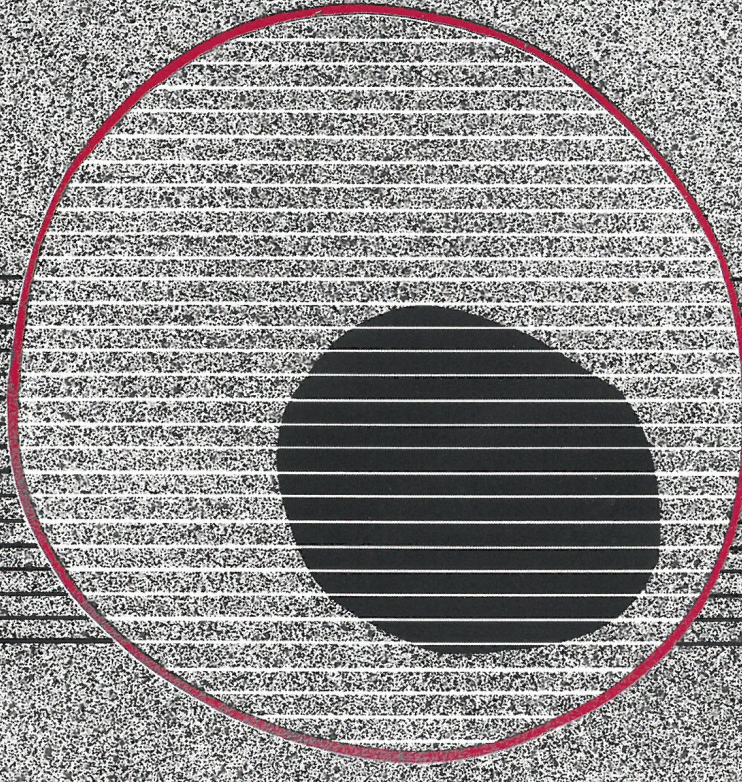


revisiones en

CANCER

SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

VOL. 25, NÚM. 6, 2011



revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2011. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.

Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.

Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

<http://www.grupoaran.com>



Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en

CANCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- | | |
|---|-------|
| <input type="checkbox"/> MIR y Estudiantes*: | 50 € |
| <input type="checkbox"/> Médicos Especialistas: | 76 € |
| <input type="checkbox"/> Organismos y Empresas: | 121 € |
| <input type="checkbox"/> Extranjeros (zona Euro): | 296 € |
| <input type="checkbox"/> Resto de países: | 402 € |

*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2011

DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos _____
Dirección _____
Tel. _____ E-mail: _____
Población _____ Cod. Postal _____ Provin. _____
Especialidad _____ Centro _____ Cargo _____

SUSCRÍBANME A:

revisiones en

CANCER

(6 núms./año)

- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
- Mediante talón n.º _____ que adjunto
- Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en **CANCER**

BANCO/CAJA _____
DIRECCIÓN _____ POBLACIÓN _____ C.P. _____
TITULAR DE LA CUENTA _____
CÓDIGO C/C.: BANCO SUCURSAL D.C. N.º CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por ARÁN EDICIONES, S.L.

Les saluda atentamente,

(Firma)

_____ de _____ de 20____

DOCUMENTO PARA EL BANCO



Más información o envíos a:

Castelló, 128 - 28006 Madrid - Telf. 917 820 030 - Fax: 915 615 787
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com

revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 25

NÚM. 6

Epidemiología y estadificación de los sarcomas de partes blandas R. Cubedo	225
Diagnóstico histológico de los sarcomas de partes blandas E. Musulen, A. Ariza	230
Tratamiento quirúrgico del tumor primario en los sarcomas de partes blandas E. J. Ortiz Cruz, J. Serrano Montilla	241
Radioterapia (RT) en sarcomas de partes blandas (SPB) de pacientes adultos L. A. Pérez Romasanta	247
Quimioterapia adyuvante y neoadyuvante en sarcomas de partes blandas J. Cruz Jurado	258
Tratamiento sistémico de los sarcomas de partes blandas avanzados M. Díez García, M. E. Élez Fernández, X. García del Muro Solans	265

revisiones en

CANCER

SUMMARY

VOL. 25

No. 6

Epidemiology and staging of the soft tissue sarcomas R. Cubedo	225
Histological diagnosis of soft tissue sarcomas E. Musulen, A. Ariza	230
Surgical management of primary tumor in soft tissue sarcomas E. J. Ortiz Cruz, J. Serrano Montilla	241
Radiotherapy for adult soft tissue sarcomas L. A. Pérez Romasanta	247
Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in soft tissue sarcomas J. Cruz Jurado	258
Systemic treatment of advanced soft tissue sarcomas M. Díez García, M. E. Élez Fernández, X. García del Muro Solans	265

Epidemiología y estadificación de los sarcomas de partes blandas

R. CUBEDO

Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

RESUMEN

Los sarcomas constituyen una familia de cánceres derivados del mesénquima caracterizados por su rareza y por su variabilidad en cuanto a histología y comportamiento. Algunos de ellos se desarrollan a partir de errores genéticos concretos. La fase diagnóstica puede influir sobre el pronóstico de manera más crítica que en otras variedades de cáncer. Una biopsia subóptima o un diagnóstico histológico impreciso pueden comprometer la cirugía conservadora o retrasar el tratamiento sistémico apropiado. Es por eso que el recurso a centros con un elevado volumen de pacientes resulta conveniente desde la simple sospecha de la existencia de un sarcoma.

La cirugía es la piedra angular del tratamiento de la mayoría de los sarcomas. Los conceptos de pseudocápsula y de compartimento anatómico subyacen a la necesidad de extirpar los sarcomas en bloque rodeados por un margen de tejido sano y a la posibilidad de evitar un número elevado de amputaciones. La radioterapia previa o sucesiva a la cirugía puede mejorar sus resultados.

La eficacia de la quimioterapia adyuvante sigue siendo sujeto de debate. La resistencia de los sarcomas a la quimioterapia no es absoluta por lo que, dependiendo del tipo histológico, los pacientes con enfermedad diseminada pueden beneficiarse de distintos fármacos y combinaciones. Recientemente, están apareciendo tratamientos dirigidos. El reto consiste en determinar qué subtipos deben ser tratados con cuáles de ellos en un ámbito en el que escasean los sujetos para llevar a cabo ensayos clínicos significativos.

El melanoma es el más grave de todos los cánceres de la piel. La clave del éxito depende de la prevención primaria, limitando la exposición a los rayos solares, sobre todo durante la infancia, y en el diagnóstico precoz de las lesiones incipientes. Durante años, la enfermedad avanzada ha carecido de tratamientos eficaces y ha resultado casi invariablemente normal en poco tiempo. Recientemente, se han esclarecido algunas rutas moleculares básicas de la melanogénesis que han permitido el diseño de nuevos tratamientos dirigidos muy prometedores.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma de partes blandas. Osteosarcoma. Melanoma.

ABSTRACT

Sarcomas are a mesenchyma-derived family of tumors characterized by its low incidence and high variability. Some of them are known to derive from single genetic events. An accurate diagnosis is key for prognosis, even more than in other cancer types. A suboptimal biopsy or an inaccurate histological classification can jeopardize limb-sparing surgery or delay appropriate systemic treatment. Thus, high-volume cancer centers are needed even before the sarcoma suspicion is confirmed.

Surgery is the cornerstone of most sarcoma treatments. The understanding of pseudocapsule biology and anatomical compartments support the need of wide-margin resection and the possibility to avoid amputations. Radiotherapy can improve surgery results.

Adjuvant chemotherapy remains controversial, but sarcomas are not entirely chemoresistant. Long-term survival and quality of life of some sarcoma histotypes can be obtained through carefully chosen chemotherapy. A few interesting targeted therapies have recently surfaced. It remains difficult to research the activity of such treatments in particularly scarce subtypes of sarcoma.

Melanoma is the skin cancer with a worse prognosis. Its control depends on primary prevention and early diagnosis. Advanced disease has had a short life expectancy due to the lack of useful treatments. The recent disentanglement of some molecular routes key to melanomagenesis have given rise to some promising new drugs.

KEY WORDS: *Soft-tissue sarcoma. Osteosarcoma. Melanoma.*

EPIDEMIOLOGÍA

Los tejidos de origen mesenquimal suponen unas dos terceras partes del peso de un humano. Sin embargo, los tumores malignos derivados de ellos no suman mucho más del 1% de todos los cánceres (1), la mayor parte derivados de los mesénquimas no-esqueléticos. En el año 2009, se calcula que se diagnosticaron en España tan solo unos 400 ó 500 casos nuevos de sarcomas de partes blandas (SPB) (2), lo que supone una situación intermedia respecto a la incidencia mundial, variable entre 1,8 y 5 nuevos casos por cada 100.000 habitantes y año (3). El estudio poblacional prospectivo sobre tumores de tejidos blandos más completo publicado hasta la fecha es el realizado en la región sanitaria meridional de Suecia entre 1964 y 1989 (4), tres lustros durante los cuales afloraron 508 casos de sarcoma, lo que arroja la asombrosamente baja tasa de detección de 18 sarcomas por cada millón de consultas primarias. Asumiendo un cupo de unas 1.500 cartillas por facultativo, un médico español de asistencia primaria asistiría a un nuevo caso de SPB cada veinte años, es decir, no más de dos casos a lo largo de toda su vida laboral, mientras que 99 de cada 100 masas de partes blandas por las que se ha consultado serán benignas (5). Teniendo en cuenta que la relación entre la experiencia del centro que realiza el tratamiento local y el pronóstico a largo plazo está bien establecida (6), resulta aun más preocupante calcular, en base al número de miembros de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (7), que el traumatólogo medio puede esperar atender a sólo un caso nuevo de SPB operable cada uno o dos años. El Centro Nacional de Estadística registró 511 muertes en el año 2009 cuyos certificados de defunción fueron clasificados en el apartado *Tumores del Tejido Conjuntivo* (8). Aunque la base de cálculo de la incidencia y la mortalidad son muy distintas, la semejanza entre ambos datos, ya proporciona una primera idea respecto a la dificultad de tratamiento de estos tumores. Por otro lado, el Registro de Sarcomas de Partes Blandas del Grupo Español de Investigación en Sarcomas indica que no más de un 20% de los primeros diagnósticos se realiza en fase avanzada (9), dando cuenta de la amplitud del margen de mejora en diagnóstico precoz, tratamientos quirúrgicos iniciales apropiados y terapias adyuvantes eficaces.

La Organización Mundial de la Salud distingue unos 120 histotipos de SPB, entre variedades y subvariedades, que registran un abanico muy amplio de incidencia, tanto general como vinculada a grupos de edad y localizaciones anatómicas (10). La mayoría de ellas no presenta diferencias sexuales acusadas, si bien los SPB en general son de un 10 a un 20% más prevalentes en el sexo masculino, una vez excluido el sarcoma de Kaposi. En el caso de los adultos, la mitad de todos los SPB afecta a los mayores de 60 años, una cuarta parte a los sujetos entre 40 y 60 años y el cuarto restante a los menores de 40. En términos generales, los tipos histológicos más frecuentes son el sarcoma pleomórfico indiferenciado maligno –antes histiocitoma fibroso maligno–, el sarcoma indiferenciado, los liposarcomas y el leiomiomasarcoma (Tabla I).

TABLA I

SARCOMAS PARTES BLANDAS MÁS PREVALENTES

Histiocitoma fibroso maligno	24%
Liposarcoma	14%
Sarcoma indiferenciado	12%
Leiomiomasarcoma	8%
Sarcoma de vaina nerviosa periférica	6%
Dermatofibrosarcoma protuberans	6%
Sarcoma sinovial	5%
Fibrosarcoma	5%

Fuente: Armed Forces Institute of Pathology.

La incidencia de los distintos histotipos varía acusadamente con la edad; mientras que los niños suelen presentarse con variedades agresivas de SPB, principalmente el rhabdomyosarcoma o el sarcoma de Ewing, los adultos exhiben una variedad más amplia, incluyendo SPB de comportamiento indolente, como los liposarcomas de bajo grado o los cordomas. La mayoría de los sarcomas de los adultos aparecen en las extremidades o en el retroperitoneo, mientras que en los niños se dan con mayor frecuencia en lugares menos comunes, como el tórax o el sistema genitourinario.

La mayor parte de los SPB aparecen de novo, sobre tejidos previamente sanos. No obstante, una pequeña parte asienta sobre tejidos lesionados, o bien en el contexto de anomalías genéticas que los favorecen, casi siempre asociados a otros tumores malignos de naturaleza no sarcomatosa. Respecto al primero de los casos, la lesión local predisponente más frecuente es la radioterapia. Los sarcomas radioinducidos suelen ser sarcomas pleomórficos o angiosarcomas de gran agresividad local. Tienden a aparecer en las zonas periféricas de los antiguos campos de radioterapia, allá donde las dosis alcanzadas fueron más bajas y con tiempos de latencia de una o dos décadas, prácticamente jamás antes de tres años. Se ha vinculado la inactivación de TP53 y RB1 con la patogénesis del sarcoma radioinducido (11). Ocasionalmente, se describen sarcomas implantados sobre o en la cercanía de cicatrices, quemaduras, linfedemas o cuerpos extraños de larga evolución.

Los SPB asociados a síndromes genéticos también son comparativamente raros, como los vinculados al síndrome de Li-Fraumeni (12) o la neurofibromatosis tipo I, más raramente el retinoblastoma hereditario y el síndrome de Gardner. El síndrome de Li-Fraumeni es una enfermedad transmitida por vía hereditaria autosómica dominante, en la que las mutaciones germinales de TP53 propician la aparición temprana de múltiples tumores, entre los que abundan el cáncer de mama, los cerebrales, la leucemia aguda, el osteosarcoma, los carcinomas córtico-suprarrenales y los SPB, que son un criterio diagnóstico del síndrome. La neurofibromatosis tipo I –antes, enfermedad de von Recklinghausen– es la enfermedad monogénica hereditaria humana más frecuente; se debe a la herencia autosómica dominante del gen NF-1, codificante para la neurofibromina, y se caracteriza, entre múltiples trastornos, por la aparición de neurofibromas cutáneos múltiples, gravados por una tasa de malignización que ronda el 10% de los casos (13).

Algunos estudios han advertido sobre un posible incremento de la incidencia (14), tanto en Europa (15) como en América (16). Si bien está claro que la incidencia global de los SPB se ha incrementado durante las pasadas tres décadas a expensas de los sarcomas de Kaposi vinculados al SIDA, algunos autores han observado una mayor incidencia también en otros histotipos, levantando la alarma sobre el posible papel de contaminantes ambientales como la radiación de origen industrial o los herbicidas a base de clorofenoles (17). No obstante, los estudios más recientes, diseñados específicamente para responder a la cuestión y controlar las variables de confusión, no confirman la tendencia, al menos en regiones concretas de Centroeuropa (18).

Independientemente de la conclusión a la que lleguen, estos estudios reactivan el interés por las posibles causas ambientales de los SPB, que la marcada variabilidad geográfica han llevado siempre a sospechar. Además de los herbicidas ya mencionados, el arsénico (insecticidas, tratamientos de la madera, viticultura), el ácido fenoxiacético (industria forestal, agricultura) y el cloruro vinílico (plásticos, propelentes) se incluyen también en la lista de sospechosos. La relación ocasional de la exposición crónica a productos químicos no es, en realidad, nueva, mas bien conocida de antiguo merced al exceso de SPB observados (con relación dosis-incidencia) en los adultos supervivientes de leucemia linfática aguda infantil y tratados con agentes alquilantes como ciclofosfamida, melfalán, procarbina, nitrosoureas o clorambucil (19).

PRONÓSTICO

Los determinantes pronósticos de la recaída local coinciden de manera laxa con los de diseminación metastásica. Los más importantes son el grado, el tamaño, la profundidad anatómica y los márgenes quirúrgicos (Tabla II). La estadificación aúna todos ellos en un sistema único, inteligible y reproducible.

TABLA II

SUPERVIVENCIA LIBRE DE METÁSTASIS A LOS 5 AÑOS, SEGÚN LOS FACTORES PRONÓSTICOS MÁS IMPORTANTES

Tamaño		Grado	
< 5 cm	81%	Bajo	91%
5 a 10 cm	64%	Intermedio	75%
> 10 cm	48%	Alto	44%
Profundidad		Escisión	
Superficial	87%	Subóptima	75%
Profundo	56%	Amplia o radical	48%
Lugar			
Extremidad	70%		
Cabeza y cuello	57%		
Pared torácica	67%		
Retroperitoneo	43%		

Fuente: French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group.

El grado, los márgenes quirúrgicos y el tamaño, aunque poseen valor pronóstico independiente, están vinculados entre sí, de modo que los tumores más indiferenciados suelen ser los más grandes al diagnosticarse y en los que resulta más probable obtener márgenes poco satisfactorios. El grado es un buen predictor de la diseminación metastásica pero no tanto de la recaída local (20), mientras que lo contrario sucede con el estado de los márgenes. El tamaño tumoral predice bien ambas formas de recaída. Algunos histotipos se consideran siempre de grado alto, entre ellos el rhabdiosarcoma, los sarcomas de la vaina nerviosa periférica o el sarcoma de Ewing extraesquelético.

Un inconveniente de la clasificación TNM vigente (21) es que emplea una estratificación del tamaño muy grosera establecida en 5 cm, mientras que existe evidencia sólida a favor de una progresión más graduada del riesgo o, al menos, de la necesidad de discriminar los SPB mayores de 10 cm. Así, en una serie del Hospital General de Massachusetts (22) la frecuencia de aparición de metástasis en los tumores de 5 a 10 cm era del 38%, pero aumentaba hasta alcanzar un 50% y más del 80% en los sarcomas mayores de 10 y de 20 cm, respectivamente.

La ubicación del sarcoma discrimina, ciertamente, entre grupos de riesgo. Si bien, parece que la anatomía no posee valor pronóstico independiente, sino que tan solo desfavorece a aquellos tumores con oportunidad de crecer sin alertar con síntomas precoces, o bien situados de forma que su extirpación óptima es difícilmente alcanzable. De esta manera, una vez controlados el resto de factores, los SPB de las extremidades o de la pared del tronco conceden una supervivencia a largo plazo del 60%, mientras que los viscerales y retroperitoneales apenas sobrepasan el 30%, situándose los de cabeza y cuello en una posición intermedia (23).

La profundidad se refiere a la relación con la primera fascia muscular bajo la piel, ya se trate de sarcomas de los miembros, de cabeza y cuello o de las paredes torácica y abdominal (24). Se consideran superficiales los ubicados por encima de ella y profundos lo que están por debajo. Todos los sarcomas viscerales y retroperitoneales son profundos.

Una circunstancia de valor pronóstico contrastado y grave influencia, pero que no se suele considerar como factor pronóstico en sentido estricto es la experiencia del centro que acomete el tratamiento local. La evidencia más ilustrativa a este respecto es la sueca. Durante los años 80 se instituyó un sistema de acreditación y derivación que, junto a la existencia de un registro nacional de cáncer, permitió evaluar con precisión cómo la atención inicial de los pacientes con SPB evitó en poco tiempo dos terceras partes de las recaídas locales.

El sistema de estadificación más internacionalmente aceptado es el TNM, avalado por la Union for International Cancer Control (UICC) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC), actualmente en su séptima edición (25). A diferencia de las clasificaciones TNM de otros tumores, la de los SPB ha sido adaptada para tener en cuenta la superficialidad y el grado histológico (Tabla III). Aun así, el sistema de la UICC no acaba de resultar totalmente satisfactorio, no solo por la pobre estratificación del tamaño ya mencionada, sino también por no dar cuenta de

TABLA III

CLASIFICACIÓN TNM DE LOS SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

T	N	M	G
Tx No evaluable	Nx No evaluable	M0 Sin metástasis	Gx No evaluable
T0 Sin evidencia de tumor	N0 Sin afectación		G1 Grado 1
T1 Tumor < de 5 cm		M1 Con metástasis	G2 Grado 2
T1a Superficial	N1 Afectación regional		G3 Grado 3
T1b Profundo			
T2 Tumor > 5 cm			
T2a Superficial			
T2b Profundo			

Estadio IA - T1 N0 M0 G1
 Estadio IB - T2 N0 M0 G1
 Estadio IIA - T1 N0 M0 G1/G2
 Estadio IIB - T2 N0 M0 G2
 Estadio III - T2 N0 M0 G3 / Cualquier N1
 Estadio IV - Cualquier M1

TABLA IV

CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA HOLANDESA-MSKCC PARA LOS SPB RETROPERITONEALES

Estadio I	Grado bajo, resección completa y sin metástasis
Estadio II	Grado alto, resección completa y sin metástasis
Estadio III	Resección incompleta y sin metástasis
Estadio IV	Con metástasis

factores pronósticos esenciales como la edad del paciente, la localización anatómica y, sobre todo, el tipo histológico. Además, algunas modificaciones en la 7ª edición de la clasificación UICC han resultado polémicas. En concreto, algunos especialistas en sarcomas no encuentran base empírica suficiente para sustituir la gradación histológica norteamericana de 4 escalones por la francesa de 3, reclasificar la enfermedad N1 del estadio IV al III, o incluir en el mismo estadio los tumores superficiales y los profundos del mismo tamaño. Por estas razones, no son pocos los

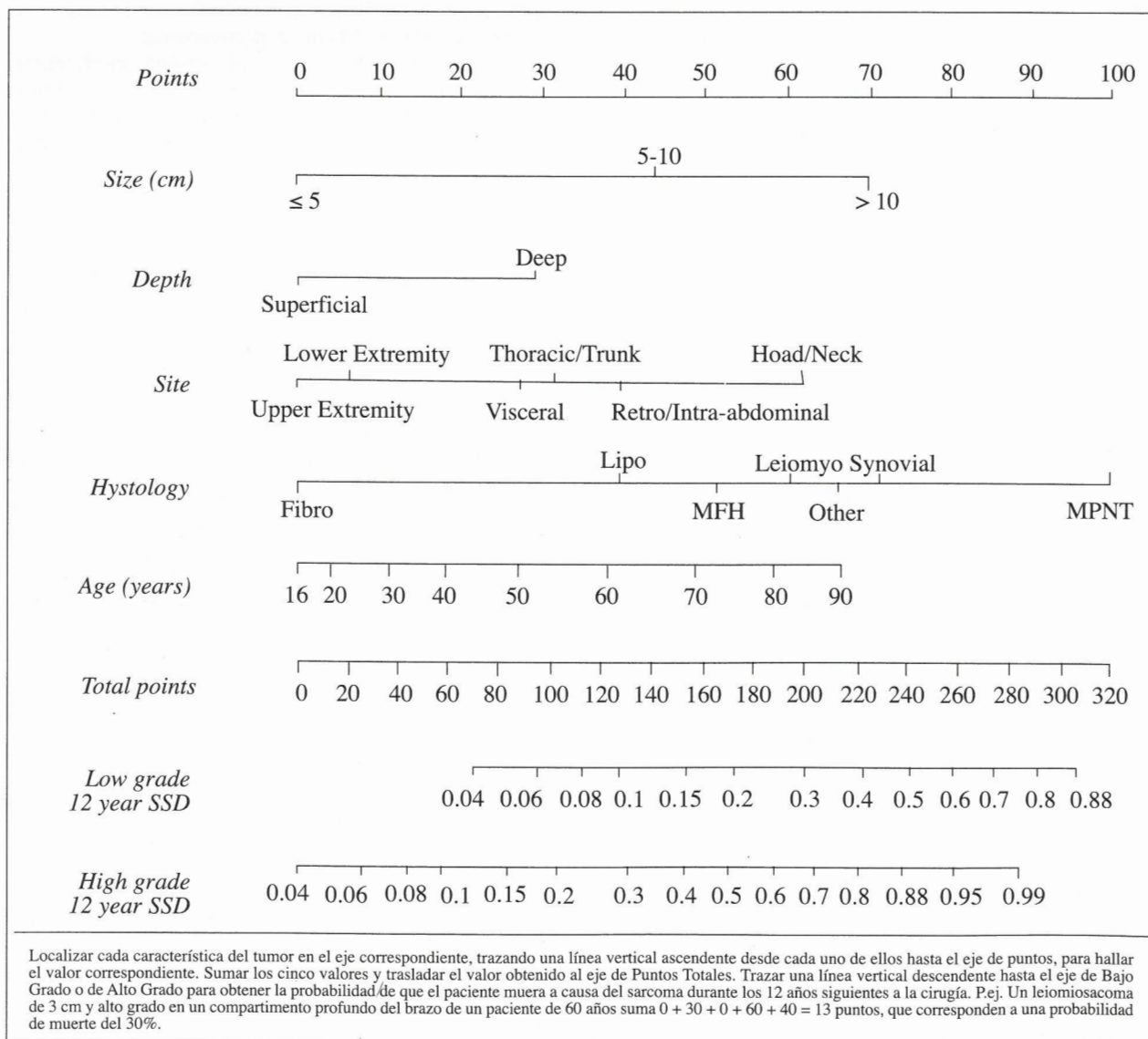


Fig. 1. Nomograma MSKCC para el pronóstico de SPV a los 12 años de la cirugía.

centros y oncólogos dedicados a los SPB que prefieren la 6ª versión del TNM, publicada en 2002.

Las debilidades del sistema de la UICC son todavía mayores cuando se trata de SPB localizados fuera de los miembros, donde el factor crítico universalmente aceptado es la capacidad de obtener una resección oncológica completa, circunstancia ignorada por el sistema TNM. Así pues, muchos especialista emplean el sistema propuesto por el grupo Holandés y el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) de Nueva York, no solo para los sarcomas retroperitoneales para los que fue inicialmente validado (26), sino también para los SPB de la pared del tronco y de la región de cabeza y cuello (Tabla IV).

Con todos estos motivos de insatisfacción, no es de extrañar que algunos grupos hayan intentado producir y validar nomogramas informatizables capaces de calcular el riesgo individual de la manera más ajustada posible, teniendo en cuenta todas la variables pronósticas avaladas por la evidencia, y útiles para todos los SPB. Hasta ahora, el más difundido (Fig. 1) es el propuesto por el MSKCC (27,28), validado conjuntamente con el Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS) para el pronóstico de la supervivencia a 12 años tras la cirugía (29), y accesible como calculadora electrónica (30).

CORRESPONDENCIA:

R. Cubedo
Hospital Universitario Puerta de Hierro
Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer facts and figures 1998. Atlanta: American Cancer Society 1998.
2. Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al. (eds.) World Health Organization. Cancer Incidence in Five Continents Vol. IX. IARC Scientific Publication No. 160.
3. Storm HH. Cancers of the soft tissues. *Cancer Surv* 1994;19-20:197-217.
4. Gustafson P. Soft tissue sarcoma. Epidemiology and prognosis in 508 patients. *Acta Orthop Scand* 1994; (Sup.)Jun 259:1-31.
5. Kransdorf MJ. Malignant soft-tissue tumors in a large referral population: distribution of diagnoses by age, sex, and location. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164(1):129-34.
6. Gustafson P, Dreinhfer 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(1):47-50. www.secot.es
7. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones Según la Causa de Muerte 2009. www.ine.es
8. Grupo Español de Investigación en Sarcomas. www.grupo-geis.org (acceso a bases de datos restringido a los miembros).
9. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. World Health Organization Classification of tumours: Pathology and Genetics of tumours of soft tissue and bone, IARC Press, Lyon 2002.
10. Gonin-Laurent N, Hadj-Hamou NS, Vogt N, et al. RB1 and TP53 pathways in radiation-induced sarcomas. *Oncogene* 2007;26(41):6106-12.
11. Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med* 1969;71(4):747-52.
12. Brems H, Beert E, de Ravel T, Legius E. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncol* 2009;10(5):508-15.
13. Toro JR, Travis LB, Wu HJ et al. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001: an analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer* 2006;119:2922-30.
14. Schuurman B, Meyer S, Cuesta MA, Nauta JJ. [Increasing frequency of soft tissue sarcomas in The Netherlands]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:1556-60.
15. Ross JA, Severson RK, Davis S, Brooks JJ. Trends in the incidence of soft tissue sarcomas in the United States from 1973 through 1987. *Cancer* 1993;72:486-90.
16. Hoar Zahm S, Blair A, Holmes FF et al. A case-referent study of soft-tissue sarcoma and Hodgkin's disease. Farming and insecticide use. *Scand J Work Environ Health* 1988; 14: 224-230.
17. Wibmer C, Leithner A, Zielonke N, et al. Increasing incidence rates of soft tissue sarcomas? A population-based epidemiologic study and literature review. *Annals of Oncology* 2010. 21: 1106-1111
18. Pisters PWT, Weiss M, Maki R. Soft-Tissue Sarcomas. In: *Cancer Management : a Multidisciplinary Approach* 13th ed. Pazdur R (ed). The Oncology Group 2011.
19. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. World Health Organization Classification of tumours: Pathology and Genetics of tumours of soft tissue and bone, IARC Press, Lyon 2002.
20. Ramanathan RC, A'Hern R, Fisher C, Thomas JM. Modified staging system for extremity soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol* 1999;6:57.
21. Suit HD, Mankin HJ, Wood WC, et al. Treatment of the patient with stage M0 soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1988;6:854.
22. Borden, EC, Baker, LH, Bell, RS, et al. Soft tissue sarcomas of adults: State of the translational science. *Clin Cancer Res* 2003;9:1941.
23. Salas S, Stoeckle E, Collin F, et al. Superficial soft tissue sarcomas (S-STs): a study of 367 patients from the French Sarcoma Group (FSG) database. *Eur J Cancer* 2009;45:2091.
24. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual. 7th ed., ed. S.B. Edge, Byrd, D.R., Compton, C.C, et al. 2010, Springer: New York. p. 291.
25. van Dalen, T, Van Coevorden, F, et al. Evaluation of a clinically applicable post-surgical classification system for primary retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11:483.
26. Kattan MW, Leung DH, Brennan MF. Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific death. *J Clin Oncol* 2002;20:791.
27. Eilber FC, Brennan MF, Eilber FR, et al. Validation of the postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific mortality. *Cancer* 2004;101:2270.
28. Mariani L, Miceli R, Kattan MW, et al. Validation and adaptation of a nomogram for predicting the survival of patients with extremity soft tissue sarcoma using a three-grade system. *Cancer* 2005;103:402.
29. <http://nomograms.mskcc.org/Sarcoma/PostSurgery.aspx>

Diagnóstico histológico de los sarcomas de partes blandas

E. MUSULEN, A. ARIZA

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

RESUMEN

Los sarcomas son un conjunto muy amplio de tumores mesenquimales malignos de estirpe celular diversa y grado de malignidad variable. Es crucial un diagnóstico rápido y preciso que permita aplicar el mejor tratamiento disponible. Para ello es esencial obtener un buen material de estudio mediante biopsia y disponer de las técnicas inmunohistoquímicas y moleculares que hacen posible un diagnóstico de certeza. El diagnóstico diferencial entre los distintos tipos de sarcomas es una tarea complicada, entre otros, por las más de 50 entidades que existen y por el amplio solapamiento histológico entre las mismas. En esta revisión se lleva a cabo una aproximación diagnóstica a los sarcomas agrupando los distintos tipos según patrones histológicos, con especial énfasis en las entidades descritas más recientemente. Por último, se especifican los ítems que deben constar en el informe anatomopatológico de un sarcoma de partes blandas.

