

# Sarcomas de las partes blandas

Coordinador: Dr. Nisso Gateño-Yaffé<sup>1</sup>

Panelistas: Dres. Héctor Navarrete Pedocchi<sup>2</sup>, Fernando González Calcagno<sup>3</sup>, Enrique Folle Ungo<sup>3</sup>, Alberto Viola Alles<sup>4</sup>, Miguel Torres López<sup>5</sup>

**Palabras clave:** Sarcomas

## Introducción

Para seleccionar los ponentes, nos hemos guiado por dos premisas: 1) su cabal versación sobre el tema al que se refieren; y 2) su pertenencia al cuerpo médico del Hospital Universitario "Dr. Manuel Quintela" donde dirigimos una de las tres Clínicas Quirúrgicas de la Facultad de Medicina que allí funcionan.

Integran el grupo de expositores:

- Dr. Héctor Navarrete, Profesor Director de la Cátedra y Departamento de Anatomía Patológica. Se ocupará de "Elementos morfológicos para el pronóstico. Citogenética. El problema de las translocaciones cromosómicas. El rol del patólogo en el peroperatorio".
- Dr. Fernando González, Profesor Adjunto de la Clínica Quirúrgica "F". Tratará "El estudio clínico. El diagnóstico imagenológico. El problema de la biopsia diagnóstica. Los factores pronósticos". Basará su enfoque en el estudio crítico de casos reales en que ha habido manejo erróneo, haciendo esta crítica con total rigor científico. Concluirá con la proposición del plan de estudio que hemos adoptado en nuestro Servicio.

- Dr. Enrique Folle, Profesor Adjunto de Clínica Quirúrgica "F". Se ocupará del "Tratamiento quirúrgico" dejando sentadas las bases en las que asientan en la actualidad las tomas de decisiones en nuestra Clínica.
- Dr. Alberto Viola, Profesor Agregado de Oncología de la Facultad de Medicina del Uruguay. Encará las bases para el "Tratamiento sistémico: adyuvancia y neoadyuvancia. Indicaciones del tratamiento radiante. Nuevos horizontes.
- Dr. Miguel Torres, Profesor Agregado de Radioterapia Oncológica de la Facultad de Medicina del Uruguay. Se referirá al uso de la radioterapia en el tratamiento de estos tumores, enfocando la integración radiocirugía, la braquiterapia y nuevos fármacos radiosensibilizadores.

Los sarcomas de las partes blandas constituyen un grupo proteiforme de tumores que son menos de 1% de la economía.

Aunque reconocidos en época de Galeno, fueron más ajustadamente identificados con el advenimiento del microscopio óptico en el siglo XVI con las descripciones de Severinius y Morgagni. Pero fue Virchow, a mediados del siglo pasado, quien refirió por vez primera su origen en el tejido conjuntivo.

En el desarrollo del aspecto morfológico del tema son capitales los trabajos de Ewing en el Memorial Hospital for Cancer and Allied Diseases quien, además de refrendar el origen conjuntivo de las células tumorales por criterios morfológicos e histogenéticos, sentó las bases para una clara clasificación;

Stout, que en su "Atlas of Tumor Pathology" publicado por el Armed Forces Institute of Pat-

1. Profesor Director de Clínica Quirúrgica "F"

2. Profesor Director del Departamento Cátedra de Anatomía Patológica

3. Profesor Adjunto de Clínica Quirúrgica "F"

4. Profesor Agregado de Oncología Médica

5. Profesor Agregado de Radioterapia Oncológica

Simposio presentado en el Congreso Uruguayo de Cirugía, 48. Punta del Este, diciembre de 1997.

Correspondencia: Dr. Nisso Gateño-Yaffé. Carlos Anaya 2881. CP 11600. Montevideo, Uruguay

hology, estableció las bases de la moderna clasificación atendiendo a la histogénesis, organización celular y estromática así como al grado de diferenciación.

Se trata de un conjunto de tumores con un cuadro clínico similar en su presentación y en su historia natural, pero que vistos desde el ángulo de su histología comprenden una gran variedad y diversidad de tipos, teniendo en común su histogénesis lo que ha hecho considerarlos como enfermedades diferentes con presentación clínica bastante similar.

La gran variedad histopatológica ha conducido al planteo de engorrosas clasificaciones que dificultan aun más la identificación de las distintas entidades así como la comparación y el consenso en el uso de diversos planes terapéuticos.

