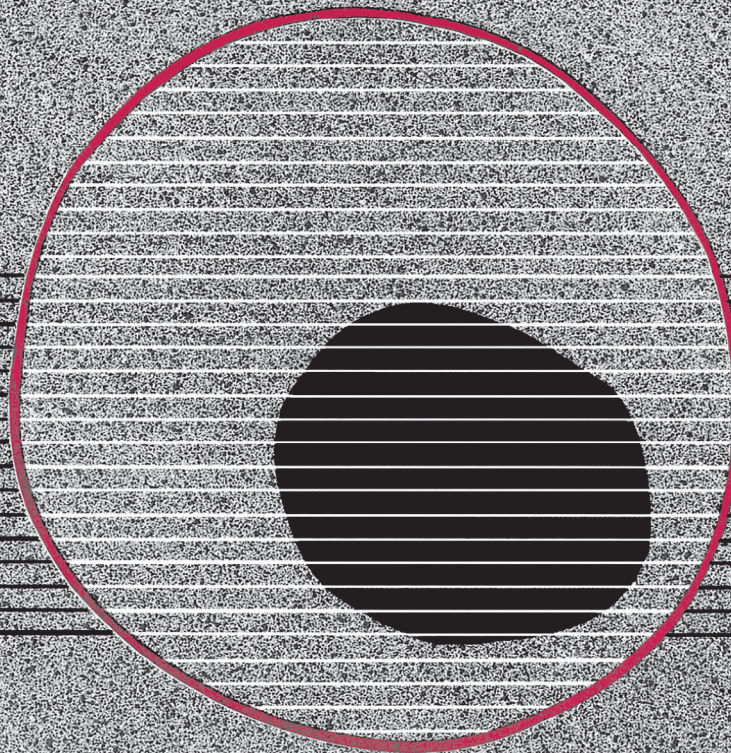


revisiones en

CANCER

SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

VOL. 12, NÚM. 4, 1998



revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 12

NÚM. 4

Historia natural y estadiaje de los sarcomas de partes blandas L. A. Sole Calvo, J. Bellmunt	137
Irradiación de los sarcomas de partes blandas J. L. García Puche, P. Rodríguez Rubio, C. Gonzalo*, D. Casas*, F. Gómez	150
Tratamiento complementario de los sarcomas de partes blandas del adulto J. L. García Llano, J. L. Puertas Alvarez, J. M. Buesa	157
Quimioterapia de los sarcomas de partes blandas A. Casado, M. Oruezabal, J. A. Macias	164

Historia natural y estadiaje de los sarcomas de partes blandas

L.A. SOLE CALVO, J. BELLMUNT

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Valle de Hebrón. Universidad Autónoma. Barcelona

RESUMEN

Los sarcomas dominados "de partes blandas" (SPB) engloban a un grupo heterogéneo de tumores primarios mesenquimatosos que se localizan fuera del esqueleto, de los órganos parenquimatosos, o de las vísceras huecas.

Su forma más frecuente de presentación es como masa de aparición insidiosa y lento crecimiento, que no motiva consulta médica por parte del paciente hasta que en general ha adquirido considerables proporciones.

Dada su apariencia inocua inicial, presentan una media en el retraso diagnóstico de 6-12 meses (1). La aparición de sintomatología suele ser secundaria a presión o tracción en estructuras vecinas. Raramente interfieren con la función motora en su inicio. El dolor, espontáneo o provocado, es síntoma de aparición tardía excepción hecha de algunos tipos concretos como el schwannoma (2). La localización retroperitoneal no suele dar sintomatología hasta que estos tumores son lo suficientemente grandes por su crecimiento local expansivo, e invaden por extensión a los tejidos circundantes. (liposarcomas y leiomiomas más frecuentemente). Los sarcomas retroperitoneales se presentan frecuentemente con dolor de espalda, edema de extremidad inferior y masa abdominal (3). Dado que no existen signos clínicos claros que nos permitan efectuar un adecuado diagnóstico diferencial entre benignidad y malignidad, deberán de biopsiarse todas aquellas masas en partes blandas que persistan o crezcan (4).

La mayoría de estas neoplasias son malignas desde su inicio y muy pocas se desarrollan a partir de precursores benignos. Existen ciertas excepciones como los neurilemomas que se desarrollan en un 10% de pacientes con neurofibromatosis de Von Recklinhausen y cambios fibrosarcomatosos en masas benignas preexistentes (5). También se ha descrito la transformación sar-

comatosa de angiomas tras irradiación (1). Puede existir de forma excepcional en algunos tipos histológicos un origen multicéntrico (liposarcomas y rhabdomyosarcomas).

Aunque se sabe de la existencia de conducta biológica similar de los grados histológicos equivalentes (el grado histológico representa el más importante factor pronóstico), existen características específicas de cada tipo y situación en particular. Algunas de estas características constituyen factores pronósticos condicionantes de la supervivencia.

A pesar de la diversidad de sus tejidos de origen y de que la tasa de crecimiento de cada uno de los tumores en concreto varía considerablemente, estas neoplasias tienden a compartir ciertas similitudes en su historia natural.

PATRON DE DISEMINACION LOCAL

Los SPB tienden a crecer radialmente comprimiendo los tejidos circundantes formando una pseudocápsula por comprensión y no una estructura capsular real. La invasión tumoral ocurre como norma, a través de la pseudocápsula de forma que las secciones histológicas muestran habitualmente mucha mayor extensión local de lo que es aparente en el examen clínico macroscópico (3).

La exéresis a través de la pseudocápsula extiende el tumor hasta los tejidos vecinos y puede complicar en gran manera las acciones terapéuticas radicales posteriores. El cirujano no acostumbrado al adecuado manejo de estas patologías puede sentir una terrible tentación a la enucleación simple de las masas sarcomatosas debido a esta pseudoencapsulación, condicionando de forma irremediable la posterior aparición de la recidiva local.

Los SPB presentan una tendencia significativa a la invasión local a lo largo de haces musculares, planos fasciales y vainas nerviosas más allá de la masa tumoral palpable, por lo que la exéresis quirúrgica local incluso con un amplio margen de tejido sano se asocia con una tasa de recidivas del 50% (6). Pueden verse recidivas a más de 30 cm. de los márgenes aparentes del tumor inicial.

Dado que los SPB no suelen traspasar las fascias (4), en algunas localizaciones anatómicas (p.e. músculo) existen compartimentos limitados por las fascias y sus prolongaciones que posibilitaran un tratamiento radical efectuando una exéresis compartimental. Con la incorporación de técnicas adecuadas de irradiación complementaria, los intentos históricos de reseca todos los haces musculares desde su origen a su inserción han sido sustituidos por el obtener quirúrgicamente, 2 cm de tejido no afecto en todas las direcciones. No obstante, la dificultad quirúrgica de obtener márgenes quirúrgicos mínimamente adecuados, vendrá condicionada por la proximidad del tumor a paquetes vasculonerviosos o a estructuras óseas (4).

Algunos tipos histológicos presentan peculiaridades en su diseminación local. Los sarcomas sinoviales, son particularmente invasores y se adhieren a las estructuras de alrededor conduciendo a una alta tasa de recurrencia local. Los fibrosarcomas y los neurofibrosarcomas son también tumores con alta tasa de recurrencia local (1). Los sarcomas epitelioides tienden a extenderse a áreas no contiguas de piel, tejido subcutáneo, grasas y hueso, aparte de poseer una gran propensión a diseminarse por vía linfática (en un 30% presentan adenopatías regionales) (7).

PROCEDIMIENTOS DE BIOPSIA Y SUS REPERCUSIONES EN LA DISEMINACION LOCAL

El patrón de diseminación de los SPB puede verse modificado por proceder inadecuados en el manejo de estos tumores. Así, el procedimiento quirúrgico biopsico es de capital importancia. La biopsia excisional no es un método apropiado para establecer el diagnóstico de sarcoma, salvo que de forma excepcional se trate de lesiones menores de 3 cm. El mejor procedimiento es la biopsia por incisión (4) o de forma alternativa la biopsia por Tru-cut.

En general con la biopsia con Tru-cut se puede obtener una muestra adecuada que permite tejido viable y representativo de la lesión para efectuar estudios histológicos, de inmunohistoquímica y microscopía electrónica si es preciso.

Las ventajas de efectuar una biopsia en cuña son el obtener un tamaño adecuado que permita una correcta clasificación histológica y descartar el que la lesión sea una lesión benigna, un linfoma o una lesión metastásica, previniéndose de este modo una cirugía excesiva como primer procedimiento.

Las incisiones de la biopsia en extremidades deben

de efectuarse longitudinales para no comprometer la exéresis de grupos musculares (8,9). Durante la biopsia hay que procurar una adecuada hemostasia, dado que los hematomas postbiopsia pueden extender el tumor más allá de sus lugares de invasión natural (8,9). Durante la exéresis, un inadecuado manejo de la masa con desgarro del contenido del tumor en el área quirúrgica puede comprometer la terapéutica posterior.

DISEMINACION GANGLIONAR

La diseminación a ganglios linfáticos regionales es relativamente poco frecuente en la mayor parte de los tipos histológicos de sarcomas, oscilando su incidencia entre un 3,9 y un 5.9 % en el momento del diagnóstico (10-13). Sin embargo, ésta puede ocurrir con mayor frecuencia en algunos tipos histológicos concretos. Las tasas de incidencia de afectación ganglionar según el tipo histológico, por orden de frecuencia, procedente de una recopilación de series heterogéneas de la literatura (10) se presenta en la tabla I.

TABLA I

INCIDENCIA DE AFECTACION GANGLIONAR SEGUN LOS DIFERENTES TIPOS HISTOLOGICOS DE SARCOMAS DE PARTES BLANDAS EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO (10)

Sarcoma de células claras	27.5%
Sarcoma epiteloideo	20 %
Rabdomiosarcoma	14.8%
Sarcoma sinovial	13,7%
Alveolar de partes blandas	12.5%
Sarcoma vascular	11.4%
(subgrupo angiosarcomas)	23 %
Histiocitoma fibroso maligno	10,2%
Fibrosarcoma	4,4%
Leiomiósarcoma	4.0%
Liposarcoma	3.2%
Neurofibrosarcoma	0.6%

En general diremos que los sarcomas a considerar a nivel clínico que frecuentemente metastatizan a los linfáticos son el rabdomiosarcoma, el sarcoma sinovial, el sarcoma de células claras y el sarcoma epiteloideo. Los sarcomas que raramente metastatizan a ganglios y que además se asocian a supervivencias favorables son: el liposarcoma (los tipos bien diferenciados y, mixoides), el fibrosarcoma (bien diferenciados, y forma infantil) y la variedad superficial de histiocitoma fibroso maligno (4).

La importancia del grado histológico en los sarcomas viene también reflejada por la relación de éste con la afectación ganglionar. Así, en un estudio reciente se vio que la incidencia en la afectación ganglionar era una función del grado histológico de malignidad, siendo en

primer, segundo y tercer lugar, los rhabdomyosarcomas (con una tasa de afectación del 36%), los sarcomas de origen vascular (40%) y los sarcomas epitelioides (80%) los que se asociaron con la más alta tasa de afectación ganglionar (10).

En relación a la afectación ganglionar en los sarcomas de partes blandas diremos que (10,14-17):

1) Los ganglios sospechosos deben ser siempre biopsiados

2) Deberá efectuarse un examen cuidadoso de las regiones ganglionares para todos los pacientes con grados histológicos II-III.

3) En los pacientes con rhabdomyosarcomas, sarcomas epitelioides o angiosarcomas grado III deberán de evaluarse histológicamente los ganglios regionales para descartar la afectación metastásica o deberá efectuarse tratamiento electivo sobre la región ganglionar,

4) Deberá procederse del mismo modo en los sarcomas de células claras y en los sarcomas sinoviales grado III.

DISEMINACION A DISTANCIA

Entre un 4 y un 11 % de los SPB se presentarán con metástasis en el momento del diagnóstico (18,19). Aproximadamente, un 40% desarrollaran enfermedad sistémica en el curso de los primeros 5 años de resección del tumor. No obstante, el 80,7% de los sarcomas de alto grado metastatizarán dentro de los primeros 24 meses tras el tratamiento inicial (20,21).

En el grupo de SPB de bajo grado, las metástasis distantes aparecen con una frecuencia de alrededor del 15% (22,23). Descartando la posibilidad de error en el muestreo patológico, se desconocen en la actualidad los factores condicionantes de la posterior diseminación en este subgrupo. Algunos tipos histológicos concretos dentro de los SPB de bajo grado, como el condrosarcoma extrasquelético o los tumores malignos de nervio periférico, presentan un riesgo elevado de metástasis (23).

El pulmón es el lugar preferente de asentamiento de las metástasis en la mayor parte del sarcoma, con una frecuencia de 70-80% (21,24,25) siendo prácticamente siempre bilaterales y múltiples. El hígado puede ser el primer lugar de diseminación en los sarcomas retroperitoneales (4). El hueso y los tejidos subcutáneos se afectan por diseminación hematogena con mucha menor frecuencia.

Dado que la supervivencia media en los pacientes con metástasis pulmonares sin resección es de un año, que con frecuencia la localización pulmonar se presenta como única zona evidente de diseminación (como se ha observado en autopsias) y que en muchas series de pacientes con SPB se observan supervivencias prolongadas del 20-30% tras la resección de metástasis pulmonares, se han intentado buscar factores pronósticos que pudieran utilizarse preoperatoriamente para predecir la evolución tras la resección. El número de nódulos metastásicos (> de 4 o < de 4), el intervalo libre de enfermedad (> de 12 meses < de 12 meses) y el tiempo

de doblaje tumoral (> de 20 días o < de 20) parecen correlacionarse significativamente con la supervivencia postoperatoria de estos pacientes con diseminación pulmonar (26).

En algunos tipos de sarcomas la enfermedad metastásica puede tener un curso extraordinariamente lento progresando a lo largo de 10-15 años (27).

SUPERVIVENCIA

En el global de sarcomas, un 40% de pacientes tendrán una supervivencia superior a 5 años. Sin embargo, el grado como factor pronóstico más importante, nos condicionará supervivencias de 75% en los tumores bien diferenciados y de tan solo 25% en los tumores pobremente diferenciados (28,29). La supervivencia según los estadios de la AJC a los 5 años se observan en la tabla II.

TABLA II

SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS DE PACIENTES CON SARCOMAS DE PARTES BLANDAS SEGUN LOS ESTADIOS DE LA AJC (28)

Estadio I	70-80%
Estadio II	50%
Estadio III	25-30%
Estadio IV	5-7%

ESTUDIO DE EXTENSION

En el tratamiento actual de los SPB es imprescindible una completa evaluación clínica y con técnicas imagen, para una definición exacta de las características del tumor primario y poder descartar la posible existencia de diseminación a distancia, principalmente a nivel pulmonar.

Debe realizarse un examen clínico general y estudios analíticos, siguiendo los posibles patrones de diseminación. En general aportan muy poca información, pero pueden orientarnos a practicar otras exploraciones selectivas para completar el estadiaje. El desarrollo de técnicas de cirugía radical combinadas con quimioterapia, radioterapia, y cirugía reconstructiva como alternativa a la amputación en el manejo de SPB ha precisado de métodos de estadiaje preoperatorio altamente fiables.

EXPLORACION FISICA LOCO-REGIONAL

En la exploración física es importante definir el tamaño y características de la lesión, la localización anatómica (mayor tendencia a presentarse algunos tipos histológicos concretos en determinadas localizaciones), y la adherencia a estructuras superficiales y

profundas. Efectuando una contracción y descontracción de la musculatura subyacente, el examinador puede decidir si existe fijación de la masa a la fascia o músculo y su localización dentro de un grupo muscular (2). Deben de examinarse asimismo, las áreas de drenaje ganglionar para la detección de adenomegalias. Con frecuencia la linfadenopatía regional será producida por hiperplasia reactiva y no por metástasis (1). La existencia de compromiso funcional secundario a la lesión puede darnos idea de la agresividad local.

EXPLORACION RADIOLOGICA DEL TORAX

La práctica de una radiología torácica es imprescindible una vez efectuado el diagnóstico. En lesiones pequeñas y superficiales de extremidad, bien sean de alto o bajo grado, la evaluación de los lugares potenciales de metástasis es menos importante y puede ser suficiente con la radiografía de tórax. En el resto de lesiones de extremidad la modalidad primaria de diagnóstico es la radiografía del tórax seguido de TAC torácico.

El principal problema de la TAC torácica es su alta tasa de falsos positivos. En pacientes que presentan imágenes nodulares en la placa de tórax, el número de éstas se triplica al efectuarse la TAC. Sin embargo, estos nódulos vistos solamente tras la práctica de la TAC, son solo metastásicos, comprobados histológicamente, un 20% (31).

La opinión más generalizada es considerar la TAC torácica como una exploración radiológica imprescindible (30).

TECNICAS DE IMAGEN EN LA EVALUACION DE LA LESION LOCAL

RADIOLOGÍA SIMPLE, ECOGRAFIA E ISÓTOPOS

La radiología simple acostumbra a ser la primera exploración solicitada dado que raramente se sospecha inicialmente el diagnóstico de sarcoma. La radiología simple de partes blandas puede identificar afectación ósea, y en tumores como en el sinoviosarcoma, pueden visualizarse áreas de calcificación en el interior de la masa que producen una imagen característica (4). La ecografía es de nula utilidad en el estudio de extensión de los sarcomas de partes blandas. Algunos autores han propuesto su utilización como maniobra diagnóstica previa a la práctica de la radiología convencional como método de cribaje en el estudio diagnóstico inicial de una masa en partes blandas (33). Ciertos isótopos radiactivos, como el Galio 67, presentan afinidad para localizarse en los SPB, con una sensibilidad de 85 % (35). Sin embargo, la escasa capacidad de los isótopos para localizarse en lesiones pequeñas, confiere poco valor a los estudios de detección. Los estudios

con pirofosfato de Tecnecio 99 permiten detectar en un 95% de los casos la presencia de afectación ósea y también, la presencia de reacción de las partes blandas cercanas al hueso, indicando la necesidad de efectuar resección ósea o resección amplia cercana al hueso (36).

ARTERIOGRAFIA

La arteriografía convencional se utilizó en el pasado para efectuar el diagnóstico de malignidad de una masa en partes blandas y para su diagnóstico de extensión. En la actualidad sigue utilizándose para delimitar la extensión del tumor, pero sobre todo, para conocer su aporte sanguíneo y su drenaje venoso, para un adecuado control durante el acto operatorio, facilitando la planificación de la exéresis (38). La definición de la dependencia vascular parecen especialmente necesario en sarcomas de partes blandas de extremidades, pero a pesar de su contribución, la angiografía es raramente de valor adicional (4). En opinión de diversos autores, la angiografía deberá de añadirse a la TAC o a la RNM cuando estas exploraciones no hayan proporcionado suficiente información de las relaciones entre el tumor y los haces neurovasculares (45).

En la actualidad también se indica su práctica para efectuar procedimientos de embolización o de quimioterapia intraarterial (31). La angiografía venosa por sustracción digital se presenta como una alternativa diagnóstica útil frente a la angiografía convencional al haber mostrado un igual poder de resolución en tumoraciones de partes blandas de extremidades (39).

TAC Y RNM

La evaluación de una lesión primaria en la extremidad, cabeza y cuello será con TAC o RNM. La TAC ha sido ampliamente utilizada en la detección estadiaje de tumores de partes blandas (40). Constituye una exploración diagnóstica muy importante para el estudio del patrón de diseminación local. Los excelentes detalles anatómicos que proporciona hacen posible determinar de forma adecuada, la localización, tamaño y configuración de tumores, así como sus efectos sobre el músculo, compartimentos musculares, planos faciales y estructuras neuromusculares. La afectación ósea, cuando existe, puede determinarse de forma adecuada y es posible diferenciar los tumores óseos con extensión a partes blandas de tumores de partes blandas invadiendo hueso (40-42).

La RNM en los tumores musculoesqueléticos añade una mayor información (43,44). La gran ventaja de la RNM es su alta resolución de contrastes, dando importante información principalmente de la extensión local del tumor. Su habilidad en proporcionar imágenes sagitales y coronales directas, la hacen ser superior a la TAC en mostrar el tamaño y la extensión de la mayoría de tumores así como sus relaciones con estructuras vas-

culares. La destrucción ósea es más difícil de ver con la RNM (42).

Para la mayoría de los SPB el estudio con RNM puede ser la única modalidad necesaria en la evaluación de la extensión local (43). En manos experimentadas, la RNM proporciona información superior a la TAC (32). Una evaluación reciente de diferentes técnicas de imagen comparando TAC con RNM ha demostrado tan solo un discreto beneficio de la RNM respecto a la TAC (37). Por tanto, si se efectúa la RNM, la TAC no es necesaria en la mayoría de los casos a menos que exista sospecha de afectación ósea (42).

Para lesiones primarias intraabdominales es preferible la TAC dado que puede identificar adecuadamente la lesión primaria y las localizaciones metastásicas. En lesiones que afecten el tracto gastrointestinal, la RNM puede añadir información.

Lo que sí que es evidente es que en una época como la actual de restricciones de costes, no se requiere utilizar todas las diferentes modalidades diagnósticas para el estadiaje.

SEGUIMIENTO

El seguimiento debe de efectuarse a intervalos de tres meses con exploración física, analítica general y Rx de tórax durante los dos primeros años tras completar el tratamiento. Debe de inspeccionarse adecuadamente la zona de la incisión quirúrgica para detectar recurrencias locales. La RNM en lesiones de extremidad se efectuará cada 6 meses durante los dos primeros años o mas frecuentemente en caso de sospecha de recidiva local. En los sarcomas de localización retroperitoneal, deberá efectuarse estudio con TAC cada seis meses (3).

SISTEMAS DE ESTADIAJE

En la actualidad no existe un único sistema de estadiaje para los sarcomas de partes blandas que sea universalmente aceptado.

En 1977 la AJC propuso un sistema de estadiaje para los SPB basado en la experiencia de 1.215 pacientes (28), para una mejor racionalización de los esquemas terapéuticos. Se vio que el grado histológico, tamaño tumoral y la presencia o ausencia de extensión local, eran los factores básicos requeridos para poder efectuar un adecuado estadiaje. Un análisis multivariado reciente (46) efectuado sobre un subgrupo de 297 pacientes de esta misma serie ha aportado lo siguiente: los factores que además del grado ejercen una influencia significativa en la supervivencia desde la primera recurrencia (local o distante) son: la extensión directa o profundidad del tumor, la presencia de síntomas y la localización del tumor en extremidades, cabeza y cuello, tronco, retroperitoneo y mediastino. El tamaño tumoral (< de 5 cm. o > de 5

cm.) se constituye en factor pronóstico al medir la supervivencia desde la primera recurrencia metastásica (46,47).

En la tabla III observamos el TNMG actualizado en 1997 en el que se tiene en cuenta la profundidad de localización del tumor propuesto por la Task Force on Soft Tissue Sarcoma del American Joint Committee for Cancer Staging and End Results (AJC).

La tipificación T3 que comprendía el hecho de que independientemente del tamaño el tumor invadiese hueso, vasos mayores o nervios ha sido omitido del actual sistema de estadiaje. Se ha añadido a T1 y T2 el subgrupo a ó b dependiendo de que el tumor se localice en zona superficial o profunda.

La Sociedad Americana de Tumores Musculo-

TABLA III

TNM (5ª edición, 1997)
(Se base en : Grado, Metástasis y el tamaño de la lesión)

Grado histológico

Gx No puede valorarse el grado ni la diferenciación.

G1 bien diferenciado

G2 moderadamente diferenciado

G3 pobremente diferenciado

G4 indiferenciado

Tumor primario

T1 tumor de 5 cm o menos en su mayor dimensión

T1a tumor superficial

T1b tumor profundo

T2 Tumor de más de 5 cm en su mayor dimensión

T2a tumor superficial

T2b tumor profundo

Ganglios regionales

N0 Sí

N1 Sí

Metástasis distantes

M0 Sí

M1 Sí

ESTADIAJE POR GRUPOS

Estadio IA	G1,2 T1a, N0, M0
	G1,2 T1b, N0, M0
Estadio IB	G1,2 T2a, N0, M0
Estadio IIA	G1,2, T2b, N0, M0
Estadio IIB	G3,4, T1a, N0, M0
	G3,4, T1b, N0, M0
Estadio IIC	G3,4 T2a, N0, M0
Estadio III	G3,4 T2b ,N0,M0
Estadio IV	cualquier G o T, N1, M0
	cualquier G o T o N, M1

queléticos defiende a ultranza el sistema de clasificación de W.F. Enneking (48). Este sistema se basa en la interrelación de tres factores: el grado (G1-G2), la localización (intra o extracompartimental) y la presencia de metástasis. Cada uno de éstos además, se estratifica según la presencia o no de componentes que influyen el pronóstico y la respuesta al tratamiento como son, el curso clínico y el grado radiológico (según la apariencia en los estudios isotópicos, angiográficos o con la TAC). La defensa de este sistema de estadiaje se basa en que define de forma más directa y precisa, el tipo de tratamiento quirúrgico más adecua-

do a efectuar (49). No obstante, el sistema de estadiaje más ampliamente utilizado es el desarrollado por la AJC (50).

El tumor superficial está localizado exclusivamente por encima de la fascia superficial sin invasión de la fascia: un tumor profundo está localizado o bien exclusivamente por debajo de la fascia superficial o superficial a la fascia con invasión de o a través de la fascia. Los sarcomas retroperitoneales, mediastínicos o pélvicos se clasifican como tumores profundos.

