ARTÍCULO ORIGINAL

Rev Venez Oncol 2013;25(3):166-177

SARCOMA DE PARTES BLANDAS DEL ADULTO EXPERIENCIA INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR. "LUIS RAZETTI"

MARÍA ANGELINA PÉREZ, MARÍA BELÉN FUENTES, CARLOS VILLEGAS, GEORGE OBLITAS, VIRGILIO COLÓN, MARÍA CAROLINA ROMERO, ELERDINA THOMAS

INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. LUIS RAZETTI". CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

Los sarcomas de partes blandas, representan un grupo heterogéneo de tumores con características clínicas y alteraciones genéticas particulares. **OBJETIVO:** El objetivo primario fue evaluar nuestra experiencia en el tratamiento de pacientes con sarcomas de partes blandas según las modalidades de tratamiento, y los secundarios evaluar los factores pronósticos, supervivencia global, libre de enfermedad y tasas de recurrencia. **MÉTODO**: Se incluyeron 181 pacientes con diagnóstico de sarcoma de partes blandas tratados en nuestro instituto entre enero 2001 y diciembre 2009. **RESULTADOS:** El sexo más afectado fue femenino (60,8 %), edad promedio 51-60 años (20,99 %); sitio anatómico más afectado fue las extremidades inferiores (54,14 %), 44 pacientes presentaron enfermedad metastásica (24,30 %). Variedades histológicas predominantes fueron fibrohistiocitoma, liposarcoma mixoide (22,1 % cada uno). El 81,21 % fueron operados y la positividad de los márgenes fue un factor pronóstico para sobrevida libre de enfermedad y global. El 21,5 % recibieron radioterapia adyuvante pero esta no modificó la supervivencia a diferencia de la quimioterapia adyuvante que produjo beneficios significativos en ellas. **CONCLUSIÓN:** En enfermedad metastásica el uso de tres drogas aumentó la supervivencia global comparado con uso de monoterapia pero no comparado con el uso de dos drogas. La cirugía con márgenes negativos y la quimioterapia adyuvante fueron los 2 factores pronósticos con valor significativo en ambas sobrevidas. En enfermedad metastásica el uso de tres drogas que incluyan doxorrubicina e ifosfamida fue superior en supervivencia global al uso de monoterapia con antraciclinas.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, sarcomas, partes blandas, quimioterapia, supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad.

Recibido:16/12/2012 Revisado:15/01/2013
Aceptado para publicación:27/02/2013

SUMMARY

The soft tissue sarcomas represent a heterogeneous group of tumors with clinical features and specific genetic alterations which are distinct entities. **OBJECTIVE**: The primary objective was to evaluate our experience in treating patients with soft tissue sarcomas in the manner of treatment, and secondary evaluate the prognostic factors, overall survival, disease free survival and the relapse rates. **METHOD:** We included 181 patients diagnosed with soft tissue sarcoma treated in our institute between January 2001 and December 2009**. RESULTS**: The most affected sex was female (60.8 %), mean age 51-60 years (20.99 %), the anatomical site most affected was the lower extremities (54.14 %), 44 patients had metastatic disease (24.30 %).The predominant histological types were fibrous histiocytoma and liposarcoma myxoid (22.1 % each). The 81.21 % underwent surgery and margin positivity was a prognostic factor for disease free survival and overall survival. 21.5 % received adjuvant radiotherapy but this did not affect overall survival and disease free survival difference of adjuvant chemotherapy produced significant benefits on the two. **CONCLUSIONS:** In metastatic disease the use of three drugs increase the global survival compared with the use of monotherapy but not compared with the use of two drugs. Surgery with negative margins and adjuvant chemotherapy were the 2 prognostic factors with significant value in overall survival and disease free survival. In metastatic disease the use of three drugs including doxorubicin and ifosfamide was superior to the use of global survival monotherapy with anthracyclines.

KEY WORDS: Cancer, sarcoma, soft tissue, sarcomas, chemotherapy, overall survival, disease free survival.

