

Guía OncoSur de

# SARCOMAS

de partes blandas

Con el Aval Científico de

**SEOM**

Sociedad Española  
de Oncología Médica

Grupo  
**OncoSur**

*Pharma  
Mar*





Guía OncoSur de  
**SARCOMAS**  
de partes blandas

Grupo  
**OncoSur**

© Copyright 2017. Fundación OncoSur.  
© Copyright 2017. Arán Ediciones, S.L.



Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid  
e-mail: [libros@grupoaran.com](mailto:libros@grupoaran.com)  
<http://www.grupoaran.com>

Reservados todos los derechos.

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, por cualquier medio, electrónico o mecánico, ni por fotocopia, grabación u otro sistema de reproducción de información sin el permiso por escrito de los titulares del Copyright.

El contenido de este libro  
es responsabilidad exclusiva de los autores.  
La Editorial declina toda responsabilidad sobre el mismo.

ISBN: 978-84-17046-16-3

Impreso en España  
Printed in Spain

# PARTICIPANTES

## Coordinadores de la guía

**Dr. José Antonio López Martín**

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

**Dr. Ignacio Juez Martel**

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid*

## Autores

**Dr. Juan Luis Arranz Cozaar**

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid*

**Dra. Fanny Patricia Dhimes Tejeda**

*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid*

**Dr. Andrés Díaz Martín**

*Unidad de Tumores. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. Departamento de Cirugía. Universidad Complutense de Madrid. Madrid*

**Dra. M.<sup>a</sup> José Echarri González**

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid*

**Dra. Ana Belén Enguita Valls**

*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

**Dra. María del Mar Galera López**

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

**Dra. María Garrido Arévalo**

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid*

**Dra. Tatiana Hernández Guerrero**

*Clinical Research Fellow. Early Phase Clinical Trials Unit - Medical Oncology. Addenbrooke's Hospital. Cancer Research UK. University of Cambridge. Reino Unido*

**Dra. Susana Hernando Polo**

*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid*

**Dr. Carlos Holguera Blázquez**

*Servicio de Radiodiagnóstico. Unidad de Musculoesquelético. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

**Dra. Alicia Hurtado Nuño**

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid*

**Dra. Ramona Ionela Stanescu**

*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid*

**Dr. Ignacio Juez Martel**

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid*

**Dr. José Antonio López Martín**

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

**Dr. Javier Medina Martínez**

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Virgen de la Salud. Toledo*

**Dra. Clara Olier Gárate**

*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid*

**Dra. Irene Otero Blas**

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

**Dra. Isabel Prieto Muñoz**

*Servicio de Radioterapia. Fundación Jiménez Díaz, Oncohealth Institute - Universidad Autónoma de Madrid. Madrid*

**Presidente de OncoSur**

**Dr. Luis Paz-Ares Rodríguez**

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

**Coordinador científico de las guías OncoSur**

**Dr. Santiago Ponce Aix**

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

**Coordinadora técnica de las guías OncoSur**

**María Eugenia López Muñoz**

*Licenciada en Sociología y en Ciencias del Trabajo*

# ÍNDICE

Glosario de abreviaturas, siglas y acrónimos

Prólogo. El problema del sarcoma requiere una sospecha por parte de los equipos de Atención Primaria y rápida respuesta por equipos expertos multidisciplinares

## 1. Epidemiología y generalidades clínico-diagnósticas de los sarcomas de partes blandas

1. Epidemiología de los sarcomas
2. Factores de riesgo
  - 2.1. Factores hereditarios
3. Particularidades clínico-diagnósticas
  - 3.1. Clínica
  - 3.2. Diagnóstico radiológico-resonancia magnética
  - 3.3. Diagnóstico histológico
  - 3.4. Diagnóstico molecular
4. Conclusión

## 2. Técnicas de imagen en el diagnóstico de los sarcomas de partes blandas

1. La radiología en el manejo de los sarcomas de partes blandas
  - 1.1. ¿Cuándo sospechar un sarcoma de partes blandas?
  - 1.2. ¿Qué hacer ante la sospecha de un sarcoma de partes blandas?
    - 1.2.1. Ecografía
    - 1.2.2. Placa simple y tomografía axial computarizada
    - 1.2.3. Resonancia magnética
    - 1.2.4. Biopsia percutánea con aguja gruesa
  - 1.3. Ya sabemos que el paciente tiene un sarcoma de partes blandas. ¿Qué estudios debemos hacer para estadificarlo? ¿Varía según el tipo de tumor?
2. Conclusión

## 3. Anatomía patológica y biología molecular de los sarcomas de partes blandas

1. Diagnóstico anatomopatológico
  - 1.1. Biopsia
  - 1.2. Punción-aspiración con aguja fina
  - 1.3. Estudio intraoperatorio en congelación

2. Manejo de las muestras
3. Informe anatomopatológico
4. Inmunohistoquímica
5. Biología molecular
6. Conclusiones

#### 4. Estadificación y pronóstico de los sarcomas de partes blandas

1. Estadificación
  - 1.1. Clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC)
  - 1.2. Cambios en la 8.<sup>a</sup> edición de la clasificación TNM
  - 1.3. Otras clasificaciones
2. Pronóstico
  - 2.1. Factores pronósticos
    - 2.1.1. Factores pronósticos en enfermedad localizada
    - 2.1.2. Factores pronósticos en enfermedad metastásica
  - 2.2. Nomogramas pronósticos
3. Conclusión

#### 5. La cirugía en el diagnóstico y tratamiento de los sarcomas de partes blandas

1. Diagnóstico de los sarcomas
  - 1.1. Principios
  - 1.2. Tipos de biopsia
    - 1.2.1. Biopsia por punción con aguja gruesa
    - 1.2.2. Punción aspiración con aguja fina
    - 1.2.3. Biopsia incisional abierta
  - 1.3. Principios básicos de la técnica biopsia
2. Tratamiento quirúrgico
  - 2.1. Objetivos del tratamiento quirúrgico
  - 2.2. Principios en cirugía oncológica
  - 2.3. Compartimentos anatómicos
  - 2.4. Márgenes quirúrgicos
  - 2.5. Tratamiento quirúrgico de la enfermedad localizada
    - 2.5.1. Técnicas de reconstrucción
    - 2.5.2. Indicaciones específicas por localización
    - 2.5.3. Complicaciones de la cirugía
    - 2.5.4. Cirugía no planificada. Tratamiento de las recidivas locales
  - 2.6. Enfermedad localmente avanzada
  - 2.7. Enfermedad diseminada. Cirugía en estadio IV
    - 2.7.1. Sarcomas retroperitoneales
3. Resultados de la cirugía. Indicadores. Nomogramas
  - 3.1. Sistemas de clasificación, su importancia para la cirugía
  - 3.2. Nomogramas
4. Conclusiones

#### 6. Papel de la radioterapia en el tratamiento de los sarcomas de partes blandas

1. Papel de la radioterapia en sarcomas de partes blandas
  - 1.1. Indicaciones de radioterapia



- 1.2. Procedimientos de radioterapia en sarcomas
  - 1.2.1. Inmovilización
  - 1.2.2. Técnicas
- 1.3. Otras consideraciones técnicas
  - 1.3.1. Delimitación de volúmenes
  - 1.3.2. Órganos críticos
  - 1.3.3. Dosis de radiación
2. Sarcomas con consideraciones especiales
  - 2.1. Sarcomas de retroperitoneo
  - 2.2. Tumor desmoide
  - 2.3. Dermatofibrosarcoma *protuberans*
  - 2.4. Tumores de Ewing-PNET (*primitive neuroectodermal tumour*) del adulto
3. Conclusiones

## 7. Principios generales del tratamiento farmacológico de la enfermedad localizada

1. ¿Qué pacientes con sarcomas de partes blandas se podrían beneficiar de quimioterapia adyuvante?
2. ¿Qué fármacos administramos en el ámbito adyuvante?
  - 2.1. Estudios randomizados de primera generación
    - 2.1.1. EORTC-CYVADIC trial
    - 2.1.2. NCI trial
    - 2.1.3. Clínica Mayo trial
    - 2.1.4. MD Anderson VACA trial
    - 2.1.5. Begonie CYVADIC trial
    - 2.1.6. ECOG trial
    - 2.1.7. SSG trial
    - 2.1.8. Intergroup trial
    - 2.1.9. Rizzoli trial
    - 2.1.10. Sarcoma Meta-Analysis Collaboration
  - 2.2. Estudios randomizados de segunda generación
    - 2.2.1. IFADIC trial
    - 2.2.2. ISG trial
    - 2.2.3. Siena trial
    - 2.2.4. EORTC trial
  - 2.3. Conclusiones
3. Quimioterapia neoadyuvante
  - 3.1. Conclusiones
4. Tratamiento adyuvante o neoadyuvante en función del subtipo histológico

## 8. Principios generales del tratamiento sistémico de la enfermedad avanzada

1. Tratamiento sistémico inicial de los sarcomas de partes blandas
  - 1.1. Fármacos en monoterapia
    - 1.1.1. Doxorrubicina
    - 1.1.2. Ifosfamida
    - 1.1.3. Otros
  - 1.2. Fármacos en combinación
    - 1.2.1. Doxorrubicina e ifosfamida
    - 1.2.2. Doxorrubicina y olaratumab
    - 1.2.3. Gemcitabina y docetaxel

2. Tratamiento sistémico: segunda línea y sucesivas
  - 2.1. Fármacos en monoterapia
    - 2.1.1. Ifosfamida
    - 2.1.2. Dacarbazina
    - 2.1.3. Gemcitabina
    - 2.1.4. Trabectedina
    - 2.1.5. Pazopanib
    - 2.1.6. Eribulina
  - 2.2. Combinaciones de fármacos
    - 2.2.1. Gemcitabina y docetaxel
    - 2.2.2. Gemcitabina y dacarbazina
3. Toxicidad asociada al tratamiento sistémico en los sarcomas de partes blandas
4. Conclusiones

## 9. Principios generales de tratamiento particularizado de los sarcomas de partes blandas según histología

1. Liposarcoma
2. Leiomiomasarcoma
3. Sarcoma pleomórfico indiferenciado
4. Sarcoma sinovial
5. Tumor maligno de la vaina nerviosa periférica
6. Tumor desmoide (fibromatosis agresiva)
7. Tumor fibroso solitario/hemangiopericitoma
8. Fibrosarcoma y sus variantes
  - 8.1. Dermatofibrosarcoma *protuberans*
  - 8.2. Fibrosarcoma del adulto
9. Sarcomas vasculares
  - 9.1. Hemangioendotelioma epiteloide
  - 9.2. Sarcoma de Kaposi
  - 9.3. Angiosarcoma
10. Sarcoma alveolar
11. Sarcoma de células claras
12. Tumor desmoplásico de células redondas
13. Condrosarcoma mixoide extraesquelético
14. Sarcomas del desarrollo
  - 14.1. Sarcoma de Ewing extraesquelético
  - 14.2. Rabdomiosarcoma
15. Conclusiones y perspectivas futuras

## 10. Seguimiento de los pacientes con sarcomas de partes blandas. Prevención, diagnóstico y tratamiento de las secuelas en largos supervivientes

1. Seguimiento
  - 1.1. Exploraciones radiológicas en el seguimiento de los pacientes con sarcomas de extremidades y de tronco
  - 1.2. Exploraciones radiológicas en el seguimiento de los pacientes con sarcomas retroperitoneales
2. Prevención, diagnóstico y tratamiento de las secuelas en largos supervivientes
  - 2.1. Medidas de diagnóstico y tratamiento
3. Conclusiones

# GLOSARIO DE ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

**ACM:** adriamicina, ciclofosfamida y metotrexato.

**AINE:** antiinflamatorios no esteroideos.

**AJCC:** American Joint Committee on Cancer.

**ASTRO:** American Society for Radiation Oncology.

**BAG:** biopsia con aguja gruesa.

**CGA:** campos de gran aumento.

**CME:** condrosarcoma mixoide extraesqueletético.

**CTV:** *Clinical target volume*.

**CYVADIC:** ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y dacarbazina.

**DFSP:** dermatofibrosarcoma *protuberans*.

**DLP:** doxorubicina liposomal pegilada.

**DTIC:** dacarbazina.

**ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group.

**EE:** enfermedad estable.

**EE:** errores estándar.

**EMA:** European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos).

**EORTC:** European Organisation for Research and Treatment of Cancer.

**FA:** fosfatasa alcalina.

**FDA:** Food and Drug Administration.

**FISH:** hibridación *in situ* fluorescente.

**FNCLCC:** French Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer.

**FOV:** *Field of view* (campo de visión).

**GEIS:** Grupo Español de Investigación en Sarcomas.

**GGT:** gammaglutamil transferasa.

**GIST:** tumores del estroma gastrointestinal.

**GOT:** glutamato-oxalacetato transaminasa.

**GPT:** glutamato-piruvato transaminasa.

**HR:** *Hazard ratio*.

**IC:** intervalo de confianza.

**ICRU:** Comisión Internacional de Unidades y Medidas de la Radiación.

**IE:** ifosfamida, etopósido.

**IGRT:** *Image guided radiation therapy*.

**ILP:** *Isolated limb perfusion*.

**IMRT:** *External beam intensity modulated radiotherapy* (técnicas de intensidad modulada).

**ISG:** Grupo Italiano de Sarcomas.

**LRD:** *Low dose rate*.

**LRFS:** supervivencia libre de recaída local.

**MAID:** ifosfamida + mesna + doxorubicina + dacarbazina.

**MSKCC:** Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

**MSRE:** modulador selectivo de los receptores estrogénicos (conocido también por el acrónimo en inglés SERM).

**MSTS:** Musculoskeletal Tumor Society.

**NCCN:** National Comprehensive Cancer Network.

**NCI:** United States National Cancer Institute.

**NR:** no reportado.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**OR:** *Odds ratio*.

**ORL:** otorrinolaringología.

**ORR:** *Objective response rate*.

**PAAF:** punción aspiración con aguja fina.

**PAF:** poliposis adenomatosa familiar.

**PARP:** poli-ADP ribosa polimerasa.

**PCR:** reacción en cadena de la polimerasa.

**PET:** tomografía por emisión de positrones.

**PNET:** *Primitive neuroectodermal tumour.*

**PTV:** *Planning target volume.*

**QNA:** quimioterapia neoadyuvante.

**QT:** quimioterapia.

**RC:** remisión completa.

**RIO:** radioterapia intraoperatoria.

**RM:** resonancia magnética.

**RM:** respuesta menor.

**RMN:** resonancia magnética nuclear.

**RP:** remisión parcial.

**RT:** radioterapia.

**RX:** radiografía.

**SARC:** Sarcoma Alliance for Research through Collaboration.

**SEER:** Surveillance, Epidemiology and End Results Program.

**SERM:** moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (por sus siglas en inglés).

**SG:** supervivencia global.

**SLP:** supervivencia libre de progresión.

**SLR:** supervivencia libre de recaída.

**SMAC:** Sarcoma Meta-Analysis Collaboration.

**SPB:** sarcomas de partes blandas.

**SRP:** sarcomas retroperitoneales.

**TAC/TC:** tomografía (axial) computarizada.

**TE:** tiempo de eco.

**TMVNP:** tumor maligno de vaina de nervio periférico.

**TR:** tiempo de repetición.

**UICC:** Union for International Cancer Control.

**VA:** vincristina y actinomicina.

**VAC:** vincristina, actinomicina D y ciclofosfamida o vincristina, dactinomicina y ciclofosfamida.

**VACA:** vincristina, adriamicina (sustituida por actinomicina al llegar a dosis acumulativas de 420 mg/m<sup>2</sup>) y ciclofosfamida.

**VDC:** vincristina, doxorrubicina, dactinomicina y ciclofosfamida.

**VDD:** vincristina, adriamicina y dacarbazina.

**VEGF:** factor de crecimiento endotelial vascular.

**VEGFR:** receptor del factor de crecimiento endotelial vascular.

## PRÓLOGO

# EL PROBLEMA DEL SARCOMA REQUIERE UNA SOSPECHA POR PARTE DE LOS EQUIPOS DE ATENCIÓN PRIMARIA Y RÁPIDA RESPUESTA POR EQUIPOS EXPERTOS MULTIDISCIPLINARES

*Ignacio Juez Martel y José Antonio López Martín*

La baja frecuencia de los sarcomas (inferior al 1 % de los tumores malignos), su diversidad clínico-histológica, la dificultad para el diagnóstico radiológico o el anatomopatológico y la complejidad técnica de los tratamientos necesarios hacen de los sarcomas una patología que, para su correcto manejo, requiere la coordinación de un equipo multidisciplinar experto.

El proceso de manejo de un paciente comienza con la sospecha y rápida derivación a un equipo de referencia desde los centros de salud. Incluso en países que cuentan con guías específicas de derivación ante sospecha de sarcomas, como Reino Unido, la demora hasta que el paciente llega a un equipo de referencia puede ser de varios meses y el 75 % de dicho periodo se imputa a procesos posteriores a la primera consulta en el centro de salud.

Cualquier paciente con un “bulto” de partes blandas que cumpla al menos otro de los siguientes criterios tiene un 20 % de probabilidades de tener un tumor maligno (por cada criterio) y, por lo tanto, debe ser enviado de manera prioritaria a un centro de referencia:

- Dolor
- Tamaño > 5 cm (una pelota de golf).
- Masa profunda (por debajo de la fascia profunda), adherida o no movilizable.
- Masa que aumenta de tamaño.
- Masa recurrente tras una cirugía previa, independientemente de la histología.

La prioridad de la derivación se matiza por la edad del paciente. Si nos encontramos con un adolescente o niño, este debería ser evaluado en un periodo no superior a los 2-3 días por un equipo diagnóstico de referencia, para descartar un sarcoma de células redondas. En el adulto son más

frecuentes otros tipos de sarcomas, pero idealmente el paciente debería ser evaluado con una prueba de imagen adecuada para el cribaje (por ejemplo una ecografía) en unas 2 semanas, para conocer si deben realizarse pruebas adicionales.

*Una biopsia incorrectamente diseñada o realizada por médicos no habituados al manejo de pacientes con sarcomas puede condicionar negativamente el tipo de cirugía o de radioterapia necesarias para garantizar las máximas opciones de supervivencia del paciente.*

El diagnóstico de sarcoma requiere un sofisticado proceso para la caracterización del tumor de forma eficiente. En otro de tipos de tumores, el diagnóstico patológico se basa únicamente en el examen histológico. En los sarcomas, este examen se ha de apoyar en los síntomas de presentación, así como en la duración e intensidad de estos, asociado a la interpretación radiológica de la agresividad y localización. La estadificación del tumor requiere la valoración de un radiólogo experto en el diagnóstico de los sarcomas, que puede diferenciar los hallazgos incidentales de las metástasis, así como de los procesos directamente relacionados con el tumor. Con las diferentes técnicas de imagen, cada vez más sofisticadas, guiadas por el radiólogo se conseguirá la correcta identificación diagnóstica y un estudio de extensión necesario. Los protocolos terapéuticos dependerán en gran medida de la correcta interpretación de la imagen. La coordinación del servicio de cirugía con el patólogo redundará en la adecuada interpretación de los hallazgos histológicos, entre los cuales destaca la evaluación de la distancia del borde del tumor al margen quirúrgico, crítico para decidir la necesidad de tratamientos posteriores.

El tratamiento de los sarcomas se basa casi siempre en la cirugía. Dada su variable distribución anatómica, suele requerir la asociación de diferentes especialidades quirúrgicas oncológicas, que incluyen al traumatólogo, cirujano general, cirujano torácico, cirujano plástico, urólogo, ginecólogo y otras disciplinas quirúrgicas específicas según la localización. En muchas ocasiones es frecuente que se plantee la necesidad de intervenir quirúrgicamente un tumor previamente tratado con radioterapia, lo que también requiere experiencia previa y planificación conjunta de la estrategia con radiólogos conocedores de estas situaciones.

Desafortunadamente, un porcentaje importante de pacientes con sarcoma son sometidos a una cirugía subóptima de inicio, sobre todo cuando no interviene el equipo multidisciplinar. Esta maniobra resultará en la necesidad de una recirugía, así como una radioterapia más extensa y, por tanto, con más efectos secundarios de lo que el tumor inicial hubiera requerido, teniendo que llegar, en ocasiones, a la necesidad de amputación.

El tratamiento con radioterapia tiene un potencial curativo en los sarcomas. Suele implicar la necesidad de dosis altas que requieren una cuidadosa y experta planificación para limitar toxicidades o disfunciones crónicas. La radioterapia puede además ser administrada concomitantemente con la quimioterapia, lo que genera mayor riesgo de complicaciones y por lo tanto precisa un manejo experto.

Los fármacos usados en el tratamiento de los sarcomas suelen incluir complejos esquemas de quimioterapia, frecuentemente asociados a toxicidad potencialmente grave, que requieren amplia experiencia para su utilización, así como para el soporte necesario.

Los radiólogos son críticos no solo para el diagnóstico de la enfermedad, sino para la planificación de la biopsia, del tratamiento locorregional (quirúrgico o radioterapéutico) y de la interpretación de la evolución de la enfermedad. Dentro de la radiología cobra especial importancia el uso de la reso-



nancia magnética, lo que añade complejidad al proceso global del manejo del paciente y ratifica la importancia de un equipo dedicado a esta patología.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, es mandatoria la cooperación y el cuidado multidisciplinar para optimizar el resultado (Tabla I).

**– Tabla I –**  
**Equipo multidisciplinar en los sarcomas**

<b>Especialistas quirúrgicos</b>	<b>Especialistas médicos</b>	<b>Especialistas en diagnóstico</b>
Traumatólogo ortopédico Cirujano general Cirujano torácico Cirujano plástico	Oncólogos médicos Oncólogos radioterápicos Rehabilitador-fisioterapeuta Preservación de fertilidad	Patólogo Radiodiagnóstico Radiólogo intervencionista
<i>En función de las necesidades:</i>		
Cirujano vascular Neurocirujano Cirugía maxilofacial Otorrinolaringología Urología Ginecología		Biólogo molecular Medicina nuclear

La coordinación del equipo multidisciplinar, entre sí y con los equipos de Atención Primaria, permitirá diseñar el momento más adecuado para realizar el o los tratamientos locorreregionales indicados. Un retraso en el diagnóstico y tratamiento de los sarcomas de más de 6 meses desde la presentación clínica impacta negativamente en la supervivencia del paciente.

El pronóstico del sarcoma metastásico a nivel pulmonar ha mejorado de forma significativa en las tres últimas décadas, en parte debido al manejo mediante cirugías más agresivas de las metástasis pulmonares; por tanto, el cirujano torácico ha de formar parte, en estos casos, del comité multidisciplinar para ayudar a establecer la indicación quirúrgica. La coordinación entre el oncólogo médico y el radiólogo es necesaria para realizar el diagnóstico diferencial entre metástasis, infecciones o nódulos pulmonares inespecíficos. El diagnóstico requiere en ocasiones la realización de una biopsia, por lo que nuevamente la coordinación será necesaria entre el cirujano, el oncólogo y el radiólogo intervencionista. La radioterapia estereotáxica se ha postulado en los últimos años como una opción de segunda línea en las metástasis pulmonares, por lo que nuevamente pasa a tener protagonismo en el equipo multidisciplinar el oncólogo radioterapeuta.

De todo lo expuesto anteriormente se deduce la importancia del equipo multidisciplinar y la necesidad de conseguir poder dedicar tiempo para las discusiones de todos los casos diagnosticados o con la sospecha diagnóstica de un sarcoma. Cada uno de los especialistas que va a formar parte del equipo multidisciplinar tendrá, tras la reunión del equipo, una hoja de ruta y planificación del proceso diagnóstico-terapéutico, que es el mismo para todos, lo que repercutirá en el mejor tratamiento del paciente. La opción de compartir todo el conocimiento de los distintos integrantes del comité permitirá, asimismo, dar una mayor calidad al tratamiento. De esta manera, la planificación terapéutica no dependerá del facultativo que reciba al paciente en primera visita, pues será valorado por todos en las reuniones multidisciplinarias.

Un estudio realizado con datos de 26.883 pacientes remitidos a centros de referencia en sarcomas en Francia (NETSARC) mostró que los pacientes que se trataron directamente sin evaluación previa por el comité tuvieron mayor riesgo de recaída (HR:1,9; IC 95 % 1,6-2,2).

El equipo multidisciplinar es una vía para optimizar la formación a distintos niveles. En primer lugar, entre los diferentes integrantes, pues se enriquecen de las otras especialidades. Se conocen las consideraciones previas a las intervenciones, al mismo tiempo que se logra un aprendizaje radiológico y anatomopatológico para los especialistas ajenos a estas especialidades. Los residentes consiguen, mediante la asistencia a las reuniones del equipo multidisciplinar, aprender sobre el manejo de un número de casos que de ningún modo podrían atender de forma individual. Finalmente, el equipo multidisciplinar es una eficaz vía de acceso a una posible participación en programas de investigación clínica.

Como conclusión, podemos decir que la complejidad en el manejo de los sarcomas de partes blandas hace necesario un abordaje organizado y estructurado que implica a muchas disciplinas. El equipo multidisciplinar, a poder ser en el marco de centros de referencia, permite la colaboración interdisciplinar, así como la formación, lo cual repercute en el mejor cuidado de los pacientes y en una mayor satisfacción de sus facultativos.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Blay J-Y, Le Cesne A, Penel N, et al. The nationwide cohort of 26,883 patients with sarcomas treated in NETSARC reference network between 2010 and 2015 in France: major impact of multidisciplinary board presentation prior to 1<sup>st</sup> treatment. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 6):13970.
- Cutts S, Andrea F, Piana R, et al. The management of soft tissue sarcomas. *Surgeon* 2012;10(1):25-32. DOI: 10.1016/j.surge.2011.09.006. Epub 2011 Dec 3.
- George A, Grimer R. Early symptoms of bone and soft tissue sarcomas: could they be diagnosed earlier? *Ann R Coll Surg Engl* 2012;94(4):261-6. DOI: 10.1308/003588412X13171221590016.
- Johnson GD, Smith G, Dramis A, et al. Delays in referral of soft tissue sarcomas. *Sarcoma* 2008;2008:378574. DOI: 10.1155/2008/378574.
- Nakamura T, Matsumine A, Matsubara T, et al. The symptom-to-diagnosis delay in soft tissue sarcoma influence the overall survival and the development of distant metastasis. *J Surg Oncol* 2011;104(7):771-5. DOI: 10.1002/jso.22006. Epub 2011 Jul 8.
- Perrier L, Buja A, Mastrangelo G, et al. Clinicians' adherence versus non adherence to practice guidelines in the management of patients with sarcoma: a cost-effectiveness assessment in two European regions. *BMC Health Serv Res* 2012;28;12:82. DOI: 10.1186/1472-6963-12-82.

# 1 CAPÍTULO

## EPIDEMIOLOGÍA Y GENERALIDADES CLÍNICO-DIAGNÓSTICAS DE LOS SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

*Juan Luis Arranz Cozaar y Tatiana Hernández Guerrero*

Los sarcomas de partes blandas son un grupo de patologías muy heterogéneas en cuanto a su forma de presentación clínica, histológica, molecular y pronóstica. El rápido desarrollo de terapias dirigidas viene marcando un cambio de concepto en el manejo de los tumores sólidos, y particularmente de los sarcomas, para los cuales ya existen múltiples terapias que se han demostrado más o menos eficaces. Así, el conocimiento de su evolución natural y de los factores clínico-epidemiológicos son la base para una correcta tipificación diagnóstica que permita reconocer el mejor tratamiento. En el presente capítulo encontrará un breve resumen sobre los datos epidemiológicos actuales en el ámbito europeo, y es intención de los autores ofrecer una visión global sobre las principales características clínico-diagnósticas que permitan un abordaje integral del paciente.

### 1. EPIDEMIOLOGÍA DE LOS SARCOMAS

---

Los sarcomas son reconocidos por ser un grupo sumamente heterogéneo de neoplasias malignas que se originan en las células mesenquimales del tejido conectivo. Pueden surgir en casi cualquier parte de la anatomía con lo que se conocen más de una docena de familias histológicas. Su dificultad diagnóstica radica no solo en su heterogeneidad, sino en su rareza (corresponden a menos del 1 % de todos los tumores diagnosticados en España por año), la cual es sobrepasada abrumadoramente por los carcinomas epiteliales y las neoplasias hematológicas. Esto conlleva una subrepresentación de la entidad dentro de la mayoría de las publicaciones que utilizan códigos de clasificación internacional, por lo que, desde el punto de vista epidemiológico, existe un desconocimiento sobre la incidencia y prevalencia real de cada uno de los subtipos.

En Europa, la epidemiología de los sarcomas se estudia dentro de los “tumores raros” en un proyecto conocido como RARECARE (Tabla I). En dicho proyecto, de tipo descriptivo, se analizaron

45.568 nuevos casos diagnosticados entre 1995-2002. La incidencia absoluta de los sarcomas fue de 5,6 % por cada 100.000 habitantes, con una estimación de 27.908 nuevos casos por año en 27 países de la Unión Europea (UE). De estos casos, el 84 % fueron sarcomas de partes blandas y 14 % sarcomas óseos. Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) fueron reconocidos como una entidad diagnóstica tan solo desde 1990, y por ello existe un subregistro de casos significativo. Se piensa que su incidencia es aproximadamente 1,5 por 100.000 habitantes.

– Tabla I –

Incidencia de sarcomas por 100.000 habitantes/año en Europa por edad y sexo. Proyecto RARECARE

Entidad	Número (n) de casos UE 1995-2002		Sexo		Edad				Estimación de nuevos casos/año en UE
	N.º de casos	Tasa	Masculino	Femenino	0-14	15-24	25-64	+65	
<b>Sarcoma de partes blandas (SPB)</b>	38.127	4,7	4,4	5	0,9	1,3	4,4	13,1	23.574
SPB de cabeza y cuello	2.314	0,3	0,4	0,2	0,1	0,1	0,2	1	1.431
SPB de extremidades	8.287	1	1,1	1	0,1	0,3	0,9	3	5.124
SPB del tronco	3.731	0,5	0,5	0,4	0,1	0,1	0,4	1,4	2.307
SPB de la mama	1.499	0,2	< 0,1	0,4	< 0,1	< 0,1	0,2	0,4	927
SPB del útero	3.989	0,5	-	1	< 0,1	< 0,1	0,6	1	2.466
SPB visceral	4.070	0,5	0,6	0,5	< 0,1	< 0,1	0,4	1,8	2.517
SPB del retroperitoneo	2.295	0,3	0,3	< 0,1	< 0,1	< 0,1	0,3	< 0,1	1.419
SPB de la piel	2.465	0,3	0,3	0,3	< 0,1	< 0,1	0,3	< 0,1	1.524
SPB del sistema nervioso central	1.531	0,2	0,2	0,2	< 0,1	< 0,1	0,2	< 0,1	947
Rabdomiosarcoma embrionario de tejidos blandos	493	< 0,1	< 0,1	< 0,1	0,25	< 0,1	< 0,1	< 0,1	305
Rabdomiosarcoma alveolar de tejidos blandos	261	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	161
<b>Sarcomas óseos</b>	6.474	0,8	0,9	0,7	0,7	1,2	0,7	1,2	4.003
Sarcoma condrogénicos	1.965	0,2	0,3	0,2	< 0,1	< 0,1	0,3	0,5	1.215
Cordomas	352	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	218
Osteosarcomas	1.835	0,2	0,3	0,2	0,3	0,5	0,1	0,2	1.135

Tasa de incidencia por 100.000 habitantes y errores estándar (EE) en Europa. Tasas y EE por edad y sexo, y tasa estimada de casos nuevos por año en Europa.

En cuanto a los sarcomas de partes blandas (SPB), la incidencia relativa se situó entre el 3,3 por 100.000 habitantes en Europa del Este hasta el 4,7 por 100.000 habitantes en Europa del Norte (mayor incidencia). En Estados Unidos (EE. UU.) la incidencia de los sarcomas de partes blandas se evalúa dentro del programa SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program), que evaluó más de 26.000 tumores diagnosticados entre 1978-2001. Al igual que su homólogo europeo,

el programa SEER pudo determinar que la incidencia de los sarcomas aumenta con la edad (más del 65 % se diagnostican después de los 50 años) y que los hombres tienen una incidencia ligeramente mayor que las mujeres (salvo en los grupos de edad entre 45-59 años, debido a un pico de incidencia de los sarcomas ginecológicos). En general, la localización más frecuente de los sarcomas de partes blandas son las extremidades (2/3 de los cuales se originan en las extremidades inferiores). Los dos sarcomas de partes blandas de mayor frecuencia en el ámbito europeo son el leiomioma y el liposarcoma (en conjunto corresponden al 30 % de todos los sarcomas diagnosticados). En niños, por el contrario, la localización más frecuente de los sarcomas es la zona de la cabeza/cuello y la histología más frecuente es el rhabdomyosarcoma.

En general, los sarcomas son tumores de mal pronóstico (Tablas II y III), con una supervivencia media unos 10 años menor que la media de todas las neoplasias malignas. En Europa la supervivencia media de los sarcomas a los 5 años del diagnóstico (para el periodo 2000-2002) fue del 58 % para los sarcomas de partes blandas, y del 62 % para los sarcomas óseos (Tabla II). Dentro de los sarcomas de partes blandas, los de la piel (fundamentalmente el dermatofibrosarcoma *protuberans*, DFSP) tienen la tasa de supervivencia más alta, mientras que los sarcomas vasculares y mediastínicos son los más mortales. Los leiomiomas (incluidos dentro del grupo de sarcomas uterinos), además de ser los segundos más frecuentes, tienen una supervivencia media a los 5 años del 49 %, mientras que los sarcomas uterinos con histologías estromales tienen una supervivencia de hasta el 75 % en 5 años, lo que demuestra cómo solo la localización del tumor no es suficiente para determinar su pronóstico. Cabe mencionar que los sarcomas con histologías estromales también suelen presentar expresión de receptores hormonales con mayor frecuencia. Aunque la mayoría de los leiomiomas se originan en el útero, también pueden originarse en el tejido genitourinario (30 %), en el peritoneo (28 %), en otras vísceras abdominales (46 %) y en el área de la cabeza y el cuello (23 %).

– Tabla II –

### Tasa de supervivencia observada de los sarcomas a los 5 años. Proyecto RARECARE

Entidad	Supervivencia observada		Número de casos analizados
	1 año	5 años	
Sarcoma de partes blandas	77,1 %	57,8 %	12.693
Sarcomas óseos	83,9 %	61,6 %	2.093
Sarcomas del estroma gastrointestinal	83,5 %	67,8 %	355

Los liposarcomas, por otro lado, corresponden a un 10 % de todos los sarcomas (son los más frecuentes entre los sarcomas de partes blandas), de los cuales 22-23 % son bien diferenciados o desdiferenciados, 23 % son mixoides o de células redondas y solo un 9 % son pleomórficos (peor pronóstico). Prácticamente todos los liposarcomas se originan en las extremidades. Por último, el tumor *phylloides* (filodes) maligno es el más frecuente en la mama, con un 66 % de todos los casos de sarcoma de partes blandas de la mama.

## 2. FACTORES DE RIESGO

En la mayoría de los casos la causa de los sarcomas es desconocida. La radiación ionizante, especialmente la radioterapia aplicada en el tratamiento de otros tumores, es el único factor exógeno que

– Tabla III –

Tasa de supervivencia observada a los 5 años. Proyecto RARECARE

Entidad	Supervivencia a 5 años	Desviación estándar
<b>Sarcomas de partes blandas</b>	57,8 %	± 0,5
Sarcoma de partes blandas de la piel	94 %	± 2
Sarcoma de partes blandas paratesticulares	90 %	± 8
Sarcoma de partes blandas de la mama	80,8 %	± 3
Sarcoma de partes blandas paraorbitarios	75,5 %	± 10
Sarcoma de partes blandas de las extremidades	68 %	± 1
Sarcoma de partes blandas de cabeza y cuello	65,1 %	± 4
Rabdomiosarcoma embrionario de tejidos blandos	62,4 %	± 6
Sarcoma de partes blandas del sistema nervioso central	52,9 %	± 5
Sarcoma de partes blandas uterino	49,2 %	± 1,5
Sarcomas de partes blandas de tipo Ewing	46,5 %	± 5
Sarcomas de partes blandas viscerales	45,6 %	± 2
Sarcomas de partes blandas retroperitoneales	42 %	± 3,5
Rabdomiosarcoma alveolar de tejidos blandos	37,5 %	± 6
Sarcoma de partes blandas mediastínicos	15,3 %	± 6
<b>Sarcomas óseos</b>	61,6 %	± 0,5
Adamantimomas	82,9 %	± 8
Sarcomas condrogénicos	76,7 %	± 3
Sarcomas notocordales (cordomas)	76,4 %	± 5
Osteosarcomas	53,9 %	± 3
Sarcomas de Ewing	52,8 %	± 4
Fibrosarcoma maligno fibrocítico histiocitario	51,4 %	± 9
Sarcomas vasculares	33,9 %	± 23
<b>Sarcomas del estroma gastrointestinal</b>	67,8 %	± 4

explica solo un puñado de casos. Antiguamente se desconocía el límite de radiación sobre el cual aumentaba el riesgo de desarrollo de tumores sarcomatosos tras tratamientos radioterápicos. Sin embargo, actualmente se conoce qué valores por encima de 1 Gy aumentan el riesgo de desarrollar sarcoma de partes blandas (algo más bajo para los sarcomas óseos) de una forma lineal dosis-dependiente, y que el riesgo relativo aumenta 7,5 veces por cada Gy que se suma a la exposición.

Otros factores incluyen la exposición ocupacional a ciertos productos químicos, como herbicidas (que contengan ácidos fenoxiacéticos) y preservantes de la madera (que contienen clorofenoles).

## 2.1. Factores hereditarios

Múltiples síndromes hereditarios se asocian a un incremento en el riesgo de sarcomas. Entre los de mayor impacto se encuentran la neurofibromatosis de tipo 1 (sarcomas de las vainas nerviosas), el retinoblastoma hereditario (osteosarcomas y sarcomas de partes blandas), el síndrome de Li-Fraumenii (mutaciones germinales de p53, que aumentan considerablemente el riesgo de sarcomas de partes blandas y osteosarcomas), mutaciones germinales de ATM (gen de la ataxia-telangiectasia) que producen una gran sensibilidad celular a las radiaciones ionizantes, mutaciones germinales de *CHEK2*, entre otras.

La enfermedad de Paget es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de osteosarcomas en adultos mayores. En un estudio reciente del programa SEER, el 91 % de los casos de osteosarcomas en individuos mayores de 60 años estaba asociado a la enfermedad de Paget; el resto de los casos eran tumores secundarios.

## 3. PARTICULARIDADES CLÍNICO-DIAGNÓSTICAS

### 3.1. Clínica

La gran mayoría de los sarcomas se presenta como una tumoración de partes blandas, de crecimiento más o menos rápido, en las extremidades (sobre todo inferiores) y habitualmente precedida por algún antecedente traumático.

Las guías internacionales han aceptado como regla general para sospecha de malignidad en presencia de tumoración de partes blandas las siguientes características: 1) dolor; 2) lesión de más de 5 cm; 3) crecimiento progresivo, y 4) localización profunda con respecto a la fascia subyacente. Al cumplirse estos criterios, es necesario remitir al paciente para que sea evaluado por un equipo oncológico multidisciplinar.

Ante la presencia de tumores de partes blandas, es necesario recordar que los tumores benignos superan a los malignos por casi 100:1. Las lesiones benignas suelen ser más superficiales (dérmicas o subcutáneas), y dentro de ellas la más frecuente es el lipoma. Aunque muchas lesiones benignas pueden pasar desapercibidas, otras lesiones aparentemente benignas y sin capacidad de metástasis (como los tumores desmoides o los hemangiomas intramusculares) requerirán una escisión amplia, comparable a las de los sarcomas, solo por el alto riesgo de recaída local que presentan. Como las biopsias excisionales no suelen ser suficientes en el tratamiento de los sarcomas, lo recomendable es realizar siempre una biopsia diagnóstica seguida de un tratamiento definitivo en todas las lesiones de partes blandas que midan más de 5 cm de diámetro, o en aquellas menores de 5 cm pero que sean subfasciales o profundas.

La mayoría de los sarcomas de partes blandas de las extremidades y el tronco (localizaciones más frecuentes) se presentan como una masa no dolorosa, de hallazgo incidental, que no afecta a la función de la extremidad o a la salud general a pesar de su gran volumen. La tasa de crecimiento puede variar según el grado histológico de la neoplasia y los síntomas en el momento de la presentación dependerán sobre todo de la localización y afectación de estructuras vecinas. La presentación aparentemente benigna y la rareza de los sarcomas de partes blandas suelen conllevar una mala interpretación de la situación como algo benigno. Los datos epidemiológicos demuestran que el tamaño y la profundidad de las lesiones deben despertar la sospecha de sarcoma, ya que puede existir un

riesgo menor del 10 % de que estemos frente a un sarcoma de partes blandas cuando se cumplen las características previamente establecidas, por lo que se insiste en que estos pacientes sean manejados por un equipo multidisciplinar.

Aunque ya se ha comentado la incidencia y supervivencia de los distintos tipos de sarcomas, cabe mencionar que la mayoría suele producir afectación metastásica pulmonar en las fases avanzadas de la enfermedad.

### 3.2. Diagnóstico radiológico-resonancia magnética

El diagnóstico por imagen de los sarcomas de partes blandas sigue siendo una tarea complicada para el especialista. La clave para el diagnóstico es mantener la sospecha de sarcoma cada vez que se objetive una masa de partes blandas de más de 5 cm de diámetro en una localización profunda, o en un individuo joven. Así, el radiólogo habrá cumplido con su tarea principal de guiar al paciente a un equipo multidisciplinario para toma de biopsias, permitiendo una resección en bloque de la lesión. Este objetivo rara vez se cumple actualmente en la práctica clínica.

La resonancia magnética (RM) sigue siendo la prueba de elección para el estudio y diagnóstico de los sarcomas de partes blandas. Los principales criterios para el diagnóstico de malignidad son la invasión y la destrucción de estructuras vecinas. Se reconoce que, por resonancia, la combinación de una hiperintensidad heterogénea en secuencias T2 y tras la inyección de contraste suele ser sugestiva de malignidad. Si dicha hiperintensidad es más bien central (en T2) pero no existe captación de contraste, la sospecha habitual es que se trate de necrosis central (especialmente si la lesión tiene márgenes irregulares y paredes gruesas). Aparte del schwannoma y el miofibroma en los niños, pocos tumores benignos exhiben dichas áreas de necrosis. Por lo tanto, en el manejo de sarcomas, la imagen puede ser muy útil para la gradación del tumor, pues puede ofrecer una aproximación al porcentaje de necrosis que presenta.

Otro signo que debe hacernos sospechar la presencia de malignidad es la invasión vascular u ósea. Aunque los sarcomas raramente se desarrollan dentro de la articulación, la invasión de esta por un tumor próximo es asimismo un signo de malignidad.

*Tipos de sarcoma que pueden identificarse mediante pruebas de imagen (la imagen puede sugerir, o en ocasiones confirmar, el tipo histológico de sarcoma):*

- a) *Liposarcoma bien diferenciado:* este tumor (relativamente común) se suele desarrollar en la zona interna de las extremidades y en el retroperitoneo, mayoritariamente en adultos por encima de 40 años. En la RM habitualmente se muestra una señal hiperintensa en T1, con múltiples lóbulos, que contienen más del 75 % de tejido adiposo, separados por septos gruesos (de más de 2 mm) e irregulares. Puede haber áreas nodulares de menos de 2 cm. La señal en estas áreas y los propios septos suelen captar contraste de forma llamativa. El tumor suele estar bien definido, y suelen ser de gran tamaño en el momento del diagnóstico. Puede haber calcificaciones, aunque estas son más características del sarcoma sinovial.
- b) *Liposarcoma dediferenciado:* estos tumores ocurren principalmente en adultos mayores de 40 años y suelen localizarse en el retroperitoneo y con menor frecuencia en el área interna de las extremidades. El diagnóstico se debe sospechar cuando se nos presenta un tumor profundo en la zona retroperitoneal con poco contenido adiposo. Los otros componentes tisulares son menos específicos y es necesaria una biopsia guiada por imagen para determinar el diagnóstico definitivo.



- c) *Sarcoma sinovial*: este tipo de sarcoma (relativamente raro) se suele encontrar en adultos jóvenes, y habitualmente se desarrolla en sitios próximos a las articulaciones de las extremidades. En cuanto a la imagen, cualquier tumor de localización próxima a una articulación (75 % de estos tumores se encuentran a menos de 5 cm de alguna articulación), pero no dentro de ella es altamente sugestivo de ser un sarcoma sinovial. Son tumores bien definidos en el 80 % de los casos y suelen ser pequeños en el momento del diagnóstico. Por RM el tumor es heterogéneo en secuencias T2 en las que se pueden describir tres zonas: la zona celular (con una señal intermedia), una zona necrótica o hemorrágica, con una alta señal, y una zona fibrosa o calcificada marcadamente hipointensa. Esta apariencia se conoce como la triple señal y se puede encontrar en el 45-70 % de los casos. Aunque la imagen en la resonancia puede sugerir un quiste, siempre hay una captación periférica o difusa de contraste tras la inyección de gadolinio. Puede haber calcificaciones excéntricas hasta en un tercio de los casos. Por último, el 10-20 % de estos tumores puede ocasionar erosión de la cortical del hueso subyacente (por contigüidad).
- d) *Sarcomas de la vaina del nervio periférico*: estos tumores suelen sospecharse solo por las apariencias radiológicas. La forma fusiforme, la distribución nerviosa y el patrón de hiperintensidad de señal rodeada de un halo periférico de tejido adiposo son pistas para el diagnóstico. Puede ser relativamente complicado diferenciar benignidad de malignidad en tumores de los nervios periféricos. El crecimiento rápido, un gran tamaño y la infiltración de estructuras subyacentes son características propias de tumores malignos.

### 3.3. Diagnóstico histológico

El diagnóstico histológico suele ser el primer paso tras la toma de biopsia para intentar tipificar el origen celular de un tumor. En algunas situaciones puede dar el diagnóstico definitivo sin necesidad de más pruebas específicas, pero en otras situaciones (como en el caso de tumores de bajo grado como liposarcomas bien diferenciados) suele ser necesario completar un estudio citogenético/molecular para determinar la verdadera naturaleza del tumor.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la clasificación de los sarcomas, en la que existen aproximadamente 50 subtipos; sin embargo, el objetivo del presente capítulo escapa del análisis de todos ellos. Se puede consultar un resumen de las actualidades de la última clasificación de la OMS (2013) en la revisión de Fletcher (Jo VY, Fletcher CD. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013, 4<sup>th</sup> edition. Pathology 2014;46(2):95-104).

Entre las características histológicas de los sarcomas más comunes sabemos que:

- *Liposarcoma bien diferenciado*: se caracterizan por la presencia de adipocitos maduros de tamaños irregulares, distribuidos en bandas separadas entre sí por septos fibromixoides de gran grosor, compuestos de células con núcleos atípicos hiper cromáticos que exhiben hiperexpresión (IHC) y amplificación (FISH) de los genes *MDM2* y *CDK4*.
- *Liposarcoma dediferenciado*: se caracteriza histológicamente por contener dos componentes principales: un componente liposarcomatoide bien diferenciado y un segundo componente (predominante) de células sarcomatosas indiferenciadas y plemórficas, todas entremezcladas sin clara línea de separación identificable. Con menor frecuencia puede existir un componente de rabdomyosarcoma, leiomyosarcoma, osteosarcoma o condrosarcoma. Las células exhiben expresión y amplificación de los genes *MDM2* y *CDK4* (diagnósticas de liposarcoma).
- *Sarcoma sinovial*: son tumores densamente celulares con células fusiformes, a veces en asociación con un componente epitelial constituido por áreas de calcificación, osificación, áreas

quísticas y necrosis tumoral. Por inmunohistoquímica se puede evidenciar un fenotipo epitelial, mientras que el análisis molecular muestra la translocación específica: *SS18-SSX1* y *SS18-SSX2*.