PALABRAS CLAVE: Sarcomas. Partes blandas. Patrón histológico. Informe anatomopatológico

EL DIAGNÓSTICO PRE-TRATAMIENTO

Los sarcomas son un conjunto de tumores malignos de estirpe celular muy diversa y agresividad variable. El diagnóstico precoz y preciso de estas lesiones es de crucial importancia para obtener buenos resultados terapéuticos. Cualquier masa o lesión de partes blandas que crece o es mayor de 5 cm es tributaria de un estudio por biopsia, que determinará si en efecto se trata de una neoplasia de partes blandas y establecerá el tipo y grado histológicos. Dada la complejidad de tipos histológicos

ABSTRACT

Sarcomas are a heterogeneous group of malignant mesenchymal neoplasms exhibiting very different cell origin and biologic behavior. It is of crucial importance to make an accurate and prompt diagnosis enabling the pursuit of the best therapeutic approach. Thus, it is necessary to obtain a tissue sample of a quality sufficient to perform the conventional histological assessment, as well as immunohistochemical, molecular genetic, and/or cytogenetic studies for confirmation in a significant fraction of cases. Histological assessment in sarcomas is challenging, since more than 50 entities have been described and quite often different tumor types show an overlapping histologic appearance. This review approaches the diagnosis of sarcomas from the perspective of their histological patterns and pays special attention to the most recently reported entities. Finally, some recommendations are made on various aspects of the pathology report in soft tissue tumors.

KEY WORDS: *Soft tissue sarcoma. Histological assessment. Pathology report.*

de los sarcomas, puede ser imposible establecer un diagnóstico de certeza con el estudio histopatológico convencional de la biopsia. Las técnicas de inmunohistoquímica, que al detectar determinados epítomos permiten conocer la estirpe de las células malignas, son una herramienta esencial. Asimismo, la disponibilidad de técnicas de biología molecular tales como la hibridación in situ fluorescente (FISH) o la transcripción inversa - reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), capaces de demostrar la presencia de traslocaciones o genes de fusión, ha revolucionado el diagnóstico de determina-

dos sarcomas (Tabla I) (1). Estas técnicas son esenciales en casos de presentación inusual o cuando hay dudas en el diagnóstico diferencial entre distintas entidades (2).

La punción aspiración con aguja fina (PAAF) por vía percutánea es un método rápido, barato y fácil que, en manos de un citopatólogo experto, puede orientar el diagnóstico de los tumores de partes blandas.

TABLA I
DISTINTOS TIPOS DE SARCOMAS Y SUS ALTERACIONES MOLECULARES

Tumor	Cambio citogenético	Reordenamiento génico
Sarcoma sinovial	t(X;18)(p11;q11)	SS18-SSX1 SS18-SSX2 SS18-SSX4
Sarcoma de Ewing	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12)	FLI1-EWS ERG-EWS
Rabdomiosarcoma alveolar	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14)	PAX3-FOXO1 PAX7-FOXO1
Tumor desmoplásico de células redondas pequeñas Condrosarcoma mixoide extrasquelético	t(11;22)(p13;q12)	WT1-EWS
Sarcoma alveolar	t(9;22)(q22;q12) t(9;17)(q22;q11)	EWS-NR4A3 RBP56-NR4A3
Sarcoma de células claras	t(X;17)(p11;q25) t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q34;q12)	ASPSCR1-TFE3 EWS-ATF1 EWS-CREB1
Liposarcoma mixoide de células redondas	t(12;16)(q13;q11) t(12;22)(q13;q12)	FUS-CHOP EWS-CHOP
Fibrosarcoma mixoide de bajo grado	t(7;16)(q32-34;p11) t(11;16)(p11;p11)	FUS-CREB3L2 FUS-CREB3L1

La biopsia percutánea guiada por imagen (biopsia por tru-cut) es una buena aproximación diagnóstica a los sarcomas y permite plantear la posibilidad de un tratamiento con quimio y/o radioterapia antes de la exé-

sis del tumor. Aunque se puede hacer a ciegas, se recomienda la toma de muestras a través de control radiográfico en tiempo real mediante ecografía o TAC (Fig. 1). De esta forma se selecciona la mejor área para la toma de la muestra, garantizando que contenga tejido viable y representativo de la lesión y evitando las zonas centrales con hemorragia o necrosis. En el caso de tumores sólidos de gran tamaño y con mucha heterogeneidad es importante la toma de biopsias de distintas zonas del tumor, ya que pueden ofrecer aspectos histológicos muy variables. En consecuencia, la evaluación de distintas zonas puede influenciar de forma decisiva el diagnóstico de la lesión. La recidiva tumoral en el trayecto de la aguja es muy rara y, para evitarla, debe incluirse en la resección en bloque la totalidad de dicho trayecto.

La biopsia incisional se reserva para aquellos casos en que no es posible, mediante el tru-cut, lograr una muestra representativa que garantice el diagnóstico. La biopsia incisional asegura la disponibilidad del material tumoral necesario para el diagnóstico de certeza e incluso de tejido para el banco de tumores o técnicas adicionales. Tiene como inconvenientes la morbilidad de la anestesia, la posibilidad de hemorragia y los problemas asociados a la herida.

La biopsia excisional es la técnica indicada para los tumores superficiales o de pequeño tamaño. El mayor problema es la adecuación de los márgenes, puesto que la resección se realiza antes de conocer la malignidad de la neoplasia y puede ocurrir que los márgenes no sean lo suficientemente amplios.

LOS SARCOMAS DE PARTES BLANDAS SEGÚN SUS PATRONES HISTOLÓGICOS

Los sarcomas de partes blandas son lesiones poco frecuentes y entre ellos se distinguen más de 50 entidades, lo que contribuye a dificultar su diagnóstico (3). Un buen método de aproximación diagnóstica consiste en distribuir los distintos tipos de sarcomas según sus patrones histológicos. Por una mera cuestión de espa-

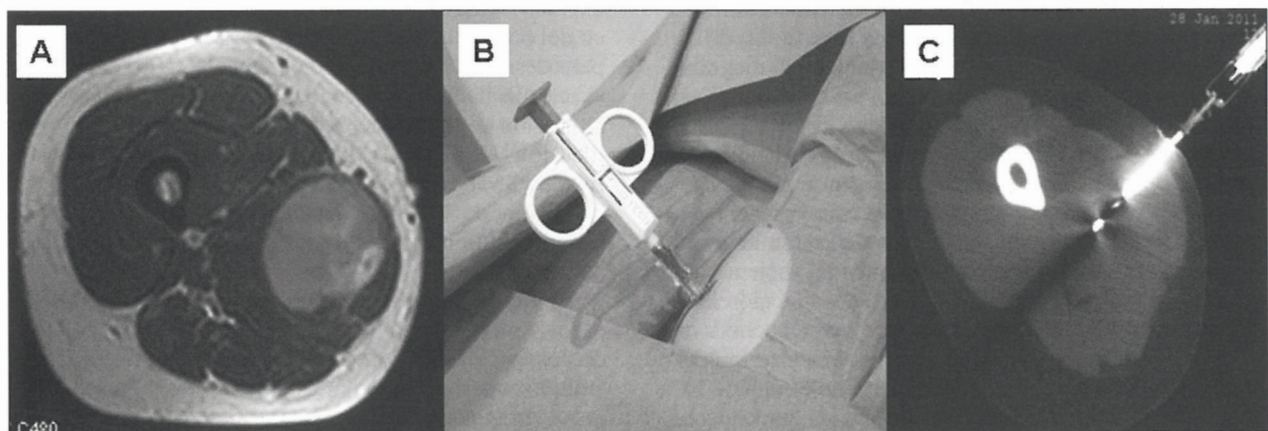


Fig. 1. Biopsia guiada por TAC. A) Resonancia magnética de tumor de partes blandas en muslo, bien delimitado y heterogéneo. B) Tru-cut insertado por vía percutánea. C) Visualización por TAC del tru-cut en el tumor. (Cortesía del Dr. Ricard Pérez y de la Dra. Carmen Sánchez).

cio, en esta revisión se citan tan sólo las entidades más destacadas, con especial interés en las descritas recientemente.

SARCOMAS DE CÉLULAS FUSIFORMES

Son un conjunto de sarcomas constituidos por células de citoplasma alargado que se organizan en haces entrecruzados. Es el patrón histológico más típico entre las proliferaciones mesenquimales.

Leiomiomasarcoma

El leiomiomasarcoma (LMS) se define como un sarcoma compuesto por células que manifiestan características de músculo liso por criterios histológicos y/o inmunorreactividad para actina, desmina y h-caldesmon. Se considera el tipo de sarcoma más habitual, siendo responsable del 25% del total de los casos. Se distinguen cuatro grupos: 1) LMS retroperitoneal, que es la forma más frecuente; 2) LMS vascular, que se origina a partir del músculo liso de las paredes de la vena cava inferior y venas de las piernas; 3) LMS de partes blandas, que asienta en los tejidos profundos de las extremidades y en el tejido subcutáneo; y 4) LMS de la dermis. No se han descrito alteraciones genéticas asociadas a este tipo de sarcoma y el pronóstico depende del tamaño, grado histológico y localización, siendo los de peor evolución los LMS de los grupos 1 y 2. Recientemente se ha descrito que la expresión de ACTG2, CASQ2, CFL2, MYLK y SLMAP permite reconocer un subtipo de LMS del grupo 1 con mejor evolución (4).

Fibrosarcoma

Los cambios sufridos por el concepto de fibrosarcoma (FS), descrito por Arthur Purdy Stout en 1948 (5), constituyen un claro ejemplo de como la inmunohistoquímica y las técnicas de biología molecular han permitido avanzar en la clasificación de los sarcomas. Tenido por el sarcoma más frecuente de los adultos, actualmente la incidencia de esta entidad es muy baja (entre el 1 y el 3% de todos los sarcomas) y se considera un diagnóstico de exclusión.

Tal y como se define en la reciente Clasificación de Tumores de Partes Blandas y Hueso de la Organización Mundial de la Salud (3), el FS es un tumor maligno, compuesto por fibroblastos que producen colágeno en cantidad variable y tienen un patrón de crecimiento en espina de pescado. Según una revisión reciente de Baharami y Folpe (6), el FS tiene una predilección leve por los hombres y se localiza con mayor frecuencia en los tejidos profundos de las extremidades inferiores y cabeza y cuello, seguido por las extremidades superiores y tronco. En algunos pacientes existe un antecedente de radiación. En un 80% de los casos son tumores de alto grado histológico (grado 2 y 3), con múltiples recidivas locales y metástasis a ganglios linfáticos u órga-

nos. La supervivencia a los 5 años es inferior al 55% de los casos. El diagnóstico diferencial debe realizarse con el sarcoma pleomorfo indiferenciado, sarcoma sinovial, tumor fibroso solitario, sarcoma fibromixoide de bajo grado y otras variantes de FS como el mixofibrosarcoma, FS epitelioides esclerosante y FS desarrollado a partir de dermatofibrosarcoma protuberans.

Sarcoma miofibroblástico

Se trata de una neoplasia de bajo grado constituida por células miofibroblásticas atípicas. Recuerda a la fibromatosis y tiene predilección por cabeza y cuello (3), especialmente la lengua y cavidad oral (7,8). Se presenta como una masa de crecimiento lento con radiología destructiva. Las células miofibroblásticas se caracterizan por expresar actina y pueden ser positivas focalmente para desmina, fibronectina y CD34 (8). Las recidivas locales son frecuentes y sólo raramente se producen metástasis.

Sarcoma sinovial

El sarcoma sinovial (SS) es una neoplasia de células fusiformes que puede tener también una diferenciación epitelial (tumor bifásico) y se caracteriza por la traslocación t(X;18). Afecta más a los hombres y el 90% de los casos se presenta antes de los 50 años. A pesar de su nombre, no se origina en la sinovial, sino en los tejidos profundos y tendones de las articulaciones de las extremidades, especialmente de la rodilla. El SS se ha descrito en múltiples localizaciones, incluso en órganos como el pulmón, el tracto gastrointestinal y el aparato genital.

Las formas bifásicas constan de un primer componente de células uniformes, con un citoplasma alargado y poco abundante y un núcleo ovalado sin nucléolo, y de un segundo componente epitelial que puede incluso formar glándulas inmunorreactivas para queratina y EMA. En las formas monofásicas sólo existe el componente sarcomatoso fusocelular, que de forma típica expresa BCL2. Otros hallazgos que ayudan al diagnóstico del SS son la positividad para CD99 y la negatividad para desmina y CD34. Recientemente se ha descrito la expresión de TLE1 en ambas formas de SS (9,10). La alteración genética que define a este sarcoma es la traslocación t(X;18)(p11;q11), que da lugar a los genes de fusión SS18-SSX1, SS18-SSX2 o SS18-SSX4. La expresión de TLE1 se correlaciona con la t(X;18) y constituye un marcador diagnóstico robusto en este tipo de sarcomas (10).

El tumor recidiva localmente en más del 50% de los casos y metastatiza a los pulmones y el hueso en el 40% de los pacientes. Son criterios de mal pronóstico un tamaño superior a 5 cm, más de 10 mitosis por 10 campos de gran aumento, la presencia de necrosis y un componente rabdoide superior al 50% (11,12). El gen de fusión SS18-SSX2, más frecuente en el SS de tipo monomorfo, se asocia a un mejor pronóstico.

SARCOMAS DE CÉLULAS PEQUEÑAS REDONDAS

Las células pequeñas redondas deben su apariencia a su escaso citoplasma. Con la tinción de hematoxilina-eosina estas células tienden a ser muy azules, al ser este el color del núcleo, que es el elemento predominante. El prototipo de estos tumores es el grupo de sarcomas de Ewing/PNET, pero debe hacerse el diagnóstico diferencial con entidades como son los neuroblastomas en los niños y los carcinomas neuroendocrinos de célula pequeña en los adultos.

SARCOMA DE EWING/PNET

El sarcoma de Ewing/PNET extraóseo generalmente surge en los tejidos profundos de las extremidades en pacientes jóvenes (entre los 10 y 30 años). Es un tumor agresivo formado por células pequeñas, redondas y azules (por su escaso citoplasma), que se disponen en nidos cohesivos. De forma variable las células dan lugar a estructuras rosetoides conocidas como "rosetas de Homer Wright". Desde el punto de vista inmunohistoquímico, hay expresión de CD99, aunque cabe recordar que este es un marcador poco específico que también expresan otros tipos tumorales, como los linfomas y los carcinomas neuroendocrinos. Lo que define a esta neoplasia es la traslocación $t(11;22)(q24;q12)$, presente en el 90% de los casos. Esta alteración genética da lugar a diferentes tipos de fusión entre los genes EWS y FLI1 (Tabla I).

Rabdomiosarcoma alveolar

El rabdomiosarcoma alveolar (RMSA) está constituido por células inmaduras con diferenciación muscular estriada. Las células tumorales crecen con un patrón alveolar caracterizado por septos fibrosos que delimitan lóbulos en los que se agrupan, de forma poco cohesiva, las células neoplásicas. Suele haber también un componente de células gigantes multinucleadas. Las traslocaciones $t(2;13)(q35;q14)$ y $t(1;13)(p36;q14)$, que codifican los genes de fusión PAX3-FOXO1 (FKHR) y PAX7-FOXO1 (FKHR), constituyen marcadores específicos del RMSA y permiten diferenciarlo de la variante embrionaria del rabdomiosarcoma, de mejor pronóstico. Sin embargo, dichas traslocaciones tan sólo se identifican en el 40 al 80% de los casos de RMSA (13). Recientemente se ha descrito que las referidas traslocaciones tienen significación pronóstica (14).

Tumor desmoplásico de células redondas

Es un sarcoma muy agresivo que se caracteriza por una población de células pequeñas con escaso citoplasma que forman nidos compactos situados entre un estroma muy fibroso o desmoplásico (15). Se presenta en niños o adultos jóvenes y tiende a afectar a las superficies serosas, sobre todo la cavidad abdominal. Las célu-

las tumorales expresan vimentina, desmina, EMA y queratinas. El tumor se caracteriza por presentar la traslocación $t(11;22)(p13;q12)$, que da lugar al gen de fusión EWS/WT1 (16).

Condrosarcoma mixoide extraesquelético

Es un tumor poco frecuente, multinodular, constituido por células malignas de citoplasma eosinófilo que se disponen en un estroma mixoide. Es más frecuente en mujeres adultas. Se localiza en las extremidades, sobre todo el muslo, seguido del tronco, región paraespinal, pies y cabeza y cuello. A pesar de su nombre, no hay evidencia de formación de cartílago. Las células tumorales forman un patrón delicado de cordones, hileras o pequeños grupos sobre un fondo mixoide poco aparente y tan sólo expresan vimentina. Desde el punto de vista molecular se han descrito las traslocaciones $t(9;22)(q22;q12)$ y $t(9;17)(q22;q11)$, que dan lugar a los genes de fusión EWS-NR4A3 y RBP56/NR4A3, respectivamente (17). Es un tumor de curso lento, con tendencia a la recidiva local. Las metástasis suelen ser pulmonares, con supervivencias prolongadas (18).

SARCOMAS EPITELIOIDES

Este grupo de sarcomas se caracteriza por la proliferación de células de citoplasmas amplios y redondeados que forman nidos compactos. Por sus características histológicas, con frecuencia plantean problemas de diagnóstico diferencial con los carcinomas o con procesos inflamatorios histiocitarios.

Sarcoma epitelioides

El sarcoma epitelioides (SE) es de estirpe desconocida y está constituido por células de aspecto epitelial. Fácilmente se confunde con un proceso benigno de tipo granulomatoso. Suele afectar a adultos jóvenes y se localiza predominantemente en las extremidades superiores. Con frecuencia hay antecedentes de traumatismo. Cuando el SE es superficial forma múltiples nódulos de consistencia firme que a veces ulceran la piel. En las lesiones profundas se encuentra en relación con fascias, tendones y aponeurosis.

En las extremidades superiores se ha descrito una forma "distal", de crecimiento nodular característico, con células epitelioides de citoplasma eosinófilo que se mezclan con un componente fusocelular. Con frecuencia los nódulos tumorales se necrosan en el centro y se asemejan a granulomas necrosantes como el granuloma anular o el nódulo reumatoideo. Las células tumorales suelen ser positivas para vimentina y marcadores epiteliales (queratinas de alto y bajo peso molecular y EMA). El 50% de los casos expresan también CD34. Recientemente se ha detectado la falta de expresión de INI1 en más del 90% de los casos de ambas formas de SE, de forma similar a lo observado en los tumores rabdoideos

malignos de la infancia. Aunque, en principio, la falta de expresión de INI1 podría ser de utilidad diagnóstica, la misma también se ha detectado en el 50% de los sarcomas malignos del nervio periférico de tipo epitelioides y, de forma ocasional, en algunos carcinomas mioepiteliales (19). Los estudios genéticos son pocos, sin que se hayan identificado alteraciones moleculares específicas en este tipo de sarcoma.

En la forma "proximal" el tumor asienta en tejidos profundos de la pelvis, periné o tracto genital y se compone de células eosinófilas, a menudo con rasgos rabdoideos, que se disponen en grupos compactos. Son sarcomas agresivos que tienden a propagarse a lo largo de las fascias o los tendones. A veces se produce diseminación por vía linfática, con afectación de los ganglios linfáticos regionales. La forma proximal se asocia a un curso más agresivo que la forma distal.

Sarcoma alveolar de partes blandas

Es un sarcoma raro que predomina en adolescentes y adultos jóvenes (entre los 15 y 35 años). Afecta sobre todo a las extremidades, especialmente a las partes blandas profundas del muslo. Está constituido por células de citoplasma amplio que proliferan con un patrón organoide uniforme, caracterizado por grupos celulares compactos, separados por delicados septos que contienen vasos finos e inaparentes. Es muy característica de este sarcoma la presencia de inclusiones intracitoplasmáticas PAS-positivas, que corresponden a cristales de forma romboidal con inmunoreactividad para MCT (transportador monocarboxilato 1) y CD147 (proteína chaperona). A pesar de ser un rasgo muy específico del sarcoma alveolar, la presencia de estas inclusiones varía mucho entre las diversas áreas de un mismo tumor y entre los distintos casos. Las células tumorales expresan TFE3 de forma intensa en el núcleo. El rasgo molecular más distintivo es el gen de fusión ASPSCR1-TFE3 (20,21), pero este hallazgo también caracteriza a una variedad de carcinomas renales propios de niños y jóvenes (22) y se ha descrito asimismo en los PEComas (23). Desde el punto de vista clínico, son tumores de crecimiento lento que raramente recidivan localmente, pero que con frecuencia metastatizan al pulmón y el hueso.

Fibrosarcoma epitelioides esclerosante

Es una variedad rara de fibrosarcoma que simula un carcinoma infiltrante. Identificado por primera vez por Meis-Kindblom en 1995 (24), existen hasta el momento pocas series de esta entidad (25). Se origina en los tejidos musculares profundos de las extremidades y el tronco, en relación con la fascia o el periostio. Esta neoplasia se compone de una proliferación de células epitelioides uniformes, de citoplasma claro y aspecto benigno, que forman cordones o pequeños nidos dispuestos entre extensas áreas de esclerosis hialina. En todos los casos se describen zonas de fibrosarcoma con-

vencional (24). La inmunohistoquímica ayuda poco al diagnóstico del fibrosarcoma epitelioides esclerosante, ya que sólo suele demostrarse positividad para vimentina. Algunos casos expresan de forma focal EMA y queratinas, lo que dificulta el reconocimiento de esta entidad.

Sarcoma de células claras

El sarcoma de células claras (SCC) tiene diferenciación melanocítica y se origina en las aponeurosis y los tendones. Es más frecuente en mujeres y presenta un pico de frecuencia a los 30 años. El 95% de los SCC aparecen en las extremidades, siendo el pie y la rodilla las localizaciones más comunes. Es una neoplasia mesenquimal maligna constituida por células de aspecto epitelioides o fusiforme, con citoplasma amplio y claro, que forman nidos compactos entre septos fibrosos. Las células del SCC, que se conoce también como melanoma de partes blandas, expresan marcadores de diferenciación melanocítica, tales como proteína S-100, HMB-45 y Melan-A. Recientemente se ha descrito positividad para BCL2 en el SCC (26), cuya negatividad para actina y desmina lo diferencian del PEComa. Aunque este último no suele expresar proteína S-100, se han publicado casos positivos para actina y S-100 (27). A nivel molecular es característica la traslocación t(12;22)(q13;q12), que origina un gen de fusión EWS-ATF1. Recientemente se ha descrito, exclusivamente en los SCC del tracto gastrointestinal, la traslocación t(2;22)(q34;q12), que da lugar al gen de fusión EWS-CREB1 (28). El SCC es un tumor agresivo, con una mortalidad que varía entre el 39 y el 74% según las series (26,29-31).

Neoplasias con diferenciación de células epitelioides perivasculares (PEComas)

Son tumores mesenquimales constituidos por células que, desde el punto de vista histológico e inmunohistoquímico, presentan diferenciación hacia células perivasculares epitelioides (células PEC) (32). En esta familia tumoral se incluyen el angiomiolipoma, el tumor de células claras del pulmón ("sugar tumor"), la linfangiomatosis y algunos tumores infrecuentes que surgen en las partes blandas, las vísceras y la piel. Suelen afectar más a las mujeres, con un rango muy amplio de edad (27). Las células tumorales son habitualmente epitelioides, de citoplasma claro o granular, y es muy característica la presencia de una delicada trama vascular, con capilares que se ramifican y dividen al tumor en pequeños grupos compactos. Existe una variante esclerosante (33). Las células PEC expresan marcadores de diferenciación melanocítica, como HMB-45 y Melan-A, y también actina de músculo liso. No se ha identificado ninguna alteración genética asociada a este grupo de neoplasias, aunque en algún caso se ha descrito el gen de fusión TFE3 (34). No existen unos criterios de malignidad claros, si bien el patrón de crecimiento infiltrante, la elevada hiperplasia, la presencia de mitosis frecuentes y atípicas, la necrosis y la hiperplasia

nuclear intensa son rasgos asociados a un comportamiento maligno (35-38).

SARCOMAS MIXOIDES

Se caracterizan por presentar, entre las células neoplásicas, un fondo mixoide en cantidad variable. Es importante tener presente que también algunas lesiones benignas pueden manifestar esta característica y deben incluirse en el diagnóstico diferencial de estos sarcomas.

Liposarcoma mixoide

El liposarcoma mixoide (LPSM) se define como un tumor maligno compuesto por células fusiformes u ovoides que se disponen sobre un fondo mixoide. El LPSM contiene un número variable de lipoblastos pequeños, en anillo de sello, y un componente vascular capilar prominente que recuerda a la tela metálica de gallinero (chicken-wire) (3). El LPSM es el segundo tipo de liposarcoma en frecuencia y constituye el 30% de los sarcomas con diferenciación lipoblástica. En el mismo grupo se incluyen los liposarcomas de células redondas, que presentan zonas de mayor celularidad como fenómeno de desdiferenciación y se asocian a un peor pronóstico.

El LPSM suele aparecer en la musculatura profunda de las extremidades, afecta a adultos jóvenes y tiende a recidivar localmente y a metastatizar a lugares poco habituales, como las partes blandas y el hueso. Se trata de un tumor muy radiosensible, siempre y cuando no contenga un componente de células redondas. A nivel molecular se detecta, en más del 95% de los casos, la traslocación t(12;16)(q13;p11), que da lugar a un gen de fusión FUS-CHOP (39). La presencia de esta traslocación es muy específica y sensible para el LPSM y está ausente en otras entidades de histología similar, como la variante mixoide del LPSBD y el mixofibrosarcoma (40). En una minoría de casos se detecta la traslocación t(12;22)(q13;q12), que origina el gen de fusión EWS-CHOP (41). Recientemente se ha descrito un papel importante de las proteinquinasas MET, RET y PI3K como posibles dianas terapéuticas en los LPSM (42).

Mixofibrosarcoma

El mixofibrosarcoma (MFS) es un tumor fibroblástico con un componente mixoide prominente. Está constituido por células de pleomorfismo y densidad variables y posee un patrón vascular de morfología curvilínea (3). Se conoce también como histiocitoma fibroso maligno de tipo mixoide (43). El MFS es uno de los sarcomas más frecuentes en la población adulta de edad más avanzada, es raro en menores de 20 años y presenta un pico de frecuencia entre los 60 y 80 años (44). Suele afectar a las extremidades y tiende a recidivar localmente, cada vez con menos estroma mixoide y más celulari-

dad de alto grado (45). Las células tumorales sólo expresan vimentina y, en algunos casos, también actina. No se ha descrito ninguna alteración genética que se asocie de forma específica a este tumor.