El hecho de tener múltiples localizaciones (tantas como regiones anatómicas existen) dificulta el planteo global en cuanto al diagnóstico, pronóstico y tratamiento, exigiendo definiciones claras de las entidades a tratar.

La reducida frecuencia de presentación hace que las experiencias individuales sean escasas y de poco valor. Ello, unido a la necesidad ya demostrada del tratamiento multidisciplinario, ha hecho que con mayor frecuencia aparezcan centros de referencia que nucleen válidamente toda la experiencia, con el fin de poder sacar conclusiones que mejoren el pronóstico de estas enfermedades.

Los verdaderos progresos en la materia en las últimas décadas no han sido en el campo de

la cirugía, que ha visto más reducido y delimitado su accionar, sino en el campo de la terapia radiante y el uso de fármacos. En este último aspecto, los trabajos pioneros de Kilman y colaboradores y Malpas y colaboradores en el tratamiento multimodal del rabdomiosarcoma infantil, continuaron ganando terreno en los otros tipos tumorales y recibieron el espaldarazo final con el trabajo de Rosemberg y colaboradores hecho en forma prospectiva controlada y randomizada en el National Cancer Institute de EE.UU.

El tratamiento de la enfermedad recurrente, local o sistémica, ha dejado de tener el retrogusto amargo de la empresa ya fallida al comienzo, para ser sustituido por el enfoque con criterios científicos que permite seleccionar y tratar adecuadamente aquellos pacientes con chances de recuperación. En este aspecto, el tratamiento quirúrgico de las metástasis pulmonares, comenzado hace más de 30 años, ha recobrado la vigencia total con el uso racional de la terapia multimodal.

Los nuevos avances que producirán impacto en los próximos años están orientados hacia los estudios de citogenética y biología molecular así como hacia el desarrollo de fármacos más selectivamente efectivos sobre las células tumorales.

Para nosotros, cirujanos, el desafío está en comprender estas líneas de avance, integrar los equipos multidisciplinares y lograr que todos los esfuerzos se orienten hacia la centralización de este tipo de pacientes en lugares de referencia.

## **Sarcomas de partes blandas. Aspectos diagnósticos y pronósticos que surgen de su patología**

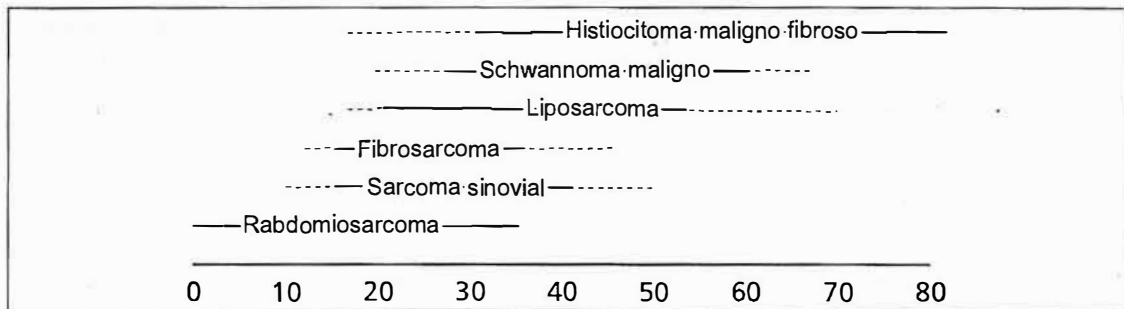
*Dr. Héctor Navarrete*

Los tejidos blandos son definidos como el conjunto de estructuras extraesqueléticas no epiteliales del cuerpo, excluyendo el tejido de soporte de algunos órganos y los tejidos hemolinfáticos.

Los tejidos blandos están integrados por el tejido conectivo, el tejido adiposo, el músculo

esquelético, los vasos sanguíneos y linfáticos y el sistema nervioso periférico. Esto da idea del gran volumen de tejidos que componen los tejidos blandos.

La mayoría de estos componentes derivan embriológicamente del mesodermo y del neuroectodermo.



**Figura 20.** Relación aproximada entre la edad y la incidencia de varios tipos de sarcomas. La línea continua representa el pico de incidencia, la línea punteada representa incidencia reducida del tumor.

Las neoplasias malignas desarrolladas por los tejidos blandos, los sarcomas, pese a que actualmente son tratados con frecuencia en publicaciones especializadas, son neoplasias de rara aparición y constituyen menos de 1% de todos los cánceres. La frecuencia de los distintos tipos de sarcomas varía notablemente en relación con la edad (figura 1). En aquellos sarcomas desarrollados durante la infancia la relación entre alteraciones embriológicas y los propios sarcomas o lesiones que pueden simularles es particularmente trascendente. La clasificación para las neoplasias de partes blandas más aceptada actualmente es la de la OMS, que tiene notorias modificaciones respecto de la de 1969.

