

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

**SERVICIO DE ONCOLOGIA**

**“MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DE SARCOMAS DE ALTO RIESGO EN  
TEJIDOS BLANDOS DE EXTREMIDAD EN LA UNIDAD DE TUMORES  
MIXTOS DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO OD”**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TITULO EN DIPLOMACION OPORTUNA DE LA  
ESPECIALIDAD EN:**

**“CIRUGIA ONCOLOGICA”**

**PRESENTA:**

**DR. RAUL ARTURO GUZMAN TRIGUEROS.**

**TUTORES DE TESIS:**

**DR ROGELIO MARTINEZ MACIAS**

**JEFE DE LA UNIDAD DE TUMORES MIXTOS**

**DRA. ROSALVA BARRA MARTINEZ**

**MEDICO ADJUNTO AL SERVICIO DE TUMORES MIXTOS**

**MEXICO D.F. 2010**



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.

PRESENTA:

---

**DR. RAUL ARTURO GUZMAN TRIGUEROS**  
MEDICO RESIDENTE DE CIRUGIA ONCOLOGICA

**TUTORES DE TESIS:**

**DR ROGELIO MARTINEZ MACIAS**  
JEFE DE LA UNIDAD DE TUMORES MIXTOS  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

**DRA. ROSALVA BARRA MARTINEZ**  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE TUMORES MIXTOS  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

---

**DR ROGELIO MARTINEZ MACIAS**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGIA ONCOLOGICA

---

**DRA ROSALVA BARRA MARTINEZ**  
JEFE DE ENSEÑANZA UNIDAD DE ONCOLOGIA

---

**DR ARTURO HERNANDEZ CUELLAR**  
SUBJEFE DE ENSEÑANZA UNIDAD ONCOLOGIA

## **DEDICATORIA**

**“A Dios por permitirme formar este gran proyecto de vida”**

**“A Yunis por elegir compartir este camino juntos y ser ese amor incondicional en todo momento”**

**“A mis padres por ser creadores de amor a lo largo de mi vida”**

**“A mis maestros por ser luz y guía en este maravilloso arte de la medicina”**

**“A mis amigos por estar siempre ahí, tanto en momentos buenos como malos”**

**“A ti "paciente" por confiar y permitir aprender tanto de ti”**

## INDICE

<b>I. RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>II. INTRODUCCION.....</b>	<b>2</b>
<b>III. MARCO TEORICO.....</b>	<b>12</b>
<b>IV. OBJETIVOS.....</b>	<b>31</b>
<b>V. JUSTIFICACION.....</b>	<b>32</b>
<b>VI. HIPOTESIS.....</b>	<b>34</b>
<b>VII. MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>35</b>
<b>VIII. RESULTADOS.....</b>	<b>38</b>
<b>IX. DISCUSION.....</b>	<b>48</b>
<b>X. CONCLUSIONES.....</b>	<b>51</b>
<b>XI. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>53</b>
<b>XII. ANEXOS.....</b>	<b>63</b>

## I. RESUMEN

**Antecedentes:** Los sarcomas son un grupo heterogéneo de tumores que equivalen al 1% de los tumores malignos en el adulto. Históricamente la amputación se considero como el estándar para el control local, sin embargo con el advenimiento de la radioterapia y la quimioterapia citotóxica se han planteado nuevas modalidades de tratamiento con un tratamiento menos radical, Dentro de los fármacos que han mostrado mayor efectividad para el tratamiento de sarcomas se encuentra la doxorubicina sola o en conjunto con ifosfamida.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo que evaluó los resultados de sarcomas de alto riesgo en extremidades tratados con manejo multidisciplinario a base de quimioterapia- Cirugía –Radioterapia – Quimioterapia.

**Resultados:** Se evaluaron catorce pacientes con los criterios de inclusión los cuales presentaron un periodo libre de enfermedad de 20 meses (rango 0-53 meses). El 57% presento recaída en algún momento de su seguimiento. La presencia de márgenes positivos y la recurrencia temprana fueron los factores pronósticos más importantes del estudio.

**Conclusión:** Con esta modalidad de tratamiento se alcanzo un periodo libre de enfermedad promedio de 20 meses. A 33 meses de seguimiento 9 pacientes (64.3%) se encuentran vivos. El factor pronóstico más importante para recurrencia local y a distancia en nuestro estudio es la presencia de márgenes positivos los cuales cuando se presentaron tuvieron una recurrencia del 83%. El mayor impacto que tiene la terapia multimodal es la conservación de la extremidad ya que de nuestra serie el 85% de los pacientes no ameritaron cirugía radical.

## II. INTRODUCCION

Los sarcomas son un grupo heterogéneo de tumores que se originan predominantemente del mesodermo embrionario y pueden categorizarse como aquellos provenientes de tejidos óseos, tumores neuroectodérmicos primitivos y aquellos que se originan de tejidos blandos, estos últimos son los más frecuentes. Constituyen menos del 1% de las neoplasias en los adultos y hasta el 15% en los niños. En Estados Unidos en el 2009 se estimaron 10,660 casos nuevos de los cuales fueron 5,780 en hombres y 4,880 en mujeres y dentro de las muertes estimadas fueron 3,820 casos de los cuales 1,960 fueron en hombres y 1,860 en mujeres, la sobrevida en general es 50-60% a 5 años (1). Según reportes de la base de datos de Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) 2003-2007 muestran que los sarcomas de tejidos blandos equivalen aproximadamente a un 33.5% de todos los tumores provenientes de sitios no parenquimatoso (bazo, corazón, pleura, mediastino, tejido conectivo, entre otros). El Liposarcoma es el subtipo histológico más frecuente con un 15.9% de todos los casos y en la serie descrita le siguen el Histiocitoma fibroso maligno (HFM) (15.4%) y el leiomiomasarcoma (14.2%) de todos los casos reportados como sarcomas de tejidos blandos (2). En algunas series provenientes del MD Anderson la histología más frecuente es el HFM (28%), liposarcoma (15%), leiomiomasarcoma (12%). La edad media de diagnostico es de 56 años de edad, aproximadamente 10.4% pacientes son diagnosticados en pacientes por debajo de 20 años, mientras que 52.2% se encuentran en pacientes por arriba de 55 años. De acuerdo a la base de datos del SEER la incidencia de STB es de 3.7 por 100, 000 hombres y de 2.6 por 100, 000 mujeres y existe un incremento en el número de STB diagnosticados anualmente. (2) (3)

En México según el RHNM en el 2001 se reportaron 1,543 casos equivalente a una incidencia de 1.5 casos por 100, 000 habitantes de los cuales 774 fueron en hombres con una tasa de 1.5 y 769 en mujeres con una incidencia de 1.5. Siendo la 5ta causa de neoplasias malignas en hombres en edad reproductiva alta (15-44 años). (4)

Los sarcomas de tejidos blandos pueden crecer virtualmente en cualquier parte del cuerpo. La mayoría de los STB se originan en la extremidad inferior (32%) y extremidad superior (13%). Alrededor de un tercio de los STB son retroperitoneales o intraabdominales (27%), torácicos (9%), visceral (13%) y en el área de cabeza y cuello (6%). (3)

La etiología de la mayoría de los STB es indeterminada, sin embargo múltiples factores se han identificado: el antecedente de exposición a la radiación, se reporta que el 0.5-5.5% de todos los sarcomas son inducidos por radiación (5). Algunas series reportan una tasa de incidencia global de 0.03-0.8% correlacionando la dosis con el desarrollo del sarcoma. Las histologías más frecuentes son el osteosarcoma extraesquelético (21%), histiocitoma fibroso maligno (16%) y el angiosarcoma/linfosarcoma (15%) (6). En base a estos datos se establecieron los criterios de Cahan (7) para determinar aquellos sarcomas inducidos por radiación y se encuentran:

- El intervalo de 5 años entre la exposición a la radiación y el desarrollo del tumor (aunque algunos autores han llegado a demostrar periodos más cortos)

- Historia de radioterapia previa

- El tumor se localiza en la zona radiada

- La histología del tumor debe ser diferente al original



- El paciente no debe tener predisposición genética.

La exposición a ciertos químicos como el cloruro de polivinil (PVC), thorotrast, arsénico inorgánico, esteroides anabólicos androgénicos y la benozfenona, también se ha asociado a la aparición de STB. (3)

La inflamación crónica es un factor etiológico bien establecido como es el caso de linfedema en miembro torácico superior postmastectomia asociado a radioterapia ya que aumenta el riesgo de angiosarcoma (Síndrome de Stewart- Treves). (8), (9)

### **Clasificación Histopatológica**

Los sarcomas de Tejidos blandos forman un grupo complejo que pueden mostrar un amplio margen de diferenciación. La imagen macroscópica recuerda las variedades especializadas en el tejido conectivo y presentan una variedad de histologías dependiendo del sitio donde se originan. A continuación se menciona parte de la clasificación de la OMS (10) la cual engloba los diferentes tipos de clasificación según el sitio de origen

Tumores Fibrosos	Tumores sinoviales
Tumores Fibrohistiocíticos	Tumores Neurales
Tumores Lipomatosos	Tumores paragangliónicos
Tumores musculo liso	Tumores óseos y cartilagosos extraesqueléticos
Tumores musculo esquelético	Tumores mesenquimatosos pluripotenciales
Tumores vasos linfáticos y sanguíneos	Tumores Misceláneos
Tumores perivasculares	Tumores No clasificados

## **GRADO HISTOLOGICO**

El sistema de estadificación de los sarcomas de tejidos blandos de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), históricamente ha utilizado un sistema de cuatro grados para diferenciar el grado histológico, sin embargo ha sido más funcional un sistema de dos grados G1/G2 (Bajo) y G3/G4 (Alto). Los dos sistemas más aceptados y empleados han sido el Frances French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group (FNCLCC) o el sistema del National Cancer Institute (NCI) ambos sistemas son de tres grados. El sistema NCI se basa en la evaluación de la histología tumoral, localización y cantidad de necrosis tumoral. El FNCLCC está basado en la diferenciación tumoral, cuenta mitótica y necrosis tumoral. Quizá el francés se prefiere sobre el NIH debido a su fácil reproducción, este toma en cuenta tres parámetros: diferenciación (histología específica), actividad mitótica y extensión de necrosis (11). Cada parámetro se califica: diferenciación (1-3) actividad mitótica (1-3) y necrosis (0-2) y en base a la suma de los tres se asigna el grado:

Grado 1: 2 o 3

Grado 2: 4 o 5

Grado 3: 6 -8

El test molecular genético ha surgido como una herramienta de utilidad, debido a que varios subtipos de STB se asocian con ciertas aberraciones genéticas incluyendo substituciones en pares de bases, deleciones, amplificaciones y translocaciones. Los STB pueden ser divididos en 2 grupos genéticos mayores: a) sarcomas con alteraciones genéticas específicas como translocaciones cromosómicas o mutaciones puntuales y cariotipos

simples b) sarcomas con alteraciones genéticas no específicas y cariotipos desbalanceados complejos (12)

Los STB con translocaciones cromosómicas recurrentes pueden ser clasificadas dentro de varios subtipos dependiendo de la presencia de la transcripción del gen de fusión (p. ej. EWS-ATF1 en sarcoma células claras, TLS-CHOP en liposarcoma mixoide o células redondas, SYT-SSX (SYT-SSX1 o SYT-SSX2) en sarcoma sinovial y PAX-FKHR (PAX3-FKHR o PAX7-FKHR) en el rabdomiosarcoma alveolar. Los genes de fusión resultan de translocaciones cromosómicas y pueden proveer un diagnóstico útil e información pronóstica.

La mayoría de las técnicas comúnmente usadas en el diagnóstico molecular incluye el análisis citogenético convencional, Hibridación fluorescente in situ (FISH) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (13). En un estudio prospectivo Hill y colegas concluyeron que el análisis molecular PCR es más sensible que los estudios citogenéticos convencionales para el diagnóstico de ciertos subtipos de STB incluyendo rabdomiosarcoma alveolar, sarcoma sinovial y liposarcoma mixoide que tiene variación en los genes de fusión. (14).