Correspondencia: Dra. María Angelina Pérez V. Calle Real de Cotiza, Parroquia San José, Distrito Capital. Tel: +5821225529388 +5842446717622. E-mail: mariaangelina perez@hotmail.com.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de partes blandas del adulto son un grupo heterogéneo de tumores poco frecuentes e histológicamente diversos que surgen principalmente del mesénquima el cual procede del mesodermo y el disco embrionario, por lo que pueden originarse en los tejidos mesenquimales de las extremidades (59 %), tronco (19 %), retroperitoneo (15 %), cabeza y cuello (9 %) y más raramente del tracto gastrointestinal [1]. Más de 50 tipos histológicos se han identificado pero los más comunes son el histiocitoma fibroso maligno (28 %), leiomiosarcoma (12 %), liposarcoma (15 %), sarcoma sinovial (10 %) y tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos (6 %) [1-3]. Por otra parte se ha estudiado el papel de la genética en este tipo de tumores y los oncogenes que se han implicado en el desarrollo de los sarcomas de tejidos blandos incluyen el MDM2, el N-myc, el c-erbB2 y miembros de la familia del RAS; la amplificación de estos genes en varios subtipos de sarcoma se ha demostrado que se correlaciona con peor sobrevida. Los genes supresores tumorales juegan un papel crítico en la inhibición del crecimiento celular y pueden suprimir el crecimiento de las células cancerosas. Sin embargo, estos genes pueden ser inactivados por mecanismos hereditarios o esporádicos. Dos genes que son particularmente correspondientes a los tumores de tejidos blandos son el gen del retinoblastoma (Rb) y el gen supresor de tumores p53. Las mutaciones o delecciones en el gen Rb pueden conducir al desarrollo de los retinoblastomas y los sarcomas de los tejidos blandos y óseos. Además, aunque las mutaciones en el gen supresor de tumores p53 son las más comunes en tumores sólidos, también se han observado en el 30 % al 60 % de los sarcomas de tejidos blandos. Existe también una alta incidencia de los sarcomas de tejido blando en pacientes con mutaciones de la línea germinal en el gen supresor de tumores p53 (es decir, el síndrome de Li-Fraumeni) [2,3]. Estos tumores se presentan con más frecuencia como una tumoración asintomática. El tamaño de presentación por lo general depende de la ubicación del tumor. Los tumores en las extremidades distales son a menudo pequeños cuando son descubiertos, mientras que los tumores de las extremidades proximales y el retroperitoneo pueden llegar a ser voluminosos al momento del diagnóstico; crecen en forma centrífuga comprimiendo estructuras circundantes, pero rara vez hace incidencia sobre hueso o haces neurovasculares produciendo dolor, edema e inflamación. Del mismo modo, los sarcomas retroperitoneales son casi siempre una tumoración asintomática de gran tamaño y con poca frecuencia los pacientes inicialmente pueden presentar obstrucción gastrointestinal o síntomas neurológicos relacionados con la compresión de la columna lumbar o los nervios pélvicos [4]. El estudio radiológico por imágenes es fundamental para definir la localización y extensión del tumor, estadificar la enfermedad y orientar las biopsias. Asimismo, son cruciales en el seguimiento de la evolución del tumor después del tratamiento. Entre ellas la tomografía computada (TC) puede evaluar el alcance del tumor, la proximidad a estructuras vitales, y es la técnica de elección para evaluar sarcomas retroperitoneales. Otra técnica por imagen es la resonancia magnética (RM) que es considerada la modalidad preferida para sarcomas de extremidades porque puede delinear con precisión los grupos musculares y distinguir entre los huesos, estructuras vasculares y el tumor [3].

La estadificación de este tipo de neoplasias según *The American Joint Committee on Cancer (AJCC),* se basa en el grado histológico, tamaño y profundidad del tumor, la presencia de metástasis ganglionar o a distancia. El grado histológico sigue siendo el factor pronóstico más importante y las características que lo definen son: el grado de celularidad, diferenciación, pleomorfismos, necrosis y número de mitosis. Se ha designado

según la *AJCC* de 2002 en 4 grados: G1 bien diferenciado, G2 moderadamente diferenciado, G3 pobremente diferenciado y G4 indiferenciado, con potencial metastásico de un 5 % a 10 % para lesiones de bajo grado, 25 % a 30 % grado intermedio, y 50 % a 60 % en tumores de alto grado [4]. El tamaño tumoral se ha estratificado en dos grupos: T1 los menores o iguales a 5 cm y T2 mayores a 5 cm. Aquellos >5 cm con localización profunda con respecto a la fascia muscular son factores independientes de mal pronóstico para la aparición de metástasis a distancia y la supervivencia [3,4]. La existencia de bordes quirúrgicos positivos es un factor independiente de pronóstico adverso para recidiva local. La diseminación ganglionar es poco frecuente, menos del 5 %. Algunos subtipos de patrones morfológicos, incluyendo el rabdomiosarcoma, el sarcoma epitelioide, sarcoma sinovial, angiosarcoma, sarcoma de células claras, e histiocitoma fibroso maligno, muestran una mayor incidencia de afectación ganglionar (10 % a 20 %). Las metástasis a distancia se presentan con mayor frecuencia a los pulmones, otros sitios incluyen hueso, cerebro e hígado. Los sarcomas retroperitoneales muestran una tendencia a dar metástasis a hígado y peritoneo [4].

El diagnóstico preciso histológico preoperatorio es de importancia fundamental en la elección de la adecuada estrategia de tratamiento primario para los pacientes con sarcomas de tejidos blandos [3,4]. La tasa de supervivencia global a los cinco años en pacientes con sarcomas de tejidos blandos en todas las etapas es de 50 % a 60 %. La mayoría de los pacientes mueren de enfermedad metastásica, que se hace evidente en dos o tres años después del diagnóstico inicial en el 80 % de los casos. Cabe destacar, varios subconjuntos de pacientes se han beneficiado de los enfoques de tratamiento multimodal. Por ejemplo, un enfoque multidisciplinario tomado en pacientes con sarcomas de tejidos blandos de las extremidades, que incluye un margen de resección negativo más radioterapia en el lecho tumoral, se ha traducido en tasas de control local hasta del 90 %. Sin embargo, a pesar de las mejoras en las tasas de control local, la muerte por metástasis sigue siendo un problema significativo en pacientes con alto riesgo [4,5]. Los pacientes considerados de alto riesgo de recurrencia y muerte son los que se presentan con enfermedad metastásica, los sarcomas localizados en sitios que no sean las extremidades, o con tumores mayores de 5 cm, de un grado histológico intermedio o alto. Los pacientes con sarcomas abdominales continúan mostrando tasas especialmente elevadas de recurrencia y una pobre supervivencia global [6]. La resección quirúrgica sigue siendo la piedra angular del tratamiento de los sarcomas de tejidos blandos localizados. La radioterapia pre o posquirúrgica mejora el control local en la mayoría de los pacientes [4]. Desde el punto de vista de la terapia sistémica solo tres drogas: doxorrubicina, dacarbazina e ifosfamida se han asociado con tasas de respuesta de 20 % o más en pacientes con sarcoma de tejidos blandos [5].

