

curso on-line
ONCOLOGÍA MÉDICA

SARCOMAS



Índice:

Autoría	4
Presentación	5
Objetivos	8

MÓDULO 1. Sarcomas de partes blandas

1.1 Epidemiología	10
1.2 Presentación clínica y síntomas de alarma	11
1.3 Aproximación diagnóstica	14
1.4 Anatomía patológica y biología molecular	16
1.5 Tratamiento de la enfermedad localizada	20
1.6 Tratamiento de la enfermedad metastásica	34
1.7 Particularidades terapéuticas en subtipos específicos	39

MÓDULO 2. Epidemiología, aproximación diagnóstica y anatomía patológica

2.1 Epidemiología, aproximación diagnóstica y anatomía patológica	52
2.2 Biología molecular	57
2.3 Factores pronósticos	64
2.4 Técnicas en imagen	68
2.5 Tratamiento	70

MÓDULO 3. Tumores óseos

3.1 Osteosarcoma	83
3.2 Tumores de la familia del sarcoma de Ewing	112
3.3 Condrosarcoma	126
BIBLIOGRAFÍA	136

Autoría:

Dr. Francisco Javier García del Muro

Oncología Médica. División D. (Urológicos, germinal, sarcoma).

Institut Català d'Oncologia.

Hospitalet del Llobregat. Barcelona.

Presentación:

A lo largo del curso se abordan los aspectos más relevantes de los sarcomas incluyendo: epidemiología, factores de riesgo, diagnóstico, estadificación y tratamiento.

Este curso se basa en las guías publicadas por el Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS):

Guía de práctica clínica en los sarcomas de partes blandas:

Xavier García del Muro.
Servicio de Oncología Médica, Instituto Catalán de Oncología, Barcelona.

Javier Martín Broto.
Servicio de Oncología Médica, Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca.

Joan Maurel.
Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínic, Barcelona.

Ricardo Cubedo.
Servicio de Oncología Médica, Hospital Puerta de Hierro, Madrid.

Silvia Bagué.
Servicio Anatomía Patológica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Enrique de Álava.
Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Salamanca.

Antonio López Pousa.
Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

José Antonio Narváez.
Servicio de Radiología, Hospital de Bellvitge, Barcelona.

Eduardo Ortiz.
Servicio de Cirugía Ortopédica, Hospital de La Paz, Madrid.

Jaume Pomés.
Servicio de Radiología, Hospital Clínic, Barcelona.

Andrés Poveda.
Servicio de Oncología Médica, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia.

Luis Pérez Romasanta.
Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital de Ciudad Real, Ciudad Real.

Óscar Tenderom.
Servicio de Cirugía Ortopédica, Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca.

Joan M. Viñals.
Servicio de Cirugía Plástica, Hospital de Bellvitge, Barcelona.

Guía de práctica clínica en los tumores estromales gastrointestinales (GIST) (Actualización 2010):

Vicens Artigas.

José Cervera.

Juan R. Delgado.

Xavier García del Muro.

Manuel García de Polavieja.

José Antonio López Guerrero.

José Antonio López Martín.

Antonio López Pousa.

Javier Martín.

Virgínia Martínez.

Luis Ortega.

Rafael Ramos.

Ignacio Romero.

M. José Safont.

Coordinador: Andrés Poveda.

Osteosarcoma del adulto. Guía de Buena práctica clínica:

Andrés Redondo.
Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Alejandro Braña.
Servicio de Traumatología. Hospital Central de Asturias. Oviedo, Asturias.

Silvia Bagué
Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Sant Pau. Barcelona.

Antonio López Pousa.
Servicio de Oncología Médica. Hospital Sant Pau. Barcelona.

Xavier García del Muro.
Servicio de Oncología Médica. Instituto Catalán de Oncología, Barcelona.

Daniel Bernabeu.
Servicio de Radiología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Eduardo Ortiz.
Servicio de Traumatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Ricardo Cubedo.
Servicio de Oncología Médica. Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid.

Claudia Valverde.
Servicio de Oncología Médica. Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona.

Josefina Cruz.
Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife.

Virginia Martínez.
Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Andrés Varela.
Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid.

Rosa Domínguez.
Servicio de Radiología. Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona.

Ignasi Barber.
Servicio de Radiología. Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona.

José A. López-Martín.
Servicio de Oncología Médica. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Javier Martín.
Servicio de Oncología Médica. Hospital Son Espases. Palma de Mallorca.

Objetivos:

Objetivo general:

Proporcionar a los alumnos el conocimiento que les permita el manejo de los sarcomas de partes blandas (SPB), los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y los sarcomas óseos de mayor incidencia (Osteosarcoma y Sarcoma Ewing).

Objetivos específicos:

- Conocer el método de elección en el diagnóstico y estadificación de una masa de partes blandas indeterminada o sospechosa.
- Conocer la anatomía patológica y biología molecular de la enfermedad para realizar una correcta valoración de la biopsia inicial.
- Conocer las opciones terapéuticas: cirugía, radioterapia y quimioterapia adyuvante.
- Conocer las modalidades de tratamiento en la enfermedad avanzada.
- Conocer la epidemiología, aproximación diagnóstica y anatomía patológica del tumor del estroma gastrointestinal (GIST).
- Caracterizar los GIST a nivel molecular y las mutaciones que puede presentar.
- Conocer las técnicas de imagen para el correcto diagnóstico y valoración de la respuesta al tratamiento en el GIST.
- Determinar los factores pronósticos de la enfermedad y conocer el tratamiento adyuvante en la enfermedad localizada.
- Conocer las modalidades de tratamiento en la enfermedad avanzada.
- Diferenciar los signos clínicos del osteosarcoma y realizar un correcto diagnóstico de la enfermedad.
- Conocer el manejo de la enfermedad localizada y la avanzada del osteosarcoma.
- Diferenciar los signos clínicos del sarcoma de Ewing y realizar un correcto diagnóstico de la enfermedad.
- Estudio de la anatomía patológica y biología molecular del sarcoma de Ewing.
- Conocer el manejo de la enfermedad localizada y avanzada en S. Ewing.

MÓDULO 1

Sarcomas de partes blandas



1.1 Epidemiología

EPIDEMIOLOGÍA

Los sarcomas de partes blandas (SPB) constituyen un grupo amplio y heterogéneo de tumores poco comunes, que se caracterizan por requerir un tratamiento multidisciplinario con frecuencia de gran complejidad. Uno de cada 20.000 españoles presentará un sarcoma a lo largo de la vida. Aunque en los últimos años se han producido avances notables en el conocimiento de la patología y la biología molecular de esta enfermedad, el tratamiento clínico ha evolucionado de forma más discreta y, en la práctica, debido principalmente a la rareza y complejidad de esta enfermedad, los resultados no son siempre los óptimos.

En España hasta ahora no ha habido unas recomendaciones terapéuticas multidisciplinarias prácticas que puedan contribuir a mejorar esta situación.

Los contenidos que aquí se publican proceden de una reunión de consenso promovida por el Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS), que incluyó a especialistas con amplia experiencia en las diversas áreas implicadas en el tratamiento de los sarcomas. Su objetivo fundamental es proporcionar unas recomendaciones prácticas claras, que comprendan los diferentes aspectos implicados en el manejo de esta enfermedad, destinadas a ayudar en la toma de las decisiones terapéuticas y contribuir de este modo a mejorar la asistencia a los pacientes con sarcoma en España.

1.2 Presentación clínica y síntomas de alarma

SIGNOS DE ALARMA, REFERENCIA A CENTROS ESPECIALIZADOS

A pesar de que la presentación clínica de las tumoraciones benignas y malignas de partes blandas con frecuencia puede solaparse, hay algunos signos clínicos que ayudarían a diferenciar ambas situaciones: el tamaño de la masa de partes blandas y su incremento, la profundidad y la presencia o no de dolor.

Rydhholm encuentra una probabilidad relativamente mayor de diagnosticar sarcoma en tumoraciones iguales o mayores a 5 cm o profundas (fijas, ancladas más allá de la fascia muscular superficial). El incremento del tamaño de una masa de partes blandas, el dolor, un tamaño mayor de 5 cm y la profundidad fueron signos clínicos evaluados como predictores de malignidad por Johnson et al en 526 pacientes remitidos a un centro de referencia (CR) en Birmingham.

Posteriormente, se amplió esta serie a 1.100 pacientes, lo que confirmó que el mayor predictor de malignidad/benignidad es el incremento de tamaño de la masa de partes blandas. La profundidad y el dolor presentaron unos valores menores de sensibilidad y especificidad que el trabajo previo.

Importante

El punto de corte del tamaño del tumor más discriminatorio se fijó en 8 cm y se añadió la edad como variable clínica.

El abordaje diagnóstico mediante biopsia se asocia a un riesgo importante de complicaciones. Los estudios realizados por la Sociedad Americana de Tumores Músculo-Esqueléticos muestran que este tipo de abordaje se asocia con frecuencia a errores diagnósticos, muestras no representativas y complicaciones cutáneas o de partes blandas, entre otras. Además, en un 20% de los pacientes, la realización de una nueva biopsia en un centro de referencia hizo variar el tratamiento respecto al previsto inicialmente en el centro de procedencia. En estos estudios se constató que las complicaciones y los errores eran mayores si la biopsia la realizaban los cirujanos de centros emisores, lo que llevó a la recomendación de que los pacientes fueran referidos a centros especializados antes de la práctica de este procedimiento.

Otro aspecto para tener en cuenta es el tipo de biopsia que se practica, ya que en muchas ocasiones la primera maniobra diagnóstica coincide con la primera maniobra terapéutica. En España en un 50% de los tumores mayores de 5 cm se practica biopsia escisional, esto es, se realiza una cirugía de exéresis no planificada (datos del Registro GEIS, no publicados). Varios autores han analizado las consecuencias que ocasiona una cirugía no planificada en SPB. Una de las claras consecuencias de operar una masa de partes blandas sin una sospecha clínica de SPB es la contaminación del lecho tumoral y la resección con bordes quirúrgicos infiltrados. La presencia circunscrita y «encapsulada» de los SPB es engañosa,

al ofrecer un plano de clivaje fácil justo en la frontera tumoral cuando no hay sospecha prequirúrgica de sarcoma. En realidad, el perímetro tumoral lo forma una pseudocápsula siempre infiltrada por células tumorales. Incluso en un trabajo reciente se advierte de la presencia de células tumorales en la zona de edema peritumoral (externa a la pseudocápsula).

Stojadinovic et al analizaron el impacto pronóstico de márgenes positivos en 2.084 pacientes con SPB localizados y sometidos a cirugía, de los que 460 (22%) fueron operados con márgenes quirúrgicos positivos. Las consecuencias de presentar márgenes positivos respecto a márgenes negativos fueron un riesgo doble para la recidiva local (el 28 frente al 15%) y un incremento del 60% en el riesgo de morir por sarcoma (el 29 frente al 18%).

Trovik et al analizaron 284 recidivas locales presentadas en 205 pacientes de una serie total de 1.224 pacientes con SPB tratados entre 1987 y 1995 en Suecia y Noruega. El porcentaje de amputaciones de toda la serie en SPB de extremidades fue del 9%, pero si consideramos los pacientes en recidiva local, el porcentaje de amputaciones fue del 22%.

Eilber et al publicaron una serie de 753 pacientes con SPB de grado intermedio-alto en extremidades, intervenidos en el UCLA Medical Center de Los Ángeles (Estados Unidos). Del total de la serie, 607 fueron intervenidos inicialmente en el centro de referencia (CR) mediante cirugía conservadora (95%) o amputación (5%). Un 10% de estos 607 pacientes presentaron recidiva local. Un segundo grupo de pacientes, 146, fueron remitidos al UCLA en situación de recidiva local, a los que reintervino mediante cirugía de preservación en un 87% y mediante am-

putación en el 13%. En los 607 pacientes que fueron intervenidos en el CR, la recurrencia local fue del 10 y el 12% a los 5 y 10 años en comparación con el 19 y el 22%, respectivamente, en los 146 pacientes remitidos con recidiva local. En cuanto a la supervivencia global a los 5 y los 10 años, los resultados fueron para el primer grupo del 70 y el 60%, y para el segundo grupo del 67 y el 52%, respectivamente. Un paciente que desarrolle una recidiva local tendría tres veces más riesgo de morir por la enfermedad.

Otras diferencias encontradas al estudiar el tratamiento de pacientes en CR en comparación con centros no especializados fueron un mayor cumplimiento de las guías de práctica clínica, mayor número de biopsias preoperatorias, mayor uso de técnicas de imagen en los CR, mayor porcentaje de preservación de extremidad y en algunas series mejoría de la supervivencia. Los CR suelen ser los centros que tienen comités multidisciplinarios de sarcomas, que reciben gran cantidad de pacientes, se reúnen con asiduidad (semanalmente) y tratan el suficiente número de pacientes como para mantener una calidad asistencial óptima. Todos los expertos que diagnostican y tratan a pacientes con sarcomas saben de la importancia de tratar al paciente desde el inicio con una buena planificación. Todas las guías internacionales, los programas educativos y, en algunos países, también las políticas de derivación coinciden en la recomendación de enviar a los pacientes que presenten una masa de partes blandas de más de 5 cm a ser valorados en centros especializados en sarcomas donde se programará la realización de la biopsia.

Ámbito de aplicación

El ámbito de las recomendaciones siguientes debe limitarse a tumoraciones que afecten partes blandas de extremidades y pared de tronco. Están sustentadas en los estudios anteriormente citados, la mayoría observacionales, que proporcionan un nivel de evidencia III y un grado de recomendación B.

Signos de alarma

Deberán considerarse potencialmente malignas las tumoraciones que afecten partes blandas con cualquiera de los signos siguientes:

- 1 Tumoraciones mayores de 5 cm.
- 2 Tumoraciones que hayan experimentado un crecimiento reciente.
- 3 Tumoraciones profundas (fijas).

El dolor no es un síntoma que per se oriente, pero junto con cualquiera de los signos anteriores puede reforzar la presunción de malignidad.

Criterios de derivación a centro especializado en sarcoma

El concepto de Centro Experto en Sarcomas (CES) más aplicado en la bibliografía es el que asegura una discusión diagnóstica y terapéutica multidisciplinaria de los casos de sarcomas. No hay datos que señalen un volumen de casos mínimo/año o un número de especialistas mínimo en un equipo multidisciplinario.

Como mínimo estos CES deberían estar integrados por un equipo quirúrgico experto en cirugía de sarcomas y que pueda ofrecer microcirugía para determinadas circunstancias de cobertura, patólogo experimentado en el diagnóstico de sarcomas, oncólogo médico y radioterápico, y radiólogo músculo-esquelético. La frecuencia de reunión recomendada (para ser operativa) debería de ser al menos semanal.

Todas las tumoraciones que cumplan cualquiera de los criterios descritos anteriormente deberían remitirse a un CES antes de realizar una biopsia.

La excepción a la regla anterior serían los casos superficiales menores de 3 cm que podrían intervenir directamente con cirugía escisional asegurando unos márgenes de seguridad.

1.3 Aproximación diagnóstica

ESTUDIOS DE IMAGEN, BIOPSIA CON CONTROL RADIOLÓGICO

Sarcoma de extremidades

Exploraciones radiológicas en el diagnóstico y la estadificación de los sarcomas de partes blandas de extremidades.

El método de elección en el diagnóstico y la estadificación local de una masa de partes blandas indeterminada o sospechosa de sarcoma es la resonancia magnética (RM) con administración de contraste intravenoso.

En caso de que la RM esté contraindicada, debería emplearse una tomografía computarizada (TC) con contraste intravenoso, preferiblemente con reconstrucciones adicionales en planos sagital y coronal.

Valoraciones a incluir en el informe radiológico:

- Tamaño.
- Localización (superficial o profunda; compartimental o extracompartimental).
- Límites de la lesión.
- Relación con estructuras neurovasculares.
- Extensión del edema peritumoral.
- Patrón de captación de contraste.
- Sugerencias de áreas a biopsiar.

Es aconsejable realizar radiografías de la región afecta, dado que permite evaluar la existencia de calcificaciones, acotar el diagnóstico diferencial e incluso establecer el diagnóstico en algunas entidades benignas.

La realización de radiografías (frente y perfil) y TC de tórax con contraste intravenoso está indicada en todos los casos de SPB para descartar diseminación tumoral metastásica.

La TC abdominal está indicada en caso de liposarcoma mixoide, dada la alta frecuencia de lesiones a distancia sincrónicas en este subtipo histológico. Debe valorarse individualmente en cada caso el beneficio clínico de realizar una TC abdominal en casos de sarcoma epitelioide, sarcoma sinovial, angiosarcoma y leiomiomasarcoma.

Se debe valorar la realización de RM de toda la columna en casos de liposarcoma mixoide, dada su tendencia a presentar metástasis extrapulmonares, especialmente vertebrales, ya que éstas son difíciles de detectar mediante gammagrafía ósea con tecnecio o incluso con tomografía por emisión de positrones (PET).

Biopsia percutánea guiada por métodos de imagen en sarcomas de partes blandas

El objetivo de la biopsia de los SPB es obtener el grado y el subtipo histológico antes de instaurar el tratamiento. Las distintas modalidades de biopsia y sus indicaciones se comentan con detalle en el apartado Diagnóstico anatomopatológico y molecular.

La utilización de técnicas radiológicas (ecografía, TC) como método de guía para realizar una biopsia con aguja gruesa ha mejorado sustancialmente su rendimiento diagnóstico, al permitir localizar con exactitud la lesión y dirigir la biopsia hacia las zonas del tumor «más rentables» para el diagnóstico, y así evitar las áreas quístico-necróticas o hemorrágicas.

El número de pases (igual o superior a 4) y la longitud del cilindro obtenido en la biopsia con aguja gruesa son factores que aumentan la rentabilidad diagnóstica.

La estadificación local del tumor mediante RM, o en su defecto con TC, debe realizarse antes que la biopsia, ya que permitirá seleccionar las áreas del tumor en las que la biopsia puede ser más rentable y podría evitar que los cambios secundarios a la biopsia distorsionen las características y la extensión del tumor en el estudio radiológico.

Es recomendable que la biopsia se realice en el hospital donde se tratará al paciente, por parte de radiólogos o cirujanos entrenados en realizar estos procedimientos. Es crucial también un trabajo en equipo con el patólogo que interpretará los resultados.

Estadificación

En la estadificación clínica y patológica de los SPB se recomienda utilizar el sistema TNM (Tumor primario, Nódulos linfáticos regionales, Metástasis) que incluye tamaño, grado, histología y localización del tumor. En la actualidad está vigente la octava edición de la AJCC Cancer.

La radiografía simple de tórax/ TC torácico y la TC abdominal (para sarcomas retroperitoneales, liposarcoma mixoide, sarcoma epiteliode, angiosarcoma y leiomiosarcoma) se consideran pruebas de estadificación correctas para pacientes con enfermedad diseminada.

Si la enfermedad sólo afecta a los pulmones y es técnicamente resecable (menos de 5 nódulos), debería realizarse una TC de tórax para descartar la presencia de más lesiones. La RM o la gammagrafía ósea podrían estar indicadas en casos concretos.

1.4 Anatomía patológica y biología molecular

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO Y MOLECULAR

Consideraciones generales

Para una valoración correcta de la biopsia inicial, y debido a que diferentes tipos de SPB tienden a aparecer en determinadas localizaciones o grupos de edad, el patólogo debe disponer de todos los datos clínicos y radiológicos del paciente: edad, tiempo de evolución, antecedente de neoplasias previas, localización, profundidad y tamaño del tumor.

En los casos de pacientes previamente biopsiados y remitidos desde otros centros hospitalarios, se recomienda solicitar el material de biopsia y/o resección (preferentemente bloques de parafina), así como el informe anatomopatológico, para revisión y confirmación histológica.

Para el diagnóstico de los tumores de partes blandas superficiales y menores de 2-3 cm puede ser válida la biopsia escisional. En los tumores de localización profunda y/o mayores de 5 cm se recomienda la biopsia cerrada (tru-cut) como procedimiento diagnóstico inicial. La biopsia abierta (incisional) debe usarse sólo en casos seleccionados.

La punción aspirativa con aguja fina (PAAF) es rentable para el diagnóstico de los sarcomas de células redondas. En el resto de sarcomas está indicada principalmente para confirmar la presencia de recidiva o metástasis de un sarcoma ya conocido. Por lo tanto, salvo en centros con una gran experiencia, la PAAF no se recomienda como método diagnóstico inicial.

Siempre que sea posible y no interfiera con el diagnóstico, se recomienda congelar fragmentos de tumor y conservarlos en el banco de tumores, así como tomar muestras para citogenética (improntas sobre portaobjetos preparados para inmunohistoquímica). Se trata de acciones importantes, tanto para el diagnóstico (especialmente en tumores tratados mediante tratamientos neoadyuvantes), como para la investigación traslacional en sarcomas, que requieren el consentimiento informado del paciente. Para una buena preservación del tejido tumoral, el intervalo transcurrido entre la toma de biopsia y la congelación no debe ser superior a 30 minutos. Dicho de otro modo, cuando sea posible hay que enviar todo el material desde el quirófano como si se tratase de un estudio intraoperatorio.

El diagnóstico anatomopatológico de los SPB se basa principalmente en la morfología y la inmunohistoquímica.

El diagnóstico del tipo histológico debe realizarse de acuerdo con la actualización de la clasificación de los sarcomas publicada por la Organización Mundial de la Salud en 2020, 5ª Edición, que integra datos morfológicos, inmunohistoquímicos, citogenéticos y moleculares.

Clasificación TNM para sarcomas de partes blandas.

Tumor primario				Tumor primario que no puede evaluarse
TX				No hay evidencia de tumor primario
T0				Tumor ≤ 5 cm en su diámetro mayor
T1				T1a tumor superficial*
				T1b tumor profundo*
T2				Tumor > 5 cm en su diámetro mayor
				T2a tumor superficial*
				T2b tumor profundo*
Nódulos linfáticos regionales				Nódulos linfáticos regionales no pueden evaluarse
NX				Sin metástasis en nódulos linfáticos regionales
N0				Metástasis en nódulos linfáticos regionales
N1				
Metástasis a distancia				Sin metástasis a distancia
M0				Metástasis a distancia
M1				
pTNM clasificación patológica				
Las categorías pT y pN se corresponden con las categorías T y N				
Grado histopatológico ^b				
TNM: Sistema de 2 grados		Sistema de 3 grados		Sistema de 4 grados
Grado bajo		Grado 1		Grado 1
				Grado 2
Grado alto		Grado 2		Grado 3
		Grado 3		Grado 4
Estadificación ^c				
Estadio IA	T1a	N0	M0	Grado bajo
	T1b	N0	M0	Grado bajo
Estadio IB	T2a	N0	M0	Grado bajo
	T2b	N0	M0	Grado bajo
Estadio IIA	T1a	N0	M0	Grado alto
	T1b	N0	M0	Grado alto
Estadio IIB	T2a	N0	M0	Grado alto
	T2b	N0	M0	Grado alto
Estadio III	Cualquier T	N1	M0	Cualquier grado
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier grado

AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing.

El grado se establece mediante la evaluación de tres parámetros histológicos:

- La diferenciación tumoral.
- El índice mitótico.
- El porcentaje de necrosis.

En nuestro medio, y por tener mayor reproducibilidad, se recomienda utilizar los criterios de la Federación Nacional de Centros de Lucha contra el Cáncer de Francia, que distinguen tres grados de malignidad. En algunos sarcomas, el tipo histológico define por sí mismo la agresividad del tumor y el grado no aporta información pronóstica adicional (Ejemplo: sarcoma sinovial)

Si a pesar del estudio morfológico e inmunohistoquímico no puede establecerse un diagnóstico, puede estar indicado el estudio molecular. Su objetivo habitual, en el caso de los SPB, es hallar la presencia de translocaciones cromosómicas y sus fusiones génicas mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en transcriptasa inversa (RT-PCR) o hibridación in situ fluorescente (FISH).

La utilización de técnicas moleculares no es imprescindible para el diagnóstico de todos los casos de sarcomas. Algunas indicaciones son:

- Aparición de una variante morfológica poco habitual de un sarcoma (p. ej., un sarcoma sinovial pobremente diferenciado con una morfología de células redondas).
- Aparición de un sarcoma de aspecto morfológico habitual, pero en una edad y/o localización anómalos.
- Detección de mutaciones puntuales en genes clave para la señalización celular que nos permitan realizar tratamientos dirigidos (Gen KIT e imatinib, NTRK larotrectinib/entrectinib etc).

Importante

Los estudios de inmunohistoquímica permiten determinar el tipo de diferenciación tumoral (muscular, neural, etc.) y descartar otros tipos de tumores que no son mesenquimales (carcinoma, melanoma o linfoma), pero en ningún caso da información acerca de la benignidad o la malignidad del tumor.

El grupo GEIS y la Sociedad Española de Anatomía Patológica disponen de listados de centro de referencia (CR) para cada tipo de estudio molecular. Conforme a la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica, puede ser necesario contar con el consentimiento informado del paciente para realizar estudios moleculares.

Biopsia tru-cut

La biopsia por aguja (tru-cut) es el método recomendado actualmente, porque resulta poco invasivo y no dificulta actuaciones quirúrgicas posteriores. El papel de la biopsia por aguja es documentar la presencia de malignidad, establecer si la lesión es mesenquimal y descartar que se trate de un carcinoma metastásico, melanoma o linfoma. En los tumores mesenquimales permite clasificar el tumor (tipo histológico) y proporcionar el grado. Debido a la limitación de la muestra, en ocasiones no es posible establecer con seguridad un diagnóstico histológico. En estas situaciones puede ser necesaria una biopsia incisional. Por otro lado, los SPB son tumores heterogéneos y en una muestra pequeña puede infravalorarse el grado histológico. De este modo, a no ser que aparezca un alto grado obvio en la biopsia por aguja, el grado histológico definitivo se establece en la pieza quirúrgica.

En el informe anatomopatológico de una biopsia tru-cut de un sarcoma deben constar:

- El tipo histológico (cuando esto no es posible puede ser útil intentar clasificar en las categorías de pleomórfico, fusocelular, mixoide o de células redondas).
- El grado histológico (con la salvedad expresada en el párrafo anterior).
- El resultado de las pruebas complementarias que se hayan llevado a cabo (inmunohistoquímica y/o biología molecular).

Piezas de resección

A partir de la pieza de resección, y de manera adicional respecto a la biopsia tru-cut, el patólogo debe aportar la información siguiente:

Descripción macroscópica de la pieza quirúrgica: medidas, procedimiento quirúrgico (biopsia escisional, exéresis simple, resección local amplia/compartimental, amputación), identificación de los tejidos (piel, tejido celular subcutáneo, fascia, músculo, vasos, nervios, hueso) y de los órganos afectados (en tumores toraco-abdominales, pélvicos o retroperitoneales), e identificación de la zona de biopsia previa.

- Descripción del tumor: tamaño, localización, aspecto, color, presencia de necrosis y/o hemorragia (porcentaje aproximado), invasión de estructuras vecinas (vasos, nervios, hueso).
- Márgenes de resección: la mayoría de las piezas contienen seis márgenes (superficial/profundo, proximal/distal y medial/lateral). Debe medirse la distancia del tumor a los márgenes y especificar los que se encuentran a menos de 2 cm. Señalar si un margen está constituido por una fascia, periostio o adventicia de un vaso. También deben especificarse los márgenes en las piezas de resección de metástasis.
- El resultado de las pruebas complementarias que se hayan llevado a cabo (inmunohistoquímica y/o biología molecular).
- Nódulos satélite y distancia al tumor principal.
- Ganglios linfáticos: la afectación ganglionar es poco frecuente en los SPB,

salvo en algunos tumores, como sarcoma epiteliode, sarcoma sinovial y angiosarcoma.

Debe realizarse un muestreo adecuado. En general se recomienda una sección por cada centímetro de tumor. En tumores muy grandes es suficiente con un total de 10-12 bloques. Las secciones correspondientes a los márgenes deben tomarse perpendicularmente a ellos. Si un margen se encuentra a más de 5 cm no es necesario incluirlo, excepto si se trata de un sarcoma epiteliode o de un angiosarcoma, porque estos tumores tienen una tendencia mayor a ser multicéntricos o contar con nódulos satélites.

El informe anatomopatológico de las piezas de resección por SPB debe incluir:

- Procedimiento quirúrgico.
- Localización y profundidad del tumor.
- Tamaño, tipo y grado histológico.
- Estado de los márgenes de resección.
- Invasión de estructuras adyacentes y afectación ganglionar si la hay.

En los tumores tratados con quimioterapia y/o radioterapia neoadyuvante se recomienda incluir una valoración de la respuesta al tratamiento (porcentaje de necrosis, hialinización etc), con sistemas basados en los empleados en los sarcomas óseos.

En caso de que se hayan realizado, deben incluirse los resultados de los estudios complementarios (inmunohistoquímica, FISH, RT-PCR).

1.5 Tratamiento de la enfermedad localizada

CIRUGÍA DEL TUMOR PRIMARIO

Biopsia

En el caso en que se considere necesario realizar una biopsia incisional en lugar de una biopsia con aguja gruesa, la biopsia la realizará el mismo equipo quirúrgico que llevará a cabo la cirugía definitiva. En caso de que el paciente se vaya a derivar a un CR, no se debe realizar la biopsia.

En los casos raros en que se indique la biopsia incisional o escisional, ésta debe realizarse en el trayecto de la cirugía definitiva. La incisión debe ser longitudinal al eje del miembro, y si se piensa dejar drenaje, éstos deben estar en la línea de la incisión definitiva con el objeto que puedan resecarse posteriormente. El abordaje quirúrgico debe atravesar sólo un compartimento. No se debe realizar una disección intermuscular para llegar a la lesión, ya que la contaminación sería importante.

Importante

Únicamente se planteará la posibilidad de amputación cuando no sea posible conseguir márgenes amplios y/o de reconstrucción funcional del miembro.

Cirugía

Se realizará cirugía conservadora del miembro. Las etapas fundamentales de la cirugía conservadora son:

- La resección del tumor.
- La reconstrucción y la cobertura de las partes blandas.

La primera fase es la parte oncológica del procedimiento, que debe ser independiente de las siguientes fases y nunca debe ser influida por ellas. La resección se realiza según los márgenes quirúrgicos oncológicos adecuados para cada tumor. Los márgenes se definen como: intralesional, marginal, amplio y radical. El margen ideal debe ser amplio o radical. Se considera margen amplio a aquel que es mayor de 1 cm o que incluye una barrera anatómica indemne (fascia muscular, periostio, perineuro).

Habitualmente no es posible realizar una resección amplia en la zona inguinal, fosa poplítea, tobillo, pie o tronco.

Para llevar a cabo la cirugía no se debe realizar expresión del miembro con venda de Smarch para exanguinar, sino que se debe dejar el miembro en elevación durante 10 minutos y, posteriormente, inflar manguito de isquemia. La herida

quirúrgica se realizará longitudinalmente al eje del miembro (no se harán incisiones transversales). Si se ha realizado una incisión previa (biopsia o resección inadecuada), se debe resecar todo el trayecto de la biopsia y el trayecto del drenaje (por ello, es importante que el drenaje se coloque en el mismo trayecto de la incisión y lo más cercano a ella).

Tras la resección del tumor se debe realizar una hemostasia cuidadosa. Si se ha colocado un manguito de isquemia, se debe soltar y realizar la hemostasia previo al cierre definitivo de la herida. Se realizará, entonces, un cambio de guantes y de instrumental quirúrgico y se procederá a la realización de biopsias intraoperatorias de las zonas más conflictivas y dudosas, dejando clips vasculares de titanio en las zonas más conflictivas para planificación de la radioterapia.

Además, se debe revisar la pieza macroscópicamente con el patólogo y asistirle en la orientación de ella y en las zonas de duda, aportando las pruebas de imágenes más demostrativas junto con la pieza tumoral. Se debe marcar la pieza tumoral (proximal, distal, etc.) con puntos de seda o grapas, y describir claramente estas marcas en la hoja de anatomía patológica.

Importante

La reconstrucción de los tejidos blandos, posterior a la resección, es fundamental. En el caso que sea difícil o imposible se debería replantear y cuestionar la cirugía conservadora.

El lecho de implantación de los diferentes tipos de reconstrucción tiene que ser adecuado con buena vascularización y con una adecuada cobertura muscular.

Importante

Las técnicas de cirugía plástica, como son la transposición de los músculos gemelos, del músculo dorsal ancho, los injertos libres o pediculados de piel o músculo-cutáneos, colaboran en la cobertura de los diferentes tipos de reconstrucción y en el cierre sin tensión de la herida, lo que contribuye de manera significativa a la disminución de la morbilidad.

