etapas II	Alto grado, resección completa, sin metástasis
Etapas III	Cualquier grado, resección incompleta, sin metástasis
Etapas IV	Cualquier grado, cualquier resección, metástasis a distancia

Los 4 nomogramas toman en consideración la histología tumoral como una covariable, pero, aunque los nomogramas de Gronchi *et al.* y Tan *et al.* usan 7 categorías (14,15), el modelo de Anaya *et al.* adopta una clasificación de 3 categorías más limitada (LPSBD frente a LPSDD frente a otros) (17). El grado tumoral, un factor pronóstico bien establecido en pacientes con SR, se considera solo en el nomograma por Gronchi *et al.* (14), mientras que el nomograma de Tan *et al.* (15) distingue LMS y LPS de “grado bajo” y “alto grado”. El tamaño tumoral (considerado en todos los estudios), se modela como una variable continua en los nomogramas de Ardoino *et al.* y Gronchi *et al.* (14,16). En estos se describe cómo el aumento del tamaño se asocia a peor pronóstico, pero esta tendencia se invierte en los tumores de > 30 centímetros. Esto se explicaría porque para que los tumores más grandes (típicamente LPSBD) persistan y alcancen ese tamaño, tendrían que tener un comportamiento biológico más indolente. En los 4 nomogramas específicos de SR, el grado tumoral y el subtipo histológico parecen ser los predictores más importantes de pronóstico (13). En cuanto a qué nomograma considerar en un SR primario, hasta la fecha solo el nomograma de Gronchi *et al.* (14) ha sido validado externamente en 3 series independientes y ha sido respaldado por la 8.ª edición del sistema de estadificación AJCC para SR. Mediante este nomograma somos capaces de predecir la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE). El nomograma de Anaya *et al.* (17) es útil para pacientes con SR recurrente y el nomograma de Tan *et al.* (15) es capaz de predecir específicamente el riesgo de metástasis y RL hasta 10 años después de la cirugía.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA RESECABLE

Al tratarse de una patología infrecuente, heterogénea y de difícil manejo, se recomienda que los pacientes sean remitidos a centros de referencia, en los que cada caso debe de ser valorado por un comité multidisciplinar que establezca el plan terapéutico más adecuado (1-6). Esto es importante, ya que la mejor oportunidad de curación se obtiene con la primera cirugía tras el debut de la enfermedad y son excepcionales los casos curados tras una cirugía de recidiva. El diagnóstico de los SR es habitualmente tardío, la tumoración alcanza un gran tamaño y en ocasiones afecta a las estructuras vecinas. La cirugía de resección en bloque es de una alta complejidad y en muchos casos requiere de la experiencia del equipo quirúrgico multidisciplinar (cirujanos generales, torácicos, vasculares, ortopédicos...) en la resección de vasos y colocación de prótesis vasculares, etc. Una de las consecuencias claras de operar una masa de partes blandas sin una sospecha clínica de SPB o de forma inadecuada es la contaminación del lecho tumoral y la resección con bordes quirúrgicos infiltrados.

CIRUGÍA

La cirugía deberá ser compartimental “en bloque” e incluir estructuras vecinas no afectas con el objetivo de obtener márgenes negativos (cirugía R0). Este es el único tratamiento potencialmente curativo, similar para los diferentes tipos histológicos, pero dada su agresividad no está exento de una importante morbimortalidad, con tasas de complicaciones mayores (en torno al 30%) y mortalidad en primera cirugía de aproximadamente el 5%, incluso mayor en cirugías sucesivas (18,19).

La presencia de bordes quirúrgicos negativos es el primer factor pronóstico en SR, pues al contrario de lo que ocurre en SPB de extremidades, la mayoría de los pacientes con SR fallecen por recurrencia local en ausencia de metástasis a distancia. Por lo tanto, el control local implica un valor pronóstico fundamental (18-20). El gran volumen tumoral que alcanzan habitualmente estos procesos en fase asintomática limita de inicio la resección quirúrgica y, por tanto, el control local y la supervivencia. Criterios habituales de irreseccabilidad son la afectación vascular extensa (compromiso de los vasos mesentéricos en su raíz, aorta, vena cava y/o vasos ilíacos), la infiltración ósea y/o afectación de la médula espinal, la sarcomatosis peritoneal, las metástasis a distancia o la imposibilidad de mantener una función renal correcta tras la resección del riñón afecto, entre otros (21). En ausencia de estos criterios, el tratamiento estándar actual es la resección completa. Siguiendo estas consideraciones, en centros de referencia se consiguen cirugías óptimas (R0, R1) en el 80%-97% de los casos (18,22).

RADIOTERAPIA (RT)

Los SR presentan una gran complejidad anatómica que, en muchas ocasiones, hace que el tratamiento quirúrgico óptimo no sea posible (12-58% de pacientes con bordes microscópicos afectados en series recientes). El tratamiento con RT complementaria podría mejorar la tasa de control local en estos tumores (23).

Existen pocos ensayos clínicos que evalúen el papel de la RT en el tratamiento de los SR. A pesar de esto, existen numerosos estudios retrospectivos que describen un aumento del control local con la administración de RT y otros recientemente publicados en los que, además, se objetivó un aumento de la supervivencia global tanto con RT adyuvante (24) como con RT externa en combinación con RT intraoperatoria (RIO) (25).

Aunque el uso de RT posoperatoria permite la selección de pacientes de mayor riesgo de recurrencia según el margen alcanzado con la cirugía, hay numerosas razones por las que el tratamiento preoperatorio parece preferible.

Las ventajas del empleo de la RT preoperatoria incluyen un menor riesgo de lesiones radioinducidas sobre

tejidos normales, especialmente el intestino delgado, que estará desplazado por el propio tumor, que actúa alejándolos del campo de irradiación. Por otro lado, la mejor oxigenación del lecho tumoral preoperatorio es un conocido factor de mayor sensibilidad de los tumores al daño producido por las radiaciones ionizantes. Además, el campo de irradiación puede definirse con mayor precisión preoperatoriamente debido, precisamente, a la presencia del tumor.

Otro beneficio adicional, apuntado por Gronchi *et al.* (26), sería que la pseudocápsula tumoral puede endurecerse con el tratamiento radioterápico, y este efecto puede facilitar la disección quirúrgica y disminuir el riesgo de diseminación local (por ejemplo, diseminación peritoneal). Finalmente, el tumor puede presentar una respuesta objetiva, facilitando de esta forma la cirugía.

Con la utilización de nuevas técnicas de RT, como la RT de intensidad modulada (IMRT), así como la RT con haz de protones, podríamos disminuir las principales complicaciones de la RT adyuvante (27).

En cuanto a la RIO, puede tener especial utilidad en pacientes con alto riesgo de recaída en los que la dosis necesaria de RT externa excedería la dosis tolerada por los tejidos sanos, pero su uso en el momento actual es controvertido y debemos tener especial precaución con la aparición de lesiones radioinducidas tras su uso, especialmente de neuropatía periférica (28). En un ensayo se evaluó la adición de RIO a la RT externa con mejor tasa de control locorregional en el grupo de RIO sin beneficios en la supervivencia (29).

A pesar de que existen trabajos que describen la eficacia de la RT complementaria, su naturaleza retrospectiva hace que en la actualidad este tratamiento no pueda considerarse estándar (24). Por los motivos descritos previamente, cuando decidamos realizarlo, la administración preoperatoria es de elección sobre la RT posoperatoria (1,2,6). Estamos a la espera de los resultados del estudio STRASS, estudio fase III, aleatorizado y multicéntrico, que estudia el papel de la radioterapia preoperatoria en el tratamiento de los SR localizados (30). Hasta entonces, valoraremos la administración de RT de forma individualizada en función de las características del tumor, del riesgo de recidiva y del tipo de paciente.

QUIMIOTERAPIA (QMT)

El papel de la quimioterapia en el tratamiento de los sarcomas retroperitoneales resecables aún no está establecido y no se recomienda fuera de ensayos clínicos (1-4,6).

En cuanto a la QMT neoadyuvante, la experiencia actual sugiere que es un tratamiento seguro y capaz de inducir respuestas que, en ocasiones, pueden facilitar la cirugía o, más rara vez, posibilitar la cirugía de tumores inoperables (31). En el momento actual existen serias

dudas sobre la indicación de la QMT neoadyuvante, pues no existen estudios que la evalúen y comparen con pacientes que van directamente a cirugía (32,33). También se desconocen los esquemas de tratamiento óptimos, que deberán ser seleccionados atendiendo a las diferentes histologías.

Con respecto a la QMT adyuvante, se desconoce el beneficio de la combinación de Adriamicina e Ifosfamida a altas dosis. El metaanálisis que mostró beneficios en la supervivencia con estos dos agentes infrarrepresentaba o excluía a pacientes con SR. Por otro lado, es bien conocido que la biología e histología de los SR difiere sustancialmente del resto de SPB, con lo que no pueden extrapolarse estos resultados obtenidos a partir de pacientes con SPB (34,35).

Por ello, en el momento actual, la QMT adyuvante no debe emplearse de manera sistemática. Sin embargo, existen herramientas, como los nomogramas, que predicen el riesgo de recidiva en función de la histología, del tamaño, del grado, etc., que pueden ayudarnos a seleccionar la indicación de quimioterapia adyuvante en cada caso y siempre de manera individualizada (13-17).

TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA LOCAL

Una vez que se produce la recaída, el ritmo de crecimiento por mes (medido en centímetros) constituye uno de los principales factores pronósticos. Algunos estudios no recomiendan realizar un rescate quirúrgico si el crecimiento es mayor de 0,9 cm/mes, ya que el riesgo de recaída precoz es muy alto (36).

Sin embargo, en aquellos tumores con un intervalo libre de enfermedad razonable (en torno a los 12 meses), particularmente en enfermedad de bajo grado o que tuvieron una buena respuesta al tratamiento sistémico, la cirugía de la recurrencia local puede ser una opción de tratamiento razonable y debe ser considerada (37,38).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA

TRATAMIENTO ENFERMEDAD LOCALIZADA IRRESECABLE

Las estrategias de manejo de la enfermedad irreseccable son la cirugía *debulking*, la radioterapia o la quimioterapia paliativa cuando las previas no están indicadas. Solo en aquellos casos muy respondedores a estas dos últimas, este planteamiento deriva en una neoadyuvancia *de facto* al abrirse una posibilidad de resección en un escenario previo adverso para este planteamiento (1-3).

Shibata *et al.* y otros autores han estudiado el papel de la resección incompleta en SR y consideran que el *debulking* tumoral puede ser beneficioso en pacientes seleccionados con enfermedad irreseccable primaria, en especial en lesiones sintomáticas de bajo grado (39).

TRATAMIENTO ENFERMEDAD METASTÁSICA

En los tumores definitivamente irresecables y en los metastásicos, el tratamiento quimioterápico se plantea con carácter paliativo. En la mayoría de los pacientes no se ha demostrado beneficio en la supervivencia con el uso de tratamiento sistémico. La actitud expectante es una opción válida para tumores de lenta evolución (histologías de bajo grado, tumores pequeños, pacientes asintomáticos o paucisintomáticos, ancianos, etc.).

El tratamiento sistémico es similar al realizado en los SPB metastásicos de otras localizaciones y la selección del régimen va a depender de una serie de factores como la histología, el estado del paciente y el uso de quimioterapia previa (1-5,40). Existen diferencias en actividad de la quimioterapia en función de la histología. Así, por ejemplo, los liposarcomas mixoides son variedades con alta quimiosensibilidad y alta tasa de respuestas a la Adriamicina. Por el contrario, los liposarcomas de bajo grado o los liposarcomas desdiferenciados son tumores caracterizados por su quimiorresistencia, y los leiomiomas muestran patrón de respuesta intermedio.

De forma generalizada debemos considerar a la Doxorubicina como el tratamiento estándar de primera línea, con una tasa de respuestas objetivas de en torno al 25% (1-3). Recientemente se ha aprobado en primera línea el tratamiento combinado de Doxorubicina y Olaratumab tras publicarse los resultados de un estudio fase II aleatorizado que muestra un beneficio de la SG frente a la Doxorubicina en monoterapia (41).

No existen opciones de tratamiento estándar tras progresión a Adriamicina o una secuencia de tratamiento óptima. Una excepción sería el caso del liposarcoma mixoide, que presenta una alta sensibilidad con alta tasa de respuestas a la trabectedina. En el resto de las histologías existen varias opciones de tratamiento, como son la trabectedina, las combinaciones de Gemcitabina con Dacarbazina o Docetaxel, el Pazopanib en histología diferente a liposarcoma y la Eribulina en liposarcomas (1-3,40).

SEGUIMIENTO

Los pacientes intervenidos de SR tienen un alto riesgo de recidiva y se recomienda realizar una valoración clínica del paciente y una TC que incluya tórax-abdomen-pelvis (TAP) cada 3-6 meses los dos primeros años, posteriormente cada 6 meses hasta completar los cinco años y después del quinto año con una periodicidad anual. Este riesgo persiste en el tiempo incluso transcurridos 15-20 años desde la cirugía, por lo que estos pacientes deben ser valorados indefinidamente mediante la realización de una TC TAP (1-5).