El subtipo histológico por sí solo no siempre provee información suficiente para predecir el curso clínico ni planificar el tratamiento adecuado. El grado histológico evalúa la agresividad tumoral y, sobre todo, la probabilidad de generar metástasis a distancia. La estadificación, que se basa tanto en parámetros histológicos como clínicos, provee información sobre la extensión del tumor. Los sistemas más ampliamente utilizados para calcular el pronóstico son los del NCI (United States National Cancer Institute) y los de FNCLCC (French Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) (Tablas IV y V). El primero utiliza una combinación de subtipo histológico, celularidad, pleomorfismo y tasa mitótica para atribuir un grado de 1-3. La principal diferencia entre los grados 2 y 3 viene marcada por el porcentaje de necrosis tisular (menor o mayor al 15 %). El sistema francés, por otro lado, se basa en un *score* obtenido al evaluar tres parámetros histológicos: diferenciación tumoral, tasa de mitosis y cantidad de necrosis tumoral. Se da una puntuación independiente por cada parámetro estudiado y el *score* final es la suma de las puntuaciones de cada parámetro.

– Tabla IV –

Sistema de gradación tumoral francés (FNCLCC): definición de los parámetros

<b>Diferenciación tumoral</b>	
1 punto	Sarcomas muy parecidos al tejido mesenquimal del adulto (por ejemplo, leiomiomas de bajo grado)
2 puntos	Sarcomas cuyo subtipo histológico es claro (por ejemplo, liposarcoma mixoide)
3 puntos	Sarcomas embrionarios o pobremente diferenciados, sarcomas de dudoso origen, sarcomas sinoviales, osteosarcomas y PNET
<b>Mitosis por campo</b>	
1 punto	≤ 9 mitosis por 10 campos de gran aumento (CGA)
2 puntos	10-19 mitosis por 10 CGA
3 puntos	≥ 20 mitosis por 10 CGA
<b>Necrosis tumoral</b>	
0 puntos	No necrosis
1 punto	< 50 % de necrosis tumoral
2 puntos	> 50 % de necrosis tumoral
<b>Grado histológico final</b>	
Grado 1	2-3 puntos en total
Grado 2	4-5 puntos en total
Grado 3	6-8 puntos en total

Modificado de Trojani et al. FNCLCC: French Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer; PNET: primitive neuroectodermal tumour.

– Tabla V –  
Principales diferencias entre los sistemas de gradación americano y francés

Subtipo histológico	Sistema de gradación del NCI	Sistema de la FNCLCC
Liposarcoma bien diferenciado	1	1
Liposarcoma mixoide	1	2
Liposarcoma mixoide de alto grado	2	3
Liposarcoma pleomórfico	2	3
Liposarcoma desdiferenciado		3
Fibrosarcoma bien diferenciado	1	1
Fibrosarcoma moderadamente diferenciado	2	2
Fibrosarcoma pobremente diferenciado	3	3
Sarcoma pleomórfico	3	3
Leiomioma bien diferenciado	1	1
Leiomioma convencional	2	2
Leiomioma pobremente diferenciado	3	3
Rabdomiosarcoma pleomórfico	3	3
Rabdomiosarcoma embrionario	3	3
Sarcoma sinovial	2	3
Sarcoma sinovial de alto grado	3	—
Sarcoma de Ewing/PNET	3	3
Sarcoma epitelioides	3	
Sarcoma de células claras	3	
Angiosarcoma	3	

NCI: United States National Cancer Institute; FNCLCC: French Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer; PNET: primitive neuroectodermal tumour.

### 3.4. Diagnóstico molecular

Desde hace más de dos décadas se vienen realizando análisis citológicos de los sarcomas de partes blandas que han ido revelando la presencia de translocaciones específicas recurrentes como posible mecanismo de sarcomagénesis. Aunque la presencia de dichas translocaciones ha sido extremadamente útil para el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad, aún hay un largo camino por recorrer en el desarrollo de fármacos que exploten dichos mecanismos patogénicos.

Las nuevas tecnologías genómicas y su creciente popularidad están comenzando a impactar en nuestra comprensión sobre la biología de los sarcomas. Sabemos que, en general, los sarcomas de partes blandas se pueden dividir en dos grupos de acuerdo con su perfil genético. El *primer grupo*

lo constituyen aquellos tumores asociados a alteraciones genéticas específicas (Tabla VI), como por ejemplo las translocaciones cromosómicas que producen genes de fusión quiméricos (como *PAX3/PAX7FOXO1* en el rhabdomyosarcoma alveolar), que, con frecuencia, codifican factores aberrantes de transcripción; las mutaciones oncogénicas específicas (como las mutaciones de *KIT* en los tumores del estroma gastrointestinal [GIST]), o las amplificaciones de genes recurrentes. En general, este grupo de neoplasias tiene cariotipos relativamente simples. Las alteraciones genéticas pueden ser específicas de cada tumor, pero también pueden ser compartidas por distintos subtipos histológicos (incluidas neoplasias no mesenquimales) con morfologías y comportamientos diferentes. El *segundo grupo* de sarcomas son aquellos con alteraciones genéticas inespecíficas o no recurrentes, que tienden a formar cariotipos más complejos (incluidos los cambios en el número de cromosomas, translocaciones desbalanceadas, deleciones y amplificaciones).

El diagnóstico se basará en interpretaciones combinadas entre la clínica y las características histológicas que incluyen estudios inmunohistoquímicos, citogenéticos y moleculares.

– Tabla VI –

Características moleculares de los sarcomas de partes blandas con alteraciones específicas

Aberración genética	Histología	Translocación*	Genes involucrados
<b>Translocaciones cromosómicas (10-15 %)</b>			
Transcripción aberrante	Liposarcoma mixoide	t(12;16) (q13; p11) t(12;22) (q13; q11-q12)	<i>FUS-DDIT3</i> <i>EWSR1-DDIT3</i>
	Sarcoma sinovial	t(X;18) (p11; q11) t(X;18) (p11; q11)	<i>SS18-SSX1</i> <i>SS18-SSX2</i> <i>SS18-SSX4</i>
	Sarcoma alveolar de partes blandas	t(X;17) (p11.2; q25)	<i>ASPL-TFE3</i>
	Tumor del estroma endometrial (de bajo grado)	t(7;17) (p15; q21)	<i>JAZF1-SUZ12</i>
	Sarcoma de Ewing/PNET	t(11;22) (q24; q12) t(21;22) (q22; q12)	<i>EWSR1-FLI1</i> <i>EWSR1-ERG</i>
	Tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas	t(11;22) (p13; q12)	<i>WT1-EWSR1</i>
	Sarcoma de células claras	t(12;22) (q13; q12)	<i>ATF1-EWSR1</i> <i>CREB1-EWSR1</i>
	Rhabdomyosarcoma alveolar	t(2;13) (p36; q14) t(1;13) (p36; q14)	<i>PAX3-FOXO1</i> <i>PAX7-FOXO1</i>
	Tumor miofibroblástico inflamatorio	t(2;19) (p23; p13.1) t(1;2) (q22-23; p23)	<i>TPM4-ALK</i> <i>TPM3-ALK</i>
	Sarcoma fibromixoide de bajo grado	t(7;16) (q32-34; p11) t(11;16) (p11; p11)	<i>FUS-CREB3L2</i> <i>FUS-CREB3L1</i>

\*Se incluyen translocaciones con una prevalencia de > 5 %.

PNET: primitive neuroectodermal tumour; GIST: tumores del estroma gastrointestinal.

(Continúa en la página siguiente)

– Tabla VI –

### Características moleculares de los sarcomas de partes blandas con alteraciones específicas (continuación)

Aberración genética	Histología	Translocación*	Genes involucrados
<b>Translocaciones cromosómicas (10-15 %)</b>			
Fusión (aumento de expresión de kinasas)	Dermatofibrosarcoma	t(17;22) (q22; q13)	<i>COL1A1-PDGFB</i>
Quimérico (activación de kinasas ligando-independiente)	Fibrosarcoma infantil	t(12;15) (p13; q25)	<i>ETV6-NTRK3</i>
<b>Mutaciones oncogénicas (20 %)</b>			
Activadoras	GIST	Monosomía o pérdida parcial de 14 y/o 22	<i>c-KIT, PDGFA, BRAF, CDKN2A/B</i>
	Liposarcoma mixoide de células redondas	No aplica	<i>PI3CA</i>
Inhibitorias	Tumores malignos de la vaina del nervio periférico	Pérdida 17q y 9p	<i>NF-1, CDKN2A</i>
	Tumores rabdoideos	No aplica	<i>INI1</i>
	Tumores de células epitelioideas perivasculares (PEComa)	No aplica	<i>TSC1/2</i>
<b>Amplificación de genes</b>			
No aplica	Liposarcoma bien diferenciado/liposarcoma dediferenciado	Secuencias amplificadas 12q14-15	<i>MDM2-4/CDK4 c-JUN</i>
No aplica	Sarcomas de la íntima	No aplica	<i>MDM2 CDK4</i>

\*Se incluyen translocaciones con una prevalencia de > 5 %.

PNET: primitive neuroectodermal tumour; GIST: tumores del estroma gastrointestinal.

## 4. CONCLUSIÓN

El objetivo final de la práctica clínica es ofrecer el tratamiento más eficaz y que conlleve mejores garantías para los pacientes. Comprender la epidemiología básica y las generalidades clínico-diagnósticas es solo el primer paso en el tratamiento de los sarcomas y debe ser de dominio general para los oncólogos. Bajo esta premisa, el capítulo ha pretendido brindar una visión muy amplia de los conceptos básicos, y es de obligación profundizar en cada uno de los temas por venir. Asimismo, compartir experiencias y conocimientos es el pilar en el que actualmente se basa la investigación médica.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Baird K, Davis S, Antonescu CR, et al. Gene expression profiling of human sarcomas: insights into sarcoma biology. *Cancer Res* 2005;65:9226-35.
- Bihn M, Sastre-Garau X, Guillou L, et al. MDM2 and CDK4 immunostainings are useful adjuncts in diagnosing well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma subtypes: a comparative analysis of 559 soft tissue neoplasms with genetic data. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1340-7.
- Diely A. Sarcoma classification: an update based on the 2013 World Health Organization Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. *Cancer* 2014;120(12):1763-74.
- García X, de Álava E, Artigas V, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of patients with soft tissue sarcoma by the Spanish group for research in sarcomas (GEIS). *Cancer Chemother Pharmacol* 2015 [online publication].
- George D, Scott A, Robert B, et al. The NCCN Soft Tissue Sarcoma Clinical Practice Guideline in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;8:630-73.
- Henderson-Jackson EB, Bui MM. Molecular pathology of soft-tissue neoplasms and its role in clinical practice. *Cancer Control* 2015;22:186-92.
- Italiano A, Di Mauro I, Rapp J, et al. Clinical effect of molecular methods in sarcoma diagnosis (GENSARC): a prospective, multicentre, observational study. *Lancet Oncol* 2016; [online publication].
- Jour G, Scarborough J, Jones R. Molecular profiling of soft tissue sarcomas using next-generation sequencing: a pilot study toward precision therapeutics. *Hum Pathol* 2014;45:1563-71.
- Linch M, Miah A, Thway K. Systemic treatment of soft-tissue sarcoma-gold standard and novel therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:187-202.
- Michèle K, Stock N, Coindre JM. Histology and imaging of soft tissue sarcomas. *Eur J Radiol* 2009;72:6-15
- Stiller C, Trama A, Serraino D. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: Report from the RARECARE project. *Eur J Cancer* 2013;49:684-95.
- The Royal Marsden College of Physicians. Pathology of Soft Tissue Sarcomas. *Clinical Oncology* 2009;21:695-705.
- Ybarra N, Vallieres M, Jeyaseelan K. Correlation of Molecular Imaging and biomarkers expression in the prediction of metastatic capacity of soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol* 2016;86(2S):3731-2.

# 2 CAPÍTULO

## TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL DIAGNÓSTICO DE LOS SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

*Carlos Holguera Blázquez*

Los sarcomas de partes blandas son tumores raros (aproximadamente el 1 % de los tumores malignos). Su incidencia estimada en la Unión Europea es de unos 5 casos al año por 100.000 habitantes. La edad de máxima aparición en adultos es entre los 40 y los 60 años. Se trata de un grupo heterogéneo de tumores con más de 50 subtipos con diferentes comportamientos clínicos, desde indolentes hasta altamente agresivos. La mayoría asienta en las extremidades (65 %), pero también son localizaciones frecuentes el retroperitoneo, el tronco, la cabeza y el cuello. Esta forma de presentación tan variada con relación a su histología y localización anatómica hace que cada caso sea prácticamente único.

Las diferentes técnicas de imagen desempeñan un papel importante en el manejo de los sarcomas de partes blandas, incluyendo su caracterización tisular, biopsias guiadas por imagen, estadificación y planificación pretratamiento. Aunque la mayoría de los sarcomas de partes blandas muestran hallazgos no específicos por imagen, algunos tienen una presentación característica por imagen que puede ayudar a la hora de establecer el diagnóstico. Hay incluso algunos sarcomas que tienen un patrón de metástasis característico, como las metástasis ganglionares en el sarcoma sinovial y las metástasis cerebrales en el sarcoma alveolar de partes blandas.

El objetivo de este capítulo no es hacer una descripción de los hallazgos por imagen de los diferentes sarcomas de partes blandas, sino revisar los conceptos fundamentales de las diferentes técnicas de imagen de las que disponemos los radiólogos y su valor en el diagnóstico y estadificación. Nos centraremos en los sarcomas de extremidades y no hablaremos en esta revisión de los protocolos de imagen de los seguimientos ni de cómo diferenciar las recidivas de los cambios postratamiento.

## I. LA RADIOLOGÍA EN EL MANEJO DE LOS SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

La valoración de las masas de partes blandas por parte de los radiólogos ha cambiado sustancialmente en los últimos años debido a las continuas mejoras en las técnicas de imagen. Actualmente podemos disponer, además de los cortes multiplanares habituales, de información cuantitativa y metabólica. La selección de las diferentes secuencias y su correcta aplicación puede ser difícil dada la amplia disponibilidad de técnicas, secuencias, métodos de imagen, etc. No obstante *el objetivo final sigue siendo el mismo: el diagnóstico y la correcta estadificación de las masas.*

Pensar, ante una masa desconocida, en la posibilidad de que se trate de un sarcoma de partes blandas es de suma importancia, ya que las primeras actuaciones terapéuticas van a condicionar las futuras secuelas funcionales y el pronóstico de los pacientes. Por ello es fundamental que los radiólogos que afronten este tipo de casos estén integrados en un equipo multidisciplinar junto con anatomopatólogos, cirujanos, radioterapeutas y oncólogos médicos.

### 1.1. ¿Cuándo sospechar un sarcoma de partes blandas?

Ante cualquier masa profunda (subaponeurótica), independientemente de su tamaño, y ante cualquier masa superficial (supraaponeurótica) mayor de 5 cm. En estos casos se deben realizar pruebas de imagen previas a cualquier otro procedimiento terapéutico o diagnóstico invasivo.

### 1.2. ¿Qué hacer ante la sospecha de un sarcoma de partes blandas?

Es muy importante tener en cuenta que *la valoración radiológica debe preceder a la biopsia diagnóstica.*

#### 1.2.1. Ecografía

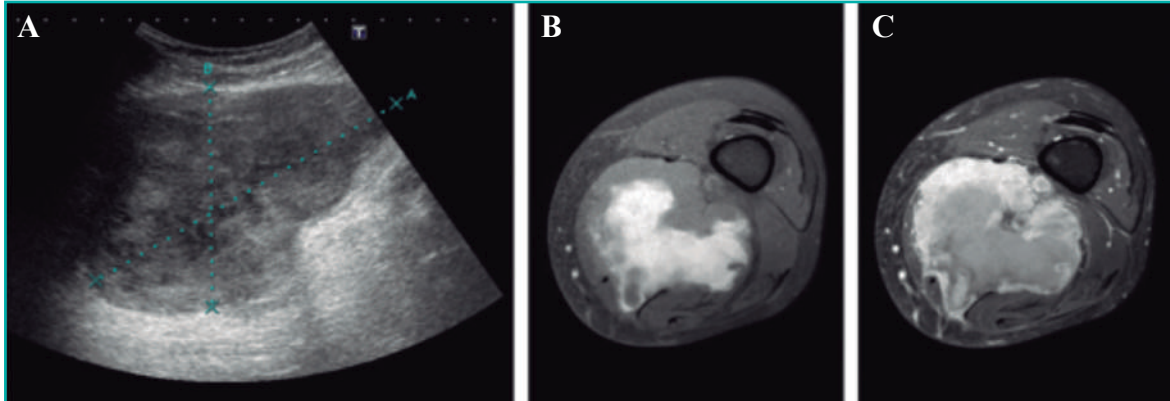
Se trata en la mayoría de los casos de la primera técnica de imagen que realizamos en el estudio de masas de partes blandas. En algunos casos es un hallazgo incidental. La ecografía debería ser, idealmente, realizada por un radiólogo, dado su conocimiento de la técnica ecográfica y del resto de métodos de imagen que se pudieran realizar posteriormente (1,2). Nos proporciona información acerca del tamaño, localización profunda o superficial y de si se trata de una lesión quística (como un quiste sinovial o ganglión) o sólida. Entre las ventajas de esta técnica destacan la ausencia de radiación, su fácil disponibilidad y que es coste-efectiva. Las desventajas son su dependencia de la experiencia del ecografista y la dificultad para identificar lesiones pequeñas o profundas. Además, no nos sirve para diferenciar cicatrices posquirúrgicas frente a recidivas locales ni determina fácilmente la infiltración articular u ósea.

Hay que tener especial cuidado en la ecografía con el diagnóstico de los hematomas de partes blandas, ya que las áreas de necrosis de los sarcomas a menudo tienen un aspecto ecográfico de hematomas. Por tanto, se debe realizar una resonancia magnética (RM) a todos estos pacientes (Figura 1).

Criterios ecográficos de benignidad; lesiones benignas (2):

- Quistes simples, *bursas*, quistes sinoviales/gangliones: lesiones bien definidas, quísticas sin ningún componente sólido, anecoicas, con refuerzo acústico posterior y no vascularizadas.





**Figura 1.** Sarcoma con hemorragia intralesional en varón de 85 años. A. Ecografía de la cara posterior del muslo. Masa heteroecogénica con buena transmisión de sonido. Sospecha de hematoma. B y C. Cortes axiales en T1 con supresión grasa (B) y T1 con supresión grasa tras gadolinio. C. Masa heterogénea en el compartimento posterior del muslo con áreas muy hiperintensas en la secuencia, con supresión grasa debido a hemorragia reciente y polos gruesos periféricos lobulados que captan intensamente contraste, lo que descarta un hematoma simple. Sugestivo de sarcoma con hemorragia intralesional.

- Lipoma superficial: lesiones homogéneas, bien definidas, encapsuladas y compresibles, y estables ecográficamente (al menos 6 meses de seguimiento). Malformaciones vasculares estables ecográficamente (6 meses de seguimiento). Granulomas a cuerpo extraño con historia clínica compatible.
- Fibromatosis superficial (fibromatosis palmar y plantar).
- Hernias musculares.
- Neuromas de Morton.
- Tumores de las vainas nerviosas periféricas en el caso de neurofibromatosis conocida para la detección y seguimiento de neurofibromas típicos. Si son dolorosos, se deben realizar otras técnicas de imagen adicionales.

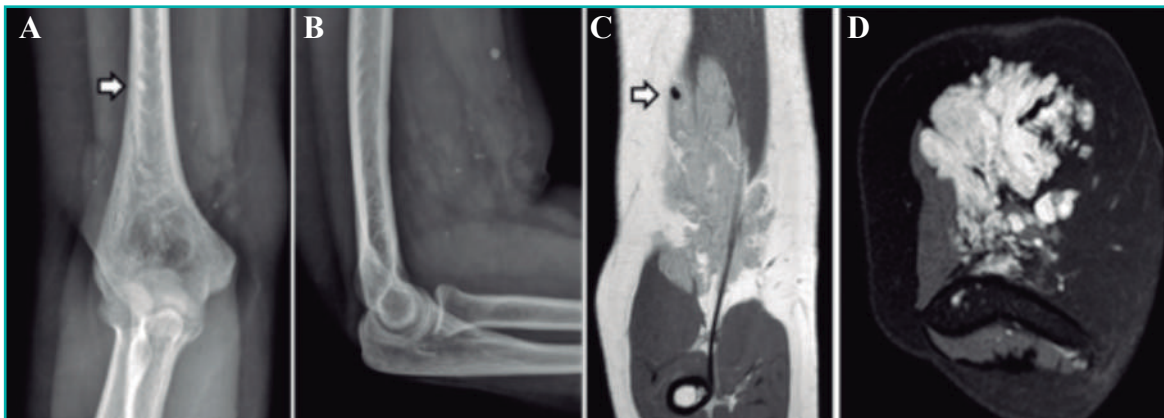
Si la lesión que estamos valorando ecográficamente no es claramente benigna, debemos proceder a realizar una RM.

### 1.2.2. Placa simple y tomografía axial computarizada

Aunque a menudo han quedado relegadas a un segundo plano, la valoración inicial de cualquier masa de partes blandas debería comenzar con una radiografía (RX) simple, tal y como recomienda el American College of Radiology Appropriateness Committee (3). Permiten descartar las pseudomasas como exóstosis y callos de fractura, así como lesiones inflamatorias. Además, se puede diferenciar un tumor óseo con extensión a partes blandas de un tumor primario de partes blandas. Pueden mostrar calcificaciones (osteosarcoma o condrosarcoma de partes blandas, miositis osificante, etc.), grasa intrínseca o una afectación ósea secundaria por contigüidad de una lesión de partes blandas.

En ocasiones la RX simple permite establecer un diagnóstico específico como en la osteocondromatosis sinovial o con la presencia de flebolitos en las malformaciones vasculares venosas (Figura 2).

La tomografía axial computarizada (TAC) permite diferenciar la presencia de osificación frente a la calcificación, así como identificar un patrón zonal de mineralización esencial para el diagnóstico radiológico de la miositis osificante. Con la técnica de TAC de doble energía (80 y 140 kVp) se pueden diferenciar los depósitos gotosos (que en ocasiones pueden simular sarcomas) de otras masas calcificadas (4).



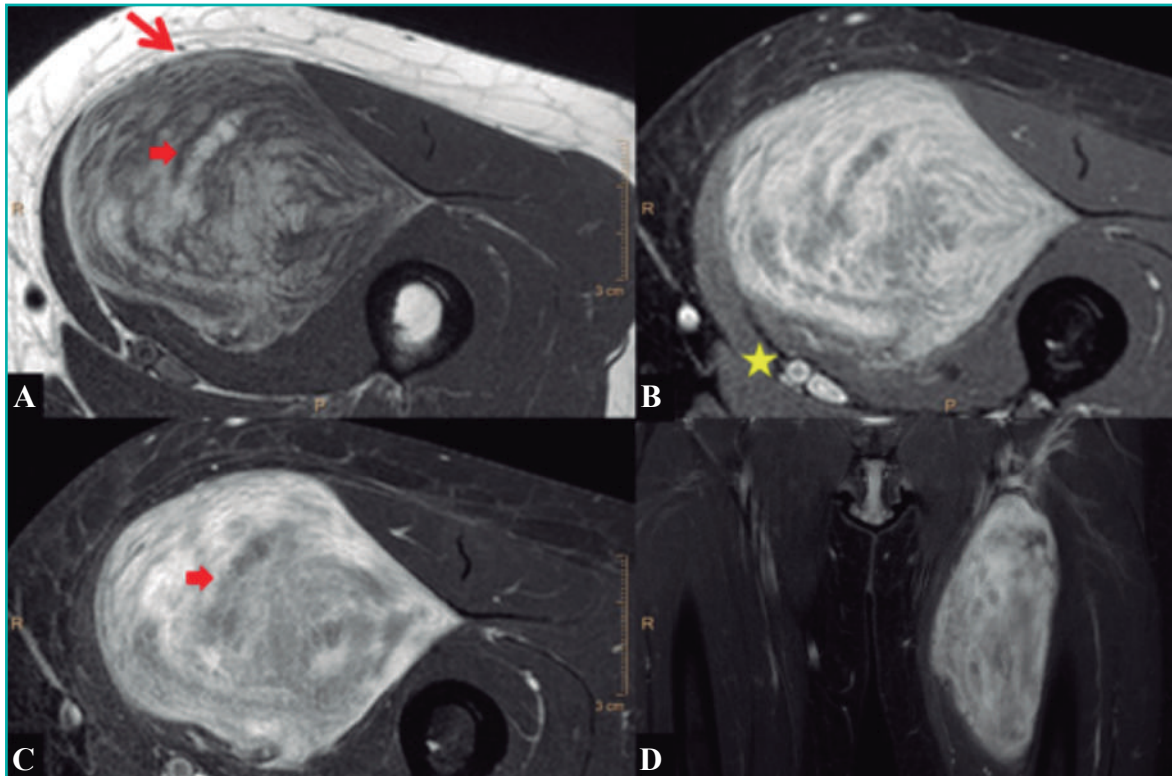
**Figura 2.** Malformación vascular de bajo flujo venosa en una mujer de 39 años. A y B. Radiografía anteroposterior y lateral del codo. Lesión de partes blandas con calcificaciones redondeadas múltiples (flebolitos) en la cara anterior del brazo (flecha). C y B. Cortes coronales del tercio distal del brazo en decúbito prono y axiales en T2 con supresión grasa. Lesión hiperintensa lobulada con imagen redondeada (flecha) en uno de los lagos vasculares que se corresponde con el flebolito señalado en la placa simple.

### 1.2.3. Resonancia magnética

Se trata del examen de *referencia en los sarcomas de partes blandas* (5). Es la técnica de imagen que tiene mejor contraste tisular. Su alta resolución espacial, así como la capacidad multiplanar, permite una estadificación local precisa y reproducible (Figura 3). Con la resonancia magnética (RM) podemos elegir la zona que se va a biopsiar y planificar el abordaje de las futuras biopsias si se precisara.

Técnica:

- Se debe usar una antena apropiada en función de la localización anatómica, que incluya la totalidad de la masa y que permita su estadificación local.
- Dos o tres planos ortogonales (como mínimo cortes longitudinales coronales o sagitales y cortes axiales). Al menos uno de los planos debe estar potenciado en T1 con un FOV (*field of view*, campo de visión) amplio para facilitar la inclusión de referencias anatómicas.
- Espesores de corte  $\leq 4$  mm. Cortes T1, T2 con supresión grasa y T1 supresión grasa precontraste y/o poscontraste. El uso de secuencias fuertemente potenciadas en T2 (TR/TE [tiempo de eco/tiempo de repetición]:  $> 4.000/100-110$ ) permite, en ocasiones, sugerir una matriz mixoide o esclerosa/colágena al poder comparar con la señal del músculo (hipo), grasa (intermedia) o el líquido (hiper). Las secuencias eco de gradiente permiten identificar sangrados previos o artefactos de susceptibilidad debidos a intervenciones quirúrgicas, aire o cuerpos extraños.



**Figura 3.** Liposarcoma mixoide en el compartimento anterior del muslo en una mujer de 48 años. A. Cortes axiales potenciados en T1. Masa heterogénea profunda a la fascia superficial (flecha) en el espesor del vasto interno. B. T2 con supresión grasa con extensas áreas hiperintensas debido al componente mixoide. La masa se sitúa en la proximidad, pero no contacta con el paquete vasculo-nervioso (estrella). C y D. Cortes axiales y coronales T1 con supresión grasa tras gadolinio. Realce intenso heterogéneo. Los focos hiperintensos en T1 se anulan con la supresión grasa (flechas sólidas A, C) debido a la grasa macroscópica.

- Uso de contraste. El uso de contraste (gadolinio) no permite diferenciar las lesiones benignas de las malignas, pero permite localizar las áreas más vascularizadas para una biopsia posterior. Como ya se refirió previamente es especialmente útil en la valoración de hematomas o masas hemorrágicas al poder identificar un nódulo captante no visible en las secuencias sin contraste, lo que permite diferenciar un hematoma de una masa hemorrágica.

#### Objetivos de la RM:

- Medir la extensión tumoral: tamaño del tumor en los tres planos del espacio.
- Localización: profundidad en relación con la fascia, localización intramuscular/intermuscular.
- Relaciones anatómicas: de la masa con respecto a los vasos, nervios, músculos, tendones y/o articulaciones y distancia con respecto a marcas externas fácilmente reconocibles.
- Caracterización tumoral:
  - Presencia o no de necrosis.
  - Presencia de tejido graso, mixoide (orientación diagnóstica).
  - Presencia de hipervascularización, hemorragia, reacción inflamatoria de vecindad.

- Estas son las lesiones que se pueden caracterizar con RM: lipoma, ganglión, quiste de Baker, bursitis, malformaciones vasculares, hematoma, miositis osificante, tumores de las vainas nerviosas periféricas, desgarros musculares, sinovitis villonodular pigmentada y aneurismas (2).
- Localización de la zona más representativa de cara a una posible biopsia.
- Búsqueda de metástasis a distancia (*skip* metástasis).

Otras secuencias en RM: si bien disponemos de técnicas novedosas tanto cualitativas como cuantitativas, solamente las secuencias de desplazamiento químico (fase/fase opuesta) permiten, en masas con muy escaso tejido graso, donde identifiquemos pérdida de señal en fase opuesta, sugerir un diagnóstico (liposarcoma). Tanto los estudios de difusión como la espectroscopia carecen de suficiente precisión para diferenciar lesiones benignas de malignas y no se suelen emplear de rutina en el manejo de inicio de las masas de partes blandas (6).

Ante la sospecha de una lesión maligna o posiblemente maligna deberíamos hacer, posteriormente, una biopsia dirigida por imagen tras haber presentado el caso ante el comité multidisciplinar correspondiente.

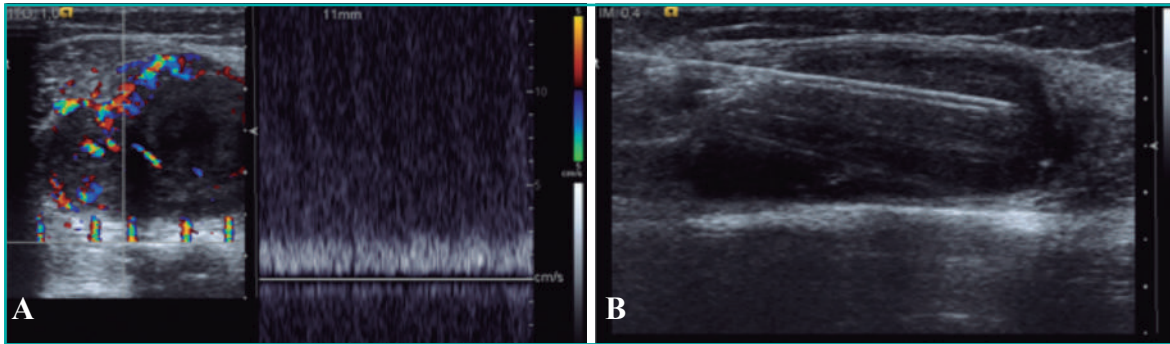
#### 1.2.4. Biopsia percutánea con aguja gruesa

Se debe realizar en todos los casos (Figura 4), excepto en aquellas masas superficiales menores de 5 cm (en su mayoría benignas) en las que se puede adoptar una actitud expectante o una cirugía de inicio si es técnicamente asequible de manera óptima (si el resultado anatomopatológico fuera de sarcoma, una cirugía de segunda intención no debería comprometer el resultado funcional o el pronóstico del paciente). No realizaremos tampoco una biopsia en aquellas masas en las que la RM nos indique con certeza que la lesión es benigna.

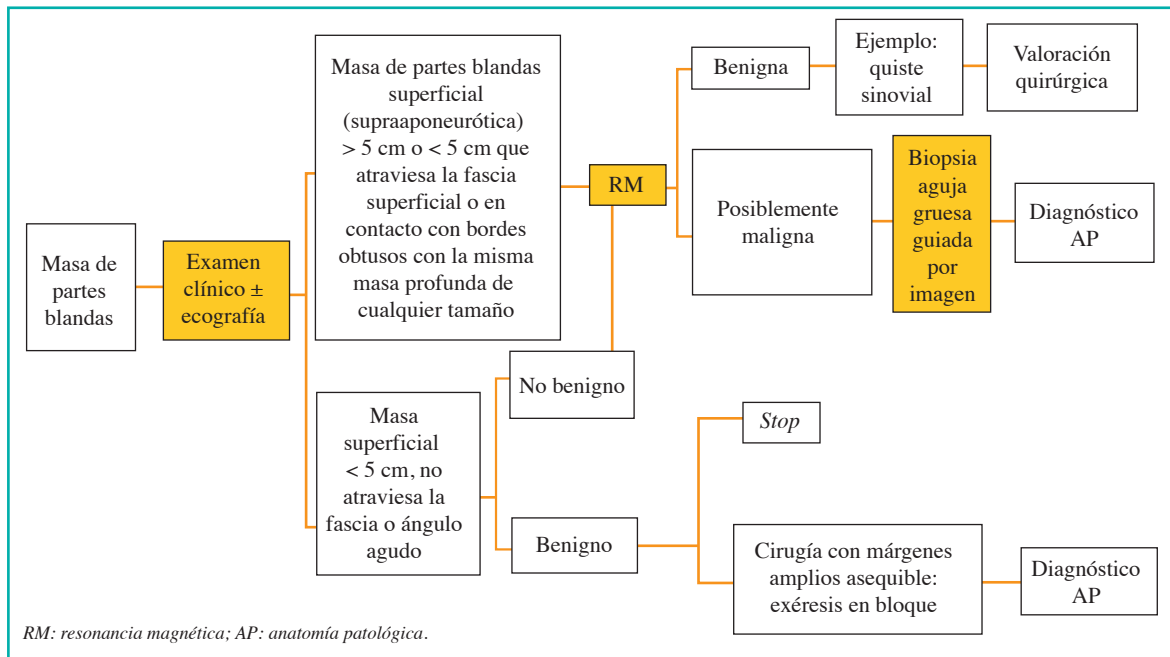
Condiciones para realizar una biopsia con aguja gruesa (BAG):

- Su necesidad debería haber sido evaluada idealmente en el comité de tumores de partes blandas.
- El trayecto de la biopsia debería acordarse con el cirujano a fin de no comprometer la cirugía posterior.
- No se deben contaminar compartimentos no afectados por el tumor.
- El punto de entrada debería tatuarse (para poder proceder a la exéresis posterior del trayecto de biopsia).
- Se debe realizar bajo control radiológico para obtener muestras lo más representativas del tumor y evitar las zonas de necrosis.
- Deberíamos emplear agujas coaxiales de 16 o 14 G.
- Obtener las muestras (al menos 3 cilindros) a través del mismo orificio.

La actitud que se debe seguir ante la sospecha de una masa de partes blandas quedaría resumida en el algoritmo de la figura 5.



**Figura 4.** Masa en el compartimento anterolateral de la pierna en una mujer de 42 años. A. Ecografía Doppler. Permite diferenciar las áreas vascularizadas de las necróticas o quísticas para elegir la zona que se debe biopsiar. B. Biopsia con aguja gruesa bajo control ecográfico con visualización del trayecto a fin de no contaminar otros compartimentos.



**Figura 5.** Algoritmo diagnóstico por imagen en masas de partes blandas.

### 1.3. Ya sabemos que el paciente tiene un sarcoma de partes blandas. ¿Qué estudios debemos hacer para estadificarlo? ¿Varía según el tipo de tumor?

Una vez realizada la biopsia con el resultado anatomopatológico de sarcoma de partes blandas, los radiólogos debemos ayudar a valorar la extensión locorregional (ya estudiada mediante los exámenes iniciales) y a distancia. *El pulmón es el órgano diana de la mayoría de las metástasis a distancia de los sarcomas de partes blandas (~75-80 % de las metástasis hematógenas).* En aproximadamente el 10 % de los pacientes se ven metástasis óseas (generalmente líticas), con mayor frecuencia en el caso

de sarcomas alveolares, angiosarcomas, leiomiomas, sarcomas pleomórficos y liposarcomas desdiferenciados. Sin embargo, es rara la presencia de metástasis ganglionares (~3 %), salvo algunos tipos histológicos (sarcomas epitelioides, sarcomas sinoviales, rabdomiosarcomas de alto grado, angiosarcomas y sarcomas de células claras), en los que si no estaban incluidos previamente se podría hacer una TAC o RM que incluya las principales estaciones de drenaje ganglionar.

En *todos los casos* de sarcomas de partes blandas se debe hacer una TAC de tórax y luego estudios específicos dependiendo de la histología (Tabla I). TAC toracoabdominopélvico en aquellos tumores con componente mixoide (liposarcoma mixoide y mixofibrosarcomas), sarcomas epitelioides, angiosarcomas y leiomiomas y opcionalmente TAC de cráneo en los sarcomas alveolares, sarcomas de células claras y angiosarcomas. En los liposarcomas mixoides se puede valorar realizar una RM de columna.

– Tabla I –

Estadificación a distancia de los sarcomas de partes blandas

TAC de tórax sin contraste (descartar metástasis pulmonares)	Todos
TAC/RM locorregional para descartar adenopatías	Sarcomas epitelioides Sarcomas sinoviales Rabdomiosarcomas de alto grado Angiosarcomas Sarcomas de células claras
TAC abdominopélvico	Liposarcoma mixoide Mixofibrosarcomas Sarcomas epitelioides Angiosarcomas Leiomiomas
TAC/RM de cráneo	Sarcomas alveolares Sarcomas de células claras Angiosarcomas
RM de columna	Liposarcomas mixoides

Adaptado de Noebauer-Huhmann et al.

TAC: tomografía axial computarizada; RM: resonancia magnética.

## 2. CONCLUSIÓN

Los radiólogos que manejen este tipo de lesiones deberían estar integrados en un equipo multidisciplinar. Ante la sospecha de una masa de partes blandas, se debería realizar inicialmente una ecografía y una radiografía simple. En casos sospechosos de malignidad, la técnica de elección es la RM. Salvo lesiones claramente benignas, realizaremos una biopsia con aguja gruesa siguiendo los protocolos establecidos. Posteriormente, si se trata de un sarcoma, un estudio de extensión adecuado. Está contraindicado realizar ningún procedimiento intervencionista (biopsia o cirugía) previo a su estudio con técnicas de imagen ante la sospecha de un sarcoma, dado que podríamos comprometer gravemente el pronóstico funcional y/o vital del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Carra BJ, Bui-Mansfield LT, O'Brien SD. Sonography of musculoskeletal soft-tissue masses: techniques, pearls, and pitfalls. *AJR Am J Roentgenol* 2014;202(6):1281-90. PubMed PMID: 24848826. Epub 2014/05/23. Eng.
2. Noebauer-Huhmann IM, Weber MA, Lalam RK, et al. Soft Tissue Tumors in Adults: ESSR-Approved Guidelines for Diagnostic Imaging. *Semin Musculoskelet Radiolog* 2015;19(5):475-82. PubMed PMID: 26696086. Epub 2015/12/24. Eng.
3. Kransdorf MJ, Murphey MD. Imaging of Soft-Tissue Musculoskeletal Masses: Fundamental Concepts. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 2016;36(6):1931-48. PubMed PMID: 27726739. Epub 2016/10/12. Eng.
4. Upadhyay N, Saifuddin A. The radiographic and MRI features of gout referred as suspected soft tissue sarcoma: a review of the literature and findings from 27 cases. *Skeletal Radiol* 2015;44(4):467-76. PubMed PMID: 25248516. Epub 2014/09/25. Eng.
5. Manaster BJ. Soft-tissue masses: optimal imaging protocol and reporting. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201(3):505-14. PubMed PMID: 23971442. Epub 2013/08/27. Eng.
6. Kransdorf MJ, Bridges MD. Current developments and recent advances in musculoskeletal tumor imaging. *Semin Musculoskelet Radiolog* 2013;17(2):145-55. PubMed PMID: 23673546. Epub 2013/05/16. Eng.





# 3 CAPÍTULO

## ANATOMÍA PATOLÓGICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR DE LOS SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

*Ana Belén Enguita Valls*

Los tumores de partes blandas comprenden un amplio grupo de entidades que muestran diferenciación mesenquimal y pueden estar localizados en la piel, tejido celular subcutáneo o partes blandas profundas, ya sea subfascial en las extremidades o en la cabeza y cuello, abdomen, retroperitoneo, región paratesticular, pelvis y cavidad torácica e intracraneal. Lesiones similares también pueden tener afectación visceral. Típicamente, los tumores de partes blandas se clasifican según su diferenciación y los objetivos del patólogo son reconocer esta diferenciación y establecer su potencial maligno.

Otros tumores como metástasis de carcinoma o melanoma pueden manifestarse como neoplasias de partes blandas y han de ser incluidos en su diagnóstico diferencial.

En la mayor parte de los casos, el tumor se enfoca como lesión de células fusiformes, epitelioides, de células redondas o pleomórfico, y es necesario para su diagnóstico la realización de estudios posteriores de inmunohistoquímica, microscopía electrónica y/o biología molecular. Las lesiones que presentan diferenciación adiposa, osteocondral o formación de estructuras vasculares pueden identificarse fácilmente, pero resulta difícil categorizarlas y establecer los criterios de malignidad con el estudio histológico.

El abordaje de los tumores de partes blandas, requiere, para su correcto diagnóstico y tratamiento, de un organizado equipo multidisciplinar que incluya cirujanos, traumatólogos, radiólogos, radiólogos intervencionistas, cirujanos plásticos, oncólogos médicos y radioterapeutas, patólogos y patólogos moleculares.

## I. DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

El diagnóstico anatomopatológico de los tumores de partes blandas requiere conocer información clínica y radiológica del paciente y es necesario establecer un comité de sarcomas que permita discutir entre todos los especialistas implicados, desde el momento inicial, la localización y la técnica de abordaje para obtener la muestra más adecuada y poder establecer el diagnóstico preciso del tumor.

Debido a su rareza, los pacientes con un tumor de partes blandas deberían ser referidos a un centro especializado en sarcomas donde exista un equipo multidisciplinar y un patólogo experto.

La mayor parte de los tumores superficiales y de los tumores menores de 5 cm de diámetro mayor pueden ser extirpados en su totalidad, pero los tumores profundos a menudo crecen hasta alcanzar un gran tamaño y requieren de un diagnóstico mediante la toma de una biopsia previa para que su manejo sea óptimo. La interpretación de una biopsia puede ser difícil, ya que representa solo una pequeña proporción del tumor y los sarcomas pueden mostrar gran heterogeneidad y presentar cambios mixoides, fibrosos o inflamatorios en su estroma. En el diagnóstico de un sarcoma han de resolverse tres preguntas: ¿Se trata de un tumor maligno? ¿Cuál es su estirpe? ¿Puede establecerse su grado tumoral?

### 1.1. Biopsia

La biopsia de un tumor de partes blandas puede ser excisional, incisional abierta o cerrada.

La biopsia excisional sería la indicada para lesiones superficiales y para las menores de 5 cm. Debe incluir un margen de tejido sano. La relación del tumor con los márgenes debe estudiarse macroscópicamente y microscópicamente.

La biopsia incisional abierta supone una apertura de la piel y el tejido celular subcutáneo y la obtención de una muestra de tumor. Aporta una muestra muy abundante para el diagnóstico, pero puede presentar mayores complicaciones como infección, dehiscencia o entorpecer la posterior cirugía o el tratamiento radioterápico. Están descritos casos de extensión tumoral a lo largo de la zona de abordaje para la toma de la biopsia.

Las biopsias cerradas pueden obtenerse mediante biopsia con aguja gruesa (BAG). Permiten mapear el tumor en varias zonas. Los cilindros obtenidos deben tener unas dimensiones adecuadas para el diagnóstico. Además, pueden guiarse con técnicas de imagen que permiten tomar muestras tanto de localizaciones superficiales como profundas.

### 1.2. Punción-aspiración con aguja fina

La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) se puede usar para el diagnóstico inicial de los tumores de partes blandas en centros grandes y en manos expertas, pero no permite apreciar la arquitectura tumoral y el índice mitótico no puede asegurarse, y es menos efectiva para determinar subtipo histológico y grado. La PAAF puede ser útil en la identificación de recurrencias o metástasis de tumores conocidos.

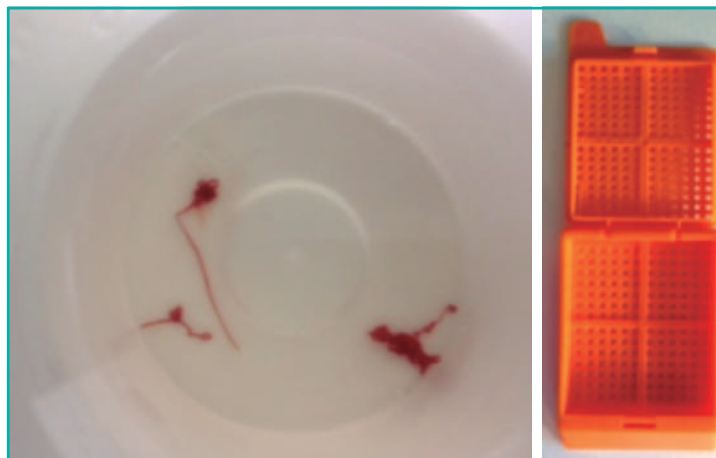
### 1.3. Estudio intraoperatorio en congelación

El estudio intraoperatorio en congelación está indicado solo en casos muy seleccionados, ya que el diagnóstico de los sarcomas de partes blandas, debido a su heterogenicidad tumoral, requiere de

una inclusión exhaustiva. Además, el estudio de los bordes de resección también es más adecuado realizarlo en un estudio en diferido. El estudio intraoperatorio sí puede resultar útil para establecer la existencia de tejido tumoral viable.

## 2. MANEJO DE LAS MUESTRAS

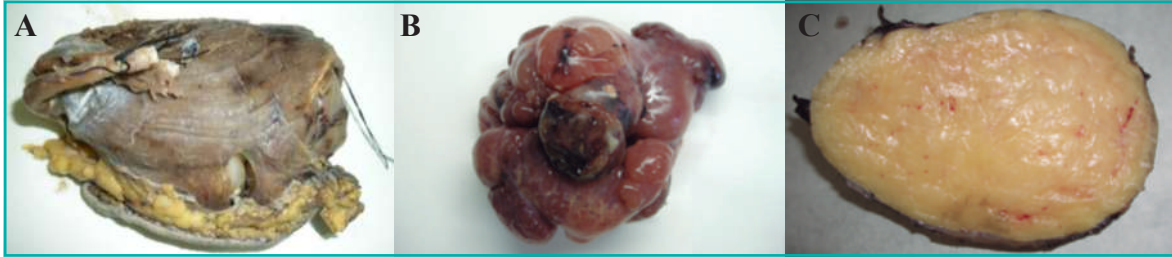
Las biopsias con aguja gruesa (BAG) deben aportar al menos 3 cilindros representativos del tumor. Uno de ellos puede remitirse en fresco y los restantes fijados en formol. Para aumentar la rentabilidad de la muestra, puede incluirse un cilindro en cada bloque (Figura 1). La mayor parte de las técnicas moleculares puede realizarse sobre material parafinado tras fijación en formol, pero otros estudios genéticos pueden requerir material congelado. Las técnicas inmunohistoquímicas se realizan de manera convencional en material parafinado.