La heterogeneidad molecular de la transcripción de fusión ha sido sugerida para predecir el pronóstico en ciertos subtipos de sarcomas. En pacientes con rabdomiosarcoma alveolar que se presentan con enfermedad metastásica, el PAX7-FKHR ha sido asociado con un pronóstico favorable comparado con PAX3-FKHR. En pacientes con sarcoma sinovial, el impacto pronóstico de los genes de transcripción de fusión SYT-SSX1 y SYT-SSX2 es

menos claro con 2 grandes estudios que muestran resultados contradictorios. (15), (16), (17)

### **CUADRO CLINICO**

La presentación más frecuente de los STB es la presencia de una masa, generalmente es grande, indolente y en ocasiones el paciente la asocia a una lesión previa. La mayoría presentan un tamaño mayor de 5 cm, por lo que el enfoque de la valoración clínica debe ir orientada a determinar si es una lesión benigna o maligna, así como el involucro de estructuras musculares o neurovasculares. Se debe realizar el diagnóstico diferencial con tumores de tejidos blandos de características benignas y otros tumores malignos como linfomas, melanomas y carcinoma metastásico.

### **SITIOS DE DISEMINACION**

Un análisis de pacientes tratados en el MSKCC revelo que los sitios comunes de metástasis dependía del sitio específico. Para aquellos pacientes con lesiones en extremidad, la mayoría de las metástasis (70%) van al pulmón y para pacientes con tumores retroperitoneales o viscerales el sitio más común de metástasis es el hígado. A pesar de esto ningún sitio es inmune para las metástasis de sarcomas de tejidos blandos y pueden presentarse otros tipos de diseminación (18).

La diseminación linfática es rara pero su presentación indica un pronóstico malo. La frecuencia de ganglios metastásicos clínicos y subclínicos al momento del diagnóstico es menor al 5%, pero el histiocitoma fibroso maligno, el sarcoma sinovial, sarcoma de células claras, el sarcoma epitelioides y el rhabdomioma alcanzan una frecuencia mayor. La vía hematogena sigue siendo la vía más común de diseminación a distancia (19).

## DIAGNOSTICO

Dentro de los estudios de imagen que se solicitan van a depender sobre todo del sitio donde este el primario, la evaluación cuando se localiza en extremidad es de utilidad la TAC o RMN, esta ultima aporta una mejor definición. Sin embargo según un estudio de la RDOG no ha mostrado superioridad la RMN sobre la TAC. (20). Cuando se sospeche enfermedad metastásica pulmonar la TAC es el método preferido para diagnostico.

El PET puede ser útil para evaluar, pronostico y graduar la respuesta a la quimioterapia. Estudios recientes han demostrado el valor del PET en evaluar la respuesta a quimioterapia preoperatoria en pacientes con STB de extremidad de alto grado, y la predicción del resultado en liposarcoma. (21), (22).

El diagnostico inicial se establece mediante la realización de biopsia la cual debe reunir ciertas características para obtener una adecuada cantidad de tejido para tener una confirmación histopatológica definitiva que permita evaluar el grado histológico y también poder identificar los factores pronósticos que puedan alterar el tratamiento definitivo. (23)

- Biopsia excisional: Se prefiere para aquellas lesiones que miden menos de 5 cm y superficiales.
- Biopsia por trucut El principal inconveniente de este procedimiento es el tamaño de la muestra ya que se necesita una cantidad adecuada para evaluación histopatológica e inmunohistoquímica, además de que puede producir contaminación de tejido sano.
- Biopsia por aspiración con aguja fina: Ha sido evaluada por varios centros donde demuestran que la mayor utilidad que tiene es en la confirmación de los casos de recurrencia. No está indicada en casos de diagnostico primario

- Biopsia incisional: La principal indicación es en aquellos tumores mayores de 5 cm, también se debe tener en cuenta que la localización de la incisión debe incluirse en el tratamiento definitivo

## **ETAPIFICACION**

La clasificación del TNM toma como principales criterios el tamaño tumoral, la profundidad del mismo y presencia de metástasis ganglionares y a distancia y esta basada en la última revisión de la AJCC (24)

### **Tumor Primario (T)**

TX Tumor primario no puede ser evaluado

T0 Sin evidencia de Tumor primario

T1 Tumor 5 cm o menor en su dimensión mayor

T1a Tumor Superficial

T1b Tumor profundo

T2 Tumor de más de 5 cm en su dimensión mayor

T2a Tumor Superficial

T2b Tumor profundo

### **Ganglios Linfáticos (N)**

Nx Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados

N0 No hay ganglios linfáticos regionales metastásicos

N1 Presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales.

### **Metástasis a Distancia (M)**

M0 No hay metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia

### **Grado Histológico**

GX El grado no puede ser evaluado

G1 Bien diferenciado

G2 Moderadamente diferenciado

G3 Mal diferenciado

### **Estadificación**

EC IA T1a N0 M0 G1, GX

T1b N0 M0 G1, GX

EC IB T2a N0 M0 G1, GX

T2b N0 M0 G1, GX

EC IIA T1a N0 M0 G2, G3

T1b N0 M0 G2, G3

EC IIB	T2a	N0	M0	G2
	T2b	N0	M0	G2
EC III	T2a, T2b	N0	M0	G3
	Cualquier T	N1	M0	Cualquier G
EC IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier G

### **Sobrevida**

La sobrevida global a 5 años por etapas, corresponde a 90% para EC I, 80% para EC II y 56% para EC III. La sobrevida libre de enfermedad para EC I es del 86%, EC II del 71% y EC III 51%; (24).

### **Tumores de alto riesgo**

Son aquellos tumores definidos como mayores de 10 cm de alto grado histológico o tumores con recurrencia local grado II/III, o tumores grado II/III con cirugía inadecuada realizada en las 6 semanas previas y que por lo tanto requerirán una cirugía posterior.



### **III. MARCO TEORICO**

#### **Tratamiento**

#### **CIRUGIA**

La cirugía sigue siendo el pilar del tratamiento cuyo objetivo principal es obtener una resección del tumor con un margen adecuado

Según Enneking (25) describió cuatro tipos de procedimientos los cuales pueden predecir el porcentaje de recurrencia local, en base a los márgenes tomados:

**Intralesional:** Procedimiento en el cual la disección pasa a través de la lesión. Se deja tumor macroscópico o microscópico y existe contaminación de todos los planos tisulares. Entre los procedimientos intralesionales que más se utilizan se encuentran la biopsia incisional o curetaje.

**Resección marginal:** es un procedimiento en el cual la lesión es removida en una sola pieza. El plano de disección es a través de la pseudocapsula o tejido reactivo alrededor de la lesión y cuando se realiza para lesiones malignas deja enfermedad microscópica en el margen de la herida en un alto porcentaje de los casos.

**Resección amplia:** Es un procedimiento en el cual la lesión, con una pseudocapsula o zona reactiva, es rodeada de tejido normal y tomada en un solo bloque. El plano de disección es enteramente a través de tejido normal dentro del compartimiento envuelto

**Resección radical:** Este procedimiento en el cual la lesión, pseudocápsula, zona reactiva y músculos o hueso involucrado es removido en un solo bloque, longitudinalmente el plano de disección va a través o cerca de la articulación proximal.

La tasa de recurrencia local se describe de 50% después de resección marginal, 25% posterior a resección amplia y de 4% posterior a excisión radical. En una serie se reporta que la resección intralesional tiene una recurrencia a 5 años de 41%, mientras que las lesiones marginales o amplias tienen recurrencia del 10.5%, por lo que la excisión amplia con márgenes quirúrgicos sigue siendo el procedimiento de elección. (26)

La amputación alguna vez fue considerada como el tratamiento estándar para permitir el control local en pacientes con sarcoma de extremidad (27). En años recientes los avances técnicos en reconstruir los procedimientos quirúrgicos, la implementación de la terapia multimodal y mejoramiento en la selección de pacientes para terapia adyuvante ha minimizado el déficit funcional en pacientes que en algún momento pudieran haber requerido amputación.

En 1982 un estudio controlado randomizado (43 pacientes) mostro que la cirugía conservadora de extremidad con radioterapia era un tratamiento efectivo en pacientes con STB de alto grado de la extremidad, con una tasa de recurrencia local de 15% y no se presento diferencia en la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad cuando se comparaba con la amputación (28). En otra serie de 77 pacientes tratados con cirugía conservadora de extremidad sin radioterapia, la tasa de recurrencia local fue solo de 7% y el estado de los márgenes de resección fue un predictor significativo de recurrencia local (29). La tasa de recurrencia local fue 13% cuando el margen de resección fue de 1 cm o menos, comparado con 0% cuando el margen de resección fue de 1 cm o más. En un estudio retrospectivo de 115 pacientes con STB de pie o mano, la amputación radical como tratamiento inicial no disminuye la probabilidad de metástasis regional y también no mejora la sobrevida especifica de enfermedad (30). Estos resultados sugieren que la cirugía

conservadora con o sin radioterapia adyuvante es una opción de tratamiento efectivo para STB de extremidad y la amputación debe de reservarse solo para los casos donde la resección o re-resección con márgenes adecuados no puede ser realizada sin sacrificar un resultado funcional.

Stojadinovic analizo 2084 pacientes con sarcoma de extremidad, encontrando que el 22% de aquellos que tuvieron margen quirúrgico positivo tuvieron cerca del doble de recurrencia e incrementa el riesgo de recurrencia a distancia y muerte relacionada a enfermedad, mientras que el 72% de los pacientes con márgenes positivos no tuvieron recurrencia. (31)

Suit et al reporto en el Massachusetts General Hospital que para pacientes en etapas IIA y IIIA el control local fue de 91% con márgenes negativos y 87% con márgenes positivos. Sin embargo para lesiones grandes (IIB y IIIB) y pacientes con ganglios positivos (IVA) el control local fue del 79% con márgenes de resección no involucrados pero disminuyo hasta un 57% cuando los márgenes están involucrado (32).

## **RADIOTERAPIA**

En 1982 fue el primer reporte del NCI de un estudio prospectivo randomizado que comparo amputación vs cirugía conservadora de extremidad mas radioterapia encontrando que no hubo diferencias en sobrevida entre ambos tratamientos (28). Herbert reviso los resultados de 74 pacientes con sarcomas de extremidad tratados con cirugía conservadora más radioterapia y encontró que el control local fue 82% a 5 años y 95% después de la terapia de rescate, con una tasa de sobrevida global de 70% a 5 años. La importancia del grado tumoral y el involucro de los márgenes fue un factor pronóstico para recurrencia y sobrevida global. (33)

Históricamente el tratamiento de STB consistió en la combinación de la resección quirúrgica orientada a los compartimientos del tumor que surgen dentro, posteriormente se aplicaba la irradiación con la creencia de que la radioterapia destruye lo que el cirujano ha dejado intencionadamente (34). En 1980 la idea de irradiación a STB con altas dosis preoperatorias fue introducida dentro de estudios clínicos y los resultados obtenidos fueron juzgados como superiores a aquellos obtenidos con radioterapia postoperatoria, particularmente para lesiones grandes y tumores de alto grado. La idea de la radioterapia preoperatoria es la de “downstaging” el tumor previo a la cirugía y permitir una excisión quirúrgica con márgenes sanos y por lo tanto permitir el salvamento de la extremidad (35).

Los avances en la radioterapia preoperatoria para STB fueron delineados por Bujko, Pisters y colegas (36), (37). Ha sido probado que la radioterapia preoperatoria resulta en un menor volumen de tratamiento en comparación con una terapia postoperatoria: tamaño del campo 241 cm<sup>2</sup> vs 391 cm<sup>2</sup> ( $p < 0.001$ ) (38). Además la planeación del tratamiento es fácil debido a que el volumen tumoral es fácilmente delimitable. El campo de irradiación postquirúrgica debe incluir todos los tejidos manipulados durante la cirugía, incluyendo los sitios de drenaje, lo que contribuye a un mayor campo de irradiación (39). Otro argumento importante para radioterapia preoperatoria es que no existe retraso entre los componentes del tratamiento que pudiera ser resultado de un cierre de herida comprometido en el postoperatorio. Este efecto es particularmente importante en casos de recurrencia agresiva local temprana después de excisión quirúrgica pero antes de la irradiación.