CORRESPONDENCIA:

Rosa Álvarez
Servicio de Oncología Médica
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
C/ Doctor Esquerdo, 46
28007 Madrid
e-mail: rosa.alvarez.al@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- López-Pousa A, Martín Broto J, Martínez Trufero J, et al. SEOM Clinical Guideline of management of soft-tissue sarcoma (2016). *Clin Transl Oncol* 2016;18:1213-20. DOI: 10.1007/s12094-016-1574-1
- García del Muro X, de Álava E, Artigas V, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of patients with soft tissue sarcoma by the Spanish group for research in sarcomas (GEIS). *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;77:133-46. [Published online 2015 Nov 12]. doi: 10.1007/s00280-015-2809-5
- Martín J, Cruz J, Valverde C, et al. En: Martín B. Tratado de Sarcoma de Partes Blandas. Capítulos 15-17. Madrid: Nature Publishing Group Iberoamérica; 2015.
- The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014;25(Suppl. 3):102-12. DOI:10.1093/annonc/mdu25
- Von Mehren M, Lor Randall R, Benjamin RS, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Soft Tissue Sarcoma. Version 1; 2018.
- Bonvalot S, Gronchi A, Hohenberger P, et al. Management of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: A Consensus Approach From the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol* 2015;22:256-63. DOI 10.1245/s10434-014-3965-2
- Miah AB, Hannay J, Benson C, et al. Optimal management of primary retroperitoneal sarcoma: An update. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014;14:565-79.
- Mullen JT, DeLaney TF. Clinical features, evaluation, and treatment of retroperitoneal soft tissue sarcoma; 2018. www.uptodate.com
- Wilkinson MJ, Martin JL, Khan AA, et al. Percutaneous Core Needle Biopsy in Retroperitoneal Sarcomas Does Not Influence Local Recurrence or Overall Survival. *Ann Surg Oncol* 2015;22:853-8. DOI 10.1245/s10434-014-4059-x
- Stoeckle E, Coindre JM, Bonvalot S, et al. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *Cancer* 2001;92:359-68.
- Gronchi A, Casali PG, Fiore M, et al. Retroperitoneal soft tissue sarcomas: patterns of recurrence in 167 patients treated at a single institution. *Cancer* 2004;100(11):2448-55.
- Gronchi A, Strauss DC, Miceli R, et al. Variability in Patterns of Recurrence After Resection of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS). A Report on 1007 Patients From the Multi-institutional Collaborative RPS Working Group. *Ann Surg* 2016;263:1002-9.
- Callegaro D, Miceli R, Mariani L, et al. Soft Tissue Sarcoma Nomograms and Their Incorporation Into Practice. *Cancer* 2017;123(Suppl. 3). DOI 10.1002/cncr.30721
- Gronchi A, Miceli R, Shurell E, et al. Outcome Prediction in Primary Resected Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma: Histology-Specific Overall Survival and Disease-Free Survival Nomograms Built on Major Sarcoma Center Data Sets. *J Clin Oncol* 2013;31:1649-55.
- Tan MC, Brennan MF, Kuk D, et al. Histology-based classification predicts pattern of recurrence and improves risk stratification in primary retroperitoneal sarcoma. *Ann Surg* 2016;263:593-600.
- Ardoino I, Miceli R, Berselli M, et al. Histology-specific nomogram for primary retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Cancer* 2010;116:2429-36.

17. Anaya DA, Lahat G, Wang X, et al. Postoperative nomogram for survival of patients with retroperitoneal sarcoma treated with curative intent. *Ann Oncol* 2010;21:397-402.
18. Gronchi A, Lo Vullo S, Fiore M, et al. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol* 2009;27:24-30.
19. Bonvalot S, Miceli R, Berselli M, et al. Aggressive surgery in retroperitoneal soft tissue sarcoma carried out at high-volume centers is safe and is associated with improved local control. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1507-14.
20. Keung EZ, Hornick JL, Bertagnolli MM, et al. Predictors of outcomes in patients with primary re-troperitoneal dedifferentiated liposarcoma undergoing surgery. *J Am Coll Surg* 2014;218(2):206-17.
21. Bonvalot S, Raut CP, Pollock RE, et al. Technical considerations in surgery for retroperitoneal sarcomas: position paper from E-Surge, a master class in sarcoma surgery, and EORTC- STBSG. *Ann Surg Oncol* 2012;19(9):2981-91.
22. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, et al. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol* 2009;27(1):31-7.
23. Alford S, Choong P, Chander S, et al. Outcome of preoperative radiotherapy and resection of retroperitoneal sarcoma. *ANZ J Surg* 2013;83:336-41.
24. Nussbaum DP, Rushing CN, O Lane W, et al. Preoperative or postoperative radiotherapy versus surgery alone for retroperitoneal sarcoma: a case-control, propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database. *Lancet Oncol* 2016;17:966-75.
25. Kelly KJ, Yoon SS, Kuk D, et al. Comparison of Perioperative Radiation Therapy and Surgery Versus Surgery Alone in 204 Patients with Primary Retroperitoneal Sarcoma: A Retrospective 2-Institution Study. *Ann Surg* 2015;262:156.
26. Gronchi A, De Paoli A, Dani C, et al. Preoperative chemoradiation therapy for localized retroperitoneal sarcoma: a phase I-II study from the Italian Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2014;50:784-92.
27. Alektiar KM, Hu K, Anderson L, et al. High-dose-rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) for retroperitoneal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:157-63.
28. Gieschen HL, Spiro IJ, Suit HD, et al. Long-term results of intraoperative electron beam radiotherapy for primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:127-31.
29. Sindelar WF, Kinsella TJ, Chen PW, et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized, clinical trial. *Arch Surg* 1993;128:402-10.
30. A phase III randomized study of preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with Retroperitoneal sarcomas (RPS)-STRASS [accessed 26 April 2016]. Available in: <http://www.eortc.be/protocol/details.asp?protocol=62092>
31. Eilber FC, Rosen G, Eckardt J, et al. Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2001;19:3203-9.
32. Almond LM, Gronchi A, Strauss D, et al. Impact of chemotherapy on survival in surgically resected retroperitoneal sarcoma. *EJSO* 2015;41:1386e1392.
33. Almond LM, Gronchi A, Strauss D, et al. Neoadjuvant and adjuvant strategies in retroperitoneal sarcoma. Available on line in: *EJSO* February 9, 2018. In Press Corrected Proof. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.02.001>.
34. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al. A systematic metaanalysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008;113:573-81.
35. Sarcoma Meta-analysis Collaboration (SMAC). Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001419.
36. Park JO, Qin LX, Prete FP, et al. Predicting Outcome by Growth Rate of Locally Recurrent Retroperitoneal Liposarcoma: "The One Centimeter per Month Rule". *Ann Surg* 2009;250(6):977-82.
37. Trans-Atlantic RPS Working Group Management of Recurrent Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: A Consensus Approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3531-40. DOI: 10.1245/s10434-016-5336-7
38. Feig B, Benjamin R. Guidelines for the Treatment of Recurrent Retroperitoneal Sarcoma: Are we Trying to Fit a Square Peg into a Round Hole? *Ann Surg Oncol* 2016;23(11):3440-3. DOI: 10.1245/s10434-016-5344-7
39. Shibata D, Lewis JJ, Leung DH, Brennan MF. Is there a role for incomplete resection in the management of retroperitoneal liposarcomas? *J Am Coll Sug* 2001;193(4):373-9.
40. MacNeil AJ, Van Houdt WJ, Swallow CJ, et al. Management of metastatic retroperitoneal sarcoma: a consensus approach from the Transatlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group (TARPSWG). *Ann Oncol* 2018. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/annonc/mdy052
41. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet* 2016;388(10043):488-97. [Epub 2016 Jun 9]. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30587-6

Papel de la radioterapia en los sarcomas. Radioterapia intraoperatoria

A. ÁLVAREZ GONZÁLEZ, J. SERRANO ANDREU

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

RESUMEN

Los sarcomas de partes blandas (SPB) son tumores poco frecuentes y heterogéneos de los que existe un escaso nivel de evidencia sobre su tratamiento más óptimo. Es indispensable la valoración de cada paciente en centros de referencia dotados de equipos multidisciplinares.

La radioterapia (RT) ha demostrado en estudios aleatorizados un beneficio en el control local (CL), aunque es menos claro su impacto en la supervivencia global (SG). El importante desarrollo tecnológico está obteniendo logros en la optimización dosimétrica, permitiendo escaladas de dosis que pueden mejorar el control local. La radioterapia intraoperatoria (RIO) ofrece la oportunidad de sobreimpresionar áreas de alto riesgo de recurrencia con máxima preservación de tejidos sanos. La correcta asociación de todos los tratamientos disponibles y el desarrollo de ensayos multicéntricos internacionales nos darán la respuesta sobre el mejor tratamiento para cada paciente.

PALABRAS CLAVE: Sarcomas. Radioterapia. Intraoperatoria.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de partes blandas (SPB) son un grupo de tumores muy poco frecuente: constituyen un 1% del total de los tumores malignos, formados hoy en día por más de 50 subtipos histológicos reconocidos, lo que ha condicionado que exista una escasa evidencia científica respecto al tratamiento más óptimo.

La radioterapia (RT) es parte imprescindible del tratamiento multidisciplinar de esta patología. Se revisan las evidencias científicas sobre sus indicaciones y avances tecnológicos con técnicas como la radioterapia intraoperatoria (RIO).

ABSTRACT

Soft tissue sarcomas (STS) are uncommon and heterogeneous tumors in which a low level of evidence remains about its most optimal treatment. It is essential the assessment of each patient in reference centers endowed with multidisciplinary teams.

Radiotherapy (RT) has shown a benefit in local control (LC) in randomized studies, although its impact on overall survival (OS) is less clear. The important technological development is reaching a better dosimetric optimization, allowing dose escalations that could improve local control. Intraoperative radiotherapy (IORT) offers the opportunity to overdose areas of high risk of recurrence with maximum preservation of healthy tissues. The correct association of all available therapeutic agents and the development of international multicentre clinical trials will give us the answer about the best treatment for each patient. The correct association of all available treatments and the development of international multicentre trials will give us the answer on the best treatment for each patient.

KEY WORDS: Sarcomas. Radiotherapy. Intraoperative.

PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EN LOS SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

Aunque la cirugía sigue siendo el pilar básico del tratamiento curativo en los SPB, a raíz del estudio aleatorizado de Rosenberg *et al.* (1) de 1982, en el que se objetivó que la cirugía conservadora más radioterapia (50 Gy con sobreimpresión hasta 60-70 Gy) era equivalente en supervivencia global a la amputación, la irradiación adquirió un papel imprescindible en el manejo conservador de los sarcomas de extremidades, disminuyendo de forma drástica las amputaciones.

En los años noventa, dos estudios aleatorizados probaron el beneficio de la radioterapia en el control local. Por una parte, el trabajo de Pisters *et al.*, con braquiterapia (BT), con implantes intersticiales de Iridio-192 (dosis 42-45 Gy en 4-6 días), mejoraba el control local en sarcomas de alto grado de tronco y extremidades (82% frente a 69%, $p = 0,04$), pero sin beneficio en los de bajo grado (2). En la actualidad, la braquiterapia de baja tasa utilizada en este estudio está abandonándose por problemas de suministro del material radiactivo, sustituyéndose por equipos de alta tasa de dosis.

En el segundo estudio de Yang *et al.* (3), llevado a cabo en sarcomas de extremidades, con radioterapia externa posoperatoria (45 Gy con sobreimpresión del lecho tumoral hasta 63 Gy a 1,8 Gy/fracción), se incrementaba el control local tanto en sarcomas de alto como de bajo grado, sin beneficio en la incidencia de metástasis (MTS) ni en la supervivencia global (SG). Los tumores de alto grado recibieron 5 ciclos de quimioterapia (QT) adyuvante concomitante con Adriamicina y Ciclofosfamida.

Las diferencias entre ambos estudios en el control local obtenidas en los sarcomas de bajo grado han sido interpretadas como una posible consecuencia de la técnica de irradiación (braquiterapia contra radioterapia externa).

Datos maduros de ambos estudios con un mayor seguimiento no han demostrado que exista beneficio en la supervivencia global (4,5). Algunos autores indican que esto podría deberse al escaso tamaño muestral y a la heterogeneidad de esta patología, puesto que datos retrospectivos de estudios epidemiológicos con 6.960 pacientes tratados entre 1998 y 2005 sugieren que la radioterapia podría aumentar un 10% la supervivencia global (63% frente a 73%, $p < 0,001$) en los sarcomas de alto grado (6).

No obstante, la radioterapia no está exenta de complicaciones como fibrosis, edema y segundos tumores, y debería valorarse selectivamente en qué pacientes hay que prescindir de su uso. En el año 2007 Pisters sugirió que en pacientes seleccionados con tumores menores de 5 cm localizados en las extremidades en los que el abordaje quirúrgico obtenga márgenes libres del orden 1-2 cm podría obviarse la radioterapia adyuvante (7).

Debería considerarse no solo el tamaño tumoral, sino también el grado histológico, puesto que en este estudio un 58% de los pacientes era de alto grado y las recidivas ocurrieron mayoritariamente en este grupo de pacientes.

Existe un ensayo francés en marcha, NCT0087070, que compara cirugía con/sin radioterapia posoperatoria en tumores cuyos márgenes de resección sean de al menos 1 cm, independientemente del tamaño o grado tumoral que nos aclarará este aspecto.

Mientras no dispongamos de estos resultados, a la hora de optar por una maniobra conservadora sin radioterapia, además del grado y del tamaño tumoral debe-

rían tenerse en cuenta otros múltiples factores, como la posibilidad de llevar a cabo un correcto seguimiento y factibilidad del rescate en el caso de recidiva.

Existen herramientas informativas de acceso en línea, como los nomogramas del Memorial Sloan Ketterin Cancer Center (www.mskcc.org/nomograms/sarcoma) y el Sarculator (www.sarculator.com), que, aunque no están validadas para la toma de decisiones clínicas, pueden ayudarnos en la predicción de riesgos.

