



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

IMPACTO DE METÁSTASIS GANGLIONAR EN EL PRONÓSTICO DE SARCOMAS DE PARTES BLANDAS.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA
ESPECIALIDAD EN:

CIRUGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

DR. JAVIER MELCHOR RUAN

ASESOR:

DR. ALEJANDRO EDUARDO PADILLA ROSCIANO



MÉXICO, D. F.

2009.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

**IMPACTO DE METÁSTASIS GANGLIONAR EN EL
PRONÓSTICO DE SARCOMAS DE PARTES BLANDAS.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD EN:

CIRUGIA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

DR. JAVIER MELCHOR RUAN

ASESOR DE TESIS

DR. ALEJANDRO EDUARDO PADILLA ROSCIANO

SUBDIRECCION DE EDUCACIÓN MÉDICA

DRA. VERÓNICA VILLAVICENCIO VALENCIA

MÉXICO, D. F.

2009

***Cada paso dado lleva tanto de tí, gracias por todo ANA
A mis padres, ejemplo de lo que se puede lograr luchando.***

INDICE

	Página
1) Introducción	5
2) Marco de referencia	11
3) Planteamiento del problema	15
4) Justificación	16
5) Objetivos	17
6) Hipótesis	18
7) Diseño del Estudio	19
8) Material y Métodos	19
9) Validación de Datos	25
10) Resultados	26
11) Discusión	29
12) Conclusiones	32
13) Consideraciones Éticas	32
14) Bibliografía	33
15) Anexo	36

1. INTRODUCCIÓN

Los sarcomas son tumores malignos raros que proliferan a partir de tejido mesenquimal de cualquier sitio del cuerpo. Aproximadamente 10660 casos son diagnosticados anualmente en los Estados Unidos, representando únicamente el 0.72% de todos los casos nuevos por cáncer. ¹ La incidencia anual es de 30 casos por millón de habitantes. El 80% se originan de tejidos blandos, el 20% restante de huesos. ² El espectro histopatológico de los sarcomas es amplio, dado que las células mesenquimales del cual se forman tienen la capacidad de madurar a músculo estriado y músculo liso, tejido adiposo o fibroso, hueso y cartílago. Los tumores malignos que involucran nervios periféricos aunque son de origen ectodérmico, son incluidos por la similitud en el comportamiento biológico, el manejo y el pronóstico. La rareza relativa de los sarcomas y la amplia variedad de subtipos histológicos contribuyen a la dificultad para entender la historia natural y los patrones de respuesta a tratamiento.

Por su baja frecuencia y la necesidad de tratamiento multimodal, la evaluación así como el manejo de los sarcomas de tejidos blandos debe ser realizado en un centro con experiencia. Esto optimiza el tratamiento minimiza la duplicación de estudios y reduce el tiempo de espera de un protocolo terapéutico definitivo. Cuando el paciente no es referido a un centro especializado presenta una tasa de recurrencia local 2.4 veces mayor, y cuando se deriva en el postoperatorio es 1.3 veces mayor que cuando es atendido desde el preoperatorio en el centro especializado.³

Etiología. Patogénesis

En todos o la mayoría de los casos, los sarcomas surgen de novo y no de lesiones benignas preexistentes. No hay una etiología definida en la mayor parte de los casos. Sin embargo, se han identificado factores predisponentes. Estos incluyen la predisposición genética, exposición a radiación, o quimioterapia, carcinógenos químicos, irritación crónica y linfedema. Los virus como el VIH y el virus herpes humano 8 se han implicado en la patogénesis del sarcoma de Kaposi.

Clasificación e histología

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica los tumores de tejidos blandos en una de 4 categorías basados en su comportamiento biológico. ² Benignos, intermedio (localmente agresivos y con baja posibilidad de dar metástasis) y malignos. Estos últimos, además del crecimiento localmente agresivo y alta recurrencia, tienen el potencial de desarrollar metástasis que va del 2 a 10%, los sarcomas pueden desdiferenciarse cuando recurren incrementando el riesgo de diseminación.

La clasificación de la OMS nombra a la mayor parte de los sarcomas de acuerdo a su tejido presuntivo de origen,. Así, tenemos liposarcomas, sarcoma sinovial, leiomiomasarcoma, rhabdomiomasarcoma, fibrosarcoma y angiosarcoma.

En algunos casos la histogénesis es incierta y la designación refleja la apariencia morfológica de las células o el patrón arquitectónico (sarcoma alveolar, epiteloide, de células claras, sarcoma de Ewing). El sarcoma de células claras (también llamado melanoma de partes blandas) es raro, pero

altamente maligno con diferenciación melanocítica que afecta adultos jóvenes y a menudo aparece como una masa pequeña en tejidos profundos de las extremidades distales. ⁴ La presencia de melanina puede ayudar a distinguirlo de otros sarcomas de tejidos blandos en especial fibrosarcomas y sarcoma sinovial.

La clasificación histológica del histiocitoma fibroso maligno (HFM) ha evolucionado a través del tiempo. Esta categoría se estableció en la década de los setentas. Rápidamente se volvió el sarcoma más común en adultos, con coincidencia con una disminución dramática en el número de casos diagnosticados de rhabdomyosarcoma pleomórfico. Como sea, la heterogeneidad pronóstica y clínica de los tumores clasificados como HFM es mejor conocida como lo refleja la clasificación de la OMS. ² El HFM es ahora un diagnóstico de exclusión, sinónimo del sarcoma pleomórfico indiferenciado.

La evaluación histológica debe ser realizada por un patólogo experimentado. Aún en las mejores circunstancias, el diagnóstico histopatológico de sarcoma en base a su morfología puede ser difícil y frecuentemente son necesarios estudios adicionales. Incluso es factible que haya desacuerdo entre patólogos ⁵⁻⁶

La distinción entre sarcomas de alto grado (HFM, osteosarcoma extraesquelético) y lesiones no malignas como miositis osificante puede ser particularmente difícil.

Grado histológico

El tipo histológico de los sarcomas no siempre provee suficiente información para predecir el curso clínico del tumor. El grado se basa en parámetros histológicos y es un indicador del comportamiento biológico y de la probabilidad de metástasis a distancia y muerte.² Además es un pobre predictor de recurrencia local, que está en función de la cirugía realizada, concretamente de los márgenes quirúrgicos.

Existen muchos sistemas para establecer el grado. Algunos utilizan un sistema de tres grados (bien, moderadamente y pobremente diferenciado), mientras que otros prefieren un sistema de 4 grados.

La designación del grado es subjetiva. Los dos sistemas más usados son los del National Cancer Institute (NCI) y de la French Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) ^{7 8} El sistema de NCI usa una combinación del tipo histológico, celularidad, pleomorfismo, tasa de mitosis y extensión de necrosis para asignar un grado del 1 al 3, mientras que la FNCLCC evalúa la diferenciación del tumor, la tasa de mitosis y la cantidad de necrosis tumoral. La celularidad y el pleomorfismo caracteriza las lesiones de alto grado. Éste parámetro no diferencia tumores benignos de malignos, no sustituye el diagnóstico histológico, no es aplicable para todos los sarcomas, no es de valor pronóstico en tumores de la vaina nerviosa periférica (son considerados en su mayoría de alto grado) y no se recomienda para el caso de angiosarcomas, sarcoma alveolar, condrosarcoma mixoide extraesquelético, sarcoma de células claras y sarcoma epiteloide ⁹

Inmunohistoquímica

Frecuentemente, el patólogo requiere varias técnicas de inmunohistoquímica para ayudar en la identificación del origen histológico. Las más útiles son la vimentina, keratina, desmina, S-100, y antígeno común leucocitario. La desmina es de gran valor en la identificación de diferenciación miogénica: rhabdomyosarcoma y de menor grado leiomyosarcoma. La presencia del antígeno S100 y neurofilamentos sugieren células que crecen de la vaina nerviosa. Las citoqueratinas ayudan a identificar entre sarcoma sinovial o epitelial como aquellos en donde se presenta. El antígeno relacionado a factor VIII identifica tumores de origen endotelial.