**Figura 1.** Biopsia con aguja gruesa de tumor de partes blandas y su inclusión en un bloque.

Las biopsias incisionales abiertas se remiten en formol. Solo en el caso de tener un tamaño suficiente se remiten en fresco y se congela una representación en nitrógeno líquido a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

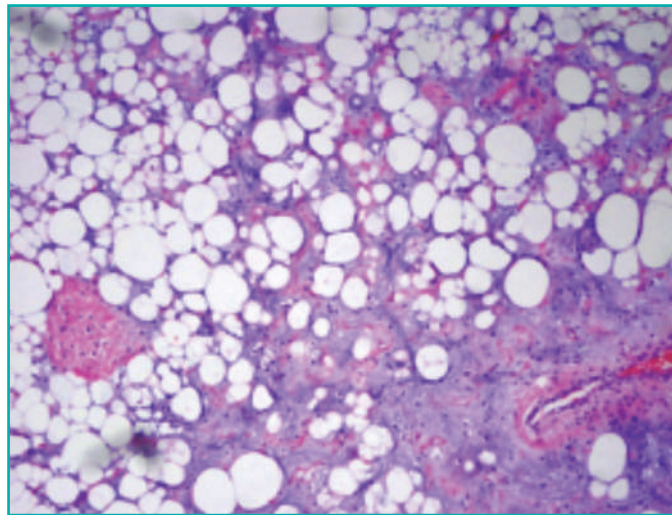
Las piezas de excisión quirúrgica deben enviarse al Servicio de Anatomía Patológica directamente después de su resección en el paciente. Se deben remitir en fresco, sin formol, y deben mandarse marcadas para que puedan ser orientadas y faciliten la identificación de los bordes quirúrgicos de resección (Figura 2). Es recomendable tomar una muestra en fresco que se congelará en nitrógeno líquido a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Después, la pieza se mide en sus tres dimensiones, se pesa y se pinta su superficie con tinta de tejidos. Suele ser suficiente con un color, aunque pueden usarse más de uno si interesa identificar más específicamente una zona. Posteriormente, se realizan secciones seriadas de 1 cm. La pieza debe fijarse en formol en un recipiente adecuado de 24 a 48 horas, según su tamaño. Deben tomarse fotografías de la pieza de resección, ya sea en fresco o tras su fijación en formol. Luego se estudia la pieza, prestando especial atención a la relación del tumor con los márgenes de resección y midiendo la distancia del tumor a cada uno de los márgenes. En el estudio macroscópico de la pieza debe indicarse el color, la consistencia, la existencia o no de necrosis y el porcentaje de esta respecto a la totalidad del tumor, así como la existencia de áreas de hemorragia y la presencia de áreas quísticas. A continuación, se toman muestras representativas (aproximadamente 1 por cm). No es necesario incluir un borde de resección si está alejado más de 3 cm del tumor, salvo que se trate de algunos sarcomas superficiales, como el mixofibrosarcoma de bajo grado o el sarcoma epiteliode, que pueden infiltrar microscópicamente. Los tumores que miden menos de 5 cm es recomendable incluirlos en su totalidad. Cualquier zona de apariencia macroscópica distinta al global de la lesión debe incluirse para su estudio y tipificación. En piezas resecaadas tras una biopsia previa abierta incisional es necesario remitir para estudio la resección de la cicatriz de la cirugía previa así como el tracto de biopsia, que debe marcarse en su primer abordaje quirúrgico para identificarlo y resecarlo en la cirugía posterior.



**Figura 2.** Estudio macroscópico de pieza de resección. A. Marcaje con hilos de los bordes quirúrgicos de resección. B. Pieza sin marcar. No pueden estudiarse sus márgenes de resección de manera correcta. C. Sección de una pieza quirúrgica tras tinción de sus márgenes.

Antes de la interpretación histológica de la biopsia debe conocerse la edad y el sexo del paciente, el tamaño del tumor, la duración y los síntomas del paciente, así como la localización del tumor y el plano anatómico (cutánea, subcutánea, fascial o profunda) y sus hallazgos radiológicos.

El microscopio óptico es normalmente la herramienta más útil para establecer el diagnóstico diferencial entre lesiones benignas y reactivas y lesiones malignas (Figura 3). Los criterios histológicos de malignidad difieren según la estirpe tumoral, pero comúnmente incluyen pleomorfismo celular, actividad mitótica aumentada, necrosis, invasión vascular y evidencia de metástasis.



**Figura 3.** Estudio histológico de liposarcoma mixoide HE. 20x.

Existen lesiones benignas con mayor celularidad y pleomorfismo que son mitóticamente activas y pueden confundirse con sarcomas. Por otro lado, lesiones malignas pueden infradiagnosticarse por presentar áreas bien diferenciadas. El diagnóstico definitivo requiere en muchas ocasiones de estudio inmunohistoquímico y/o molecular.

El estudio inmunohistoquímico es una herramienta adyuvante esencial en el diagnóstico de los sarcomas de partes blandas. En la mayor parte de los casos es necesario realizar una batería amplia de anticuerpos. La mayor parte de los anticuerpos no presenta una sensibilidad ni especificidad del 100 % y son relevantes tanto los anticuerpos con resultado positivo como negativo. Los resultados inmunohistoquímicos deben siempre valorarse junto con el estudio histológico, así como la clínica y el estudio radiológico.

El índice proliferativo puede tener valor pronóstico en los sarcomas de grados 2 o 3, así que debe realizarse Ki-67 (*MIB1*) en el estudio inmunohistoquímico.

Si bien el estudio con microscopía electrónica tiene en el momento actual una función limitada, es recomendable realizarla en casos cuyo estudio histológico o inmunohistoquímico no sea concluyente

y no presenten un perfil genético y/o molecular definido. En sarcomas, como el sarcoma alveolar, existen hallazgos ultraestructurales específicos que permiten su diagnóstico.

El estudio molecular (véase Anexo 1) de los sarcomas puede usarse para identificar anomalías cromosómicas, especialmente translocaciones, algunas de las cuales se encuentran muy ligadas al diagnóstico de determinados sarcomas de partes blandas. La técnica para identificar estos hallazgos es generalmente la hibridación *in situ* fluorescente (FISH), aunque algunas determinaciones pueden realizarse mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o secuenciación. Los resultados de los estudios de Biología Molecular deben integrarse siempre con el estudio histológico e inmunohistoquímico de las muestras.

### 3. INFORME ANATOMOPATOLÓGICO

El informe anatomopatológico debe incluir:

- Macroscópica:
  - Localización.
  - Tipo de muestra remitida.
  - Tamaño.
  - Estado de los márgenes de resección y distancia del tumor a estos.
  - Descripción macroscópica (hemorragia, quistes, necrosis, etc.).
- Microscópica:
  - Tipo histológico y subtipo: según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2013.
  - Grado histológico: según la French Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) (Tablas I y II). *Score* basado en tres variables: diferenciación, mitosis por 10 campos de gran aumento con un aumento de 40x y necrosis. En el caso de tumores musculares de bajo grado han de contarse mitosis en 50 campos de gran aumento. La necrosis en una pieza quirúrgica debe estimarse macroscópicamente.
  - Invasión de estructuras vasculares, neurales y hueso.
  - Hallazgos histológicos atribuibles a tratamiento quimioterápico/radioterápico previo.
- Estudios complementarios:
  - Resultados del estudio inmunohistoquímico, incluyendo índice proliferativo (Ki-67).
  - Resultados del estudio de biología molecular y citogenética, con indicación de la técnica utilizada para su determinación e indicación sobre la muestra sobre la que se han realizado.
- Estadio: el estadiaje de los sarcomas de partes blandas se basa en la información clínica y patológica:
  - UICC: Union for International Cancer Control.
  - El sistema TNM del AJCC (American Joint Committee on Cancer) incorpora el grado histológico, tamaño, profundidad, afectación ganglionar regional y metástasis a distancia.

### 4. INMUNOHISTOQUÍMICA

El estudio inmunohistoquímico resulta fundamental en el diagnóstico de los tumores de partes blandas. En muy pocos casos es suficiente con pocos anticuerpos. La mayor parte de los casos requieren de una amplia batería de anticuerpos, ya que la mayoría no son específicos.

El panel inicial depende de la morfología del tumor (Tabla III).

**– Tabla I –**  
**FNCLCC grading system**

Parámetro histológico	Definición
Diferenciación tumoral (Tabla II)	1: Sarcoma histológicamente muy similar a tejido mesenquimal adulto normal 2: Sarcoma de subtipo histológico definido 3: Sarcomas de tipo indeterminado, embrionario e indiferenciado
Mitosis	1: 0-9/10 CGA 2: 10-19/10 CGA 3: $\geq$ 20/10 CGA
Necrosis tumoral	0: No necrosis 1: < 50 % necrosis tumoral 2: $\geq$ 50 % necrosis tumoral
Grado histológico	Grado 1: <i>score</i> 2, 3 Grado 2: <i>score</i> 4, 5 Grado 3: <i>score</i> 6, 7, 8

CGA: campo de gran aumento. FNCLCC: French Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer.

**– Tabla II –**  
**Score de diferenciación tumoral de acuerdo con el tipo histológico en el FNCLCC grading system**

Tipo histológico	Score diferenciación
Liposarcoma bien diferenciado	1
Leiomioma bien diferenciado	1
Neurofibroma maligno	1
Fibrosarcoma bien diferenciado	1
Liposarcoma mixoide	2
Leiomioma convencional	2
TMVNP convencional	2
Fibrosarcoma convencional	2
Mixofibrosarcoma	2
Condrosarcoma mixoide	2
Angiosarcoma convencional	2
Liposarcoma de células redondas	3
Liposarcoma pleomórfico	3

FNCLCC: French Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. TMVNP: tumor maligno de vaina de nervio periférico.

*(Continúa en la página siguiente)*

## – Tabla II –

Score de diferenciación tumoral de acuerdo con el tipo histológico en el *FNCLCC grading system* (continuación)

Tipo histológico	Score diferenciación
Liposarcoma desdiferenciado	3
Rabdomiosarcoma	3
Leiomioma sarcoma pleomórfico/pobrementemente diferenciado	3
Angiosarcoma epiteliode/pobrementemente diferenciado	3
TMVNP pobrementemente diferenciado	3
Tumor tritón maligno	3
Sarcoma sinovial	3
Osteosarcoma extraesquelético	3
Sarcoma de Ewing extraesquelético	3
Condrosarcoma mesequimal	3
Sarcoma de células claras	3
Sarcoma epiteliode	3
Sarcoma alveolar de partes blandas	3
Tumor rabdoide maligno	3
Sarcoma indiferenciado (pleomórfico/fusiforme)	3

*FNCLCC*: French Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *TMVNP*: tumor maligno de vaina de nervio periférico.

## – Tabla III –

## Principales marcadores inmunohistoquímicos en sarcomas

Fusiforme/pleomórfico	Epiteliode/células claras	Células redondas pequeñas
Citoqueratina AE1-AE3	Citoqueratina AE1-AE3	Citoqueratina AE1-AE3
Desmina	EMA	Desmina
Actina 1 A 4	CD34	CD99
Actina HHF35	CD31	S100
CD34	CD30	CD56
	Desmina	CD45
	S100	TdT
	INI 1	FLI 1
		WT1

## 5. BIOLOGÍA MOLECULAR

---

Véase anexo 1.

## 6. CONCLUSIONES

---

El estudio anatomopatológico de los sarcomas de partes blandas requiere del conocimiento previo de la historia clínica y las pruebas de imagen del paciente y debe realizarse dentro de un equipo multidisciplinar, en el que se encuentre protocolizado desde la técnica más adecuada para la obtención de una muestra diagnóstica hasta la posterior exéresis de la tumoración y la necesidad de tratamiento quimio/radioterápico previo/posterior a esta. Deben remitirse las piezas orientadas y debe ser posible valorar los márgenes quirúrgicos de resección y su distancia a ellos, así como el tipo y grado histológico.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

---

- AJCC/UICC TNM. Protocol for the examination of specimens from patients with tumors of soft tissue. 7<sup>th</sup> ed. College of American Pathologist; 2013.
- Fisher C, Montgomery EA, Thway K. Biopsy interpretation of soft tissue tumors. Biopsy interpretation series; 2010.
- Fletcher CMD, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al. WHO Classification of tumors of soft tissue and bone. 4<sup>th</sup> ed. Lyon, France: IARC Press; 2013.



## – Anexo 1 –

*Characteristic cytogenetic and molecular events of soft tissue Tumors*

<i>Alveolar soft part sarcoma</i>	t(X;17)(p11;q25)	<i>TFE3-ASPL fusion</i>
<i>Aneurysmal bone cyst</i>	t(16;17)q22;p13)	<i>CDH11-USP6 fusion</i>
<i>Angiomatoid fibrous histiocytoma</i>	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q33;q12)	<i>FUS-ATF1 fusion</i> <i>EWSR1-ATF1 fusion</i> <i>EWSR1-CREB1 fusion</i>
<i>Extraskelatal myxoid chondrosarcoma</i>	t(9;22)(q22;q12) t(9;17)(q22;q11) t(9;15)(q22;q21)	<i>EWS-NR4A3 fusion</i> <i>TAF2N-NR4A3 fusion</i> <i>TCF12-NR4A3 fusion</i>
<i>Clear cell sarcoma</i>	t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q33;q12)	<i>EWSR1-ATF1 fusion</i> <i>EWSR1-CREB1 fusion</i>
<i>Desmoplastic small round cell tumor</i>	t(11;22)(p13;q12)	<i>EWSR1-WT1 fusion</i>
<i>Dermatofibrosarcoma protuberans</i>	<i>Ring form of chromosomes 17 and 22</i> t(17;22)(q21;q13)	<i>COL1A1-PDGFB fusion</i> <i>COL1A1-PDGFB fusion</i>
<i>Ewing sarcoma/PNET</i>	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q12;q12) t(2;22)(q33;q12) t(7;22)(p22;q12) t(17;22)(q12;q12) inv(22)(q12q12) t(16;21)(p11;q22)	<i>EWSR1-FLI1 fusion</i> <i>EWSR1-ERG fusion</i> <i>EWSR1-FEV fusion</i> <i>EWSR1-ETV1 fusion</i> <i>EWSR1-E1AF fusion</i> <i>EWSR1-ZSG fusion</i> <i>FUS-ERG fusion</i>
<i>Fibrosarcoma, infantile</i>	t(12;15)(p13;q26) <i>Trisomies 8, 11, 17, and 20</i>	<i>ETV6-NTRK3 fusion</i>
<i>Inflammatory myofibroblastic tumor</i>	t(1;2)(q22;p23) t(2;19)(p23;p13) t(2;17)(p23;q23) t(2;2)(p23;q13)	<i>TPM3-ALK fusion</i> <i>TPM4-ALK fusion</i> <i>CLTC-ALK fusion</i> <i>RANB2-ALK fusion</i>
<i>Leiomyosarcoma</i>	<i>Complex with frequent deletion of 1p</i>	
<i>Liposarcoma</i>		
<i>Well-differentiated</i>	<i>Ring form of chromosome 12</i>	<i>Amplification of MDM2, CDK4, and others</i>
<i>Myxoid/Round cell</i>	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12)	<i>TLS-DDIT3 fusion</i>
<i>Pleomorphic</i>	<i>Complex</i>	<i>EWSR1-DDIT3 fusion</i>

(Continúa en la página siguiente)

– Anexo 1 –

*Characteristic cytogenetic and molecular events of soft tissue Tumors (continuación)*

<i>Low-grade fibromyxoid sarcoma</i>	t(7;16)(q33;p11)	<i>FUS-CREB3L2 fusion</i>
<i>Malignant peripheral nerve sheath tumor</i>	<i>Complex</i>	
<i>Myxofibrosarcoma (myxoid MFH)</i>	<i>Ring form of chromosome 12</i>	
<i>Rhabdoid tumor</i>	<i>Deletion of 22q</i>	<i>INI1 inactivation</i>
<i>Rhabdomyosarcoma</i>		
<i>Alveolar</i>	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14), double minutes t(2 ;2)(q35 ;p23)	<i>PAX3-FOXO1A fusion</i> <i>PAX7-FOXO1A fusion</i> <i>PAX3-NCOA1 fusion</i> <i>PAX3-AFX fusion</i>
<i>Embryonal</i>	<i>Trisomies 2q, 8 and 20</i>	<i>Loss of heterozygosity at 11p15</i>
<i>Solitary fibrous tumor</i>	<i>Inversion chromosome 12</i>	<i>NAB2-STAT6</i>
<i>Synovial sarcoma</i>		
<i>Monophasic</i>	t(X;18)(p11;q11)	<i>SS18-SSX1, SS18-SSX2 or SS18-SSX4 fusion</i>
<i>Biphasic</i>	t(X;18)(p11;q11)	<i>Predominantly SS18-SSX1 fusion</i>

PNET: primitive neuroectodermal tumor.

# CAPÍTULO

## ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO DE LOS SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

*Alicia Hurtado Nuño, Clara Olier Gárate, Susana Hernando Polo, Fanny Patricia Dhimes Tejeda  
y Ramona Ionela Stanescu*

Los sarcomas de partes blandas constituyen un grupo infrecuente y heterogéneo de tumores en el que están incluidos más de 50 subtipos histológicos diferentes. Debido a estas características, resulta difícil la realización de ensayos clínicos y, por tanto, es complejo establecer un sistema que permita clasificarlos de forma precisa. Una correcta estadificación es fundamental para establecer categorías pronósticas, que a su vez pueden ayudar a plantear el abordaje terapéutico.

### 1. ESTADIFICACIÓN

---

Para realizar un estadiaje completo, lo cual resulta primordial en el tratamiento de los sarcomas, es preciso un análisis de las muestras histológicas tanto de la lesión primaria como de los ganglios, siempre que sea posible (1). Teniendo en cuenta estos datos, se clasifica el tumor en estadios.

#### 1.1. Clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC)

El sistema más utilizado en los sarcomas de partes blandas es el TNM desarrollado por la International Union Against Cancer (UICC) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC), cuya 8.ª edición fue publicada a finales de 2016. Dicho sistema se basa en el tamaño tumoral, el estado ganglionar, la presencia o ausencia de metástasis y el grado histológico (TNMG) para determinar el estadio. Según estas características, divide a los tumores en cuatro grupos (2). En la tabla I se muestra como ejemplo la estadificación de los sarcomas de extremidades y tronco.

En el TNM se incluyen todos los subtipos histológicos, excepto los tumores del estroma gastrointestinal (tiene su propio estadiaje separado del resto de los sarcomas desde la 7.ª edición), los tumores desmoides y el sarcoma de Kaposi. Estos dos últimos no son clasificados mediante el TNM.

Las categorías que se evalúan para establecer el estadio tumoral son las siguientes:

- El *tamaño (T)* está determinado por la medida del diámetro tumoral más largo y varía según la localización.
- La *afectación ganglionar (N)* es poco frecuente, si bien en algunos subtipos histológicos se presenta de forma algo más habitual, como el sarcoma epitelioides, el angiosarcoma o el rabdomiosarcoma alveolar.
- La *diseminación metastásica (M)* depende del origen tumoral, aunque la localización más común suele ser la pulmonar.
- El *grado histológico (G)* se evalúa según la clasificación de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre la Cancer (FNCLCC), que establece tres grados y que está basada en la diferenciación celular, el número de mitosis y la extensión de la necrosis (Tabla I) (2). Este sistema es el que ha demostrado tener mayor capacidad para predecir la aparición de metástasis y la mortalidad. Para una correcta determinación del grado es imprescindible una adecuada muestra de tejido, aunque esto no siempre es posible.

– Tabla I –

**Clasificación del AJCC para los sarcomas de extremidades y tronco (8.ª edición)**

<b>Definición de tumor primario (T)</b>	
<b>Categoría T</b>	<b>Criterio T</b>
TX	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
T1	Tumor menor o igual a 5 cm en su mayor dimensión
T2	Tumor mayor de 5 cm y menor o igual a 10 cm en su mayor dimensión
T3	Tumor mayor de 10 cm y menor o igual a 15 cm en su mayor dimensión
T4	Tumor mayor de 15 cm en su mayor dimensión
<b>Definición de ganglios linfáticos locales (N)</b>	
<b>Categoría N</b>	<b>Criterio N</b>
N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos locales o estado ganglionar desconocido
N1	Metástasis en ganglios linfáticos locales
<b>Definición de metástasis a distancia (M)</b>	
<b>Categoría M</b>	<b>Criterio M</b>
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Reproducido con el permiso del American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. La fuente original de este material es el AJCC Cancer Staging Manual, 8<sup>th</sup> Edition (2017) publicado por Springer Science and Business Media LLC, [www.springer.com](http://www.springer.com).

FNCLCC: French Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer.

(Continúa en la página siguiente)

– Tabla I –

## Clasificación del AJCC para los sarcomas de extremidades y tronco (8.ª edición) (continuación)

Definición de grado (G) Grado histológico de la FNCLCC	
G	Definición de G
GX	El grado no puede ser evaluado
G1	Puntuación de diferenciación total, recuento mitótico y necrosis de 2 o 3
G2	Puntuación de diferenciación total, recuento mitótico y necrosis de 4 o 5
G3	Puntuación de diferenciación total, recuento mitótico y necrosis de 6, 7 u 8

## Grupos pronósticos del AJCC

T	N	M	G	Estadio
T1	N0	M0	G1, GX	IA
T2, T3, T4	N0	M0	G1, GX	IB
T1	N0	M0	G2, G3	II
T2	N0	M0	G2, G3	IIIA
T3, T4	N0	M0	G2, G3	IIIB
Cualquier T	N1	M0	Cualquier G	IV
Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier G	IV

Reproducido con el permiso del American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. La fuente original de este material es el AJCC Cancer Staging Manual, 8<sup>th</sup> Edition (2017) publicado por Springer Science and Business Media LLC, [www.springer.com](http://www.springer.com).

FNCLCC: French Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer.

Una de las limitaciones del sistema TNM es que no siempre se puede aplicar a cada uno de los diferentes subtipos de sarcoma de forma equivalente, ya que algunos de ellos definen su comportamiento por la histología y no por el grado.

El estadio patológico (pTNMG) se basa en la evaluación microscópica del tumor primario y en el estudio clínico-radiológico de la diseminación local y a distancia. Si no es posible resear el tumor primario, se puede determinar la T radiológicamente.

Los tumores se deben estadificar antes y después del tratamiento neoadyuvante, teniendo en cuenta que el grado puede reducirse debido a dicho tratamiento. Tras la neoadyuvancia, se añade el prefijo **y**. Las recidivas se clasifican utilizando el mismo sistema que para los tumores primarios, aunque se debe especificar que el tumor es recurrente, para lo cual se utiliza el prefijo **r** (2).

La infiltración neurovascular y ósea no han sido incluidas en el sistema de estadiaje actual, puesto que aún es preciso analizar su papel como marcadores pronóstico. Tampoco se han incorporado por

el momento los marcadores moleculares hasta determinar cuál es su impacto en la supervivencia, excepto en el caso del tumor del estroma gastrointestinal (GIST), cuyo estado mutacional influye en el pronóstico y manejo.

## 1.2. Cambios en la 8.ª edición de la clasificación TNM

- En esta última edición se tiene en cuenta por primera vez la importancia de la localización como factor pronóstico, agrupando y diferenciando el estadio de los sarcomas según el lugar de origen (2):
  - Extremidades y tronco.
  - Retroperitoneo.
  - Tumores del estroma gastrointestinal.
  - Cabeza y cuello.
  - Visceral.
  - Histologías y localizaciones infrecuentes.

Tanto los sarcomas retroperitoneales como los viscerales o de cabeza y cuello poseen ahora un sistema específico.

Esta modificación es especialmente relevante, puesto que es preciso tener en cuenta que los pacientes con sarcomas retroperitoneales, viscerales o de cabeza y cuello presentan una peor supervivencia que los de extremidades. Además, factores como el tamaño o el grado no tienen la misma influencia en todas las localizaciones. Por ejemplo, en el caso de los sarcomas retroperitoneales, los principales determinantes de la supervivencia son el grado histológico, la presencia o no de metástasis y la resección completa macroscópica. Varios estudios han demostrado que el tamaño tumoral no tiene un papel pronóstico en estos sarcomas (3-6).

- Los GIST han sido incluidos dentro del grupo de los sarcomas.
- La T se ha modificado de forma que refleja que existe mayor riesgo de metástasis a medida que aumenta el tamaño, en lugar de establecer el punto de corte en 5 cm como en las ediciones antiguas.
- Se ha dejado de incluir la profundidad como una categoría en el estadiaje de los tumores de localización retroperitoneal o visceral, debido a que tiene menos impacto en el pronóstico y es difícil de evaluar. Sigue presente en los sarcomas de tronco o extremidades, definida como la afectación o no de la fascia correspondiente.
- En el caso de los sarcomas retroperitoneales, se incluye un nomograma que puede ser de utilidad para estimar el riesgo.
- Con respecto a los tumores de cabeza y cuello, se especifica que el riesgo es mayor en función del tamaño, comparados con otras localizaciones.
- La afectación ganglionar (N1) se clasifica ahora como estadio IV.
- Se ha añadido un apartado para las localizaciones e histologías infrecuentes.

## 1.3. Otras clasificaciones

Se han propuesto sistemas de estadificación alternativos para los sarcomas retroperitoneales, como el propuesto por el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), que incluye el grado histológico, los márgenes de resección y la presencia de metástasis a distancia, pero su uso no está muy extendido (7).

Aunque existen otras clasificaciones, las del AJCC y el MSKCC son las que tienen una mayor capacidad para predecir el riesgo de recaída sistémica.

## 2. PRONÓSTICO

En el momento del diagnóstico, el 56 % de los sarcomas está localizado, el 19 % presenta afectación locorregional y el 16% enfermedad metastásica. La tasa de supervivencia a los 5 años es del 83, 54 y 16 %, respectivamente (8).

En general, en los sarcomas el factor que más condiciona el pronóstico es la aparición de metástasis, ya que actualmente el riesgo de recidiva local es menor de un 10 % si se ha realizado un adecuado tratamiento mediante cirugía con márgenes libres y radioterapia. Sin embargo, hasta ahora se han obtenido escasos avances en la supervivencia global (más de un 50 % de pacientes fallece debido a la enfermedad) y en el control de la enfermedad a distancia.

La existencia de factores pronósticos fiables podría ser de utilidad para planificar el tratamiento más adecuado y obtener de esa manera un mejor resultado en términos de supervivencia.

### 2.1. Factores pronósticos

#### 2.1.1. Factores pronósticos en enfermedad localizada

Se han identificado varias características asociadas a un mayor riesgo de recidiva y de mortalidad. Es importante tener en cuenta que, a diferencia de otros tumores sólidos, los factores de riesgo para la recurrencia local en los sarcomas son diferentes de aquellos para la afectación a distancia y la mortalidad específica:

- El factor pronóstico más importante es el *estadio patológico* en el momento del diagnóstico. En una serie del Memorial Sloan Kettering Cancer Center las tasas de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años para los estadios I, II y III fueron del 86, 72 y 52 %, respectivamente, mientras que las de supervivencia global fueron del 90, 81 y 56 %.
- El *grado histológico* es un indicador independiente del grado de malignidad, del riesgo de mortalidad y de desarrollar metástasis a distancia (9). Sin embargo, no es un buen predictor de la recurrencia local, que está relacionada fundamentalmente con la afectación de los márgenes quirúrgicos.
- En cuanto al *tamaño tumoral*, es otro factor independiente. La probabilidad de desarrollar metástasis a distancia aumenta proporcionalmente cuanto mayor sea el tamaño.
- La *profundidad* de la afectación tumoral influye en el pronóstico de los sarcomas de extremidades y de pared torácica o abdominal. En caso de que exista afectación de la fascia profunda, algunos estudios sugieren que se asociaría a un mayor riesgo de metástasis a distancia, aunque existe controversia al respecto. Un análisis multivariable no mostró un efecto pronóstico de la profundidad cuando se tenían en cuenta el tamaño y el grado (10).
- La *afectación de márgenes quirúrgicos* se ha asociado con un mayor riesgo de recidiva local, a distancia y con una peor supervivencia, tras ajustar las otras variables pronósticas (11).

- Con respecto al *subtipo histológico*, su valor no está completamente establecido, dado que muchos de ellos son muy poco frecuentes. Sin embargo, se ha visto que la supervivencia libre de metástasis a 5 años es algo mayor en tumores como el sarcoma pleomórfico indiferenciado, el liposarcoma o el leiomiomasarcoma, mientras que los sarcomas sinoviales, rabdomiosarcomas y el sarcoma de Ewing se consideran de alto riesgo de afectación a distancia (9).
- La *localización* también influye en el pronóstico. Los tumores de extremidades y tronco se asocian con una mejor supervivencia y menor tendencia a la recidiva local que los de localización visceral o retroperitoneal, aunque en estos últimos se debe a la dificultad anatómica para conseguir una cirugía óptima.
- En cuanto a la *edad*, los pacientes mayores de 60 años presentan peor pronóstico que los más jóvenes.

Aunque, tal y como se ha comentado anteriormente, los *factores moleculares* no han sido incluidos de momento en los sistemas de estadiaje, podrían tener un papel importante para la valoración pronóstica y predictiva de respuesta al tratamiento. Por ejemplo, el contenido de ADN aneuploide, la actividad proliferativa, la expresión de p53 o ciertas translocaciones específicas se han relacionado con un peor pronóstico.

### 2.1.2. Factores pronósticos en enfermedad metastásica

En el caso de los sarcomas diseminados, las características asociadas a una mejor supervivencia son: buen estado funcional, grado histológico bajo, intervalo libre de enfermedad prolongado, edad joven y ausencia de metástasis hepáticas.

## 2.2. Nomogramas pronósticos

Con el fin de incorporar todas las variables que influyen en la supervivencia de los pacientes con sarcomas de partes blandas, algunos autores han sugerido el uso de nomogramas que pueden ser de utilidad para establecer una aproximación pronóstica (12).

El más empleado es el nomograma posquirúrgico del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (13) desarrollado por Kattan y cols. para la estimación posquirúrgica de la mortalidad específica por sarcoma a los 12 años. En él se tienen en cuenta factores clinicopatológicos previos al tratamiento, incluyendo la localización, el subtipo histológico, el tamaño, el grado, la profundidad de la afectación tumoral y la edad.

El nomograma del MSKCC está basado en datos recogidos de forma prospectiva y ha sido validado en una población de 2.136 pacientes (14). Puede utilizarse tanto para estimar el riesgo y la planificación de tratamiento en un paciente individual como para la estratificación en ensayos clínicos. En 2005 se publicó un nomograma adaptado que incluía la clasificación en tres grados de la FNCLCC (15).

Se han desarrollado otros nomogramas similares para subtipos específicos de sarcoma (liposarcoma, GIST, sarcoma sinovial, etc.). En el caso de los sarcomas retroperitoneales, investigadores de varios centros internacionales han elaborado un nomograma multicéntrico compuesto de seis variables clínicas: edad, tamaño, subtipo histológico, multifocalidad y calidad de la cirugía (16). Mediante esta herramienta se puede estimar la supervivencia global y libre de progresión en los pacientes que van a ser intervenidos quirúrgicamente.



### 3. CONCLUSIÓN

Los sarcomas son estadificados mediante el sistema TNM, que ha sido actualizado recientemente y que los agrupa ahora teniendo en cuenta su localización, además de las variables que ya se contemplaban previamente: tamaño, afectación ganglionar, presencia de metástasis y grado histológico.

Existen varios factores que influyen en el pronóstico de este tipo de tumores; el más importante de ellos es el estadio patológico en el momento del diagnóstico. Dada la dificultad para la estimación de la supervivencia, se han desarrollado nomogramas que agrupan estas variables y que pueden ayudar en el momento de la toma de decisiones terapéuticas.

### BIBLIOGRAFÍA

1. National Cancer Institute. Soft Tissue Sarcoma (PDQ). Actualizado: enero 2016. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/soft-tissue-sarcoma/hp>
2. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. (eds.). Soft Tissue Sarcoma. In: AJCC Cancer Staging Manual. 8<sup>th</sup> ed. New York: Springer; 2017. p 489-97.
3. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, et al. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 1225 patients. *Cancer* 2003;97(10):2530.
4. Gronchi A, Casali PG, Fiore M, et al. Retroperitoneal soft tissue sarcomas: patterns of recurrence in 167 patients treated at a single institution. *Cancer* 2004;100(11):2448.
5. Pérez EA, Gutiérrez JC, Moffat FL Jr, et al. Retroperitoneal and truncal sarcomas: prognosis depends upon type not location. *Ann Surg Oncol* 2007;14(3):1114.
6. Nathan H, Raut CP, Thornton K, et al. Predictors of survival after resection of retroperitoneal sarcoma: a population-based analysis and critical appraisal of the AJCC staging system. *Ann Surg* 2009;250(6):970.
7. Van Dalen T, Hennipman A, van Coevorden F, et al. Evaluation of a clinically applicable post-surgical classification system for primary retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11:483.
8. Survival by stage of soft tissue sarcoma. American Cancer Society's (ACS) publication, Cancer Facts & Figures 2016. Disponible en: <http://www.cancer.org/cancer/sarcoma-adultsofttissuecancer/detailedguide/sarcoma-adult-soft-tissue-cancer-survival-rates>
9. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer* 2001;91(10):1914.
10. Rydholm A, Gustafson P. Should tumor depth be included in prognostication of soft tissue sarcoma? *BMC Cancer* 2003;3:17.
11. Stojadinovic A, Leung DH, Hoos A, et al. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 2002;235:424-34.
12. Pisters PWT, Weiss M, Maki R, et al. Soft tissue sarcomas: staging and prognosis. *Cancer Management* 2016. <http://www.cancernetwork.com/cancer-management/soft-tissue-sarcomas/page/0/2>
13. Kattan MW, Leung DH, Brennan MF. Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific death. *J Clin Oncol* 2002;20(3):791.
14. Raut CP, Miceli R, Strauss DC, et al. Nomogram effectively predicts DFS, OS in retroperitoneal sarcomas. *Cancer* 2016; DOI:10.1002/cncr.29931.
15. Mariani L, Miceli R, Kattan MW, et al. Validation and adaptation of a nomogram for predicting the survival of patients with extremity soft tissue sarcoma using a three-grade system. *Cancer* 2005;103(2):402.
16. Raut CP, Miceli R, Strauss DC, et al. External validation of a multi-institutional retroperitoneal sarcoma nomogram. *Cancer* 2016; DOI:10.1002/cncr.29931.



# 5 CAPÍTULO

## LA CIRUGÍA EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

*Andrés Díaz Martín*

Los sarcomas de partes blandas son infrecuentes, suponen menos del 1 % de las neoplasias malignas. Los profesionales médicos implicados en su diagnóstico y tratamiento solo pueden adquirir la experiencia exigible cuando trabajan de forma coordinada en unidades multidisciplinares de referencia. La complejidad y difícil interpretación de las imágenes, y de las muestras histopatológicas, y las graves consecuencias que se originan de biopsias y tratamientos inadecuados hacen imprescindible que el manejo clínico, incluyendo pruebas diagnósticas, terapias adyuvantes, tratamiento quirúrgico y análisis de los especímenes resecados, dependa de un grupo de especialistas con formación específica en este tipo de patología. El tratamiento por unidades multidisciplinares en centros de referencia ha supuesto una drástica mejoría en el pronóstico de los sarcomas de partes blandas y es actualmente inexcusable.

El diagnóstico certero de los sarcomas se basa siempre en tres pilares: clínica, imagen e histología. Es fundamental la coordinación y el intercambio de información entre los especialistas implicados. El diagnóstico definitivo es histológico por el análisis de una muestra extraída por biopsia. El método más habitual es la biopsia percutánea con aguja gruesa o *tru-cut*, realizada por un radiólogo experto en un centro de referencia. En ocasiones la biopsia percutánea con aguja no es suficiente para definir el subtipo histológico o el grado, y el cirujano debe practicar una biopsia incisional quirúrgica. La planificación de la biopsia, la elección del punto de entrada y el tipo de biopsia debe ser una decisión consensuada por el equipo multidisciplinar que vaya a tratar al paciente. Una biopsia mal planificada o ejecutada obliga con frecuencia a retrasar o a cambiar el tratamiento indicado, aumenta la probabilidad de amputación y tiene efectos negativos sobre la supervivencia.

El tratamiento de los sarcomas ha cambiado drásticamente en las últimas tres décadas. Hace 40 años (1970-1980) consistía en la cirugía radical con resección de todo el compartimento muscular o en la

amputación del miembro. En la actualidad se puede practicar una cirugía conservadora del miembro en más del 80 % de los casos. El tratamiento combinado con cirugía y radioterapia (RT) ha permitido un óptimo control locorregional, con tasas de recidiva por debajo del 10 % (Tabla I).

**– Tabla I –**  
**Resultados del tratamiento de sarcomas de partes blandas**

Serie		#	t	RL5a	SCE
Coindre, 1996 French Sarcoma Group	1980-1989	546	5	29 %	69 %
Trovik, 2000 Scandinavian Sarcoma Group	1986-1991	559	6,3	20 %	-
Zagars, 2003 MD Anderson Cancer Center	1960-1999	678	9,5	15 %	76 %
Weitz, 2003 Memorial Sloan Kettering Cancer Center	1982-2001	1.072	4,6	21 %	79 %
Khanfir, 2003 Gustave Roussy	1975-1996	133	10	22 %	77 %
Eilber, 2003 University California LA	1975-1997	607	7,3	10 %	71 %
Gronchi, 2005 Istituto Nazionale Tumori	1980-2000	642	8,9	14 %	78 %
Stoeckle, 2006 Bergonie Institute	1996-2002	205	4,4	13 %	75 %
Maretty-Nielsen, 2014 Aarhus U Hospital	1979-2008	922	7	16 %	76 %
Bonvalot, 2016 Gustave Roussy	1993-2012	531	7	8 %	80 %

*Serie: año de publicación, centro; intervalo de tiempo estudiado en cada serie (total 1960-2012); # número de casos; t: tiempo de seguimiento en años; RL5a: tasa de recidiva local 5 años; SCE: supervivencia causa específica. Se marcan los valores extremos en RL y SCE.*

Los márgenes quirúrgicos son el factor pronóstico más importante para la recidiva local (1) y el único factor que podemos modificar. La consecuencia inmediata de resear un sarcoma con márgenes positivos es que se duplica el riesgo de recidiva local. No se ha podido probar una relación directa entre márgenes y supervivencia, pero un paciente que sufra una recidiva local tendrá tres veces más riesgo de morir por la enfermedad. Por eso, se debe garantizar la radicalidad de la cirugía y no realizar ningún gesto que empeore el pronóstico oncológico

## I. DIAGNÓSTICO DE LOS SARCOMAS

El objetivo de la biopsia de un sarcoma es obtener una muestra del tumor para su diagnóstico histopatológico definitivo. Una biopsia bien realizada es uno de los pasos principales en

el diagnóstico, estadificación y tratamiento de los pacientes con sarcomas de partes blandas. Cuando no se realiza de forma correcta es causa de errores graves de diagnóstico (18 %), muestras poco representativas (9 %), complicaciones locales (17 %), cambios de tratamiento (19 %), amputaciones innecesarias (4 %) y menor supervivencia (9 %) (Figura 1). La biopsia debe ser efectuada por el mismo equipo multidisciplinar que vaya a tratar al paciente y, si el paciente va a ser derivado a un centro de referencia, no se debería realizar la biopsia. Con cualquiera de las técnicas de biopsia han de observarse unos principios básicos, para minimizar el riesgo de diseminación (2). Por ello, el diseño de la estrategia de la biopsia debe involucrar a los médicos responsables del tratamiento locorreional (cirujanos y oncólogos radioterapeutas).

## 1.1. Principios

- Antes de la biopsia, estudio radiológico completo que incluya resonancia magnética (RM) reciente y estudio de extensión.
- Se debe realizar en el trayecto que seguirá la cirugía definitiva, tanto si es abierta como si es biopsia con aguja gruesa (BAG).
- La periferia del tumor es el lugar donde existen más células viables, mientras que la región central es comúnmente donde encontramos mayor necrosis tumoral.
- El cirujano debe tener un plan de tratamiento quirúrgico previo a la realización de la biopsia basado en su sospecha diagnóstica. Se puede decir que la biopsia debe confirmar el juicio clínico que emite el equipo multidisciplinario que trata al paciente.
- El patólogo debe conocer los posibles diagnósticos diferenciales antes de recibir la muestra. No debería ofrecer un diagnóstico sin conocer el caso.

## 1.2. Tipos de biopsia

### 1.2.1. Biopsia por punción con aguja gruesa

Es la mejor técnica para el diagnóstico de los sarcomas de partes blandas (2). La practica el radiólogo experto del equipo que vaya a tratar al paciente. El tejido de la biopsia se toma mediante pistolas automáticas o semiautomáticas. Para obtener material para estudio histológico se usan agujas de tipo *tru-cut* con un calibre de entre 18 y 14 G. Se obtiene un fragmento de tejido suficiente, y se realizan por lo menos cuatro pases. Entre los inconvenientes de la técnica podemos destacar que resulta imprescindible disponer de un patólogo experto, que su trayecto debe ser resecado en la cirugía definitiva y



**Figura 1.** *No se deben practicar nunca incisiones transversales en las extremidades. La cicatriz de la biopsia debería estar en el mismo plano que la incisión definitiva prevista. En este caso, una biopsia mal planificada hizo peligrar la viabilidad del miembro y la supervivencia del paciente (sarcoma pleomórfico indiferenciado en compartimento posterior).*

que puede producir un hematoma. Pero también es un procedimiento ambulatorio que consigue mayor cantidad de tejido con menor probabilidad de obtener muestras insuficientes y con mejor acceso a las áreas de difícil abordaje quirúrgico, como es la columna o la pelvis. Como inconveniente, las muestras obtenidas por BAG son insuficientes hasta en un 20 % de casos y hay que repetir la biopsia o recurrir a una biopsia incisional. La sensibilidad de la BAG es mucho menor en los tumores con componente mixoide. Ventajas de la biopsia percutánea con *tru-cut* guiada por TAC: en áreas de difícil acceso como la pelvis puede diagnosticar malignidad con probabilidad de 80-90 %. La biopsia guiada por ECO es muy útil en tumores profundos, poco accesibles y que crecen cerca de estructuras neurovasculares.

### 1.2.2. Punción aspiración con aguja fina

Es la toma con técnica percutánea de una muestra con una aguja de escaso calibre (23 o 25 G) conectada a una jeringa para efectuar una aspiración. La practica el patólogo de forma ambulante. Se obtiene un extendido citológico. Entre sus inconvenientes, resulta imprescindible disponer de un patólogo experto en citología, no conserva la arquitectura del tejido y el diagnóstico es citológico. Pero entre sus ventajas está que no requiere la resección del trayecto de la biopsia y sirve para el estudio de recidivas locales y en tumores con un tipo celular homogéneo, como mieloma, metástasis, linfoma o sarcoma de Ewing.

### 1.2.3. Biopsia incisional abierta

La realiza el cirujano ortopédico que extrae una muestra de tejido tumoral mediante un mini-abordaje quirúrgico. Se obtiene mayor cantidad de tejido para el diagnóstico y para pruebas complementarias como son la inmunohistoquímica, citogenética y genética molecular. Pero presenta mayor potencialidad de siembra tumoral en el trayecto de la biopsia y el trayecto debe ser reseado en la incisión de la cirugía definitiva. Es más laboriosa la resección del trayecto de una incisión que el trayecto de un *tru-cut*. La diferencia fundamental es que la BAG nos aporta un diagnóstico histológico porque la muestra conserva la estructura tisular, mientras que la punción aspiración con aguja fina (PAAF) solo puede proporcionar un diagnóstico citológico porque la muestra es un extendido de células aisladas (2).

## 1.3. Principios básicos de la técnica biopsia

- En biopsia percutánea, se deben marcar con tinta los puntos de entrada.
- Atravesar solo un músculo o compartimento.
- Evitar estructuras neurovasculares y espacios extracompartimentales.
- Incisión longitudinal y recta en el eje del miembro.
- Evitar tomar la muestra en áreas de necrosis tisular o de sangrado.
- Las zonas más activas, con mayor rentabilidad diagnóstica, suelen ser las periféricas.
- Hemostasia cuidadosa: el hematoma pasa a formar parte del tumor.
- Remitir las muestras íntegras, orientadas y en fresco a anatomía patológica.
- Siempre deben transcurrir menos de 30 minutos entre la biopsia y la recepción de la muestra.

## 2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

### 2.1. Objetivos del tratamiento quirúrgico

El principal objetivo es garantizar al máximo la radicalidad de la cirugía. El primer tratamiento condiciona el pronóstico. La radicalidad estará en función de las posibilidades reconstructivas que tengamos. La reconstrucción primaria siempre es la mejor opción (3).

La cirugía conservadora del miembro no debe comprometer el objetivo oncológico principal, que es la erradicación del tumor para permitir la curación. Además, debe garantizar la funcionalidad de la extremidad afectada. Es muy importante la planificación preoperatoria para realizar reconstrucciones de partes blandas lo más anatómicas y funcionales posibles.

El objetivo del tratamiento quirúrgico de los sarcomas de partes blandas (SPB) es extirpar completamente el tumor, prevenir recidivas y la posibilidad de diseminación a distancia. Esto se consigue con mayor probabilidad realizando una resección con márgenes amplios o una resección radical. La cirugía resulta imprescindible en todas las etapas de la enfermedad, pero es solo una parte del complejo tratamiento multidisciplinar que requieren estos tumores (4).

Los SPB son poco frecuentes y su diagnóstico definitivo y tratamiento deben ser realizados por un equipo multidisciplinar con experiencia y en un centro de referencia. Si la anterior premisa no se cumple, puede condicionar el tratamiento, disminuir las posibilidades de curación y empeorar el pronóstico de supervivencia. Desde otro punto de vista, el tratamiento en centros de referencia es menos costoso a medio plazo y mejora la eficiencia en la gestión de los recursos.

Si la enfermedad está localizada, la cirugía con márgenes amplios es curativa en más del 50 % de los casos (1). En los sarcomas de alto grado histológico o con márgenes quirúrgicos próximos resulta imprescindible el concurso de la RT para un adecuado control local de la enfermedad. Ante una enfermedad sarcomatosa diseminada, la cirugía continúa teniendo sus indicaciones: la metastasectomía quirúrgica debe ser la primera opción terapéutica en metástasis pulmonares aisladas y con intervalo libre de enfermedad superior a 1 año. En estadios IV avanzados la cirugía ocasionalmente se indica como adyuvancia del tratamiento sistémico (para disminuir el volumen del tumor que se debe tratar); o, más frecuentemente, con intención paliativa locorreional, por ejemplo, por una lesión ulcerada.

### 2.2. Principios en cirugía oncológica

Los objetivos de la resección quirúrgica son la extirpación completa del tumor con márgenes amplios y el menor compromiso funcional posible, lo que habitualmente se consigue con resecciones intracompartimentales a través de tejido sano. Cuando el margen es músculo o tejido adiposo debe ser más amplio que cuando lo que se interpone es una fascia, el epineuro o la adventicia arterial. Cuando los márgenes amplios no son posibles si no es con el sacrificio de estructuras neurovasculares mayores, la cirugía conservadora del miembro debe reevaluarse frente a la amputación, que estaría indicada si es la única posibilidad de resección oncológica o si la cirugía conservadora conlleva una reconstrucción no funcional (4).