MÉTODO

Previa aceptación del comité académico y de investigación del posgrado de oncología médica del Instituto de Oncología "Dr. Luis Razetti", se obtuvo el registro de todas las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de sarcoma de partes blandas, mayores o iguales a 16 años de edad en un período comprendido entre el 01 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2009, estableciendo con esto, la totalidad de pacientes con esta neoplasia en estos 9 años, tratadas en nuestra institución. De un total de 352 historias clínicas registradas como sarcomas de partes blandas, se incluyeron 181 historias las cuales correspondieron con el diagnóstico histopatológico y la edad en estudio. Se excluyeron 101 historias por no entrar en el seguimiento, asimismo, 54 por no corresponder con el diagnóstico y 16 historias por tener menos de 16 años. Las variables analizadas fueron:

edad, sexo, localización anatómica, variedad histológica, márgenes quirúrgicos. Además, se les realizó inmunohistoquímica a 101 pacientes (55,80 %) y se recolectó información sobre las diferentes modalidades de tratamiento tales como: cirugía, radioterapia, quimioterapia y sus combinaciones; así como seguimiento, supervivencia global (SG), supervivencia libre de enfermedad (SLE) y tasas de recurrencia con respecto a los márgenes quirúrgicos y tipo histológico. La información de todos los registros se ordenó y tabuló para su análisis en hojas de cálculo del programa *Microsoft Office Excel 2007 para Windows Vista* ®.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales se calculó sus frecuencias y porcentajes. Se elaboraron curvas de supervivencia según el procedimiento no paramétrico de Kaplan Meier; las diferencias de las funciones de supervivencia se realizaron usando la prueba Breslow. Se consideró un valor significativo de contraste si $P < 0,05$. Los datos se analizaron con SPSS 18.

RESULTADOS

Entre enero de 2001 y diciembre de 2009, un total del 181 pacientes fueron incluidos en este estudio, retrospectivo y analítico. El sexo más afectado fue el femenino (60,8 %), la edad promedio de afectación fue de 51-60 años (20,99 %). Las variedades histológicas más predominantes fueron: fibrohistiocitoma y liposarcoma mixoide (22,1 % cada uno). El grado histológico más frecuente fue el de alto grado (32,04 %). El sitio anatómico más frecuente afectado fue las extremidades inferiores (54,14 %) seguido del retroperitoneo (10,49 %) y 44 pacientes presentaron enfermedad metastásica al momento del diagnóstico (24,30.%). En cuanto al tratamiento primario, 147 pacientes (81,21 %) fueron sometidos a cirugía; asimismo, se utilizó como tratamiento adyuvante la radioterapia (28,17 %) y quimioterapia (15,46 %). Las características de los 181 pacientes son mostradas en el Cuadro 1 y 1a.

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA

En cuanto a los esquemas de quimioterapia adyuvante, los fármacos más empleados fueron la doxorrubicina (60,7 %), ifosfamida (39,28 %) y el cisplatino (24,99 %) como mono terapia o combinados, se pudo evidenciar que el esquema más empleado fue ifosfamida/doxorrubicina (25 %). El promedio de ciclos empleados independientemente si se empleaban como mono-terapia o terapia combinada fue de 4-6 ciclos (46,42 %) (Cuadro 2).

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA

En cuanto a la quimioterapia de primera línea, como es de acotar 44 pacientes presentaron enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, de los cuales 12 (27,27 %) recibieron quimioterapia y 32 pacientes no lo recibieron (72,72 %) por bajo estatus *performance* o por decisión propia. Los esquemas empleados fueron similares que en el tratamiento adyuvante, sin embargo, los más empleados fueron dupletas basadas en ifosfamida, platino y antraciclinas en 9 pacientes (75 %). El promedio de ciclos empleados independientemente si se empleaban como mono-terapia o terapia combinada fue de 4-6 ciclos (66,66 %).

Se realizó el seguimiento a 101 pacientes (55,80 %) y se observó que 95 pacientes estaban vivos posterior a 5 años (52,48 %) y de estos 66 (36,46 %) presentaron recaída de su enfermedad, asimismo, 13 pacientes fallecieron (12,87 %). Se estableció que 80 pacientes no entraron en el seguimiento por el hecho de no haber registro en un período mayor o igual a 12 meses, cuando la consulta mínima para estos pacientes en los

Cuadro 1. Características basales de los pacientes.