Fibrosarcoma mixoide de bajo grado

Conocido también como tumor de Evans (46), el fibrosarcoma mixoide de bajo grado es un sarcoma caracterizado por una mezcla de zonas altamente colagenizadas y mixoides. Está constituido por células fusiformes con un patrón de crecimiento en ovillo y vasos de formas curvilíneas (3). Es una neoplasia poco frecuente que suele aparecer en las extremidades proximales o el tronco y afecta a adultos jóvenes. En el 40% de los casos se observan estructuras densamente colagenizadas, que se hallan rodeadas por un ribete celular y se conocen como "rosetas". Por ello este tumor fue descrito también como "tumor hialinizante de células fusiformes con rosetas gigantes" (47), si bien actualmente está claro que se trata de la misma entidad (48). Recientemente se ha descrito la expresión citoplasmática e intensa de MUC4 en las células tumorales (49) y las traslocaciones t(7,16)(q32-34;p11) o t(11,16)(p11;p11) entre los genes FUS y CREB3L2 y CREB3L1 (50). La mayoría de los tumores con genes de fusión son positivos para EMA y negativos para CD34, S-100 y actina (51). Se comportan como neoplasias de bajo grado, con una tasa de recidiva, metástasis y muerte por tumor del 9, 6 y 2%, respectivamente (48). Sin embargo es posible que las metástasis se presenten años después del diagnóstico. La presencia del gen de fusión FUS-CREB3L2 en el fibrosarcoma epiteloide esclerosante sugiere una relación entre este y el fibrosarcoma mixoide de bajo grado (51,52).

SARCOMAS PLEOMORFOS

Son sarcomas de alto grado histológico, compuestos por células tumorales con marcados rasgos de atipia y pleomorfismo. La aplicación de técnicas de inmunohistoquímica y de biología molecular permite identificar la estirpe celular de los tumores con histología pleomorfa, que presentan un alto grado de solapamiento en su apariencia histológica. Ello ha contribuido de forma espectacular a esclarecer la clasificación de los sarcomas (53).

Sarcoma pleomorfo indiferenciado

Esta categoría se reserva para un número muy pequeño de sarcomas pleomorfos indiferenciados que, con la tecnología disponible, no ponen de manifiesto una línea de diferenciación definida (3). Constituyen menos del 5% de los sarcomas en la población adulta y a este grupo pertenecen los tumores antes agrupados bajo el término de histiocitoma fibroso maligno. Suelen aparecer en las extremidades, especialmente en las inferiores, y

son de localización profunda. Se trata de sarcomas agresivos, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 50 al 60% de los casos. Sólo el 5% de estos sarcomas se presenta con metástasis en el momento del diagnóstico y alrededor del 2 al 3% de los casos se origina en zonas previamente irradiadas. Las tinciones de inmunohistoquímica, así como las técnicas de FISH para la identificación de genes de fusión (Tabla I), son de gran importancia para excluir otros sarcomas con histología pleomorfa similar. Por tanto, el diagnóstico de sarcoma pleomorfo indiferenciado es un diagnóstico por exclusión. Se reconocen variantes con células gigantes y con infiltrado inflamatorio prominente (3).

Liposarcoma pleomorfo

El liposarcoma pleomorfo (LSP) se define como un sarcoma de alto grado con un número variable de lipoblastos pleomorfos (3). El LSP es el menos frecuente de los liposarcomas, entre los cuales es responsable tan sólo del 5 al 15% de los casos. Se presenta en edades avanzadas en el retroperitoneo y partes blandas profundas de las extremidades, pero también en la piel y el tejido subcutáneo. Se caracteriza por presentar alteraciones complejas del cariotipo, con pérdidas y ganancias de varios cromosomas, si bien son pocos los estudios. A diferencia del liposarcoma bien diferenciado (LPBD) y del liposarcoma dediferenciado (LPDD), el LSP no presenta amplificaciones de los genes MDM2 ni CDK4 (54). Recientemente se han descrito casos de liposarcomas mixtos que presentan áreas de LSP y de LPBD/LPDD (55,56).

Rabdomiosarcoma pleomorfo

El rabdomiosarcoma pleomorfo (RMSP) es un sarcoma de alto grado compuesto por células pleomorfas con diferenciación muscular estriada. Afecta principalmente a hombres en la edad adulta, con un pico de frecuencia a los 60 años. Aunque suele presentarse en los tejidos profundos de las extremidades inferiores, el RMSP se ha descrito en múltiples localizaciones. Las células tumorales expresan marcadores de diferenciación muscular estriada, tales como mioglobina, MyoD1, miogenina y desmina. La positividad para actina específica de músculo y para actina de músculo liso es variable. Recientemente se ha descrito la positividad citoplasmática para p63 como un marcador útil de diferenciación muscular (57). A nivel ultraestructural es posible visualizar estructuras sarcoméricas rudimentarias que corresponden a las bandas Z del músculo estriado. No se han descrito alteraciones genéticas en este tipo de sarcomas, cuyo pronóstico es desfavorable (58).

EL INFORME DEL SARCOMA POST-TRATAMIENTO

Una vez extirpado el tumor, es competencia del patólogo la elaboración de un informe completo y detallado

donde siempre debe hacerse constar el tipo histológico, el grado histológico (Tabla II) y el estado de los márgenes de resección.

TABLA II

VALORACIÓN DEL GRADO HISTOLÓGICO SEGÚN EL GRUPO DE CENTROS DE SARCOMA DE LA FEDERACIÓN FRANCESA DEL CÁNCER (FNCLCC)

<i>Diferenciación tumoral</i>	<i>Necrosis</i>	<i>Mitosis</i>
		(n/10 CGA)
1: bien	0: ausente	1: n < 10
2: moderada	1: < 50%	2: 10-19
3: pobre (anaplásico)	2: ≥ 50%	3: n ≥ 20

Grado 1: 2, 3; Grado 2: 4, 5; Grado 3: 6, 7, 8; CGA: campos de gran aumento.

El tipo histológico debe figurar al principio del informe y la nomenclatura utilizada ha de ser la de la clasificación de la OMS (3). Existen distintos sistemas de valorar el grado histológico. Hay sarcomas que en su misma definición llevan implícita su agresividad y por tanto no deben gradarse. Por ejemplo, los sarcomas pleomorfos son sarcomas de alto grado histológico, con independencia del tipo histológico. El sistema más utilizado para establecer el grado histológico es el descrito por el Grupo de Centros de Sarcoma de la Federación Francesa del Cáncer (FNCLCC) (59). Dicho sistema se basa en la valoración de la diferenciación tumoral, la necrosis y el número de mitosis en 10 campos de gran aumento. El sumatorio de las puntuaciones correspondientes a los tres criterios determina el grado de malignidad.

También es de crucial importancia detallar el estado de los márgenes de resección. Para considerar que un margen quirúrgico es apropiado, debe haber más de 2 cm de tejido sano entre el tumor reseado y dicho margen.

El tamaño máximo del tumor es también un dato muy importante, ya que juntamente con la localización (superficial o profunda), comporta cambios en la estadificación del tumor. Si el tumor ha sido tratado previamente con quimioterapia neoadyuvante y/o radioterapia prequirúrgica, debe hacerse constar el tipo de tratamiento utilizado y los efectos del tratamiento sobre la neoplasia (necrosis, colagenización, viabilidad celular). Aunque, a diferencia de lo que ocurre en los sarcomas óseos, en los sarcomas de partes blandas la gradación del porcentaje de células tumorales viables tras el tratamiento no tiene significación pronóstica, se recomienda incluir este dato (Fig. 2).

Por último, debe hacerse constar el pTNM del tumor, especificando la edición de la Clasificación de la OMS (la edición actual es la séptima) (60). En la tabla III se detallan los ítems a valorar, que están basados en las recomendaciones del Colegio de Patólogos Americanos (61).

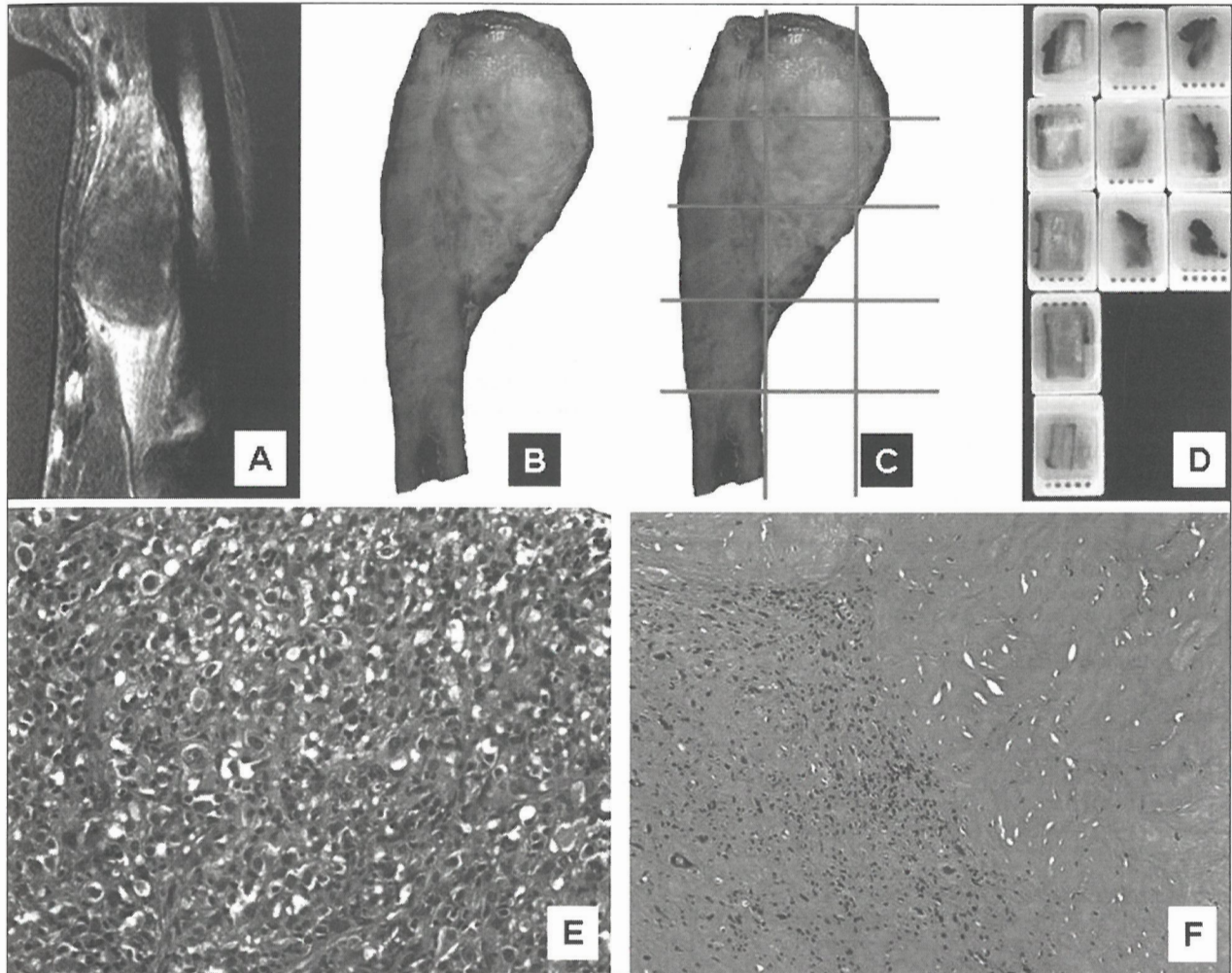


Fig. 2. Estudio de la resección post tratamiento de un sarcoma de partes blandas del brazo. A) Resonancia magnética de la tumoración post tratamiento con quimio y radioterapia. B) Fotografía macroscópica de la superficie de corte del tumor. La neoplasia presenta áreas heterogéneas de coloración blanquecinoamarillenta y erosiona la cortical humeral. C) Esquema de la inclusión de la totalidad de una sección del tumor. D) El tejido tumoral se incluye en bloques de parafina para poder valorar los cambios post tratamiento y cuantificar la celularidad viable. E) Histología de la neoplasia previa al tratamiento. Se trata de un sarcoma indiferenciado pleomorfo con marcada celularidad. F) El mismo tumor post-tratamiento, con extensas zonas de fibrosis colágena y restos de celularidad viable (Resonancia magnética cortesía de la Dra. Carmen Sánchez).

TABLA III

VARIABLES QUE DEBERÍAN CONSTAR EN EL INFORME ANATOMOPATOLÓGICO DE UN SARCOMA DE PARTES BLANDAS

Histología

Especificar:
 No puede determinarse

Localización del tumor

Especificar (si es conocida):
 No especificada

Tamaño del tumor

Diámetro mayor: cm
 Medidas adicionales: x cm
 No puede determinarse

Extensión macroscópica del tumor

Superficial

- Dérmico
- Subcutáneo/suprafascial
- Profundo
- Fascial
- Subfascial
- Intramuscular
- Mediastínico
- Intraabdominal
- Retroperitoneal
- Cabeza y cuello
- Otras (especificar):
- No puede determinarse

Índice mitótico

Especificar: /10 campos de gran aumento (CGA)

Necrosis (macroscópica o microscópica)

No se identifica

(Continúa en página siguiente)

TABLA III (CONT.)

VARIABLES QUE DEBERÍAN CONSTAR EN EL INFORME ANATOMOPATOLÓGICO DE UN SARCOMA DE PARTES BLANDAS

Presente
Extensión: %
<i>Grado histológico (especificar sistema de gradación)</i>
Grado 1
Grado 2
Grado 3
No puede determinarse
<i>Márgenes</i>
No se pueden determinar
Márgenes negativos
Distancia del sarcoma al margen más próximo: cm
Especificar el margen:
Especificar otro margen(es) próximo(s) (< 2,0 cm):
.....
Margen(es) positivo(s)
Especificar el margen(es):
<i>Invasión angiolinfática</i>
No se identifica
Presente
Indeterminada
<i>Invasión perineural</i>
No se identifica
Presente
Indeterminada
<i>Estadio patológico (pTNM, 7ª edición) (debe detallarse la edición)</i>
mTNM (tumores múltiples)
rTNM (tumor recurrente)
yTNM (post-tratamiento)
<i>Tumor primario (pT)</i>
pTX: El tumor primario no se puede evaluar
pT0: No hay evidencia de tumor primario
pT1a: Tumor ≤ 5 cm de diámetro mayor y localización superficial
pT1b: Tumor ≤ 5 cm de diámetro mayor y localización profunda
pT2a: Tumor > 5 cm de diámetro mayor y localización superficial
pT2b: Tumor > 5 cm de diámetro mayor y localización profunda
<i>Ganglios linfáticos regionales (pN)</i>
pNX: Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar
pN0: No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
pN1: Metástasis en los ganglios linfáticos regionales
Especificar: Número de ganglios examinados:
Número de ganglios positivos:
<i>Metástasis a distancia (pM)</i>
No aplicable
pM1: Metástasis a distancia
Especificar la(s) localización(es), si se conocen:
<i>Estudios adicionales</i>
<i>Imunohistoquímica</i>
Especificar:
No realizada
Citogenética
Especificar:
No realizada

Patología molecular

Especificar:

No realizada

Tratamiento previo a la resección

No tratado

Quimioterapia

Radioterapia

Terapia realizada sin indicación del tipo

Desconocida

Efecto del tratamiento

No se identifica

Presente

Especificar: porcentaje de tumor viable: %

No puede determinarse

CORRESPONDENCIA:

E. Musulen

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Ctra de Canyet, s/n

08916 Badalona, Barcelona

REFERENCIAS

1. Antonescu CR. The role of genetic testing in soft tissue sarcoma. *Histopathology* 2006;48:13-2.
2. Thway K, Rockcliffe S, Gonzalez D, Swansbury J, Min T, Thompson L, et al. Utility of sarcoma-specific fusion gene analysis in paraffin-embedded material for routine diagnosis at a specialist centre. *J Clin Pathol* 2010;63:508-12.
3. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. *Pathology & Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone*. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Lyon: IARC Press; 2002.
4. Mills AM, Beck AH, Montgomery KD, Zhu SX, Espinosa I, Lee CH, et al. Expression of subtype-specific group 1 leiomyosarcoma markers in a wide variety of sarcomas by gene expression analysis and immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol* 2011;Apr;35(4):583-9.
5. Stout AP. Fibrosarcoma the malignant tumor of fibroblasts. *Cancer* 1948;1:30-63.
6. Bahrami A, Folpe AL. Adult-type fibrosarcoma: A reevaluation of 163 putative cases diagnosed at a single institution over a 48-year period. *Am J Surg Pathol*. 2010 Oct;34(10):1504-13.
7. Mentzel T, Dry S, Katenkamp D, Fletcher CD. Low-grade myofibroblastic sarcoma: analysis of 18 cases in the spectrum of myofibroblastic tumors. *Am J Surg Pathol* 1998 Oct;22(10):1228-38.
8. Montgomery E, Goldblum JR, Fisher C. Myofibrosarcoma: a clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol* 2001 Feb;25(2):219-28.
9. Jagdis A, Rubin BP, Tubbs RR, Pacheco M, Nielsen TO. Prospective Evaluation of TLE1 as a diagnostic immunohistochemical marker in synovial sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1743-51.
10. Knösel T, Heretsch S, Altendorf-Hofmann A, Richter P, Katenkamp K, Katenkamp D, et al. TLE1 is a robust diagnostic biomarker for synovial sarcomas and correlates with t(X;18): analysis of 319 cases. *Eur J Cancer* 2010 Apr;46(6):1170-6.
11. Lewis JJ, Antonescu CR, Leung DH, Blumberg D, Healey JH, Woodruff JM, et al. Synovial sarcoma: a multivariate analysis of prognostic factors in 112 patients with primary localized

- tumors of the extremity. *J Clin Oncol* 2000;18(10):2087-94.
12. Spillane AJ, A'Hern R, Judson IR, Fisher C, Thomas JM. Synovial sarcoma: a clinicopathologic, staging, and prognostic assessment. *J Clin Oncol*. 2000 Nov 15;18(22):3794-803.
 13. Mehra S, de la Roza G, Tull J, Shrimpton A, Valente A, Zhang S. Detection of FOXO1 (FKHR) gene break-apart by fluorescence in situ hybridization in formalin-fixed, paraffin-embedded alveolar rhabdomyosarcomas and its clinicopathologic correlation. *Diagn Mol Pathol* 2008;17(1):14-20.
 14. Williamson D, Missiaglia E, de Reyniès A, Pierron G, Thuille B, Palenzuela G, et al. Fusion gene-negative alveolar rhabdomyosarcoma is clinically and molecularly indistinguishable from embryonal rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2151-8.
 15. Gerald WL, Miller HK, Battifora H, Miettinen M, Silva EG, Rosai J. Intra-abdominal desmoplastic small round-cell tumor. Report of 19 cases of a distinctive type of high-grade polyphenotypic malignancy affecting young individuals. *Am J Surg Pathol* 1991;15(6):499-513.
 16. Gerald WL, Ladanyi M, de Alava E, Cuatrecasas M, Kushner BH, LaQuaglia MP, et al. Clinical, pathologic, and molecular spectrum of tumors associated with t(11;22)(p13;q12): desmoplastic small round-cell tumor and its variants. *J Clin Oncol* 1998;16(9):3028-36.
 17. Noguchi H, Mitsuhashi T, Seki K, Tochigi N, Tsuji M, Shimoda T, et al. Fluorescence in situ hybridization analysis of extraskeletal myxoid chondrosarcomas using EWSR1 and NR4A3 probes. *Hum Pathol* 2010;41(3):336-42.
 18. Drilon AD, Popat S, Bhuchar G, D'Adamo DR, Keohan ML, Fisher C, et al. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma: a retrospective review from 2 referral centers emphasizing long-term outcomes with surgery and chemotherapy. *Cancer* 2008;113(12):3364-71.
 19. Hornick JL, Dal Cin P, Fletcher CD. Loss of INI1 expression is characteristic of both conventional and proximal-type epithelioid sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2009;33(4):542-50.
 20. Ladanyi M, Lui MY, Antonescu CR, Krause-Boehm A, Meindl A, Argani P, et al. The der(17)t(X;17)(p11;q25) of human alveolar soft part sarcoma fuses the TFE3 transcription factor gene to ASPL, a novel gene at 17q25. *Oncogene* 2001;20(1):48-57.
 21. Tsuji K, Ishikawa Y, Imamura T. Technique for differentiating alveolar soft part sarcoma from other tumors in paraffin-embedded tissue: comparison of immunohistochemistry for TFE3 and CD147 and of reverse transcription polymerase chain reaction for ASPSCR1-TFE3 fusion transcript. *Hum Pathol* 2011 Aug 9.
 22. Argani P, Antonescu CR, Illei PB, Lui MY, Timmons CF, Newbury R, et al. Primary renal neoplasms with the ASPL-TFE3 gene fusion of alveolar soft part sarcoma: a distinctive tumor entity previously included among renal cell carcinomas of children and adolescents. *Am J Pathol* 2001;159(1):179-92.
 23. Argani P, Aulmann S, Illei PB, Netto GJ, Ro J, Cho HY, et al. A distinctive subset of PEComas harbors TFE3 gene fusions. *Am J Surg Pathol* 2010;34(10):1395-406.
 24. Meis-Kindblom JM, Kindblom LG, Enzinger FM. Sclerosing epithelioid fibrosarcoma. A variant of fibrosarcoma simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(9):979-93.
 25. Antonescu CR, Rosenblum MK, Pereira P, Nascimento AG, Woodruff JM. Sclerosing epithelioid fibrosarcoma: a study of 16 cases and confirmation of a clinicopathologically distinct tumor. *Am J Surg Pathol* 2001;25(6):699-709.
 26. Hisaoka M, Ishida T, Kuo TT, Matsuyama A, Imamura T, Nishida K, et al. Clear cell sarcoma of soft tissue: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 33 cases. *Am J Surg Pathol* 2008;32(3):452-60.
 27. Folpe AL, Mentzel T, Lehr HA, Fisher C, Balzer BL, Weiss SW. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005;29(12):1558-75.
 28. Antonescu CR, Viale A, Sarran L, Tschernyavsky SJ, Gonen M, Segal NH, et al. Gene expression in gastrointestinal stromal tumors is distinguished by KIT genotype and anatomic site. *Clin Cancer Res* 2004;10(10):3282-90.
 29. Sara AS, Evans HL, Benjamin RS. Malignant melanoma of soft parts (clear cell sarcoma). A study of 17 cases, with emphasis on prognostic factors. *Cancer* 1990;65(2):367-74.
 30. Chung EB, Enzinger FM. Malignant melanoma of soft parts. A reassessment of clear cell sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1983;7(5):405-13.
 31. Kawai A, Hosono A, Nakayama R, Matsumine A, Matsumoto S, Ueda T, et al. Japanese Musculoskeletal Oncology Group. Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses: a study of 75 patients. *Cancer* 2007;109(1):109-16.
 32. Folpe AL, Kwiatkowski DJ. Perivascular epithelioid cell neoplasms: pathology and pathogenesis. *Hum Pathol* 2010;41(1):1-15.
 33. Hornick JL, Fletcher CD. Sclerosing PEComa: clinicopathologic analysis of a distinctive variant with a predilection for the retroperitoneum. *Am J Surg Pathol* 2008;32(4):493-501.
 34. Argani P, Aulmann S, Illei PB, Netto GJ, Ro J, Cho HY, et al. A distinctive subset of PEComas harbors TFE3 gene fusions. *Am J Surg Pathol* 2010;34(10):1395-406.
 35. Bonetti F, Martignoni G, Colato C, Manfrin E, Gambacorta M, Faleri M, et al. Abdominopelvic sarcoma of perivascular epithelioid cells. Report of four cases in young women, one with tuberosus sclerosis. *Mod Pathol* 2001;14(6):563-8.
 36. Tazelaar HD, Batts KP, Strigley JR. Primary extrapulmonary sugar tumor (PEST): a report of four cases. *Mod Pathol* 2001;14(6):615-22.
 37. Nese N, Martignoni G, Fletcher CD, Gupta R, Pan CC, Kim H, et al. Pure epithelioid PEComas (so-called epithelioid angiomylipoma) of the kidney: A clinicopathologic study of 41 cases: detailed assessment of morphology and risk stratification. *Am J Surg Pathol* 2011;35(2):161-76.
 38. Harris GC, McCulloch TA, Perks G, Fisher C. Malignant perivascular epithelioid cell tumour ("PEComa") of soft tissue: a unique case. *Am J Surg Pathol* 2004;28(12):1655-8.
 39. Antonescu CR, Tschernyavsky SJ, Decuseara R, Leung DH, Woodruff JM, Brennan MF, et al. Prognostic impact of P53 status, TLS-CHOP fusion transcript structure, and histological grade in myxoid liposarcoma: a molecular and clinicopathologic study of 82 cases. *Clin Cancer Res* 2001;7(12):3977-87.
 40. Antonescu CR, Elahi A, Humphrey M, Lui MY, Healey JH, Brennan MF, et al. Specificity of TLS-CHOP rearrangement for classic myxoid/round cell liposarcoma: absence in predominantly myxoid well-differentiated liposarcomas. *J Mol Diagn* 2000;2(3):132-138.
 41. Panagopoulos I, Höglund M, Mertens F, Mandahl N, Mitelman F, Aman P. Fusion of the EWS and CHOP genes in myxoid liposarcoma. *Oncogene*. 1996;12(3):489-94.
 42. Negri T, Viridis E, Brici S, Bozzi F, Tamborini E, Tarantino E, et al. Functional mapping of receptor tyrosine kinases in myxoid liposarcoma. *Clin Cancer Res* 2010;16(14):3581-93.
 43. Weiss SW, Enzinger FM. Myxoid variant of malignant fibrous histiocytoma. *Cancer* 1977;39(4):1672-85.
 44. Merck C, Angervall L, Kindblom LG, Odén A. Myxofibrosarcoma. A malignant soft tissue tumor of fibroblastic-histiocytic origin. A clinicopathologic and prognostic study of 110 cases using multivariate analysis. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1983 (Sup.);282:1-40.
 45. Mentzel T, Calonje E, Wadden C, Camplejohn RS, Beham A, Smith MA, et al. Myxofibrosarcoma. Clinicopathologic analysis of 75 cases with emphasis on the low-grade variant. *Am J Surg Pathol* 1996;20(4):391-405.
 46. Evans HL. Evans HL. Low-grade fibromyxoid sarcoma. A report of two metastasizing neoplasms having a deceptively benign appearance. *Am J Clin Pathol* 1987;88(5):615-9.
 47. Lane KL, Shannon RJ, Weiss SW. Hyalinizing spindle cell tumor with giant rosettes: a distinctive tumor closely resembling low-grade fibromyxoid sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1997;21(12):1481-8.
 48. Folpe AL, Lane KL, Paull G, Weiss SW. Low-grade fibromyxoid sarcoma and hyalinizing spindle cell tumor with giant rosettes: a clinicopathologic study of 73 cases supporting their identity and assessing the impact of high-grade areas. *Am J Surg Pathol* 2000;24(10):1353-60.
 49. Doyle LA, Möller E, Dal Cin P, Fletcher CD, Mertens F, Hornick JL. MUC4 is a highly sensitive and specific marker for

- low-grade fibromyxoid sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(5):733-41.
50. Panagopoulos I, Storlazzi CT, Fletcher CD, Fletcher JA, Nascimento A, Domanski HA, et al. The chimeric FUS/CREB312 gene is specific for low-grade fibromyxoid sarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2004;40(3):218-28.
 51. Guillou L, Benhattar J, Gengler C, Gallagher G, Ranchère-Vince D, Collin F, et al. Translocation-positive low-grade fibromyxoid sarcoma: clinicopathologic and molecular analysis of a series expanding the morphologic spectrum and suggesting potential relationship to sclerosing epithelioid fibrosarcoma: a study from the French Sarcoma Group. *Am J Surg Pathol* 2007;31(9):1387-402.
 52. Reki B, Deshmukh M, Jambhekar NA. Low-grade fibromyxoid sarcoma: a clinicopathologic study of 18 cases, including histopathologic relationship with sclerosing epithelioid fibrosarcoma in a subset of cases. *Ann Diagn Pathol* 2011 May.
 53. Fletcher CD. Pleomorphic malignant fibrous histiocytoma: fact or fiction? A critical reappraisal based on 159 tumors diagnosed as pleomorphic sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1992;16(3):213-28.
 54. Downes KA, Goldblum JR, Montgomery EA, et al. Pleomorphic liposarcoma: a clinicopathologic analysis of 19 cases. *Mod Pathol* 2001;14:179-84.
 55. Boland JM, Weiss SW, Oliveira AM, Erickson-Johnson ML, Folpe AL. Liposarcomas with mixed well-differentiated and pleomorphic features: a clinicopathologic study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 2010;34:837-43.
 56. Mariño-Enríquez A, Fletcher CD, Dal Cin P, Hornick JL. Dedifferentiated liposarcoma with "homologous" lipoblastic (pleomorphic liposarcoma-like) differentiation: clinicopathologic and molecular analysis of a series suggesting revised diagnostic criteria. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1122-31.
 57. Martin SE, Temm CJ, Goheen MP, Ulbright TM, Hattab EM. Cytoplasmic p63 immunohistochemistry is a useful marker for muscle differentiation: an immunohistochemical and immunoelectron microscopic study. *Mod Pathol* 2011 May 27. [Epub ahead of print].
 58. Furlong MA, Mentzel T, Fanburg-Smith JC. Pleomorphic rhabdomyosarcoma in adults: a clinicopathologic study of 38 cases with emphasis on morphologic variants and recent skeletal muscle-specific markers. *Mod Pathol* 2001;14(6):595-603.
 59. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, de Mascarel A, et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer* 1984 Jan 15;33(1):37-42.
 60. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. International Union Against Cancer. Seventh edition. Wiley-Blackwell, 2009.
 61. Rubin BP, Cooper K, Fletcher CD, Folpe AL, Gannon FH, Hunt JL, Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with tumors of soft tissue. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(4):e31-e39.

