

8. SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

*Dr. Jorge Chapela **

*Dr. Gonzalo Cervelo ****

Dra. Gabriela Cinat.#

*Dra. Anabella Daffinoti.****

*Dra. Julieta Gerino ****

Dra. Anabella Llanos ##

Dr. Pedro Bence ##

Dr. Andres Rodriguez Mignola ###

*Dr. Sergio Quildrian ****

Dr. Fernando Carrizo #####

Dra. Julieta Arbat #####

* Jefe Departamento Cirugía de Tumores de Partes Blandas. Área Quirúrgica.

*** Médico Departamento Cirugía de Tumores de Partes Blandas. Área Quirúrgica

Jefa División Clínica de Sarcoma y Melanoma - Oncología. Área Médica

Médica Departamento Oncología Médica. Área Médica

Médico Departamento Terapia Radiante. Área Terapia Radiante y Diagnóstico por Imágenes

Jefe Departamento Patología.

Médica Departamento de Patología.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de partes blandas representan un grupo heterogéneo de tumores clasificados de acuerdo con su línea de diferenciación mesenquimática (adipocítica, vascular, neural, muscular). Algunos carecen de contrapartida tisular normal y se los considera de diferenciación o histiogénesis incierta" (sarcoma de Ewing, sarcoma epitelioides). Se presentan habitualmente como masas asintomáticas en estadios tempranos, originadas en cualquier parte del cuerpo, siendo más frecuentes en tronco superficial, extremidades y el retroperitoneo. Con una baja frecuencia de presentación, estimada en menos del 1% de los tumores del adulto, y del 15% en niños, representan un desafío para el equipo tratante ya que una correcta valoración preoperatoria, y el tratamiento definitivo, pueden impactar favorablemente en el pronóstico de estos tumores que, en promedio, presentan una alta tasa de recaída locorregional y a distancia. A su baja prevalencia, se agrega la amplia variedad de subtipos histológicos (más de 50 hasta la fecha) que dificultan la aplicación de sistemas de clasificación que orienten con cierta precisión su pronóstico, guiando así tratamientos más efectivos.

A partir de la década del '70 surgieron nuevas alternativas de tratamiento, y se perfeccionaron la estadificación y caracterización de estos tumores. El uso de nuevas modalidades de radioterapia y la implementación de la cirugía con preservación de funcionalidad del miembro (**Limb Sparing Resection**) en el caso de sarcomas de extremidades, ha contribuido a mejorar la calidad de vida en la mayoría de los enfermos. El enfoque multidisciplinario del tratamiento de estos tumores ha mejorado claramente los resultados.

Los avances en el campo de la genética han logrado determinar las

alteraciones cromosómicas generadas en muchos de los sarcomas de partes blandas, lo que nos permite iniciar un camino con vistas a desarrollar terapias dirigidas en un futuro no tan lejano.

INCIDENCIA

Si bien no se cuenta con estadísticas nacionales actualizadas, en el 2018 en EEUU se estimaron aproximadamente 13.040 nuevos casos y 5150 muertes por estos tumores, lo que representa un 0.66% de todas las causas de muerte y un 1.15% de las muertes por cáncer. La incidencia anual es de 1.5 casos por cada 100.000 habitantes. En Europa la incidencia estimada anual ronda 4-5/100.000/año.

Si bien los sarcomas de partes blandas pueden originarse en cualquier parte del cuerpo, los sitios más frecuentemente afectados son las extremidades (43%), el tronco (10%), el retroperitoneo (15%), visceral (19%) y los originados en cabeza y cuello (9%).

Aunque hay más de medio centenar de tipos histológicos, el sarcoma pleomórfico de alto grado es el subtipo más frecuentemente diagnosticado (30%), seguido por el liposarcoma (25%), el sinoviosarcoma (15%) el leiomiomasarcoma (15%), el rabdomiosarcoma (5%), y el tumor maligno de la vaina del nervio periférico (5%). El rabdomiosarcoma es el tipo histológico más frecuente en los niños. La edad media de presentación es de 54.8 años para hombres y de 55.3 años para las mujeres.

EPIDEMIOLOGÍA

Los sarcomas de partes blandas no parecerían generarse en cambios malignos o de la diferenciación de tumores benignos de partes blandas preexistentes, a excepción de los pacientes con Neurofibromatosis en quienes pueden originarse a partir de

neurofibromas. No obstante, la radiación externa es un factor de riesgo bien establecido para el desarrollo de estos tumores. En este contexto, se considera que puede aumentar entre ocho y cincuenta veces la posibilidad de desarrollar estas neoplasias en los pacientes tratados con radioterapia externa por cáncer de mama, cuello uterino, ovario, testículo o sistema linfoganglionar. El tiempo de latencia entre la exposición a las radiaciones y el desarrollo de la lesión es de aproximadamente diez años. Existen agentes ambientales que pueden causar sarcomas de partes blandas, incluyendo algunos herbicidas (ácidos fenoxiacéticos) o conservantes que contengan clorofenoles.

En pacientes con linfedema crónico se puede observar la degeneración linfosarcomatosa (*síndrome de Stewart-Treves*). Este tumor también puede aparecer en el contexto de linfedema congénito o en algunas parasitosis como la filariasis.

Síndromes genéticos como la enfermedad de von Recklinghausen, el síndrome de Li-Fraumeni o la enfermedad de Gardner, se asocian en distinto grado a la aparición de tumores de partes blandas. Es importante su reconocimiento para realizar un seguimiento adecuado y ofrecer consejo genético al paciente y sus familiares.