A pesar de las ventajas de la radioterapia preoperatoria, hay ciertos inconvenientes. En general la morbilidad de la herida es un factor importante cuando se resecan los STB, debido a los grandes volúmenes tumorales removidos, además se ha documentado que la

morbilidad de la herida es mayor después de la radioterapia preoperatoria. La producción de colágeno por los fibroblastos se reduce significativamente después de la irradiación. La tasa de complicaciones de herida después de la radioterapia preoperatoria y cirugía subsecuente fue de 37% en una serie de 203 pacientes reportados por Bujko et al (36). La cirugía secundaria para controlar la morbilidad de la herida fue necesaria en 16% de los pacientes y seis pacientes requirieron al final amputación. Casi una década después otra serie reporto una tasa de complicación para resección de sarcoma posterior a radioterapia externa de 44% y 23% de los pacientes requirieron una segunda cirugía (40). En un estudio canadiense randomizado la tasa de complicaciones de la herida fue de 35% en pacientes después de radioterapia preoperatoria, comparada con 17% en el grupo postoperatorio. La radioterapia externa preoperatoria lleva consigo una alta tasa de complicaciones en la herida, no solo en STB de la extremidad sino también en otras regiones del cuerpo, por ejemplo, en cabeza y cuello con una tasa de complicaciones de la herida de 20% (41). Otro punto que hay que resaltar es que la irradiación irreversible preoperatoria destruye el tejido tumoral dificultando un análisis patológico completo (42).

Existen varios factores que pueden contribuir a la tasa de curación de la herida que no están específicamente dirigidos en los estudios previos: tipo de cierre de herida, anatomía del sitio de tumor, duración de la radioterapia externa. Los cirujanos tienden a usar cierre primario de la herida después de la excisión de un sarcoma de extremidad que fue preoperatoriamente radiado. Esto puede influir en el cierre de la herida, además la radiación neoadyuvante puede preferirse sobre la postoperatoria en regiones adyacentes al pulmón, cadera, plexo nervioso y/o extremidades superiores (39)

Estudios no randomizados que directamente comparan RT preoperatoria vs RT postoperatoria muestran que no existe diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida (43). O'Sullivan et al. (39) Ha mostrado una ligera pero estadísticamente significativa mejor sobrevida global en STB de extremidad irradiados preoperatoriamente. La diferencia comienza a ser visible después de 2.5 años de seguimiento. A los 36 meses después del tratamiento, la sobrevida global fue alrededor de 90% en el grupo de RT preoperatorio vs 75% en el grupo de RT postoperatorio. Es probable que se muestre una diferencia en las tasas de sobrevida global a 5 años confirmando la superioridad de la radioterapia preoperatoria. Desafortunadamente este estudio no es tan impactante en su análisis, debido a la tasa de complicaciones de la herida que fue escogida como principal objetivo del cálculo del tamaño de la muestra.

En general los resultados funcionales de cirugía combinada y radioterapia neoadyuvante para STB no son inferiores a aquellos para cirugía e irradiación adyuvante. Davis et al (44) observo un ligero pero estadísticamente significativo menor resultado funcional a las 6 semanas después de la cirugía medida por la escala MSTTS y el TESS para RT preoperatoria vs RT postoperatoria. Sin embargo esto fue el único momento durante una observación de un periodo de 2 años donde una diferencia pudo haber sido observada. La diferencia a 6 semanas puede ser atribuida a la tasa de morbilidad de la herida la cual fue doble en el grupo preoperatorio. Un tiempo después los problemas de la herida han sido manejados y la influencia de los problemas de curación podrían no tener impacto en los resultados funcionales.

En un seguimiento del estudio de Toronto confirma la superioridad de la RT preoperatoria para STB sobre la RT postoperatoria. Hay una fibrosis menos extensa a dos años de seguimiento en pacientes que recibieron RT externa previo a cirugía que en pacientes que recibieron RT postoperatoria. La fibrosis menos extensa tuvo una relación significativa con una mejor escala funcional MSTS y TESS. Cuarenta y ocho por ciento de los pacientes en el brazo postoperatorio y 31.5% en el brazo preoperatorio tuvieron una fibrosis grado 2 ( $p=0.07$ ). El tamaño del campo de radiación fue predictivo para mayores tasas de fibrosis ( $p=0.002$ ) y rigidez de cadera ( $p=0.006$ ) (45).

La radioterapia externa 3-6 semanas previas a la cirugía con un campo extendido 5 cm arriba y debajo de punto más proximal y distal del tejido de riesgo puede ser considerado como un estándar de tratamiento. Una dosis total de 50 Gy en 25 Fx parece adecuada. En el caso de postoperatorio en aquellos pacientes en el cual el examen patológico muestra células tumorales en los márgenes de resección el campo de 2 cm alrededor del lecho tumoral puede ser irradiado con un incremento de 16-25 Gy (46).

La revisión que hizo Brant et al de radioterapia preoperatoria para tronco y extremidades encontró que la tasa de control local a 5 años fue de 92% para pacientes con márgenes cercanos o amplios vs 66% para aquellos con márgenes intralesionales. (47) La revisión de Potter et al (48) de 211 pacientes con sarcomas de alto grado de la extremidad no encontró que el estado de los márgenes quirúrgicos fuera un factor predictivo de control local; sin embargo el reporte inicial de Rosenberg et al (28) de el estudio randomizado del National Cancer Institute de amputación vs cirugía conservadora de extremidad mas radioterapia encontró una fuerte correlación entre márgenes quirúrgicos positivos y recurrencia local de la enfermedad.

## QUIMIOTERAPIA

Se ha propuesto los potenciales beneficios de la quimioterapia incluyendo la habilidad de valorar la respuesta del sarcoma al tratamiento, tratamiento temprano de la enfermedad metastásica microscópica y facilitar la remoción tumoral. Grobmyer et al (49) analizó de forma retrospectiva los resultados de 74 pacientes que se les administro quimioterapia neoadyuvante a base de AIM en sarcomas de tejidos blandos de alto grado mayores de 10 cm el cual mostro el beneficio en la sobrevida especifica de enfermedad de 21% a 3 años.

Una pregunta que ha permanecido controversial es el tiempo de aplicación de la quimioterapia con respecto a la cirugía y la radioterapia. La quimioterapia preoperatoria ha tenido éxito en los sarcomas pediátricos principalmente en el sarcoma de Ewing y osteosarcoma y este concepto se ha extendido a los sarcomas de tejidos blandos en el adulto. La quimioterapia neoadyuvante puede hacer una cirugía subsecuente más fácil y potencialmente tratar las micrometástasis antes de adquirir resistencia, también permite que el fármaco llegue de forma directa al sitio del tumor al presentar una vasculatura intacta. Además permite llevar un mejor tratamiento postoperatorio basado en la respuesta patológica que tuvo el tumor posterior a la quimioterapia.

Según Pervaiz et al el cual realizo un metaanálisis, confirmo la eficacia marginal de quimioterapia en sarcomas de tejidos blandos localizados y resecables encontrando cierto beneficio en términos de recurrencia local, recurrencia global y a distancia, sin embargo en términos de sobrevida no hubo beneficio cuando se administraba doxorrubicina sola, aunque si mostro un beneficio marginal con la adición de ifosfamida. (50)



El Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) condujo una serie de estudios aleatorizados comparando doxorubicina contra otros fármacos. Se observó un mayor índice de respuesta con las combinaciones de doxorubicina más ifosfamida y de doxorubicina-dacarbazina. Los rangos de respuesta fueron de 20% para doxorubicina sola vs 34% con la combinación de adriamicina e ifosfamida ( $p=0.04$ ) con una supervivencia de 8.8 y 11.5 meses respectivamente. Concluyendo que no hay mejoría en la supervivencia, pero sí un mayor índice de toxicidad (51). La EORTC realizó un estudio fase III comparando bajas dosis de doxorubicina e ifosfamida ( $50 \text{ mg/m}^2$ - $5 \text{ gr/m}^2$ ) contra dosis más altas de doxorubicina ( $75 \text{ mg/m}^2$ - $5 \text{ gr/m}^2$ ) sin encontrar diferencia en la supervivencia (52).

### **Adyuvancia**

La terapia adyuvante con quimioterapia es controversial. El 50% llega a presentar recaída local o a distancia y 45% de los pacientes mueren secundario a la enfermedad a 5 años (53). El Scandinavian Sarcoma Group realizó un estudio de 1981-1986 que evaluó 240 pacientes con sarcoma de alto grado aleatorizados en 4 brazos en relación a márgenes quirúrgicos logrados. Los pacientes con márgenes negativos se trataron con doxorubicina vs control y los pacientes con márgenes positivos se trataron con RT-Doxorubicina vs RT-vigilancia, con un seguimiento de 40 meses, los resultados fueron desalentadores ya que no se modificó la supervivencia ni el periodo libre de enfermedad o el control local (54). El Italian Sarcoma Group estudió la quimioterapia adyuvante en extremidades con esquema AIM, demostrando un aumento en la supervivencia en los pacientes con sarcomas de alto grado en extremidades (55), sin embargo después de un seguimiento a 89 meses no se encontró diferencia en la supervivencia libre de enfermedad ni en la supervivencia global. Además del pobre beneficio en la supervivencia en estos pacientes, se presentan como efectos secundarios y

toxicidad la alopecia, mielosupresión con alta posibilidad de infección, náusea, diarrea, mucositis y compromiso neurológico. La principal toxicidad a largo plazo es la cardiomiopatía, la posibilidad de leucemias y nefrotoxicidad.

### **Neoadyuvancia**

Uno de los mayores estudios prospectivos fue realizado por Pisters quien evaluó 1041 pacientes con sarcoma de extremidad EC I a III tratados entre 1982-1994. Los factores predictivos de recaída a distancia fueron los tumores de alto grado, tamaño mayor a 10 cm y con localización profunda, así como la presencia de recaída local e histología de tipo leiomiomasarcoma. Con respecto al grado tumoral se encontró que predice la sobrevida libre de enfermedad con un riesgo relativo de 4 (95% IC 2.5-6.6). Otros factores predictivos independientes son los tumores mayores de 5 cm, de localización profunda, márgenes positivos que fueran de leiomiomasarcoma o de vaina nerviosa periférica (56). Otros estudios han encontrado que los márgenes positivos son una variable significativa en cuanto a la sobrevida en estos tumores (57) (58). Las lesiones proximales de extremidades presentan un menor tiempo de sobrevida que las distales (59).

En un estudio realizado por Stojadinovic y cols (57) la sobrevida por enfermedad específica para pacientes con tumores de bajo grado y menores de 5 cm fue del 98%, mientras los pacientes con tumores mayores de 10 cm y de alto grado la sobrevida fue de 50%.

Existe solo un estudio prospectivo, aleatorizado que evalúa el uso de quimioterapia sistémica neoadyuvante el EORTC STBSG 62871. Pacientes con STB alto riesgo definidos como tumores  $\geq 8$  cm, grado II-III < 8 cm o tumores grado II-III con recurrencia local fueron asignados aleatoriamente a recibir cirugía sola o 3 ciclos de doxorubicina (50

mg/m<sup>2</sup>) e ifosfamida (5g/m<sup>2</sup>) antes de la cirugía. El esquema de la droga se encontró que era factible y no comprometía el tratamiento subsecuente; sin embargo fallo en demostrar cualquier beneficio en términos de sobrevida libre de progresión y sobrevida global. El estudio se cerró después de completar la fase II debido a que los cálculos fueron muy lentos para justificar continuar el estudio en fase III. Fue un seguimiento promedio de 7.3 años. La sobrevida libre de enfermedad a 5 años fue 52% para el brazo de no quimioterapia y 56% para el brazo de quimioterapia (p=0.3548), la tasa de sobrevida global para los 2 brazos fue de 64% y 65% respectivamente. (60)

DeLaney y cols (61) realizó un estudio con QT pre y postoperatoria con el uso de RT intercalada y compara su grupo con los controles históricos. La QT consistió en doxorubicina, ifosfamida y dacarbazina dando 3 ciclos preoperatorio y 3 ciclos postoperatorio con radioterapia entre cada ciclo preoperatorio con una dosis de 44 Gy en fase preoperatoria y 16 Gy después de otorgar los 3 ciclos de consolidación. No se demostró una mejoría en el control local pero si un menor índice de sobrevida libre de metástasis a 5 años (75% vs 44% p=0.016), sobrevida libre de enfermedad 70% vs 42% (p=0.002) y una sobrevida de 87% vs 58% (p=0.003) para los pacientes tratados con quimioradioterapia. Grobmyer y cols (62) realizaron un estudio retrospectivo comparando QT neoadyuvante con esquema AIM en 74 pacientes con sarcomas localizados de alto grado, profundos y mayores a 5 cm en extremidades contra 82 pacientes tratados solo con cirugía. Los resultados a 3 años fue una sobrevida por enfermedad específica de 73% para los pacientes con neoadyuvancia. Después se estadificaron estos pacientes por factores de riesgo encontrando el beneficio principal en pacientes con tumores mayores de 10 cm. Los pacientes tratados con cirugía únicamente tuvieron una sobrevida específica de enfermedad

de 62% mientras que los mayores de 10 cm la sobrevida específica de enfermedad fue de 83%.