INDICACIONES DE LA RADIOTERAPIA

Con el escaso nivel de evidencia (3 estudios aleatorizados de radioterapia), las indicaciones de la radioterapia en los SPB recogidas en las principales guías clínicas serían las siguientes:

- Estadio IA (T1a y T1b, N0M0, bajo grado) con márgenes adecuados: la radioterapia no está indicada.
- Estadio IA (T1a y T1b, N0M0, bajo grado) con márgenes inadecuados (sin posibilidad de ampliación): radioterapia opcional con un nivel de evidencia 2B. Hay que considerar la edad del paciente, la posibilidad de rescate quirúrgico en el caso de recidiva y la colaboración en el seguimiento.
- Estadios IB (T2a y T2b, N0M0, bajo grado), con márgenes inadecuados: radioterapia posoperatoria con nivel de evidencia 1.
- Estadios IIA, IIB y III: radioterapia posoperatoria con nivel de evidencia 1.
- Recidivas: radioterapia posoperatoria por el mal pronóstico asociado a estas situaciones.
- Tumores no subsidiarios de cirugía: valorar técnicas de alta precisión que permitan alcanzar altas dosis adaptadas al volumen tumoral.
- Estadios IV con enfermedad diseminada: considerar la cirugía con/sin radioterapia en el manejo del tumor primario, la radioterapia paliativa sintomática y la radioterapia radical ablativa para las oligometástasis.

En la página web del Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS) (www.grupogeis.org/es) existen enlaces disponibles a las guías de recomendaciones internacionales.

SARCOMAS RETROPERITONEALES

Los sarcomas retroperitoneales son tumores con una elevada tendencia a la recidiva local; de hecho, esta la principal causa de mortalidad en una elevada proporción de pacientes, por lo que es crucial alcanzar un óptimo control local (CL).

Existe mucha controversia sobre el papel de la radioterapia en este tipo de tumores, y no existen estudios aleatorizados que hayan analizado su aportación.

En el 2004, el estudio fase III de RT preoperatoria y cirugía frente a cirugía sola cerró prematuramente por problemas de reclutamiento (Z9031).

Estudios retrospectivos recientes con técnicas estadísticas de emparejamiento de los principales factores pronósticos indican que en la radioterapia administrada tanto antes como después de la operación se obtiene una ventaja en la supervivencia frente a la cirugía sola (8).

El ensayo en marcha de la EORT 62092-22092 STRASS (NCT01344018) de cirugía con/sin 50 Gy de radioterapia preoperatoria nos aportará algo más de evidencia a los datos de los que disponemos.

Si no se dispone de un ensayo clínico, y hasta que se dispongan de más datos, la radioterapia debería programarse en aquellos casos en los que la proximidad del tumor a ciertas áreas anatómicas haga prever que va a tratarse de una resección marginal, o bien radiológicamente impresione de tratarse de un sarcoma de alto grado. Si se plantea tratamiento con radioterapia, esta debería realizarse siempre que sea factible de forma preoperatoria con técnicas sofisticadas de irradiación y previa biopsia intraoperatoria.

RADIOTERAPIA PREOPERATORIA O POSOPERATORIA

El único estudio aleatorizado que compara radioterapia pre y posoperatoria en sarcomas de extremidades lo llevó a cabo O'Sullivan *et al.* (9) en el 2002, en el que demostró equivalencia en control local y supervivencia entre ambos abordajes, con una mayor tendencia a la toxicidad tardía con el tratamiento posoperatorio (fibrosis, edema crónico y rigidez articular) en relación con el mayor volumen y dosis de la irradiación (10). Como desventajas del tratamiento preoperatorio, estarían los retrasos en la cicatrización (un 35% frente a un 17%). Sin embargo, las técnicas de irradiación más modernas están reduciendo esta complicación (11,12).

El metaanálisis de Al-Absid *et al.* del 2010, que incluye el único estudio aleatorizado y 4 retrospectivos, sugiere que con el tratamiento preoperatorio hay una tendencia estadísticamente no significativa a incrementar el control local con una *odds ratio* de recidiva de 0,67 (95% CI, 0,39-1,15) (13).

El metaanálisis de Albertsmeier del 2017, que añade al anterior otros 6 estudios (11 total), es favorable en el control local con el tratamiento preoperatorio tanto en los sarcomas retroperitoneales (OR 0,61; $p = 0,02$) como en otras localizaciones tumorales (OR 0,67; $p = 0,01$) (14).

Datos retrospectivos indican que en los sarcomas retroperitoneales la RT preoperatoria parece incrementar la probabilidad de obtener resecciones R0 (77,5% frente a 73,0%; $p = 0,014$), lo cual puede suponer un beneficio en la supervivencia (15).

Las guías clínicas recomiendan llevar a cabo radioterapia preoperatoria sobre todo en tumores de tamaño elevado,

siendo de especial relevancia en los sarcomas retroperitoneales, en los que la radioterapia posoperatoria puede estar contraindicada por la ocupación del lecho tumoral con órganos críticos. Además, el tratamiento preoperatorio es más coste/efectivo en los sarcomas de extremidades (16).

Se ha postulado que una desventaja del tratamiento preoperatorio en los sarcomas retroperitoneales es la necesidad de biopsia previa, que puede producir complicaciones o siembra tumoral en el trayecto de la biopsia. Sin embargo, en la práctica clínica Wilkinson *et al.* no encontraron ninguna siembra tumoral en 90 pacientes biopsiados (17).

En general, siempre que sea factible, la radioterapia debería administrarse de forma preoperatoria para disminuir el riesgo de toxicidad tardía.

VALORACIÓN DE RESPUESTA DEL TRATAMIENTO PREOPERATORIO

La respuesta del tratamiento debe valorarse los días previos a la cirugía con una nueva reestadificación, con tomografía axial computarizada y/o resonancia. Con el tratamiento preoperatorio, en la mayoría de los casos se produce una estabilización de la imagen, en un 20-30% puede incrementarse el tamaño tumoral, sin que esto implique mal pronóstico (18), y excepcionalmente se objetiva una reducción de la imagen, como puede ocurrir en el liposarcoma mixoide.

Tradicionalmente han sido los criterios RECIST los que se han aplicado para valorar la respuesta, pero parece más adecuado utilizar los criterios CHOI que combinan, además de cambios en el tamaño, cambios en la densidad tumoral (19).

La tomografía por emisión de positrones (PET-TC) está en investigación, y aunque tiene valor en determinados tumores, como son los sarcomas de Ewing y del tracto gastrointestinal (GIST), tras RT preoperatoria no se ha demostrado una correlación entre los cambios metabólicos (respuesta parcial o completa) y los cambios en el tamaño tumoral o la respuesta patológica (20). No se incluye su uso en la práctica habitual.

TÉCNICAS Y PRESCRIPCIÓN DE DOSIS DE TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Existen unas guías de consenso sobre los volúmenes y los márgenes de seguridad que deben incluirse en el tratamiento preoperatorio (tumor + 3 cm craneocaudal + 1,5 cm radial, salvo que existan barreras naturales) (21) y posoperatorio (lecho tumoral con margen, cicatrices y drenajes).

En los sarcomas retroperitoneales no existen discrepancias respecto al volumen de irradiación preoperatorio (22), no así en el tratamiento posoperatorio. Diferentes expertos son partidarios de reducir el volumen de irradiación al lecho tumoral en contacto con las paredes abdominales (23).

En pacientes jóvenes o que deseen preservar la fertilidad con sarcomas localizados a nivel pélvico y/o tercio superior del muslo, deben realizarse maniobras previas a la radioterapia de criopreservación, y si es factible, técnicas sofisticadas de irradiación que minimicen la dosis que reciben las gónadas. Dosis menores de 2 Gy producen destrucción de 50% de los ovocitos. Con 14,3 Gy se produce fallo ovárico en el 97,5% de las mujeres (24).

PRESCRIPCIÓN DE DOSIS

La recomendación de dosis para radioterapia preoperatoria es de 50 Gy, y para el tratamiento posoperatorio, de 60-66 Gy a 1.8-2 Gy fracción.

Existe controversia sobre si es imprescindible administrar dosis de al menos 60-66 Gy en posoperatorio o si sería suficiente 50 Gy cuando se ha llevado a cabo una cirugía óptima con márgenes de al menos 1 cm. El ensayo en marcha del Princes Margaret (NCT02565498) que compara 50 Gy preoperatoria con 50 Gy posoperatoria aportará más información sobre si la reducción de dosis no empeora el control local.

Están estudiándose esquemas cortos con hipofraccionamientos de 25 Gy en 5 fracciones en 5 días con posterior cirugía inmediata, que están obteniendo equivalente control local (81%) con aceptable toxicidad en sarcomas de extremidades y tronco (25).

RADIOTERAPIA EXCLUSIVA

Excepcionalmente y de forma subóptima puede llevarse a cabo tratamiento con radioterapia radical exclusiva (control local 30-45% a 5 años). Se trataría de pacientes con mal estado general y múltiples comorbilidades que contraindiquen la cirugía.

A los sarcomas se les considera tumores con una radiosensibilidad moderada y requieren dosis altas, del rango 60-70 Gy, para poder controlar la enfermedad microscópica. Cuanto mayor sea el tamaño tumoral, mayor requerimiento de dosis, lo que supone mayor riesgo de complicaciones. En las experiencias retrospectivas, el control local con dosis ≥ 63 Gy puede ser del 72% para sarcomas ≤ 5 cm, pero solo del 25% para tumores > 10 cm. El riesgo de complicaciones mayores puede alcanzar un 27% con dosis por encima de 68 Gy (26).

Debería valorarse la posibilidad de asociar tratamiento sistémico con el fin de mejorar la respuesta.

TIEMPO CIRUGÍA-RADIOTERAPIA

Tras la radioterapia preoperatoria, la cirugía debería programarse en un plazo de 4-6 semanas. El retraso de

más de 6 semanas parece incrementar el riesgo de complicaciones por problemas de cicatrización (27).

Cuando la radioterapia se administra de forma posoperatoria, el tratamiento debe iniciarse en cuanto se compruebe una correcta cicatrización, sobre todo si existe alto riesgo de recidiva. Iniciar el tratamiento con una herida abierta puede suponer una infección crónica de graves secuelas.

En teoría, el retraso de la radioterapia podría conllevar un deterioro en el control local, como ocurre en otros tumores (mama, cabeza y cuello). Sin embargo, estos resultados no se han objetivado en los sarcomas. En la serie de Ballo *et al.* (28), con 799 pacientes, el retraso de más de 30 días no supone un deterioro en el control local. Más recientemente, en la serie de Fourquet *et al.* (29), de 1.131 pacientes, retrasos incluso superiores a 120 días no suponen peores resultados.

RADIOTERAPIA EN LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

La práctica clínica está cambiando cada vez más en el manejo de la enfermedad metastásica. En pacientes seleccionados, llevar a cabo tratamientos radicales sobre el tumor primario (30) y las metástasis ha obtenido largos supervivientes.

Además del importante papel de la radioterapia paliativa en la mejora de la calidad de vida (dolor, sangrado, etc.), está adquiriendo una trascendental relevancia el tratamiento ablativo de metástasis con técnicas especiales como la radioterapia estereotáxica corporal (SBRT).

En el tratamiento de las metástasis pulmonares, dosis de 50 Gy en 4-5 fracciones obtienen un control local superior al 80% a 5 años con mínima toxicidad, grados 1-2 (31). En otras series, el tratamiento de radioterapia con arcoterapia volumétrica (VMAT) con diferentes esquemas de fraccionamiento (1 \times 30 Gy; 3 \times 20 Gy; 8 \times 7,5 Gy; 4 \times 12 Gy) obtiene un control local del 96% sin toxicidad grado 3 y sin precisar hospitalización (32) (Figs. 1 y 2).

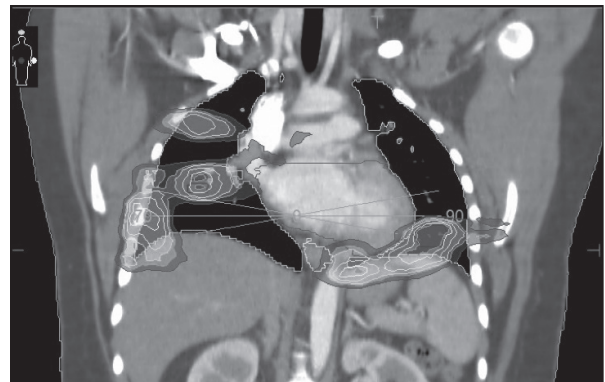


Fig. 1. MTS pulmonares múltiples tratadas con VMAT.

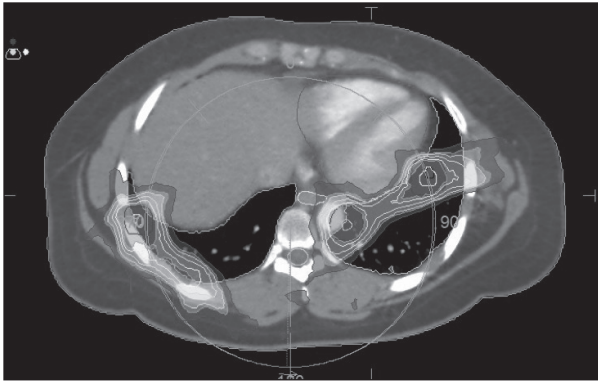


Fig. 2. MTS pulmonares múltiples tratadas con VMAT.

Los tratamientos locales ablativos de SBRT están aplicándose no solo en las MTS pulmonares, sino también en otras localizaciones. En pacientes con 1-5 MTS hacer estas maniobras mejora la supervivencia en series retrospectivas (33).

La asociación de inmunoterapia con técnicas de radioterapia ablativa administrándose 30-50 Gy en 3-5 fracciones con posterior Pembrolizumab es una línea de investigación prometedora en tumores sólidos metastásicos con un perfil muy bajo de toxicidad (10-13%) (34).