A pesar del uso de estas técnicas, algunos sarcomas permanecen inclasificables. Las técnicas moleculares pueden ser de utilidad. Técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa reversa y el análisis de microarreglos caracterizan a nivel molecular estos tumores. ¹⁰

Distribución anatómica

Los sarcomas se presentan en toda la economía, la frecuencia no está en función de la abundancia del tejido que les da origen. Sin embargo algunos tipos histológicos tienen predilección por ciertos sitios anatómicos. Como ejemplo, solo 14% de todos los sarcomas se presnetan en las extremidades superiores. En contraste, 40 a 50% de todos los sarcomas epiteloideos se originanen el antebrazo y en los dedos. ¹¹

La distribución anatómica de sarcomas de tejidos blandos en una revisión del American College of Surgery fue ¹²

Muslo, nalga e ingle: 46%

Extremidad superior: 13%

Tronco: 19%

Retroperitoneo: 13%

Cabeza y cuello: 9%

Distribución de subtipos histológicos

La distribución varía de acuerdo a la edad y a la localización anatómica. En adultos, el subtipo histopatológico más común es el histiocitoma fibroso maligno, el liposarcoma, y el leiomyosarcoma. En extremidades, predominan los liposarcomas, HFM, sarcoma sinovial, fibrosarcoma y el sarcoma epiteloide. En retroperitoneo los más comunes son el liposarcoma y el leiosarcoma. En cabeza y cuello el subtipos histológicos más comunes son el angiosarcoma, el HFM, liposarcoma, fibrosarcoma y tumor de vaina nerviosa periférica maligno). En la pared torácica predominan los tumores desmoides, liposarcomas y sarcomas miogénicos.

La mayoría de los sarcomas del tracto gastrointestinal, no expresan marcadores de diferenciación miogénica y se clasifican como tumores del estroma gastrointestinal, algunos de los cuales presentan diferenciación nerviosa.

Presentación clínica

La presencia de un sarcoma de tejidos blandos casi siempre es sugerida por una masa, usualmente no dolorosa, de manera poco común la presencia de dolor o síntomas sera secundario a efectos de compresión en nervios o hueso .

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye una variedad de lesiones benignas, metastasis, linfoma, y melanoma. El diagnóstico exacto requiere de una biopsia adecuada representativa de lesion patológica.

Patrón de crecimiento y diseminación

Las vías de diseminación local son extensión directa a tejidos adyacentes. Se extienden a lo largo de planos tisulares, y rara vez atraviesan o violan planos faciales mayores o hueso.

La diseminación ganglionar es infrecuente excepto en ciertas histologías como rabdiosarcoma, sarcoma epiteloide, sarcoma de células claras, y sarcomas vasculares.

En una serie de 323 pacientes con sarcomas de tejidos blandos, el involucro a ganglios linfáticos regionales al momento del diagnóstico o como primer sitio de metastasis ocurrió en 6% y varió de acuerdo al grado tumoral y al tamaño.¹³ No se presentaron casos con grado 1, en 2.5% de casos con grado 2 y en 12% de casos con grado 3. En sarcomas de alto grado , el riesgo fue mayor con rabdiosarcoma y sarcoma epiteloide. El involucro ganglionar es poco común en lesiones primarias menores a 5 cm de diámetro. Aunque las metástasis ganglionares representan un estadio IV, estas lesiones no tienen la misma implicación pronóstica que las metástasis a distancia. ¹⁴

Aunque las metástasis a distancia de inicio son poco comunes (7 a 8%) ¹⁵ a menudo se desarrollan en el curso de la enfermedad. La presencia de estas metástasis está en función del grado histológico y el tamaño tumoral.

En sarcomas de extremidades, el primer sitio de metástasis es el pulmón en 70 a 80% de los casos. La principal excepción es el liposarcoma mixoide, en la cual las metástasis extrapulmonares (particularmente retroperitoneo, columna y tejido blando paraespinal) predominan. ¹⁶ Sin embargo, la enfermedad involucra a los pulmones en virtualmente todos los pacientes en algún momento de su enfermedad y es la causa predominante de muerte.

Evaluación diagnóstica

La historia y exploración física deben enfocarse en definir las areas anatómicas afectadas, considerando piel, vasos mayores, nervios, o invasion ósea, el estado de ganglios linfáticos regionales, y la presencia de edema. Los estudios radiográficos proveen información acerca de la extensión y el patrón de diseminación metastásica.

Tomografía Axial Computarizada (TAC) y Resonancia magnética

La resonancia magnética es el método de elección para la mayoría de localizaciones, como la cabeza y el cuello, las extremidades, parameninge, y tumores pélvicos, por su capacidad multiplanar, la posibilidad de atenuar artefactos óseos, y mayor contraste de tejidos blandos. Es superior a la TAC para distinguir la relación del tumor con planos faciales, hueso, vaso, nervios y órganos. ¹⁷ La TAC cobra valor para descartar destrucción de cortical ósea, y para evaluar ganglios regionales. Es recomendable la realización de una TAC de tórax en pacientes recién diagnosticados con sarcoma de tejidos blandos, en las guías de la National Comprehensive Cancer Network y en la Society for Surgical Oncology. Sin embargo su utilidad tumores menores de 5 cm de diámetro es baja.

Biopsia

La biopsia es un paso crítico en el manejo de pacientes con sarcomas de tejidos blandos. La biopsia diagnóstica debe ser cuidadosamente planeada de tal forma que no comprometa la terapia definitiva. Una biopsia inicial realizada inadecuadamente puede condicionar o complicar una resección quirúrgica posterior, la realización de colgajos y el resultado cosmético. ¹⁸ La biopsia puede realizarse por técnica incisional, con trucut, con aguja fina y en circunstancias especiales de forma excisional.

La biopsia TruCut es altamente confiable en el diagnóstico de sarcomas de tejidos blandos. Las ventajas son facilidad, disponibilidad, mínima morbilidad, y bajo costo. ¹⁹

La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) tiene alta sensibilidad para estos tumores sin embargo no permiten la distinción del subtipo histológico, o la diferenciación. Es utilizada para diagnóstico de recurrencias locales o enfermedad metastásica en pacientes que ya tienen diagnóstico de sarcoma.

Estadificación

Sistema de estadificación AJCC. Apéndice 1

El sistema más utilizado para sarcomas de tejidos blandos es el de la American Joint Committee on Cancer. ²⁰ Este sistema incorpora el grado histológico, el tamaño, la profundidad, las metástasis ganglionares, la presencia o ausencia de metástasis a distancia. A cada tumor se asigna un grado en base a características histopatológicas (correspondiendo el 1 a bajo grado y el 3 o 4 a alto grado). El estadio IV es definido por compromiso ganglionar regional o evidencia de enfermedad metastásica a distancia, sin importar el grado histológico, el tamaño o el sitio de localización.

Factores pronósticos.

Se han identificado muchos factores pronósticos de supervivencia para recurrencia local como a distancia.

En una revisión de 1041 pacientes con sarcoma de extremidades, el tamaño tumoral y el grado son los principales predictores de recurrencia a distancia, y supervivencia, mientras que la edad mayor de 50 años y los márgenes de resección positiva predicen la recurrencia local. ²¹ Existen subtipos histológicos

específicos asociados con una mayor tasa de falla local (fibrosarcoma y tumor de vaina nerviosa periférica), y con peor supervivencia como leiomiomasarcoma.

Tratamiento

La resección quirúrgica es la terapia más efectiva y potencialmente curativa, para sarcomas de tejidos blandos limitados en su sitio de origen. Debido a limitaciones anatómicas los sarcomas crecen en algunos sitios que complican la excisión completa. Algunos pacientes con sarcomas no resecados, particularmente menores de 5 cm, puede ser tratados con altas dosis de radioterapia con o sin quimioterapia.²²

Radioterapia Adyuvante.

Se recomienda en pacientes con sarcomas de alto grado resecados que involucran la extremidad, retroperitoneo, tronco y cabeza y cuello. El principal beneficio es mejorar el control local, sin impacto en la sobrevida. El tiempo de aplicación óptimo es poco claro.