BIBLIOGRAFIA

- Morton DI, Eilber Fr. Soft Tissue Sarcomas. En: Holland JF and Frei III. E.eds. Cancer Medicine, ed.2. Philadelphia: Lea & Febiger, 1982; 2141-2157.
- Di Prieto S. La diagnosi e lo staging nei ambulatorio oncologico. En: Veronesi U., Perussia A., Gennari L., Emanuelli H. eds. I tumori delle ossa e dei tessuti molli. Milano: casa Editrice Ambrosiana 1981: 5-6.
- Tabbarah HJ. Sarcomas. En Casciato DA, Lowitz BB, eds. Manual of Bedside Oncology. Boston, Toronto: Little, Brown and Company, 1983: 321-332.
- Brennan MF, Casper ES, Harrison LB. Soft tissue sarcoma. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Principles and practice of medical oncology. Lippincott 1996. 1738-1788
- D'Angostino : Sarcomas of the peripheral nerves and somatic soft tissues associated with multiple neurofibromatosis. Cancer 1963; 16: 1015-1016.
- Gener RE, Moore GE, Pickren JW. Soft tissue Sarcomas. Ann Surg 1975;181: 803-808.
- Prat J, Woodruff JM, Marcave RC. Epithelioid sarcoma. An analysis of 22 cases indicating the prognostic significance of vascular invasion and regional lymph node metastasis. Cancer 1978; 41: 1472-1487.
- Mankin HJ, Lange TA, Spanfer SS. The hazards of biopsy, in patients with malignant primary bone and soft tissue tumors. J Bone Joint Surg Am 1982;64:1121-1127.
- Simon MA. Biopsy of musculoskeletal tumors. J Bone Joint Surg Am 1982;64:1253-1257.
- Mazeron JJ, Suit HD. Lymph Nodes as Sites of Metastases From Sarcomas of Soft Tissue. Cancer 1987; 60:1800-1808.
- Abbas IS, Holyoke ED, Moore R, Karakousis CP. The surgical treatment and outcome of soft tissue sarcoma. Arch Surg 1981;116: 765-769.
- Potter DA, Kinsella T, Glatstein E. et al. High grade soft tissue sarcomas of the extremities. Cancer 1986; 58: 190-205.
- Weingrad DN, Rosenberg SA. Early lymphatic spread of osteogenic and soft tissue sarcomas. Surgery 1975;84: 231-260.
- Lawrence W, Hays DM, Moon TE. Lymphatic metastases with childhood rhabdomyosarcoma. Cancer 1977; 39: 556-559.
- Tefft M, Haya P, Raney RB. et al. Radiation to regional nodes for rhabdomyosarcoma of the genito-urinary tract in children: Is it necessary? A report from the intergroup Rhabdomyosarcomas (IRS-I). Cancer 1980; 45: 3065-3068.
- Maddow JC, Evans HL. Angiosarcoma of skin and soft tumors: A study of forty-four cases. Cancer 1981;48: 1907- 1921.
- Morales PH, Lindberg RD, Barkley TH. Soft tissue angiosarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981; 1655-1659.
- Rosenberg SA, Kent H, Costa J. et al. Prospective randomized evaluation of the role of limb-sparing surgery, radiation therapy and adjuvant chemoimmuno-therapy in the treatment of adult soft-tissue sarcomas. Surgery 1978. 84: 62-69.
- Suit HD, Russell WD, Marion RG. Sarcoma of soft tissues. Clinical and histopathologic parameters and response to treatment. Cancer 1975;1478-1483.
- Lindberg RD, Martin RG, Romsdahl MM, Barkley HT. Conservative Surgery. and postoperative radiotherapy, in 300 adults with soft-tissue sarcomas. Cancer 1981; 47: 2391-2397.
- Potter DA, Glenn J, Kinsella T. et al. Patterns of recurrence in patients with high-grade soft-tissue sarcomas. J Clin Oncol 1985; 35: 1478-1483
- Suit HD. Patterns of failure after treatment of sarcoma of soft tissue by radical surgery or by conservative surgery and radiation. Cancer Treat Symp. 1983; 2: 241-246.
- Donohue JH, Collin CH, Friedrich C, Godbold J, Hajdu SI, Brennan MF. Low-Grade Soft Tissue Sarcomas of the Extremities. Analysis of risk Factors for metastasis. Cancer. 1988; 62: 184-193.
- Shiu MH, Hadju SI. Management of soft tissue sarcoma the extremity. Semin Oncol 1981; 8: 172-179.
- Romsdahl MM, Lindberg RD, Martin RG. Patterns of failure after treatment of soft tissue sarcoma. Cancer Treat Symp 1983; 2: 251-258.
- Roth JA, Putnam J, Wesley MN, Rosenberg SA. Differing Determinants of Prognosis Following Resection of Pulmonary Metastases From Osteogenic and Soft Tissue Sarcoma Patients. Cancer 1985; 55: 1361-1366.
- Bellmunt J, Allende E, Navarro M. et al. Epithelioid haemangioendothelioma of the liver with myocardial metastases. Jpn J Clin Oncol 1989; 114: 153-158.
- Russell WD, Cohen J, Enzinger FM. et al. A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. Cancer 1977. 40: 1562-1570.
- Rösser B, Attewell R, Berg NO, Rydholm A. Prognostication in soft tissues Sarcoma. Cancer 1988; 61: 817-823.
- Brennan MF. The management of soft tissue sarcomas. Br J Surg. 1984;71:964-967.
- Golding RP, Van Zanten TEG, Valk J. Diagnostic Imaging. In: Pinedo HM, Verweij J. eds. Treatment of soft tissue sarcomas. Boston/Dordrecht/London: Kluwer Academic Publishers 1989: 27-37.
- Demas BE, Heelan RT, Lane J, et al Soft tissue sarcoma of the extremities: Prospective comparison of MRI and CT in determination of anatomic extent of disease. Am J Radiol 1988;150:615.
- Lange TA, Austin CW, Leiberter J, Angtuaco TI. et al. Ultrasound imaging as a screening study. for malignant soft tissue tumors. J Bone Joint Surg 1987; 69: 100-105.
- Chang AE, Schaner EG, Conkle DM, Flye MW, Doppman JL, Rosenberg SA. Evaluation of computed tomography. in the detection of pulmonary metastases: A prospective study. Cancer 1979; 43: 913-916.

35. Fin HA, Simon MA, Martin W. et al. Scintigraphy with Ga 67 citrate in staging of soft tissue sarcomas of extremity. *J Bone Joint Surg* 1987; 66-A: 886-891.
36. Simon MA, Enneking WT. The management of soft tissue sarcomas of the extremities *J Bone Joint Surg* 1976;58-A: 317.
37. Panicek DM, CT and MR imaging in local staging of malignant musculoskeletal neoplasm. Presented at the connective Tissue Society, Boston, October 31, 1995.
38. Damascelli B, Ceglia E, Garbagnati F, Milella M. Ruolo dell'angiografia nelle neoplasie maligne dei tessuti molli. En: Veronesi U, Perussia A, Gennari L, Emanuelli H. eds. *I tumori delle ossa e dei tessuti molli*. Milano: Casa Editrice Ambrosiana. 1981: 25-29.
39. Lee KR, Cox GG, Price Hi. Intraarterial digital subtraction arteriographic evaluation of extremity tumors: Comparison with conventional arteriography. *Radiology* 1986; 158: 255-258.
40. Weekes RG, Mcleod RA, Reimam HM, Pritchard DJ. CT of soft tissue neoplasms. *AJR* 1985; 144: 355-60.
41. Soye J, Levine E, Desmet AA, Neff JR. Computed tomography in the preoperative evaluation of masses arising in or near the joints of the extremities. *Radiology* 1982; 143: 727-732.
42. Petasnick JP, Turner DA, Charters, JR, Gitelis S, Zacharias, CE. Masses of the locomotor System: Comparison of MR Imaging with CT. *Radiology* 1986; 160: 125-133.
43. Aisen AM, Martel W, Braunstein E, McMillin KI, Philips King T. MRI and CT evaluation of primary bone and soft tissue tumors. *AJR* 1986;146: 749-756.
44. Brady TJ, Rosen BR, Pyket IL, McGuire MH, Mankin HJ, Rosenthal DI. NMR imaging of leg tumors. *Radiology* 1983; 149: 181-187.
45. Pettersson H, Guillespy III T, Hamlin DJ. et al. Primary musculoskeletal tumors: Examination with MR imaging Compared with Conventional modalities. *Radiology* 1987; 164:137-241.
46. Heise HW, Meyers MH, Russell WO, Suit HD, Enzinger FM, Edmonson JH, Cohen J, Martin RG, Miller WT, Hajdu SI. Recurrence-Free Survival Time for Surgically Treated Soft Tissue Sarcoma Patients. *Cancer* 1986;57: 172-177.
47. Ueda T, Aozasa K, Tsujimoto M. et al. Multivariate Analysis for Clinical Prognostic factors in 163 Patients With Soft Tissue Sarcoma. *Cancer* 1988;62:1444-1450.
48. Enneking WF Staging of musculoskeletal neoplasms. *Skeletal Radiol* 1985;13: 183-194.
49. Rock MG. Symposium on current perspectives in the management of soft tissue sarcoma. Incidence investigations and staging of soft-tissue sarcoma. *CJS* 1988;6: 385-389.
50. TNM. Classification of Malignant Tumours. Fifth Edition. International Union Against Cancer. 1997. 106-109.

Cirugía del tumor primario en los sarcomas de partes blandas

A. AZZARELLI

Sección de Oncología músculo-esquelética. División de Cirugía Oncológica «A». Instituto Nazionale Tumori. Milán (Italia)

INTRODUCCION

La calidad media de los tratamientos de los sarcomas de tejidos blandos (STB) es en general muy baja, si se compara con la mayoría de las terapias de los tumores sólidos habiéndose comunicado pocos avances en los últimos años. Esto se debe a sus características biológicas, pero también a un tratamiento inapropiado de la lesión primaria. Realmente, los STB son tumores relativamente raros, muy diferentes en tamaño y en presentación clínica, divididos en muchos tipos histológicos, que afectan a todas las localizaciones anatómicas en pacientes de ambos sexos y de cualquier edad. Este gran número de variedades clínico-patológicas y el escaso número de casos llevan a una dificultad objetiva en la identificación de los factores pronósticos. La mayoría de los resultados comunicados en la literatura reciente se basan en diferencias inconscientes o en análisis estadísticos de potencia muy escasa. Por la misma razón, el sistema de estadiaje y la estandarización de los tratamientos no están hasta ahora consensuados. Sin embargo, los especialistas han codificado y definido algunos puntos y también la elección entre amputación y cirugía conservadora del miembro es objeto de un acercamiento objetivo y analítico.

Cualquier esfuerzo para realizar un tratamiento racional debe asegurar que las decisiones y los procedimientos adecuados sean considerados al inicio de la enfermedad, porque casi todos los pasos de diagnóstico, de estadiaje y de tratamiento pueden llevar a procedimientos errados.

LA BIOPSIA

Una masa no dolorosa de partes blandas sin los típicos signos inflamatorios o que no es consecuencia de un trauma puede ser una neoplasia, pero en el

primer examen físico, esta posibilidad se sospecha rara vez. Consecuentemente, cualquier otra investigación, entre ellas la biopsia, se retrasa y tiene pocas posibilidades de ser correctamente programada y realizada. Antes de realizar cualquier incisión o punción debe recordarse que cualquier herida, cicatriz o trayecto de una aguja debe researse en bloque con la masa y con tejido normal de los bordes de la lesión en el momento de la operación radical. Por esta razón el acceso a la biopsia debe ser lo más pequeño posible, evitándose las incisiones transversales y prefiriendo la biopsia por punción, cuando ésta sea posible. Sin embargo, y a pesar de todas las recomendaciones, el primer acto diagnóstico determinante es frecuentemente realizado inadecuadamente o con una técnica inapropiada y los errores que se cometen en el momento de la biopsia afectan el resultado final (1).

Esquemáticamente, la biopsia puede realizarse por cirugía (excisión o incisión de la masa) o por punción (punción-aspiración con aguja fina o con aguja larga).

Con algunas excepciones la biopsia excisional debe evitarse por la gran contaminación del área quirúrgica, que incluye compartimentos anatomoquirúrgicos no contaminados que se han manipulado quirúrgicamente. El efecto paradójico es que la operación final se realizará a ciegas, sin la evidencia de ninguna lesión, observando al mismo tiempo que el área contaminada es más grande que la lesión primaria.

La biopsia incisional cuando se realiza con una retracción y un sangrado mínimo, sin drenaje y con una venda compresiva, es segura y se prefiere en muchas instituciones.

Con relación a la punción-biopsia, nuestra experiencia nos dice que con la utilización de una aguja larga (tipo Tru-Cut) se obtienen muestras para histología y para cortes por congelación con una mínima invasión. La punción-biopsia puede realizarse bajo anestesia local

en el momento de la exploración clínica y debe considerarse como la técnica de elección en las lesiones palpables.

En nuestra serie de más de 100 biopsias por Tru-Cut para el diagnóstico del STB, el diagnóstico fue siempre correcto y se pudo determinar el grado histológico. Algunas veces el subtipo histológico fue mejor definido por el análisis del tumor primario. La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) es igualmente segura y no invasiva pero el informe citológico con frecuencia no es concluyente y algunas veces no confirma el grado patológico, ni el patrón mesenquimal de la lesión, por esto la PAAF tiene su mayor uso en la confirmación de las recurrencias.

Todas estas recomendaciones son bien conocidas por las personas relacionadas con el tratamiento de los sarcomas y en presencia de una masa sospechosa la biopsia debe realizarse sólo en instituciones donde haya posibilidad de estadiar y tratar la lesión.

FACTORES PRONOSTICOS Y ESTADIAJE QUIRURGICO

Existen serias dificultades en la identificación de factores pronósticos biológicos fiables y la literatura es controvertida y hace énfasis en los diferentes parámetros patológicos y clínicos reconocidos como variables independientes: la frecuencia de las mitosis (2), el tamaño tumoral y los márgenes quirúrgicos (3), el sexo, síntomas, tamaño del tumor, profundidad del tumor y grado histológico (4).

Este escaso conocimiento y desacuerdo en los factores pronósticos limita la validez de cualquier sistema de estadiaje y lleva a unos estudios deficientes (5). Hay un consenso general en la graduación patológica mientras que los otros factores pronósticos siguen sin consensuarse, aunque el tamaño tumoral es un parámetro que a menudo se incluye en el estadiaje, considerando también su impacto en el procedimiento quirúrgico y en la decisión de conservar o amputar el mismo afecto. Los parámetros más comúnmente utilizados en el sistema de estadiaje quedan reflejados en la Tabla I. Una síntesis simple entre los parámetros clínicos y patológicos ha sido propuesta y perfeccionada por Enneking en 1980 (6,7). Su sistema de estadiaje está ampliamente aceptado y no se necesita recordar la importancia del concepto de compartimiento y la definición de una cirugía adecuada. Este sistema de estadiaje introduce un lenguaje común entre los cirujanos y no tiene alternativas al revisar las antiguas experiencias, pero prospectivamente y en la práctica, no puede definir la gran variedad de situaciones clínicas y no es suficiente como módulo para estratificar los tratamientos de elección. Además, nosotros pensamos que cualquier sistema de estadiaje del tumor primario debe aplicarse solamente a la lesión primaria y no a las recurrencias locales, aun si ésta es de pequeño tamaño o aparentemente intracompartimental.

TABLA I

PARAMETROS DE EVALUACION DE LOS SISTEMAS DE ESTADIAJE CLINICO	
Tamaño	< 5 cm > 5 cm
Localización	Superficial Profundo
Grado histológico	Bajo Alto
(Hajdu, 1981)	
Tamaño y diseminación local	T1 = < 5 cm T2 = > 5 cm T3 = Infiltración locoregional
Ganglios linfáticos	NO = Sin infiltración N1 = Infiltración de linfáticos regionales
Metastasis	MO = Sin metástasis a distancia M1 = Metastasis a distancia
Grado histológico	G1 = Bajo G2 = Intermedio G3 = Alto
(TNM modificado por Russell, 1977)	
Grado histológico	I = Bajo II = Alto
Localización	A = Compartimental B = Extracompartimental
(Enneking, 1980)	
Tamaño	T1 = < 5 cm T2 = 5 - 15 cm T3 = > 15 cm
Localización y diseminación	a = compartimental b = extracompartimental c = infiltración locoregional
(Suit, 1985)	

En nuestra institución oncológica más de la mitad de los sarcomas de tejidos blandos han sido tratados previamente en otros centros y la reconstrucción posterior de la etapa de extensión de la lesión primaria es difícil y de poco valor, por lo que, de acuerdo con la clasificación de Enneking, la totalidad de los STB de alto grado de malignidad vistos en nuestro instituto se consideraron como un estadio II-B.

HISTOPATOLOGIA Y CIRUGIA

Los sarcomas de tejidos blandos son unos tumores raros, pero se subdividen en más de 6 entidades patológicas y no es posible diferenciar los procedimientos quirúrgicos dependiendo de los tipos histológicos. Por otro lado, no es cierto y tampoco creíble que la misma terapia y sus indicaciones sean efectivas en todos los casos, por lo cual y para regular los procedimientos quirúrgicos y el tratamiento adyuvante, nosotros identificamos esquemáticamente y proponemos estos 4 subgrupos:

1. *STB de bajo grado*, entre los cuales podemos nombrar el liposarcoma de bajo grado (lipoma-like, bien diferenciado, inflamatorio, esclerosante, mixoide) y la fibromatosis (tumores desmoides extra e intra-abdominales).

Estas lesiones frecuentemente se localizan en el tronco (área escapular o retroperitoneo) y la inoperabilidad es frecuente, causada a menudo por varias operaciones previas realizadas inadecuadamente. Por eso, a pesar de la clasificación de tumor de bajo grado de malignidad, el procedimiento quirúrgico no debe ser subestimado.

2. *Sarcomas de células fusiformes de alto grado*, al cual pertenecen la mayoría de los STB como el histiocitoma maligno, el liposarcoma de alto grado, el sinoviosarcoma, el hemangiopericitoma maligno, el hemangioendotelioma maligno, el schwannoma maligno, el rhabdomyosarcoma no embrionario del adulto, el leiomiomasarcoma, el sarcoma de células en huso de alto grado no clasificado. Dentro de este grupo, según nuestro actual conocimiento, no hay motivo para diferenciar el esquema de tratamiento. Esto no significa que se trate de una patología homogénea, ya que sabemos que los diferentes tipos tienen una epidemiología y una historia natural diferentes, pero no tenemos experiencias significativas que documenten una respuesta diferente a la cirugía, a la quimioterapia o a la radioterapia, con relación a la histología.

3. *Sarcomas de células pequeñas* (rhabdomyosarcoma embrionario, neuroepitelioma periférico, sarcoma de Ewing de tejidos blandos, sarcoma de células pequeñas no clasificado). Estos tipos histológicos deben considerarse aparte porque tienen un índice de proliferación muy alto y una diseminación frecuente y temprana. Al mismo tiempo, la respuesta característica a la radioterapia y a la quimioterapia son la base de los diferentes esquemas de tratamiento donde la cirugía tiene un papel menor.

4. *Otras lesiones*: entre éstas incluimos los sarcomas que no tienen las características típicas de los tumores malignos de tejidos blandos, como el sarcoma de células claras, actualmente denominado como melanoma maligno de tejidos blandos, el sarcoma de Kaposi, el cual es un tumor más asociado a inmunodeficiencias, osteosarcoma o condrosarcoma de tejidos blandos y otros. Para cada uno de estos raros tipos histológicos, el tratamiento debe discutirse y definirse de acuerdo con los utilizados en aquellas lesiones con histogénesis similar.

PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS

La extirpación completa de la lesión tumoral con un amplio margen de tejido sano es el primer y único objetivo del tratamiento quirúrgico de cualquier tumor sólido maligno. Este propósito no puede obtenerse en los sarcomas de tejidos blandos. El efecto del tratamiento multimodal sigue sin consensuarse y es imposible decir cuál es el mejor esquema de tratamiento, con frecuencia determinado por la competencia específica de una institución. Por esta razón, la cirugía sigue siendo el punto más importante del manejo de la lesión primaria. En los últimos años la mayoría de los autores han informado incidencias de fracaso local muy bajas, con un porcentaje de recurrencias locales del 10%, aun si este dato se relaciona con series seleccionadas (8,9). El porcentaje de recurrencia total global de los casos no seleccionados de pacientes tratados en nuestro instituto en el período entre 1980-1989 (Tabla II) es de cerca del 20%, incluyéndose en la serie varias operaciones realizadas a pacientes que por diferentes razones no fueron elegidos para participar en estudios clínicos o estudios controlados. El impacto de la recurrencia local sigue en discusión. Una revisión preliminar de nuestra serie revela que el fracaso local está relacionado con la supervivencia (Fig. 1), pero no está claro si esto es causal o es una correlación selectiva.

El gran grupo de recurrencias aquí comunicadas (240 de 445 casos operados) incluye también todos los pacientes con recurrencias antes del ingreso en nuestro instituto, que fueron la mitad de todos los casos con sarcomas de tejidos blandos que acudieron a nuestro centro. Es probable que un mejor control de la lesión primaria pueda mejorar la supervivencia y también permitir un mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad.

Aparte de las dificultades objetivas encontradas principalmente en el manejo de las lesiones localizadas en el tronco o en la región de la cabeza y el cuello, nosotros encontramos otras causas de recurrencia local:

- a) Valoración inapropiada de las dificultades quirúrgicas.
- b) Investigación pre-operatoria incompleta que lleva a observaciones intraoperatorias inesperadas.
- c) Operación sobre las recurrencias locales.
- d) Predisposición obstinada a la cirugía conservadora.

De acuerdo con los márgenes quirúrgicos definidos por Enneking como intralesionales, marginales, amplios y radicales (6), solamente las operaciones amplias y radicales pueden considerarse como adecuadas.

Las operaciones marginales sólo pueden ser aceptadas en los casos de tumores benignos y las operaciones intralesionales sólo sirven para biopsia o con propósitos paliativos. La intervención adecuada debe incluir la extirpación en bloque de la cicatriz y trayectos de las operaciones y/o biopsias previas. La masa debe researse sin la ruptura de la pseudocápsula, para evitar la contaminación del lecho quirúrgico; en caso de contamina-

TABLA II

SARCOMA DE TEJIDOS BLANDOS DE LAS EXTREMIDADES: PORCENTAJE DE RECAIDAS LOCALES Y A DISTANCIA DE ACUERDO CON LOS MARGENES QUIRURGICOS, EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NAZIONALE TUMORI DE MILAN EN EL PERIODO ENTRE 1980-1989 (DATOS PRELIMINARES NO PUBLICADOS)

Márgenes quirúrgicos	N.º de casos	Recurrencia local	Metástasis
<i>Total de operaciones</i>			
Adecuada	215 (p = 0,01)	12% (p = 0,01)	29%
No adecuada	99	30%	48%
<i>Cirugía conservadora</i>			
Adecuada	165 (p = 0,01)	14% (p = 0,05)	22%
No adecuada	95	31%	49%
<i>Desarticulaciones</i>			
Adecuadas	25 (p = 0,5)	8% (p = 0,3)	83%
No adecuadas	4	25%	50%
Total	314	18%	35%

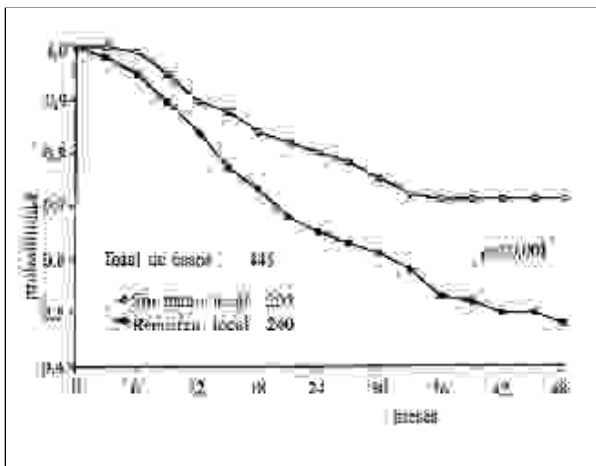


Fig. 1. Porcentaje de supervivencia actuarial de acuerdo con la recurrencia local en 445 pacientes no seleccionados, con un sarcoma de tejidos blandos, operados en cualquier localización, en el Instituto Nazionale Tumori de Milán en el período comprendido entre 1980-1989 (datos preliminares, no publicados previamente).

ción deben realizarse lavados cuidadosos y repetidos del área.

Los procedimientos y las técnicas quirúrgicas se han codificado muy bien en varios artículos y libros específicos (10-12) donde las operaciones conservadoras y agresivas se describen ampliamente. Aparte de la familiaridad con esos procedimientos, el cirujano debe también tener una gran experiencia en cirugía vascular y un conocimiento de los posibles defectos causados por la resección nerviosa y solamente cuando se llega a este nivel de entrenamiento, puede tomarse la decisión entre la cirugía conservadora y la amputación.

Las grandes desarticulaciones cuando están indicadas y bien realizadas se asocian a un riesgo más bajo de recurrencia local, pero las limitaciones funcionales son severas y la aceptación psicológica difícil.

La obstinación en la realización de una cirugía conservadora es una de las mayores causas de fracaso local e indirectamente afecta de alguna manera el resultado final. El dramático dilema entre la amputación o no y el compromiso óptimo entre un riesgo de recurrencia baja y una conservación de la actividad funcional, no debe basarse en impresiones subjetivas o emotivas. Un razonamiento analítico en la indicación de la cirugía ha sido propuesto por Moskovitz y Pauker (13) y en este modelo, cualquier institución que trate tumores musculoesqueléticos debe definir indicaciones que brinden al cirujano unas bases objetivas para esta difícil decisión.

La indicación detallada de la cirugía en nuestro instituto tiene en cuenta tres parámetros importantes;

— La anatomía patológica de acuerdo con las 4 categorías mencionadas anteriormente.

— La localización (extremidades, tronco), dimensiones (más o menos de 8 cm de diámetro mayor) e infiltración de una gran rama vascular.

— Historia de la lesión, si es recurrente o ha sido tratada previamente con radioterapia.

De acuerdo con estas indicaciones nosotros podemos esquematizar la conducta a seguir en un sarcoma típico de alto grado del grupo "2" (ver "hisopatología y cirugía").

A) Lesión intra-compartimental de pequeño tamaño, sin tratamiento previo: punción-biopsia seguida de una resección, con unos amplios márgenes quirúrgicos de tejido sano.

B) Lesión no palpable después de la biopsia exci-

sional: excisión amplia o cirugía compartimental, de acuerdo con el tamaño de la cicatriz o de la posible contaminación de los tejidos loco-regionales por la existencia de un hematoma o de un drenaje inapropiado. Si el análisis anatomopatológico de la pieza revela una enfermedad residual mínima, nosotros indicamos radioterapia post-operatoria. Sólo si el/la paciente está en un protocolo para los sarcomas de alto grado, se debe aplicar tratamiento quimioterápico adyuvante.

C) Lesión intracompartimental de pequeño tamaño pero recurrente: al ingreso en nuestra institución realizamos una cirugía compartimental con una resección amplia, más radioterapia.

D) Lesión de pequeño tamaño localizado extracompartimentalmente: si no hay infiltración de vasos importantes o de nervios, realizamos una cirugía amplia, más radioterapia. En los tipos histológicos de alto grado puede ser propuesta la realización de quimioterapia pre o post-operatoria.

E) Lesión intracompartimental de cualquier tamaño, pero recurrente, sobre un área irradiada previamente: cirugía compartimental.

F) Lesión intracompartimental de gran tamaño primaria o recurrente: cirugía compartimental. La radioterapia puede aplicarse pre o post-operatoriamente, en caso de grandes lesiones o cuando a pesar de los procedimientos postoperatorios apropiados la muestra afecta a los márgenes. En este caso o en el caso de recurrencias, está indicada la desarticulación. Con las limitaciones anteriores, se puede recomendar quimioterapia pre o post-operatoria, en las lesiones de alto grado histológico.

G) Lesiones amplias que se extienden a más de un compartimiento o extracompartimentales con probable infiltración vascular o de estructuras óseas: si no es recurrente, la posibilidad técnica de realizar una resección multicompartimental con un injerto o aplicación de una prótesis para reemplazar los vasos, el hueso o la piel, debe ser considerada. De otra manera, en los casos de lesión recurrente, está indicada la desarticulación. Los tratamientos adyuvantes tienen las mismas indicaciones anteriormente mencionadas.

H) Lesiones recurrentes extracompartimentales en un área previamente irradiada: está indicada la desarticulación.

Como regla general cuando se ha realizado una biopsia, la revisión histológica precede a cualquier decisión. Las lesiones pequeñas son aquéllas que miden menos de 5 cm de diámetro máximo.

Para los sarcomas del grupo 1 (bajo grado), estas indicaciones son efectivas, siendo preferente la cirugía conservadora. Los tratamientos médicos adyuvantes no están indicados en estos casos.