La planificación de la cirugía ha de consensuarse dentro del equipo multidisciplinar que esté tratando al paciente, con suficiente flexibilidad como para cambiar la estrategia en función de las circunstancias de cada caso. En la planificación de la resección lo primero que se ha de considerar es el abordaje quirúrgico, que debe ser lo suficientemente amplio como para permitir resecar el

tumor y el trayecto de la biopsia en su totalidad, y lo suficientemente mínimo como para facilitar el cierre de la herida. Si no es posible un cierre directo, habría que recurrir a plastias, colgajos o injertos de piel. Decidido el abordaje, en la resección del tumor hay que tener en consideración las estructuras anatómicas que lo rodean y, principalmente, los nervios y los vasos. Estos, a menudo abundantes en el contexto tumoral, se han de manejar con habilidades de cirugía vascular, evitando sacrificar los vasos que no lo precisen para preservar la vascularización de la extremidad. En algún caso, para facilitar esta estrategia, sería útil contar con una angioRM o angioTC previa a la intervención. La localización más frecuente de los sarcomas de partes blandas de extremidades es el muslo, y por eso, lo habitual es operar sin isquemia. Si la localización del sarcoma nos permite operar con isquemia, nunca se debe realizar expresión del miembro con una venda de Esmarch ni con ningún otro dispositivo, en su lugar se mantiene la extremidad elevada durante 10 minutos antes de inflar el manguito. La incisión debe ser longitudinal al eje del miembro. Se deben resear todas las cicatrices quirúrgicas previas, con un margen cutáneo de seguridad. Incluiremos también los puntos de entrada de la biopsia con *tru-cut* y los orificios de drenaje si los hubiera. El abordaje quirúrgico debe atravesar solo un compartimento. No se debe realizar una disección intermuscular para evitar la contaminación. El tumor no debe visualizarse ni tocarse directamente durante el procedimiento quirúrgico. Si involuntariamente se abriera la pseudocápsula, deberá cerrarse con suturas e irrigar y aspirar la zona. El manguito de isquemia debe retirarse antes del cierre y proceder entonces a realizar hemostasia cuidadosa. Un hematoma extenso después de la biopsia o de la cirugía definitiva equivale a la diseminación del sarcoma. La salida del drenaje debe situarse en línea con la incisión y próxima a su extremo distal. Si no es posible el cierre directo sin tensión, se deberá valorar la cobertura con diferentes injertos-colgajos.

En el postoperatorio se administra profilaxis antibiótica durante las primeras 24 horas, y profilaxis antitromboembólica con heparinas de bajo peso molecular durante 3 semanas. Se retira el drenaje a las 48 horas. Al alta, se mantiene en reposo relativo la extremidad intervenida durante 4 semanas, tras las cuales se inicia el protocolo de rehabilitación. Este consiste en masoterapia para despegamiento de la cicatriz quirúrgica, kinesiterapia activa y asistida para aumentar el recorrido articular, propiocepción y potenciación muscular progresiva, trabajando las suplencias musculares.

La pieza se debe remitir íntegra, en fresco y marcada al patólogo. En la descripción macroscópica de la pieza quirúrgica debemos incluir medidas, procedimiento quirúrgico, identificación de los tejidos afectados (piel, tejido celular subcutáneo, fascia, músculo, vasos, nervios, hueso).

Indicaciones de amputación: únicamente se planteará la posibilidad de amputación cuando no sea posible conseguir márgenes amplios y la reconstrucción funcional del miembro (3).

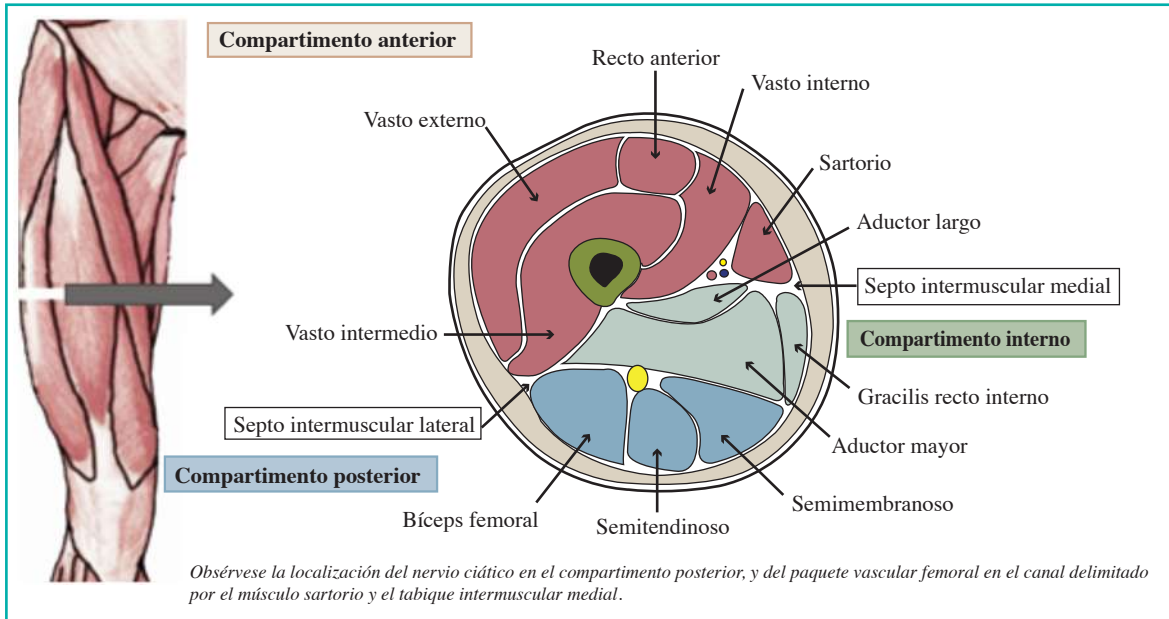
### 2.3. Compartimentos anatómicos

Enneking, Spanier y Goodman (*Clin Orthop*, 1980) presentaron hace casi 40 años un sistema de estadificación de los tumores musculoesqueléticos basado en el grado histológico y la compartimentalización. La introducción del concepto de compartimento sentó las bases del tratamiento quirúrgico con criterios oncológicos.

Un compartimento es una estructura anatómica limitada por barreras naturales capaces de oponerse a la progresión de los tumores. Estas barreras son en el hueso la cortical, el cartílago de crecimiento y el cartílago articular; en la articulación, el cartílago y la cápsula articular; en las partes blandas, las aponeurosis y fascias, los tabiques intermusculares y las inserciones tendinosas de los músculos.



Los principales compartimentos blandos de las extremidades son en el muslo anterior, interno y posterior; en la pierna anterior, lateral, posterior profundo y posterior; en el brazo anterior y posterior, en antebrazo volar y dorsal; en la planta del pie medial, central y lateral; en palma de la mano cinco radios; habría que añadir compartimento glúteo, periescapular y cada músculo envuelto por fascia (Figura 2).



**Figura 2.** Compartimentos quirúrgicos en el muslo, sección transversal, tercio medio-distal.

Espacios anatómicos extracompartimentales: espacios comprendidos entre músculos y en vecindad de las articulaciones, donde se encuentra tejido adiposo y tejido vasculonervioso.

Los principales espacios extracompartimentales son, en el miembro inferior, el triángulo femoral, canal sartorio y hueco poplíteo; en el miembro superior, la fosa antecubital del codo y la pirámide axilar.

Los tumores extracompartimentales tienen peor pronóstico porque suelen ser más grandes en el momento del diagnóstico, es más improbable la resección con márgenes negativos y la ausencia de barreras naturales y la proximidad de estructuras vasculonerviosas facilita la diseminación. Para planificar la cirugía se subclasifican en luminales, de pared y vasculares. Los luminales son relativamente fáciles de reseccionar porque se originan en el tejido adiposo o fibroso y no contactan con los músculos, arterias ni nervios. Los de pared crecen hacia el espacio extracompartimental desde un músculo próximo y se pueden conseguir márgenes libres si se resecan músculo y sarcoma en bloque contenidos en la fascia. Si el tumor infiltra la pared arterial o no existe plano de separación suficiente habría que diseccionar el vaso proximal y distalmente, reseccionarlo en bloque junto con el tumor y proceder a la reconstrucción vascular mediante injerto autólogo de safena o *by-pass* sintético. Se suele preferir el injerto biológico de safena porque resiste mejor la RT adyuvante.

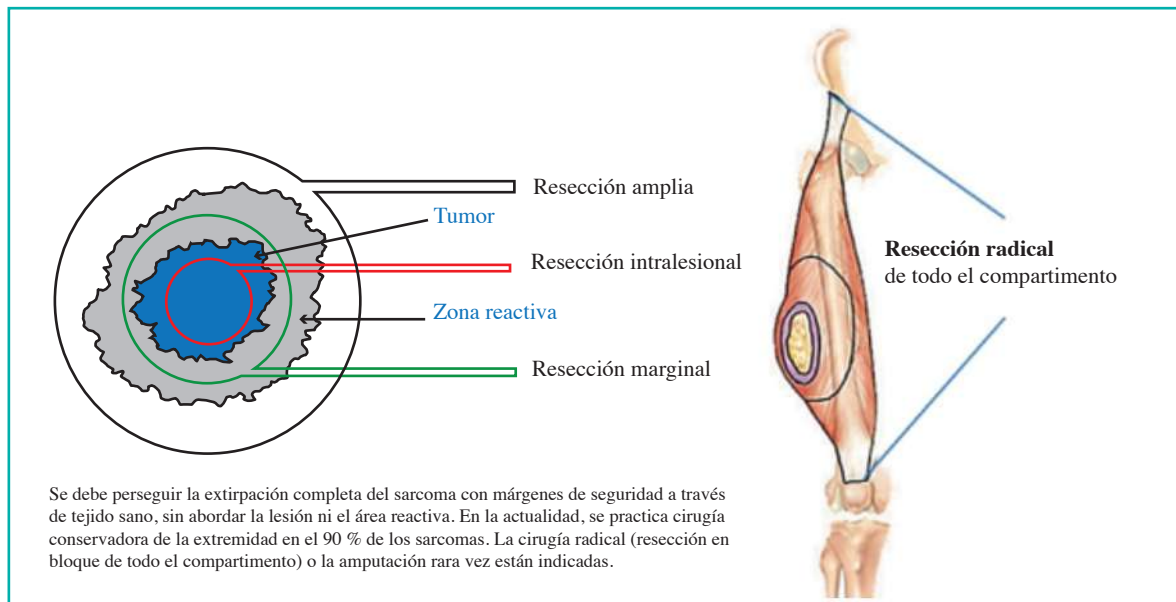
La localización del tumor se relaciona con la accesibilidad quirúrgica y la posibilidad de conseguir una resección con márgenes amplios. En sarcomas retroperitoneales solo se consigue una resección R0 en el 60 % de los casos; como consecuencia, la tasa de recidiva local supera el 90 % y el 17 % de esas recidivas sufre una dediferenciación y aumenta de grado. En los sarcomas retroperitoneales la causa de muerte se asocia a la progresión local con afectación de órganos abdominales o por compresión de estructuras vitales.

## 2.4. Márgenes quirúrgicos

Existe un consenso generalizado sobre la influencia de los márgenes quirúrgicos en el control local de la enfermedad. El estado de los márgenes quirúrgicos es el factor de riesgo más importante para la recidiva local, es además un factor de riesgo independiente. Si los márgenes son macroscópicamente positivos (R2) hay más del 80 % de posibilidades de recidiva local.

Continúa debatiéndose la relación entre márgenes quirúrgicos y supervivencia. En un documento de consenso del grupo GEIS se concluye (2): *Las consecuencias de presentar márgenes positivos respecto a márgenes negativos fueron un riesgo doble para la recidiva local (el 28 frente al 15 %), y un incremento del 60 % en el riesgo de morir por sarcoma (el 29 frente al 18 %).* Sin embargo, otros autores (5-7) no encuentran una relación estadísticamente significativa entre márgenes y supervivencia.

En función de los márgenes, la resección quirúrgica puede ser intralesional, marginal, amplia o radical (Figura 3). Las únicas resecciones aceptables en los sarcomas son amplias (que incluye un margen de tejido sano) o radicales (resección de todo el compartimento). Una resección radical o amplia disminuye la tasa de recidiva local al 5-10 %, en comparación con el 60-95 % de las resecciones marginales o intralesionales. Pero la técnica quirúrgica no es lo mismo que el tipo de resección. Una amputación no siempre implica una resección radical ni siquiera una resección con márgenes amplios.



**Figura 3.** El objetivo de la cirugía es la resección intracompartimental amplia y funcional.

¿Cuánto deben medir los márgenes? Los márgenes deben ser todo lo amplios que sea posible, sin poner en peligro la viabilidad del miembro ni su función. La amplitud de los márgenes va a depender de la localización anatómica, profundidad, subtipo histológico, grado, posibilidades de reconstrucción, indicación de RT o no.

Ha habido múltiples intentos de clasificar los márgenes quirúrgicos, de acuerdo normalmente con su grosor. Algunos autores, como Kawaguchi, han llegado a dar un valor numérico a cada estructura implicada en los márgenes, que deben medir 5 cm para que la cirugía sea curativa (Tabla II).

**– Tabla II –**  
**Diferentes definiciones de márgenes quirúrgicos**

Serie y año	Definición márgenes	%
Le Vay, 1994 Princess Margaret Hospital, Toronto	Amplio 1-4 cm Próximo < 1 cm Positivo 0 mm	
Keus, 1994 The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam	Amplio < 2 cm Inadecuado Positivo	18 % 45 % 37 %
Trovit, 2000 Scandinavian Sarcoma Group	Adecuado Inadecuado	75 % 25 %
Stojadinovic, 2002 Memorial Sloan Kettering Cancer Center	Negativo Positivo	81 % 19 %
Eiber, 2003 University of California, Los Ángeles	Negativo Positivo	98 % 2 %
Zagar, 2003 MD Anderson, Houston	Negativo Dudoso Positivo	66 % 19 % 15 %
Mc Kee, 2004 Roswell Park Cancer Institute, Búfalo	> 10 mm 1-9 mm 0 mm	47 % 41 % 12 %
Kawaguchi, 2004 Japanese Orthopedic Association, Tokio	Inadecuado 1-10 mm Adecuado 1-4 cm Curativo > 5 cm	
Gronchi, 2005 Istituto Nazionale Studio et Cura dei Tumori, Milán	Negativo Positivo ≤ 1mm	87 % 13 %
Dickinson, 2006 The West Medical Centre, Brisbane, Australia	≥ 1 mm < 1 mm	67 % 33 %
Stoeckle, 2006 Institut Bergonié, Burdeos, Francia	R0 R1	74 % 26 %
Novais, 2010 Musculoskeletal Oncology Mayo Clinic, Rochester	Positivos Inadecuados < 2 mm > 2 mm pero < 2 cm Amplios > 2 cm	2 % 17,7 % 66,1 % 14,1 %

*La clasificación más aceptada es la de la escuela francesa, que divide los márgenes en R0: negativos y R1/R2: microscópica o macroscópicamente positivos.*

Los sarcomas tienden a diseminarse a lo largo de los planos óseos, musculares y tendinosos, respetando el cartílago articular, la fisis (incluso en el adulto), las fascias, membranas interóseas y periostio, que actúan como barreras naturales frente a la diseminación. Por tanto, los márgenes longitudinales deben ser más amplios que los radiales.

La opinión más extendida en este momento es que los márgenes pueden ser solo negativos o positivos, no hay término medio. La diferencia estriba en que, si la tinta que aplica el patólogo para marcar los bordes toca el tumor en algún punto, el margen es positivo, si la tinta no contacta con el tumor, el margen es negativo, da igual de cara al pronóstico que mida 1 mm o 15 cm.

La mayoría de las piezas contienen seis márgenes (superficial/profundo, proximal/distal y medial/lateral). Debe medirse la distancia del tumor a los márgenes y especificar en el informe de Anatomía Patológica los que se encuentran a menos de 2 cm. Se deberá señalar si un margen está constituido por una fascia, periostio o adventicia de un vaso. También deben especificarse los márgenes en las piezas de resección de metástasis.

## 2.5. Tratamiento quirúrgico de la enfermedad localizada

El tratamiento de los sarcomas de partes blandas requiere un abordaje individualizado debido a la gran variabilidad clínica (distintas localizaciones, distintos tamaños, distintos tipos y grados histológicos, distintas edades y enfermedades concomitantes). A pesar de ello es útil el conocimiento de unas guías de actuación ante estos tumores, pues el tratamiento quirúrgico depende del grado histológico y el tamaño y localización de la lesión. Las etapas fundamentales de la cirugía conservadora son la resección del tumor, la reconstrucción y la cobertura de las partes blandas. La primera fase es la parte oncológica del procedimiento, debe ser independiente de las siguientes fases y nunca debe ser influida por ellas. La resección se realiza según los márgenes quirúrgicos oncológicos adecuados para cada tumor. Los márgenes se definen como: intralesional, marginal, amplio y radical. El margen ideal debe ser amplio o radical. Se considera margen amplio a aquel que es mayor de 1 cm o que incluye una barrera anatómica indemne (fascia muscular, periostio, perineuro). Habitualmente no es posible realizar una resección amplia en la región inguinal, fosa poplítea, tobillo, pie o tronco (2).

### 2.5.1. Técnicas de reconstrucción

La reconstrucción de las partes blandas después de la resección del sarcoma es fundamental, entre otras cosas, para reducir las frecuentes infecciones que ocurren debido a la deficiente vascularización local, a la pérdida de masa muscular protectora y a los defectos cutáneos. En la cobertura se emplea músculo local o colgajos miocutáneos y transferencias de tejido libre, incluso trasplantes de músculo libre reinervado. De hecho, un colgajo libre del músculo dorsal ancho reinervado empleado en la reconstrucción del músculo cuádriceps mejora la extensión activa de la rodilla.

Afectación del nervio periférico: si no es posible utilizar el epineuro como margen, resección en bloque junto con el tumor. La cirugía conservadora puede estar indicada, aunque la pieza de resección englobe uno de los grandes nervios del miembro inferior (femoral, ciático, tibial o peroneo común). Es más funcional tener que llevar una férula ortopédica antiequino, tras una cirugía conservadora con afectación del ciático, que una prótesis tras amputación, y el paciente lo va a aceptar mejor.

Si es necesaria la reconstrucción vascular, puede hacerse mediante injerto autólogo de safena, o con una prótesis sintética. La reconstrucción vascular está indicada cuando la única forma de obtener márgenes amplios sea incluir un tronco vascular en la pieza de resección. Otras indicaciones claras son la infiltración directa del vaso por el tumor y la lesión yatrogénica en la cirugía (8).

En caso de sarcoma adyacente a la superficie ósea, el periostio puede researse y servir como margen. Si existe invasión cortical, se puede realizar una resección ósea parcial y la reconstrucción protésica si fuera preciso. Con la resección del periostio o de un segmento cortical aumentan las posibilidades de fractura, y en estos casos es siempre mejor combinar la cirugía con RT neoadyuvante, porque la RT después de la cirugía va a elevar aún más el riesgo de fractura.

En el miembro superior la indicación de amputación es infrecuente, aunque alguno de los grandes troncos nerviosos deba ser reseado. Se puede plantear de forma diferida la cirugía paliativa de la parálisis mediante transposiciones tendinosas, neurotizaciones con intercostales, colgajos pediculados e inervados. Las prótesis tras amputación del miembro superior son mal toleradas y poco funcionales.

### 2.5.2. Indicaciones específicas por localización

#### Pelvis

El compartimento glúteo es independiente del resto de la pelvis desde un punto de vista oncológico y quirúrgico. Un sarcoma localizado en la región glútea se puede resear con márgenes amplios que incluyan todo el compartimento glúteo, con mínimo deterioro funcional. Si es necesaria una cirugía radical, mejor hemipelvectomía interna (resección parcial o total de la pelvis conservando el miembro inferior) que la hemipelvectomía externa clásica.

#### Muslo

El compartimento interno o aductor del muslo puede researse de forma total o parcial con una leve pérdida funcional. La localización más frecuente de los sarcomas de extremidades es el compartimento anterior o extensor del muslo. La resección de uno de los músculos o de todo el compartimento, incluyendo cuádriceps y sartorio, es en general bien tolerada. En ocasiones es preciso ligar el paquete femoral profundo. Si la arteria femoral superficial está infiltrada, debemos prever la necesidad de reconstrucción vascular. La afectación del nervio femoral no es indicación absoluta de amputación. La falta de cuádriceps se puede compensar hiperextendiendo la rodilla en fase de apoyo, o mediante una ortesis bloqueada. El compartimento posterior del muslo incluye el nervio ciático. La afectación de varios músculos o del ciático no es indicación absoluta de amputación. La resección de todo el compartimento incluido el nervio se tolera mejor que una amputación. El déficit de extensión del pie se compensa con una férula antiequino.

#### Huevo poplíteo

Espacio extracompartimental que dificulta la cirugía conservadora y la resección con márgenes amplios.

### 2.5.3. Complicaciones de la cirugía

Hasta hace 30 años casi todos los pacientes con sarcomas de partes blandas se trataban con una amputación de la extremidad. El actual desarrollo de las técnicas de diagnóstico por imagen, la asociación de radioterapia y las técnicas de reconstrucción más depuradas han permitido la cirugía conservadora en más del 80 % de casos. Sin embargo, la cirugía de salvamento de la extremidad se asocia a una morbilidad considerable y pueden presentarse complicaciones graves a corto y a largo plazo (9).

Las opciones reconstructivas de grandes defectos musculoesqueléticos presentan complicaciones a corto y largo plazo. A corto plazo, por las frecuentes infecciones y los problemas de cicatrización. Las complicaciones a largo plazo incluyen las infecciones tardías y las fracturas.

Se consideran complicaciones de la herida quirúrgica las que requieren procedimientos invasivos adicionales para su limpieza o desbridamiento quirúrgico, para drenar colecciones serosas o hematomas, o por dehiscencia de las suturas o necrosis cutánea, el reingreso para tratamiento antibiótico i.v., o el débito cuantioso y persistente por la herida. Las complicaciones de la herida quirúrgica son menos frecuentes en los miembros superiores por la menor demanda mecánica, y en región axial paraespinal por el mayor grosor de la piel y del subcutáneo. Resecar un sarcoma en un área previamente irradiada supone una dificultad añadida, más aún si el tiempo transcurrido entre la RT y la cirugía es mayor de 5 semanas. En estos casos debemos prever las posibles complicaciones y contar con un cirujano experto en técnicas reconstructivas.

### Complicaciones de la herida quirúrgica

Infecciones, dehiscencia, necrosis cutánea y alteraciones sensitivas. Pueden obligar a retrasar el inicio del tratamiento adyuvante con RT y empeorar, por tanto, el pronóstico.

La radioterapia preoperatoria se asocia con el doble de complicaciones de la herida quirúrgica que la RT postoperatoria (35 % vs. 17 %). La RT postoperatoria tiene más efectos adversos de aparición tardía, como radiodermatitis, edema, rigidez articular o fracturas.

#### 2.5.4. Cirugía no planificada. Tratamiento de las recidivas locales

Varios autores han analizado las consecuencias que ocasiona una cirugía no planificada en SPB (10,11). Una de las claras consecuencias de operar una masa de partes blandas sin una sospecha clínica de SPB es la contaminación del lecho tumoral y la resección con bordes quirúrgicos infiltrados. La presencia circunscrita y «encapsulada» de los SPB es engañosa, al ofrecer un plano de clivaje fácil justo en la frontera tumoral cuando no hay sospecha prequirúrgica de sarcoma. En realidad, el perímetro tumoral lo forma una seudocápsula siempre infiltrada por células tumorales. Incluso se ha descrito la presencia de células tumorales en la zona de edema peritumoral (externa a la seudocápsula). Stojadinovic analizó el impacto pronóstico de márgenes positivos en 2.084 pacientes con SPB localizados y sometidos a cirugía (*Ann Surg*, 2002). Las consecuencias de presentar márgenes positivos respecto a márgenes negativos fueron un riesgo doble para la recidiva local (el 28 frente al 15 %) y un incremento del 60 % en el riesgo de morir por sarcoma (el 29 frente al 18 %). El grupo del Memorial Sloan Kettering Center de Nueva York comunica la asociación estadísticamente significativa entre los márgenes quirúrgicos positivos y una menor supervivencia en pacientes con SPB de extremidades y pared de tronco. En los últimos 30 años se han publicado numerosos trabajos de investigación sobre factores de riesgo para la recidiva y la supervivencia en SPB (Pisters y cols., 1996; Trovik y cols., 2000; Kattan y cols., 2002; Zagars y cols., 2003; Weitz y cols., 2003; Gronchi y cols., 2005; Jebsen y cols., 2008; Biau y cols., 2011 y 2012). La mayoría de dichas publicaciones coinciden en señalar la influencia de los márgenes quirúrgicos o del grado histológico en la probabilidad de recidiva local. Para otras variables como localización, tamaño o estirpe histológica no existe un claro consenso (Tabla III).

Tras una recidiva o una resección incompleta se recomienda una revisión quirúrgica. Si no fuera posible reintervenir o si la única cirugía posible para ampliar los márgenes fuera una amputación, valorar RT. En la cirugía de revisión de ampliación de márgenes solo se logra una resección R0 en el 80 % aun por cirujanos expertos y en centros de referencia.

– Tabla III –

## Factores pronóstico para la recidiva local tras resección quirúrgica de sarcoma de partes blandas

	Márgenes cirugía (RR)	Grado (RR)	Otros
LeVay, 1993	Sí	Sí	Edad
Keus, 1994	Sí	Sí	–
Trovit, 2000	Sí (2,9)	Sí (3,0)	–
Gerrand, 2001	Sí (3,2)	–	–
Stefanovski, 2002	Sí (1,8)	Sí (2,8)	Estadio
Stojadinovic, 2002	Sí (2,4)	Sí (17)	Tamaño, tipo histológico, localización
Koea, 2003	Sí (2,0)	No	Edad, tipo histológico

*Los márgenes quirúrgicos y el grado histológico son los factores pronóstico más importantes para la recidiva local. Ambos alcanzan significación estadística en la mayoría de las series consultadas.*

## 2.6. Enfermedad localmente avanzada

En la enfermedad localmente avanzada (12), cuando la resección quirúrgica amplia no es posible, o si la única opción válida sin empeorar el pronóstico parece la amputación, debemos agotar todas las posibilidades existentes para mejorar la reseccabilidad del tumor. Así, se puede plantear la perfusión aislada del miembro con melfalán y TNF $\alpha$  (ILP), la radioterapia en neoadyuvancia o las diferentes técnicas de intervencionismo radiológico (como la embolización selectiva). La indicación de reconstrucción y la elección de la técnica reconstructiva apropiada dependen del tipo de resección, la región anatómica y las necesidades funcionales, sin descuidar nunca el objetivo prioritario, que es la extirpación completa del sarcoma con criterios oncológicos. Por ejemplo, una resección en bloque de todo el compartimento periescapular asociada a escapulectomía total se puede alcanzar con una desarticulación interescapulotorácica radical. Pero también mediante una cirugía conservadora del miembro superior y reconstrucción primaria con una prótesis escapular, o fijando la cabeza humeral a la clavícula o a la primera costilla. El codo y la mano conservarían con ambas opciones una función prácticamente normal.

## 2.7. Enfermedad diseminada. Cirugía en estadio IV

La localización más frecuente de metástasis de SPB es el pulmón. En algunos pacientes seleccionados con metástasis pulmonares aisladas, en los que ha transcurrido un intervalo de tiempo prolongado (mínimo de 1 año) entre el tratamiento del tumor primario y la aparición de las metástasis, se realiza cirugía de las metástasis pulmonares. En cambio, en casos de intervalo de pocos meses, metástasis pulmonares múltiples o de rápido crecimiento o enfermedad a nivel extrapulmonar asociada, la cirugía de las metástasis pulmonares no es efectiva.

### 2.7.1. Sarcomas retroperitoneales

Los sarcomas retroperitoneales (SRP) (12) comprenden entre el 10 y el 15 % del total de los SPB de los adultos. Su principal característica diferencial es el mal pronóstico, debido, en parte, a que más de la mitad son de grado alto y también a la dificultad de obtener márgenes adecuados en tumores que suelen crecer mucho antes de dar síntomas. La mayor parte de los SRP son leiomiomas o liposarcomas. Como en la mayoría de los SPB, la citología por PAAF no es adecuada para el diagnóstico primario, por lo que se prefiere una BAG. La cirugía es el único tratamiento curativo para los SRP, y la resección completa con márgenes negativos es el factor pronóstico más importante para la recaída local, la aparición de metástasis y la supervivencia. El equipo quirúrgico ha de estar preparado, o contar con la colaboración necesaria, para realizar técnicas como resecciones intestinales, nefrectomías o reconstrucciones de diafragma. La afectación de grandes vasos y la sarcomatosis peritoneal extensa son los únicos criterios absolutos de irresecabilidad.

## 3. RESULTADOS DE LA CIRUGÍA. INDICADORES. NOMOGRAMAS

Indicadores de procedimiento y resultados en cirugía:

- Porcentaje de coincidencia de sospecha diagnóstica en la biopsia y en el informe definitivo de anatomía patológica.
- Porcentaje de pacientes con sarcomas de partes blandas con resección quirúrgica R0:  
R0: resección completa con márgenes libres.  
R1: resección macroscópica completa con residuos microscópicos.  
R2: resección incompleta con residuos macroscópicos.
- Tasa de infección de la herida quirúrgica en sarcomas de partes blandas.
- Porcentaje de recidiva local tras cirugía al año y a los 2 años en sarcomas de tejidos blandos.

El único indicador válido para la cirugía es la tasa de recidiva local, que está claramente relacionada con los márgenes quirúrgicos (13).

### 3.1. Sistemas de clasificación, su importancia para la cirugía

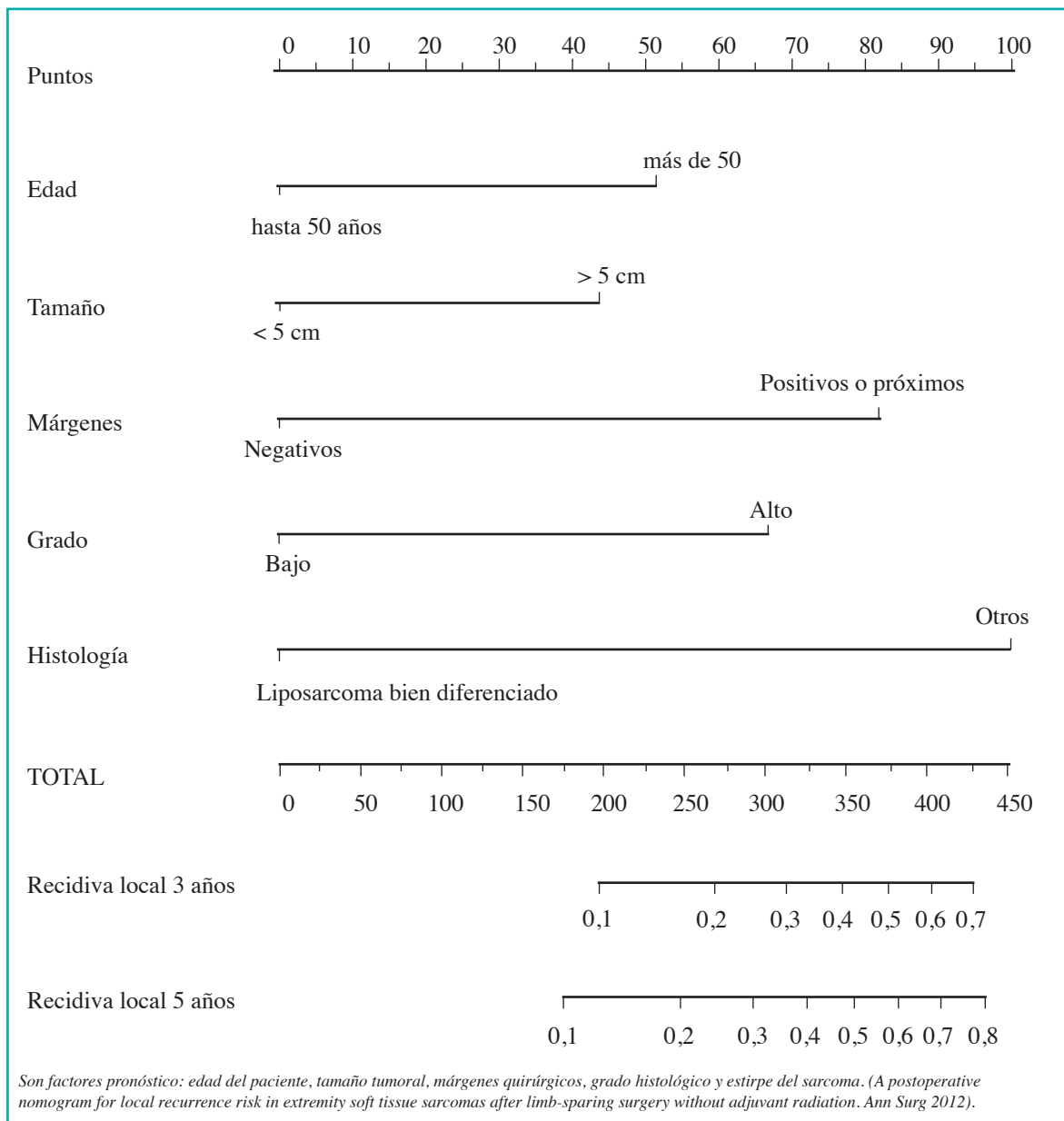
El sistema de estadificación de los SPB más extendido es el del American Joint Committee on Cancer, AJCC (TNM). Aporta, entre otras ventajas, que es aplicable a prácticamente todas las neoplasias sólidas, tiene validez pronóstica, ayuda en la decisión terapéutica y permite comparar resultados entre diferentes series. Desde el punto de vista quirúrgico presenta algunas carencias: no valora la radicalidad de la cirugía ni los márgenes obtenidos. Por eso, se sigue aplicando con frecuencia la clasificación de la Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) introducida por Enneking hace 30 años. El estadio depende del grado histológico, la compartimentalización y la existencia de metástasis. El sistema de estadificación del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) valora que la resección quirúrgica haya sido completa (con márgenes negativos) o incompleta. Ninguno de los sistemas actuales incluye como variables explicativas subtipo histológico o localización anatómica. Ambas figuran en múltiples series como factor de riesgo para la progresión, la diseminación a distancia o la supervivencia, y tanto el subtipo histológico como la localización influyen particularmente en la resecabilidad del tumor



### 3.2. Nomogramas

Los nomogramas (Figura 4) son modelos estadísticos usados para determinar la probabilidad de una evolución dada. Valoran la importancia relativa de las variables pronósticas.

En el *nomograma propuesto por el MSKCC* son factores pronóstico para la recidiva local tras una cirugía conservadora la edad del paciente, el tamaño tumoral, los márgenes quirúrgicos, el grado histológico y la estirpe del sarcoma. El único factor que podemos controlar es la calidad de la resección quirúrgica (proporción de R0). Sin embargo, incluso la posibilidad de conseguir una resección amplia viene predeterminada por la localización del tumor, su tamaño y tipo histológico.



**Figura 4.** Nomograma del Memorial Sloan Kettering Cancer Center para calcular el riesgo de recidiva local tras cirugía conservadora en sarcomas de partes blandas.

Con independencia del equipo quirúrgico y de su destreza, la resección R0 de un liposarcoma en el muslo siempre es más probable que en el retroperitoneo. Los márgenes quirúrgicos son el factor pronóstico más importante para la recidiva local. La *importancia de los márgenes quirúrgicos* es el resultado de una función matemática que varía según el valor que tomen las demás variables. Si aplicamos de forma estricta el nomograma de la figura 4, un sarcoma pleomórfico de alto grado y más de 5 cm en un paciente de 52 años presenta una tasa de recidiva local del 20 % si se reseca con márgenes negativos, y del doble (40 %) con márgenes positivos. El SPB de bajo grado tiene buen pronóstico *a priori*. Si aparece una primera recidiva tendería a subir de grado histológico y, como consecuencia, a metastatizar y ser causa de muerte. Por tanto, el cirujano no puede modificar el grado histológico, pero la recidiva local sí lo hace. La recidiva empeoraría de forma indirecta el pronóstico de supervivencia. Existen diferencias en el pronóstico incluso dentro de un mismo subtipo histológico. Si resecamos con márgenes amplios un liposarcoma bien diferenciado, la supervivencia libre de recidiva local esperable a los 10 años (LRFS) es de 85 %. Los márgenes quirúrgicos positivos disminuyen la supervivencia libre de recidiva, pero su importancia relativa es mayor en la variedad esclerosante (LRFS 18 %) que en la variedad *lipoma-like* (LRFS 50 % con márgenes positivos) (14).

El MSKCC ha elaborado un *nomograma pronóstico* para su utilización en pacientes operados y que intenta predecir la probabilidad de fallecimiento por el sarcoma en el plazo de 12 años. Basado en datos recogidos prospectivamente entre 1982 y 2000 en 2.327 pacientes tratados por sarcoma primario de partes blandas en el MSKCC. Tiene en cuenta las siguientes variables pronósticas: tamaño, localización, tipo histológico y edad del paciente. No incluye variables relacionadas con la cirugía (15).

#### 4. CONCLUSIONES

- La complejidad y difícil interpretación de las imágenes, y de las muestras histopatológicas, y las graves consecuencias que se originan de biopsias y tratamientos inadecuados hacen imprescindible que el manejo clínico, incluyendo pruebas diagnósticas, terapias adyuvantes, tratamiento quirúrgico y análisis de los especímenes resecados, dependa de un grupo de especialistas con formación específica en este tipo de patología. El tratamiento por unidades multidisciplinares en centros de referencia ha supuesto una drástica mejoría en el pronóstico de los sarcomas de partes blandas y es actualmente inexcusable.
- El diagnóstico definitivo es histológico, por el análisis de una muestra extraída por biopsia. El método más habitual es la biopsia percutánea con aguja gruesa o *tru-cut*, que puede ser guiada por eco o TC.
- La planificación de la biopsia, el punto de entrada y tipo de biopsia debe ser una decisión consensuada por el equipo multidisciplinar que vaya a tratar al paciente. Una biopsia mal planificada obliga con frecuencia a retrasar o cambiar el tratamiento indicado, aumenta la probabilidad de amputación y tiene efectos negativos sobre la supervivencia.
- El tratamiento con intención curativa de los SPB debe incluir siempre la resección quirúrgica. La cirugía conservadora del miembro no debe comprometer el objetivo oncológico principal, que es la erradicación del tumor. Además, la cirugía debe garantizar la funcionalidad de la extremidad, y facilitar, o al menos no entorpecer, el tratamiento adyuvante con radioterapia y/o quimioterapia.
- Objetivo de la cirugía: *extirpar totalmente el sarcoma, sin verlo y a la primera*. La primera cirugía debe ser radical. Tras resección con márgenes amplios o radicales, la probabilidad de recidiva local es menor del 10 %; si se practica una resección intralesional (R2), marginal (R1), tras una recidiva previa, o tras exposición intraoperatoria, la tasa de recidiva local aumenta hasta 60-95 %.

- Si la enfermedad está localizada, la cirugía con márgenes amplios sin adyuvancia es curativa en un 50 %. En los sarcomas de alto grado histológico o con márgenes próximos resulta imprescindible el concurso de la RT para lograr un adecuado control local.
- Antes de plantearse una amputación se deben agotar todas las medidas posibles para mejorar la reseccabilidad del sarcoma, incluyendo siempre la valoración por un equipo quirúrgico experto en técnicas reconstructivas, tratamiento neoadyuvante con RT/QT, perfusión aislada del miembro con melfalán y TNF $\alpha$ , embolización selectiva por intervencionismo radiológico.
- En enfermedad diseminada la metastasectomía quirúrgica debe ser la primera opción terapéutica si hay metástasis pulmonares aisladas y con intervalo libre de enfermedad superior al año. En estadios IV avanzados la cirugía se indica como adyuvancia del tratamiento sistémico (para disminuir el volumen de tumor a tratar); o con intención paliativa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Austin JL, Temple WJ, Puloski S, et al. Outcomes of Surgical Treatment Alone in Patients with Superficial Soft Tissue Sarcoma Regardless of Size or Grade. *J Surg Oncol* 2016;113(1):108-13.
2. García del Muro X, de Álava E, Artigas V, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of patients with soft tissue sarcoma by the Spanish Group for Research in Sarcomas (GEIS). *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 77:133-46.
3. Chao AH, Mayerson JL, Chandawarkar R, et al. Surgical management of soft tissue sarcomas: extremity sarcomas. *J Surg Oncol* 2015;111(5):540-5.
4. Gronchi A, Colombo C, Raut CP. Surgical Management of Localized Soft Tissue Tumors. *Cancer* 2014; 120:2638-48.
5. Bonvalot S, Levy A, Terrier P, et al. Primary Extremity Soft Tissue Sarcomas: Does Local Control Impact Survival? *Ann Surg Oncol* 2016;1:1-8.
6. Willeumier J, Fiocco M, Nout R, et al. High-grade soft tissue sarcomas of the extremities: surgical margins influence only local recurrence not overall survival. *Int Orthop* 2015;39(5):935-41.
7. O'Donnell PW, Griffin AM, Eward WC, et al. The effect of the setting of a positive surgical margin in soft tissue sarcoma. *Cancer* 2014;120(18):2866-75.
8. McGoldrick NP, Butler JS, Lavelle M, et al. Resection and reconstruction of pelvic and extremity soft tissue sarcomas with major vascular involvement: Current concepts. *World J Orthop* 2016;7(5):293-300.
9. Miller ED, Mo X, Andonian NT, et al. Patterns of major wound complications following multidisciplinary therapy for lower extremity soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol* 2016;114:385-91.
10. Pretell J, Barton MD, Conway SA. Unplanned Excision of Soft-Tissue Sarcomas. Current Concepts for Management and Prognosis. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97:597-603.
11. Alamanda VK, Delisca GO, Mathis SL, et al. The financial burden of reexcising incompletely excised soft tissue sarcomas: a cost analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(9):2808-14.
12. Cable MG, Randall RL. Extremity Soft Tissue Sarcoma: Tailoring Resection to Histologic Subtype. *Surg Oncol Clin N Am* 2016;25(4):677-95.
13. Maretty-Nielsen K, Aggerholm-Pedersen N, Safwat A, et al. Prognostic factors for local recurrence and mortality in adult soft tissue sarcoma of the extremities and trunk wall: a cohort study of 922 consecutive patients. *Acta Orthop* 2014;85(3):323-32.
14. Cahlon O, Brennan MF, Jia X, et al. A postoperative nomogram for local recurrence risk in extremity soft tissue sarcomas after limb-sparing surgery without adjuvant radiation. *Ann Surg* 2012;255(2):343-7.
15. Callegaro D, Miceli R, Bonvalot S, et al. Development and external validation of two nomograms to predict overall survival and distant metastases after surgical resection of localized soft tissue sarcomas of the extremities: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2016;17(5):671-80.



# 6 CAPÍTULO

## PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE LOS SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

*Isabel Prieto Muñoz*

Combinada con la cirugía, estándar de tratamiento de los sarcomas, la radioterapia neoadyuvante o adyuvante ofrece la posibilidad de optimizar el control local cuando se realiza conservación de órgano, en este caso el miembro afecto (control locorregional y preservación de funcionalidad) (1-4). Las tasas de control local tras cirugía y radioterapia superan el 90 % en las extremidades, aunque otras localizaciones como el retroperitoneo muestran peores resultados (aproximadamente el 60 %). Los resultados en otras localizaciones continúan siendo un reto que depende de la toma de decisiones terapéuticas (1). Los márgenes de resección son de crucial importancia, aunque las guías clínicas son a veces ambiguas en este punto. La literatura especializada ha demostrado que los márgenes positivos son un claro factor de mal pronóstico para el control local, aunque no hay claro consenso sobre la definición del margen más óptimo. La evolución de las nuevas técnicas de radioterapia, especialmente técnicas de intensidad modulada, está proporcionando menor toxicidad local con el mismo o mejor control local. El *timing* y el orden de proceder con la radioterapia y la cirugía, preoperatoria o postoperatoria, son temas controvertidos, ya que cada decisión presenta sus propias ventajas y desventajas (1,5). Para ello es necesario un enfoque multidisciplinar, consensuado en un comité de tumores para poder elegir la secuencia más óptima en cada caso (6).

### 1. PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EN SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

---

#### 1.1. Indicaciones de radioterapia

- Radioterapia (RT) preoperatoria: en casos seleccionados como tratamiento neoadyuvante con quimioterapia o sin ella o en tumores irresecables administrando dosis altas.
- RT postoperatoria:
  - Tumores de alto grado (G2-3).

- Localización profunda.
- T > 5 cm.
- Resecciones incompletas o borde afecto/próximo (nivel de evidencia 1).
- Los tumores de bajo grado con tamaño > 5 cm y con afectación de planos profundos deben ser discutidos en comité multidisciplinar, considerando la localización anatómica y las secuelas esperadas ocasionadas por el tratamiento (1).

Fuera de estos criterios y, sobre todo, si se ha realizado una resección compartimental, la RT adyuvante no aporta beneficio en el control local. Aun así, dada la extensa variedad histológica que presentan estos tumores y la existencia de patrones mixtos, se tendrán en cuenta otros indicadores de agresividad local como el número de mitosis por campo de aumento, la invasión linfovascular, así como datos citogenéticos, inmunohistoquímicos y moleculares.

Respecto al *timing*, es decir, el orden de la opción terapéutica y sus plazos, parece que no afecta al control local y a la supervivencia, aunque es un tema a debate (4,5). El Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS)<sup>1</sup> solo recomienda tratamiento neoadyuvante en pacientes con riesgo alto de recaída local o sistémica (sarcomas de alto grado, localización profunda y tamaño > 5 cm). Este grupo considera que en pacientes con enfermedad resecable el tratamiento neoadyuvante debe ser una estrategia en investigación.

## 1.2. Procedimientos de radioterapia en sarcomas

La elección de la técnica dependerá del volumen que se va a irradiar, que con alta frecuencia requerirá campos extensos, de la dosis deseada, de la complejidad del volumen y de las peculiaridades del paciente. La tabla I muestra las ventajas y desventajas de una técnica de RT frente a otra.

### 1.2.1. Inmovilización

Se requieren inmovilizadores personalizados que alcancen las metas de estabilidad y reproducibilidad. Los márgenes de los volúmenes que se van a irradiar tendrán en cuenta este dato de la eficacia en la inmovilización. En tratamientos de sarcomas de partes blandas (SPB) de extremidades será preciso especificar la posición de la mano y el pie, dado que cambios en esta posición afectan a toda la extremidad, especialmente en cuanto a la rotación se refiere (4).

### 1.2.2. Técnicas

El tratamiento más habitual se basa en *técnicas 3D* conformacionales con fraccionamiento de 1,8-2 Gy y en técnicas de intensidad modulada (*external beam intensity modulated radiotherapy-IMRT*), dependiendo de la localización y de la complejidad del volumen que se ha de tratar. Dado que los SPB afectan frecuentemente tejidos superficiales, y que el diámetro de la extremidad es generalmente pequeño, resulta inapropiado utilizar altas energías. En general se utilizan fotones de 6 MV. Energías > 6 MV pueden infradosificar tejidos superficiales con riesgo de afectación tumoral, por lo que se hacen necesarios *bolus* para compensar, siempre refiriéndonos a técnicas 3D.