HISTOLOGÍA

En algunos casos, los rasgos característicos de una neoplasia permiten un diagnóstico sólo con la microscopía de rutina (liposarcoma pleomórfico, sarcoma sinovial bifásico condrosarcoma mesenquimático). Sin embargo, lo habitual es enfrentarse a patrones morfológicos (fusocelular, redondocelular, mixoide, pleomórfico, epitelioides) compartidos por diferentes entidades, que obligan al uso de técnicas de inmunohistoquímica y/o FISH para su tipificación.

El diagnóstico de patología debe complementarse con patología molecular, especialmente cuando el diagnóstico patológico específico es dudoso, la presentación clínico-patológica es inusual, puede tener relevancia pronóstica y/o predictiva, (ej. reordenamiento NTRK (receptor de la tirosina quinasa Neurotrófica,), TP53 (menores de 46 años).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se presentan habitualmente como masas asintomáticas cuyo tamaño inicial está directamente relacionado con el sitio donde se originan. En este contexto, es más común hallar tumores pequeños en los miembros superiores y en cabeza y cuello, en comparación a los que asientan en las extremidades inferiores, principalmente en el muslo, y el retroperitoneo. El crecimiento de estos tumores genera compresión de las estructuras vecinas, aunque rara vez llegan inicialmente a producir dolor, edema y tumefacción. Progresan localmente, adquieren volumen y avanzan regionalmente a través de las estructuras circundantes. Adquieren gran desarrollo tumoral, infiltran los músculos vecinos, tendones, elementos vasculares, y pueden llegar a infiltrar al hueso y ocasionar fracturas patológicas. Su crecimiento excéntrico puede ulcerar la piel.

En el caso de los tumores que se originan en el retroperitoneo, se puede observar plenitud abdominal o síntomas obstructivos ante la presencia de grandes masas.

Habitualmente los síntomas están presentes por largos períodos de tiempo antes del diagnóstico. El retraso en el diagnóstico y las biopsias mal dirigidas pueden complicar el tratamiento inicial y por lo tanto su pronóstico. El diagnóstico diferencial se debe hacer con las lesiones benignas o metastásicas.

METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA

Se procederá a realizar la evaluación clínica de la lesión, de los ganglios regionales y de la eventual diseminación a distancia.

Los estudios por imágenes nos permiten definir la extensión locorregional y a distancia del tumor, así como también facilitar biopsias guiadas. A pesar de que la radiografía simple es de escasa utilidad en la evaluación local de estos tumores, la radiografía de tórax puede brindar datos útiles iniciales al momento de evaluar la presencia de metástasis.

La tomografía de tórax es útil en pacientes con lesiones mayores a 5 cm o tumores de alto grado, y permite determinar la extensión del tumor y su proximidad con estructuras vitales. En casos particulares, la tomografía de abdomen y pelvis puede complementar el estudio de lesiones más distales, tal es el caso del liposarcoma mixoide de extremidades, ya que este subtipo de sarcoma de partes blandas a menudo metastatiza a estructuras abdominales como el retroperitoneo y mesenterio.

Cuando se sospecha la presencia de un sarcoma retroperitoneal, la tomografía de abdomen y pelvis con doble contraste es de elección, ya sea para caracterizar la lesión primaria en sí misma, como para la evaluar su relación anatómica con las vísceras abdominales.

Algunos autores consideran que la resonancia magnética es la modalidad de elección para la evaluación de los sarcomas de las extremidades, incluyendo las distintas secuencias pre y post-contraste endovenoso, ya que permite delimitar los grupos musculares y distinguir estructuras óseas, vasculares y el propio tumor. Además, permite evaluar compartimentos anatómicos en varios planos.

La función de la tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC) no está totalmente aclarada, siendo su utilidad controvertida, debido a la heterogeneidad de este grupo de enfermedades, aunque en algunos casos puede ser útil para definir la conducta terapéutica.

La costo-efectividad de los estudios por imágenes para excluir enfermedad metastásica se relaciona con el tamaño, el grado y subtipo histológico del tumor primario. En pacientes con lesiones de bajo grado, intermedio o de alto grado, pero menores a 5 cm, la radiografía de tórax podría ser suficiente para una correcta evaluación del posible compromiso pulmonar. Algunos trabajos informan porcentajes de detección de metástasis pulmonares menores al 1% con la tomografía computada en pacientes con lesiones pequeñas (T1), independientemente del grado histológico. No obstante, la elección del método dependerá, al menos inicialmente, de su disponibilidad al momento de la consulta.

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Biopsia Core

Es el “*gold standard*” para el diagnóstico histológico. Se reserva para lesiones localizadas profundamente con respecto a la fascia, o en las superficiales situadas en proximidades de articulaciones, tendones o estructuras neurovasculares. Permite obtener una cantidad suficiente de tejido para su utilización en distintos exámenes y las complicaciones son mínimas (< 1%). Si bien en el caso de lesiones superficiales la biopsia puede ser guiada por palpación, para las lesiones profundas, o aquellas de gran tamaño con componente necrótico, debería utilizarse la guía con tomografía computada o ecografía, garantizando así la obtención de material representativo

del tumor. Su certeza diagnóstica es cercana al 93%.