En los tipos histológicos del grupo 3 (células pequeñas) el tratamiento primario es la quimioterapia más radioterapia combinadas con cirugía. Las desarticulaciones no están indicadas en estos casos, excepto cuando ocurren ciertas condiciones o en casos de emergencia.

Los tipos histológicos del grupo 4 no se consideran en este artículo.

Un gran número de STB están localizados en las piernas, la mayoría en el compartimiento medio (músculos pectíneos, adductores), otros en el anterior (músculos sartorio y cuádriceps) o en el compartimiento anterior (músculos bíceps, semimembranoso y semitendinoso). Estos grandes grupos musculares permiten una cirugía compartimental conservadora y adecuada, la cual algunas veces es más difícil de lo esperado. Las lesiones en el compartimiento de los adductores pueden invadir el paquete vascular del canal de Hunter u originarse desde allí (ej.: liposarcoma del triángulo femoral); en este caso se reemplazarán los vasos femorales con un implante o con una prótesis si es necesario, con el fin obtener adecuados márgenes. Las lesiones del compartimiento posterior pueden ser reseçadas más fácilmente con buenos márgenes sacrificando el nervio isquiático, pudiendo lograrse una adecuada deambulacion con un aparato plantar que corrija de parálisis del nervio peróneo.

La misma cirugía compartimental, con sus dificultades correspondientes, es aplicada a los STB de la pierna, región de los glúteos, brazos, antebrazos, región escapular y músculos pectorales.

Cuando no es posible la realización de una resección adecuada en los sarcomas extracompartimentales, está indicada la realización de una desarticulación, una hemipelvectomía, o una desarticulación inter-escapulo-torácica, para asegurar la radicalidad del tratamiento. Cuando se realiza una operación demolitiva por necesidad, por emergencia o paliativa, el propósito de la radicalidad debe siempre ser valorado para dar preferencia a una desarticulación radical, en vez de a una amputación dudosa.

En los sarcomas de tejidos blandos del tronco y de la región de la cabeza y cuello, sólo existe la posibilidad de una resección amplia o marginal. Las lesiones del tórax o de la pared abdominal pueden reseccarse fácilmente, con aplicación de una malla protésica. La actitud quirúrgica de los sarcomas retroperitoneales es más difícil, ya que la lesión típica de esta región (liposarcoma, schwannoma maligno, histiocitoma maligno fibroso) se origina en los tejidos adiposos, nerviosos, vasculares y en las estructuras perirenal y perivisceral, pero algunas veces la cirugía adecuada es posible, ya sea con una colectomía o una nefrectomía en bloque o resección de las vísceras contiguas o infiltradas.

BIBLIOGRAFIA

1. Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS. The Hazards of Biopsy in Patients with Malignant Primary Bone and Soft-Tissue Tumors.

- J Bone Joint Surg 1982; 64 A: 1.121-1.127.

2. Tsuchimoto M, Aozasa K, Ueda T et al. Multivariate Analysis for

- Histologic Prognostic Factors in Soft Tissue Sarcomas. *Cancer* 1988; 62: 994-998.
3. Mandard AM, Petiot JF, Marnay J et al. Prognostic Factors in Soft Tissue Sarcomas. A Multivariate Analysis of 109 Cases. *Cancer* 1989; 63: 1.437-1.451.
 4. Ueda T, Aozasa K, Tsujimoto M, Hamada H, Hayashi H, Ono K, Matsumoto K. Multivariate Analysis for Clinical Prognostic Factors in 163 Patients with Soft Tissue Sarcoma. *Cancer* 1988; 62:1.444-1450.
 5. Simon R. Importance of prognostic Factors in Cancer Clinical Trials. *J Cancer Treat Rep* 1984; 68: 185-192.
 6. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A System for the Surgical Staging of Musculoskeletal Sarcoma. *Clin Orthop Rel Res* 1980; 106-120.
 7. Enneking WF, Spanier SS, Malawer MM. The Effect of the Anatomical Setting on the Results of surgical Procedures for Soft Parts Sarcoma of the thigh. *Cancer* 1981; 47: 1.005-1.022.
 8. Eilber FR, Eckhardt J, Morton D. Advances in the Treatment of Sarcomas of the Extremities. Current of Status of Limb Salvage. *Cancer* 1984; 54: 2.695.
 9. Karakousis CP, Emrich LJ, Rao U, Krishnamsetty RM. Feasibility of Limb Salvage and Survival in Soft Tissue Sarcomas. *Cancer* 1986; 57: 484.
 10. The Soft Tissue Sarcomas. F. R. Eilber, D. L. Morton, V. K. Sondak, J. S. Economou (editors). Grune & Stratton Inc. Orlando, 1987.
 11. Atlas of Extremity Sarcoma Surgery. P. H. Sugarbaker, T. H. Nicholson (editors). J. B. Lippincott Co. Philadelphia, 1984.
 12. Manual of Soft-Tissue Tumor Surgery. W. Lawrence Jr., J. P. Neifeld, J. J. Terz (editors). Springer Verlag. New York, 1983.
 13. Moskovitz AJ, Pauker SG. A Decision Analytic Approach to LimbSparing Treatment for Adult Soft Tissue and Osteogenic Sarcoma. *Cancer Treat Symp* 1985; 3: 11-26.

Irradiación de los sarcomas de partes blandas

J.L. GARCIA PUCHE, P. RODRIGUEZ RUBIO*, C. GONZALO*, D. CASAS*, F. GÓMEZ**

*Servicio de Radioterapia y Oncología. *Sección de Radioterapia. Hospital Clínico San Cecilio. Granada. **Unidad de Radioterapia. Hospital de Torrecárdenas. Almería*

RESUMEN

Los tumores malignos derivados del tejido mesenquimal se conocen con el nombre genérico de Sarcomas de Partes Blandas (SPB). A pesar del origen embrionario común del tejido en el que se desarrollan, en el adulto y de acuerdo al sitio donde tiene lugar la transformación neoplásica, se reconocen diferentes tipos de SPB cuyas características morfológicas y evolutivas ya han sido analizadas.

Si bien los tejidos mesenquimatosos representan la mitad del peso corporal de un adulto, los SPB constituyen sólo el 0,7 % de todos los tumores malignos (1). La baja incidencia de estos tumores oculta la gravedad de su pronóstico. Menos de la mitad de los pacientes curarán de la enfermedad (2). La tasa de fallos en el control de la enfermedad alcanza el 50-60% de los casos sometidos a cirugía (3). Es bien cierto por otra parte que esa elevada incidencia de fallo es el promedio de los presentados en diversas situaciones clínicas con elementos pronósticos definidos de significado adverso muy dispar.

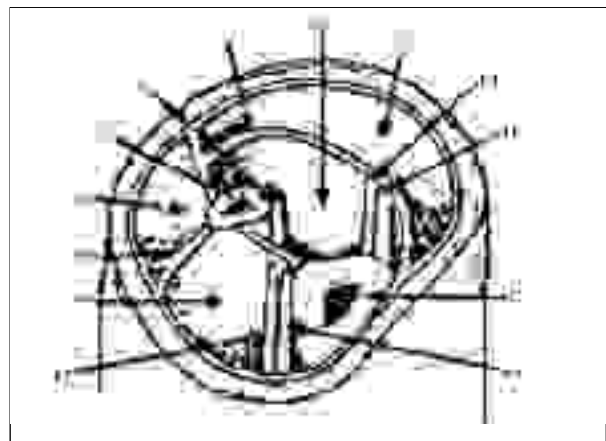
La mayor parte de estos elementos han sido analizados, pero se hace necesario a los propósitos de este artículo hacer una reflexión sobre los de mayor relevancia con objeto de establecer los principios, objetivos y bases racionales de la irradiación de los SPB, medida terapéutica que, como la Cirugía, es de carácter locorregional y cuya contribución a la curación total de los enfermos pasa por control local definitivo de la enfermedad.

VÍAS DE DIFUSIÓN DE LOS SPB

Estos tumores pueden aparecer en cualquier punto del organismo, dada la sistémica distribución del

mesénquima. No obstante el 40-45 % de los SPB tienen su origen en los miembros inferiores, del 25-30% en tronco, 15-25% en miembros superiores y 5-15% en cabeza y cuello (4).

Locorregionalmente. Los tumores poseen una elevada capacidad de invadir estructuras adyacentes, siendo ésta propiedad en cierto modo característica de los SPB. Los tumores suelen tener una estructura capsular formada por elementos celulares tumorales y del tejido del huésped que en modo alguno significa barrera a la invasión tumoral. La propagación de las células tumorales tiene lugar de forma prevalente a través del espacio compartimental en el que aparece el tumor (5). Los compartimentos anatómicos (Fig. 1)



1: Arteria tibial anterior. 2: Compartimento anterior. 3: Membrana interosea. 4: Compartimento lateral. 5: Peroné. 6: Arteria peronea. 7: Fascia crural profunda. 8: Compartimento posterior profundo. 9: Compartimento posterior superficial. 10: Nervio tibial. 11: Arteria tibial posterior. 12: Tibia. 13: Nervio peroneo profundo.

Fig. 1. Compartimentos del segmento distal de miembro inferior.

son espacios virtuales delimitados por fascias, septos intermusculares, huesos y articulaciones. Durante algún período de tiempo el tumor puede estar confinado al compartimento en donde apareció, significando este espacio una restricción temporal de la invasión de la enfermedad, pero a menudo, y después de amplio crecimiento intracompartimental, las barreras del mismo son infiltradas y el tumor adquiere una difusión muy agresiva.

El conocimiento de los compartimentos es de gran interés para el cirujano y radioterapeuta el cuál debe incluirlos entre los tejidos resecaos o irradiados cuya conformación respecto al primario adopta figuras geométricas no habituales. La particular forma de los compartimentos es responsable de recidivas muy alejadas (en términos relativos) del primario que erróneamente se interpretan como metástasis "Skip metastases" (6).

Existen algunos segmentos corporales en los que la compartimentalización es menos definida, tal como el triángulo inguinal, la piel, retroperitoneo, etc. De los SPB de tales sedes, cabe esperar un crecimiento más difuso, demandando en consecuencia una agresividad terapéutica para su control que puede superar los límites de la tolerancia de los tejidos sanos.

En buena medida la tasa de fallo local que alcanza el 60% de los casos resecaos (40-77%) (2, 5, 6) puede explicarse si la noción de compartimento no preside el acto terapéutico locorregional (Cirugía y/o Irradiación).

La difusión linfática es poco frecuente, no alcanza el 5 % de los casos, y parece asociada a los sarcomas de estructuras sinoviales y de músculo liso (7).

La frecuencia de la difusión sistémica está en relación con el comportamiento agresivo en el plano local de los SPB, en los que son frecuentes las figuras de pseudovasos, cuyas paredes están constituidas por células tumorales. En cualquier caso el grado histológico avanzado del tumor es un factor consistentemente asociado a elevado riesgo de metástasis. Un 30-40% de SPB grado III desarrollan metástasis distales (2.8). Los pulmones son las estructuras que con más frecuencia resultan colonizadas (80% de la enfermedad metastásica tiene esta localización) (9).

FACTORES DE RIESGO QUE COMPROMETEN EL CONTROL LOCAL

La mayor parte del fallo terapéutico se manifiesta como recidiva local de la enfermedad. No obstante es cierto que determinadas circunstancias ejercen su influencia en la relación recidiva local/metástasis distal.

Hay una serie de elementos de riesgo biológicos cuya asociación al fallo terapéutico está fuera de duda, y que merecen particular atención por el oncólogo radioterapeuta. En la Tabla I se recogen los resultados que ponen de manifiesto la influencia de los elementos de

riesgo considerados: Grado de diferenciación, tamaño y localización del tumor y, por otra parte, el tipo de cirugía efectuada.

Resulta a nuestro juicio de esencial interés el análisis de la influencia de la Cirugía inicial en el control local de la enfermedad. No sólo es el factor de más peso, sino que además es el único susceptible de ser modificado por actuación médica.

TABLA I
FALLOS DE CONTROL Y ELEMENTOS DE RIESGO MAS IMPORTANTES

<i>Factor de riesgo</i>	<i>Recidiva local</i>	<i>Metástasis</i>
<i>Grado de diferenciación</i>		
(10) Grado I	7%	15-30%
Grado II	11%	40%
Grado III	33%	60-65%
<i>Diámetro del Tumor</i>		
(10) < 5 cm	0%	20%
> 5 cm	40%	48%
<i>Localización</i>		
(11) Extremidades	31%	—
Tronco	47%	—
Cabeza y Cuello	33%	—
<i>Cirugía:</i>		
(12-16) Conservadora borde +	60%	—
Conservadora borde -	10-20%	—
Resección radical	4-6%	—

LA RADIOTERAPIA EN EL CONTROL DE LOS SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

La Radioterapia no es una alternativa terapéutica a la Cirugía en el manejo de los SPB. Hay acuerdo general, desde los trabajos de Suit, (17), de que como medida locorregional es complementaria a la Cirugía, permitiendo reducir de manera significativa la elevada tasa de recidivas locales asociada a la sola manipulación quirúrgica no radical y a través de este efecto ejercer un beneficio real sobre la supervivencia.

La consecución de estos objetivos supone superar de forma favorable a nuestros propósitos el compromiso entre el grado de destrucción ejercido sobre los elementos tumorales y el que sufren las células de los tejidos sanos del huésped (18). La intensidad de la radiolesión se encuentra en relación directa con la dosis administrada, en consecuencia la probabilidad de controlar un tumor es función de la dosis, pero de igual forma es la de inducir efecto intolerable. La buena práctica del oncólogo radioterapeuta es el resultado de la exploración inteligente de las características cinéti-

co-celulares que cambian en el curso de la radiación (reparación de lesión subletal, reoxigenación, redistribución, regeneración) con los recursos técnicos a su disposición y los conocimientos de oncología clínica.

RADIOTERAPIA EXTERNA

La utilización de haces de fotones en la mayor parte de las ocasiones y de haces de partículas en otras, constituye el más frecuente de los tratamientos con radiaciones de los SPB. Un esquema de radioterapia externa se configura con los siguientes parámetros:

Dosis. La dosis de control de un SPB no depende tanto del valor de la dosis letal media de sus elementos celulares (radiosensibilidad) como del contenido celular del tumor. En la medida en que la población neoplásica aumenta aparece y se intensifica el fenómeno que más se opone al efecto de la radiación: la hipoxia. De otra parte el crecimiento de la dosis está limitado por la tolerancia de los tejidos sanos. De acuerdo a la experiencia general dosis de 50-60 Gy/5-6 semanas pueden controlar hasta el 90% de agregados subclínicos tumorales con escasa lesión de tejido sano (16, 18 y 19). La irradiación de un tumor que alcanza el plano clínico exige de 70-75 Gy para conseguir sólo 30-40% de control, con efectos tardíos al límite de la tolerancia (20, 21 y 22).

Volumen. Es imprescindible que el área de tejido que contiene la enfermedad clínica y microscópica sea incluida dentro del segmento corporal irradiado. Esto exige que el radioterapeuta conozca y maneje los conceptos de compartimento, área de enfermedad clínica, subclínica y microscópica, tumor residual postquirúrgico, infestación, etc.

Tipo de radiación. La más frecuentemente utilizada es la fotónica, cuya distribución de energía es la más adecuada para tratar tumores profundos. En aquellos casos en que el crecimiento del tumor es superficial (sarcomas cutáneos) los haces de electrones acelerados constituyen, por su particular forma de depositar la energía en los primeros centímetros atravesados, el tipo de irradiación electiva.

La limitación que la hipoxia supone en el radiocontrol de los SPB de gran volumen, puede ser obviada utilizando radiaciones de elevada EBR (eficacia biológica relativa). Existen algunas series de neutrones (EBR: 1,5-2) para el tratamiento de SPB. La tasa de control local alcanza casi el 100% cuando la situación de la enfermedad es subclínica y oscila entre el 10-70% ante enfermedad macroscópica (24). La toxicidad del tratamiento es elevada y los resultados a largo plazo se ven influidos por las circunstancias que concurren en estas situaciones.

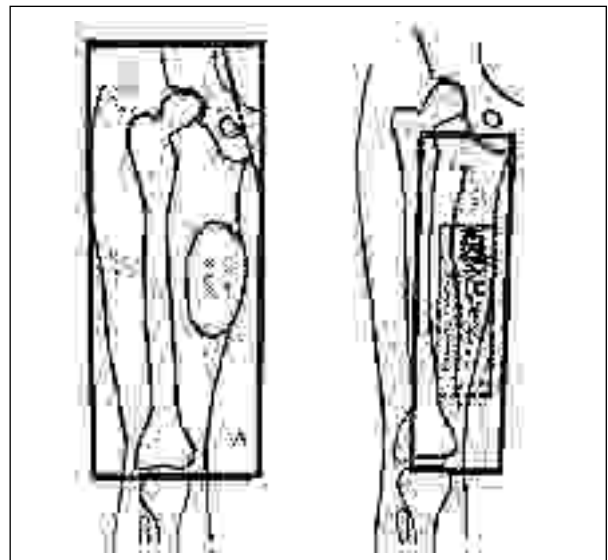
Fraccionamiento La dosis total se administra en la mayor parte de las ocasiones en fracciones diarias de

un tamaño entre 1,8-2,5 Gy/5 días a la semana. Las alteraciones del fraccionamiento convencional pueden ser utilizadas para incrementar el cociente terapéutico. El hiperfraccionamiento (más de una fracción de escaso tamaño día, HF) es una aproximación terapéutica que utiliza para los propósitos de incrementar el control tumoral las modificaciones de la reparación celular, la redistribución y regeneración celular.

Volumen y dosis. —*Shrinking field technique*—. En la RT de los SPB se pone de manifiesto en forma dramática la contradicción existente entre la necesidad de irradiar un amplio volumen a una elevada dosis para lograr un grado aceptable de control y la tolerancia de los tejidos sanos limitada por estos mismos parámetros.

En la figura 2 se hace una representación esquemática del tratamiento de un SPB de extremidad inferior. La irradiación de base de 45-50 Gy se administra en un amplio volumen. La totalidad del segmento corporal afecto cuando se irradia tumor clínico (volumen A: irradiación exclusiva, preoperatoria o de recidiva). Este Volumen nunca es menor que el compartimento en el que asienta el tumor en los casos en los que se irradia una enfermedad subclínica postquirúrgica (volumen B: irradiación postoperatoria habitual). Aún en este caso el volumen debe ser amplio, comprendiendo el segmento corporal que incluya la cicatriz con un margen de 5 cm.

Una dosis suplementaria, sobreimpresión, de valor comprendido entre 15-25 Gy, se puede administrar en área más reducida, de máximo riesgo (volumen C: asiento del primario, cicatriz infestada,



Volumen A: Irradiación de base en situación de enfermedad clínica.
Volumen B: Área compartimental. Irradiación de base sobre enfermedad subclínica. Sobreimpresión de los casos de volumen de base A.
Volumen C: Área de primera sobreimpresión en los casos de volumen de base B. Área de segunda sobreimpresión en volumen de base A.

Fig. 2: Irradiación de SPB de miembro inferior: *Shrinking field technique*.

tumor residual). Ese volumen habitualmente se conforma dentro de un margen pericicatricial de 2-5 cm.

En algunas circunstancias se hace necesario más de una sobreimpresión. Un buen plan terapéutico se puede componer de irradiación de base, mediante RT externa y sobreimpresión con implante intersticial (28, 29)

BRAQUITERAPIA

Mediante la utilización de fuentes radiactivas insertadas en el seno del tumor o área del tumor o área de elevada infestación postquirúrgica, se pueden depositar elevadas dosis en tales áreas con rápida caída de dosis a escasa distancia del implante. La braquiterapia es una buena aproximación para administrar las altas dosis que un tumor de gran contenido celular demanda para su control.

No existen demasiados centros con amplia experiencia en braquiterapia como tratamiento complementario a la cirugía conservadora en los SPB o como medida única con enfermedad clínicamente presente, no obstante el grupo del Memorial Sloan Kettering ha podido acumular suficiente casuística como para poder alcanzar una serie de conclusiones que derivan de ensayos clínicos controlados (25-27).

Se puede afirmar con razonable seguridad que tras cirugía conservadora completa, el implante mediante técnica adecuada (after loading con fuentes encapsuladas de 192 Ir separadas entre sí 1 cm y cubriendo hasta 2 cms por fuera de la cicatriz), librando 50-60 Gy durante 4 a 6 días, incrementa de forma significativa la tasa de control local a aquellos pacientes con tumores de alto grado, de más de 5 cms de diámetro, respecto a los controles quirúrgicos (control local a 5 años 90% vs 62%).

Este beneficio se extiende a los tumores de bajo grado. Tampoco la supervivencia global se modifica por la braquiterapia de acuerdo a la experiencia de este grupo de estudios.

RADIOTERAPIA PREOPERATORIA

La experiencia es limitada pero satisfactoria. Programada de radioterapia externa de sólo 45 Gy, seguidos de resección en bloque, consiguen control local en los 2/3 de los enfermos con tumor masivo (13).

Tratamientos de agresividad y complejidad creciente han sido desarrollados en situaciones altamente desfavorables. Un ensayo de Suit (30) sobre pacientes con tumores de alto grado, consistente en 50-60 Gy. se siguió de un control local del 89% a los 5 años. Similares índices de control se han recogido en otras series (31,32). En la experiencia del Massachusetts Hospital (33) una respuesta histológicamente documentada se encuentra asociada a tumores de alto grado, diámetro inferior a 10 cm., y programa de irradiación HF. La

radiorrespuesta precoz se sigue de un incremento significativo del control local.

RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA

Se debe incluir bajo este esquema terapéutico aquellos enfermos que han sido irradiados para controlar enfermedad subclínica tras cirugía más agresiva que la enucleación. La radioterapia postoperatoria así definida (según modalidad R.T. Externa o Braquiterapia) rinde beneficio en forma de significativa reducción de la tasa de fallo local postquirúrgico, particularmente en los casos más adversos. Permite una cirugía menos mutilante (las tasas de control local después de cirugía radical en bloque y las de cirugía conservadora, más irradiación postoperatoria, son equivalentes). Finalmente y a través de su efecto sobre el control local de la enfermedad, podría ejercer un impacto favorable sobre la supervivencia de los pacientes en riesgo de recidiva.

La mayor parte de las series publicadas hacen referencia a los resultados de la irradiación en los términos definidos. Con 50-70 Gy se obtienen tasas de control local de 80-90%, que son equivalentes a los de la cirugía en bloque (12,17-19, 23). En la Tabla II se exponen los resultados de algunas de las series más relevantes de estudios sin grupo control.

Resultan a nuestro juicio de mayor interés los datos de la Tabla III, donde se constatan las diferencias de control de los casos sometidos a cirugía respecto del tratamiento combinado, de acuerdo a las experiencias derivadas de ensayos clínicos controlados.

TABLA II
IRRADIACIÓN POSTOPERATORIA EN SPB. RESULTADOS DE ENSAYOS NO CONTROLADOS

Referencia	Nº pacientes	Esquema	S.L.E. 5a.	Fallo local
Suit (17)	100	Cirugía conservadora R.T. Externa 60 Gy.	87%	< 20%
Fein (18)	67	Cirugía Conservadora R.T Externa 64 Gy.	85%	—
Mundt (19)	166	Cirugía Conservadora R.T. Externa 64 Gy. Margen del Campo de Irradiación: 5 cm de la cicatriz.	82%	—
Lagarde(23)	31	Cirugía Conservadora 50 Gy. Compartimento 60 Gy. Ledcho tumoral	95%	< 10%
Alho (12)	240	Cirugía Conservadora R.T. Externa 60 Gy.	90%	10%

S.L.E.: Supervivencia Libre de Enfermedad.

RADIOTERAPIA EXCLUSIVA

La irradiación exclusiva de un SPB no es tratamiento alternativo a la cirugía. Las dosis requeridas y el volumen de irradiación que exige el control de un SPB macroscópico sobrepasa la tolerancia de los tejidos sanos en la mayor parte de los casos.

A pesar de ello nos vemos obligados a irradiar recidivas y enfermos con tumores inoperables. La tasa de control, en los pocos estudios que presentan datos, se sitúa en 30-40% (34), se asocia a grados I y dosis superior a 85 Gy. La supervivencia no llega al 30% a los 5 años (32).

Esta situación clínica es indicación electiva de irradiación de elevado EBR. Los datos de varias series en las que se irradian SPB con haces de neutrones (24) muestran que se logra una tasa de control local del 20-70% y supervivencia absoluta del 30-50% de acuerdo a los habituales elementos pronósticos.

OTRAS MODALIDADES DE RT EN LOS SPB

Irradiación intraoperatoria: En determinadas circunstancias, por razones anatómicamente impuestas, indicaciones de braquiterapia son abordadas en un esquema de irradiación intraoperatoria. La experiencia es limitada y la indicación electiva son los SPB del retroperitoneo (35).

Irradiación e Hipertermia: La hipertermia asociada a QT cirugía e irradiación ha formado parte de un programa experimental (36) diseñado para tratar grandes SPB de extremidades evitando la amputación. Una tasa de control local del 89% y supervivencia del 67% parece un buen resultado.

Radio-Quimioterapia: La acción sinérgica de diversas drogas con la irradiación se ha buscado para elevar el control de la enfermedad y obviar cirugía mutilante. La experiencia de la UCLA (37) en 100 pacientes de sarcomas estadio III de miembros inferiores, mediante un tratamiento de perfusión intrarterial de ADM, 35 Gy/2 semanas y cirugía completa no mutilante, se siguió de una tasa de control local del 97%, si bien la de complicaciones tardías graves alcanzó el 18%.

Otros ensayos en la década de los 90 (38) han permitido demostrar que la perfusión intrarterial de Factor de Necrosis Tumoral alfa (alfa TNF) asociado a L-Pam permite aplicar programas de cirugía conservadora a situaciones de enfermedad en extremidades tan avanzadas, que solo serían susceptibles de control por amputación.

NORMAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

La revisión de la bibliografía así como nuestra modesta experiencia nos permiten establecer una serie de recomendaciones que pueden ser utilizadas como una guía de conducta práctica en la aplicación más habitual de la irradiación en los SPB: Irradiación postoperatoria. Siguiendo la sistematización de Brennan (39) se puede asumir que:

TABLA III

IRRADIACIÓN POSTOPERATORIA EN SPB. RESULTADOS DE ENSAYOS CON GRUPO CONTROL

Referencia	Nº pacientes	Esquema	S.L.E. 5a.	Fallo local	S.G.
Alho (12)	240	Cirugía Marginal Vs	63%	> 40%	
		Cirugía Marginal + R.T.Externa 60Gy.	90%	< 10%	N.D.
Brennan (24)	117	Cirugía Marginal Vs	67%	—	81%
		Cirugía Marginal + Braquiterapia,60Gy.	90%	—	80%
Harrison (25)	126	Cirugía Marginal Vs	65%	—	
		Cirugía Marginal + Braquiterapia,60Gy.	90%	—	N.D.
Harrison (26)	164	Cirugía Marginal Vs	69%	—	
		Cirugía Marginal + Braquiterapia, 60Gy.	89%	—	N.D.

N.D.: No Diferencias.; S.L.E.: Supervivencia Libre de Enfermedad; S.G.: Supervivencia Global.