Características	N	%
Sexo		
Femenino	110	60,8
Masculino	71	39,2
Edad		
16-20 años	15	8,28
21-31 años	23	12,70
31-40 años	30	16,57
41-50 años	37	20,44
51-60 años	38	20,99
61-70 años	24	13,25
71-80 años	7	3,86
81-90 años	4	2,20
No reportados	3	1,65
Tipo histológico		
Fibrohistiocitoma maligno	40	22,1
Liposarcoma mixoide	40	22,1
Schawnnoma	30	16,6
Leiomiosarcoma	17	9,4
Rabdomiosarcoma	14	7,7
Sarcoma sinovial	9	5,0
Tumor mesenquimal maligno	6	3,3
Neuroblastoma	4	2,2
Condrosarcoma	4	2,2
GIST	3	1,7
Dermatofibrosarcoma	3	1,7
Angiosarcoma	2	1,1
Sarcoma de Kaposi	2	1,1
Hemangioendotelioma	2	1,1
Mesotelioma	1	0,6
Histología incierta1	4	2,2
M1	44	24,30
Grado histológico		
Alto	58	32,04
Intermedio	30	16,57
Bajo	47	25,96
No reportado	45	24,86
Inmunohistoquímica		
Si	101	55,80
No	80	44,19
Localización anatómica		
Extremidades inferiores	98	54,14
Retroperitoneo	19	10,49
Extremidades superiores	24	13,25
Cabeza y cuello	13	7,18
Abdomen superior	4	2,20
Abdomen inferior	13	7,18
Tórax	7	3,86
Hueso	3	1,65
Cerebral	1	0,55
Cirugía		
Si	147	81,21
No	34	18,79
Márgenes quirúrgicos		
Positivos	28	19,04
Negativos	75	51,02
No reportados	44	29,93
Radioterapia adyuvante		
Si	51	28,17
No	130	71,82
Quimioterapia adyuvante		
Si	153	15,46
No	28	84,53
Quimioterapia paliativa		
Si	12	27,27
No	32	72,72

Cuadro 2. Esquemas de quimioterapia.

Esquema de quimioterapia	N	%
Doxorrubicina/ifosfamida	7	25
Cisplatino/doxorrubicina	4	14,28
Doxorrubicina	4	14,28
Vincristina/etopósido/ifosfamida	2	7,14
Doxorrubicina/ifosfamida/etopósido	2	7,14
Cisplatino	2	7,14
Cisplatino/etopósido	1	3,57
Otros	4	14,28
No precisados	2	7,14
Promedio de ciclos		
1-3	10	39,28
4-6	12	46,42
7-9	4	14,28

primeros 3 años es cada 6 meses.

En cuanto a la SG según los tipos histológicos, se pudo evidenciar que posterior al seguimiento de 96 meses, esta fue mayor en los pacientes

que presentaron variedades tipo liposarcoma y schawnnoma en comparación con el resto, sin alcanzar significancia estadística (P=0,639) (Figura 1). Resultados similares fueron obtenidos respecto a la SLE, siendo mayor en los pacientes que presentaron los mismos tipos histológicos sin alcanzar significancia estadística (P=0,556) (Figura 2).

SG y SLE según estatus de los márgenes: SG fue mayor en el grupo de pacientes que presentaron márgenes negativos posterior a la cirugía que en los que presentaron márgenes positivos alcanzando significancia estadística (P=0,006) (Figura 3). Resultados similares fueron obtenidos respecto a la SLE en los pacientes con márgenes negativos con significancia estadística (P=0,042) (Figura 4).

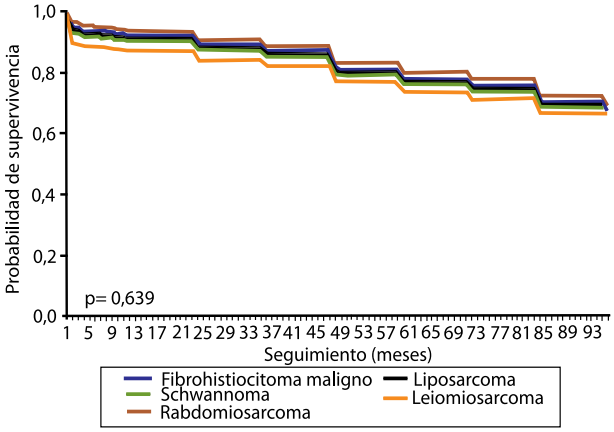

Figura 1. SG según tipo histológico.

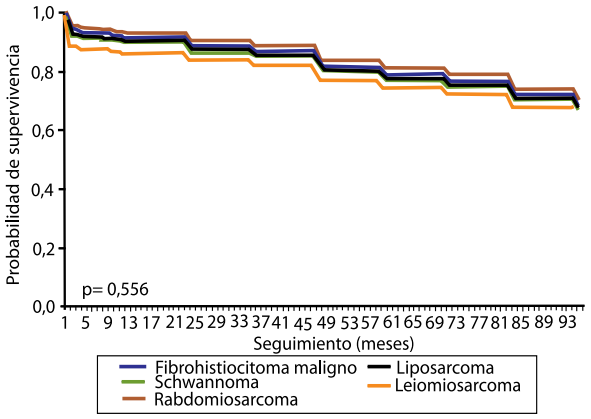

Figura 2. SLE según tipo histológico.