Estas modificaciones se basan en que el criterio de histogénesis o tejido de origen como válido para la identificación de la neoplasia, no puede obtenerse del estudio morfológico puro, por lo cual la clasificación identifica por semejanza morfológica, sin que eso implique afirmación sobre la histogénesis. Además, la clasificación se restringe a las neoplasias y no considera a los tumores de partes blandas en el sentido más amplio del término, lo que implicaba incluir lesiones no neoplásicas.

Por otra parte, se han definido para algunas de las neoplasias tres categorías: benigna, maligna e intermedia. Esta última se caracteriza esencialmente por "malignidad" local. El número de tipos de sarcomas reconocidas es de varias decenas, lo que justifica claramente las dificultades diagnósticas que puede enfrentar el patólogo, pero además múltiples lesiones benignas particularmente no neoplásicas pueden simular la morfología de un sarcoma, y esto también ocurre con neoplasias malignas de otras histogéne-

**Tabla 1.** Pseudosarcomas

**a) Lesiones mesenquimáticas**

- Fascitis nodular
- Fascitis proliferativa
- Miositis proliferativa
- Nódulo de células fusiformes postoperatorio
- Lipoma de células fusiformes
- Lipoma pleomorfo
- Lipoblastoma
- Angiolipoma celular
- Leiomioma "bizarro"
- Rbdomioma fetal
- Granuloma piógeno
- Hiperplasia papilar endotelial
- Pólipos fibrosos atípicos
- Pseudotumor inflamatorio
- Mixoma
- Miositis osificante, etcétera

**b) Lesiones no mesenquimáticas**

- Carcinoma de células renales, sarcomatoide
- Carcinoma pseudosarcomatoso
- Carcinoma a células gigantes
- Carcinoma con células gigantes osteoclasto-similes
- Melanoma
- Linfomas pleomorfos
- Linfoma de células interdigitadas, etcétera

sis (tabla 1). Esto conlleva el peligro del sobrediagnóstico de sarcomas, más frecuente que el subdiagnóstico. Por esto resulta muy apropiada la proposición de Brooks<sup>(1)</sup> en cuanto al razonamiento a seguir al diagnosticar un presumible sarcoma: a) ¿La lesión es un neoplasma? b) ¿La neoplasia es maligna? c) ¿La neoplasia maligna es un sarcoma? d) ¿Cuál es la histogénesis del presunto sarcoma?

Cuatro procedimientos diagnósticos puede aplicar el patólogo al estudio de los sarcomas:

- 1) Las secciones por congelación.
- 2) La citología por aspiración.
- 3) La biopsia por aguja y la biopsia incisional y
- 4) La biopsia excisional.

**Tabla 2.** Microscopía electrónica de algunos sarcomas de partes blandas

Tipo	Características
Rabdomiosarcoma	Glucógeno, bandas z, redilatado
Sarcoma de Ewing	Glucógeno, escasos organelos
Sarcoma sinovial	Espacios con microvellosidades similares, uniones de membrana. Lámina externa
Tumor maligno de haces nerviosos periféricos	Procesos celulares interdigitados, lámina externa completa o parcial. Formación de mesoaxones, uniones. Pinocitosis
Leiomiomasarcoma	Filamentos con cuerpos densos (actina/miosina) pinocitosis, lámina externa.
Histiocitoma maligno fibroso	Células histiocito similares, lisosomas prominente Golgi. No lámina. Fibroblastos: RER abundante, dilatado, filamentos de vimentina, no lámina.
Liposarcoma	Células inmaduras con lípidos y lámina externa parcial.
Sarcoma epiteliode	Prominentes masas de filamentos, uniones intercelulares.
Sarcoma de células claras	Células schwannoides, procesos interdigitados, melanosomas (60-70%)