La radioterapia pulmonar bilateral con dosis bajas (12-15 Gy) también tiene un papel en la supervivencia libre de progresión en los sarcomas de Ewing con MTS pulmonares múltiples tanto en adultos como en pacientes pediátricos (35,36).

NOVEDADES TECNOLÓGICAS EN RADIOTERAPIA

En los últimos años, se ha objetivado un adelanto tecnológico en todos los campos de la radioterapia, tanto en los sistemas de inmovilización, planificadores y unidades de tratamiento como en los sistemas de verificación, que permiten una excelente precisión y calidad del tratamiento.

La administración de irradiación externa mediante radioterapia en tres dimensiones (RT-3D), intensidad modulada (IMRT) guiada por imagen (IGRT), VMAT, tomoterapia y partículas pesadas están obteniendo distribuciones dosimétricas que permiten escalar dosis con una máxima preservación de los tejidos sanos (Fig. 3).

En los sarcomas de extremidades, la tomoterapia y la IMRT obtienen una ganancia en la homogeneidad de la dosis, pero sin un claro beneficio en la protección de los órganos críticos (37).

En los sarcomas retroperitoneales, la IMRT frente a la RT-3D aportaría una mejoría del índice terapéutico gracias a una ganancia en la homogeneidad de dosis del orden del 5% (2-6%), mejorando la cobertura del volumen de planificación un 13% (9-16%) y con protección de órganos críticos 20% (11-24%) (38). A su vez, la tomoterapia en determinados pacientes podría mejorar

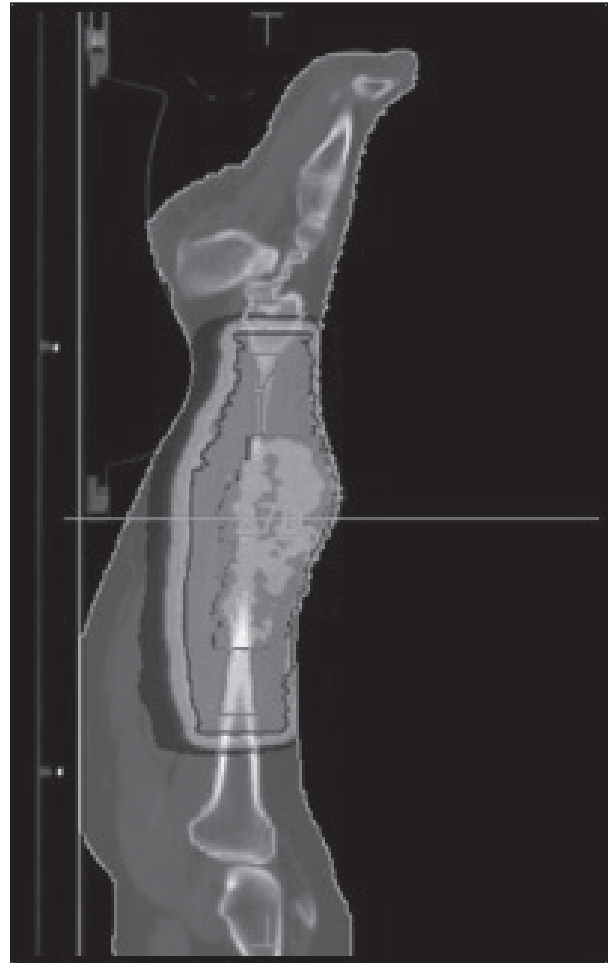


Fig. 3. Ejemplo de sarcoma de mano en la que tras recibir RT preoperatoria se administró una dosis de RIO por no ser factible la obtención de márgenes adecuados. El paciente sigue libre de enfermedad con cierta rigidez local y conservación de la funcionalidad.

la protección de órganos críticos frente a una IMRT de tipo *step-and-shoot* (39).

Los protones en comparación con técnicas de RT-3D e IMRT obtenían disminución de las dosis bajas que recibían los órganos intraabdominales (40).

Las partículas pesadas (protones, iones carbono) obtienen excelentes conformaciones. Se eligen en aquellas situaciones en las que se precisen alta dosis de radiación en las inmediaciones de un órgano crítico limitante de dosis, como los tumores de la base del cráneo, columna vertebral, situación de recidiva y determinados sarcomas pediátricos (41).

RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA

En los sarcomas existe una clara relación entre la dosis administrada y el control local (42). A pesar de todos los avances tecnológicos, con radioterapia externa no siem-

pre puede administrarse una alta dosis debido a la proximidad de órganos sanos. En estos casos, tienen un papel esencial las técnicas de radioterapia intraoperatoria, que permiten administrar una dosis de hasta 25 Gy en el lecho del tumor con protección máxima de los órganos circundantes gracias a su desplazamiento intraoperatorio fuera del campo de irradiación. Esta escalada de dosis puede ser crucial para el control local de la enfermedad, sobre todo en aquellos tumores en los que existe alto riesgo de recidiva local, como los sarcomas retroperitoneales.

En el estudio aleatorizado de Sindelar *et al.* (43), con escaso número de pacientes, la asociación radioterapia intraoperatoria con la radioterapia externa (20 Gy de RIO + 40 Gy de RTE) era superior a 50-55 Gy de RTE en control local (6/10 frente a 16/20), con menos enteritis (2/15 frente a 10/20) y más neuropatías (9/15 pacientes frente a 0/20 pacientes). Las neuropatías están en relación con las altas dosis utilizadas durante el procedimiento intraoperatorio (superiores a 15 Gy) (44).

El ensayo alemán fase I/II de Roeder (NCT01566123) estudia el impacto de añadir RIO 10-12 Gy a la radioterapia preoperatoria con IMRT (45-50 Gy al volumen de planificación y 50-56 Gy al tumor en 25 fracciones) (45). En este estudio con técnicas modernas de irradiación y dosis moderadas de RIO (mediana dosis 12 Gy), la toxicidad severa grado 3 era de únicamente 6% al año, resuelta a los 2 años.

En los sarcomas de partes blandas de tronco y extremidades, la ventaja de disponer de técnicas de irradiación intraoperatoria es que permiten en el mismo acto quirúrgico administrar una sobreimpresión en áreas de alto riesgo y así se evita el retraso que supondría para el paciente el tiempo de recuperación posquirúrgico en el caso de que los márgenes sean subóptimos (Fig. 4).



Fig. 4. Dosimetría sarcoma de extremidades con VMAT.

El retraso que precisaría el paciente hasta que pudiera completarse el tratamiento puede conllevar una repoblación de células tumorales y, además, existe la dificultad añadida de localizar el lecho tumoral, lo que conlleva la utilización de márgenes mayores, que pueden incrementar la morbilidad (46). Los resultados clínicos de series retrospectivas son excelentes en control local y supervivencia, con un perfil de toxicidad aceptable (47,48).

La radioterapia intraoperatoria puede llevarse a cabo mediante electrones acelerados (RIO) o con braquiterapia de alta tasa. Ninguna técnica ha demostrado superioridad respecto a la otra y se diferencian fundamentalmente en la distribución dosimétrica.

Las principales ventajas de la RIO son el menor tiempo de tratamiento y la posibilidad de alcanzar una distribución de dosis homogénea a una mayor o menor profundidad gracias a la utilización de electrones de diferentes energías. Su principal inconveniente es la geometría del cono circular que, en ocasiones, no permite una perfecta adaptación al lecho tumoral.

La braquiterapia puede llevarse a cabo con moldes personalizados o mediante implantes intersticiales con tubos plásticos (Fig. 5). Requiere mayor tiempo de tratamiento que la RIO y en ocasiones los moldes también presentan problemas de acoplamiento a la anatomía del lecho del tumor (49). En centros con gran experiencia como el MD Anderson están abandonando las técnicas de braquiterapia en favor de la IMRT por obtener mejor control local en sarcomas de alto grado de las extremidades (50).

ASOCIACIÓN TRATAMIENTO SISTÉMICO Y RADIOTERAPIA PREOPERATORIA

En el momento actual no hay ensayos aleatorizados fase III que indiquen que la asociación de quimioterapia



Fig. 5. Braquiterapia intersticial baja tasa (imagen cedida por Dr. Albuquerque Carbuccia).

y radioterapia mejore los resultados tanto en el contexto preoperatorio como en el posoperatorio, y pueden ser especialmente tóxicos, por lo que son recomendables dentro de ensayos clínicos.

A la hora de identificar qué pacientes podrían beneficiarse de estos esquemas, debería tenerse en cuenta, además de las comorbilidades, factores como el tipo histológico y grado (respuesta a la quimioterapia), la localización del tumor (riesgo de toxicidades) y su extensión (límite de la resecabilidad).

En el estudio fase II de la RTOG 0514 que combina el régimen MAID (mesna, Adriamicina, Ifosfamida y Dacarbacina) con RT 44 Gy en *split-course*, el 97% de los pacientes presentó toxicidad \geq grado 3, incluidos 3 fallecimientos (51). Pero este esquema de tratamiento podría tener un beneficio en supervivencia a largo plazo (52).

Una asociación interesante es utilizar esquemas de tratamiento sistémicos según el tipo histológico, que podrían ser menos tóxicos y más efectivos. Desafortunadamente, los datos publicados con estas estrategias obtienen resultados subóptimos respecto a la Adriamicina y a la Ifosfamida (53).

La asociación de radioterapia preoperatoria con antiangiogénicos, como Bevacizumab, Sorafenib y Pazopanib, obtiene respuestas completas patológicas entre 20-44%, pero acompañado de una elevada toxicidad hematológica, así como de problemas de cicatrización (54-56).

En ensayos fase I, la Gemcitabina 700 mg/m² con radioterapia 50 Gy a 2 Gy/día, con un 24% de toxicidad grado 4, produce 39% de respuestas completas patológicas y más de 90% de necrosis tumoral en el 47% de los pacientes (57).

Está en investigación la asociación de radioterapia con inmunoterapia (58), Trabectedina (NCT02275286, TRAST I-II del GEIS-37), nanopartículas cristalinas intratumorales NBTXR3 generador de radicales libres activado por la radiación (NCT02379845).

También hay ensayos fase I/II de quimio-radio preoperatoria en sarcomas retroperitoneales. Gronchi utiliza Ifosfamida a altas dosis, con problemas en el cumplimiento terapéutico (solo dos tercios de los pacientes completaron el tratamiento) (59).

CONCLUSIONES

La radioterapia ha demostrado mejoría del control local en los sarcomas de tronco y extremidades. Ensayos clínicos en marcha aclararán si existe beneficio en los sarcomas retroperitoneales.

Las indicaciones de radioterapia deberán tener en cuenta la edad y los deseos del paciente, la estadificación pre y/o posquirúrgica, los márgenes de resección, los análisis de beneficios, los riesgos de recidiva, la posi-

bilidad de rescate, la morbilidad de los tratamientos y la factibilidad del seguimiento. La decisión debería tomarse en un comité multidisciplinar con la presencia de un oncólogo radioterapeuta.

Las nuevas tecnologías, incluida la irradiación intraoperatoria, están permitiendo una mayor optimización de la radiación con una mejoría del índice terapéutico.

Es imperativo la colaboración internacional en el diseño de ensayos clínicos multicéntricos que nos permitan validar la mejor estrategia terapéutica.

CORRESPONDENCIA:

Ana Álvarez González
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
C/ Doctor Esquerdo, 46
28007 Madrid
e-mail: analvagonza@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Annals of Surgery* 1982;196(3):305.
- Pisters PW, Harrison LB, Woodruff JM, et al. A prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of low-grade soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk. *J Clin Oncol* 1994;12(6):1150-5.
- Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998;16(1):197-203.
- Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1996;14(3):859-68.
- Beane JD, Yang JC, White D, et al. Efficacy of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcoma of the extremity: 20-year follow-up of a randomized prospective trial. *Ann Surg Oncol* 2014;21(8):2484-9.
- Koshy M, Rich SE, Mohiuddin MM. Improved Survival with Radiation Therapy in High-Grade Soft Tissue Sarcomas of the Extremities: A SEER Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(1):203-9.
- Pisters PWT, Pollock RE, Lewis VO, et al. Long-term results of prospective trial of surgery alone with selective use of radiation for patients with T1 extremity and trunk soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 2007;246(4):675-82.
- Nussbaum DP, Rushing CN, Lane WO, et al. Preoperative or postoperative radiotherapy versus surgery alone for retroperitoneal sarcoma: a case-control, propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database. *Lancet Oncol* 2016;17(7):966-75.
- O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359(9325):2235-41.
- Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, et al. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiation Oncol* 2005;75(1):48-53.