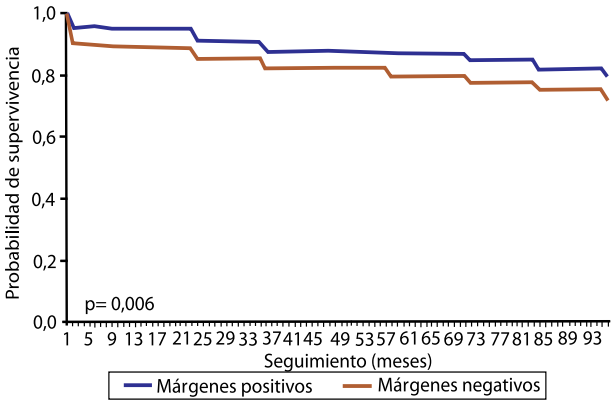

Figura 3. SG según márgenes.

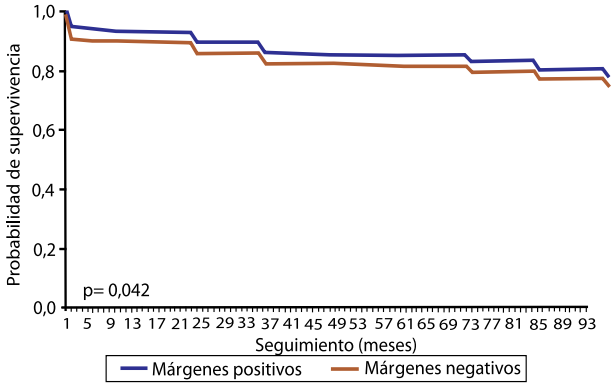

Figura 4. SLE según márgenes.

La SG según los diferentes esquemas de tratamiento, es decir, cirugía vs., cirugía seguida de radioterapia y cirugía seguida de quimioterapia, se pudo evidenciar que al comparar cirugía vs., cirugía seguida de radioterapia, la SG fue mayor en el grupo de pacientes que recibieron cirugía seguida de radioterapia en comparación con cirugía sola sin alcanzar significancia estadística (P=0,096) (Figura 5). Resultados similares fueron obtenidos respecto a la SLE a favor del brazo de tratamiento combinado sin alcanzar significancia (P=0,072) (Figura 6). Asimismo, al analizar los pacientes que recibieron cirugía vs., cirugía seguida de quimioterapia presentaron mayor SG y SLE los que recibieron el tratamiento multimodal alcanzando en ambos parámetros significancia estadística (SG P=0,040 y SLE P=0,038) (Figura 7 y 8).

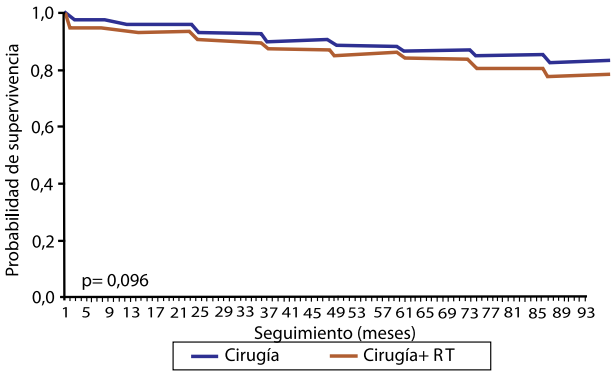

Figura 5. SG según esquemas de tratamiento

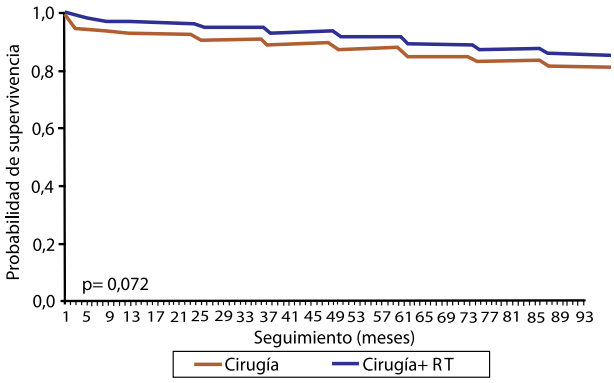

Figura 6. SLE según esquemas de tratamiento.

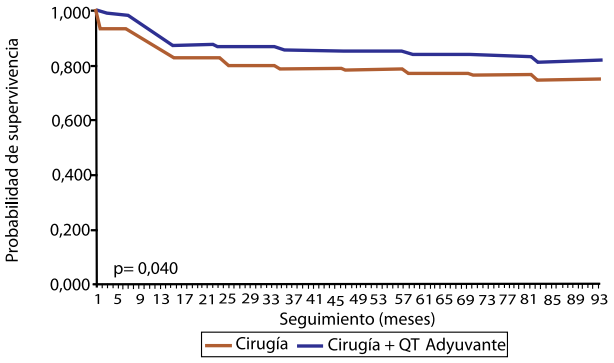

Figura 7. SG según esquema de tratamiento.