**Tabla 3.** Perfiles inmunohistoquímicos en tumores de partes blandas

	DES	MIO	A/MME	NF	S-100	NEE	SIN	CK	EMA	CEA	AQT/AT	F VIII	ULX
Rabdomiosarcoma	+	+	+	+/-	+/-	+/-	-	+/-			+/-	-	-
Neuroblastoma	-	-		+	+/-	+	+	-					
Neuroepitelioma maligno	-	-	-	+	+	+	+	+/-				-	
Ewing extraesquelético	variable			+/-	-								
Leiomiomasarcoma	+	-	+		+/-			+/-	+/-		+/-		
Tumor maligno de haces nerviosos periféricos	+/-	-	+/-	-	+	+	-	+/-	+				
Sarcoma sinovial	-	-	-	-	-	+/-	-	+	+	+	+	-	+/-
Hemangiopericitoma	-	-	+/-		-			-	+/-	-	+/-	-	-
Fibromatosis	+/-	-	+		-			-					
Fibrosarcoma	-	-		-	-			-					
Histiocitoma maligno fibroso	+/-	-	+/-	-	-	+/-	-	+/-	+/-		+	-	-
Sarcomas dediferenciados	+/-	-	+/-		(+)			+/-			+		
Liposarcoma	-	-			+/-			-	-	-	-	-	
Sarcoma epiteliode	-	-		-	-	+/-	-	+	+	+	+	-	+
Sarcoma rabdoide	+/-	-	+/-	-	-			+	+		+		
Angiosarcoma	+/-	-	-		-			+/-			+/-	+	+
Hemangioendotelioma epiteliode	+/-	-	-		-			+/-				+	+
Sarcoma de Kaposi	+/-	-	+/-		-			-	-	-	+/-	+/-	+/-
Paraganglioma	-	-		+	+	+	+						
Condrosarcoma					+			+/-	+/-	-	+/-	-	-
Cordoma	-	-			+			+	+	+	+/-	-	(+)
Sarcoma de células claras	-	-	+/-	-	+			-	+/-		+/-	-	
Sarcoma alveolar de parte blandas	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-		-	

**Tabla 4.** Aberraciones cromosómicas en tumores de tejidos blandos, no determinadas por el azar

Sarcoma sinovial	t(X;18) (p11.2; q11.2)
Liposarcoma mixoide	t(12;16)
Rabdomiosarcoma alveolar	t(2,13)(q37;q14); del(13q14)
Rabdomiosarcoma embrionario	+11 (trisomía); del (11), pérdida de la heterocigosis SLS
Sarcoma de Ewing	t(11,22)(q24;q12), & i(11)
Neuroepitelioma (PNET)	t(11,22) <sup>o</sup>
Neuroepitelioma maligno	+1q
Neuroblastoma	-1q
Tumor intraabdominal desmoplásico de células pequeñas redondas	t(11,22) <sup>o</sup>
Sarcoma de células claras	+8(trisomía), t(22)
Sarcoma epiteliode	+2
Condrosarcoma mixoide	t(2,13); t(9;22)(q31;q12.2)
Fibrosarcoma infantil	+8, +11, +17(trisomías)
Tumor maligno de haces nerviosos periféricos en neurofibromatosis	t(17;22)(q21 ;q 13.1;?)
Histiocitoma maligno fibroso	del(1,q 11); otros complejos
Leiomiomasarcoma	t(12; 14); otros
Sarcoma alveolar de partes blandas	+12(trisomía); del(17)
Sinovitis villonodular pigmentada	+7(trisomía)
Fibromatosis (Desmoide)	del(5)(q13-q31); algunos síndromes de Gardner
Neurofibroma	t(1,22)
Lipoma atípico	r(?3)(anillo)
Lipoma	t(3,12)(q28;q14); 3 grupos
Leiomioma	del(7)(q21);t(12,4)(q 14-15;q23-24)
Tumor fibrohistiocítico plexiforme	-6,-8; deleciones
Dermatofibrosarcoma	+8
<u>Hemangiopericitoma</u>	<u>t(12;19)t(13;22)</u>

Manejados por patólogos entrenados, los cuatro procedimientos aportan elementos diagnósticos, naturalmente las secciones por congelación deben ser valoradas con particular cautela.

Grandes avances se han producido en la identificación histogénica de los sarcomas en base a la microscopía electrónica (tabla 2) la inmunohistoquímica (tabla 3) y la citogenética (tabla 4). En cuanto a la gradación de los sarcomas, cuatro elementos (celularidad, pleomorfismo, actividad mitótica y necrosis), han resultado los más confiables y se han valorado en sistemas de dos, tres o cuatro grados. En cuanto al estadio, el sistema AJC/TNM y el de Enneking son los más aceptados y utilizados.