Quimioterapia

El beneficio de quimioterapia adyuvante es controversial. No hay un claro beneficio en pacientes con sarcomas retroperitoneales, sin embargo se ha sugerido un beneficio en sobrevida para esquemas adyuvantes con doxorubicina e ifosfamida en algunos estudios clínicos que involucran sarcomas de extremidades.

En 1996 un meta-análisis incluyó 1568 pacientes, se valora beneficio de quimioterapia adyuvante, se presentó mayor periodo libre de recurrencia local, periodo libre de recurrencia a distancia, sobrevida libre de recurrencia con un beneficio absoluto de 6 a 10% en 10 años, La sobrevida global no fue significativa pero potencialmente se estableció beneficio en 4% a 10 años, siendo el grupo de sarcomas de extremidades el de mayor beneficio, hasta del 7% a 10 años.²³

Se ha sugerido el beneficio de terapia neoadyuvante con o sin radioterapia en pacientes con lesiones de alto grado en series prospectivas y retrospectivas, sin embargo no hay estudios aleatorizados.

2. MARCO DE REFERENCIA

Mientras que la extensión local para sarcomas primarios o recurrentes puede ocasionar una significativa morbilidad y mortalidad, el aspecto más amenazador de la vida es la probabilidad de diseminación, sea linfática o hematológica. El patrón de diseminación varía de acuerdo al tipo de tumor. Para la mayoría de los sarcomas de la extremidad, la pared torácica y la cabeza y el cuello, el sitio de metástasis más frecuente es el pulmón²⁴ y de forma menos frecuente el hueso e hígado.

Cerca de 10% de los pacientes se presentan con enfermedad metastásica y cerca de 25% con enfermedad localizada desarrolla metástasis metacrónicas. Este porcentaje se incrementa a 70% en sarcomas de alto grado.⁷ La mayoría de los que desarrollan sarcomas de tejidos blandos con metástasis son incurables, y el tratamiento sistémico paliativo es la terapéutica más apropiada. Disminuye la rápida progresión y puede prolongar la sobrevida. Sin embargo en pacientes seleccionados, con la resección quirúrgica de la enfermedad metastásica pueden alcanzar una sobrevida libre de recaída a largo plazo y una cura potencial.

La diseminación a ganglios linfáticos es rara (menor a 5%) con la excepción de sarcoma de células claras, sarcomas epiteloideas, angiosarcomas y rhabdomyosarcomas.¹³ La incidencia de metástasis ganglionar linfática va de 12% a 45%. Esta condición es ciertamente baja, y ha condicionado que la evaluación clínica del estado ganglionar regional o a distancia no sea regularmente parte del manejo de sarcomas metastásicos. La detección de metástasis a ganglios regionales que se presentan al momento del diagnóstico es menos frecuente, pocos enfermos con estas características tienen una sobrevida libre de enfermedad a largo plazo.

Es crucial diferenciar entre una metástasis verdadera y linfadenopatía reactiva. La biopsia por aspiración con aguja fina, se puede realizar de forma preoperatoria, y disminuye la necesidad de una biopsia ganglionar. La biopsia abierta se reserva para los casos en que clínicamente se sospecha enfermedad metastásica a pesar de una citología negativa.³²

Una de las primeras series que analizan la enfermedad ganglionar en pacientes con sarcomas de tejidos blandos es la del Massachusetts General Hospital.¹³ De 323 pacientes con sarcomas únicamente el 5.9% tienen metástasis ganglionares al momento de la presentación. Este involucro ganglionar se presenta casi exclusivamente en tumores mayores de 5 cm y grado 3. Este artículo revisa la literatura para determinar la frecuencia de metástasis ganglionar en los diferentes subtipos histológicos. Se establece una mayor frecuencia en los sarcomas de células claras de hasta 27.5%, le sigue el sarcoma epiteloide reportándose hasta 20%, 14.8% para rhabdomyosarcoma, 13.7% para sarcoma sinovial, 12.5% para sarcoma alveolar y finalmente sarcomas vasculares hasta en un 11.4% e histiocitoma fibroso maligno en un 10.2%.

En 1993 se publica otra serie en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)²⁵, en la cual de 1772 pacientes con sarcoma 46 pacientes presentan metástasis ganglionar, la distribución por tipo histológico predomina el linfangiosarcoma con 25%, sarcoma epiteloide con 16.7%, rabdomiosarcoma embrionario con 13.6%, angiosarcoma en 13.5% y rabdomiosarcoma en un 2.9%.

La serie de Riad et al establece una frecuencia de sarcoma epiteloide de 20%, rabdomiosarcoma en 19%, células claras en 11.1%, y angiosarcoma en 11%.²⁶

En cuanto a la historia natural se ha reportado una sobrevida de 25% a 35% a 5 años posterior a la aparición de metástasis ganglionares.^{13, 25} En meses se ha reportado sobrevida de 30 meses posterior a la lesión primaria y de 12.8 meses desde la aparición de metástasis ganglionar.

La serie del Royal Marsden Hospital de 73 pacientes establece una sobrevida de 23.9% cuando se presentan metástasis ganglionares aisladas y de 0% a 5 años cuando se presentan de manera sincrónica metástasis ganglionares y a distancia.³¹

Es un acuerdo general que por la rareza de las metástasis ganglionares, la linfadenectomía electiva para sarcomas no está indicada. Sin embargo no es del todo conocido el pronóstico y el manejo de metástasis gangliones clínicamente evidentes. Algunos investigadores consideran a las metástasis ganglionares una forma de enfermedad diseminada y cualquier tratamiento de estos ganglios linfáticos únicamente es de carácter paliativo, mientras que otros consideran que un abordaje agresivo en el tratamiento se reflejará con supervivencias a largo plazo. En la serie del MSKCC, posterior a realización de linfadenectomías se refleja una supervivencia media de 16.3 meses y una supervivencia de 46% a 5 años.²⁵ Se establece que no se puede concluir que la resección quirúrgica es curativa, y que sea el mayor determinante en la supervivencia en comparación con los que no se realizó linfadenectomía ya que la razón por la que no se realizó a estos últimos es por considerar la enfermedad irreseccable. Es poco razonable realizar un estudio aleatorizado que compare la eficacia de la resección radical, ya que no hay ningún otro tratamiento alternativo efectivo.

Riad et al en 2004 establecen una supervivencia posterior a linfadenectomía de 57% a 5 años, y que los pacientes que presentan metástasis ganglionar no tienen el mismo pronóstico que aquellos con enfermedad a distancia, situación que no es reflejada en el actual sistema de clasificación de la AJCC/UICC, ya que este sistema considera el involucro ganglionar y las metástasis a distancia por igual con un pobre factor pronóstico. Se ha establecido por otras series^{27 28 29 30} una supervivencia a 5 años de 21 a 38% en aquellos pacientes con metástasis pulmonar llevados a una resección completa. Aunque la presencia de metástasis pulmonar en sarcomas significa un peor pronóstico que el involucro ganglionar, pacientes en cada grupo con posibilidad de ser llevado a resección quirúrgica completa de metástasis regional o sistémica tiene un mejor pronóstico que la contraparte no llevada a

cirugía. Riad et al al igual comparan los pacientes llevados a linfadenectomía con aquellos con sarcomas en estadio III de la AJCC/UICC no encontrando diferencias entre ambos grupos. Así mismo la serie de Royal Marsden Hospital establece una supervivencia a 5 años con metástasis ganglionar de 23.9%, y con metástasis a distancia de 18.5%.³¹ Esto sugiere que la presencia de metástasis ganglionar linfática no necesariamente es un marcador de mal pronóstico en pacientes con sarcomas de tejidos blandos de extremidades.