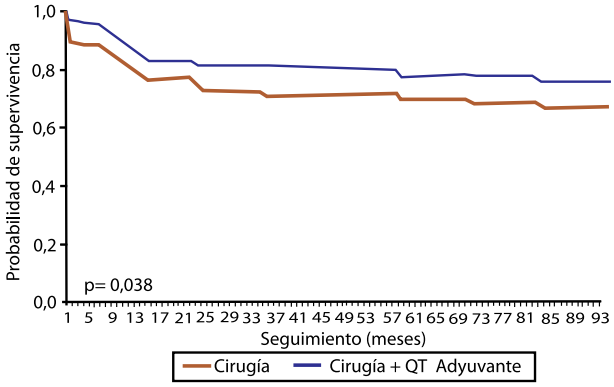

Figura 8. SLE según esquema de tratamiento.

En cuanto al análisis de la SG en los pacientes que presentaron márgenes positivos y los tipos de tratamiento recibidos, se pudo evidenciar que el grupo que recibió cirugía seguido de radioterapia vs., cirugía sola presentaron mayor SG sin alcanzar significancia estadística (P=0,069) (Figura 9). Sin embargo, al analizar la SLE, se determinó que el tratamiento combinado se asoció a mayor SLE alcanzando significancia estadística (P=0,001) (Figura 10). Cuando se realiza el análisis de los pacientes que recibieron cirugía vs., los que recibieron cirugía y quimioterapia se demostró que los pacientes que recibieron tratamiento con cirugía y quimioterapia presentaron mayor SG sin alcanzar significancia estadística (P=0,098) (Figura 11) y mayor SLE alcanzando significancia importante (P=0,049) (Figura 12).

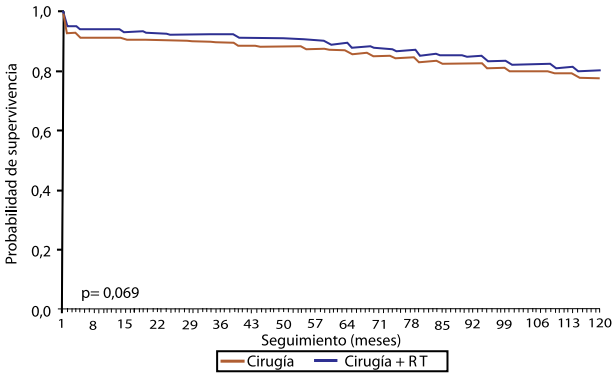

Figura 9. SG según esquema de tratamiento en pacientes con márgenes positivos.

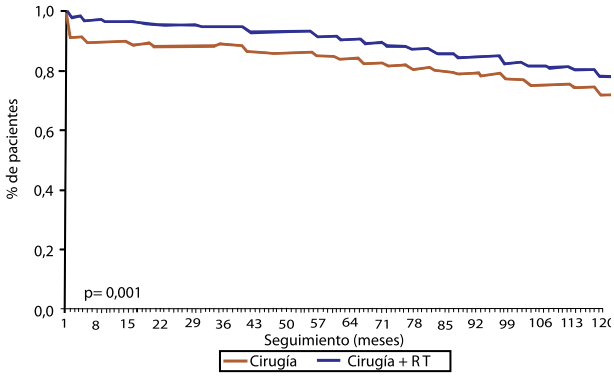

Figura 10. SLE según esquema de tratamiento en pacientes con márgenes positivos.

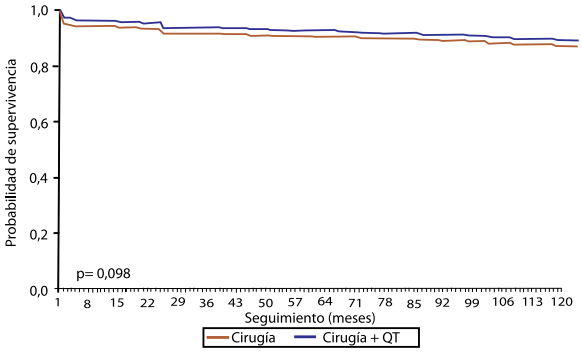

Figura 11. SG según esquema de tratamiento en pacientes con márgenes positivos.

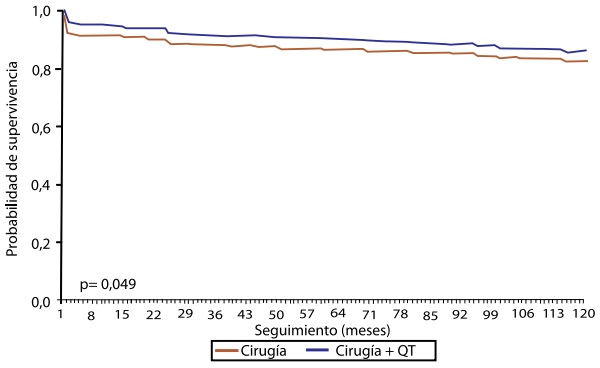

Figura 12. SLE según esquema de tratamiento en pacientes con márgenes positivos.

De los 101 pacientes, 66 han presentado recaída hasta la fecha (36,46 %), cabe destacar que 54 pacientes presentaron recaída local (81,88 %) y 12 a distancia (18,18 %). De los que presentaron recaída a distancia, los sitios más afectados fueron pulmón, 12(12 %), extremidades y la región crural (7,54 % respectivamente). Es importante acotar que del total de pacientes que presentaron enfermedad no localizada el 58,33 % presentó afectación de más de un órgano o tejido; asimismo, se ha documentado que 13 pacientes han fallecido (12,87 %) de los cuales 8 entran el grupo de pacientes con recaída de su enfermedad. Sitios de recaída local y a distancia se encuentran listados en Cuadro 3. Se describen las recaídas según los tipos histológicos (Cuadro 4).

