

SARCOMAS DE PARTES BLANDAS EN EXTREMIDADES:

ANÁLISIS MULTIFACTORIAL EN PACIENTES CON LARGO SEGUIMIENTO

ALÍ J. GODOY B., GUSTAVO J. GOTERA G., ARMANDO GIL MENDOZA, JESÚS FELIPE PARRA, VÍCTOR BRITO ARREAZA

SERVICIO TUMORES ÓSEOS Y PARTES BLANDAS. INSTITUTO ONCOLÓGICO LUIS RAZETTI, CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: Analizar los factores que influyen en la sobrevida, recurrencia local, metástasis y sobrevida libre de enfermedad en los pacientes con sarcomas de partes blandas en extremidades y de largo seguimiento. **MÉTODOS:** Pacientes con diagnóstico de sarcoma de partes blandas en extremidades vistos entre 1979 y 1995, tratados y libres de enfermedad, con seguimiento mayor a 5 años. **RESULTADOS:** Ciento veinte pacientes conforman el estudio, de estos sólo 38 cumplen los criterios de inclusión, la media de edad fue 33 años. Con una media de seguimiento de 80 meses, la recaída local fue del 32 %, la recaída metastásica del 13 %, la sobrevida global fue de 95 %, la sobrevida libre de enfermedad de 61 %, sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad actuarial en 10 y 15 años de 92 % y 87 % y de 63 % y 61 %, respectivamente. Encontramos diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad al relacionarlas con el tamaño tumoral ($p=0,002$), la penetración tumoral ($p=0,04$), y la infiltración microscópica de los márgenes de resección ($p=0,001$). **CONCLUSIONES:** El tamaño tumoral mayor o igual a 5 cm, márgenes comprometidos y penetración profunda influyen significativamente en el pronóstico de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Extremidades, partes blandas, sarcomas, sobrevida.

Recibido: 20/08/2002 Revisado: 10/09/2002

Aceptado para Publicación: 25/03/2003

Correspondencia: Dr. Alí Godoy

Servicio de Cirugía de Tumores Óseos y de Partes Blandas, Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti"

Cotiza, Caracas, Venezuela,

Mail: aligodoy@hotmail.com

SUMMARY

OBJECTIVES: Analyze the factors influence in the survival rate, local recurrence, metastases and free disease survival in patient with soft parts sarcomas in extremities with a large follow up. **METHODS:** Patients with diagnosis of soft parts sarcomas in extremities between 1979 and 1995, treated and free of disease, with a follow up greater than 5 years. **RESULTS:** One hundred twenty patients conform the study, of these, 38 fulfill the criteria of inclusion, average of age 33 years. With a follow up average of 80 months, the local recurrence was 32 %, metastases relapse 13 %, the global survival rate was 95 %, free disease survival rate was 61 %, the actuarial global survival and free disease survival rate at 10 and 15 years was 92 % and 87 % and 63 % and 61 %, respectively. We found statistically significant differences in the global survival rate and disease-free survival rate when relating them to the tumor size ($p=0.002$), the tumor penetration ($p=0.04$), and the microscopic infiltration of the resection margins ($p=0.001$). **CONCLUSIONS:** The tumor size greater or equal to 5 cm, positive microscopic resection margins and deep penetration of the tumor influences significantly in the prognosis of these patients.

KEY WORDS: Extremities, soft tissue, sarcoma, survival.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de partes blandas son neoplasias malignas de mal pronóstico, con altas tasas de recaída local, metastásica y de mortalidad, afortunadamente representan un porcentaje muy pequeño del total

de cánceres, siendo la incidencia de 5 000 a 6 500 casos nuevos al año en los EE.UU.⁽¹⁾.

Se han reportado como factores adversos de mal pronóstico, y que favorecen la aparición de metástasis y muerte: al grado histológico alto, tamaño tumoral, penetración tumoral, y algunos subtipos histológicos; agregándose el estado de los márgenes quirúrgicos como factor pronóstico de recurrencia local. La mortalidad varía entre 21 % y 51 %, y la recurrencia local entre 22 % y 47 %, ambas a los 5 años, además de que el 80 % de estos eventos ocurren en los primeros tres años posteriores al tratamiento⁽¹⁻¹¹⁾. Los pacientes con metástasis y recurrencia local precoz, presentan factores pronósticos reconocidos desfavorables, sin embargo, hay una proporción de pacientes con larga sobrevida, o que presentan eventos adversos tardíamente en su seguimiento, y es en este grupo donde no se ha determinado con certeza que factores pueden predecir la aparición de dichos eventos.