Biopsia incisional

Si bien permite obtener una mayor cantidad de tejido para su estudio, su utilización se relaciona con la dificultad en el diagnóstico realizado Biopsia Core. La incisión debe realizarse en el sentido longitudinal del miembro para que la cicatriz resultante pueda ser extirpada en conjunto con la pieza quirúrgica. Una mala orientación de la incisión de la biopsia genera mayores resecciones locales y obliga a ampliar el campo a irradiar en el posoperatorio. La incisión debe realizarse sobre la masa en cuestión y sobre su sector más superficial. Se debe procurar no realizar colgajos de tejidos y asegurar una correcta hemostasia al momento de la biopsia, ya que la producción de hematomas puede generar la diseminación de células tumorales.

Biopsia escisional

Se puede utilizar en lesiones pequeñas localizadas en determinados sectores de los miembros (alejadas de las articulaciones, tendones y estructuras neurovasculares que no asegurarían márgenes suficientes) o tronco.

Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF)

La certeza diagnóstica de la PAAF en lesiones primarias es muy variable, razón por la cual NO es el método de elección. Dado que el diagnóstico del subtipo de sarcoma de partes blandas es a menudo difícil, aun con una muestra de tejido adecuada, aconsejamos reservar el uso de la PAAF para descartar o confirmar un foco metastásico o una recurrencia local de un sarcoma previamente conocido y clasificado.

Una vez alcanzado el diagnóstico, se realiza la gradación mediante el sistema FNCLCC (ver grado histológico), se incluyen elementos pronósticos adicionales como presencia de embolias y compromiso perineural, y se define el estado de los márgenes a nivel microscópico. En caso de haber realizado terapia neoadyuvante, se evalúa además el nivel de respuesta en base al porcentaje de necrosis, fibrosis, hialinosis y neoplasia residual.

CUADRO. Diagnóstico multidisciplinario de Sarcomas.

ESTADIFICACIÓN

La estadificación tumoral según AJCC (8^o edición, 2017) tiene en cuenta el tamaño de la lesión, el grado de diferenciación histológico, la invasión y la presencia de metástasis ganglionares o sistémicas. Actualmente, los sarcomas de cabeza y cuello, tronco y extremidades, y abdominales y viscerales torácicos se estadifican por separado. (**tablas 1 y 2.**)

FACTORES PRONÓSTICOS

Además del subtipo histológico, son reconocidos como factores pronósticos de diferente grado de agresividad tumoral, el grado histológico de diferenciación, el tamaño tumoral al momento del diagnóstico, las metástasis ganglionares y las sistémicas.

Grado histológico

Se considera el factor pronóstico más importante. El sistema más utilizado es el desarrollado por la Federación Nacional de Centros de Lucha Contra el Cáncer de Francia (FNCLCC) y depende del grado de diferenciación, el porcentaje de mitosis y la cantidad de necrosis

en la muestra. Existe una correlación entre el grado tumoral y la presencia de metástasis: 5-10% en bajo grado, 25-30% en intermedios, 50-60% en los de alto grado. Los tumores se clasifican en tres grados, G1 corresponden a neoplasias de bajo grado, y G2 y G3 a tumores de alto grado.

Tamaño tumoral

Si bien la medida del tumor es una variable continua, los sarcomas de tronco y extremidades se agrupan en base a su tamaño como lesiones T1 ($\leq 5\text{cm}$), T2 ($>5\text{cm}$ y $\leq 10\text{cm}$), T3 ($>10\text{cm}$ y $\leq 15\text{cm}$) y T4 ($>15\text{cm}$). Parecería haber diferencias en la sobrevida con tumores mayores a 5 cm y a medida que aumenta su tamaño.

Sitio

Se considera que el mal pronóstico, en el caso de los sarcomas de extremidades, está dado por el desarrollo de metástasis a distancia, mientras que, en los sarcomas retroperitoneales, la muerte ocurre como consecuencia de la progresión local.

Metástasis ganglionares

La diseminación linfática en los sarcomas de partes blandas es relativamente rara siendo cercana al 3-5%. En algunos tipos histológicos, como el rabdomiosarcoma, el sarcoma de células claras, el angiosarcoma, el sarcoma sinovial y los sarcomas de la Familia de los tumores de Ewing, angiosarcoma y sarcoma epitelioides, el porcentaje de compromiso ganglionar puede ser mayor al 10-20%. La sobrevida a largo plazo en estos pacientes es similar a aquellos que tienen metástasis en cualquier otro sitio.

Metástasis sistémicas

Aproximadamente 25% de los pacientes con sarcomas de partes blandas tienen metástasis al momento del diagnóstico. El pulmón es el sitio que más frecuentemente presenta metástasis en los sarcomas originados en las extremidades y tronco, seguido por el hueso, el cerebro y el hígado. Los sarcomas viscerales y retroperitoneales tienden a metastatizar en hígado y peritoneo. En pacientes con enfermedad localizada, el riesgo de metástasis locales y a distancia es mayor dentro de los primeros 2 años luego de la presentación, dependiendo del subtipo de sarcoma.

TRATAMIENTO

Una correcta valoración diagnóstica que asegure el diagnóstico histológico del tumor en estudio es de vital importancia a la hora de planear la mejor terapéutica disponible. En este contexto, la cirugía radical que asegure márgenes de resección negativos, asociada a radioterapia, puede lograr un control local en el 90% de los casos en grupos selectos de pacientes.

Los pacientes que presentan enfermedad metastásica, tumores localizados fuera de los miembros o tumores mayores a 5 cm de grado intermedio o alto, son considerados de alto riesgo y presentan tasas de recurrencia y mortalidad relativamente más elevadas que aquellos pacientes portadores de tumores con variables de mejor pronóstico.