Cirugía inadecuada en sarcomas. Recurrencia local

Al recibir a un paciente tratado mediante cirugía inadecuada se debe intentar recabar el máximo de información:

- Los cristales con cortes histológicos para la revisión anatomopatológica del caso.
- Las pruebas radiológicas realizadas anteriores a la cirugía que nos permitirán conocer la localización anatómica del tumor e intentar la ampliación de márgenes quirúrgicos.
- La hoja operatoria (o, en su defecto, se contactará directamente con el cirujano que realizó la intervención anterior) para recabar información sobre la intervención.

Además, se solicitará una RM al recibir al paciente con la finalidad de detectar recidivas tempranas o restos tumorales que puedan quedar de la cirugía previa.

Tratamiento

La actitud terapéutica variará de acuerdo con la situación con la que nos encontremos:

- En un sarcoma de grado I con informe anatomopatológico de márgenes no afectados, pero sin precisar la naturaleza y la dimensión de dichos márgenes, se aconseja sólo valorar la indicación de radioterapia postoperatoria.
- En un sarcoma de grado I con informe anatomopatológico de márgenes afectados se aconseja cirugía de ampliación de márgenes quirúrgicos y valorar después la indicación de radioterapia postoperatoria.
- En un sarcoma de grado II o III no considerado con seguridad amplia según los criterios de Enneking se aconseja cirugía de ampliación de márgenes y radioterapia postoperatoria.

Recurrencia local

Aconsejamos cirugía con márgenes de resección amplia según los criterios de Enneking, o amputación si cumple cualquiera de los criterios para ella. No se aconseja radioterapia postoperatoria si el paciente la recibió con anterioridad.

Amputación

Los criterios clásicos de amputación (localización en más de un compartimento, afectación del paquete vascular o de un nervio principal), aunque deben tenerse en cuenta, pueden cuestionarse en muchos casos. La mejora en las técnicas quirúrgicas con la utilización de injertos vasculares, las reconstrucciones de defectos masivos por parte de cirugía plástica o el uso de la perfusión aislada de extremidades (ILP, en sus siglas en inglés) pueden conseguir resultados satisfactorios en términos de control local. Antes de plantear la amputación, siempre se debe contar con la opinión de un cirujano experto en técnicas reconstructivas que valore la posibilidad de una cirugía conservadora.

Cirugía reconstructiva

La cirugía reparadora debe contemplarse siempre y desde un inicio en el tratamiento de un SPB.

Objetivos

- Garantizar al máximo la radicalidad de la cirugía. El primer tratamiento condiciona el pronóstico. La radicalidad está en función de las posibilidades reconstructivas que tengamos. La reconstrucción primaria siempre es la mejor opción.
- Proporcionar la máxima calidad de vida a los pacientes. La reconstrucción primaria está destinada a salvar órganos, funciones, extremidades y, en definitiva, a preservar la apariencia física, pero también está destinada a facilitar los tratamientos de radioterapia y quimioterapia.

Métodos reconstructivos

Los principales métodos reconstructivos son:

La cobertura cutánea

Ya sea por afectación tumoral directa, para conseguir unos márgenes adecuados por proximidad del tumor, o porque para la extirpación tumoral haga falta una amplia disección cutánea que deje la piel desvascularizada, en muchas ocasiones la piel debe extirparse ampliamente.

Todos los métodos reconstructivos deben estar disponibles para tratamiento de los SPB. De una menor a mayor complejidad, estos métodos incluyen:

1 Cierre simple.

2 Cierre simple + malla u otros materiales sintéticos reabsorbibles o no. Se utiliza para contener vísceras o proporcionar consistencia de pared (pared abdominal, pelvis, tórax, bóveda craneal).

3 Injerto cutáneo. Tendrá especial indicación en tumores superficiales, de bajo grado y extensos que no dejen al descubierto elementos donde el injerto no puede prender, como hueso denudado de periostio (excepto órbita), tendón denudado de vaina o paratendón. Es cuestionable la realización de un injerto en zonas que sabemos deberán recibir radioterapia complementaria, especialmente si estas zonas serán objeto de traumatismo continuado (p. ej., las zonas de carga [pie] y las pararticulares sometidas a movimientos de flexo-extensión).

4 Colgajos locales. Son procedimientos en general adecuados para pequeños y medianos defectos no subsidiarios de cierre directo ni de injerto cutáneo. Dentro de los colgajos locales deberemos escoger el más fiable para cada ocasión y que, al mismo tiempo, cubra las mejores expectativas funcionales y estéticas. Los colgajos de perforante son, en general, una excelente opción.

5 Colgajos a distancia. Entendemos por colgajo a distancia el uso de un tejido con finalidad reconstructiva obtenido de un lugar distante del punto a reconstruir. Los denominamos pediculados, si no seccionamos su pedículo vascular para que alcancen el defecto, y libres, si debemos seccionar el pedículo vascular para que alcancen el defecto, lo que lleva asociado un procedimiento de microcirugía vascular.

En general, los colgajos libres son los que cubren mejor las expectativas en el tratamiento de los SPB. Asociados o no a otros procedimientos (p. ej., mallas, sintéticos, reconstrucción vascular, nerviosa y ósea), son adecuados para zonas de carga, pararticulares, o moderados y grandes defectos de las extremidades, tórax y abdomen, e imprescindibles en la mayoría de procedimientos complejos de cabeza y cuello y de la base del cráneo.

Hay un gran abanico de posibilidades y, como regla general, elegiremos el colgajo más fiable y que al mismo tiempo cubra los requerimientos funcionales y estéticos. Los colgajos libres tienen la ventaja de tener una vascularización propia, con un período de curación de herida breve que posibilita una radioterapia y quimioterapia a dosis e intervalos adecuados.

La reconstrucción vascular

Es posible la reparación primaria de los ejes vasculares de las extremidades para evitar la amputación por afectación de un eje importante. Esta reconstrucción puede ser autóloga o con material sintético.

La reconstrucción nerviosa

Es posible la reconstrucción nerviosa que, en nervios como el facial, suele tener buenos resultados. Sin embargo, en los principales nervios de las extremidades la reconstrucción nerviosa tiene, por lo general, unos resultados malos desde el punto de vista motor, aunque pueden aportar una sensibilidad protectora. Por otra parte, existen los proce-

dimientos reparadores mediante transferencias tendinosas y modificaciones osteoarticulares, especialmente indicados en la extremidad superior. Las ortesis son también buenas posibilidades para paliar determinadas parálisis. También, en determinados casos, se puede plantear el colgajo muscular con anastomosis motora.

La reconstrucción ósea

La reconstrucción ósea está ampliamente documentada en los sarcomas de las extremidades mediante prótesis, homoinjertos óseos de banco. Recientemente, la asociación de colgajos óseos vascularizados de peroné en combinación con homoinjertos de banco se ha mostrado eficaz, consiguiendo consolidaciones más rápidas. La reconstrucción exclusiva con peroné o cresta ilíaca vascularizada está ampliamente demostrada como útil en cabeza y cuello y en extremidades, sobre todo la superior.

La reconstrucción con materiales sintéticos

Los diferentes tipos de malla de nailon o mixtas de nailon-ácido poliglicólico son apropiadas para la reconstrucción de pared abdominal y pélvica. Es fundamental la cobertura adecuada e impedir el contacto directo a tensión con estructuras vasculares, para evitar posibles compresiones y roturas vasculares por decúbito. La pared torácica merece especiales medidas reconstructivas para salvaguardar la mecánica respiratoria. Las placas reabsorbibles de ácido poliláctico han demostrado ser muy eficaces. Como siempre, una adecuada cobertura es fundamental.

Radioterapia

Recomendaciones en STB de extremidades

Las recomendaciones que se exponen a continuación se basan en las del Grupo de Sarcomas de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR) y del GEIS.

Los objetivos de la radioterapia en el tratamiento de los STB son:

Control locorregional, evaluado mediante la supervivencia libre de recidiva locorregional y la supervivencia causa-específica.

Preservación funcional, evaluada mediante la aparición de complicaciones locales o secuelas funcionales, como linfedema, fibrosis, radionecrosis cutánea, fractura ósea o déficit funcional.

De acuerdo con la presentación clínica y los estudios iniciales de evaluación, los pacientes pueden asignarse a una de las categorías siguientes:

Tumores de grado bajo (Estadio I).

Tumores de grado alto (Estadios II y III) resecables.

Tumores irresecables.

Recidiva local.

En la siguiente tabla se **resumen** las recomendaciones sobre la realización de radioterapia en función de las categorías mencionadas.

Recomendaciones para la radioterapia en función del estadio.

Categoría	G-TNM	Condiciones	GEIS GS-SEOR
Estadio I resecable	T1a-T1b N0 M0 Grado bajo T2a-T2b N0 M0	Márgenes > 1 cm o plano fascial intacto Márgenes 1 cm	No RT adyuvante opcional
Estadio II resecable	T2a-T2b N0 M0 Grado bajo T1a-T1b-T2a N0 M0 Grado moderado-alto	Márgenes > 1 cm o plano fascial intacto Márgenes 1 cm	RT adyuvante opcional RT adyuvante
Estadio III resecable	T2b N0 M0 Grado moderado-alto M1 (multimetastásico)	Márgenes > 1 cm Márgenes 1 cm	RT adyuvante opcional RT adyuvante
Recidiva local	-	- No irradiado previamente Irradiado previamente	RT paliativa en pacientes sintomáticos RT adyuvante Valoración individual

Técnica de radioterapia

La técnica de irradiación (disposición de campos) y la energía de la radiación deben adaptarse al caso individual. No pueden establecerse reglas generales, salvo en los puntos siguientes:

La radioterapia debe ser tan conformada como sea posible con las técnicas disponibles en cada centro. Es recomendable disponer de un estudio dosimétrico tridimensional basado en imágenes de TC y completado con imágenes de RM. En la radioterapia postoperatoria es útil contar con estudios de imagen preoperatorios.

La adquisición de las imágenes de TC deberá realizarse cada 3 mm al menos, para conseguir radiografías digitales reconstruidas de suficiente calidad.

Para poder realizar fusión con las imágenes diagnósticas de RM, es necesario que ambas exploraciones radiológicas incluyan la pelvis, lo que permite realizar la fusión con garantías de precisión. Sería conveniente que la RM se realice con la misma inmovilización que el tratamiento radioterápico.

La extremidad debe inmovilizarse de un modo efectivo y reproducible.

No debe irradiarse la circunferencia completa de un miembro.

Debe respetarse parte de la sección de los huesos largos siempre que sea posible.

Deben respetarse las articulaciones, siempre que sea posible.

Los tumores grandes y de grado alto se deben tratar con campos más grandes que los tumores pequeños y de grado bajo.

El tejido subcutáneo y la piel no se encuentran en riesgo de infiltración tumoral, salvo que el tumor asiente en ellos o hayan sido transgredidos por maniobras diagnósticas o terapéuticas.

Volúmenes de tratamiento

Los SPB tienden a diseminarse a lo largo de los planos musculares y tendinosos, respetando las fascias, membranas interóseas y periostio, barreras naturales de contención de la diseminación del tumor. Por tanto, los márgenes longitudinales deben ser más amplios que los radiales. Las recomendaciones aquí formuladas se aplican a los tumores de grado moderado/alto. Es posible que estos márgenes puedan reducirse en tumores de grado bajo. En la radioterapia preoperatoria, el volumen blanco clínico (CTV, del inglés Clinical Target Volume) inicial (CTV1) debe incluir:

El volumen tumoral (GTV definido sobre imágenes de RM en secuencias T1 con gadolinio).

- El edema peritumoral (definido sobre imágenes de RM en secuencias T2).
- Un margen adicional de 1,5-2 cm.

Si no pudiera evaluarse el edema peritumoral, los márgenes en torno al GTV definido mediante secuencias T1 debe ser de 2 cm radial y 5 cm longitudinalmente. En caso de que el margen radial sobrepase un plano fascial, debe quedar limitado por éste. En caso de que el margen longitudinal sobrepase los límites de un compartimento anatómico, debe quedar limitado por las inserciones tendinosas, con un margen adicional no mayor de 2 cm.

El **volumen blanco de planificación (PTV)** debe tener en cuenta las incertidumbres geométricas en la administración del tratamiento. Por ser estas dependientes de las técnicas de inmovilización y

de la experiencia del personal técnico en cada centro, no pueden concretarse recomendaciones generales. Al menos debe añadirse un margen de 0,5 cm al CTV para generar el PTV.

Se encuentran en curso estudios para evaluar la seguridad de márgenes de CTV inferiores a los especificados en la radioterapia preoperatoria (Estudio fase II RTOG 0630).

En la radioterapia postoperatoria, no hay propiamente volumen tumoral (GTV). Sin embargo, la definición de un área de riesgo alto puede facilitar la definición de los volúmenes subsiguientes.

En el área de riesgo alto debe incluirse el lecho quirúrgico, definido con la ayuda de imágenes de RM postoperatoria (las secuencias T2 pueden identificar tejidos con cambios inducidos por la cirugía y las imágenes de TC pueden identificar clips metálicos) y de RM preoperatoria, la cicatriz cutánea y los trayectos de drenajes quirúrgicos.

En caso de presentarse un hematoma o linfocèle, deben incluirse en el área de riesgo alto. En caso de linfadenectomía, el lecho quirúrgico de ésta se considerará también área de riesgo alto. El CTV debe incluir el área de riesgo alto con márgenes longitudinales de 5 cm y radiales de 2 cm, limitados por barreras anatómicas naturales (planos fasciales y planos óseos).

Es práctica habitual administrar una dosis más alta al área de riesgo alto, para lo que debe definirse un CTV2 que incluya la misma con un margen de 2 cm. Al menos, un margen de 0,5 cm debe añadirse al CTV para generar el PTV. Se encuentra en curso un ensayo fase III para comparar márgenes reducidos (1,5 cm longitudinal-2 cm radial), frente a márgenes estándar (5 cm longitudinal-3 cm radial) en radioterapia postoperatoria.

Recomendación

La planificación geométrica de la radioterapia debe hacer un uso intensivo de las imágenes médicas, particularmente de la RM preoperatoria y postoperatoria, y de la TC de simulación.

Dosis de radiación

La dosis prescrita en la radioterapia adyuvante se ha determinado empíricamente a partir de estudios retrospectivos. Hay pocos datos acerca de la respuesta de la dosis para orientar la prescripción en cada situación concreta, por ejemplo, en función del estado de los márgenes quirúrgicos.

La dosis debe especificarse (prescribirse) de acuerdo con las recomendaciones de la Comisión Internacional de Medidas y Unidades Radiológicas (ICRU, en sus siglas en inglés), es decir, en el punto ICRU, punto incluido en el PTV y que representa la dosis recibida por la mayor parte del volumen PTV. Generalmente, este punto se encuentra situado en la intersección de los ejes centrales

de los haces de radiación. Es recomendable la aceptación de planes dosimétricos ajustados a las recomendaciones de homogeneidad ICRU: la dosis en todos los puntos del PTV debe oscilar entre 5 y +7% de la dosis prescrita. La dosis prescrita quedará condicionada por la tolerancia de los tejidos normales anejos al PTV, por lo que será frecuente realizar prescripciones adaptadas a situaciones particulares.

Radioterapia preoperatoria

La dosis en el PTV1 empleadas más comúnmente son 50 Gy en fraccionamiento convencional (1,8-2 Gy). En caso de márgenes de resección positivos (resección R1), la dosis de radioterapia postoperatoria en el PTV2 prescrita comúnmente es de 16 Gy. Algunos estudios recientes ponen en duda la necesidad de este segundo tratamiento. En los estudios de asociación de quimioterapia a la radioterapia preoperatoria se han empleado dosis de radiación ligeramente más bajas: 44 Gy.

Radioterapia postoperatoria

La dosis empleadas más comúnmente en el PTV1 son 45-50 Gy y en el PTV2 de 60-66 Gy. Los valores más bajos se prescriben sobre tumores de grado bajo con márgenes quirúrgicos negativos y los valores más altos se prescriben sobre tumores de grado alto con márgenes quirúrgicos microscópicos positivos o escasos (< 1 cm). En caso de afectación macroscópica de los márgenes de resección y ante la imposibilidad clínica o técnica de ampliarlos quirúrgicamente, la dosis total recomendada es de 70 Gy. Se emplea habitualmente fraccionamiento convencional (1,8-2 Gy).

Braquiterapia

La mayor experiencia en el tratamiento de los SPB se concentra en el tratamiento con radioterapia externa. El tratamiento con braquiterapia presenta varias ventajas frente a la radioterapia externa: la delimitación en el acto operatorio del CTV con precisión; la administración de una dosis uniforme y con dosis por fracción superior a la de la radioterapia externa (3-4 Gy), lo que mejora la eficacia biológica del tratamiento; la reducción del tiempo total de tratamiento al administrarse la braquiterapia durante el tiempo de estancia postoperatoria del paciente, y la mayor protección de tejidos sanos, al presentar una rápida caída de la dosis en cuanto nos alejamos del implante.

Los criterios de selección para realizar un tratamiento con braquiterapia como monoterapia son pacientes con SPB completamente resecados, de grado intermedio o alto y con bordes negativos (R0).

No hay indicación para tratamiento con braquiterapia como monoterapia en los sarcomas de grado bajo, dado que no se ha podido demostrar mejoría en el control local frente a cirugía sola.

El tratamiento con braquiterapia asociado a radioterapia externa disminuye el porcentaje de recidivas locales en pacientes con SPB, siendo más eficaz en pacientes con factores desfavorables, como en el caso de márgenes positivos. Los candidatos a tratamiento de braquiterapia asociada a radioterapia externa son pacientes con SPB de grado intermedio o alto con márgenes negativos o positivos, pacientes con infiltración inicial

de la piel, pacientes en los cuales no es posible cubrir perfectamente el CTV por el implante con total garantía para una monoterapia, o pacientes con sospecha de contaminación del campo quirúrgico por rotura intraoperatoria del tumor.

La dosis de braquiterapia se ha extrapolado de los tratamientos de tasa de dosis baja y calculadas mediante el modelo lineal cuadrático. En los tratamientos de monoterapia se recomienda administrar una dosis equivalente a 45-50 Gy de tasa baja que, trasladada a tasa alta, representaría una dosis equivalente a 32 Gy en 8 fracciones de 4 Gy. En el tratamiento de braquiterapia como boost en tasa baja se recomienda administrar una dosis de 15-25 Gy, seguido de una dosis de radioterapia externa de 45-50 Gy.

En los tratamientos de tasa alta en SPB como boost hay una cierta variabilidad de dosis, teniendo en cuenta que los dos parámetros que conforman la prescripción son la dosis por fracción y el número de fracciones. El HDR Brachytherapy Working Group recomienda una dosis de braquiterapia de tasa alta como boost de 18 Gy administradas en 6 fracciones de 3 Gy en caso de R0 o R1, y de 21 Gy en 7 fracciones si R2. La dosis se prescribe a 0,5 cm de las fuentes y cada fracción debe separarse de la anterior más de 8 horas. La dosis de radioterapia externa deberá estar en el rango de 45-50,4 Gy. Aunque no hay estudios aleatorizados en SPB de tasa alta comparado con tasa baja, en algún estudio comparativo se señala una tasa menor de complicaciones (grados 2-4 del National Cancer Institute) de la herida quirúrgica en los pacientes tratados con tasa alta del 18 frente al 40% de los tratados con tasa baja en la misma institución.

Recomendación

La braquiterapia es un tratamiento eficaz en el control local de la enfermedad, y su principal ventaja es la reducción del volumen irradiado y, por tanto, de las complicaciones.

Quimioterapia adyuvante

La utilidad de la quimioterapia adyuvante como parte del tratamiento de los SPB de riesgo alto se ha evaluado en varios estudios. En un metanálisis publicado en 1997, se incluyó a un total de 1.568 pacientes englobados en los 14 ensayos clínicos aleatorizados publicados hasta ese momento. Se trataba de ensayos fase III que comparaban, tras el tratamiento local, quimioterapia adyuvante con esquemas que contenían doxorubicina frente a observación. Las pautas empleadas en los diferentes estudios, sin embargo, diferían notablemente entre sí, además de utilizarse esquemas quimioterápicos con una baja intensidad de dosis, solo el 5% de los pacientes recibieron ifosfamida, la segunda droga más activa después de la doxorubicina. También existía importante variabilidad en los criterios utilizados para selección de los pacientes (diferentes grados histológicos, ubicaciones, tamaños, histologías) y el tamaño muestral, lo que en parte podría explicar la disparidad en los resultados. Este metanálisis puso de manifiesto una ventaja significativa del 10% en la supervivencia libre de recidiva a favor del tratamiento adyuvante. En la supervivencia global, la diferencia fue del 4%, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa; esta ventaja, sin embargo, llegó a ser del 7% en el subgrupo de pacientes con SPB de extremidades.

Posteriormente se han comunicado dos nuevos grandes estudios de quimioterapia adyuvante. El primero se centró en pacientes con SPB localizados en extremidades, cintura escapular o pélvica, de grado alto, tamaño superior a 5 cm y localización profunda. La pauta de quimioterapia incluía epirrubicina e ifosfamida a dosis altas. Tras una mediana de seguimiento de 5 años, la supervivencia global a 5 años fue significativamente superior para los pacientes tratados con quimioterapia. Sin embargo, en un análisis posterior con un seguimiento de 7,5 años, las diferencias en supervivencia dejaron de ser significativas. Por otro lado, los resultados preliminares de un estudio de la European Organisation for the Research and Treatment of Cancer, que incluyó a 350 pacientes con SPB de grado alto de cualquier localización que fueron asignados de forma aleatorizada a recibir doxorubicina e ifosfamida versus observación, no mostraron diferencias en supervivencia. Por último, un nuevo metanálisis actualizado que incluía 18 ensayos aleatorizados que incluyeron la combinación de antraciclinas e ifosfamida demostró un aumento significativo, aunque marginal (6%), de la quimioterapia adyuvante en la supervivencia global, lo cual indica que la asociación de doxorubicina e ifosfamida podría tener un impacto mayor en la supervivencia que doxorubicina sola.

En un estudio liderado por el grupo italiano con el que colaboró GEIS se demostró que la dosis completa de 3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con epirubicina e ifosfamida obtiene el mismo resultado que la administración de 2 ciclos adicionales en un entorno adyuvante, en STS localizado de alto riesgo de las extremidades y la pared del tronco [11, A]. Es de destacar que el resultado del 61% de la SG se mantiene también durante 10 años.

El tratamiento neoadyuvante podría preferirse al adyuvante, ya que podría aportar información pronóstica al analizar la respuesta conseguida en la pieza quirúrgica.

En otros lugares, además de las extremidades o la pared del tronco, hay pruebas menos convincentes del valor de la quimioterapia adyuvante (pe. retroperitoneo).

Asimismo, hay menos evidencia sobre el valor de la quimioterapia perioperatoria en pacientes localizados de riesgo más bajo (grado 2). Existen algunas histologías como el sarcoma pleomórfico indiferenciado, el sarcoma sinovial, el liposarcoma mixoide de células pequeñas, los tumores malignos de la vaina del nervio periférico y el leiomiomasarcoma en el que la quimioterapia demuestra especial actividad. En la actualidad disponemos de herramientas como los nomogramas que predicen el riesgo de recaída y supervivencia en función del análisis de factores pronósticos (grado, tamaño, localización, edad, histología, etc) Se considera que un 40% o más de riesgo de muerte es el punto de corte para la indicación de quimioterapia perioperatoria.

No obstante, la quimioterapia adyuvante no puede sustituir en ningún caso a

la administración de radioterapia complementaria cuando esté indicada. Ésta puede administrarse al finalizar la quimioterapia o inmediatamente después de la cirugía.

Tratamiento neoadyuvante: quimioterapia y quimioradioterapia neoadyuvante

Los criterios que definen al grupo de pacientes con riesgo alto de recaída local o sistémica son la presencia de sarcomas de grado alto, localización profunda y tamaño superior a 5 cm. Algunos estudios que han analizado el impacto de la quimioterapia neoadyuvante en sarcomas indican que ésta tiene una eficacia superior en estos pacientes. El número de estudios que habían evaluado el papel de la QT neoadyuvante hasta la última década ha sido escaso y además se trataban en su mayoría de estudios retrospectivos y fase II.

Un reciente estudio fase III liderado nuevamente por el grupo italiano conjuntamente con GEIS publicado en 2017 demostró que en una población de pacientes con SPB de alto riesgo, la administración de quimioterapia neoadyuvante en función de histiotipo (pe: ifosfamida a altas dosis en sarcoma sinovial, docetaxel-gemcitabina en sarcoma pleomórfico etc) no es superior a la quimioterapia estándar (epirubicina-doxorrubicina). El beneficio observado con el régimen de quimioterapia estándar sugería que podría ser considerado un nuevo estudio que confirme el valor de la quimioterapia complementaria en sarcomas de alto riesgo. Además los datos de este estudio apoyan el empleo de este esquema de QT de forma neoadyuvante.

Algunos estudios han evaluado la administración concomitante de quimioterapia y radioterapia preoperatoria. En un estudio de fase III se comparó la administración de doxorubicina intraarterial frente a intravenosa asociada a radioterapia en pacientes con sarcomas de extremidades, sin que se demostrara un beneficio de la administración intraarterial.

En un estudio de fase I se demostró la viabilidad de administrar doxorubicina asociada a radioterapia. De los 22 pacientes que recibieron doxorubicina combinada con radioterapia preoperatoria estándar y que posteriormente fueron sometidos a cirugía, 11 pacientes mostraron una necrosis tumoral de al menos el 90% y, entre ellos, 2 pacientes presentaron ausencia de tumor viable.

En dos estudios se ha explorado el tratamiento con el régimen MAID intercalado con la radioterapia en dos fases de 22 Gy, para evitar la toxicidad de la doxorubicina. En el primero de ellos, de los 48 pacientes tratados en todos los casos se pudo realizar cirugía conservadora y la mediana de necrosis tumoral fue del 95%; tanto la toxicidad hematológica como local fue importante en todos los casos. En otro estudio de diseño similar del Radiation Therapy Oncology Group las conclusiones fueron similares.

Tratamiento de los tumores localmente avanzados

Papel de la perfusión aislada de extremidad

Los pobres resultados obtenidos con frecuencia en el tratamiento de los tumores localmente avanzados han llevado a explorar objetivos como la mejora de función en la cirugía de preservación de extremidad. Con este enfoque, la administración neoadyuvante regional mediante perfusión aislada de extremidad (ILP, del inglés hyperthermic isolated limb perfusion), emerge como una modalidad atractiva mediante la cual podrían llegar al tumor dosis mucho más elevadas de fármacos citotóxicos, hasta 15-25 veces, evitando la toxicidad sistémica. La perfusión aislada de extremidades en hipertermia es un procedimiento en el que, tras separar la circulación de una extremidad de la del resto del organismo mediante un circuito de circulación extracorpórea, se trata la extremidad aislada con agentes biocitotóxicos. El líquido de perfusión está a mayor temperatura que el cuerpo (hipertermia 39.8C), lo que aumenta su efecto.

El uso de quimioterapia exclusiva en ILP no parece reducir el número de cirugías de amputación previstas antes de la ILP, según se desprende de un estudio en el que se consiguió un 43% de respuestas parciales y que se abandonó debido a los resultados frustrantes, incluso con el fármaco considerado más activo, la doxorubicina.

La introducción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a) en la ILP ha permitido conseguir entre un 20 y un 30% de respuestas completas y un 50% de respuestas parciales. La aprobación y el registro del TNF-a para ILP en Europa se basó en 4 estudios, multicéntricos, cuyo objetivo principal era conseguir una cirugía de preservación de extremidad. Este objetivo se consiguió en un 76% de los casos 2-4 meses después de la ILP. Un comité independiente evaluó a los 246 pacientes tratados en estos 4 estudios y se llegó a la conclusión que el 71% de la serie sólo hubiera podido ser tratado mediante cirugía de amputación.

Adicionalmente, este comité evaluó la supervivencia de estos pacientes comparándola con un grupo similar del registro escandinavo de SPB. Se concluyó que el TNF-a no tuvo un efecto negativo en la supervivencia ($p = 0,96$); la supervivencia a los 5 años estuvo alrededor del 50%. Se ha considerado al melfalán como el agente idóneo en la combinación con TNF-a.

Recomendaciones y ámbito de aplicación

Tras lo expuesto, la perfusión aislada de extremidad con TNF-a y melfalán puede considerarse en las indicaciones siguientes:

- 1 Pacientes con sarcoma de extremidad no abordable mediante cirugía conservadora en los que la amputación fuera la única opción para intentar ejecutar posteriormente una cirugía de preservación funcional de la extremidad.
- 2 Pacientes con afectación sistémica y local en los que no se recomendara efectuar una cirugía radical de la extremidad (por el contexto metastásico) y se buscara un control local paliativo.

1.6 Tratamiento de la enfermedad metastásica

Cirugía de las metástasis pulmonares

Estadificación

La prueba de estadificación idónea para pacientes con enfermedad diseminada es la TC helicoidal toraco-abdominal. Las metástasis pulmonares son las más frecuentes, siendo la única localización metastásica en el 20% de los casos.

Tratamiento

Los pacientes con metástasis pulmonares exclusivas pueden beneficiarse de cirugía como primera opción terapéutica. Son criterios pronósticos favorables para metastasectomía: un intervalo libre de enfermedad (ILE) superior a 12 meses, el grado histológico, la existencia de no más de 3 nódulos pulmonares, un tamaño tumoral inferior a 2 cm y una edad por debajo de 40 años. Se ha definido un índice pronóstico en función de los factores de riesgo, y la supervivencia a 5 años en los pacientes sin factores de riesgo es del 60%, con un factor de riesgo del 20- 30%, y con 2 factores de riesgo del 0%. Por lo tanto, al menos en los pacientes sin criterios de mal pronóstico (ILE > 12 meses y < 3 nódulos), la metastasectomía debería ser la primera opción terapéutica. Estos pacientes deberían quizás de excluirse de los estudios clínicos con quimioterapia paliativa. El beneficio del tratamiento adyuvante tras cirugía radical no está establecido.

Quimioterapia estándar

Enfermedad avanzada. Tratamiento de primera línea

Los pacientes con enfermedad avanzada y con mejor estado funcional (esto es, performance status [PS] < 2) se benefician de quimioterapia paliativa, con una mediana de supervivencia de 12 meses.

Grupos de fármacos con actividad:

- La doxorubicina y la ifosfamida son las drogas más activas y constituyen el tratamiento estándar para los PTS avanzados. La asociación de doxorubicina y ifosfamida aumenta la tasa de respuesta y la toxicidad, pero no mejora significativamente la supervivencia en los ensayos aleatorios (I, A). Por lo tanto, el tratamiento recomendado de primera línea es la doxorubicina a 75 mg/m². Ifosfamida a 6 – 12 g/m² podría ser una alternativa en caso de contraindicación de doxorubicina, o como tratamiento de segunda línea después de la doxorubicina. Sin embargo, el uso de una combinación de ambos fármacos podría justificarse solo para obtener una mayor respuesta objetiva para mejorar los síntomas o la resecabilidad del tumor (II, B).
- La combinación de olaratumab y doxorubicina consiguió la aprobación por la FDA y EMA para el tratamiento de primera línea de forma condicionada hasta la comunicación de los resultados del fase III. Un ensa-

yo de fase II aleatorizado que incluía pacientes no tratados previamente con antraciclina, aunque 55% de ellos habían recibido quimioterapia, mostraron beneficios en la SLP (6,6 meses con olaratumab más doxorubicina y 4,1 meses con doxorubicina hr 0,67, $p = 0,0615$), y mediana SG (26,5 meses con olaratumab Plus doxorubicina y 14,7 meses con doxorubicina (HR 0,46, $p = 0,0003$) (II, B). Dichos resultados no fueron confirmados en el ensayo FIII anounce por lo que en la actualidad no hay evidencia suficiente para considerar a olaratumab un fármaco eficaz en esta indicación y por tanto su uso no está autorizado.

Los esquemas de poliquimioterapia no han demostrado una superioridad sobre el tratamiento estándar, doxorubicina en monoterapia, en términos de supervivencia, por lo que deberían utilizarse únicamente en el contexto de un ensayo clínico. Mientras la doxorubicina o la 4-epidoxorubicina son bien toleradas por la mayoría de los pacientes, la HD-IFOS y sus combinaciones con una antraciclina provocan una toxicidad elevada, y no se ha demostrado que sean superiores en términos de mejora en la supervivencia y calidad de vida.

Importante

El tratamiento estándar de primera línea es la doxorubicina a dosis de 75 mg/m² cada 21 días.

Tratamientos de segunda línea con nuevos fármacos QT

El tratamiento de segunda línea en los SPB con enfermedad avanzada es siempre paliativo. Por lo tanto, en pacientes asintomáticos la opción de no tratar debe tenerse en cuenta.