Un estudio retrospectivo evaluó la respuesta radiográfica a la QT neoadyuvante en pacientes con etapas II o III de STB (42 extremidades y 23 retroperitoneales) encontrando que los pacientes manejados con doxorubicina tuvieron un mayor porcentaje de respuesta ( $p=0.094$ ) y que la respuesta radiológica fue asociada con una mejor sobrevida que los pacientes que tuvieron enfermedad estable o progresión (63). Un estudio realizado por Pister y cols demostró que no hay un beneficio en la sobrevida en pacientes que tienen STB IIIB de extremidades tratados con quimioterapia neoadyuvante (64).

Cormier y cols reportaron un estudio observacional de 674 pacientes que presentaban STB de extremidades de alto riesgo dentro de 1984-1999. Recibieron quimioterapia 336 pacientes (50%) de los cuales el 64% la recibió de forma preoperatoria y 35% postoperatoria. La doxorubicina se usó en el 88% de los pacientes ya fuera como monodroga o en combinación. Los pacientes que recibieron quimioterapia tuvieron una disminución en el riesgo de recaída durante el primer año, pero este riesgo disminuyó en los 2 años siguientes (65)

Eiber y cols (66) analizaron a 245 pacientes con liposarcomas de alto riesgo localizados en extremidades, los cuales fueron manejados con esquemas basados en doxorubicina (34%) e ifosfamida (26%) o sin QT (40%). No hubo diferencia a 5 años en cuanto a la sobrevida específica de enfermedad comparando los pacientes tratados con doxorubicina vs los pacientes sin quimioterapia, pero en cuanto a los pacientes tratados con régimen de ifosfamida vs los que no recibieron QT hubo un incremento en la sobrevida específica de

enfermedad estadísticamente significativa (92% vs 65%  $p=0.003$ ). Ese mismo autor, en otro estudio (67) estudio la correlación entre la respuesta a QT neoadyuvante por medio del grado de necrosis en el impacto en recurrencia y supervivencia en pacientes con STB de alto riesgo en extremidades. La recurrencia local a 5 y 10 años en pacientes con necrosis del 95% fue más baja que con los que tenían menor grado de necrosis (17% vs 23%). El grado de necrosis fue mayor en los pacientes que se adiciono ifosfamida al tratamiento (48% vs 13% con otros regímenes)

## **MANEJO MULTIDISCIPLINARIO**

El objetivo del tratamiento preoperatorio para STB es el disminuir la etapificación del sarcoma previo a la cirugía resultando en una subsecuente cirugía conservadora y un mejor control local, haciendo un tumor pequeño, menor infiltración a tejido vecino y menor posibilidad de una invasión posterior. En principio puede realizarse por varios métodos: Quimioterapia sistémica, Radioterapia externa, Perfusión aislada de extremidad, la combinación de Quimioterapia e hipertermia, la combinación de quimioterapia y radioterapia, El objetivo de todos estos métodos es destruir el tejido alrededor tanto por afección directa a su vasculatura como por afección directa a las células tumorales. El margen de invasión alrededor del tejido caracterizado por hipervascularidad e incremento en la perfusión debe ser destruido con menor diseminación tumoral durante la resección subsecuente. Una de las principales desventajas de la quimioterapia convencional es la presencia de efectos sistémicos serios y la falta de sustancias efectivas con excepción de doxorubicina e ifosfamida. Recientemente la hipertermia ha sido adicionada a la Quimioterapia sistémica en el esquema neoadyuvante y se ha probado su eficacia. La

perfusión aislada de extremidad provee una mejor opción para evitar los efectos adversos sistémicos al aislar la vasculatura de la extremidad temporalmente. (68)

Los sarcomas de alto grado, voluminosos (>8-10 cm) de alto riesgo para recurrencia local y metástasis deben de considerarse para terapia preoperatoria. La quimioterapia preoperatoria o quimiorradiación es usada en varios centros para tumores de alto grado permitiendo la subetapificación de un tumor voluminoso, una resección quirúrgica efectiva, especialmente en histologías quimiosensibles. La quimiorradioterapia concomitante con esquemas basados en doxorrubicina ha mostrado que mejora las tasas de control local en pacientes con STB aunque las reacciones agudas deben de considerarse. La evidencia disponible aunque es débil sugiere que la quimioterapia postoperatoria basada en antraciclinas debe mejorar la sobrevida libre de enfermedad en pacientes seleccionados que tienen alto riesgo de recurrencia pero que se encuentran en un buen estado general.

El Sarcoma Meta Analysis Collaboration realizo un metaanálisis de 14 estudios randomizados (1568 pacientes) y se comparo quimioterapia adyuvante al seguimiento y en algunos casos radioterapia después de la cirugía con una variedad de sarcomas. El resultado del metaanálisis mostro que la quimioterapia basada en doxorrubicina prolonga la sobrevida libre de recaída en adultos con STB resecable y localizado en extremidades y fue asociado con disminución a las tasas de recurrencia. (69)

Sin embargo la quimioterapia adyuvante no parece que mejore la sobrevida global. Otro análisis de 674 pacientes con STB etapa III (1984-1999) revelo que los beneficios clínicos de la quimioterapia basada en doxorrubicina duran por lo menos un año. (70)

En un estudio Italiano randomizado, pacientes con sarcoma recurrente o de alto grado fueron asignados a recibir quimioterapia postoperatoria con epirrubicina e ifosfamida vs solo observación. Después de un seguimiento promedio de 59 meses, la sobrevida libre de enfermedad (48 vs 16 meses) y la sobrevida global (75 meses vs 46 meses) fueron significativamente mejor en el grupo de tratamiento. (71)

Las opciones de tratamiento para etapas II o III con tumores de alto grado deben de decidirse por un equipo multidisciplinario basado en el estado general, factores comorbidos incluyendo edad, localización, subtipo histológico del tumor y experiencia institucional.

La Cirugía seguida por Radioterapia con o sin quimioterapia adyuvante o cirugía sola (para tumores pequeños que pueden ser resecados con márgenes quirúrgicos amplios) es el tratamiento primario para sarcomas de alto grado resecables con resultados funcionales aceptables (72). Las guías han incluida también radioterapia preoperatoria, quimioterapia o quimioradioterapia previa a la cirugía como una opción alternativa para pacientes con tumores resecables con resultados funcionales aceptables y para tumores potencialmente resecables con resultados funcionales adversos. Según las guías de manejo han incluido la quimioterapia preoperatoria o quimioradioterapia para enfermedad resecable con resultados funcionales aceptables como una recomendación 2b

El incremento de radioterapia postoperatorio para enfermedad residual gruesa o márgenes microscópicos positivos o la quimioterapia adyuvante sola pueden ser considerados para pacientes que han recibido radioterapia preoperatoria o quimioradioterapia mientras que la radioterapia postoperatoria con o sin quimioterapia adyuvante es recomendada para aquellos pacientes que han recibido quimioterapia preoperatoria. Debido a que los datos

disponibles para quimioterapia adyuvante en etapas II y III son limitados y controversiales esta se incluye como una recomendación categoría 2B para todos los pacientes con tumores resecables

Los tumores irresecables pueden ser tratados de forma primaria con radioterapia preoperatoria, quimioradioterapia o quimioterapia. Los tumores que se han vuelto resecables posterior al tratamiento preoperatorio pueden ser tratados con cirugía. Las opciones de tratamiento postoperatorio para este grupo son similares a las descritas en los tumores resecables etapas II y III.

La radioterapia definitiva (7000-8000 cGy) puede ser considerada para pacientes seleccionados como tumores irresecables siguiendo el tratamiento preoperatorio. La observación es una opción para pacientes cuyos tumores no permiten un adecuado control local con radioterapia definitiva si los pacientes son asintomáticos. Si los pacientes se encuentran asintomáticos se recomienda mover directamente hacia un tratamiento paliativo definido como quimioterapia, cirugía paliativa o manejo de soporte.

Los agentes como doxorrubicina e ifosfamida se ha visto que tienen efectos radiosensibilizadores. Teóricamente este efecto puede permitir una disminución en la dosis de radiación sin un compromiso en la inducción de la necrosis tumoral o puede ser usado para aumentar la muerte celular con una dosis de radiación idéntica. Debido a que los pacientes con sarcomas de alto grado, localmente avanzados tiene mayor riesgo de diseminación metastásica, la radioterapia y quimioterapia combinada puede proveer un tratamiento sistémico inicial para enfermedad a distancia indetectable. (73) (74)



Uno de los primeros estudios que reporta el uso de bajas dosis de doxorubicina (12 mg/m<sup>2</sup> por día) administrados concomitantemente con RT externa (150-200cGy/ día) por 5 días con ciclos repetidos cada 2-3 semanas reporto que la tasa de respuesta parcial fue 56% en 115 pacientes con un 11% de remisiones completas. La quimioradiación fue bien tolerada y no se presentaron casos de leucopenia grado 3 o 4. (75) Varias series con un limitado número de pacientes con esquemas de quimioterapia basada en doxorubicina concomitante con radioterapia mostraron resultados prometedores. Cornier et al (71) reportaron la seguridad y aplicación de quimioradioterapia neoadyuvante de 50.4 Gy junto a ifosfamida con una dosis promedio de 10 g/m<sup>2</sup> por ciclo. El uso de dosis incrementadas de doxorubicina de 12.5- 20 mg/m<sup>2</sup> por semana durante 5 semanas concomitante con radioterapia fue reportada para ser segura y permite realizar una resección R0 o R1 en 26 de 27 pacientes. En ese estudio 50% de los pacientes tuvieron  $\geq 90\%$  de necrosis tumoral incluyendo 2 pacientes con respuesta patológica completa. (72) Sin embargo 23% de los pacientes desarrollaron complicaciones de la herida.

El Radiation Therapy Oncology Group realizo un estudio fase II prospectivo para evaluar el régimen MAID (Mesna, Doxorubicina, Ifosfamida y Dacarbazina) en un protocolo multiinstitucional en 66 pacientes con sarcoma de extremidad de alto grado de al menos 8 cm de diámetro. Los pacientes recibieron 3 ciclos de MAID neoadyuvante, intercalando la radioterapia preoperatoria (44 Gy administrados en un Split course) y otros 3 ciclos de MAID postoperatoriamente. Setenta y nueve pacientes completaron el protocolo preoperatorio y 59% completaron todo el tratamiento planeado. Tres pacientes (5%) experimentaron toxicidad letal (mielodisplasia e infección). El 83% de los pacientes experimentaron toxicidad grado 4. Sesenta y un pacientes se sometieron a cirugía y 58 de estos fueron resecciones R0, de los cuales 5 fueron amputaciones. La falla locoregional

estimada a 3 años fue de 17.6% si la amputación es considerada una falla y 10.1% si no lo es. Las tasas a 3 años de sobrevida libre de enfermedad, sobrevida libre de enfermedad a distancia y sobrevida global fueron de 56.6%, 64.5% y 75.1% respectivamente (76)

Un estudio retrospectivo alemán analizó los resultados de 23 pacientes que habían sido tratados con radioterapia con curso “Split” (1.6 Gy 2 veces al día, con una dosis total de 50-69 Gy) más quimioterapia concomitante que consiste principalmente en doxorubicina e ifosfamida pero también usando un régimen adoptado del tratamiento del sarcoma de Ewing. La neutropenia Grado 3 o 4 fue vista después de 46% de quimioterapia con un paciente que falleció por septicemia. La “downstaging” efectiva fue documentada en 4 de 22 pacientes que se sometieron a resección (Respuesta patológica completa en 3 pacientes). También reportaron retraso en la cicatrización de la herida en 1 de 22 pacientes; sin embargo cuatro pacientes perdieron la extremidad como resultado de otros efectos adversos. Después de un seguimiento promedio de 26 meses, las tasas de sobrevida global, libre de enfermedad y libre de metástasis a distancia fueron de 83%, 64% y 68% respectivamente con una tasa de control local de 94%. Si las altas tasas de morbilidad y toxicidad de la combinación de quimioterapia mas radioterapia son tomadas en cuenta, esta opción de tratamiento definitivamente requiere una futura investigación, en un estudio prospectivo controlado. (77)

Flores-Vázquez et al (78) realizó un estudio retrospectivo acerca de la experiencia que se tiene en nuestra institución en el manejo de sarcomas de tejidos blandos encontró que la recurrencia de manera global fue de 58% y se presentó en el 94% de los tumores de alto grado y en el 90% de los tumores mayores de 5 cm y en aquellos pacientes tratados con terapia multimodal a base de cirugía, quimioterapia y radioterapia tuvieron un mejor control de la enfermedad en comparación con aquellos tratados con cirugía sola y cirugía

mas radioterapia, los resultados en términos de recurrencia global locoregional fueron 14%, 61% y 21% según los grupos de tratamiento y en términos de recurrencia a distancia fueron 22%, 52% y 35.6% respectivamente

#### IV. OBJETIVOS

**Objetivo general:** Evaluar el impacto que presenta el manejo multidisciplinario en sarcomas de alto grado de extremidad en términos de periodo libre de enfermedad y sobrevida de los pacientes.