Cirugía

En la mayoría de estos casos, la cirugía inicial es la terapéutica más importante. Una resección inadecuada puede condenar al paciente a una amputación y/o empeorar severamente el pronóstico. Es por esta razón que sugerimos que tanto la biopsia como la cirugía definitiva

sean realizadas por grupos entrenados y de ser posible en el mismo centro en el cual se realizará el tratamiento integral del paciente.

Actualmente, existe consenso en intentar realizar conductas quirúrgicas de preservación de miembro asociada a la utilización de radioterapia pre- o posoperatoria, en la medida que se asegure una resección completa. Tal conducta logró un control local de la enfermedad en el 78-91% de los casos. De este modo, durante las últimas décadas, disminuyó notoriamente el porcentaje de amputaciones asociadas a la resección de sarcomas de partes blandas. Debido al uso de estrategias multimodales de tratamiento, el porcentaje de éstas disminuyó a menos del 10% de los sarcomas localizados. En pacientes sometidos a cirugía de preservación de miembros con el agregado de radioterapia pre o postoperatoria, se han logrado porcentajes de supervivencia comparables a los alcanzados con la amputación, con la ventaja de preservar una extremidad funcional.

Cirugía de preservación del miembro

Se la considera el “*gold standard*” de tratamiento de los sarcomas de partes blandas de los miembros con enfermedad localizada. Consiste en la resección completa del tumor con márgenes negativos, incluyendo en la resección la cicatriz y el trayecto de la biopsia previa. Si bien lo ideal en sarcomas de extremidades es preservar el miembro afectado, se considera que aproximadamente en el 5% de los tumores no se asegura un margen adecuado para la resección, debiéndose realizar la amputación. Desde el punto de vista técnico, se debe reseca la pseudocápsula tumoral con un margen aceptable de tejido sano, ya que la misma puede alojar células tumorales que hacen de la enucleación un procedimiento inseguro, con tasas de

recurrencia local de al menos el 50%. Por el contrario, la resección con margen suficiente se asocia a un 12-31% de recurrencia local. La revisión de Baldini y col. sobre los resultados a largo plazo de la resección de sarcomas de extremidades con margen >1 cm, evidenció un control local cercano al 100% a 10 años, mientras que el mismo disminuía a 87% si el margen de resección era menor o igual a 1 cm ($p = 0.004$). Hasta la actualidad no contamos con estudios prospectivos randomizados que determinen cuál sería el margen ideal en las resecciones, durante muchos años se consideró que el margen adecuado debía ser de 1-2 cm alrededor de la masa tumoral, excepto en la vecindad de estructuras neurovasculares. En estos sectores, y en ausencia de compromiso tumoral franco, estas estructuras deben ser disecadas a través de los planos perineural o perivascular.

La exéresis quirúrgica sin radioterapia adyuvante puede ser considerada en tumores T1 superficiales de las extremidades o del tronco, correctamente operados. Salvo casos especiales, si la cirugía ha sido insuficiente, debe contemplarse la ampliación de márgenes en los casos factibles.

En los pacientes con cualquier T resecados con intención curativa, pero con márgenes positivos o insuficientes en el diferido, la evaluación multidisciplinaria determinará en base al pronóstico del paciente la terapéutica a seguir.

Resección de los sarcomas retroperitoneales

En el caso de los tumores retroperitoneales, al igual que en los miembros, los mejores resultados se asocian con la obtención de márgenes quirúrgicos libres de lesión y la resección en bloc de las estructuras comprometidas por el tumor. Luego de realizada la laparotomía, debe evaluarse la cavidad abdominal en busca de

signos de diseminación como la sarcomatosis o metástasis hepáticas no evidenciadas en los estudios preoperatorios. En el 53-83% de los casos se deben resecar los órganos contiguos al tumor para asegurar márgenes oncológicos. Los órganos más frecuentemente resecados son el riñón y las glándulas suprarrenales (46%), el colon (24%), el páncreas (15%) y el bazo (10%). El compromiso de la vena cava infrarrenal puede ser solucionado con prótesis de PTFE o con la resección y ligadura simple de la misma en casos que presentan compresión total en virtud de la circulación colateral que se desarrolla. Por otro lado, el compromiso venoso suprarrenal puede requerir la reconstrucción con sutura simple, injerto venoso o prótesis. Debido a que menos del 5% de los pacientes con sarcomas retroperitoneales presentan compromiso ganglionar, no está indicada la linfadenectomía sistemática.

Amputaciones y resecciones mayores

Como se comentó previamente, sólo un pequeño porcentaje de los pacientes con sarcomas de los miembros requieren de la amputación. Las amputaciones menores y distales (digitales, supracondíleas, supratrocleares, etc.) fueron tradicionalmente de gran valor en casos en los que la cirugía generaría un miembro no funcional o de dudosa funcionalidad luego del intento de preservación. Las amputaciones escapulo torácicas requieren la resección de todo el miembro superior, incluyendo húmero, clavícula distal, escápula y parte de la pared muscular del tórax. La hemipelvectomía es un procedimiento técnicamente más complejo, no sólo por las características de inserción del miembro inferior a la pelvis ósea, sino también por la cercanía de estructuras vasculares de importancia y la presencia de los órganos intrapélvicos. La

morbilidad asociada a la desarticulación interescapulotorácica es relativamente menor a la que conlleva una hemipelvectomía.