Las nuevas técnicas de RT, en especial la IMRT, permiten proteger tejidos sanos manteniendo dosis elevadas en el *planning target volume* (PTV) y realizar diseños con mayor conformidad y

<sup>1</sup><http://www.grupogeis.org>

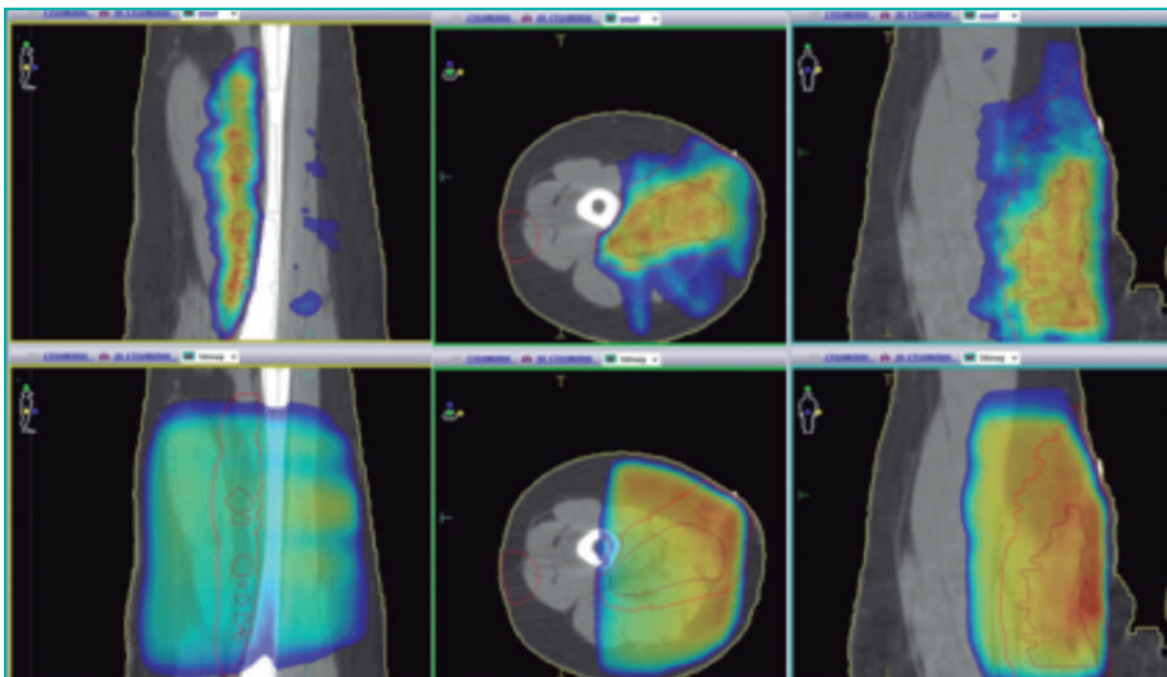
– Tabla I –

Ventajas y desventajas de las distintas técnicas de radioterapia empleadas en el tratamiento de los sarcomas

Técnica de RT	Ventajas	Desventajas
RT conformacional 3D	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Buen cubrimiento de PTV estándares en miembros</li> <li>– Aceptable protección de órganos críticos</li> <li>– Evidencia robusta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Escasa conformidad del PTV</li> <li>– Necesita compensadores para el cubrimiento correcto de la piel</li> </ul>
IMRT	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Mayor conformidad al PTV</li> <li>– Menor dosis en tejidos sanos y órganos críticos</li> <li>– Ventajas en la cavidad abdominal y áreas con concavidades</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Mayor dosis a toda la circunferencia del miembro</li> <li>– Bajas dosis al resto del cuerpo</li> <li>– Costes más elevados de tiempo y personal</li> </ul>
Braquiterapia	Permite elevadas dosis <i>in situ</i> en poco tiempo	Importantes limitaciones: contraindicada en casos de borde afecto, de proximidad de estructuras críticas, afectación cutánea, geometría del implante no favorable
RIO	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Permite administrar dosis elevada <i>in situ</i> evitando estructuras críticas</li> <li>– Ventajas en localizaciones anatómicas difíciles y críticas</li> <li>– Evidencia robusta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Precisa RT externa</li> <li>– Elevados costes de equipamiento y personal</li> </ul>
RT con protones	Mejor distribución de dosis en determinados tipos de sarcomas y de localizaciones anatómicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Elevados costes</li> <li>– Escasa disponibilidad de aceleradores</li> <li>– Falta de evidencia robusta</li> </ul>

RT: radioterapia; IMRT: técnicas de intensidad modulada. RIO: radioterapia intraoperatoria; PTV: planning target volume.

que incluyen distintas profundidades (Figura 1). Antes de estos avances tecnológicos los tumores superficiales se trataban con electrones, partícula actualmente cada vez más en desuso, que ha sido superada ampliamente por fotones multienergéticos con técnicas con modulación de intensidad. La IMRT ofrece la oportunidad de reducir los volúmenes de tratamiento, sobre todo si se acompaña de técnicas de imagen guiada IGRT (*image guided radiation therapy*). Las desventajas son los mayores costes añadidos, la administración de más dosis a la circunferencia completa del miembro, en el caso de las extremidades, y las dosis bajas administradas al resto del cuerpo, cuya repercusión a largo plazo es aún desconocida. Aun así, no existen datos que demuestren que aporten beneficio en control local, supervivencia ni efectos secundarios frente a las técnicas 3D (1,3). Será la técnica recomendada en volúmenes con concavidades como tumores de pared torácica o paravertebrales.



**Figura 1.** Comparativa dosimétrica entre técnica conformacional 3D (línea inferior) y técnicas de IMRT (línea superior). Las técnicas de IMRT permiten mejor conformidad y fuertes gradientes de dosis que preservan estructuras críticas como el hueso o el paquete vascular (Fuente: I. Prieto).

La *braquiterapia*, es decir, la implantación de material radiactivo de baja dosis (*Low dose rate-LDR*) en el lecho quirúrgico tras la extirpación completa del tumor, ha demostrado ser una técnica muy efectiva para administrar dosis altas y acortar el tiempo de tratamiento con volúmenes potencialmente más pequeños (7), reduciendo la incidencia de recaída local si se compara con solo extirpación quirúrgica. No obstante, es una técnica compleja y que en sarcomas de partes blandas tiene unas indicaciones limitadas, solo se recomienda como monoterapia en sarcomas de alto grado resecaados R0 (1). Para esta técnica, las localizaciones proximales parecen geométricamente menos favorables que las distales en miembros. En localización retroperitoneal debe plantearse con precaución y en ningún caso sería una primera elección.

La *RT intraoperatoria* (RIO) ha demostrado amplio beneficio en el caso de sarcomas abdominales y pélvicos en donde existen limitaciones para administrar las altas dosis requeridas utilizando RT externa (sarcomas paravertebrales, pélvicos y de retroperitoneo). Requiere oncólogos entrenados, altos costes de personal y de quirófano, e inversión en equipamientos de planificación y de tratamiento específicos. Presenta también ventajas en caso de recurrencias locales en pacientes ya radiados con sarcomas en miembros (8,12). Estas dosis deben de ser completadas con RT externa fraccionada (1).

La RT se puede considerar en los casos de tumores no resecaables, como tratamiento exclusivo radical, alcanzando dosis por encima de 70 Gy. En este sentido se están realizando ensayos clínicos de fase I con inyección intratumoral de nanopartículas de elementos como el hafnio, con resultados prometedores tras inducir importante necrosis tumoral en concomitancia con la radiación (9) (Figura 2).

En pacientes seleccionados, la *RT con protones* ha demostrado beneficios en coste-eficacia y discretos mejores resultados clínicos gracias a las peculiaridades de esta partícula pesada. La protonterapia es un campo de investigación en rápida evolución en este momento, que se inició tras demostrar venta-





**Figura 2.** Inyección intratumoral de nanopartículas previa a la radioterapia en paciente con sarcoma de la escápula (Fuente: I. Prieto).

jas en tumores como cordomas, condrosarcomas, tumores de base del cráneo y tumores de la infancia, aunque actualmente su investigación se está haciendo extensiva a diversas localizaciones y distintas estirpes tumorales (10). El limitado acceso a estas unidades hace difícil su uso en nuestro país.

### 1.3. Otras consideraciones técnicas

#### 1.3.1. Delimitación de volúmenes

Se realizará basándose en las imágenes de la tomografía axial computarizada (TAC) adquiridas para la planificación y resonancia nuclear magnética (RNM) previas del paciente. En la RT postoperatoria es imprescindible contar con estudios de imagen, preferiblemente RNM, preoperatorios.

La adquisición de imágenes de TAC para la correcta planificación se realizará cada 3 mm, marcando como puntos de interés los trayectos de drenajes y el recorrido de la cicatriz quirúrgica en los casos postoperatorios. No debe irradiarse la circunferencia completa del miembro, con el fin de evitar la aparición de edema. Debe respetarse parte de la sección de los huesos largos y las articulaciones siempre que sea posible, con el fin de evitar artrosis precoz, fibrosis y fracturas óseas.

En la RT preoperatoria, el *clinical target volume* (CTV) debe incluir el volumen tumoral, el edema peritumoral (RNM secuencias T2) y un margen adicional de 1,5-2 cm (1,11). Si no pudiera evaluarse el edema peritumoral, los márgenes deben ser de 2 cm radial y 5 cm longitudinal. En caso de que el margen radial sobrepase un plano fascial, debe quedar limitado por este. En caso de que el margen longitudinal sobrepase los límites de un compartimento anatómico, debe quedar limitado por las inserciones tendinosas. El PTV debe tener en cuenta las incertidumbres geométricas y la inmovilización del paciente (12,13).

En la RT postoperatoria el CTV debe incluir el lecho quirúrgico, definido con la ayuda de imágenes de RNM postoperatoria (secuencias T2 con *clips* metálicos) y de RNM preoperatoria, la cicatriz

cutánea y los trayectos de drenaje quirúrgicos. En caso de hematoma o linfocele, el GEIS recomienda incluirlos en el área de alto riesgo. A falta de *clips* que definan el lecho quirúrgico, será precisa una completa descripción de la intervención, aclarándose:

- La localización del tumor primario respecto a otras estructuras.
- La afectación de músculos, nervios, vasos y huesos.
- La presencia de nódulos satélites.
- La presencia de enfermedad residual y su exacta localización.

Este CTV debe tener márgenes longitudinales de 5 cm y radiales de 2 cm, limitados por barreras anatómicas naturales. En caso indicado, se delimitará un segundo CTV (CTV2) con un margen de 2 cm. El margen del PTV debe tener en cuenta las incertidumbres geométricas y la inmovilización del paciente, aunque se recomienda que no sea inferior a 0,5 cm (10,12,13). La American Society for Radiation Oncology (ASTRO)<sup>2</sup> recomienda margen logitudinal de 4 cm en vez de 5 cm, a consensuar con los miembros del equipo multidisciplinar.

### 1.3.2. Órganos críticos

En general, en las extremidades, las estructuras críticas serán el hueso, los propios tejidos circundantes y el paquete neurovascular. En tumores proximales del muslo, las gónadas y genitales externos serán estructuras críticas. Tendrán condición de estructuras críticas aquellas zonas proclives a traumatismos, ya que la cicatrización de posibles traumas futuros puede verse comprometida por dosis altas de radiación (1-4).

### 1.3.3. Dosis de radiación

La dosis prescrita se referenciará al punto ICRU, es decir, en el punto definido por la Comisión Internacional de Unidades y Medidas de la Radiación<sup>3</sup>. La dosis en todos los puntos del PTV debe oscilar entre -5 y +7% de la dosis prescrita. La dosis preoperatoria será de 50 Gy con fraccionamiento convencional (2-1,8 Gy/días). Está en discusión si la dosis en caso de quimioterapia (QT) concomitante debe ser sensiblemente inferior (44-46 Gy). La dosis postoperatoria será de 45-50 Gy al PTV1 y de 60-66 Gy al PTV2, dependiendo del estado de los márgenes (12). La dosis en caso de RT intraoperatoria oscilará entre 10-14 Gy. Habitualmente será completada después con radioterapia externa.

## 2. SARCOMAS CON CONSIDERACIONES ESPECIALES

### 2.1. Sarcomas de retroperitoneo

El tratamiento recomendado es cirugía ± radioterapia adyuvante, dependiendo de los resultados de márgenes quirúrgicos. Las dosis que se han de administrar vendrán limitadas por los órganos de riesgo circundantes. Son casos candidatos a RIO y RT externa con técnicas de IMRT siempre que sea posible para evitar las estructuras abdominales. En pacientes irresecables, de entrada se valoraría iniciar QT neoadyuvante seguida de reevaluación quirúrgica y RT según los hallazgos. Una colaboración estrecha entre oncólogo radioterápico y cirujano para delimitar las zonas de riesgo en las que administrar dosis más altas (boost) impacta en el resultado (13).

<sup>2</sup><https://www.astro.org/home/>

<sup>3</sup><http://www.icru.org/testing/reports/prescribing-recording-and-reporting-intensity-modulated-photon-beam-therapy-imrt-icru-report-83>

## 2.2. Tumor desmoide

También denominado fibromatosis agresiva o fibrosarcoma de grado 1 de tipo desmoide, es un tumor raro con comportamiento local agresivo, pero sin capacidad de metastatizar o de desdiferenciación. Parece que el riesgo de recurrencia tras la cirugía es independiente del estado de los márgenes. La RT (50-60 Gy) está indicada en pacientes no candidatos a cirugía, con resección parcial o tras una recidiva, aunque la primera opción sigue siendo la reintervención. No está claro el papel de la RT postoperatoria con resección macroscópica completa (14).

## 2.3. Dermatofibrosarcoma *protuberans*

Se trata de tumores poco frecuentes pero agresivos localmente. Raramente metastatizan (< 5 % de los casos), pero tienden a la recurrencia local. Parece que la presencia de componente sarcomatoso sugiere mayor incidencia de metástasis a distancia. El tratamiento es quirúrgico con márgenes de al menos 3 cm (2-4 cm según National Comprehensive Cancer Network-NCCN<sup>4</sup>). La RT estaría indicada en caso de imposibilidad de conseguir márgenes suficientes o en tumores no resecados (15).

## 2.4. Tumores de Ewing-PNET (*primitive neuroectodermal tumour*) del adulto

Son tumores de manejo controvertido en adultos, con alta capacidad de metástasis a distancia desde el momento del diagnóstico y elevado índice mitótico. La RT parece que mejora el control local tras la cirugía o en caso de pobre respuesta histológica administrando dosis altas, siempre superiores a 50 Gy y por encima de 60 Gy si el tumor es irreseccable o han quedado restos macroscópicos. Aun así, no mejora en el control a distancia y el pronóstico de estos pacientes sigue siendo pobre.

## 3. CONCLUSIONES

- Combinada con la cirugía, la radioterapia neoadyuvante o adyuvante ofrece la posibilidad de optimizar el control local cuando se realiza conservación de órgano en pacientes con SPB.
- Los márgenes positivos son un claro factor de mal pronóstico para el control local, aunque no hay un consenso claro sobre la definición del margen más óptimo. Otros factores son el tamaño tumoral, el grado de diferenciación y el tipo histológico.
- La evolución de las nuevas técnicas de radioterapia, especialmente técnicas de intensidad modulada (IMRT), está proporcionando menor toxicidad local con el mismo o mejor control local.
- El *timing* y el orden de proceder con la radioterapia y la cirugía son temas controvertidos, ya que cada decisión presenta sus propias ventajas y desventajas. Para ello es necesario un enfoque multidisciplinar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tiong SS, Dickie C, Haas RL, et al. The role of radiotherapy in the management of localized soft tissue sarcomas. *Cancer Biol Med* 2016;13(3):373-83.
2. Hoefkens F, Dehandschutter C, Somville J, et al. Soft tissue sarcoma of the extremities: pending questions on surgery and radiotherapy. *Radiat Oncol* 2016;11(1):136.

<sup>4</sup><https://www.nccn.org>

3. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 3):iii102-12.
4. Haas RL, Delaney TF, O'Sullivan B, et al. Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(3):572-80.
5. Larrier NA, Czito BG, Kirsch DG. Radiation Therapy for Soft Tissue Sarcoma: Indications and Controversies for Neoadjuvant Therapy, Adjuvant Therapy, Intraoperative Radiation Therapy, and Brachytherapy. *Surg Oncol Clin N Am* 2016;25(4):841-60.
6. Wasif N, Smith CA, Tamurian RM, et al. Influence of physician specialty on treatment recommendations in the multidisciplinary management of soft tissue sarcoma of the extremities. *JAMA Surg* 2013;148(7):632-9.
7. Ducassou A, Haie-Méder C, Delannes M. Brachytherapy for sarcomas. *Cancer Radiother* 2016;20(6-7):685-9.
8. Tinkle CL, Weinberg V, Braunstein SE, et al. Intraoperative Radiotherapy in the Management of Locally Recurrent Extremity Soft Tissue Sarcoma. *Sarcoma* 2015;2015:913565.
9. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01433068?term=NBTXR3&rank=1>
10. DeLaney TF, Haas RL. Innovative radiotherapy of sarcoma: Proton beam radiation. *Eur J Cancer* 2016;62:112-23.
11. Bahig H, Roberge D, Bosch W, et al. Agreement among RTOG sarcoma radiation oncologists in contouring suspicious peritumoral edema for preoperative radiation therapy of soft tissue sarcoma of the extremity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(2):298-303.
12. Wang D, Bosch W, Roberge D, et al. RTOG sarcoma radiation oncologists reach consensus on gross tumor volume and clinical target volume on computed tomographic images for preoperative radiotherapy of primary soft tissue sarcoma of extremity in Radiation Therapy Oncology Group studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):e525-8.
13. Baldini EH, Bosch W, Kane JM, et al. Retroperitoneal sarcoma (RPS) high risk gross tumor volume boost (HR GTV boost) contour delineation agreement among NRG sarcoma radiation and surgical oncologists. *Ann Surg Oncol* 2015;22(9):2846-52.
14. Ghert M, Yao X, Corbett T, et al. Treatment and follow-up strategies in desmoid tumours: a practice guideline. *Curr Oncol* 2014;21(4):e642-9.
15. Saiag P, Grob JJ, Lebbe C, et al. Diagnosis and treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015;51(17):2604-8.

# 7 CAPÍTULO

## PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA

*M.<sup>a</sup> José Echarri González y María Garrido Arévalo*

Los sarcomas de partes blandas (SPB) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias con más de 50 subtipos histológicos diferentes (1). Estas neoplasias representan el 1 % de los tumores diagnosticados en los adultos. Por su localización se pueden encontrar en cualquier parte del cuerpo, aunque las localizaciones más típicas suelen ser las extremidades (50 %), la pared del tronco (15 %), vísceras (15 %) y retroperitoneo (15 %). Aunque la etiología de la mayoría de los SPB es desconocida, algunos se han relacionado con la exposición a radiaciones o a agentes químicos, a linfedema crónico, infecciones virales o síndromes hereditarios. En cuanto a su patología molecular, podemos distinguir los sarcomas que presentan alteraciones citogenéticas específicas, generalmente translocaciones (sarcoma sinovial, sarcoma de Ewing, liposarcoma mixoide de células redondas o sarcoma alveolar) y el grupo de sarcomas que se caracterizan por un cariotipo complejo (leiomiomas).

Los SPB se presentan hasta en el 85 % de los casos como enfermedad localizada y el tratamiento estándar en este escenario es la resección quirúrgica amplia del tumor con el objetivo de conseguir márgenes libres (resección R0). A pesar de conseguir un buen control local inicial, hasta un 40 % de los pacientes acaban desarrollando metástasis a distancia y falleciendo debido a la enfermedad. La probabilidad de desarrollar metástasis es muy variable en los SPB, ya que su pronóstico está condicionado por el grado histológico, el tamaño, la localización profunda respecto a la fascia, el subtipo histológico o la localización anatómica.

Por definición, los SPB metastásicos son incurables; por tanto, la necesidad de intervenir en un estadio precoz de la enfermedad para mejorar su pronóstico parece razonable. Identificar el subgrupo de pacientes de mayor riesgo de recaída y aplicar quimioterapia adyuvante para erradicar micrometástasis en esta fase es un desafío continuo en los SPB.

## 1. ¿QUÉ PACIENTES CON SARCOMAS DE PARTES BLANDAS SE PODRÍAN BENEFICIAR DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE?

El uso de quimioterapia adyuvante en una población no seleccionada de SPB tiene un escaso beneficio. Por tanto deberíamos identificar los subgrupos específicos de pacientes que tienen mayor probabilidad de recaer y morir por la enfermedad metastásica (2).

Entre los factores pronósticos más relevantes para el desarrollo de metástasis están el grado histológico (el alto grado es el subgrupo que más se podría beneficiar de quimioterapia adyuvante), tamaño superior a 5 cm, afectación profunda respecto a la fascia y los subtipos histológicos con mayor potencial de metastatizar (Tabla I).

– Tabla I –

### Potencial metastásico de los distintos subtipos histológicos de sarcomas de partes blandas

Bajo potencial metastásico	Potencial metastásico intermedio	Alto potencial metastásico
Liposarcoma bien diferenciado	Tumor miofibroblástico inflamatorio	Liposarcoma pleomórfico
	Tumor solitario fibroso	Leiomiomasarcoma
	Hemangioendotelioma epitelioide	Liposarcoma desdiferenciado
	Hemangiopericitoma	Liposarcoma de células redondas
		Angiosarcoma
		Sarcoma pleomórfico indiferenciado
		Sarcoma sinovial
		Sarcoma de Ewing
		Sarcoma alveolar de partes blandas
		Rabdomiosarcoma
		Tumores del estroma gastrointestinal

## 2. ¿QUÉ FÁRMACOS ADMINISTRAMOS EN EL ÁMBITO ADYUVANTE?

En los SPB avanzados los dos fármacos más activos que han demostrado aumento en las tasas de respuesta y en la supervivencia libre de progresión son la adriamicina y la ifosfamida. Sin embargo, el régimen de quimioterapia óptimo en el escenario adyuvante no está bien definido debido a que en los múltiples ensayos clínicos que se han llevado a cabo los esquemas de quimioterapia estudiados han sido variables y muestran resultados dispares.

Entre los estudios que se han llevado a cabo a lo largo de los años podemos distinguir los estudios randomizados de primera generación (décadas de los setenta y ochenta) basados principalmente en el uso de adriamicina y los estudios de segunda generación (década de los noventa) basados en la combinación de antraciclinas e ifosfamida. Disponemos también de revisiones sistemáticas publicadas tanto de los estudios de primera como de los de segunda generación.

## 2.1. Estudios randomizados de primera generación

Entre los 14 estudios publicados (3) basados en adriamicina adyuvante *versus* cirugía sola son escasos los que han demostrado aumento en la supervivencia libre de recaída o de supervivencia global para la combinación de quimioterapia. Los resultados dispares se pueden deber al pequeño tamaño muestral de estos estudios, a la inclusión de pacientes con tumores de distintas localizaciones (extremidades, tronco, cabeza y cuello, torácicos, intraabdominales) o la inclusión de tumores de cualquier grado (incluidos tumores de bajo grado). Los principales estudios se muestran en las tablas II y III.

– Tabla II –

### Estudios de primera generación con poliquimioterapia adyuvante

Estudio	Régimen	N.º de pacientes	SLR (%)	SG (%)
EORTC	CYVADIC	317	56 vs. 43 s	63 vs. 55 ns
NCI	ACM	67	75 vs. 54 s	82 vs. 62 ns
Mayo	VAC/VDD	52	51 vs. 54 ns	90 vs. 77 ns
MD Anderson	VACA	43	54 vs. 35 s	65 vs. 57 ns
Bergonie	CYVADIC	59	nr	87 vs. 54 s

ns: no significativo; s: significativo; SG: supervivencia global; SLR: supervivencia libre de recaída.

– Tabla III –

### Estudios de primera generación con adriamicina en monoterapia

Estudio	Régimen	N.º de pacientes	SLR (%)	SG (%)
ECOG	Adriamicina 70 x 7	47	nr	59 vs. 54 ns
SSG	Adriamicina 60 x 9	181	62 vs. 56 ns	75 vs. 70 ns
Intergroup	Adriamicina 35 d 1-3 x 6	64	67 vs. 67 ns	82 vs. 77 ns
Rizzoli	Adriamicina 75 x 6	76	56 vs. 32 s	nr

nr: no reportado; ns: no significativo; s: significativo; SG: supervivencia global; SLR: supervivencia libre de recaída.

### 2.1.1. EORTC-CYVADIC trial

Randomizó a 468 pacientes con sarcomas de distintas localizaciones, excluyendo los sarcomas de retroperitoneo a cirugía o a cirugía seguida de esquema CYVADIC (ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y dacarbazina cada 4 semanas) x 8 ciclos. En los casos en los que los márgenes quirúrgi-

cos eran < 1 cm los pacientes recibían radioterapia previa a la quimioterapia. Tanto la supervivencia libre de recaída (SLR) global como local fueron estadísticamente significativas a favor de la quimioterapia (56 *versus* 43 %,  $p = 0,0068$ , y 83 *versus* 69 %,  $p = 0,0041$ , respectivamente). Sin embargo, ni en la supervivencia libre de metástasis ni en la supervivencia global (SG) hubo diferencias, con una tendencia a favor de la quimioterapia en el subgrupo de pacientes con sarcomas de extremidades.

### 2.1.2. NCI trial

Randomizó a 67 pacientes con sarcomas de alto grado a ACM (adriamicina, ciclofosfamida y metotrexato) cada 28 días x 6 ciclos *versus* cirugía sola, y también se permitía la radioterapia adyuvante si estaba indicada. A los 3 años se objetivaron diferencias significativas en SLR y en SG, pero cuando se actualizaron los datos a 5 años se mantuvieron las diferencias en SLR (75 vs. 54 %,  $p = 0,037$ ), pero no en SG.

### 2.1.3. Clínica Mayo trial

Randomizó a 52 pacientes con SPB localizados en las extremidades y la pared del tronco a poli-quimioterapia con esquema alternante VAC (vincristina, actinomicina D y ciclofosfamida) con VDD (vincristina, adriamicina y dacarbazina) cada 6 semanas durante 1 año. En este estudio no se administraba radioterapia complementaria y tras un seguimiento de 5 años no hubo diferencias ni en la SLR ni en la SG.

### 2.1.4. MD Anderson VACA trial

Se aleatorizaron 43 pacientes con SPB de las extremidades y el tronco a recibir un esquema de poli-quimioterapia con vincristina, adriamicina y ciclofosfamida cada 28 días. En este estudio sí se permitía la radioterapia adyuvante y se objetivó una SLR a los 10 años superior para la rama de la quimioterapia (55 vs. 35 %), pero no estadísticamente significativa para la SG.

### 2.1.5. Begonie CYVADIC trial

El estudio aleatorizó a 59 pacientes a poli-quimioterapia (CYVADIC) cada 3 semanas x 9 ciclos y se encontraron en este caso diferencias estadísticamente significativas tanto en SLR como en SG a los 5 años (3 y 18 % y 87 vs. 54 %, respectivamente).

### 2.1.6. ECOG trial

Se randomizaron 47 pacientes con SPB de cualquier localización a adriamicina en monoterapia a 70 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas x 7 ciclos tras completar la radioterapia adyuvante. No se objetivaron diferencias en SG a los 5 años en ambas ramas.

### 2.1.7. SSG trial

Se aleatorizaron 181 pacientes con SPB de cualquier localización (aunque predominaban los pacientes con localización en las extremidades) a adriamicina 60 mg/m<sup>2</sup> cada 4 semanas x 9 ciclos y se permitía la radioterapia adyuvante previa a la administración de la quimioterapia. Tras un seguimiento de más de 3 años, no se observaron diferencias en SLR ni en SG.



### 2.1.8. Intergroup trial

El estudio incluyó a 64 pacientes con SPB de todas las localizaciones. El esquema de tratamiento fue adriamicina 35 mg/m<sup>2</sup> días 1-3 cada 3 semanas x 6 ciclos. No hubo diferencias significativas en SG a los 2 años.

### 2.1.9. Rizzoli trial

El estudio italiano randomizó a 76 pacientes con SPB en las extremidades, y de alto grado, a recibir adriamicina 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas x 6 ciclos tras la cirugía *versus* nada. Se permitía la radioterapia en caso de márgenes afectados. La SLR fue superior para la rama de quimioterapia, incluso con un seguimiento de 100 meses (56 vs. 32 %), estadísticamente significativo.

### 2.1.10. Sarcoma Meta-Analysis Collaboration

Para analizar los datos individuales de todos los ensayos de primera generación que comparaban la quimioterapia adyuvante tras la cirugía con la cirugía sola en los SPB localizados, el Sarcoma Meta-Analysis Collaboration (SMAC) realizó un metaanálisis. Hay que tener en cuenta que en muchos de estos estudios el número de pacientes incluidos era bajo, se incluían pacientes con SPB de distintas localizaciones, histologías y grados, los esquemas de quimioterapia empleados incluyen fármacos con baja actividad para SPB y la intensidad de dosis de la adriamicina empleada también fue baja. El metaanálisis incluyó más de 1.500 pacientes y, a pesar de los inconvenientes mencionados, los resultados mostraron cierto beneficio en el grupo de los que recibieron quimioterapia. Los resultados fueron los siguientes:

- SLR local fue mejor para el brazo de la quimioterapia: HR (*hazard ratio*): 0,73 (IC [intervalo de confianza]: 95 %; 0,56-0,94) con un beneficio absoluto del 6 % a los 10 años.
- SLR distancia también fue favorable al brazo de la quimioterapia: HR: 0,70 (IC: 95 %; 0,57-0,85) con un beneficio absoluto del 10 % a los 10 años.
- Tendencia a mejor SG en el brazo de quimioterapia que no fue estadísticamente significativa: HR: 0,89 (IC: 95 %; 0,76-1,03) aunque en el análisis por subgrupos sí se alcanzaba la significación estadística para pacientes con STB localizados en extremidades. Esto se traduce en un beneficio absoluto del 7 % a los 10 años.

## 2.2. Estudios randomizados de segunda generacion

En la década de los noventa se realizaron cuatro estudios randomizados (4) para explorar el beneficio de la quimioterapia adyuvante basada en la combinación de antraciclina e ifosfamida (Tabla IV). Las diferencias principales respecto a los estudios de primera generación son que, además de añadir la ifosfamida, la intensidad de dosis de los regímenes empleados fue mayor gracias a la utilización de los factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) y los criterios de inclusión fueron más restrictivos tanto para la localización tumoral (principalmente en extremidades y pared del tronco) como en el grado (alto grado). Los principales estudios son uno del grupo austriaco, dos del grupo italiano y el estudio de la EORTC.

– Tabla IV –

## Estudios de segunda generación (combinación de antraciclina e ifosfamida)

Estudio/autor	Régimen	N.º de pacientes	SLP (%)	SG (%)
IFADIC/ Brodowicz	Adriamicina, ifosfamida, dacarbazina	59	77 vs. 57ns	nr
ISG/Frustaci	Epirubicina-ifosfamida	104	72 vs. 45 s	69 vs. 50 % 4 años
Siena/Petroli	Epirubicina-ifosfamida	88	69 vs. 44 s	72 vs. 47 ns
EORTC/Woll	Adriamicina + ifosfamida	351	52 vs. 42 ns	64 vs., 69 ns

nr: no reportado; ns: no significativo; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de recaída.

### 2.2.1. IFADIC trial

En el estudio de Brodowicz y cols. se randomizó a 59 pacientes a recibir 6 ciclos de adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup>, ifosfamida 6 g/m<sup>2</sup> y dacarbazina 800 mg/m<sup>2</sup> versus observación tras la cirugía de resección del SPB localizado. En la rama de quimioterapia más del 80 % de los pacientes presentaba SPB de alto grado. La SLR a los 41 meses fue de 77 versus 57 % a favor de la quimioterapia, sin diferencias estadísticamente significativas. Tampoco hubo diferencias en la SG.

### 2.2.2. ISG trial

Frustaci y cols. (5) randomizaron 104 pacientes con SPB localizados en las extremidades o en la pared del tronco, profundos, tamaño  $\geq 5$  cm y de alto grado a recibir 5 ciclos de epirubicina 120 mg/m<sup>2</sup> e ifosfamida 9 gr/m<sup>2</sup> con soporte con mesna y G-CSF cada 3 semanas versus observación tras la cirugía. Con un seguimiento de 59 meses, la supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 46 meses versus 16 meses a favor del grupo de tratamiento ( $p = 0,001$ ) y la SG fue de 75 meses versus 46 meses también favorable a la quimioterapia ( $p = 0,03$ ). Sin embargo, con un seguimiento más largo, casi de 90 meses, se perdía la significación estadística para la SG.

### 2.2.3. Siena trial

El segundo estudio italiano (Petrioli y cols.) incluyó a 88 pacientes con SPB de alto riesgo, pero de cualquier localización a recibir 4 ciclos de epirubicina 50 mg/m<sup>2</sup> e ifosfamida 6 g/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. Inicialmente el estudio también incluyó a pacientes que habían recibido solo epirubicina en monoterapia. El estudio se cerró precozmente por bajo reclutamiento, pero se encontraron diferencias significativas en cuanto a la SLP 69 % versus 44 % ( $p = 0,01$ ) sin diferencias en la SG, salvo en el subgrupo que había recibido la combinación que presentaba mejor SG.

### 2.2.4. EORTC trial

El estudio de Woll y cols. aleatorizó a 351 pacientes con SPB de cualquier localización y de grado 2 y 3 a recibir adriamicina 75 mg/m<sup>2</sup> e ifosfamida 5 g/m<sup>2</sup> con soporte con G-CSF cada 3 semanas x 5 ciclos. Con un seguimiento de 8 años no se objetivaron diferencias en la SLR ni en

la SG. En el análisis por subgrupos, sin embargo, se observó un aumento de la SLR y de la SG en la rama de la quimioterapia en pacientes con SPB de extremidades, alto grado y tumores grandes.

Tras la publicación de los estudios de segunda generación, el SMAC realizó una actualización del metaanálisis en 2008 con 18 estudios randomizados que incluían los estudios descritos previamente, excepto el estudio de la EORTC.

Los resultados mostraron un incremento en la SLR local (OR: 0,73) y a distancia (OR: 0,67), así como un mayor beneficio en la SG, sobre todo para la combinación de antraciclina + ifosfamida (OR: 0,56) con una disminución del riesgo de muerte del 11 % en pacientes tratados con la quimioterapia adyuvante. Estos resultados contrastan con los resultados del estudio EORTC 62931. Una posible explicación es que este último incluía pacientes con SPB con diverso tamaño, grado, histología y localización y que la dosis de ifosfamida era relativamente baja.

### 2.3. Conclusiones

El papel de la quimioterapia adyuvante para pacientes con SPB resecaado sigue siendo controvertido y no se puede considerar como tratamiento estándar en la población general que padece esta patología (6).

La decisión de realizar o no el tratamiento adyuvante se debe discutir de forma individual con cada caso, teniendo en cuenta el estado general del paciente, comorbilidades, edad, tamaño tumoral, grado, localización tumoral (extremidades/tronco/retroperitoneo) o subtipo histológico para valorar los riesgos y beneficios de la intervención.

Sin embargo, dados los resultados ya mencionados positivos a favor de la quimioterapia adyuvante en pacientes con tumores de alto riesgo (tumores de alto grado, profundos,  $\geq 5$  cm) localizados en extremidades o tronco, este tratamiento constituye una opción razonable. Si se decide administrar quimioterapia adyuvante, la recomendación estándar son 5 ciclos de adriamicina/epirrubicina + ifosfamida y no adriamicina en monoterapia. La intensidad de dosis es importante; se recomienda adriamicina a 60-75 mg/m<sup>2</sup> o epirrubicina 120 mg/m<sup>2</sup> e ifosfamida 6-10 g/m<sup>2</sup> como regímenes preferidos. Retrasar la radioterapia hasta que se complete la quimioterapia adyuvante no se asocia con un peor control local y, por tanto, se debe iniciar una vez que se ha finalizado la administración completa de la quimioterapia (7,8).

Por el contrario, a los pacientes con sarcomas de bajo grado, < 5 cm, de localización retroperitoneal o visceral o subtipos histológicos poco sensibles a la quimioterapia no se les debería recomendar la quimioterapia adyuvante. Así como tampoco es función de la quimioterapia adyuvante sustituir o rescatar una cirugía inadecuada con márgenes de resección insuficientes.

En la era digital en la que trabajamos existe una herramienta llamada “Sarculator” (App para iOS y Android: [www.sarculator.com](http://www.sarculator.com)) que podemos utilizar para predecir el pronóstico de estos pacientes introduciendo varios ítems y de esta manera ayudarnos en la toma de decisiones para indicar una quimioterapia adyuvante o no hacerlo.

## 3. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Utilizar la quimioterapia previa a la cirugía en SPB (quimioterapia neoadyuvante [QNA]) puede tener ciertos beneficios teóricos (9):

- Disminuir el tamaño del tumor, reduciendo así la probabilidad de amputación de miembros e incrementando los resultados funcionales de los pacientes.
- Aumentar la probabilidad de márgenes quirúrgicos negativos.
- Erradicar la enfermedad micrometastásica, aumentando el control local y la supervivencia libre de recaída a distancia.
- Examinar la respuesta patológica y si esta tiene un valor pronóstico (por ejemplo en función del grado de necrosis:  $\geq 95\%$  vs.  $< 95\%$  SG a los 5 años, 80 vs. 62 %, respectivamente).

Los ensayos que han estudiado la QNA en los SPB generalmente incluyen pacientes de alto riesgo (alto grado, tamaño tumoral  $\geq 5$  cm,  $\geq 8$  cm o  $\geq 10$  cm), con diferentes histologías y con regímenes y dosis de quimioterapia variados (adriamicina/ifosfamida/mesna, esquemas con dacarbazina), así como estudios que incluyen la radioterapia de forma concurrente o secuencial. En este escenario de la neoadyuvancia también se han realizado estudios con quimioterapia e hipertermia, quimioterapia intraarterial o con perfusión aislada de la extremidad con factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ) y melfalán.

Dada la heterogeneidad y complejidad de los ensayos, mencionaremos los estudios y las estrategias más relevantes:

- Estudio retrospectivo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC): seleccionaron 74 pacientes que habían recibido QNA basada fundamentalmente en adriamicina e ifosfamida y los compararon con 282 paciente que habían sido tratados con cirugía +/- radioterapia. La supervivencia específica de enfermedad fue superior para el grupo de QNA (HR: 0,52; IC: 95 %, 0,3-0,92), aunque el mayor efecto era para los pacientes con tumores de  $> 10$  cm.
- Estudio en fase II de Gortzak y cols.: incluía pacientes con tumores  $\geq 8$  cm, grado 2-3, que recibieron adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup> + ifosfamida 5 g/m<sup>2</sup> x 3 ciclos cada 3 semanas *versus* cirugía sola. La SG a los 5 años fue del 64 % en la rama de cirugía y 65 % para QNA, sin diferencias significativas. Había pocos pacientes en cada rama (n = 67) y la intensidad de dosis de la QT fue baja.
- Estudio retrospectivo de Delaney y cols. (poliquimioterapia MAID [ifosfamida + mesna + doxorubicina + dacarbazina] alternando con radioterapia): 48 pacientes recibieron QNA con adriamina 60 mg/m<sup>2</sup> + ifosfamida 6 g/m<sup>2</sup> + dacarbazina (DTIC) 1.000 mg/m<sup>2</sup> y mesna (MAID) x 3 ciclos seguidos de 44 Gy de radioterapia, seguida de otros 3 ciclos de QNA posterior. Tras la cirugía, si tenían márgenes positivos, se administraban 16 Gy de radioterapia. Tenían tumores de  $\geq 8$  cm, de alto grado localizados en las extremidades. Los resultados se compararon con controles históricos. La SLP a los 5 años fue de 70 % para la rama experimental y 42 % para la rama control (p = 0,0002) y la SG a los 5 años también fue superior para la QNA (87 vs. 58 % p = 0,0003).
- RTOG9514 de fase II (poliquimioterapia MAID alternando con radioterapia): incluyó 66 pacientes con el mismo régimen y las mismas características que en el estudio anterior. La SLP a los 5 años fue del 56 % y la SG del 71 %.
- Estudios con QT/RT (quimioterapia/radioterapia) concurrente: diversos estudios en fase II han mostrado que tanto adriamicina 12 mg/m<sup>2</sup> x 4 días durante la RT como ifosfamida en monoterapia durante la RT presentan una baja SG a los 5 años (63 %-59 %, respectivamente). Solo un estudio alemán en fase I/II mostró una SG a los 3 años del 83 % utilizando RT concurrente con adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup> día 2 y 30 e ifosfamida 1,5 mg/m<sup>2</sup> días 1-5 y 29-33. Estos resultados apoyan la hipótesis de que la mejor manera de utilizar la QNA basada en adriamicina e ifosfamida es de forma secuencial con la RT, ya que esto permite alcanzar una intensidad de dosis óptima con aceptable manejo de la toxicidad.

- Se han probado otros fármacos radiosensibilizantes tales como el razoxano y la iododeoxyuridina, sin diferencias en SG ni en el control local comparado con la RT sola.
- Fase I/II con nuevos fármacos (temozolamida, bevacizumab, sorafenib o pazopanib) concurrentes con RT. En el estudio con sorafenib o con pazopanib se objetivaron 38 % y 40 % de respuestas completas patológicas, respectivamente, aunque sin datos definitivos en SLP o SG.
- QNA concurrente con radioterapia e hipertermia regional: esta estrategia se ha explorado en dos estudios de fase II con tasas de respuesta bajas (13 %) y una SG a los 5 años del 32 %; por lo tanto, esta estrategia por sí sola no mejora ni el control local ni la SG de los SPB.
- Quimioterapia intraarterial: en los años setenta esta técnica fue empleada para aumentar el control local de los SPB, utilizando agentes como la adriamicina, el cisplatino o el melfalán. A pesar de que los datos publicados por Eilber con adriamicina intraarterial fueron prometedores (control local del 87 % a los 3 años y SG del 76 % a los 3 años), estos datos no fueron corroborados por el estudio de Wanebo (SG a los 5 años 59 %). La alta tasa de complicaciones locales y la ausencia de estudios randomizados ha hecho que la administración intraarterial de adriamicina haya caído en desuso.
- Perfusión aislada de la extremidad con TNF $\alpha$  o melfalán (*isolated limb perfusión, ILP*): esta técnica permite alcanzar elevadas concentraciones locales con baja exposición sistémica. Esta técnica tuvo su auge en los años noventa, tras la introducción del TNF $\alpha$ . El objetivo de los estudios multicéntricos que se llevaron a cabo fue la cirugía de preservación de la extremidad, que se logró en un 76 % de los casos, aunque la SG a los 5 años fue del 50 %. Aunque la toxicidad sistémica es baja (2-13 %), este tratamiento no está exento de complicaciones locales como la infección de la herida, fibrosis tisular, neuropatías sensitivas y motoras, incluso síndrome compartimental y necrosis que pueden requerir la amputación. Actualmente se lleva a cabo en centros europeos cualificados en pacientes con sarcoma de extremidad para preservar la función de la extremidad y en los que la amputación es la única opción.

Haremos una mención especial al estudio de fase III de no inferioridad llevado a cabo por el Grupo Italiano de Sarcomas (ISG) y el Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS) (10) en el que se randomizó a 328 pacientes a recibir 3 ciclos, antes de la cirugía, de epirrubicina 120 mg/m<sup>2</sup> e ifosfamida 9 g/m<sup>2</sup> (brazo A) o a recibir el mismo esquema en forma de 3 ciclos antes de la cirugía seguidos de 2 ciclos tras la cirugía (brazo B). Se incluyeron pacientes con SPB de alto grado, > 5 cm y localizados en las extremidades o el tronco. Se permitía la administración de radioterapia tanto en fase preoperatoria (44 Gy +/- 16 Gy postoperatorias) como en fase postoperatoria (60 Gy). La SLP a los 5 años fue del 60 % en ambos brazos y, tras un seguimiento de 117 meses, el objetivo primario de no inferioridad para la SG ha sido del 64 % en el brazo A y del 59 % en el brazo B, lo que confirma que 3 ciclos de QNA no son inferiores a 5 ciclos.

### 3.1. Conclusiones

Como ocurre con el escenario adyuvante, no existe una recomendación estándar para indicar tratamiento neoadyuvante en los pacientes con SPB y su uso sigue en investigación, ya que no hay resultados de ensayos en fase III que hayan demostrado un beneficio en supervivencia global.

Sin embargo, sí debemos considerar al menos el papel de la QNA (basada en antraciclinas e ifosfamida) con radioterapia secuencial o sin ella en pacientes seleccionados: tumores grandes de  $\geq 5$ -8 cm, de alto grado (y se debería considerar en tumores más grandes de grado intermedio), que precisen una

reducción tumoral para conseguir una cirugía conservadora de la extremidad y con buen estado general para tolerar una quimioterapia neoadyuvante. Esta recomendación sobre la indicación de QNA fue resumida en ASCO 2016 por la Dra. Somaiah (MD Anderson) en una frase muy práctica: “Si se va a plantear una quimioterapia adyuvante en un paciente optaría por dársela en neoadyuvancia”.

#### 4. TRATAMIENTO ADYUVANTE O NEOADYUVANTE EN FUNCIÓN DEL SUBTIPO HISTOLÓGICO

Entre las razones que podrían explicar los resultados no concluyentes de los ensayos en adyuvancia o neoadyuvancia en SPB se encuentra la gran heterogeneidad en la histología de los pacientes incluidos.

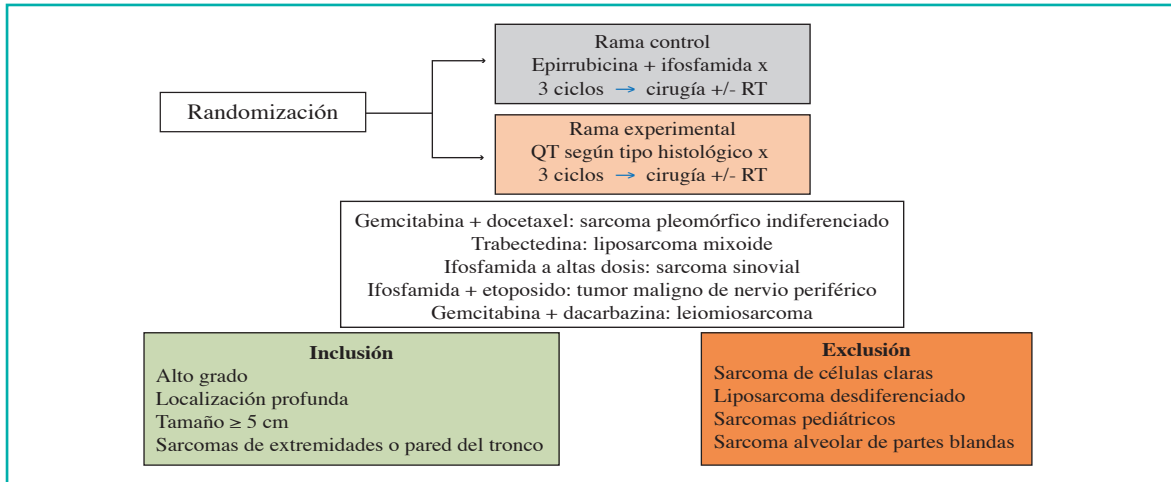
De estudios retrospectivos, fundamentalmente de sarcomas en estadio avanzado, se han extraído conclusiones sobre la quimiosensibilidad de los distintos subtipos histológicos de SPB (11). Del estudio SWOG 445, basado en adriamicina y dacarbazina, se observó que el leiomioma presentaba una mayor tasa de respuestas que el angiosarcoma, mientras que este último responde mejor a taxanos. De este mismo estudio, los SPB de localización gastrointestinal también presentaron bajas tasas de respuesta respecto a la localización ginecológica, hipotetizando que incluso la localización del tumor podría ser útil para seleccionar un esquema u otro de tratamiento. Con respecto a la ifosfamida, las tasas de respuesta son mayores para el fibrosarcoma, el sarcoma sinovial y el sarcoma pleomórfico indiferenciado (“histiocitoma fibroso maligno”), con respecto al leiomioma, que presenta bajas tasas de respuesta a ifosfamida. Precisamente en los leiomiomas uterinos se ha explorado en un ensayo de fase II el tratamiento adyuvante con gemcitabina y docetaxel x 4 ciclos seguido de adriamicina x 4 ciclos (SaRC 005) con una SLP a los 3 años del 57 % y está en marcha un estudio de fase III que compara este mismo esquema *versus* cirugía sola.