En Venezuela, los sarcomas de partes blandas representan un grupo muy reducido del total de cánceres diagnosticados anualmente con una alta tasa de mortalidad, y los factores pronóstico de nuestros pacientes no son diferentes a los reportados por autores de otros países, con una sobrevida global (SG), sobrevida libre de enfermedad (SLE), recaída local y metastásica del 60 %, 49 %, 24 % y 41 %, respectivamente en el IOLR, cifras a cinco años, por lo que un número nada despreciable de pacientes presentan largas sobrevidas. Es en este grupo de pacientes a quienes se analizarán las variables con mayor influencia pronóstica.

MÉTODOS

Se practicó un estudio retrospectivo en aquellos pacientes con diagnóstico de sarcomas de partes blandas en extremidades con sobrevida mayor a cinco años, con edad mayor o igual a 15 años de edad, tratados en el Instituto de Oncología "Luis Razetti" entre 1979 y 1995

(lapso de 17 años). Se incluyeron sólo los pacientes que quedaron libres de enfermedad posterior al tratamiento. Los factores a analizar fueron: edad, sexo, localización anatómica de la lesión, tamaño tumoral, histología, penetración tumoral, grado de diferenciación histológica y márgenes quirúrgicos; todos estos para el análisis de factores pronósticos. Además se recolectó información sobre tratamiento neoadyuvante, cirugía realizada, tratamiento adyuvante, seguimiento, sobrevida global (SG) y sobrevida libre de enfermedad (SLE). También se evaluó el *status* de la enfermedad reportada en la última consulta utilizando las siguientes variables: vivo libre de enfermedad, vivo con enfermedad, muerto por enfermedad, muerto por otra causa y seguimiento en meses. La recaída local (RL) y metastásica (RMT).

La información de todos los registros se ordenó y tabuló para su análisis, en hojas de cálculo del programa Excel® versión 7.0 del MS Office® para Windows XP Profesional®. A los resultados, se les practicó análisis de univariable para determinar estadísticamente su influencia sobre el pronóstico respecto a sobrevida global (SG) y sobrevida libre de enfermedad (SLE). Se utilizó la prueba exacta de Fisher para factores en los que se comparan dos variables, y logarítmico rank test para aquellos factores con más de dos variables. El análisis de probabilidad de sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad, se efectuó con curvas de Kaplan-Meier y posterior verificación con prueba de Breslow para los factores de mayor importancia. También se realizó un análisis de múltiples variables a través del método de regresión de Cox, con intervalo de confianza de 95 % para este último, y se considera que una variable es estadísticamente significativa si $p < 0,05$.

RESULTADOS

Entre enero de 1979 y diciembre de 1995, un

total de 120 pacientes fueron tratados en el Instituto de Oncología "Dr. Luis Razetti" con diagnóstico de sarcomas de partes blandas en extremidades. De este total treinta y ocho tienen un seguimiento mayor o igual a cinco años. La edad varió entre 15 y 69 años, con una media de 33 años, el sexo fue predominantemente femenino 21 (55 %), contra 17 (45 %) masculinos.

Los sitios anatómicos de ubicación se distribuyeron así: muslo 18 casos (47 %), seguido por la pierna y el brazo con 6 (16 %), el antebrazo 3 casos (8 %), el hombro y los glúteos con 2 (5 %), y en el pie 1 (3 %) caso. La ubicación topográfica demuestra como el miembro inferior proximal fue afectado en 20 casos (53 %), el superior proximal en 8 (21 %), el inferior distal en 7 (18 %), y el superior distal en 3 (8 %).

El tamaño tumoral fue mayor o igual a 5 cm en 26 pacientes (68 %), y menor a 5 cm en 12 pacientes (32 %).

Todos los pacientes se sometieron a tratamiento quirúrgico con fines curativos. En este grupo de pacientes no se realizaron amputaciones ni desarticulaciones. La resección local amplia fue la intervención mayormente practicada con 24 casos (63 %). La resección local se realizó en 4 pacientes (11 %), y las resecciones extra y intracompartamentales en 6 y 4 casos para un 16 % y 11 % respectivamente.

Treinta pacientes (79 %) recibieron tratamiento adyuvante: quimioterapia sola 15 (39 %), radioterapia 3 (8 %), y combinación de ambas 12 (32 %). Ocho pacientes (21 %) no recibieron tratamiento adyuvante.