Sarcomas recidivados

La recurrencia de los sarcomas es una observación frecuente en la clínica oncológica. El término de recidiva se refiere a la recurrencia dentro de los confines de la disección quirúrgica previa o en los tejidos inmediatamente adyacentes al mismo. Este hecho debe ser confirmado por anatomía patológica. La recidiva puede ocurrir dentro del primer año de la cirugía o en forma más alejada, dato importante a tener en cuenta en el momento de determinar el pronóstico y establecer terapéuticas. Los pacientes que recibieron tratamiento radiante suelen presentar secuelas que hacen más dificultosa la detección precoz de las recaídas. En el momento de decidir el tratamiento de una recidiva local, debe tenerse en cuenta la presencia o no de enfermedad sistémica.

SOBREVIDA

El porcentaje de pacientes vivos a 5 años con diagnóstico de sarcoma de partes blandas es cercano al 50-60% para todos los estadios tomados en conjunto. La diseminación metastásica se hace evidente dentro del segundo o tercer año luego del diagnóstico en aproximadamente el 80% de los casos.

En el caso de los tumores retroperitoneales, un estudio del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, con 500 pacientes evaluados, reporta una sobrevida mediana de 72 meses para pacientes con enfermedad primaria resecada, la cual disminuye a 28 meses en el caso de enfermedad recurrente, y a 10 meses cuando se evidencia diseminación a distancia. Estos datos coinciden con otras

publicaciones, lo que evidencia la importancia de una primera resección oncológicamente correcta, la cual es posible en el 80% de los pacientes con lesiones primarias candidatos a cirugía.

TRATAMIENTO SISTÉMICO DE LA ENFERMEDAD

El gran problema de la mayor parte de los estudios de tratamiento sistémico en estos pacientes es que todos los subtipos histológicos fueron analizados en conjunto. Hoy, tanto el abordaje como la selección de tratamiento son más individualizados. Se debe intentar, en principio, seleccionar el esquema de quimioterapia basado en el subtipo histológico y en la necesidad de respuesta. En los pacientes asintomáticos o con una tasa de crecimiento relativamente bajo o moderado, comorbilidades significativas o edad avanzada, se recomienda el uso de monodrogas.

Las drogas más útiles, al momento, siguen siendo la doxorrubicina y la ifosfamida, las cuales apenas alcanzan tasas de respuesta del 15-20% y son, generalmente de corta duración. Es importante remarcar que deben ser utilizadas a las dosis recomendadas para esta patología, ya que se ha observado una clara relación dosis-respuesta. La combinación más frecuentemente utilizada es doxorrubicina + ifosfamida (con G-CSF ya que a las dosis útiles este esquema se asocia a una alta tasa de neutropenia febril). La combinación gemcitabina+docetaxel también es una opción en primera línea en leiomiomas. Las combinaciones, se asocian a una mayor tasa de respuesta que las monodrogas, pero no tienen un impacto favorable en la supervivencia global del paciente y son indiscutiblemente más tóxicas.

En algunos pacientes con histologías resistentes a los tratamientos sistémicos convencionales, los ensayos clínicos o las medidas de

sostén son las opciones más adecuadas.

Para aquellos recaídos a doxorubicina y/o ifosfamida a dosis convencionales, actualmente hay varias opciones posibles. Una de ellas es la combinación de gemcitabina y docetaxel; si bien las tasas de respuesta no son tan alentadoras como en la comunicación inicial, este esquema sigue siendo una opción interesante. También puede utilizarse gemcitabina monodroga, aunque se presume que la tasa de respuesta y su duración parecen ser menores. Vale la pena recordar que la mayor experiencia con estas drogas está basada en sarcomas ginecológicos y que se recomienda que la gemcitabina se infunda en forma diferente a lo habitual, a razón de 10 mg/m²/minuto. El conocimiento del subtipo de sarcoma es importante también en el momento de decidir la quimioterapia sistémica. Un ejemplo de ello es la sensibilidad de los angiosarcomas al paclitaxel, siendo esta droga una opción útil para la enfermedad avanzada.

La trabectedina es una droga aprobada en el escenario de pacientes portadores de sarcoma avanzado recaídos o progresados a doxorubicina e ifosfamida o que, por alguna razón, no puedan recibirlas. Si bien, la tasa de repuesta en la mayoría de los subtipos histológicos es menor al 10% (salvo liposarcoma mixoide), la tasa de control de enfermedad a 24 semanas en liposarcomas y leiomiomas se acercó al 40% en pacientes pesadamente pretratados, la mayoría de ellos portadores de gran volumen de enfermedad. Cabe destacar que la mayor experiencia con esta droga está realizada en L-sarcomas (liposarcoma y leiomiomas), siendo especialmente sensibles al tratamiento los liposarcomas mixoides/células redondas. Por su mecanismo de acción, otro subgrupo de pacientes en los cuales podría ser útil es la de sarcomas de partes blandas con translocaciones, los cuales comprenden

aproximadamente el 30% de los enfermos.

El pazopanib, es otra opción recomendable en sucesivas líneas de tratamiento en sarcomas de partes blandas. El estudio PALETTE permitió la aprobación de esta droga en el marco de un ensayo de fase III, un gran esfuerzo en esta patología. Si bien demostró un significativo aumento en sobrevida libre de progresión, el mismo es de pocos meses. Se observó una tendencia al aumento de la sobrevida global comparado con placebo. También son destacables la tolerancia del tratamiento, la cual suele ser buena, y la vía oral de administración. No se ha demostrado claramente el rol en pacientes portadores de liposarcoma.