* Aquellos tumores de bajo grado y de tamaño inferior a 5 cm localizados en las extremidades si son sometidos a una cirugía conservadora con márgenes amplios no requieren ninguna otra medida adicional, toda vez que los programas de irradiación adyuvante no elevan el índice de control quirúrgico (bastante alto) y sí el de complicaciones.

* Cuando en una situación como la precedente los márgenes son positivos, dudosos o difícil de establecer (tumores de mano, pie, cabeza y cuello) se puede contemplar un programa de irradiación externa según técnica convencional a dosis de 60 Gy en 6 semanas

* En tumores de alto grado parece obligado adoptar medidas radiológicas de control para atenuar el alto índice de recaídas que sigue a la cirugía conservadora y en tal sentido y de acuerdo a las posibilidades del Centro rinden beneficio:

* Implantes de ¹⁹²Ir postoperatorios según técnica estándar, librando 45 Gy en 4-6 días

* En ocasiones y si aun existiendo recursos que permitan llevar a cabo la braquiterapia, esta técnica resultara dificultosa (cabeza y cuello) es aceptable un programa de irradiación mixto: 45-50 Gy mediante RT externa con sobreimpresión de 15-20 Gy mediante implante.

* Cuando no hay posibilidades de braquiterapia y el tratamiento solo puede ser llevado a cabo mediante

RT externa la dosis de base debe alcanzar 50 Gy mínimo y la sobreimpresión en campos reducidos los 15-20 Gy.

* Finalmente si el tumor, cualquiera que fuere la situación prequirúrgica, no ha podido ser controlado de forma macroscópica mediante la intervención, se imponen altas dosis (mas de 70 Gy mediante técnica de reducción de campos).

BIBLIOGRAFÍA

1. Wingo PA, Tong T., Bolden S.: Cancer statistics 1995. *Cancer*, 1995; 45: 12
2. Dirix LY., Van Oosterom A.T.: Diagnosis and treatment of soft tissue sarcomas in adults. *Current opinion in Oncology*. 1994; 6: 372
3. Lindberg RD: Soft tissue sarcoma en "Textbook of Radiotherapy" GH Fletcher (Ed) pp. 922-942. Lea and Febiger, Philadelphia 1980.
4. Enneking WF, Spanier SS, Malawer MM: The effect of anatomic setting on the results of survival procedures for soft tissue sarcoma of the thigh. *Cancer* 1981; 47: 1005-1012.
5. Lawrence TS., Lichter AS., : Soft tissue sarcoma. In *Principles and Practice of Radiation Oncology*. CA. Pérez, LW Brady Eds. 2th edition. Lippincott Co. Philadelphia 1992
6. Abbattucci JS: Radiotherapie des sarcomes des tissus mous de l'adulte. *Bull du Cancer* 1988; 75: 465
7. Fong Y., Coit DG., Woodruff JM., et al: Lymphonode metastasis from soft tissue sarcoma in adults: analysis of data from a prospective database 1772 sarcoma patients. *Ann Surg* 1993; 218: 72
8. Gould MA., Carper ES., Woodruff et al: Development and treatment of pulmonary metastases in adult patients with extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg* 1993; 218: 705
9. Chang EY., Dempsey S., Springfield S., et al: Frequent incidence of extrapulmonary sites of initial metastasis in patients with liposarcoma. *Cancer* 1995; 75: 1120
10. Lindberg RD. Martin RG. Romsdahl MM et al: Conservative surgery and postoperative radiotherapy in 300 adults with soft-tissue sarcomas. *Cancer* 1981; 47: 2395-2404.
11. Dirix LY., Somville J., Van Oosterom AT.: Diagnosis and treatment of soft tissue sarcoma in adults. *Current opinion in Oncology*. 1996; 8: 289
12. Alho A., Alvergard TA., Berlin O. et al: Surgical margin in soft tissue sarcoma. The Scandinavian Sarcoma Group Experience. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 1989; 60: 687
13. Sadosky C., Suit HD., Rosenberg A et al: Preoperative radiation, surgical margins and local control of extremity sarcoma of soft tissue. *J. Surg. Oncol* 1993; 52: 223
14. Lara PC. Pedraza V, G^a Puche JL: Irradiación de los Sarcomas de partes blandas del adulto. Elementos pronósticos. Comunicación al III Congreso Nacional de la AERO. Santiago 2-4 Noviembre 1989.
15. Ortega MC., García JA., García Puche JL, y cols: Control a largo plazo en los sarcomas de partes blandas. V Congreso nacional de la Sociedad Española de Oncología Médica-X de la Sociedad Andaluza de Cancerología. Granada, abril de 1995
16. Guereña M.J., Mañas A., Perna C., y cols: Sarcomas de partes blandas de extremidades del adulto: Estudios retrospectivo sobre factores pronósticos en 141 pacientes. *Oncología* 1998; 21: 98
17. Suit HD., Russell W., Martin R: Sarcoma of soft tissue: Clinical and histopathologic parameters and response to treatment. *Cancer* 1975; 35: 1478
18. Fein DA., Lee WR., Lanciano M., et al: Management of extremity soft tissue sarcomas with limb-sparing surgery and postoperative irradiation: do total dose, overall treatment time, and surgery-radiotherapy interval impact on local control?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 969
19. Mundt AJ., Airan A., Sibley GS., et al: Conservative surgery and adjuvant radiation therapy in the management of adult soft tissue sarcoma of the extremities: clinical and radiobiological results: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 977
20. Rhomberg W., Hassentein E.O., 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
21. Bujko K., Suit HD., Springfield DS., Convery K: Wound healing after preoperative radiation for sarcoma of soft tissues. *Surg. Gynecol. Obstet* 1993; 176: 124
22. Wiklund TA, Alvergard TA, Mouridsen HT., et al: Marginal surgery and postoperative radiotherapy in soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 306
23. Lagarde P., Kantor G., Bussieres E. Et al: Radiotherapie postoperative des sarcomes des parties molles des membres: Analyse des volumes et des doses d'irradiation sur una serie de 31 cas. *Bull du Cancer* 1990; 77: 101
24. Oickering, DG, Steward JS, Rampling R et al: Fast neutron therapy for soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 1489-1495.
25. Brennan MF., Hilaris B., Shiu MH et al: Local recurrence in adult soft-tissue sarcoma. A randomized trial of brachytherapy. *Archives of Surgery* 1989; 122: 1289
26. Harrison LB., Franzese F., Gaynor JJ., Brennan MF: Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of completely resected soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 259
27. Harrison LB., Leung DH., Woodruff JM., et al: Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *Journal Clin Oncol* 1996; 14: 859
28. Cionini L., Marzano S., Olmi P: Soft tissue sarcomas: Experience with intraoperative brachytherapy in the conservative management *Ann Oncol* 1992; 3: 63
29. Schray M., Gunderson L., Sim F., et al: Soft tissue sarcoma: integration of brachytherapy, resection and external irradiation. *Cancer* 1990; 66: 451
30. Suit HD. Proppe KH. Mankin HJ et al: Preoperative radiation therapy for sarcoma of soft tissue. *Cancer* 1981; 37: 2269-2275.
31. Suit HD. Mankin HJ. Wood WC. et al: Preoperative, intraoperative and postoperative radiation in the treatment of primary soft tissue sarcoma. *Cancer* 1985; 59:2675.
32. Tepper JE. Suit HD: Radiation therapy of soft tissue sarcomas. *Cancer* 1985; 73-2277.
33. Willet CG. Schiller AL. Suit HD: The histologic response of soft tissue sarcoma to radiation therapy. *Cancer*, 1987; 60: 1500-1504.

34. Slater JD, McNeese MD, Peters LJ: radiation therapy for unresectable soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 1729-1734.
35. Sindelar WF., Kinsella TJ., Chen PW et al: Intraoperative Radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. *Arch Surg* 1993; 128: 402
36. Lethi PM, Moseley HS, Janoff K. et al: Improved survival for soft tissue sarcomas of the extremities by regional hyperthermia perfusion. Local exposition and radiation therapy. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162: 149-152.
37. Eilber FR, Martin DL, Eckardt J et al: Limb salvage for skeletal and soft tissue sarcomas. Multidisciplinary preoperative therapy. *Cancer* 1984; 52: 2579-2583.
38. Gunterberg B., Eggermont AMM, Enneking WF: Is limb amputation necessary for locally advanced soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 1997; 33: 2295
39. Brennan MF., Carper ES., Harrison LB: Soft Tissue Sarcoma. In: *Cancer Principles and Practice of Oncology*. De Vita V., Hellman S., Rosenberg SA eds. 5th Edition. Lippincott-Raven. Philadelphia 1997

Tratamiento complementario de los sarcomas de partes blandas del adulto

J.L. GARCIA LLANO, J.L. PUERTAS ALVAREZ, J.M. BUESA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Central de Asturias. Oviedo

INTRODUCCION

El tratamiento de los enfermos con un sarcoma de partes blandas (SPB) localizado es eminentemente quirúrgico y, a pesar de lograrse un control local adecuado de la enfermedad, un 40% de los enfermos presentará metástasis a distancia que determinará su fallecimiento. Para que el tratamiento local sea adecuado debe obtenerse una resección macroscópica completa de la enfermedad, asociando radioterapia complementaria si la cirugía ha sido menos que radical (1). Por otra parte, la localización del tumor primario influye en la posibilidad de lograr un tratamiento correcto: los tumores retroperitoneales plantean problemas muy importantes por la dificultad de obtener unos márgenes quirúrgicos negativos amplios y de aplicar dosis suficientes de radioterapia, de forma que hasta un 80% de los enfermos presentará una recaída local (2), encontrándose en el extremo contrario

las lesiones originadas en las extremidades, donde la cirugía, asociada o no a radioterapia, puede lograr el control local de la enfermedad en un 85% de los casos (3). La aparición de metástasis a distancia y, en consecuencia, la supervivencia de los pacientes con SPB, viene determinada por el tamaño del tumor primario, su grado histológico de malignidad, y su localización superficial o profunda, aspectos todos que constituyen la base del nuevo sistema de estadificación propuesto para estos tumores por la UICC/AJC (Tabla I) (4). Estas categorías pronósticas se derivan básicamente de los resultados obtenidos en el tratamiento de lesiones de origen somático (cabeza, cuello, pared del tronco, y extremidades) donde es posible aplicar un tratamiento correcto que obtiene el control local en la mayoría de los casos, pero no serían estrictamente aplicables a localizaciones como el retroperitoneo, donde las sucesivas recaídas locales determinan la evolución de la enfermedad.

TABLA I
SUPERVIVENCIA POR ESTADIO A LOS 5 AÑOS EN SPB

ESTADIO	GRADO	TUMOR (1)	COINDRE (36)	GAYNOR (31)
Ia	G ₁₋₂	T _{1a}	92%	95%
	G ₁₋₂	T _{1b}	—	80%
Ib	G ₁₋₂	T _{2a}	—	80%
IIa	G ₁₋₂	T _{2b}	68%	70%
IIb	G ₃₋₄	T _{1a}	68%	64%
	G ₃₋₄	T _{1b}	—	—
IIc	G ₃₋₄	T _{2a}	68%	65%
III	G ₃₋₄	T _{2b}	34%	28%
IV (2)			30%	13%

(1): 1 = tumor < 5 cm, 2 = tumor ≥ 5 cm, a = localización superficial, b = localización profunda.

(2) Ganglios positivos, cualquier tamaño, localización y grado

Debido a la elevada incidencia de metástasis distales en los enfermos con SPB, se han llevado a cabo distintos intentos de mejorar el pronóstico de estos pacientes mediante la administración de quimioterapia (QT), con la intención de eliminar la enfermedad microscópica que estaría presente en el momento del diagnóstico en muchos enfermos. En este artículo vamos a revisar aquellos estudios prospectivos en los que, después de un tratamiento local correcto, se distribuían los enfermos al azar entre seguimiento o administración de QT con intención complementaria. Se consideró como tratamiento local correcto la cirugía radical, o la cirugía conservadora con márgenes negativos, o microscópicamente positivos, asociada a dosis adecuadas de radioterapia (1). Se han excluido aquellos estudios que incluyeron QT neoadyuvante, y se analizan separadamente los estudios con doxorubicina (DXR) en monoterapia (Tabla II) y aquellos en que se administró alguna combinación de drogas (Tabla III). Hay que tener en cuenta que el sistema de estadificación aplicado en todos estos estudios difiere del actual, y se basaba fundamentalmente en el grado histológico de malignidad (5). Por otro lado, no siempre se estratificaron los enfermos por sus características pronósticas (grado, localización del primario, tipo de tratamiento local realizado, por ejemplo) lo que en algunos casos ha podido inducir a conclusiones erróneas. El objetivo común de estos ensayos clínicos era detectar una prolongación en la supervivencia global (SG) o en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en los enfermos expuestos a quimioterapia en

comparación con los enfermos sometidos a seguimiento. Las cifras de SLE y de SG que se que presentan están obtenidas a partir de curvas actuariales, y se indica el tiempo de seguimiento de cada estudio cuando es proporcionado por los autores.

Puede considerarse que la situación global ha experimentado escasos cambios desde que revisamos este tópico hace 8 años (6), si bien la aparición de nuevos esquemas terapéuticos permite prever el desarrollo de una nueva generación de estudios. Los resultados de algunos de los ensayos analizados entonces se han actualizado, y no existen nuevos datos sobre la eficacia de la QT complementaria en pacientes con SPB de origen ginecológico. La realización de varios metaanálisis, sin embargo, ha permitido el análisis global de diversos ensayos publicados, y sus resultados sugieren que un tratamiento de QT mejoraría el intervalo libre de enfermedad de estos enfermos, siendo más dudosa su influencia en la supervivencia global.

ESTUDIOS CON DOXORRUBICINA

En 1981 Alvegard y cols. (7) iniciaron un ensayo clínico en el que incluyeron exclusivamente pacientes con lesiones de grado alto de malignidad de origen somático, estratificados de acuerdo con el tratamiento local realizado (Grupo 1: cirugía radical exclusiva, Grupo 2: cirugía marginal asociada a radioterapia). Incluyeron 240 pacientes que fueron distribuidos al azar entre

TABLA II
TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO EN SPB. ESTUDIOS CON MONOTERAPIA

(4)	<i>Dosis de DXR (1)</i>		<i>Seguimiento SG (7)</i>	<i>Nº (2)</i>	<i>Localización (3)</i>		<i>Estadio</i>	
	<i>FL (5)</i>	<i>SLE (6)</i>						
Alvegard (7)	60	40 meses	181	CCTE	III	NS	NS	NS
Antman (11)	70-90	54 meses	168	CCTER	Ib-IVa	-	NS	NS

(1) = en mg/m². (2) = número de pacientes evaluables. (3) = localización tumor primario: E = extremidades. CC = cabeza y cuello. T = tronco. R = retroperitoneo. V = visceral. U = uterino. (4) = Ref. 5. (5) = fallo local. (6) = supervivencia libre de enfermedad. (7) = supervivencia global. NS = tendencia que no alcanza la significación estadística. DXR:doxorubicina

TABLA III
TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO EN SPB. ESTUDIOS CON POLIQUIMIOTERAPIA

	<i>Esquema</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>Nº</i>	<i>Localización</i>	<i>Estadio</i>	<i>FL</i>	<i>SLE</i>	<i>SG</i>
Benjamín (15)	VACAR	10 años	43	E	Ib-III	0.05	0.05	NS
Glenn (17)	CA	3 años	31	CCT	II-III	NS	NS	NS
Chang (19)	CA	7 años	67	E	II-III	0.05	0.03	NS
Edmonson (20)	VAD/VCAcD	5 años	61	ETV	I-III	NS	—	NS
Bramwell (21)	CYVADIC	6.9 años	317	ECCTVU	I-III	0.004	0.007	NS
Ravaud (22)	CYVADIC	4.2 años	65	CCTER	Ib-IVA	0.03	0.003	0.002
Picci (23)	AI	2 años	104	E	III	—	0.001	0.005

Ver tablas I para abreviaturas

observación o un tratamiento con DXR a una dosis de 60 mg/m² cada 4 semanas por un total de 9 ciclos. Fueron evaluables un total de 181 casos (88 para observación y 93 para tratamiento). El índice de recaída local fue del 10%, resaltando los estrictos criterios quirúrgicos aplicados en este estudio. Con un seguimiento medio de 40 meses, la supervivencia global (SG) en el Grupo 1 para los enfermos tratados con DXR y los controles fue del 75% y del 69%, y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) del 62% y del 56%, respectivamente; en el Grupo 2, a su vez, la SG fue del 69% y del 73%, y para la SLE del 62% y del 64% para el grupo tratado y los controles. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. La intensidad de dosis de DXR proyectada fue baja (15 mg / m² / semana), y sólo 29 pacientes recibieron más del 85% de la dosis prevista. En este estudio 4 pacientes presentaron una cardiomiopatía achacable a la DXR, que causó la muerte en 3 de ellos.

Los datos de 3 estudios muy semejantes (8, 9, 10) realizados por diversos grupos norteamericanos (ISSG, DFCI/MGH, ECOG) fueron analizados conjuntamente por Antman y cols. (11). Para esos ensayos eran elegibles pacientes con lesiones de grado 2 y 3 de malignidad, de localización somática o retroperitoneal. Los criterios de estratificación variaron de un estudio a otro, y la dosis proyectada de DXR osciló entre 70 y 90 mg/m², previsiblemente cada 3 semanas. En estos estudios se habían incluido un total de 185 pacientes, de los que 168 fueron evaluables (80 tratados con QT y 88 controles). Después de un seguimiento medio de 54 meses, la SG y SLE proyectadas a 5 años fueron del 68% y 67%, respectivamente, para el grupo tratado frente al 62% y 59% para el grupo control, sin alcanzar diferencias significativas. Tampoco se observaron diferencias al comparar las lesiones originadas en las extremidades con las del resto de localizaciones. Los autores no informan sobre el índice de recaídas locales, mencionándose un 8% de episodios de insuficiencia cardíaca congestiva.

No ha parecido oportuno detallar en esta revisión el estudio de Eilber y cols. (12) dado que todos los pacientes recibieron QT neoadyuvante con DXR antes de ser aleatorizados entre continuar con DXR u observación, dado que las dosis iniciales de DXR pudieron enmascarar los resultados del estudio. También el estudio de Gherlinzoni y cols. (13) incluye un grupo de pacientes tratado con QT neoadyuvante y ha sido criticado por sus defectos en el diseño (14). En el primer estudio no se objetivaron diferencias significativas en SG y SLE (12), mientras que en el ensayo italiano se observaron ventajas significativas en la SLE.

ESTUDIOS CON POLIQUIMIOTERAPIA

En 1973 se inició en el MD Anderson el primer estudio aleatorio (15) con poliquimioterapia como tratamiento adyuvante en SPB. Cuarenta y seis pacientes con primario en extremidades, con lesiones de grado 2 y tamaño > 5 cm, o con lesiones de grado 3, fueron alea-

torizados a tratamiento con quimioterapia complementario u observación, recibiendo en todos los casos radioterapia postoperatoria. El esquema citostático empleado fue el denominado VACAR (vincristina, ciclofosfamida y DXR, que era sustituida por actinomicina D al alcanzar dosis acumulativas máximas de la antraciclina). Al analizar los 43 pacientes evaluables (20 en el grupo QT y 23 en el grupo control), los datos proyectados a los 5 años mostraron una diferencia significativa en la SLE (60% en el grupo tratado contra 35% en el grupo control, $p = 0.05$), que no se asoció a un beneficio de la SG (75% en el grupo tratado y 61% en el grupo control), quizá por el distinto patrón de recaídas observado en los dos grupos: hubo sólo una recaída local en el grupo que recibió QT frente a 8 recaídas locales en el grupo control. Se apreció un caso de insuficiencia cardíaca secundaria al tratamiento citostático.

En los estudios practicados en el NCI participaron pacientes con SPB de grados 2 y 3, de cualquier localización, excluyendo los de origen visceral y ginecológico (16). El esquema quimioterápico empleado consistió en una combinación de ciclofosfamida (CPM) y DXR, sustituida por metotrexato a dosis altas al alcanzar una dosis acumulativa de 550 mg/m². Un 15% de los pacientes desarrolló una insuficiencia cardíaca congestiva. Se analizaron separadamente los casos con SPB originado en el área de cabeza y cuello, en el tronco (excluyendo retroperitoneo) y en la mama (17). Estos pacientes fueron sometidos a una resección completa macroscópica y a radioterapia postoperatoria, siendo aleatorizados entre un tratamiento con QT (17 enfermos) u observación (14 casos). No se apreciaron diferencias en el índice de fallo local, en la SLE, ni en la SG. Sin embargo, al analizar el subgrupo de pacientes con lesiones originadas en el tronco, los tratados con QT tuvieron una mejor SLE. El tratamiento complementario con QT no influyó en la evolución de los 15 pacientes con SPB originado en el retroperitoneo (18). Chang y cols. (19) actualizaron los resultados de los pacientes con SPB de extremidades. Los 67 casos analizados (39 en el grupo de QT y 28 en el grupo control) habían recibido un tratamiento local consistente en amputación o en una cirugía conservadora asociada a radioterapia. En el análisis, tras 7 años de seguimiento medio, se evidenció una diferencia significativa en la SLE a favor del grupo que recibió QT (75% contra un 54%, $p = 0.03$), que no se tradujo en una mejor SG (82% para el grupo tratado y un 60% para el grupo control). El fallo local fue significativamente menor ($p = 0.05$) en el grupo que recibió tratamiento citostático.

En la Clínica Mayo se realizó un estudio en 61 pacientes con SPB originado en extremidades, tronco o vísceras, y se estratificaron por el lugar de origen del primario, el grado histológico de malignidad y el tipo de enfermedad local (tumor primario o recaída local) (20). Treinta pacientes fueron sometidos a un esquema alternante con CPM + DXR + vincristina (VCR) / VCR + CPM + actinomicina D, y 31 fueron sometidos a observación. Destaca la tasa elevada de fallo local de esta serie (30%), sin ventajas significativas del grupo tratado respecto al grupo control, que puede atribuirse a

la omisión de la radioterapia como parte del tratamiento local. Los autores no ofrecen datos sobre la SLE, y no encontraron diferencias en la SG (90% para el grupo tratado contra 75% para el grupo control).

La EORTC realizó un ensayo que incluyó 468 pacientes con SPB de cabeza, cuello, tronco o extremidades, de cualquier grado de malignidad (21). Después de un tratamiento local adecuado los enfermos fueron estratificados por localización del primario, administración o no de radioterapia, y existencia o no de recaída local previa, siendo posteriormente aleatorizados entre control o tratamiento con el esquema CYVADIC (CPM + ADR + VCR + dacarbacina) repetido cada 4 semanas, por un total de 8 ciclos. Los resultados definitivos fueron publicados con un seguimiento medio de 80 meses, y al analizar los 317 casos evaluables (145 en el grupo de QT y 172 en el grupo control) se encontraron diferencias en la SLE (56% para grupo sometido a QT, y 43% para el grupo control, $p = 0.007$), pero no en la SG (63% para el grupo de QT contra 56% para el grupo control). Las recaídas locales fueron menos frecuentes en el grupo tratado con QT ($p = 0.03$), aunque en el análisis por subgrupos esta ganancia se limitó a los pacientes con primarios originados en la cabeza, el cuello o el tronco. No hubo diferencias en la SG al analizar separadamente los distintos estratos, ni tampoco en la frecuencia de aparición de metástasis distales al comparar el grupo tratado con QT y los controles. Se produjo una muerte tóxica en el grupo tratado con QT, no evidenciándose un incremento en la frecuencia de segundas neoplasias.

En el estudio de Ravaud y cols. (22) se incluyeron 65 pacientes con SPB de origen no visceral, en estadios IIb-IVa. La combinación empleada fue CYVADIC administrada cada 3 semanas por un total de 9 ciclos. Al analizar los 59 pacientes evaluables (31 en el grupo tratado y 28 grupo control), después de un seguimiento de 52 meses, se encontraron ventajas a favor del grupo tratado en la SLE (65% contra 37%, $p = 0,003$) y en la SG (83% contra 43%, $p = 0,002$). En el análisis de la SG de acuerdo con las distintas variables pronósticas, se observó que el mayor beneficio de la QT ocurría en enfermos con tumores de grado 3, de tamaño > 7 cm, y de localización profunda originados en las extremidades. El grupo tratado tuvo menos recaídas locales ($p = 0.03$), no existiendo toxicidades graves reseñables en los pacientes que recibieron tratamiento citostático.

Picci y cols. (23) han publicado los resultados provisionales de un estudio en el que incluyeron pacientes con SPB de extremidades, de grado alto y de tamaño > 5 cm. Se empleó como esquema la combinación de 4-epirubicina (120 mg / m² en 2 días) e ifosfamida (9 g / m² en 5 días) cada 3 semanas, por 5 ciclos, con soporte de G- CSF. El estudio se interrumpió precozmente después del primer análisis intermedio al observarse la mejor evolución del grupo de enfermos tratados con QT. En el estudio hay 104 pacientes evaluables (53 tratados con QT y 51 controles), y en el último análisis realizado con 2 años de seguimiento se observan ventajas significativas tanto en la SLE (64% para el grupo tratado contra 45% en el grupo control, $p = 0.001$) como

en la SG (83% en el grupo tratado y 64% en el grupo control, $p = 0.005$).

METAANÁLISIS

Los estudios publicados de QT complementaria en SPB han sido seleccionados con criterios variables e incluidos en diversos metaanálisis cuyos resultados se presentan en la Tabla IV. Los datos indican que cualquier tipo de QT produciría un impacto favorable y significativo tanto en el intervalo libre de enfermedad como en la supervivencia global (24-26). El estudio de Zalupski y cols. (25) se limita a SPB originados en las extremidades, mientras que Tierney y cols. (26) incluyeron estudios con SPB de cualquier origen, incluyendo los ginecológicos.

Los metaanálisis realizados a partir de la revisión de los datos clínicos originales de los pacientes incluidos en estudios aleatorizados permiten un análisis por intención de tratar, actualizar el tiempo de seguimiento, e incluir enfermos de estudios negativos no publicados, por lo que sus resultados quizá sean más sólidos que los de los metaanálisis basados exclusivamente en la revisión de la literatura (27). Este tipo de estudio precisa de la colaboración de los distintos centros que participaron en los estudios originales. Se ha practicado un metaanálisis de este tipo con los datos individuales de los pacientes con SPB incluidos en distintos estudios complementarios, y sus resultados indican que el tratamiento con quimioterapia mejora de forma significativa el ILE pero no la SG (Tabla IV) (28). Así, hay una reducción del 25% en el riesgo de recaída, tanto local como distal, con un beneficio absoluto del 10% a los 10 años; el riesgo de recaída local se vería reducido en un 27%,

TABLA IV
TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO EN SPB.
METAANÁLISIS

	Grupo Control	Grupo Tratado	P
Jones (24)			
SG	—	—	0,013
SLE	—	—	<0,01
Zalupski (25)			
SG	71%	81%	0,0005
SLE	53%	68%	0.00001
Tierney (ML) (26)			
SG	57%	69%	0,0002
SLE	—	—	—
Tierney (MDI) (28)			
SG	50%	54%	NS
SLE	45%	55%	0.0001

ML = metaanálisis de los datos publicados en la literatura.
MDI = metaanálisis de los datos individuales.

con un beneficio absoluto a los 10 años del 6%, mientras que el riesgo de recaída distal se reduciría en un 30%, con un beneficio a los 10 años del 10%. En relación con la supervivencia global, existe un beneficio absoluto del 4% a los 10 años para los pacientes tratados, ventaja que no es estadísticamente significativa. En el análisis por subgrupos (sexo, tipo histológico, grado, tamaño, y localización) se observó una ventaja en la supervivencia del 7% a los 10 años ($p = 0,029$) en los pacientes con SPB localizados en las extremidades que recibieron quimioterapia, siendo los demás subgrupos demasiado pequeños para poder extraer conclusiones.