La histología tumoral fue: fibrohistiocitoma maligno en 4 (11 %) casos, liposarcoma en 10 (26 %), schwannoma maligno (tumor maligno de la vaina de los nervios periféricos) 4 (11 %), fibrosarcoma 5 (13 %), sarcoma sinovial y leiomiomasarcoma 2 (5 %), rabdomiosarcoma 3 (8 %), y otros o no determinado en 10 (26 %).

Se documentó penetración superficial en 10 casos (26 %), profunda en 28 (74 %). En dieciocho casos (47 %) se reportó alto grado histológico, distribuidos como G3: 17 (45 %) y G4: 1 (3 %). Los pacientes con bajo grado histológico fueron 20 (53 %), siendo G1: 9 (24 %) y G2: 11 (29 %).

Los márgenes quirúrgicos fueron reportados como comprometidos en 3 casos (8 %) y libres en 35 (92 %).

Con una media de seguimiento de 80 meses (rango: 60 - 252 meses), la SG fue de 95 %, y la SLE de 61 %. Fallecieron 2 pacientes para una tasa de mortalidad del 5 %. La sobrevida global actuarial del grupo fue del 95 %, 92 % y 87 % a los 5, 10 y 15 años: La tendencia del tamaño tumoral y los márgenes microscópicos comprometidos, tienden a ser las variables con mayor influencia en la sobrevida específica, debido al número limitado de eventos y lo reducido de la población en estudio el análisis estadístico para SG no se realizó. La curva de probabilidad de Kaplan Meier, demuestra también la tendencia del tamaño tumoral mayor o igual a 5 cm como factor predictivo de mortalidad en este grupo (Figura 1).

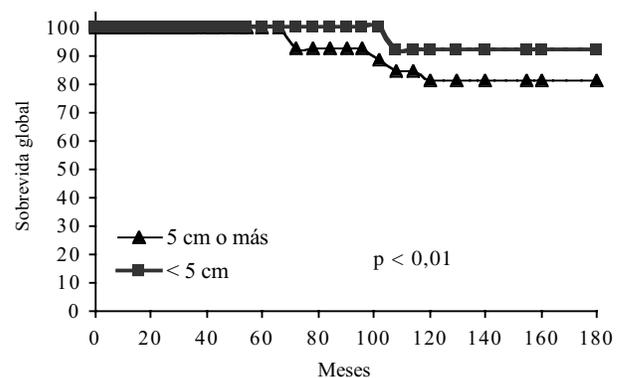


Figura 1. Tasa de sobrevida global actuarial de acuerdo al tamaño tumoral.

Con respecto a la SLE doce pacientes (32 %) presentaron recurrencia local, cinco pacientes (13 %) recaída a distancia, de estos dos (5 %) presentaron ambas simultáneamente. La SLE se modificó de manera significativa en el análisis de univariados por la edad, tamaño tumoral mayor o igual a 5 cm, penetración tumoral profunda, márgenes quirúrgicos microscópicos comprometidos y las variedades histológicas fibrohisticitoma maligno, fibrosarcoma, schwanoma maligno, y sarcoma sinovial ($p < 0,05$). En el análisis de múltiples variables de regresión de Cox el tamaño tumoral ($p = 0,002$), márgenes microscópicos comprometidos ($p = 0,001$), la penetración tumoral ($p = 0,04$), y las variedades histológicas Schwanoma maligno ($p = 0,002$), son las variables que significativamente tienen influencia en la SLE. En las Figuras 2, 3 y 4 se demuestra la probabilidad de SLE utilizando las curvas de Kaplan Meier para los factores con influencia significativa en el pronóstico como son el tamaño tumoral, los márgenes microscópicos y la penetración tumoral.

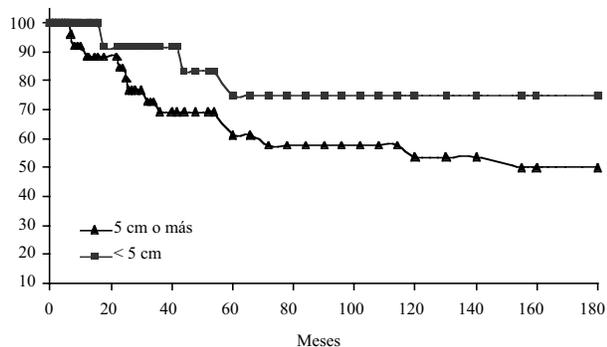


Figura 2. Tasa de supervivencia libre de enfermedad de acuerdo al tamaño tumoral.