Olaratumab, es un anticuerpo inhibidor del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR α) que se une específicamente a PDGFR α y previene su activación. Fue aprobado por FDA asociado a doxorrubicina, para el tratamiento de adultos con subtipos histológicos de sarcoma de tejidos blandos avanzado, en los cuales el régimen con antraciclinas es apropiado y no son susceptibles de abordaje curativo con cirugía o radioterapia. Esta indicación se ha aprobado bajo '*aprobación acelerada*' basada en los datos del ensayo pivotal de fase II JGDG. La mediana de supervivencia libre de progresión, la supervivencia global y la tasa de respuesta objetiva fueron mayores con olaratumab asociado doxorrubicina que con doxorrubicina sola. El perfil de toxicidad fue aceptable para la combinación. Dichos resultados deben ser confirmados, ya que el estudio incluye varias incertidumbres las que deben ser abordadas por el ensayo de fase III JGDJ (ANNOUNCE), para el cual se espera el análisis de eficacia final para 2019.

En Europa, los inhibidores de NTRK son el tratamiento estándar de pacientes con sarcomas avanzados con reordenamiento de NTRK. También se pueden considerar en el entorno preoperatorio, cuando una citorreducción puede mejorar la morbilidad y la función.

En pacientes que presentan sarcomas cuyo subtipo histológico se presume sensible a la ifosfamida, también consideramos utilizarla en altas dosis en aquellos que ya la han recibido a dosis convencionales como, por ejemplo, en los sarcomas sinoviales. Para indicar esta medicación se debe estar familiarizado con la toxicidad y no aconsejamos utilizarla en pacientes añosos o frágiles

El tumor miofibroblástico inflamatorio es una neoplasia caracterizada por recidivar con frecuencia, pero pocas veces metastatiza. Aproximadamente la mitad de los casos presentan mutación clonal que activa el gen de la kinasa de linfoma anaplásico (ALK). La extirpación quirúrgica completa es la base del tratamiento. En casos de enfermedad diseminada, si bien no hay respuestas bien documentadas a la quimioterapia, se han reportado respuestas al crizotinib, un inhibidor competitivo de la ATP de las tirosinas kinasas ALK y MET. También hay informes de casos de respuesta a esteroides o AINE.

Los tumores desmoides son neoplasias de grado bajo con potencial muy bajo de metástasis. En un porcentaje importante de los casos el control quirúrgico puede ser difícil debido a cuestiones cosméticas o a la necesidad de preservar estructuras normales. Tienen un potencial alto de recidiva local y la evolución natural es muy variable, incluso hay ejemplos bien documentados de regresión espontánea. Las mutaciones en el exón 3 del gen beta-catenina se observan en más del 80% de los tumores desmoides y la mutación 45F se relacionó con un aumento del riesgo de recidiva de la enfermedad.

Actualmente, la tendencia suele ser conservadora, no solemos indicar cirugías mutilantes y, si la enfermedad es indolente, sugerimos observación. Si el tumor crece o produce síntomas ofrecemos Tamoxifeno, AINE, ambos o quimioterapia (metotrexate + vinblastina, por ejemplo).

Tratamiento adyuvante y neoadyuvante

Adyuvancia

Esta conducta terapéutica no lo consideramos standard y las opiniones de los expertos están divididas, producto de una patología poco frecuente y heterogénea, sumado a la disponibilidad de drogas poco efectivas.

Quimioterapia neoadyuvante

Si bien se ha ensayado en algunos pacientes con tumores de alto grado con chance de recaída, es difícil evaluar el impacto real de este tratamiento, fundamentalmente por la heterogeneidad de los tumores (subtipo histológico, localización, etc.) y el bajo poder estadístico de la muestra de pacientes evaluados en los ensayos clínicos publicados. Lo consideramos en aquellos pacientes en los cuales presuponemos que los márgenes quirúrgicos van a ser escasos, pensando que quizás podríamos mejorar las condiciones si respondiese. Tampoco se considera un tratamiento standard.

Cabe mencionar, también, el tratamiento neoadyuvante combinando quimioterapia y radioterapia concurrente, con tasas de respuesta aparentemente superiores a ambas modalidades por separado, pero claramente más tóxico. Por esta razón, en caso de indicarse, sólo debe ser realizado en centros con experiencia en esta modalidad combinada.

Si bien las pruebas genéticas moleculares parecen prometedoras, implican técnicas complejas, los métodos no son absolutamente sensibles o no proporcionan resultados específicos. Las pruebas moleculares deben ser realizadas por un patólogo con experiencia en el uso de técnicas de diagnóstico molecular para el diagnóstico de STS. Además, las limitaciones técnicas asociadas con las pruebas moleculares sugieren que se debe considerar la evaluación molecular sólo como técnica auxiliar. Por lo tanto, los resultados de las pruebas moleculares deben ser interpretados en el contexto de las características clínicas y patológicas de un sarcoma

RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE LOS SARCOMAS

El uso de radioterapia en sarcomas de partes blandas requiere de un análisis pormenorizado de cada paciente y tiene su lugar más claro como tratamiento postoperatorio. La indicación de tratamiento se realiza en base al tamaño tumoral, la localización, profundidad de la lesión, el grado histológico y la cercanía de los márgenes operatorios. La radiosensibilidad particular de algunos subtipos histológicos, por tratarse de un grupo heterogéneo deberá ser considerada.