Tratamiento quirúrgico del tumor primario en los sarcomas de partes blandas

E. J. ORTIZ CRUZ¹, J. SERRANO MONTILLA²

¹Unidad de Tumores Músculo-Esqueléticos. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Universitario La Paz. Centro Oncológico MDAnderson. Madrid. ²Unidad de Tumores Músculo-Esqueléticos. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Centro Oncológico MDAnderson. Hospital de Móstoles. Madrid

RESUMEN

Los sarcomas de partes blandas pueden ocurrir en cualquier parte del cuerpo, pero la mayoría se originan en las extremidades. Pacientes con sarcomas de alto grado de malignidad, mayores de 5 cm y profundos tienen un importante riesgo de metástasis y por consecuencia de muerte relacionada con los sarcomas.

Pacientes con sarcomas de partes blandas son tratados mediante cirugía sola o combinada con radioterapia preoperatoria y/o postoperatoria, ofreciendo un alto control local del tumor. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con tumores grandes y profundos tienen alto riesgo de fallecer como resultado de metástasis. No ha habido un progreso importante en la tasa de supervivencia de estos pacientes y la efectividad de la quimioterapia ha estado sujeta a controversia. El tratamiento de estos pacientes es mejor realizarlo en centros terciarios de referencia.

La cirugía es la parte clave del tratamiento y en cuanto a la cirugía conservadora del miembro es fundamental tener claros los conceptos de las barreras anatómicas. La radioterapia está indicada en algunos casos como neoadyuvante o adyuvante a la resección. El uso de la quimioterapia es controvertido y no se han establecido protocolos claros.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma partes blandas. Cirugía conservadora. Radioterapia. Quimioterapia.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de partes blandas constituyen un grupo amplio y heterogéneo de tumores poco comunes que se caracterizan por requerir un tratamiento multidisciplinario complejo. El incremento del tamaño de una masa de partes blandas, el dolor, un tamaño mayor de 5 cm y la

ABSTRACT

Soft tissue sarcomas can occur anywhere in the body; the majority of primary tumors originate in an extremity. Patients with large (> 5 cm), deep, high grade STS are at risk for distant recurrence and subsequent sarcoma-related death.

Patients with soft-tissue sarcomas are managed with surgical resection alone or combined with preoperative and/or postoperative radiation. Such treatment results in high local control of the tumor. However, patients generally die as a result of metastases, especially patients who present with large, deep-seated lesions. There has been no substantial progress in improving the overall rate of survival of these patients, and the effectiveness of chemotherapy has been the subject of much controversy. The treatment is best done at tertiary referral centers.

Surgical resection is the mainstay of treatment and when limb-sparing surgery is indicated the concept of the anatomical barriers is very important and the multidisciplinary surgical team. Radiation is used for some unresectable tumors and as a neoadjuvant or an adjuvant to resection. The use of chemotherapy is controversial, and no standardized protocol has been established.

KEY WORDS: *Soft tissue sarcoma. Limb salvage. Radiation therapy. Chemotherapy.*

profundidad, son signos clínicos que sirven como predictores de malignidad (1). Debido a su rareza, todos los especialistas implicados en el tratamiento deben ser expertos en el área.

La principal consecuencia de una resección inadecuada de una masa de partes blandas sin una sospecha clínica de sarcoma de partes blandas (SPB) es la con-

taminación del lecho tumoral. La presencia circunscrita y “encapsulada” de los SPB da una falsa sensación de seguridad al cirujano con un plano de clivaje fácil debido a la pseudocápsula tumoral que se encuentra justo en la frontera tumoral cuando no hay sospecha prequirúrgica de sarcoma, pero, en realidad es que la pseudocápsula siempre está infiltrada por células tumorales. Las consecuencias de presentar márgenes positivos respecto a márgenes negativos duplican el riesgo para la recidiva local (28 vs. 15%) e incrementan hasta el 60% en el riesgo de morir por sarcoma (29 vs. 18%) (2). Se debe evitar el máximo el desarrollo de una recidiva local, pues este paciente podría tener hasta 3 veces más riesgo de morir por la enfermedad (3).

En las principales guías internacionales las políticas de derivación coinciden en la recomendación de derivar a pacientes con masas de más de 5 cm para ser biopsiados en centros especializados en sarcomas. Los centros de referencia son aquellos que realizan comités multidisciplinarios de sarcomas, que reciben gran cantidad de pacientes, se reúnen con asiduidad (semanalmente) y tratan el suficiente número de pacientes como para mantener una calidad asistencial óptima. Todos los pacientes que llegan a un centro de referencia deben ser presentados en un comité clínico multidisciplinario,

CIRUGÍA

El cirujano ortopédico oncológico participa activamente en el tratamiento de los sarcomas de partes blandas sobre todo en dos situaciones: en la planificación de la biopsia y en la resección oncológica de la masa tumoral.

El tratamiento quirúrgico de los sarcomas de partes blandas debe ajustarse a las leyes marcadas por la cirugía ortopédica oncológica, cuyo principal objetivo es salvar la vida de los pacientes y si es posible, conservar el miembro con la mejor funcionalidad.

El primer acto quirúrgico del tratamiento de los sarcomas de partes blandas corresponde a la biopsia. Esta se debe realizar después de todas las pruebas de imagen. En el momento actual, la mayoría de las biopsias son percutáneas (tru-cut) guiadas con ecografía o TC y realizadas por el radiólogo músculo-esquelético, pero siempre en conjunción con el cirujano para planificar la localización de la toma de la biopsia, ya que el trayecto de la biopsia debe ser totalmente reseccionado en la cirugía definitiva. Es por ello que la biopsia se realizará siempre por el mismo equipo quirúrgico que realizará la cirugía definitiva. En caso que el paciente se vaya a canalizar a un centro de referencia, NO se debe realizar la biopsia.

Al igual que la biopsia percutánea es realizada por un radiólogo músculo-esquelético, debe ser analizada por un patólogo músculo-esquelético. Existen riesgos evidentes en la evolución de los pacientes con biopsias que no han sido realizadas en centros de referencia (4,5).

EXIGENCIAS PARA LA REALIZACIÓN DE LA BIOPSIA INCISIONAL

La biopsia incisional es considerada el “gold standard” para el diagnóstico de una masa de partes blandas, sin embargo, crea mayor morbilidad que las técnicas percutáneas (6).

Las biopsias abiertas, como su nombre lo indica, son tipos de biopsias que son tomadas, mediante incisiones quirúrgicas y se deben realizar en quirófano, con las técnicas asépticas de una cirugía convencional.

—*Incisional*: Es la biopsia en la que se corta o extirpa solo un fragmento del tumor. Se realiza mediante una mínima incisión.

—*Ventajas*: Se obtiene mayor cantidad de tejido para el diagnóstico y para pruebas complementarias como son la inmunohistoquímica, citogenética, genética molécula, flujocitometría y microscopía electrónica, que ayudan a subclasificar el tumor.

—*Inconvenientes*: Mayor potencialidad de siembra tumoral en el trayecto de la biopsia.

- El trayecto debe ser reseccionado en la incisión de la cirugía definitiva
- Es más laborioso la resección del trayecto de una incisión que el trayecto de un tru-cut.

—*Mayor costo*.

—*Excisional*:

• Es la toma de tejido de toda la lesión tumoral, lo que conlleva a la extracción de todo el tumor.

• La biopsia excisional, no se debe realizar a menos que la impresión diagnóstica, sea claramente de un tumor benigno, como un lipoma.

De todas formas la decisión entre uno y otro procedimiento depende del comité multidisciplinario. Las biopsias excisionales, se deben evitar ante la sospecha de un tumor maligno. Si se realiza una biopsia abierta debe de ser incisional.

Si la biopsia es abierta, la incisión debe ser longitudinal al eje del miembro y en el trayecto de la cirugía definitiva. No se debe realizar expresión del miembro con venda de Smarch para exanguinarlo, se debe dejar el miembro en elevación por 10 minutos y posteriormente inflar el manguito de isquemia. Se debe tomar una biopsia intraoperatoria para confirmar que el tejido es significativo para hacer un diagnóstico. Si se piensa dejar un drenaje, debe estar localizado en la línea de la incisión definitiva, con el objeto que pueda ser reseccionado su trayecto posteriormente. No se debe exponer el paquete neuro-vascular innecesariamente. Es importante tener un conocimiento completo de todas las vías de abordaje de la cirugía oncológica, tanto de la cirugía conservadora, como de las amputaciones, pues la herida quirúrgica NO debe estar localizada en un lugar diferente de las mismas; esta es una de las principales razones por lo que la biopsia debe ser realizada por el mismo equipo multidisciplinario que realizará el tratamiento definitivo (5). Tras la toma de la muestra de tejido y tras la confirmación por anatomía patológica que el tejido es significativo para diagnóstico, se debe cambiar, todo el instrumental quirúrgico utilizado y los guantes de los cirujanos e instrumentista. Se realiza una hemostasia

cuidadosa y si se ha colocado un manguito de isquemia, se debe soltar y realizar la hemostasia previa al cierre definitivo de la herida quirúrgica.

Tras la fase diagnóstica y después de la estadificación del tumor; el caso clínico se presenta nuevamente en el comité multidisciplinario y se decide el orden del tratamiento a seguir, dependiendo de las terapias adyuvantes que se indiquen.

CIRUGÍA DEL TUMOR PRIMARIO

Las etapas fundamentales de la cirugía son la resección del tumor, la reconstrucción y la cobertura de las partes blandas. La primera fase es la parte oncológica del procedimiento y debe ser independiente de las siguientes fases y nunca debe ser influenciada por ellas. La resección se realiza según los márgenes quirúrgicos oncológicos adecuados para cada tumor. Los márgenes se definen como: intralesional, marginal, amplio y radical. El margen ideal debe ser *amplio* o *radical*.

Se considera margen amplio a aquel que es mayor de 1 cm en todas las dimensiones del tumor. Pero, el grosor del tejido del margen es muy importante. Por ejemplo, la grasa y el músculo, siempre deben de tener como mínimo 1 cm, pero un tejido más fuerte como es la fascia, el margen puede ser menor, originándose el concepto de las barreras anatómicas (fascia muscular, periosio, perineuro, adventicia, cortical del hueso) para que se incluyan entre el tejido tumoral y el sano, pudiendo ser menor el margen, hasta 1 mm.

La variable más importante para el control local del tumor es el estado del margen quirúrgico (7,8). Un margen quirúrgico positivo incrementa claramente el riesgo de recidiva local, el cual a su vez incrementa el riesgo de metástasis y de una menor supervivencia (9,10). Se ha visto que el estado del margen influye en la recidiva local aun en pacientes que son tratados con cirugía y radioterapia, por ello, se debe hacer lo posible para conseguir el margen amplio y si el margen es positivo y la reintervención no conlleva una gran morbilidad se debe optar por la ampliación del quirúrgico del margen. El hecho de que solo el 30% de las márgenes microscópicas positivos (R1) resulten en recidiva local (30% en la mayoría de las series), mientras no todas las resecciones amplias (R0) evitan la recidiva (5-10%), debido a ello en la mayor parte de los centros multidisciplinarios, estos tipos de pacientes con márgenes R1 en los que la ampliación del margen sea una amputación, se opta por altas dosis de radioterapia (66-68Gy) y reservar la amputación para cirugía de salvamento posterior (11,12).

En el caso que no se plantee la utilización de radioterapia (bajo grado de malignidad, subcutáneo, intramuscular), si se debe realizar la resección con un margen mínimo de 1 cm en todas sus dimensiones (13). Es en el caso que la radioterapia sí se va a indicar cuando se puede plantear un margen menor de 1 cm con barrera anatómica (11).

Se debe tener en cuenta la dificultad para conseguir una resección amplia en la zona inguinal, fosa poplíteica, en el tobillo, en el pie o en el tronco.

Nosotros estamos más a favor de la utilización de la radioterapia preoperatoria en lugar de la postoperatoria,

pues a pesar que las complicaciones agudas de la herida quirúrgica son más frecuentes, estas son relativamente más manejables a largo plazo que los efectos tardíos de la radioterapia postoperatoria que por lo general pueden ser irreversibles. Además, la utilización de coberturas viables con la ayuda de cirugía plástica disminuye el porcentaje de complicaciones.

Ante la imposibilidad de hacer una resección con márgenes amplios, así como la imposibilidad de reconstrucción de partes blandas, vascular u ósea y que impida una cirugía conservadora, se debería valorar las terapias neoadyuvantes preoperatorias (radioterapia y/o quimioterapia). De la misma manera, ante una localización inadecuada de la biopsia y una contaminación importante de las partes blandas tras la realización de la misma, pueden hacer contraindicar la cirugía conservadora del miembro y que se indique la amputación.

Las indicaciones actuales para la amputación primaria incluyen: enfermedad diseminada en la que la cirugía conservadora del miembro no es viable, la necesidad de 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. También es fundamental, conocer que la ventaja psicológica de la cirugía conservadora comparada con la amputación está aún por demostrar (14,15), por-ello no debemos insistir en la realización de una cirugía conservadora cuando el riesgo de recidiva local es muy importante.

Los SPB tienen un porcentaje menor de 5% de metástasis ganglionares, por lo que la resección de ganglios linfáticos no está indicada, excepto en sarcoma sinovial sarcoma, rhabdomyosarcomas, y los subtipos epitelioideos y de células claras, que tiene un riesgo de metástasis ganglionar en un 11 a 44% (16,17).

Existen las guías de la *National Comprehensive Cancer Network for primary extremity STS (NCCN guidelines)* que nos sirven para ayudar a planificar el tratamiento más adecuado a los pacientes con Sarcoma de partes blandas (*National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Available at: www.nccn.org (Accessed on February 04, 2011).*

REQUISITOS PARA LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

Los requisitos de la resección quirúrgica, son semejantes a los expuestos en la biopsia abierta. En el momento de la realización de la cirugía, no se debe realizar expresión del miembro con venda de Smarch para exanguinar, sino que se debe dejar el miembro en elevación durante 10 minutos y posteriormente inflar manguito de isquemia. La herida quirúrgica se realizará longitudinalmente al eje del miembro y se evitarán las incisiones transversales. Si se ha realizado una incisión previa (biopsia o resección inadecuada) se debe reseca todo el trayecto de la biopsia y el trayecto del drenaje (por ello es importante, que el drenaje sea colocado en el mismo trayecto de la incisión y lo más cercano a ella).

Tras la resección del tumor, se debe realizar una hemostasia cuidadosa y en el caso que se halla colocado un manguito de isquemia, se debe soltar y realizar una hemostasia cuidadosa, previo al cierre definitivo de la herida. Se realizará, entonces, cambio de guantes y de instrumental quirúrgico y se procederá a la realización de biopsias intraoperatorias de las zonas más conflictivas y dudosas, dejando clips vasculares de titanio en dichas zonas para favorecer la planificación de la radioterapia postoperatoria.

Se debe revisar la pieza macroscópicamente con el patólogo y asistirle en la orientación de la misma y en las zonas de duda, aportando las pruebas de imágenes más demostrativas junto con la pieza tumoral. Se debe marcar la pieza tumoral (proximal, distal, etc.) con puntos de seda o grapas, describiendo claramente estas marcas en la hoja de anatomía patológica.

RECONSTRUCCIÓN

La reconstrucción de los tejidos blandos, posterior a la resección tumoral es fundamental. En el caso que sea difícil o imposible se debería replantear y cuestionar la cirugía conservadora. En ocasiones la amputación puede ser la única alternativa razonable como procedimiento primario o también tras múltiples complicaciones. Con las ortesis actuales muchos pacientes tienen una función muy aceptable. Cuando se plantea la cirugía conservadora, uno de los conceptos a seguir es que la función conseguida con ella debe ser superior a la amputación.

Previo a la cirugía se deben conocer las expectativas de reconstrucción y la opción real de llevarlas a cabo. El lecho de implantación de los diferentes tipos de reconstrucción tiene que ser adecuado con buena vascularización y con una adecuada cobertura muscular.

Las técnicas de reconstrucción que se utilizan pueden ser para mejorar la cobertura y vascularización del lecho quirúrgico, pero también se indican para colaborar con la consecución del margen amplio quirúrgico, como son las técnicas de cirugía vascular con injertos vasculares y cirugía ortopédica general como pueden ser las prótesis metálicas, aloinjertos estructurales y combinaciones de prótesis con aloinjerto.

TÉCNICAS RECONSTRUCTIVAS

Cirugía plástica

Las técnicas de cirugía plástica (18) son muy útiles para dar cobertura viable a las grandes resecciones tumorales. Además, las grandes resecciones tumorales tienen el reto de realizarse en la mayoría de las veces en campos irradiados o que se van a irradiar, con el problema de la cicatrización de estas heridas.

Las técnicas más frecuentemente indicadas son:

—*Los injertos de piel*, indicados tras la resección de sarcomas subcutáneos en los que la resección del tumor ha obligado a la resección de un gran zona de piel y en los que el lecho de implantación es una zona muscular.

—*Colgajos locales*: son procedimientos adecuados para defectos medianos y que no son subsidiarios de un cierre directo, ni de injerto cutáneo. Los colgajos “de perforante” son en general una excelente opción (19).

—*Colgajos a distancia*: es el uso de un tejido con finalidad reconstructiva obtenido de un lugar distante del punto a reconstruir. Los denominamos pediculados, si no seccionamos su pedículo vascular para que alcancen el defecto y libres, si se secciona el pedículo vascular para que alcancen el defecto, lo que conlleva un procedimiento de microcirugía vascular.

Técnicamente la realización de un colgajo libre es más demandante y supone una intervención de mayor tiempo quirúrgico, pero una vez superada la curva de aprendizaje, en manos de cirujanos expertos, debe ser una opción de primera línea, ya que presenta unas ventajas claras:

1. La zona donante del colgajo libre está alejada del lecho tumoral, y por tanto, no añade morbilidad a la extremidad afecta.

2. La cantidad de tejido que se puede levantar, y por tanto transferir, con un colgajo libre, es mucho mayor que los tejidos disponibles si se realiza un colgajo local.

3. Obtenemos aquellos tejidos que necesitamos: piel, músculo, fascia... de manera selectiva según las necesidades del defecto.

4. El tejido transferido será por definición sano y bien vascularizado, y por tanto de alta resistencia a la hora de iniciar una hipotética terapia adyuvante, ya sea quimio o radioterapia.

Las reconstrucciones de cirugía plástica contribuyen de manera significativa a la disminución de la morbilidad o a la realización de cirugías conservadoras del miembro en aquellas situaciones que no se podría obtener una cobertura adecuada y que podría haber sido candidato a la amputación.

Reconstrucción vascular

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 siendo necesario su reemplazo mediante la reparación primaria de los ejes vasculares mediante sustitución autóloga o con material sintético. Las arterias mayores de las extremidades, como es la arteria femoral superficial puede ser reseca con el objetivo de conseguir el margen amplio y el cirujano vascular obtiene una reconstrucción mediante injertos de vena safena o materiales artificiales. En cuanto a la reconstrucción de las venas, esta no se realiza debido al poco éxito conseguido con estas reconstrucciones (20).

Reconstrucción neural

Los grandes nervios por lo general pueden ser conservados, pues es difícil que sean invadidos por el tumor y la vaina neural sirve de barrera anatómica. Pero, en caso de que sea necesario reseca el nervio con el tumor, este se

debe resear. En cuanto a la reconstrucción neural, es importante saber que los injertos neurales, se utilizan muy poco en los adultos, en campos irradiados o que se van a irradiar. Además, se ha visto que se pueden sacrificar los grandes nervios del miembro inferior, como es el nervio ciático (21) 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. En el miembro superior, si alguno de los nervios debe ser sacrificado y se desea evitar la amputación, lo ideal es la utilización de transposición tendinosas en un futuro para mantener algo de la función.

Reconstrucción ósea

La reconstrucción ósea está ampliamente documentada en los sarcomas óseos de las extremidades, por lo que se debe indicar tras las resecciones de sarcomas de partes blandas que obliguen la resección ósea para conseguir el margen amplio, aunque es raro que el sarcoma de partes blandas invada el hueso (22,23).

Es importante conocer que la barrera anatómica del periostio es buena, pero la desperiostización de la zona adyacente al tumor, se debería de evitar en caso que el paciente requiera radioterapia, pues el riesgo de fractura patológica es alto (24). Aunque 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 y el análisis multivariante reveló que las fracturas post-radiación se asociaban a la edad (mayor de 55 años: $p = 0,004$) y al uso de altas dosis de radioterapia (60 ó 66 Gy: $p = 0,0007$) y extrañamente el efecto de la desperiostización durante la cirugía, no fue significativo (25).

En caso de que sea necesario y se quiera evitar la resección ósea, es importante recordar que en un segundo tiempo tras la radioterapia, se puede indicar el enclavado endomedular profiláctico.

Existen diferentes alternativas para la reconstrucción como son los autoinjertos, las endoprótesis, los aloinjertos o combinaciones de ellos (26,27,28). La asociación de colgajos óseos vascularizados de peroné en combinación con homoinjertos de banco se ha mostrado eficaz, consiguiendo consolidaciones más rápidas (29).

La decisión entre uno u otro procedimiento de reconstrucción ósea depende de factores relacionados con el tumor, con el paciente y con el cirujano oncológico:

—Relacionado al tumor: diagnóstico, extensión y localización.

—Relacionado al paciente: edad, estado de salud, estilo de vida y prioridades funcionales.

—Relacionado al cirujano: conocimiento de la técnica quirúrgica y experiencia o familiaridad con determinada técnica de reconstrucción.

CONCLUSIONES

Se puede afirmar que el tratamiento primordial de los SPB es la resección quirúrgica del tumor con márgenes

amplios. Desde esta premisa, se plantea como se consigue el margen amplio y si es necesaria la indicación de las terapias adyuvantes. La cirugía puede y debe ser complementada en algunos casos con radioterapia y/o quimioterapia, tanto antes o después de la cirugía, dependiendo de las decisiones del comité multidisciplinario.

CORRESPONDENCIA:

E. J. Ortiz Cruz
Unidad de Tumores Músculo-Esqueléticos
Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología
Hospital Universitario La Paz
Centro Oncológico MDAnderson
Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. Johnson CJ, Pynsent PB, Grimer RJ. Clinical features of soft tissue sarcomas. *Ann R Coll Surg Engl* 2001;83(3):203
2. Stojadinovic A, Leung DH, Hoos A, Jaques DP, Lewis JJ, Brennan MF. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 2002;235(3):424
3. Eilber FC, Rosen G, Nelson SD, Selch M, Dorey F, Eckardt J, et al. High-grade extremity soft tissue sarcomas: factors predictive of local recurrence and its effect on morbidity and mortality. *Ann Surg* 2003;237(2):218
4. Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS. The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft-tissue tumors. *J Bone Joint Surg Am* 1982; 64(8):1121
5. 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
6. Kasraeian S, Allison DC, Ahlmann ER, Fedenko AN, Menendez LR: A comparison of fine-needle aspiration, core biopsy and surgical biopsy in the diagnosis of the extremity soft tissue masses. *Clin Orthop Relat Res* 2010;68: 2992
7. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, et al. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1996;14:1679.
8. Trovik CS, Bauer HC, Alvegård TA, et al. Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically-treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Eur J Cancer* 2000;36:710.
9. 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;251:506.
10. Trovik CS, Bauer HC, Alvegård TA, et al. Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically-treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Eur J Cancer* 2000; 36:710.
11. Sadoski C, Suit HD, Rosenberg A, et al. Preoperative radiation, surgical margins, and local control of extremity sarcomas of soft tissues. *J Surg Oncol* 1993;52:223.
12. Verhey LJ. Comparison of three-dimensional conformal radiation therapy and intensity-modulated radiation therapy systems. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:78.
13. Eilber FR, Eckardt J. Surgical management of soft tissue sarcomas. *Semin Oncol* 1997;24:526.
14. Weddington WW Jr, Segreaves KB, Simon MA. Psychological outcome of extremity sarcoma survivors undergoing amputation or limb salvage. *J Clin Oncol* 1985;3:1393.

15. Sugarbaker PH, Barofsky I, Rosenberg SA, Gianola FJ. Quality of life assessment of patients in extremity sarcoma clinical trials. *Surgery* 1982;91:17.
16. Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, Brennan MF: Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Ann Surg* 1993;217(1):72.
17. Behranwala KA, A'Hern R, Omar AM, Thomas JM. Prognosis of lymph node metastasis in soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11:714.
18. Masquelet AC, Gilbert A. An atlas of flaps in limb reconstruction. London: Martin Dunitz Ltd; 1995.
19. Geddes CR, Morris SF, Neligan PC. Perforator flaps: evolution, classification, and applications. *Ann Plast Surg*. 2003;50(1):90.
20. Ghert MA, Davis AM, Griffin AM, Alyami AH, White L, Kandel RA, 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 Dec;12(12):1102.
21. Brooks AD, Gold JS, Graham D, et al. Resection of the sciatic, peroneal, or tibial nerves: assessment of functional status. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:41.
22. Ferguson PC, Griffin AM, O'Sullivan B, et al. Bone invasion in extremity soft-tissue sarcoma: impact on disease outcomes. *Cancer* 2006;106:2692.
23. Lin PP, Pino ED, Normand AN, et al. Periosteal margin in soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2007;109:598.
24. 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;116:1553.
25. Holt GE, Griffin AM, Pintilie M, Wunder JS, Catton C, O'Sullivan B, Bell RS. 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; 87:315.
26. 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.
27. Ortiz-Cruz EJ, Gebhardt MC, Jennings C, Springfield DS, Mankin HJ: The results of intercalary allograft after resection of tumors. A long term follow-up study. *J. Bone Joint Surg* 1997;79A:97.
28. Hornicek FJ, Gebhardt MC, Sorger JI, Mankin HJ: Tumor reconstruction. *Clin Orthop* 1999;30:673.
29. Chang DW, Weber KL. Use of a vascularized fibula bone flap and intercalary allograft for diaphyseal reconstruction after resection of primary extremity bone sarcomas. *Plast Reconstr Surg* 2005;116(7):1918.

Radioterapia (RT) en sarcomas de partes blandas (SPB) de pacientes adultos

L. A. PÉREZ ROMASANTA

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital General de Ciudad Real

RESUMEN

El tratamiento local de los SPB ha evolucionado en las últimas décadas de la amputación y resecciones radicales a resecciones más conservadoras y funcionales asociadas a RT. Esta evolución ha sido posible gracias a ensayos clínicos que han demostrado la superioridad del tratamiento combinado conservador. Más recientemente, el interés se centra en la definición de subgrupos de pacientes que podrían tratarse con cirugía exclusivamente y en la concreción de la secuencia de tratamientos combinados más favorable, RT preoperatoria o postoperatoria, en los pacientes que necesitan ambos tratamientos. En cuanto a los avances tecnológicos, destaca la incorporación paulatina de la RT con intensidad modulada (IMRT) al arsenal terapéutico de la mayor parte de los centros, permitiendo una adecuación geométrica tridimensional de la dosis al volumen tumoral y posibilitando la reducción de la morbilidad asociada al tratamiento. La braquiterapia y la RT intraoperatoria se han empleado para tratar la enfermedad microscópica residual en el lecho quirúrgico. Existe un considerable interés en el empleo de las técnicas avanzadas de RT para el tratamiento de tumores irresecables o de alto riesgo asociada a tratamientos sistémicos. Por último, la RT estereotáxica extracraneal aplicada al tratamiento de las metástasis pulmonares comienza a brindar oportunidades de tratamiento no agresivo al paciente con enfermedad avanzada.

PALABRAS CLAVE: Sarcomas de partes blandas. Radioterapia. IMRT. Estereotaxia.

JUSTIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO COMBINADO CON CIRUGÍA Y RT

El tratamiento primario de los SPB localizados es la resección quirúrgica. Históricamente, la resección local no superaba tasas de control local del 50-70%, incluso

ABSTRACT

The local therapy of Soft Tissue Sarcomas has evolved from amputation to conservative functional resections associated to radiotherapy in the last decades. The evolution has been made possible by randomized trials that demonstrated the superiority of this more conservative, combined-modality approach. Progressively, attention has moved to defining subsets of patients who might be adequately treated by surgery alone and defining the optimal sequence of surgery and radiation, preoperative or postoperative, for patients who require both types of local therapy. Regarding technological advances, it is worth to mention the introduction of Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) in most cancer center's therapeutic arsenal, allowing for a high conformality and consequently a reduction of treatment morbidity. The brachytherapy and intraoperative radiotherapy have been used to treat the microscopic residual disease in the tumor bed. There is growing interest in the use of advanced treatment techniques associated to systemic therapy in the treatment of irresectable or high risk tumors. Finally, the Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) is beginning to offer new expectations to the metastatic patients through a non-invasive treatment approach.