La valoración pronóstica de los sarcomas se basa fundamentalmente en <sup>(10)</sup>:

- 1) Tamaño del tumor: existe clara vinculación entre el tamaño del tumor y su evolución.
- 2) Profundidad: las lesiones más profundas y generalmente más grandes, tienen peor evolución que las superficiales.
- 3) Tipo histológico: pueden distinguirse formas de bajo grado de agresividad y otras de alto grado de agresividad, para el mismo tipo de sarcomas.
- 4) Márgenes quirúrgicos: están vinculados con la recurrencia local, pero escasamente con la metástasis.
- 5) Grado histológico: está vinculado con la evolución y en algunos sarcomas en forma independiente del tipo histológico.
- 6) Estadio clínico: la presencia o ausencia de metástasis, es el determinante pronóstico más importante.
- 7) Ploidia (ADN): la aneuploidia se correlaciona con una mala evolución pero sin que se de-

muestre que es un carácter de valor pronóstico independiente.

- 8) Proliferación celular: los marcadores de proliferación (Ki67, etc.) tienen correlación con la evaluación de los S, pero no se ha demos-

trado, su valor como parámetro independiente.

- 9) Alteración de oncogenes: el p53 aparece mutado en los S y lo mismo ocurre con el gen del retinoblastoma; su significado pronóstico es aún controversial.

## Diagnóstico

*Dr. Fernando González Calcagno*

En los sarcomas de las partes blandas (SPB), la multiplicidad de las formas clínicas de presentación es la constante. A ello se le suman características peculiares que hacen difícil el diagnóstico, tales como: la baja frecuencia, la agresividad biológica así como la velocidad de crecimiento variables, la independencia del tamaño al comienzo con el grado de malignidad, la alta capacidad de recidiva local así como el alto poder metastatizante, las dificultades para hacer un correcto diagnóstico patológico aún con biopsia diferida, el retardo en la consulta.

El error diagnóstico es altamente frecuente en algunas presentaciones que trataremos de identificar. En el mismo sentido, se plantea la conducta a seguir por un cirujano que no ha sospechado este diagnóstico y se le presenta en el curso de un procedimiento mal encarado.

Además de realizar un correcto diagnóstico positivo y de extensión lesional, se debe identificar los factores pronósticos clínicos y patológicos para planear la adecuada terapéutica.

El tumor es el síntoma más frecuente; su topografía subaponeurótica nos obliga a pensar siempre en un SPB.

La localización profunda "posibilita" un mayor crecimiento subclínico; el tamaño está en relación con el pronóstico.

El dolor puede preceder a la tumoración y se relaciona con la existencia de necrosis tumoral o con la compresión intracompartimental. Toda tumefacción dolorosa de partes blandas debe hacer pensar en un SPB; ante la existencia de un dolor insidioso y mal definido sobre todo en

raíz de muslo o región glútea también se debe investigar esta entidad.

La ulceración es excepcional a menos que hayan mediado maniobras quirúrgicas.

En las formas pseudoinflamatorias, la confusión con un proceso supurado no es excepcional. Si por error se aborda como tal, se deberá tomar una biopsia representativa, realizar correcta hemostasis y pedir informe urgente (en diferido) al patólogo.

El crecimiento es variable según el tipo histológico y aún dentro de la misma variedad; la lenta evolución no descarta el SPB.

Se puede observar edema cuando hay oclusión venosa.

### Estudios paraclínicos

La radiología simple del área tumoral puede ser útil para descartar el origen óseo. La radiografía de tórax puede mostrar metástasis; no obstante para descartarlas se deberá recurrir a la tomografía axial computarizada (TAC).

La TAC nos permite topografiar adecuadamente el tumor, saber su tamaño para establecer un pronóstico, determinar si es intra o extracompartimental, informarnos de la relación con los ejes neurovasculares, hacernos presu- mir la necrosis o quistificación. Es indispensable para planear la resección.

La resonancia nuclear magnética (RNM) tiene mayor resolución y es el examen de elección; tiene los mismos objetivos que la TAC.

La arteriografía tiene como única indicación

el estudio de algunos angiosarcomas en que se plantea la embolización en el plan terapéutico.

La flebografía no tiene indicación: ha sido sustituida por el ecodoppler y la RNM.

La punción citodiagnóstica debe ser desechada porque no permite obtener material para definir el diagnóstico.

El estudio histológico de una muestra representativa del tumor es el único examen que puede hacer el diagnóstico que habilite a trazar un plan terapéutico. Este estudio deberá hacerse siempre en diferido; el extemporáneo sólo podrá utilizarse para definir si la muestra es útil para su procesamiento (descartar que sea una zona necrótica exclusiva). Nos deberá hacer el diagnóstico positivo, de variedad histológica y de grado histológico. Muchas veces habrá que recurrir a técnicas no convencionales (microscopía electrónica, inmunohistoquímica, etcétera).