En Europa la trabectedina está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con sarcoma de tejidos blandos en estadio avanzado en los que haya fracasado el tratamiento con antraciclinas e ifosfamida, o bien que no sean candidatos a recibir dichos productos. Dada la especial sensibilidad del liposarcoma mixoide a la trabectedina, Gronchi y cols. evaluaron su actividad como tratamiento neoadyuvante en 23 pacientes con dicho diagnóstico. Se describió respuesta parcial en 7 pacientes, y respuesta completa histológica en 3 (Gronchi A, et al. Ann Oncol 2012).

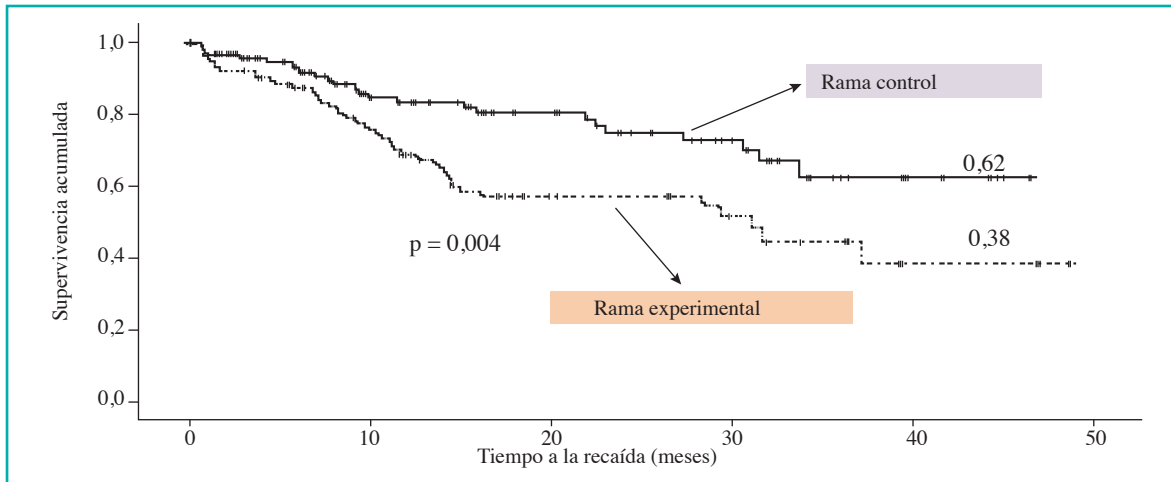
A pesar de estos datos no hay evidencia suficiente para recomendar un esquema de quimioterapia adyuvante o neoadyuvante en función del subtipo histológico, aunque para dilucidar esta cuestión se ha llevado a cabo un ensayo de fase III de QNA liderado por los grupos italiano, español y francés de sarcoma basado en la histología (ISG-STSS 1001) (12): el estudio comparó el estándar epirrubina + ifosfamida con gemcitabina + docetaxel en sarcoma pleomórfico indiferenciado, con trabectedina en liposarcoma mixoide, con ifosfamida a altas dosis en sarcoma sinovial, con ifosfamida + etoposido para tumor maligno de nervio periférico y con gemcitabina + dacarbazina en leiomioma (Figura 1).

Los resultados del estudio se han presentado en el congreso ESMO 2016 y se ha evidenciado que la quimioterapia estándar es superior a las ramas experimentales según el subtipo histológico, tanto en términos de supervivencia libre de recaída como en términos de supervivencia global para sarcomas de alto riesgo de extremidades y pared del tronco (Figuras 2 y 3).

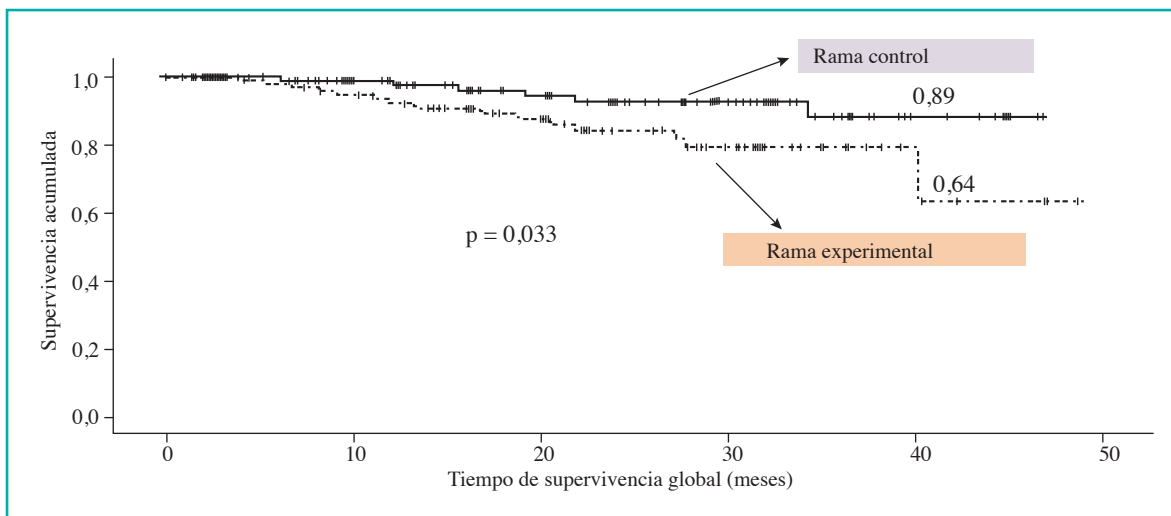
Por tanto, el estudio refuerza el valor de la quimioterapia perioperatoria en sarcomas de partes blandas. Sin embargo, actualmente no se puede recomendar en (neo)adyuvancia un esquema de quimioterapia concreto basándonos en el subtipo histológico de los sarcomas de partes blandas.



**Figura 1.** Diagrama de las ramas de tratamiento ISG-STG 1001.



**Figura 2.** Resultados del estudio ISG-STG 1001. Supervivencia libre de recaída.



**Figura 3.** Resultados del estudio ISG-STG 1001. Supervivencia global.

## BIBLIOGRAFÍA

1. DeVita V, Hellman, Rosenberg S. Cancer: principles and practice of oncology. 10<sup>th</sup> ed. Wolters Kluwer Health/ Lippincott Williams and Wilkins; 2015.
2. Martín-Broto J, Cruz J, Valverde C, et al. Tratado de sarcoma de partes blandas. 1.<sup>a</sup> ed. Madrid: Nature Publishing Group Iberoamerica; 2015.
3. Ravi V, Patel S. Adjuvant chemotherapy for soft tissue sarcomas. *Surg Oncol Clin N Am* 2012;21(2):243-53.
4. Gronchi A, Casali PG. Adjuvant therapy for high-risk soft tissue sarcoma in the adult. *Curr Treat Options Oncol* 2013;14(3):415-24.
5. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1238-47.
6. Bajpai J, Susan D. Adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcomas... Conflicts, consensus, and controversies. *South Asian J Cancer* 2016;5(1):15-9.
7. García del Muro X, de Álava E, Artigas V, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of patients with soft tissue sarcoma by the Spanish group for research in sarcomas (GEIS). *Cancer Chemother Pharmacol* 2016 Jan;77(1):133-46.
8. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 3):iii102-12.
9. Nathenson MJ, Sausville E. Looking for answers: the current status of neoadjuvant treatment in localized soft tissue sarcomas. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;78(5):895-919.
10. Gronchi A, Stacchiotti S, Verderio P, et al. Short, full-dose adjuvant chemotherapy (CT) in high-risk adult soft tissue sarcomas (STS): long-term follow-up of a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *Ann Oncol* 2016; Oct 11.
11. Ratan R, Patel SR. Chemotherapy for soft tissue sarcoma. *Cancer* 2016;122(19):2952-60.
12. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, et al. LBA6\_PR - Full-dose neoadjuvant anthracycline + ifosfamide chemotherapy is associated with a relapse free survival (RFS) and overall survival (OS) benefit in localized high-risk adult soft tissue sarcomas (STS) of the extremities and trunk wall: Interim analysis of a prospective randomized trial. Viena: ESMO;2016.



# 8 CAPÍTULO

## PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA

*Irene Otero Blas y José Antonio López Martín*

**E**l control local de la enfermedad en pacientes diagnosticados de un sarcoma de partes blandas (SPB) localizado es posible hasta en el 80-90 % de los casos; sin embargo, aproximadamente la mitad de ellos desarrollarán enfermedad metastásica o una recaída local irreseccable. En este escenario, la mediana de supervivencia se encuentra alrededor de los 12-14 meses de forma global, con una tasa de supervivencia a los 2 años de un 25-30 % aproximadamente (2,3).

Aunque la cirugía y radioterapia pueden plantearse en algunos pacientes seleccionados, la terapia sistémica sigue siendo la piedra angular en el tratamiento de los SPB avanzados. En este contexto, sus objetivos son la disminución o estabilización de la masa tumoral, el control sintomático y la mejora de la calidad de vida.

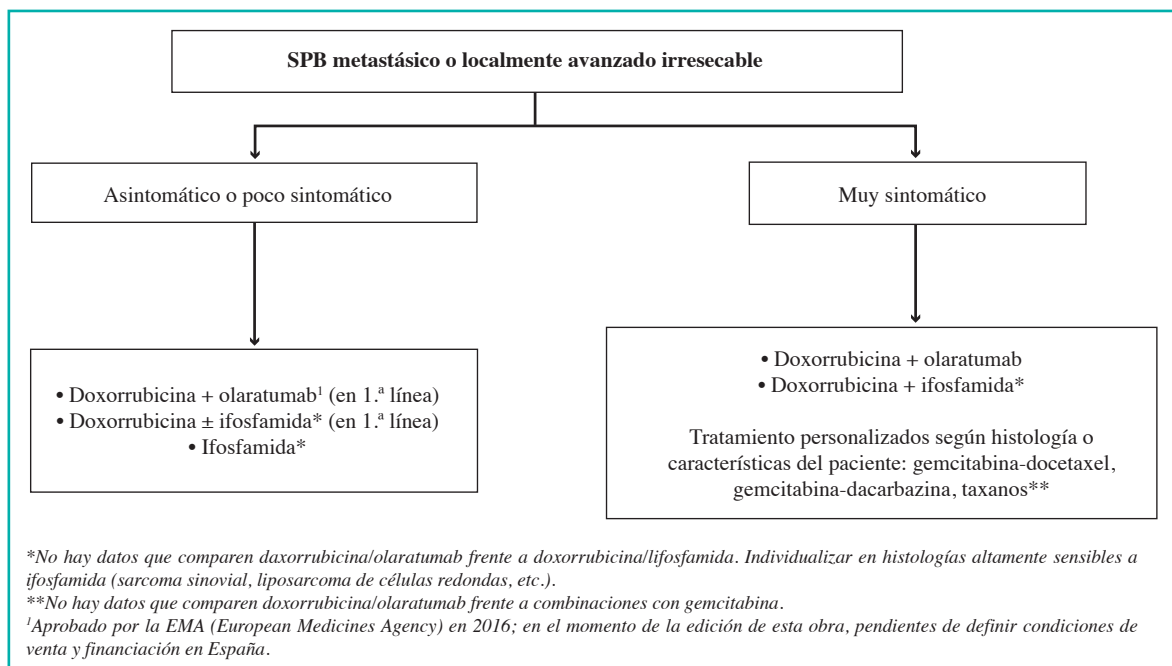
Es importante destacar que los distintos subtipos de SPB pueden tener sensibilidad distinta a los diferentes fármacos; asimismo, sabemos que existen ciertas histologías poco sensibles a los agentes quimioterápicos (por ejemplo el sarcoma de células claras, sarcoma alveolar de partes blandas, fibrosarcoma del adulto, hemangiopericitoma), por lo que en la última década estamos asistiendo a una progresiva individualización del tratamiento según la histología (véase capítulo 9).

Aunque en el tratamiento de los SPB avanzados las antraciclinas han sido el pilar principal, se han estudiado también diversos agentes citotóxicos y terapias dirigidas y sus combinaciones (1). A continuación, se describen los principales fármacos con actividad demostrada.

### **I. TRATAMIENTO SISTÉMICO INICIAL DE LOS SARCOMAS DE PARTES BLANDAS**

---

Debe plantearse en pacientes con enfermedad avanzada no reseccable y ECOG < 2. Existen varias opciones terapéuticas que se describen a continuación (Figura 1).



**Figura 1.** Propuesta de algoritmo terapéutico inicial en los SPB.

## 1.1. Fármacos en monoterapia

### 1.1.1. Doxorubicina

De manera general, se considera que es el *fármaco de elección* en el tratamiento de primera línea de los SPB avanzados, tanto en monoterapia como en combinación. Diversos estudios han mostrado una probabilidad de respuesta dependiente de su dosis, siendo la dosis actual recomendada de 60-75 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días. Con ello, la tasa de respuestas objetivas varía entre un 10 y 25 % entre los diferentes estudios, y la mediana de supervivencia global se sitúa entre los 12 y 14 meses. La utilización de dosis mayores no ha demostrado una mayor eficacia y sí se asocia de un incremento significativo de la toxicidad.

La epirrubicina y la doxorubicina liposómica pegilada podrían plantearse como alternativas a la doxorubicina en algunos pacientes, aunque esta última solo tiene registrada la indicación en sarcoma de Kaposi asociado a VIH.

### 1.1.2. Ifosfamida

Pertenece al grupo de las oxazofosforinas y es un fármaco que presenta una eficacia similar a la de la doxorubicina, con un perfil diferente de toxicidad. Se asocia a una frecuencia de respuestas que oscila entre el 10 y el 40 %, en función de la dosis (respuesta dosis-dependiente) y la forma de administración (infusión continua *versus* administración en bolo). Se suele utilizar en dosis de 6-9 g/m<sup>2</sup>, aunque se ha documentado que dosis altas (> 10 g/m<sup>2</sup>) pueden conseguir respuesta de la enfermedad tras progresión tumoral a las dosis convencionales, especialmente en ciertos subtipos histológicos

altamente sensibles (por ejemplo, sarcoma sinovial). Por todo ello, la ifosfamida se puede plantear en primera línea como alternativa a la doxorubicina en pacientes no candidatos a un tratamiento con antraciclinas o en determinados subtipos histológicos con elevada sensibilidad al fármaco.

### 1.1.3. Otros

Los taxanos tienen, en general, escasa actividad en los SPB, a excepción del angiosarcoma; presenta alta sensibilidad al tratamiento con *paclitaxel* (sobre todo en esquemas semanales), por lo que puede plantearse como tratamiento de primera línea en este subgrupo de pacientes (véase capítulo 9). No se recomienda la utilización de otros fármacos, como la dacarbazina o la gemcitabina, como tratamiento inicial de estos pacientes, dada la limitada actividad que presentan en este contexto.

## 1.2. Fármacos en combinación

### 1.2.1. Doxorubicina e ifosfamida

En líneas generales, de estudios aleatorizados se deduce que la combinación de ambos fármacos no ha demostrado beneficio sobre la monoterapia en términos de supervivencia. En 2014 la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) publicó un ensayo que comparaba la monoterapia con doxorubicina frente a la combinación de doxorubicina e ifosfamida (2). A pesar de que no hubo diferencias en supervivencia global, parece que la combinación se asoció con una mayor tasa de respuestas (26 % vs. 14%), aunque a costa de un incremento significativo en la toxicidad. Teniendo todo esto en cuenta, es razonable plantear la poliquimioterapia solo en aquellos pacientes sintomáticos que requieran una respuesta tumoral significativa para su control.

### 1.2.2. Doxorubicina y olaratumab

Olaratumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1 que actúa bloqueando el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas de tipo alfa (PDGFRa) y cuyo papel en sarcomas avanzados ha sido evaluado recientemente en un estudio de fase II (3). En él se comparaba la actividad de la combinación de doxorubicina y olaratumab frente a la de doxorubicina en monoterapia. La combinación se asoció con un modesto beneficio en supervivencia libre de progresión (6,6 vs. 4,1 meses) y tasa de respuestas objetivas (18 % vs. 12 %), pero con un claro aumento de supervivencia global (mediana de 26,5 meses vs. 14,7 meses), independientemente del subtipo histológico. Estos resultados han conducido a la aprobación en 2016 por la Food and Drug Administration (FDA) de esta combinación en el tratamiento de los SPB avanzados, condicionada a los resultados finales del estudio de fase III.

### 1.2.3. Gemcitabina y docetaxel

Como se verá más adelante, la gemcitabina es usada con frecuencia como línea sucesiva de tratamiento de los sarcomas avanzados, generalmente en combinación con otros fármacos. La utilización del esquema gemcitabina junto a docetaxel ganó popularidad en el tratamiento de los leiomiomas de origen uterino, a raíz de diferentes estudios que se generaron tras un estudio en fase II con diseño bayesiano realizado en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (4). Reciente-

mente se han publicado resultados preliminares del estudio GeDDis (5), que incluía pacientes con SPB avanzado sin tratamiento previo y los aleatorizó a recibir doxorubicina o la combinación de gemcitabina y docetaxel. Estos datos reflejan una actividad similar en ambas ramas (mediana de supervivencia libre de progresión de 23 vs. 24 semanas y tasa de respuestas de 65 % vs. 58 %), aunque la combinación asocia una mayor toxicidad. Por ello, no se considera un tratamiento de primera elección, máxime si tenemos en cuenta los datos de eficacia del olaratumab, aunque se puede plantear en aquellos pacientes con contraindicación para el tratamiento con antraciclinas (Tabla I).

– Tabla I –

Resumen de ensayos seleccionados en 1.ª línea

Esquema de tratamiento	Tasa de respuesta	Tasa de estabilidad	Mediana de SLP	Mediana de SG
Doxorrubicina 75 mg/m <sup>2</sup> + ifosfamida 10 g/m <sup>2</sup> Doxorrubicina 75 mg/m <sup>2</sup> Ciclos de 21 días (2)	26 vs. 14 %*	50 vs. 46 %	7,4 vs. 4,6* meses	14,3 vs. 12,8 meses
Doxorrubicina 75 mg/m <sup>2</sup> (día 1) + olaratumab 15 mg/kg (días 1 y 8) Doxorrubicina 75 mg/m <sup>2</sup> Ciclos de 21 días (3)	18 vs. 12 %	59 vs. 50,7 %	6,6 vs. 4,1 meses	26,5 vs. 14,7* meses
Doxorrubicina 75 mg/m <sup>2</sup> Gemcitabina 675 mg/m <sup>2</sup> (días 1 y 8) + docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> (día 8) Ciclos de 21 días (5)	Respuestas objetivas + estabilización 65 vs. 58 %		23 vs. 24 semanas	71 vs. 63 semanas

\*Diferencia estadísticamente significativa.

SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global.

## 2. TRATAMIENTO SISTÉMICO: SEGUNDA LÍNEA Y SUCESIVAS

Existen varias opciones terapéuticas que se describen a continuación (Tabla II y Figura 2).

### 2.1. Fármacos en monoterapia

#### 2.1.1. Ifosfamida

Se puede plantear como tratamiento de segunda línea en aquellos pacientes que no la hayan recibido como parte del tratamiento inicial, especialmente en aquellas histologías con alta sensibilidad conocida al fármaco (sarcoma sinovial, liposarcoma de células redondas). Además, la utilización de altas dosis de ifosfamida (> 10 g/m<sup>2</sup>) puede plantearse como tratamiento de rescate en dichas histologías, con tasas de respuesta de hasta el 30 % (6).

– Tabla II –

## Principales ensayos clínicos realizados en el tratamiento de SPB (2.ª línea y sucesivas)

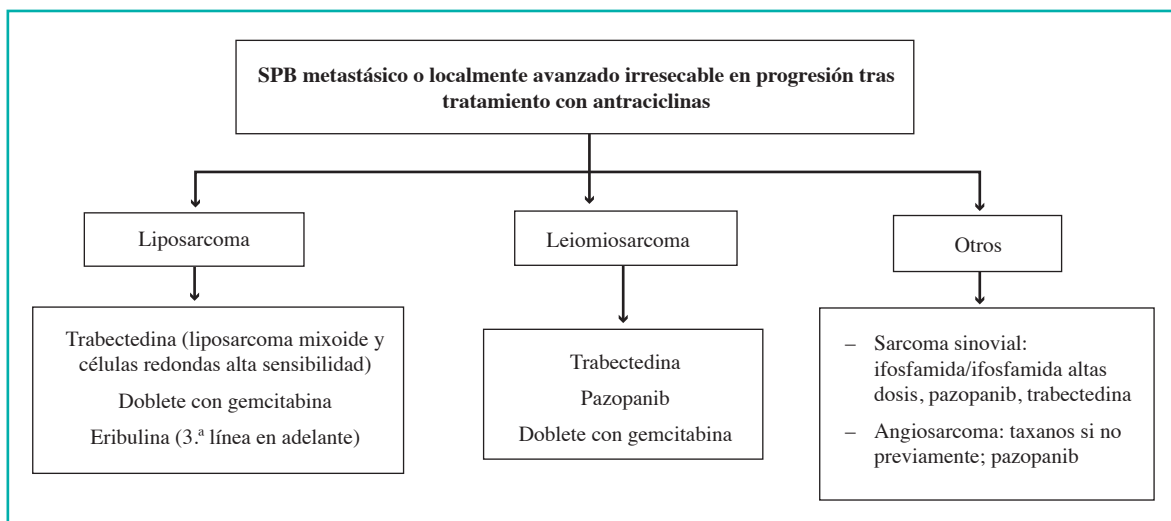
Esquema de tratamiento	Histología	Línea de tratamiento	Tasa de respuestas	Tasa de estabilización	Mediana de SLP (meses)	Mediana de SG (meses)
Pazopanib 800 mg/día continuo Placebo (8)	SPB excepto liposarcoma	2.ª línea en adelante	6 vs. 0 %	67 vs. 38 %	4,6 vs. 1,6*	12,5 vs. 10,7
Trabectedina 1,5 g/m <sup>2</sup> (infusión 24 h) (7,13) DTIC 1.000 mg/m <sup>2</sup> (7,13) Ciclos cada 21 días	Liposarcoma y leiomiomasarcoma	2.ª línea en adelante	9,9 vs. 6,9 %	51 vs. 35 %	4,2 vs. 1,5*	13,7 vs. 13,1 (HR: 0,927; p = 0,4920)
Eribulina 1,4 g/m <sup>2</sup> (días 1 y 8) DTIC 850-1.200 mg/m <sup>2</sup> (9) Ciclos cada 21 días	Liposarcoma y leiomiomasarcoma	3.ª línea en adelante	5 vs. 4 %	52 vs. 48 %	2,6 vs. 2,6	13,5 vs. 11,5* (beneficio en liposarcomas)
Gemcitabina 1.800 mg/m <sup>2</sup> + DTIC 500 mg/m <sup>2</sup> cada 14 días DTIC 1.200 mg/m <sup>2</sup> cada 21 días (12)	SPB	2.ª o 3.ª línea	12 vs. 4 %	37 vs. 21 %*	4,2 vs. 2*	16,8 vs. 8,2*
Gemcitabina 900 mg/m <sup>2</sup> (días 1 y 8) + docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> (día 8) cada 21 días Gemcitabina 1.200 mg/m <sup>2</sup> (días 1 y 8) cada 21 días (10)	SPB	2.ª línea en adelante	16 vs. 8 %	53 vs. 53 %	6,2 vs. 3*	17,9 vs. 11,5* (más beneficio leiomiomasarcoma y SPB indiferenciados)
Gemcitabina 900 mg/m <sup>2</sup> (días 1 y 8) cada 14 días + docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> (día 8) Gemcitabina 1.000 mg/m <sup>2</sup> (días 1, 8, 15) cada 21 (11)	Leiomiomasarcoma	2.ª línea	14 vs. 5 % (no uterino) 24 vs. 19 % (uterino)	58 vs. 54 % (no uterino) 48 vs. 43 % (uterino)	3,4 vs. 6,3 (no uterino) 4,7 vs. 5,5 (uterino)	13 vs. 15 (no uterino) 23 vs. 20 (uterino)

\*Diferencia estadísticamente significativa.

SPB: sarcomas de partes blandas; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; DTIC: dacarbazina.

### 2.1.2. Dacarbazina

Su papel en el tratamiento de los SPB se conoce desde hace más de 30 años. Sin embargo, los estudios más recientes describen una modesta actividad antitumoral del fármaco en monoterapia, con una tasa de respuestas de 6-8 %, por lo que su utilización en el tratamiento de estos tumores ha quedado relegada a un papel secundario, especialmente tras los resultados de dos estudios aleatorizados recientes en los que es superado por otros fármacos, como la trabectedina o eribulina. No obstante, tanto la dacarbazina como la temozolomida pueden tener un papel en algunos subtipos histológicos, como se verá en el capítulo correspondiente.



**Figura 2.** Propuesta de algoritmo terapéutico (líneas sucesivas).

### 2.1.3. Gemcitabina

Al igual que la dacarbazina, presenta una actividad limitada en monoterapia, por lo que no se recomienda como tratamiento de primera elección. Sí se debe valorar su empleo en combinación con otros agentes como docetaxel o dacarbazina (véase más adelante en este capítulo).

### 2.1.4. Trabectedina

Este fármaco, derivado del tunicado marino *Ectenascidia turbinata*, está aprobado por la European Medicines Agency (EMA) desde 2007, la EMA aprobó trabectedina para el tratamiento de pacientes adultos con sarcoma de tejidos blandos en estadio avanzado en los que haya fracasado el tratamiento con antraciclinas e ifosfamida, o bien que no sean candidatos a recibir dichos productos, basándose en los datos aportados por el estudio pivotal randomizado STS 201 y los de otros tres estudios de fase II que incluyeron un total de 460 pacientes (10 subtipos histológicos). El estudio pivotal, evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes distintos de trabectedina (1,5 mg IV 24 horas/3 semanas vs. 0,58 mg IV 3 horas/semanas durante 3 semanas/4 semanas) en 270 pacientes con liposarcoma o leiomiomasarcoma metastásico o localmente avanzado que habían fallado al tratamiento previo con antraciclinas e ifosfamida. Los resultados mostraron un control superior de la enfermedad con el régimen de la infusión iv de 1,5 mg 24 horas/3 semanas.

Recientemente se ha podido confirmar su eficacia en un estudio de fase III (7,13), lo que ha facilitado su aprobación por la FDA. En dicho estudio, pacientes con *liposarcomas* y *leiomiomasarcomas* en progresión a un esquema basado en antraciclinas se aleatorizaron para recibir trabectedina en infusión continua de 24 horas o dacarbazina. Se objetivó beneficio en supervivencia libre de progresión (4,2 vs. 1,5 meses), sobre todo en el subgrupo de *liposarcoma mixoide* (5,6 vs. 1,5 meses), y en la tasa de control de la enfermedad a favor de trabectedina (respuestas objetivas: 9,9 vs. 6,9 %; estabilización: 51 vs. 35 %), aunque sin diferencias en supervivencia global (13,7 vs. 13,1 meses).

### 2.1.5. Pazopanib

La eficacia de pazopanib fue evaluada en un ensayo de fase III (8); pacientes con SPB de histología no-liposarcoma, que habían recibido entre una y cuatro líneas de tratamiento previo, se aleatorizaron a recibir pazopanib o placebo. El grupo experimental presentó beneficio en supervivencia libre de progresión (4,6 vs. 1,6 meses), aunque la tasa de respuestas fue mínima (6 % vs. 0 %; estabilización en 67 vs. 38 %) y no se demostró beneficio en supervivencia global. El empleo de pazopanib se encuentra aprobado en pacientes con *SPB no-liposarcoma* en progresión a otras terapias sistémicas.

### 2.1.6. Eribulina

Este agente con actividad antimicrotúbulos es un análogo sintético de la halicondrina B, sustancia derivada de la esponja marina *Halichondria okada*. En el estudio de fase III, pacientes con liposarcomas y leiomiomas se aleatorizaron para recibir tratamiento con eribulina o dacarbazina (9). Se detectó beneficio significativo en supervivencia global a favor del brazo experimental (13,5 vs. 11,5 meses), sin diferencias en la tasa de respuestas (respuesta parcial: 4 vs. 5 %; estabilidad: 52 vs. 48 %) o supervivencia libre de progresión (2,6 meses en ambas ramas). En el análisis por subgrupos no se objetivó un claro beneficio en la cohorte de leiomiomas, pero sí en la de liposarcomas. Por ello, y aunque el estudio no se había diseñado para detectar estas diferencias por subgrupos, la utilización de eribulina está aprobada en la actualidad para el tratamiento de SPB con histología liposarcoma, tras el fallo de otras terapias.

## 2.2. Combinaciones de fármacos

### 2.2.1. Gemcitabina y docetaxel

El docetaxel en monoterapia presenta escasa actividad en los SPB, aunque las combinaciones con gemcitabina han demostrado cierto beneficio. Existen dos estudios con resultados contradictorios. En el primero de ellos, desarrollado por el Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC), se aleatorizaron pacientes con SPB a recibir tratamiento con gemcitabina o la combinación de gemcitabina y docetaxel. El tratamiento combinado demostró beneficio en tasa de respuestas (8 % vs. 16 %), supervivencia libre de progresión (3 vs. 6,2 meses) y supervivencia global (11,5 vs. 17,9 meses), y el beneficio fue mayor en el subgrupo de leiomiomas y sarcomas pleomórficos indiferenciados (10). El otro estudio, desarrollado por el grupo francés, incluyó pacientes con diagnóstico de leiomioma que habían recibido tratamiento previo con antraciclinas. Al contrario que en el estudio del SARC, la adición de docetaxel proporcionó escaso beneficio en cuanto a tasa de respuestas, con escasa actividad en leiomioma no uterino (uterino: 19 vs. 24 %; no uterino 5 vs. 14 %, no significativo), y sin beneficio en supervivencia libre de progresión o supervivencia global en ninguno de los subgrupos (11). Por ello, la adición de docetaxel en este momento es controvertida, y debe plantearse solo en pacientes con buena situación funcional, dado el riesgo aumentado de toxicidad.

### 2.2.2. Gemcitabina y dacarbazina

En un estudio llevado a cabo por el Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS) (12), pacientes con SPB previamente tratados se aleatorizaron a recibir gemcitabina y dacarbazina o dacarbazina en monoterapia. La combinación fue bien tolerada y se asoció con un aumento significativo de supervivencia global (16,8 vs. 8,2 meses), supervivencia libre de progresión (4,2 vs. 2 meses) y control de la enfermedad (49 % vs. 25 %), por lo que es una alternativa en estos pacientes. El beneficio podría ser mayor en el grupo de leiomiomas, aunque todos los subtipos presentan beneficio.

### 3. TOXICIDAD ASOCIADA AL TRATAMIENTO SISTÉMICO EN LOS SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

Todos los agentes previamente descritos se asocian con un amplio espectro de eventos adversos; teniendo en cuenta la naturaleza paliativa del tratamiento en los SPB avanzados, conocer el perfil de seguridad de cada fármaco para adaptar el tratamiento es fundamental.

En la tabla III se describen las frecuencias de eventos adversos en cada uno de los ensayos mencionados y referenciados en este capítulo.

– Tabla III –  
Eventos adversos más frecuentes\*

Efecto adverso	Doxorrubicina	Doxorrubicina-olaratumab	Doxorrubicina + ifosfamida	Trabectedina	Pazopanib	Eribulina	Gemcitabina-dacarbazina	Gemcitabina-docetaxel
<i>Gastrointestinales</i>								
Diarrea	25 (2)	34 (3)	27 (3)	34 (2)	58 (5)	16 (< 1)	18 (0)	13 (0)
Estreñimiento	32 (< 1)	34 (0)	42 (1)	36 (1)	NR	31 (1)	NR	NR
Náuseas y/o vómitos	50 (3-5)	70 (2)	78 (10)	70 (5-10)	50 (5)	55 (2)	75 (2)	22 (0)
Mucositis	35 (4)	53 (3)	28 (6)	NR	12 (1)	13 (1)	18 (2)	10 (0)
<i>Alteraciones analíticas</i>								
Función hepática (GPT, GOT, FA, GGT, bilirrubina)	37 (1), 28 (1), NR, NR, 9 (2)	NR	48 (1), 25 (1), NR, NR, 11 (1)	45 (26), 35 (13), 20 (1), NR, 1	46 (10), 51 (8), NR, 13, 28 (1)	NR	NR	NR
Elevación creatinina	NR		< 1	0	< 1			
CK	NR		NR	5	NR			
<i>Hematológicos</i>								
Anemia	40 (4-8)	41 (13)	80 (35)	39 (14)	7	30 (7)	82 (4)	84 (10)
Trombopenia	10 (< 1)	NR	55 (34)	30 (17)	4	5 (< 1)	40 (6)	44 (18)
Leucopenia	43 (18)	41 (36)	58 (44)	NR	NR	14 (10)	76 (26)	52 (9)
Neutropenia	54 (35)	58 (50)	51 (42)	49 (37)	4	40 (35)	76 (48)	31 (10-15)
Neutropenia febril	13	13	46	NR	NR	4	9	5%

\*Datos de los ensayos clínicos referenciados en este capítulo. Entre paréntesis el porcentaje de toxicidades de grado 3-4. NR: no reportado; GPT: glutamato-piruvato transaminasa; GOT: glutamato-oxalacetato transaminasa; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gammaglutamil transferasa.

(Continúa en la página siguiente)



– Tabla III –

## Eventos adversos más frecuentes\* (continuación)

Efecto adverso	Doxorrubina	Doxorrubina- olaratumab	Doxorrubina + ifosfamida	Trabectedina	Pazopanib	Eribulina	Gemcitabina- dacarbazina	Gemcitabina- docetaxel
<i>Varios</i>								
Astenia	70 (3-7)	69 (9)	77 (8)	67 (6)	65 (14)	41 (3)	76 (7)	55 (4)
Pérdida de peso	9 (NR)	NR	19 (1)	NR	48 (0)	NR	NR	NR
Anorexia	25 (< 1)	31 (2)	32 (5)	34 (2)	40 (6)	19 (1)	NR	NR
Hipertensión arterial	3 (< 1)	NR	4 (1)	NR	7	NR	NR	NR
Disfunción miocárdica	9 (< 1)	12 (2)	NR	NR	1	NR	NR	NR

\*Datos de los ensayos clínicos referenciados en este capítulo. Entre paréntesis el porcentaje de toxicidades de grado 3-4. NR: no reportado; GPT: glutamato-piruvato transaminasa; GOT: glutamato-oxalacetato transaminasa; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gammaglutamil transferasa.

#### 4. CONCLUSIONES

La terapia sistémica es el tratamiento de elección en la mayor parte de los pacientes con diagnóstico de SPB avanzado. Aunque en los últimos años se han aprobado diversos fármacos en este contexto, la quimioterapia basada en antraciclinas sigue siendo la piedra angular en el tratamiento inicial de los SPB. Nuevos agentes, como la trabectedina, eribulina o el pazopanib, han demostrado su eficacia en diversos estudios y son opciones válidas para el tratamiento de estos pacientes, aunque a día de hoy se desconoce cuál es la secuencia más óptima.

En la actualidad, las nuevas estrategias de tratamiento intentan individualizar el uso de los diferentes fármacos en función de las características del paciente y el subtipo histológico (véase capítulo 9).

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Ratan R, Patel SR. Chemotherapy for soft tissue sarcoma. *Cancer* 2016;122:2952-60.
2. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:415-23.
3. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet* 2016;388(10043):488.
4. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. *J Clin Oncol*. 2007;25(19):2755.
5. Seddon BM, WQhelan J, Strauss SJ, et al. GeDDiS: A prospective randomised controlled phase III trial of gemcitabine and docetaxel compared with doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft tissue sarcomas (EudraCT 2009-014907-29). *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl; abstr 10500).

6. 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(7):1600.
7. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2016;34(8):786-93.
8. Van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;379:1879-86.
9. Schöffski P, Chawla S, Maki RG, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387(10028):1629.
10. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of Sarcoma Alliance for Research through Collaboration study 002. *J Clin Oncol* 2007;25:2755-63.
11. Pautier P, Floquet A, Penel N, et al. Randomized multicenter and stratified phase II study of gemcitabine alone versus gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic or relapsed leiomyosarcomas: a Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) French Sarcoma Group Study (TAXOGEM study). *Oncologist* 2012;17:1213-20.
12. García del Muro X, López-Pousa A, Maurel J, et al (2011) Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol* 2011;29(18):2528.
13. Demetri G, Blay JY, Casali PG. Advances and controversies in the management of soft tissue sarcomas. *Future Oncology* 2017;13(Suppl 1):3-11.

# 9 CAPÍTULO

## PRINCIPIOS GENERALES DE TRATAMIENTO PARTICULARIZADO DE LOS SARCOMAS DE PARTES BLANDAS SEGÚN HISTOLOGÍA

*María del Mar Galera López y José Antonio López-Martín*

**S**e han descrito más de 50 familias histológicas de sarcomas de partes blandas que se asocian a diferentes perfiles clínicos, pronóstico y respuesta a distintas terapias (1).

En el presente capítulo revisaremos las diferencias en el tratamiento en la enfermedad avanzada de los subtipos de sarcomas de partes blandas más frecuentes. En la tabla I se recoge un resumen de fármacos recomendados según subtipo histológico. Es importante tener en cuenta que salvo doxorubicina, ifosfamida, dacarbazina, trabectedina, paclitaxel (sarcoma de Kaposi asociado a HIV), pazopanib, eribulina y olaratumab, el resto de los fármacos que se mencionan tanto en la tabla I como a lo largo del texto no tienen la indicación regulatoriamente registrada para su uso en sarcomas.

Las decisiones sobre el tratamiento más adecuado deberán ser discutidas por equipos multidisciplinares. El tratamiento dentro de estudios clínicos es una opción que siempre debe considerarse, si está disponible, en el proceso de la información al paciente.

### 1. LIPOSARCOMA

---

Los liposarcomas constituyen una familia heterogénea de tumores que incluyen el liposarcoma bien diferenciado/desdiferenciado, mixoide/células redondas y pleomórfico. Cada uno de estos subtipos histológicos presenta diferentes respuestas a los distintos esquemas de quimioterapia (2,3).

En 2005 el estudio retrospectivo del Hospital Royal Marsden de Londres analizó la respuesta a la primera línea de quimioterapia de los liposarcomas, que fue del 30 % para la doxorubicina, del 17 % para la ifosfamida y del 34 % para la combinación de ambos. Cuando se analizó la influencia de los subtipos

– Tabla I –

Fármacos en los que pensar, además de lo estándar (capítulo 8), ante subtipos histológicos<sup>1,2</sup>

Subtipos	Fármaco
Liposarcoma	Trabectedina, eribulina
Leiomiomasarcoma	Trabectedina, pazopanib, dacarbazina, temozolomida
Sarcoma pleomórfico indiferenciado	Gemcitabina + docetaxel ¿Inmunoterapia?
Sarcoma sinovial	Ifosfamida, trabectedina, pazopanib ¿Inmunoterapia?
Tumor maligno de la vaina nerviosa periférica	Ifosfamida +/-etopósido
Tumor desmoide	Requiere tratamiento diferente a lo estándar: tamoxifeno, AINE, imatinib, sorafenib, doxorubicina +/-dacarbazina, metotrexate + vinblastina
Tumor fibroso solitario/hemangiopericitoma	Temozolamida + bevacizumab, trabectedina, pazopanib, sunitinib
Dermatofibrosarcoma <i>protuberans</i>	Requiere tratamiento diferente a lo estándar: imatinib, metotrexato a dosis bajas + vinblastina semanal
Fibrosarcoma del adulto	¿Inhibidores de mTOR?
Angiosarcoma	Paclitaxel semanal, doxorubicina liposomal pegilada, bevacizumab, pazopanib, sorafenib, sunitinib
Hemangioendotelioma epiteloide	Doxorubicina liposomal pegilada, gemcitabina, bevacizumab, sorafenib, talidomida, lenalidomida, interferón alfa
Sarcoma de Kaposi	Requiere tratamiento diferente a lo estándar: doxorubicina liposomal pegilada, paclitaxel, bevacizumab, etopósido, vinblastina, bleomicina, sirolimus, interferón alfa
Sarcoma alveolar	Requiere tratamiento diferente a lo estándar: trabectedina, tivantinib, sunitinib, cediranib, bevacizumab
Sarcoma de células claras	Requiere tratamiento diferente a lo estándar: ifosfamida, trabectedina, tivantinib, cediranib, sunitinib
Tumor desmoplásico de células redondas	Requiere tratamiento diferente a lo estándar: doxorubicina, esquemas de sarcoma de Ewing, trabectedina, sunitinib, pazopanib, iritotecan +/-temozolamida

1. Referencias bibliográficas citadas en el texto.

2. Sin precisar la secuencia de los fármacos, véase capítulo 8 para tratamiento estándar.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

(Continúa en la página siguiente)

– Tabla I –

Fármacos en los que pensar, además de lo estándar (capítulo 8), ante subtipos histológicos<sup>1,2</sup>  
(continuación)

Subtipos	Fármaco
Condrosarcoma mixoide extraesquelético	Doxorrubicina, sunitinib, trabectedina
Sarcoma de Ewing	Requiere tratamiento diferente a lo estándar: vincristina, doxorrubicina y ciclofosfamida, ifosfamida + etopósido. Irinotecan +/-temozolamida, ciclofosfamida + topotecan, gemcitabina + docetaxel Pazopanib, trabectedina, inhibidores IGFR1, inhibidores PARP
Rabdomiosarcoma	Requiere tratamiento diferente a lo estándar: vincristina, actinomicina D y ciclofosfamida, irinotecan +/-temozolamida, ciclofosfamida + topotecan, gemcitabina + docetaxel Inhibidores IGFR-1

1. Referencias bibliográficas citadas en el texto.

2. Sin precisar la secuencia de los fármacos, véase capítulo 8 para tratamiento estándar.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

histológicos de liposarcoma, se apreciaron diferencias en las tasas de respuesta, destacando el 48 % para el liposarcoma mixoide frente a un 18 % para el resto ( $p = 0,012$ ). Otros subtipos que también mostraron sensibilidad fueron los liposarcomas pleomórficos (tasas de respuesta del 33 %) o los desdiferenciados (25 %). Sin embargo, no se observaron respuestas en el grupo de los bien diferenciados (4).

Así se confirmaba la sensibilidad del subtipo de liposarcoma mixoide a antraciclinas que ya se había apreciado previamente (5).

La ifosfamida (6) también se muestra activa en los liposarcomas, con tasas de respuesta del 25 %, aunque al compararse con doxorrubicina este beneficio parecía menor. En un estudio retrospectivo de liposarcomas mixoides tratados con la combinación de doxorrubicina e ifosfamida, se apreciaron tasas de respuesta del 43 % por RECIST y del 87 % según criterios Choi, confirmando la quimiosensibilidad de este subtipo (7).

También se ha estudiado la administración de ifosfamida a altas dosis en pacientes diagnosticados con liposarcoma bien diferenciado/desdiferenciado, con una frecuencia de control de la enfermedad (ausencia de progresión) mayor al 70 % (8). El componente desdiferenciado es el más representado en las respuestas radiológicas parciales.

Los liposarcomas son especialmente sensibles a trabectedina (9-11). En el estudio de fase III en que se comparaba trabectedina con dacarbazina, la supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 4,2 vs. 1,5 meses, respectivamente (HR [hazard ratio]: 0,55;  $p < 0,001$ ). Dentro de los subtipos de liposarcoma se objetivó mayor sensibilidad del subtipo mixoide/células redondas, con una SLP de 5,6 meses (12).

En un estudio del uso expandido de trabectedina en sarcomas, también se apreció mayor ORR (*objective response rate*) en el subgrupo de liposarcoma mixoide/células redondas (5,7 %) comparado con otros subtipos histológicos (4 %), así como una mayor supervivencia global (SG) (16,2 vs. 8,4 meses) que el resto de histologías (13).

Dado que la trabectedina se une covalentemente al ADN y desplaza factores de transcripción, se ha explorado su actividad en sarcomas de partes blandas asociados con translocaciones (14). El liposarcoma mixoide se asocia a translocaciones específicas como t(12;16)(q13;p11) o t(12;22)(q13;q12). En un estudio retrospectivo de 51 pacientes con liposarcoma mixoide se registró una SLP de 14 meses (15). Un estudio de fase III en sarcomas de partes blandas asociados a translocaciones comparó la efectividad de trabectedina en primera línea frente a esquemas basados en antraciclinas (doxorubicina o doxorubicina e ifosfamida), y no mostró diferencias estadísticamente significativas en SLP (18,8 vs. 8,3 meses;  $p = 0,9573$ ) o SG (38,9 vs. 27,3 meses;  $p = 0,3659$ ). Sin embargo, se pudo apreciar una separación de las curvas de SG a partir del mes 20, a favor de trabectedina (16).

Otra opción terapéutica, que se ha de considerar en la tercera línea de tratamiento, es la eribulina. Un estudio de fase III en pacientes con liposarcoma o leiomiomasarcoma, en progresión tras al menos dos líneas de tratamientos sistémicos previos (uno de ellos con antraciclinas), comparó eribulina con dacarbazina. Aunque no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en SLP, sí en SG (13,5 meses vs. 11,5 meses; HR: 0,77;  $p = 0,0169$ ). Al analizar por subgrupos, se apreció mayor beneficio en SG en el grupo de liposarcomas (15,6 vs. 8,4 meses) que en el de leiomiomasarcomas (12,7 vs. 13 meses) (17).

Gemcitabina parece poco efectiva en liposarcomas (18), y se han objetivado solo dos respuestas parciales en liposarcoma pleomórfico con la combinación de gemcitabina y docetaxel, y respuestas “menores” en liposarcoma indiferenciado (19).

Los inhibidores tirosina-quinasa no han demostrado un gran papel en esta enfermedad. En un estudio de fase II con pazopanib, el subgrupo de liposarcomas se cerró de forma precoz debido a la falta de eficacia, con una SLP a las 12 semanas del 26 %, por lo que en el momento actual no se considera una opción terapéutica en este subtipo de sarcomas (20,21). Similarmente, tampoco parece ser efectivo regorafenib en tumores adipocíticos, a diferencia de otros subtipos histológicos. Tras compararse frente a placebo, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en SLP (1,1 meses vs. 1,7 meses; HR: 0,89;  $p = 0,70$ ) (22). Un estudio del grupo GEIS recientemente comunicado confirma la falta de actividad de pazopanib en liposarcomas mixoides/células redondas, pero detecta potencial utilidad en el tratamiento de liposarcomas bien diferenciados/desdiferenciados (23).

Se han estudiado diferentes terapias moleculares que podrían tener interés (24). Debido a que CDK4 está amplificada en más de un 90 % de los liposarcomas diferenciados/desdiferenciados, se ha estudiado su inhibición (25,26). En un estudio de fase II con palbociclib (PD0332991), se ha mostrado una SLP de 18 semanas (27).