DISCUSION

Los resultados de los estudios publicados y de sus metaanálisis indican que en pacientes con SPB la administración de QT complementaria reduciría la incidencia de recaídas locales, pudiendo tener un impacto muy moderado sobre la supervivencia. Se discute la importancia pronóstica que tiene la recaída local en los SPB (29, 30) ya que, partiendo del supuesto de un tratamiento local correcto, los factores que influyen en la recaída local son distintos de los asociados con la aparición de metástasis en pacientes con lesiones originadas en las extremidades (3), y es la enfermedad a distancia la que condiciona la supervivencia de estos pacientes (31). Siempre es deseable que no ocurra una recaída local, que puede ser rescatada en ocasiones con una nueva cirugía, pero su aparición no parece condicionar el desarrollo ulterior de metástasis (29, 30). No se han diseñado estudios con el objetivo específico de valorar la eficacia de la QT en el control local de la enfermedad cuando el tratamiento local no ha sido satisfactorio; estos ensayos deberían estratificar a los enfermos de acuerdo con los factores que influyen en el control local de la enfermedad. Actualmente, el objetivo prioritario de un tratamiento complementario en los enfermos con SPB, asumiendo que la localización de la enfermedad haya permitido realizar un tratamiento local correcto, sería evitar la recaída a distancia, lo que tendría un impacto real en la supervivencia. Sólo dos estudios han demostrado una mejoría en la SG de los pacientes (22, 23), con un número limitado de pacientes o un corto seguimiento, si bien los metaanálisis de los estudios publicados han resultado positivos. Sin embargo, pueden considerarse más fiables los resultados del metaanálisis de los datos individuales (Tabla IV), aunque hay que tener en cuenta los posibles sesgos inducidos por el análisis conjunto de un grupo tan heterogéneo de tumores, tratados en distintos centros, con factores pronósticos no bien conocidos, aspectos todos que han podido influir en los resultados obtenidos. En nuestra opinión, los datos disponibles no apoyan el uso rutinario de los esquemas de QT aplicados hasta la actualidad en el tratamiento complementario de pacientes con SPB. Globalmente, el beneficio esperable en la supervivencia a los 10 años es de un 4%, y de un 7% para aquellos enfermos con lesiones localizadas en las extremidades. Dado este escaso beneficio, se debería discutir con cada

enfermo las ventajas e inconvenientes de un tratamiento adyuvante.

Los estudios revisados han incorporado esquemas de QT con una actividad frente a los SPB avanzados del orden del 30% (32), y se podría achacar a esta limitada eficacia los resultados negativos de la mayoría de los ensayos clínicos publicados. Sin embargo, regímenes con una eficacia menor han demostrado su validez frente a la enfermedad microscópica, como es el caso de las combinaciones de 5-fluorouracilo en el tratamiento complementario del carcinoma de colon (33). Sin embargo, estos estudios han necesitado de un número elevado de pacientes para poder demostrar una ventaja en la supervivencia para el grupo tratado, en una enfermedad donde la cirugía y el comportamiento biológico son relativamente homogéneos. Los SPB plantean una situación completamente distinta, dadas las diferentes características de los tumores englobados por este término, que posiblemente dificultan la detección de un efecto favorable de la QT complementaria. Por otra parte, al tratamiento de la enfermedad avanzada se han incorporado recientemente regímenes con ifosfamida a dosis altas (HD-IFOS), asociada o no a DXR (34, 35), que han demostrado una mayor eficacia que los esquemas habituales con DXR como agente único o en combinación con ifosfamida a dosis bajas (SD-IFOS) (32), en estudios no comparativos. La ifosfamida a dosis 12 g/m² induce alrededor de un 40% de respuestas objetivas (34), y la combinación de HD-IFOS con DXR alrededor de un 60% (35). Si esta actividad se confirmara y mostrara superior a los esquemas más habituales de DXR ± SD-IFOS en estudios comparativos, los nuevos regímenes deberían incorporarse a protocolos de adyuvancia. No obstante, continúa siendo necesaria la incorporación de drogas más eficaces con diferentes perfiles de toxicidad para el tratamiento de los SPB, puesto que la toxicidad de los esquemas con HD-IFOS no es desdeñable, lo que limita "a priori" su uso con intención complementaria. Los resultados del ensayo de Picci y cols. (23) con un esquema de QT más intensiva que el utilizado en otros estudios podría enmarcarse en esta línea, y habrá que esperar para ver si las diferencias actuales se mantienen al cabo de 5 años.

La nueva estadificación de los SPB propuesta por la AJC (4) incorpora la localización profunda o superficial de la lesión al grado y al tamaño tumoral, fundamento de la estadificación previa (5). En la Tabla 1 se presenta la supervivencia actuarial a los 5 años para los diferentes estadios, adaptando los resultados de dos series publicadas (31, 36). Básicamente se distinguen 4 estadios con una supervivencia estimada del 80%-90%, 65-70%, < 40% y < 10%, respectivamente, y la supervivencia a los 5 años de aquellos enfermos con metástasis ganglionares sería del orden del 25% (37, 38). A la hora de decidir qué pacientes podrían ser elegibles para nuevos protocolos investigacionales, aquéllos con un SPB de alto grado, de tamaño 5 cm y de localización profunda (estadio III) serían unos claros candidatos, así como los que presentarían una afectación ganglionar reseca (estadio IV). La inclusión de los enfermos en estadio II (tumores de bajo grado, de tamaño 5 cm, de

localización profunda, y los tumores de grado 3 no incluíbles en el estadio III) podría valorarse, puesto que hasta un 30% fallece a causa de la enfermedad. Obviamente, sólo aquellos enfermos sometidos a un tratamiento local correcto podrían ser candidatos a un estudio de este tipo. El diferente pronóstico de los estadios mencionados habría que tenerlo en cuenta a la hora de calcular el tamaño de las diferentes submuestras, estratificando a los pacientes por estadio. Especialmente resistentes a los agentes disponibles se han demostrado los leiomiomas avanzados de origen gastrointestinal, por lo que son necesarios fármacos eficaces frente a estos sarcomas antes de considerar su inclusión en estudios de intención complementaria. Los estudios deberían incluir todavía un grupo control no tratado, puesto que sólo los metaanálisis de los artículos publicados, con sus limitaciones, o dos estudios con un número

reducido de enfermos, han demostrado un beneficio para el grupo tratado con QT.

Los SPB son tumores infrecuentes, y sólo la unión de los esfuerzos de distintos centros permite reunir un número suficiente de pacientes en un período razonable de tiempo. Si tenemos en cuenta que, por su rareza, se agrupan bajo el nombre genérico de SPB un grupo de tumores muy heterogéneo cuyas características biológicas diferenciales sólo están empezando a intuirse, podemos quizá comprender lo difícil que resulta obtener conclusiones válidas con los estudios realizados hasta ahora, que incluyen una amalgama de estadios y de tipos histológicos que puede determinar los resultados del ensayo. Profundizando en las características diferenciales de las distintas enfermedades denominadas SPB comprenderemos mejor estos tumores y la forma más correcta de abordarlos.

REFERENCIAS

- Brennan MF, Casper ES, Harrison LB. Soft tissue sarcoma. En De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA editores. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997: 1738-1788.
- Heslin MJ, Lewis JJ, Nadler E, Newmann E, Woodruff JM, Casper ES, Leung D, Brennan MF. Prognostic factors associated with long-term survival for retroperitoneal sarcoma: implications for management. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2832-2839.
- 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: 1679-1689.
- TNM classification of malignant tumours. Ed. Sobin LH y Wittekind Ch. Wiley-Liss 1997; 107-109.
- Russell WO, Cohen J, Enzinger F y cols. A clinical and pathologic staging system for soft tissue sarcomas. *Cancer* 1977; 40: 1562-1570.
- Buesa JM, Barón FJ, Palacio I. Tratamiento complementario en sarcomas de partes blandas. *Rev Cáncer* 1990; 4: 180-185.
- Alvegard TA, Sigurdsson H, Mouridsen H, Solheim O, Unsgaard B, Ringborg U, Dahl O, Nordentoft AM, Blomqvist C, Rydholm A, Stener B, Ranstam J. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin in high grade soft tissue sarcoma: a randomized trial of the Scandinavian Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1504-1513.
- Antman K, Amato D, Pilepich M, Lerner H, Balcerzak S, Borden E, Baker L. A preliminary analysis of a randomized Intergroup (SWOG, ECOG, CALGB, NCOG) trial of adjuvant doxorubicin for soft tissue sarcoma. En "Adjuvant therapy of cancer V". Ed. Salmon S. Grune and Stratton, Orlando 1987; 725-734.
- Antman K, Amato D, Lerner H, Suit HD, Corson J, Wood WC, Proppe K, Carey R, Greenberger J, Wilson R. Adjuvant doxorubicin of sarcoma: data from the Eastern Cooperative Oncology Group and Dana-Farber Cancer Institute Massachusetts General Hospital studies. *Cancer Treat Symp* 1985; 3: 109-115.
- Wilson RE, Wood WC, Lerner HL, Antman K, Amato D, Corson JM, Proppe K, Harmon D, Carey R, Greenberger J, Suit H. Doxorubicin chemotherapy in the treatment of soft-tissue sarcoma. Combined results of two randomized trials. *Arch Surgery* 1986; 121: 1354-1359.
- Antman K, Ryan L, Borden E, Wood WC, Lerner HL, Corson JM, Carey R, Suit H, Balcerak S, Elias A, Baker L. Pooled results from three randomized adjuvant studies of doxorubicin versus observation in soft tissue sarcoma: 10 years results and review of the literature. En "Adjuvant Therapy of Cancer VI", Ed. Salmon S. WB Saunders, Philadelphia 1990. 529-543.
- Eilber FR, Giuliano AE, Huth JF, Morton DL. A randomized prospective trial using adjuvant chemotherapy (adriamycin) in high-grade extremity soft tissue sarcoma. *Am J Clin Oncol (CCT)*. 1988; 11: 39-45.
- Gherlinzoni F, Bacci G, Picci P, Calderoni P, Lorenzi FG, Bernini M, Emiliani E, Barbieri E, Normand A, Campanacci M. A randomized trial for the treatment of high-grade soft tissue sarcomas of the extremities: preliminary observations. *J Clin Oncol* 1986; 4: 552-558.
- Sylvester R. Soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1987; 5: 321 (Carta).
- Benjamin RS, Terjanian TO, Fenoglio CJ, Barkley HT, Evans HL, Murphy WK, Martin RG. The importance of combination chemotherapy for adjuvant treatment of high risk patients with soft tissue sarcomas of the extremities. En "Adjuvant Therapy of Cancer V", Ed. Salmon S. Grune and Stratton, Orlando 1987; 735-744.
- Rosenberg SA, Kent H, Costa J, Webber BL, Path FF, Young R, Chabner B, Baker AR, Brennan MF, Chretien PB, Cohen MH, V. de Moss E, Sears HF, Seipp C, Simon R. Prospective randomized evaluation of the role of limb sparing surgery, radiation therapy, and adjuvant chemoinmunotherapy in the treatment of adult soft-tissue sarcomas. *Surgery* 1978; 23: 62-68.
- Glenn J, Kinsella T, Glatstein E, Tepper J, Baker A, Sugarbaker P, Sindelar W, Roth J, Brennan M, Costa J, Seipp C, Wesley R, Young RC, Rosenberg SA. A randomized prospective trial of adjuvant chemotherapy in adults with soft tissue sarcomas of the head and neck, breast and trunk. *Cancer* 1985; 55: 1206-1214.
- Glenn J, Sindelar W, Kinsella T, Glatstein E, Tepper J, Costa J, Baker A, Sugarbaker P, Brennan MF, Seipp C, Wesley R, Young RC, Rosenberg SA. Results of multimodality therapy of resectable soft-tissue sarcomas of the retroperitoneum. *Surg* 1985; 97: 316-324.
- Chang AE, Kinsella T, Glatstein E, Baker AR, Sindelar WF, Lotze MT, Danforth DN, Sugarbaker PH, Lack EE, Steinberg SM, White DE, Rosenberg SA. Adjuvant therapy for patients high-grade soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1491-1500.
- Edmonson JH, Fleming TR, Ivins JC, Burgert O, Soule EH, O'Connell MJ, Sim FH, Ahman DL. Randomized study of systemic chemotherapy following complete excision of nonosseous sarcomas. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1390-1396.
- Bramwell V, Rouessé J, Steward W, Santoro A, Buesa J, Stratford-Koops, Ruka W, Priario J, Wagener T, Burgers M, Van Unnik J, Contesso G, Thomas D, Van Glabbeke, Markham D, Pinedo H. Adjuvant CYVADIC chemotherapy for adult soft tis

- sue sarcoma- reduced local recurrence but no improvement in survival : a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1137-1149.
22. Ravaud A, Bui NB, Coindre JM, Kantor G, Stöckle E, Lagarde P, Bécouarn Y, Chauvergne J, Bonichon F, Marée D. Adjuvant chemotherapy with CYVADIC in high risk soft tissue sarcoma: a randomized prospective trial. En "Adjuvant therapy of Cancer VI". Ed. Salmon S. WB Saunders, Philadelphia, 1990; 556-566.
 23. Picci P, Frustaci S, De Paoli A, Pignatti G, Zmerly H, Azzarelli A, Comandone A, BuoBuonadonna A, Olmi P, Ippolito V, Barbieri E, Apice G, Ferrari S, Bacci G, Gherlinzoni F. Localized high grade soft tissue sarcomas of the extremities in adults: preliminary results of the italian cooperative study. Resúmenes IV Reunión de la C.T.O.S. (Connective Tissue Oncology Society), Milán, 1997.
 24. Jones GW, Chouinard E, Patel M. Adjuvant adriamycin (doxorubicin) in adult patients with soft-tissue sarcomas: a systematic overview and quantitative meta-analysis. *Clin Invest Med* 1991; 14 (Supl 19): A772.
 25. Zalupski MM, Ryan JR, Hussein ME, Baker LH. Defining the role of adjuvant chemotherapy for patients with soft tissue sarcoma of the extremities. En "Adjuvant Therapy of Cancer VII". Ed. Salmon SE. JB Lippincott Co., Philadelphia, 1993; 385-392.
 26. Tierney JF, Mosseri V, Stewart LA, Souhami RL, Parmar MKB. Adjuvant chemotherapy for soft-tissue sarcoma: a review and meta-analysis of the published results of randomised clinical trials. *Br J Cancer* 1995; 72: 469-475.
 27. Stewart L, Parmar MB. Meta-analysis of the literature or of individual patient data: is there a difference? *Lancet* 341; 418-422.
 28. Sarcoma meta-analysis collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Lancet* 1997; 350: 1647-1654.
 29. Gustafson P, Rösser B, Rydholm A. Is local recurrence of minor importance for metastases in soft tissue sarcoma?. *Cancer* 1991; 67: 2083-2086.
 30. Brennan MF. The enigma of local recurrence. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 1-12.
 31. Gaynor JJ, Tan CC, Casper ES, Collin ChF, Friedrich C, Shiu M, Hadju S, Brennan M. Refinement of clinicopathologic staging for localized soft tissue sarcoma of the extremity: a study of 423 adults. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1317- 1329.
 32. Verweij J, van Oosterom AT, Somers R y cols. Chemotherapy in the multidisciplinary approach to soft tissue sarcomas. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group studies in perspective. *Ann Oncol* 1992; 3: S75-S80.
 33. Shulman K, Schilsky RL. Adjuvant therapy of colon cancer. *Seminars in Oncology* 1995; 22: 600-608.
 34. Buesa JM, López-Pousa A, Martín J, Antón A, García del Muro J, Bellmunt J, Arranz F, Valentí V, Escudero P, Menéndez D, Casado A, Poveda A. Phase II trial of first-line high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas of the adult: study of the Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). *Ann Oncol* (En prensa).
 35. Patel SR, Vadhjan-Raj S, Burgess MA y cols. Dose intensive therapy does improve response rate- updated results of studies of adriamycin and ifosfamide with growth factors in patients with untreated soft tissue sarcomas. *Proc. A.S.C.O.* 1997; 16: 499a.
 36. Coindre JM, Terrier Ph, Bui NB, Banichon F, Collin F, Le Doussal V, Mandard AM, Vilain MO, Jacquemier J, Duplay H, Sastre X, Barlier C, Henry-Amar M, Macé-Lessech J, Contesso G. 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: 869-877.
 37. Mazon JJ, Suit HD. Lymph nodes as sites of metastases from sarcomas of soft tissue. *Cancer* 1987; 60: 1800-1808.
 38. 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: 72-77.

Quimioterapia de los sarcomas de partes blandas

A. CASADO, M. ORUEZABAL, J. A. MACIAS

Hospital Universitario San Carlos. Servicio de Oncología Médica. Madrid

INTRODUCCION

Los sarcomas de partes blandas del adulto son tumores poco frecuentes (aproximadamente son el 1% de todas las neoplasias malignas), con una incidencia anual ajustada a la edad, de 2/100.000. El hecho de que sean tumores poco habituales puede contribuir, en parte, a la persistencia de varios problemas en el diagnóstico, estudio y tratamiento de este grupo de enfermedades. El enfoque terapéutico inicial sigue siendo muy variable de unas áreas a otras. En un estudio reciente realizado en el Sudeste de la región Thames, en el Reino Unido, se pudo constatar las deficiencias en el estudio y tratamiento de este grupo de tumores (1). Algunos aspectos de especial preocupación fueron el bajo índice de sospecha diagnóstica en la presentación, incluso la ausencia previa de biopsia a la excisión quirúrgica, la alta proporción de casos con márgenes quirúrgicos insatisfactorios, pero en los que no se contempló tratamiento adicional, y la variabilidad en las investigaciones preoperatorias y tratamientos postoperatorios. Estos hallazgos apoyan el concepto, ya puesto de manifiesto en otras áreas geográficas, de que los sarcomas de partes blandas se tratan de forma más apropiada en centros especializados (2). En contraste con la relativa uniformidad en los tratamientos y en la especialización de los médicos que tratan otros procesos neoplásicos, los sarcomas de partes blandas no sólo son tratados por cirujanos ortopédicos oncológicos, radioterapeutas y médicos y pediatras oncológicos, sino por diferentes especialistas como cirujanos generales, urólogos, neurocirujanos, cirujanos plásticos, y otros, que con frecuencia han tratado un número muy escaso de enfermos con esta patología. La ausencia de recursos (por ejemplo, un servicio de cirugía vascular), y la falta de familiaridad con los diferentes tipos de tumores, la anatomía y la restauración de grandes resecciones, la reconstrucción esquelética o la transferencia de muscu-

los, puede resultar en un cuidado subóptimo (1, 3). Es frecuente remitir a los enfermos a centros de referencia una vez se ha realizado una excisión de la tumoración, o ante la recidiva del proceso. Este primer acto quirúrgico, unido a la frecuente ausencia de estudios de imagen preoperatorios, dificulta la valoración del estatus del tumor inicial. No es rara la enfermedad residual en estas circunstancias (4). Un problema importante es los diferentes sistemas de estadificación que se han utilizado para los sarcomas de partes blandas, así como la variabilidad entre diferentes patólogos para establecer el grado histológico (3). Varios estudios han revelado la frecuente ausencia de este dato en los informes de patología (1) y el desacuerdo entre patólogos no especializados (3). Esta ausencia de uniformidad en la estadificación y en el grado histológico tiene claras repercusiones sobre los ensayos clínicos.

Un problema adicional en la valoración de los cuidados que reciben estos pacientes es la diversidad de los tratamientos de radioterapia. Las dosis, los tiempos de administración y las modalidades terapéuticas administradas difieren de unos grupos de radioterapeutas a otros (3,5, 6). Conviene, por tanto, tener conciencia de estos problemas al revisar la literatura, y, realizar un esfuerzo para unificar criterios y llevar a cabo la investigación y tratamiento en centros de referencia, bajo guías de diagnóstico, estadificación y tratamiento. Sorprende que un número relativamente pequeño de enfermos no sea tratado acorde a protocolos establecidos. Desafortunadamente, han sido pocos los enfermos que han participado en estudios clínicos, en particular en los tratamientos adyuvantes. Los estudios, con frecuencia pequeños, han propiciado la valoración combinada de diferentes tratamientos mediante metaanálisis. Un aspecto relevante del desarrollo de nuevas drogas es la fiabilidad, sobre todo en términos de tasa de respuesta, de los fase II. Las diferencias substanciales en actividad que se observan

de unos estudios a otros pueden ser debidas en parte a esquemas y dosis en su administración, pero también a problemas metodológicos, como la selección de los pacientes. Por ello, algunos investigadores, en años recientes, han desarrollado normas más estrictas sobre la elección de las lesiones que se van a utilizar en la valoración de la respuesta (7, 8).

FACTORES ASOCIADOS A LA RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA

Antes de analizar el valor del tratamiento médico en detalle, es importante revisar qué circunstancias están asociadas a una mayor probabilidad de alcanzar una remisión con tratamiento quimioterápico (tabla I).

TABLA I

FACTORES ASOCIADOS A RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA EN SARCOMAS DE PARTES BLANDAS AVANZADOS

—Estado general
—Edad
—Ausencia de afectación hepática
—Subtipo histológico
—Quimioterapia adyuvante previa
—Tumor primario no resecable versus enfermedad recurrente o metastásica
—Metastasis pulmonares versus otras

El buen estado general es una variable independiente asociada a la respuesta a la quimioterapia (9, 10). En un estudio de la EORTC sobre factores pronóstico en enfermos con sarcomas de partes blandas avanzado, que incluyó 1742 pacientes, además del estado general, los factores asociados a una respuesta a la quimioterapia fueron la ausencia de afectación hepática, y la edad (10). Los pacientes en buen estado general, jóvenes y sin afectación hepática serían los que más posibilidades tendrían de beneficio, según este análisis; Además, el grado histológico tuvo valor predictivo en la supervivencia (bajo grado asociado a una mayor supervivencia), pero no en la respuesta. El sexo no alcanzó significación pronóstica. Un análisis posterior de la EORTC basado en ensayos recientes con dosis altas de antraciclinas confirma estos hallazgos (11).

Dado la diversidad de neoplasias que se enmarcan dentro de los sarcomas de partes blandas, podría variar la quimiosensibilidad según el tipo histológico. En los últimos años se ha observado que los sarcomas sinoviales y los fibrohistiocitomas son más sensibles a las combinaciones de adriamicina y/o ifosfamida que los leiomiomas del tracto gastrointestinal o viscerales (12, 13). Los sarcomas mesodermales mixtos parecen más sensibles al tratamiento con ifosfamida que los leiomiomas uterinos (13, 14). Estos tumores, además, son más sensibles al cisplatino que otros sarcomas de partes blandas, frente a los cuales el cisplatino posee una acti-

vidad escasa en monoterapia. En un estudio, el cisplatino como agente único alcanzó un 28% de remisiones en enfermas con tumores mesodermales mixtos de útero (15). También la localización de los leiomiomas puede tener valor pronóstico. Así, los leiomiomas de útero son más sensibles a la quimioterapia que los leiomiomas del tubo digestivo (16, 17). Es conveniente tener en cuenta la proporción de enfermos con leiomioma en los estudios clínicos, ya que puede influir en el resultado terapéutico. En el estudio del grupo cooperativo del sudoeste americano (SWOG), en el que se compararon diferentes regímenes de administración de adriamicina y dacarbazina, la tasa de respuesta global en los leiomiomas fue de 15%, pero en 23 enfermas con sarcomas uterinos, la tasa de remisiones fue del 22%, mientras que en 43 enfermos con primarios gastrointestinales, el índice de respuestas fue del 7% (17). En este sentido, con quimioterapia convencional, la experiencia de diferentes autores es similar. El grupo español de investigación en sarcomas (GEIS), en un estudio fase II de ifosfamida a dosis altas, ha obtenido resultados parecidos. En 45 enfermos con enfermedad avanzada, se observaron remisiones en leiomiomas de origen ginecológico o somático (tronco, extremidades), pero no en leiomiomas de origen retroperitoneal o de intestino (18).

Otras variables que se han relacionado con la respuesta a la quimioterapia han sido la administración de quimioterapia adyuvante previa y la situación del tumor: Tumor primario no resecable versus tumor recurrente o metastásico. Se conoce poco el impacto de la quimioterapia previa sobre el tratamiento posterior de la enfermedad avanzada. En un estudio comunicado sólo en forma de abstract, sobre 57 pacientes, la ausencia de tratamiento previo estaba ligado a un mejor pronóstico (19). Los enfermos con tumores irresecables, no metastásicos, parece que obtienen mejores tasas de respuesta que los enfermos que presentan enfermedad diseminada (20). En los pacientes con metastásis, se ha observado en diferentes estudios, que las lesiones pulmonares son más sensibles al tratamiento quimioterápico que otras localizaciones metastásicas, como el hígado.

TRATAMIENTO QUIMIOTERAPICO DE LOS SARCOMAS DE PARTES BLANDAS AVANZADOS

TRATAMIENTO CON AGENTE UNICO.

El tratamiento con agente único no tiene un claro impacto en la supervivencia. Varios citotóxicos son efectivos, aunque de forma modesta.

Antraciclinas

Adriamicina

Uno de los fármacos más estudiados es la doxorubicina, cuyas tasas de respuesta oscilan entre un 15-35%

en enfermos no tratados previamente. Fue el primer fármaco activo identificado para el tratamiento de los sarcomas de partes blandas (21). Se ha observado una relación dosis-respuesta en estudios lineales y en ensayos randomizados en combinación con otros fármacos; Con dosis de 70 mg/m² cada 3 semanas, el índice de respuestas se sitúa en aproximadamente 28%, superior al obtenido con dosis de 50 mg/m² cada 3 semanas. Dosis inferiores a 50 mg/m² son subóptimas. La investigación de la relación dosis respuesta a dosis superiores a 90 mg/m² se ha visto limitada por la cardiotoxicidad de este fármaco, la cual supone una limitación importante al uso de la adriamicina. Dosis acumulativas superiores a 450-500 mg/m² se asocian a un riesgo significativo. Este problema es menor cuando se utiliza mediante infusión continua en 4 días (22, 23). Aparentemente, la eficacia de ambas administraciones de adriamicina ha sido similar en algunos estudios, aunque no está totalmente establecido. En un ensayo, en el que se usó adriamicina como agente único en infusión continua, a dosis de 3 mg/m²/día, el índice de respuestas fue del 17% (24). Otra administración alternativa, con un potencial menos tóxico, es la administración semanal de doxorubicina. El grupo cooperativo del este americano (ECOG) llevó a cabo un estudio aleatorizado en el que comparó adriamicina a 15 mg/m² semanal frente a 70 mg/m² cada 3 semanas, y adriamicina combinada con DTIC. La administración semanal se asoció a una menor toxicidad hematológica, pero a una mayor mucositis. Ambos brazos con adriamicina como agente único fueron en eficacia similar, aunque los índices de respuesta fueron más bajos de lo habitual (16% y 18% de remisiones respectivamente)(9). La adriamicina, en tratamientos de segunda línea, administrada cada 3 ó 4 semanas, se asocia a un índice de remisiones en torno al 17% (25). En un estudio de la EORTC, en el que 18 enfermos habían sido tratados previamente con ifosfamida a dosis de 5 g/m², o con ciclofosfamida, a dosis de 1,2 g/m², el tratamiento con adriamicina obtuvo un 16,6% de remisiones (26). El grupo español para investigación en sarcomas (GEIS) ha testado el valor de la adriamicina, a dosis de 75 mg/m² en bolus, cada tres semanas, en la recidiva tras el uso de ifosfamida a altas dosis (14 g/m²). La tasa de respuestas fue del 24% (27).