11. O'Sullivan B, Griffin AM, Dickie CI, et al. Phase 2 study of preoperative image-guided intensity-modulated radiation therapy to reduce wound and combined modality morbidities in lower extremity soft tissue sarcoma. *Cancer* 2013;119(10):1878-84.
12. Wang D, Zhang Q, Eisenberg BL, et al. Significant Reduction of Late Toxicities in Patients With Extremity Sarcoma Treated With Image-Guided Radiation Therapy to a Reduced Target Volume: Results of Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0630 Trial. *J Clin Oncol* 2015;33(20):2231-8.
13. Al-Absi E, Farrokhyar F, Sharma R, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Oncologic Outcomes of Pre- Versus Postoperative Radiation in Localized Resectable Soft-Tissue Sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17(5):1367-74.
14. Albertsmeier M, Rauch A, Roeder F, et al. External Beam Radiation Therapy for Resectable Soft Tissue Sarcoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* 2018;25(3):754-67.
15. Stahl JM, Corso CD, Park HS, et al. The effect of microscopic margin status on survival in adult retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(1):168-74.
16. Qu XM, Louie AV, Ashman J, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Preoperative Versus Postoperative Radiation Therapy in Extremity Soft Tissue Sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97(2):339-46.
17. Wilkinson MJ, Martin JL, Khan AA, et al. Percutaneous core needle biopsy in retroperitoneal sarcomas does not influence local recurrence or overall survival. *Ann Surg Oncol* 2015;22(3):853-8.
18. Miki Y, Ngan S, Clark JCM, et al. The significance of size change of soft tissue sarcoma during preoperative radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2010;36(7):678-83.
19. Choi H. Role of Imaging in Response Assessment and Individualized Treatment for Sarcomas. *Clin Oncol* 2017;29(8):481-8.
20. Alford S, Choong P, Chander S, et al. Value of PET scan in patients with retroperitoneal sarcoma treated with preoperative radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2012;38(2):176-80.
21. Wang D, Bosch W, Roberge D, et al. RTOG sarcoma radiation oncologists reach consensus on gross tumor volume and clinical target volume on computed tomographic images for preoperative radiotherapy of primary soft tissue sarcoma of extremity in Radiation Therapy Oncology Group studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):525-8.
22. Baldini EH, Wang D, Haas RLM, et al. Treatment Guidelines for Preoperative Radiation Therapy for Retroperitoneal Sarcoma: Preliminary Consensus of an International Expert Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(3):602-12.
23. Baldini EH, Abrams RA, Bosch W, et al. Retroperitoneal Sarcoma Target Volume and Organ at Risk Contour Delineation Agreement Among NRG Sarcoma Radiation Oncologists. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(5):1053-9.
24. Kovtun KA, Yeo WP, Phillips CH, et al. Ovary-Sparing Radiation Planning Techniques Can Achieve Ovarian Dose Reduction for Soft Tissue Sarcoma of the Buttock and Thigh. *Sarcoma* 2017;2017:2796925.
25. Koseła-Paterczyk H, Szacht M, Morysiński T, et al. Preoperative hypofractionated radiotherapy in the treatment of localized soft tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(12):1641-7.
26. Kepka L, DeLaney TF, Suit HD, et al. Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(3):852-9.
27. Griffin AM, Dickie CI, Catton CN, et al. The Influence of Time Interval Between Preoperative Radiation and Surgical Resection on the Development of Wound Healing Complications in Extremity Soft Tissue Sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2015;22(9):2824-30.
28. Ballo MT, Zagars GK, Cormier JN, et al. Interval between surgery and radiotherapy: effect on local control of soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(5):1461-7.
29. Fourquet J, Sunyach MP, Vilotte F, et al. Time interval between surgery and start of adjuvant radiotherapy in patients with soft tissue sarcoma: A retrospective analysis of 1131 cases from the French Sarcoma Group. *Radiation Oncol* 2016;120(1):156-62.
30. Ben Arush M, Minard-Colin V, Mosseri V, et al. Does aggressive local treatment have an impact on survival in children with metastatic rhabdomyosarcoma? *Eur J Cancer* 2015;51(2):193-201.
31. Dhakal S, Corbin KS, Milano MT, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Pulmonary Metastases from Soft-Tissue Sarcomas: Excellent Local Lesion Control and Improved Patient Survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(2):940-5.
32. Navarria P, Ascolese AM, Cozzi L, et al. Stereotactic body radiation therapy for lung metastases from soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2015;51(5):668-74.
33. Falk AT, Moureau-Zabotto L, Ouali M, et al. Effect on Survival of Local Ablative Treatment of Metastases from Sarcomas: A Study of the French Sarcoma Group. *Clin Oncol* 2015;27(1):48-55.
34. Luke JJ, Lemons JM, Karrison TG, et al. Safety and Clinical Activity of Pembrolizumab and Multisite Stereotactic Body Radiotherapy in Patients with Advanced Solid Tumors. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl. 5):20.
35. Casey DL, Alektiar KM, Gerber NK, et al. Whole-Lung Irradiation for Adults With Pulmonary Metastases From Ewing Sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(S):S753.
36. Dirksen U, Le Deley M-C, Brennan B, et al. Efficacy of busulfan-melphalan high dose chemotherapy consolidation (BuMel) compared to conventional chemotherapy combined with lung irradiation in ewing sarcoma (ES) with primary lung metastases: Results of EURO-EWING 99-R2pulm randomized trial (EE99R-2pul). *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl. 15):11001.
37. Donnay L, Dejean C, Amsellem E, et al. Radiothérapie postopératoire des sarcomes des tissus mous des extrémités. Étude dosimétrique préliminaire comparative de la radiothérapie conformationnelle avec la tomothérapie hélicoïdale. *Cancer Radiother* 2008;12(8):809-16.
38. Musat E, Kantor G, Caron J, et al. Étude théorique d'une radiothérapie postopératoire avec modulation d'intensité d'un sarcome rétropéritonéal. *Cancer Radiother* 2004;8(4):255-61.
39. Pezner RD, Liu A, Han C, et al. Dosimetric comparison of helical tomotherapy treatment and step-and-shoot intensity-modulated radiotherapy of retroperitoneal sarcoma. *Radiation Oncol* 2006;81(1):81-7.
40. Swanson EL, Indelicato DJ, Louis D, et al. Comparison of three-dimensional (3D) conformal proton radiotherapy (RT), 3D conformal photon RT, and intensity-modulated RT for retroperitoneal and intra-abdominal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(5):1549-57.
41. DeLaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX, et al. Phase II study of high-dose photon/proton radiotherapy in the management of spine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(3):7329.
42. DeLaney TF, Kepka L, Goldberg SI, et al. Radiation therapy for control of soft-tissue sarcomas resected with positive margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(5):1460-9.
43. Sindelar WF, Kinsella TJ, Chen PW, et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized, clinical trial. *Arch Surg* 1993;128(4):402-10.
44. Sindelar WF, Kinsella TJ. Normal tissue tolerance to intraoperative radiotherapy. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12(4):925-42.
45. Roeder F, Ulrich A, Habl G, et al. Clinical Phase I/II trial to Investigate Preoperative Dose-Escalated Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) and Intraoperative Radiation Therapy (IORT) in patients with retroperitoneal soft tissue sarcoma: interim analysis. *BMC Cancer* 2014;14(1):508-12.
46. Pilar A, Gupta M, Ghosh-Laskar S, et al. Intraoperative radiotherapy: review of techniques and results. *Ecancer* 2017;11:1-33.
47. Roeder F, Krempien R. Intraoperative radiation therapy (IORT) in soft-tissue sarcoma. *Radiat Oncol* 2017;16:1-13.
48. Calvo FA, Sole CV, Polo A, et al. Limb-sparing management with surgical resection, external-beam and intraoperative electron-beam radiation therapy boost for patients with primary soft tissue sarcoma of the extremity: a multicentric pooled analysis of long-term outcomes. *Strahlenther Onkol* 2014;190(10):891-8.

49. Ducassou A, Haie-Meder C, Delannes M. [Brachytherapy for sarcomas]. *Cancer Radiother* 2016;20(6-7):685-9.
50. Alektiar KM, Brennan MF, Singer S. Local control comparison of adjuvant brachytherapy to intensity-modulated radiotherapy in primary high-grade sarcoma of the extremity. *Cancer* 2011;117(14):3229-34.
51. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, et al. Long-term results of a phase 2 study of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *Cancer* 2010;116(19):4613-21.
52. Mullen JT, Kobayashi W, Wang JJ, et al. Long-term follow-up of patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large, extremity soft tissue sarcomas. *Cancer* 2011;118(15):3758-65.
53. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, et al. Full-dose neoadjuvant anthracycline + ifosfamide chemotherapy is associated with a relapse free survival (RFS) and overall survival (OS) benefit in localized high-risk adult soft tissue sarcomas (STS) of the extremities and trunk wall: Interim analysis of a prospective randomized trial. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl. 6):vi552-vi587.
54. Yoon SS, Duda DG, Karl DL, et al. Phase II study of neoadjuvant bevacizumab and radiotherapy for resectable soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1081-90.
55. Canter RJ, Borys D, Olusanya A, et al. Phase I trial of neoadjuvant conformal radiotherapy plus sorafenib for patients with locally advanced soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1616-23.
56. Haas RLM, Gelderblom H, Sleijfer S, et al. A phase I study on the combination of neoadjuvant radiotherapy plus pazopanib in patients with locally advanced soft tissue sarcoma of the extremities. *Acta Oncol* 2015;54:1195-201.
57. Tseng WW, Zhou S, To CA, et al. Phase I adaptive dose-finding study of neoadjuvant gemcitabine combined with radiation therapy for patients with high-risk extremity and trunk soft tissue sarcoma. *Cancer* 2015;121(20):3659-67.
58. Mir O, Honoré C, Adam J. PD-1 inhibition in bone sarcoma and soft-tissue sarcoma. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1430-1.
59. Gronchi A, De Paoli A, Dani C, et al. Preoperative chemo-radiation therapy for localised retroperitoneal sarcoma: A phase I-II study from the Italian Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2014;50(4):784-92.

Cirugía de las metástasis pulmonares de sarcomas. Racional de la cirugía. Impacto en supervivencia

J. R. JARABO, E. FERNÁNDEZ, C. A. FRAILE, A. M. GÓMEZ, J. CALATAYUD, X. TRELLES, F. HERNANDO

Servicio de Cirugía Tórax. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

El pulmón es el órgano que con más frecuencia presenta metástasis de sarcoma. La resección quirúrgica con intención curativa es una práctica habitual en un contexto de tratamiento multidisciplinar. Sin embargo, la evidencia acerca del impacto de la metastasectomía en las tasas de supervivencia de estos pacientes es baja. Suelen seleccionarse casos favorables para cirugía: resección completa posible, buena situación cardiopulmonar y ausencia de metástasis extratorácicas. Con estas premisas se han descrito tasas de supervivencia a 5 años del 50%. El número y el tamaño de las metástasis, el intervalo libre de enfermedad y la afectación ganglionar mediastínica son factores de peor pronóstico. Las metástasis pulmonares son frecuentemente múltiples y bilaterales. La toracotomía secuencial con el uso de técnicas que permiten el ahorro de parénquima sano constituye el procedimiento habitual. Técnicas ablativas no quirúrgicas han demostrado también resultados prometedores. El cirujano torácico debe estar involucrado en el tratamiento de estos pacientes desde el principio del proceso.

PALABRAS CLAVE: Metastasectomía. Láser. Cirugía. Metástasis. Sarcomas.

INTRODUCCIÓN

Analizados de forma global, hasta en el 50% de los sarcomas la enfermedad es sistémica, con presencia de metástasis a distancia. La vía de diseminación habitual es la hematológica. La aparición de enfermedad a distancia suele ser sinónimo de un pronóstico ominoso, con medianas de supervivencia en torno a 18 meses (1).

El pulmón es el órgano en el que con más frecuencia se presentan las metástasis de sarcomas. De los pacientes con enfermedad metastásica en un único órgano, este es el

ABSTRACT

Lung is the most frequent and many times the only organ involved by metastases from sarcoma. Surgical resection with a curative intent is a common practice as a part of a multidisciplinary approach. However, evidence about impact of metastasectomy in survival rates of these patients is low. Favorable cases are selected for surgery: possibility of complete resection, good cardiopulmonary condition and absence of extrathoracic metastases. With these premises, rates of 5-y survival up to 50% have been reported. Number and size of metastases, disease free interval and mediastinal lymph node involvement have been described as factors of worse prognosis. Pulmonary metastases are frequently multiple and bilateral. Sequential thoracotomy and use of techniques that allow to preserve health lung are the standard of care. Non-surgical ablative techniques have been reported with promising results. The thoracic surgeon must be involved in care of these patients from the beginning of the process.

KEY WORDS: Metastasectomy. Laser. Surgery. Metastases. Sarcomas.

pulmón en más del 50% de los casos (2). El tratamiento estándar en los sarcomas metastásicos es la quimioterapia. Sin embargo, son muchas las series en las que el tratamiento local de las metástasis, fundamentalmente mediante la resección quirúrgica, describe supervivencias significativamente por encima de la media. La controversia, común a la hora de hablar de cirugía de metástasis, estriba en si esas mejores supervivencias se deben propiamente al tratamiento local de las metástasis o a una selección de pacientes con una enfermedad de por sí más favorable. Hasta la fecha no hay evidencia que ofrezca una respuesta a esta cuestión.

CIRUGÍA DE METÁSTASIS. UNA PRÁCTICA HABITUAL DE EFECTIVIDAD INCIERTA

En un servicio europeo de cirugía torácica, la resección de metástasis pulmonares puede suponer entre un 15% y un 20% de la actividad quirúrgica programada mayor. La primera metastasectomía pulmonar de una lesión pulmonar hallada de forma casual durante la cirugía, precisamente de un sarcoma de pared torácica, la describió Weinlechner en 1882. En 1927 Davis realiza la resección de la primera metástasis de forma programada en un segundo tiempo tras la resección del tumor primario (3). Torek y Edwards refieren casos aislados en los años treinta del siglo xx, y son Alexander y Haight quienes, en 1947, publican la primera serie de 12 pacientes con resección de metástasis de sarcoma y carcinoma (4). Dados los buenos resultados, describen los criterios de indicación de cirugía de metástasis que, con mínimas modificaciones, permanecen vigentes en la actualidad: 1) el tumor primario debe estar controlado o ser controlable; 2) no deben existir metástasis extrapulmonares; y 3) el paciente debe estar en condiciones de tolerar la resección, que ha de ser completa. Desde entonces, se han publicado varios cientos de series de pacientes sometidos a resección de metástasis pulmonares de diferentes estirpes histológicas. De ellas, muy pocas son prospectivas y ninguna de ellas incluye grupos aleatorizados comparando la resección quirúrgica con el tratamiento médico. Una publicación que venía a confirmar los buenos resultados en cirugía de metástasis, pero que adolecía de la misma falta de evidencia que cualquiera de las series anteriores y posteriores a la misma, fue la que presentaba el análisis del Registro Internacional de Metastasectomía Pulmonar (RIMP), y que incluía 5.206 pacientes de Europa y Norteamérica (5). Se encontró que en histologías como los tumores de células germinales o los epiteliales con metástasis única y presencia de un intervalo libre de enfermedad desde el tumor primario la supervivencia tras la resección alcanzaba el 70% a cinco años. En el caso de los sarcomas, la supervivencia global a cinco años en el RIMP fue del 31%. Desde entonces, en los comités de tumores, los cirujanos han tratado de seleccionar los casos con factores pronósticos más favorables para indicar la cirugía de resección de metástasis, mientras que los oncólogos han intentado situar la enfermedad en un estado susceptible de ser tratada de forma local, sabiendo que de esta forma los pacientes pasarían a pertenecer al subgrupo con mejores expectativas en términos pronósticos.