**Objetivos específicos:**

- Evaluar la respuesta que se tiene con la aplicación de quimioterapia neoadyuvante.
- Evaluar los pacientes que posterior a la administración de quimioterapia neoadyuvante resultaron resecables.
- Evaluar el periodo libre de enfermedad y supervivencia de los pacientes.
- Evaluar el porcentaje de pacientes que no requirieron cirugía radical.
- Evaluar los factores que influyeron en la recurrencia temprana y tardía de la enfermedad, así como su porcentaje de presentación.

## V. JUSTIFICACION

Los sarcomas de tejidos blandos son un grupo heterogéneo de tumores que comúnmente crecen en las extremidades y la principal causa de mortalidad en este grupo de pacientes es secundaria a la presencia de metástasis hematógenas. Existe un grupo de pacientes que debido a sus factores pronósticos se han catalogado como de alto riesgo para recurrencia y son aquellos tumores mayores de 10 cm con grado histológico alto (G3) y de localización profunda. Históricamente la cirugía ha jugado un papel fundamental y por muchos años la amputación de la extremidad fue considerada el estándar de oro para el control local de estos tumores, sin embargo no se ha podido disminuir la probabilidad de metástasis regional y no ha podido mejorar la sobrevida libre de enfermedad, la recurrencia global después de cirugía radical ha variado de 20-30% con una supervivencia global de 17%. Con el advenimiento de la terapia multimodal se identifico que la cirugía conservadora de extremidad con resección amplia seguida de radioterapia adyuvante y quimioterapia sistémica proporciona los mismos resultados en cuanto a tasas de sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad que la amputación, identificando que los márgenes libres de tumor es uno de los factores que más influyen para recurrencia local y a distancia. La administración de quimioterapia preoperatoria permite tratar potencialmente las micrometástasis, evalúa la respuesta de la quimioterapia in vivo y permite disminuir el tamaño tumoral, lo que facilita la resecabilidad quirúrgica. En nuestro país la incidencia de sarcomas afecta un grupo de edad que se encuentra en etapa productiva y la mayoría de estos pacientes se encuentran en etapas avanzadas, por lo que la mayoría de ellos serán candidatos a amputación. En base a lo descrito a la literatura se decidió iniciar un protocolo en el 2005 en la unidad de Tumores Mixtos donde incluiría a aquellos pacientes con

sarcoma de extremidad de alto riesgo de recurrencia para ser tratados a base de terapia multimodal con quimioterapia preoperatoria, cirugía y posteriormente adyuvancia con radioterapia y consolidación con quimioterapia lo que permitiría tener un impacto en el periodo libre de enfermedad, conservación de la extremidad y supervivencia de estos pacientes.

## **VI. HIPOTESIS**

La quimioterapia preoperatoria con esquema a base de AIM (Adriamicina-Ifosfamida-Mesna) tiene un impacto en el tratamiento de los sarcomas de extremidad de alto riesgo ya que permite el tratamiento temprano de las micrometástasis, evalúa la respuesta de la quimioterapia in vivo y permite un “downstaging” del tumor que facilita su resecabilidad; además, la terapia adyuvante con radioterapia permite un mejor control local y la consolidación con quimioterapia lo cual tiene un impacto en el periodo libre de enfermedad y en la sobrevida de estos pacientes

## VII. MATERIAL Y METODOS

### Tipo de estudio

Prospectivo

Observacional

Longitudinal

Descriptivo

Se incluyeron aquellos pacientes vistos en la unidad de tumores mixtos del Servicio de Oncología del Hospital General de México que presentaran diagnóstico de Sarcoma de Tejidos Blandos localizado en extremidad clasificados como de alto riesgo por ser mayores de 10 cm, de alto grado histológico que se encontraran en localización profunda.

El diagnóstico se hizo con la realización de biopsia incisional para identificar la histología tumoral; las dimensiones del tumor se valoraron en base a la evaluación clínica y/o en su defecto la utilización de estudios de imagen.

Aquellos pacientes seleccionados fueron enviados a Oncología Médica para recibir de primera instancia 2 - 3 ciclos de AIM (Adriamicina, Ifosfamida y Mesna) y posterior a esto se valoró la respuesta la cual se clasificó como mayor del 50%(buena), 30-50%(regular), menos del 30%(mala) y sin respuesta.

Posterior a la quimioterapia preoperatoria se valoró la respuesta que tuvieron y se programaron para cirugía la cual se definió como excisión local amplia (con margen mayor de 1 cm), cirugía marginal (con margen menor de 1 cm) y cirugía radical (amputación).



Posterior a la cirugía se recabaron del resultado histopatológico la presencia de márgenes quirúrgicos, los cuales se clasificaron como negativos, positivos o marginales

Una vez que se recuperaron del postoperatorio quirúrgico se enviaron a Radioterapia donde recibieron Radioterapia externa con dosis promedio de 45 Gy y posteriormente se revaloró la administración de un incremento en la dosis de 20 Gy.

Posteriormente fueron enviados a Oncología Médica donde se valoró y se administraron 2-3 ciclos de consolidación de AIM.

El Seguimiento se dio por parte de los tres servicios y la evolución fue observada por el servicio de Tumores Mixtos con citas cada 3 meses y Radiografía de Tórax anual.

Aquellos casos que presentaron datos de recurrencia esta se clasificó como temprana (antes de 6 meses de terminado el tratamiento) o tardía (después de 6 meses de terminado el tratamiento) así como también se clasificó en local o a distancia. Cada caso de recurrencia fue individualizado y tratado con cirugía, quimioterapia o radioterapia según se requirió.

Los principales datos a evaluar fueron los aspectos epidemiológicos del grupo entre los que destacan la edad, sexo, localización del tumor, tipo histológico. Posteriormente se evaluaron los ciclos de quimioterapia administrados, el porcentaje de respuesta a la quimioterapia. Se evaluó el porcentaje de pacientes que se les pudo realizar excisión amplia, excisión marginal y cirugía radical y quienes de ellos tuvieron márgenes positivos, negativos o cercanos.

El intervalo libre de enfermedad se tomó en cuenta desde el día de la cirugía hasta la fecha de la última cita reportada con o sin recurrencia. También se tomó en cuenta aquellos

pacientes que conservaron la extremidad afectada en comparación con aquellos pacientes que terminaron con cirugía radical

Se determino el seguimiento de los pacientes desde el inicio de la consulta hasta la última cita registrada.