Cuadro 3. Sitios de recaída local y a distancia

Sitio	N° de pacientes	%
Local	54	81,81
A distancia	12	18,18
Pulmonar	8	12,12
Crural	5	7,57
Extremidades	5	7,57
Axilar	2	3,03
Cerebral	2	3,03
Hígado	2	3,03
Ósea	1	1,51
Cabeza y cuello	1	1,51
Sin recaída	30	29,70

Cuadro 4. Recaídas según las variedades histológicas

Tipo histológico	N= 101	Local N = 54	%	Distancia N = 12	%
Liposarcoma	30	16	53,33	02	6,66
Fibrohistiocitoma	27	10	37,03	03	11,11
Schawnnoma	13	13	100	02	15,38
Leiomiosarcoma	12	05	41,66	01	20
Rabdomiosarcoma	6	04	66,66	01	16,66
Condrosarcoma	1	01	100	0	0
Significado incierto	2	01	50	0	0
TU mesenquimal maligno	2	01	50	0	0
Sarcoma de Kaposi	2	01	50	0	0
Sarcoma sinovial	6	04	66,66	03	50

En cuanto al análisis de la SG en lo que respecta a los diferentes esquemas de quimioterapia recibidos posterior al seguimiento, se pudo evidenciar que los pacientes que recibieron esquemas basados en tres drogas vs., mono-terapia fueron superior en términos de SG alcanzando significancia estadística, sin embargo, al comparar los esquemas basados en tres drogas con los basados en dupletas no se alcanzó diferencia significante (Figura 13).

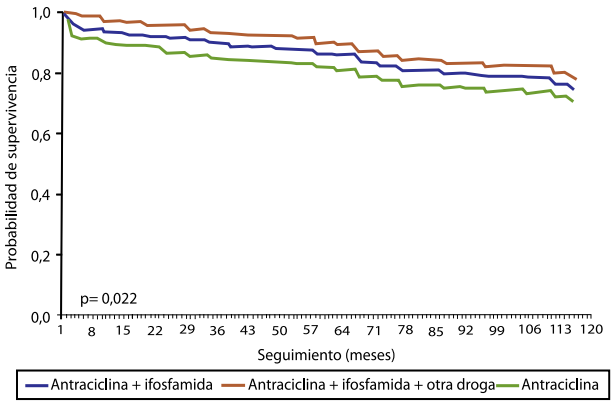

Figura 13. SG según esquemas de quimioterapia en enfermedad metastásica y recaída.

DISCUSIÓN

Los sarcomas de partes blandas son, en general, una patología no muy frecuente. Nosotros, por ser un instituto de referencia nacional, hemos podido realizar este estudio por tratar un gran número de pacientes. A pesar, de que al igual que en otras patologías, la cantidad de pacientes que mantienen un correcto seguimiento no es la ideal, pudimos incluir 181 pacientes en el período comprendido entre el año 2001 al 2009, que cumplían los criterios inclusión y seguimiento para este estudio. En cuanto a la localización anatómica, y la frecuencia, fueron parecidos a los descritos en otros estudios internacionales [3,4], ocupando las extremidades el sitio predominante, y probablemente esto explique que sea el fibrohistiocitoma la variedad histológica más frecuente; el retroperitoneo le sigue en frecuencia, lo que conlleva implicaciones pronósticas y diagnósticas tardías, tales como en nuestro estudio donde una cuarta parte de los pacientes tenían metástasis al momento del diagnóstico. A diferencia de otras series, la incidencia de schawnoma que consulta a nuestro centro es alta. Aun así, esta enfermedad es de pronóstico sombrío, con recaídas en el 33,46 % de los pacientes. A pesar de que algunas series reportan que la variedad histológica confiere pronósticos diferentes, en nuestra serie no observamos diferencias significativas en la SG ni en la SLE [2]. La incidencia de esta enfermedad en el adulto muestra un incremento significativo entre los 40 a 60 años, donde se ubican algo más del 40 % de los casos. El arma terapéutica esencial en la enfermedad no metastásica es la cirugía, la que además se constituye en factor pronóstico [6]. La posibilidad de lograr márgenes libres es factor pronóstico determinante en nuestro estudio tanto para la SLE (P=0,042 márgenes libres vs., márgenes comprometidos) como la SG (P=0,006 márgenes libres vs., márgenes comprometidos) tal como se ha reportado en otros estudios [5,7]. A pesar del alto porcentaje de pacientes que recaen después de cirugía, las modalidades adyuvantes no han tomado un lugar importante en el tratamiento de esta enfermedad. En el caso de la radioterapia, con la excepción del retroperitoneo donde lograr márgenes libres es difícil, el problema más importante de las recaídas es la enfermedad metastásica a distancia, donde la radioterapia no juega un papel determinante [8]. La otra arma terapéutica adyuvante, la quimioterapia, fue poco aplicada en nuestro centro, ante la ausencia de estudios contundentes de la eficacia de su aplicación. El meta-análisis publicado en 1997 en la revista Lancet [9] mostró beneficios de la adyuvancia, pero solo para enfermedad