Atalay et al¹² en una serie publicada en el 2007 compara la supervivencia de enfermos con metástasis ganglionar linfática al momento del diagnóstico contra los que tienen ganglios linfáticos o metástasis a distancia posterior al manejo radical del tumor primario. La supervivencia libre de enfermedad fue mayor con metástasis ganglionar linfática al momento del diagnóstico que en pacientes con recurrencia ganglionar linfática después de cirugía del tumor primario. Con estos resultados se sugería que en los pacientes con metástasis ganglionar al momento del diagnóstico estadificados como IV, la supervivencia mejoraba posterior a ser tratados con linfadenectomía, en contraste, en aquellos sin involucro ganglionar al momento de la presentación pero que la desarrollan en el curso de la enfermedad la supervivencia no mejoraba. Esto puede indicar que la enfermedad es locoregional aún si se disemina a ganglios linfáticos regionales, en contraste cuando la enfermedad es recurrente en ganglios linfáticos regionales, la posibilidad de metástasis a distancia concurrente no detectada es mayor.

A este respecto la serie publicada en 2007 por el MD Anderson Cancer Center encontró que la relación entre el involucro ganglionar al momento del diagnóstico del primario no impacta en la supervivencia global o la supervivencia libre de recurrencia. El tiempo de identificación de involucro ganglionar en relación al diagnóstico inicial del tumor primario no parece correlacionar con el comportamiento biológico del tumor, justificando así, que el manejo quirúrgico de pacientes con enfermedad ganglionar metacrónica o sincrónica debe considerar la linfadenectomía como parte del abordaje multidisciplinario.³³

Daigeler et al en su serie de 1597 sarcomas, donde identifican 28 casos con metástasis ganglionar observan un mal pronóstico en la mayoría de los pacientes con metástasis a ganglios, encuentran que la resección no influye la supervivencia de forma significativa, pero el intervalo que el paciente puede vivir entre el diagnóstico y el tratamiento de la diseminación linfática, justifica un abordaje quirúrgico para reducir el volumen tumoral, evitar la ulceración y mejorar la calidad de vida.³⁴

La biopsia de ganglio centinela puede ser una opción alternativa para la detección de metástasis en ganglios linfáticos, sin embargo hay pocos reportes que muestren un beneficio claro en ciertos tipos histológicos de sarcomas de tejidos blandos.

No se conoce si una identificación más temprana de metástasis ganglionares ocultas resulte en una mejoría de la supervivencia comparado

con una linfadenectomía completa para metástasis ganglionar encontrada en un examen físico o radiológico.

Recientemente se publicó un estudio para establecer el rol del ganglio centinela en pacientes con sarcoma sinovial, epiteloide y de células claras a 29 pacientes. No se encontró que el ganglio centinela sea clínicamente útil en sarcomas localizados. La incidencia de un ganglio centinela positivo después de una evaluación radiológica completa es menor que la previamente reportada en otros estudios. Un ganglio centinela positivo no necesariamente implica el desarrollo de enfermedad metastásica futura, y un ganglio centinela negativo no necesariamente implica un buen pronóstico. Mayores avances en el examen molecular de los ganglios centinela en pacientes con sarcoma de extremidades o mejor conocimiento de la biología de estos tumores pueda establecer el rol del procedimiento en esta patología.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diseminación de los sarcomas de tejidos blandos a ganglios linfáticos es un evento infrecuente y ha recibido poca atención en la literatura. En el Instituto Nacional de Cancerología en el Departamento de Piel y Partes Blandas se da tratamiento multimodal a este tipo de tumores, sin embargo la incidencia de metástasis ganglionar, su pronóstico, supervivencia y el impacto de la linfadenectomía no se ha evaluado.

Será de utilidad realizar un estudio retrospectivo para identificar los casos de sarcomas de tejidos blandos que presentan metástasis a ganglios linfáticos y que fueron llevados a un tratamiento multimodal que incluye linfadenectomía en todos los casos; investigar sus características clinicopatológicas, el tiempo de involucro ganglionar y si el tratamiento afecta el pronóstico y así establecer un manejo estandarizado para el diagnóstico y tratamiento que tenga un impacto en la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad de estos pacientes en el Instituto Nacional de Cancerología

4. JUSTIFICACION

El plan único de especialidades médicas (PUEM) de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México para la especialidad de cirugía oncológica, menciona a la investigación médica como una de las tres funciones profesionales sustantivas del médico junto con la atención médica y la educación. La define como el conjunto de indagaciones que se realizan con el objeto de avanzar en el conocimiento relacionado tanto con la prevención, diagnóstico, terapéutica y rehabilitación. Finalmente, marca como requisito de egreso de la misma, presentar un trabajo escrito de investigación acerca de un problema significativo en la especialidad estudiada.

En el cáncer, el adecuado análisis del paciente afectado, del tumor, y del tratamiento permiten tener un mejor conocimiento de la forma en la que se manifiesta en nuestra población. Una vez establecidas las características epidemiológicas de la enfermedad en nuestra localidad, podemos comparar específicamente si los tratamientos son aplicables, si impactan en el comportamiento de la enfermedad, y lo que es más, si en realidad se traduce en una disminución de la mortalidad.

El sarcoma metastásico a ganglios linfáticos presenta una incidencia baja, no es factible la realización de estudios prospectivos, y en nuestra población no contamos con estudios que evalúen la supervivencia, el pronóstico, el comportamiento biológico de estos tumores así como el impacto de la decisión quirúrgica en la evolución de la enfermedad.

Este estudio retrospectivo, comparativo, abierto y transversal mostrará las características generales de los pacientes con sarcomas de tejidos blandos con metástasis ganglionares, así mismo describirá la supervivencia global, supervivencia libre de recurrencia y valorará el impacto de la linfadenectomía en el tratamiento. Analizará comparativamente el comportamiento de los pacientes con estadio IV de la enfermedad con aquellos con estadios menores que presentan progresión o recaída de la enfermedad a ganglios linfáticos.

Si se logra demostrar que los pacientes con estadio IV tienen un comportamiento y una supervivencia similar a los pacientes con estadio III de la enfermedad pudiera ser de utilidad modificar la clasificación más utilizada para dar un pronóstico más preciso de la evolución de la enfermedad.

5. OBJETIVO

PRIMARIO

Determinar el impacto en el pronóstico y la supervivencia de la presencia de metástasis ganglionar linfática al momento del diagnóstico en pacientes con sarcomas de tejidos blandos llevados a linfadenectomía en comparación con los pacientes que la desarrollan en el curso de su enfermedad y son llevados a linfadenectomía.

SECUNDARIO

Investigar las características clinicopatológicas asociadas con metástasis ganglionares de sarcomas de tejidos blandos.

Determinar la incidencia, supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia de pacientes con sarcomas de tejidos blandos con metástasis ganglionares tratados con linfadenectomía

6. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS DE NULIDAD

La presencia de metástasis ganglionar linfática en pacientes con sarcomas de tejidos blandos al momento del diagnóstico o en el curso de la enfermedad es independiente de la supervivencia

HIPÓTESIS ALTERNA

La presencia de metástasis ganglionar linfática en pacientes con sarcomas de tejidos blandos al momento del diagnóstico o en el curso de la enfermedad no es independiente de la supervivencia

7. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio comparativo, abierto, observacional, retrospectivo, transversal.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1 UNIVERSO

Universo Cronológico.- Pacientes con diagnóstico histopatológico de sarcomas de tejidos blandos que presentan metástasis ganglionares en el curso de su enfermedad y que fueron tratados con linfadenectomía desde 1999 hasta 2009 en la clínica de piel y partes blandas del Instituto Nacional de Cancerología

Universo Geográfico.- Departamento de Piel y Partes Blandas del Instituto Nacional de Cancerología

Universo de Trabajo.- Pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

8.2 MUESTRA

La muestra corresponde a aquellos pacientes con diagnóstico histopatológico de sarcomas de tejidos blandos con metástasis a ganglios linfáticos en el curso de su enfermedad que fueron tratados en el departamento de Piel y Partes Blandas del Instituto Nacional de Cancerología. Entre 1998 y 2009 encontramos un total de 34 pacientes a los cuales se les realizó una linfadenectomía con ganglios positivos por corroboración histopatológica. Se analizan sus expedientes.