Existen varias opciones terapéuticas en el tratamiento de los SPB que han progresado a una primera línea de tratamiento. Dada la escasa eficacia del tratamiento sistémico en esta situación siempre deberemos de contemplar la inclusión del paciente en un ensayo clínico si es posible.

Como se ha comentado anteriormente, se ha propuesto el PFR como parámetro principal de valoración de eficacia para nuevos fármacos en pacientes con SPB.

Ifosfamida a altas dosis

- La ifosfamida, fármaco perteneciente al grupo de las oxazofosforinas, con un 25% de respuestas objetivas en más de 300 pacientes tratados en estudios fase II, es, junto a la doxorubicina y la dacarbazina, un fármaco considerado activo en el tratamiento de estos tumores.
- La ifosfamida no presenta resistencia cruzada con la doxorubicina. Sin embargo, la ifosfamida plantea todavía algunos interrogantes sobre cuál es la mejor forma de administración (infusión continua o administraciones más cortas ambulatorias) para obtener mejores respuestas y una mayor calidad de vida.

Además, se sabe que su efecto es dependiente de la dosis, pues se observaron respuestas a dosis altas en pacientes tratados previamente con dosis convencionales.

Diversos estudios establecieron posteriormente el concepto de ifosfamida a dosis altas (10 g/m² por ciclo), que ha proporcionado en segunda línea una tasa de respuestas objetivas de al menos un 30%. La ifosfamida administrada a dosis de 2 g/m²/día en infusión continua de 6 días, y con una dosis de carga inicial de 2 g/m² (14 g/m²/4 semanas), proporcionó un índice de respuestas del 38% en primera línea.

Importante

La principal toxicidad del fármaco administrado a la dosis mencionada es la hematológica, aunque también se debe vigilar la toxicidad digestiva, neurocortical y renal; en este sentido, es fundamental disponer de una correcta función renal y un adecuado control de ésta, ya que su alteración se relaciona con episodios de encefalopatía. Para evitar que se produzca una toxicidad típica del fármaco este deberá administrarse con mesna.

Trabectedina

La trabectedina es un fármaco antitumoral derivado del tunicado marino *Ectenascidia turbinata*, que se ha estudiado de manera amplia en diversos ensayos clínicos tanto de fase I como de fase II, en los que ha mostrado actividad antitumoral como agente único en diversos tipos de sarcomas en pacientes con enfermedad progresiva o refractarios a quimioterapia. Aunque la actividad del fármaco se ha comprobado especialmente en liposarcomas y leiomiomas, se han producido respuestas en otros tipos histológicos, entre ellos el sarcoma sinovial.

Al margen de la tasa de respuestas objetivas observadas en los estudios fase II (7,5%), el beneficio más evidente obtenido con este fármaco se refleja en la mediana de supervivencia (10,3 meses), con un 30% de los pacientes que sobreviven más de 2 años.

En el liposarcoma mixoide se ha observado un elevado número de respuestas con este fármaco que incluye un patrón de respuesta tisular particular que precede al patrón radiológico de respuesta.

En un estudio FII aleatorizado y multicéntrico con revisión independiente se compararon dos regímenes de trabectedina en pacientes con leiomiomas y liposarcomas en progresión a doxorubicina y a ifosfamida: trabectedina 1,5 mg/m² en perfusión intravenosa de 24 horas cada 3 semanas frente a 0,58 mg/m² en perfusión intravenosa de 3 horas los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas. El objetivo primario fue el tiempo hasta la progresión (TTP) y entre los secundarios se incluyeron supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global, tasa de respuestas y la evaluación de la toxicidad.

dad. Se incluyó a 227 pacientes en progresión con una media de 2 regímenes previos. En el análisis especificado en el protocolo la mediana del TTP fue de 3,7 frente a 2,3 meses (hazard ratio [HR] = 0,734; $p = 0,0302$) a favor del primer esquema de infusión intravenosa de 24 horas cada 3 semanas. La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 3,3 frente a 2,3 meses (HR = 0,755; $p = 0,0418$) y la mediana de supervivencia global ($n = 175$ eventos) fue de 13,8 frente a 11,8 meses (HR = 0,823; $p = 0,1984$).

En conclusión, este estudio confirmó la actividad de trabectedina en sarcomas, especialmente en leiomiosarcomas y liposarcomas con un perfil de seguridad aceptable, no observándose reacciones adversas acumulativas.

En 2007 la **Agencia Europea del Medicamento (EMA)** aprobó la administración de trabectedina con la indicación de tratamiento de pacientes con SPB resistentes, en progresión a doxorubicina e ifosfamida o no susceptibles de recibir dichos fármacos. Para su administración debe incluirse premedicación con dexametasona.

Más recientemente, el fármaco demostró superioridad en TTP sobre la dacarbazina en un estudio de fase III aleatorizado (Demetri GB et al, 2016) que incluía L-sarcomas (en progresión a antraciclina o cuando el uso de antraciclinas estuviese contraindicado) y que hizo que la trabectedina fuera aprobada por la FDA en 2015.

En los últimos años se ha comprobado en un estudio de Fase IV (Buonadonna A, et al, 2017) que la trabectedina pro-

porciona beneficio a largo plazo en pacientes con sarcoma de partes blandas de múltiples histologías, de un modo comparable o mejor que en ensayos clínicos previos. En un estudio japonés de fase II con 73 pacientes (Kawai A, et al, 2015), la trabectedina mejoró significativamente el riesgo de progresión y muerte en pacientes con sarcoma avanzado relacionado con translocaciones.

Gemcitabina con o sin dacarbazina o docetaxel

La gemcitabina es una pirimidina con amplio espectro de actividad antitumoral. Su actividad frente a los SPB se ha evaluado en varias dosis y pautas de administración en pacientes con enfermedad avanzada tras progresión a esquemas que incluían ifosfamida y, al menos, una antraciclina. Se recomienda su administración en infusión a dosis de 10 mg/m²/minuto, ya que así se consigue una mayor concentración intracelular del fármaco.

La gemcitabina en monoterapia mostró actividad en leiomiosarcoma, siendo también eficaz en histologías, como el fibrohistiocitoma maligno y los angiosarcomas.

En un estudio fase II aleatorizado del GEIS, se comparó la combinación de gemcitabina y dacarbazina (DTIC) a DTIC solo. La combinación, en general bien tolerada y que permitió un elevado cumplimiento de los pacientes, se asoció a un aumento significativo de la supervivencia global (16,8 frente a 8,2 meses), por lo que este régimen constituye una alternativa eficaz y habitualmente con toxicidad leve o moderada para estos pacientes.

El docetaxel en monoterapia ha conseguido un índice escaso de respuestas. En cambio, al utilizar un esquema que combina la administración de gemcitabina y docetaxel en pacientes con sarcomas avanzados, se observó una mayor actividad, especialmente en el leiomiomasarcoma uterino y en los sarcomas pleomórficos indiferenciados. Los resultados de un estudio fase II, aleatorizado, en el que se comparó gemcitabina con la combinación de gemcitabina y docetaxel en pacientes con SPB metastásico, mostraron una superioridad de la combinación tanto en la supervivencia libre de enfermedad (6,2 frente a 3 meses) como en la supervivencia global (17,9 frente a 11 meses).

Dacarbazina

La DTIC, administrada como segunda línea a una dosis de 1,2 g/ m² cada 3 semanas, induce un 18% de respuestas objetivas de corta duración. Es considerado un fármaco secundario en el tratamiento de estos tumores.

Eribulina

El tratamiento con eribulina está indicado en pacientes con liposarcoma irresecable que han recibido tratamiento previo con antraciclinas (o no eran candidatos a éste) para enfermedad avanzada. La dosis recomendada es 1.23 mg/ m² los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días. Esta indicación se basa en los resultados de un ensayo fase III que incluyó 452 pacientes con sarcoma de partes blandas localmente recurrente o avanzado (leiomiomasarcoma o liposarcoima). Los pacientes habían recibido precisamente al menos 2 regímenes de tratamiento uno de los cuales era antracilinas. Fueron aleatorizados a recibir Eribulina a la dosis indicada o Dacarbacina a dosis de 580mg/ m², 1000 mg/m² o 1200 mg/m² cada 21 días, a elección del investigador. Se observó una mejoría estadísticamente significativa en la SG (13.5m en los tratados con eribulina vs 11.5 meses los tratados con dacarbacina). No se observaron diferencias de supervivencia en el subgrupo de pacientes con leiomiomasarcoma. Los efectos del tratamiento se limitaron a la población de los liposarcomas (SG 15.6 vs 8.4m).

1.7 Particularidades terapéuticas en subtipos específicos

Dermatofibrosarcoma protuberans

El dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) es un sarcoma de la piel, infrecuente, poco letal y de crecimiento generalmente indolente, que comprende un 5% de todos los sarcomas. Suele afectar a adultos jóvenes, aunque hay formas infantiles. Aproximadamente el 80-90% de ellos son de grado bajo, mientras que el resto contiene elementos histológicos de grado alto. Menos del 5% dan lugar a metástasis, pero las recaídas locales son muy frecuentes.

Recomendaciones de diagnóstico:

1 La determinación de la t (17;22) por FISH o RT-PCR no es necesaria para el diagnóstico de la mayoría de los casos de DFSP. Sin embargo, dado el tratamiento específico del DFSP, el estudio molecular es obligado cuando haya dudas diagnósticas en el contexto de la enfermedad avanzada.

2 Los DFSP superficiales que no están clínicamente fijados a planos profundos no necesitan de ningún estudio de imagen. Cuando se sospecha la afectación de planos profundos, la RM es el estudio preoperatorio de elección. Dada la baja frecuencia de metástasis, no es necesario ningún estudio de extensión, salvo el guiado por síntomas o anomalías de laboratorio.

Recomendaciones de tratamiento local:

- 1** La cirugía micrográfica de Mohs es una opción posible en DFSP de gran tamaño o localizados en áreas anatómicas delicadas, como las de la cabeza y el cuello.
- 2** No hay ensayos clínicos aleatorizados respecto al papel complementario de la radioterapia, ya sea en modalidad neoadyuvante o adyuvante, en este tipo de SPB. Sin embargo, varios estudios retrospectivos indican una disminución de las tasas de recaídas locales cuando se utiliza radioterapia. Respecto a ello, se puede recomendar que:
 - a** la radioterapia jamás exime de una cirugía adecuada, si ésta es técnicamente posible;
 - b** la radioterapia no está indicada tras la cirugía con márgenes adecuados en la mayoría de los DFSP, y
 - c** a partir de estudios no aleatorizados y de la práctica clínica habitual, así como a la traslación del conocimiento adquirido en otras variedades de SPB, se puede recomendar radioterapia neoadyuvante en casos de DFSP de gran tamaño, particularmente cuando están localizados en zonas de cirugía dificultosa, como la cara, las manos o los genitales; asimismo, la radioterapia adyuvante es una opción razonable cuando la cirugía es incapaz de obtener márgenes negativos, o éstos sólo son posibles a expensas de defectos funcionales o cosméticos graves.

Recomendaciones de tratamiento sistémico:

- 1** El DFSP no es sensible a la quimioterapia convencional para los SPB, por lo que no debe utilizarse, al menos en primera línea.
- 2** La primera línea de tratamiento para los infrecuentes casos de enfermedad localmente avanzada inoperable o metastásica es imatinib.
- 3** Los pacientes resistentes a imatinib pueden responder a regímenes de quimioterapia como los empleados para los tumores desmoides, basados en metotrexato a dosis bajas y vinblastina.

Tumor desmoide

Los tumores desmoides (TD), también conocidos como fibromatosis agresiva o fibromatosis difusas agresivas, son una clase infrecuente de tumores benignos del estroma musculoaponeurótico que se caracterizan por un crecimiento lento, infiltrativo y una tendencia a la recidiva local, pero una incapacidad para hacer metástasis... Existen dos tipos genéticos, mutaciones CTNNB1 y mutaciones FAP, que necesitan pruebas de línea germinal y colonoscopia con comportamiento más agresivo y con frecuencia multifocal. Las variedades abdominales pueden formar parte del síndrome de la poliposis familiar adenomatosa (PFA) (síndrome de Gardner). Ninguna variedad de TD metastatiza, pero los tumores intraabdominales tienen tendencia a la recaída, al aumento de la agresividad local con el paso del tiempo, a convertirse en irresecables por infiltración difusa del mesenterio, y a ocasionar finalmente la muerte por complicaciones intestinales o destrucción de órganos vitales.

Recomendaciones de tratamiento local:

1 Al tratarse de tumores benignos, la abstención terapéutica y supervisión por un equipo de expertos es el tratamiento de elección en el caso de pacientes asintomáticos, sin afectación cosmética, que no amenazan estructuras importantes y son susceptibles de vigilancia periódica.

2 La cirugía se considera de segunda línea, especialmente en pared abdominal, y se limita a un equipo multidisciplinario experimentado, pudiendo aceptarse márgenes microscópicos positivos.

3 La cirugía se considera de segunda línea, especialmente en pared abdominal y debe de ser realizada por un equipo multidisciplinar con experiencia. Si bien ésta suele ser simple en el caso de los TD de las extremidades y de la pared del tronco, puede llegar a ser muy complicada en el caso de la enfermedad abdominal, particularmente en el caso del síndrome de Gardner, que suele requerir resecciones intestinales múltiples. El objetivo quirúrgico es obtener la extirpación macroscópica de los tumores minimizando la morbilidad en la medida de lo posible. No está justificado empeorar significativamente las secuelas crónicas con tal de alcanzar márgenes amplios o incluso microscópicamente negativos, por cuanto el pronóstico de los pacientes con resección macroscópica completa depende poco del estado microscópico del margen.

4 La radioterapia adyuvante es muy controvertida y su papel parece dudoso a la luz de la escasa importancia del estado microscópico de los márgenes quirúrgicos. En espera de nuevos ensayos clínicos aleatorizados, no recomendamos el tratamiento adyuvante con radioterapia de los TD macroscópicamente extirpados en una cirugía inicial, si bien podría ser una opción en el caso de pacientes con márgenes positivos tras la cirugía de una recaída, cuando la ampliación de márgenes conllevara necesariamente un menoscabo estético o funcional importante.

5 La radioterapia puede controlar la enfermedad durante años, aunque está sea voluminosa. Es el tratamiento recomendable para pacientes con enfermedad irresecable, con enfermedad residual macroscópica, que rechazan la cirugía, con comorbilidades que la contraindican, o bien para aquéllos en los que se prevé una cirugía radical con graves secuelas digestivas, como suele ser el caso de muchos pacientes con síndrome de Gardner.

Recomendaciones de tratamiento sistémico:

1 El tratamiento sistémico no tiene una secuencia definitiva. En la actualidad se recomienda las opciones menos tóxicas en primer lugar. Se instaurará en aquellos casos en los que el tumor ocasiona síntomas, en pacientes en seguimiento en los que se observa progresión de la enfermedad y cuando la cirugía no es una opción curativa o que ocasiona comorbilidad.

2 A pesar de la baja prevalencia de la enfermedad se han conseguido realizar recientemente dos ensayos aleatorizados, un FIII que demuestra superioridad de sorafenib frente a placebo y un FII en los que se objetivó superioridad de pazopanib frente a quimioterapia (vimblastina+metotrexato).

3 Clásicamente se han usado esquemas de quimioterapia que combinan metotrexato-vinblastina cuya eficacia se ha analizado en ensayos FII. También hay datos de actividad del imatinib a dosis bajas en estudios FII. Con imatinib se consigue una tasa de beneficio clínico de hasta un 80% y una respuesta más duradera (superior al año). Se recomienda una dosis inicial de 400mg/día, con incrementos a 600 u 800 en caso de resistencia o progresión.

4 Además se han comunicado datos positivos retrospectivos sobre el uso de AINE (especialmente sulindac), tratamiento antihormonal (IV, D), vinorelbina y doxorubicina liposomal que es menos cardiotoxica (III, B).

Sarcomas uterinos

Los sarcomas uterinos (SU) pueden ser puros (leiomiomas uterinos, SU indiferenciado, también conocido como SU de grado alto, y sarcomas del estroma endometrial) o mixtos (adenosarcomas y carcinosarcomas uterinos, anteriormente denominados tumores müllerianos mixtos). Los rabdomiosarcomas aparecen en edades juveniles y no se suelen incluir en el grupo genérico de los SU. Los SU tienden a aparecer en mujeres maduras, no suponen más del 5% del total de los cánceres uterinos, y su pronóstico es significativamente peor que el de los carcinomas endometriales, con tendencia tanto a la invasión local, como a las metástasis a distancia.

Recomendaciones de diagnóstico:

1 La citología es insuficiente para excluir la existencia de un SU en una mujer con síntomas sospechosos, como aquéllas con hemorragia vaginal o masas ecográficas incidentales. También suele ser insuficiente para el diagnóstico primario exacto. El mejor método tanto de exclusión como de confirmación es la histeroscopia con biopsias endometriales.

2 El diagnóstico de extensión no es diferente del de cualquier otro sarcoma pélvico. Dada la alta incidencia de metástasis pulmonares, la TC de tórax debe incluirse en el diagnóstico preoperatorio, aun en ausencia de síntomas o ante un Ca normal.

3 Los factores más importantes para predecir el comportamiento de los SU, particularmente de los leiomiomas, son el índice mitótico y la atipia citológica que, por este motivo, deben exigirse siempre en los informes patológicos de los tumores extirpados con intención curativa.

4 La estadificación sigue los criterios de la Federation of Gynecologists and Obstetricians para los carcinomas endometriales.

5 La estadificación intraoperatoria es similar a la de los carcinomas endometriales, con citología de lavados peritoneales, doble anexectomía, examen manual de todas las superficies, biopsia de lesiones sospechosas de ser implantes y extirpación de adenopatías macroscópicas. Si el SU se diagnostica tras la cirugía, se aconseja no reintervenir, siempre que se haya practicado una histerectomía completa y no hayan quedado masas macroscópicas.

6 Los sarcomas del estroma endometrial pueden responder a los tratamientos hormonales, por lo que la determinación de la expresión de receptores de estrógenos y progesterona forma parte de su diagnóstico patológico.

Recomendaciones de tratamiento local:

1 El tratamiento quirúrgico estándar de cualquier SU es la histerectomía abdominal con anexectomía doble y exploración de la cavidad abdominal. Las consideraciones respecto a la resección de metástasis solitarias, en particular las pulmonares, son las mismas que en cualquier otro SPB.

2 La preservación ovárica y la cirugía conservadora, en el caso de SU de grado bajo hallados en el curso de una miomectomía, no ofrecen las mismas garantías de curación que el tratamiento estándar. No obstante, son aceptables en mujeres jóvenes nuligestas, con deseos de concebir, capaces de comprender las implicaciones pronósticas de su decisión y de ajustarse a un plan estricto de vigilancia postoperatoria.

3 La cirugía de citoreducción en los SU irresecables o diseminados no modifica la supervivencia, por lo que sólo se debe indicar cuando tenga un papel paliativo concreto.

4 La eficacia de la radioterapia adyuvante es uno de los aspectos más debatidos en el tratamiento de los SU. La mayoría de los ensayos clínicos realizados plantean problemas de diseño: carecen de un brazo control de cirugía sola o de una adecuada estratificación del riesgo, o la clasificación de los grupos histológicos es confusa. Se ha comunicado de forma consistente una disminución del riesgo de recaída local con la radioterapia adyuvante, particularmente en el grupo de los carcinosarcomas

uterinos. Sin embargo, ningún ensayo ha demostrado que la radioterapia aumente la supervivencia frente a la cirugía. Ante este panorama, no se considera incorrecto omitir la radioterapia adyuvante en ningún estadio, pero se acepta su aplicación siguiendo políticas institucionales, sobre todo en los carcinosarcomas uterinos en estadios I (excepto el estadio Ia, confinado a un pólipo) y II.

5 Es un hecho que un porcentaje de los sarcomas del estroma endometrial expresan receptores de estrógenos y progesterona, y también está bien documentada la respuesta de la enfermedad avanzada a progestágenos, inhibidores de la aromataasa y antagonistas de la hormona liberadora de la luteotropina (LHRH). En base a ello y tomando los datos de otras enfermedades hormonossensibles, como el cáncer de mama o el de próstata, algunos autores han recomendado el tratamiento adyuvante hormonal, generalmente durante un período de 5 años. No obstante, la ausencia total de ensayos prospectivos en este ámbito impiden realizar alguna recomendación concreta.

6 Recientemente se ha comunicado una alta tasa de respuestas con la combinación de gemcitabina y docetaxel en el caso particular de los leiomiomasarcomas. En un ensayo prospectivo y no aleatorizado, se investigó el papel adyuvante de esta combinación en un pequeño grupo de pacientes, obteniendo datos muy favorables respecto al comparador histórico.

Aunque este dato podría fundamentar el tratamiento adyuvante de casos concretos bien informados, no es suficiente como para sentar una recomendación positiva respecto al común de las pacientes.

Recomendaciones de tratamiento sistémico:

1 Los esquemas más activos frente a los carcinosarcomas uterinos son, por este orden, los compuestos de platino, los taxanos, la ifosfamida, la doxorrubicina y el topotecán. No existen ensayos clínicos comparativos entre estos compuestos, o entre las opciones de monoterapia frente a las de poliquimioterapia. Recomendamos favorecer los fármacos en monoterapia, como carboplatino, o las combinaciones de toxicidad moderada, como platino-paclitaxel, frente a otras posibilidades más tóxicas y sin evidencia de superioridad, como doxorrubicina-ifosfamida o paclitaxel-ifosfamida.

2 Algunos estudios indican que el acetato de megestrol puede controlar la progresión de algunos pacientes con sarcomas del estroma endometrial con expresión de receptores hormonales durante largo tiempo. En ocasiones, las dosis altas (160-320 mg/ día) obtienen respuestas o estabilizaciones en pacientes que progresan con dosis bajas (40 u 80 mg/día). Otras opciones hormonales son los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (Gn- RH) y los inhibidores de la aromatasa. El tamoxifeno está contraindicado, aunque algunas mujeres que desarrollan SU durante el tratamiento con tamoxifeno pueden responder al suspenderlo. Se recomienda ensayar el tratamiento hormonal antes que la quimioterapia, sobre todo en pacientes poco sintomáticos.

3 También una parte de los leiomiomas expresan receptores hormonales. No todos ellos responden al tratamiento hormonal, ni todos los que los hacen mantienen la respuesta durante mucho tiempo. No obstante, se han comunicado respuestas clínicamente útiles a los inhibidores de la aromatasa. Dada la excelente ratio terapéutica, está justificado un corto ensayo de tratamiento hormonal en casos inapropiados para la quimioterapia o en los que no se precisa una respuesta rápida. En cuanto a la quimioterapia, la doxorrubicina en monoterapia continúa siendo el estándar de tratamiento sistémico de primera línea como en el resto de las localizaciones. Se han descrito eficacia con las combinaciones de gemcitabina y docetaxel o con dacarbazina. En relación con lo comprobado en leiomiomas de otras localizaciones, la trabectedina es otra opción razonable de tratamiento, aunque la mayoría de la evidencia publicada se refiere a pacientes pretratados.

4 En ausencia de estudios específicos, los SU de grado alto pueden tratarse tanto con esquemas orientados al sarcoma (adriamicina, trabectedina, ifosfamida), como con quimioterapias propias de los tumores ginecológicos (platino y taxanos).

Sarcomas retroperitoneales

Los sarcomas retroperitoneales (SRP) comprenden entre el 10 y el 15% del total de los SPB de los adultos. Su principal característica diferencial es el mal pronóstico, debido, en parte, a que más de la mitad son de grado alto y también a la dificultad de obtener márgenes adecuados en tumores que suelen crecer mucho antes de dar lugar a los primeros síntomas. La mayor parte de los SRP son leiomiomasarcomas o liposarcomas.

Recomendaciones de diagnóstico:

1 Como en la mayoría de los SPB, la citología por PAAF no es adecuada para el diagnóstico primario, por lo que se prefiere una biopsia con aguja sacabocados. Es obligatoria si se planea neoadyuvancia, se plantea el diagnóstico diferencial con otros tumores abdominales o si no hay una sospecha clínica razonada de sarcoma ante una lesión retroperitoneal. Habitualmente el mejor método de guía para realizar biopsias percutáneas de estas lesiones es la TC. La citología puede ser suficiente para diagnosticar la recaída en pacientes con antecedentes de SPB.

2 Hay casos en los que, ante una masa retroperitoneal resecable, se puede excluir razonablemente la existencia de un linfoma o un tumor germinal a partir de la clínica, la analítica y la radiología. Muchos de esos pacientes presentan una TC casi patognomónica de liposarcoma. En esta clase de situaciones, es razonable programar la cirugía en ausencia de confirmación histológica.

3 El estudio de imagen es el habitual de cualquier tumor abdominal. Ningún SRP debe ser dado por irresecable tan sólo en base a su tamaño, ya que es posible, sobre todo en el caso de los liposarcomas de grado bajo, que crezca apartando estructuras antes que infiltrándolas. El método de elección en el diagnóstico y la estadificación local de una lesión sospechosa de sarcoma retroperitoneal es la TC abdominal con contraste. La realización de una TC de tórax con contraste intravenoso está indicada en todos los casos de SPB para descartar diseminación tumoral metastásica. La realización de RM abdominal es opcional y puede proporcionar información adicional en casos seleccionados. Como la invasión vascular suele ser el principal criterio de irresecabilidad, los estudios de angioTC o angioRM son particularmente útiles.

Recomendaciones de tratamiento local:

1 La cirugía de resección en bloque o compartimental es el único tratamiento curativo para los SRP, deberá realizarse en centros de referencia o amplia experiencia en su manejo, que cuenten con equipos multidisciplinares. La resección completa con márgenes negativos, el factor pronóstico más importante para la recaída local, la aparición de metástasis y la supervivencia. El equipo quirúrgico ha de estar preparado, o contar con la colaboración necesaria, para realizar técnicas como resecciones intestinales, nefrectomías o reconstrucciones de diafragma. La afectación de grandes vasos y la sarcomatosis peritoneal extensa son los únicos criterios absolutos de irresecabilidad.

2 Aunque existen datos retrospectivos que s una reducción del riesgo de recaída local con la administración de radioterapia adyuvante, no hay ensayos clínicos aleatorizados que demuestren que esta tenga un impacto

en la supervivencia global. Además, la administración de radioterapia complementaria con frecuencia requeriría la irradiación de volúmenes abdominales muy amplios que pueden asociarse a una toxicidad importante. Es por todo esto que no se recomienda la administración de rt adyuvante en la actualidad.

3 En cuanto a la administración de radioterapia preoperatoria, existen estudios retrospectivos que sugieren una posible disminución de las recaídas locales en tumores reseables pero existe un ensayo clínico aleatorizado recientemente publicado (septiembre 2020). En el análisis exploratorio del estudio STRASS la supervivencia libre de recidiva abdominal fue significativamente mejor con la rT prooperatoria en el subgrupo de liposarcoma. Por lo tanto, no es un tratamiento estándar y debe de evaluarse para pacientes seleccionados en un comité multidisciplinar.

Recomendaciones de tratamiento sistémico:

1 La quimioterapia adyuvante no constituye un tratamiento estándar en los SRP.

2 La quimioterapia neoadyuvante tampoco es recomendable en términos generales, aunque puede estar indicada en casos concretos cuando haya expectativas realistas de favorecer la resecabilidad en histologías quimiosensibles. Su papel está siendo estudiado en un ensayo clínico aleatorizado, STRASS2, en actual reclutamiento.

3 Se debe considerar la cirugía de las recidivas locales, especialmente en los casos con un intervalo prolongado sin enfermedad entre la resección inicial y la recidiva y en sarcomas de crecimiento más indolente.

4 La quimioterapia paliativa de los SRP sigue los principios de la de los SPB.

Angiosarcoma del cuero cabelludo y cara

Los angiosarcomas son SPB que surgen de los vasos sanguíneos o linfáticos. El 90% aparece en la cara o en el cuello, con una incidencia anormalmente alta de multifocalidad. El pronóstico es malo debido a la dificultad de obtener resecciones con márgenes adecuados y a su alta propensión a metastatizar.

Recomendaciones de tratamiento local:

1 El tratamiento estándar es la resección completa con márgenes adecuados, si bien la cirugía se ve a menudo seriamente dificultada por la multicentricidad, la naturaleza infiltrativa del tumor y consideraciones cosméticas.

2 Salvo en los casos con márgenes indudables, la radioterapia adyuvante es el tratamiento postoperatorio de elección.

Recomendaciones de tratamiento sistémico:

1 La quimioterapia con paclitaxel es el tratamiento de elección para pacientes con lesiones multicéntricas muy extensas, recaídas en territorio radiado, o tumores en zonas cosméticamente delicadas.

3 El tratamiento de la enfermedad diseminada sigue los principios generales de los SPB, teniendo en cuenta la especial sensibilidad de esta enfermedad al paclitaxel.

2 El paclitaxel es un tratamiento neoadyuvante razonable en lesiones extensas que, aun siendo operables, mejoran su pronóstico estético tras la reducción del volumen.

Seguimiento de los sarcomas

Exploraciones radiológicas en el seguimiento postoperatorio de los pacientes de sarcomas de partes blandas.

La práctica de una radiografía simple de tórax y la evaluación clínica del lecho quirúrgico es una estrategia correcta de seguimiento en los tumores resecados en la extremidad.

En lesiones de grado alto, la radiografía de tórax se realizará cada 3 meses durante los primeros 2 años y, posteriormente, cada 6 meses hasta los 5 años, mientras que en lesiones de grado bajo se realizarán cada 4 y 6 meses, respectivamente.

Si la radiografía de tórax es patológica o dudosa, se confirmará mediante una TC de tórax. Según las prácticas institucionales, es aceptable realizar una TC torácica, en lugar de la radiografía simple.

En cambio, no está justificado realizar TC abdominal o PET de rutina.

El papel de las exploraciones radiológicas en el seguimiento local de los SPB de extremidades no está bien establecido.

La RM con contraste intravenoso de la región de la lesión primaria es la técnica de elección, si hay sospecha clínica de recidiva local. En caso de contraindicación de la RM, debería realizarse una TC con contraste intravenoso.

En la visita de los 2-3 meses, se recomienda obtener una RM del lugar de la lesión para disponer de un mapa posquirúrgico. Es importante que la RM se realice unas 8-10 semanas después de la intervención quirúrgica, para minimizar los falsos positivos debidos a cambios edematosos y hemorrágicos.

La realización sistemática de exploraciones radiológicas de la región tumoral en el seguimiento es objeto de controversia. La exploración física es útil en la evaluación de recidivas locales en localizaciones anatómicas accesibles, como en el caso de tumores superficiales. La RM puede ser más efectiva en la detección de recidivas locales de tumores de localización profunda o que han recibido radioterapia. Sin embargo, no se ha demostrado que la realización sistemática de RM de la región tumoral sea beneficiosa o coste-efectiva, comparada con la exploración clínica de la región tumoral.

Algunos autores abogan por la realización anual de una RM durante los primeros 5 años de seguimiento posquirúrgico para detectar recidivas locales sólo en los casos de tumores de grado alto.

La realización de un régimen de seguimiento, consistente en un estudio semestral durante el primer año, y anual hasta completar 5 años, de RM de la región tumoral, ha demostrado ser coste-efectivo al menos en los casos con tumores de grado alto o de grado bajo con márgenes de resección afectados.

Exploraciones radiológicas en el seguimiento de los pacientes con sarcomas retroperitoneales

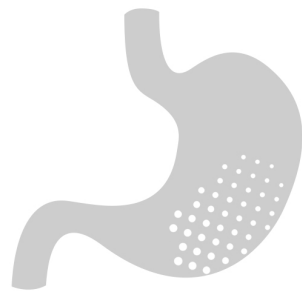
En el seguimiento de los tumores retroperitoneales de grado alto, se aconseja la realización de TC abdominal repetida cada 4 meses durante los primeros 2 años, y luego cada 6 meses, hasta los 5 años.

En lesiones de grado bajo el estudio podría espaciarse cada 6 meses durante los primeros 2 años.

En lesiones de grado alto, el estudio torácico se realizará cada 3 meses durante los primeros 2 años y, posteriormente, cada 6 meses hasta los 5 años, mientras que en lesiones de grado bajo se realizarán cada 4 y 6 meses, respectivamente.

MÓDULO 2

Tumores del estroma gastrointestinal



2.1 Epidemiología, aproximación diagnóstica y anatomía patológica

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Los GIST son los tumores mesenquimales más comunes originados en el tubo digestivo. Se definen como un tipo específico con una morfología característica, generalmente positivo para CD117 (c-kit), producidos/conducidos por mutaciones activantes de KIT o PDGFRA. También se describen raramente en localizaciones extraviscerales como epiplón, mesenterio, pelvis y retroperitoneo.