KEY WORDS: *Soft tissue sarcomas. Radiation Therapy. IMRT. Stereotactic.*

cuando la resección incluía un margen de tejido normal en torno a la lesión. Por tanto, la amputación se proponía como tratamiento estándar (*Soft Tissue Sarcomas* 2010). En un estudio clave del National Cancer Institute (EE. UU.) llevado a cabo hace tres décadas, se trataron aleatoriamente los pacientes con la cirugía estándar, es

decir, la amputación o bien con cirugía conservadora de miembro seguida de RT (Rosenberg, 1982). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) no fueron inferiores en los pacientes tratados con cirugía conservadora y RT. La recidiva local tras cirugía conservadora y RT fue del 15%. Por tanto, la estrategia conservadora de miembro puede ofrecer una alta probabilidad de control local y supervivencia similar a la amputación, por lo que se ha convertido en la estrategia preferida para la mayor parte de los pacientes con SPB de extremidades.

La necesidad de RT complementaria en tumores profundos de grado intermedio-alto se cimenta hasta el momento en dos ensayos clínicos aleatorizados comparando resección quirúrgica amplia con resección quirúrgica amplia seguida de RT (\pm quimioterapia). El NCI (EE. UU.) reclutó 141 pacientes entre 1983 y 1991. Los pacientes operados con tumores de alto grado ($n = 91$) se dividieron aleatoriamente en un grupo tratado con RT postoperatoria (63 Gy) y quimioterapia (adriamicina + ciclofosfamida) y otro grupo tratado solo con quimioterapia. Los pacientes operados con tumores de bajo grado ($n = 50$), entre los que se incluyeron tumores desmoides y *Dermatofibrosarcoma Protuberans* (DFSP) se dividieron aleatoriamente en un grupo tratado con RT (63 Gy) y otro grupo sin tratamiento complementario (Yang, 1998). El seguimiento medio fue de 9,6 años, observándose, en el grupo de pacientes con tumores de alto grado, diferencias significativas en las tasas de fallo local (con RT 0% y sin RT 19%) pero tasas equivalentes de SLE y SG. También se observó beneficio en las tasas de recurrencia local en el grupo de pacientes con tumores de bajo grado (4% frente a 33%). Los pacientes tratados con RT mostraron una mayor incidencia de complicaciones tardías (pérdida de fuerza muscular, reducción de movilidad articular, edema) pero la satisfacción global con el tratamiento y el nivel de activida-

des diarias no se vio afectado por la RT. Los autores del estudio concluyeron que la RT era un tratamiento altamente efectivo para prevenir las recidivas locales.

El segundo estudio aleatorizado procede del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) de Nueva York, donde se reclutaron, entre 1982 y 1992, 164 pacientes con SPB de extremidades o del tronco (localización superficial). Tras la resección en bloque, los pacientes se dividieron aleatoriamente en un brazo de tratamiento con braquiterapia (BT) adyuvante (implante de 192-Iridio; 42-45 Gy en 4-6 días) u observación. El volumen tratado incluyó el lecho quirúrgico con un margen de 2 cm, sin inclusión de la cicatriz ni los drenajes quirúrgicos (Pisters, 1996). El seguimiento medio fue de 6,3 años. La tasa de control local a 5 años fue significativamente mejor en los pacientes tratados con BT (82 vs. 69%), particularmente en los pacientes con tumores de alto grado (89 vs. 66%). En cambio, en los pacientes con tumores de bajo grado y en el grupo de pacientes con márgenes de resección positivos no se observó beneficio terapéutico. La incidencia de metástasis y la SLE no fue diferente entre ambos grupos. La tasa de complicaciones (retraso en cicatrización de la herida quirúrgica) fue mayor en los pacientes cuyo tratamiento de BT se inició en los primeros cinco días del curso postoperatorio. Los autores concluyeron que la BT era un tratamiento efectivo para prevenir las recidivas locales de tumores de alto grado.

Los tres ensayos clínicos mencionados en este apartado se encuentran resumidos en la tabla I. Estos estudios, junto con las series retrospectivas de los grandes centros, son las evidencias clínicas que avalan el tratamiento combinado de cirugía y radioterapia como el tratamiento local estándar para la mayor parte de pacientes con SPB (Strander, 2003). La tasa de recurrencia local en las grandes series retrospectivas oscila entre el 15 y el 30%. Una serie de 1041 pacientes con un seguimiento

TABLA I

ENSAYOS CLÍNICOS QUE AVALAN EL TRATAMIENTO COMBINADO CON CIRUGÍA Y RT POSTOPERATORIA COMO TRATAMIENTO LOCAL DE LOS SPB

Estudio	Periodo	Localización tumoral	Tratamiento	N	CL (%)	Comentarios
NCI (Rosenberg, 1982)	1975-1982	Extremidades	Amputación	16	100	No diferencias en supervivencia
			Cirugía + RT	27	85	
NCI (Yang, 1998)	1983-1991	Extremidades (alto grado)	Cirugía	44	80	No diferencia en la supervivencia; QT concomitante
			Cirugía + RT	47	100	
		Extremidades (bajo grado) ¹	Cirugía	24	67	
			Cirugía + RT	26	96	
MSKCC (Pisters, 1996)	1982-1992	Extremidades, tronco (alto grado)	Cirugía	63	70	No diferencias en supervivencia
			Cirugía + BT	56	91	
		Extremidades, tronco (bajo grado)	Cirugía	23	74	
			Cirugía + BT	22	64	

N: Número de pacientes CL: Control local. NCI: National Cancer Institute (USA); MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center (New York); RT: Radioterapia; QT: Quimioterapia; BT: Braquiterapia.

¹En el grupo de bajo grado, excluidos los tumores desmoides y otras neoplasias no malignas, 6/19 (32%) pacientes sin RT experimentaron recidiva local frente a 1/22 tras RT (5%).

medio de 4 años, tratados mayoritariamente (87%) con cirugía conservadora en el MSKCC presentó una tasa de recurrencia local del 17% (Pisters, 1996). En el M. D. Anderson Cancer Center, 1.225 pacientes tratados con cirugía conservadora y RT (23% preoperatoria y 77% postoperatoria), presentaron una tasa de recurrencia local a 10 años del 20% (Zagars, 2003). Los factores pronósticos de recidiva local son: edad mayor de 50 años, enfermedad recurrente, márgenes quirúrgicos microscópicamente positivos, tamaño tumoral mayor de 10 cm, alto grado histológico, localización profunda, omisión de RT, localización desfavorable (tronco y cabeza-cuello) y algunos subtipos histológicos (Pisters, 1996) (Zagars, 2003) (Coindre, 1996). La recurrencia local, aún afectando solamente a la quinta parte de los pacientes con tumores localizados, sigue siendo un problema preocupante debido a la morbilidad que ocasiona, la eventual necesidad de amputación para su rescate y su posible relación con el desarrollo de metástasis.

OMISIÓN DE RT: TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EXCLUSIVO

A la vista de las altas tasas de control local obtenidas por el tratamiento combinado de cirugía y RT, podría pensarse que un grupo de pacientes con condiciones especialmente favorables podrían no necesitar la RT. La RT, como se ha visto en la sección previa, no influye en la supervivencia. Por otro lado, la RT conlleva secuelas clínicas potencialmente graves: edema, fibrosis, anquilosis articular, fractura ósea y tumores radioinducidos. Por ello, existe interés en omitir la RT en casos favorables. No se han desarrollado ensayos clínicos aleatorizados relativos a esta cuestión, probablemente porque los

estudios de equivalencia o no inferioridad empleando el control local como objetivo primario requerirían muestras considerablemente grandes de pacientes (Pisters, 2007).

A falta de estudios aleatorizados, las series retrospectivas de los grandes centros pueden orientar sobre los criterios de selección de pacientes para tratamiento quirúrgico exclusivo. La tabla II resume los estudios, en su mayor parte retrospectivos, con mayor número de pacientes. Recientemente, un estudio poblacional ha venido a corroborar los resultados de los estudios retrospectivos institucionales. Se analizó el efecto, en términos de SG y SLE, de los tratamientos locales en tumores T1 de extremidades empleando los datos de un registro poblacional: *Surveillance, Epidemiology, and End Results database* de los EE. UU. (Al-Refaie, 2010). Se analizaron 1.618 pacientes tratados con cirugía (49,6%) o cirugía + RT. El análisis multivariable no apreció efecto de la RT en la SG y en la SLE. El control local no se analizó en este estudio. El nulo impacto de la RT en la supervivencia de pacientes con tumores de características favorables, no resta importancia a la consecución del control local, del que depende en buena medida la funcionalidad del miembro y la calidad de vida del paciente.

Considerando estos resultados, se puede concluir que es aceptable omitir la RT en pacientes con tumores pequeños (T1), de bajo grado y márgenes quirúrgicos libres, especialmente si se localizan superficialmente. Si no se dan al mismo tiempo todas estas características y solo algunas de ellas, por ejemplo en tumores pequeños pero profundos, parece razonable omitir la RT solo en los casos en que fuera posible la reintervención sin compromiso funcional y el paciente se sometiera a vigi-

TABLA II
RESULTADOS DE LA CIRUGÍA EN GRUPOS FAVORABLES DE PACIENTES CON SPB

Estudio	Ref.	N	Criterios	Recurrencia local (%)	Comentarios
Lund Univ.	(Rydholm, 1991)	129	Superficial, todas las localizaciones	Bajo grado 4/26 (15,3%) Alto grado 26/92 (28,3%)	26 de las 30 recurrencias se produjeron tras resección marginal
MSKCC	(Geer, 1992)	174	T1, R0 ¹ , extremidades	Bajo grado 4/60 (7%) Alto grado 13/114 (11%)	117 de los 174 pacientes no recibieron RT adyuvante; supervivencia libre de recurrencia local a 5 años sin RT ¹ = 92%
Dana Farber	(Baldini, 1999)	74	Extremidades y tronco	Margen < 1 cm (11%) Margen > 1 cm (0%)	Grado, tamaño, localización, profundidad y tipo de cirugía no influyeron en el CL
Mayo Clinic	(Fabrizio, 2000)	34	R0 ² , extremidades	5/34 (14,7%)	Todas las recurrencias en tumores de alto grado. Tamaño, localización, profundidad y tipo de cirugía no influyeron en el CL
MSKCC	(Pisters, 2007)	74	T1, R0, extremidades y tronco	5/74 (6,8%)	Única serie prospectiva

CL: Control Local. Ver notas de la tabla I para el resto de abreviaturas. ¹15 pacientes con márgenes positivos fueron excluidos del análisis del tiempo de supervivencia libre de recurrencia local a 5 años. ²Solo 1 paciente con margen microscópico positivo; 4 pacientes con márgenes no especificados en el informe de Anatomía Patológica.

lancia estrecha. Recomendaciones nacionales, como la Guía de Práctica Clínica elaborada por el Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS) (García del Muro y cols., 2011), e internacionales, como las recomendaciones clínicas de la European Society of Medical Oncology (ESMO) (Casali, 2009) pueden servir de orientación. La tabla III sintetiza las recomendaciones de estas guías.

TABLA III

INDICACIONES DE TRATAMIENTO POSTOPERATORIO EN FUNCIÓN DEL ESTADIO, LOCALIZACIÓN Y ESTADO DE LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS

Estadio	Márgen quirúrgico/ localización	Plan tras la 1ª cirugía
IA (bajo grado, < 5 cm)	≤ 10 mm	Reintervención o RT, dependiendo del impacto de la cirugía en la función
IB (bajo grado, ≥ 5 cm)	> 10 mm	Observación
IIA (alto grado, < 5 cm)	Superficial	Observación
	Profundo	RT, salvo que el tumor esté rodeado por un margen intramuscular de 20 mm
IIB (alto grado, ≥ 5 cm,	≤ 10 mm superficial)	Reintervención o RT dependiendo del impacto de la cirugía en la función
	> 10 mm	Observación
III (alto grado, ≥ 5 cm, profundo)		RT

RADIOTERAPIA PREOPERATORIA O POSTOPERATORIA

Aunque la RT sea considerada tratamiento estándar para la mayor parte de los SPB de extremidades, la secuencia de tratamiento más adecuada ha sido motivo de debate. El tratamiento preoperatorio permite reducir el volumen de tejido irradiado por no precisar la inclusión de la cicatriz ni de los trayectos de drenaje. Además, algunos tumores difícilmente resecables pueden responder a la irradiación lo suficiente como para obtener un borde de resección quirúrgico negativo. Por otra parte, la RT preoperatoria aumenta las complicaciones relacionadas con la herida quirúrgica.

Esta cuestión de la secuencia de tratamiento ha sido examinada en un ensayo aleatorizado del NCI (Canadá) (O'Sullivan, 2002). El control local, locoregional y el intervalo libre de progresión fueron similares para los pacientes tratados con RT preoperatoria (50Gy) como con RT postoperatoria (66Gy). El perfil de toxicidades fue diferente: en el grupo de tratamiento preoperatorio fueron más frecuentes las complicaciones agudas de la herida quirúrgica; en el grupo de tratamiento postoperatorio fueron más frecuentes (48,2% frente a 31,5% de) las complicaciones crónicas (grado ≥ 2 de fibrosis, edema y anquilosis articular) (Davis, 2005), derivando en

una peor funcionalidad de la extremidad (Davis, 2002).

Tras la realización de RT preoperatoria es necesario un periodo de tiempo de 3-6 semanas para obtener máxima respuesta tumoral y permitir la resolución de la radiodermatitis. La cirugía debe ser planificada para asegurar márgenes de resección negativos y evitar cierres a tensión. Es dudoso que el retratamiento con RT postoperatoria en caso de márgenes de resección próximos o positivos pueda mejorar las posibilidades de control local (Al Yami, 2010).

RT EN LOCALIZACIONES DESFAVORABLES: TRONCO

Los sarcomas profundos de tronco, especialmente los sarcomas retroperitoneales (SRP), se caracterizan por la dificultad quirúrgica para realizar resecciones macroscópicamente completas y por elevadas tasas de fallo local, frecuente causa de la muerte en estos pacientes (Ballo, 2007). La cirugía es el único tratamiento curativo para los SRP, y la resección completa con márgenes negativos es el factor pronóstico más importante para la recaída local, la aparición de metástasis y la supervivencia (Stoeckle, 2001) (Bonvalot, 2009).

Las recomendaciones de uso de RT se basan en el conocimiento de la historia natural de la enfermedad dado que no existen ensayos clínicos aleatorizados finalizados. Los estudios retrospectivos indican una reducción apreciable del riesgo de recaída local. La tabla IV presenta los resultados clínicos en términos de control local de series retrospectivas recientes de pacientes tratados con cirugía (resección R0 o R1) y RT o con cirugía exclusivamente. De estos resultados, y de la revisión realizada por Ballo y cols. (2007) podría inferirse un efecto beneficioso de la RT en términos de control local. Sin embargo, estudios multivariable de algunas series retrospectivas con un considerable número de pacientes han mostrado resultados contradictorios entre sí (Bonvalot, 2009) (Sampath, 2010). Por tanto, son necesarios estudios prospectivos aleatorizados para concretar definitivamente el papel de la RT en esta enfermedad.

Las series quirúrgicas más recientes incluyen una proporción creciente de pacientes tratados con agresivas resecciones multiviscerales. Curiosamente, el impacto beneficioso de la RT en el control local es mayor en las series recientes. Por ejemplo, en una serie de 288 pacientes del Instituto Nacional de Tumores en Milán, la tasa de fallo local a 5 años en el grupo de pacientes tratados hasta el año 2001 fue del 53% sin RT y 38% con RT, contrastando con 32 y 19% respectivamente en el grupo de pacientes tratados en los años 2002 a 2007, periodo en el que se realizaron mayor número de resecciones multiviscerales agresivas (Gronchi, 2009).

En casos de márgenes próximos o positivos, se ha investigado la intensificación terapéutica mediante la escalada de dosis de radiación con técnicas especiales como braquiterapia intra-operatoria, radioterapia externa intra-operatoria (RIO) o RT de intensidad modulada (IMRT). La tabla V muestra los resultados clínicos de algunas series en las que se han empleado técnicas especiales de tratamiento.

TABLA IV

TASAS DE CONTROL LOCAL ACTUARIAL DE ACUERDO AL TRATAMIENTO RECIBIDO EN PACIENTES CON SARCOMAS PROFUNDOS DE TRONCO

Referencia	Año	N	CL a 5 años	Comentarios
Cirugía (R0 o R1) y RT peri-operatoria				
(Paryani, 2011)	1974-2007	58	62%	
(Feng, 2007)	1987-2005	85	51%	
(Ballo, 2007)	1960-2003	63	46%	
(Pawlik, 2006)	1996-2002	54	60%	Estudio prospectivo
Cirugía (R0 o R1)				
(Nishimura, 2010)	2000-2007	63	22/63 (65%) ¹	Sarcomas abdominales – 62% retroperitoneales
(Gronchi, 2009)	1985-2001	94	(47%) ¹	p < 0,01
	2002-2007	106	(68%) ¹	89,2% resecciones completas
(Singer, 2003)	1982-2001	144	41%	Liposarcomas; solo el 8% recibieron RT
(Neuhaus 2005)	1990-2004	72	(47%) ¹	

¹Incidencia acumulada.

TABLA V

RESULTADOS DE CONTROL LOCAL EN PACIENTES TRATADOS POR SARCOMAS RETROPERITONEALES MEDIANTE INTENSIFICACIÓN TERAPÉUTICA DE RADIOTERAPIA (BRAQUITERAPIA, RIO O IMRT)

Referencia	Años	N (técnica)	Protocolo intraop. + RTE	CL a 5 años	Comentarios
(Sindelar, 1993)	–	15 (RIO + RTE) 20 (RTE)	20Gy + (35-40)Gy (50-55)Gy ¹	9/15 (60%) 4/20 (20%)	Aleatorizado SG similar
(Alektiar, 2000)	1992-1996	32 (Braqui + RTE)	(12-15) Gy + (45-50,4) Gy	62%	Prospectivo RTE en 78% de pacientes Obstrucción/fístula 27%
(Krempien, 2006)	1991-2004	67 (RIO + RTE) ²	15Gy + 45Gy	40% ²	RTE en 45 pacientes
(Gieschen, 2001)	1980-1996	20 (RIO + RTE) 17 (RTE)	15Gy + 45Gy	59% ³	29 pacientes R0 o R1
(Petersen, 2002)	1981-1995	87	15Gy + 45Gy	59%	
(Dziewiski, 2006)	1998-2004	37 (BT + RTE)	... + 50Gy	51%	
(Niewald, 2009)	1995-2007	31 (BT + RTE) 7 (BT)	(8-15)Gy + (23-56)Gy	63%	
(Pezner, 2010)	1990-2008	20 (RIO + RT o IMRT) 13 (RT o IMRT)		21/33 (64%)	Menor riesgo de enteritis con IMRT
(Yoon, 2010)	2003-2008	12 (RIO + IMRT/PT) 16 (IMRT/PT)	11Gy + 50Gy	90% ⁴ (primarios) 30% (recurrentes)	

¹Algunos pacientes recibieron quimioterapia con adriamicina, ciclofosfamida y metotrexate. Los pacientes tratados con RIO tuvieron menor riesgo de enteritis, pero mayor riesgo de neuropatía periférica (9/15). ²Los pacientes previamente irradiados (n = 20) no recibieron RTE; En casos de resección R0 previamente no irradiados y tratados con RIO+RTE, el control local fue del 100%. ³En casos con resección R0 o R1, RTE + RIO, el control local a 5 años es del 83%. ⁴Tasas actuariales de control local a 3 años. PT: pro-tonterapia.

La morbilidad de la RT externa en el tratamiento de localizaciones retroperitoneales incluye grados leves o moderados de toxicidad aguda como enteritis, náuseas y vómitos, junto con riesgo tardío de úlcera y sangrado gástrico, obstrucción intestinal, estenosis ureteral y

cicatrización tórpida de heridas quirúrgicas. La adición de RIO añade morbilidad tardía neurológica, urológica e intestinal.

Debido a que la tasa de control local en sarcomas retroperitoneales, incluso mediante estrategias de inten-

sificación terapéutica, sigue siendo inferior a los resultados alcanzados en SPB de extremidades, se han ensayado estrategias preoperatorias alternativas, como por ejemplo la escalada de dosis limitada a la región anatómica donde sea previsible que el procedimiento quirúrgico deje enfermedad residual. Una experiencia mono-institucional con esta estrategia obtuvo una tasa de reseccabilidad del 88% y de control local a 2 años del 80%. Se administraron preoperatoriamente 45Gy a toda la masa tumoral, escalando la dosis de radiación hasta 57,5 Gy a las áreas anatómicas en mayor riesgo de margen quirúrgico insuficiente (Tzeng, 2006). Las técnicas de IMRT brindan una excelente oportunidad para ensayar estas estrategias. En la experiencia de la Universidad de Lovaina, la irradiación preoperatoria se limitó a la pared posterior tumoral. La tasa de reseccabilidad fue del 100% y el control local a 2 años del 89% (Bossi, 2007).

PAPEL DE LA RT EN LOCALIZACIONES DESFAVORABLES: CABEZA Y CUELLO

El tratamiento óptimo de los SPB del área de cabeza y cuello es la resección completa. La RT adyuvante está indicada en pacientes con tumores de bajo grado y márgenes quirúrgicos próximos (< 1 cm) o márgenes quirúrgicos positivos, así como en tumores de alto grado (Mendenhall, 2005). Los pacientes con tumores dudosamente reseccables o irreseccables se tratan con RT preoperatoria (50Gy) o radical (\geq 70Gy).

Los resultados del tratamiento combinado de cirugía y RT se muestran en la tabla VI. Algunas series eminentemente quirúrgicas, con un empleo anecdótico de RT complementaria, han mostrado similares tasas de supervivencia libre de recidiva a los 5 años: 74,2% en una serie de 110 pacientes de Alberta (Canadá) (Huber, 2006) y de 55% en una serie de 111 pacientes del

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Nueva York, EEUU) (Bentz, 2004). Cabe destacar que la mayor parte de los tumores en estas series correspondían a localizaciones superficiales (72% en la serie de Alberta y 75% en la serie del Memorial).

RT EN TUMORES IRRESECCABLES

La RT debe considerarse en tumores irreseccables, es decir, aquellos que invaden las estructuras neurovasculares principales de los miembros o el hueso de la cintura escapular o pélvica. La resección quirúrgica en estos casos conlleva generalmente una morbilidad inaceptable y un pobre resultado funcional. En pacientes cuya co-morbilidad los convierte en inoperables por criterios médicos, en pacientes que niegan su consentimiento a la cirugía y en pacientes en los que ha fracasado el intento de resección completa dejando tumor macroscópico sin posibilidad de reintervención, debe plantearse la RT radical. En algunos casos metastásicos en los que el control local sea imprescindible para mantener una razonable calidad de vida, puede plantearse también la RT, con intención paliativa pero con dosis capaces de brindar alguna posibilidad de control local.

A los sarcomas se les concede una reputación de tumores radorresistentes, no sustentada por datos radiobiológicos (Ruka, 1996). El tamaño considerable que frecuentemente tienen los SPB es probablemente la causa de la escasa tasa de respuestas completas observada con RT a las dosis habituales. Por otro lado, la falta de correspondencia entre la respuesta histológica y las pruebas de imagen estructural (TC o RM) contribuyen a confundir al clínico que asocia una pobre respuesta radiológica con un escaso efecto biológico. Aún con estas consideraciones, la experiencia clínica muestra que los resultados del tratamiento exclusivo de RT son inferiores a los resultados de la cirugía, pero no son despreciables. La experiencia del Massachusetts General Hospital es particularmente ilustrativa, incluyendo 112 pacientes tratados entre 1970 y 2001 con tumores en diversas localizaciones: 43% en extremidades, 26% en retroperitoneo y 24% en el área de cabeza y cuello (Kepka, 2005). Quedaron excluidos de la revisión tumores desmoides, dermatofibrosarcoma protuberans, PNET y rabdomiosarcoma. Una quinta parte de los pacientes recibieron también quimioterapia. La tasa de control local en tumores < 5 cm fue del 51%, en tumores de 5-10 cm del 45% y en tumores > 10 cm del 9%. En el análisis multivariable, los factores pronósticos independientes para el control local y la SLE fueron la dosis de radiación (\geq 64Gy), el tamaño del tumor primario y el estadio. En pacientes tratados con dosis de radiación superiores a 68Gy se observó una tasa de complicaciones severas del 27%. Las complicaciones en el grupo de dosis altas se presentaron más precozmente que en el grupo de dosis bajas.

Más recientemente, en una serie de 11 pacientes con edades comprendidas entre los 18 y los 30 años, cuyo tratamiento local fue RT únicamente, el control local a 5 años fue del 36% (Smith, 2011). Estas experiencias

TABLA VI

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO COMBINADO CON CIRUGÍA Y RADIOTERAPIA DE LOS SPB DE CABEZA Y CUELLO

Referencia	Años	N	Protocolo (% pacientes)	CL a 5 años
(Le Vay, 1994)	1980-1988	52	C 19% C+RT 81%	59%
(Willers, 1995)	1972-1993	57	C+RT 77% RT 23%	60%
(Dijkstra, 1996)	1963-1993	58	C 19% C+RT 60% RT 21%	72%
(Le, 1997)	1961-1993	65	C 22% C+RT 61% RT 17%	66%
(O'Sullivan, 2003)	1989-1999	40	C+RT 100%	80% (2 años)

muestran que están justificados los estudios de intensificación terapéutica en casos irresecables.

RADIOSENSIBILIZADORES

La experiencia clínica con radiosensibilizadores es muy limitada. Se ha estudiado la iododeoxiuridina junto con RT hiperfraccionada obteniéndose, en una serie de 36 pacientes irresecables, una tasa de control local del 60% (Goffman, 1991). Sin embargo, la supervivencia media de 20 pacientes sin fallo local fue de solo 11,5 meses. El efecto de Razoxane concomitante con RT ha sido analizado en un estudio aleatorizado que incluyó 82 pacientes con tumores irresecables, recurrentes o metastásicos. Se alcanzaron unas tasas significativamente más altas de respuesta completa (38 frente a 26%), respuesta global (74 frente a 49%) y control local (64 frente a 30,5%) en el grupo experimental, pero no se detectaron diferencias en la supervivencia (Rhombert, 1996). Razoxane es un agente de administración oral con propiedades antimetabólicas por ser inhibidor de topoisomerasa II, y no bien estudiadas propiedades sobre el estroma tumoral, potencialmente favorecedoras de la oxigenación de las células tumorales y causantes de un efecto antiangiogénico y antimetastásico. La doxorubicina tiene efectos radiosensibilizadores. Se han realizado estudios con adriamicina radiosensibilizadora, principalmente en el seno de una estrategia neoadyuvante. En el Instituto Nacional de Cáncer de Génova se administró doxorubicina (12 mg/m² por día) junto a RT en fracciones de 150-200 cGy durante cinco días, repitiendo el ciclo cada 2-3 semanas. La tasa de respuesta global fue del 67% (Toma, 2003). Se han empleado dosis de doxorubicina de 12,5 a 20 mg/m² por semana con resultados satisfactorios (P. S. Pisters, 2004). En 11 pacientes irresecables se ensayó un esquema de tratamiento concomitante de RT (60Gy) e ifosfamida, administrada en la primera y última semana del curso de RT, a razón de 1,0-1,5 mg/m² x 5d. La tasa de control local a 5 años fue del 70% (Eckert, 2010).

RADIOQUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

No existen de momento evidencias de que la quimioterapia sistémica neoadyuvante induzca suficiente número y grado de respuestas como para aumentar el control local, modificar el tratamiento quirúrgico planeado o alterar el curso natural de la enfermedad. El único ensayo clínico aleatorizado realizado hasta el momento (EORTC-STBSG 62871) sobre pacientes de alto riesgo (≥ 8 cm o grado II-II o tumor de alto grado recurrente localmente) analizó el efecto terapéutico de 3 ciclos de doxorubicina (50 mg/m²) e ifosfamida (5 g/m²) administrados cada 3 semanas. No se observaron diferencias en la SLE (56 frente a 52%) ni en la SG (65 frente a 64%) (Gortzak, 2001).

Por otro lado, la quimioterapia neoadyuvante no parece inducir una respuesta tumoral que permita modificar el diseño quirúrgico. Un estudio retrospectivo del

MD Anderson Cancer Center mostró, en una serie de 65 pacientes sometidos a quimioterapia basada en doxorubicina o ifosfamida, una tasa de respuesta parcial del 34%. En ninguno de los 9 pacientes en los que se planeó amputación pudo modificarse la cirugía gracias al efecto de la quimioterapia. Por otro lado, se observó progresión tumoral durante la quimioterapia en el 26% de los pacientes. En la mayor parte de los pacientes (78%) la quimioterapia de inducción no cambió el diseño quirúrgico inicial, en el 13% se redujo y en el 9% se aumentó el volumen de resección respecto a la previsión inicial debido a progresión tumoral (Meric, 2002).

Las estrategias de tratamiento con radio- y quimioterapia preoperatoria secuencial son producto del trabajo pionero de la Universidad de California en Los Angeles. Estos autores introdujeron un protocolo de terapia neoadyuvante que consistía en Adriamicina i.a. seguida de RT (10 fracciones de 350 cGy/d). Las tasas de control local y conservación de la extremidad con este régimen fueron superiores al 90%, aunque el riesgo de complicaciones y la frecuencia de reintervenciones fueron superiores al 20%. La publicación más reciente de este grupo incluye 53 pacientes con tumores de la extremidad superior, alcanzándose un control local del 96% y la preservación de la extremidad en todos los pacientes (Temple, 2007).