El manejo quirúrgico se desarrolló por diferentes cirujanos que se encuentran en el servicio de Piel y Partes Blandas los cuales siguen el manejo establecido por la institución.

El protocolo de manejo de paciente con sarcomas de tejidos blandos en el Servicio de Piel y Partes Blandas va desde el diagnóstico a través de una completa historia clínica, examen físico, teleradiografía de tórax, tomografía computarizada de tórax, resonancia magnética del sitio del tumor primario, se estadia de acuerdo al sistema de la American Joint Committee on Cancer, se realiza manejo del tumor primario de acuerdo a las pautas establecidas para ello en el servicio con la finalidad de preservar el órgano en la medida de lo posible dando manejo multimodal y de no ser posible la preservación del órgano se realiza una cirugía radical, una vez que clínicamente se detecta ganglios palpables sospechosos de malignidad, se realiza biopsia por aspiración con aguja fina de la lesión, si se confirma la metástasis en dicho sitio se programa para cirugía que incluye la realización de una disección del área relacionada según los límites convencionales para cada región. El espécimen patológico es revisado por el Servicio de Patología del Instituto Nacional de Cancerología.

Una vez que se cuenta con el reporte histopatológico se ofrece consolidación con radioterapia en dicha área y de tratarse de enfermedad diseminada se ofrece quimioterapia según sea el caso.

8.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

Pacientes con diagnóstico histopatológico de sarcoma de tejidos blandos en cualquiera de los subtipos histológicos, tratados de 1998 a 2009, con presencia de metástasis ganglionar corroborada histopatológicamente y que fueron llevados a linfadenectomía radical.

Criterios de Exclusión.

Pacientes con diagnóstico histopatológico de sarcoma de tejidos blandos, sin metástasis ganglionares, no llevados a linfadenectomía o aquellos en los que no se corroboró la presencia de metástasis ganglionar.

Criterios de Eliminación

Pacientes con diagnóstico histopatológico de sarcomas de tejidos blandos en cualquiera de los subtipos histológicos, tratados de 1998 a 2009, con presencia de metástasis ganglionar y que fueron llevados a linfadenectomía radical sin expediente completo o sin reporte histopatológico que impidió la captura de datos.

8.4 DEFINICIÓN DE VARIABLES

Edad.- Lapso del tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta la fecha del estudio.

Medición.- Variable cuantitativa continua.

Cómputo.- Años cumplidos.

Sexo.- Es la condición orgánica que distingue al macho de la hembra, lo masculino de lo femenino.

Medición.- Variable cualitativa nominal. Observando el hábito exterior del encuestado.

Cómputo.- Masculino- Femenino

T- Tumor- Nódulo: Diámetro máximo de tumor neoplásico primario obtenido de reporte histopatológico postoperatorio.

Variable cuantitativa continua. Cómputo: centímetros

N- Ganglios afectados: Presencia de metástasis de sarcomas de tejidos blandos en ganglios linfáticos localizados en región cervical, mediastinal,

axilar, retroperitoneal, pélvico, inguinofemoral o poplíteo confirmados por reporte histopatológico.

Variable nominal dicotómica. Cómputo: Presente + , ausente -. Se computa al igual su localización para completar sistema TNM.

M- Metástasis: Presencia de células malignas que implica invasión vascular de un sarcoma, principalmente manifestado en pulmón, hueso y sistema nervioso central. Se demuestra ante evidencia clínica, radiológica o histopatológica de diseminación sistémica fuera del tumor primario y de ganglios regionales.

Variable nominal dicotómica. Cómputo: Presente+, ausente-

Sistemas de Clasificación: Con la intención de establecer un adecuado pronóstico y tratamiento, en el sarcoma de tejidos blandos, se han desarrollado sistema de clasificación en base a factores clínico- patológicos.

Estadificación de Sarcomas de Tejidos Blandos de la American Joint Committee on Cancer

Tumor Primario

TX El tumor primario no puede ser establecido

T0 Sin evidencia de tumor primario

T1 Tumor menor a 5 cm en su diámetro mayor

T1a Tumor superficial a la fascia

T1b Tumor profundo

T2 Tumor mayor a 5 cm en su diámetro mayor

T2a Tumor superficial

T2b Tumor profundo

Ganglios linfáticos regionales

NX No se puede establecer la presencia de ganglios linfáticos regionales

N0 Sin metástasis ganglionar linfática regional

N1 Metástasis ganglionar linfática regional

Metástasis a distancia

MX La metástasis a distancia no puede establecerse

M0 Sin metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia

Etapas Clínicas

Estadio I G1-2 T1a, 1b, 2a, 2b N0 M0

Estadio II G3-4 T1a, T1b, T2a N0 M0

Estadio III G3-4 T2b N0 M0

Estadio IV Cualquier G Cualquier T N1 M0

Cualquier G Cualquier T Cualquier N M1

Cómputo: Únicamente estadio.

Subtipo histológico: Cada uno de los tumores de tejidos blandos clasificados de acuerdo al tipo tisular adulto del cual la lesión se deriva o en base a la apariencia morfológica de las células o patrón arquitectural, se describen de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. ³⁶

Medición: Variable cualitativa nominal.

Cómputo: Sarcoma pleomorfo, sarcoma epiteloide, sarcoma sinovial, sarcoma de células claras, liposarcoma, fibrosarcom, tumor de vaina nerviosa periférica maligno, rdbdomiosarcoma. Otros.

Grado: Indicador de grado de malignidad que refleja probabilidad de metástasis a distancia y muerte por sarcoma que se basa en parámetros histológicos. Se utiliza sistema de tres grados del National Cancer Institute. ³⁷

Computo: Bajo grado(I), grado intermedio (II) y alto grado (III)

Localización del tumor primario: Área corporal en donde se manifiesta de forma inicial el tumor.

Variable: Cualitativa nominal

Cómputo: Extremidad inferior, extremidad superior, visceral, cabeza y cuello, tronco.

Tratamiento del tumor primario: Modalidad de tratamiento que se realizó en cuanto se identificó la lesión inicial diagnosticada como sarcoma.

Variable: Cualitativa nominal

Cómputo: Cirugía marginal, cirugía conservadora, cirugía radical, perfusión aislada, quimioterapia más radioterapia, quimioterapia mas radioterapia más excisión, radioterapia más excisión, radioterapia sola.

Resección del tumor primario: Residual final posterior al término de tratamiento del tumor primario.

Variable: Cualitativa nominal

Cómputo: R0: Sin tumor residual microscópico, R1:Tumor residual microscópico, R2: Tumor residual macroscópico.

Radioterapia adyuvante a tumor primario: Modalidad de tratamiento basado en el empleo de radiaciones ionizantes limitado a campo donde se manifestó el tumor primario

Variable nominal dicotómica. Cómputo: Presente+, ausente-

Tiempo de detección de ganglios linfáticos regionales: Duración en meses desde que no se tenía evidencia clínica, radiológica, ni histopatológica de presencia de metástasis ganglionar hasta que se manifestó.

Medición: Variable cuantitativa continua. Cómputo: meses

Tratamiento de enfermedad ganglionar: Posibilidad de realizar linfadenectomía radical formal de forma completa o incompleta dada la extensión de la enfermedad regional.

Variable nominal dicotómica. Cómputo: resección completa o incompleta.

Radioterapia a ganglios adyuvante: Modalidad de tratamiento basado en el empleo de radiaciones ionizantes limitado a campo donde se manifestó la enfermedad metastásica regional.

Variable nominal dicotómica. Cómputo: Presente+, ausente-

Quimioterapia adyuvante: Fármacos empleados en el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos que tienen como función el impedir la reproducción de las células cancerosas, que se administra después de un tratamiento principal, para disminuir la incidencia de diseminación a distancia del cáncer
Variable nominal dicotómica. Cómputo: Presente+, ausente-

Complicaciones poslifadenectomía: Presencia de eventualidad hasta 30 días posterior a la linfadenectomía que altera la recuperación normal del paciente.
Variable: Cualitativa nominal. Cómputo: Se registra complicación presentada.