La amplificación de MDM2, inhibidor de p53 es cercana al 100 % en el subtipo de liposarcomas diferenciados/desdiferenciados, por lo que se ha postulado como una posible diana terapéutica (28). En un estudio de fase I con 20 pacientes se estudió su respuesta en neoadyuvancia y se obtuvo una respuesta parcial y enfermedad estable (EE) en 14 pacientes (29).

## 2. LEIOMIOSARCOMA

Muchos de los datos antiguos son difíciles de interpretar, debido a que probablemente incluyeron como leiomiomas tumores GIST (tumores del estroma gastrointestinal), que son quimiorresistentes. Pero en líneas generales sí se considera a los leiomiomas como sensibles a numerosas opciones de quimioterapia.

Las tasas descritas de respuesta a doxorubicina en monoterapia oscilan entre el 10 hasta un 27 % (30-32). También se han estudiado combinaciones de antraciclinas con otros agentes como ifosfamida (33) o dacarbazina (34,35). Con dichas combinaciones se consigue un aumento de las tasas de respuesta a costa de un aumento de la toxicidad y sin repercusión en una mejoría de la supervivencia global.

La trabectedina es un fármaco registrado en segunda línea, que ha demostrado actividad frente a los leiomiomas (11,43), como se describe en el capítulo 8. Su administración mediante infusión durante 24 horas cada 3 semanas induce una SLP de 3,3 meses y una SG de 13,9 meses.

Los leiomiomas han mostrado una discreta sensibilidad a gemcitabina en monoterapia (36,37), que puede mejorarse prolongando el tiempo de infusión (38). Su efectividad aumenta en combinación con otros agentes como son docetaxel (18), dacarbazina (42) o vinorelbina (39).

La opción terapéutica de gemcitabina y docetaxel (18) se investigó en un estudio de fase II en el que se comparaba frente a gemcitabina, apreciándose una mejoría en la respuesta tumoral (16 % vs. 8 %), SLP (6,2 vs. 3,2 meses) y SG (17,9 vs. 11,5 meses). Como ya se había apreciado en un ensayo clínico previo en fase II (40), el subtipo histológico de leiomiomas era uno de los más sensibles a esta combinación, especialmente los de localización uterina. En el momento actual no se considera un esquema estándar para la primera línea de esta enfermedad (41).

Un estudio clínico en fase II del Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS) aleatorizó gemcitabina y dacarbazina frente a dacarbazina y documentó un aumento en SLP (4,2 meses vs. 2 meses; HR: 0,58;  $p = 0,014$ ) y SG (16,8 meses vs. 8,2 meses; HR: 0,56;  $p = 0,014$ ), con una adecuada tolerancia. Aunque el estudio no estaba potenciado para detectar diferencias por subgrupos, se apreció una especial actividad de este régimen en leiomiomas (SLP y SG para leiomioma fue de 4,9 y 18,3 meses, mientras que en pacientes con otros subtipos histológicos fue de 2,1 y 7,8 meses, respectivamente) (42). No obstante, ni la gemcitabina ni sus combinaciones tienen indicación registrada en esta enfermedad.

En tercera línea de tratamiento también se ha estudiado el uso de eribulina (17), que demostró un beneficio en SG frente a dacarbazina (13,5 meses vs. 11,5 meses; HR: 0,77;  $p = 0,0169$ ). Sin embargo, esta mejoría no fue tan marcada como en el subgrupo de liposarcomas, por lo que no ha sido aprobado en esta histología por la Food and Drug Administration (FDA).

Otros agentes que han demostrado actividad moderada en monoterapia han sido temozolamida (44) o ifosfamida (6).

Los antiangiogénicos son activos en los leiomiomas. El estudio en fase III PALETTE (21), en el que se comparó pazopanib frente a placebo, mostró un beneficio en SLP (4,6 vs. 1,6 meses; HR: 0,31;  $p < 0,0001$ ) y SG (12,5 vs. 10,7 meses; HR: 0,86;  $p = 0,25$ ) a favor del brazo experimental. Se apreció sensibilidad en el subgrupo de leiomiomas, aunque el estudio no estuvo diseñado para ver diferencias entre patologías.

Un estudio más reciente con regorafenib (22) ha objetivado un beneficio respecto a placebo en SLP (3,7 vs. 1,8 meses; HR: 0,46;  $p = 0,0045$ ). Respecto a SG, aunque se apreció una diferencia de 21 frente a 7 meses, no fue estadísticamente significativa (HR: 0,5;  $p = 0,056$ ). Sin embargo, estos resultados son difícilmente valorables debido a que el estudio no estaba inicialmente programado para ello y a que se permitió administrar regorafenib tras la progresión.

El tratamiento hormonal con inhibidores de aromatasa (45) podría considerarse otra opción menos tóxica, en aquellos casos con poco volumen de enfermedad y receptores hormonales positivos, en los que se han descrito respuestas objetivas del 9 %. Otro tratamiento hormonal utilizado ha sido el tamoxifeno (46), aunque se han reportado casos de leiomioma uterino en las mujeres con cáncer de mama en tratamiento adyuvante con dicho fármaco (47).

### 3. SARCOMA PLEOMÓRFICO INDIFERENCIADO

El subtipo de sarcoma pleomórfico indiferenciado es un diagnóstico por exclusión. Debido al cambio de nomenclatura anatomopatológica, si consideramos que la denominación antigua de “fibrohistiocitoma maligno” es equivalente a la de sarcoma pleomórfico, las respuestas con antraciclinas son del 26 % (48). Otro agente que se considera efectivo es ifosfamida (6) y cabe destacar la efectividad de gemcitabina, tanto sola como en combinación con vinorelbina (39), dacarbazina (42) o docetaxel (18). Concretamente, en el estudio de fase II en el que se comparaba la combinación de gemcitabina y docetaxel frente a gemcitabina, se ha apreciado mayor sensibilidad de este subtipo histológico al igual que los leiomiomas, frente a otros subtipos incluidos en el estudio.

Mientras que se reporta escasa actividad con sorafenib (49) y sunitinib, sí que se ha descrito una actividad discreta con pazopanib (20). Estos tumores estaban representados en el grupo de “otros sarcomas” en el estudio de fase II REGOSARC, que analizaba la efectividad de regorafenib frente a placebo, obteniéndose una mejoría en SLP de 2,9 meses frente a 1 mes, respectivamente (HR: 0,46;  $p = 0,0061$ ) (22).

### 4. SARCOMA SINOVIAL

Considerado uno de los subtipos más quimiosensibles, sobre todo a esquemas basados en ifosfamida (6).

Un estudio de fase III realizado en 279 pacientes con sarcoma de partes blandas avanzado comparó doxorubicina frente a doxorubicina e ifosfamida y frente a doxorubicina, cisplatino y mitomicina C. La respuesta tumoral (respuestas parciales y completas) en sarcomas sinoviales pasaba del 20 % en doxorubicina en monoterapia frente al 88 % cuando se añadía ifosfamida (50).

Debido a ello, el uso de ifosfamida sola o en combinación siempre se tiene en cuenta desde la primera línea de tratamiento sistémico de esta enfermedad.

En esta enfermedad tiene especial sentido el uso de ifosfamida en altas dosis (51), tras reportarse una serie de 13 casos en los que se apreció respuesta objetiva en todos los pacientes (9 respuestas parciales y 4 completas). De hecho, también se apreciaron respuestas en pacientes tratados previamente con dosis convencionales de ifosfamida, por lo que podríamos utilizar los esquemas de altas dosis para revertir la resistencia parcial a dosis habituales (52). Sin embargo, el esquema es tóxico y frecuentemente requiere hospitalización, por lo que, una vez más, la decisión debe individualizarse según las características y deseos del paciente.



En un estudio retrospectivo de 61 pacientes diagnosticados de sarcoma sinovial que habían sido tratados con trabectedina, y habían recibido de media dos líneas previas, se apreciaron tasas de respuesta del 15 % y SLP de 3 meses. Además, en aquellos que se obtuvo respuesta, su SLP fue de 7 meses (53).

Otra opción terapéutica son los fármacos orales inhibidores de la angiogénesis, como el pazopanib. De hecho, en el estudio PALETTE, se apreciaron mejores respuestas que en otras histologías (24).

El inhibidor multiquinasa regorafenib (22) también ha mostrado actividad en este grupo, en un estudio de fase II que demostró una SLP de 5,6 meses frente a 1 mes con placebo (HR: 0,1;  $p < 0,0001$ ). Aunque se apreció una diferencia en SG (13,4 vs. 6,7 meses), no fue estadísticamente significativa (HR: 0,87;  $p = 0,79$ ). Sin embargo, hay que tener en cuenta que este estudio no tenía inicialmente previsto mostrar una diferencia en supervivencia global y que se permitió a los pacientes en la rama de placebo recibir regorafenib a la progresión.

Se ha objetivado la expresión del antígeno embrionario NY-ESO-1 en el 70-80 % de los sarcomas sinoviales. Debido a ello, se ha estudiado la administración de células T autólogas transducidas con un retrovirus que codifica un receptor de linfocitos T contra el epítipo NY-ESO-1 (restringido por HLA-A\* 0201), demostrando respuestas clínicas objetivas en 11 de los 18 pacientes (61 %) con sarcoma de células sinoviales NY-ESO-1 positivo incluidos en el estudio. Las tasas de supervivencia global estimadas a los 3 y 5 años fueron de 38 y 14 %, respectivamente (54).

## 5. TUMOR MALIGNO DE LA VAINA NERVIOSA PERIFÉRICA

A pesar de la escasa quimiosensibilidad descrita, se ha demostrado la utilidad de la quimioterapia en este subtipo histológico. En un estudio retrospectivo de 175 pacientes se estudió su respuesta a la primera línea de quimioterapia, que consistía en antraciclinas en monoterapia vs. antraciclinas en combinación con ifosfamida vs. CYVADIC (ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y dacarbazina). En el grupo de tumores de vaina nerviosa periférica se describieron tasas de respuesta del 21 %, SLP de 17 semanas y SG de 48 semanas, datos similares al resto de sarcomas de partes blandas. Se podía apreciar la mejoría de la tasa de respuesta al añadir ifosfamida a doxorubicina (SLP de 17 vs. 26,9 semanas). Sin embargo, la SLP de ifosfamida en monoterapia fue la más baja (9,4 semanas) (55).

También se han publicado casos aislados que describen respuestas a carboplatino y etopósido (56,57), aunque aún precisa de mayor estudio.

## 6. TUMOR DESMOIDE (FIBROMATOSIS AGRESIVA)

Se plantea el inicio de tratamiento sistémico en aquellos pacientes con lesiones irreseccables, múltiples recurrencias locorregionales, sintomáticos sin opción a tratamiento locorregional y pacientes con PAF (poliposis adenomatosa familiar) con tumores intrabdominales/mesentéricos. La elección de la terapia más adecuada estará determinada por la urgencia clínica para su inicio.

Si el paciente se encuentra asintomático y no corre peligro su vida o la función de ningún órgano, nos podemos decantar por terapias menos tóxicas.

Entre estas se suele plantear como primera línea de tratamiento el uso de terapia hormonal. Tras la publicación de varios casos aislados y posteriormente de pequeñas series de casos, es conocida la actividad del tamoxifeno, con respuestas objetivadas del 25 % y un beneficio clínico hasta en un 40-50 % de los pacientes (58,59), aunque la dosis ideal del mismo está por definir. Otros moduladores

selectivos de los receptores estrogénicos (SERM, por sus siglas en inglés) utilizados que han demostrado mejoría clínica y respuestas son el raloxifeno (60), incluso a la progresión de tamoxifeno, y el toremifeno (61). Otras terapias hormonales utilizadas incluyen megestrol, progesterona o goserelina.

Publicaciones de series de casos describen respuestas a distintos tipos de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (62) como son el sulindac, meloxicam o indometacina. Otras publicaciones describen mejores respuestas con combinaciones de antiinflamatorios y hormonoterapia, aunque otros autores no lo confirman y posicionan el uso de los AINE para el control de la poliposis.

En aquellos pacientes que no respondan a las anteriores terapias y antes de plantear el cambio de tratamiento a quimioterapia, podemos valorar el inicio del tratamiento con imatinib (63,64). Este inhibidor de tirosina-quinasa ha registrado menores tasas de respuesta que la quimioterapia, siendo del 6 % en un estudio en fase II de 51 pacientes (65). Sin embargo, es menos tóxico.

Otra opción terapéutica que se ha de considerar es sorafenib. Se realizó una revisión retrospectiva de 26 pacientes, registrándose remisión parcial (RP) en 6/26 pacientes y EE en 17/26 pacientes a los 6 meses. Aunque no se pudieron reportar datos de SLP, cabe destacar que sí se apreció una rápida mejoría sintomática en las dos primeras semanas del inicio del tratamiento en aquellos que presentaban síntomas (16/22, que suponían aproximadamente al 70 % de los pacientes) (66).

Sin embargo, en aquellos pacientes más sintomáticos en los que necesitamos una respuesta rápida al tratamiento, preferiremos el uso de quimioterapia (67). Entre los diferentes esquemas de quimioterapia que podremos utilizar estará la doxorubicina, con mejores respuestas en combinación con dacarbazina. En una serie retrospectiva de 11 pacientes, tras administrar de media 5 ciclos de doxorubicina y dacarbazina, se obtuvieron 2 remisiones completas (RC), 4 RP, 1 respuesta menor y 2 EE (68).

Otra opción terapéutica sería metotrexate a bajas dosis con vinblastina durante 1 año, que ha mostrado inducir RP en el 40 % de los pacientes y estabilizaciones en un 60 % (69).

Como alternativa al esquema previo, se puede optar por metotrexate y vinorelbina, también efectivo y con menor neurotoxicidad (70).

## 7. TUMOR FIBROSO SOLITARIO/HEMANGIOPERICITOMA

A falta de estudios prospectivos, disponemos de diferentes estudios retrospectivos que han analizado la actividad de la quimioterapia en esta entidad. En 1978 Wong y cols. describieron en una serie de 16 pacientes respuestas a esquemas de antraciclinas del 50 % (71). También se ha estudiado la combinación de doxorubicina y dacarbazina en una serie de 4 pacientes: RP en 2 pacientes y EE con alivio sintomático en 1 paciente (72).

En una serie retrospectiva de 45 pacientes se estudió la quimiosensibilidad a esquemas basados en antraciclinas e ifosfamida. En el grupo de antraciclinas en monoterapia (doxorubicina) o combinaciones (doxorubicina, ifosfamida o epirrubicina, dacarbazina e ifosfamida) se apreciaron RP en 6/30 casos (20 %) y enfermedad estable en 8/30 (27 %), con una SLP de 4 meses y SG de 11,5 meses. Cuando se estudió según subtipo clásico vs. indiferenciado, se apreciaron mejores respuestas en este último: RP en 2/18 (11 %) frente a 4/12 (30 %) y mejor SLP (3,5 vs. 5 meses). La respuesta a ifosfamida fue menor con RP en 2/19 casos (10 %) y EE en 5/19 casos (26 %), con una SLP de 3 meses y SG de 11 meses (73).

A diferencia de los resultados previos, cabe señalar que otra serie retrospectiva de 21 pacientes (74), en la que se analizó la respuesta a diferentes esquemas de quimioterapia como antraciclinas, gemcitabina o paclitaxel, las tasas de respuesta fueron del 0 %. Sin embargo, un 28 % presentó estabilización de la enfermedad durante más de 6 meses y la SLP fue de 4,6 meses (similar a la reportada en series previas).

Se han publicado casos aislados de respuesta a trabectedina (75,76).

Un estudio retrospectivo analizó la respuesta según criterios Choi a bevacizumab y temozolamida en 14 pacientes (77). Se reportaron respuestas parciales en 11/14 pacientes (79 %) y enfermedad estable en 2/14 (14 %), con una SLP de 9,7 meses. Estos resultados sugieren que este régimen bien tolerado podría ser una opción terapéutica en esta enfermedad, aunque precisa de más estudios para su confirmación.

En diferentes casos publicados y series retrospectivas, se ha descrito la actividad de distintos agentes antiangiogénicos como son sunitinib (78-81), sorafenib (81) y pazopanib (82). En una serie retrospectiva sunitinib mostró según criterios Choi un 48 % de RP y SLP de 7 meses.

En el tumor fibroso solitario se han descrito casos en los que se produce el síndrome paraneoplásico de Doege-Potter, que consiste en la producción anormalmente elevada de IGF-2 que causa hipoglucemia, y que podría tener un papel oncogénico. Debido a que IGF-2 es capaz de unirse y activar IGF-1, se ha estudiado el uso de inhibidores del receptor IGF-1 (80,83).

## 8. FIBROSARCOMA Y SUS VARIANTES

### 8.1. Dermatofibrosarcoma *protuberans*

Históricamente se ha descrito escasa actividad de la quimioterapia convencional basada en antraciclinas (84), aunque un caso publicado de respuesta a metotrexato a dosis bajas y vinblastina semanal (85) sugiere la actividad de este esquema.

Por otra parte, más del 90 % de este subtipo histológico presenta la t(17;22), que resulta en la sobreexpresión de PDGFB. Debido a ello se ha estudiado la actividad de imatinib y se ha obtenido buen control de la enfermedad en diferentes casos publicados (86,87) y una serie de 10 pacientes en los que se objetivaron 5 RP y 4 RC (88). Los tumores que no presentaban la t(17;22) no mostraron respuesta a imatinib.

### 8.2. Fibrosarcoma del adulto

El fibrosarcoma del adulto se considera quimiosensible, con una respuesta a la primera línea basada en antraciclinas del 22 % (48).

Además, se han descrito respuestas a ifosfamida en altas dosis, con RP en 4/5 casos y EE en 1/5 (52).

En el estudio de fase II REGOSARC (22), que analizaba la efectividad de regorafenib frente a placebo, estaban representados en el grupo de “otros sarcomas”, en el que se obtuvo una mejoría en SLP de 2,9 meses con regorafenib frente a 1 mes con placebo (HR: 0,46; p = 0,0061).

También se ha estudiado la efectividad de inhibidores mTOR. En un estudio de fase II que examinó la efectividad de temsirolimus, se describió una RP en uno de los 3 pacientes incluidos (89).

## 9. SARCOMAS VASCULARES

### 9.1. Hemangioendotelioma epiteloide

Los hemangioendoteliomas epiteloideos pueden tener un curso indolente durante los primeros años de la enfermedad, con un lento crecimiento tumoral que puede aumentar en los últimos periodos de la enfermedad. Debido a ello no existe un acuerdo sobre cuándo es el momento más adecuado para el inicio del tratamiento, esperando en muchas ocasiones a un claro crecimiento de la enfermedad o cuando el paciente se encuentra sintomático.

Aunque ha sido poco estudiado, se han publicado casos de respuesta a distintos agentes quimioterápicos como son doxorubicina (90) o doxorubicina liposomal (91,92). En segunda línea, también se han descrito respuestas a gemcitabina (93).

También se ha investigado la respuesta a antiangiogénicos, entre ellos bevacizumab. Se realizó un estudio de fase II en el que se evaluó la respuesta de 7 pacientes a bevacizumab, apreciándose 2/7 RP y 4/7 EE, con una SLP y SG de 39,1 y 142,6 semanas, respectivamente (94). Otro agente estudiado ha sido el sorafenib en un estudio de fase II de 15 pacientes, en el que se observaron 2/15 RP y 11/15 EE, con una SLP media de 6 meses y una SG no alcanzada (95).

Otros agentes con los que se han objetivado respuestas en distintos casos clínicos publicados han sido el interferón alfa-2b (96,97), lenalidomida (98-100) y talidomida (101).

### 9.2. Sarcoma de Kaposi

Uno de los agentes que se considera activo en esta patología es la doxorubicina liposomal pegilada (DLP), mostrándose superior en dos ensayos de fase III frente a combinaciones de quimioterapia como son doxorubicina, bleomicina y vincristina, o bleomicina y vincristina, con una tasa de respuesta global del 45,9-58,7 % (102,103). DLP está registrada en el sarcoma de Kaposi asociado al SIDA.

Sin embargo, en un estudio randomizado se comparaba DLP con paclitaxel bisemanal (104), apreciándose mejores tasas de SLP con paclitaxel, 12,2 frente a 17,5 meses, respectivamente ( $p = 0,66$ ).

Otros agentes quimioterápicos que se han mostrado activos en esta patología y que se han de tener en cuenta en posteriores líneas de tratamiento serían gemcitabina (105), etopósido (106,107), vinblastina (107) y bleomicina (102,103).

También cabe destacar el tratamiento con inmunomoduladores como es el interferón alfa, que se ha mostrado efectivo en esta enfermedad (108).

En el tratamiento con antiangiogénicos, se ha objetivado una tasa de respuesta global (respuestas completas y parciales) del 31 % con bevacizumab, siendo otra opción de tratamiento (109).

Además, en los pacientes transplantados, se han apreciado respuestas con el cambio de inmunosupresión de ciclosporina por sirolimus (110), y posteriormente se han publicado casos que sugieren que también puede ser efectivo en pacientes inmunocompetentes, lo que podría ser explicado por su acción antiangiogénica (111). Hay que tener especial precaución en los pacientes VIH positivos, debido a su posible interacción con el tratamiento antirretroviral (112).

### 9.3. Angiosarcoma

Es conocida la actividad de las antraciclina en primera línea de tratamiento de la enfermedad metastásica (113). Doxorubicina registra respuestas del 29,5 % y SLP de 3 a 3,7 meses (114,115). Además, también cabe destacar la actividad de la doxorubicina liposomal pegilada, que se ha descrito en una serie retrospectiva de 6 pacientes: 3 RP, 2 EE y 1 PD (116).

Sin embargo, en los últimos años ha crecido el interés por el uso de taxanos debido a su actividad antiangiogénica, especialmente con esquemas metronómicos. Además de publicarse casos aislados, se reportaron estudios retrospectivos que describían tasas de respuesta objetiva desde el 53 hasta el 89 % y medianas de SLP de 4 hasta 7,6 meses (114-119). Posteriormente se publicó el estudio de fase II ANGIOTAX, en el que se trató a 30 pacientes con paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8 y 15 cada 28 días, y en el que se objetivaron respuestas del 18 %, SLP de 4 meses y supervivencia global de 7,6 meses (120). El tratamiento con paclitaxel semanal puede representar un esquema de mejor perfil de toxicidad que las antraciclina, por lo que se ha convertido en muchas ocasiones en primera opción terapéutica. Se ha de considerar en aquellos angiosarcomas de localización cutánea, donde se apreciaron mejores respuestas objetivas que con antraciclina (114).

Cabe destacar también la actividad de la gemcitabina, con tasas de respuesta (respuestas completas y parciales) del 68 % y una mediana de supervivencia global de 17 meses (121). Al ser efectiva tanto la gemcitabina como los taxanos, se han publicado casos que muestran la actividad de esta combinación (123,124).

En segunda línea, se ha reportado actividad con antiangiogénicos como el anticuerpo monoclonal bevacizumab (94), con el que en un estudio de fase II con 23 pacientes, 2 pacientes presentaron respuesta parcial, 11 estabilización y 10 progresión de la enfermedad. También se ha registrado actividad con agentes orales como son inhibidores tirosina-quinasa del receptor VEGFR como sunitinib (127,128), sorafenib (49) y pazopanib (127). Estos tumores también estuvieron representados en el grupo de “otros sarcomas” en el estudio de fase II REGOSARC (22) que estudiaba la efectividad de regorafenib frente a placebo, obteniéndose una mejoría en SLP de 2,9 meses frente a 1 mes, respectivamente (HR: 0,46; p = 0,0061).

No se ha apreciado sinergia de la combinación de paclitaxel y bevacizumab (128), pero sí mayor toxicidad, por lo que no está recomendado este esquema terapéutico.

## 10. SARCOMA ALVEOLAR

En comparación con otros subtipos histológicos de sarcomas de partes blandas, los sarcomas alveolares presentan escasa respuesta a los esquemas de quimioterapia estándar, considerándose inefectivos. Un estudio retrospectivo de 68 pacientes reportó respuestas a la primera línea de tratamiento de alrededor del 7,5 % (129).

Dado que el sarcoma alveolar se encuentra relacionado con la translocación no balanceada der(17)t(X;17)(p11;q25) se ha estudiado la actividad de trabectedina. Una serie retrospectiva mostró estabilización prolongada de la enfermedad en 5 de los 6 pacientes tratados y se describió una SLP de 7 meses y SG de 21 meses (130).

También debido a esta translocación característica, se produce el gen de fusión ASPSL-TFE3, que va a producir la sobreexpresión del receptor tirosina-quinasa MET y por lo que se ha estudiado el

tratamiento con inhibidores de MET como el tivantinib (131). Se realizó un ensayo en fase II en el que se exploró la actividad de tivantinib en tumores asociados a traslocaciones que implican al factor de transcripción de la microftalmia (MITF) como el sarcoma alveolar, sarcoma de células claras y algunos carcinomas renales. Se apreció en el subgrupo de sarcomas alveolares una tasa de control de enfermedad del 78 % y SLP de 6 meses. No se pudieron alcanzar los resultados de SG a los 12 meses de seguimiento, probablemente debido a la biología de este tumor de lento crecimiento, aunque se reportó en series de casos SG de 48 meses (132).

Característicamente se ha descrito una importante vascularización capilar en el sarcoma alveolar, por lo que ante la falta de dianas terapéuticas, se ha apostado por la terapia con antiangiogénicos.

Inicialmente se reportaron casos en los que se utilizó interferón alfa y se obtuvieron respuestas parciales de larga duración a pesar de tener que interrumpir el tratamiento (133,134), aunque no siempre fue efectivo (135).

Siguiendo esta idea, se utilizó sunitinib continuo a 37,5 mg/día. En una serie de 9 pacientes se objetivó una respuesta mediada por PDGFRB, VEGFR2 y RET, con una SLP de 17 meses y una SG de 19 meses (136). Otros agentes antiangiogénicos que se han utilizado han sido el bevacizumab (137,138), que ha objetivado respuestas parciales en distintos casos reportados y cediranib (139), del que se llevó a cabo un estudio de fase II de 46 pacientes en el que la tasa de respuesta objetiva fue del 35 %.

## II. SARCOMA DE CÉLULAS CLARAS

Característicamente este subtipo histológico presenta escasa quimiosensibilidad (140,141); los diferentes esquemas se emplean como agentes únicos o en combinación: doxorrubicina, ifosfamida, cisplatino, ciclofosfamida, vincristina, dacarbazina, metotrexato o alfa-interferón. Así, las tasas de respuesta objetiva a la primera línea de quimioterapia son del 4 % (142).

Debido a que presenta la translocación característica  $t(12;22)(q13;q12)$ , que genera la proteína de fusión EWSR1-ATF1, se ha apostado por el uso de trabectedina que ha mostrado actividad en los sarcomas asociados a translocaciones (14). En un estudio japonés de fase II, se comparaba trabectedina frente a tratamiento de soporte en sarcomas de partes blandas con translocaciones y se apreció una mejoría estadísticamente significativa tanto en SLP de 5,6 vs. 0,9 meses (HR: 0,07;  $p < 0,0001$ ) como en SG, no alcanzada en el grupo de trabectedina vs. 8 meses (HR: 0,42;  $p = 0,04$ ) (143).

Otra opción terapéutica explorada ha sido el tivantinib. Aunque los datos previamente comentados del estudio de fase II en tumores asociados a MITF mostraron una tasa de control de enfermedad (ausencia de progresión) del 36 %, una SLP de 4 meses y una SG de 21 meses, cuando se analizó la cohorte de este subtipo histológico, la SLP de era de 2 meses y la SG de 5 meses (131).

También se han publicado casos clínicos de respuesta a inhibidores tirosina-quinasa que bloquean VEGF y PDGF, como es sunitinib (144,145) o sorafenib (146).

## 12. TUMOR DESMOPLÁSICO DE CÉLULAS REDONDAS

Aunque es un tumor quimiosensible, las respuestas son de corta duración, por lo que no hay tratamiento estándar.

En pacientes jóvenes con enfermedad localmente avanzada potencialmente resecable, se podría optar por un tratamiento más agresivo con esquemas de poliquimioterapia. Dentro de estos, cabe destacar el esquema P6 en el que se administran 7 ciclos de poliquimioterapia (ciclos 1, 2, 3 y 5: ciclosfosfamida, doxorubicina, vincristina; ciclos 4, 5 y 7: ifosfamida y etopósido), se programa cirugía citorreductora tras el ciclo 3 y se valora el tratamiento con radioterapia abdominopélvica o esquemas mieloablativos en pacientes de alto riesgo. En la serie de 66 pacientes del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) la supervivencia registrada a los 3 años fue del 44 % y a los 5 años del 15 %. En el 71 % de los pacientes en los que se resecó más del 90 % tumoral, se apreció una mejoría en SG. El 71 % de los pacientes que recibieron el esquema P6 mostraron mejor SG respecto al resto de pacientes, de hecho se describió un 15 % de pacientes (de los cuales todos ellos recibieron el esquema P6) libres de enfermedad en una mediana de seguimiento de 2,4 años (147).

Sin embargo, debido a la elevada toxicidad de los tratamientos expuestos previamente, en aquellos pacientes con enfermedad irresecable o metastásica en que vamos a priorizar el control sintomático, se ha planteado el uso de esquemas menos tóxicos.

En este contexto, se ha publicado un caso clínico en el que se objetiva el beneficio del uso de doxorubicina en monoterapia (148).

Otras opciones, como es el irinotecan, aunque inicialmente se publicaron casos en los que se mostraba control de la enfermedad (149), posteriormente se publicaron series de 3 y 8 pacientes que no registraron ninguna respuesta en monoterapia (150,151). Se ha sugerido que posibles combinaciones con irinotecan podrían aportar mayor efectividad, pero requieren de mayor estudio (152).

También se ha estudiado la actividad de trabectedina en esta enfermedad y se han publicado diferentes casos clínicos que han mostrado respuesta en esta enfermedad (153-155). Sin embargo, se ha publicado recientemente una serie de 6 pacientes en la que 2 pacientes mostraron EE (SLP de 3 y 3,5 meses, respectivamente) mientras que los otros 4 presentaron progresión tras el primer ciclo de trabectedina, mostrando una actividad limitada de este fármaco en este subtipo histológico (156).

Además, se ha estudiado la efectividad de antiangiogénicos como el sunitinib. En un estudio retrospectivo de 8 pacientes, se apreciaron en 2/8 casos RP (25 %) y en 3/8 casos EE (37,5 %), con una SLP de 2,6 meses (157). En un estudio de fase II en el que se evaluó la efectividad de sunitinib en diferentes subtipos de sarcomas de partes blandas no GIST, se objetivó una RP de los 3 pacientes incluidos diagnosticados de tumor desmoplásico de células redondas (158). También se ha descrito un caso de respuesta parcial a dosis reducidas de pazopanib (159).

### 13. CONDROSARCOMA MIXOIDE EXTRAESQUELÉTICO

Inicialmente considerado como quimiorresistente (160,161), estudios posteriores detectaron respuestas a la primera línea de quimioterapia (162). En una serie retrospectiva de 11 pacientes, tratados en primera línea con doxorubicina en monoterapia o en combinación con ifosfamida, se describieron RP en el 40 % de los pacientes (163). En esta serie se requería para la inclusión de los pacientes la confirmación de la translocación *NR4A3*, por lo que tal vez podría explicarse la discrepancia de resultados con series más antiguas en las que se hubiesen incluido pacientes con otros subtipos histológicos menos quimiosensibles como es el carcinoma mioepitelial.

Como ya hemos desarrollado previamente, debido a que la trabectedina se ha mostrado especialmente efectiva en subtipos histológicos de sarcomas con translocaciones específicas, se llevó a cabo

un estudio de fase II en 5 pacientes diagnosticados de condrosarcoma mixoide extraesquelético y condrosarcoma mesenquimal en el que se objetivó una SLP de 12,5 meses. En los dos pacientes diagnosticados de condrosarcoma mixoide extraesquelético (CME) en este estudio se apreció EE (disminución del 1 y 27 % de las lesiones diana), lo que invita a un mayor estudio de este fármaco en esta patología (164).

También se han apreciado respuestas a sunitinib. Inicialmente se publicó la respuesta a sunitinib en 2 pacientes, en la que uno de ellos presentó RP con dosis de 37,5 mg/día y el otro presentó EE, pero que al aumentar dosis a 50 mg/día, se acompañó de una respuesta radiológica (165). Posteriormente, se publicó una serie de 10 pacientes en la que 6 pacientes presentaron RP; se apreció una relación entre aquellos que presentaron respuesta y la expresión de la translocación *EWSR1-NR4A3*, mientras que en aquellos refractarios se apreció la translocación *TAF15-NR4A3* (166).

## 14. SARCOMAS DEL DESARROLLO

### 14.1. Sarcoma de Ewing extraesquelético

Se puede considerar una enfermedad sistémica quimiosensible, potencialmente curable con tratamiento multimodal, incluyendo una poliquimioterapia adecuada junto con cirugía y/o radioterapia. El uso de tratamiento local exclusivo se asocia a elevadas tasas de recaída.

Inicialmente se comparó la combinación de vincristina, dactinomicina y ciclofosfamida (VAC) vs. VAC + doxorrubicina vs. VAC + radioterapia pulmonar bilateral, y se apreció una mejoría en términos de SLP a los 5 años al añadir doxorrubicina al esquema de tratamiento (24 vs. 64 vs. 44 %, respectivamente) (167).

Posteriormente se comparó la terapia VDC (vincristina, doxorrubicina, dactinomicina, ciclofosfamida) frente a VDC alternando con IE (ifosfamida, etopósido). En la enfermedad localizada se objetivó una mejoría a los 5 años en SLP (69 vs. 54 %) y SG (72 vs. 61 %); actualmente es la terapia estándar (168) en enfermedad localizada.

También se ha estudiado en el contexto de la enfermedad localizada la posibilidad de aumentar la densidad de dosis administrándose VAC/IE en vez de cada 3, cada 2 semanas. Inicialmente no se apreció diferencia alguna en SLP (72,2 vs. 70,1 %) a los 5 años (169). Sin embargo, en un estudio posterior, cuando se compararon ambos esquemas se apreciaba una mejoría a los 5 años tanto en SLP (73 % vs. 65 %;  $p = 0,048$ ) como en SG (83 vs. 77 %;  $p = 0,056$ ), sin un aumento de la toxicidad. Sin embargo, cabe destacar que los pacientes mayores de 18 años presentaron peores resultados, con una SLP a los 5 años del 47 % vs. 72 % en los menores de 18 años (170).

A diferencia de la enfermedad localizada, en la enfermedad metastásica el esquema alternante VDC/IE no fue superior a VDC ni en SLP (22 vs. 22 %) ni en SG (34 vs. 35 %), por lo que la terapia utilizada en este contexto continúa siendo vincristina, doxorrubicina y ciclofosfamida, con dactinomicina o sin ella (VDC/VDCA) (168).

Tratando de mejorar el pronóstico de los pacientes metastásicos, se han intentado estudiar estrategias de dosis elevadas de quimioterapia y trasplante hematopoyético, sin embargo los datos contradictorios sobre su efecto en SG han hecho que, por el momento, no se considere parte del tratamiento estándar (171). Una excepción podría ser en el tratamiento de la enfermedad localizada de alto riesgo, según los resultados del estudio Euro-Ewing 99 (ASCO 2016).



Ante la recaída o progresión, aquellos pacientes que no hayan recibido previamente ifosfamida y etopósido pueden responder a esta combinación (172).

También se han estudiado otros agentes de quimioterapia como es el irinotecan en monoterapia, que en un estudio de fase II mostró tasas de respuesta del 24 % (173) y la combinación de irinotecan con temozolamida, que en un estudio retrospectivo de 16 pacientes se apreció 1 RC, 3 RP y 3 RM (respuesta menor) (174).

Otro esquema que se ha mostrado efectivo ha sido la combinación de ciclofosfamida y topotecan, en un estudio de fase II en el que se incluyeron 17 pacientes diagnosticados de sarcoma de Ewing, en el que se objetivaron 2 RC, 4 RP y 6 EE (175).

Además, se ha estudiado la efectividad de gemcitabina y docetaxel en un estudio retrospectivo, en el que los 6 pacientes incluidos estaban diagnosticados de sarcoma de Ewing y habían presentado recaída tras esquemas previos de quimioterapia, mostrando 3 RC, 1 RP y 1 EE (176).

Otros agentes meritorios de estudios adicionales son la trabectedina y el pazopanib, con los que se han comunicado algunas respuestas (177,178).

Respecto a la investigación de nuevas terapias, cabe destacar que debido a la implicación de *IGFRI* en la patogénesis del sarcoma de Ewing, se ha estudiado su inhibición. Se ha reportado la efectividad de anticuerpos contra *IGFRI* como es figitumumab, con el que se obtuvo un ORR del 14,2 % (179) y R1507 con tasas de respuesta del 10 % (180). Desafortunadamente, este fármaco interrumpió su desarrollo clínico.

Por otra parte, debido a que los sarcomas de Ewing se relacionan con translocaciones cromosómicas que interactúan con *PARPI* y se demostró la sensibilidad de los xenoinjertos tumorales primarios a la inhibición de *PARPI* (181). Sin embargo, en un estudio de fase II con el inhibidor de PARP olaparib, no se apreciaron respuestas significativas (182).

## 14.2. Rbdomiosarcoma

El tratamiento de esta enfermedad es también multidisciplinar e integra cirugía, radioterapia y poli-quimioterapia, con lo que se han logrado cifras de curación del 70 % de los pacientes con enfermedad localizada.

El diagnóstico de rbdomiosacoma en los pacientes adultos es infrecuente (alrededor del 2-5 % de los sarcomas de partes blandas) y generalmente tienen peor pronóstico que en niños (la edad en sí es un peor factor pronóstico, añadido a mayor frecuencia de histología alveolar, mayor tamaño y mayor intolerancia a esquemas de altas dosis). Se recomienda seguir los mismos esquemas que en la infancia, aunque no se sabe con seguridad qué dosis de radioterapia pueden recibir y cómo integrar las distintas modalidades de tratamiento. Los pacientes de hasta 50 años son potencialmente elegibles para los ensayos clínicos abiertos en oncología pediátrica, por lo que se intentará contactar con centros de referencia para su inclusión (se debe tener en cuenta que estos son los pacientes que han registrado mejores supervivencias).

La quimioterapia empleada en los pacientes diagnosticados de rbdomiosarcoma está condicionada por la categoría de riesgo en la que se clasifique la enfermedad (183).

En los pacientes de bajo riesgo con pronóstico excelente, se emplea vincristina y actinomicina (VA) durante 45 semanas (184) o vincristina, actinomicina y ciclofosfamida (VAC)/VA durante 22 semanas (185).

En pacientes de bajo riesgo con buen pronóstico, riesgo intermedio y alto, se empleará VAC durante 40 semanas (186,187).

En aquellos de alto riesgo y metastásicos se ha estudiado el tratamiento de mantenimiento con ciclofosfamida oral diaria y vinorelbina semanal (188).

En los pacientes metastásicos hay algunos otros agentes que han presentado una actividad modesta. En el subtipo alveolar y embrionario, se podrían utilizar inhibidores de topoisomerasa solos o en combinación. Dentro de los fármacos más utilizados se encuentra el irinotecan, con tasas de respuesta de entre el 0 y el 16 % (189-192), o la combinación de topotecan y ciclofosfamida, con una tasa de respuesta del 47 % (193).

En el subtipo del rhabdomyosarcoma también se ha investigado la actividad de gemcitabina y docetaxel (194). En una serie de 19 pacientes con recidivas de tumores pediátricos se objetivó una tasa de respuesta del 11 % (1 RC y 1 RP, ambas en rhabdomyosarcomas).

## 15. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Los sarcomas son familias de tumores malignos diversos desde el punto de vista clínico, anatómico, histológico, biológico, evolutivo, pronóstico y de respuesta a tratamientos. Son un conjunto de enfermedades que trascienden de nuestra forma de especializarnos por órganos y aparatos y frecuentemente involucran a especialistas muy diversos. Las decisiones sobre el tratamiento más adecuado deberán ser discutidas por equipos multidisciplinares. El tratamiento dentro de estudios clínicos es una opción que siempre debe considerarse, si está disponible, en el proceso de la información al paciente.

Gran parte de las recomendaciones descritas pueden verse condicionadas por los resultados del estudio en fase Ib/II en el que se compara el tratamiento hasta ahora estándar en primera línea con doxorubicina, frente a doxorubicina con olaratumab (véase capítulo 8), con resultados que muestran un beneficio tanto en SLP (4,1 vs. 6,6 meses) como en supervivencia global (14,7 vs. 25,5 meses). Tras estos resultados y su reciente aprobación por la FDA y la European Medicines Agency (EMA) en el último trimestre de 2016, probablemente cambiará la práctica estándar hasta el momento. Actualmente, nos encontramos pendientes de los resultados del estudio de fase III que ya ha cerrado el reclutamiento de pacientes y de la definición de las condiciones de financiación en España. Es pronto para conocer aún si existen diferencias de respuesta según los diferentes subtipos histológicos (195).

La inmunoterapia está suponiendo una revolución terapéutica en oncología. En los sarcomas de partes blandas aún disponemos de datos escasos. Un estudio clínico de fase II con el anticuerpo anti-PD1 pembrolizumab mostró más actividad en sarcomas pleomórficos (RP 44 %) que en las otras histologías incluidas: liposarcoma (RP 22 %, EE 33 %), sarcoma sinovial (RP 11 %, EE 22 %), o leiomyosarcomas (RP 0 %, EE 60 %) (196).

En una serie retrospectiva de 23 pacientes tratados con el anticuerpo anti-PD1 nivolumab se documentaron datos disociados de actividad en un paciente con leiomyosarcoma y otro con liposarcoma desdiferenciado (197). Por tanto, el bloqueo farmacológico de los denominados *checkpoints* de la respuesta inmune parece ofrecer peores resultados en general que en otras neoplasias. Sin embargo, aún no es conocido el papel real de la inmunoterapia en sus diferentes modalidades o combinaciones, integrada en un tratamiento multidisciplinar de los sarcomas.

## BIBLIOGRAFÍA

### Introducción

1. Scurr M. Histology-Driven Chemotherapy in Soft Tissue Sarcomas. *Curr Treat Options Oncol* 2011;12:32-45.

### Liposarcoma

2. Manji GA, Schwartz GK. Managing Liposarcomas: Cutting Through the Fat. *J Oncol Pract* 2016;12(3):221-7.
3. Kollár A, Benson C. Current management options for liposarcoma and challenges for the future. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014;14(3):297-306.
4. Jones RL, Fisher C, Al-Muderis O, et al. Differential sensitivity of liposarcoma subtypes to chemotherapy. *Eur J Cancer* 2005;41(18):2853-60.
5. Patel SR, Burgess M, Plager C, et al. Myxoid liposarcoma. Experience with chemotherapy. *Cancer* 1994;74:1265-9.
6. Sleijfer S, Ouali M, van Glabbeke M, et al. Prognostic and predictive factors for outcome to first-line ifosfamide-containing chemotherapy for adult patients with advanced soft tissue sarcomas: an exploratory, retrospective analysis on large series from the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG). *Eur J Cancer* 2010;46:72-83.
7. Katz D, Piyaporn B, Choi H, et al. Efficacy of first-line doxorubicin and ifosfamide in myxoid liposarcoma. *Clin Sarcoma Res* 2012;2:2.
8. Sanfilippo R, Bertulli R, Marrari A, et al. High-dose continuous-infusion ifosfamide in advanced well-differentiated/dedifferentiated liposarcoma. *Clin Sarcoma Res* 2014;22;4(1):16.
9. García-Carbonero R, Supko JG, Manola J, et al. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22(8):1480-90.
10. García-Carbonero R, Supko JG, Maki RG, et al. Ecteinascidin-743 (ET-743) for chemotherapy-naïve patients with advanced soft tissue sarcomas: multicenter phase II and pharmacokinetic study. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5484-92.
11. Le Cesne A, Blay JY, Judson I, et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol* 2005;23(3):576-84.
12. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:786-93.
13. Samuels BL, Chawla S, Patel S, et al. Clinical outcomes and safety with trabectedin therapy in patients with advanced soft tissue sarcomas following failure of prior chemotherapy: results of a worldwide expanded access program study. *Ann Oncol* 2013;24:1703-9.
14. Le Cesne A, Cresta S, Maki R, et al. A retrospective analysis of antitumour activity with trabectedin in translocation-related sarcomas. *Eur J Cancer* 2012;48:3036-44.
15. Grosso F, Jones RL, Demetri GD, et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2007;8(7):595-602.
16. Blay JY, Leahy MG, Nguyen BB, et al. Randomised phase III trial of trabectedin versus doxorubicin-based chemotherapy as first-line therapy in translocation-related sarcomas. *Eur J Cancer* 2014;50(6):1137-47.
17. Schöffski P, Chawla S, Maki RG, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:1629-37.
18. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. *J Clin Oncol* 2007;25(19):2755-63.
19. Italiano A, Garbay D, Cioffi A, et al. Advanced pleomorphic liposarcomas: clinical outcome and impact of chemotherapy. *Ann Oncol* 2012;23(8):2205-6.
20. Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC Study 62043). *J Clin Oncol* 2009;27:3126-32.

21. Van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;379:1879-86.
22. Mir O, Brodowicz T, Italiano A, et al. Safety and efficacy of regorafenib in patients with advanced soft tissue sarcoma (REGOSARC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. October 14, 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30507-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30507-1).
23. Valverde CM, Martín Broto J, López-Martín JA, et al. Phase II clinical trial evaluating the activity and tolerability of pazopanib in patients (pts) with advanced and/or metastatic liposarcoma (LPS): A joint Spanish Sarcoma Group (GEIS) and German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG) Study. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl; abstr 11039).
24. Conyers R, Sophie Young S, Thomas DM. Liposarcoma: Molecular Genetics and Therapeutics. Hindawi Publishing Corporation Sarcoma Volume 2011, Article ID 483154.
25. Lapenna S, Giordano A. Cell cycle kinases as therapeutic targets for cancer. *Nat Rev Drug Dis* 2009;8(7):547-66.
26. Benson C, White J, de Bono J, et al. A phase I trial of the selective oral cyclin-dependent kinase inhibitor seliciclib (CYC202; R-Roscovotine), administered twice daily for 7 days every 21 days. *Br J Cancer* 2007;96(1):29-37.
27. Dickson MA, Tap WD, Keohan ML, et al. Phase II trial of the CDK4 inhibitor PD0332991 in patients with advanced CDK4-amplified well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma. *J Clin Oncol* 2013;31(16):2024-8.
28. De Weger V, Lolkema MP, Dickson M, et al. A first-in-human (FIH) safety and pharmacological study of SAR405838, a novel HDM2 antagonist, in patients with solid malignancies. *Eur J Cancer* 2014;50:121-2.
29. Ray-Coquard I, Blay J, Italiano A, et al. Effect of the MDM2 antagonist RG7112 on the P53 pathway in patients with MDM2-amplified, well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma: an exploratory proof-of-mechanism study. *Lancet Oncol* 2012;13:1133-40.