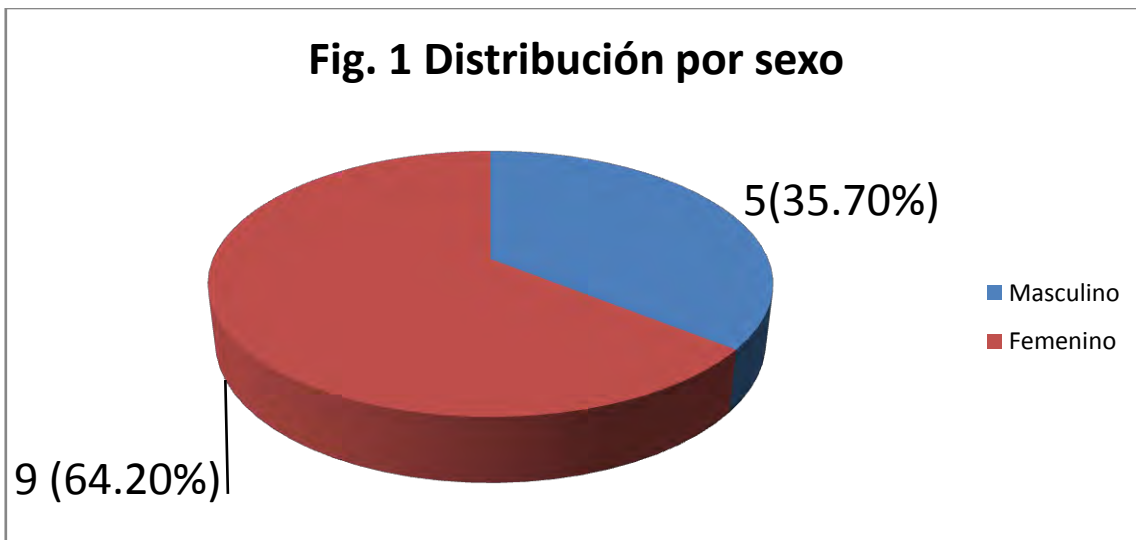
## VIII. RESULTADOS

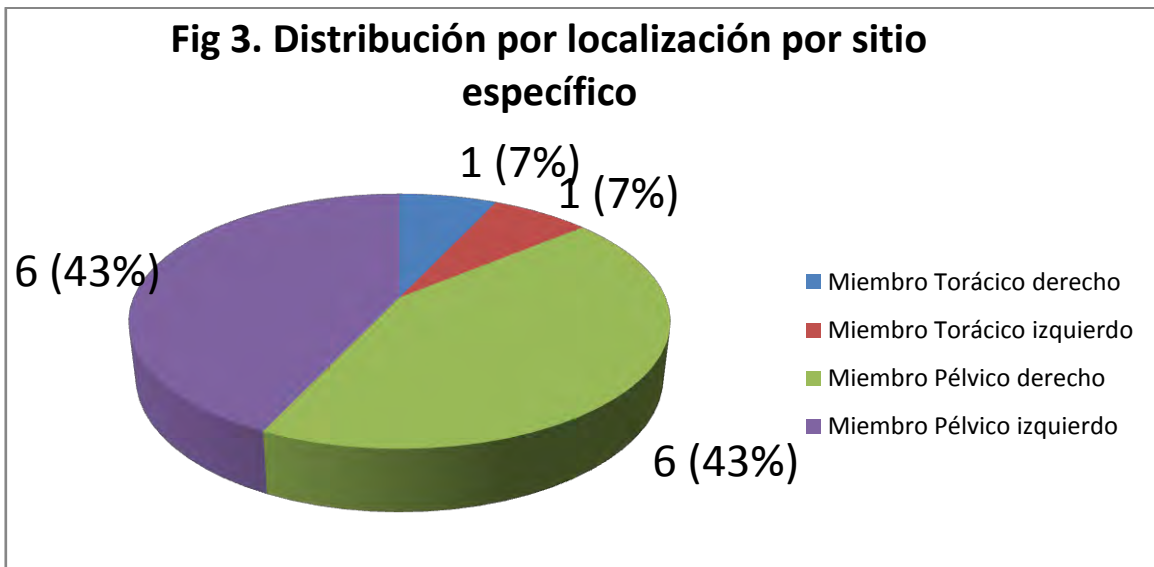
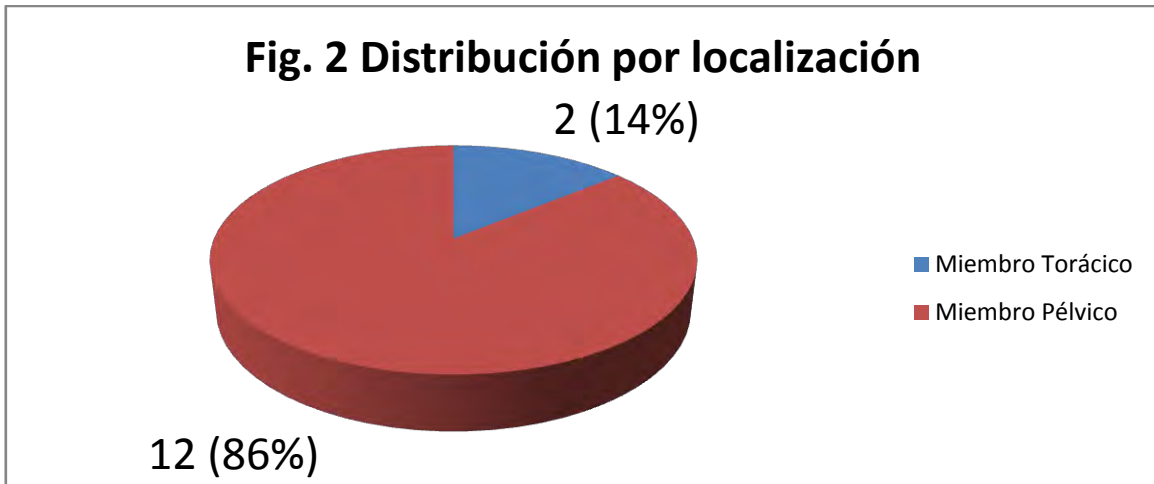
Durante el periodo de Abril del 2005 a Octubre de 2009 se incluyeron dentro de la fase de estudio 23 pacientes con diagnostico de sarcoma de tejidos blandos en extremidad con histología de alto grado que contaron con los criterios de inclusión. De estos 23 casos 4 no concluyeron el tratamiento: 1 paciente no recibió ni Quimioterapia ni radioterapia adyuvante, 1 paciente no inicio protocolo, 1 paciente no recibió quimioterapia de consolidación por retraso en el tratamiento debido a infección de sitio quirúrgico aunque si fue considerado para recibir tratamiento con Radioterapia, 1 paciente posterior a recibir 2 ciclos de neoadyuvancia se considero para desarticulación sin embargo no se presento. Otros 2 pacientes no fueron considerados para el estudio debido a que salieron del protocolo y 1 paciente se extravió su expediente por lo que no fue posible evaluar los resultados. Actualmente 2 pacientes se encuentran en tratamiento y al no concluir no se ha podido evaluar resultados. Al final únicamente para fines de estudio se pudieron evaluar catorce pacientes.

Dentro de los aspectos epidemiológicos del grupo estudiado se encuentra que de los 14 pacientes evaluados 9 fueron mujeres (64.2%) y 5 hombres (35.7%) y el promedio de edad que se presentaron fue de 44 años (rango de 24-59 años). (Tabla 1) (Fig. 1)

La localización más frecuente de la lesión fue en miembros pélvicos con 12 pacientes de los cuales 6 fueron del lado izquierdo (43%) y 6 en el derecho (43%) y 2 pacientes se presentaron en miembros torácicos (14%). 1 de cada lado. (Tabla 1) (Fig. 2) (Fig. 3)

<b>Tabla 1 ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS</b>		
<b>Sexo</b>	Masculino	5 (35.7%)
	Femenino	9 (64.2%)
<b>Edad</b>		44 años (25-49 años)
<b>Localización</b>	Miembro torácico	2 (14%)
	Miembro pélvico	12 (86%)
<b>Tipo Histológico</b>	Liposarcoma	6 (43%)
	Sarcoma fusocelular	4 (29%)
	Sarcoma sinovial	1 (7%)
	Sarcoma pleomorfo	1 (7%)
	Mixofibrosarcoma	1 (7%)
	Sarcoma alto grado no especificado	1 (7%)
<b>Tamaño</b>		15.8 cm (10-30 cm)





El tipo histológico más frecuente fue liposarcoma en 6 casos (43%), sarcoma fusocelular en 4 casos (29%), sarcoma sinovial en 1 (7%), sarcoma pleomorfo en 1 (7%), mixofibrosarcoma 1(7%) y sarcoma de alto grado no especificado en 1(7%). (Tabla 2)

<b>Tabla 2 Distribución por tipo histológico</b>	
<b><u>Tipo Histológico</u></b>	<b><u>Numero</u></b>
Liposarcoma	6 (43%)
Sarcoma fusocelular	4 (29%)
Sarcoma sinovial	1 (7%)
Sarcoma pleomorfo	1 (7%)
Mixofibrosarcoma	1 (7%)
No especificado	1 (7%)

<b>Tabla 3 Respuesta posterior a QT preoperatoria</b>	
<b><u>Porcentaje de respuesta</u></b>	<b><u>Número</u></b>
>50%	5 (35.7%)
30-50%	5 (35.7%)
< 30%	3 (21.4%)
0%	1 (7.1%)

El tamaño promedio de la lesión fue de 15.8 cm (rango 10-30cm). El tamaño promedio de la lesión en miembro torácico fue de 17 cm (rango 14-20 cm), mientras que en miembro pélvico fue de 15.6 cm (rango 10-30 cm de diámetro). (Tabla 1)

Todos los pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante a base de esquema AIM (Adriamicina, Ifosfamida y Mesna), 8 pacientes recibieron 2 ciclos neoadyuvante, mientras que 6 pacientes recibieron 3 ciclos. Los porcentajes de respuesta preoperatoria fueron 5 pacientes tuvieron una respuesta mayor del 50%, 5 pacientes tuvieron una respuesta del 30-50%, 3 pacientes tuvieron una respuesta menor al 30% y solo 1 paciente que se considero sin respuesta a la quimioterapia. (Tabla 3)

Dentro de los procedimientos quirúrgicos realizados 9 pacientes (64%) se les pudo realizar excisión local amplia, a 4 (29%) se les realizo resección marginal y solo 1 se le realizo

resección compartamental (7.1%) (Tabla 4). De los 9 pacientes que se les realizó excisión local amplia 5 (55.5%) tuvieron márgenes negativos, 2 (22.2%) tuvieron márgenes cercanos y 2 tuvieron márgenes positivos (22.2%). Los cuatro pacientes (28.5%) que se les realizó resección marginal tuvieron márgenes microscópicamente positivos y el paciente que se le realizó excisión compartamental (7%) resultó con márgenes negativos. (Tabla 5)

<b>Tabla 4 Procedimientos quirúrgicos realizados</b>	
<b><u>Tipo de procedimiento</u></b>	<b><u>Numero</u></b>
Excisión local amplia	9 (64%)
Resección marginal	4 (29%)
Excisión compartamental	1 (7.1%)

<b>Tabla 5 Relación de márgenes quirúrgicos en relación a tipo de cirugía</b>		
<b><u>Procedimiento (n)</u></b>	<b><u>Márgenes</u></b>	<b><u>Numero (%)</u></b>
Excisión local amplia (9)	Márgenes positivos	2 (22.2%)
	Márgenes negativos	5 (55.5%)
	Márgenes cercanos	2 (22.2%)
Resección marginal (4)	Márgenes positivos	4 (100%)
	Márgenes negativos	0 (0%)
Excisión compartamental (1)	Márgenes positivos	0 (0%)
	Márgenes negativos	1 (100%)

Trece pacientes recibieron radioterapia en algún momento de su tratamiento. Solo un paciente (7.1%) no recibió por progresión de su enfermedad. Cuatro pacientes (28.5%) recibieron radioterapia preoperatoria, de los cuales 1 paciente recibió radioterapia con fines hemostáticos (2000 cGy). 2 recibieron una dosis de 50 Gy en 25 Fx, 1 recibió 45 Gy en 25 Fx. Once pacientes (78.5%) recibieron Radioterapia postoperatoria, de los cuales 9 recibieron tratamiento completo (Radioterapia externa 45 Gy en 25 Fx mas incremento 20 Gy en 10 Fx), los otros 2 no se consideraron candidatos por progresión de la enfermedad. La dosis promedio otorgada a los 13 pacientes fue de 56 Gy (rango 14-65 Gy).

Nueve pacientes (64.3%) recibieron quimioterapia de consolidación cuatro pacientes recibieron 2 ciclos, cuatro recibieron 3 ciclos y 1 pacientes recibió 4 ciclos de consolidación.

El seguimiento promedio de los 14 pacientes fue de 33 meses (rango 6-57 meses), presentando un intervalo libre de enfermedad promedio de 20 meses (rango 0-53 meses). De los 14 pacientes evaluados 8 (57.1%) tuvieron recaída de la enfermedad, de los cuales 4 pacientes (28.6%) la presentaron antes de los 6 meses la cual fue local en 2 (14.3%) 1 fue a distancia (7.1%) y 1 tuvo recaída tanto local como a distancia (7.1%). Cuatro pacientes (28.6%) presentaron recurrencia después de 6 meses terminado el tratamiento de los cuales 3 (21.4%) fueron locales y 1 (7.1%) a distancia. (Tabla 6)

Dentro de los pacientes con recaída tardía, un paciente que presento recurrencia local a los 16 meses fue tratado con cirugía, volvió a presentar recurrencia a los 6 meses y se volvió a tratar con cirugía y presento una tercer recurrencia la cual fue tratada con cirugía y con radioterapia administrando incremento sobre el área perineal de 45 Gy. El otro paciente que



presento recurrencia local a los 11 meses amerito amputación de la extremidad afectada. El tercer paciente con recurrencia local a los 9 meses fue tratado con desarticulación interescapulotorácica, posteriormente presento recurrencia a nivel de cuello la cual amerito cirugía y se envió a radioterapia donde se administro sobredosis de 30 Gy. La paciente que presento recurrencia a distancia falleció a los 10 meses de la cirugía.

<b>Tabla 6 Recaídas posterior al tratamiento</b>			
<u>Tipo de recaída (n)</u>	<u>Localización</u>	<u>Numero</u>	<u>Tiempo post a cirugía</u>
Recaída temprana (4)	Local	2 (25%)	0 y 2 meses
	Distancia	1 (12.5%)	3 meses
	Ambos	1 (12.5%)	4 meses
Recaída tardía (4)	Local	3 (37.5%)	9,11 y 16 meses
	Distancia	1 (12.5%)	10 meses

Analizando los factores que influyeron en la recaída se encontró que los cuatro pacientes que presentaron recaída temprana de la enfermedad: 2 tuvieron una respuesta a la quimioterapia preoperatoria menor al 30% 1 tuvo respuesta del 50% y 1 no tuvo respuesta a la quimioterapia. Los cuatro pacientes presentaron márgenes quirúrgicos positivos posteriores a cirugía; a ninguno de los cuatro pacientes se les considero candidato para quimioterapia de consolidación por progresión de la enfermedad, solo 1 paciente recibió radioterapia de consolidación completa (65 Gy) y a dos se interrumpió el tratamiento por progresión de la misma. Dentro de los tipos histológicos en estos cuatro pacientes fueron 1

con liposarcoma, 1 sarcoma sinovial, 1 mixofibrosarcoma y 1 sarcoma pleomorfo. Estos pacientes tuvieron un intervalo libre de enfermedad promedio de 2 meses (0-4 meses) con un seguimiento de 9.75 meses (6-13). Hay que destacar que estos cuatro pacientes fallecieron por progresión de la enfermedad tanto local como a distancia. (Tabla 7)

<b>Tabla 7 Factores que influyeron en recaída temprana (n=4)</b>		
<b><i>Factor</i></b>		<b><i>Número de pacientes (%)</i></b>
Respuesta a quimioterapia preoperatoria	50%	1 (25%)
	<30%	2 (50%)
	0	1 (25%)
Márgenes quirúrgicos	Positivos	4 (100%)
Quimioterapia de consolidación	No recibieron	4 (100%)
Tipo histológico	Liposarcoma	1 (25%)
	Sarcoma sinovial	1 (25%)
	Mixofibrosarcoma	1 (25%)
	Sarcoma pleomorfo	1 (25%)