Epirubicina

El desarrollo de análogos de la adriamicina con un perfil tóxico más favorable, en base a una menor mielosupresión y a una cardiotoxicidad reducida, tiene interés, y ha recibido importante atención. La epirubicina, en un estudio fase II randomizado de la EORTC, en enfermos no tratados previamente, obtuvo resultados similares a la adriamicina, aunque el índice de respuesta fue ligeramente inferior, si bien esta diferencia no fue significativa (18% vs 25%); La duración de la remisión fue de 18 meses versus 10,5 meses, y la supervivencia, 11 meses versus 9,5 (26). En un estudio fase I con 32 enfermos no tratados, la epirubicina, a dosis de 100 a 130 mg/m², alcanzó una tasa de respuestas del 19% (28). Un estudio

fase II italiano, con epirubicina a dosis de 160 mg/m² iv cada tres semanas, las respuestas globales fueron de un 37%, sugiriendo una relación dosis-respuesta con dosis por encima de los 120 mg/m² (29). Sin embargo, un grupo de investigadores serbios obtuvo un 20% de respuestas completas con epirubicina a dosis de 180 mg/m² (30). El grupo de sarcomas de la EORTC comparó adriamicina, a dosis de 75 mg/m² con epirubicina, 150 mg/m² y con epirubicina, a 50 mg/m², días 1, 2 y 3, en 334 enfermos no tratados previamente con sarcomas avanzados. No hubo diferencias en las remisiones entre los tres regímenes, así como en la supervivencia libre de progresión y global. La leucopenia fue significativamente superior en los grupos que recibieron epirubicina (31). El uso de epirubicina después del tratamiento con adriamicina ha evidenciado, como era de esperar, una resistencia cruzada, lo que no justifica su utilización en este contexto (25).

Otras antraciclina y antracenodionas

La carminomicina, en un estudio de la EORTC, fue inactiva. En 33 enfermos no tratados, sólo se obtuvo una respuesta parcial (3%)(32). Sin embargo, en un estudio fase II previo, el índice de remisiones fue del 27% (33). Es difícil la valoración de fármacos como pirarubicina, o la idarubicina, ya que aunque se consideran inactivos, se han investigado en segunda línea, después de haber usado adriamicina u otras antraciclina. La esorubicina (4'-deoxidoxorubicina) ha conseguido unos índices de actividad muy bajos (5-7%)(34-35), si bien, en uno de los estudios, a dosis de 30 mg/m² en bolus cada tres semanas, la mitad de los enfermos habían sido tratados previamente con quimioterapia (adriamicina, DTIC) (35). Mitoxantrone ha sido investigado en sarcomas de partes blandas, sarcomas uterinos y tumores mesodermales mixtos. Es inactivo (5).

Ciclofosfamida

No se dispone de datos que apoyen que la ciclofosfamida es un agente activo, a pesar de que se ha usado ampliamente en tratamientos combinados. Estudios preclínicos sugerían una mayor actividad para su análogo, la ifosfamida. El hecho de que los enfermos tratados con ciclofosfamida pueden beneficiarse de un tratamiento posterior con ifosfamida, y no al contrario, y la menor toxicidad hematológica de la ifosfamida a dosis convencionales, apoyan el concepto de que la ifosfamida es un fármaco más idóneo en estos tumores que la ciclofosfamida, tal como se desprende de los datos del estudio comparativo que realizó la EORTC entre ambos fármacos. Sin embargo, no se dispone de datos de estudios en los que se empleen dosis altas de ciclofosfamida (3 g/m² o más) en monoterapia en enfermos con sarcomas de partes blandas (5).

Ifosfamida

La ifosfamida muestra una actividad similar a la doxorubicina en estos tumores, y exhibe una relación

dosis-respuesta. Se administra, habitualmente, a dosis de 5-10 g/m², repartidas en 3 a 5 días, en administración diaria en 2 ó 3 horas, o en infusión continua de 24 horas, en intervalos de tres semanas. La administración en dosis fraccionadas en 3 a 5 días con mesna se acompaña de una baja incidencia de nefrotoxicidad y de cistitis hemorrágica. La exposición previa o concomitante de cisplatino u otros nefrotóxicos puede incrementar la toxicidad renal de la ifosfamida. El fraccionamiento de la dosis en varios días se asocia con menor toxicidad neurológica. El metabolito acroleína es tóxico para el epitelio del tracto urotelial. Este problema dificultó inicialmente el desarrollo de este fármaco, cuya actividad en sarcomas se conoce desde 1975, pero con la introducción del agente uroprotector mesna, en 1982, la ifosfamida se ha estudiado con intensidad en este grupo de tumores. Mesna tiene una vida media corta, lo que obliga a su administración hasta unas 12 horas después de la última administración de ifosfamida. El índice de remisiones en enfermos pretratados está en torno al 24% (25, 36, 37), aunque se ha informado entre un 18 y un 38% en este contexto (38). En enfermos no tratados, en un estudio de la EORTC que comparó ifosfamida, a dosis de 5 g/m², en infusión continua, frente a ciclofosfamida, a dosis de 1,5 g/m², la tasa de remisión fue del 24% (37). En este estudio, la ciclofosfamida apenas mostró efectividad, incluso en enfermos sin previa exposición a quimioterapia. No se conoce con exactitud si la forma de administración (diaria en 2-4 horas versus infusión continua) conlleva ventajas en la eficacia, aunque algunos estudios sugieren una mayor eficacia para la administración fraccionada en bolus. En dosis convencionales, la EORTC ha analizado la relevancia de dos dosis y dos regímenes distintos de administración, 5 g/m² en infusión de 24 horas versus 3 g/m² en 4 horas, días 1, 2 y 3 (9 g/m²), ambos cada 3 semanas, con mesna e hidratación adecuada. La leucopenia grado 3-4 fue del 49% para el esquema fraccionado frente a un 22% del régimen de 24 horas. La trombocitopenia grado 3-4 fue del 5% en ambos brazos. La toxicidad no hematológica fue similar en ambos. La tasa de respuestas, sobre 81 enfermos evaluables no tratados previamente, fue del 3% (infusión 24 horas) versus 17,5% (infusión fraccionada)(39). Es llamativa la baja actividad de la ifosfamida en este estudio. Quizás una alta proporción de leiomiomas (42%) podría haber contribuido a ello.

En los últimos años, se ha usado a dosis altas (10-12 g/m², o más, por ciclo), de forma segura, en contraposición al uso en dosis convencionales. En el Instituto del Cáncer Dana Farber, de Boston, se realizó un estudio fase I con altas dosis de ifosfamida administrada en infusión continua de 4 días. La dosis máxima tolerable fue de 16 g/m². No se usó soporte hematológico con factores de crecimiento ni "stem-cells". La toxicidad limitante de dosis fue la insuficiencia renal, inaceptable a 18 g/m². La toxicidad hematológica fue significativa. La acidosis renal tubular se observó en la mayoría de los enfermos, sobre todo por encima de 12 g/m², y fue más marcada a dosis iguales o superiores a 14 g/m². También la incidencia de síntomas tóxicos neurológicos aumentaron con la dosis, en particular 16 g/m², que

revirtieron en todos los casos. Dos pacientes desarrollaron una insuficiencia cardíaca congestiva (18 g/m²) que pudo controlarse con tratamiento médico. En este estudio, se documentaron remisiones en enfermos que habían recibido ifosfamida a dosis convencionales (40). Cerny y colaboradores llevaron a cabo ensayos con diferentes dosis y esquemas de administración de ifosfamida. Trataron enfermos que habían recibido previamente ifosfamida (< 8 g/m² por ciclo), con dosis altas, 2,4 g/m²/día, en infusión continua de 120 horas, cada 3 semanas, y a dosis de 2,8 g/m²/día, con GM-CSF en este último caso, en infusión continua de 5 días, cada 3 semanas. De ocho pacientes que no respondieron o que recidivaron tras ifosfamida, a las dosis indicadas arriba, cuatro alcanzaron una remisión parcial (41). En un estudio del Hospital Gustave-Roussy, se utilizaron dosis de 4 g/m² y día, por tres días consecutivos, en infusión continua, con una dosis equivalente de mesna, en 36 enfermos previamente tratados (de 1 a 3 regímenes previos, incluyendo ifosfamida a dosis convencionales). Los tratamientos se repitieron cada 4 semanas. Se alcanzó una remisión en el 33% de los pacientes, con una mediana de duración de 8 meses, y el 22% presentó enfermedad estable. De los 12 enfermos respondedores, 11 habían sido tratados con ifosfamida, a dosis de 5 g/m², 5 de los cuales exhibieron una refractariedad al tratamiento convencional. Se constataron 12 episodios de fiebre neutropénica que requirieron hospitalización (30% de los pacientes), 9 episodios de toxicidad neurológica (17% de los enfermos), grado 3-4, de 1 a 3 días de duración, y 4 pacientes con toxicidad renal severa, no reversible. Aunque no se conoce con certeza, la acidosis metabólica renal podría tener un papel en la patogenia del fracaso renal agudo asociado a la ifosfamida; En este estudio, no se administraron aportes de bicarbonato durante el tratamiento citotóxico. Las remisiones se observaron en fibrosarcomas y sarcomas sinoviales, pero no en leiomiomas, que constituían el 30% de los subtipos histológicos (42). La infusión continua prolongada de ifosfamida, a bajas dosis en administración diaria, que permite alcanzar dosis acumulativas altas, sin efectos secundarios agudos serios, es motivo de investigación activa en el momento actual (43).

Estos estudios apoyan el concepto de que la ifosfamida a dosis altas es un fármaco distinto que administrado a dosis convencionales, cuya toxicidad principal es hematológica (neutropenia, más raro trombocitopenia), y con menor frecuencia, neurológica, renal y también cardíaca, sobre todo, en presencia de exposición previa a antraciclínicas.

Dacarbacina (DTIC)

Otro fármaco importante en el arsenal terapéutico de estos tumores es la dacarbacina (DTIC). En un estudio inicial, con 53 pacientes, fraccionada a dosis bajas diarias, el grupo del Hospital M.D Anderson comunicó en 1976 un índice de respuestas del 17% (44). A raíz de este estudio, la dacarbacina pasó a ser explorada en tratamientos combinados. Se ha sugerido que este fármaco

podría ser particularmente activo en leiomiomas. La dacarbacina se ha investigado a dosis altas (1, 2 g/m², en 20 minutos, cada 21 días) en pacientes pretratados, por Buesa y colaboradores, del grupo de sarcomas de la EORTC. Este fármaco puede proporcionar una mejoría sintomática breve (la mediana de duración de la respuesta fue de 8 semanas) en un moderado número de pacientes, con una tasa de respuestas del 18%, a costa de una relativa toxicidad. La actividad no parece depender del esquema de administración (45).

Inhibidores de la tubulina

La vincristina no ha sido investigada adecuadamente en sarcomas de partes blandas del adulto, aunque ha formado parte de diferentes combinaciones en el pasado. No aporta beneficios en combinación y sí toxicidad (neurológica), por lo que no se recomienda su uso. La vindesina no se ha estudiado como agente único, aunque datos derivados de ensayos de combinación sugieren que no es activa. Así, el grupo cooperativo del este americano (ECOG) comparó, en un amplio estudio con 298 enfermos evaluables, adriamicina, 70 mg/m² en bolus, con adriamicina, 70 mg/m² en bolus y vindesina, 3 mg/m², en bolus, ambos regímenes cada 3 semanas. No hubo diferencias en las respuestas globales (18 versus 17%), ni en las respuestas completas (4 versus 6%) o la mediana de supervivencia (9,4 versus 9,9 meses) (46).

Cisplatino

Aunque se dispone de datos conflictivos, el cisplatino no se considera un fármaco claramente activo en este grupo de tumores, aunque desde finales de los años 80, se viene usando en combinación, tanto en tratamientos convencionales como en regímenes de intensificación de dosis, tal como más adelante se analizará. Se considera que su eficacia es mayor en tumores mesodermales mixtos ginecológicos (15, 25). Su análogo, carboplatino, ha conseguido resultados modestos en segunda línea en un estudio del ECOG (47).

Etopósido

No se considera un fármaco con actividad significativa en enfermos con sarcomas de partes blandas. La EORTC, en un estudio fase II, a dosis de 130 mg/m² y día, por 5 días, cada tres semanas, en 26 pacientes (24 pretratados), obtuvo sólo una respuesta objetiva (4%) (48). No obstante, en otros tumores, el efecto antitumoral del etopósido ha mostrado una dependencia del esquema de administración. Este fármaco actúa a través de la topoisomerasa II y es relativamente ciclo-específico. Se conoce que etopósido forma un complejo covalente entre la topoisomerasa II, el fármaco y el ADN. La interacción de etopósido con la topoisomerasa II es reversible, y por debajo de un cierto nivel de fármaco, el

complejo etopósido-isomerasa II se escinde, pudiendo disminuir la capacidad citotóxica del medicamento. La exposición prolongada podría aumentar su eficacia. A pesar de que en un estudio inicial fase I, en el que se recomendó una dosis de etopósido de 50 mg/m² y día, días 1 al 21, cada 4 semanas, se observaron dos respuestas de tres enfermos con sarcomas (49), los estudios con etopósido en administración oral crónica han sido negativos en enfermos con sarcomas de partes blandas. El grupo del Instituto Dana Farber ha confirmado la baja actividad del etopósido oral crónico, ya observada en estudios previos, en enfermos pretratados (50, 51). Sin embargo, recientemente se ha constatado un interés renovado en este fármaco a la luz de algunos estudios publicados en combinación, como más adelante veremos.

TRATAMIENTO DE POLIQUIMIOTERAPIA

Con quimioterapia de combinación, la mayoría de los estudios randomizados de los grupos cooperativos han comunicado tasas de respuesta del 17-30%, con supervivencias medianas en torno a los 12-15 meses.

1) Estudios de combinación de adriamicina y dacarbacina (DTIC).

Uno de los primeros pasos en el estudio de la quimioterapia combinada de los sarcomas de partes blandas fue la adición de la dacarbacina a la adriamicina. Esta combinación ha sido estudiada ampliamente por el SWOG. La administración de adriamicina a dosis de 60 mg/m² día 1, en bolus, y DTIC 250 mg/m²/día, días 1-5, en infusión de 30 minutos, cada 3 semanas (régimen ADIC) se asoció a una tasa de respuestas del 41%. La mediana de duración de la remisión fue de 3,5 meses (5 meses en las remisiones completas) (52).

Estudios randomizados

El grupo de Ginecología Oncológica americano (GOG) examinó el valor de la combinación ADIC respecto a la adriamicina, a dosis de 60 mg/m² día 1 cada 21 días en sarcomas uterinos. Se observaron 13 respuestas (16%) en las 80 enfermas tratadas con adriamicina, frente a las 16 remisiones (24%) en 66 enfermas tratadas con ADIC, una diferencia no significativa (53).

El SWOG realizó estudios orientados a reducir la toxicidad del régimen ADIC. La comparación de la administración en bolus versus infusión continua de adriamicina y DTIC resultó en una reducción significativa de la toxicidad en los regímenes en infusión continua respecto a la administración en bolus, sobre todo gastrointestinal y cardíaca, mientras que el índice de respuestas con ambos esquemas fueron similares, ligeramente inferiores al 20% (54).

En 1987, el ECOG comunicó los resultados de un estudio randomizado en el que se comparó a): Adriamicina, a dosis de 70 mg/m² iv en bolus, cada 3 semanas,

con b): Adriamicina, 20 mg/m² iv bolus días 1,2 y 3, y 15 mg/m² iv en bolus día 8, cada semana, y c): ADIC (adriamicina, 60 mg/m², iv y DTIC, 250 mg/m² días 1 a 5). La actividad de los dos brazos de adriamicina en monoterapia fue similar (18% y 16%), pero la adición de DTIC incrementó de manera significativa la tasa de respuestas globales (30%) y la toxicidad, en particular la gastrointestinal. Con ADIC no hubo aumento del índice de remisiones completas ni de la supervivencia con respecto a la adriamicina en monoterapia (9).

2) Estudios de combinación de adriamicina o ADIC con ciclofosfamida, vincristina, y actinomicina-D.

Estudios randomizados

El valor de la adición de fármacos como la ciclofosfamida, la vincristina o la actinomicina-D a la adriamicina o al régimen ADIC ha sido estudiado en diferentes estudios randomizados. A diferencia de los ensayos secuenciales fase II, todos los estudios aleatorizados han sido negativos.

El ECOG comparó adriamicina 70 mg/m² cada tres semanas frente a adriamicina 50 mg/m², ciclofosfamida 750 mg/m² y vincristina 1,4 mg/m² iv, bolus, día 1 cada 3 semanas, versus ciclofosfamida 750 mg/m², vincristina 1,4 mg/m² y actinomicina-D 0,4 mg/m² iv, bolus, día 1 cada 3 semanas. Las remisiones globales fueron 27%, 19% y 11% respectivamente. La diferencia entre el primer y el tercer régimen fueron significativas (p=0.03) en relación a las respuestas, pero no en la supervivencia. La sustitución de la adriamicina por la actinomicina-D disminuyó muy significativamente la actividad de la combinación. Además, la reducción de la dosis de adriamicina para combinarla con ciclofosfamida y vincristina, comprometió la eficacia de la misma (55).

El GOG efectuó un estudio en leiomiomas uterinos, en el que comparó 60 mg/m² de adriamicina cada 3 semanas, con adriamicina a las mismas dosis y ciclofosfamida, 500 mg/m², cada 3 semanas. De nuevo, no hubo diferencias en la tasa de respuestas (19%)(56). El SWOG examinó el régimen ADIC, una vez más, frente a ADIC más ciclofosfamida o actinomicina-D, en un amplio estudio con 276 pacientes. Las tasas de respuestas fueron 33%, 34%, y 24%. La duración de las respuestas y la toxicidad fue similar en los tres brazos (23).

El SWOG ha asistido, en sus estudios, a un descenso a lo largo del tiempo, en la tasa de remisiones con el régimen ADIC desde un inicial 41% hasta un 17%, sin que aparentemente hayan sido modificados dosis o esquemas de administración. Una posible explicación para este cambio podría ser la valoración más estricta de las respuestas relacionado con las mejoras en las técnicas de imagen (57).

Quimioterapia CYVADIC

Aunque los resultados de los estudios de los diferentes grupos cooperativos como la EORTC, ECOG, GOG (Gynecologic Oncology Group) y el SWOG no apoya-

ban la inclusión de la ciclofosfamida en quimioterapia combinada, este fármaco junto con vincristina fueron incorporados al régimen ADIC, constituyendo el régimen CYVADIC, originalmente desarrollado en el Hospital M.D Anderson, y después adoptado por otros grupos, y que ha sido considerado tratamiento estándar durante años. CYVADIC incluye ciclofosfamida 500 mg/m² día 1 iv, vincristina 1,5 mg/m² día 1, adriamicina 50 mg/m² día 1, y DTIC 250 mg/m² días 1-5 (58). Inicialmente, se obtuvo un 17% de remisiones completas y un 34% de respuestas parciales, con medianas de duración de respuestas de 9,5 meses para las remisiones completas, y de 7 meses para las parciales. Las tasas de respuesta fueron superiores en los enfermos por debajo de los 50 años que en aquellos por encima de los 50. En una comunicación posterior de este estudio, se enfatizó la importancia de obtener una remisión completa, ya que el 21% de las mismas se mantenían en el tiempo, libres de enfermedad, más de 5 años (25). También se observó una pequeña fracción de enfermos en remisión completa mantenida en un estudio inglés, así como en el Instituto del Cáncer Dana Farber, con una combinación moderadamente intensiva de adriamicina, ciclofosfamida y dacarbacina (59, 60). En un estudio aleatorizado, realizado entre 1973 y 1978, en el que se usaron dosis estándar e intensivas del régimen CYVADIC (600-800 mg/m² de ciclofosfamida, 60-80 mg/m² de adriamicina, DTIC, 300-400 mg/m²/día, días 1-5 de DTIC y 1,5 mg de vincristina, día 1 y 5) con medidas de aislamiento, en una época en la que no se disponía de factores de crecimiento hematopoyéticos ni de la antibioterapia profiláctica actual, se observó, sobre 51 pacientes, una mayor tasa de respuestas, en particular completas, con las dosis más elevadas (71% y 33% respectivamente, versus 67% y 15%), sin observarse diferencias en la supervivencia (61). Conviene matizar, sin embargo, que en este estudio se incluyeron una fracción de enfermos con sarcomas de Ewing, osteosarcomas y neuroblastomas.

Otros estudios han confirmado la actividad de CYVADIC (30-50%), pero su eficacia ha sido continuamente redefinida en torno a unas tasas de respuesta del 30-35%, sin confirmarse las elevadas cifras originales (5, 25).

3) Combinaciones de adriamicina e ifosfamida.

Una vez que se confirmó la actividad de la ifosfamida en sarcomas refractarios o en recaída, y dada la relativa escasa mielosupresión, se inició su estudio en combinación con adriamicina. Las tasas de respuesta parecen estar en torno al 50% en aquellos ensayos que emplean mayores intensidades de dosis de ambos fármacos, mientras que las remisiones tienden a ser inferiores, alrededor de un 25-35%, en los estudios que utilizan intensidades de dosis más bajas.

El grupo del Royal Marsden trató 50 enfermos con adriamicina 40-60 mg/día iv, día 1, e ifosfamida, 5-8 g/m² en infusión continua de 24 horas día 1, con mesna, cada 3 semanas. Obtuvieron 11% respuestas completas y 19% de remisiones parciales (62). Otros grupos han confirmado estos resultados, como la EORTC (9% de remisiones

completas y 26% de remisiones parciales), con dosis de adriamicina de 50 mg/m² y de ifosfamida de 5 g/m² en infusión continua de 24 h, cada 21 días (25). Loehrer y colaboradores han obtenido resultados similares en 42 pacientes sin tratamiento previo, con adriamicina, a dosis de 60-70 mg/m², e ifosfamida 5-6,5 g/m², en infusión continua de 24 horas, con mesna, 7,5 g/m² en 36 horas (36% remisiones globales y 4% completas). La toxicidad neurológica fue del 17%, con un caso con convulsiones, coma y exitus (63). La epirubicina se ha combinado también con ifosfamida, en base a su relativa menor toxicidad medular y cardíaca. En un estudio cooperativo italiano se administraron epirubicina, 75 mg/m² iv día 1, e ifosfamida, 1,8 g/m² días 1-5, cada 3 ó 4 semanas. La tasa de respuestas global sobre 64 enfermos evaluables, fue del 28% (9% completas y 19% parciales). La mediana de duración de la respuesta fue de 10 meses (5-34+) para las completas, y de 9 (4-42+) para las parciales. No se observaron remisiones en leiomiomas del tracto gastrointestinal. La toxicidad fue mínima (64).

Estudios randomizados

El valor de la adición de ifosfamida a la adriamicina o sus combinaciones, ha sido analizado en varios estudios randomizados. Investigadores del ECOG, compararon, en 279 enfermos, adriamicina en monoterapia (80 mg/m²), versus ifosfamida, 3750 mg/m²/día, días 1 y 2 (7,5 g/m²) y adriamicina, 30 mg/m² días 1 y 2 (60 mg/m²), versus mitomicina-C, 8 mg/m², adriamicina 40 mg/m² y cisplatino, 60 mg/m². La base racional de este último brazo del estudio fue un ensayo fase II previo de la Clínica Mayo, en el que se obtuvo un 47% de remisiones. El régimen con adriamicina e ifosfamida fue más mielotóxico, pero también fue más activo que la adriamicina como agente único (34% versus 20%, P=0.03). Las remisiones completas fueron 2% y 3% respectivamente; Aunque hubo una tendencia a una mejor supervivencia con adriamicina e ifosfamida, no se alcanzó la significación estadística (16). En este estudio, los sarcomas sinoviales se mostraron especialmente sensibles al tratamiento con ifosfamida y adriamicina, en particular en enfermos por debajo de los 40 años de edad.

La EORTC ha llevado a cabo un extenso estudio, entre 1985 y 1990, con 647 enfermos, en el que se compararon adriamicina, 75 mg/m², con adriamicina, 50 mg/m² e ifosfamida, 5 g/m², en infusión de 24 horas, y CYVADIC. Las tasas de remisiones globales fueron 23,3%, 28,4% y 28,1%, respectivamente, sin diferencia significativa. Aunque hubo una tendencia a favor de los regímenes de poliquimioterapia, no se detectaron diferencias en respuestas, duración de la remisión o supervivencia. Hubo más cardiotoxicidad y mielosupresión para la combinación de ifosfamida y adriamicina (65). Es conveniente observar que las dosis de adriamicina e ifosfamida son inferiores a las que hoy día se utilizan. En este sentido, la EORTC, en un estudio posterior, con adriamicina (75 mg/m²) e ifosfamida (5 g/m²) con soporte hematológico (GM-CSF), comunicó un índice de respuestas del 45%, con un 10% de remisiones completas (74).

4) Adriamicina, ifosfamida y dacarbacina (MAID).

Dado que la adriamicina, la dacarbacina y la ifosfamida son los agentes más activos, se han combinado en diferentes estudios. El Instituto Dana Farber y el Centro Médico de la Universidad de Maryland realizaron un estudio pionero con adriamicina 20 mg/m²/día, días 1, 2 y 3 (60 mg/m²), DTIC 300 mg/día, días 1, 2 y 3 (900 mg/m²) e ifosfamida, 2.500 mg/m²/día (7500 mg/m²), y mesna 2.500 mg/m² y día, días 1-4, en infusión continua, cada 3 semanas (régimen MAID). La toxicidad más marcada fue la neutropenia. La hematuria macroscópica, la toxicidad neurológica la acidosis tubular renal y la mucositis importantes se observaron en menos del 5% de los casos. La tasa de respuesta fue del 47% (10% completas). La actividad fue mayor en las lesiones irresecables, con 64% de remisiones globales (27% completas) que en la enfermedad metastásica (66). Aparentemente, la combinación de epirubicina, ifosfamida y dacarbacina posee una actividad similar (67).