De acuerdo a la forma de obtener el espécimen, se reconocen:

- 1) Biopsia por punción con trócar. Tiene mayores inconvenientes que la punción citológica, provoca hematomas con mayor frecuencia, la muestra puede ser insuficiente por

cantidad o calidad (zona de necrosis). No la usamos.

- 2) Biopsia por *punch*. Solamente válida en los tumores ulcerados.
- 3) Biopsia quirúrgica. Es obligatoria antes de decidir el plan terapéutico; debe ser estudiada en diferido rápidamente. Debe respetar las reglas de cirugía oncológica.
  - a) Biopsia excisional: se utiliza en tumores pequeños en que la resección puede hacerse en forma segura, sin perjudicar la función del medio y con un criterio mínimo de "resección marginal".
  - b) Biopsia incisional: se utiliza en tumores que, por su tamaño o localización, la resección implicaría el compromiso de la función o un defecto parietal importante.

Se deben respetar escrupulosamente las reglas de asepsia; la incisión debe estar centrada por el tumor y seguir el eje del miembro, de forma tal de poder ser incluida en una resección ulterior (en conjunto con la piel y el trayecto hasta el tumor en bloque); la hemostasis debe ser perfecta para evitar formación de hematomas que en su expansión abrirían vías de difusión.

## Tratamiento quirúrgico

*Dr. Enrique Folle-Ungo*

El tratamiento quirúrgico de los sarcomas de partes blandas se ha modificado en los últimos 20 años, optando los cirujanos, en lo posible, por cirugías conservadoras dejando de lado las grandes resecciones mutilantes, buscando la preservación de la función del miembro o región anatómica. Esta postura no ha comprometido las tasas de supervivencia y el sustento mayor ha sido el uso de terapias adyuvantes como la radioterapia (Rt) y quimioterapia (Qt).

Para trazar el plan terapéutico es esencial la biopsia informada por un patólogo experimentado en este tema; debe intervenir un equipo multidisciplinario.

Las resecciones quirúrgicas de los sarcomas

de las partes blandas (SPB) persiguen un fin: el control local de la enfermedad. Mientras que en los pacientes portadores de sarcomas de bajo grado histológico la cirugía por sí misma puede llegar a curar la enfermedad (en algunos casos), en aquellos portadores de sarcomas de grado mayor son más elevadas las tasas de fracaso local del tratamiento, existiendo además un potencial metastásico mayor (80% de recurrencia a los dos años, sea local o generalizada); por ello es que en estos pacientes planteamos un tratamiento multimodal: cirugía + Rt + Qt. En estos casos intentamos que la calidad de vida sea máxima, declinando de tratamientos agresivos cuando ellos impliquen una inaceptable pérdida

de función de un miembro o una mutilación importante, cuenta habida del pronóstico establecido.

El tratamiento de resectivo puede tener distinto tipo de márgenes de acuerdo a la clasificación quirúrgica de dichos tumores propuesta por Enneking (localización extra o intracompartimental del tumor). Dichos márgenes pueden ser: radical, amplio, marginal e intralesional o intracapsular, según plano de resección y resultado histológico. Traen como consecuencia distintos resultados en lo que se refiere a tasa de recidiva local. Se considera una cirugía adecuada la que logra márgenes radicales o amplios. Se considera aceptable aquella que logra márgenes marginales pero a la que se asocia Rt. Y por supuesto inadecuada a la intralesional y a la marginal sin adyuvancia.

Los sarcomas de las extremidades son los más frecuentes (2/3). La tendencia actual es sustituir el tratamiento radical de amputación por resecciones conservadoras pero que logren márgenes oncológicos adecuados (90%

actualmente). Existen localizaciones en que ello es imposible.

En los sarcomas de tronco es difícil lograr márgenes adecuados sin ocasionar graves defectos parietales que requieren reconstrucciones incluso con materiales protésicos. Se debe evitar utilizar Rt posoperatoria por la posibilidad de afectación visceral.

En la topografía retroperitoneal estos tumores tiene como característica el crecimiento silente, la invasión regional y la recurrencia local. De todas formas es el tratamiento quirúrgico quien cuenta con mejores posibilidades, dadas las limitaciones impuestas sobre la Rt de dosis elevadas. Estos pacientes deberían ser tratados con QT adyuvante sólo en pruebas prospectivas controladas.