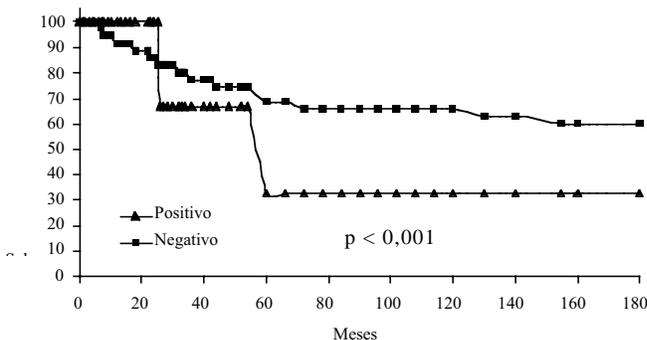


Figura 3. Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad de acuerdo a los márgenes microscópicos.

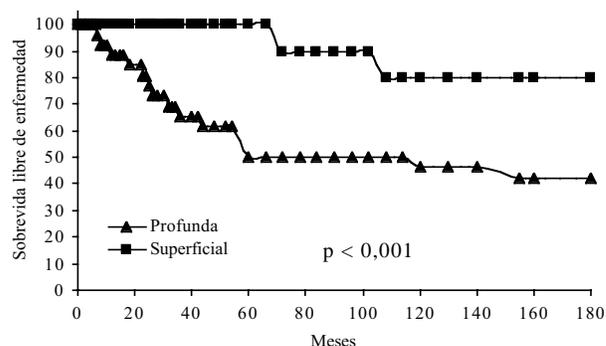


Figura 4. Tasa de supervivencia libre de enfermedad de acuerdo a la penetración tumoral.

En la Figura 5 se demuestra las probabilidades de supervivencia actuarial global y libre de enfermedad. La SG actuarial a los 60, 120 y 180 meses fue de 95 %, 92 % y 87 %, mientras la SLE fue de 66 %, 63 % y 61 %, respectivamente.

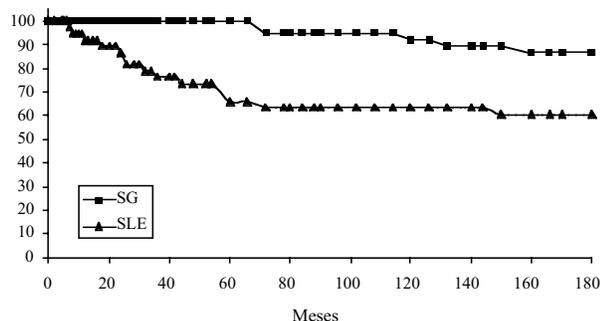


Figura 5. Tasa de supervivencia actuarial global y supervivencia libre de enfermedad.

DISCUSIÓN

Tradicionalmente en el estudio de las variables clínicas, patológicas y moleculares que influyen en la mortalidad, en la recurrencia local y metastásica, se ha encontrado que un alto número de pacientes presenta alguno de estos tres eventos, precozmente, durante su evolución, antes de los tres años, y que el alto grado histológico tumoral, tamaño tumoral, márgenes microscópicos, penetración tumoral, y la propia recurrencia local y metastásica son determinantes. Poco se ha estudiado acerca de aquellos pacientes con larga supervivencia, y que posteriormente desarrollan metástasis y fallecen de enfermedad, entre las dificultades para esto se mencionan el número limitado de pacientes, ya que los sarcomas no son tumores de aparición frecuente, y su pronóstico es malo por lo que los pacientes con largas supervivencias son aun más limitados en número. Aproximadamente 21 % de los pacientes tienen posibilidad de fallecer de enfermedad y, otro 35 % de presentar recurrencia local o metástasis a distancia en los cinco años siguientes al primer lustro de seguimiento.

De todos los pacientes manejados en 17 años en el IOLR con diagnóstico de sarcoma de partes blandas en extremidades, sólo un 32 % tiene un seguimiento continuo, y está vivo a los 5 años, la probabilidad de fallecer de enfermedad en los próximos 5 años en este grupo es del 9 %, y de presentar recurrencia local o metástasis a distancia hasta de un 37 %, siendo en nuestra serie determinantes de SLE el tamaño tumoral, los márgenes microscópicos y la penetración tumoral.