MACROSCÓPICO

Localizaciones más frecuentes

Estómago (60%), intestino delgado, yeyuno íleon (30%), duodeno (5%), recto (2- 3%) y colon (1- 2%). Son mucho menos frecuentes en esófago (< 1%). Algunos casos se presentan como tumores diseminados sin tumor primario conocido y un pequeño número de casos se originan en epiplón, mesenterio y retroperitoneo.

Las metástasis ganglionares son muy raras, suelen ser intra-abdominales en peritoneo e hígado.

Las metástasis a distancia son muy raras y suelen verse en piel, hueso y tejidos blandos; en pulmón son excepcionales y se suelen observar en casos rectales o muy avanzados.

Morfología

Su tamaño es variable (desde pocos mm hasta 38 cm). La mayoría mide unos 5 cm en el momento del diagnóstico. Típicamente se originan en la pared del tubo digestivo, pueden ser submucosos, intramurales o subserosos.

Frecuentemente ulceran la mucosa y raramente la invaden, lo que constituye un signo de mal pronóstico.

Por la importancia pronóstica de la localización es muy importante especificar lo más correctamente posible la situación anatómica del tumor. Suelen presentar áreas de hemorragia, necrosis y degeneración quística. Suelen ser únicos, aunque pueden ser múltiples de forma esporádica, en GIST familiar o asociados a neurofibromatosis y triada de Carney. Su crecimiento es expansivo (21%), pseudoexpansivo (45%) o infiltrativo (24%). Éstos dos últimos pueden ser los responsables de una resección incompleta cuando se realiza una enucleación.

Importante

El patólogo debe siempre referir en su informe el tamaño del tumor en tres dimensiones, la existencia de necrosis y su cuantificación y el estado de los márgenes y su distancia, ya que la resección incompleta se asocia a peor pronóstico.

MICROSCÓPICO

El aspecto microscópico es heterogéneo distinguiéndose tres tipos principales: de células fusiformes (77%), de células epitelioides (8%) y mixtos (15%).

Fusiformes

Los GIST fusiformes están formados por células alargadas de citoplasma pálido, eosinófilo y de aspecto fibrilar y sincitial, que se disponen en haces entrecruzados cortos o con patrón arremolinado. Pueden formar empalizadas nucleares; los núcleos son ovoides y los citoplasmas frecuentemente muestran vacuolas paranucleares.

Epitelioides

Los GIST epitelioides están formados por células de citoplasma eosinófilo claro, con crecimiento difuso o formando nidos. A veces las células son vacuoladas y recuerdan a las células en anillo de sello de los carcinomas, mientras que en otras ocasiones son rabdoides o pequeñas.

El tipo epiteliode se observa más frecuentemente en estómago y epiplón.

Mixto

Los GIST mixtos están formados por una mezcla de células epitelioides y fusiformes con una transición brusca de ambos tipos celulares o con un tercer tipo ovoideo intermedio.

La densidad celular es variable y el pleomorfismo por lo general poco marcado y focal. Raramente se observan formas pleomórficas o sarcomatosos con atipia difusa y mitosis numerosas, en estos casos se debe pensar primero en otros tipos tumorales.

El número de mitosis es muy variable, oscila entre 0 y más de 150 mitosis por 50 campos de gran aumento (cga).

La mayoría muestran índices mitóticos bajos o muy bajos (fi 5 mitosis/50 cga). Por la importancia pronóstica que tiene, debe normalizarse el procedimiento contando mitosis en las áreas más activas, en un total de 50 cga (que corresponden a 10 mm²). El criterio debe ser estricto obviando picnosis y cariorrexis. El índice mitótico debe ser gradado: bajo fi 5/50 cga y alto > 5/50 cga.

INMUNOHISTOQUÍMICA

Más del 95% de los GIST expresan CD117 (c-kit) con patrón de tinción citoplásmica difusa y más raramente de membrana, o en el aparato de Golgi. La tinción es de grado intenso en el 75% de los casos. El 70-90% expresan CD34, el 20-30% actina, el 8-10% proteína S-100 y el 2-4% desmina.

El estudio IHQ sirve por lo general para confirmar el diagnóstico de GIST y dada la repercusión en el diagnóstico es imprescindible una adecuada técnica inmunohistoquímica para CD117 con el fin de evitar errores.

Se recomiendan los anticuerpos policlonales sin desenmascaramiento antigénico. Como factores pronósticos se recomienda la realización de ki67. Puede incluirse el DOG1 en el panel inicial de forma optativa y muy recomendable en los casos c-kit negativos, ya que se expresa en más de un 35% de éstos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El principal diagnóstico diferencial de los GIST fusiformes es con tumores musculares lisos (leiomiomas y leiomiosarcomas); schwannoma y tumor maligno de vaina de nervio periférico; tumor miofibroblástico inflamatorio; tumor fibroso solitario; carcinoma sarcomatoide; pólipofibroide inflamatorio y la fibromatosis desmoide.

El diagnóstico diferencial de los GIST epitelioides es con carcinomas poco diferenciados; carcinomas endocrinos y con las variantes epitelioides del leiomiosarcoma y del tumor maligno de vaina de nervio periférico. Otro aspecto que destacar sobre todo en los casos con muestras pequeñas endoscópicas y cores, es con otras neoplasias que expresan kit como el melanoma, tumores de células germinales, angiosarcomas, sarcomas de Ewing, sarcomas granulocíticos y carcinomas indiferenciados de células pequeñas. Afortunadamente los rasgos morfológicos y un panel inmunohistoquímico adecuado permiten el diagnóstico ([ver tabla](#)).

Diagnóstico diferencial de los GIST.

	CD117	CD34	S100	Actina	Desmina	ALK-1	Beta catenina	Citoqueratina	Sinaptofisina/ Cromogranina
T. musculares lisos				Positivo	Positivo				
T. nervio periférico			Positivo						
T. miofibroblástico inflamatorio						Positivo			
Pólipo fibroide inflamatorio		Positivo							
Fibromatosis desmoide							Positivo		
Carcinoma								Positivo	
T. endocrinos									Positivo

GIST kit negativos

No hay que olvidar que entre el 4 y el 5% de los GIST con morfología típica son negativos para c-kit. Se deben considerar como tal aquellos con tinción negativa o con tinción leve y menor del 10% de la extensión tumoral.

Los GIST c-kit negativos difieren de los positivos, en los rasgos clínicos, patológicos y genéticos. Aunque más frecuentemente localizados en estómago, se observan también en epiplón y superficie peritoneal. Suelen mostrar una morfología epiteliode pura o mixta (epiteliode y fusiforme). En cuanto a rasgos inmunohistoquímicos suelen ser menos frecuentemente positivos para CD34 y actina aunque curiosamente la expresión de desmina se aproxima al 30%, sobre todo en las lesiones de estómago y con morfología epiteliode.

En los casos c-kit negativos se ha observado positividad para DOG1 en un 39% de los tumores, y en la experiencia del GEIS en el 36% de 25 tumores. Otros anticuerpos como PCK tetha que es un marcador sensible para GIST, tienen un uso limitado por su baja especificidad y sensibilidad.

La inmunohistoquímica para PDGFRA se ha propuesto como marcador en los c-kit negativos con mutaciones en PDGFRA, pero con resultados poco reproducibles.

La mayoría de los GIST c-kit negativos son mutantes de la PDGFRA (80-32% según diferentes estudios), o KIT wild-type, con pocos casos con mutación de KIT. Las mutaciones de la PDGFR suelen afectar al exón 18.

RECOMENDACIONES FINALES

El diagnóstico patológico se basa en los rasgos microscópicos característicos más las técnicas auxiliares inmunohistoquímicas (CD-117, CD34, actina, desmina, proteína S-100 y ki-67 para valorar el índice proliferativo) que son muy importantes para confirmar el diagnóstico.

Por su importancia pronóstica el informe patológico debe incluir el tamaño del tumor, el número de mitosis por 50 campos de gran aumento (10 mm²) contadas en las áreas más activas y el estado de los bordes en las piezas quirúrgicas.

Los casos complejos o con rasgos inusuales es recomendable referirlos a los centros con experiencia.

En los tumores con morfología típica de GIST y falta de expresión de CD117 es obligado ampliar el fenotipo con DOG1 y analizar las mutaciones de los genes KIT o PDGFRA.

Es optativo, aunque conveniente, incluir el grupo de riesgo separado por localización (ver siguiente tabla) (Miettinen et al), y el grado histológico definido exclusivamente por el nº de mitosis (bajo grado fi 5/50 cga, alto grado > 5/50 cga).

Guías de valoración del riesgo de los tumores del estroma gastrointestinal primarios (GIST).

Parámetros del tumor		Riesgo de progresión ^a (%)	
Índice mitótico	Tamaño	Estómago ^c	Intestino delgado ^c
≤ 5 por 50 campos de gran aumento (CGA)	≤ 2 cm	No (0%)	No (0%)
	> 2 - ≤ 5 cm	Muy bajo (1,9%)	Bajo (4,3%)
	> 5 - ≤ 10 cm	Bajo (3,6%)	Moderado (24%)
	>10 cm	Moderado (10%)	Alto (52%)
> 5 por 50 CGA	≤ 2 cm	No ^b	Alto ^b
	> 2 - ≤ 5 cm	Moderado (16%)	Alto (73%)
	> 5 - ≤ 10 cm	Alto (55%)	Alto (85%)
	> 10 cm	Alto (86%)	Alto (90%)

- a.** Definido como metástasis o muerte relacionada con el tumor.
- b.** Pequeño número de casos.
- c.** Para epiplón ver estómago y para otras localizaciones (esófago, colorrectal, peritoneo y mesenterio) ver intestino.

2.2 Biología molecular

CARACTERÍSTICAS

A nivel molecular, los GIST se caracterizan por presentar mutaciones activantes (de ganancia de función) que afectan a dos genes que codifican para receptores tirosina cinasa (RTC) de forma mutuamente excluyente: KIT y PDGFRA.

Las mutaciones de KIT se detectan entre el 60-85% de los GIST, mientras que las mutaciones de PDGFRA se encuentran entre el 5-10% de los casos.

Aproximadamente el 10-15% de los GIST no presentan mutaciones detectables en ninguno de estos receptores (GIST wild type) indicando que otras vías moleculares pueden también estar implicadas en la patogénesis de estos tumores.

Tanto KIT como PDGFRA son Receptor Tirosin Cinasa (RTC) RTC tipo III que comparten una estructura común con tres dominios funcionales principales:

Un dominio extracelular que incluye una región de unión al ligando.

El dominio de dimerización.

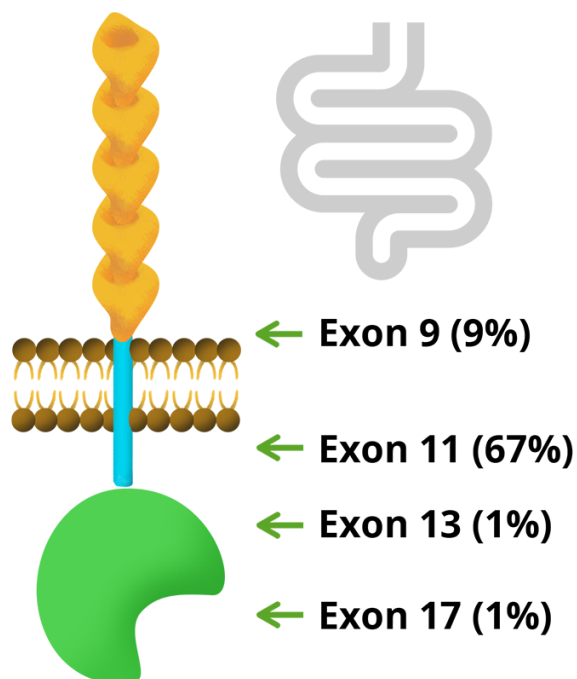
Un dominio yuxtamembrana; y un dominio cinasa dividido en dos partes: TC1 y TC2.

La unión del ligando resulta en la homodimerización del receptor, la activación de la cinasa y la autofosforilación del receptor. La fosforilación de residuos específicos de estos receptores inicia una serie de acontecimientos de señalización intracelular que activa procesos como el crecimiento, la apoptosis, la quimiotaxis y la proliferación celular.

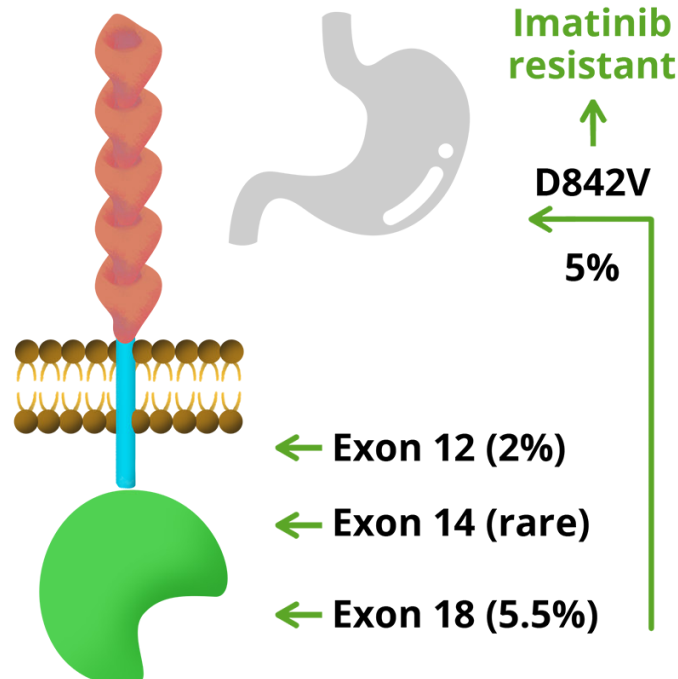
Las mutaciones oncogénicas que se producen en estos receptores resultan en una activación constitutiva de la actividad cinasa, incluso en ausencia de ligando.

*KIT and PDGFRA mutations in >2000 GISTs
(Heinrich-Corless Lab)
Wild-type tumors: 14%*

KIT (78.5%)



PDGFRA (7.5%)



Espectro de mutaciones en GIST

Las mutaciones que se encuentran en los GIST afectan principalmente a aquellos exones que codifican para los dominios funcionales de los receptores KIT y PDGFRA y actualmente se clasifican de tres formas en función del tipo de mutación, el dominio del receptor afectado y el tratamiento con inhibidores de RTC. Los GIST presentan muchos tipos de mutaciones que incluyen: deleciones, mutaciones puntuales, duplicaciones, inserciones y mutaciones complejas. Las mutaciones que afectan los dominios de dimerización o yuxtamembrana se conocen como mutaciones reguladoras, y aquellas que afectan a las regiones TC1 y TC2 como mutaciones enzimáticas.

Por último, las mutaciones que se detectan antes de empezar un tratamiento con un inhibidor de RTC, como el imatinib, se conocen como mutaciones primarias (y afectan principalmente a los exones 11, 9, 13 y 17 de KIT, y a los exones 18, 12 y raramente 14 de PDGFRA), mientras que aquellas mutaciones que se detectan durante el tratamiento y que son responsables, en gran medida, a una resistencia adquirida a los inhibidores de los RTC se conocen como mutaciones secundarias (generalmente se detectan en los exones 13, 14 y 17 de KIT y 18 de PDGFRA).

Mutaciones en KIT

Las mutaciones más frecuentes en KIT afectan al exón 11 (dominio yuxtamembrana). Aproximadamente el 70% de los GIST presentan alguna mutación en este exón. El dominio yuxtamembrana se encarga de inhibir la dimerización del receptor en ausencia de ligando. Básicamente podemos encontrar tres tipos de alteraciones en este exón.

Las más frecuentes son las deleciones intersticiales, que suelen afectar al inicio del exón 11 (región 5ª, entre los codones 550 y 579) y especialmente a los codones 557 a 559.

Con menor incidencia se encuentran las mutaciones puntuales, que por lo general se limitan a cuatro codones (557, 559, 560 y 576).

Por último, en el extremo final del exón (región 3ª, entre los codones 571 y 591), y en una proporción de casos mucho menor, se pueden presentar duplicaciones en tándem de un determinado número de codones que se han asociado a GIST de localización gástrica y de morfología epitelioide o mixta.

En el exón 9 (dominio extracelular) sólo se ha descrito la duplicación de los residuos 502-503 y que está presente en un 9-20% de los casos dependiendo de los estudios.

Esta mutación se asocia fundamentalmente a GIST de localización intestinal y mayor potencial maligno.

Los dominios TC1 y TC2 están codificados por los exones 13 y 17 respectivamente. En estos exones sólo se han encontrado mutaciones puntuales siendo la frecuencia de las mismas entre el 0,8 y el 4,1% para el exón 13 e inferior al 1% en el caso del exón 17.

Mutaciones en PDGFRA

Una minoría de GIST que carecen de mutaciones en KIT presenta mutaciones en PDGFRA. Las mutaciones en PDGFRA se han encontrado en el dominio yuxtamembrana (0,7%) codificado por el exón 12, donde las mutaciones se concentran entre los codones 559-572; en el dominio enzimático TC2 (6%) codificado por el exón 18, siendo la mutación D842V la más frecuente (65-75%); y muy raramente en el exón 14 (0,1%) que codifica para el dominio TC1.

En global la frecuencia de mutaciones de PDGFRA en GIST se estima en torno al 5- 10% y se asocian a GIST de localización gástrica y morfología epitelioide.

GIST wild type

Aproximadamente el 12-15% de los GIST adultos y el 90% de los GIST pediátricos carecen de mutaciones en KIT y PDGFRA.

La patogénesis molecular y la biología de este subgrupo de tumores constituyen uno de las áreas de mayor especulación e investigación en el que ya se ha demostrado la implicación de otros RTC, como el IGF1R33, NTRK, y otras vías de señalización intracelular como la SDH, NF1, BRAF, cuyas mutaciones se han descrito en un 7% de los GIST wild type.

GIST negativos para KIT

En aproximadamente el 5% de los GIST, la inmunotinción para CD117 es completamente negativa o, como mucho, dudosamente positiva, lo que entraña dificultades a nivel diagnóstico. Entre el 30-50% de estos tumores presenta mutaciones en KIT (mayoritariamente en el exón 11) o en PDGFRA, lo cual puede llegar a tener consecuencias terapéuticas.

El hecho de que un GIST pueda ser CD117 negativo y además wild-type para las mutaciones de KIT y PDGFRA no está del todo claro, ya que hoy por hoy el diagnóstico se hace por exclusión.

Es más, el consenso europeo propone el análisis mutacional de KIT y PDGFRA para confirmar el diagnóstico de GIST, particularmente en los casos CD117/DOG1 negativos.

GIST familiar

Hasta la fecha se han descrito alrededor de una docena de familias portadoras de mutaciones heredables en KIT o PDGFRA, siendo la mayoría de las alteraciones mutaciones puntuales. La penetrancia de estas mutaciones en las familias es alta ya que la mayoría de los miembros afectados desarrollan uno o más GIST a mediana edad, si bien la mayoría de estos tumores no sigue un curso maligno.

Además de los tumores GIST, los individuos con mutaciones en el exón 11 de KIT pueden desarrollar hiperpigmentación en la piel y mastocitosis.

Otro proceso asociado a tumores GIST es la neurofibromatosis múltiple tipo I (NFI), ya que en estos enfermos se de-

tecta hiperplasia de células intersticiales de Cajal y múltiples pequeños GIST en intestino delgado.

Si bien los GIST en el contexto de una NFI tienen intensamente con CD117 no presentan mutaciones en KIT y PDGFRA.

GIST pediátricos

Alrededor del 1-2% de los GIST acontecen en edad pediátrica. La forma de presentación, en la mayoría de los casos, es multinodular, gástrica y de histología epitelioide.

El 90% de estos tumores son wild-type y el 10% restante responde al genotipo de los GIST adultos.

En ocasiones estos tumores se asocian a la triada de Carney siendo en este caso su genotipo wild-type. Sin embargo, aquellos GIST que se desarrollan en el contexto de la Triada de Carney pueden aparecer en jóvenes adultos de hasta 30 años.

Factores predictivos en enfermedad localmente avanzada y/o metastásica

Correlación genotipo primario con resultados terapéuticos, en primera línea, con imatinib

Pacientes con mutación KIT ubicada en exón 11 tienen más probabilidad de respuesta, un mayor tiempo a la progresión (TTP) y supervivencia global (SG) al compararlos con casos mutados en exón 9, o con casos wild type.

En el metaanálisis realizado de los 2 ensayos fase III (EU-AUS y US-CDN) que comparaban imatinib 400 mg vs 800 mg diarios en pacientes con GIST metastásicos o irresecables se comprobó, sobre 772 pacientes con mutación conocida, que pacientes con mutación en exón 11 tuvieron mejor SLP y SG respecto a mutación en exón 9 o wild type, hallazgo que se mantuvo en el análisis multivariante.

En el citado metaanálisis se comprobó que el único factor predictivo para la dosis de imatinib fue, y sólo para supervivencia libre de progresión (SLP), el genotipo de mutación en exón 9 con mayor beneficio, estadísticamente significativo, en SLP en los pacientes que recibieron dosis altas de imatinib. También se observó una disminución de riesgo de morir en un 31% a favor de la dosis de 800 mg aunque no alcanzó la significación estadística.

Correlación genotipo primario con resultados terapéuticos, en segunda línea, con sunitinib

Sunitinib inhibe múltiples receptores tirosina cinasa (VEGFR, PDGFR, KIT, FLT3) y tiene mayor afinidad en la unión a receptor que el imatinib.

Datos derivados de un estudio sobre 78 pacientes (de 97 incluidos) con información de genotipo pre- imatinib en un ensayo clínico fase I/II, tratados en segunda línea con sunitinib, obtuvieron una correlación de este fármaco con el genotipo primario. Al considerar el beneficio clínico (respuestas parciales y estabilizaciones con duración mayor de 6 meses) se obtuvo diferencias significativas a favor de mutados en exón 9 o wild type en comparación con exón 11 mutado.

Asimismo, la mediana de supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor en pacientes con genotipo primario de mutación en exón 9 (19,4 meses; $p=0,0005$) o wild type (19 meses; $p=0,0356$) respecto a mutados en exón 11 (5,1 meses).

Se obtuvo una mediana de supervivencia significativamente mejor para mutados en exón 9 de 26,9 meses ($p=0,012$) y para wild type de 30,5 meses ($p=0,0132$) respecto a mutados en exón 11 (12,3 meses).

Correlación genotipo secundario con eficacia terapéutica de sunitinib

Se admite que la mayor parte de resistencias secundarias observadas en pacientes con GIST metastásicos son motivadas por la aparición de nuevas mutaciones en el mismo gen pero en distintos exones respecto a las mutaciones primarias. Además en los pacientes inicialmente wild type no se han encontrado mutaciones secundarias en pacientes resistentes.

Datos in vivo sobre biopsias realizadas a pacientes en el tiempo de progresión a imatinib aportan información de mutaciones secundarias identificadas en el 64% de los casos disponibles. La SLP y el beneficio clínico fue significativamente mejor en las mutaciones secundarias localizadas en exones 13 o 14 respecto a las localizadas en exones 17 o 18.

Los resultados in vitro refuerzan las hipótesis previas: sunitinib inhibe la fosforilación de KIT con mutaciones dobles como V560D + V654A (exones 11 + 13) y V560D + T670I (exones 11 y 14) los cuales son resistentes a inhibición de imatinib in vitro. Por otra parte, líneas portadoras de doble mutación en los que

la segunda mutación afecta a la región activadora como V560D + D816H son resistentes a sunitinib y a imatinib aunque hay algunas variantes con sensibilidad intermedia a imatinib.

A pesar de la correlación existente entre el genotipo secundario y eficacia de sunitinib, lo cierto es que se ha comunicado una notable heterogeneidad clonal tanto intralesional como entre diferentes lesiones metastáticas en un mismo paciente.

Mecanismos de resistencia a imatinib

La resistencia al imatinib es un problema terapéutico importante, ya que, de los enfermos que no responden a imatinib de entrada (resistencia primaria, un 5-15% de los enfermos) o dejan de responder (resistencia secundaria), apenas un 5% responde a tratamientos tradicionales.

La resistencia primaria podría ser definida como la que ocurre en los primeros meses de terapia con imatinib.

Esta progresión generalmente es multifocal, y en estos tumores puede verse una mayor frecuencia de mutaciones en el exón 9 y WT. La resistencia secundaria puede ocurrir con dos patrones clínicos:

Resistencia multifocal, con empeoramiento general de la enfermedad.

Resistencia parcial o focal, en la que una localización o un pequeño número de metástasis muestran crecimiento de un nódulo en el interior de una masa tumoral o un aumento de tamaño de un pequeño número de lesiones, con incremento de la captación en la PET, mientras que el resto de la enfermedad continúa controlada con imatinib.

Los mecanismos de resistencia al imatinib son heterogéneos. Pueden agruparse en varios grupos, y son similares a los que se están describiendo en la LMC:

Resistencia en la diana debido a una nueva mutación.

Resistencia de la diana por sobreexpresión, que se acompaña de amplificación genómica de kit, sobreexpresión de la oncoproteína kit sin que se puedan demostrar nuevas mutaciones intragénicas.

Resistencia por modulación de la diana, que se manifiesta por la activación de un receptor alternativo de TK, que puede acompañarse de una pérdida de expresión de la oncoproteína kit.

Resistencia funcional: evidenciada por la activación de KIT o de PDGFR en ausencia de una mutación genómica secundaria.

El mecanismo más frecuente es la aparición de una nueva mutación. Ésta puede ser una mutación que por sí sola no conferiría resistencia pero que, al asociarse a la mutación primaria en el exón 11, produce hiperactivación de

KIT y resistencia o una mutación que confiere resistencia por sí misma. Las mutaciones secundarias en los exones 13, 14, 17 o 18 se producen en el 62% de los GIST con mutación primaria del exón 11 del KIT, pero sólo en el 16% con una mutación primaria del exón 9 y, además, no aparecen mutaciones secundarias en los GIST sin una mutación primaria en KIT o PDGFRA. En los GIST con mutaciones primarias en el exón 11, la mutación secundaria más frecuente aparece en el exón 17.

Hay evidencia en una pequeña proporción de pacientes (18,8%) de evolución clonal y/o mutaciones secundarias policlónicas. Así, en un mismo paciente, con el tiempo, pueden desarrollarse diferentes mutaciones secundarias en diferentes implantes tumorales, hallazgo que habrá que tener en cuenta en el enfoque terapéutico de estos enfermos.

RECOMENDACIONES FINALES

En el último consenso multidisciplinario de la ESMO, se recomienda la incorporación del estudio molecular sistemático al procedimiento diagnóstico de todos los GIST (pero sobre todo en los GIST avanzados), dada la relevancia que este tipo de información está teniendo desde el punto de vista predictivo y pronóstico, y es exigida en los casos de GIST sin expresión de CD117 y DOG1. Para ello se recomienda la remisión de estos casos a centros de referencia con laboratorios integrados en un programa de garantía de calidad y con experiencia contrastada.

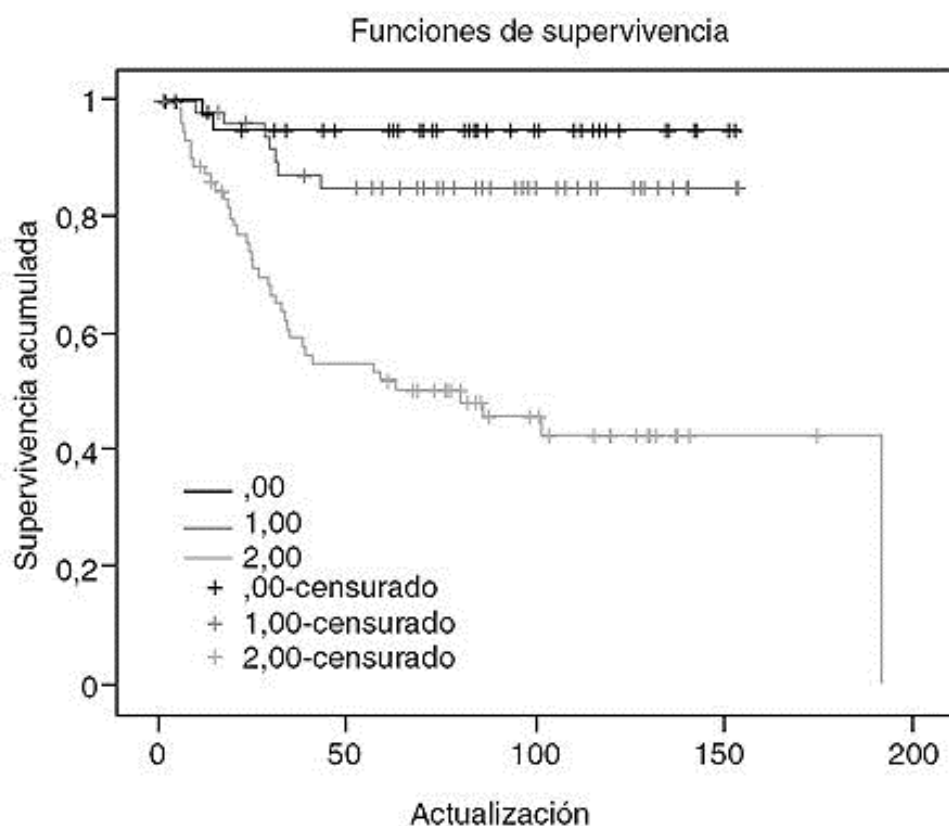
El conocimiento de mutaciones secundarias no tiene una traducción clínica tan clara, al menos por el momento, y debería ceñirse a estudios investigacionales.

2.3 Factores pronósticos

Índice de Fletcher

El índice de Fletcher se desarrolló en 2002 para estimar el riesgo de recidiva en base al número de mitosis cada 50 campos de gran aumento (CGA) y el tamaño del tumor primario se desarrolló en 2002 basándose en estas dos variables de mayor importancia pronóstica (tabla 4 y fig. 1). Cualquier GIST tiene un potencial maligno, y el índice permite clasificar en categorías de riesgo a los pacientes sometidos a una resección completa de un GIST.

En 288 pacientes que nunca recibieron imatinib, el índice de Fletcher mostró que el 50% de los que tenían un riesgo alto fallecía en los 2,5 años siguientes al diagnóstico, el 68% de ellos a causa del tumor; el 50% de los casos con un tumor diseminado moría en 1,5 años (el 69% a causa del tumor), mientras que el resto de los grupos de riesgo tuvo una supervivencia semejante a la esperada en la población sana. En el estudio del GEIS, el grupo de alto riesgo fue un factor pronóstico independiente respecto a la supervivencia libre de recaída (SLR), sin que se apreciaran diferencias entre los otros subgrupos.



*Figura 1
Análisis de supervivencia libre de enfermedad según grupos de riesgo de Fletcher en población de 162 pacientes*

Tabla 4
Grupos de riesgo en los tumores del estroma gastrointestinal según Fletcher et al

Tamaño ^a		Índice mitótico (50 CGA) ^b
Riesgo muy bajo	< 2 cm	≤ 5 mitosis
Riesgo bajo	2-5 cm	≤ 5 mitosis
Riesgo intermedio	≤ 5 cm	6-10 mitosis
	5-10 cm	≤ 5 mitosis
Riesgo alto	> 5 cm	> 5 mitosis
	> 10 cm	Cualquier índice mitótico
	Cualquier tamaño	> 10 mitosis

- a. El tamaño tiene en cuenta la dimensión mayor. Se admite la variabilidad al medir el tumor antes o después de la fijación y la existente entre distintos observadores.
- b. Idealmente, se debería expresar el índice mitótico en relación con la superficie examinada a partir del tamaño de un campo de gran aumento (CGA).

Clasificación de Mittinen-Lassota

Al incluir los datos de localización tumoral con series amplias de GIST gástricos y yeyuno-ileales se observó que los GIST de origen gástrico presentaban mejor pronóstico por grupos de riesgo. A raíz de estos datos, los mismos autores han propuesto un nuevo índice de riesgo en el que se incluye la localización. De esta manera se discriminan mejor las poblaciones de riesgo que con el índice de Fletcher (tabla 5 y fig. 2) especialmente entre el riesgo intermedio y el bajo. El rango de riesgo para la recidiva varía desde un 2% en tumores gástricos con menos del 5 mitosis/50 CGA y con tamaños de 5 cm o menos y del 90% en GIST intestinales con más de 10 cm y más de 5 mitosis/50 CGA.