Una estrategia alternativa para mejorar los resultados en tumores de mal pronóstico (alto grado, gran tamaño) consiste en combinar RT y quimioterapia en regímenes alternantes o concomitantes. Un ejemplo de esta estrategia lo constituye el estudio realizado en el Hospital General de Massachusetts empleando 3 ciclos de mesna, adriamicina, ifosfamida y dacarbazina (MAID) alternando con RT (44 Gy repartidos en dos fases), seguido de resección, RT postoperatoria en caso de márgenes positivos y quimioterapia postoperatoria por 3 ciclos (DeLaney, 2003). Se trataron 48 pacientes con tumores de alto grado mayores de 8 cm y se compararon con un grupo control histórico de similares características. Las tasas de control local actuarial, supervivencia libre de metástasis, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global a 5 años fueron del 92, 75, 70 y 87% respectivamente, superiores significativamente al grupo control. La supervivencia global se incrementó de 58 a 87%, lo que suponía una considerable diferencia respecto al grupo control ($p = 0,0003$).

Estos resultados promovieron la realización de un ensayo fase II del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Se trataron 66 pacientes con un protocolo muy similar. Los resultados a 5 años fueron algo inferiores al estudio piloto previo pero mejores a lo esperado en unos pacientes en situación tan desfavorable (fallo local 22,5%, supervivencia libre de metástasis 64,1%, supervivencia libre de enfermedad 56,1% y supervivencia global 71,2%). La toxicidad notable: casi todos los pacientes (84%) experimentaron toxicidad grado 4, principalmente hematológica (Kraybill, 2010).

Se han publicado los resultados preliminares de la asociación concomitante de IMRT (50,4Gy) y temozolomida (50 mg/m²) en 15 pacientes con tumores irresecables, de alto grado o recurrentes, con un tamaño

medio de 10 cm, la mayor parte localizados en tronco. La tasa de respuesta (parcial + estabilización) fue del 86%, de reseabilidad 64% y de reseabilidad con márgenes quirúrgicos negativos 50% (Jakob, 2009). Estos resultados muestran que la radio-quimioterapia preoperatoria puede ser considerablemente eficaz en el tratamiento de tumores localmente avanzados.

RADIOTERAPIA ASOCIADA A PERFUSIÓN AISLADA DE LA EXTREMIDAD

La administración de quimioterapia, con melfalán y con otros citostáticos, en perfusión hipertérmica aislada de la extremidad (ILP) mostró resultados frustrantes en SPB llevando a investigar la adición de Factor de Necrosis Tumoral recombinante (rhTNF α) con el que se obtuvieron respuestas completas. Un estudio multicéntrico mostró una tasa de respuesta global del 76% posibilitando resecciones conservadoras en el 82% de los pacientes (Grünhagen, 2009). La RT postoperatoria en pacientes previamente tratados con ILP aumenta la probabilidad de control local en todas las situaciones postquirúrgicas: márgenes negativos, próximos o microscópicamente afectados (Thijssens, 2006). Esta estrategia de intensificación terapéutica no está exenta de contrapartidas: la morbilidad crónica es grave (\geq grado 3 en la escala LENT-SOMA) en las dos terceras partes de los pacientes (Hoven-Gondrie, 2008). En algunos casos es necesaria la amputación por isquemia de la extremidad o fracturas óseas, reduciendo la tasa de conservación del miembro del 80% al año al 60% a los 10 años (van Ginkel, 2007). Debido a la complejidad del procedimiento y al riesgo de morbilidad crónica severa, esta estrategia, con o sin radioterapia, no se ha extendido hasta el momento presente.

EXPECTATIVAS DE LA RT CONFORMADA

Menores volúmenes de tratamiento para reducir la dosis a los tejidos normales o aumentar la dosis sobre el volumen. En estos principios se basa la RT conformada para brindar nuevas oportunidades terapéuticas y mejorar los resultados clínicos. Las técnicas de uso común de RT conformada son la RT-3D, la IMRT (RT con modulación de la intensidad del haz), la tomoterapia helicoidal y la arcoterapia modulada. Se han realizado estudios dosimétricos comparando IMRT con RT-3D en SPB. Las técnicas IMRT aportan ventajas indiscutibles sobre la RT-3D siempre que existan órganos críticos en la proximidad del tumor, como ocurre en retroperitoneo, paraespinal y cabeza y cuello. En localizaciones retroperitoneales la IMRT, en comparación con la RT-3D, reduce el volumen irradiado a dosis altas pero aumenta la exposición a dosis bajas-moderadas de la cavidad intestinal. El índice de conformación, que mide el grado de adaptación geométrica de la dosis prescrita con el volumen tumoral, mejora notablemente con IMRT sin empeorar la dosis integral a todo el cuerpo (Paumier, 2011). En STB de extremidades, la dosis sobre el hueso

y tejidos blandos se reduce en torno a un 20%. Con IMRT preoperatoria, puede también reducirse la dosis administrada a los colgajos cutáneos que posteriormente servirán al cirujano para el recubrimiento de la herida (Griffin, 2007). Resulta plausible que esta estrategia permita reducir el riesgo de complicaciones en la herida quirúrgica tras irradiación preoperatoria. Las primeras series publicadas muestran unos resultados excelentes en términos de control local (Koshy, 2003) (Stewart, 2009) (Alektiar, 2008). La comparación no aleatorizada de los resultados obtenidos en la misma institución con braquiterapia o IMRT adyuvantes fueron favorables a la IMRT. La tasa de control local a 5 años fue del 92% con IMRT y del 81% con braquiterapia ($p = 0.04$). En el análisis multivariable, la IMRT fue el único factor independiente relacionado con el mejor control local (Alektiar, 2011).

EXPECTATIVAS EN LA DEFINICIÓN DE VOLÚMENES

Actualmente se están desarrollando dos ensayos clínicos para mejor definir los volúmenes que deben ser tratados con RT. El estudio VORTEX (Birmingham University) tiene como objetivo valorar los efectos de la reducción del volumen tratado con RT postoperatoria sobre la función de la extremidad y el control local. Este estudio se desarrollará principalmente en el Reino Unido y pretende aleatorizar 400 pacientes con SPB de extremidades asignando una técnica estándar al brazo control y una técnica de volúmenes reducidos al brazo experimental. El estudio RTOG 0630 (Radiation Therapy Oncology Group 2008) es un estudio fase 2 que tiene como objetivo determinar el efecto que la reducción del volumen tratado con RT preoperatoria tiene sobre el riesgo de linfedema, fibrosis subcutánea y anquilosis articular.

EXPECTATIVAS DE LA RT ESTEREOTÁXICA

Estereotaxia es un término que se aplica a un sistema de coordenadas tridimensionales para guiar un procedimiento. La RT estereotáxica se ha aplicado asiduamente en las últimas décadas sobre lesiones intracraneales con notable éxito. Actualmente es posible aplicar métodos estereotácticos a localizaciones extracraneales debido al avance tecnológico en la inmovilización del paciente, en métodos de imagen y en métodos de planificación y administración del tratamiento. La RT estereotáxica extracraneal (RTEE) se define como la RT guiada por la imagen aplicada en la administración de dosis altas de radiación con intención ablativa en cursos de tratamiento hipofraccionados. Esta técnica permite tratar metástasis pulmonares en el paciente oligometastásico por lo que goza de una creciente aplicabilidad en los pacientes con sarcomas. En principio, la RTEE tiene capacidad para curar al paciente oligometastásico y mejorar la calidad de vida del paciente con diseminación metastásica extensa. Otros métodos más agresivos han sido aplicados con éxito en el tratamiento de las metástasis

pulmonares de sarcomas (resección quirúrgica, radiofrecuencia, crioterapia,...). La RTEE puede proponerse como sustituto no invasivo de eficacia similar a los métodos agresivos, con probablemente menor morbilidad.

Un estudio multi-institucional incluyó 38 pacientes con 63 lesiones, con un máximo de 3 lesiones por paciente cuya suma de diámetros máximos no superara los 7 cm, administrándose 60Gy en 3 fracciones. Presentaron toxicidad grave (grado 3) solo 3 pacientes. La tasa de control local, definida como ausencia de progresión de las lesiones tratadas, a los 2 años fue del 96% (Rusthoven, 2009). Resultados similares (control local = 94%) han sido obtenidos por otros grupos (Okunieff, 2006). Una revisión sistemática reciente identificó 29 publicaciones relativas a RTEE o radiocirugía (tratamientos con dosis única) estereotáxica, incluyendo 334 pacientes con 564 lesiones tratadas con RTEE. La tasa de control local promediada según el número de pacientes incluidos en cada serie fue del 78%, con un supervivencia global a 2 años del 54% y una tasa de complicaciones graves (grado ≥ 3) del 4% (Siva, 2010). Concediendo que los criterios de selección de pacientes, los criterios de prescripción y los detalles técnicos del procedimiento deben homogeneizarse en futuros estudios, las altas tasas de control local y su posible impacto en la supervivencia, hacen que estas nuevas técnicas no invasivas merezcan ser consideradas en pacientes oligometastásicos.

CORRESPONDENCIA:

L. A. Pérez Romasanta
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital General de Ciudad Real
e-mail: luisp@sescam.jccm.es

BIBLIOGRAFÍA

- Al Yami A, Griffin AM, Ferguson PC, Catton CN, Chung PW, Bell RS, et al. Positive surgical margins in soft tissue sarcoma treated with preoperative radiation: is a postoperative boost necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1191-7.
- Alektiar KM, Brennan MF, Healey JH, Singer S. Impact of intensity-modulated radiation therapy on local control in primary soft-tissue sarcoma of the extremity. *J Clin Oncol* 2008;26:3440-4.
- 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;117:3229-34.
- Alektiar KM, Hu K, Anderson L, Brennan MF, Harrison LB. High-dose-rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) for retroperitoneal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:157-63.
- Al-Refaie WB, Habermann EB, Jensen EH, Tuttle TM, Pisters PW, Virnig BA. Surgery alone is adequate treatment for early stage soft tissue sarcoma of the extremity. *Br J Surg* 2010;97:707-13.
- Baldini EH, Goldberg J, Jenner D, Manola JB, Demetri GD, Fletcher CDM, et al. Long-term outcomes after function-sparing surgery without radiotherapy for soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. *J Clin Oncol* 1999;17:3252-9.
- Ballo MT, Zagars GK, Pollock RE, Benjamin RS, Feig BW, Cormier JN, et al. Retroperitoneal soft tissue sarcoma: An analysis of radiation and surgical treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:158-63.
- Bentz BG, Singh BS, Woodruff J, Brennan M, Shah JP, Kraus D. Head and neck soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of outcomes. *Ann Surg Oncol* 2004;11:619-28.
- Birmingham University of. [En línea] 6. [Citado el:] <http://www.vortex.bham.ac.uk>.
- Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, Stoeckle E, Le Cesne A, Blay JY, et al. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol* 2009;27:31-7.
- Bossi A, De Wever I, Van Limbergen E, Vanstraelen B. Intensity modulated radiation-therapy for preoperative posterior abdominal wall irradiation of retroperitoneal liposarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:164-70.
- Brunnicardi FC, Editor. *Soft Tissue Sarcomas*. In: Schwartz's Principles of Surgery. Ninth ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2010.
- Coindre J, Terrier P, Bui NB, et al. Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma: a study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1996;14:869-77.
- Davis AM, O'Sullivan B, Bell RS, et al. Function and Health Status Outcomes in a randomized trial comparing preoperative and postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2002;20:4472-7.
- Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, et al. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 2005;75:48-53.
- DeLaney TF, Spiro IJ, Suit HD, Gebhardt MC, Hornicek FJ, Mankin HJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1117-27.
- Dijkstra MD, Balm AJM, van Coevorden F, et al. Survival of adult patients with head and neck soft tissue sarcomas. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1996;21:66-71.
- Dziewiski W, Rutkowski P, Nowecki ZI, Salamacha M, Morynski T, Kulik A, et al. Surgery combined with intraoperative brachytherapy in the treatment of retroperitoneal sarcomas. *Ann Surg Oncol* 2006;13:245-52.
- Eckert F, Matuschek C, Mueller A-C, Weinmann M, Hartmann J, Belka C, et al. Definitive radiotherapy and single-agent radiosensitizing ifosfamide in patients with localized, irresectable soft tissue sarcoma: a retrospective analysis. *Radiat Oncol* 2010;5:55.
- Fabrizio PL, Stafford SL, Pritchard DJ. Extremity soft-tissue sarcomas selectively treated with surgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:227-32.
- Feng M, Murphy J, Griffith KA, Baker LH, Sondak VK, Lucas DR, et al. Long-term outcomes after radiotherapy for retroperitoneal and deep truncal sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;103-10.
- García Del Muro, Xavier et al. Guía de práctica clínica en los sarcomas de partes blandas. *Med Clin* 2011;136:408.e1-e18.
- Geer RJ, Woodruff J, Casper ES, Brennan MF. Management of small soft-tissue sarcoma of the extremity in adults. *Ann Surg* 1992;127:1285-9.
- 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.
- Goffman T, Tochner Z, Glatstein E. Primary treatment of large and massive adult sarcomas with iododeoxyuridine and aggressive hyperfractionated irradiation. *Cancer* 1991;67:572-6.
- Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J, Bramwelll, van Coevorden F, van Geel AN, et al. A randomised phase II study on neoadjuvant chemotherapy for "high-risk" adult soft-tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2001;37:1096-103.
- Griffin AM, Euler CI, Sharpe MB, Ferguson PC, Wunder JS, Bell RS, et al. Radiation planning comparison for superficial

- tissue avoidance in radiotherapy for soft tissue sarcoma of the lower extremity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:847-56.
28. Gronchi A, Lo Vullo S, Fiore M, Mussi C, Stacchiotti S, Collini P, 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.
 29. Grünhagen DJ, de Wilt JH, van Geel AN, Verhoef C, Eggermont AM. Isolated limb perfusion with TNF-alpha and melphalan in locally advanced soft tissue sarcomas of the extremities. *Recent Results Cancer Res* 2009;179:257-70.
 30. Hoven-Gondrie ML, Thijssens KM, Geertzen JH, Pras E, van Ginkel RJ, Hoekstra HJ. Isolated limb perfusion and external beam radiotherapy for soft tissue sarcomas of the extremity: long-term effects on normal tissue according to the LENT-SOMA scoring system. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1502-10.
 31. Huber GF, Matthews T, Dort JC. Soft-tissue sarcomas of the head and neck: a retrospective analysis of the Alberta experience 1974 to 1999. *Laryngoscope* 2006;116:780-5.
 32. Jakob J, Wenz F, Dinter DJ, Ströbel P, Hohenberger P. Preoperative intensity-modulated radiotherapy combined with temozolomide for locally advanced soft-tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:810-6.
 33. Kepka L, Delaney TF, Suit HD, Goldberg SI. Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:852-9.
 34. Koshy M, Landry JC, Lawson JD, Staley CA, Esiashvili N, Howell R, et al. Intensity modulated radiation therapy for retroperitoneal sarcoma: a case for dose escalation and risk toxicity reduction. 2003;7:137-48.
 35. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, Ettinger DS, DeLaney TF, Blum RH, 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.
 36. Krempien R, Roeder F, Oertel S, Weitz J, Hensley FW, Timke C, et al. Intraoperative electron-beam therapy for primary and recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:773-9.
 37. Le QT, Fu KK, Kroll S, et al. Prognostic factors in adult soft-tissue sarcomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:975-84.
 38. Le Vay J, O'Sullivan B, Catton C, et al. An assessment of prognostic factors in soft-tissue sarcoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120:981-6.
 39. Mendenhall WM, Mendenhall CM, Werning JW, Riggs CE, Mendenhall NP. Adult head and neck soft tissue sarcomas. *Head Neck* 2005;27:916-22.
 40. Meric F, Hess KR, Varma DG, Hunt KK, Pisters PW, Milas KM, et al. Radiographic response to neoadjuvant chemotherapy is a predictor of local control and survival in soft tissue sarcomas. *Cancer* 2002;95:1120-6.
 41. Neuhaus SJ, Barry P, Clark MA, Hayes AJ, Fisher C, Thomas JM. Surgical management of primary and recurrent retroperitoneal liposarcoma. *Br J Surg* 2005;92:246-52.
 42. Niewald M, Fleckenstein J, Licht N, Bleuzen C, Ruebe C. Intraoperative radiotherapy (IORT) combined with external beam radiotherapy (EBRT) for soft-tissue sarcomas - A retrospective evaluation of the Homburg experience in the years 1995-2007. *Radiat Oncol* 2009;4:32.
 43. Nishimura J, Morii E, Takahashi T, Souma Y, Nakajima K, Doki Y, et al. Abdominal soft tissue sarcoma: a multicenter retrospective study. *Int J Clin Oncol* 2010;15:399-405.
 44. Okunieff P, Petersen AL, Philip A, Milano MT, Katz AW, Boros L, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for lung metastases. *Acta Oncol* 2006;45:808-17.
 45. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *The Lancet* 2002;359:2235-41.
 46. O'Sullivan B, Gullane P, Irish J, et al. Preoperative radiotherapy for adult head and neck soft tissue sarcoma: assessment of wound complication rates and cancer outcome in a prospective series. *World J Surg* 2003;27:875-83.
 47. Paryani NN, Zlotnicki RA, Swanson EL, Morris CG, Grobmyer SR, Hochwald SN, et al. Multimodality local therapy for retroperitoneal sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 (in press).
 48. Paumier A, Le Péchoux C, Beaudré A, Negretti L, Ferreira I, Roberti E, et al. IMRT or conformal radiotherapy for adjuvant treatment of retroperitoneal sarcoma? *Radiother Oncol* 2011;99:73-8.
 49. Pawlik TM, Pisters PW, Mikula L, Feig BW, Hunt KK, Cormier JN, et al. Long-term results of two prospective trials of preoperative external beam radiotherapy for localized intermediate or high-grade retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2006;13:508-17.
 50. Petersen IA, Haddock MG, Donohue JH, et al. Use of intraoperative electron beam radiotherapy in the management of retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:469-75.
 51. Pezner RD, Liu A, Chen YJ, Smith DD, Paz IB. Full-dose adjuvant postoperative radiation therapy for retroperitoneal sarcomas. *Am J Clin Oncol* 2010 (in press).
 52. Pisters PW, et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1996;14:859-68.
 53. Pisters PW, Patel SR, Prieto VG, Thal PF, Lewis VO, Feig BW, et al. Phase I trial of preoperative doxorubicin-based concurrent chemoradiation and surgical resection for localized extremity and body wall soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2004;22:3375-80.
 54. Pisters PW, Pollock RE, Lewis VO, Yasko AW, Cormier JN, Respondek PM, 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;246:675-81.
 55. Pisters PWT, Leung DHY, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1996;14:1679-89.
 56. Pisters PWT, O'Sullivan B, Maki RG. Evidence-based recommendations for local therapy for soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2007;25:1003-8.
 57. Radiation Therapy Oncology Group. A phase ii trial of image guided preoperative radiotherapy for primary soft tissue sarcomas of the extremity. [En línea] 2008. [Citado el: 30 de Julio de 2011.] <http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/Study-Details.aspx?study=0630>.
 58. Rhomberg W, Hassenstein EOM, Gefeller D. Radiotherapy vs. radiotherapy and razoxane in the treatment of soft tissue sarcomas: final results of a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:1077-84.
 59. 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;196:305-15.
 60. Ruka W, Taghian A, Gioioso D, Fletcher JA, Preffer F, Suit HD. Comparison between the in vitro intrinsic radiation sensitivity of human soft tissue sarcoma and breast cancer cell lines. *J Surg Oncol* 1996;61:290-4.
 61. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH, Chen C, Cardenes H, Chidel MA, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:1579-84.
 62. Rydholm A, Gustafson P, Rooser B, et al. Subcutaneous sarcoma. A population-based study of 129 patients. *J Bone Joint Surg Br* 1991;73:662-7.
 63. Sampath S, Hitchcock YJ, Shrieve DC, Randall RL, Schultheiss TE, Wong JY. Radiotherapy and extent of surgical resection in retroperitoneal soft-tissue sarcoma: multi-institutional analysis of 261 patients. *J Surg Oncol* 2010;101:345-50.
 64. 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.
 65. Singer S, Antonescu CR, Riedel E, et al. Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg* 2003;238:358-70.
 66. Siva S, MacManus M, Ball D. Stereotactic radiotherapy for pulmonary oligometastases: a systematic review. *J Thorac Oncol*

- 2010;5:1091-9.
67. Smith KB, Indelicato DJ, Knapik JA, Morris C, Kirwan J, Zlo-tecki RA, et al. Definitive radiotherapy for unresectable pediatric and young adult nonhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:247-51.
68. Soft Tissue Sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. Casali PG, Jost L, Sleijfer S, Verweij J, Blay J-Y, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. 2009, *Annals of Oncology*, Vol. 20 (Sup. 4), págs. iv132-iv136.
69. Stewart AJ, Lee YK, Saran FH. Comparison of conventional radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for post-operative radiotherapy for primary extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 2009;93:125-30.
70. Stoeckle E, Coindre JM, Bonvalot S, Kantor G, Terrier P, Bonichon F, 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.
71. Strander H, Turesson I, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas. *Acta Oncol* 2003;42:516-31.
72. Temple CL, Ross DC, Magi E, DiFrancesco LM, Kurien E, Temple WJ. Preoperative chemoradiation and flap reconstruction provide high local control and low wound complication rates for patients undergoing limb salvage surgery for upper extremity tumors. *J Surg Oncol* 2007;95:135-41.
73. Thijssens KM, van Ginkel RJ, Pras E, Suurmeijer AJ, Hoekstra HJ. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor alfa and melphalan for locally advanced soft tissue sarcoma: The value of adjuvant radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2006;13:518-24.
74. Toma S, Canavese G, Grimaldi A, Ravera G, Ugolini D, Percivale P, et al. Concomitant chemo-radiotherapy in the treatment of locally advanced and/or metastatic soft tissue sarcomas: Experience of the National Cancer Institute of Genoa. *Oncol Rep* 2003;10:641-7.
75. Tzeng CW, Fiveash JB, Popple RA, Arnoletti JP, Russo SM, Urist MM, et al. Preoperative radiation therapy with selective dose escalation to the margin at risk for retroperitoneal sarcoma. *Cancer* 2006;107:371-9.
76. van Ginkel RJ, Thijssens KM, Pras E, van der Graaf WT, Suurmeijer AJ, Hoekstra HJ. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor alpha and melphalan for locally advanced soft tissue sarcoma: three time periods at risk for amputation. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1499-506.
77. Willers H, Hug EB, Spiro IJ, Efird JT, Rosenberg AE, Wang CC. Adult soft tissue sarcomas of the head and neck treated by radiation and surgery or radiation alone: patterns of failure and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:585-93.
78. Yang JC, 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; 16:197-203.
79. Yoon SS, Chen Y-L, Kirsch DG, Maduekwe UN, Rosenberg AE, Nielsen GP, et al. Proton-beam, intensity-modulated, and/or Intraoperative electron radiation therapy combined with aggressive anterior surgical resection for retroperitoneal sarcomas. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1515-29.
80. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PWT, et al. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 1225 patients. *Cancer* 2003;97:2530-43.

Quimioterapia adyuvante y neoadyuvante en sarcomas de partes blandas

J. CRUZ JURADO

Hospital Universitario de Canarias. Tenerife. Islas Canarias

RESUMEN

Los sarcomas de partes blandas (SPB) son un grupo heterogéneo de tumores poco frecuentes constituidos por una amplia variedad de subtipos histológicos que requieren un tratamiento multidisciplinario, con frecuencia especializado y complejo. La cirugía radical es el tratamiento de elección, teniendo un papel la radioterapia de ayuda al control local de la enfermedad y preservación de la funcionalidad evitando la amputación de extremidades, que es la localización más frecuente. El papel de la quimioterapia adyuvante no es concluyente en los estudios realizados, aunque una combinación de antraciclinas e ifosfamida parece ser el régimen más óptimo sobre todo en extremidades. La quimioterapia neoadyuvante ya sea sólo o combinada con radioterapia es todavía investigacional. En situaciones donde no es posible evitar la amputación, la perfusión de miembro aislado utilizando melfalán y el factor de necrosis alfa (TNF- α) puede preservarla sin empeoramiento del pronóstico.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma. Sarcoma de partes blandas. Quimioterapia adyuvante en sarcomas de partes blandas. Quimioterapia neoadyuvante en sarcomas de partes blandas. Perfusión de miembro aislado.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de partes blandas (SPB) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias de origen mesenquimal, que incluye más de 50 subtipos histológicos diferentes, incluido el sistema nervioso periférico, que representan un 0,7% de todas las neoplasias malignas, con una incidencia de 3-4 casos por 100.000 habitantes/año (1). Pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo siendo las localizaciones más frecuentes, según el colegio americano de cirujanos,

ABSTRACT

Soft tissue sarcomas (STS) constitute a rare heterogeneous group of tumors that include a wide variety of histological subtypes, which require a multidisciplinary and, frequently specialized and complex management. Radical surgery is the treatment of choice, taking a role of radiation therapy helps the local disease control and preservation of the functionality avoiding limb amputation, which is the most common localization. The role of adjuvant chemotherapy is not conclusive, although a combination of anthracyclines and ifosfamide seems to be the optimal regime, especially, in limbs. Neoadjuvant chemotherapy either alone or combined with radiation therapy is still investigational. In situations where it isn't possible to avoid amputations, isolated limb perfusion using melphalan and tumoral necrosis factor alpha can be preserved without a worse prognosis.

KEY WORDS: Sarcoma. Soft tissue sarcoma. Adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma. Neoadjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma. Limb perfusion.

nos, las extremidades y tronco (80%), y en menor medida, retroperitoneo (15%) (2).

Dada la rareza de esta patología y la frecuente necesidad de un tratamiento en el que intervienen varios especialistas, es necesario desde la sospecha diagnóstica, la intervención de un equipo multidisciplinar en un centro de referencia que optimice el tratamiento en cada caso individual, lo que ha demostrado en estudios como el escandinavo, una disminución de 1,3 a 2,4 veces el riesgo de recidivas locales (3), lo que se traduce en la

serie de UCLA (4), en un aumento del riesgo de muerte 3 veces mayor tras una recidiva local.

El objetivo del tratamiento de los SPB es aumentar la supervivencia, evitar la recidiva local, con la máxima funcionalidad y la mínima morbilidad posible. La cirugía radical es el tratamiento fundamental para la curabilidad de esta patología. El grado histológico, la presencia o ausencia de metástasis y la cirugía radical o no, son los principales factores pronósticos que determinan la supervivencia. Los nomogramas como el del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (Fig. 1) pueden ayudar a definir, tras la cirugía, el pronóstico individualizado pudiendo acceder a ellos por Internet (5).

La radioterapia adyuvante en extremidades está indicada en tumores mayores de 5 cm, márgenes positivos y

aquéllos con la cirugía mal planificada inicial disminuyendo el índice de recaídas locales (6). La radioterapia neoadyuvante permite cirugías conservadoras con la mejor funcionalidad posible en extremidades (7); su papel es más controvertido en retroperitoneo por la toxicidad en dicha localización.

La quimioterapia sistémica adyuvante y neoadyuvante tiene un papel relevante en el tratamiento de algunos subtipos histológicos de SPB, preferentemente en niños (rabdomyosarcoma), permaneciendo controvertido su uso en adultos en el que los subtipos histológicos más frecuentes son el leiomyosarcoma, el liposarcoma y el sarcoma sinovial en extremidades, y el liposarcoma en retroperitoneo.