Recurrencia: Manifestación nuevamente de la enfermedad de forma clínica (nódulo ganglionar palpable), radiológica (telerradiografía de tórax o tomografía axial computarizada), pasados 6 meses la realización de la linfadenectomía.
Nominal dicotómica (presente o ausente)

Tiempo de recurrencia: Es la duración en meses posterior a linfadenectomía desde que no se tenía evidencia ni clínica, ni radiológica, ni histopatológica hasta que se manifestó nuevamente la enfermedad de forma clínica (nódulo ganglionar palpable), radiológica (teleradiografía de tórax o tomografía axial computarizada), o histopatológica en sitio local, regional o a distancia
Medición.- Variable cuantitativa continua. Cómputo: meses

Sitio de recurrencia: Localización de manifestación de enfermedad neoplásica posterior a linfadenectomía desde que no se tenía evidencia ni clínica, ni radiológica, ni histopatológica hasta que se manifestó nuevamente la enfermedad de forma clínica (nódulo ganglionar palpable), radiológica (teleradiografía de tórax o tomografía axial computarizada), o histopatológica en sitio local, regional o a distancia
Medición: Variable cualitativa nominal. Cómputo: Local; regional; distancia; local y regional; regional y a distancia; local y a distancia; local, regional y a distancia.

Tratamiento de recurrencia: Posterior a la detección de recurrencia como anteriormente fue descrito, el tratamiento indicado para disminuir la presencia de lesiones nodulares, metástasis ganglionar y a distancia.
Cómputo: Excisión amplia, excisión marginal, amputación, linfadenectomía radical.

Quimioterapia paliativa: Fármacos empleados en el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos que tienen como función el impedir la reproducción de las células cancerosas y que tiene como finalidad mejorar la calidad de vida del paciente disminuyendo la sintomatología y/o la morbilidad que ésta le ocasiona.
Variable nominal dicotómica. Cómputo: Presente+, ausente-

Radioterapia paliativa: Modalidad de tratamiento basado en el empleo de radiaciones ionizantes limitado a campo donde se manifiesta la recurrencia y que tiene como finalidad mejorar la calidad de vida del paciente disminuyendo la sintomatología y/o la morbilidad que ésta le ocasiona.
Variable nominal dicotómica. Cómputo: Presente+, ausente-

Mortalidad: Pérdida de la vida directamente relacionada a la extensión local de la tumoración y a las relacionadas con las metástasis de cáncer originado en un sarcoma de tejidos blandos o sus metástasis. Variable dicotómica nominal.
Cómputo: si falleció – no falleció

8.5 DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS

Recopilación de datos de la totalidad de expedientes que se encuentran en el archivo del Instituto Nacional de Cancerología con diagnóstico de sarcoma de tejidos blandos que presentó en el curso de su enfermedad metástasis a ganglios linfáticos y que fueron llevados a linfadenectomía de 1998 al año 2009.

Llenado de hoja de Captura de Datos donde se incluyen todas las variables ya definidas

Análisis de Datos

9. VALIDACIÓN DE DATOS

Se utilizará estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión, rango, media, desviación estándar, porcentajes para establecer las características epidemiológicas de la población estudiada.

La supervivencia se calcula de acuerdo método de Kaplan y Meier. Los puntos finales de supervivencia se basan en la supervivencia después de la enfermedad primaria al igual que la supervivencia después de la aparición de metástasis ganglionar. Las diferencias de supervivencia se comparan usando prueba log rank

Se compara supervivencia de aquellos con metástasis ganglionares en algún momento de su enfermedad con aquellos con metástasis ganglionares desde el inicio.

Pruebas de regresión de Cox fueron usadas para identificar variables que influyen en la supervivencia del paciente.

10. RESULTADOS

Se identificaron treinta y cuatro pacientes con metástasis ganglionar secundaria a sarcomas de tejidos blandos a quienes se les realizó linfadenectomía de 1998 a 2009. De éstos pacientes, 18 (52.9%) fueron hombres y 16 (47.09%) fueron mujeres. La edad promedio al tiempo de diagnóstico del tumor primario fue de 49.52 años (rango de 20 años a 86 años). Anexo 2

El sarcoma pleomorfo indiferenciado (23.52%) y el sarcoma epiteloide (17.64%) fueron las histologías del tumor primario más frecuentes. Se identificaron casos con otras histologías como sarcoma sinovial, sarcoma de células claras, liposarcoma, fibrosarcoma, tumor de vaina nerviosa periférica y rhabdomyosarcoma. Anexo 3

El tamaño promedio del tumor primario fue de 9.31 cm (rango de 2 a 25 cm), presentándose 26 pacientes (76.47%) con tumores de más de 5 cm y únicamente 8 pacientes con tumores menor a 5 cm.

Hasta en 82.35% de los pacientes se catalogó el tumor primario como de alto grado.

El 52.94% de los tumores primarios se presentó en las extremidades inferiores, el 35.29% en las extremidades superiores, y el resto consistió en un caso con tumor en antro maxilar derecho, 2 casos en periné con metástasis ganglionares inguinofemorales, y 1 caso con lesión en intestino delgado con metástasis a ganglios pélvicos y paraórticos.

El manejo del tumor primario se resume en el anexo 4. El procedimiento más realizado para tumor primario consistió en amputación en 16 pacientes (47.05%), 1 paciente recibió quimioterapia y radioterapia como modalidad única, 1 paciente recibió quimioterapia y radioterapia y posteriormente excisión de la lesión, reportándose en el estudio histopatológico hasta 70% de necrosis. 2 pacientes fueron llevados a perfusión aislada de extremidad con posterior excisión de la lesión residual.

Se llevó resección completa del tumor primario en 73.52% de los pacientes y se consideró necesario dar radioterapia a 22 pacientes (64.7%).

17 de 34 pacientes (50%) se presentó con metástasis ganglionar sincrónica al momento del diagnóstico del tumor primario, mientras que el restante 50% de pacientes presentó involucro ganglionar metastásico en el curso de su enfermedad. De estos 17 pacientes 8 correspondieron a la etapa clínica III y 9 correspondieron a etapa clínica II.

El tiempo de detección de ganglios linfáticos metastásicos metacrónicos en pacientes inicialmente N0 por clínica, radiológico y BAAF fue de 13.94 meses (rango de 2 a 58 meses).

De los pacientes que presentaron metástasis ganglionares de forma sincrónica a tumor primario, el 29.41% fue por sarcoma pleomorfo

indiferenciado. 5 de 8 pacientes con sarcoma pleomorfo indiferenciado (62.5%) y 4 de 6 pacientes (66%) con sarcoma epiteloide presentó de forma inicial N1.

A todos los pacientes se les realizó linfadenectomía, reportándose resección completa en el 79.41% de los casos, se reportaron más de 3 ganglios positivos en 30 pacientes. Se presentaron complicaciones poslinfadenectomía en 11 pacientes, las cuales se describen en el anexo 5. Se dio manejo con radioterapia a sitio de metástasis ganglionar en el 70.58% de los casos.

Solo 2 pacientes recibieron quimioterapia adyuvante.