Figura 2
Análisis de supervivencia libre de enfermedad según grupos de riesgo de Miettinen en población de 162 pacientes

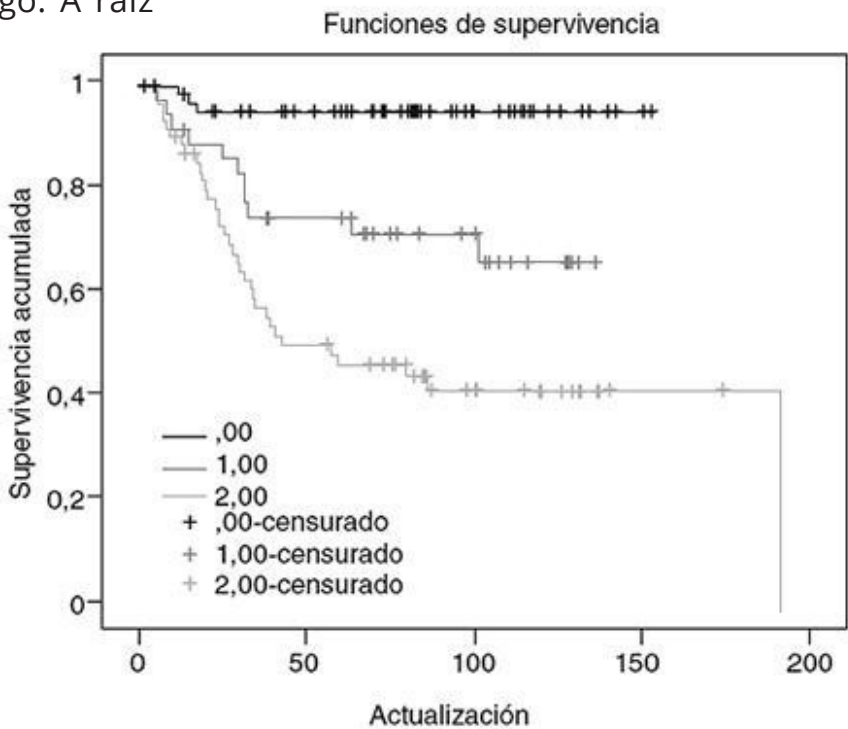


Tabla 5
GGrupos de riesgo en GIST según Miettinen et al

	Tamaño	Índice mitótico (50 CGA)	Localización
Riesgo muy bajo	2- 5 cm	≤ 5 mitosis	gástricos
Riesgo bajo	> 5 y ≤ 10 cm	≤ 5 mitosis	gástricos
	2-5 cm	≤ 5 mitosis	intestinales
Riesgo intermedio	> 10 cm	≤ 5 mitosis	gástricos
	> 5 y ≤ 10 cm	≤ 5 mitosis	intestinales
	2- 5 cm	> 5 mitosis	gástricos
Riesgo alto	2- 5 cm	> 5 mitosis	intestinales
	> 10 cm	≤ 5 mitosis	intestinales
	> 5 y ≤ 10 cm	> 5 mitosis	gástricos
	>10 cm	> 5 mitosis	gástricos
	> 5 y ≤ 10 cm	> 5 mitosis	intestinales
	> 10 cm	> 5 mitosis	intestinales

Nomograma clínico para GIST localizado

El Memorial (MSKCC) ha desarrollado un nomograma para predecir la supervivencia libre de recaída basado en el tamaño (cm), el índice mitótico (< 5 vs 5 mitosis/50 CGA) y la localización (estómago, intestino delgado, colon/recto u otros) que ha sido validado en series de la Clínica Mayo y del GEIS pudiendo acceder online a través de este enlace:

<https://www.mskcc.org/nomograms/gastrointestinal>

Además, en 2012 Joensuu publicó un modelo de predicción de riesgo mediante mapas generados a través de un conjunto de series de pacientes con GIST no tratados con terapia adyuvante, que incorporan el índice mitótico y el tamaño del tumor como variables continuas no lineales, además de la localización del tumor la ruptura tumoral también se consideraba.

Como la supervivencia de pacientes con un GIST metastásico ha cambiado sustancialmente desde la introducción del imatinib, se entiende que el análisis de la SLR sea un parámetro más fiable para evaluar el pronóstico que la supervivencia total.

Factores clínicos

La edad, la raza y el sexo no influirían en la SLR, pero para algunos autores tienen peor pronóstico los GIST originados en el intestino delgado y el recto.

En un grupo de 162 pacientes estudiado por el GEIS, si bien en el análisis univariable la localización gástrica era más a favor del índice de riesgo.

Factores anatomopatológicos

Mitosis/50 CGA (equivalente a una superficie de 10 mm²)

1 Tamaño del tumor primario

En series más recientes y homogéneas que incluyen sólo GIST con CD117, el tamaño no se mostró como un factor pronóstico independiente en el análisis multivariable, probablemente por la fuerte correlación que hay entre el tamaño y el recuento mitótico.

2 Otros rasgos anatomopatológicos estudiados

La presencia de necrosis, la atipia nuclear el subtipo histológico (epitelioide o fusocelular), la invasión mucosa o la densidad celular, sólo han mostrado importancia pronóstica en el análisis univariable.

Tipo de mutación y localización

Varios autores han encontrado una relación entre la presencia de mutaciones en el gen KIT y un peor pronóstico, relación cuestionada por otros.

Se ha analizado la influencia en la SLR del tipo y la localización de las mutaciones en KIT, y en dos estudios se ha apreciado un peor pronóstico entre los pacientes que presentaban delecciones, datos que concuerdan con los encontrados por el GEIS.

En una actualización de seguimiento de este trabajo del GEIS, se ha analizado el valor de la variable mutación crítica (la que afecta a los codones 557 y/o 558) durante todo el seguimiento (mediana, 85 meses) y en distintos lapsos (0-4 y > 4 años). La variable ha permanecido con valor pronóstico independiente para todo el seguimiento y en el primer período de 0-4 años.

Por otra parte, se comprobó que sigue manteniendo su relevancia pronóstica en SLR a pesar de incluir en la ecuación el índice de Miettinen-Lasota, en el que se incorpora la localización tumoral además del tamaño y del número de mitosis.

RECOMENDACIONES FINALES

La clasificación de grupos de riesgo de Miettinen-Lasota agrupa mejor a las poblaciones de riesgo en categorías de riesgo bajo, intermedio y alto y, por lo tanto, recomendamos su utilización. La herramienta del nomograma y los mapas de contorno son de fácil uso y acceso para establecer el riesgo de un paciente de forma individualizada y poder discutir las opciones de adyuvancia.

Las mutaciones que afecten a codones 557 y 558 confieren un riesgo para la recidiva independiente de la clasificación anterior en la experiencia de GEIS.

Este riesgo es máximo en los primeros meses tras la cirugía y luego baja drásticamente. No obstante, deberemos esperar a estudios prospectivos para comprobar el valor de esta variable.

2.4 Técnicas en imagen

Diagnóstico

Aunque en ocasiones el tumor se descubre de forma incidental, el diagnóstico de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) es similar al de otros tumores del tubo digestivo.

En los estudios baritados los GIST se presentan como lesiones submucosas y en los estudios ecográficos como masas hipoecogénicas, las cuales, cuando son grandes pueden desplazar estructuras vecinas y mostrar áreas quísticas, necróticas o hemorrágicas.

Estudio del tumor primario

La tomografía computarizada (TC) principalmente y la resonancia magnética (RM) son usadas como primera elección para el estudio local y de extensión. La TC con contraste y con adquisiciones en fase arterial y portal permite reconocer lesiones hepáticas hipervasculares que de otro modo pueden pasar inadvertidas y hacerse evidentes cuando se hacen hipodensas con el tratamiento, lo que plantea la posibilidad de progresión por aparición de nuevas lesiones. Por el contrario, la TC sin contraste endovenoso permite detectar hemorragia o calcificación intratumoral.

La RM es útil para el estudio local de los tumores localizados en área pélvica así como para el estudio de la extensión mesentérica y peritoneal. Las porciones sólidas del tumor tienen una intensidad de señal baja a moderada en T1 y alta en T2, con realce heterogéneo tras Gadolinio en las secuencias T1. Señales brillantes en T1 indican hemorragia, variando de intensidad según el tiempo de evolución.

En TC los tumores se presentan como masas bien circunscritas exoluminales de diferentes tamaños que en vacío suelen tener una densidad de 30-35 Unidades Hounsfield (UH) y tras el contraste presentan un realce heterogéneo (50-60 UH) en particular en los grandes tumores los cuales pueden tener áreas necróticas hemorrágicas o componentes de degeneración.

Con PET, los GIST pequeños tienen una captación homogéneamente aumentada, mientras que en grandes lesiones (> 4 cm) pueden presentar captación heterogénea.

Seguimiento: valoración de la respuesta

La TC es el método de elección para valorar la respuesta al tratamiento. Para el seguimiento, puede ser suficiente con una adquisición sin contraste del hígado seguida de otra en fase portal tras inyección intravenosa de contraste que incluya todo el abdomen.

Cuando el tratamiento es eficaz hay una disminución del número y tamaño de las lesiones. La densidad de la lesión y el realce con contraste son indicativos del comportamiento del tumor de tal modo que los criterios RECIST pueden subestimar su eficacia ya que el aumento de tamaño con disminución de la densidad es indicativa de respuesta. Por ello, se ha propuesto la utilización de unos nuevos criterios descritos por Choi.

La cuantificación de la densidad media se obtiene con un ROI (Region of interest) que incluya la máxima área tumoral en las imágenes obtenidas en fase portal.

Del mismo modo, con RM se puede evaluar la eficacia del tratamiento ya que además del tamaño es posible considerar como respuesta la disminución de la vascularización y la existencia de una señal brillante en secuencias potenciadas en T2.

Importante

No debe considerarse progresión la presencia de nuevos nódulos hipodensos visibles tras tratamiento cuando pudieron haber pasado desapercibidos.

En el paciente metastásico es posible valorar la respuesta temprana con PET-FDG. La disminución tanto del número de lesiones como la actividad metabólica son criterios de respuesta. Se acepta que una disminución de más del 25% del SUV (comparado con el estudio basal) o una disminución del SUVmax $< 2,5$ es una buena respuesta en el primer mes de tratamiento (2-4 semanas). La resistencia secundaria se presenta como un aumento de la actividad metabólica 6 meses o más después del tratamiento, cuando esta actividad disminuyó inicialmente.

Protocolo y algoritmo de seguimiento

A pesar de que con FGD-PET se puede valorar todo el cuerpo, y es mejor para la evaluación temprana de respuesta al imatinib, esta técnica es menos efectiva que la TC en la valoración de la extensión pretratamiento, debiendo elegirse la TC como técnica de estudio inicial en el que se incluirán el tórax, abdomen y pelvis con estudio trifásico del hígado. La RM está indicada en casos de tumores de localización rectal.

Para el seguimiento se debe contemplar el potencial de malignidad, así, pacientes con riesgo intermedio y alto un estudio de TC o RM cada 3-4 meses durante tres años seguido de otro TC o RM cada 6 meses hasta el quinto año y uno anual a partir del quinto año es lo indicado.

Importante

Para pacientes con riesgo bajo un TC cada 6 meses durante 5 años es suficiente. Seguimiento clínico en los casos de muy bajo riesgo.

2.5 Tratamiento

Introducción

La planificación terapéutica de un GIST debe ser considerada, siempre que sea posible, en un contexto multidisciplinario y en centros de referencia de atención a los sarcomas y GIST con participación en ensayos clínicos multidisciplinarios.

Enfermedad localizada

La estadificación del GIST mediante TC contrastada y/o RM, y específicamente RM en GIST rectal, deberá establecer si el tumor es o no resecable. La presencia de criterios radiológicos de infiltración del tronco celíaco, de la arteria mesentérica superior o del confluente mesentérico-portal, así como la presencia de metástasis hepáticas operitoneales, contraindican la resección quirúrgica. Estas exploraciones radiológicas determinarán el tamaño del tumor y si hay garantías de una cirugía con criterios de radicalidad R0. La ecoendoscopia gástrica o rectal y la laparoscopia exploradora pueden en casos de dudas definir mejor la resecabilidad del GIST.

El estándar terapéutico en el GIST primario localizado, es la resección quirúrgica siempre que ésta sea técnicamente posible, no haya evidencia de enfermedad metastásica y conlleve una morbi-mortalidad aceptable.

En el resto de pacientes, especialmente los GIST de gran tamaño y los de localizaciones específicas como el recto, el esófago y páncreas cuya resección implique una alteración funcional importante, serán considerados en un contexto multidisciplinario, como candidatos potenciales a un tratamiento neoadyuvante. La linfadenectomía regional no está indicada en el GIST debido a la baja incidencia de metástasis ganglionares.

Dado su buen pronóstico, los GIST gástricos < 2 cm (muy bajo riesgo de recidiva), pueden ser sometidos a observación secuencial; la resección laparoscópica o endoscópica son opciones aceptadas.

El tamaño tumoral se ha mostrado factor pronóstico independiente, de forma taxativa en todas las clasificaciones, independientemente de la extensión a órganos vecinos o de cualquier otra consideración. La cirugía óptima debe conseguir unos márgenes de resección libres de enfermedad tipo R0, por lo que en ocasiones es necesario sacrificar órganos vecinos al tumor y realizar exéresis quirúrgicas “en bloque”.

Importante

En el caso de una resección incompleta tipo R1 (cirugía marginal) o R2 (tumor macroscópico residual), debe ser considerada una re-resección del lecho tumoral con el fin de conseguir unos márgenes negativos. Cuando este segundo gesto quirúrgico pueda implicar una alteración funcional severa, debe valorarse la estadificación tumoral, pues de tratarse de un tumor de muy bajo/bajo riesgo, es obligado comentar con el paciente la actitud expectante comparada con una acción quirúrgica agresiva con secuelas funcionales.

La exéresis de un GIST mediante cirugía laparoscópica o laparoscópica asistida está actualmente bien aceptada, siempre y cuando se cumplan los mismos criterios de radicalidad quirúrgica (R0) que en cirugía abierta y de los mismos cuidados ante una eventual rotura tumoral.

Esta cirugía es recomendable específicamente en centros con programas de cirugía laparoscópica avanzada.

Los resultados aportados en los últimos años muestran resultados satisfactorios centrados mayoritariamente en el GIST de localización gástrica y de un tamaño promedio no superior a 5 cm. La asistencia con hand port es una opción recomendable en la exéresis laparoscópica de GIST gástricos > 5 cm. En cualquier caso, la extracción del tumor debe realizarse siempre en bolsa a fin de minimizar riesgo de implantes y/o recidivas en los orificios de los trocares laparoscópicos.

La rotura tumoral, ya sea espontánea o durante la cirugía, implica una diseminación celular tumoral en la cavidad peritoneal y consecuentemente una predisposición a la recidiva peritoneal, y constituye un factor pronóstico independiente de recidiva tumoral. En esta situación, es recomendable un tratamiento adyuvante con imatinib, aunque el tiempo óptimo de este tratamiento aún no es bien conocido, cada vez son más los expertos que recomiendan un tratamiento con imatinib de forma crónica.

En los pacientes en los que la exéresis del tumor primario no esté claramente indicada de entrada, ya

sea por el tamaño tumoral, la localización, o bien por una situación de alto riesgo de pérdidas funcionales importantes, puede evaluarse de forma individual y en un contexto multidisciplinario un tratamiento neoadyuvante.

En estos casos, es obligatoria la biopsia tumoral con aguja de TRU CUT para confirmación diagnóstica y estudio mutacional previo al tratamiento neoadyuvante. Asimismo, es recomendable la **práctica de un PET pre y pos-tratamiento** para la valoración de la respuesta al tratamiento farmacológico.

Una vez aceptada la neoadyuvancia con imatinib, es recomendable **mantenerla hasta la máxima respuesta** (entre 6-12 meses) antes de proceder a la cirugía radical definitiva, evitando incurrir en el riesgo de progresión por desarrollo de nuevas mutaciones en el tumor.

Enfermedad localizada

Hasta el 50% de los pacientes con resección completa del tumor recaen, y se observa una supervivencia a los 5 años del 50% aproximadamente. Esto ha originado el desarrollo de diferentes estudios para valorar el papel del imatinib en la prevención de la recidiva.

El primer gran estudio multicéntrico comunicado, **ACOSOG Z9001**, realizado en Estados Unidos y Canadá, se incluyeron 713 pacientes con GIST KIT positivo y > 3 cm (independientemente del número de mitosis) sometidos a resección completa, que fueron randomizados doble-ciego a imatinib 400 mg diarios durante un año o placebo. El estudio finalizó pre-

cozmente después de que en un análisis interino se objetivara una reducción significativa en el número de recaídas en el grupo de tratamiento con imatinib, permitiéndose entonces el cross-over. El análisis incluyó 643 pacientes y con un seguimiento de aproximadamente 20 meses, la SLR a 1 año fue del 98% en los tratados con imatinib frente al 83% con placebo ($p < 0,001$) y la SLR a los dos años de 91% versus 74% respectivamente, sin encontrarse diferencias en SG ni a uno ni dos años. Después de analizar retrospectivamente el beneficio en SLR a los 2 años, estratificando a los pacientes en función de la clasificación Miettinen, se observa que el beneficio del tratamiento con imatinib se mantiene en el subgrupo de moderado y alto riesgo, no así en los de bajo riesgo.

El tratamiento adyuvante con imatinib durante 3 años se asocia con una mayor supervivencia libre de recaída (SLR) y de SG en comparación con 1 año de terapia en pacientes de alto riesgo en un ensayo aleatorizado llevado a cabo por el Grupo Escandinavo/Alemán de Sarcomas (**SSG XVIII/AIO**). Este ensayo incluyó 400 pacientes con GIST de alto riesgo resecado, incluyendo también aquellos pacientes que habían presentado ruptura tumoral espontánea o en el acto quirúrgico. Los pacientes que recibieron imatinib durante tres años no sólo tuvieron superior supervivencia libre de recidiva, sino también superior supervivencia global que los que recibieron sólo un año. La supervivencia global a 5 años fue del 92% frente al 81,7%, respectivamente. Un 25,8% de los pacientes que recibieron 3 años discontinuaron el tratamiento debido a efectos adversos, frente a un 12,6% de los que recibieron 1 año. Si bien son precisos estudios adicionales para establecer el papel que la mutación de KIT o PDGFR puede poseer en la efectividad de imatinib adyuvante, los

resultados del presente estudio apoyan la administración de imatinib adyuvante durante 3 años en aquellos pacientes con características de alto riesgo o ruptura tumoral.

Otro de los estudios europeos multicéntricos es el **EORTC62024-GEIS10** con la participación de los grupos nacionales de sarcomas de Francia (FSG), Italia (ISG), Australia y España (GEIS) que incluyó pacientes con riesgo intermedio y alto aleatorizándolos a seguimiento vs tratamiento con imatinib durante dos años. Estos estudios inicialmente diferían en el objetivo principal, supervivencia global (SG) frente a supervivencia libre de recaída (SLR) respectivamente. Sin embargo, en el estudio EORTC 62024 tras una reciente enmienda generada ante el escaso número de recaídas en el grupo control, se ha modificado el objetivo principal pasando a ser tiempo a fallo a imatinib. Este fue significativamente superior en gist de alto riesgo tratados con dos años de imatinib no pudiendo sere demostrado en los gist de riesgo intermedio. Se necesita por tanto un proceso de toma de decisiones compartido cuando el riesgo es intermedio.

En caso de ruptura del tumor en el momento de la cirugía se asume que existe enfermedad peritoneal y por tanto un alto riesgo de recidiva por lo que muchos expertos recomiendan el uso de imatinib de forma crónica en estos pacientes. En la actualidad están en marcha estudios clínicos aleatorizados que intentan demostrar mejor supervivencia con duraciones más prolongadas del tratamiento (GEIS 42 3 años versus 5 años de imatinib).

El análisis mutacional es fundamental para tomar una decisión clínica sobre la terapia adyuvante. El beneficio asociado al imatinib adyuvante puede variar

según el tipo de mutación de KIT / PDGFR, siendo mayor en pacientes con mutaciones de delección del exón 11 de KIT. Existe un consenso de que los GIST mutados en PDGFR D842V no deben tratarse con ninguna terapia adyuvante, dada la falta de sensibilidad de este genotipo tanto in vitro como in vivo. Existen algunos expertos que utilizan una dosis más alta de imatinib (800 mg al día) en el caso de una mutación del exón 9 KIT incluso con intención adyuvante basándose en datos retrospectivos de estudios de enfermedad avanzada. Con respecto a los llamados GIST KIT / PDGFR / BRAF WT, existe un consenso sobre evitar el tratamiento adyuvante en los GIST relacionados con NF1 y con expresión negativa de SDH.

Ante los resultados de los estudios Z9001 y SSG XVIII AIO, las guías europeas y americanas recomiendan el tratamiento adyuvante con Imatinib 400mg en pacientes con un riesgo alto de recidiva siendo su duración durante al menos 36 meses.

Tratamiento neoadyuvante

Todavía no tenemos un nivel de evidencia elevado para indicar esta estrategia de manera rutinaria. Dado que el tratamiento estándar en el GIST resecable es la cirugía, se entiende que ésta debería ser el brazo control en un estudio de neoadyuvancia. Sólo se ha realizado un **estudio Fase II no randomizado en neoadyuvancia con imatinib**.

Los resultados preliminares del estudio **RTOG-01320/ACRIN 6665** se han publicado recientemente. El objetivo primario es el porcentaje de recurrencia que ha sido del 80,5% (PFS) a los dos años. Las complicaciones del tratamiento qui-

rúrgico y la toxicidad del tratamiento con imatinib han sido mínimas.

Al no tener un grupo control e incluir tantos pacientes con enfermedad localizada irresecable de inicio como metástasis y usar dosis de imatinib de 600 mg/día, parece difícil que se pueda extrapolar conclusiones sólidas del beneficio de imatinib en neoadyuvancia.

Además, en el estudio se realizaba también dos años de adyuvancia. Se han comunicado también resultados de pequeños estudios en los que se concluye que la estrategia es factible con buenos resultados.

La neoadyuvancia se debe tener en cuenta en aquellos casos en los que la reducción del tamaño tumoral disminuya la morbilidad quirúrgica y la necesidad de cirugía mutilante, y aumenten las posibilidades de cirugía R0 y de la cirugía con preservación de la funcionalidad. Esto es especialmente frecuente en GIST de localización rectal y de la unión gastroesofágica.

La biopsia previa es obligatoria, así como el análisis mutacional para excluir los perfiles menos sensibles a imatinib (WT, PDGFR D842V), y para ajustar la dosis, por ejemplo, en casos de mutación en exón 9 (imatinib 800 mg/día).

La monitorización de la respuesta debe ser muy estrecha, por la existencia de resistencias primarias, y el riesgo de que algunos casos se vuelvan irresecables. Se recomienda la realización de PET-TAC basal y tras 1-2 semanas de iniciado el tratamiento para la determinación precoz de la respuesta.

RECOMENDACIONES FINALES

No está clara la duración óptima del tratamiento neoadyuvante aunque se recomienda tratar con imatinib hasta conseguir la máxima respuesta (se suele conseguir con 3-6 meses) previo a la cirugía.

Hay datos limitados que determinen cuándo interrumpir el tratamiento con imatinib antes de la cirugía; sin embargo, se puede suspender con seguridad unos días o incluso un día antes y se puede reanudar de inmediato cuando el paciente se recupere.

GIST rectal

Los pacientes con GIST de localización rectal suponen **menos del 1% del total de GIST**. Debe realizarse en todos los casos un estudio de extensión con TC abdominal.

La **RM pélvica** y la **ecoendoscopia** son obligadas para evaluar la extensión local y la infiltración del esfínter. En caso de que el esfínter anal esté infiltrado, no hay evidencia alguna del beneficio del tratamiento neoadyuvante.

Si después del estudio de extensión y de la evaluación por un cirujano experto en cirugía de recto se considera que el paciente es resecable, pero no candidato a cirugía conservadora de esfínter, y el esfínter anal está indemne, puede valorarse el tratamiento neoadyuvante con imatinib.

No existen hasta la fecha ensayos randomizados que apoyen la realización de tratamiento neoadyuvante de forma estándar. Debe valorarse en aquellos casos en los que la reducción del tamaño tumoral aumente las **posibilidades de cirugía con preservación de la funcionalidad y de cirugía R0**.

Tratamiento de la enfermedad localmente avanzada e irresecable o metastásica

Dosis y eficacia del tratamiento con imatinib

El GIST se considera un tumor resistente a la quimioterapia (tasas de respuesta 0- 5%, mediana de supervivencia de 14-18 meses). Su relación con la activación del receptor KIT, que frecuentemente presenta mutaciones, ha hecho posible diseñar tratamientos dirigidos contra el receptor de la TK muy eficaces. Estudios clínicos realizados desde el 2001 confirmaron la importante actividad del imatinib mesilato en el GIST metastásico y localmente avanzado inoperable.

La dosis habitual de 400 mg/día, fue establecida a partir de dos ensayos fase III randomizados en pacientes con GIST metastásicos c-kit positivos (EORTC-ISG-AGITG y NASG-S0033), que compararon 400 mg/día versus 800 mg/día, sin obtener diferencias en la supervivencia global para ambos estudios, y con perfil de toxicidad favorable para la dosis de 400 mg diaria.

Las tasas de beneficio clínico (RC+RP+EE) fueron del 90% y el 88% en el estudio NASG-S0033 y del 91 y el 87% en el de EORTC con las dosis de 800 y 400 mg respectivamente. La dosis más alta se asoció a mayor toxicidad y las tasas de respuesta y supervivencia global fueron equivalentes.

En el ensayo EORTC la SLP a los dos años fue del 52% con la dosis de 800 mg y del 44% con la de 400 mg (el 46% y el 41% respectivamente en el estudio NASG-S0033). Con un seguimiento medio de 17 meses, la diferencia en SLP es estadísticamente significativa y favorable a la rama de 800 mg (el 8% de beneficio; hazard ratio = 0,78).

Esta pequeña diferencia no fue corroborada por el estudio NASG-S0033. Con un mayor seguimiento, esta diferencia desaparece y sólo se mantiene para los pacientes con mutación en el exón 9.

En un estudio de genotipo de los pacientes incluidos en el ensayo EORTC, se analizaron muestras de 377 casos y se demostró que los pacientes con mutación en el exón 9 que recibieron la dosis de 800 mg tienen beneficio en SLP estadísticamente significativo respecto a los que reciben 400 mg.

En el año 2010 se publicó un metaanálisis de los dos estudios (MetaGIST) analizando un total de 1.640 pacientes de los cuales 772 pacientes disponían del estudio de mutaciones de KIT y PDGFR α . Con un seguimiento medio de 45 meses, se demostró una pequeña pero significativa ventaja en la supervivencia libre de progresión (SLP) favorable a la dosis más alta, pero sin diferencia en la supervivencia global en ambas ramas de tratamiento.

En los pacientes con mutación del exón 9 del KIT tratados con dosis de 800 mg/día se confirmó un aumento significativo de la tasa de respuestas objetivas y de la SLP.

Duración del tratamiento con imatinib

La duración del tratamiento con imatinib debe ser indefinida según se desprende de los estudios realizados por el French Sarcoma Group (BFR). Pacientes con "beneficio clínico" durante 1, 3 y 5 años fueron aleatorizados a discontinuar o mantener imatinib, demostrándose progresión de la enfermedad en la mayoría de los pacientes que suspendieron el tratamiento activo, con una mediana de SLP de 5,7, 6,3 y 12,6 meses a 1, 3 y 5 años respectivamente. No hubo impacto en la supervivencia global al reintroducir el fármaco.

Importante

En los pacientes con enfermedad avanzada tratados con resección quirúrgica de las lesiones metastásicas, se debe mantener el tratamiento para evitar la progresión rápida de la enfermedad.

Tolerabilidad e interacciones del imatinib

La toxicidad de imatinib a dosis de 400 mg/día es leve o moderada. Los efectos adversos más comunes son edema (70%) (especialmente periorbitario), náuseas (50%), diarrea (45%), mialgia (40%), fatiga (35%), dermatitis o eritema (30%), cefalea (25%) y dolor abdominal (25%). Sólo el 20% presentaron efectos adversos severos (grados 3 y 4). En aproximadamente un 5% de los pacientes hubo evidencia de una hemorragia grave, hemorragia gastrointestinal o intraabdominal.

Los pacientes tratados con dosis de 400 mg dos veces al día tienen peor tolerancia, más interrupción del tratamiento y mayor reducción de dosis.

Algunos fármacos pueden alterar el metabolismo del imatinib, por inhibición o inducción del citocromo CYP3A4, alterando las concentraciones plasmáticas del fármaco. Los inhibidores del CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol) pueden inducir un aumento de las concentraciones de imatinib. Además el zumo de pomelo y de naranja amarga son inhibidores y deben ser evitados.

Por ejemplo

Los inductores del CYP3A4 como por ejemplo: dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina y fenobarbital pueden disminuir las concentraciones de imatinib. La hierba de San Juan (hipérico) es un inductor potente y debe ser evitada.

Niveles de imatinib en sangre

En 2009, George Demetri et al publicaron el análisis de los datos farmacocinéticos del estudio B2222, estudio fase II en el que tras la randomización, los pacientes con GIST avanzado recibían imatinib 400 mg/día versus 600 mg/día. La relación entre la exposición de imatinib en plasma y el resultado clínico se exploró agrupando a los pacientes en cuartiles según la concentración de imatinib (C_{min}). Los parámetros de resultado clínicos evaluados incluyeron las tasas de beneficio clínico (RC + RP + EE), tiempo a progresión (TTP), y el genotipado a KIT.

Los autores concluyeron que los pacientes con una concentración de imatinib en plasma debajo de 1,100 ng/ml mostraron tasas de beneficio clínico inferiores y un TTP más corto. Según estos autores, puede ser necesaria una concentración mínima de imatinib en plasma para alcanzar y mantener la respuesta clínica, en este caso, mayor que 1,100 ng/ml.

Las concentraciones bajas de imatinib en plasma pueden contribuir al fracaso terapéutico en pacientes con GIST avanzado. La monitorización de los niveles de imatinib en plasma puede ser aconsejable en pacientes con sospecha de interacciones farmacológicas, efectos secundarios raros, pérdida del beneficio clínico esperado y problemas de cumplimiento terapéutico.

RECOMENDACIONES FINALES

Como resumen y con los datos hoy disponibles, se establecen las siguientes recomendaciones:

- 1 Iniciar el tratamiento con 400 mg diarios. Para los pacientes con mutación del exón 9 documentada, se puede recomendar la dosis de inicio de 800 mg (basada en un aumento de la SLP sin beneficio en la supervivencia global).
- 2 El tratamiento debe ser mantenido indefinidamente, incluso tras la resección quirúrgica radical de las metástasis.
- 3 La monitorización periódica de la respuesta es fundamental debido a que el riesgo de resistencia secundaria es persistente.
- 4 En caso de progresión a primera línea con 400 mg, existe la opción de una escalada de dosis con un control minucioso de los efectos adversos.
- 5 La monitorización del cumplimiento terapéutico del paciente e incluso de los niveles de imatinib en plasma puede ser recomendable en caso de pérdida del beneficio clínico o toxicidad.

Cirugía de rescate en enfermedad localmente avanzada e irreseccable o metastásica

En ningún caso la cirugía tiene indicación en la enfermedad diseminada en progresión generalizada. El planteamiento de una cirugía de rescate en este grupo de pacientes se focaliza exclusivamente en las situaciones siguientes:

Enfermedad residual localizada tras tratamiento farmacológico cuya indicación es fruto de una decisión individualizada en cada caso y en un consenso multidisciplinario (investigacional).

En **enfermedad con progresión limitada** (nódulo en interior de masa) tras una buena respuesta al tratamiento farmacológico. Esta decisión ha de considerarse como un tratamiento individualizado en un contexto multidisciplinario e investigacional.

En estos casos si el tratamiento se hace con imatinib, éste debe mantenerse hasta el mismo día de la cirugía si el tratamiento es bien tolerado, o suspenderse dos semanas antes de la IQ en caso de toxicidad. En el caso de que el fármaco usado sea sunitinib, el fármaco debe ser retirado dos semanas antes de la cirugía. En ambas situaciones, el tratamiento farmacológico debe reiniciarse tras la cirugía en cuanto se restablezca el tránsito intestinal, a las mismas dosis hasta la progresión de la enfermedad.

La cirugía no tiene indicación en ningún caso en el contexto de la enfermedad diseminada en progresión multifocal.

Recomendaciones finales a la cirugía

La resección quirúrgica R0 de un GIST debe ser considerada la primera opción terapéutica, si es técnicamente posible y no hay enfermedad metastásica. La estadificación con TC/RM y especialmente con RM/Ecoendoscopia de pelvis en el GIST rectal, deberá establecer si el tumor es resecable o no.