La relación entre recurrencia local y márgenes quirúrgicos ha sido documentada por múltiples autores ^(1-3,5,7), sin embargo, no todos han demostrado relación entre metástasis y márgenes comprometidos ⁽⁸⁻¹⁰⁾. Diferentes hipótesis han tratado de explicar cuál es la causa por la que los márgenes comprometidos pueden afectar la SG y la SLE en estos pacientes, entre estas están: los márgenes positivos por sí mismos son una manifestación de mayor agresividad tumoral y, que los márgenes comprometidos son un nido para la diseminación de la enfermedad; sin embargo, ninguna de estas consideraciones por sí solas, da respuesta a esta interrogante ⁽¹⁰⁾. Lewis y col. ⁽²⁾, publicaron una serie de 282 pacientes con sarcomas de partes blandas en extremidades y seguimiento mayor a 5 años, obteniendo que los márgenes microscópicos comprometidos es el factor predictivo más importante de mortalidad y supervivencia libre de recurrencias locales y de metástasis a distancia, la penetración tumoral también tuvo influencia significativa sobre la aparición de enfermedad metastásica en esta serie. La media de seguimiento de este estudio fue de 84 meses, con un 8 % de recurrencia local, 8 % de metástasis a distancia y, 7 % de ambas; fallecieron 23 pacientes (8 %). El grado histológico alto no tuvo influencia en el pronóstico. De igual forma que en nuestra serie, el grado histológico alto de pacientes con larga supervivencia no fue un factor determinante de SG, ni de SLE, a pesar del número limitado

de este estudio, sin embargo, otros factores adicionales como el tamaño tumoral y la penetración tumoral afectaron significativamente la SLE. El grado histológico alto fue el factor determinante de mortalidad y metástasis en el grupo en general, y en pacientes con eventos antes de los 60 meses. En un estudio practicado en el IOLR (datos por publicarse) se obtuvieron resultados similares. Ni en esta serie, ni en la realizada por nosotros se incluyeron variables de tipo terapéutico en la influencia del pronóstico de estos pacientes.

Varias conclusiones pueden obtenerse de estos resultados. Primero un número significativo de pacientes sin eventos los primeros 5 años presentarían recurrencia local,

metástasis y finalmente mueren a causa de su enfermedad. Segundo, el alto grado tumoral no tiene influencia en el pronóstico de estos pacientes. Tercero, otros factores adicionales por causas aún por determinar, como los márgenes microscópicos, el tamaño tumoral y la penetración tumoral afectan significativamente la SLE.

Se necesitan estudios con mayor número de pacientes que incluyan aleatoriamente modalidades terapéuticas, largo seguimiento y evaluación de factores biológicos adicionales que expliquen las diferencias entre las variables pronósticas de los pacientes con sobrevida menor a 5 años, y aquellos con larga sobrevida.

REFERENCIAS

1. Lewis JM, Brennan MF. Soft tissue sarcomas. *Curr Probl Surg* 1996;33(10):817-872. Review.
2. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1996;14(5):1679-1689.
3. Gaynor JJ, Tan CC, Casper ES, Collin CF, Friedrich C, Shiu M, et al. Refinement of clinicopathologic staging for localized soft tissue sarcoma of the extremity: A study of 423 adults. *J Clin Oncol* 1992;10(8):1317-1329.
4. Mandard AM, Petiot JF, Marnay J, Mandard JC, Chasle J, De Rainieri E, et al. Prognostic factors in soft tissue sarcomas a multivariate analysis of 109 cases. *Cancer* 1989;63(7):1437-1445.
5. Singer S, Corson JM, Gonin R, Labow B, Eberlein TJ. Prognostic factors predictive of survival and local recurrence for extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg* 1994;219(2):165-173.
6. Lewis JJ, Leung D, Casper E, Woodruff J, Hadju SI, Brennan MF. Multifactorial analysis of long-term follow-up (more than 5 years) of primary extremity sarcoma. *Arch Surg* 1999;134(2):190-194.
7. Herbert SH, Corn BW, Solin LJ, Lanciano RM, Schultz DJ, Mc Kenna WG, et al. Limb-preserving treatment for soft tissue sarcomas of the extremities: The significance of surgical margins. *Cancer* 1993;72(4):1230-1238.
8. Stotter AT, A'Hern RP, Fisher C, Mott AF, Fallowfield ME, Westbury G. The influence of local recurrence of extremity soft tissue sarcoma on metastasis and survival. *Cancer* 1990;65(5):1119-1129.
9. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennan M, 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(3):305-315.
10. Suit HD. Local control and patient survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(3):653-660.
11. Ueda T, Aozasa K, Tsujimoto M, Hamada H, Hayashi H, Ono K, et al. Multivariate analysis for clinical prognostic factors in 163 patients with soft tissue sarcoma. *Cancer* 1988;62(7):1444-1450.