La supervivencia media global de todos los pacientes fue de 16 meses (SE 5.74 IC95% 3.58-8.42). La tasa de supervivencia a 1 años, a 2 años y a 5 años fue de 63%, 42% y 9% respectivamente. La tasa de supervivencia a 1 año, 2 años y 5 años para pacientes con metástasis ganglionar sincrónica fue de 50%, 25% y 0% respectivamente. Para pacientes con metástasis metacrónica las tasa de supervivencia a 1 año fueron de 76%, a 2 años de 58% y a 5 años de 17%. Anexo 6. El estado del involucro ganglionar al momento de la presentación en pacientes con sarcomas de tejidos blandos (N0 vs N1) impactó significativamente la supervivencia global ($p=0.0314$ prueba log rank) presentando para N0 una supervivencia media de 27 meses (SE 9.6 IC95%8.18-45.8) y de 11 meses para N1 (SE 2.67 IC95% 5.77-16.2)

La media de supervivencia posterior a linfadenectomía fue de 11 meses (SE 2.0 IC 95% 7.08-14.92) en aquellos pacientes con ganglios al momento del diagnóstico y de 13 meses para los que desarrollan ganglios en el curso de su enfermedad. (SE 4.8 IC95% 3.59-22-41). Sin embargo esta diferencia en la supervivencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.8793$ prueba log rank)

Los sitios de recurrencia posterior a linfadenectomía se describen en las tablas del anexo 4. 27 pacientes (79.4%) desarrollaron en el curso de su enfermedad metástasis a distancia, siendo factible realizar algún tipo de tratamiento quirúrgico únicamente en 8 pacientes. 10 pacientes fueron candidatos a quimioterapia paliativa y en 6 pacientes se les aplicó radioterapia paliativa a columna o a sistema nervioso central.

La supervivencia media libre de recurrencia global fue de 7 meses (SE 0.80 IC 95% 5.43-8.57). El estado del involucro ganglionar al momento de la presentación (N0 vs N1) no impactó significativamente la supervivencia libre de recurrencia ($p=0.3133$ prueba log rank). La supervivencia libre de recurrencia a distancia fue de 7 meses posterior a linfadenectomía (SE 0.82 IC 5.39-8.61) no presentándose diferencias en este rubro en pacientes con ganglios al momento del diagnóstico versus pacientes que desarrollan ganglios en el curso de su enfermedad. ($p=0.1666$ prueba log rank)

Se realizó un análisis de todas las variables para determinar aquellos factores de mal pronóstico o que afectan adversamente la supervivencia, no resultando significativa la edad, ni el tamaño, ni grado histológico, ni el número de ganglios positivos, ni el control regional con radioterapia adyuvante, así

mismo no es significativo estadísticamente el tratamiento primario, ni la resección completa o incompleta de los ganglios en la supervivencia. El subtipo histológico si representa un factor importante en la supervivencia resultando el fibrosarcoma y el sarcoma pleomorfo indiferenciado las de peor pronóstico. $p= 0.0025$

Hay una diferencia significativa en la población estudiada cuando las características del tumor (tamaño, grado y metástasis) se agrupan de forma conjunta en estadio clínico. Se corrobora mejor supervivencia a menor estadio de la enfermedad con $p= 0.0025$

11. DISCUSIÓN

La diseminación de sarcomas de tejidos blandos es un evento infrecuente y ha recibido poca atención. La mayoría de las series publicadas son pequeña, estudios retrospectivos, que no son sencillos de interpretar. No es finalidad de este estudio determinar la frecuencia de metástasis ganglionares en la generalidad de sarcomas ni por subtipo histológico sino únicamente establecer las características clinicopatológicas de aquellos pacientes llevados a linfadenectomía. Considerando el registro institucional de casos de sarcomas estaríamos considerando aproximadamente 870 casos en el período de 10 años de los cuales, se manifestaron con ganglios y se llevaron a linfadenectomía el 3.9% de los pacientes el cual es similar a lo reportado en las series institucionales más representativas.^{13,25,31} El involucro de ganglios linfáticos regionales ha sido aceptado como fuerte predictor de un pobre pronóstico en pacientes con sarcomas de tejidos blandos. Pocos pacientes con metástasis a ganglios regionales han sido reportados curados.

Se encontraron un total de 34 pacientes con metástasis ganglionar a quienes se les dio manejo multimodal que incluyó la realización de linfadenectomía. En el análisis de las características se encuentra que la mayor probabilidad de metástasis depende del tipo histológico. Observándose mayor incidencia en sarcomas pleomorfos indiferenciados y en sarcomas epiteloideos, siendo de importancia resaltar que en las dos histologías predominó la presencia de metástasis ganglionar desde el inicio de presentación. Situación acorde con la literatura referida con anterioridad en la cual histologías de coincidencia incluyen al sarcoma epiteloide, sarcoma sinovial, sarcoma de células claras, sarcoma pleomorfo indiferenciado, y rhabdomyosarcoma como las que mayor probabilidad presentan de desarrollar esta diseminación. Situación que es importante recalcar al momento de realizar la exploración física inicial de pacientes que tiene estas histologías, incluso considerar la posibilidad de realizar estudios de imagen como TAC para descartar la diseminación ganglionar.

En cuanto a las características clínicas de la lesión inicial no se encontró que fuera factores pronósticos estadísticamente significativos por regresión de Cox como el tamaño, la edad, y el tratamiento establecido. No así, en otros estudios reportados en la literatura como el de Mazoni o de Bheanwala estos se consideraron factores importantes para el desarrollo de metástasis ganglionares. Vale la pena mencionar que la media de edad (49 años), así como el tamaño (9 cm) encontrado en nuestra revisión es similar a la reportada en estas series.

En grandes series²¹ se ha establecido al tamaño tumoral, al grado, a la profundidad como factores predictivos independientes de pronóstico para sarcomas de tejidos blandos, en nuestra serie observamos que el 82% de los tumores fue de alto grado y además todos fueron considerados profundos.

En términos de supervivencia se ha realizado análisis en la literatura con resultados que hablan de un mejor pronóstico al compararlos con etapa clínica IV por enfermedad a distancia.. Fong²⁵ en su serie de 1772 establece una

supervivencia de 34% a 5 años, Riad ²⁶ establece una supervivencia de 57% a 5 años, la serie reportada por el MD Anderson una supervivencia a 5 años de 60%, en contraste con un desalentador 9% a 5 años en nuestra población estudiada.

Al momento de determinar la supervivencia para cada grupo se encontró una diferencia significativa entre aquellos con metástasis sincrónica y metacrónica, en meses la mediana de supervivencia fue de 27 meses para el grupo con N0 y de 11 meses para el grupo de N1. Una vez que se presenta la diseminación ganglionar la supervivencia es semejante, el período libre de recurrencia es semejante en ambos grupos y estadísticamente no significativo, de inmediato viene la recaída a distancia y ambos grupos se manifiestan con pobre pronóstico. Esta situación pudiera interpretarse como una limitante institucional en la cual no se está diagnosticando la recaída ganglionar de forma oportuna, cuando se detectan se realiza linfadenectomía y al poco tiempo se manifiesta la enfermedad a distancia, no siendo reflejo de forma imperativa de un tumor más agresivo.

Riad establece un tiempo de aparición de metástasis ganglionar de 24 meses, no encuentra diferencia significativa entre las metástasis ganglionares sincrónicas y las metacrónicas, incluso las compara con las curvas de supervivencia de estadio III estableciendo que tiene curvas similares por lo que considera que la presencia de metástasis ganglionares no necesariamente es un factor de mal pronóstico. Al igual Al-Refaie et al ³³ no encuentra impacto en la supervivencia global y en la supervivencia libre de recurrencia relacionada al tiempo de diagnóstico del involucro ganglionar. En nuestra serie el tiempo de detección de ganglios linfáticos metastásicos metacrónicos fue de 13.94 meses y las curvas de supervivencia son equiparables con estadios IV en las grandes series reportadas en literatura. Esto nos pudiera hablar de estados más avanzados de la enfermedad en el momento de llegar a nuestra institución, de un seguimiento no tan estrecho y quizá de un comportamiento biológico más agresivo del tumor.

Considerando que tenemos una supervivencia media posterior a linfadenectomía de 11 meses y una supervivencia libre de recurrencia a distancia de 7 meses pudieramos considerar la recaída ganglionar como un predictor de recaída a distancia y así mismo de un pobre pronóstico, y a la disección ganglionar como un procedimiento de carácter paliativo.

31 de 34 pacientes murieron de enfermedad diseminada por lo que, la quimioterapia adyuvante después de linfadenectomía puede ser un tratamiento razonable.

Este estudio tiene limitaciones potenciales, ya que se trata de una muestra pequeña, y retrospectiva. El tratamiento adyuvante que incluye la radioterapia y la quimioterapia no fueron aleatorizados, estos fueron individualizados basados en una evaluación multidisciplinaria. El uso de quimioterapia en pacientes con metástasis ganglionar ha evolucionado durante el periodo de tiempo que considera el estudio.