El tamaño tumoral es un factor pronóstico independiente. A mayor tamaño, mayor infiltración y/o extensión a los órganos vecinos del tumor y más necesidad de una resección en bloque del tumor. La exéresis laparoscópica o laparoscópica asistida actualmente es bien aceptada, siempre y cuando se cumplan los mismos criterios de radicalidad quirúrgica (R0) que en cirugía abierta. La rotura tumoral espontánea o durante la cirugía debe ser considerada como diseminación peritoneal y por tanto se constituye como factor pronóstico muy adverso, por lo que debe ser evitada a todo trance.

La neoadyuvancia en el GIST localmente avanzado y potencialmente resecable debe ser considerada individualmente en un contexto multidisciplinario. En estos casos y antes del tratamiento neoadyuvante es recomendable la biopsia tumoral y estudio mutacional así como la práctica de un PET pre y postratamiento para estudiar la eficacia del mismo.

Finalmente, la cirugía de rescate en el GIST irresecable o metastásico sólo debe considerarse en enfermedad residual localizada completamente resecable o en enfermedad en progresión localizada, tras máxima respuesta a imatinib, considerando este tratamiento como investigacional y aceptado sólo en un contexto multidisciplinario.

Tratamiento del GIST en la progresión a imatinib

Opciones terapéuticas

En los pacientes con GIST avanzado que progresan al tratamiento con imatinib, en primer lugar, se debe comprobar que el cumplimiento del tratamiento sea el adecuado y que no haya interacciones farmacológicas que puedan disminuir su actividad.

Puede valorarse la posibilidad de determinar niveles plasmáticos de imatinib si es necesario para determinar mejor estos aspectos. Si el cumplimiento es correcto, deberá modificarse el tratamiento sistémico.

En el patrón de resistencia caracterizado por el recrecimiento de lesiones preexistentes el aumento en la dosis de imatinib podría ser potencialmente beneficioso. Sin embargo, la aparición de nuevas metástasis, y especialmente el patrón de nódulo dentro de una masa, muy probablemente presagia la presencia de subclones resistentes contra los cuales el imatinib no puede unirse y, por lo tanto, comenzar con sunitinib parecería una mejor opción. NO obstante no está claro que opción es mejor y ambas se consideran razonables

Escalada de dosis de imatinib

Consiste en el incremento de la dosis de imatinib a 800 mg/día. Se basa en los resultados del cruzamiento a 800 mg de los pacientes que progresaron a 400 mg en los estudios en fase III de la EORTC109 y del intergrupo americano (estudio S0033). En ambos se observó que un 30-35% de los pacientes permanecían libres de progresión al incrementar la dosis. La

mediana de tiempo a la progresión fue de 3-4 meses. Sin embargo, en uno de los estudios, un 18% de los pacientes permaneció libre de progresión al año. La incidencia de anemia y la astenia se incrementan de forma significativa con estas dosis y es necesario un estrecho seguimiento. Los datos de un análisis retrospectivo del estudio EORTC indican que la dosis de 800 mg es más efectiva que la de 400 mg en los pacientes con mutación en el exón 9 de KIT. Este dato ha sido confirmado en un metaanálisis recientemente publicado que incluyó 772 pacientes.

Sunitinib (2ª línea)

El sunitinib es un inhibidor multiselectivo de la TK activo contra los receptores KIT, PDGFR alfa y beta y VEGFR. En un ensayo aleatorizado en fase III frente a placebo, se ha demostrado que produce un incremento del tiempo a la progresión de 1,5 a 6,3 meses en los pacientes con GIST que progresaron a imatinib.

Por ello, ha sido aprobado por la EMEA y la FDA para el tratamiento de los pacientes con GIST resistente a imatinib o que no lo toleran. La dosis recomendada es de 50 mg/día vía oral durante 4 semanas y dos de descanso, aunque la pauta de 37,5 mg/día de forma ininterrumpida puede ser una alternativa mejor tolerada y similar en eficacia. Los efectos secundarios más destacados fueron astenia, toxicidad cutánea, diarrea, hipertensión e hipotiroidismo. Un estudio retrospectivo ha mostrado una mayor eficacia del fármaco en GIST con KIT wild-type o con mutación en el exón 9 que en el exón 11. Asimismo, se beneficiaron más del tratamiento con sunitinib aquellos casos con mutación secundaria localizada en exón 13 o 14 de KIT frente a los que la tenían en exón 17 y 18.

Regorafenib (3ª línea)

Regorafenib, es un nuevo inhibidor TK de KIT y PDGFR que ha demostrado ser activo tras la progresión a imatinib y sunitinib en un ensayo FIII randomizado frente a placebo (GRID) y se ha aprobado en esta indicación. Se objetivó una SLP de 4.8 meses versus 0.9 meses con placebo (hazard ratio [HR] 0.27, 95% [CI] 0.19–0.39; $p < 0.0001$). La dosis recomendada es 160mg vo cada 24 horas. No se objetivaron diferencias en SG pero el crossover estuvo permitido. Los efectos secundarios $G > 3$ más frecuentes relacionados fueron la hipertensión, el síndrome mano-pie y la diarrea.

Ripretinib (4ª línea)

Ripretinib (DCC-2618) es un inhibidor de la TK tipo II disponible por vía oral diseñado para inhibir el espectro completo de mutaciones de KIT y PDGFRA y, por lo tanto, surge como un enfoque terapéutico innovador contra la heterogeneidad de los mecanismos de resistencia.

Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo fase III, INVICTUS, que condujo a la aprobación de la FDA (mayo 2020) de ripretinib en pacientes que habían progresado a las tres líneas previas. Ripretinib mejoró significativamente la SLP en comparación con el placebo (6,3 meses vs 1 mes). El perfil de seguridad de ripretinib fue favorable y los efectos secundarios fueron en su mayoría de bajo grado y manejables. Se observó alopecia en la mitad de los pacientes, sustancialmente más alta que con otros inhibidores.

Avapritinib (Mutación PDGFRA D842V)

La vía de desarrollo de avapritinib (BLU-285) fue la opuesta a la de ripretinib, pero también tuvo éxito. Los inhibidores de la quinasa tipo II (imatinib, sunitinib y regorafenib) se unen a KIT / PDGFRA en su estado conformacional inactivo. Sin embargo, mutaciones en la activación 9 bucle inducen de forma más constante la conformación activa de la quinasa y siguen siendo un desafío. Avapritinib se ha diseñado como un inhibidor TK tipo I potente y altamente selectivo capaz de unirse a la conformación activa de la proteína (el resto de los TK son de tipo II y se unen a la forma inactiva de la proteína). El estudio FI NAVIGATOR demostró que avapritinib es el primer agente terapéutico eficaz en pacientes con la mutación primaria PDGFRA D842V (resistente a imatinib). La mutación D842V constituye el 6% de todos los GIST y es resistente a los tratamientos previos. Con avapritinib se consiguió una respuesta objetiva aproximadamente en el 88% de los pacientes. Las respuestas fueron largas, con una mediana de duración de la respuesta (mDOR) de 27,6 meses y una SLP a los 12 meses del 81%. Gracias a estos resultados, avapritinib se ha convertido en el primer fármaco aprobado por la FDA (Enero 2020) en el GIST metastásico mutante PDGFRA D842V.

Aunque avapritinib también mostró actividad antitumoral como terapia de \geq cuarta línea en un estudio FII el ensayo FIII VOYAGER que comparó avapritinib con regorafenib en la tercera línea, no cumplió con el criterio de valoración de la SLP. La toxicidad general es manejable, pero el principal desafío son los efectos secundarios cognitivos.

En un FIII (RIGHT) imatinib tras progresión a tres líneas de tratamiento mejoró la SLP Y SG versus placebo.

Cirugía de la enfermedad avanzada

Este grupo incluye varias categorías de pacientes: pacientes con respuesta a ITKs, pacientes con enfermedad estabilizada, pacientes con progresión limitada y pacientes con progresión múltiple o generalizada; en todas ellas, desde el punto de vista quirúrgico pueden considerarse las posibilidades de resección completa, de resección incompleta (incluyendo la resección de focos de progresión y la posibilidad de reducción de masa tumoral) y de irresecabilidad.

Rescate quirúrgico en pacientes con respuesta o estabilización con imatinib

En la mayoría de las series publicadas, los pacientes que tras imatinib son susceptibles de tratamiento quirúrgico son un 10-25%. El grupo de pacientes que mayor beneficio obtienen de la cirugía es el de los pacientes con estabilización o respuesta parcial al tratamiento con imatinib con medianas de tiempo hasta progresión entre 20 y 30 meses. Sin embargo, todos los estudios publicados que evalúan la utilidad de la cirugía de rescate presentan un bajo nivel de evidencia, ya que son estudios de cohortes retrospectivos sin grupo control. Además, probablemente tengan importantes sesgos de selección por excluir a los pacientes con criterios de mal pronóstico e incluir a los pacientes con criterios de buen pronóstico. Por el momento, por tanto, la cirugía constituye una opción experimental en esta situación. El ensayo clínico fase III internacional que evaluaba el papel de la cirugía asociada a imatinib en esta situación frente al tratamiento con imatinib sólo, fue cerrado por lento reclutamiento.

Cirugía en el GIST resistente al tratamiento

No se dispone de ensayos prospectivos que analicen su utilidad, y los datos disponibles se basan en series retrospectivas de pacientes seleccionados. En dos estudios, en el subgrupo de pacientes con progresión focal sometidos a cirugía, se obtuvo una mediana de tiempo a la progresión cercana a los 8 meses, mientras que los resultados fueron muy pobres en los pacientes con progresión generalizada. Si bien la evidencia que sustenta la práctica de cirugía o radiofrecuencia en estos pacientes es escasa por carecer de estudios prospectivos, se puede plantear de forma individualizada en casos muy seleccionados. Debe mantenerse el tratamiento sistémico previo después de la realización de la cirugía.

De cualquier forma, la cirugía de la enfermedad avanzada debe considerarse experimental, y la decisión debe ser tomada en comité multidisciplinar, siempre en concordancia con el paciente bien informado.

OTRAS RECOMENDACIONES

No debe retirarse el tratamiento con inhibidores de la TC a los pacientes que progresan tras respuesta o estabilización inicial, ya que en algunos casos puede producirse una rápida progresión al suspenderse el efecto inhibitorio.

RECOMENDACIONES FINALES

En el GIST que progresa tras tratamiento con imatinib, en primer lugar, se debe comprobar que el cumplimiento del tratamiento farmacológico sea el adecuado y que no haya interacciones farmacológicas que puedan disminuir su actividad.

La primera recomendación terapéutica es la **escalada de dosis de imatinib a 800 mg/día** (nivel de evidencia IIIB). Tras su fracaso, tratamiento con **sunitinib** 50 mg/día durante 4 semanas cada 6 semanas (nivel de evidencia IIB), o alternativamente 37,5 mg/día de forma ininterrumpida.

Tras una ulterior progresión, debe considerarse la participación en ensayos clínicos. algunas subpoblaciones tumorales.

MÓDULO 3

Tumores óseos



3.1 Osteosarcomas

Tumores óseos del adulto

Los tumores primarios del hueso son poco frecuentes en el adulto, con la excepción de aquellos de origen hematológico, como el mieloma múltiple y el linfoma. En este módulo se tratarán los sarcomas óseos de mayor incidencia:

Osteosarcoma

Sarcoma de Ewing/Tumor neuroectodérmico periférico

Condrosarcoma

Los dos primeros se ven sobre todo en la infancia, y de forma más infrecuente en el adulto, sobre todo en edades jóvenes. De hecho, constituyen la quinta causa de cáncer en los jóvenes entre 15 y 19 años.

Otros tumores óseos primarios más infrecuentes son el cordoma, fibrosarcoma, tumor de células gigantes y angiosarcoma.

Epidemiología

Osteosarcoma

El Osteosarcoma es el tumor óseo maligno más frecuente en la infancia y adolescencia, y se caracteriza por la producción de osteoide o hueso inmaduro por las células neoplásicas.

La supervivencia de los pacientes con osteosarcoma era pobre cuando la cirugía era la única arma terapéutica disponible. Se encontraba entre un 10-20% a los 5 años.

La introducción de los esquemas modernos de quimioterapia, en combinación con las modernas técnicas de cirugía, han mejorado estos resultados.

En la actualidad, se consigue la conservación de la extremidad en la mayoría de los casos, y la supervivencia a largo plazo es cercana al 60% para el osteosarcoma localizado y al 25% para el osteosarcoma metastático al diagnóstico.

El osteosarcoma es el tumor óseo primario maligno más frecuente, cuando se excluyen los tumores hematopoyéticos óseos. En Estados Unidos, se diagnostican aproximadamente 900 casos nuevos al año. El osteosarcoma presenta una distribución por edades de tipo bimodal, con un pico de incidencia máxima en la adolescencia y otro en la edad adulta, por encima de los 65 años. La edad media de presentación se encuentra entre los 13 y los 16 años, y es extremadamente raro antes de los 5 años. Afecta con mayor frecuencia a los varones que a las

mujeres, con una ratio de 1.6:1. La incidencia de osteosarcoma es ligeramente superior en la población afroamericana.

La mayoría de los casos de osteosarcoma son esporádicos, aunque existen algunos casos en los que existe predisposición hereditaria. Varios factores etiológicos podrían estar implicados en el desarrollo de esta enfermedad. La exposición previa a la radiación es un factor de riesgo bien conocido. De hecho, el osteosarcoma es el segundo tumor primario más frecuente durante los años posteriores al tratamiento de un tumor pediátrico.

El tiempo de latencia suele encontrarse entre los 4 y 20 años. La exposición previa a agentes alquilantes parece potenciar el riesgo de osteosarcoma secundario.

La **enfermedad de Paget**, caracterizada por una tasa de recambio óseo acelerada, se encuentra asociada a la mayoría de osteosarcomas que se presentan en pacientes mayores de 40 años. No obstante, menos del 1% de pacientes con enfermedad de Paget lo desarrollarán. Histológicamente es indistinguible de otros osteosarcomas, pero con frecuencia afecta a múltiples huesos y el pronóstico acostumbra a ser sombrío.

En algunos casos, sin embargo, existen alteraciones genéticas que predisponen al desarrollo del osteosarcoma.

El retinoblastoma hereditario, caracterizado por la presencia de mutaciones germinales del gen del retinoblastoma, se asocia a un riesgo aumentado de aparición de osteosarcoma y sarcomas de partes blandas.

El síndrome de Li-Fraumeni, asociado a la presencia de mutaciones germinales de p53, se caracteriza por la aparición de diferentes tipos de cáncer en los miembros de una familia, como el cáncer de mama, los sarcomas óseos y de partes blandas, tumores cerebrales y leucemias.

El síndrome de Rothmund-Thomson, de herencia autosómica recesiva, se caracteriza por atrofia cutánea, cataratas, baja estatura y una incidencia muy elevada de osteosarcoma. Este síndrome se ha relacionado con la mutación del gen supresor RECQL4.

Otros miembros de la familia de genes RECQ están mutados en el síndrome de Bloom y en el de Werner, ambos asociados también a un riesgo aumentado de osteosarcoma.

Patología y biología molecular del osteosarcoma

Clasificación anamopatológica

El osteosarcoma se caracteriza por la presencia de un estroma maligno de estirpe sarcomatosa asociado a la producción de osteoide por las células malignas. Histológicamente sus variantes más frecuentes son la osteoblástica, condroblástica y fibroblástica, según sea su matriz extracelular. El osteosarcoma, no obstante, se distingue del condrosarcoma y del fibrosarcoma por la presencia de osteoide neoformado, necesaria para su diagnóstico.

Los osteosarcomas se originan en la cavidad medular metafisaria de los huesos largos en crecimiento y, menos frecuentemente, en la superficie ósea, confinados al córtex y sin infiltración de la médula ósea. Los osteosarcomas que se originan en la superficie ósea suelen ser de bajo grado y generalmente aparecen en pacientes mayores de lo habitual.

Para la clasificación del osteosarcoma se han utilizado diferentes clasificaciones, teniendo en cuenta el tipo de matriz extracelular, el grado de diferenciación histológica y la localización anatómica ([Tabla 1](#) y [Tabla 2](#)).

Tabla 1
Clasificación Osteosarcomas según Tipo Histológico

Centrales	
Alto Grado:	Convencional Telangiectasico Célula Pequeña Epitelioide Osteoblastoma/condrosarcoma-like Fibrohistiocitico Célula gigante
Bajo Grado:	Centrales de bajo grado
Superficiales	
Bajo Grado:	Parostales
Grado Intermedio:	Periostales
Alto Grado:	Parostales desdiferenciados
Mandibulares	
Extraesqueléticos	

Tabla 2
Clasificación Osteosarcomas según localización Anatómica

Óseos	Centrales Superficiales Mandibulares Multifocales
Tejidos blandos	Intramusculares

Asimismo, existen distintas clasificaciones para la gradación histológica. La clasificación propuesta por el grupo de la Clínica Mayo se basa en el esquema de Broders que divide el grado tumoral de 1 a 4 en función del porcentaje de anaplasia hallado (de < 25% al 100%).

Teniendo en cuenta que la atipia celular es el factor más importante para la gradación histológica, cualquier foco de anaplasia hallado en una muestra de biopsia representa por si mismo un Grado 4. En la práctica clínica, a la mayoría de osteosarcomas centrales convencionales se les asigna un Grado 3-4.

A continuación, se describen las variantes de mayor importancia:

- Osteosarcomas Centrales de Alto Grado
- Osteosarcomas Centrales de Bajo Grado
- Osteosarcomas Superficiales
- Otras variantes de Osteosarcoma

OSTEOSARCOMAS CENTRALES DE ALTO GRADO

Osteosarcoma convencional

Constituye el tipo más frecuente de osteosarcoma. El requerimiento imprescindible para su diagnóstico es la producción de osteoide por las células tumorales. Microscópicamente estas células pueden ser alargadas o poliédricas, y se localizan en los espacios interseptales de la médula ósea. Se caracterizan por un núcleo pleomórfico e hipercromático, con abundantes mitosis. La matriz extracelular puede ser ósea, cartilaginosa y fibrosa. Dependiendo del tipo predominante de esta matriz se clasificarán como: **osteosarcoma osteoblástico, condroblástico y fibroblástico**. Existe otra variante denominada osteosarcoma esclerosante que se caracteriza por la producción excesiva de matriz ósea de forma que el componente tumoral es difícil de identificar en una muestra pequeña de biopsia.

Osteosarcoma Telangiectásico

Es un tipo de osteosarcoma que se asemeja radiológica e histológicamente a un quiste óseo aneurismático, produciendo una destrucción ósea radiolúcida con reacción periosteal asociada. Se caracteriza por la presencia de múltiples sinusoides sanguíneos, polimorfismo nuclear evidente y alta tasa mitótica, pudiendo contener focos de células gigantes similares a los osteoclastos.

Osteosarcoma de Célula Pequeña

Es una variante histológica muy rara, que constituye el 1-2% de todos los osteosarcomas, y que puede confundirse fácilmente con el sarcoma de Ewing y los tumores neuroectodérmicos (PNET). Las células son pequeñas y tienen un núcleo redondo e hipercromático y con escaso pleomorfismo nuclear, típico de los osteosarcomas de alto grado. La producción de osteoide por las células tumorales es la característica que define a este tipo de osteosarcoma y lo diferencia del sarcoma de Ewing. El perfil inmunohistoquímico puede asemejarse al de los sarcomas de Ewing/PNET, con una positividad para el marcador de membrana CD99 típico en los tumores de Ewing, condrosarcoma mesenquimal y tumores hematopoyéticos primitivos. La traslocación entre los cromosomas 11 y 22 (típica para los tumores de Ewing/PNET) también se ha descrito en algunos casos de osteosarcoma de célula pequeña.

Osteosarcoma Mandibular

Los osteosarcomas mandibulares o maxilares se caracterizan por la producción de matriz cartilaginosa, aunque también están descritas la producción de matriz ósea o fibroblástica. Radiológicamente se va a presentar como una lesión radiolúcida o mixta con áreas más densas. Aunque se trata de sarcomas de alto grado, un pequeño porcentaje de pacientes van a desarrollar metástasis.

OSTEOSARCOMAS CENTRALES DE BAJO GRADO

Osteosarcoma central de bajo grado

Variante muy inusual de osteosarcoma. Radiológicamente se asemeja a la displasia fibrosa u otras lesiones benignas, con imágenes de esclerosis, reacción periosteal o discontinuidad de la cortical. Histológicamente puede confundirse con un osteosarcoma parosteal de bajo grado.

Aunque el tratamiento suele ser únicamente cirugía y tienen un mejor pronóstico, algunos pacientes pueden desarrollar un segundo osteosarcoma de alto grado.

OSTEOSARCOMAS SUPERFICIALES

Los osteosarcomas superficiales, denominados también yuxtacorticales, asientan en el periostio o el córtex óseo, sin infiltración (o bien mínima) de la médula ósea. Afectan generalmente a pacientes entre la tercera y cuarta década de la vida y generalmente son de bajo grado con tendencia a la recurrencia a nivel local y con baja capacidad para la diseminación a distancia. No obstante, aproximadamente un 10% de estos tumores son de alto grado. Existen diferentes tipos de osteosarcomas superficiales:

Osteosarcoma parosteal

Subtipo más frecuente de sarcoma superficial, con una incidencia que representa aproximadamente 1 de cada 20 osteosarcomas. La cara posterior del tercio distal del fémur constituye la localización más frecuente. Clínicamente suele presentarse como una masa dolorosa que produce impotencia funcional, y radiológicamente se observa una masa densa a nivel central, con una línea radiolúcida incompleta que separa la masa esclerótica del córtex subyacente sin invasión del canal medular. Histológicamente se caracterizan por la presencia de hileras paralelas de las trabeculaciones óseas similares a las observadas en las reacciones periósticas.

Éstos espacios intertrabeculares contienen tejido fibroso y ocasionalmente se objetiva osteoide inmaduro o matriz ósea. El diagnóstico diferencial debe hacerse con los osteocondromas, miositis osificante y el osteosarcoma convencional. Afecta con frecuencia a pacientes de edad superior al osteosarcoma convencional, entre 20 y 40 años, y su pronóstico tras resección quirúrgica exclusiva es mucho mejor que el del osteosarcoma convencional, con una tasa de curación cercana al 90%.

Osteosarcoma Periostal

Subtipo menos frecuente, compuesto básicamente por matriz cartilaginosa, que se originan en la superficie ósea entre el córtex y el periostio. La diáfisis tibial o femoral son las dos localizaciones más frecuentes. Se caracterizan por ser de grado histológico intermedio entre el grado 1 de los osteosarcomas parostales y los osteosarcomas convencionales de alto grado.

Osteosarcoma Yuxtacortical de alto grado

Se trata de un osteosarcoma de características similares al convencional, pero que se origina en la superficie del hueso en lugar de en la medular.

OTRAS VARIANTES DE OSTEOSARCOMA

Osteosarcoma Extraesquelético

Representa un 2% de los sarcomas de partes blandas. Suele afectar a pacientes entre la quinta-séptima década de la vida y con especial predilección por la localización a nivel de muslos seguido de las nalgas, extremidades superiores y retroperitoneo. Radiológicamente se muestra como una masa con mineralización en su interior e histológicamente puede contener todos los tipos histológicos de osteosarcoma descritos en los tumores que asientan sobre el hueso.

Histocitoma fibroso maligno del hueso

Aunque no se trata propiamente de un osteosarcoma, posee grandes similitudes, y desde el punto de vista terapéutico el manejo es idéntico y su pronóstico parecido. A nivel histológico, se diferencia del osteosarcoma por la ausencia de producción de osteoide por las células tumorales.

Osteosarcoma Multifocal

Forma rara de presentación, afecta múltiples huesos sincrónica o metacrónicamente. Aunque es difícil diferenciarlo de un osteosarcoma con metástasis óseas, todas las lesiones presentan características clínicas y radiológicas propias de tumor primario.

BIOLOGÍA MOLECULAR DEL OSTEOSARCOMA

En el osteosarcoma existe una compleja relación entre el desarrollo y progresión tumorales, y las alteraciones de genes supresores tumorales, oncogenes, y vías de señalización. P53 es un gen supresor tumoral alterado en hasta el 50% de los casos de osteosarcoma mediante pérdidas alélicas y mutaciones puntuales.

Estas mutaciones se hallan presentes en el tumor antes de su diseminación metastásica y son por tanto mutaciones relativamente tempranas en el proceso de progresión tumoral.

Una evidencia clínica que subraya la relación entre p53 y el osteosarcoma es que los pacientes con **síndrome de Li-Fraumeni** (mutaciones de p53 en la línea germinal) **tienen una gran tendencia a desarrollar osteosarcomas**. Una molécula que regula la estabilidad de p53 es MDM2. Se han detectado amplificaciones de 12q13 (el locus de MDM2) en un número significativo de osteosarcomas; este hecho se asocia clínicamente a la progresión tumoral y a la presencia de metástasis, aunque no con la respuesta a la quimioterapia o la supervivencia.

Por ejemplo

Otro ejemplo de gen supresor tumoral es el retinoblastoma (RB1), cuya función en condiciones normales es clave para regular el paso de la fase G1 a la fase S del ciclo celular.

También existe una clara conexión clínica entre el gen RB1 y el osteosarcoma porque los pacientes con retinoblastoma hereditario, en los que ambas copias de RB1 están inactivadas, tienen una probabilidad hasta 1000 veces mayor de tener un osteosarcoma respecto a la población general. En los osteosarcomas esporádicos, hasta el 70% tienen mutaciones/deleciones del gen RB1.

Entre los proto-oncogenes, algunos estudios han documentado la presencia de amplificaciones de HER-2 en osteosarcomas; sin embargo su valor para predecir el pronóstico o la respuesta al tratamiento está muy en duda. En cuanto a los mediadores de señalización celular, los factores de transcripción Runx2 y Osterix son clave en la diferenciación osteoblástica.

Ciertos experimentos de laboratorio han revelado que la interacción física entre Runx2 y p27, una molécula que regula el ciclo celular a través de RB1, es interacción necesaria para la diferenciación osteoblástica.

Importante

Esta interacción está interrumpida en el osteosarcoma, lo que sugiere un papel importante para la vía Runx2-p27-Rb1 en el osteosarcoma. Está claro que hay un gran interés en el desarrollo de nuevas moléculas que puedan restaurar la señalización de Runx2 en el osteosarcoma.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN**Presentación clínica**

El dolor acostumbra a ser el síntoma inicial de presentación. La aparición después de ejercicio físico o de un traumatismo es común en la edad de presentación de estos tumores. Generalmente suele iniciarse de forma insidiosa, progresiva y con el tiempo pasar a ser continuo, y asociarse a impotencia funcional, de forma que entre la aparición de síntomas y el diagnóstico pueden pasar semanas o meses. La presentación como fractura patológica es poco habitual.

La localización más frecuente se encuentra a nivel de las metáfisis de los huesos largos, siendo el fémur distal (40%), tibia proximal (20%) y húmero proximal (10%) las más frecuentes. El área de la rodilla representa hasta un 50% de todos los casos. En menos del 10% de los casos, se origina en el esqueleto axial, siendo la pelvis la localización más común.

Aproximadamente, un 15-20% de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico. Sin embargo, tras tratamiento quirúrgico exclusivo, hasta un 80% de los pacientes con osteosarcoma localizado desarrollarán metástasis durante el seguimiento, hecho que hace presuponer la existencia de micrometástasis y enfermedad subclínica al diagnóstico.

Las metástasis se producen vía hematógena, siendo el pulmón la localización más frecuente, seguida del hueso y tejidos blandos.

La afectación ganglionar es rara (< 10%). Es característica la aparición de "skip metastasis" (metástasis nodulares medulares dentro del mismo hueso, de pequeño tamaño, que no están en contigüidad con el tumor). Las metástasis pulmonares son, con frecuencia, asintomáticas hasta la existencia de una afectación avanzada.

La insuficiencia respiratoria secundaria a metástasis es la causa de fallecimiento más común en los pacientes que hoy en día fallecen a consecuencia de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

El diagnóstico y estadificación local de los sarcomas óseos debe incluir radiografías del hueso afecto, incluyendo las articulaciones proximal y distal al mismo, y resonancia magnética (RM) de la región ósea afectada. Las radiografías, complementadas con la tomografía computerizada (CT) permiten establecer un diagnóstico de sospecha en la mayor parte de los casos.

Osteosarcoma convencional

Osteosarcoma telangiectásico

Osteosarcoma de bajo grado

Osteosarcoma de superficie o yuxtacorticales

Osteosarcoma paraostal

Osteosarcoma perióstico

Osteosarcoma de superficie de alto grado

Osteosarcoma convencional

El osteosarcoma convencional afecta predominantemente los huesos largos (70- 80% de los casos), especialmente la rodilla (50-55% de casos). El fémur es el hueso más frecuentemente afecto, seguido de la tibia y del húmero. La pelvis, peroné, macizo facial y columna vertebral se ven afectados con menor frecuencia, mientras la afectación del cráneo, clavícula, costillas, escápula, huesos del antebrazo y de las manos y pies es muy rara. Típicamente, el osteosarcoma convencional afecta la región metafisaria, con aproximadamente un 10% de casos de afectación diafisaria. La afectación secundaria de la epífisis, en pacientes con la placa fisaria abierta, es muy común; por el contrario, la afectación epifisaria primaria es excepcional.

Las radiografías permiten establecer el diagnóstico en un gran porcentaje de casos dado el aspecto característico de este tumor. El rasgo más específico del

osteosarcoma son las calcificaciones densas, amorfas, de aspecto algodono-so, debidas a la calcificación de la matriz osteoide producida por el tumor. La gran mayoría de casos, hasta un 90% según algunos autores, presentan, en mayor o menor medida, matriz osteoide calcificada. Aunque algunos casos pueden ser completamente blásticos, la mayoría combinan áreas blásticas y áreas líticas.

El osteosarcoma puramente lítico representa un pequeño porcentaje de casos. El componente lítico, que inicialmente se localiza en la cavidad medular del hueso afecto, suele afectar la cortical, adelgazándola sin expandir sus contornos, y destruyéndola completamente en algunas zonas de la lesión. La destrucción cortical se acompaña de reacción perióstica interrumpida, con varios patrones descritos (triángulo de Codman, reacción “en capas de cebolla”, o “en rayos de sol”) y masa de partes blandas.

La TC y la RM no suelen ser necesarias para establecer el diagnóstico, salvo en aquellas localizaciones anatómicas complejas como la pelvis o el macizo facial, o en casos de presentación atípica. Con los modernos TC multidetectores, que permiten obtener reconstrucciones multiplanares similares a las de la RM, ambas técnicas pueden emplearse para valorar la extensión tumoral y planificar el tratamiento, aunque la RM es la técnica de elección por su mayor resolución de contraste.

La TC tiene la ventaja de permiten valorar mejor pequeñas áreas de calcificación osteoide, evaluar mejor la destrucción cortical y es un método muy eficaz para guiar la biopsia percutánea de estas lesiones.

Por su parte, la RM permite una mejor diferenciación de los límites reales de la tumoración, especialmente tras la administración endovenosa de contraste paramagnético (gadolinio). La administración de contraste paramagnético, especialmente mediante estudios dinámicos, puede diferenciar la infiltración tumoral del edema óseo perilesional. El uso de contraste intravenoso proporciona también información vital sobre el porcentaje de áreas necróticas intratumorales, lo que permitirá valorar, como veremos más adelante, la eficacia del tratamiento quimioterápico neoadyuvante. La RM es también la técnica que delimita mejor la extensión tumoral a las partes blandas.

Osteosarcoma telangiectásico

El osteosarcoma telangiectásico es un subtipo histológico que representa entre un 2.5 y un 12% de todos los osteosarcomas. Histológicamente se caracteriza por grandes cavidades hemorrágicas o necróticas que forman, por definición, más del 90% de la lesión antes del tratamiento, acompañadas de células sarcomatosas de alto grado viables, en la periferia y en los septos de estas cavidades.

Estas características histológicas se traducen en su aspecto radiológico, en el que predomina la lisis, bien delimitada (patrón geográfico), que se acompaña de insuflación y destrucción de la cortical en las radiografías. La ausencia de calcificación osteoide significativa en las radiografías es uno de los rasgos definitorios de esta entidad para la mayoría

de autores. En las radiografías, el diagnóstico diferencial debe establecerse con el quiste óseo aneurismático y con el tumor de células gigantes. La destrucción cortical explica que hasta un 60% de casos presenten fractura patológica al debut.

La TC y la RM demuestran las cavidades quístico-hemorrágicas, con frecuentes niveles líquido-líquido, que se acompañan de nódulos sólidos hipercaptantes de localización periférica. La detección de estos nódulos tumorales sólidos, junto a áreas de matriz osteoide calcificada, y de destrucción cortical con afectación de partes blandas mediante TC o RM permiten diferenciar de forma fiable el osteosarcoma telangiectásico del quiste óseo aneurismático.