Si bien no hay dudas con respecto a la indicación de radioterapia en tumores mayores de 5 cm, profundos y de alto grado, existen casos en los que la indicación es discutida entre distintos grupos. En nuestro caso, la indicación de tratamiento combinado siempre se hace en equipo interdisciplinario, discutiendo riesgo de recidiva particular y consecuencias funcionales y estéticas de cada tratamiento. Nunca se debe perder de vista que la radioterapia no reemplaza a una cirugía adecuada. En casos de margen cercano no

planeado siempre se discutirá la posibilidad técnica de una ampliación de márgenes.

El uso de radioterapia postoperatoria posibilita la conservación cosmética y funcional de parte de los tejidos aledaños a la lesión, con la consiguiente mejora en la calidad de vida de los pacientes. Las localizaciones que más favorecen su uso son las de extremidades y el tronco, siendo la cavidad abdominal la menos favorable dada la baja tolerancia a la radiación del intestino delgado y otros órganos.

El rol de la radioterapia preoperatoria sigue siendo estudiado en la actualidad. La ventaja de dicha técnica es permitir una menor irradiación de volumen sano, presentando una menor toxicidad tardía, pero con una mayor tasa de complicación de la herida quirúrgica (con series que informan hasta un 35% de las mismas vs un 17% en la rama postoperatoria), pero sigue siendo una opción en aquellos pacientes en los cuales por localización o extensión se dificultaría la obtención de márgenes suficientes con la cirugía como *upfront*. Las dosis habituales son entre 45 y 50 Gy con un boost, en el caso de tratamiento postoperatorio, de 10 a 20 Gy a las zonas de mayor riesgo de recurrencia (se recomienda a los cirujanos la colocación de clips metálicos en el lecho operatorio para servir de guía a la planificación del boost). El fraccionamiento empleado es de 1,8 a 2 Gy/d.

Cabe destacar que este campo se encuentra en constante evolución con la publicación de trabajos como el STRASS, el cual no pudo demostrar un beneficio de la radioterapia preoperatoria para sarcomas retroperitoneales, aunque en el análisis exploratorio, la radioterapia preoperatoria puede beneficiar a un subgrupo como los liposarcomas.

Se emplean principalmente dos modalidades de radiación: la radioterapia externa y la braquiterapia.

Braquiterapia

Esta modalidad facilita la entrega de una alta dosis de radiación en el lugar indicado, con una buena protección de tejidos sanos cercanos. Asimismo, permite acortar el tiempo total del tratamiento (cirugía + RT) y puede ser iniciado en forma precoz (aproximadamente a los 5 días postcirugía). Las dosis y esquemas para administrar son variadas según el volumen a tratar y el tipo de fuente empleada, pudiendo tratarse de tratamientos exclusivos con braquiterapia o combinación de braquiterapia, a modo de boost inicial, seguida de RT externa.

Radioterapia externa

Las técnicas que ofrece la especialidad son variadas, en todos los casos, la planificación del tratamiento en base a las imágenes tanto pre y posoperatorias (en los casos de adyuvancia). Se emplearán, preferentemente, técnicas Tridimensionales (RT Tridimensional Conformada o IMRT) para conseguir la mejor distribución de dosis y una adecuada protección de los tejidos vecinos.

La secuencia de tratamiento (radioterapia pre o postoperatoria) se decidirá en el contexto del equipo multidisciplinario. En términos de control oncológico, ambas modalidades se consideran equivalentes. En el caso de sarcomas retroperitoneales, la radioterapia preoperatoria se prefiere a la postoperatoria, siempre que técnicamente sea posible. Cuando el tratamiento es exclusivamente administrado con RT externa, se sugiere iniciarlo al menos 20 días

posteriores a la cirugía para evitar interferir con la normal cicatrización de la herida.

En pacientes con enfermedad avanzada, la radioterapia tiene un rol importante en paliación de síntomas, incluyendo dolor o sangrado.

En estos casos, por lo general utilizamos esquemas hipofraccionados, evaluando riesgo beneficio en el caso de pacientes que están recibiendo drogas radiosensibilizantes.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Goldblum J, Folpe A (2020). Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors, 7th Edition. Philadelphia, Elsevier.
- Gronchi A, et. al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO EURACAN GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.006>
- WHO Classification of Tumors Editorial Board eds World Health Organization classification of soft tissue and bone tumors. 5th ed.

Lyon: IARC Press, 2020.

- Scaife CL, Pisters PWT. Combined-modality treatment of localized soft tissue sarcomas of the extremities. *Surg Oncol Clin N Am* (2003);12: 355-368
- Swallow CJ, Strauss DC, et. al; Transatlantic Australasian RPS Working Group (TARPSWG). Management of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: An Updated Consensus Approach from the Transatlantic Australasian RPS Working Group. *Ann Surg Oncol*. 2021;28 (12):7873-7888. doi: 10.1245/s10434-021-09654-z. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33852100.
- NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines Soft Tissue Sarcoma. Version 2.2021.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf

Apéndice.

Tabla 1. Estadificación AJCC 8. Sarcomas de Tronco y Extremidades.