No se puede establecer como conclusión definitiva de este estudio que la linfadenectomía sea el mayor determinante para mejorar el pronóstico de estos pacientes sin embargo, los resultados sugieren que la resección quirúrgica con o sin tratamiento adyuvante, debe ser realizada cuando sea posible alcanzar el control local de la enfermedad. Así mismo, no hay forma de predecir la progresión de la enfermedad o la recurrencia a distancia, por tal motivo, basándonos en las condiciones generales del paciente debe indicarse la linfadenectomía. Con la evidencia actual, la supervivencia a mayor plazo es posible posterior al tratamiento de las metástasis linfática, particularmente en pacientes sin enfermedad a distancia.

12. CONCLUSIONES

Las metástasis ganglionares son raras en los sarcomas de tejidos blandos, y están relacionadas con la supervivencia. Pacientes que no tienen enfermedad ganglionar de inicio tiene una mejor supervivencia que aquellos que debutan con metástasis ganglionares.

Nuestros resultados confirman que el involucro ganglionar es un factor de pobre pronóstico importante y probablemente de enfermedad diseminada. Es de imperiosa necesidad la búsqueda intencionada de ganglios al momento del diagnóstico para los subtipos histológicos que pueden desarrollar diseminación linfática y así mismo es de gran importancia la búsqueda intencionada en el seguimiento, con la finalidad de detectar metástasis ganglionares oportunamente para llevar al paciente a una linfadenectomía que verdaderamente impacte en pronóstico y la supervivencia.

El tratamiento quirúrgico, con quimioterapia y radioterapia pudieran mejorar la supervivencia en algunos casos, pero seguramente tienen mucho más valor en términos de control locoregional de la enfermedad y en mejorar la calidad de vida de los pacientes que posiblemente tienen una enfermedad sistémica al momento del involucro ganglionar.

13. CONSIDERACIONES ETICAS

Todos los procedimientos están de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título Segundo, Capítulo 1, Artículo 17, Sección I: Investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

14. BIBLIOGRAFIA

1. Jemal, A, Siegel, R, Ward, E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-249
2. Fletcher, CDM, Unni, KK, Mertens, F, Eds. *Pathology and Genetics of tumours of soft tissue and bone*. Lyon, France, IARC 2002.
3. Gustafson, P, Dreinhofer, KE, Rydholm, A. Soft tissue sarcoma should be treated at a tumor center. A comparison of quality of surgery in 375 patients. *Acta Orthop Scand* 1994; 65:47.
4. Malchau, SS, Hayden, J, Hornicek, F, Mankin, HJ. Clear cell sarcoma of soft tissues. *J Surg Oncol* 2007; 95:519.
5. Coindre, JM, Trojani, M. Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. *Cancer* 1986; 58:306.
6. Alvegard, TA, Berg, NO. Histopathology peer review of high grade soft tissue sarcoma: The Scandinavian Sarcoma Group experience. *J Clin Oncol* 1989; 7:1845.
7. 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; 91:1914.
8. Costa, J, et al. The grading of. *Cancer* 1984; 53:530.
9. Deyrup, AT, Weiss, SW. Grading of soft tissue sarcomas: the challenge of providing precise information in an imprecise world. *Histopathology* 2006; 48:42.
10. Nielsen, TO, West, RB, Linn, SC, et al. Molecular characterisation of soft tissue tumours: a gene expression study. *Lancet* 2002; 359:1301.
11. Baratti, D, Pennacchioli, E, Casali, PG, et al. Epithelioid sarcoma: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:3542.
12. Lawrence, W Jr, Donegan, WL, Natarajan, N, et al. Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1987; 205:349.
13. Mazon, JJ, Suit, HD. Lymph nodes as sites of metastases from sarcomas of soft tissue. *Cancer* 1987; 60:1800.
14. Riad, S, Griffin, AM, Liberman, B, et al. Lymph node metastasis in soft tissue sarcoma in an extremity. *Clin Orthop Relat Res* 2004; :129.
15. Christie-Large, M, James, SL, Tiessen, L, et al. Imaging strategy for detecting lung metastases at presentation in patients with soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 2008; 44:1841.
16. Estourgie, SH, Nielsen, GP, Ott, MJ. Metastatic patterns of extremity myxoid liposarcoma and their outcome. *J Surg Oncol* 2002; 80:89.
17. Panicek, DM, Gatsonis, C, Rosenthal, DI, et al. CT and MR imaging in the local staging of primary malignant musculoskeletal neoplasms: Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1997; 202:237.
18. Mankin, HJ, Mankin, CJ, Simon, MA. The hazards of the biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78:656.
19. Serpell, JW, Pitcher, ME. Pre-operative core biopsy of soft-tissue tumours facilitates their surgical management. *Aust N Z J Surg* 1998; 68:345.

20. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 6th ed, Greene, FL, Page, DL, Fleming, ID (Eds), Springer-Verlag, New York, 2002. p.193.
21. Pisters, PW, Leung, DH, Woodruff, J, et al. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1996; 14:1679.
22. Kepka, L, Delaney, TF, Suit, HD, Goldberg, SI. Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:852.
23. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. *Lancet* 1997; 350:1647.
24. Billingsley, KG, Burt, ME, Jara, E, et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann Surg* 1999; 229:602.
25. Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, Brennan MF. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Ann Surg.* 1993 Jan;217(1):72-7.
26. Riad, S, Griffin, AM, Liberman, B, et al. Lymph node metastasis in soft tissue sarcoma in an extremity. *Clin Orthop Relat Res* 2004; :129.
27. Billingsley KG, Burt ME, Jara E, et al: Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: Analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann Surg* 229:602–610, 1999. 14.
28. Casson AG, Putnam JB, Natarajan G, et al: Five-year survival after pulmonary metastasectomy for adult soft tissue sarcoma. *Cancer* 69:662–668, 1992.
29. Lanza LA, Putnam JBJ, Benjamin RS, Roth JA: Response to chemotherapy does not predict survival after resection of sarcomatous pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 51:219–224, 1991.
30. van Geel AN, Pastorino U, Jauch KW, et al: Surgical treatment of lung metastases: The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. *Cancer* 77:675–682, 1996.
31. Behranwala KA, A'Hern R, Omar AM, Thomas JM. Prognosis of lymph node metastasis in soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2004 Jul;11(7):714-9.
32. Atalay C, Altinok M, Seref B. The impact of lymph node metastases on survival in extremity soft tissue sarcomas. *World J Surg.* 2007 Jul;31(7):1433-7.
33. Al-Refaie WB, Andtbacka RH, Ensor J, Pisters PW, Ellis TL, Shrout A, Hunt KK, Cormier JN, Pollock RE, Feig BW. Lymphadenectomy for isolated lymph node metastasis from extremity soft-tissue sarcomas. *Cancer.* 2008 Apr 15;112(8):1821-6.
34. Daigeler A, Kuhnen C, Moritz R, Stricker I, Goertz O, Tilkorn D, Steintraesser L, Steinau HU, Lehnhardt M. Lymph node metastases in soft tissue sarcomas: a single center analysis of 1,597 patients. *Langenbecks Arch Surg.* 2009 Mar;394(2):321-9.
35. Maduekwe UN, Hornicek FJ, Springfield DS, Raskin KA, Harmon DC, Choy E, Rosenberg AE, Nielsen GP, DeLaney TF, Chen YL, Ott MJ, Yoon SS. Role of sentinel lymph node biopsy in the staging of synovial, epithelioid, and clear cell sarcomas. *Ann Surg Oncol.* 2009 May;16(5):1356-63.
36. Fletcher C, Unni K, Mertens FE. World Health Organization classification

of tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon (France): IACR Press; 2002.

37. Deyrup, AT, Weiss, SW. Grading of soft tissue sarcomas: the challenge of providing precise information in an imprecise world. *Histopathology* 2006; 48:42.