En lo que respecta a la diseminación ganglionar, esta es poco frecuente (4,4%), por lo que no se realiza vaciamientos ganglionares profilácticos de elección quedando reservados para las recurrencias regionales.

## Tratamientos sistémicos

*Dr. Alberto Viola Alles*

Se analizará la ubicación de los tratamientos sistémicos (neoadyuvancia y adyuvancia); la eficacia de los mismos medida por la prolongación de la sobrevida y la reducción de la tasa de recidiva; la quimioterapia y nuevas estrategias terapéuticas proyectadas en el terreno de la investigación clínica.

La tasa de recidivas es de 35 a 70% según la topografía y la de metástasis a distancia 30 a 50%, son altas.

### Tratamiento de la enfermedad diseminada

a) *Monoquimioterapia*. Se han demostrado con actividad: adriamicina, dacarbazina e ifosfamida; se agregan en los últimos años

los derivados platínicos. Se ha llegado a un nivel de respuesta que no supera 34 a 38%.

b) *Poliquimioterapia*. Los índices de respuesta parcial y completa son variables, no superando 38%.

c) *Ensayos randomizados monoquimioterapia versus poliquimioterapia*. No se encontró diferencias significativas en la sobrevida. Del análisis de los diversos ensayos puede concluirse que en las formas avanzadas de los sarcomas de las partes blandas (SPB), la monoterapia con doxorubicina no ha sido superada por la combinación de fármacos.

Se recomienda recurrir a la poliquimioterapia (con fármacos conocidos o con nuevos), en el marco de rigurosos ensayos clínicos que chocan con insalvables dificultades:



1. Muestras pequeñas por el escaso número de SPB;
2. Heterogeneidad histológica con respuestas disimiles;
3. Tratamientos sistémicos previos que dificultan más la interpretación de resultados.

### Tratamiento de las formas localizadas

- a) *Neoadyuvancia*. Presenta a su favor
1. Se actúa sobre tejidos sin previa agresión terapéutica;
  2. adecuada llegada de los fármacos al foco tumoral al no haberse distorsionado la vascularización;
  3. Resulta en un test terapéutico *in vivo* al permitir:
    - Plantear la posibilidad de resecciones funcionales cuando reduce el volumen tumoral;
    - Que los patólogos informen sobre el efecto del tratamiento a través del porcentaje de necrosis tumoral;
    - Que los oncólogos definan una eventual adyuvancia en función de la respuesta inicial a los fármacos.

Frente al valor de la quimioterapia neoadyuvante pasa a ser necesario el diseño de ensayos comparativos para evaluar un mismo plan administrado pre o posoperatorio, y de ser posible definir el pronóstico de variables anatómicas e histológicas en cada grupo de sarcomas. Existen trabajos en curso pero aun no se han publicado los resultados.

b) *Adyuvancia*. Tiene como fundamento teórico:

1. La tendencia de los SPB a metastasiar precozmente aun con adecuado tratamiento local con el consiguiente pobre pronóstico.
2. La importancia del volumen tumoral pequeño (micrometástasis) potencialmente controlables por destrucción tumoral.
3. Se considera a los fármacos efectivos en la enfermedad diseminada como de elección en la adyuvancia.

La monoquimioterapia no es recomendada más allá de su administración en ensayos de investigación clínica perfectamente diseñados y controlados.

La EORTC, el MD Anderson Hospital y la Mayo Clinic han utilizado la poliquimioterapia adyuvante según esquemas variados. Ninguno de estos centros ha demostrado claramente las ventajas sobre los grupos control por lo que se requerirán nuevos estudios.

### Nuevas estrategias terapéuticas

- a) Viejos fármacos con nuevos esquemas. Para lograr escalar las dosis y lograr niveles superiores de respuesta, se cuenta con el apoyo de recursos que permiten proteger los parénquimas sensibles a los fármacos usados:
1. Progenitores periféricos, trasplante de médula ósea o factores de crecimiento ante los riesgos hematológicos;
  2. ICRF-187 como cardioprotector;
  3. Amisfostine para proteger el riñón e intestino.
- b) Nuevos fármacos
1. Antracilinas. Los fármacos en estudio son: pirubicinas, esorubicina y mitoxantrona. Ninguno de ellos ha dado resultados debido al bajo índice de respuesta y los riesgos hematológicos.
  2. Inhibidores de la tubulina. No muestran resultados concluyentes; sin embargo continúan los estudios a nivel de la EORTC.
  3. Metales. El carboplatino, por su bajo porcentaje de respuestas y la brevedad de las mismas estaría siendo desaconsejado.
- c. Estrategias no quimioterápicas. Se investiga los modificadores de la respuesta biológica del organismo. Los más usados son el interferón y el muramyl tripéptido.
- Los estudios *in vitro* muestran el efecto sinérgico del interferón con los fármacos citostáticos. La extrapolación de estos resultados a ensayos clínicos está en curso; los informes son preliminares y no totalmente alentadores.
- El muramyl tripéptido actúa a través de una acción selectiva sobre la función tumoricida de macrófagos y monocitos mediante la liberación de interleuquina I y de factor de necrosis tumoral.
- Estos ensayos tal vez sean la vía más promisoriosa orientada al control de clones celulares quimiorresistentes.