## Leiomiomasarcoma

30. 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;11:1269-75.
31. Sleijfer S, Seynaeve C, Verweij J. Using single agent therapy in adult patients with advanced soft tissue sarcomas can still be considered standard. *Oncologist* 2005;10:833-41.
32. 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;52:626-32.
33. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:415-23.
34. 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: a Southwest Oncology Group study. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:926-32.
35. Borden EC, Amato DA, Rosenbaum C, et al. Randomized comparison of three adriamycin regimens for metastatic soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1987;5:840-50.
36. Svancárová L, Blay JY, Judson IR, et al. Gemcitabine in advanced adult soft-tissue sarcomas. A phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2002;38:556-9.
37. Okuno S, Ryan LM, Edmonson JH, et al. Phase II trial of gemcitabine in patients with advanced sarcomas (E1797): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 2003;15:1669-73.
38. Hensley M, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine and Docetaxel in Patients With Unresectable Leiomyosarcoma: Results of a Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2002;20(2):2824-31.
39. Dileo P, Morgan JA, Zahrieh D, et al. Gemcitabine and vinorelbine combination chemotherapy for patients with advanced soft tissue sarcomas: results of a phase II trial. *Cancer* 2007;109:1863-9.
40. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: Results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002;20:2824-31.
41. Duffaud F, Bui BN, Penel N, et al. A FNCLCC French Sarcoma Group-GETO multicenter randomized phase II study of gemcitabine versus gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic or relapsed leiomyosarcoma. *J Clin Oncol* 2008;26:Abstr 10511.

42. García-del-Muro X, López-Pousa A, Maurel J, et al. Randomized Phase II Study Comparing Gemcitabine Plus Dacarbazine Versus Dacarbazine Alone in Patients With Previously Treated Soft Tissue Sarcoma: A Spanish Group for Research on Sarcomas Study. *J Clin Oncol* 2011;29(18):2528-33.
43. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009;27:4188-96.
44. Talbot SM, Keohan ML, Hesdorffer M, et al. A phase II trial of temozolomide in patients with unresectable or metastatic soft tissue sarcoma. *Cancer* 2003;98:1942-6.
45. O'Cearbhaill R, Zhou Q, Iasonos A, et al. Treatment of advanced uterine leiomyosarcoma with aromatase inhibitors. *Gynecol Oncol* 2010;116:424-9.
46. Wade K, Quinn MA, Hammond I, et al. Uterine sarcoma: steroid receptors and response to hormonal therapy. *Gynecol Oncol* 1990;39:364-7.
47. McCluggage WG, Varma M, Weir P, et al. Leiomyosarcoma in patient receiving tamoxifen therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:593-5.

## Sarcoma pleomórfico

48. Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, et al. Prognostic Factors for the Outcome of Chemotherapy in Advanced Soft Tissue Sarcoma: An Analysis of 2,185 Patients Treated With Anthracycline-Containing First-Line Regimen. An European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 1999;17:150-7, by American Society of Clinical Oncology.
49. Maki R, D'Adamo D, Keohan M, et al. Phase II Study of Sorafenib in Patients With Metastatic or Recurrent Sarcomas. *J Clin Oncol* 2009;27:3133-40.

## Sarcoma sinovial

50. Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH, et al. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin plus doxorubicin and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1993;11:1269-75.
51. Rosen G, Forschen Ch, Lowenbraun S, et al. Synovial Sarcoma. Uniform response of metastasis of high dose ifosfamide. *Cancer* 1994;73(10):2506-11.
52. 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;13:1600-8.
53. Sanfilippo R, Dileo P, Blay JY, et al. Trabectedin in advanced synovial sarcomas: a multicenter retrospective study from four European institutions and the Italian Rare Cancer Network. *Anti-Cancer Drugs* 2015;26:678-81.
54. Robbins PF, Kassim SH, Tran TL, et al. A pilot trial using lymphocytes genetically engineered with an NY-ESO-1-reactive T-cell receptor: long-term follow-up and correlates with response. *Clin Cancer Res* 2015;21:1019-27.

## Tumor maligno de la vaina nerviosa periférica

55. Kroep JR, Ouali M, Gelderblom H, et al. First-line chemotherapy for malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) versus other histological soft tissue sarcoma subtypes and as a prognostic factor for MPNST: an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study. *Ann Oncol* 2011;22:207-14.
56. Steins MB, Serve H, Zuhlsdor M, et al. Carboplatin/etoposide induces remission of metastasised malignant peripheralnerve tumours (malignant schwannoma) refractory to first-line therapy. *Oncol Rep* 2002;9:627-30.
57. Kinebuchi Y, Noguchi W, Igawa Y, et al. Recurrent retroperitoneal malignant nerve sheath tumor associated with neurofibromatosis type 1 responding to carboplatin and etoposide combined chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 2005;10:353-6.

## Tumor desmoide

58. Rock MG, Pritchard DJ, Reiman HM, et al. Extra-abdominal desmoid tumors. *J Bone Joint Surg Am* 1984;66:1369.
59. Brooks MD, Ebbs SR, Colletta AA, et al. Desmoid tumours treated with triphenylethylenes. *Eur J Cancer* 1992;28A:1014.
60. Tonelli F, Ficari F, Valanzano R, et al. Treatment of desmoids and mesenteric fibromatosis in familial adenomatous polyposis with raloxifene. *Tumori* 2003;89:391.
61. Fiore M, Colombo C, Radaelli S, et al. Hormonal manipulation with toremifene in sporadic desmoid-type fibromatosis. *Eur J Cancer* 2015;51:2800.
62. Tsukada K, Church JM, Jagelman DG, et al. Noncytotoxic drug therapy for intra-abdominal desmoid tumor in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1992;35:29.
63. Heinrich MC, McArthur GA, Demetri GD, et al. Clinical and molecular studies of the effect of imatinib on advanced aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *J Clin Oncol* 2006;24:1195.
64. Penel N, Le Cesne A, Bui BN, et al. Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors): an FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up. *Ann Oncol* 2011;22:452.
65. Chugh R, Wathen JK, Patel SR, et al. Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: results of a phase II multi-center Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) Trial. *Clin Cancer Res* 2010;16:4884-91.
66. Gounder MM, Lefkowitz RA, Keohan ML, et al. Activity of Sorafenib against desmoid tumor/ deep fibromatosis. *Clin Cancer Res* 2011;17:4082-90.
67. Garbay D, Le Cesne A, Penel N, et al. Chemotherapy in patients with desmoid tumors: a study from the French Sarcoma Group (FSG). *Ann Oncol* 2012;23:182-6.
68. Patel SR, Evans HL, Benjamin RS. Combination chemotherapy in adult desmoid tumors. *Cancer* 1993;72:3244.
69. Azzarelli A, Gronchi A, Bertulli R, et al. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. *Cancer* 2001;92:1259.
70. Weiss AJ, Horowitz S, Lackman RD. Therapy of desmoid tumors and fibromatosis using vinorelbine. *Am J Clin Oncol* 1999;22:193.

## Tumor fibroso solitario/hemangiopericitoma

71. Wong PP, Yagda A. Chemotherapy of malignant hemangiopericytoma. *Cancer* 1978;41:1256-60.
72. Beadle GF, Hillcoat BL. Treatment of advanced malignant hemangiopericytoma with combination adriamycin and DTIC: a report of four cases. *J Surg Oncol* 1983;22:167-70.
73. Stacchiotti S, Libertini M, Negri T, et al. Response to chemotherapy of solitary fibrous tumour: a retrospective study. *Eur J Cancer* 2013;49:2376-83.
74. Park MS, Patel S, Ravi V, et al. The role of chemotherapy in advanced hemangiopericytoma/solitary fibrous tumor. *Clin Sarcoma Res* 2013;3:7.
75. Chaigneau L, Kalbacher E, Thiery-Vuillemin A, et al. Efficacy of trabectedin in metastatic solitary fibrous tumor. *Rare Tumors* 2011;3:e29.
76. Martínez-Trufero J, Alfaro J, Felipe F, et al. Response to trabectedin treatment in a highly pretreated patient with an advanced meningeal hemangiopericytoma. *Anticancer Drugs* 2010;21:795-8.
77. Park MS, Patel SR, Ludwig JA, et al. Activity of temozolomide and bevacizumab in the treatment of locally advanced, recurrent, and metastatic hemangiopericytoma and malignant solitary fibrous tumor. *Cancer* 2011;117:4939-47.
78. Mulamalla K, Truskinovsky AM, Dudek AZ. Rare case of hemangiopericytoma responds to sunitinib. *Transl Res* 2008;151:129-33.
79. Stacchiotti S, Negri T, Libertini M, et al. Sunitinib in solitary fibrous tumor. *Ann Oncol* 2012;23:3171-9.
80. Stacchiotti S, Negri T, Palassini E, et al. Sunitinib malate and figitumumab in solitary fibrous tumor: patterns and molecular bases of tumor response. *Mol Cancer Ther* 2010;9:1286-97.
81. Domont J, Massard C, Lassau N, et al. Hemangiopericytoma and antiangiogenic therapy: clinical benefit of antiangiogenic therapy (sorafenib and sunitinib) in relapsed malignant haemangiopericytoma/solitary fibrous tumour. *Invest New Drugs* 2010;28:199-202.

82. Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). *J Clin Oncol* 2009;27:3126-32.
83. Quek R, Wang Q, Morgan JA, et al. Combination mTOR and IGF-1R inhibition: phase I trial of everolimus and figitumumab in patients with advanced sarcomas and other solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011;17:871-9.

## Fibrosarcoma y sus variantes

### *Dermatofibrosarcoma protuberans*

84. Lemm D, Mügge LO, Mentzel T, et al. Current treatment options in dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:653-65.
85. Antony Ng, Nishikawa H, Lander A, et al. Chemosensitivity in Pediatric Dermatofibrosarcoma Protuberans. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:100-2.
86. Rubin BP, Schuetze SM, Eary JF, et al. Molecular targeting of platelet-derived growth factor B by imatinib mesylate in a patient with metastatic dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Oncol* 2002;20:3586-91.
87. Maki RG, Awan RA, Dixon RH, et al. Differential sensitivity to imatinib of 2 patients with metastatic sarcoma arising from dermatofibrosarcoma protuberans. *Int J Cancer* 2002;100:623-6.
88. McArthur GA, Demetri GD, van Oosterom A, et al. Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib: Imatinib Target Exploration Consortium Study B2225. *J Clin Oncol* 2005;23:866-73.

### *Fibrosarcoma del adulto*

89. Okuno S, Bailey H, Mahoney M, et al. A Phase 2 Study of Temsirolimus (CCI-779) in Patients With Soft Tissue Sarcomas A Study of the Mayo Phase 2 Consortium (P2C). *Cancer* 2011;117(15):3468-75.

## Sarcomas vasculares

### *Hemangioendotelioma epiteloide*

90. Idilman R, Dokmeci A, Beyler AR, et al. Successful medical treatment of an epithelioid hemangioendothelioma of liver. *Oncology* 1997;54:171-5.
91. Kelly H, O'Neil BH. Response of epithelioid haemangioendothelioma to liposomal doxorubicin. *Lancet Oncol* 2005;6:813-5.
92. Grenader T, Vernea F, Reinus C, et al. Malignant Epithelioid Hemangioendothelioma of the Liver Successful treated with Pegylated Lyposomal Doxorubicin. *J Clin Oncol* 2011;29:e722-e724.
93. Pintoff J, Meisinger I, Mayer F, et al. Long-term disease stabilization during second-line gemcitabine in a refractory metastatic haemangioendothelioma. *January* 2009;20(1):73-4.
94. Agulnik M, Yarber JL, Okuno SH, et al. An open-label, multicenter, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma and epithelioid hemangioendotheliomas. *Ann Oncol* 2013;24:257-63.
95. Chevreau C, Le Cesne A, Ray-Coquard I, et al. Sorafenib in Patients With Progressive Epithelioid Hemangioendothelioma. A Phase 2 Study by the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Cancer* 2013;119:2639-44.
96. Kayler LK, Merion RM, Arenas JD, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver disseminated to the peritoneum treated with liver transplantation and interferon alpha-2B. *Transplantation* 2002;74:128-30.
97. Radzikowska E, Szczepulska-Wojcik E, Chabowski M, et al. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma-interferon 2-alpha treatment-case report. *Pneumol Alergol Pol* 2008;76:281-5.
98. Mascarenhas RC, Sanghvi AN, Friedlander L, et al. Thalidomide inhibits the growth and progression of hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Oncology* 2004;67:471-5.
99. Raphael C, Hudson E, Williams L, et al. Successful treatment of metastatic hepatic epithelioid hemangioendothelioma with thalidomide: a case report [serial online]. *J Med Case Rep* 2010;4:413.

100. Salech F, Valderrama S, Nervi B, et al. Thalidomide for the treatment of metastatic hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a case report with a long term follow-up. *Ann Hepatol* 2011;10:99-102.
101. Sumrall A, Fredericks R, Berthold A, et al. Lenalidomide stops progression of multifocal epithelioid hemangioendothelioma including intracranial disease. *J Neurooncol* 2010;97:275-7.

### Sarcoma de Kaposi

102. Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes P, et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 1998;16(7):2445-51.
103. Stewart S, Jablonowski H, Goebel FD, et al. Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:683-91.
104. Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, et al. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma. *Cancer* 2010;116:3969-77.
105. Zustovich F, Ferro A, Toso S. Gemcitabine for the Treatment of Classic Kaposi's Sarcoma: A Case Series. *Anticancer Res* 2013;33(12):5531-4.
106. Tas F, Sen F, Keskin S, et al. Oral etoposide as first-line therapy in the treatment of patients with advanced classic Kaposi's sarcoma (CKS): a single-arm trial (oral etoposide in CKS). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:789.
107. Brambilla L, Labianca R, Boneschi V, et al. Mediterranean Kaposi's sarcoma in the elderly. A randomized study of oral etoposide versus vinblastine. *Cancer* 1994;74:2873.
108. Krown SE, Lee JY, Lin L, et al. Interferon-alpha2b with protease inhibitor-based antiretroviral therapy in patients with AIDS-associated Kaposi sarcoma: an AIDS malignancy consortium phase I trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:149-53.
109. Uldrick TS, Wyvill KM, Kumar P, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with HIV-associated Kaposi's sarcoma receiving antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2012;30:1476-83.
110. Stallone G, Schena A, Infante B, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005;352:1317-23.
111. Guenova E, Metzler G, Hoetzenecker W, et al. Classic Mediterranean Kaposi's sarcoma regression with sirolimus treatment. *Arch Dermatol* 2008;144:692.
112. Marfo K, Greenstein S. Antiretroviral and immunosuppressive drug-drug interactions in human immunodeficiency virus-infected liver and kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2009;41:3796-9.

### Angiosarcoma

113. Ravi V, Patel S. *Vascular Sarcomas*. Springer Science+Business Media New York 2013. *Curr Oncol Rep* 2013;15:347-55.
114. Italiano A, Cioffi A, Penel N, et al. Comparison of doxorubicin and weekly paclitaxel efficacy in metastatic angiosarcomas. *Cancer* 2012;118:3330-6.
115. Fury MG, Antonescu CR, Van Zee KJ, et al. A 14-year retrospective review of angiosarcoma: clinical characteristics, prognostic factors, and treatment outcomes with surgery and chemotherapy. *Cancer J* 2005;11:241-7.
116. Skubitz KM, Haddad PA. Paclitaxel and pegylated-liposomal doxorubicin are both active in angiosarcoma. *Cancer* 2005;104:361-6.
117. Fata F, O'Reilly E, Ilson D, et al. Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer* 1999;86:2034-7.
118. Fury MG, Antonescu CR, van Zee KJ, et al. A 14-year retrospective review of angiosarcoma: clinical characteristics, prognostic factors, and treatment outcomes with surgery and chemotherapy. *Cancer J* 2005;11:241-7.
119. Schlemmer M, Reichardt P, Verweij J, et al. Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: a retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Eur J Cancer* 2008;44:2433-6.
120. Penel N, Bui BN, Bay JO, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol* 2008;26:5269.



121. Stacchiotti S, Palassini E, Sanfilippo R, et al. Gemcitabine in advanced angiosarcoma: a retrospective case series analysis from the Italian Rare Cancer Network. *Ann Oncol* 2012;23:501-8.
122. Wilson R, Glaros S, Brown RK, et al. Complete radiographic response of primary pulmonary angiosarcomas following gemcitabine and taxotere. *Lung Cancer* 2008;61:131-6.
123. Shkhoukani MA, Carron MA, Tulunay O, et al. Angiosarcoma of the scalp with complete response to a biweekly gemcitabine and docetaxel (GEMDOC) chemotherapy regimen. *Ear Nose Throat J* 2011;90:E26-9.
124. Arnaout A, Wedman DM, El-Sayed S, et al. Neoadjuvant gemcitabine-taxane chemotherapy for radiation-induced angiosarcoma of the breast: a case report. *Breast J* 2012;18:276-8.
125. Lu HJ, Chen PC, Yen CC, et al. Refractory cutaneous angiosarcoma successfully treated with sunitinib. *Br J Dermatol* 2013. DOI:10.1111/bjd.12258.
126. Yoo C, Kim JE, Yoon SK, et al. Angiosarcoma of the retroperitoneum: report on a patient treated with sunitinib. *Sarcoma* 2009;2009:360875. DOI: 10.1155/2009/360875. Epub 2009 May 20.
127. Kollár A, Jones RL, Stacchiotti S, et al. Pazopanib in advanced vascular sarcomas: an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) retrospective analysis. *Acta Oncol* 2016;14:1-5.
128. Ray-Coquard IL, Domont J, Tresch-Bruneel E, et al. Paclitaxel given once per week with or without bevacizumab in patients with advanced angiosarcoma: a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2015;33:2797-802

## Sarcoma alveolar

129. Reichardt P, Lindner T, Pink D, et al. Chemotherapy in alveolar soft part sarcomas. What do we know? *Eur J Cancer* 2003;39:1511-6.
130. Pink D, Bertz-Lepel J, Busemann C, et al. Efficacy of Trabectedin in Patients with Advanced or Metastatic Alveolar Soft-Part Sarcoma. *Onkologie* 2012;35(5):249-52.
131. Andrew J, Wagner MD, Goldberg MG, et al. Tivantinib (ARQ 197), a Selective Inhibitor of MET, in Patients With Microphthalmia Transcription Factor-Associated Tumors. *Cancer* 2012;118:5894-902.
132. Van Ruth S, van Coevorden F, Peterse JL, et al. Alveolar soft part sarcoma. a report of 15 cases. *Eur J Cancer* 2002;38:1324-8.
133. Kuriyama K, Todo S, Hibi S, et al. Alveolar soft part sarcoma with lung metastases. Response to interferon alpha-2a? *Med Pediatr Oncol* 2001;37:482-3.
134. Bisogno G, Rosolen A, Carli M. Interferon alpha for alveolar soft part sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:687-8.
135. Roozental KJ, de Valk B, ten Velden JJA, et al. Alveolar soft-part sarcoma responding to interferon alpha-2b. *Brit J Cancer* 2003;89:243-5.
136. Stacchiotti S, Tamborini E, Marrari A, et al. Response to Sunitinib Malate in Advanced Alveolar Soft Part Sarcoma. *Clin Cancer Res* 2009;15(3)1.
137. Azizi AA, Haberler C, Czech T, et al. Vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) expression and possible response to angiogenesis inhibitor bevacizumab in metastatic alveolar soft part sarcoma. *Lancet Oncol* 2006;7:521-3.
138. Mir O, Boudou-Rouquette P, Larousserie F, et al. Durable clinical activity of single-agent bevacizumab in a nonagenarian patient with metastatic alveolar soft part sarcoma. *Anticancer Drugs* 2012;23(7):745-8.
139. Gardner K, Judson I, Leahy M, et al. Activity of cediranib, a highly potent and selective VEGF signaling inhibitor, in alveolar soft part sarcoma. *J Clin Oncol* 2009;27:541s (suppl: Abstr 10523).

## Sarcoma de células claras

140. Finley JW, Hanypsiak B, Mcgrath B, et al. Clear Cell Sarcoma: The Roswell Park Experience. *J Surg Oncol* 2001;77:16-20.
141. Kawai A, Hosono A, Nakayama R, et al. Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses: a study of 75 patients. *Cancer* 2007;109:109-16.
142. Jones RL, Constantinidou A, Thway K, et al. Chemotherapy in clear cell sarcoma. *Med Oncol* 2011;28:859-63.
143. Kawai A, Araki N, Sugiura H, et al. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: a randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:406-16

144. Stacchiotti S, Grosso F, Negri T, et al. Tumor response to sunitinib malate observed in clear-cell sarcoma. *Ann Oncol* 2010;21:1130-1.
145. Tazzari M, Palassini E, Vergani B, et al. Melan-A/MART-1 immunity in a EWS-ATF1 translocated clear cell sarcoma patient treated with sunitinib: a case report. *BMC Cancer* 2015;15:58. DOI 10.1186/s12885-015-1044-0.
146. Mir O, Boudou-Rouquette P, Larousserie F, et al. Objective response to sorafenib in advanced clear-cell sarcoma. *Ann Oncol* 2012;23(3):807-9.

### Tumor desmoplásico de células redondas

147. Lal D, Su W, Wolden S, et al. Results of multimodal treatment for desmoplastic small round cell tumors. *J Pediatr Surg* 2005;40:251-5.
148. Mrabti H, Kaikani W, Ahbeddou N, et al. Metastatic Desmoplastic Small Round Cell Tumor Controlled by an Anthracycline-Based Regimen: Review of the Role of Chemotherapy. *J Gastrointest Canc* 2012;43:103-9.
149. Rosoff PM, Bayliff S. Successful clinical response to irinotecan in desmoplastic round blue cell tumor. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:500-3.
150. Bisogno G, Riccardi R, Ruggiero A, et al. Phase II study of a protracted irinotecan schedule in children with refractory or recurrent soft tissue sarcoma. *Cancer* 2006;106:703-7.
151. Bisogno G, Riccardi R, Scagnellato A, et al. No effect of irinotecan in patients with resistant desmoplastic small round cell tumor. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54(1):182-3.
152. Anderson PM, Pearson M. Novel therapeutic approaches in pediatric and young adult sarcomas. *Curr Oncol Rep* 2006;8:310-5.
153. Frezza A, Whelan J, Dileo P. Trabectedin for desmoplastic small round cell tumours: a possible treatment option? *Clin Sarcoma Res* 2014;4:3.
154. López-González A, Cantos B, Tejerina E, et al. Activity of trabectedin in desmoplastic small round cell tumor. *Med Oncol* 2011;28:S644-S646.
155. Verret B, Honore C, Dumont S, et al. Trabectedin in advanced desmoplastic round cell tumors: a retrospective single-center series. *Anticancer Drugs* 2017;28(1):116-9.
156. Brunetti A, Delcuratolo S, Lorusso V, et al. Third-line trabectedin for a metastatic desmoplastic small round cell tumour treated with multimodal therapy. *Anticancer Res* 2014;34:3683-8.
157. George S, Merriam P, Maki RG, et al. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. *J Clin Oncol* 2009;27:3154-60.
158. Italiano A, Kind M, Cioffi A, et al. Clinical activity of sunitinib in patients with advanced desmoplastic round cell tumor: a case series. *Target Oncol* 2013;8:211-3.
159. Ikeue T, Ohi I, Noguchi S, et al. Desmoplastic Small Round Cell Tumor of the Pleura Successfully Treated with a Lower Dose of Pazopanib. *Intern Med* 2016;55:2463-7.

### Condrosarcoma mixoide extraesquelético

160. Patel SR, Burgess MA, Papadopoulos NE, et al. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma. Long-term experience with chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1995;18:161-3.
161. Drilon AD, Popat S, Bhuchar G, et al. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma: a retrospective review from 2 referral centers emphasizing long-term outcomes with surgery and chemotherapy. *Cancer* 2008;113:3364-71.
162. McGrory JE, Rock MG, Nascimento AG, et al. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2001;382:185-90.
163. Stacchiotti S, Dagrada GP, Sanfilippo R, et al. Anthracycline-based chemotherapy in extraskeletal myxoid chondrosarcoma: a retrospective study. *Clin Sarcoma Res* 2013;3:16.
164. Morioka H, Takahashi S, Araki N, et al. Results of subanalysis of a phase 2 study on trabectedin treatment for extraskeletal myxoid chondrosarcoma and mesenchymal chondrosarcoma. *BMC Cancer* 2016;16:479.
165. Stacchiotti S, Dagrada GP, Morosi C, et al. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma: tumor response to sunitinib. *Clin Sarcoma Res* 2012;2:22.
166. Stacchiotti S, Pantaleo MA, Astolfi A, et al. Activity of sunitinib in extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Eur J Cancer* 2014;50:1657-64.

## Sarcomas del desarrollo

### Sarcoma de Ewing

167. Nesbit ME Jr, Gehan EA, Burgert EO Jr, et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the First Intergroup study. *J Clin Oncol* 1990;8:1664.
168. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003;348:694.
169. Granowetter L, Womer R, Devidas M, et al. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2009;27:2536-41.
170. Womer RB, West DC, Krailo MD, et al. Randomized Controlled Trial of Interval-Compressed Chemotherapy for the Treatment of Localized Ewing Sarcoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30(33):4148-15.
171. Kushner BH, Meyers PA. How effective is dose-intensive/myeloablative therapy against Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor metastatic to bone or bone marrow? The Memorial Sloan-Kettering experience and a literature review. *J Clin Oncol* 2001;19:870-80.
172. Miser JS, Kinsella TJ, Triche TJ, et al. Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide: an effective regimen in the treatment of recurrent sarcomas and other tumors of children and young adults. *J Clin Oncol* 1987;5:1191.
173. Morland B, Platt K, Whelan JS. A phase II window study of irinotecan (CPT-11) in high risk Ewing sarcoma: a Euro-E.W.I.N.G. study. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:442.
174. Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE, et al. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:132-9.
175. Saylor 3<sup>rd</sup> RL, Stine KC, Sullivan J, et al. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol* 2001;19:3463-9.
176. Mora J, Cruz CO, Parareda A, et al. Treatment of Relapsed/Refractory Pediatric Sarcomas With Gemcitabine and Docetaxel. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:723-9.
177. Hernando-Cubero J, Sanz-Moncasi P, Hernández-García A, et al. Metastatic extraskeletal Ewing's sarcoma treated with trabectedin: A case report. *Oncol Lett* 2016;12:2936-41.
178. Attia S, Okuno S, Robinson S, et al. Clinical activity of pazopanib in metastatic extrasosseous Ewing sarcoma. *Rare Tumors* 2015;7:5992.
179. Juergens H, Daw NC, Geoerger B, et al. Preliminary efficacy of the anti-insulin-like growth factor type 1 receptor antibody figitumumab in patients with refractory Ewing sarcoma. *J Clin Oncol* 2011;29:4534-40.
180. Pappo AS, Patel SR, Crowley J, et al. R1507, a monoclonal antibody to the insulin-like growth factor 1 receptor, in patients with recurrent or refractory Ewing sarcoma family of tumors: results of a phase II Sarcoma Alliance for Research through Collaboration study. *J Clin Oncol* 2011;29:4541-7.
181. Brenner JC, Feng FY, Han S, et al. PARP-1 inhibition as a targeted strategy to treat Ewing's sarcoma. *Cancer Res* 2012;72:1608-13.
182. Choy E, Butrynski J, Harmon D, et al. Phase II study of olaparib in patients with refractory Ewing sarcoma following failure of standard chemotherapy. *BMC Cancer* 2014;14:813.

### Rabdomyosarcoma

183. Malempati S, Hawkins D. Rhabdomyosarcoma: Review of the Children's Oncology Group (COG) Soft-Tissue Sarcoma Committee Experience and Rationale for Current COG Studies. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:5.
184. Raney RB, Walterhouse DO, Meza JL, et al. Results of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group D9602 protocol, using vincristine and dactinomycin with or without cyclophosphamide and radiation therapy, for newly diagnosed patients with low-risk embryonal rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2011;29:1312.
185. David O, Walterhouse, Alberto S, et al. Shorter-Duration Therapy Using Vincristine, Dactinomycin, and Lower-Dose Cyclophosphamide With or Without Radiotherapy for Patients With Newly Diagnosed Low-Risk Rhabdomyosarcoma: A Report From the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014;32:3547-52.

186. Breneman JC, Lyden E, Pappo AS, et al. Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma—a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J Clin Oncol* 2003;21:78.
187. Weigel BJ, Lyden E, Anderson JR, et al. Intensive Multiagent Therapy, Including Dose-Compressed Cycles of Ifosfamide/Etoposide and Vincristine/Doxorubicin /Cyclophosphamide, Irinotecan, and Radiation, in Patients With High-Risk Rhabdomyosarcoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2016;34:117.
188. Casanova M, Ferrari A, Bisogno G, et al. Vinorelbine and Low-Dose Cyclophosphamide in the Treatment of Pediatric Sarcomas Pilot Study for the Upcoming European Rhabdomyosarcoma Protocol. *Cancer* 2004;101:1664-71.
189. Bomgaars LR, Bernstein M, Krailo M, et al. Phase II trial of irinotecan in children with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4622-7.
190. Vassal G, Couanet D, Stockdale E, et al. Phase II trial of irinotecan in children with relapsed or refractory rhabdomyosarcoma: a joint study of the French Society of Pediatric Oncology and the United Kingdom Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:356-61.
191. Bisogno G, Riccardi R, Ruggiero A, et al. Phase II study of a protracted irinotecan schedule in children with refractory or recurrent soft tissue sarcoma. *Cancer* 2006;106:703-7.
192. Walterhouse DO, Lyden ER, Breitfeld PP, et al. Efficacy of topotecan and cyclophosphamide given in a phase II window trial in children with newly diagnosed metastatic rhabdomyosarcoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004;22:1398-403.
193. Saylor 3<sup>rd</sup> RL, Stine KC, Sullivan J, et al. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol* 2001;19:3463-9.
194. Rapkin L, Qayed M, Brill P, et al. Gemcitabine and Docetaxel (GEMDOX) for the Treatment of Relapsed and Refractory Pediatric Sarcomas. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:854-8

## Conclusiones y perspectivas futuras

195. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet* 2016;388:488-97.
196. Tawbi HA-H, Burgess MA, Crowley J, et al. Safety and efficacy of PD-1 blockade using pembrolizumab in patients with advanced soft tissue (STS) and bone sarcomas (BS): results of SARC028—a multicenter phase II study. *ASCO Meeting Abstr* 2016;34:11006.
197. Paoluzzi L, Ghesani MV, Cacavio A, et al. Anti-PD1 therapy with nivolumab in sarcoma. *ASCO Meeting Abstr* 2016;34:11047.

# 10

## CAPÍTULO

### SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON SARCOMAS DE PARTES BLANDAS. PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS SECUELAS EN LARGOS SUPERVIVIENTES

*Javier Medina Martínez*

Los mayores retos de la Oncología actual consisten en el diagnóstico precoz, el tratamiento más específico y un seguimiento lo más racional posible. De los tres enunciados, el último, el que versa sobre el seguimiento, guarda una llamativa desproporción entre el tiempo que lleva en la labor diaria del oncólogo y el tiempo que se toma para su estudio y revisión científica. Este porcentaje de tiempo condiciona el uso de unos recursos en medios y personal que implica no solo a nuestra especialidad, sino también a servicios ajenos debido a nuestra solicitud de exploraciones.

Un mejor diagnóstico y tratamiento condicionan una mejor supervivencia, hasta el punto de la aparición de los llamados “largos supervivientes” (pacientes curados que ya no reciben tratamiento y que, al menos, ha transcurrido un periodo de 5 años desde el diagnóstico). Los largos supervivientes son un grupo en crecimiento que plantea necesidades especiales y nuestra labor debe orientarse a anticiparse a los problemas derivados de las pruebas diagnósticas y de los tratamientos oncológicos para que puedan disfrutar de una vida plena.

#### I. SEGUIMIENTO

---

Hay pocos datos publicados para indicar una política óptima de seguimiento de rutina de los pacientes tratados quirúrgicamente con enfermedad localizada, con un porcentaje de recaída que puede alcanzar hasta el 40-60 %.

El grado de malignidad afecta a la probabilidad y a la velocidad a la que pueden ocurrir las recaídas y, por tanto, la evaluación del riesgo basada en el grado, el tamaño y el sitio del tumor ayuda a elegir una política de seguimiento de rutina (1). Las recaídas en los pacientes de alto riesgo suelen ocurrir

en los primeros 2-3 años (2) (hasta el 80 %), mientras que los pacientes de bajo riesgo pueden recaer más tarde, aunque es menos probable.

La localización más común de sarcomas de partes blandas es la extremidad inferior y estos tumores se propagan principalmente a los pulmones (que es el sitio de la primera recurrencia). Las recidivas locales son raras, especialmente cuando el tratamiento fue diseñado por un equipo multidisciplinar. En los tumores retroperitoneales (el liposarcoma más común) o viscerales, las recidivas más frecuentemente observadas son recaídas locales o intraperitoneales, seguidas de metástasis hepáticas.

### 1.1. Exploraciones radiológicas en el seguimiento de los pacientes con sarcomas de extremidades y de tronco

Dado que el mayor porcentaje de recaídas se produce en el pulmón, el estudio radiológico del tórax y la evaluación clínica del lecho quirúrgico son una buena estrategia de seguimiento en las neoplasias intervenidas (3). También sabemos que la extirpación radical de metástasis pulmonares produce una supervivencia global significativamente más larga en comparación con pacientes con enfermedad inoperable. Por lo tanto, la detección temprana de la recaída de la enfermedad (en la etapa de metástasis resecable) puede dar a los pacientes la posibilidad de una supervivencia más larga (4,5).

En tumores de grado intermedio o alto, la radiografía de tórax se realizará cada 3 meses durante los primeros 2-3 años y, posteriormente, cada 6 meses hasta los 5 años y después de forma anual, mientras que en los tumores de grado bajo se realizarán cada 4-6 meses durante los primeros 2-3 años y, posteriormente, cada 12 meses (Tabla I).

El papel de la tomografía computarizada (TC) de tórax es confirmar los resultados de una radiografía de tórax que genera dudas de interpretación. La TC ayuda a evaluar el número y la localización de nódulos en los pulmones, la invasión del mediastino y la pleura, así como la propagación a ganglios linfáticos hilares y mediastínicos. Para el seguimiento de rutina, no hay necesidad de TC del tórax, porque tiene una especificidad más baja que las radiografías de tórax. Por tanto, aunque la TC como técnica primaria para detectar metástasis pulmonares es probable que capte recidivas antes, no se ha demostrado que esto sea rentable comparado con la evaluación de la radiografía simple.

La utilidad de las exploraciones radiológicas locales de los sarcomas de partes blandas de extremidades no está bien establecida y es objeto de controversia. La exploración física es útil en la evaluación de recidivas locales en localizaciones anatómicas accesibles, como en el caso de tumores superficiales, de bajo grado y menores de 5 cm, mientras que la resonancia magnética (RM) puede ser más efectiva en la detección de recidivas locales de tumores de localización primitiva profunda que han recibido radioterapia o si existe la sospecha clínica de recidiva local. Si existe una contraindicación para la RM, como alternativa puede realizarse una TC con contraste intravenoso.

Una práctica recomendable es la realización de una RM a las 8-10 semanas después de la intervención quirúrgica con el objetivo de tener un control posquirúrgico. La realización más precoz puede producir falsos positivos debidos a cambios edematosos y hemorrágicos.

Pese a que la realización sistemática de RM de la región tumoral no se ha demostrado que sea beneficiosa o coste-efectiva, comparada con la exploración clínica de la región tumoral, algunos autores abogan por la realización anual de una RM durante los primeros 5 años de seguimiento posquirúrgico en los casos de tumores de grado alto o de grado bajo con márgenes de resección afectados.

– Tabla I –

## Exploraciones radiológicas en el seguimiento de los pacientes con sarcomas\*

<b>Sarcomas de extremidades y de tronco</b>		
	<b>Bajo grado</b>	<b>Alto grado/intermedio</b>
2-3 años	RX de tórax cada 4-6 meses RMN anual si hay márgenes +	RX de tórax cada 3 meses RMN anual
5 años	RX de tórax cada 12 meses RMN anual si hay márgenes +	RX de tórax cada 6 meses RMN anual
> 5 años	RX de tórax cada 12 meses No precisa RMN	RX de tórax cada 12 meses No precisa RMN
<b>Sarcomas retroperitoneales</b>		
	<b>Bajo grado</b>	<b>Alto grado/intermedio</b>
2 años	TC de abdomen cada 6 meses RX de tórax cada 6 meses	TC de abdomen cada 4 meses RX de tórax cada 4 meses
5 años	TC de abdomen cada 12 meses RX de tórax cada 12 meses	TC de abdomen cada 6 meses RX de tórax cada 6 meses
> 5 años	TC de abdomen cada 12 meses RX de tórax cada 12 meses	TC de abdomen cada 12 meses RX de tórax cada 12 meses

\*Adaptada de García del Muro, 2011 (5).

La ecografía local se ha descrito como una técnica capaz de detectar recaídas de hasta 0,5 mm, con una sensibilidad y una especificidad similar a la RM en manos expertas. Parece ser menos útil en el postoperatorio inmediato y a veces sus hallazgos precisan de confirmación por RM (6).

El papel de la tomografía de emisión de positrones (PET) en los sarcomas no está bien establecido.

## 1.2. Exploraciones radiológicas en el seguimiento de los pacientes con sarcomas retroperitoneales

En el seguimiento de los tumores retroperitoneales de grado alto, se aconseja la realización de TC abdominal y radiografía de tórax cada 4 meses durante los primeros 2 años, y luego cada 6 meses hasta los 5 años, mientras que en las lesiones de grado bajo el estudio podría espaciarse cada 6 meses durante los primeros 2 años. De nuevo, si la radiografía de tórax es patológica o dudosa, se confirmará mediante TC de tórax (7,8).

## 2. PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS SECUELAS EN LARGOS SUPERVIVIENTES

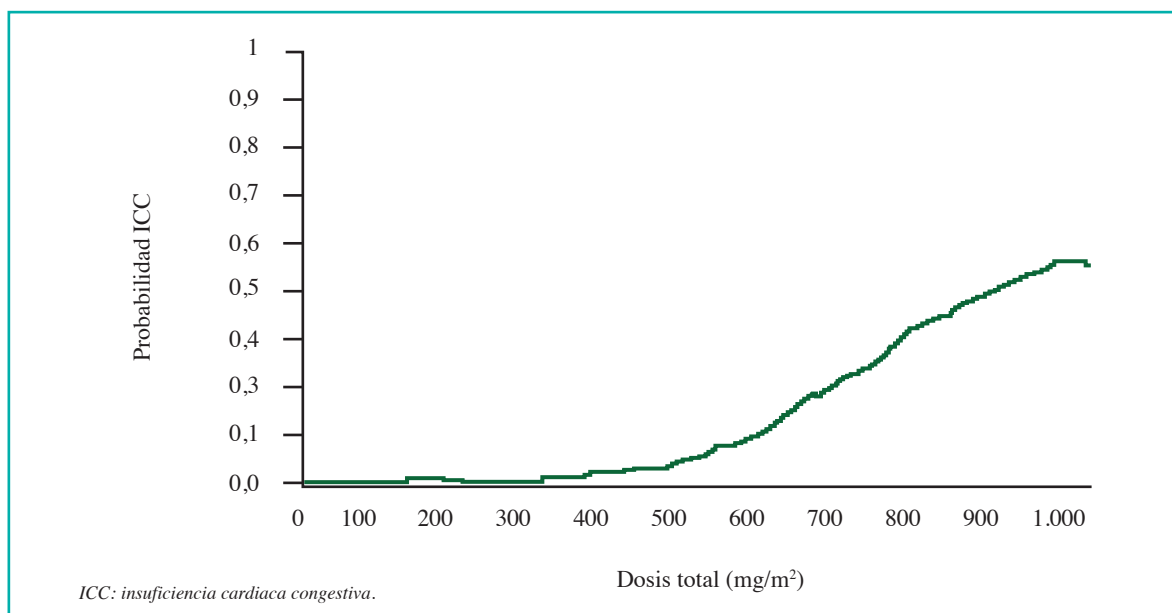
Los supervivientes a un sarcoma, a pesar de estar curados, pueden tener una esperanza de vida reducida o de menor calidad por los daños causados por la quimioterapia y/o la radiación, que favorecen el desarrollo de enfermedades crónicas o que ponen en peligro su vida, como pueden ser:

- Enfermedades del corazón.
- Diabetes de tipo 2.

- Hipertensión arterial.
- Dislipemia.
- Insuficiencia renal.
- Ansiedad, depresión y otros problemas de salud mental.
- Segundas neoplasias.

Dado que estos problemas médicos ocurren de forma más precoz que en la población general, a menudo no se detectan o se diagnostican mal en los supervivientes de sarcoma, lo que crea retrasos en la intervención y en el tratamiento. El más común de estos efectos adversos de la quimioterapia y la radiación es la enfermedad arterial coronaria. Este proceso tiene una serie de factores de riesgo tales como hipertensión, diabetes, obesidad y dislipidemia, que son modificables con cambios en el estilo de vida, incluyendo dieta y ejercicio, y/o intervenciones farmacológicas.

La miocardiopatía, como manifestación de la cardiotoxicidad crónica, es el efecto dosis limitante de las antraciclinas (9), y su aparición es dosis dependiente. La incidencia del daño miocárdico irreversible aumenta cuando la dosis acumulada supera los 450-550 mg/m<sup>2</sup> en el caso de la adriamicina (Figura 1).



**Figura 1.** Probabilidad de insuficiencia cardíaca congestiva según la dosis acumulada de doxorubicina (9).

En cuanto al diagnóstico de las segundas neoplasias, es muy importante el conocimiento de la susceptibilidad genética, los factores de riesgo asociados, estilos de vida y, si somos conscientes, de las posibles secuelas tardías de los tratamientos.

La vida tras un diagnóstico de cáncer supone un esfuerzo adaptativo muy importante por parte del paciente y de su entorno y no implica un cambio en la personalidad o el carácter del individuo, sino afrontar y encajar una serie de cambios personales más o menos permanentes que comienzan cuando la persona vuelve a la cotidianidad de la vida y que se caracterizan por la sensación de “pérdida de normalidad” al observar las diferencias existentes entre el antes y el después del cáncer (10).



## 2.1. Medidas de diagnóstico y tratamiento

En la anamnesis dirigida, exploración y pruebas complementarias de la revisión se debe preguntar sobre alteraciones esquelético-musculares, síndrome metabólico, diabetes, hipertensión, enfermedades cardíacas, ansiedad, depresión, insuficiencia renal y obesidad.

Para la prevención de segundas neoplasias se pueden ofrecer estas recomendaciones:

- Evitar el tabaco y entornos de fumadores.
- Control de la exposición solar: utilizar crema con factor de protección solar de 15, evitar la exposición solar en las horas centrales del día y usar ropa adecuada o evitar las cabinas de rayos UVA.
- Beber alcohol con moderación. La combinación con el tabaco aumenta el riesgo de neoplasias del área otorrinolaringológica (ORL), respiratorias y tracto digestivo alto.
- Evitar el consumo excesivo de grasas, potenciando la ingesta de frutas y verduras (fibra y antioxidantes).

Los pacientes que recibieron radioterapia en el abdomen, la pelvis o la columna vertebral (30 Gy o más) tienen mayor riesgo de padecer cáncer colorrectal. En este grupo de pacientes puede estar justificado realizar una colonoscopia cada 5 años, comenzando a los 35 años o 10 años tras la radioterapia, lo que ocurra más tarde.

La ecografía cardíaca es la mejor forma de diagnosticar los signos incipientes de insuficiencia cardíaca congestiva. En los pacientes que recibieron doxorubicina es recomendable un estudio anual con un ecocardiograma transtorácico o, mejor aún, un ecocardiograma de esfuerzo. También es recomendable cada 6 meses realizar estudios analíticos de sangre que nos ayuden a detectar dislipemias, diabetes o síndromes metabólicos.

Frente a la toxicidad pulmonar secundaria a los tratamientos, especialmente por radioterapia, la clave es siempre pensar en esta posibilidad y completar la sospecha con pruebas diagnósticas específicas como la radiografía o la TC de tórax. El tratamiento empírico se basa en corticoides, que son más eficaces cuanto más precoz sea la intervención y no tienen validez profiláctica.

Las estrategias y herramientas que se utilizan para el abordaje psicológico del superviviente van encaminadas a mejorar la calidad de vida, potenciar su autonomía y aumentar la percepción de control sobre la amenaza de la enfermedad, incidiendo en el fomento de la continuidad y su proyecto vital. Son objetivos deseables:

- Favorecer la identificación, expresión y manejo de los temores, preocupaciones y emociones.
- Entrenar habilidades de regulación emocional.
- Enseñar técnicas de afrontamiento adecuadas para manejar los problemas asociados a la enfermedad.
- Facilitar el crecimiento postraumático (asimilación de la experiencia con la enfermedad, acomodación y evolución personal).
- Manejo y adaptación a los cambios (imagen corporal, distribución del tiempo, relaciones de pareja y familiares, etc.).
- Planificar el futuro y preparar la reinserción sociolaboral.
- Informar sobre las pautas que han de seguir para volver a una vida “normal”.

Dado que muchos de estos diagnósticos y su tratamiento posterior no son fáciles de realizar en la dinámica de una consulta de revisiones de Oncología Médica, es recomendable apoyarse en algunas de las siguientes especialidades: Cardiología, Nefrología, Neumología, Cirugía Ortopédica y Traumatología, Oncología Radioterápica, Psiquiatría, Medicina Física y Rehabilitación, Endocrinología y Dietética, Ginecología y Medicina Interna.

### 3. CONCLUSIONES

Con el seguimiento correcto podemos ser capaces de detectar la enfermedad recurrente con la suficiente anterioridad como para empezar un tratamiento antes incluso de que el paciente desarrolle los síntomas. Si con esta actitud somos capaces de alargar la supervivencia, el valor del seguimiento es más que evidente.

Los pilares en los que se basa son:

- Identificación de factores.
- Nuevos medios diagnósticos.
- Innovaciones terapéuticas.

La supervivencia incluye asuntos relacionados con la capacidad de obtener asistencia, seguimiento, atención de los efectos tardíos del tratamiento, segundos cánceres primarios y calidad de vida. Familiares, amigos y cuidadores forman parte también de la experiencia de supervivencia.

La formación en prevención, diagnóstico y tratamiento de las secuelas de largos supervivientes deberá incrementar su representación en los programas docentes y asistenciales de la especialidad de la Oncología Médica.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Whooley BP, Mooney MM, Gibbs JF, et al. Effective follow-up strategies in soft tissue sarcoma. *Semin Surg Oncol* 1999;17(1):83-7.
2. Rothermundt C, Whelan JS, Dileo P, et al. What is the role of routine follow-up for localised limb soft tissue sarcomas? A retrospective analysis of 174 patients. *Br J Cancer* 2014;110(10):2420-6.
3. Puri A, Gulia A, Hawaldar R, et al. Does intensity of surveillance affect survival after surgery for sarcomas? Results of a randomized noninferiority trial. *Clin Orthop Relat Res* 2014;472(5):1568-75.
4. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 3):iii102-12.
5. García del Muro X, Martín J, Maurel J, et al. Guía de Práctica Clínica en los Sarcomas de Partes Blandas. *Med Clin (Barc)* 2011;136(9):408.e1-e18.
6. Walker EA, Salesky JS, Fenton ME. Magnetic resonance imaging of malignant soft tissue neoplasms in the adult. *Radiol Clin North Am* 2011;49(6):1219-34.
7. Bonvalot S, Gronchi A, Hohenberger P, et al. Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult. A consensus approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol* 2015;22(1):256-63.
8. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 3):iii102-12.
9. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91(5):710-7.
10. Virizuela JA, Aires-González MM, Beato C. Problemas psicológicos y emocionales del superviviente. Monográfico SEOM de Largos Supervivientes en Cáncer. I.ª parte. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); 2012. p. 53-9.



Grupo  
**OncoSur**

Grupo OncoSur  
[www.oncosur.org](http://www.oncosur.org)  
e-mail: [info@oncosur.org](mailto:info@oncosur.org)  
Teléfono: 91 560 82 27

*Pharma  
Mar* 