TX	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	Sin evidencia de tumor primario

T1	Tumor ≤5cm
T2	Tumor >5cm y ≤10cm
T3	Tumor >10cm y ≤15cm
T4	Tumor >15cm
N0	Sin metástasis ganglionares regionales
N1	Con metástasis ganglionares regionales
M0	Sin metástasis sistémicas
M1	Con metástasis sistémicas
GX	El grado histológico no puede ser evaluado
G1	Score FNCLCC 2 o 3
G2	Score FNCLCC 4 o 5
G3	Score FNCLCC 6, 7 u 8
Estadio I A	T1 N0 M0 GX, G1
Estadio I B	T2 N0 M0 GX, G1
	T3 N0 M0 GX, G1
	T4 N0 M0 GX, G1
Estadio II	T1 N0 M0 G2, G3
Estadio III A	T2 N0 M0 G2, G3
Estadio III B	T3 N0 M0 G2, G3
	T4 N0 M0 G2, G3
Estadio IV	Cualquier T N1 M0 Cualquier G*
	Cualquier T Cualquier N M1 Cualquier G

* en sarcomas retroperitoneales este grupo corresponde a Estadio III B

Tabla 2. Estadificación AJCC 8. Sarcomas de Abdomen y Viscerales Torácicos.

Clasificación	Característica
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado
T1	Tumor confinado a un órgano
T2	Tumor que se extiende al tejido vecino
T2a	Invasión de serosa o peritoneo visceral
T2b	Invasión más allá de la serosa (mesenterio)
T3	Invasión de otro órgano
T4	Compromiso multifocal
T4a	Multifocal 2 sitios
T4b	Multifocal 3 a 5 sitios
T4c	Multifocal más de 5 sitios
N0	Compromiso ganglionar regional ausente o desconocido
N1	Compromiso ganglionar regional presente
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia presentes
GX	El grado no puede ser evaluado
G1	Score de diferenciación total, cuenta mitótica y necrosis de 2 o 3
G2	Score de diferenciación total, cuenta mitótica y necrosis de 4 o 5
G3	Score de diferenciación total, cuenta mitótica y necrosis de 6, 7 u 8

No existe agrupación de riesgo para sarcomas de abdomen y viscerales torácicos

CUADRO. Subtipos histológicos más frecuentes de Sarcomas.

<p>TUMORES ADIPOCITICOS</p> <p>BENIGNOS Lipoma Lipoma fusocelular/pleomórfico</p> <p>LOCALMENTE AGRESIVO Tumor lipomatoso atípico/liposarcoma bien diferenciado</p> <p>MALIGNO Liposarcoma desdiferenciado Liposarcoma mixoide Liposarcoma pleomórfico</p> <p>TUMORES FIBROBLASTICOS/MIOFIBROBLASTICOS</p> <p>BENIGNOS</p>	<p>TUMORES FIBROHISTIOCITICOS</p> <p>BENIGNOS Tumor de células gigantes tenosinovial (localizado) Tumor de células gigantes tenosinovial (difuso)</p> <p>RARAMENTE METASTATIZANTE Tumor fibrohistiocítico plexiforme</p>	<p>TUMORES DE MUSCULO LISO</p> <p>BENIGNOS Leiomioma</p> <p>MALIGNOS Leiomiosarcoma</p> <p>TUMORES DE MUSCULO ESQUELETICO</p> <p>Rabdomiosarcoma embrionario Rabdomiosarcoma alveolar Rabdomiosarcoma pleomórfico Rabdomiosarcoma fusocelular/esclerosante</p>
--	---	--

<p>Fascitis nodular Fascitis/miositis proliferativa Miositis osificante Elastofibroma</p> <p>LOCALMENTE AGRESIVO Fibromatosis (tumor desmoide)</p> <p>RARAMENTE METASTATIZANTES Dermatofibrosarcoma protuberans Tumor fibroso solitario Tumor miofibroblástico inflamatorio Sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio/ Tumor fibrblástico mixoinflamatorio atípico Fibrosarcoma infantil</p> <p>MALIGNOS Mixofibrosarcoma Sarcoma fibromixoide de bajo grado (Evans)/ Fibrosarcoma epitelioides esclerosante</p>	<p>Fibrohistiocitoma angiomatoide</p> <p>TUMORES VASCULARES</p> <p>BENIGNOS Hemangioma</p> <p>LOCALMENTE AGRESIVO Hemangioma endotelial kaposiforme</p> <p>RARAMENTE METASTATIZANTES Hemangioma retiforme Angioendotelial intralinfático papilar Hemangioma compuesto Hemangioma pseudomiogénico Sarcoma de Kaposi</p> <p>MALIGNOS Hemangioma endotelial Epitelioma Angiosarcoma</p>	<p>TUMOR DE DIFERENCIACION INCIERTA</p> <p>BENIGNOS Fibromixoma acral Mixoma intramuscular Angiomixoma profundo ("agresivo") Tumor pleomórfico hialinizante angiectático</p> <p>LOCALMENTE AGRESIVOS Tumor fibrolipomatoso hemosiderótico</p> <p>RARAMENTE METASTATIZANTES Fibroxioma atípico Mioepitelioma Tumor mesenquimático fosfatúrico</p> <p>MALIGNOS Sarcoma sinovial Sarcoma epitelioides Sarcoma alveolar Sarcoma de células claras</p>
--	---	--

	<p>TUMORES DE VAINA NEURAL</p> <p>BENIGNOS Schwannoma Neurofibroma</p> <p>MALIGNOS Tumor maligno de vaina nerviosa periférica</p> <p>TUMORES PERICITICOS Tumor glómico Mioperitoma Angioleiomioma</p>	<p>Condrosarcoma mixoide Extraesquelético Sarcoma de Ewing Tumor redondocelular Desmoplásico Sarcoma indiferenciado/inclasificado</p>
--	---	---

CUADRO. Diagnóstico multidisciplinario de Sarcomas.