En 1995, Hellman y Weichselbaum definen la enfermedad oligometastásica (6) como aquella situación en la que el número de metástasis es limitado y es susceptible de ser tratado de forma completa localmente. Hasta el momento, y pese a que se plantea que la enfermedad oligometastásica tiene características biomoleculares favorables que la definen, en la práctica es el cirujano quien define en qué casos

la enfermedad es susceptible *a priori* de ser completamente reseçada (7). Muchos de los estudios que defienden que existe un estado de la enfermedad oligometastásico en el que los tratamientos agresivos locales son eficaces hacen referencia en su bibliografía a series retrospectivas seleccionadas en base a los criterios definidos en 1947 por Alexander y Haight (8). Sin embargo, existen datos de que determinados perfiles de expresión de micro-RNA podrían definir estados oncológicos oligo o polimetastásicos (9). Sin duda, esta línea de investigación es fundamental para definir en el futuro el rol de los tratamientos agresivos locales en la enfermedad metastásica. ¿Quiere esto decir que hasta entonces no existe justificación para reseçar metástasis pulmonares en casos seleccionados? Plantear un estudio aleatorizado en el que pacientes con factores predictivos favorables (y, por tanto, criterios de indicación de resección) no sean operados no parece fácil. El PulMicc trial se diseñó con este fin y no ha podido llevarse a cabo por escaso reclutamiento de pacientes (10).

Con la evidencia actual no podemos asegurar que la cirugía sea la responsable de las aceptables tasas de supervivencia de pacientes sometidos a resección de metástasis pulmonares, pero tampoco lo contrario. Y en tipos histológicos como los sarcomas, a menudo resistentes al tratamiento quimioterápico, la resección quirúrgica, que por otra parte ha demostrado ser segura, se convierte en ocasiones en la última posibilidad de ofrecer un tratamiento a los pacientes.

CIRUGÍA DE METÁSTASIS DE SARCOMAS. REVISIÓN DE LAS PRINCIPALES SERIES

Como hemos dicho, el RIMP presentó una supervivencia en los casos de resección de metástasis de sarcoma del 31% (5). Dos décadas después, se presenta la serie del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, con 760 metastasectomías de sarcoma de partes blandas en 539 pacientes. Las conclusiones son optimistas (pese a que la media de supervivencia libre de enfermedad fue de 6,8 meses) por el hecho de encontrar largos supervivientes (34% y 23% a cinco y siete años, respectivamente) (11).

Hornbech refiere una supervivencia tras resección completa de MTX de sarcomas del 21,7% a cinco años. En la tabla I presentamos una revisión realizada por Marulli en 2016, incluyendo las series específicas de casos de cirugía de MTX pulmonares de sarcomas a lo largo de dos décadas (12).

Por su parte, Olivier y cols. realizan una interesante revisión sistemática, incluyendo series de al menos 20 pacientes publicadas entre 1994 y 2014, con una interpretación exhaustiva de sus hallazgos de cara a orientar las posibles indicaciones prácticas del tratamiento agresivo (no solo quirúrgico, también ablativo) de las metástasis pulmonares de diferentes tipos histológicos de sarcoma (13) (Tabla II).

TABLA I

SERIES DE CASOS PUBLICADAS ENTRE 1996 Y 2016 CORRESPONDIENTES A PACIENTES INTERVENIDOS POR METÁSTASIS PULMONARES DE SARCOMA (12)

<i>Autor</i>	<i>Año</i>	<i>Histología</i>	<i>Número de pacientes</i>	<i>Mediana de seguimiento (meses)</i>	<i>Supervivencia a 5 años</i>
Blackmon	2009	Mixta	234	27	26
Briccoli	2010	Osteosarcoma	323	25	37
Buddingh	2010	Osteosarcoma	56	NR	38
Dear	2012	Mixta	114	18	43
Dossett	2015	Mixta	120	48	44
García-Franco	2010	Osteosarcoma	52	28	31
Giuliano	2016	Partes blandas	53	85	28
Harting	2006	Osteosarcoma	93	35	29
Kim	2011	Mixta	89	32	50
Lin	2015	Mixta	155	14	35
Mizuno	2013	Mixta	52	33	51
Okiror	2016	Mixta	66	31	NR
Pfannsmidt	2006	Partes blandas	50	34	38
Rehders	2007	Partes blandas	61	60†	25
Reza	2014	Mixta	118	NR	42
Sardenberg	2010	Partes blandas	77	37	35
Smith	2009	Partes blandas	94	60‡	15
Suri	2005	Partes blandas*	103	18	21
Suzuki	2006	Mixta	105	NR	44
Van Geel	1996	Partes blandas	255	30	38
Welter	2012	Mixta	52	NR	45

*Incluyen solo fibrohistiocitoma maligno. †Seguimiento desde la resección del tumor primario. ‡Tiempo mínimo de seguimiento.

TABLA II

ACONTECIMIENTOS MÁS DESTACADOS RELATIVOS AL TRATAMIENTO AGRESIVO LOCAL DE LA ENFERMEDAD METÁSTASICA

<i>Año</i>	<i>Acontecimiento</i>
1882	Primera metastasectomía pulmonar publicada
1947	Criterios de indicación de cirugía de metástasis (Alexander y Haight)
1970-1980	Quimioterapia para el tratamiento de los sarcomas
1970-1980	Generalización de la resección de metástasis pulmonares de sarcoma
1994	Desarrollo de la radioterapia estereotáxica extracraneal
1995	Definición del concepto de oligometástasis (Weischselbaum y Hellman)
1998	Primer uso de la radiofrecuencia en la ablación de lesiones malignas (en hígado)
2000	Aplicación de la radiofrecuencia para la ablación de metástasis hepáticas de sarcoma
2011	Aplicación de la radioterapia estereotáxica extracraneal en la ablación de metástasis de sarcoma Relación entre perfiles de expresión de micro-RNA y el estado oligometastásico de ciertos procesos oncológicos

Adaptada de referencia 13.

Sus principales resultados son:

1. Todas las series publicadas son retrospectivas, a excepción de un estudio pareado publicado por Horne en 2000.
2. Las tasas de supervivencia global a 5 años oscilan entre un 15% y un 52%.
3. La media de supervivencia se encuentra en torno a 51 meses, por encima de las medias de supervivencia en pacientes con enfermedad metastásica no reseada, que es de 30 meses (con el sesgo ya descrito de que las series quirúrgicas se componen de casos seleccionados).
4. Parece que existe un mejor pronóstico en el caso de los sarcomas óseos (34% a cinco años tras la primera resección de metástasis) que en los sarcomas de partes blandas (25%), según un metaanálisis publicado por Treasure en 2012 (14).
5. Uno de los principales factores pronósticos es el intervalo libre de enfermedad desde el diagnóstico del tumor primario y el hallazgo de la primera metástasis, si bien no existe un punto de corte definido, que varía en los estudios entre 6 y 24 meses de intervalo. Sí parece que la presencia de metástasis de forma sincrónica al tumor primario es un factor de mal pronóstico (15).
6. Otro factor pronóstico destacado es la resección completa (16). El tratamiento local agresivo de las metástasis debe ir orientado a resecar toda la enfermedad visible. Si no es así, existe evidencia de que no ofrece beneficio en el pronóstico de la enfermedad, mientras que sí conlleva los riesgos propios de todo tratamiento invasivo.
7. Factores pronósticos de menor peso, pero presentes en diferentes series analizadas, son el grado del tumor primario, la edad del paciente, el número de metástasis, la bilateralidad o la presencia de enfermedad extratorácica (13).

El análisis de factores pronósticos o predictivos es difícil de interpretar dado el carácter retrospectivo de las series. Sí parece que la acumulación de factores negativos disminuye de forma significativa los resultados del tratamiento, como encuentra Lin en su serie de osteosarcomas (17). Si hacemos referencia a población pediátrica, destaca la serie de osteosarcomas de Daw y cols., en la que describen supervivencias libres de enfermedad a 5 años en pacientes con diagnóstico de metástasis pulmonar un año después del tumor primario del 33%, que asciende al 56,8% si hablamos de supervivencia global. Estos supervivientes a 5 años continuaron vivos a los 10, con una tasa de supervivencia global del 53%. En este caso, la remetastatsectomía de la que luego hablaremos no conllevó un peor pronóstico. Además, la adyuvancia con quimioterapia no mejoró la supervivencia (18).

En el caso de los sarcomas de partes blandas, destacan las series de Van Geel y de Sardenberg (19,20). Van Geel y cols. presentan una supervivencia a 5 años del 38%

en 255 pacientes con metástasis reseadas. Sardenberg prolonga el seguimiento y muestra supervivencia a siete años y medio del 34,7%. Asimismo, Predina describe supervivencias a 3 y 5 años del 67% y 52%, respectivamente, aunque con una serie de solo 48 pacientes (21). Todos estos autores coinciden en describir el intervalo libre de enfermedad (establecido en 6 meses) o la presencia de menos de tres metástasis como los factores más importantes a la hora de seleccionar a los pacientes. Precisamente, siendo conscientes de esa selección que hemos indicado, indican la utilidad de los estudios prospectivos, como hemos comentado, de difícil diseño.

Entre noviembre de 2006 y enero de 2007, la Sociedad Europea de Cirujanos Torácicos llevó a cabo una encuesta digital entre sus socios con el fin de “fotografiar” la realidad de los cirujanos torácicos europeos a la hora de plantear una cirugía de metástasis. Obtuvieron 146 respuestas consideradas como válidas.

A la pregunta sobre los diferentes tipos histológicos ante los que de rutina se operan metástasis pulmonares, el 92% respondió afirmativamente a la cirugía de metástasis de sarcomas y un 95% ante sarcomas de partes blandas. Como es de esperar, más de un 80% de los cirujanos no considera contraindicación para la cirugía de metástasis el número de lesiones, el intervalo libre de enfermedad menor de un año o la bilateralidad. Sin embargo, solo el 50% considera una contraindicación la presencia de lesiones extratorácicas, criterio este establecido como de mal pronóstico desde los estudios de Alexander y Haigh. Más aún, aunque la presencia de metástasis sincrónicas ha demostrado un peor pronóstico, solo un 3% de los cirujanos que respondió la encuesta de forma completa considera esta situación una contraindicación para la metastatsectomía (22). Han pasado más de 10 años desde que se publicó esta encuesta; sin embargo, la actitud de los cirujanos en la actualidad sería similar a la hora de afrontar una posible cirugía de metástasis pulmonares.

El libro de texto de referencia de dicha Sociedad Europea de Cirujanos Torácicos, publicado en 2016, resume el racional de la metastatsectomía pulmonar en el caso de los sarcomas en cinco puntos:

1. Una característica peculiar de los sarcomas es que la diseminación metastásica suele ser exclusivamente por vía hematogena y no suele haber extensión locoregional por vía linfática. Los pulmones son frecuentemente el único órgano de afectación metastásica, muchas veces reseables quirúrgicamente.
2. Los sarcomas suelen afectar a pacientes jóvenes y con escasa comorbilidad asociada, por lo que suelen tolerar bien cirugías bilaterales e incluso repetidas en el tiempo. Asimismo, el tiempo de vida ganado es potencialmente prolongado.
3. Aun siendo conscientes de que probablemente rara vez se cura la enfermedad con la resección de metástasis, se arguye que la reducción tumoral de algún

- modo vuelve a poner “el reloj a cero” en la evolución de los pacientes y eventualmente puede prolongar la supervivencia con buena calidad de vida.
4. La resección de metástasis pulmonares como lesiones ocupantes de espacio pulmonar, desde el punto de vista paliativo de capacidad funcional, podría permitir la reexpansión de zonas sanas de otra forma “comprimidas” por la metástasis.
 5. Los sarcomas, especialmente los óseos, son resistentes a otras terapias, tanto quimioterapia como radioterapia. Por ello, la cirugía muchas veces se convierte en la única esperanza para, al menos, disminuir la carga tumoral.

Este último punto nos parece en la práctica el más significativo. Agotadas armas de tratamiento sistémico, se intenta un abordaje quirúrgico potencialmente radical con el fin de ganar tiempo y poder prescindir durante periodos más o menos prolongados de terapias de escasa efectividad y nada desdeñables efectos secundarios. En este sentido, a la hora de transmitir la información al paciente y sus familiares acerca de lo que puede esperarse de la resección quirúrgica a medio o largo plazo, debe buscarse un equilibrio entre la presunción más teórica que práctica de estar resecando toda la enfermedad residual y el planteamiento de la cirugía como un paso más en el largo proceso de tratamiento multifactorial a menudo indefinido de una enfermedad por definición diseminada, aunque sea bajo el concepto de oligometastásica.

SELECCIÓN DE PACIENTES CANDIDATOS A CIRUGÍA

No existen recomendaciones con niveles ni siquiera medios de evidencia a la hora de realizar la identificación de pacientes que *a priori* pueden beneficiarse de una resección de metástasis pulmonares de sarcoma (23). Con la experiencia acumulada podemos establecer una serie de pasos fundamentales para hacer una buena selección y plantear intervenciones quirúrgicas no exentas de riesgo con una cierta justificación.