Aquellos pacientes que presentaron recaída después de 6 meses llama la atención que 3 (75%) de ellos la histología fue sarcoma fusocelular y 1 (25%) fue liposarcoma mixoide, los 3 de sarcoma fusocelular tuvieron una respuesta de 50% a la quimioterapia preoperatoria y el paciente con liposarcoma tuvo una respuesta de 30%; 2 pacientes tuvieron márgenes negativos posterior a la cirugía, 1 paciente tuvo márgenes cercanos y 1

paciente tuvo márgenes positivos. Estos pacientes tuvieron un seguimiento promedio de 38 meses (17-57 meses) con un intervalo libre de enfermedad de 11 meses (9-16 meses). A diferencia de aquellos pacientes con recaída temprana, este grupo de pacientes solo 1 falleció por actividad tumoral a distancia, dos pacientes se encuentran vivos sin extremidad y una paciente se encuentra viva con extremidad, con presencia de actividad tumoral controlada. (Tabla 8)

<b>Tabla 8 Factores que influyeron en recaída tardía (n=4)</b>		
<b><u>Factor</u></b>	<b><u>Variable</u></b>	<b><u>Número de pacientes (%)</u></b>
Tipo histológico	Sarcoma fusocelular	3(75%)
	Liposarcoma mixoide	1 (25%)
Respuesta a quimioterapia preoperatoria	50%	3 (75%)
	30%	1(25%)
Márgenes quirúrgicos	Márgenes positivos	1 (25%)
	Márgenes cercanos	1 (25%)
	Márgenes negativos	2 (50%)

Realizando un análisis de los márgenes se encontró que de los 14 pacientes, 6 (43%) presento márgenes negativos, 2 (14%) tuvo márgenes cercanos y 6 (43%) con márgenes positivos. De los 6 pacientes con márgenes negativos 2 (33%) tuvieron recurrencia tardía a nivel local. De los 2 pacientes con márgenes cercanos solo 1 (50%) tuvo recurrencia tardía a distancia. Mientras que de los 6 pacientes con márgenes positivos 5 (83%) tuvieron

recurrencia la cual en 4 (66%) fue temprana y 1 (16%) fue tardía, 3 de ellos fue local, 1 fue a distancia y 1 tuvo recaída tanto local como a distancia.

El seguimiento promedio de los 14 pacientes fue de 33 meses (rango 6-57 meses), llamando la atención que solamente 2 pacientes ameritaron pérdida de la extremidad. Nueve pacientes (64.3%) se encuentran vivos hasta el momento de los cuales 6 (66.7%) se encuentran sin evidencia de actividad tumoral en su última cita y 3(33.3%) se encuentran con actividad tumoral controlada. De los cinco (35.7%) pacientes fallecidos cuatro fueron por recaída antes de 6 meses y el otro paciente fue aquel que presento recurrencia después de los 6 meses a distancia. De los 14 pacientes evaluados solo 2 ameritaron pérdida de la extremidad (14.3%) y actualmente se encuentran vivos sin evidencia de actividad tumoral.

## IX. DISCUSION

Los sarcomas de tejidos blandos son un grupo heterogéneo de tumores que pueden desarrollarse prácticamente en cualquier sitio del cuerpo y presentan una diversidad importante de tipos histológicos, equivalen al 1% de los tumores malignos en el adulto, según datos del SEER del 2003- 2007(2) y del RHNM (4) la relación hombre-mujer es muy similar sin embargo en nuestra serie la presentación fue más frecuente en mujeres (64.2%) que en hombres (35.7%). La edad de presentación fue a los 44 años un promedio de edad más bajo que el reportado en la literatura mundial. Su presentación fue más frecuente en miembros pélvicos aunque para fines de este estudio solo se tomaron en cuenta los STB en extremidades y tumores de alto riesgo para recurrencia. La histología más frecuente fue el liposarcoma (43%).

Un meta-análisis (69) encontró que los regímenes basados en doxorubicina se asocio con una mejoría significativa (10%) en la Sobrevida libre de recurrencia a 10 años pero no ha tenido un impacto en la sobrevida global. Posteriormente se obtuvo el interés de la combinación de doxorubicina, ifosfamida y mesna (AIM) las cuales han sido reportadas con mejor efectividad que la doxorubicina sola en el tratamiento de sarcomas avanzados, (60) En nuestra serie, los porcentajes de respuesta fueron variables pero casi un 70% de los pacientes tuvieron una respuesta mayor al 30% aunque hay que resaltar que la forma de evaluar fue clínico-radiológica y que desafortunadamente en nuestra unidad el servicio de patología difícilmente nos reporta el porcentaje de necrosis, la cual se ha descrito como el mejor método para valorar la respuesta patológica a la quimioterapia (67)

Stojadinovic et al (31) realizo un análisis en 2084 pacientes acerca del impacto que tiene la presencia de márgenes microscópicamente positivos y encuentra que existe una variación en la presencia de recurrencia local de 28% en márgenes positivos vs 15% cuando son negativos, así como la presencia de recurrencia a distancia de 27% en márgenes positivos vs 23% cuando son negativos y reporta un porcentaje de muerte por enfermedad de 29% cuando son positivos vs 18% cuando son negativos. En nuestra pequeña serie, el 43% de los pacientes tuvieron márgenes positivos de los cuales el 83% presento recurrencia siendo el 66% antes de los 6 meses y este último grupo de pacientes fallecieron debido a progresión de su enfermedad.

En la actualidad el manejo de sarcomas de alto riesgo de extremidad debe contemplar un enfoque multidisciplinario con el objetivo de tener un mejor control local y a distancia de la enfermedad, así como evitar hasta donde sea posible la cirugía radical de la extremidad. La principal controversia que existe y que no se ha podido establecer como un estándar es la secuencia de tratamientos, ya que se han descrito ventajas y desventajas acerca de la radioterapia preoperatoria vs postoperatoria y la administración de quimioterapia neoadyuvante vs adyuvante.

Flores Vázquez et al (78) reporto sobre la experiencia del manejo de sarcomas de nuestra institución y presento la experiencia de manejo multimodal con cirugía, radioterapia y quimioterapia en un grupo no controlado reportando una recurrencia global locoregional de 14% y a distancia de 22%, el tiempo libre de recurrencia fue de 12 meses y el de supervivencia fue de 33 meses. En nuestro análisis enfocado a aquellos pacientes con tumores mayores de 10 cm, con histologías de alto grado y tratados con terapia multimodal secuencia de quimioterapia – cirugía- radioterapia-quimioterapia un tiempo libre de

recurrencia promedio fue de 20 meses con un 57% de recurrencia global, de la cual el 35% fue local, 14% fue a distancia y un 7.1% fue tanto local como a distancia y encontramos que quizá el factor pronóstico más importante para recurrencia tanto local como a distancia sea la presencia de márgenes quirúrgicos positivos lo cual tiene un impacto en la supervivencia. Nueve pacientes (64.3%) se encuentran vivos de los cuales 6 se encuentran sin evidencia de actividad tumoral.

Otro de los puntos que se encontró en nuestro estudio es el tiempo de recurrencia ya que aquellos pacientes que tuvieron una recaída antes de los 6 meses posteriores al término del tratamiento tuvieron un peor pronóstico en comparación con aquellos que recurrieron tardíamente, aunque de este último grupo 2 pacientes requirieron cirugía radical para el control de su enfermedad, han tenido mejoría en la supervivencia.

## **X. CONCLUSIONES:**

La incidencia de STB en extremidad afecta un grupo de edad que se encuentra en etapa productiva y la mayoría de estos pacientes se encuentran en etapas avanzadas, por lo que la mayoría de ellos serán candidatos a amputación

La terapia multimodal en el manejo de sarcomas de tejidos blandos de extremidad de alto riesgo está enfocada a la conservación de órgano con una disminución en el tiempo libre de recurrencia y un aumento en la sobrevida global de los pacientes.

La quimioterapia neoadyuvante permite un tratamiento temprano de las micrometástasis, evalúa la respuesta de la quimioterapia in vivo y permite un “downstaging” del tumor lo que favorece su resecabilidad otorgando un mejor control local de la enfermedad.

Con esta modalidad de tratamiento en nuestra serie se alcanzo un periodo libre de enfermedad promedio de 20 meses y nueve (64.3%) de catorce pacientes se encuentran vivos después de un seguimiento promedio de 33 meses. Un 70% de los pacientes tuvieron una respuesta a la quimioterapia mayor del 30%

La radioterapia dentro de la terapia multimodal juega un papel muy importante en el control local sin embargo aun existe controversia por las diversas ventajas y desventajas en cuanto a si aplicarla antes o después de la cirugía

El mayor impacto que tiene la terapia multimodal se encuentra en la conservación de la extremidad ya que de nuestra serie el 85% de los pacientes no requirieron cirugía radical.



El factor pronóstico más importante para recurrencia local y a distancia en nuestro estudio es la presencia de márgenes positivos los cuales cuando se presentaron tuvieron una recurrencia del 83%

Las recurrencias tempranas (antes de 6 meses después de terminado el tratamiento) implican un peor pronóstico para la sobrevida de los pacientes

Sin embargo aun se encuentra en estudio una terapia estándar que permita aumentar el periodo libre de enfermedad y la sobrevida global de estos pacientes.

## **XI. BIBLIOGRAFIA**

- (1) Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J Thun Mj, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59: 225-249
- (2) Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Ruhl J, Howlader N, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Cronin K, Chen HS, Feuer EJ, Stinchcomb DG, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/), based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010.
- (3) Lahat G, Lazar A, Lev D. Sarcoma Epidemiology and Etiology: Potential Environmental and Genetic Factors. *Surg Clin. N. Am.* 2008; 88: 451-481
- (4) Dirección general de epidemiología. Compendio de cáncer Morbilidad/Mortalidad. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. 2001
- (5) Davidson T, Westbury G, Harmer CL. Radiation-induced soft-tissue sarcoma. *Br J Surg.* 1986; 73: 308-9.
- (6) Huvos AG, Woodard HQ, Cahan WG, et al. Postradiation osteogenic sarcoma of bone and soft tissues: A clinicopathologic study of 66 patients. *Cancer* 1985; 55: 1244-55.
- (7) Cahan WG, Woodward HG, Higinbotham ND, et al. Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases. *Cancer* 1948; 1: 3-29.
- (8) Stewart FW, Treves N. Lymphangiosarcoma in post mastectomy lymphedema: a report of six cases of elephantiasis chirurgica. *Cancer* 1948; 1: 64-81.

- (9) Woodward AH, Ivins JC, Soule EH. Lymphangiosarcoma arising in chronic lymphedematous extremities. *Cancer* 1972; 30: 562–72.
- (10) Fletcher CDM, Unni K, Mertens K eds. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2002
- (11) Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Bui NB, Terrier P, Collin CF, et al. A comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of cancer centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J. Clin Oncol.* 1997; 15: 350-62
- (12) Antonescu CR. The role of genetic testing in soft tissue sarcoma. *Histopathology.* 2006; 48; 13-21
- (13) Pfeifer JD, Hill DA, O’Sullivan MJ, Dehner LP. Diagnostic gold standard for tissue tumours: morphology or molecular genetics. *Histopathology.* 2000; 37: 485-500
- (14) Hill DA, O’Sullivan MJ, Zhu X, et al. Practical application of molecular genetic testing as an aid to the surgical pathologic diagnosis of sarcomas: a prospective study. *Am. J. Surg Pathol.* 2002; 26: 965-977
- (15) Sorensen PHB, Lynch JC, Qualman SJ, et al. PAX3-FKHR y PAX7-FKHR Gene Fusions are prognostic Indicators in Alveolar Rhabdomyosarcoma: A report from the children’s oncology group. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 2672-2679
- (16) Guillou L, Benhattar J, Bonichon F. et al. Histologic Grade, but not SYT-SSX Fusion Type, Is an important prognostic factor in patients with synovial sarcoma: A multicenter, retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 4040-4050

- (17) Ladayani M, Antonescu CR, Leung DH, et al. Impact of SYT-SSX Fusion Type on the Clinical Behavior of Synovial Sarcoma: A multiinstitutional retrospective study of 243 patients. *Cancer Res.* 2002; 62: 135-140
- (18) Gadd M. CASPER e. Woodruff J et al. Development and treatment of pulmonary metastases in adult patients with extremity soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 1993; 218: 705-712
- (19) Riad S, Griffin AM, Liberman B et al. Lymph Node metastasis in soft tissue sarcoma in an extremity. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 416: 129-134
- (20) Panicek D. Gatsonis C. Rosenthal D, et al. CT and MR imaging in local staging of primary malignant musculoskeletal neoplasms. Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1997; 202 (1): 237-246
- (21) Schuetze SM. Utility of positron emission tomography in sarcomas. *Current Opinion in Oncology.* 2006; 18: 369-373
- (22) Schuetze SM. Rubin BP, Vernon C. et al. Use of positron emission tomography in localized extremity soft tissue sarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2005; 103: 339-348
- (23) Heslin MJ, Lewis JJ, Woodruff JM, et al. Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 1997; 4: 425-431
- (24) Edge Stephen, Byrd D, Compton C., Fritz A, Greene F, Trotti A. *AJCC Cancer staging Manual*, New York Springer Seventh edition 2009
- (25) Enneking Williaem, Suzannse Spanierm, Malawer MM. The effect of the anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh. *Cancer* 1981; 47: 1005-22.