primaria de extremidades, y además de esto, conocemos las limitaciones de estos análisis. El otro estudio, el italiano [10], usaba dosis de epirrubicina y especialmente de ifosfamida muy elevadas, con alta frecuencia de neutropenia a pesar del uso de factores estimulantes de colonias. Esta toxicidad limita seriamente su uso en la población que acude a nuestro hospital. A pesar del poco número de pacientes que recibieron adyuvancia con radioterapia y quimioterapia, vemos que la radioterapia no produjo beneficios significativos en SG y SLE. En oposición a esta, la cirugía seguida de quimioterapia produjo incrementos en la SLE y en la SG en el grupo que recibió quimioterapia adyuvante, y estos resultados apoyan lo alcanzado con los dos estudios mencionados anteriormente. Solo debemos recordar que los esquemas adyuvantes implican toxicidades considerables.

En el caso de enfermedad metastásica o recaídas, con la excepción de algunos pocos casos de enfermedad metastásica pulmonar resecable, la quimioterapia es el arma a utilizar [4,6]. Las antraciclinas son las drogas más efectivas, aunque la ifosfamida puede lograr respuestas importantes especialmente en algunos subgrupos histológicos. Hasta ahora, los esquemas de quimioterapia combinada no han demostrado en estudios fase III prolongar la SG cuando se compara con solo antraciclinas. Dos estudios CYVADIC (ciclofosfamida, vincristina, adriamicina, dacarbazina) vs., DOXO (doxorrubicina) y MAID (doxorrubicina, ifosfamida, dacarbazina) vs. IFO (ifosfamida-DOX vs. DOXO) no arrojaron diferencias estadísticamente significativas en SG [11-13]. En nuestra experiencia, tres drogas es superior con significancia estadística al uso de una sola droga (antraciclinas) pero tres drogas no es superior a dos drogas. En conclusión, en enfermedad metastásica la combinación debería incluir antraciclinas, ifosfamida y una tercera droga.

Lamentablemente, en nuestro centro, la mayoría de los pacientes consultan con enfermedad localmente avanzada o metastásica, que requiere el uso de las tres armas terapéuticas, cirugías mutilantes y esquemas de quimioterapia, con resultados no muy satisfactorios. Los avances en el tratamiento sistémico de los sarcomas, con algunas excepciones particulares, han sido escasos, con pocas drogas efectivas en recaídas o progresión después de antraciclinas o ifosfamida. Esta enfermedad requiere de un arduo trabajo en la búsqueda de nuevas drogas que mejoren los pobres resultados que hemos logrado hasta la fecha [14].

REFERENCIAS

1. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M. SEER Cancer statistics review 1975-2005. National Cancer Institute. Bethesda MD. Available from: URL: http://seeer.cancer.gov/csr/1975_2005/.
2. Tway K. Pathology of soft tissue sarcomas. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2009;21(9):695-705.
3. Connier J MD, Pollock R MD. Soft tissue sarcomas. CA Cancer J Clin. 2004;54(2):94-109.
4. Karacousis C, Perez R. Soft tissue sarcomas in adults. CA Cancer J Clin. 1994;44:200-210.
5. De Vita T MD, Hellman T, Lawrence T. Sarcomas of the soft tissue and bone. En: De Vita, Hellman & Rosenberg's, editores. Cancer: Principles & Practice of Oncology. 8ª edición. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
6. Sugarbaker P, Priebat D, Malawer M. Chemotherapy

for bone and soft tissue sarcomas in musculoskeletal cancer surgery. En: Sugarbaker P, Priebat D, Malawer M, editores. Treatment of sarcomas and allied diseases. EE.UU: Editorial Springer; 2001.p.47-56.

7. Felasfa W, Wittig J, Mansour K, Priebat D, Robert M, Henshaw M, et al. Close surgical margins in soft tissue sarcoma resection do not predict local recurrence when induction (Neoadjuvant) chemotherapy is used in the treatment of high grade extremity soft tissue sarcoma. Podium presentation at Society of Surgical Oncology annual meeting, March 2002, Washington, DC.
8. Henshaw RM, Rubert C, Priebat D, Perry D, Shmookler B, Malawer MM. Survival after induction chemotherapy and surgical resection for high-grade soft tissue sarcoma: Is radiation necessary? Ann Surg Oncol. 2001;8(6):484-495.
9. Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma of adults: Meta-analysis of individual data. Sarcoma meta-analysis collaboration. Lancet. 1997;350:1647-1654.
10. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, Bonetti M, Azzarelli A, Comandone 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.
11. Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, Verweij J, Steward W, Somers R, et al. Doxorubicin vs. CYVADIC vs. doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: A randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. J Clin Oncol. 2005;13(7):1537-1545.
12. Edmonson J, Ryan L, Blum R, Brooks J, Shiraki M, Frytak S, et al. Randomized comparison of doxorubicin alone vs. ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. J Clin Oncol. 1993;11(7):1269-1275.
13. Demetri GD, Elias AD. Results of single-agent and combination chemotherapy for advanced soft tissue sarcomas: Implications for decision making in the clinic. Hematol Oncol Clin North Am. 1995;9(4):765-785.
14. Vincenzi B, Frezza A, Santini D, Tonini G. New therapy in soft tissue sarcomas. Expert Opin Emerg Drugs. 2010;15(2):237-248.