Osteosarcoma de bajo grado

El osteosarcoma de bajo grado es un subtipo histológico infrecuente, que a diferencia del osteosarcoma convencional afecta por igual a ambos sexos. La mayoría de los pacientes son adultos jóvenes, y la distribución de las lesiones es similar a la del osteosarcoma convencional. Desde el punto de vista radiológico tiene una presentación variable, con una apariencia global de lesión benigna en las radiografías.

En la mayor parte de casos se trata de lesiones líticas, de gran tamaño, que contienen trabéculas gruesas e irregulares, o delgadas e incompletas. La presentación en forma de lesiones blásticas, o mixtas lítico-blásticas es menos frecuente. La TC o la RM permiten demostrar áreas focales de destrucción cortical o extensión a las partes blandas en la mayoría de casos, orientando hacia el carácter agresivo de la lesión.

Osteosarcoma de superficie o yuxtacorticales

Los osteosarcomas de superficie representan entre un 4 y un 10% del total de osteosarcomas. Este grupo viene definido por el origen tumoral fuera de la cavidad medular, en el periostio, e incluye los siguientes subtipos: paraostal, perióstico, y de superficie de alto grado. Las dos primeras variantes se caracterizan por su bajo grado histológico, lo que les confiere un mejor pronóstico.

Osteosarcoma Parostal

Este subtipo representa aproximadamente dos terceras partes de los osteosarcomas de superficie. El origen tumoral parece ser la capa externa del periostio. Suele afectar a pacientes de la tercera década de la vida, con una ligera predilección por el sexo femenino. El osteosarcoma paraostal afecta la región metafisaria de los huesos largos, siendo la localización más frecuente la región distal posterior del fémur. Otras localizaciones frecuentes son el húmero proximal, tibia y peroné.

El aspecto radiológico del osteosarcoma paraostal es de una lesión pediculada, originada en el margen cortical externo, a menudo de gran tamaño. Suele presentar una densa calcificación osteoide central. Inicialmente, sólo se identifica una zona estrecha de contacto entre el tumor y el resto del tumor, lo que junto con la localización periférica de la calcificación permiten diferenciarlo de la miositis osificante. En fases avanzadas, el crecimiento tumoral a menudo oblitera el plano de separación con el resto del hueso.

La TC y la RM permiten establecer con precisión la extensión tumoral y detectar la invasión de la cavidad medular del hueso afecto, factor determinante para planificar el tratamiento quirúrgico. La detección mediante TC o RM de focos intratumorales líticos, no calcificados, de diámetro mayor a 1 cm se correlaciona con la existencia de focos de tumor de alto grado.

Osteosarcoma Pariostal

El osteosarcoma perióstico es menos frecuente que el osteosarcoma paraostal y afecta al mismo grupo de edad que el osteosarcoma convencional. Suele localizarse en la diáfisis o en la región metafisodiafisaria de un hueso largo, siendo el fémur, seguido del cúbito y del húmero las localizaciones más frecuentes.

Su aspecto radiológico consiste en un engrosamiento focal de la cortical con erosión de su margen externo, que se acompaña de reacción perióstica, con espículas óseas perpendiculares a la cortical. La TC y la RM son útiles para demostrar la afectación de partes blandas y la posible afectación de la cavidad medular.

Osteosarcoma de superficie de alto grado

El osteosarcoma de superficie de alto grado representa sólo un 10% de los osteosarcomas de superficie. Histológicamente es idéntico al osteosarcoma convencional, por lo que tiene un pronóstico similar.

Afecta de forma característica la diáfisis de los huesos largos. Su aspecto radiológico es similar al del osteosarcoma perióstico, del que tiende a diferenciarse por presentar una afectación yuxtacortical más extensa, a menudo rodeando todo el contorno óseo, con frecuente invasión de la cavidad medular.

ESTADIFICACIÓN LOCAL Y A DISTANCIA

La estadificación local con RM debe proporcionar información sobre la extensión tumoral en la cavidad medular del hueso y en las partes blandas, la posible afectación de la epífisis, de la articulación o de los paquetes vásculo-nerviosos, y la identificación de las áreas tumorales más viables sobre las que realizar la biopsia, quirúrgica o percutánea.

La posible afectación de los paquetes vásculo-nerviosos es de crucial importancia, dado que su infiltración tumoral hace la cirugía conservadora de la extremidad sea inviable.

La RM permite también la detección de nódulos satélites ("skip lesions"), definidos como focos de infiltración tumoral separados de la lesión principal por mé-

dula ósea normal, y que pueden darse hasta en un 25% de casos de osteosarcoma y más raramente en el sarcoma de Ewing.

Importante

Es importante destacar la importancia de realizar siempre la estadificación de forma previa a la biopsia, puesto que los cambios hemorrágicos e inflamatorios secundarios a la misma pueden sobrestimar la extensión tumoral.

La estadificación a distancia en un sarcoma óseo debe identificar la afectación esquelética multifocal (metastásica o primaria múltiple) y la afectación pulmonar.

La gammagrafía ósea con tecnecio es la técnica de elección para detectar la afectación ósea multicéntrica. Tanto la lesión primaria como las lesiones a distancia presentan aumento de la captación isotópica.

Se trata de una técnica sensible, pero poco específica, puesto que lesiones

óseas benignas o procesos articulares pueden provocar áreas de aumento de la captación del isótopo indistinguibles de las metástasis.

La TC helicoidal o con mulidetectors es mandatoria en los sarcomas óseos para excluir la diseminación tumoral pulmonar.

BIOPSIA TUMORAL

Biopsia percutánea

La biopsia percutánea, guiada por fluoroscopia, TC, o por ecografía en aquellos casos de lesiones con afectación de partes blandas, representa una alternativa segura y fiable a la biopsia quirúrgica en el diagnóstico de los sarcomas óseos. Debe realizarse por un radiólogo con suficiente experiencia, de forma consensuada con cirujanos y oncólogos, de forma ideal trabajando en el seno de un grupo interdisciplinario. La biopsia percutánea debería realizarse en el centro en que vaya a tratarse el paciente. Habitualmente su realización sólo requiere anestesia local, y ocasionalmente de sedación. Es importante dirigir la biopsia a las áreas tumorales más vascularizadas, evitando las áreas necróticas, siendo la ecografía muy útil en este sentido si la tumoración se extiende a las partes blandas. La vía de abordaje de la biopsia debe ser la más directa para llegar a la lesión, que no atraviese compartimentos anatómicos no afectados. En su planificación debe considerarse que el trayecto de la biopsia debe resecarse quirúrgicamente con el tumor, dado el

riesgo de diseminación tumoral. Deben corregirse también problemas hemostáticos previos a la biopsia, por el riesgo de que hematomas post-biopsia contaminen tejidos sanos.

Punción-aspiración con aguja fina

Respecto a otras modalidades de biopsia, la punción-aspiración con aguja fina es una técnica poco invasiva que nos puede permitir una primera aproximación diagnóstica pero no permite determinar el grado ni tipo concreto histológico de la lesión y, en general, la información que aporta es insuficiente para instaurar un tratamiento.

Biopsia incisional

La biopsia incisional es una alternativa más invasiva a la biopsia percutánea, a la que debe recurrirse en caso de que ésta no sea factible o no haya aporta-

do material suficiente que permita un diagnóstico concluyente. Debe realizarse en sentido longitudinal, en la dirección del músculo situado por encima de la lesión. Ésta debe ser realizada por personal experto, preferiblemente por el cirujano que en un segundo tiempo va a intervenir al paciente, para evitar complicaciones como sobreinfecciones o hematomas que puedan comprometer la cirugía o tratamiento posterior. Una biopsia mal realizada puede implicar la realización de una cirugía de mayor envergadura, que puede llegar hasta la amputación, en un paciente que podría haber conservado la extremidad.

Importante

Un aspecto importante, es que tanto el trayecto de la biopsia percutánea como la cicatriz de la biopsia incisional deben considerarse como territorio contaminado por el tumor, y deben ser incluidos entre los tejidos resecados en la cirugía definitiva posterior.

SISTEMAS DE ESTADIFICACIÓN

Existen dos sistemas de estadificación utilizados en los tumores óseos: el sistema de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) o TNM, y el sistema de clasificación quirúrgico propuesto por Enneking en los años 80, basado en el grado de malignidad histológica y la localización intra o extracompartimental del tumor (*Tablas 3 y 4*).

Enneking define cómo **tumoración intracompartimental** aquella que no sobrepasa la cortical del hueso y extracompartimental a la que infiltra el periostio e incluso invade tejidos blandos adyacentes.

Tabla 3
AJCC- Esqueleto apendicular, tronco, y huesos faciales

T (tumor primario)

Tx:	Tumorações mayores de 5 cm.
T0:	No evidencia de tumor primario.
T1:	Tumor = 8 cm de diámetro máximo.
T2:	Tumor > 8 cm.
T3:	"Discontinuous tumors".

N (afectación ganglionar)

N0:	No afectación ganglionar.
N1:	Metástasis ganglionar.

M (metástasis a distancia)

Tx:	Metástasis no halladas.
T0:	No afectación metastásica.
T1:	Presencia de metástasis.
	M1a: M1 pulmonares.
	M1b: otras M1

G (grado histológico)

G1:	Bien diferenciado - Bajo grado.
G2:	Moderadamente diferenciado - Bajo Grado.
G3:	Pobrementemente diferenciado - Alto Grado.

G2 Moderately differentiated — High Grade
G3 Poorly differentiated — High Grade

Stage Grouping

Stage IA	T1	N0	M0	G1, GX
Stage IB	T2	N0	M0	G1, GX
	T3	N0	M0	G1, GX
Stage IIA	T1	N0	M0	G2, G3
Stage IIB	T2	N0	M0	G2, G3
Stage III	T3	N0	M0	G2, G3
Stage IVA	Any T	N0	M1a	Any G
Stage IVB	Any T	N1	Any M	Any G
	Any T	Any N	M1b	Any G

TRATAMIENTO DE OSTEOSARCOMA

Los avances en el diagnóstico y tratamiento del osteosarcoma en los últimos años han supuesto un incremento de la supervivencia global de estos pacientes. Antes de la introducción de la quimioterapia en los años 70, y a pesar de un excelente control local de la enfermedad con cirugía, más del 80% de los pacientes desarrollaban metástasis a distancia, siendo la supervivencia global del 20% a los 5 años. Con la introducción de los distintos esquemas de quimioterapia, el pronóstico de estos pacientes mejoró sustancialmente, incrementándose a su vez la posibilidad de realización de cirugías más conservadoras, pasando del 10-20% al 80-90%.

Hoy en día, la **cirugía constituye un componente imprescindible** del tratamiento para poder hablar de curación. Se ha desarrollado una cirugía limitada, que permite la conservación de la extremidad en la gran mayoría de casos.

Sin embargo, se considera que la enfermedad diseminada microscópica y subclínica está presente en la mayoría de pacientes en el momento del diagnóstico. Por ello, la quimioterapia ha desem-

peñado un papel creciente en el tratamiento de esta enfermedad.

Clásicamente se ha considerado este tumor como resistente a la radioterapia, si bien en ciertas localizaciones (pelvis o a nivel vertebral) en las que hay casos en que la cirugía puede no ser posible, o bien como paliación en el caso de metástasis óseas, la radioterapia puede jugar un papel en el tratamiento y control del dolor.

Con los esquemas actuales de tratamiento, que combinan quimioterapia y tratamiento local quirúrgico, se ha conseguido un aumento considerable de la supervivencia y la conservación de la extremidad.

Importante

Este concepto de tratamiento multimodal requiere de una estrecha relación y coordinación multidisciplinar entre traumatólogos, oncólogos médicos, radiólogos, patólogos y en ocasiones, también cirujanos torácicos.

Por ello, estos pacientes deberían, idealmente, ser tratados desde el inicio en centros especializados donde exista este equipo y se disponga de experiencia suficiente en el manejo de esta infrecuente y compleja enfermedad, que puede ser curable en un número importante de casos.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía es un eslabón más en el tratamiento interdisciplinario de los tumores óseos malignos. En los últimos años los avances en el tratamiento sistémico unidos al desarrollo de las técnicas de imagen y a las innovaciones tecnológicas, han permitido efectuar técnicas quirúrgicas de resección- reconstrucción a nivel de la columna vertebral o la pelvis, y el salvamento de las extremidades, reservando la amputación o la desarticulación para aquellos casos en los que no es posible hacer otro procedimiento quirúrgico o ante el fracaso de estos.

La conservación de la extremidad frente a la amputación no influye en la aparición de recidivas ni en la tasa de mortalidad de estos tumores, según un estudio multicéntrico realizado por la Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) y ratificado posteriormente por otros autores.

Una vez establecido el diagnóstico exacto de la lesión tumoral, mediante la biopsia, deberemos plantear el protocolo de tratamiento y la estrategia terapéutica a seguir, junto con los diferentes especialistas que tratan al paciente. Valoraremos el tratamiento quirúrgico que podemos efectuar en función del tipo de tumor, de la localización, de las posibilidades de reconstrucción y del estudio de extensión realizado.

Importante

Aunque exista una estrategia inicial con unos períodos bien definidos, tenemos que controlar al paciente en todo momento por si hubiera que alterar el protocolo inicial ante el desarrollo anormal del tumor o una mala respuesta a la quimioterapia.

Los principios generales del tratamiento quirúrgico, así como las diferentes técnicas disponibles, dependiendo de la localización y las características concretas del tumor, son con frecuencia comunes para los diferentes tumores óseos.

TRATAMIENTO SISTÉMICO: QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia constituye, al igual que la cirugía, un elemento esencial en el tratamiento del osteosarcoma. Como ha sido dicho anteriormente, la causa principal de fracaso terapéutico de esta enfermedad es el desarrollo de metástasis, a pesar de haberse conseguido, en muchos casos, un control local adecuado con la cirugía.

La conservación de la extremidad frente a la amputación no influye en la aparición de recidivas ni en la tasa de mortalidad de estos tumores, según un estudio multicéntrico realizado por la Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) y ratificado posteriormente por otros autores.

Algunos aspectos concretos, como el **momento óptimo** de administración de la quimioterapia y el **esquema** a utilizar, sin embargo, son objeto todavía de cierta controversia. A continuación repasamos el tratamiento con quimioterapia en:

Osteosarcoma localizado

Osteosarcoma metastásico

Osteosarcoma localizado

A finales de la década de los 70, los resultados de los primeros estudios que exploraron la utilidad de la quimioterapia como adyuvante a la cirugía en el tratamiento del osteosarcoma, todos ellos, sugirieron que podía existir un beneficio en términos de supervivencia.

Se trataba de estudios no randomizados cuyos resultados fueron comparados con controles históricos. A principios de los 80, investigadores de la Clínica Mayo llevaron a cabo el primer estudio randomizado de quimioterapia adyuvante. Tras la resección quirúrgica, los pacientes eran randomizados a recibir tratamiento quimioterápico versus observación. No se objetivaron diferencias en supervivencia entre los dos grupos, obteniéndose una supervivencia libre de enfermedad (SLE) del 40%.

Este estudio cuestionaba los resultados obtenidos en estudios previos en los que se utilizaron controles históricos e indicaba la necesidad de realizar estudios randomizados. Puso de manifiesto los avances realizados en el tratamiento local, que inhabilitaban las series históricas como control.

Dos estudios randomizados posteriores, sin embargo, sirvieron para aclarar la controversia acerca del beneficio de la quimioterapia adyuvante. Se incluyó un brazo control con tratamiento quirúrgico y observación posterior, y un brazo experimental con tratamiento quirúrgico seguido de quimioterapia. En 36 pacientes tratados, la SLE a 6 años en el estudio de Link resultó del 11% para el grupo de observación vs. 61% para el grupo de quimioterapia. Eilber reportó resultados similares en un estudio que

incluyó 59 pacientes. Se apreció un aumento significativo de la supervivencia global asociado a la administración de quimioterapia adyuvante. A partir de estos estudios quedó establecido el papel de la quimioterapia como elemento necesario en el tratamiento del osteosarcoma.

En los primeros estudios, **se utilizó quimioterapia adyuvante**, administrada tras la cirugía. En 1978, Rosen introdujo el concepto de **quimioterapia neoadyuvante** en el tratamiento del osteosarcoma. Las ventajas potenciales que ofrecía la quimioterapia preoperatoria era reducir el tamaño tumoral y su vascularización, facilitando la cirugía posterior y aumentando las posibilidades de realizar una cirugía conservadora, y también, tratar precozmente las potenciales micrometástasis, y permitir el estudio histológico de respuesta a la quimioterapia.

Este autor desarrolló varios protocolos terapéuticos sucesivos, como el denominado T10, que utiliza metotrexate a dosis altas (HD-MTX) semanal, (entre 8 y 12 gr/m²), alternando con doxorubicina, y BCD (bleomicina, ciclofosfamida y dactinomicina). En la cirugía realizada tras la neoadyuvancia, se evaluaba la respuesta mediante el grado de necrosis tumoral inducido por la quimioterapia.

Aquellos pacientes con buena respuesta, continuaban con el mismo tratamiento quimioterápico tras la cirugía, mientras que aquellos con un grado de necrosis inferior, recibieron un esquema diferente con cisplatino-doxorrubicina. Los resultados comunicados con este esquema muestran una SLE a largo plazo del 77%, observando una relación directa entre el grado de necrosis tumoral y la supervivencia libre de enfermedad.

Más recientemente, un estudio fase III llevado a cabo por el Pediatric Oncology Group (POG-8651) comparó cirugía inmediata y posterior quimioterapia adyuvante con quimioterapia neoadyuvante durante 10 semanas y posterior cirugía.

Ambos brazos utilizaron la misma pauta, que comprendía HD-MTX, doxorubicina, cisplatino y BCD. Se incluyeron 106 pacientes, y no se observaron diferencias significativas en SLE a 5 años entre ambos grupos (61% vs 65%). La incidencia de conservación de miembros conseguida fue también similar con ambos esquemas terapéuticos.

Estos resultados confirman la utilidad de la quimioterapia en el tratamiento de esta enfermedad, sin que el momento de su administración influya en los resultados finales. Sin embargo, en la mayoría de centros se utiliza el tratamiento neoadyuvante, que permite la fabricación de la endoprotesis sin retrasar el inicio del tratamiento, y la evaluación de la respuesta al tratamiento en la pieza de resección.

La composición del **esquema de quimioterapia** a utilizar ha sido tema de controversia y sujeto de numerosos estudios. La doxorubicina y HD-MTX fueron los primeros agentes utilizados con éxito.

Otras drogas como la **Vincristina, Bleomicina y Dactinomicina** utilizadas también en los primeros estudios, han sido progresivamente abandonadas. Fueron rechazadas y eliminadas debido a los pobres resultados obtenidos en ellas. El cisplatino es una droga activa, incorpo-

rada posteriormente, que se ha vuelto imprescindible en los esquemas modernos.

El desarrollo de las pautas utilizadas de quimioterapia ha sido muy empírico, y hoy en día la mayoría de esquemas incluyen **doxorubicina y cisplatino**, con la adición o no de **HD-MTX** asociado a rescate con leucovorín.

HD-MTX (6-12 gr/m²) es una droga de manejo complejo, que requiere la monitorización cuidadosa de los niveles séricos a las 24 y 48 horas, y la administración de leucovorín como rescate. Ha formado parte de los quimioterápicos más utilizados en numerosos estudios, la mayoría de ellos han sido realizados en niños y adultos jóvenes (menores de 35 años), por lo que existen pocos datos de su eficacia en adultos de mayor edad. Los fármacos más consolidados en el osteosarcoma en adultos son el cisplatino y la adriamicina. En el caso de niños y adultos jóvenes se añadiría la administración de MTX a altas dosis.

Un gran estudio del European Osteosarcoma Intergroup (EOI), comparó en 407 pacientes, un esquema de tratamiento pre y postoperatorio con cisplatino (100 mg/m²) y doxorubicina (75 mg/m²), 6 ciclos totales, con un régimen que incluía preoperatoriamente doxorubicina, HD-MTX (8 gr/m²) y BCD, y postoperatoriamente también el cisplatino, con una duración total de 4 semanas. La toxicidad fue similar, aunque un porcentaje menor de pacientes del brazo que incluía más drogas completaron el tratamiento previsto. La SLE a 3 años fue del 44% para ambos brazos, y tampoco se encontraron diferencias en supervivencia global.

Una respuesta histológica favorable a la quimioterapia se observó en el 29% de

los pacientes y fue predictiva de supervivencia. La menor duración del régimen de dos drogas y su mejor tolerancia han favorecido que varios grupos hayan escogido este régimen como estándar.

Otras escuelas, sin embargo, continúan empleando HD-MTX, especialmente en los pacientes pediátricos, que toleran habitualmente dosis más altas (hasta 12 gr/m²) que los adultos con seguridad. De hecho, varios estudios han mostrado la existencia de una asociación entre los niveles séricos de metotrexate y la respuesta al tratamiento.

La Ifosfamida, se ha introducido recientemente en el tratamiento del osteosarcoma, mostrando actividad, sola o en combinación con etopósido, en el osteosarcoma metastático. Su adición a los otros tres fármacos en el tratamiento no ha demostrado beneficio.

Un estudio randomizado americano reciente (INT-0133), que incluyó 677 pacientes, exploró la adición de ifosfamida a la quimioterapia con cisplatino, doxorubicina y HD-MTX. Los pacientes fueron asignados de forma randomizada a recibir ifosfamida o no, y también muramil tripéptido (de efecto inmunomodulador) o no. La Ifosfamida en combinación con el resto de agentes utilizados no mejoró la SLE, Sin embargo, se observó una inesperada interacción entre ifosfamida y muramil tripéptido, cuya combinación se asoció a mejor SG.

La ifosfamida fue administrada a dosis de 9 gr/m², algo inferiores a las estudiadas en pacientes metastáticos, por lo que la inclusión o no de ifosfamida a dosis altas en el régimen inicial del osteosarcoma localizado no debe considerarse todavía un tema resuelto y debe ser objeto de ulterior investigación.

Un estudio reciente italiano y escandinavo, que incluyó 182 pacientes tratados con un régimen intensivo compuesto por ifosfamida a dosis de 15 gr/m²,

doxorubicina, cisplatino y HD-MTX, mostró que esta combinación es viable, aunque su toxicidad fue considerable y los resultados similares a los comunicados con otros esquemas usuales.

Un dato importante a destacar, más de un 90% de los pacientes no requirieron amputación. Estas cifras ilustran los resultados obtenidos con las modernas pautas terapéuticas frente a esta enfermedad.

Administración de mifamurtida tras la cirugía

La adición de mifamurtida (muramil tri péptido fosfatidil etanolamina, MTP-PE) a la quimioterapia adyuvante tras la cirugía del osteosarcoma localizado se ha asociado a una mejoría en la supervivencia global a 6 años (78 vs 70%; $p = 0,03$), según los resultados de un ensayo fase III en el que se incluyeron pacientes hasta una edad de 30 años.

También se apreció mejoría en la supervivencia libre de enfermedad (67 vs 61%; $p = 0,08$). Mifamurtide es un agente inmunoestimulante, activador potente de monocitos y macrófagos, que se ha incorporado recientemente al tratamiento del osteosarcoma. Este tratamiento se administra a 2mg/m² dos veces por semana (12 semanas) y posteriormente semanal (24 semanas) con una duración de 36 semanas.

Un abordaje que ha despertado interés es la **intensificación de la quimioterapia** en el osteosarcoma. Un estudio actual del EOI incluyó 497 pacientes, y comparó el esquema convencional de doxorubicina y cisplatino cada 3 semanas, con la administración de la misma

pauta cada 2 semanas, con soporte de G-CSF. Se observó un aumento del número de respondedores al tratamiento, pero la supervivencia de ambos grupos fue similar (Lewis, JNCI07).

Otro aspecto controvertido en el tratamiento de esta enfermedad es la administración de una pauta diferente de quimioterapia postoperatoria en los casos de pobre respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante. Esta estrategia fue propuesta por Rosen, con unos resultados preliminares no reproducidos por otros autores.

Un gran estudio denominado Euramos¹ intentó contestar esta cuestión. Se randomizó entre diferentes esquemas postoperatorios, según la respuesta conseguida con el tratamiento inicial, que incluye doxorubicina, cisplatino y HD-MTX (MAP). Los pacientes con pobre respuesta, se aleatorizaron a recibir el mismo esquema de forma postoperatoria vs MAP con ifosfamida+etoposido si

que se objetivara mejoría en la supervivencia.

De hecho, distintos estudios no randomizados en los que se ha añadido ifosfamida y etopósido al tratamiento estándar, han mostrado, en los pobres

respondedores, resultados similares a los pacientes con una buena respuesta histológica. Por tanto, hasta la fecha no está demostrado que cambiar el esquema de QT tras la cirugía en osteosarcomas con poca respuesta a la neoadyuvancia beneficie a estos pacientes.

Osteosarcoma diseminado

Aproximadamente el 20% de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico, siendo el pulmón y el hueso las dos localizaciones más frecuentes. Sin embargo cuando hablamos de osteosarcoma metastático estamos tratando un grupo muy heterogéneo de pacientes.

Importante

A la hora de plantear el tratamiento de un paciente con enfermedad diseminada debemos tener en cuenta la localización de las metástasis, las posibilidades quirúrgicas de entrada o después de una quimioterapia, así como la edad y el estado general del paciente. Para aquellos pacientes con un buen performance status, el tratamiento combinado con quimioterapia, cirugía del tumor primario y de las metástasis va a ser el tratamiento de elección.

El tipo, número y localización de las metástasis va a influir en el pronóstico de estos pacientes, de forma que podríamos clasificar a estos pacientes en subgrupos de riesgo según la presencia/ausencia de M1 óseas, afectación pulmonar (unilateral vs bilateral), número de nódulos pulmonares o afectación de otros órganos. Aunque la supervivencia global para los pacientes con osteosarcoma metastático es alrededor del 30%

a los 5 años, la supervivencia puede llegar a ser mejor para el subgrupo de mejor pronóstico, es decir para aquellos pacientes con M1 pulmonares únicas y resecables. De afectación ganglionar o de otros órganos van a conferir un pronóstico extremadamente pobre.

En aquellos tumores irresecables de entrada, se indicará **quimioterapia neoadyuvante** para intentar reducir el volumen tumoral y permitir una cirugía radical posterior.

En los casos que la cirugía sobre el tumor primario o sobre las metástasis no sea posible, el objetivo de la quimioterapia con intención paliativa va a ser el **mejorar los síntomas y la calidad de vida**.

Los regímenes de tratamiento más utilizados incluyen la combinación de agentes como cisplatino, doxorubicina, HD-MTX e ifosfamida, al igual que los regímenes de tratamientos adyuvantes y neoadyuvantes.

Otras terapias como Ra 223 y Samario-153 EDTMP, Sorafenib y la combinación Sorafenib-Everolimus han demostrado eficacia en pacientes con osteosarcoma estadio IV.

TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA

A pesar de un tratamiento quimioterápico y quirúrgico apropiados, aproximadamente un 30% de los pacientes que se presentan como enfermedad localizada en el momento del diagnóstico, van a recaer posteriormente, especialmente en los 3 primeros años.

La localización más frecuente de la recidiva es, con diferencia, el **pulmón**, y seguida del **hueso**.

Importante

Únicamente un 5-10% de los pacientes tratados correctamente van a presentar recidiva local. Los estudios publicados hasta el momento sobre osteosarcoma recidivado incluyen pocos pacientes y recogen una muestra muy heterogénea de pacientes (metástasis únicas o múltiples, resecables e irresecables), que realizan tratamientos muy distintos (cirugía, quimioterapia con distintos esquemas, o ambas).

A pesar de esto, son bien conocidos los factores pronósticos implicados: número y localización de las metástasis e intervalo libre de enfermedad.

La obtención de una remisión completa tras la cirugía es también un factor pronóstico importante. La recidiva precoz, antes de los 12-18 meses del tratamiento inicial tiene peor pronóstico que las recidivas tardías. Asimismo, las recidivas en el hueso también comportan peor pronóstico que las recidivas en pulmón.

En la serie de Bacci, la supervivencia libre de evento a los 5 años es del 11% para los pacientes con metástasis óseas, frente al 27% para el grupo con afectación pulmonar exclusiva.

La resección de las metástasis pulmonares es el tratamiento de elección en aquellos pacientes que presentan recidiva pulmonar exclusiva, con un intervalo libre de enfermedad superior al año, que presentan un número de metástasis limitado. En cambio, en las recidivas precoces o de rápido crecimiento, la cirugía es generalmente ineficaz.

En el resto de casos, el tratamiento de la recidiva debe individualizarse para cada paciente, teniendo en cuenta el tratamiento previo realizado. Debe considerarse siempre la **posibilidad de resección quirúrgica** buscando la radicalidad, especialmente para aquellos pacientes que presentan una recidiva tardía y única. La recidiva local es la indicación más frecuente de amputación, siendo el manejo quirúrgico similar al osteosarcoma localmente complicado.

No está definida aún una segunda línea de quimioterapia estándar, existen varias combinaciones de fármacos como la asociación de gemcitabina y docetaxel, ciclofosfamida-topotecán, ifosfamida-etoposido ifosfamida a altas dosis que han mostrado actividad. Por otro lado, no se ha demostrado la utilidad de la quimioterapia complementaria después de la metastasectomía.

VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Respuesta biológica: necrosis tumoral

Una de las ventajas más invocadas del tratamiento neoadyuvante del osteosarcoma es el permitir **el estudio de la respuesta histológica del tumor al tratamiento preoperatorio**. El grado de necrosis tumoral hallado después de la quimioterapia neoadyuvante ha demostrado ser un factor pronóstico independiente, relacionado con la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en numerosos estudios.

En un estudio de Bacci sobre 1058 pacientes que habían recibido tratamiento neoadyuvante, se observó una respuesta favorable (necrosis $\geq 90\%$) en el 59% de los pacientes y una pobre respuesta ($< 90\%$ necrosis) en el 41% de los pacientes, observándose una correlación significativa entre la respuesta histológica y el pronóstico. La SG a los 5 años fue del 68% vs el 52% ($p=0.0001$) a favor de los buenos respondedores.

La respuesta tumoral a la quimioterapia se define en estudios histológicos por la presencia de un 10% o menos de tumor viable en osteosarcoma y sarcoma de Ewing. La presencia de más de un 10% de tumor viable (menos de un 90% de necrosis) después de la quimioterapia es indicativa de una mala respuesta. Huvos clasificó la **necrosis tumoral en 4 grados**, dependiendo el porcentaje de necrosis hallado en la pieza quirúrgica (*Tabla 5*). Esta clasificación ha sido ampliamente utilizada en ensayos clínicos y a nivel asistencial.

El tratamiento de los pacientes con pobre respuesta, como ha sido dicho previamente, sigue siendo un reto sobre el que son necesarios nuevos avances.

Tabla 5
Clasificación de Huvos. Respuesta histológica (necrosis tumoral) a la QT preoperatoria

Grado	Efecto
I	Necrosis $\geq 50\%$ tumor
II	Necrosis 50-90% tumor
III	Necrosis $> 90\%$ tumor (sólo focos aislados de céls viables)
IV	Necrosis 100% (no evidencia de tumor viable)

Evaluación radiológica de la eficacia del tratamiento quimioterápico

La respuesta tumoral a la quimioterapia neoadyuvante es un factor predictor de supervivencia a los 5 años en pacientes con osteosarcoma o sarcoma de Ewing. Los casos con buena respuesta tienen una supervivencia a los 5 años de casi el doble de la de los casos con mala respuesta. Del mismo modo, la respuesta tumoral a la quimioterapia es también un factor pronóstico del control local de la enfermedad. Así, una mala respuesta a la quimioterapia neoadyuvante se asocia a un mayor porcentaje de recidivas locales.

La TC tiene limitaciones en la evaluación de la respuesta a la quimioterapia, puesto que un incremento del volumen tumoral puede ser debido a cambios de edema y hemorragia en casos de buena respuesta, y por el contrario, una reducción franca del volumen tumoral que indicaría buena respuesta, puede enmascarar la presencia de nódulos tumorales viables.

Por otra parte, la reducción del volumen tumoral, especialmente del componente de partes blandas, es especialmente acusada en el sarcoma de Ewing, debido a su intrínseca composición y arquitectura celular puesto que es un tumor muy celular, con escasa matriz extracelular. Por el contrario, en el osteosarcoma, caracterizado por una extensa matriz extracelular de hueso y osteoide, la reducción de volumen tumoral requiere de reabsorción osteoclástica, lo que explica que ésta no se produzca de forma tan rápida.

Importante

La RM, debido a su mayor resolución de contraste de partes blandas, es la técnica de elección en la valoración de la respuesta al tratamiento quimioterápico.