Estudios randomizados

El intergrupo (SWOG, CALG) llevó a cabo un estudio comparativo de adriamicina y DTIC, con o sin ifosfamida. Las dosis fueron adriamicina, 60 mg/m² y DTIC, 1000 mg/m², y se administraron en infusión de 4 días. Ifosfamida, 7,5 g/m² y mesna, 10 g/m², se administraron en infusión de 3 y 4 días respectivamente. El brazo de ifosfamida tuvo una mayor toxicidad hematológica, con retrasos y menores dosis administradas de adriamicina, significativos respecto a la rama adriamicina y DTIC, así como mayores complicaciones infecciosas, y reducciones de dosis de ifosfamida. Sobre 340 enfermos evaluables, las tasas de respuesta sin ifosfamida fueron del 17%, con un 2% de remisiones completas, y para la rama con ifosfamida fue del 32%, con un 4% completas. A pesar de las reducciones de dosis, los retrasos, y la mayor toxicidad, la rama con ifosfamida demostró mayor actividad, con una diferencia significativa en el índice de respuestas (30 vs 17%, p<0.002), si bien este índice de respuestas es inferior al comunicado en los ensayos realizados en una única institución no aleatorizados (68). La mejora en la tasa de remisiones se asoció con un discreto incremento significativo en la mediana de tiempo para la progresión (3,9 meses versus 6,1 meses para los tratados con ifosfamida). Es importante tener en cuenta que este estudio se realizó entre 1987 y 1989, con antelación a la disponibilidad de los factores de crecimiento hematopoyético y otras citocinas.

VIAS DE PROGRESO EN EL TRATAMIENTO MEDICO DE LOS SARCOMAS DE PARTES BLANDAS AVANZADOS

1. USO DE FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYETICO E INTENSIDAD DE DOSIS

En estas enfermedades se ha podido demostrar una relación dosis-respuesta, lo que justifica el uso de factores de crecimiento con objeto de administrar los fárma-

cos a las máximas dosis y alcanzar la máxima actividad antitumoral. La cardiotoxicidad y la mucositis impiden la escalada de dosis de adriamicina, aunque aún así, el uso de G-CSF o GM-CSF permite intensificar su dosis. La adriamicina se ha utilizado a 90 mg/m² y a 110 mg/m², con GM-CSF subcutáneo o en infusión continua. Los índices de respuesta han sido 33% y 31% respectivamente. A 110 mg/m², la trombocitopenia fue un factor limitante de dosis, aunque no se requirieron transfusiones de plaquetas (69).

La ifosfamida se ha utilizado a altas dosis con factores de crecimiento hematopoyéticos. Estos estudios ponen de manifiesto que los factores disminuyen la toxicidad hematológica, y que las altas dosis suponen una mejoría sobre los tratamientos estándar de ifosfamida. En un estudio, se han utilizado dosis de 10-12 g/m², en infusión continua de 4 días, administrada cada 2 semanas, con G-CSF, 5 microgramos por kilogramo, días 5 a 12 de cada ciclo. La trombocitopenia, a dosis de 12 g/m², fue limitante de dosis. De siete enfermos con lesiones medibles, en dos se pudo documentar una remisión parcial. Este régimen fue excesivamente tóxico para usarlo de forma prolongada. Sólo 4 de los 9 enfermos recibieron al menos tres ciclos cada 2 semanas, sin retrasos, hospitalización por toxicidad o progresión. La duración e intensidad de la mielosupresión se incrementó en cada ciclo (70). Rosen y colaboradores utilizaron altas dosis de ifosfamida para el tratamiento de 13 enfermos (la mayoría tratados previamente con adriamicina o adriamicina y cisplatino) con sarcoma sinovial. La ifosfamida se administró a dosis de 14-18 g/m², 2 g/m² en 4 horas, seguido de 2 g/m² en infusión de 24 horas, repetido 6 a 8 días; Además, se administró mesna a dosis equimolares con ifosfamida, suplementos de bicarbonato y G-CSF subcutáneo. La toxicidad hematológica fue substancial, pero reversible y tratable. La toxicidad renal y neurológica fue escasa. Todos los enfermos respondieron (9 parciales y 4 completas). Tres enfermos, que fueron sometidos a resección quirúrgica de su enfermedad residual tras el tratamiento quimioterápico, sobrevivieron a largo plazo sin evidencia de enfermedad (14+, 21+, 42+) en el momento de la publicación (71). En el Hospital MD Anderson, Patel y colaboradores han tratado 37 enfermos, que habían recibido previamente antraciclinas o sus combinaciones, con ifosfamida, 14 g/m², en infusión continua de 74 horas, y G-CSF, cada 3 semanas. El índice de remisiones fue del 19%. Este mismo grupo realizó un estudio piloto en 15 enfermos tratados con antraciclinas (3 con sarcomas óseos y 12 de partes blandas) con ifosfamida, 2 g/m² en 2 horas, cada 12 horas, siete administraciones (14 g/m²). La tasa de respuestas fue del 57% (45% en los sarcomas no óseos)(72). Aunque los efectos secundarios fueron muy similares en ambos tratamientos, la eficacia de la administración en bolus de dos a tres horas, en opinión de los autores, es superior a la administración en infusión continua. Esta observación es similar a la realizada por el grupo del Dana Farber (40). En un estudio italiano, se han obtenido buenos resultados (39% de remisiones), en enfermos tratados con antraciclinas y/o ifosfamida a dosis convencionales, con ifos-

famida, 14 g/m² en infusión continua de 96 horas, y G-CSF. Todos, excepto un enfermo, de los respondedores, habían recibido epirubicina e ifosfamida (73). En enfermos sin tratamiento previo, el grupo español (GEIS) ha obtenido un 38% de respuestas con un esquema similar, 14 g/m² en infusión continua de 6 días, y GM-CSF, repetido cada 4 semanas. Además, un 38% de enfermos mostraron enfermedad estable (mediana de 6 meses), y en un 13% se documentó una remisión completa histológica, dato que refleja el potencial de este tratamiento para facilitar el rescate quirúrgico (18). Se observó una escasa repercusión renal, probablemente por la prevención de la acidosis renal mediante la administración de bicarbonato sódico y el esquema de administración de ifosfamida, tal como se ha sugerido en otros estudios (42,71-73).

Combinaciones de quimioterapia y factores hematopoyéticos

Sin factores de crecimiento, las dosis de adriamicina que pueden administrarse en combinación con 5 g/m² de ifosfamida son de 60 mg/m². Se han investigado combinaciones de adriamicina e ifosfamida con G-CSF y GM-CSF. La administración de adriamicina, a 75 mg/m² en combinación con ifosfamida, 5 g/m² y GM-CSF, ha sido estudiado por la EORTC. Se observaron respuestas en el 45% de los pacientes, con un 10% de remisiones completas, una mediana de duración de la respuesta de 9 meses, y una supervivencia mediana de 15 meses, resultados superiores a las comunicadas en estudios previos por este grupo cooperativo (74). En este estudio, se administraron las intensidades de dosis previstas a la mayoría de los enfermos. De 293 ciclos, sólo 15 se complicaron con episodios de neutropenia febril que requirieron hospitalización. Otros grupos han confirmado que pueden combinarse dosis plenas de antraciclinas e ifosfamida, con factores (75, 76). Reichardt y colaboradores han administrado a 46 pacientes hasta 6 tratamientos de ifosfamida, 2,5 g/m²/día en infusión continua de 5 días, y epirubicina, 45 mg/m² /día, días 2 y 3, en infusión continua, cada 3 semanas, con G-CSF (días 6 a 15). Se observaron 23% de respuestas completas, 33% de respuestas parciales, y un 25% estables. Siete enfermos quedaron libres de enfermedad mediante resección quirúrgica, con lo que los enfermos en remisión completa/sin evidencia de enfermedad (NED) fueron el 40%. Estos pacientes tuvieron una media de supervivencia de 34 meses (mediana no alcanzada) en comparación con los 19 en respuesta parcial, enfermedad estable y progresión (76). En un estudio fase I suizo se han alcanzado dosis de ifosfamida de 12 g/m², en infusión de 5 días, y de adriamicina, 60 mg/m², repartidos en dos días, e ifosfamida 10 g/m², y adriamicina, 90 mg/m², repetidos cada 21 días, con G-CSF. Excepto la mielosupresión, el resto de las toxicidades han sido escasas. En los enfermos con sarcomas de partes blandas y ginecológicos, las tasas de respuestas fueron del 40% y 63% respectivamente, la mayoría parciales (77). Un grupo alemán ha combinado ifosfamida, 2,5 g/m²/día, en infusión

continua de 5 días, y epirubicina, 90 mg/m² en infusión continua de 48 horas, días 2 y 3, y G-CSF, días 6 a 15, sin toxicidad relevante, excepto la medular. Se alcanzaron un 17% de respuestas completas, 38% parciales y 35% de estabilizaciones (78). Patel y colaboradores, han combinado dosis de adriamicina, 75 mg/m², en infusión continua de 72 horas, e ifosfamida, 2 g/m²/día, administrada en 2 horas, 5 días (10 g/m²). Con este esquema, se observaron 19% de respuestas patológicas, y un 69% de respuestas parciales. G-CSF se administró según las directrices de ASCO. Este grupo está realizando un estudio en enfermos seleccionados (edad menor de 65 años, menos del 20% de médula ósea radiada, buen estado general y ausencia de quimioterapia previa) con adriamicina, 90 mg/m², e ifosfamida, 10 g/m² en 4 días, con G-CSF profiláctico (79). La experiencia de un grupo de Aviano es similar, observándose una toxicidad tolerable con epirubicina 120 mg/m² administrada en dos días e ifosfamida, 10,5 g/m², en infusión continua de 72 horas (80).

La EORTC ha comparado adriamicina, 75 mg/m² e ifosfamida, 5 g/m², y GM-CSF, con adriamicina, 50 mg/m² e ifosfamida, 5 g/m², sin factor. A pesar de la intensificación de adriamicina, no se detectaron diferencias significativas en respuestas (21% versus 20%), ni en supervivencia libre de progresión, ni en supervivencia global. No obstante, con factores, es posible administrar mayores dosis que las utilizadas en este estudio (81).

El régimen MAID con soporte de G-CSF ha sido estudiado por investigadores franceses. El uso de G-CSF permite incrementar las dosis de MAID en un 25%. Resultados preliminares de un estudio aleatorizado que compara MAID convencional (adriamicina, 60 mg/m², ifosfamida, 7,5 g/m², dacarbacina 900 mg/m², cada tres semanas) frente a MAID a mayores dosis con soporte de G-CSF (adriamicina, 75 mg/m², ifosfamida, 9 g/m² y dacarbacina, 1200 mg/m²) no evidencian un beneficio neto a favor del régimen más intensivo (82).

Aunque se ha observado una optimización en la intensidad de dosis en estos estudios, con elevadas tasas de respuesta en la mayoría de ellos, está aún por determinar las ventajas en los resultados, y en los diferentes grupos de pacientes, lo que requerirá la ejecución de estudios randomizados.

2. QUIMIOTERAPIA A ALTAS DOSIS CON SOPORTE DE MEDULA OSEA O STEM CELLS.

Los resultados de las series publicadas de tratamiento a altas dosis son difíciles de interpretar debido a la heterogeneidad histológica, de estadios y de factores pronóstico, además de la diversidad de tratamientos intensivos utilizados. Las series son pequeñas y los seguimientos cortos. Un problema añadido en la interpretación es que con frecuencia los enfermos son sometidos a altas dosis sin evidencia de enfermedad residual. Aún se dispone de una escasa experiencia en fase I y II, y no existen datos disponibles de fase III.

En Nebraska, entre 1983 y 1993, se trataron 13 enfermos con sarcomas de partes blandas metastásicos, entre

18 y 54 años, con diferentes regímenes de altas dosis : DTIC y ciclofosfamida +/- irradiación corporal total y/o adriamicina (7 enfermos), melfalán (1 paciente), ciclofosfamida, cisplatino y etopósido (4 pacientes) y carboplatino, ifosfamida y etopósido (1 paciente). Se observaron 3 respuestas completas y 4 parciales, con un único enfermo superviviente a largo plazo (3 años), que falleció por un segundo tumor (83). Dumontet y colaboradores, en Lyon, trataron 22 enfermos con sarcomas de partes blandas localmente avanzados o metastásicos (11 rhabdomiosarcomas), de 3 a 45 años de edad (8 eran menores de 16 años), ya tratados previamente, con melfalán +/- vincristina, con o sin radioterapia corporal total ; Melfalán y carboplatino ; Etopósido, ifosfamida y cisplatino (VIC), y busulfán con ciclofosfamida. Doce enfermos se intensificaron en respuesta completa (RC) (1^a, 2^a ó 3^a RC), 7 en respuesta parcial (RP) (1^a a 4^a RP), y tres con enfermedad estable o progresión. La tasa de respuestas en los enfermos en remisión parcial, enfermedad estable y progresión, con altas dosis, fue del 66%. La mayoría de los enfermos supervivientes a largo plazo fueron intensificados en remisión completa. Los enfermos con enfermedad refractaria progresaron después de las altas dosis. La supervivencia actuarial a 2 y 5 años fue de 40% y 32% (75). Este grupo ha tratado posteriormente 30 pacientes con sarcoma avanzado (pretratados con adriamicina e ifosfamida) con VIC (ifosfamida, 12 g/m², etopósido, 800 mg/m², cisplatino, 100 mg/m²) como consolidación. La tasa de respuestas en enfermos en RP, enfermedad estable o progresión, en el momento de la intensificación, fue del 31%. Con una mediana de seguimiento de 49 meses, la supervivencia mediana es de 26 meses y la supervivencia libre de progresión, de 14 meses desde el momento de la progresión. La supervivencia global a 3 y 5 años fue del 41% y 21% (85).

En un estudio fase I con ifosfamida, 16 g/m², carboplatino 1,8 g/m² y etopósido 1,2 g/m² (ICE), en infusión continua de 96 horas, con reinfusión de médula ósea con o sin progenitores de sangre periférica, se incluyeron 20 enfermos con sarcomas (11 de ellos en primera RC o RP en el momento de la intensificación), todos recidivaron (86).

Tepler y colaboradores han demostrado que la adición de "stem-cells", movilizadas con ciclofosfamida y GM-CSF, sobre los factores de crecimiento, reducía significativamente la toxicidad medular asociada a la administración repetida de carboplatino, 600 mg/m² y ciclofosfamida 600 mg/m². Con la reinfusión de progenitores, además de GM-CSF, los enfermos toleraron cuatro tratamientos, en régimen ambulatorio, sin mielotoxicidad acumulativa (87). En este sentido, grupos alemanes han realizado estudios fase I/II con dosis progresivamente mayores de ifosfamida (8-16 g/m², en infusión de 4 días) combinada con dosis plenas de adriamicina (75 mg/m²), en ciclos repetidos, con soporte de G-CSF, del día 6 en adelante, y reinfusión de "stem-cells" (1 por 10 elevado a 6/kg de CD34+). Se alcanzó una media de 4 ciclos por paciente, a intervalos de 24 días. El 50% de los enfermos respondieron, con un 22% de RC. El 17% de los enfermos evidenciaron

enfermedad estable. La mayoría de las remisiones se observaron en enfermos con metastásis pulmonares o ganglionares. Sólo un enfermo con metastásis hepáticas alcanzó una RP. La mediana de supervivencia fue de 13 meses (3-19+) y la supervivencia libre de progresión, de 8 meses (2-19+), no superiores a las alcanzadas con quimioterapia convencional. La dosis para fase II recomendada fue de 14 g/m². La nefrotoxicidad fue limitante de dosis (88). Reichardt y colaboradores están realizando un fase I/II con epirubicina e ifosfamida y soporte con "stem-cells". En el nivel actual, han alcanzado dosis de 17,5 g/m² de ifosfamida y 120 mg/m² de epirubicina. De 11 enfermos, 7 han respondido (76).

Estos datos sugieren que las altas dosis con "stem-cells" brindan una alta tasa de respuestas, pero aún no se ha determinado si esta mayor actividad se traduce en algún beneficio clínico. Es posible que en enfermos seleccionados, el uso de altas dosis de quimioterapia secuencial en enfermos con metastásis potencialmente resecables, y en enfermos con sarcomas inoperables, como quimioterapia neoadyuvante, la consecución de una remisión clínica podría ser beneficiosa a través de una cirugía de resección posterior. Parece razonable proseguir la investigación con altas dosis en la neoadyuvancia y en el enfermo oligometastásico. También serían candidatos a estudios con altas dosis enfermos metastásicos en remisión completa. Sin embargo, la información actual indica que no hay beneficio en enfermos en progresión y enfermedad estable.

3. NUEVAS COMBINACIONES DE QUIMIOTERAPIA

Ifosfamida-mesna y etopósido

Desde los años 80, debido al sinergismo entre los agentes alquilantes y etopósido, se ha investigado la combinación de ambos fármacos. Recientemente, se han comunicado buenos resultados con la combinación de ifosfamida y etopósido administrados en infusión continua. Investigadores nórdicos han utilizado ifosfamida, 1,5 g/m²/día, días 1-3 y etopósido, 600 mg/m² en infusión continua de 72 horas, y G-CSF (VIG). La tasa de remisión global fue del 42% (11% completas). El 22% de los enfermos presentaban metastásis hepáticas. La toxicidad extrahematológica fue muy baja. Este estu-

dio, dado el nivel de dosis de ifosfamida (4,5 g/m²), sugiere que la dosis y el esquema de administración de etopósido contribuye al efecto antitumoral (89). Ensayos previos no controlados con ifosfamida-mesna y etopósido (administrado a dosis de 60-120 mg/m²/día en bolus, repetido en 3 ó 4 días, o por vía oral) han ofrecido resultados variables (90-94) (tabla II).

Combinaciones de cisplatino

En un trabajo serbio se ha comunicado un índice de remisiones del 57% (20% completas) con epirubicina, 180 mg/m², y cisplatino, 120 mg/m². Estos investigadores han realizado un estudio randomizado en 106 enfermos con epirubicina en monoterapia, 60 mg/m²/día, días 1, 2 y 3 versus epirubicina, 60 mg/m², días 1, 2 y 3 y cisplatino, 30 mg/m²/día, días 2,3,4 y 5. El índice de remisiones fue del 29% (intervalo de confianza, IC, 16-42%) frente a 54% (IC 41-67%) para la combinación, con un 17% de remisiones completas. De 5 enfermos con enfermedad estable con epirubicina en monoterapia, 3 alcanzaron una remisión completa al ser cruzados al tratamiento combinado. La duración de la respuesta, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global fueron significativamente superiores a favor de la combinación. A partir de los 2 años de seguimiento, se observó un efecto "plateau", con un pequeño número de enfermos en remisión completa mantenida (95). Este estudio sugiere un sinergismo entre epirubicina y cisplatino.

La combinación de cisplatino con ifosfamida y adriamicina se ha utilizado en enfermos con sarcomas localmente avanzados y oligo- metastásicos, con el objeto de mejorar los resultados terapéuticos e incrementar la resecabilidad de las lesiones. En 30 enfermos con enfermedad avanzada, ifosfamida 2,5 g/m²/día, en infusión continua de 24 horas, tres días, cisplatino, 60 mg/m² en infusión de 6 horas, día 2 y adriamicina, 60 mg/m², día 1, cada 28 días, fue un régimen tóxico (12 episodios de fiebre neutropénica) pero efectivo: 51,7% respuestas globales, 17% completas (96).

4. NUEVOS FARMACOS

Se requieren nuevos fármacos con mayor actividad frente a estos tumores. De manera ideal, estos nuevos

TABLA II

ENSAYOS CLÍNICOS CON IFOSFAMIDA-MESNA Y ETOPÓSIDO EN SARCOMAS DE PARTES BLANDAS DEL ADULTO

Autor/año refer.	Nº pats.	Quimiot. Previa	Tasa de Resp. (%)	Dosis y esq. (E)	Dosis y esq.(E)
Wellens, 1981 (93)	14	Sí	53(15/38)	1,5 g/m ² 5d,iv, 6h	60 mg/m ² iv, 3 d
Edmonson, 1989 (90)	44	32, sí ; 12, no.	16 (2/14)	2,5 g/m ² , 3d,iv, 2h	100 mg/m ² iv,3d, 1h
Skubitz, 1993 (92)	16	Sí	39 (0/39)	1,5 g/m ² 6d, IC	50 mg/m ² 8d.p. os
Blair, 1994 (91)	19	Sí	10,5 (0/10,5)	2 g/m ² iv 1h	100 mg/m ² iv,4d, 1h
Saeter, 1997 (89)	92	No	42 (11/31)	1,5 g/m ² 3d,iv, 2h	600 mg/m ² 3 d, IC
Yalçin, 1998 (94)	26	Sí (*)	41 (29/12)	2 g/m ² 5d, IC	120 mg/m ² 3d,iv,2h.

IF : Ifosfamida. E: Etopósido. IC: Infusión continua. Días: d. Vía oral: p. os.(*).Incluye un pequeño número de enfermos con sarcoma de Ewing y osteosarcoma.

agentes deberían tener una relación dosis-respuesta y su toxicidad limitante de dosis debería ser la mielosupresión.

Navelbine.

A dosis de 30 mg/m² semanales, en ciclos de 8 semanas, en enfermos que han fracasado con regímenes de adriamicina, muy pretratados, se han observado 11% de remisiones, algunas de ellas de calidad (97).

Gemcitabina.

Administrada en infusión prolongada podría ser más eficaz que las administraciones de 30 minutos. En 11 enfermos muy tratados, la gemcitabina, 200 mg/m² en infusión de 6 horas, en días 1, 8, 15, cada 28 días, alcanzó dos remisiones parciales y tres estabilizaciones (98).
Taxanos

En un estudio de la EORTC, con taxotere (Docetaxel), en segunda línea, a dosis de 100 mg/m² en 1 hora, cada 3 semanas, se obtuvo un índice de remisiones del 17% (IC 6-36%)(99). Todas las respuestas se observaron después de administrar al menos 5 tratamientos. En primera línea, un pequeño estudio fase II apenas objetivó actividad: 1 respuesta en una enferma con leiomiomas uterino de 17 enfermos evaluables (5,6%, IC 0,15-28,7%)(100). En un estudio italiano, 26 enfermos previamente tratados, recibieron taxotere, a dosis de 100 mg/m² en infusión de 1 hora, cada 21 días. No se observó ninguna respuesta (101). En la Universidad de Columbia, en Nueva York, se ha combinado estramustina 280 mgs, 3 administraciones diarias durante 5 días, y taxotere, 70-90 mg/m², cada 3 semanas, en segunda línea. Este estudio se basó en experiencias previas en cáncer de próstata. No se han observado respuestas sobre 10 enfermos evaluables (102).

Taxol (Paclitaxel) ha sido estudiado en monoterapia y en combinación. En un estudio fase II, con 48 enfermos, taxol, 250 mg/m² en infusión de 24 horas, se observaron 6 respuestas (IC 4,7-25,3%) (103). En otro ensayo, taxol, a dosis de 250 mg/m² en infusión de 3 horas, en 28 enfermos (17 no tratados previamente), y G-CSF, sólo se observó actividad (regresión completa de las lesiones cutáneas) en un enfermo con un angiosarcoma de calota; Es curioso que los autores habían observado en otro paciente con un angiosarcoma, no incluido en el presente estudio, una regresión completa de sus lesiones con taxol (104). Otro estudio, en el que se incluyeron también enfermos con sarcomas óseos, fue negativo (105). En cáncer de mama, en enfermas que no responden a infusiones cortas de taxol, pueden responder a infusiones prolongadas. Skubitz ha tratado 31 enfermos (15 evaluables con sarcomas refractarios), en un estudio fase I, con taxol en infusión continua de 7 días, a dosis de 120-175 mg/m², cada 28 días. Sólo se observó una respuesta parcial de 12 meses de duración en un enfermo con angiosarcoma (106). Alguno de

estos estudios contienen una proporción elevada de leiomiomas, lo que podría explicar en parte la baja actividad observada con taxol.

Taxol (120-175 mg/m²) se ha combinado con el régimen ICE (ifosfamida, carboplatino o cisplatino y etopósido) con soporte hematológico (G-CSF), en un estudio de escalada de dosis. En un número pequeño de enfermos con sarcomas de partes blandas, el 67% alcanzó una remisión (107).

En un estudio fase II con adriamicina 50-60 mg/m² y taxol, 150 mg/m² en infusión de 24 horas, con G-CSF, cada 3 semanas, en enfermos no tratados, el índice de remisiones fue del 22%, aparentemente no superior a adriamicina en monoterapia (108).

Edatrexate

El metotrexate en monoterapia ofrece entre 0 y 37% de remisiones. Se desconoce su posible papel en el tratamiento de los sarcomas de partes blandas, tanto a dosis convencionales como altas. Su análogo, el edatrexate, está en estudio en la actualidad. Se administró en primera línea a 36 enfermos, a dosis de 80 mg/m²/semana, 5 semanas, con escalada de dosis de 10 mg/m² cada 2 semanas en ausencia de toxicidad. La tasa de respuestas fue del 14% (IC 3-26%). Todas las respuestas se observaron en enfermos con fibrohistiocitomas (109). Basados en este estudio, y en una prometedora información preclínica, el ECOG está realizando un estudio con edatrexate en enfermos no tratados. En un informe preliminar, se han observado respuestas en enfermos con fibrohistiocitomas y liposarcomas. En este estudio, los sarcomas sinoviales son excluidos (110).

Adriamicina liposomal

Se han desarrollado formulaciones liposomales de adriamicina con objeto de disminuir su toxicidad. El encapsulado del fármaco en capas lipídicas modifica las características farmacológicas y la toxicidad de la adriamicina. Datos recientes confirman la baja toxicidad de estos productos, en particular la cardíaca, y brindan indicios de actividad en enfermos previamente tratados y de mal pronóstico. Con adriamicina liposomal pegilada (los liposomas son cubiertos con una capa de polietilenglicol), la toxicidad limitante de dosis (60 mg/m²) es cutánea, relacionada con eritrodismestesia palmo-plantar (EPP). Se tolera bien a 50 mg/m² cada 4 semanas. En un estudio con adriamicina liposomal pegilada, a dosis de 55 mg/m² cada 4 semanas, se observaron en 28 enfermos evaluables, 9 enfermos estables, 2 respuestas menores, 1 respuesta parcial de 15+ meses de duración, y una respuesta mixta (111). Un informe preliminar con este fármaco indica ausencia de actividad en 13 enfermos evaluables no tratados previamente, a dosis de 50 mg/m² cada 4 semanas (112). El grupo español (GEIS) está realizando un estudio fase II con adriamicina liposomal pegilada, a dosis de 35 mg/m² cada 3 semanas, en sarcomas pretratados con quimioterapia. Un estudio fase I con adriamicina encapsulada en liposomas unila-

melares de fosfatidilcolina/colesterol en enfermos no tratados previamente con antraciclina y no más de un tratamiento quimioterápico, se observó que esta formulación de adriamicina liposomal puede administrarse cada dos semanas, a dosis de 105 mg/m², con G-CSF desde el día 5. La toxicidad no hematológica fue frecuente: Astenia, mucositis, náusea y vómitos y alopecia. Se observaron un 13% de respuestas (IC 2-34%) (113).

Topotecan

Topotecan ha conseguido una escasa actividad a las dosis y esquemas que se ha estudiado. En un estudio multicéntrico canadiense 32 enfermos sin quimioterapia previa fueron tratados con topotecan, a dosis de 1,5 mg/m²/día, vía intravenosa, cada 3 semanas. Se observaron 3 respuestas parciales, 2 de ellas, en leiomiomas (10,3%)(IC 2,2-27,4%). Sin embargo, el tratamiento fue acompañado de una toxicidad importante: Ocurrió neutropenia grado 4 en 25 enfermos, con una incidencia de fiebre neutropénica del 17% (114). El SWOG americano ha investigado la actividad de topotecan administrado de forma crónica, a la luz de los estudios preclínicos, que sugieren una mayor actividad para las administraciones mantenidas en el tiempo. A dosis de 0,5 mg/m²/día, en 21 días consecutivos, cada 28 días, no se observó ninguna respuesta en 20 enfermos evaluables sin tratamiento citotóxico previo (115).