- (26) Pradhan A. et al. Does the method of treatment affect the outcome in soft-tissue sarcomas of the adductor compartment. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2006; 88-B(11): 1480-1486
- (27) Clark MA, Thomas JM. Amputation for soft –tissue sarcoma. *Lancet Oncol*. 2003; 4: 335-342
- (28) Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982; 196: 305-315
- (29) Baldini EH, Goldberg J, Jenner C. et al. Long term outcomes after function-sparing surgery without radiotherapy for soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. *J. Clin Oncol*. 1999; 17: 3253-3259
- (30) Lin PP, Guzel VC, Pisters PW, et al. Surgical management of soft tissue sarcomas of the hand and foot. *Cancer*. 2002; 95: 852-861
- (31) Stojadinovic A, Leung D, Hoos A, Jaques D, Lewis J, Brennan M. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg*. 2002; 235 (3): 424–434.
- (32) Suit HD, Mankin HJ, Wood WC, Gebhardt MC, Harmon DC, Rosenberg A, et al. Treatment of the patient with stage M, soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1988; 6: 854-62.
- (33) Herbert S, Corn B, Solin L, Lanciano R, Schultz D, McKenna W, Coia L. Limb Preserving Treatment for soft tissue sarcomas of the extremities. The significance of surgical margins. *Cancer* 1993; 72: 1230-8

- (34) Suit HD, Proppe KH, Mankin HJ et al. Preoperative radiation therapy for sarcoma of soft tissue. *Cancer* 1981; 47: 2269-2274
- (35) Morton DL, Eilber FR, Wiesenburger TH et al. Limb salvage using preoperative intraarterial adriamycin and radiation therapy for extremity soft tissue sarcomas. *Aus N Z J Surg* 1978; 48: 56-59
- (36) Bujko K, Suit HD, Springfield DS et al. Wound healing after preoperative radiation for sarcoma of soft tissues. *Sur Gynecol Obstet* 1993; 176: 124-134
- (37) Pisters PW, O'Sullivan B. Retroperitoneal sarcomas: Combined modality treatment approaches. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 400-405
- (38) Nielsen OS, Cummings B, O'Sullivan B et al. Preoperative and postoperative irradiation of soft tissue sarcomas: Effect of radiation field size. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1595-1599
- (39) O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: A randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2235-2241
- (40) Kunisada T, Ngan SY, Powell G et al. Wound complications following preoperative radiotherapy for soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 75-79
- (41) O'Sullivan B, Gullane P, Irish J et al. Preoperative radiotherapy for adult head and neck soft tissue sarcoma: Assessment of wound complication rates and cancer outcomes in a prospective series. *World J Surg* 2003; 27: 875-883
- (42) Springfield DS. Surgical wound healing. *Cancer Treat Res* 1993; 67: 81-98
- (43) Cheng EY, Dusenbery KE, Winters MR et al. Soft tissue sarcomas: Preoperative versus postoperative radiotherapy. *J Surg Oncol* 1996; 61: 90-99.

- (44) Davis AM, O'Sullivan B, Bell RS et al. Function and health status outcomes in a randomized trial comparing preoperative and postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2003; 20: 4472–4477.
- (45) Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R et al.; Canadian Sarcoma Group; NCI Canada Clinical Trial Group Randomized Trial. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 2005; 75: 48–53
- (46) Wolfson AH. Preoperative vs postoperative radiation therapy for extremity soft tissue sarcoma: Controversy and present management. *Curr Opin Oncol* 2005; 17: 357–360.
- (47) Brant TA, Parsons JT, Marcus RB, Spanier SS, Heare TC, Van Der Griend RA, et al. Preoperative irradiation for soft tissue sarcomas of the trunk and extremities in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 899-906.
- (48) Potter DA, Kinsella T, Glatstein E, Wesley R, White DE, Seipp CA, et al. High-grade soft tissue sarcomas of the extremities, *Cancer* 1986; 58: 190-205.
- (49) Grobmyer S, Maki R, Mazumdar M, Riedel E, Brennan M, Singer S. Neoadjuvant chemotherapy for primary high grade extremity soft tissue sarcoma. *Annals of Oncology* 2004; 15: 1667-1672
- (50) Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M. A systematic Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008; 1; 113: 573-581

- (51) Elias A, Ryan L, Sulkes A, et al. Response to mesna, doxorubicin, ifosfamide and dacarbazine in 108 patients with metastatic or unresectable sarcoma and no prior chemotherapy. *J. Clin Oncol* 1989; 7: 1208-16
- (52) Blum RH, Edmonson J, Ryan L, et al. Efficacy of ifosfamide in combination with doxorubicin for the treatment of metastatic soft-tissue sarcoma. The Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993; 31 (Suppl 2): S 238-240
- (53) Davis AM, O'Sullivan B, Bell RS, et al. Function and health status outcomes in a randomized trial comparing preoperative and postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *J. Clin Oncol* 2002; 20: 4472-4477
- (54) Alvegard TA, Sigurdsson H, Mouridsen H, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin in high grade soft tissue sarcoma: a randomized trial of the Scandinavian Sarcoma Group. *J Clin Oncol*. 1989; 7(10): 1504-13
- (55) Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian Randomized Cooperative Trial. *J Clin Oncol* 2001; 19 (5): 1238-1247
- (56) 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(5): 1679-1689
- (57) Stojadinovic A, Leung DH, Allen P, et al. Primary adult soft tissue sarcoma: time dependent influence of prognostic variables. *J Clin Oncol* 2002; 20(21): 4344-4352
- (58) Collin C, Godbold J, Hajdu S et al. Localized extremity soft tissue sarcoma: an analysis of factors affecting survival. *J Clin Oncol* 1987; 5 (4): 601-612



- (59) Weitz J, Antonescu CR, Brennan MF. Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. *J Clin Oncol* 2003;21 (14) 2719-2725
- (60) Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J et al. A randomised phase II study on neoadjuvant chemotherapy for „high-risk’ adult soft-tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1096 –1103.
- (61) De Laney TF, Spiro IJ, Suit HD, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56 (4):1117-1127
- (62) Grobmyer SR, Maki RG, Demetri GD, et al. Neo-adyuvant chemotherapy for primary high grade extremity soft tissue sarcoma. *Ann Oncol* 2004; 15 (11): 1667-72
- (63) Meric F, Hess KR, Varma DG, et al. Radiographic response to neoadjuvant chemotherapy is a predictor of local control and survival in soft tissue sarcomas. *Cancer* 2002; 95 (5):1120-6
- (64) Pisters PW, Patel SR, Varma DG, et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIB extremity soft tissue sarcoma: long term results from a single institution. *J Clin Oncol* 1997; 15(12): 3481-3487
- (65) Cornier JN, Huang X, Xing Y, et al. Cohort analysis of patients with localized, high-risk extremity soft tissue sarcoma treated at two cancer centers: chemotherapy-associated outcomes. *J Clin Oncol* 2004; 22 (22): 4567-4574
- (66) Eilber FC, Eilber FR, Eckardt J, et al. The impact of chemotherapy on the survival of patients with high grade primary extremity liposarcoma. *Ann Surg* 2004;240 (4) 686-695

- (67) Eilber FC, Rosen G, Eckardt J. et al. Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. *J. Clin Oncol* 2001; 19 (13): 3203-3209
- (68) *Hohenberger P, Wysocki W.* Neoadjuvant treatment of locally advanced soft tissue sarcoma of the limbs: wich treatment to choose?. *The Oncologist* 2008; 13: 175–186
- (69) Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Lancet.* 1997; 350: 1647-1657
- (70) Bramwell V, Rouesse J, Steward W, et al. Adjuvant CYVADIC chemotherapy for adult soft tissue sarcoma-reduced local recurrence but no improvement in survival: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J. Clin Oncol.* 1994; 12: 1137-1149
- (71) Frustaci S. De Paoli A. Bidoli E, et al. Ifosfamide in the Adjuvant Therapy of Soft Tissue Sarcomas. *Oncology* 2003; 65: 80-84
- (72) Alektiar KM, Leung D, Zelefsky MJ, Brennan MF, Adjuvant Radiation for Stage II-B Soft Tissue Sarcoma of the Extremity. *J. Clin Oncol.* 2002; 20: 1643-1650
- (73) Cormier JN, Patel SR, Herzog CE et al. Concurrent ifosfamide-based chemotherapy and irradiation. Analysis of treatment-related toxicity in 43 patients with sarcoma. *Cancer* 2001; 92: 1550–1555.

- (74) Pisters PWT, Patel SR, Prieto VG et al. Phase I trial of preoperative doxorubicin based concurrent chemoradiation and surgical resection for localized extremity and body wall soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3375–3380.
- (75) Toma S, Canavese G, Grimaldi A et al. Concomitant chemo-radiotherapy in the treatment of locally advanced and/or metastatic soft tissue sarcomas: Experience of the National Cancer Institute of Genoa. *Oncol Rep* 2003; 10: 641–647
- (76) Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *J Clin Oncol* 2006; 24: 619–625.
- (77) Sauer, Schuchardt U, Hohenberger W et al. Neoadjuvant radiochemotherapy in soft tissue sarcomas. Optimization of local functional tumor control. *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 259 –266. German
- (78) Flores- Vazquez F, Lujan- Castilla P, Bautista-Hernandez G, Lara-Gutierrez C, Martinez- Macias R, Moreno-Jimenez S. Sarcomas de Tejidos Blandos en adultos: Experiencia en el Hospital General de México. *Rev Med del Hospital General*. 2004; 67 (3): 135-139

## XII ANEXOS

### HOJA DE CAPTURA

NOMBRE:

EDAD:

SEXO:

EXPEDIENTE:

TELEFONO:

VPV:

LOCALIZACION

TAMAÑO INICIAL

RHP:

QT NEO: RECIBIO SI ( ) NO ( )

NUMERO DE CICLOS:

RESPUESTA (%): FECHA TERMINO QT

RT NEO RECIBIO SI ( ) NO ( ) DOSIS

ADMINISTRADA (GY/FX) INCREMENTO:

RESPUESTA (%) FECHA TERMINO RT

MOTIVO DE ADMINISTRACION:

CIRUGIA: RECIBIO SI ( ) NO ( ) FECHA:

TIPO DE CIRUGIA:

RHP:

TAMAÑO:

RT CONSOLIDACION: RECIBIO SI ( ) NO ( ) FECHA

ADMON

DOSIS ADMINISTRADA (GY/FX) INCREMENTO: DOSIS

TOTAL:

QT CONSOLIDACION RECIBIO SI ( ) NO ( )

NUMERO DE CICLOS: FECHA ULTIMO CICLO: NO CICLOS

TOTAL:

ULTIMA CITA:

ESTADO ACTUAL:

SEGUIMIENTO: (Desde que termino el tratamiento a la ultima consulta)

PROGRESION SI ( ) NO ( )

LOCAL ( ) DISTANCIA ( ) MESES( )

RECURRENCIA SI ( ) NO ( )

LOCAL ( ) DISTANCIA ( ) MESES( )

TRATAMIENTO RECURRENCIA/PROGRESION

CIRUGIA:

QT

RT

FECHA ULTIMA CONSULTA:

CON AT

ILE

SIN AT

SOBREVIDA

OBSERVACIONES