- *Plantear todos los casos desde el momento inicial en un comité multidisciplinar especializado en sarcomas.* En este sentido, la existencia de centros y unidades de referencia en los que pueda estandarizarse la aproximación a estos pacientes nos parece muy importante. La cirugía de metástasis pulmonares debe incluirse en un contexto de tratamiento multidisciplinar. Tan importante es establecer la indicación quirúrgica como su momento más adecuado. El cirujano torácico, con un rol en este caso de oncólogo quirúrgico, debe estar implicado en la estrategia diagnóstico-terapéutica desde el momento inicial, incluso en casos en los que la propia indicación quirúrgica pudiera no tener lugar a lo largo de todo el proceso de tratamiento del paciente.

- *Intentar estandarizar las pruebas de imagen más adecuadas para el diagnóstico y el seguimiento de las lesiones pulmonares.* La prueba de imagen de elección y mínimamente exigible para la visualización de metástasis pulmonares es la tomografía computarizada helicoidal con cortes de al menos 3-5 mm. No está claro si las técnicas volumétricas con reconstrucción deberían ser obligatorias, si bien, en general, se recomiendan. La tomografía por emisión de positrones (PET) se recomienda para descartar afectación extratorácica, aunque no aporta información extra en relación a las lesiones pulmonares (24).
- *Exclusión de posible afectación a otros niveles.* La PET no aumenta la sensibilidad ni la precisión diagnóstica de metástasis pulmonares con respecto a la TC, ni siquiera cuando se realizan de forma combinada (PET-TC). Sin embargo, y en ello radica su función en estos casos, detecta en un 10%-15% de los pacientes afectación distinta a las lesiones pulmonares. La afectación ganglionar mediastínica claramente se ha asociado a un mal pronóstico. No está claro si la estadificación debe realizarse como en el carcinoma broncogénico, incluyendo estudio histológico con técnicas invasivas, quirúrgicas como la videomediastinoscopia o no, como la ecobroncoscopia endobronquial (EBUS) o endodigestiva (EUS). Sí parece que en casos de alta sospecha de afectación mediastínica por imagen (PET), el estudio histológico es obligado. Salvo sospecha de lesión endobronquial, poco frecuente en los sarcomas, o de la coexistencia de patología parenquimatosa asociada (infecciosa, inflamatoria o tumoral), la broncoscopia no está indicada de rutina en el estudio preoperatorio en pacientes con sospecha de metástasis de sarcoma. Por último, la identificación de posibles lesiones extratorácicas debe ser confirmada histológicamente en algunos casos, dado el porcentaje de falsos positivos de esta técnica de imagen. La realización de una prueba de imagen para descartar afectación cerebral suele limitarse a tipos histológicos con predilección por afectación a nivel central, como son la mama o el melanoma. La afectación a este nivel contraindicaría la resección pulmonar.
- *Valoración de la reseabilidad.* La premisa a la hora de sentar la indicación quirúrgica ante un paciente con metástasis pulmonares es la posibilidad *a priori* de resecar toda la enfermedad metastásica (16). No existen criterios claros que definan qué es una resección completa en cirugía de metástasis, pero podemos asumir que conlleva la resección de la totalidad de las lesiones sospechosas de corresponder a metástasis pulmonares con márgenes quirúrgicos microscópicos libres de afectación tumoral en un paciente sin evidencia de afectación ni a nivel ganglionar mediastínico ni a otros niveles.

- *Evaluación de la operabilidad.* La evaluación de la operabilidad en pacientes con carcinoma broncogénico está bien protocolizada (25). Tras una valoración cardiológica clínica inicial, la prueba indicada en todos los casos es la espirometría. Los valores de volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) por encima del 80% permiten cualquier resección pulmonar, incluida la neumonectomía. Con valores inferiores son necesarias pruebas adicionales, como la ergometría respiratoria, el cálculo de valores espirométricos predichos posoperatorios previo cálculo de segmentos pulmonares a reseccionar o, en ocasiones, técnicas adicionales, como la gammagrafía de cuantificación pulmonar. Su aplicación a la resección de metástasis nos parece adecuada y práctica. Como veremos, la exéresis de metástasis pulmonares a menudo conlleva varias resecciones segmentarias. El cálculo de la cantidad de parénquima total a reseccionar es complejo, por cuanto no suele tratarse de resecciones anatómicas, como en el caso del carcinoma broncogénico.
- *Elegir el momento adecuado para la resección.* Es la decisión más compleja. Debe tomarse en comité multidisciplinar, pero el cirujano debe desempeñar un papel fundamental, motivo por el que, como hemos dicho, desde el principio debe estar involucrado en todo el proceso. ¿Debe indicarse la cirugía en el momento en que se cumplen los criterios que hemos comentado o, por el contrario, debe dejarse un periodo ventana sin tratamiento para ver la evolución de la enfermedad? En este caso, ¿de cuánto debe ser dicho periodo? En la tabla III se indican los argumentos que pueden orientar hacia una u otra opciones, así como las preguntas claves derivadas de dichos argumentos. En realidad, se resumen en la pregunta sin respuesta que hemos comentado desde el principio: ¿la resección de metástasis en la enfermedad considerada oligometastásica es responsable de una mejor evolución de la enfermedad o lo es la condición de enfermedad oligometastásica en sí misma?
- Kruger y cols. tratan de responder a algunas de esas preguntas (26):
 - ¿Metastatan las metástasis? Varios estudios experimentales clásicos demuestran capacidad de diseminación a distancia de las metástasis (27). Sin embargo, la evidencia es muy limitada (28). Hölzel y cols., tras el análisis clínico de 33.000 pacientes recogidos desde 1988 hasta 2010, concluyen que no puede demostrarse que existe una cascada metastásica (29). Incluso la afectación ganglionar mediastínica, que en casos de metástasis pulmonares de sarcomas se ha llegado a demostrar en casi la mitad de los pacientes (30), se considera más como extensión sistémica de la enfermedad que por afectación locorregional de las propias metástasis (31).
 - ¿Puede predecirse la velocidad de crecimiento de las metástasis en determinadas histologías? Un estudio clásico encontró un tiempo de duplicación de metástasis no tratadas variable en función de la histología: 109 días para el carcinoma colorrectal y 42 días para los sarcomas. También demostró una evolución más rápida en pacientes jóvenes (32).
 - ¿Puede definirse un intervalo óptimo de control de la enfermedad capaz de predecir un mayor

TABLA III

ARGUMENTOS A FAVOR Y EN CONTRA DE LA RESECCIÓN DE METÁSTASIS TRAS EL DIAGNÓSTICO O EL FINAL DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

<i>Argumentos a favor de la cirugía precoz</i>	<i>Preguntas claves</i>
Riesgo de que los depósitos metastásicos favorezcan por sí mismos la progresión de la enfermedad	¿Las metástasis generan metástasis?
Riesgo de que el crecimiento de las lesiones obligue a resecciones de mayor volumen de parénquima pulmonar	¿Es predecible el crecimiento de lesiones metastásicas de determinados tipos histológicos?
<i>Argumentos a favor de la cirugía precoz</i>	
Evidenciar una progresión a corto plazo de la enfermedad evitaría una cirugía que no ofrecería beneficio en el pronóstico y sí una morbilidad asociada	¿Existe un intervalo de estabilidad de la enfermedad que la defina como oligometastásica y, por tanto, sea indicativo de un mayor rendimiento de la resección quirúrgica?
Posibilidad de que se pongan de manifiesto lesiones que por su pequeño tamaño hubieran pasado desapercibidas y precisaran ulteriores resecciones	¿La necesidad de remetastasectomía conlleva un peor pronóstico?

Adaptada de referencia 26.

rendimiento de la resección de metástasis? Diversos estudios analizan el intervalo entre la detección de metástasis y la resección quirúrgica. En el caso de los sarcomas, suele mediar un tratamiento sistémico. En general, los pacientes intervenidos tras una estabilidad demostrada de tres meses sin tratamiento han presentado un mejor pronóstico, aunque de nuevo está presente en estos trabajos el sesgo de selección por el que son pacientes con una enfermedad menos agresiva los que se operan en esa situación. En sarcomas, la evolución de la enfermedad durante el tratamiento oncológico considerado neoadyuvante de la resección de metástasis predice la evolución tras la cirugía (33).

- ¿La necesidad de remestastastomía conlleva un peor pronóstico? En la resección de metástasis pulmonares, la probabilidad de encontrar lesiones en la palpación pulmonar no detectadas previamente en pruebas de imagen varía en función del tipo histológico y de la resolución de dichas pruebas, según ya hemos comentado. Se considera que con las técnicas de imagen actuales pueden detectarse lesiones de hasta 2 mm, o incluso menos si se utilizan *softwares* específicos que aumentan su resolución (34).

La detección por palpación de lesiones pulmonares varía en función de su localización, del grado de colapso del pulmón, de las características del parénquima y de la propia experiencia del cirujano (35).

Las metastastastomías sucesivas se han estudiado sobre todo en el caso del carcinoma colorrectal. Las características y la multicentricidad de las metástasis en el caso de los sarcomas hacen que la progresión tras metastastastomía no suela ser abordable quirúrgicamente. Sin embargo, en los casos seleccionados en que se realizan remestastastomías con intención de realizar una resección completa parece que la evolución de la enfermedad (o la enfermedad en sí misma) es más favorable.

Iwata y cols. encuentran como factores pronósticos independientes en remestastastomías en osteosarcoma la resección incompleta, un intervalo menor de un año en el momento de la resección, más de tres lesiones y el tamaño mayor de 3 cm (36).

En definitiva, el retraso de la cirugía parece justificado, no por el hecho de poner de manifiesto nuevas metástasis de pequeño tamaño que pudieran quedar sin reseccionar, sino para decidir la indicación de resección en pacientes con factores pronósticos desfavorables que sugieren progresiones precoces de la enfermedad (37).

A este respecto, la actitud de los cirujanos torácicos es tremendamente variable ante el nivel elevado de incertidumbre con que pueden manejarse estos pacientes y estos tumores.

TÉCNICA QUIRÚRGICA PARA RESECCIÓN DE METÁSTASIS PULMONARES

Los aspectos quirúrgicos principales pasan por las siguientes premisas:

- ¿Cuál es la resección adecuada en cirugía de metástasis? La resección de la metástasis con un margen libre de tumor de 1 centímetro se considera adecuada desde el punto de vista oncológico.
- Si para la resección de metástasis es necesario una resección mayor, como una lobectomía o incluso una neumonectomía, ¿se considera contraindicada la intervención? Si tras una evaluación adecuada de operabilidad se considera que el paciente tolera la resección, esta no contraindica en sí misma la intervención. Las complicaciones de una neumonectomía son significativamente mayores que las de las resecciones menores, por lo que debe restringirse a casos muy seleccionados.
- Ante metástasis bilaterales, ¿cuál es el abordaje más adecuado? En un mismo acto quirúrgico pueden abordarse ambos hemitórax. Toracoscopía o toracotomía bilateral, esternotomía media, incisión tipo *clamshell*. Sin embargo, suele recomendarse la realización de la cirugía en dos tiempos, ya que habitualmente en la resección de sarcomas el número de metástasis es importante y la manipulación y resección bilateral en una misma intervención aumenta de forma significativa los riesgos posoperatorios.
- En la cirugía secuencial bilateral, ¿cuál es el intervalo de tiempo más adecuado entre ambos procedimientos? ¿Está indicada la realización de una nueva prueba de imagen entre ambos procedimientos?
- Dependerá de la recuperación de la primera intervención, pero en general suele aconsejarse un periodo de un mes entre ambas cirugías. La incertidumbre respecto a la evolución de la enfermedad en este periodo de tiempo se justifica en caso de que se prevea un riesgo de progresión rápida, la realización de una prueba de imagen (CT o PET-CT) antes de proceder con la segunda intervención.
- ¿Es adecuado un abordaje mínimamente invasivo para la resección de metástasis pulmonares? El abordaje habitual es la toracotomía posterolateral, que permite una correcta manipulación de todo el parénquima pulmonar. Se considera que a partir de un número variable de lesiones visibles en las técnicas de imagen (en caso de sarcomas, se habla de dos lesiones) (38), la probabilidad de detectar por palpación lesiones adicionales aumenta de forma significativa. Sin embargo, como hemos dicho, no parece que esta detección precoz de lesiones no conocidas previamente y su consiguiente resección influyan en el pronóstico de la enfermedad. Por ello, en la cirugía de metástasis la cirugía mínimamente invasiva no suele estar tan generalizada como en otras

indicaciones, como en la cirugía del carcinoma broncogénico. En general, cuanto más reglada es una resección pulmonar, más factible es el abordaje toracoscópico o robótico. La sensibilidad para la detección de metástasis a través de instrumental de una videotoracoscópica o del material articulado de un sistema de cirugía robótica no supera hoy por hoy a la capacidad de detección por palpación por parte de un cirujano torácico experimentado. Un estudio tratando de encontrar la evidencia presente acerca de considerar la palpación como estándar de oro en la resección de metástasis concluye que, efectivamente, la sensibilidad de la palpación es superior a la de las pruebas de imagen disponibles. Sin embargo, hasta la mitad de los nódulos palpados y resecados resultan finalmente benignos (39).