INDICACION DE TRATAMIENTO, ORIENTACION TERAPEUTICA Y RESULTADOS.

A pesar de un tratamiento inicial correcto, cerca de un 40% de los enfermos presentarán metástasis en el seguimiento, en particular, en el pulmón. En las recurrencias pulmonares, habrá de considerarse siempre la posibilidad de reseca las metástasis. En diferentes estudios, se alcanza una supervivencia media libre de enfermedad a 5 años en torno al 20-30% de los casos (116). La posibilidad de reseca metástasis de otras localizaciones debe considerarse siempre en el contexto de cada paciente. En las recurrencias retroperitoneales

está justificado un intento de resección con márgenes quirúrgicos libres (117). No se conoce con exactitud si la quimioterapia convencional postoperatoria contribuye a la supervivencia de los enfermos con metástasis reseables, aunque los datos limitados disponibles sugieren un escaso beneficio.

En enfermos seleccionados, habitualmente jóvenes, con buen estado general, debe considerarse el uso de modalidades terapéuticas en investigación, como las altas dosis de quimioterapia con soporte hematológico, perfusión aislada de órganos o extremidades, tratamientos combinados de quimioterapia y modificadores de la respuesta biológica o hipertermia sistémica asociada con quimioterapia (5, 20, 118).

—Monoquimioterapia versus poli-quimioterapia

Aunque con poli-quimioterapia no se ha observado un neto beneficio en la supervivencia en los enfermos metastásicos, en enfermos en estadios más tempranos de la enfermedad (adyuvancia o neoadyuvancia) un incremento en la tasa de respuestas pudiera tener más impacto sobre la enfermedad. Las tasas de respuestas más elevadas con los regímenes más activos, confirmadas en los estudios randomizados, puede revestir particular importancia para el tratamiento preoperatorio de las lesiones de alto grado voluminosas, de dudosa reseabilidad, o en los enfermos jóvenes, o en buen estado general, oligometastásicos, en los que una respuesta al tratamiento podría facilitar una posterior resección quirúrgica. Además, el riesgo tóxico es menor que en enfermos mayores. Si bien, sólo una pequeña fracción de adultos metastásicos se han mantenido libres de progresión con adriamicina o sus combinaciones (se ha estimado en aproximadamente, en un 5%, es decir, un tercio de los pacientes que alcanzaron una remisión completa inducida con quimioterapia en las series antiguas) en un contexto de tratamiento multimodal, en estos enfermos una postura nihilista puede privarles de potenciales beneficios. Por otro lado, en enfermos en mal estado general, con enfermedad diseminada o de edad muy avanzada, con subtipos histológicos poco sensibles al tratamiento citostático, cuyo objetivo prioritario es la paliación, la adriamicina en monoterapia o una combinación de adriamicina con buena tolerancia sería lo más recomendable.

BIBLIOGRAFIA

1. Clasby R, Tilling K, Smith MA, et al. Variable management of soft tissue sarcoma: regional audit with implications for specialist care. *British Journal of Surgery*, 1997; 84:1692-1696.
2. Gustafson P, Dreinhofer 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; 64:47-50.
3. Bierman JS, Baker LH. The future of sarcoma treatment. *Seminars in Oncology*, 24,(5)1997; 592-597.
4. Noria S, Davis A, Kandel R, et al. Residual disease following unplanned excision of a soft-tissue sarcoma of an extremity. *J Bone Joint Surg (Am)* 78,1996; 656-663.
5. Brennon MF, Casper ES, Harrison LB. Soft tissue sarcomas and bone tumors. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Fifth edition, JB Lippincott Company, Philadelphia, 1997; pgs 1738-1788
6. McGinn CJ, Lawrence TS. Soft tissue sarcoma. En: Pérez CA, Brady LW (eds). *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Lippincott-Raven. Filadelfia, 1998. Págs. 2051-2072.
7. Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Steward W, et al. Selection of large and objective measurable target lesions in EORTC phase II trials: impact on recruitment and response rate. *Eur J Cancer* 1993; 14:1943-1947.
8. EORTC: A practical guide to EORTC Studies. EORTC, Bruselas, Bélgica, 1994; págs. 108-110.

9. Borden EC, Amato DA, Rosenbaum C, et al. Randomized comparison of three adriamycin regimens for metastatic soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*, 1987; 5(6):840-850.
10. Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, et al. Prognostic factors in advanced soft tissue sarcoma (STS) : an overview of 1742 patients treated with doxorubicin containing first line chemotherapy by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *Proc ASCO* 1994 ;13 :474 (abstract 1649).
11. Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Nielsen OS, et al. Prognostic factors for 1st line high dose chemotherapy outcome in advanced soft tissue sarcoma (STS) : an overview of 759 patients (pts) included in studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *Proc ASCO*, 1998;17:512a (abstract 1975).
12. DeMetri GD, Elias AD : Results of single agent and combination chemotherapy for advanced soft tissue sarcoma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1995; 9:765-785.
13. Sutton GP, Blesing JA, Rosenhshein N, et al. Phase II trial of ifosfamide and mesna in mixed mesodermal tumors of the uterus (a Gynecologic Oncology Group Study). *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:309-312.
14. Sutton GP, Blessing JA, Barret RJ, et al. Phase II trial of ifosfamide and mesna in leiomyosarcomas of the uterus : a Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Obstet Gynecol* 1992 ; 166:556-559.
15. Gershenson DM, Kavanagh JJ, Copeland LJ, et al. Cisplatin therapy for disseminated mixed mesodermal sarcoma of the uterus. *J Clin Oncol* 1987; 5:618-621.
16. Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH, 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: 1269-1275.
17. Zalupski M, Metch B, Balcerzak S, et al. Phase III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus versus infusion in patients with soft tissue sarcomas. Southwest Oncology Group study. *J Natl Cancer Inst* 1991 ; 83: 926-932. .
18. Buesa JM, López-Pousa, Martin J, et al. Phase II trial of first line high dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas of the adult : a study of the spanish group for research on sarcomas (GEIS). *Annals of Oncology* (en prensa).
19. Toma S, Palumbo R, Reggiardo G, et al. Prognostic factors for clinical response to chemotherapy (CT) and survival in locally advanced and/or metastatic soft tissue sarcomas (STS). *Proc ASCO*, 11, 1992; 417 (abstract 1466).
20. Keohan ML, Taub RN. Chemotherapy for advanced sarcoma : Therapeutic decisions and modalities. *Seminars in Oncology*, 24 (5), 1997; 572-579.
21. Bonnadonna G, Beretta G, Tanchini G, et al. Adriamycin (NSC-123127) studies at the Instituto Nazionale Tumori, Milan. *Cancer Chemother Rep* 1975; 6:231-245.
22. Legha S, Benjamin RS, Mackay B, et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med* 1982; 96:133-139.
23. Baker LH, Frank J, Fine G, et al. Combination chemotherapy using adriamycin, DTIC, cyclophosphamide and actinomycin-D for advanced soft tissue sarcomas: A randomized comparative trial - a phase III Southwest Oncology Group Study (7613). *J Clin Oncol* 1987; 5:851-861.
24. Samuels BL, Vogelzang NJ, Ruane M, et al. Continuous venous infusion of doxorubicin in advanced sarcomas. *Cancer Treat Rep* 1987; 71:971-972.
25. Verweij J, Pinedo HM. Systemic treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcomas. En : Pinedo HM, Verweij J, suit HD (eds). *Soft tissue sarcomas: New developments in the multidisciplinary approach to treatment*. Kluwer Academic Publishers, Boston, 1991; pgs 75-91.
26. Mouridsen HT, Bastholt R, Somers A, et al. Adriamycin versus epirubicin in advanced soft tissue sarcoma. A randomized phase II/phase III study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1987 ; 23:1173-1183.
27. Buesa JM, Fra J, Antón A, et al. Activity of doxorubicin after high dose ifosfamide in adult patients with advanced soft tissue sarcoma: a study of the Spanish Group for Research on Sarcoma (GEIS). *Annals of Oncology* (en prensa).
28. Chevallerier B, Montequet PH, Fachini T, et al. Phase II study of epirubicin in advanced soft tissue sarcoma. *Proc ASCO*, 8, 1989; 323 (abstract 1256).
29. Carpano S, Vici P, Lauro LD, et al. Treatment of advanced soft tissue sarcomas (STS) with high dose epirubicin (HD-EPI). *Proc ASCO*, 1994; 13:481 (Abstract 1680).
30. Jelic' S, Kovcin V, Vuletic' L, et al. Study of some cardiac toxicity parameters during high dose epirubicin treatment of advanced soft tissue sarcomas. *Onkol Arch* 1993 ; 1:19-22.
31. Dombrowsky P, Mouridsen H, Nielsen OS, et al. A phase III study comparing adriamycin vs. two schedules of high dose epirubicin in advanced soft tissue sarcoma. *Proc ASCO*, 14, 1995; 515 (Abstract 1688).
32. Bramwell VHC, Mouridsen HT, Mulder JH, et al. Carminomycin vs adriamycin in advanced soft tissue sarcomas : An EORTC randomized phase II study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19:1097-1104.
33. Perevodchikova NI, Lichinester MR, Gorbunova VA. Phase II clinical study of carminomycin : Its activity against soft tissue sarcomas. *Cancer Treat Rep* 1977; 61:1705-1707.
34. Raymond V, Magill CB, Wissel PS, et al. Phase II trial of deoxydoxorubicin in patients with soft tissue sarcoma. *Proc ASCO* 1986 ; 5:146.
35. Giaccone G, Donadio M, Calciati A. Phase II study of esorubicin in the treatment of patients with advanced sarcoma. *Oncology* 1989; 46 :285-287.
36. Antman KM, Montella D, Rosenbaum CH, et al. Phase II trial of ifosfamide with mesna in previously treated metastatic sarcoma. *Cancer Treat Rep* 1985; 68: 499-504.
37. Bramwell VHC, Mouridsen H, Santoro A, et al. Cyclophosphamide versus ifosfamide: Final report of a randomized phase II trial in adult soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:311-321, 1987.
38. Antman KH, Ryan L, Elias A, et al. Response to ifosfamide and mesna : 124 previously treated patients with metastatic or unresectable sarcoma. *J Clin Oncol* 1989; 7:126-131.
39. Van Oosterom AT, Krzemienlecki K, Nielsen OS, et al. Randomized phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma (STBSB) group comparing two different ifosfamide (IF) regimens in chemotherapy untreated advanced soft tissue sarcoma (STS) patients (pts). *Proc ASCO* 1997; 16, 496a (abstract 1787).
40. Elias AD, Eder JP, Shea T, et al. High dose ifosfamide with mesna uroprotección : A phase I study. *J Clin Oncol* 1990 ; 8:170-178.
41. Cerny T, Leyvraz S, Dazzi H, et al. Phase II trials of ifosfamide and mesna in advanced soft tissue sarcoma (STS) patients : a definitive dose-response relationship. *Proc ASCO* 11 ; 1992;416 (abstract 1462).
42. Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M, et al. High dose ifosfamide : circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1995; 13 :1600-1608.
43. Frustaci S, Comandone A, Bearz A, et al. Efficacy and tolerability of an ifosfamide continuous infusion (IFO-CI) soft tissue sarcoma (STS) patients (PTS). *Proc ASCO*, 1998 ; 17 :518a (abstract 1993).
44. Gottlieb JA, Benjamin RS, Baker LH, et al. Role of DTIC (NSC-45338) in the chemotherapy of sarcomas. *Cancer Treat Rep* 1976 ; 60:199-203.
45. Buesa JM, Mouridsen HT, van Oosterom AT, et al. High dose DTIC in advanced soft tissue sarcomas in the adult. A phase II study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Annals of Oncology* 1991; 2:307-309.
46. Borden EC, Amato DA, Edmonson JH, et al. Randomized comparison of doxorubicin and vindesine to doxorubicin for patients with metastatic soft tissue sarcomas. *Cancer* 1990 ; 862-867.
47. Goldstein D, Chevart B, Trump DI, et al. Phase II trial of carboplatin in soft tissue sarcoma. *Am J Clin Oncol* 1990 ; 13:420-423.
48. Dombrowsky P, Buesa J, Pinedo HM, et al. VP-16 in advanced soft tissue sarcoma : A phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23:579-580.
49. Greco FA, Johnson DH, Hainsworth JD. Chronic oral etoposide. *Cancer* 1991; 67:303-309.

50. Kampe CE, Lowenbrown S, Foster J, et al. Oral etoposide in treatment of advanced refractory sarcoma, *J Natl Cancer Inst* 1992; 84:1836-1837.
51. Licht JD, Mazanet R, Loehrer PJ, et al. Phase IV trial of daily oral etoposide in the treatment of advanced soft-tissue sarcoma. *Cancer chemother Pharmacol* 1994; 34(1):79-80.
52. Gottlieb JA, Baker LH, Quagliana JM, et al. Chemotherapy of sarcomas with a combination of adriamycin and dimethyl triazeno imidazole carboxamide. *Cancer*, 1972; 30: 1632-1638.
53. Omura GA, Major FJ, Blessing JA, et al. A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas. *Cancer* 1983 ; 52:626-632.
54. Zalupsky M, Metch B, Balcerzak S, et al. Phase III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus versus infusion in patients with soft tissue sarcomas : A Southwest Oncology Group study. *J Natl Ca Inst* 1991; 83:926-932.
55. Schoenfeld DA, Rosenbaum C, Horton J, et al. A comparison of adriamycin versus vincristine and adriamycin and cyclophosphamide versus vincristine, actinomycin-D and cyclophosphamide for advanced sarcomas. *Cancer* 1982; 50: 2757-2762.
56. Muss HB, Bundy B, Disaia PJ, et al. Treatment of recurrent or advanced uterine sarcoma : A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin and cyclophosphamide (a phase III trial of the Gynecologic Oncology Group). *Cancer* 1985 ;55 :1648-1653.
57. Verweij J. Etoposide for soft tissue sarcomas : Fact or fiction. *European Journal of cancer*, 1997; 33 (10):1527-1528.
58. Yap BS, Baker LH, Sinkovics JG, et al. Cyclophosphamide , vincristine, adriamycin and DTIC (CYVADIC) combination chemotherapy for the treatment of advanced sarcomas. *Cancer treat Rep* 1980 ; 64:93-98.
59. Subramanian S, Wiltshaw E : Chemotherapy of sarcoma-A comparison of three regimens. *Lancet* 1978;1 :683-686.
60. Blum R, Corson J. Successful treatment of metastatic sarcoma with cyclophosphamide, adriamycin, and DTIC (CAD). *Cancer* 1980; 46:1722-1726.
61. Bodey, GP, Rodriguez V, Murphy WK, et al. Protected environment-Prophylactic antibiotic program for malignant sarcomas : Randomized trial during remission induction chemotherapy. *Cancer* 1981 ; 47:2422-2429, 1981.
62. Wiltshaw E, Westburg G, Harmer C, et al. Ifosfamide plus mesna with and without adriamycin in soft tissue sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 18 (suppl 2): S10-12.
63. Loehrer PJ, Sledge GW, Nicaise C, et al. Ifosfamide plus doxorubicin in metastatic adult sarcomas : A Multi-Institutional phase II trial. *J Clin Oncol* 1989; 7:1655-1659
64. Frustaci S, Foladore S, Buonadonna A, et al. Epirubicin and ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *Annals of Oncology* 1993; 4: 669-672.
65. Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus Doxorubicin plus Ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas : A randomized study of the European Organization for Research and Treatment of cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1537-1545.
66. Elias A, Ryan I, Sulkes A, et al. Response to Mesna, Doxorubicin, Ifosfamide, and Dacarbazine in 108 patients with metastatic or unresectable sarcomas and no prior chemotherapy. *J Clin Oncol* 1989; 7:1208-1216.
67. Casali P, Pastorino U, Santoro, A. Epirubicin, ifosfamide, and Dacarbazine (EID) combined with surgery in advanced soft tissue sarcomas. *Proc ASCO* 1991 ; 10 :353 (abstract 1255).
68. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al. An intergroup Phase III Randomized Study of Doxorubicin and Dacarbazine in advanced Soft Tissue and Bone Sarcomas. *J Clin Oncol* 1993 ; 11:1276-1285.
69. Liem GS, Verweij J. The use of hematological growth factors to enable dose intensification in chemotherapy for soft tissue sarcomas. *Stem Cells* 1994; 12: 402-408
70. Christman KL, Casper ES, Schwartz GK. High intensity scheduling of ifosfamide in adult patients with soft tissue sarcoma. *Proc ASCO*, 1993; 12: 470 (abstract 1642).
71. Rosen G, Forcher Ch, Lowenbraun S, et al. Synovial sarcoma. Uniform response of metastases to high dose ifosfamide. *Cancer* 1994; 73:2506-2511.
72. Patel SR, Vadhan-Raj S, Papadopoulos N, et al. High dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: results of phase II and pilot studies. Dose-response and schedule dependence. *J Clin Oncol* 1997; 15:2378-2384.
73. Palumbo R, Palmeri S, Antimi M, et al. Phase II study of continuous infusion high dose ifosfamide in advanced and/or metastatic pretreated soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 1997 ; 8:1159-1162.
74. Steward WP, Verweij J, Somers R, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor allows safe escalation of dose-intensity of chemotherapy in metastatic adult soft tissue sarcomas : a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1993; 11:15-21.
75. Pas TD, Braud F, Zimatore M, et al. Doxorubicin (ADM) and continuous infusion high-dose ifosfamide (H.D.IFO) for soft tissue sarcoma (STS). *Proc ASCO*, 1997;16 :504a (abstract 1812).
76. Reichardt P, Tilgner J, Mapara MY, et al. Dose intensive chemotherapy with or without stem cells support for adult patients with advanced soft tissue sarcoma : final results of a phase II study and preliminary results of a phase I/II study. *Proc ASCO* 1997; 16, 497a (abstract 1791).
77. Leyvraz S, Bacchi M, Cerny T, et al. A phase I trial of intensification of ifosfamide and adriamycin with GM-CSF for the treatment of sarcomas. *Proc ASCO*, 1995 ; 14 :515 (abstract 1689).
78. Reichardt P, Lentzsch S, Hohenberger P, et al. Dose intensive treatment with ifosfamide, epirubicin and filgrastin for patients with metastatic or locally advanced soft tissue sarcoma (STS) : a phase II study. *Proc ASCO*, 1995; 14:518 (abstract 1698).
79. Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA, et al. Dose intensive chemotherapy in soft tissue sarcomas (STS). *Proc ASCO* 1996; 15:522, (abstract 1681).
80. Buonadonna A, Romanini A, Comandone A, et al. Increasing continuous infusion (CI) ifosfamide (IFO) and bolus epirubicin (EPI) in soft tissue sarcoma (STS) patients (PTS). *Proc ASCO* 1996; 15:522 (abstract 1683).
81. Tursz T, Verweij J, Judson D, et al. Is high dose chemotherapy of interest in advanced soft tissue sarcomas (ASTS) ? An EORTC randomized phase III trial. *Proc ASCO* 1996; 15:337 (abstract 973).
82. Bui NB, Demaille MC, Chevreau C, et al. qMAID vs MAID+25% with G-CSF in adults with advanced soft tissue sarcoma (STS). First results of a randomized study of the FNCLCC sarcoma group. *Proc ASCO* 1998; 17;517a (abstract 1991).
83. Kessinger A, Petersen K, Bishop M, et al. High dose therapy (HDT) with autologous hematopoietic stem cell rescue (HSCR) for patients with metastatic soft tissue sarcoma. *Proc ASCO* 1994;13,480 (abstract 1674).
84. Dumontet C, Biron P, Bouffet E, et al. High dose chemotherapy with ABMT in soft tissue sarcomas: a report of 22 cases. *Bone Marrow Transplantation* 1992; 10:405-408.
85. Blay JY, Bouhour D, Biron P. High dose chemotherapy (HDCT) with autologous hematopoietic stem cell support for advanced soft tissue sarcoma (ASTS) of adults. *Connective Tissue Oncology Society (CTOS) Annual Meeting*, Toronto, Canada, 1996; 8.
86. Elias AD, Ayash LJ, Wheeler C, et al. Phase I study of high dose ifosfamide, carboplatin and etoposide with autologous hematopoietic stem cell support. *Bone Marrow Transplantation* 1995; 15:373-379.
87. Tepler I, Cannistra SA, Frei III, E, et al. Use of peripheral blood progenitor cells abrogates the myelotoxicity of repetitive outpatients high dose carboplatin and cyclophosphamide chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993; 11:1583-1591.
88. Bokemeyer C, Franzke A, Hartman JT, et al. A phase I/II study of sequential, dose-escalated, high dose ifosfamide plus doxorubicin with peripheral blood stem cell support for the treatment of patients with advanced soft tissue sarcomas. *Cancer* 1997; 80:1221-1227.

89. Saeter G, Alvegard TA, Monge OR, et al. Ifosfamide and continuous infusion etoposide in advanced adult soft tissue sarcoma. A Scandinavian Sarcoma Group Phase II Study. *Eur J Cancer* 1997 ; 33:1551-1558.
90. Edmonson JH, Buckner JC, Long HJ, et al. Phase II study of ifosfamide-etoposide-mesna in adults with advanced nonosseous sarcomas. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:863-866.
91. Blair SC, Zalupski MM, Baker LH. Ifosfamide and etoposide in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. *Am J Clin Oncol (CCT)* 1994; 17:480-484.
92. Skubitz KM, Hamdan H, Thompson RC. Ambulatory continuous infusion ifosfamide with oral etoposide in advanced sarcomas. *Cancer* 1993 ;72:2963-2969.
93. Wellens W, Donhuijsen-Ant R, Habets L, et al. Therapy progredienter sarkoma mit etoposide und ifosfamide. *Aktuelle Onkologie* 1981; 4:159-164.
94. Yalçın S, Güllü I, Barista I, et al. Treatment of advanced refractory sarcomas with ifosfamide and etoposide combination chemotherapy. *Cancer Investigation* 1998 ; 16:297-302.
95. Jelic´ S, Kovcin V, Milanovic´ N, et al. Randomised study of high dose epirubicin versus high dose epirubicin-cisplatin chemotherapy for advanced soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 1997; 33:220-225.
96. Lévy E, Thirion P, Gajewsky M, et al. Phase II trial of ifosfamide, cisplatin and doxorubicin in advanced soft tissue sarcoma in adults. *Proc ASCO* 1998; 17: 511a, (abstract 1969).
97. Fidias, P, Demetri G, Harmon DC, et al. Navelbine shows activity in previously treated sarcoma patients : phase II results from MGH/Dana Farber/Partner´s cancercare study. *Proc ASCO*,1998 ; 17:513a (abstract 1977).
98. Späth-Schwalbe E, Koschuth A, Grunewald R, et al. Gemcitabine (gem) in pretreated patients with advanced soft tissue sarcomas (sts)-preliminary results from phase II trial. *Proc ASCO*, 1998; 17:513a (abstract 1976)
99. Van Hoesel Q.G.C.M, Verweij J, Catimel G, et al. Phase II study with Docetaxel (taxotere) in advanced soft tissue sarcomas of the adult. *Annals of Oncology* 1994; 5:539-542.
100. Edmonson JH, Ebbert LP, Nascimiento AG, et al. Phase II study of docetaxel in advanced soft tissue sarcomas. *Am J Clin Oncol (CCT)* 1996; 19:574-576.
101. Amodio A, Carpano S, Vici P, et al. Phase II trial of docetaxel in anthracycline-refractory patients with advanced soft tissue sarcomas. *Proc ASCO* 1998; 17:518a (abstract 1995).
102. Taub RN, Keohan ML, Fine RL, et al. Phase I/II study of combined estramustine/taxotere in advanced sarcomas. *Proc ASCO* 1998;17:524a (abstract 2014).
103. Balcerzak SP, Benedetti J, Weiss GR, et al. A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced soft tissue sarcomas. *Cancer* 1995 ;76:2248-2252.
104. Waltzman R, Schwartz GK, Shorter S, et al. Lack of efficacy of paclitaxel (taxol) in patients with advanced soft tissue sarcoma (STS). *Proc ASCO* 1996; 15:526 (abstract 1699).
105. Gian VG, Johnson TJ, Marsh RW, et al. A phase II trial of paclitaxel in the treatment of recurrent or metastatic soft tissue sarcomas or bone sarcomas. *J Exp Ther Oncol* 1996 ; 1 (3): 186-190.
106. Skubitz KM. A phase I study of ambulatory continuous infusion paclitaxel. *Anti-Cancer Drugs* 1997; 8:823-828.
107. Chang AY, Boros L, Garrow GC, et al. Ifosfamide, carboplatin, etoposide, and paclitaxel chemotherapy : a dose-escalation study. *Seminars in Oncology* 1996; 23 : (suppl 6), 74-77.
108. Sandler A, Fox S, Meyers T, et al. Paclitaxel (Taxol) plus doxorubicin plus filgrastim in advanced sarcoma : a phase II study. *Am J Clin Oncol* 1998; 21:241-245.
109. Casper ES, Christman KL, Schwartz GK, et al. Edatrexate in patients with soft tissue sarcoma. Activity in malignant fibrous histiocytoma. *Cancer* 1993; 72:766-770.
110. Wasserheit C, Blum RH, Ryan L, et al. Phase II trial of edatrexate in adult patients with metastatic soft tissue sarcomas, an ECOG phase II trial. *Proc ASCO* 1998 ; 17 :513a (abstract 1978).
111. Skubitz KM. Early results of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil) in refractory sarcoma. *Proc ASCO* 1998 ;17 :524a (abstract 2013).
112. Elson P, Chidiac T, Budd GT, et al. Phase II trial of doxil in advanced soft tissue sarcomas (STS). *Proc ASCO* 1998 ; 17:513a (abstract 1979).
113. Casper ES, Schwartz GK, Sugarman A, et al. Phase I trial of dose-intense liposome-encapsulated doxorubicin in patients with advanced sarcoma. *J Clin Oncol* 1997; 15 :2111-2117.
114. Bramwell VHC, Eisenhauer EA, Blackstein M, et al. Phase II study of topotecan (NSC 609 699) in patients with recurrent or metastatic soft tissue sarcoma. *Ann Oncol* 1995 ;6:847-849.
115. Rankin C, Budd GT, Hutchins L, et al. SWOG 9518 : phase II trial of continuous infusion topotecan in patients (pts) with advanced soft tissue sarcomas (STS). *Proc ASCO* 1998 ; 17:523a (abstract 2011).
116. Casson AG, Putnam JB, Natarajan G, et al. Five year survival after pulmonary metastasectomy for adult soft tissue sarcoma. *Cancer* 1992; 69: 662-668.
117. Peiper M, Zurakowski D, Achilles E, et al. Local recurrence and survival in patients with retroperitoneal soft tissue sarcoma. *C.T.O.S Meeting*. Toronto (Canada), October 10-13, 1996. Pg. 18.
118. Wiedemann GJ, Robins HI, Katschinski DM, et al. Systemic hyperthermia for sarcoma patients : rationale and clinical status. *Anticancer Research* 1997;17:2899-2902.