## Consideraciones sobre la radioterapia en los sarcomas de partes blandas

*Dr. Miguel Torres López*

El rol de la radioterapia (RT) en el manejo terapéutico de los sarcomas de partes blandas (SPB) se puede sintetizar en:

- Incrementar el control local y la presentación anatómica y funcional de los miembros en los pacientes con tumores resecables.
- Incrementar la resecabilidad en pacientes con tumores localmente avanzados o irresecables.
- Incrementar el control local en pacientes con tumores inoperables por causas técnicas, médicas o negativa del paciente a la intervención.
- Discutible influencia en la sobrevida pero si incremento en el intervalo libre de enfermedad neoplásica.

### Integración radio-cirugía

La RT intraoperatoria utilizando electrones no es de uso rutinario. Tanto la RT preoperatoria (neoadyuvante) y posoperatoria (adyuvante) aplicadas en los SPB tienen sus ventajas y desventajas. No existe una superioridad sustancial y trascendente de una sobre otra en lo que respecta al control local y a la sobrevida libre de enfermedad.

Las complicaciones son más frecuentes cuando se utiliza la RT preoperatoria (31–37%), que cuando se indica la RT posoperatoria (8–12%). Se recomienda la RT posoperatoria prácticamente en forma sistemática quedando la RT preoperatoria con escasas pero precisas indicaciones: la biopsia previa, incisional o excisional y los tumores voluminosos (> 10 cm) o proximales potencialmente irresecables o ambas o que necesitarían una amputación.

### Braquiterapia

Si bien el control local y la tasa de complicaciones son comparables utilizando ambos métodos, la braquiterapia tiene ciertas ventajas potenciales:

- Aplicación directa del tratamiento en el lecho tumoral.
- Dosis alta en el volumen de interés.
- Minimización de dosis a los tejidos normales.

- En el posoperatorio inmediato existe menos carga tumoral y menos hipoxia.
- Duración del tratamiento más breve.
- Reinserción laboral precoz.
- No retarda la fisioterapia de rehabilitación.
- Más económica.

Los ensayos randomizados prospectivos del MSKCC utilizando la braquiterapia adyuvante con Iridio 192, administrando una dosis de 4.500 cGy en 4–5 días demostraron que el incremento del control local luego de la resección completa de los SPB se limita exclusivamente a pacientes portadores de SPB de alto grado, no teniendo impacto en el control local de los SPB de bajo grado. Además, esta reducción de las recurrencias no se asocia a una significativa reducción de las metástasis a distancia, ni a un incremento de la sobrevida. Todo ello se explicaría por cinética celular.

La braquiterapia sería el tratamiento adyuvante de elección en los SPB de alto grado.

### Radio sensibilizadores

Los SPB han sido un modelo de investigación básica y clínica para el ensayo de los radiosensibilizadores. Se han utilizado las pirimidinas halogenadas bromodeoxiuridina (BUDR) y iododeoxiuridina (IUDR). La IUDR que a igualdad de radiosensibilización es menos tóxica.

La eficacia tanto de la BUDR y de la IUDR es cuando se utilizan con radiaciones de baja transferencia lineal de energía (fotones x y gamma) y en tumores con Índice mitótico elevado donde hay una elevada síntesis de DNA.

Se han utilizado en sarcomas irresecables de alto grado, a los efectos de incrementar el control local, conjuntamente con el uso de irradiación externa en fraccionamientos convencionales, hipofraccionamientos e hiperfraccionamientos.

La nueva tendencia del uso de los radiosensibilizadores es con sarcomas en el límite de la resecabilidad para favorecer la exéresis y preservar miembros, así como también en el posoperatorio en combinación con la braquiterapia intersticial.