- ¿Existen herramientas para la detección de lesiones pulmonares sin necesidad de palpación? Desde la colocación de arpones guiados por tomografía computarizada que marquen el punto donde se encuentra una lesión de cara a resecar la zona correspondiente sin necesidad de palparla, son variadas las técnicas que intentan poder prescindir de la palpación. La ecografía pulmonar intraoperatoria está aún en proceso de desarrollo, más complejo que en el caso del hígado por las peculiaridades propias del pulmón y su contenido en aire, que dificulta la transmisión de ondas sonoras.
- ¿Existen técnicas para la resección de metástasis profundas ahorrando parénquima sano? En el momento actual, la utilización de láser diodo para la resección de lesiones intrapulmonares es la herramienta que ha demostrado ser más efectiva y segura (40). El láser diodo de 1.318 nm permite la sección del parénquima coagulando el lecho para evitar el sangrado tras la resección de la lesión. Permite actuar de forma precisa incluso cerca de estructuras vasculares delicadas como ramas del sistema arterial o venoso pulmonar. Los elementos de más difícil sellado son las estructuras bronquiales o bronquiolares, en los que la presencia de cartílago no permite un sellado con este tipo de energía. Sin embargo, completar el cierre de las boquillas bronquiolares con puntos de sutura evita fugas aéreas, causantes de las complicaciones posoperatorias más problemáticas, por cuanto obligan a estancias prolongadas, al mantenimiento de drenaje torácico y conllevan riesgo de sobreinfección y necesidad de reintervención.

En la resección de metástasis de sarcomas, como hemos dicho, son frecuentes los casos en que las lesiones son múltiples y bilaterales. Habitualmente se recomienda el cierre con sutura del lecho que queda tras la exéresis de cada lesión con láser. Sin embargo, las numerosas suturas conllevan restricción de múltiples zonas del parénquima que terminan por comprometer la función pulmonar, desa-

provechando las ventajas del uso del láser sobre la resección convencional con endocortadoras-grapadoras. En estos casos, el uso de productos sellantes puede resultar aquí de gran utilidad (Fig. 1). La resección con láser por vía toracoscópica está en fase de desarrollo, limitada sobre todo por el tipo de instrumental necesario (41).

- ¿Está indicada la realización de linfadenectomía mediastínica en la cirugía de resección de metástasis pulmonares? Existe controversia acerca de la incidencia de afectación ganglionar mediastínica en algunos tipos histológicos como el sarcoma, con rangos desde el 4% al 48%. Esta disparidad probablemente radica también en la selección de pacientes. No está generalizada la realización de un estudio histológico quirúrgico del mediastino. Una correcta estadificación, al igual que ocurre en el carcinoma broncogénico, pasaría por la realización de una disección ganglionar sistemática del mediastino. La detección de enfermedad ganglionar contraindicaría la resección de las lesiones pulmonares al no considerarse potencialmente completa. La realización de linfadenectomía y el número de estaciones ganglionares o de ganglios biopsiados es muy variable (42,43).
- ¿Existen alternativas no quirúrgicas para la ablación con intención radical de metástasis pulmonares? En situaciones en las que la operabilidad del paciente es límite y el riesgo de la intervención quirúrgica es elevado, pueden plantearse técnicas alternativas con fines ablativos. Destacamos:
 - Radiofrecuencia. Permite la ablación por calor de lesiones de hasta 2-3 cm. Puede realizarse sin

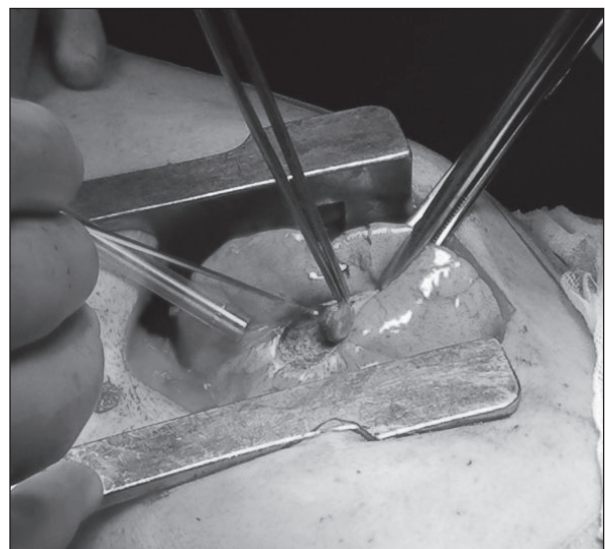


Fig. 1. Resección de metástasis pulmonar de sarcoma de partes blandas con láser diodo de 1.318 nm.

necesidad de anestesia general, guiando la aplicación con control de tomografía computarizada. Los resultados son positivos (44).

- Crioablación. Menos extendida que la ablación por calor, pero con resultados también prometedores (45).
- Microondas. Las series existentes son anecdóticas (46).
- Radiación estereotáctica ablativa (SBRT). Si bien los sarcomas se han considerado tradicionalmente radorresistentes, la aparición de este tipo de radioterapia, que permite alcanzar dosis elevadas (100 Gy) en volúmenes de trabajo muy precisos, ha dado lugar a su uso también en estos casos, con series prometedoras en cuanto a control local y supervivencia (47).

La principal ventaja de estas técnicas alternativas es que se trata de maniobras intervencionistas no quirúrgicas, en principio con menos riesgos. Sin embargo, existen inconvenientes generales a todas ellas:

- El tamaño de la lesión está más limitado. Desde 2-3 cm para la radiofrecuencia hasta 4 cm aproximadamente para la SBRT.
- No se dispone de la pieza reseçada, de modo que puedan estudiarse los márgenes y las características histológicas de las metástasis.
- El control de la evolución con TC es más complejo, ya que la lesión persiste en la imagen y evoluciona en el tiempo de forma variable. Hasta que se ha ido ganando experiencia en la interpretación de dicha evolución radiológica no ha sido posible valorar el éxito de la ablación.

En general las técnicas alternativas muchas veces no son tales, y se complementan con la resección quirúrgica en caso de progresión oligometastásica en el paciente ya reseçado o en situaciones en las que la cirugía obliga a resecciones de parénquima muy amplias que otras técnicas puede reducir. Una vez más llamamos la atención sobre la importancia de que todos los profesionales que puedan estar involucrados en el tratamiento del paciente a lo largo de su proceso lo estén desde su principio.

CORRESPONDENCIA:

Florentino Hernando Tranco
Servicio de Cirugía del Tórax
Hospital Clínico San Carlos
C/ Doctor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: florentino.hernando@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Italiano A, Mathoulin-Pelissier S, Cesne AL, et al. Trends in survival for patients with metastatic soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2011;117:1049-54.
2. Kager L, Zoubek A, Potechger U, et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 2003;21:2011-8.
3. Downey RJ. Surgery for colorectal and sarcomatous pulmonary metastases: history, current management, and future directions. *Thorac Surg Clin* 2006;16:133-7, v-vi.
4. Alexander J, Haight C. Pulmonary resection for solitary metastatic sarcomas and carcinomas. *Surg Gynecol Obstet* 1947;85:129-46.
5. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:37-49.
6. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13:8-10.
7. Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol* 2001;8:378-82.
8. Huang F, Wu G, Yang K. Oligometastasis and oligo-recurrence: more than a mirage. *Radiat Oncol* 2013;9:230.
9. Lussier YA, Xing HR, Salama JK, et al. MicroRNA expression characterizes oligometastasis(es). *PLoS One* 2011;6:e28650.
10. Migliore M, Milosevic M, Lees B, et al. Finding the evidence for pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: the PulMicc trial. *Future Oncol* 2015;11:15-8.
11. Chudgar NP, Brennan MF, Munhoz RR, et al. Pulmonary metastasectomy with therapeutic intent for soft-tissue sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;154(1):319-30.e311.
12. Marulli G, Mammana M, Comacchio G, et al. Survival and prognostic factors following pulmonary metastasectomy for sarcoma. *J Thorac Dis* 2017;9:S1305-S15.
13. Olivier T, Pop D, Chouiter Djebaili A, et al. Treating metastatic sarcomas locally: a paradox, a rationale, an evidence? *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;95:62-77.
14. Treasure T, Fiorentino F, Scarci M, et al. Pulmonary metastasectomy for sarcoma: a systematic review of reported outcomes in the context of Thames Cancer Registry data. *BMJ Open* 2012;2.
15. Kane JM, Finley JW, Driscoll D, et al. The treatment and outcome of patients with soft tissue sarcomas and synchronous metastases. *Sarcoma* 2002;6:69-73.
16. Gadd MA, Casper ES, Woodruff JM, et al. Development and treatment of pulmonary metastases in adult patients with extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg* 1993;218:705-12.
17. Lin AY, Kotova S, Yanagawa J, et al. Risk stratification of patients undergoing pulmonary metastasectomy for soft tissue and bone sarcomas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:85-92.
18. Daw NC, Chou AJ, Jaffe N, et al. Recurrent osteosarcoma with a single pulmonary metastasis: a multi-institutional review. *Br J Cancer* 2015;112:278-82.
19. Van Geel AN, Pastorino U, Jauch KW, et al. Surgical treatment of lung metastases: The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. *Cancer* 1996;77:675-82.
20. Sardenberg RA, Figueiredo LP, Haddad FJ, et al. Pulmonary metastasectomy from soft tissue sarcomas. *Clinics (São Paulo)* 2010;65:871-876.
21. Predina JD, Puc MM, Bergey MR, et al. Improved survival after pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcoma. *J Thorac Oncol* 2014;6:913-9.
22. Internullo E, Cassivi SD, Van Raemdonck D, et al. Pulmonary metastasectomy: a survey of current practice amongst members of the European Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Oncol* 2008;3:1257-66.
23. Trevor W. Pulmonary metastasectomy. In: Ferguson MK, editor. *Difficult decisions in thoracic surgery*. Chicago: Springer; 2014. pp. 257-67.
24. Dettnerbeck FC, Grodzki T, Gleeson F, et al. Imaging requirements in the practice of pulmonary metastasectomy. *J Thorac Oncol* 2010;5:S134-9.
25. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009;34:17-41.

26. Kruger M, Schmitto JD, Wiegmann B, et al. Optimal timing of pulmonary metastasectomy--is a delayed operation beneficial or counterproductive? *Eur J Surg Oncol* 2014;40:1049-55.
27. Hoover HC Jr, Ketcham AS. Metastasis of metastases. *Am J Surg* 1975;130:405-11.
28. Tait CR, Dodwell D, Horgan K. Do metastases metastasize? *J Pathol* 2004;203:515-8.
29. Holzel D, Eckel R, Emeny RT, et al. Distant metastases do not metastasize. *Cancer Metastasis Rev* 2010;29:737-50.
30. Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, et al. Pulmonary metastasectomy in patients with soft tissue sarcomas: experiences in 50 patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006;54:489-92.
31. Sleeman JP. The lymph node as a bridgehead in the metastatic dissemination of tumors. *Recent Results Cancer Res* 2000;157:55-81.
32. Spratt JS Jr, Spratt TL. Rates of Growth of Pulmonary Metastases and Host Survival. *Ann Surg* 1964;159:161-71.
33. Stephens EH, Blackmon SH, Correa AM, et al. Progression after chemotherapy is a novel predictor of poor outcomes after pulmonary metastasectomy in sarcoma patients. *J Am Coll Surg* 2011;212:821-6.
34. Schramm A, Wormanns D, Leschber G, et al. Reliability of a computer-aided detection system in detecting lung metastases compared to manual palpation during surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12:20-3.
35. Cerfolio RJ, McCarty T, Bryant AS. Non-imaged pulmonary nodules discovered during thoracotomy for metastasectomy by lung palpation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:786-91;discussion 791.
36. Iwata S, Yonemoto T, Iizasa T, et al. Oligo-Recurrence of Osteosarcoma Patients: Treatment Strategies for Pulmonary Metastases. *Ann Surg Oncol* 2015;22(Suppl. 3):S1332-8.
37. Chudgar NP, Brennan MF, Tan KS, et al. Is Repeat Pulmonary Metastasectomy Indicated for Soft Tissue Sarcoma? *Ann Thorac Surg* 2017;104:1837-45.
38. Gossot D, Radu C, Girard P, et al. Resection of pulmonary metastases from sarcoma: can some patients benefit from a less invasive approach? *Ann Thorac Surg* 2009;87:238-43.
39. Macherey S, Doerr F, Heldwein M, et al. Is manual palpation of the lung necessary in patients undergoing pulmonary metastasectomy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;22:351-9.
40. Rolle A, Koch R, Alpard SK, et al. Lobe-sparing resection of multiple pulmonary metastases with a new 1318-nm Nd:YAG laser--first 100 patients. *Ann Thorac Surg* 2002;74:865-9.
41. Meyer C, Bartsch D, Mirow N, et al. Video-Assisted Laser Resection of Lung Metastases-Feasibility of a New Surgical Technique. *Thorac Cardiovasc Surg* 2017;65:382-6.
42. Gafencu DA, Welter S, Cheufou DH, et al. Pulmonary metastasectomy for sarcoma-Essen experience. *J Thorac Dis* 2017;9:S1278-S81.
43. Embun R, Fiorentino F, Treasure T, et al. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: a prospective study of demography and clinical characteristics of 543 patients in the Spanish colorectal metastasectomy registry (GECMP-CCR). *BMJ Open* 2013;3.
44. De Baere T, Auperin A, Deschamps F, et al. Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: experience in 566 patients with 1037 metastases. *Ann Oncol* 2015;26:987-91.
45. De Baere T, Tselikas L, Woodrum D, et al. Evaluating Cryoablation of Metastatic Lung Tumors in Patients-Safety and Efficacy: The ECLIPSE Trial--Interim Analysis at 1 Year. *J Thorac Oncol* 2015;10:1468-74.
46. Belfiore G, Ronza F, Belfiore MP, et al. Patients' survival in lung malignancies treated by microwave ablation: our experience on 56 patients. *Eur J Radiol* 2013;82:177-81.
47. Navarria P, Ascolese AM, Cozzi L, et al. Stereotactic body radiation therapy for lung metastases from soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2015;51:668-74.