A continuación vamos a discutir el papel de la quimioterapia de forma adyuvante o neoadyuvante en SPB

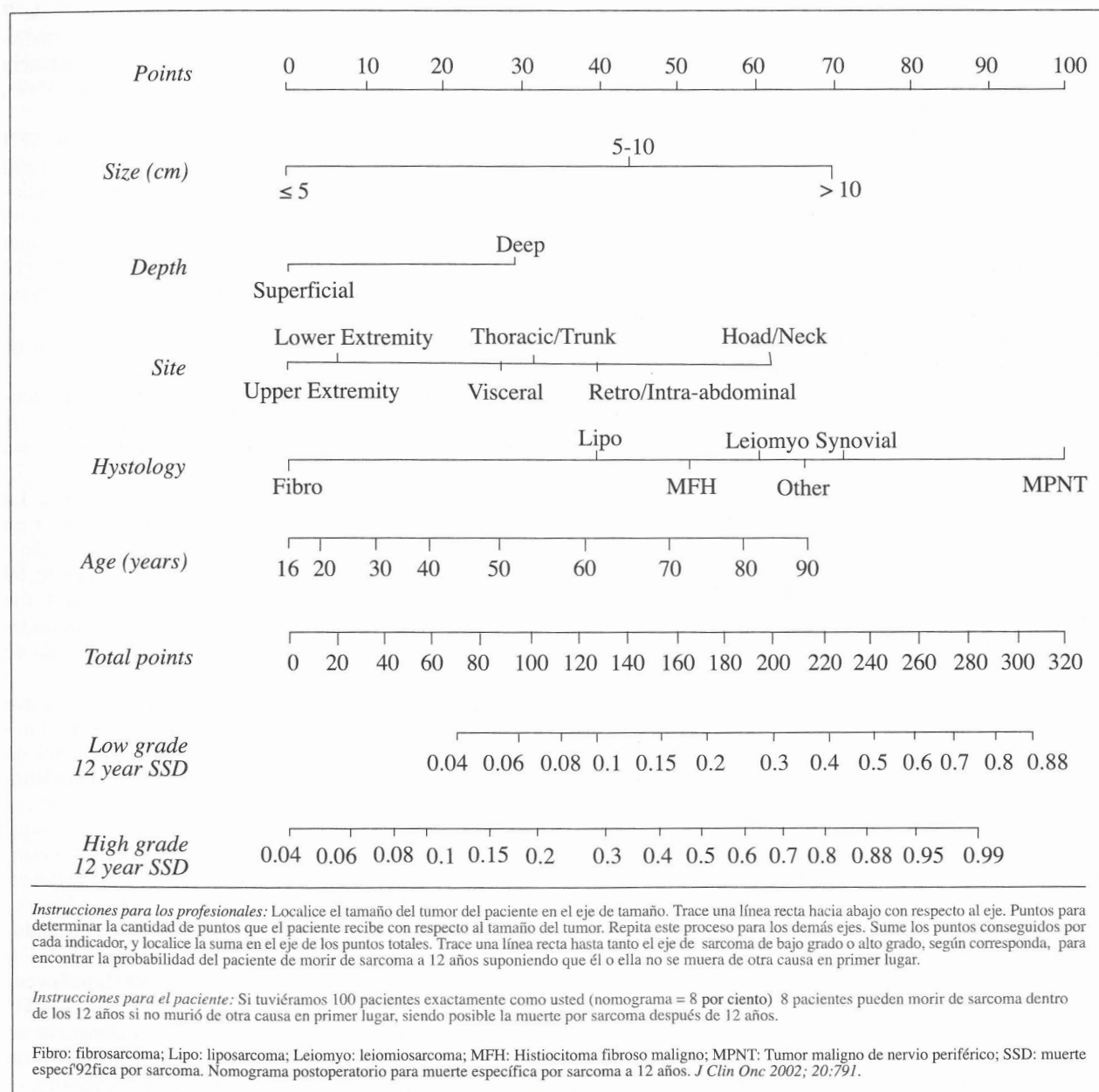


Fig. 1.

del adulto, principalmente con mayor desarrollo en extremidades.

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Alrededor de 20 ensayos randomizados y 2 metaanálisis han investigado el beneficio potencial de la quimioterapia adyuvante en SPB del adulto. Desafortunadamente, los datos sobre el beneficio de la quimioterapia adyuvante no son concluyentes.

ENSAYOS RANDOMIZADOS INICIALES

En la mayoría de estos estudios se usaba la adriamicina en monoterapia o con dacarbacina, pero no se empleaba la ifosfamida, que fue desarrollada a mediados de los 80. Entre los 14 ensayos randomizados publicados con quimioterapia adyuvante basada en antraciclínicas, 2 obtuvieron ventaja en la supervivencia para la combinación, 3 mejor supervivencia para la rama control, y el resto no encontraron diferencias en el grupo de tratamiento (8).

SARCOMA META-ANALYSIS COLLABORATION (SMAC)

Incluyó 1568 pacientes adultos con SPB resecable de los diferentes ensayos y publicado en 1997 (9,10). Todos los ensayos evaluados se randomizaban a recibir o no quimioterapia adyuvante basada en adriamicina, siendo la ifosfamida incluida en menos de un 5%. Se objetivaron los siguientes beneficios en la rama de quimioterapia:

—Mejoría significativa de la supervivencia libre de recidiva, con una hazard ratio (HR) de recidiva local de 0,73 (CI 95% 0,56-0,94).

—Mejoría significativa de la supervivencia libre de recaída a distancia, con una HR 0,70 (CI 95% 0,64-0,87).

—Mejoría significativa de la supervivencia libre de recidiva global, con una HR 0,75 (CI 95% 0,64-0,87). Esto se corresponde con una ganancia absoluta de 6-10% de recaída a 10 años.

—Tendencia a mejor supervivencia global (SG) a favor de la quimioterapia, aunque no fue significativa estadísticamente (HR de muerte 0,85, CI 95% 0,76-1,03).

—Entre el subgrupo de pacientes con SPB de extremidades y tronco, hubo mejoría significativa modesta en supervivencia global para la quimioterapia (HR 0,80, $p = 0,029$) que se traduce en un 7% de beneficio absoluto en la supervivencia a 10 años.

ENSAYOS RANDOMIZADOS POSTERIORES

Tras los resultados del metaanálisis de mejoría en SG en SPB de tronco y extremidades, la mayoría de ensayos se centraron en estas localizaciones. Cuatro estudios

randomizados exploraron el beneficio de la combinación de ifosfamida en combinación con antraciclínicas 11-15, sugiriendo 2 de ellos mejoría en la supervivencia para la quimioterapia (11-13):

—En el ensayo italiano de Frustacci, 104 pacientes con SPB alto grado, ≥ 5 cm o recidivas locales, siendo el 46% sarcomas sinoviales o liposarcomas, localizados en extremidades o pelvis, fueron randomizados a quimioterapia esquema epirrubicina a 60 mg/m² x 2 días más ifosfamida 1,8 g/m² x 5 días con mesna y soporte con factores estimulantes de colonias, cada 3 semanas, por 5 ciclos, *versus* control tras la cirugía radical. A los 2 años el estudio fue cerrado prematuramente al objetivar una diferencia significativa de menos recurrencias a distancia a favor de la rama de quimioterapia (45 *versus* 28%). La SG a 4 años fue mejor para la rama de tratamiento (69 *versus* 50%), y tras un seguimiento de 7 años, se mantuvieron las diferencias borderline estadísticamente, aunque las recidivas locales y a distancia fueron similares en ambos grupos (44 *versus* 45%), haciendo difícil interpretar estos últimos datos.

—Petrioli y cols. incluyeron 88 pacientes con SPB de alto riesgo que fueron asignados a recibir cirugía con o sin radioterapia (43 pacientes) o a cirugía más quimioterapia (45 pacientes, 26 con epirrubicina sola, y 19 con epirrubicina más ifosfamida) con o sin radioterapia (13). La SG a 5 años fue mejor con la quimioterapia (72 *versus* 47%), aunque el diseño y el tamaño del estudio hace difícil su interpretación.

En contraste con estos resultados, estos dos ensayos no demostraron ventajas en supervivencia (14,15):

—El estudio de la EORTC randomizó a 351 pacientes con SPB resecaos (67% de extremidades, 60% de alto grado, 40% > 10 cm) a observación *versus* 5 ciclos de quimioterapia con el esquema de adriamicina a 75 mg/m² e ifosfamida 5 g/m² cada 3 semanas (15). La supervivencia libre de recaída a 5 años fue similar en ambos grupos (53 *versus* 51% el brazo de observación y de quimioterapia respectivamente), y la SG fue de 69 *versus* 64%. La interpretación de los resultados fue limitada al incluir pacientes con SPB de no extremidades, grados bajo e intermedio, así como la baja dosis de ifosfamida.

—El estudio Australiano que incluyó a 59 pacientes a quimioterapia perioperatoria o cirugía sola fue también negativo, pero el pequeño número de pacientes no permitió detectar pequeñas diferencias si estas existieron (12).

ÚLTIMO METAANÁLISIS ACTUALIZADO

En 2008 se publicaron los datos de 18 ensayos randomizados de 1.953 pacientes con SPB localizados y potencialmente resecaos entre 1973 y 2002, incluyendo los últimos estudios excepto el ensayo de la EORTC (17); 5 de los ensayos utilizaron una combinación de adriamicina- ifosfamida mientras que el resto utilizaron adriamicina sola o en combinación con otros agentes.

—La HR para la recidiva local fue de 0,73 (CI 95% 0,56-0,94) a favor de la quimioterapia.

—La HR para la recidiva a distancia y la recidiva global fue de 0,67 (IC 95% 0,56 a 0,82) a favor de la quimioterapia.

—El uso de adriamicina con ifosfamida estaba asociada a mejoría significativa de la SG, HR 0,56 (IC 95% 0,36 a 0,85). La reducción de riesgo de muerte absoluto para la combinación fue de un 11% (30 *versus* 41%), no siendo significativa para la adriamicina sola (HR 0,84, IC 95% 0,68 a 1,03), implicando como pieza fundamental a la ifosfamida en el tratamiento adyuvante.

ANÁLISIS COMBINADO DE LOS ESTUDIOS DE LA EORTC

En contraste con los resultados anteriores, un análisis combinado de los 2 grandes estudios de adyuvancia de la EORTC basado en adriamicina e ifosfamida con un total de 819 pacientes presentado en ASCO de 2008 fue negativo (18). El uso de quimioterapia adyuvante sólo fue significativo en supervivencia en el subgrupo de pacientes con resección incompleta (R_1). En el análisis multivariado, el tamaño, el subtipo histológico, y el grado no fueron significativos para SG o supervivencia libre de progresión para la quimioterapia adyuvante.

ESTUDIO RANDOMIZADO FASE III DEL ITALIAN SARCOMA GROUP (ISG) Y DEL GRUPO ESPAÑOL DE INVESTIGACIÓN EN SARCOMAS (GEIS) EN SPB LOCALIZADOS EN TRONCO Y EXTREMIDADES (19)

Trescientos veintiocho pacientes fueron randomizados entre enero de 2002 y abril de 2007 a recibir quimioterapia preoperatoria con epirrubicina a 60 mg/m² x 2 días más ifosfamida 1,8 g/m² x 5 días con mesna y soporte con factores estimulantes de colonias, cada 3 semanas x 3 ciclos, seguido de 2 ciclos más tras la cirugía o no. La radioterapia se podía administrar concomitantemente con la quimioterapia de forma preoperatoria (160 pacientes) o postoperatoria. Con una mediana de seguimiento de 50 meses la supervivencia tras 3 ciclos de quimioterapia no fue inferior a 5 ciclos.

IMPACTO DE LA HISTOLOGÍA

Los ensayos clínicos en SPB de adulto incluyeron múltiples subtipos histológicos aunque en enfermedad metastásica los subtipos más quimiosensibles fueron los liposarcomas mixoides de células redondas y los sarcomas sinoviales, pero en adyuvancia esta hipótesis no fue validada en ensayos randomizados (15,17). Por otra parte los datos retrospectivos en quimioterapia adyuvante de quimiosensibilidad a diferentes subtipos histológicos fueron conflictivos (18,20-23). Como ejemplos:

—En un centro italiano 251 pacientes con sarcoma sinovial localizado (20), 61 pacientes con resección macroscópica completa recibieron quimioterapia adyuvante. La supervivencia libre de metástasis a 5 años fue mejor en los que recibieron quimioterapia (60 *versus* 48%), siendo mayor el beneficio en los > 17 años y con tumores > 5 cm (47 *versus* 27% respectivamente).

—Por otro lado el beneficio de la quimioterapia a largo plazo no se ha confirmado en un estudio combinado de la experiencia de MSKCC y el MD Anderson, que incluyó 674 pacientes adultos con SPB de extremidades resecaos de alto grado y ≥ 5 cm entre 1984-99 (20). La quimioterapia adyuvante basada en adriamicina fue administrada a 336 pacientes (50%). Aunque no es un ensayo randomizado, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos con respecto al tamaño, la localización, el subtipo histológico o el margen de resección. Con una mediana de seguimiento de 6,1 años, el efecto de la quimioterapia varía con el tiempo, siendo durante el primer año la HR para supervivencia libre de enfermedad de 0,37 (IC 95% 0,20-0,69), siendo posteriormente la HR 1,36 (IC 95% 1,02-1,81) sin variar por tamaño o histología. La interpretación de estos datos ha de hacerse con precaución al ser retrospectivos:

- La quimioterapia se administró a los pacientes de mayor riesgo de recidiva.
- Había diferencias en histología y tamaño entre los 2 grupos: 50% del grupo sin quimioterapia tenían un tamaño de 5-10 cm mientras que eran el 42% en el grupo de quimioterapia; además el 21% de los pacientes sin quimioterapia eran liposarcomas comparado con un 14% en el grupo de tratamiento.

CONCLUSIONES

El papel de la quimioterapia adyuvante en SPB de extremidad resecaos permanece incierto y controvertido (25,26). El último metanálisis (16) sugiere que, el uso de un régimen de quimioterapia basado en antraciclina e ifosfamida a la dosis óptima, prolonga de forma significativa la supervivencia en pacientes con SPB de extremidad resecaos, aunque no incluye el ensayo de la EORTC que resultó negativo (17) ni la combinación de los 2 estudios de la EORTC basado también en la combinación de adriamicina e ifosfamida (18). Por ello, resulta difícil recomendar la quimioterapia adyuvante como un tratamiento estándar en todos los pacientes con SPB de extremidad.

De acuerdo con las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), y la guía práctica clínica en SPB consensuada por el grupo GEIS (27) en nuestro país, hay que individualizar la decisión de quimioterapia adyuvante teniendo en cuenta el estado general del paciente, la comorbilidad, la edad, la localización, y el subtipo histológico (ejemplo: pacientes jóvenes con sarcoma sinovial o liposarcoma mixoide de células redondas, alto grado, > 5 cm) (21), discutiendo con el paciente los efectos secundarios del tratamiento (cardiomiopatía, fallo renal, esterilidad en pacientes jóvenes, alteración de la calidad de vida y aparición de segundos tumores), siendo el esquema óptimo un mínimo de 3 ciclos (un estudio randomizado no demuestra diferencias entre 3-5 ciclos) (19) a 6 ciclos de adriamicina a 75 mg/m² en 1 día o epirrubicina 120 mg/m² en 2 días, en infusión corta, en combinación con ifosfamida a 9-10 g/m², en 3 h repartido en 3-4 días con mesna y apoyo con factores de crecimiento

hematopoyético. En pacientes mayores hay que extremar la precaución dada la toxicidad de dicho régimen, principalmente de la ifosfamida cuya toxicidad es dependiente de la edad.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Las teóricas ventajas de la neoadyuvancia incluyen la citorreducción, el tratamiento inmediato de las micrometástasis, y medir la sensibilidad que presenta la enfermedad a la quimioterapia y/o radioterapia. La citorreducción permite una cirugía con menor morbilidad, y se considera la neoadyuvancia en pacientes con grandes tumores de extremidad, particularmente en aquellos en que la cirugía conservadora es complicada, o se consideran irreseccables. En dichos casos la radioterapia con o sin quimioterapia es el tratamiento de elección.

QUIMIOTERAPIA SOLA PREOPERATORIO

El beneficio de la quimioterapia sola como tratamiento de inducción, es incierto. Estudios randomizados fase III adecuados no existen, y los estudios no controlados que existen ofrecen resultados conflictivos (27,28). Un ensayo randomizado fase II de la EORTC en que 150 pacientes fueron randomizados a 3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con adriamicina 50 mg/m² e ifosfamida 5 g/m² por ciclo seguido de cirugía *versus* cirugía sola fracasó en demostrar mejor supervivencia en la rama de quimioterapia, y el ensayo fue parado antes de expandir el estudio a un fase III (28), contribuyendo a este resultado la baja intensidad de la quimioterapia.

QUIMIORRADIOTERAPIA PREOPERATORIO

Adriamicina

En un estudio fase I se demostró la viabilidad de administrar adriamicina asociada a la radioterapia. De los 22 pacientes que recibieron adriamicina (17 mg/m²/semana) combinada con radioterapia preoperatoria estándar y que posteriormente fueron sometidos a cirugía, 11 pacientes mostraron necrosis tumoral de al menos el 90% y, entre ellos, 2 pacientes presentaron ausencia de tumor viable (29).

Ifosfamida

Hay datos limitados con la ifosfamida. En un estudio retrospectivo de 43 pacientes, 31 con enfermedad localizada (60%) recibieron el primer ciclo de ifosfamida a dosis completas (10 g/m²) durante la primera semana de radioterapia. El 60% recibió 2 o más ciclos durante la radioterapia. El 50% presentó necrosis > 90% incluyendo 2 respuestas patológicas completas, presentando un 23% complicaciones de la herida y 14 pacientes leucopenia grado IV (30).

Gemcitabina y Temozolamida

En estudios fase I, en esquema semanal, han demostrado actividad en concomitancia con la radioterapia con importante grado de necrosis tras la cirugía (31,32).

COMBINACIÓN DE AGENTES CON RADIOTERAPIA

En dos estudios se ha explorado el tratamiento con el régimen MAID (adriamicina 20 mg/m² en infusión de 24 h x 3 días, Ifosfamida 2 g/m² en infusión de 24 h x 3 días con mesna, y dacarbacina 250 mg/m² en infusión de 24 h x 4 días) intercalado con la radioterapia en 2 fases de 22 Gy, para evitar la toxicidad de la adriamicina. En el primero de ellos, de los 48 pacientes tratados en todos los casos se pudo hacer cirugía conservadora y la mediana de necrosis tumoral fue del 95% siendo la toxicidad local y hematológica importante en todos los casos (33), presentando similares resultados el segundo estudio de Radiation Therapy Oncology Group (34).

PAPEL DE LA PERFUSIÓN DE MIEMBRO AISLADO (ILP)

La administración regional de quimioterapia mediante la perfusión en hipertermia en miembro aislado (ILP) es una técnica atractiva mediante la cual podrían llegar al tumor dosis más elevadas de fármacos citotóxicos, hasta 15-25 veces, evitando la toxicidad sistémica. La perfusión aislada de extremidades es un procedimiento en el que, tras separar la circulación de una extremidad de la del resto del organismo mediante un circuito de circulación extracorpórea, se trata la extremidad aislada con agentes biocitotóxicos. El líquido de perfusión está a mayor temperatura que el cuerpo (39 °C), lo que aumenta su efecto.

El uso de quimioterapia exclusiva en ILP no parece disminuir las amputaciones previas a dicho tratamiento aunque se utilice la droga más activa, la adriamicina (35).

La introducción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en la ILP ha permitido conseguir entre un 20-30% de respuestas completas y un 50% de respuestas parciales añadiendo melfalán con o sin interferón (36-39). El TNF- α administrado de forma sistémica produce un síndrome similar al shock séptico que se evita al administrar de forma localizada y a dosis de 1 mg. La aprobación y registro del TNF- α basó en 4 estudios multicéntricos consiguiendo la preservación de la extremidad en el 76% a los 2-4 meses de la ILP sin tener un efecto negativo en la supervivencia.

Las recomendaciones de su aplicación son en las indicaciones siguientes:

— Pacientes con sarcoma de extremidad no abordable mediante cirugía conservadora en los que la amputación fuera la única opción para intentar ejecutar posteriormente una cirugía de preservación funcional de la extremidad.

— Pacientes con afectación sistémica y local en los que no se recomendara efectuar una cirugía radical de la

extremidad (por el contexto metastásico) y se buscará un control paliativo local.

CONCLUSIONES

En pacientes con enfermedad resecable, la quimioterapia o quimiorradioterapia neoadyuvante, debe considerarse un régimen en investigación en este momento. En pacientes con enfermedad local avanzada irreseccable si no se practica una amputación, ha de tenerse en cuenta la ILP como técnica alternativa que aumente las posibilidades de conservación.

CORRESPONDENCIA:

J. Cruz Jurado
Hospital Universitario de Canarias
Tenerife. Islas Canarias

BIBLIOGRAFÍA

- Martin J. Incidencia y patogenia en los sarcomas de partes blandas. Nuevas fronteras en Sarcomas. Barcelona: Scientific Communication Management. 2003
- Lawrence W Jr, Donegan WL, Natarajan N, et al. Adsoft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1987; 205: 349
- 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.
- Eilber FC, Rosen G, Nelson SD et al. High grade extremity soft tissue sarcomas: factors predictive of local recurrence and its effect on morbidity and mortality. *Ann Surg*, 2003;237:218-26.
- <http://www.mskcc.org/mskcc/html/6181.cfm> (Accessed on April 01, 2011).
- 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; 16:197.
- O'Sullivan, B, Davis, AM, Turcotte, R, et al. Five-year results of a randomized phase III trial of pre-operative vs. post-operative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:815a.
- Antman KH. Adjuvant therapy of sarcomas of soft tissue. *Semin Oncol* 1997; 24:556
- Sarcoma Meta-analysis Collaboration (SMAC). Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults. *Cochrane Database Sys Rev* 2000; CD001419.
- Tierney JF, et al. Adjuvant chemotherapy for localised soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration Lancet* 1997; 350:1967.
- 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.
- Frustaci S, De Paoli A, Bidoli E, et al. Ifosfamide in the adjuvant therapy of soft tissue sarcomas. *Oncology* 2003; 65 Suppl 2:80.
- 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.
- 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.
- Woll, PJ, van Glabbeke, M, Hohenberger, P, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in resected soft tissue sarcoma (STS): interim analysis of a randomised phase III trial (abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25:547s.
- 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.
- Le Cesne, A, Van Glabbeke, M, Woll, PJ, et al. The end of adjuvant chemotherapy era with doxorubicin-based regimen in resected high-grade soft tissue sarcoma: Pooled analysis of the two STBSG-EORTC phase III clinical trials (abstract). *J Clin Oncol* 2008; 26:559s. (Abstract available online at www.asco.org/ASCO/Abstracts+%26+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=55&abstractID=31986, accessed August 26, 2008).
- 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; 240:686.
- Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M, et al. Localized, high risk soft tissue sarcomas (STS) of the extremities and trunk wall in adults: Three versus five cycles of full-dose anthracyclin and ifosfamide adjuvant chemotherapy: A phase II randomized trial from the Italian Sarcoma Group (ISG) and Spanish Sarcoma Group (GEIS). *J Clin Oncol* 28:15s 2010 (suppl; abstr 10003)
- Ferrari A, Gronchi A, Casanova M, et al. Synovial sarcoma: a retrospective analysis of 271 patients of all ages treated at a single institution. *Cancer* 2004; 101:627.
- Cormier JN, Huang X, Xing Y, et al. Cohort analysis of patients with localized, high-risk, extremity soft tissue sarcoma treated at two cancer centers: chemotherapy-associated outcomes. *J Clin Oncol* 2004; 22:4567.
- Eilber FC, Brennan MF, Eilber FR, et al. Chemotherapy is associated with improved survival in adult patients with primary extremity synovial sarcoma. *Ann Surg* 2007; 246:105.
- Palmerini E, Staals EL, Alberghini M, et al. Synovial sarcoma: retrospective analysis of 250 patients treated at a single institution. *Cancer* 2009; 115:2988.
- Ferrari A, Gronchi A, Casanova M, et al. Synovial sarcoma: a retrospective analysis of 271 patients of all ages treated at a single institution. *Cancer* 2004; 101:627.
- Blay JY, Le Cesne A. Adjuvant chemotherapy in localized soft tissue sarcomas: still not proven. *Oncologist* 2009; 14:1013.
- Schuetze SM, Patel S. Should patients with high-risk soft tissue sarcoma receive adjuvant chemotherapy? *Oncologist* 2009; 14:1003.
- García del Muro X, Martín J, Maurel J, Cubedo R, Bagué S, et al. En representación del grupo GEIS. Conferencia de consenso. Guía de práctica clínica en el sarcoma de partes blandas. *Med Clin* 2011;136(9): 408.e1-408.e18.
- Grobmyer SR, Maki RG, Demetri GD, et al. Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma. *Ann Oncol* 2004; 15:1667.
- Pisters W, Ballo MT, Fenstermacher MJ, et al. Phase I trial of preoperative concurrent doxorubicin and radiation therapy, surgical resection, and intraoperative electron-beam radiation therapy for patients with localized retroperitoneal sarcoma. *J Clin Oncol*. 2003;21:3092-7.
- Cormier JN, Patel SR, Herzog CE, et al. Concurrent ifosfamide-based chemotherapy and irradiation. Analysis of treatment-related toxicity in 43 patients with sarcoma. *Cancer* 2001; 92:1550.
- Pisters, PW, Ballo, MT, Bekele, N, et al. Phase I trial using toxicity severity weights for dose finding of gemcitabine combined with radiation therapy and subsequent surgery for

- patients with extremity and trunk soft tissue sarcomas (abstract). *J Clin Oncol* 2004; 22:820s.
32. Jakob J, Wenz F, Dinter DJ, et al. Preoperative intensity-modulated radiotherapy combined with temozolomide for locally advanced soft-tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75:810.
 33. DeLaney TF, Spiro IJ, Suit HD, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Bio Phys*, 2003;56:1117-27.
 34. Krabyl 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.
 35. Feig B, Ross M, Hunt K, et al. A prospective evaluation of isolated limb perfusion with doxorubicin in patients with unresectable extremity sarcomas. *Ann Surg Oncol* 2004;11 Suppl 2:S80.
 36. Eggermont AM, Schraffordt Koops H 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: 756-64.
 37. Eggermont AM, Schraffordt Koops H, et al. Limb salvage by isolation limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for locally advanced extremity soft tissue sarcomas: results of 270 perfusions in 246 patients. *Proc Am Soc Clin Oncol*.1999; 11:497.
 38. Grunhagen DJ, De Wilt JH, Graveland WJ, et al. Outcome and prognostic factors analysis of 217 patients consecutive isolated limb perfusions with tumor necrosis factor-alpha and melphalan for limb-threatening soft tissue sarcoma. *Cancer* 2006; 106: 1776-84.
 39. 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; (185):100-10.

Tratamiento sistémico de los sarcomas de partes blandas avanzados

M. DÍEZ GARCÍA¹, M. E. ÉLEZ FERNÁNDEZ², X. GARCÍA DEL MURO SOLANS¹

¹Servicio de Oncología Médica y Unidad Funcional de Tumores Óseos y Sarcomas. Institut Català d'Oncologia L'Hospitalet. Barcelona. ²Servicio de Oncología Médica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

Los sarcomas de partes blandas (SPB) representan menos del 1% del total de las neoplasias. Incluye más de 50 subtipos histológicos que difieren en cuanto a comportamiento biológico, pronóstico y respuesta a las diversas modalidades terapéuticas. Entorno al 60% de los SPB se localizan en extremidades aunque también pueden aparecer en tronco, retroperitoneo o vísceras. A pesar de que el tratamiento inicial, basado en cirugía y radioterapia, consigue control local en el 80% de los casos, cerca de un 50% de los pacientes terminarán por desarrollar enfermedad a distancia. En ellos, la mediana de supervivencia global a 5 años no suele superar los 12 meses. Los modestos resultados obtenidos por la quimioterapia convencional frente a los SPB, y las escasas opciones terapéuticas disponibles tras la progresión a primera línea, hacen necesaria la investigación de nuevos quimioterápicos y agentes antitumorales frente a dianas moleculares que sean activos en este contexto.

PALABRAS CLAVE: Sarcomas de partes blandas. Enfermedad metastásica. Quimioterapia.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de partes blandas (SPB) representan menos del 1% del total de las neoplasias. Este término incluye una amplia variedad de más de 50 subtipos histológicos con origen en tejidos mesodérmicos que difieren en cuanto a comportamiento biológico, pronóstico y respuesta a las diversas modalidades terapéuticas. Entorno al 60% de los SPB se localizan en extremidades aunque también pueden aparecer en tronco, retroperitoneo o vísceras.

ABSTRACT

Soft tissue sarcomas (SPB) represent less than 1% of all neoplasm. Includes more than 50 histological subtypes differ in biological behaviour, prognosis and response to various therapeutic modalities. Around 60% of the SPB is located in the extremities but can also appear on the trunk, retroperitoneum or viscera. Although the initial treatment based on surgery and radiotherapy, local control achieved in 80% of cases, about 50% of patients eventually develop distant disease. In them, the median overall survival at 5 years usually does not exceed 12 months. The modest results achieved by conventional chemotherapy against the SPB, and few treatment options after progression on first line, require research of new chemotherapeutic and antitumor agents against molecular targets that are active in this context.

KEY WORDS: *Soft tissue sarcomas. Metastatic disease. Chemotherapy.*

A pesar de que el tratamiento inicial, basado en cirugía y radioterapia, consigue control local en el 80% de los casos, cerca de un 50% de los pacientes terminarán por desarrollar enfermedad a distancia. Sólo algunos enfermos seleccionados se beneficiarán de cirugía de las metástasis pulmonares en cuyo caso se lograría una supervivencia a 5 años entorno al 25%. En el resto de pacientes, la quimioterapia es la única alternativa terapéutica. En ellos, la mediana de supervivencia global a 5 años no suele superar los 12 meses.

Los modestos resultados obtenidos por la quimioterapia convencional frente a los SPB, y las escasas opciones terapéuticas disponibles tras la progresión a primera línea, hacen necesaria la investigación de nuevos quimioterápicos y agentes antitumorales frente a dianas moleculares que sean activos en este contexto.

TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA

Únicamente dos agentes quimioterápicos poseen probada actividad frente a los SPB y forman parte del tratamiento establecido: la doxorubicina y la ifosfamida. Ambas han mostrado una actividad moderada en primera línea, con tasa de respuestas entorno al 20% cuando son empleados en monoterapia (1). La dacarbacina (DTIC) ha mostrado poseer cierta actividad en segunda línea de tratamiento, si bien las respuestas son con frecuencia de corta duración (2). Estrategias que incluyen la combinación de estos agentes y el aumento en la intensidad de dosis pueden haber sido exploradas con intención de aumentar la actividad. Tres grandes ensayos randomizados fase III han comparado el tratamiento convencional con doxorubicina en monoterapia con la asociación de doxorubicina e ifosfamida, las dos drogas más activas disponibles (1,3-4). En uno de ellos se administró también DTIC en ambas ramas (3). Aunque la combinación de doxorubicina e ifosfamida se asoció a un incremento significativo en la tasa de respuesta en dos estudios, que se situaba por encima del 30%, no se evidenció una clara repercusión sobre la supervivencia (3,4). En el tercer estudio, que incluyó un número mayor de pacientes, se incluyó un tercer brazo terapéutico con CYVADIC (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y DTIC). No se observaron diferencias en respuesta ni en supervivencia entre los tres tratamientos (1). La poliquimioterapia, sin embargo, se asoció a un claro incremento de la toxicidad.

La administración de ifosfamida a dosis altas es una vía de investigación actual que ha despertado gran interés en los últimos años, ya que algunos datos procedentes de estudios en segunda línea, sugieren que posee elevada actividad y consigue revertir algunas de las resistencias observadas con dosis convencionales. En este contexto, el Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS) realizó un estudio fase II de ifosfamida a dosis altas en primera línea en pacientes con SPB avanzado. Se incluyeron 48 enfermos a los que se les administró 14 gr/m² de ifosfamida en infusión continua de 6 días, cada 4 semanas. Se observó una tasa de respuesta del 38% (95% CI; 25,5-50%), superior a la reportada en ensayos fase II con otras drogas. Además, algunas de ellas fueron patológicas (5). La toxicidad más frecuente fue la hematológica (neutropenia grado 3-4 en el 75% de los casos). La encefalopatía y la toxicidad renal fueron, en general, de intensidad leve o moderada y reversible. No obstante, más de un 90% de los enfermos completaron el tratamiento con el 100% de la dosis en el 93% de los ciclos.

El siguiente paso a explorar fue la asociación de dosis altas de ifosfamida con doxorubicina, a su vez a dosis altas o a dosis convencionales, con soporte de factores de crecimiento hematopoyéticos. En los últimos años, se han

reportado numerosos ensayos fase II realizados por diversos grupos, que describen tasa de respuestas que se encuentran entre 30-60%. Como ejemplo de este abordaje, un ensayo fase II del GEIS estudió la administración secuencial de dosis altas de ambas drogas en un esquema que pretendía aumentar la densidad de dosis. Se incluyeron 60 enfermos con SPB avanzados a los que se les administraron 3 ciclos de doxorubicina a dosis de 90 mg/m² cada 2 semanas, e ifosfamida 12,5 g/m² cada 3 semanas, con soporte de G-CSF. Un 66% de los pacientes completaron el tratamiento, consiguiendo una tasa de respuesta similar al estudio previamente descrito: 38% (95% CI, 25-51%) (6). La toxicidad de estas pautas de combinación es importante, motivo por el cual se recomienda limitar su uso a pacientes menores de 65 años y performance status de 0-1.

Las tasas de respuesta observadas en los ensayos fase II de dosis altas en combinación son prometedoras, y parecen ser superiores a las obtenidas con la quimioterapia convencional en controles históricos.

El grupo GEIS ha realizado un ensayo fase III randomizado multicéntrico que compara la quimioterapia con altas dosis de doxorubicina e ifosfamida en el esquema secuencial descrito, con quimioterapia convencional con doxorubicina en monoterapia (7). En este estudio se incluyeron 132 pacientes de 18 a 65 años y performance status de 0-1. Un 65% y un 66% completaron el tratamiento en el grupo de doxorubicina y doxorubicina e ifosfamida, respectivamente. La neutropenia febril, astenia y la mucositis fueron más frecuentes en la rama de doxorubicina e ifosfamida. Las respuestas objetivas se objetivaron en el 23,4% de los pacientes del grupo de doxorubicina y en el 24,1% del grupo doxorubicina e ifosfamida ($p = 0,88$). Asimismo la supervivencia global no difirió entre ambos grupos ($p = 0,14$). El análisis intermedio predeterminado de futilidad permitió el cierre prematuro de este ensayo.

La EORTC está realizando otro ensayo fase III que compara las altas dosis de ifosfamida y doxorubicina con doxorubicina en monoterapia. Este ensayo debe mostrar definitivamente el papel de las altas dosis de ifosfamida y doxorubicina en el tratamiento de los SPB.

NUEVOS AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

En una enfermedad en la que se dispone de tan escasos quimioterápicos activos, la identificación de nuevos agentes es una prioridad, y ha sido el objetivo de varios estudios recientes. Gemcitabina ha mostrado poseer actividad en pacientes con SPB previamente tratados con quimioterapia en varios ensayos (9). Además, algunos datos apuntan a que la infusión endovenosa prolongada (10 mg/m²/min) podría ser más activa (8,9). Sin embargo, la incorporación a la primera línea de tratamiento de gemcitabina en asociación con doxorubicina, en un estudio fase I-II del GEIS en 47 pacientes, mostró solamente una actividad moderada, con una tasa de respuesta del 22%, similar a la esperable con quimioterapia estándar con doxorubicina en monoterapia (8). Se administró a primer lugar doxorubicina seguida de gemcitabina en

infusión lenta. Las dosis recomendadas en el fase I fueron: doxorubicina 60 mg/m² día 1 y gemcitabina 800 mg/m² días 1 y 8. La toxicidad de la combinación fue considerable, destacando neutropenia y estomatitis. Los datos farmacocinéticos, sin embargo, sugieren que la secuencia de administración pudo no ser la adecuada.

Sin embargo, la gemcitabina asociada a docetaxel, un fármaco sin actividad en monoterapia en SPB pero que produce sinergismo cuando se administra tras ella, obtuvo resultados prometedores en un ensayo fase II en pacientes afectos de leiomioma irreseccable (10). 34 pacientes recibieron 900 mg/m² de gemcitabina día 1 y 8 y docetaxel 100 mg/m² día 8, cada 21 días, con soporte de factor estimulante de colonias. En un 85% de los casos se trataba de leiomiomas uterinos y el 47% de los pacientes contaba con una exposición previa a doxorubicina +/- ifosfamida. Se obtuvo una tasa de respuesta global del 53%. La mediana del tiempo a la progresión fue de 5,6 meses. Se han señalado varios factores que podrían contribuir a esta alta tasa de actividad, entre ellos, una mayor sensibilidad a esta combinación específica del leiomioma uterino; la existencia de una sinergia entre ambos citostáticos en la secuencia administrada; y por último, la mayor eficacia de la infusión prolongada de gemcitabina, capaz de incrementar en un 50% el tiempo de exposición por encima de 10 µmol/l de gemcitabina trifosfato respecto a la administración en bolus. A la vista de estos datos, se efectuaron estudios en cultivos de líneas celulares que sugieren la existencia de sinergia en la administración secuencial de gemcitabina seguido de docetaxel y antagonismo con la concomitancia (11).

Los resultados de un ensayo fase II randomizado en pacientes pretratados evidenciaron un aumento de la supervivencia libre de progresión y supervivencia global con la combinación de gemcitabina y docetaxel frente a gemcitabina en monoterapia (12). Las medianas de supervivencia libre de progresión fueron de 6,2 y 3 meses, y de la supervivencia global de 17,9 y 11,5 meses, respectivamente. Este beneficio fue patente tanto en pacientes con leiomioma como en el resto de pacientes. Se utilizó un diseño novedoso, denominado bayesiano, que optimiza el número de pacientes necesarios de una forma dinámica, y que puede ser de gran utilidad en patologías poco frecuentes.

El GEIS ha trabajado la asociación de gemcitabina, en pauta de administración prolongada, con DTIC (13,14). Recientemente se ha publicado un estudio randomizado fase II tras quimioterapia convencional que compara DTIC a la combinación. Se randomizaron 113 pacientes a recibir gemcitabina a 1.800 mg/m² y DTIC a 500 mg/m² cada 2 semanas, o DTIC en monoterapia a 1.200 mg/m² cada 3 semanas. La tasa libre de progresión a 3 meses fue 56% en el grupo de DTIC-gemcitabina comparado al 37% de DTIC en monoterapia (p = 0,001). La mediana de la supervivencia libre de progresión fue 4,2 meses y 2 meses (HR 0,58, p = 0,005) y la mediana de la supervivencia global de 16,8 meses y 8,2 meses (HR 0,56 p = 0,014), respectivamente. En este estudio el leiomioma se asoció con una mejoría de la supervivencia global en el análisis multivariado respecto al resto de histologías. Sin embargo la falta de interacción estadística entre el esque-

ma de tratamiento y la histología sugiere que el efecto del tratamiento no se ve afectado por el tipo histológico. Estos resultados indican que esta combinación constituye una valiosa alternativa para pacientes con SPB que han progresado tras quimioterapia estándar.

Trabectedina es una nueva droga de actividad prometedora. Se ha asociado a un tiempo a la progresión prolongado en varios estudios fase II (17-20), y los resultados de una serie retrospectiva sugieren una elevada actividad frente a un subtipo bien definido de sarcoma, el liposarcoma mixoide. Estudios recientes apuntan a que la presencia de la proteína de fusión quimérica FUS-CHOP en el liposarcoma mixoide, podría asociarse a respuesta a trabectedina. Este hecho podría deberse a que trabectedina interfiere en la unión de la proteína de fusión al ADN, inhibiendo la transcripción de determinados genes (21). Un ensayo fase II evaluaba la eficacia y seguridad de la trabectedina (22). Se incluyeron 270 pacientes tratados previamente con liposarcoma o leiomioma tras el fracaso de la terapia estándar. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a 1,5 mg/m² IV en 24 horas cada 3 semanas frente a 0,58 mg/m² IV durante 3 horas a la semana 3 de 4 semanas. El tiempo medio de progresión fue de 3,7 meses frente a 2,3 meses claramente a favor del primer esquema de tratamiento (HR, 0,734; 95% CI 0,554 a 0,974; p = 0,0302). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 3,3 meses frente a 2,3 meses y la mediana de supervivencia global fue de 13,9 meses frente a 11,8 meses, siempre a favor del esquema de tratamiento de trabectedina cada 3 semanas. La mayoría de efectos secundarios relacionados con el fármaco fueron de grado 2. Noventa y dos por ciento de los pacientes recibieron trabectedina según el protocolo. Los efectos secundarios más comunes grado 3/4 fueron la fatiga, náuseas y vómitos. La neutropenia y trombocitopenia grado 3/4 fueron los efectos secundarios hematológicos más comunes, pero fueron transitorios con rápida recuperación. La toxicidad hepática grado 3/4 se limitaban principalmente a la elevación transitoria de la AST y ALT. Trabectedina está aprobada en la Unión Europea y algunos otros países como tratamiento de segunda línea para SPB avanzados basado de las tasas de beneficio clínico documentado en ensayos clínicos de fase II.

Temozolomida es un fármaco que ha dado muestras de actividad en un amplio espectro de neoplasias, pero su papel más relevante se ha establecido en los tumores primarios del sistema nervioso central y melanomas. Dada su tolerancia favorable habitual y su relación con DTIC, se han realizado varios estudios para evaluar la actividad de temozolomida frente a los SPB, utilizando distintas pautas. Los primeros estudios, sin embargo, fueron decepcionantes, describiéndose únicamente respuestas aisladas en algunos pacientes con leiomioma. Un estudio GEIS en pacientes pretratados exploró la administración oral continuada durante 6 semanas, a dosis de 75 mg/m²/día (16). La tasa de respuesta global fue del 15,5% (95% CI: 5-26%), una actividad considerable en segunda línea en un tumor considerado habitualmente como poco quimiosensible. Además, en algunos pacientes las respuestas fueron prolongadas, con una mediana de duración de 12,5 meses (4-58 m). De

los 7 enfermos que respondieron, 6 presentaban sarcomas ginecológicos y el restante un leiomiomasarcoma gástrico. Así pues, la temozolamida sería una droga a considerar en este subtipo de enfermos.

Algunos de los datos descritos apuntan a que podrían existir diferencias en quimiosensibilidad entre los diferentes subtipos de sarcomas. Clásicamente se han considerado de forma conjunta, debido principalmente a su infrecuencia, que dificulta los estudios por subgrupos, y a que son tumores que comparten muchas características biológicas, patológicas y clínicas comunes. Sin embargo, el leiomiomasarcoma uterino parece ser más sensible a gemcitabina-docetaxel y a temozolomida que otros subtipos, el liposarcoma mixoide es más sensible a doxorubicina y a trabectedina, el sarcoma sinovial podría serlo a ifosfamida a dosis altas, y el angiosarcoma del cuero cabelludo a paclitaxel. Estos datos, sin embargo, proceden con frecuencia de estudios retrospectivos de subgrupos, y precisan de más investigaciones, tanto clínicas como traslacionales, para su confirmación. Por el momento, debemos decir que el auténtico papel de estas drogas en el tratamiento de los SPB permanece aún por determinar, y debe ser investigado en estudios adicionales.

NUEVOS FÁRMACOS FRENTE A DIANAS MOLECULARES

Los avances conseguidos en los últimos años en el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), un subtipo infrecuente de sarcoma particularmente resistente a la quimioterapia, han abierto grandes expectativas en el campo de los sarcomas. Se ha identificado que la mutación activante del protooncogen KIT, o alternatively la del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), que codifican receptores tirosina-quinasa que resultan en consecuencia activados de forma anómala, constituye el evento fundamental en la progresión tumoral del GIST. La inhibición farmacológica de la actividad tirosina-quinasa de estos receptores con imatinib ha conseguido triplicar la supervivencia global de los pacientes con GIST avanzado (23). El GIST ha sido el primer tumor sólido que ha pasado a tratarse cuando está avanzado, en primera línea, exclusivamente con una droga dirigida frente a una diana molecular.

Los SPB, en cambio, constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias, algunos de los cuales poseen traslocaciones cromosómicas específicas, mientras que el grupo restante posee cariotipos complejos con numerosas pérdidas y ganancias cromosómicas. Los datos procedentes de estudios básicos y clínicos de identificación de nuevas dianas terapéuticas y de tratamiento con nuevas drogas son escasos. No obstante, se han realizado algunos hallazgos importantes. El dermatofibrosarcoma protuberans es un tumor de bajo grado de malignidad que posee una traslocación característica que afecta al control de PDGF-beta. Aunque habitualmente es curable con cirugía adecuada, Imatinib es activo en su tratamiento cuando se encuentra en fase localmente avanzada o metastásica (25), y ha sido aprobado recientemente para esta indicación. Imatinib ha mostrado actividad frente al cordoma avanzado (26) y la fibromatosis agresiva o tumor desmoide (24).

En ambos tumores el efecto de imatinib parece ejercerse por inhibición de la vía de PDGFR.

También se han desarrollado estudios en SPB empleando inhibidores de mTOR. En el estudio fase II con AP23573 (27) se incluyeron 212 enfermos con SPB y óseos previamente tratados, en los que se observó un 29% de respuesta y estabilización. Un 24% de los mismos con un intervalo libre de progresión superior o igual a 6 meses. También han sido comunicadas respuestas aisladas con sirolimus y con temsirolimus. Recientemente ha sido publicado un estudio que evaluaba la actividad de sirolimus en pacientes con PEComa metastáticos (28), dónde se ha objetivado respuestas clínicas significativas en 3 pacientes, incluyendo uno de ellos con una respuesta prácticamente completa de más de 14 meses de duración. En la actualidad se está evaluando la utilidad de estos fármacos como mantenimiento tras la quimioterapia. En ASCO 2011 se han presentado los resultados preliminares de un estudio fase III que evalúa el inhibidor de mTOR ridaforolimus como terapia de mantenimiento en pacientes con SPB metastáticos con beneficio clínico tras quimioterapia estándar comparado con placebo (29). Se ha objetivado una mejoría significativa de la supervivencia libre de progresión (HR = 0,72, p = 0,0001), mejorando un 21% la supervivencia libre de progresión mediana. El seguimiento para supervivencia global todavía en marcha. Ante estos datos la terapia de mantenimiento con ridaforolimus puede proporcionar una nueva opción de tratamiento para estos pacientes.

Las vías de angiogénesis han despertado interés en el tratamiento de los sarcomas, ya que la expresión de factores proangiogénicos se ha relacionado en varios estudios con una mayor agresividad. El primer estudio reportado empleó SU 5416. No se observaron respuestas en los 13 enfermos incluidos (30). Este resultado, sin embargo podría deberse a una inhibición incompleta del receptor por este fármaco, y no cuestiona necesariamente la relevancia de esta vía en los SPB. Los resultados de un estudio fase II que evaluaba la combinación de bevacizumab y doxorubicina en 17 pacientes con SPB metastático (31). Se registraron un 12% de respuestas parciales, una cifra similar a la que sería esperable con doxorubicina en monoterapia, y un 65% de estabilizaciones. Sin embargo en un 35% de los pacientes se observó cardiotoxicidad importante, a pesar del uso de dexrazoxano, no pudiéndose descartar un efecto aditivo. Un ensayo fase II de sorafenib, se evaluó su actividad en diferentes tipos de SPB (32). La supervivencia libre de enfermedad fue de 3,2 meses y la supervivencia global de 14,3 meses. 4 de 37 pacientes con angiosarcoma obtuvieron respuesta parcial y 1 una respuesta completa, para una tasa de respuestas del 14%, siendo el único grupo que alcanzó el objetivo primario del estudio (tasa de respuesta según criterios RECIST). Aunque las tasas de respuesta a sorafenib en este estudio fue menor que los agentes citotóxicos estándar, la supervivencia libre de progresión para angiosarcoma fue comparable a estos apoyando la actividad de sorafenib en esta entidad. Un ensayo fase II de sunitinib evaluaba el potencial beneficio de una dosis continua en 51 pacientes con SPB no GIST (33). Un paciente (tumor desmoplásico de célula redonda) alcanzó respuesta parcial, y en 10 pacientes

(20%) presentaron enfermedad estable por lo menos durante 16 semanas. Asimismo se evaluó la respuesta metabólica por PET, observándose una respuesta parcial en el 47% y enfermedad estable en el 52%. En cuanto a otro antiangiogénico, pazopanib, un estudio fase II exploraba si presentaba actividad antitumoral, en que subgrupos y el perfil de seguridad (34). Se incluyeron 142 pacientes que presentaban SPB avanzados de grado intermedio alto que no fueran candidatos a quimioterapia y no hubieran recibido más de 2 agentes citotóxicos previamente. Se reclutaron 4 cohortes de pacientes: sarcomas adipocíticos, leiomiomas, sarcomas sinoviales y otros SPB, siendo el objetivo primario la tasa libre de progresión a las 12 semanas tras el inicio del tratamiento. Excepto en la cohorte de sarcomas adipocíticos se alcanzó el objetivo primario. Comparado con controles históricos tratados con segunda línea de quimioterapia, tanto la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global fueron más prolongadas. Recientemente en ASCO 2011, se han presentado los resultados preliminares de un ensayo fase III que compara pazopanib con placebo en pacientes con SPB que han progresado durante o tras tratamiento con quimioterapia basada en antraciclinas (35). La supervivencia libre de progresión está incrementada en el grupo de pazopanib (20 vs. 7 semanas HR = 0,31, $p < 0,0001$), y en el análisis interino de supervivencia global mostró un aumento no estadísticamente significativo.

Aproximadamente la mitad de los tumores inflamatorios miofibroblásticos son portadores de reordenamientos de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) en el cromosoma 2p23, causando la expresión aberrante de ALK. Se ha descrito una respuesta sostenida parcial al inhibidor de ALK crizotinib en un paciente afecto de un tumor inflamatorio fibroblástico con ALK translocado, en comparación con ninguna actividad observada en otro paciente sin la traslocación ALK (36).

FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS EN SPB

La identificación de factores clínicos y patológicos con efecto pronóstico y/o predictivo de respuesta a la quimioterapia, podría ser de gran utilidad para optimizar la selección de pacientes a tratar. Un análisis retrospectivo de la EORTC incluyó 2.185 pacientes con SPB avanzado tratados con quimioterapia basada en doxorubicina en 7 ensayos clínicos diferentes. Los factores predictivos de respuesta en el análisis multivariado fueron: alto grado histológico, edad joven, ausencia de metástasis hepáticas e histología de liposarcoma. Los factores pronósticos de supervivencia, en cambio, no fueron exactamente iguales: *performance status*, bajo grado histológico, intervalo prolongado entre el diagnóstico y la quimioterapia, edad joven y ausencia de metástasis hepáticas (37).

En cuanto a los esquemas que incluyen ifosfamida a dosis altas, un estudio GEIS analizó 156 pacientes con SPB tratados en 3 ensayos consecutivos que utilizaron esquemas de ifosfamida a dosis altas en primera línea. *Performance status* > 0 y la ausencia de realización de cirugía de rescate fueron factores desfavorables de

supervivencia en el análisis multivariado. La respuesta favorable a la quimioterapia se asoció a alto grado histológico y a presencia de metástasis pulmonares como única localización (38).

Los datos disponibles se basan en análisis retrospectivos, y es precisa su confirmación en estudios adicionales. La utilidad de los factores clinicopatológicos como predictores de respuesta a la quimioterapia es limitada, y es necesario progresar en la identificación de nuevos marcadores moleculares más fiables.

CONCLUSIONES

El tratamiento inicial de los SPB por equipos multidisciplinarios en centros especializados obtiene habitualmente buenos resultados en control local y funcionalidad. El fracaso terapéutico se debe principalmente a diseminación de la enfermedad.

La actividad de la QT en SPB es limitada, siendo doxorubicina e ifosfamida las drogas más activas, aunque la asociación no ha demostrado mejorar la supervivencia, al igual que la ifosfamida a altas dosis. Trabectedina y gemcitabina, esta especialmente en combinación con DTIC o docetaxel, parecen ser drogas activas en 2ª línea. Imatinib, inhibidores de VEGFR e inhibidores de mTOR son fármacos prometedores frente a algunos subtipos de sarcomas que requieren mayor investigación.

La baja incidencia de los sarcomas y su elevada complejidad clinicopatológica y terapéutica, han dificultado el avance en la investigación. La participación en estudios clínicos y traslacionales dentro de grupos cooperativos, como es el caso del GEIS, es una forma de contribuir al progreso en el conocimiento de esta enfermedad. Por otro lado, es necesaria la colaboración estrecha de clínicos e investigadores básicos para obtener un mayor conocimiento de los mecanismos moleculares subyacentes que permitirá desarrollar nuevos tratamientos más activos.

CORRESPONDENCIA:

M. Díez García
Servicio de Oncología Médica
Unidad Funcional de Tumores Óseos y Sarcomas
Institut Català d'Oncologia
L'Hospitalet, Barcelona

BIBLIOGRAFÍA

1. Santoro A, et al. Doxorubicin versus CYVADIC vs doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: A randomized study of the EORTC. *J. Clin Oncol* 1995;13:1537-45.
2. Buesa JM: High-dose DTIC in advanced soft-tissue sarcomas in the adult. A phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Ann Oncol* 1991;2(4):307-9.

3. Edmonson JH, Ryan LM, Blum RG, et al. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1993;11:1269-75.
4. Antman KH, Crowley J, Balcerzak SP, et al. An intergroup Phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol* 1992;11:1276,85.
5. Buesa JM, López-Pousa A, Martín J, et al. Phase II trial of first line high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcoma of adult: A study of the Spanish Group for Research on Sarcomas. *Ann Oncol* 1998;9:871-6.
6. Maurel J, Fra J, López-Pousa A, et al. Sequential dose-dense doxorubicin and ifosfamide for advanced soft tissue sarcomas: a phase II trial by the Spanish Group for Research on Sarcomas(GEIS). *Cancer* 2004;100(7):1498-506.
7. Maurel J, López-Pousa A, et al. Efficacy of sequential high-dose doxorubicin and ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in patients with advanced soft tissue sarcoma: an open-label randomized phase II Study of the Spanish Group for Research on Sarcomas. *J Clin Oncol* 2009 27:1893-8.
8. López Pousa, et al. Doxorubicin and prolonged infusión gemcitabine as first line treatment in advanced soft tissue sarcomas. A phase II trial of the Spanish Group for Research in Sarcomas (GEIS). *Br J Cancer* 2006.
9. Patel SR, et al. Phase II clinical investigation of gemcitabine in advanced soft tissue sarcomas and Window evaluation of dose rate on gemcitabine triphosphate accumulation. *J Clin Oncol* 2001;19:3483-9.
10. Hensley ML, Maki R, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002;20:2824-31.
11. Leu KM, Ostruszka LJ, Shewach D, et al. Laboratory and clinical evidence of synergistic cytotoxicity of sequential treatment with gemcitabine followed by docetaxel in the treatment of sarcoma. *J Clin Oncol* 2004;22:1706-12.
12. Maki R, et al. Randomized Phase II Study of Gemcitabine and Docetaxel Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Metastatic Soft Tissue Sarcomas: Results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration Study 002. *J Clin Oncol* 2007; 25:2755-63.
13. Buesa JM, Losa R, Fernández A, et al. Phase I clinical trial of fixed-dose rate infusional gemcitabine and dacarbazine in the treatment of advanced soft tissue sarcoma, with assessment of gemcitabine triphosphate accumulation. *Cancer* 2004;101:2261-9.
14. Losa R, Fra J, López-Pousa A, et al. Phase II study with the combination of gemcitabine and DTIC in patients with advanced soft tissue sarcomas. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;59:251-9.
15. García del Muro X, López-Pousa A, Maurel J, et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol* 2011;29(18):2528-33.
16. García del Muro X, López Pousa A, Martín J, Buesa JM, Martínez-Trufero J, Casado A, et al. A phase II trial of Temozolamide as a 6-week, continuous, Oral schedule in patients with advanced soft tissue sarcoma. *Cancer* 2005.
17. Demetri GD. ET-743: the US experience in sarcomas of soft tissues. *Anticancer Drugs* 2002;13(Supl. 1):S7-9.
18. Yovine A, Riofrío M, Blay JY, et al. Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol* 2004;22:890-9.
19. García-Carbonero R, Supko JG, Manola J, et al. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1480-90.
20. Le Cesne A, Blay JY, Judson I, et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol* 2005;23:576-84.
21. Ernest C. Borden, et al. Soft tissue sarcomas of adults: state of the translational science *Clin Cancer Research* 2003;9:1941-56.
22. Demetri GD, Chawla SP, Mehren M, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase 2 study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009;27(25):4188-96.
23. Verweij J, et al. Imatinib mesylate is an active agent for GIST, but does not yield responses in other Soft tissue sarcomas that are unselected for a molecular target: results from an EORTC phase II Study. *European Journal of Cancer* 2003;39:2006.
24. Joseph Mace, et al. Response of extraabdominal desmoid tumors to therapy with Imatinib mesylate. *Cancer* 2002;95:2373-9.
25. Grant A. McArthur, et al. Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma Protuberans treated with imatinib: imatinib target exploration consortium study B2225. *J Clin Oncol* 2005;23:866-73.
26. Casali PG, Messina A, Stacchiotti S, et al. Imatinib mesylate in chordoma. *Cancer* 2004;101:2086-97.
27. Chawla SP, Tolcher AW, Staddon AP, et al. Updated results of a phase II trial of AP23573, a novel mTOR inhibitor, in patients with advanced soft tissue or bone sarcomas. *J Clin Oncol* 2006;24:521s.
28. Wagner A, Malinowska-Kolodziej I, Morgan JA, et al. Clinical Activity of mTOR Inhibition with Sirolimus in Malignant Perivascular Epithelioid Cell Tumors: Targeting the Pathogenic Activation of mTORC1 in Tumors.
29. Chawla SP, Blay J, Ray-Coquard IL, et al. Results of the phase III, placebo-controlled trial (SUCCEED) evaluating the mTOR inhibitor ridaforolimus (R) as maintenance therapy in advanced sarcoma patients (pts) following clinical benefit from prior standard cytotoxic chemotherapy (CT). *J Clin Oncol* 2011;29(Supl. 15):10005.
30. Heymach JV. Phase II study of the antiangiogenic agent SU5416 in patients with advanced Soft tissue sarcomas. *Clinical Cancer Research* 2004;10: 5732-40.
31. D'Adamo DR, Anderson SE, Albritton K, et al. Phase II study of doxorubicin and bevacizumab for patients with metastatic Soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2005:7135-42.
32. Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML, et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3133-40.
32. Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML, et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3133-40.
33. 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(19):3154-60.
34. Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). *J Clin Oncol* 2009;27(19):3126-32.
35. Van Der Graaf WT, Blay J, Charla SP, et al. PALETTE: A randomized, double-blind, phase III trial of pazopanib versus placebo in patients (pts) with soft-tissue sarcoma (STS) whose disease has progressed during or following prior chemotherapy—An EORTC STBSG Global Network Study (EORTC 62072). *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) June 2011 vol. 29 no. 18_suppl LBA10002.
36. Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL, et al. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N Engl J Med* 2010;363(18):1727-33.
37. Van Glabbeke M, Van Oosterom AT, Oosterhuis JW, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens—a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 1999;17(1):150-7.
38. Maurel J, Buesa J, López-Pousa A, et al. Salvage surgical resection after high-dose ifosfamide (HDIF) based regimens in advanced soft tissue sarcoma (ASTS): a potential positive selection bias—a study of the Spanish group for research on sarcomas (GEIS). *J Surg Oncol* 2004;88(1):44-9.