La valoración del volumen o de la intensidad de señal del tumor presenta limitaciones similares a las que tiene la TC por lo que es imprescindible la administración de material de contraste, preferiblemente mediante estudios dinámicos, que nos van a permitir evaluar el grado de vascularización del tumor.

En **los estudios de RM estándar**, se requieren unos 3 a 5 minutos tras la administración endovenosa del contraste paramagnético para obtener las imágenes. Durante este lapso temporal, tanto el tumor viable como el tejido inflamatorio reparativo o con cambios hiperémicos mostraran captación de contraste, por lo que no será posible una valoración adecuada de la respuesta tumoral.

Los **estudios de correlación entre RM dinámica e histología** han demostrado la eficacia de esta técnica en la evaluación de la respuesta tumoral, tanto en el osteosarcoma como en el sarcoma de Ewing.

Los **estudios dinámicos de RM** consisten en la adquisición secuencial de imágenes en cortos intervalos de tiempo (entre 1 a 15 segundos) tras la administración intravenosa de contraste paramagnético, hasta completar un intervalo de unos 4-5 minutos. De esta forma es posible valorar no sólo "cuanta" captación de contraste presentan las distintas partes del tumor, sino también "cuando" se produce dicha captación, puesto que el tumor viable, a diferencia de los fenómenos reparativos tisulares, se caracteriza por un realce muy precoz, que se produce sólo unos segundos después de la captación de contraste por parte de las arterias. El empleo de técnicas de sustracción, similares a las empleadas en el DIVAS, permite estudiar sólo el mapa de captación tumoral, al restar a las imágenes contrastadas la imagen basal obtenida previa a la inyección del contraste.

El grupo de Van der Woude consideran que la captación tumoral precoz, identificada menos de 6 segundos después de la captación de la arteria, corresponde a tumor viable, mientras que el tejido inflamatorio y los cambios reparativos muestran una captación más tardía. Las áreas necróticas se caracterizan por la ausencia de captación a lo largo de todo el estudio dinámico.

TOXICIDAD TARDÍA DEL TRATAMIENTO

La toxicidad inducida por el tratamiento quimioterápico puede subdividirse en unos efectos adversos más o menos precoces cómo:

La toxicidad hematológica.

La toxicidad hepática en forma de elevación de las enzimas hepáticas inducida por el MTX.

La toxicidad renal con empeoramiento de las cifras de creatinina.

Una alteración hidroelectrolítica secundaria a tubulopatía por cisplatino o ifosfamida.

Si bien todos estos efectos adversos pueden ser manejados durante el tratamiento, existen otras toxicidades que pueden aparecer a largo plazo.

El aumento en la supervivencia de estos pacientes ha incrementado también la incidencia de estos efectos adversos tardíos, que son de especial relevancia en un tumor que puede ser curable en un número considerable de casos.

Las principales toxicidades tardías son:

Toxicidad cardíaca relacionada con las antraciclinas, con una incidencia que puede llegar al 15%, especialmente cuando las dosis de doxorubicina superan los 300mg/m².

Neuropatía periférica en forma de parestesias y disminución de la audición, secundarias a cisplatino, a dosis acumulativas de 300-600 mg/m².

Toxicidad renal y diselectrolitemia secundaria a cisplatino, tubulopatía proximal por ifosfamida, asociada con frecuencia a síndrome de Fanconi (proteinuria, glucosuria, hipofosfate-mia, hipocaliemia, hipomagnesemia, acidosis tubular renal y disminución del filtrado glomerular).

Aumento **del riesgo para desarrollar segundos tumores**, siendo aproximadamente del 8- 10% a los 20 años del primer tumor. La exposición a agentes citotóxicos, especialmente después de agentes alquilantes puede aumentar el riesgo de desarrollar un síndrome mielodisplásico, y probablemente otros tumores sólidos.

La **esterilidad** es uno de los efectos adversos más frecuente, especialmente para aquellos pacientes que reciben más de 30g/m² de ifosfamida, llegando a la azoospermia el 100% de los pacientes que reciben entre 60-75g/m². Por ello, a todos los pacientes que van a someterse a un tratamiento quimioterápico se les debería ofrecer la posibilidad de criopreservación de semen.

FACTORES PRONÓSTICOS

El pronóstico del osteosarcoma depende de múltiples factores. Un gran estudio reciente que ha evaluado 1.702 pacientes afectados de osteosarcoma de alto grado, ha permitido la identificación de distintos factores pronósticos independientes.

Una **pobre respuesta** histológica al **tratamiento quimioterápico** y la **presencia de metástasis** al diagnóstico representan los factores pronósticos desfavorables más importantes. Las metástasis están asociadas a su vez a un mayor tamaño del tumor primario y a una clínica más prolongada antes del diagnóstico.

Importante

La principal razón por la que en estos pacientes el pronóstico es peor no es porque la quimioterapia sea menos efectiva que en los tumores localizados, sino que podría deberse a que las posibilidades de cirugía radical son menores. En aquellos pacientes en los que la cirugía radical es posible, la supervivencia a los 10 años puede aumentar hasta el 40%.

La **edad** por sí misma no está claro que sea un factor pronóstico. La impresión que en pacientes mayores el pronóstico es peor se debe al aumento proporcional de lesiones a nivel del esqueleto axial, siendo el esqueleto axial la localización de peor pronóstico debido a las dificultades en realizar un tratamiento quirúrgico radical. La localización a nivel de tibia proximal se ha descrito como la de mejor pronóstico.

El **sexo** si ha demostrado ser un factor pronóstico independiente, las mujeres tienen un mejor pronóstico.

Por último, **la elevación de los niveles séricos de LDH y fosfatasa alcalina** suelen correlacionarse con un mayor volumen tumoral y se asocian con frecuencia con un peor pronóstico.

3.2 Tumores de la familia del sarcoma de Ewing

INTRODUCCIÓN

El sarcoma de Ewing (SE) fue descrito por James Ewing en 1921 como un tumor óseo de gran agresividad, compuesto de células redondas y pequeñas, en una niña de 14 años. Hoy en día se considera que el SE y el tumor neuroectodérmico periférico (PNET), descrito inicialmente como una entidad distinta, son parte del espectro de los denominados tumores de la familia del sarcoma de Ewing (TFSE).

En este grupo se incluyen también:

El SE atípico.

El SE extraóseo.

El tumor de Askin (o PNET de la región toracopulmonar).

Debido a que poseen características histológicas comunes y comparten translocaciones cromosómicas características, se considera que proceden de una misma célula de origen, de tipo neuroectodérmico.

Desde el punto de vista clínico, los diferentes TFSE se tratan del mismo modo. Se trata de tumores de gran agresividad, que pueden aparecer en cualquier hueso, aunque son más frecuentes en huesos planos y largos. Poseen una gran tendencia a desarrollar metástasis en el curso posterior, si no ya metástasicos en el diagnóstico.

Por ello, el tratamiento sistémico forma una parte esencial de su manejo. Se asocia siempre a tratamiento local. Desde hace casi un siglo se conoce la extrema radiosensibilidad de estos tumores, en contraposición al osteosarcoma.

No obstante, en la actualidad la cirugía está jugando un papel cada vez más importante en su tratamiento, que es claramente multidisciplinario. En las últimas décadas, la supervivencia a largo plazo ha aumentado desde un 30% hasta un 60% aproximadamente.

EPIDEMIOLOGÍA

El sarcoma de Ewing es el segundo tumor óseo primario maligno más frecuente en edades jóvenes, después del osteosarcoma. Se estima una incidencia aproximada de entre 3 casos por millón habitantes y año en Estados Unidos. Este tumor presenta una incidencia ligeramente superior en varones y un pico máximo de presentación en la segunda década de la vida, entre los 10 y 20 años de vida. Alrededor del 20% de los casos se diagnostican en la primera década, un 50% tienen 15 años o más en el diagnóstico, y es muy raro por encima de los 40 años.

No se han identificado factores etiológicos específicos implicados en el desarrollo de estos tumores. Tampoco se ha descrito una asociación clara con síndromes familiares de cáncer.

PATOLOGÍA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

Anatomía patológica

Los TFSE forman parte de grupo de tumores malignos denominados **Tumores de células redondas y pequeñas del hueso**. Se trata de un grupo heterogéneo de tumores que se ven sobre todo en niños, adolescentes y adultos jóvenes.

Los diferentes tipos histológicos que se incluyen, además de los TFSE, y con los cuales debe establecerse el diagnóstico diferencial, son el **condrosarcoma mesenquimal**, el **linfoma** y el **osteosarcoma de célula pequeña**.

Cuando el tumor se localiza en partes blandas, además del TFSE extraóseo y el linfoma, deben considerarse el rabdomiosarcoma y el tumor desmoplásico de células redondas. Comparten algunos rasgos morfológicos, pero se trata de entidades distintas biológica y genéticamente, que requieren un diagnóstico

preciso, ya que sus tratamientos poseen importantes diferencias.

Morfológicamente, el **SE** está compuesto por células pequeñas de diámetro aproximado 14 μm , con un núcleo redondo, sin nucleólos, cromatina fina y un citoplasma eosinófilo con abundante glicógeno, que puede ser puesto en evidencia con la tinción de PAS. Se trata de tumores de gran celularidad, en los que las células crecen en un patrón difuso sin evidencia de organización estructural. Los elementos estromales prácticamente van a estar ausentes debido a que las células tumorales generalmente ocupan toda la cavidad medular reemplazando y sustituyendo los componentes de la médula ósea. El componente vascular no es muy prominente y habitualmente está compuesto de pequeños capilares, de forma que no suelen inducir una gran respuesta inflamatoria.

La apariencia del **PNET** puede diferir discretamente del SE, aunque muchos patólogos ya no hacen distinción entre ambas entidades. En el PNET, las células tienden a agruparse en nidos y trabéculas, y típicamente a formar rosetas, denominadas rosetas de Homer-Wright o pseudorosetas. Debe señalarse que no es infrecuente que en un PNET coexistan áreas con características citológicas de SE, hecho que refuerza la idea de que se trata del mismo tumor con un espectro amplio de diferenciación. El PNET muestra también, de forma variable, tinción positiva para algunos marcadores neurales, como enolasa neuronal específica, sinaptofisina, neurofilamentos y S-100.

Importante

Un dato importante es que la tinción para CD99, una proteína de membrana producto del gen MIC2, es característicamente positiva en los TFSE. Esta tinción puede ser útil en el diagnóstico, aunque también puede ser positiva en algunos casos en otros tipos de sarcoma.

Han sido descritas distintas **variantes morfológicas** de los TFSE:

Sarcoma de Ewing atípico

Se caracteriza por la presencia de células más alargadas y grandes, cuyo diámetro puede oscilar entre 20 y 24 fim. Presentan una membrana nuclear irregular y un nucleolo prominente. Su citoplasma es vacuolado y el glicógeno citoplasmático menos abundante.

Tumores similares al Adamantino- ma o "Adamantinoma like"

Estos tumores fueron descritos a nivel de la tibia, y comparten muchas características histológicas e inmunohistoquímicas con el adamantinoma. Se caracterizan por la presencia de nidos de células tumorales pleomórficas y una prominente respuesta desmoplásica. La tinción para citoqueratinas es positiva. Estos tumores también son positivos para CD99 y FLI-1, y poseen la traslocación EWS-FLI-1.

Variante Esclerosante

Similar al fibrosarcoma epiteliode esclerosante, debido a la presencia de una matriz hialina eosinofílica.

Según la **localización** sobre la que asientan, puede establecerse también una clasificación de los TFSE:

- El SE asienta básicamente sobre el hueso, aunque también se ha descrito sobre partes blandas, al que se le denomina SE extraóseo.
- Los PNET tienen un origen extraóseo en más del 60% de los pacientes.
- Cuando el SE o PNET asientan sobre la pared torácica o la región toracopulmonar se denomina tumor de Askin.

PATOLOGÍA MOLECULAR DEL TUMOR DE EWING

Diagnóstico molecular

Las fusiones EWS-FLI1 se detectan en aproximadamente 85% de los tumores de Ewing; las EWS-ERG están presentes en 10% de los casos, mientras que un 3% corresponde a otros tipos de fusiones de EWS con un miembro de la familia ETS de factores de transcripción.

Se trata de un dato específico de esta neoplasia ya que los estudios mediante PCR de otros tumores podrían entrar en su diagnóstico diferencial, como los tumores neuroectodérmicos primitivos centrales, neuroblastomas, rabdomiosarcomas, adamantinomas o tumores de células gigantes óseos.

La detección molecular de fusiones génicas es muy útil cuando una muestra clínica contiene una cantidad limitada de tumor, cuando la morfología no es conclusiva, cuando el tumor de Ewing aparece en adultos, o en localizaciones poco frecuentes, como el riñón, la piel, o el pulmón.

Además de los factores pronósticos habituales en esta neoplasia (estadio, lo-

calización/volumen del tumor primario, edad y respuesta al tratamiento) hay estudios recientes que evalúan la **contribución de la heterogeneidad molecular** al pronóstico en el tumor de Ewing.

Se ha comprobado que los pacientes con tumor de Ewing localizado que expresan el transcrito quimérico más común (EWS exón 7 unido a FLI1 exón 6) tienen mejor pronóstico que los que tienen cualquier otro tipo de fusión. Esto sugiere que la heterogeneidad en la estructura de los transcritos pueda definir de manera clara diferentes grupos de riesgo.

La base biológica por la que se observan estas diferencias en pronóstico no está clara, aunque se ha demostrado que las diferentes fusiones génicas son factores de transcripción con diferente actividad activadora. Estos resultados han instado a la determinación del subtipo de fusión génica en estudios clínicos prospectivos.

Importante

No hay diferencias clínicas significativas entre los pacientes con EWS-FLI1 y EWS-ERG.

Estudio de enfermedad mínima residual

La RT-PCR permite la detección de números muy bajos de células tumorales circulantes o en médula ósea. Dado que las fusiones génicas son específicas, el método es potencialmente útil para la monitorización de enfermedad circulante o micrometastásica.

Algunos autores encuentran que la detección de transcritos quiméricos en sangre periférica y/o médula ósea puede predecir la aparición de recidivas o un pronóstico adverso.

Sin embargo, quedan muchas cuestiones técnicas, biológicas y clínicas por resolver, principalmente saber cuál es el significado clínico que hay que dar a la detección de dichas alteraciones moleculares, y si merece la pena o no cuantificar la enfermedad circulante o residual.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Presentación clínica

A diferencia del osteosarcoma, la afectación de huesos planos y del esqueleto axial es muy frecuente. El SE se origina sobre todo en los huesos largos de las extremidades inferiores y superiores, los huesos de la pelvis, y la pared torácica, y menos frecuentemente en vértebras y cráneo. El SE extraóseo en tronco, extremidades, cabeza y cuello y retroperitoneo; y el PNET en tórax, abdomen y pelvis, y extremidades.

Aunque la sintomatología inicial puede variar en función de la localización del tumor, el dolor suele ser el síntoma de presentación más frecuente. El hecho que este tumor se presente en jóvenes en etapa de crecimiento puede hacer que el dolor se atribuya erróneamente a un traumatismo previo o al propio crecimiento, de forma que el diagnóstico puede demorarse desde la aparición de los primeros síntomas. El dolor puede acompañarse de presencia de una masa

palpable, que en ocasiones, debido al importante componente de partes blandas que posee, parece originarse en éstas.

Otros síntomas más inespecíficos, como la fiebre, anorexia o síndrome constitucional no son raros en esta enfermedad, y pueden verse en pacientes con enfermedad avanzada o diseminada al diagnóstico, ocurriendo en aproximadamente un tercio de los pacientes.

Aproximadamente el 25% de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico, siendo el pulmón y el hueso las dos localizaciones más frecuentes. Cerca del 10% de los casos tendrán afectación de la médula ósea. La afectación regional ganglionar es rara.

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

La localización más frecuente son los huesos largos, si bien la afectación de pelvis, costillas, columna vertebral no es infrecuente. En los huesos largos, las lesiones tienden a localizarse en la diáfisis.

El aspecto radiológico típico del SE es el de una lesión osteolítica muy agresiva, de márgenes mal delimitados (patrones apolillado o permeativo). La reacción perióstica discontinua, de características agresivas, y la masa de partes blandas son hallazgos radiológicos muy frecuentes.

En una serie de 373 pacientes, las lesiones presentaban un patrón de lisis permeativo en un 76% de casos, masa de partes blandas en un 80%, reacción perióstica “en piel de cebolla” un 56% y un componente esclerótico en un 39% de casos. Este componente calcificado, esclerótico, suele asociarse a la lisis tumoral, y representa histológicamente hueso necrótico, con o sin depósito de osteoide, debido a que el crecimiento tumoral sobrepasa su propio aporte vascular, provocando la muerte del tejido óseo.

Por lo tanto, el componente de partes blandas tumorales, que no contiene hueso, no muestra calcificaciones. Las lesiones predominantemente escleróticas se observan de forma más frecuente en la pelvis, columna vertebral y sacro.

En la serie de Reinus y col., otros hallazgos menos frecuentes fueron la reacción perióstica espiculada en un 21% de los casos, engrosamiento cortical en un 21%, expansión ósea en un 12% y fractura patológica en un 5%. La ausencia de calcificación en el componente tumoral

de partes blandas y la localización predominantemente diafisaria son datos útiles en el diagnóstico diferencial con el osteosarcoma.

Como en otros sarcomas óseos, la infiltración o destrucción de la cortical y la extensión a las partes blandas se estudian mejor con TC o RM. Estas técnicas permiten identificar un signo radiológico común a otros tumores de células pequeñas (PNET, linfoma, leucemia), que consiste en la detección de considerables masas de partes blandas, con escasa o nula afectación de la cortical, y cuya explicación anatomopatológica es la diseminación tumoral a través de los pequeños vasos de los conductos de Havers, extendiéndose a través del córtex hasta las partes blandas extracorticales.

Sarcoma de Ewing perióstico

El sarcoma de Ewing perióstico es el subtipo tumoral originado en la superficie perióstica, y que al igual que el resto de sarcomas óseos de superficie se caracteriza por una menor agresividad histológica y un pronóstico más favorable. Suele afectar huesos largos, con una localización diafisaria o metafisodiafisaria. Su presentación radiológica es similar a la de otros sarcomas de superficie, diferenciándose del osteosarcoma y del condrosarcoma por la ausencia de calcificación osteoide o condroide. La reacción perióstica es constante, a menudo con triángulo de Codman, y la afectación de la cavidad medular es poco frecuente.

ESTADIFICACIÓN

Teniendo en cuenta la gran propensión a la diseminación a distancia que presenta el SE, con aproximadamente un 25% de los pacientes con metástasis en el momento del diagnóstico, es preciso realizar un cuidadoso estudio de extensión antes de iniciar el tratamiento. El pulmón, hueso y la médula ósea son las localizaciones más frecuentemente afectadas, de modo que las exploraciones que vamos a realizar irán encaminadas a descartar enfermedad en dichas localizaciones.

Analítica general con hemograma y bioquímica que incluya lactato deshidrogenada y VSG. Aunque no existe ningún marcador específico, estos dos parámetros suelen estar elevados debido a la respuesta inflamatoria del organismo.

El **rastreo óseo isotópico** con tecnecio-99m nos va a permitir descartar la presencia de M1 óseas.

Importante

No existe un sistema de estadificación ampliamente aceptado y utilizado en estos tumores, ya que los sistemas habituales no tienen en cuenta la localización, que es un factor pronóstico primordial en los TFSE. Es importante diferenciar entre estadio localizado o metastásico, y tener en cuenta si la localización es de mal pronóstico.

Una **TAC de tórax y abdomen**, para la detección de nódulos pulmonares y metástasis viscerales en otros órganos, si bien son más infrecuentes.

Biopsia de Médula Ósea. La afectación de la médula ósea ocurre en cerca del 10% de los pacientes.

BIOPSIA TUMORAL

Previo a la realización de la biopsia va a ser importante realizar un **estudio de extensión** local para poder determinar la relación del tumor con las estructuras vecinas, los paquetes vasculo-nerviosos y partes blandas, y así determinar la localización más idónea para la realización de la biopsia.

Tanto para los tumores óseos como para los tumores de partes blandas la **biopsia tru-cut** bajo control radiológico va a ser el método diagnóstico de elección, por su menor morbilidad y cuando se prevea una cirugía conservadora. En el caso que no se haya obtenido material

suficiente se realizaría una biopsia incisional, siempre por personal experto, para evitar complicaciones que puedan comprometer la cirugía en un segundo tiempo.

Aunque la **punción-aspiración con aguja fina (PAAF)** es una técnica poco invasiva, y nos va a permitir una primera aproximación diagnóstica, la realización de una biopsia es preferible para la obtención del diagnóstico. La PAAF, no obstante, puede ser muy útil en el diagnóstico de la recidiva o confirmar metástasis.

TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DE LA FAMILIA DEL SARCOMA DE EWING

Aproximadamente un 25% de los pacientes son metástasicos en el momento del diagnóstico. En el resto, tras tratamiento local exclusivo, aparecerán metástasis en más del 80% de los casos.

Importante

Este hecho ha inducido a considerar a los TFSE como una enfermedad sistémica, y a incorporar, en consecuencia, la quimioterapia como parte integrante e inicial del tratamiento. El tratamiento local, sin embargo, también es necesario, ya que con frecuencia la recidiva asienta inicialmente donde se encontraban las lesiones más voluminosas.

Con este abordaje, la supervivencia ha mejorado considerablemente. En la actualidad, más de un 70% de los pacientes con enfermedad localizada y hasta un 25% de aquellos con enfermedad diseminada pueden curarse con tratamiento multidisciplinario.

Un aspecto de interés, es que los datos disponibles actualmente indican que el tratamiento de los diferentes TFSE debe ser el mismo. No hay evidencia ninguna que sugiera que existen diferencias en la sensibilidad a diferentes fármacos o terapéuticas locales entre el SE y el PNET.

Dada la relativa infrecuencia de estos tumores, así como su potencial curabilidad, se recomienda que estos pacientes sean tratados en centros de referencia que dispongan de equipos multidisciplinarios con experiencia.

TRATAMIENTO SISTÉMICO: QUIMIOTERAPIA

En la actualidad, los esquemas terapéuticos utilizados en los TFSE emplean la quimioterapia como tratamiento inicial o de inducción, seguido posteriormente por el tratamiento local. Ello posee dos grandes ventajas, el tratamiento temprano de la enfermedad metastásica, causa de fracaso más frecuente; y también el que la importante reducción tumoral observada con frecuencia con la quimioterapia, facilita notablemente el tratamiento local, sea cirugía o radioterapia.

En los años 60 se publicaron los primeros estudios de quimioterapia en los TFSE, utilizando distintos agentes como la ciclofosfamida o la vincristina, combinados con radioterapia.

En 1974, un estudio clásico de Rosen, mostró que la combinación de cuatro fármacos con vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida y doxorubicina, denominado esquema VACD, en asociación con radioterapia (en combinación o bien secuencial), consiguió una supervivencia

prolongada en 12 pacientes y se convirtió en un tratamiento muy utilizado. Posteriormente, se llevaron a cabo estudios randomizados que exploraron algunos esquemas de quimioterapia similares.

El primer estudio llevado a cabo por el Intergroup Ewing Sarcoma Study (IESS- 1), mostró la superioridad del esquema VACD frente a un esquema con 3 fármacos que excluía la doxorubicina, VAC, en términos de control local (96% vs 86%) y supervivencia libre de evento (SLE) del 60% vs 24%. Con este estudio, quedó definitivamente establecido el papel de doxorubicina en el tratamiento de esta enfermedad.

El incremento de la dosis intensidad de doxorubicina fue explorado en el IESS-2. La supervivencia libre de recidiva a 5 años se incrementó hasta el 73% para los tumores no originados en la pelvis.

Con intención de no limitar la dosis de doxorubicina, en muchos estudios posteriores se omitió la administración de actinomicina D, sin empeoramiento aparente de los resultados.

En el estudio ET-1, realizado por el grupo inglés United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG), se objetivó la importancia de la localización tumoral como factor pronóstico, siendo la localización pélvica la de peor pronóstico con una SLE del 13% frente al 41% para aquellos tumores de localización en extremidades.

En el estudio ET-2, se sustituyó la ciclofosfamida en el esquema VACD por ifosfamida, VAID, sugiriendo la superioridad

de la ifosfamida frente a la ciclofosfamida para estos tumores. En otro estudio del Cooperative Ewing Sarcoma Studies (CESS-86) también se sustituyó la ciclofosfamida (VACD) por Ifosfamida (VAID) consiguiendo un aumento significativo en la SLE. Estos estudios supusieron los primeros datos a favor de la incorporación de la ifosfamida al tratamiento del SE.

Debido a los prometedores resultados obtenidos en varios estudios Fase II, con la utilización de la combinación de ifosfamida y etopósido (IE) en pacientes con SE que habían recaído después de tratamiento estándar, el Children's Cancer Group (CCG) y el Pediatric Oncology Group (POG) pusieron en marcha el estudio INT- 0091. En él, 518 pacientes se randomizaron a recibir VACD, o VACD alternado con IE, objetivándose en los 398 pacientes con enfermedad localizada, una mejoría significativa en cuanto a SLE a los 5 años del 69% vs 54% para el grupo VACD-IE, así como una mejoría en la supervivencia global, del 72% vs 61%.

Importante

Desde entonces el esquema VAC-IE, que incorpora todas las drogas más activas, se ha convertido en el tratamiento estándar utilizado por numerosos grupos.

Un estudio fase II del MSKCC que utilizaba un régimen intensivo de corta duración que incluía las mismas drogas, mostró una supervivencia libre de recidiva a 4 años del 82% en los pacientes con enfermedad localizada.

EURO-EWING99 es un estudio internacional, que incluye varios grupos europeos. Se administran 6 cursos de induc-

ción con una pauta intensiva compuesta por vincristina, ifosfamida, doxorubicina y etoposido (VIDE) y posterior tratamiento local. El tratamiento posterior a la cirugía o radioterapia está en función de la respuesta histológica, incluyendo altas dosis de quimioterapia en una de las ramas para los pacientes de alto riesgo.

En pacientes con enfermedad localizada, el volumen del tumor primario y la respuesta histológica a la quimioterapia de inducción fueron factores críticos para la estratificación en el grupo de riesgo estándar o alto. Los pacientes de riesgo estándar fueron aleatorizados para el tratamiento de consolidación con VAI o VAC (R1) y se demostró que se debía de continuar con VAC (sin ifosfamida). Los pacientes de alto riesgo fueron asignados aleatoriamente a dosis altas de Busulfan-Melfalan (TMO) versus VAI (R2loc), su inclusión se cerró prematuramente en 2013 por bajo reclutamiento. En general, la SLE a 3 años fue del 60% y la SG, del 74%. El riesgo de un evento se redujo significativamente por BuMel en comparación con VAI: HR = 0,64 (IC del 95%, 0,43-0,94) $p = 0,024$; SLE a 3 años del 67% vs 53% y SG 78% vs 70%, HR = 0,60 (0,39-0,92) $p = 0,019$. Por tanto, en pacientes con mala respuesta histológica a VIDE y / o con volumen tumoral > 200ml en los que la resección previa o la radioterapia impiden que se disponga de datos de respuesta histológica, BuMel mejora la SLE y la SG sin un exceso de toxicidad inaceptable. Por lo tanto, BuMel debe ser el tratamiento estándar para pacientes con enfermedad localizada de alto riesgo en los que no existe contraindicación para recibir BuMel y la radioterapia (muchos de los pacientes de alto riesgo la requieren).

En ASCO 2020 se han presentado los datos de otro gran estudio internacional,

EuroEwing2012, en el que aleatorizaba a los pacientes con sarcoma de ewing localizado o metastásico a recibir de inducción VIDE (vincristina, ifosfamida, doxorubicina y etoposido) esquema clásico en Europa, frente al esquema alternante VCD/IE (americano). Los HR (95% CrI) fueron 0,70 (0,51, 0,95) para la SLE y 0,64 (0,42, 0,96) para la SG a favor del brazo B. Por tanto se concluye que la quimioterapia VDC / IE es superior a VIDE tanto para SLE como para SG, sin exceso de toxicidad.

En la actualidad, se administran habitualmente de 6-8 ciclos de quimioterapia de inducción, a continuación se realiza el tratamiento local, interrumpiendo el mínimo tiempo posible la quimioterapia, y posteriormente se administra de nuevo quimioterapia según el esquema inicial si ha existido respuesta a ella.

Desde entonces el esquema VAC-IE, que incorpora todas las drogas más activas, se ha convertido en el tratamiento estándar utilizado por numerosos grupos. La duración de la quimioterapia es un tema controvertido, dado que en pacientes pediátricos con frecuencia se administran pautas de larga duración, que difícilmente pueden tolerar los pacientes adultos.

En el estudio del EuroEwing 2012 se administraban globalmente 14 ciclos con un intervalo de administración cada 15 días y de estos 9 se daban de forma preoperatoria. En otros estudios con la pauta VCD/IE se han administrado entre 4-6 ciclos preoperatorios y se han completado hasta un máximo de 17 ciclos cada 21 días (14 cuando la administración es cada 15 días).

TRATAMIENTO LOCAL

El tratamiento local de los TFSE tiene dos alternativas: la cirugía y la radioterapia. Se trata de un tumor altamente radiosensible. Esta última ha sido la más utilizada históricamente, pero en los últimos años ha ganado el terreno la cirugía. De hecho, la selección de uno u otro tratamiento se realiza generalmente en función del resultado funcional que vaya a ofrecer la cirugía, y también del riesgo de segundos tumores radioinducidos. La cirugía parece preferible en aquellos tumores resecables, con una cirugía que permita la conservación de la extremidad o no requiera grandes mutilaciones, y la radioterapia cuando la resección no sea posible o permita evitar cirugías muy agresivas.

No existen estudios randomizados que comparen ambas terapéuticas, pero algunos estudios sugieren que la cirugía podría ser más eficaz. No obstante, no pueden descartarse sesgos de selección, ya que las lesiones axiales son frecuentemente tratadas con radioterapia, mientras que los tumores localizados en extremidades, de mejor pronóstico, suelen ser intervenidos.

Otras ventajas potenciales de la cirugía son la posibilidad de valorar histológicamente la respuesta a la quimioterapia, y también, en niños con un esqueleto inmaduro, la radioterapia puede provocar una mayor morbilidad sobre el crecimiento que la cirugía.

Tratamiento quirúrgico

Los principios quirúrgicos y reconstructivos que son aplicables al tratamiento de los TFSE son similares a los de otros tumores óseos, y se tratan en el apartado de tratamiento del osteosarcoma y en otro específico al final del capítulo.

Radioterapia

La radioterapia juega un papel indiscutible en pacientes con tumores inoperables, generalmente localizados en pelvis o columna, y en tumores resecados pero con márgenes quirúrgicos afectos, y es una alternativa válida en otros casos que se descarte la cirugía. En la actualidad, los pacientes que son tratados con radioterapia constituyen con frecuencia un subgrupo de especial mal pronóstico por localización y/o tamaño. En la experiencia del CESS y EICISS, los pacientes que fueron sometidos a cirugía intraleSIONAL y radioterapia tuvieron la misma supervivencia que los tratados con radioterapia exclusiva.

En un estudio reciente se describen unas tasas de control local del 77%, sin hallarse diferencias significativas entre aquellos pacientes que habían recibido radioterapia sola o aquellos en los que se combinaba con cirugía. La presencia de metástasis al diagnóstico fue el único factor pronóstico adverso para el control local (84% vs 61%, $p=0.036$).

Se ha descrito una relación dosis respuesta, y dosis inferiores a 40 Gy parecen insuficientes. Para los casos en los que el tratamiento local consiste en radioterapia exclusiva, la dosis recomendada es de 55 Gy (hasta 60 Gy para

otros autores). Cuando se administra postoperatoriamente, las dosis utilizadas oscilan entre 45-55 Gy. La radioterapia hiperfraccionada no ha mostrado producir diferencias significativas en el control local.

La planificación del volumen a irradiar **debe incluir el tamaño inicial del tumor** y unos **márgenes** longitudinales de

2-3cm y laterales de 2 cm para huesos largos. Para aquellos pacientes con un tumor de localización axial, se precisan unos márgenes mínimos de 2 cm alrededor del tumor inicial y todas las áreas que hayan podido estar contaminadas quirúrgicamente, escaras y puntos de drenaje tienen que incluirse en el campo de irradiación.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

Aproximadamente el 25% de los pacientes presentan enfermedad metastática en el diagnóstico. La presencia de metástasis es el factor pronóstico adverso más importante, en particular en aquellos pacientes que poseen metástasis óseas.

Sin embargo, el tratamiento multimodal puede mejorar la clínica, puede alargar considerablemente la supervivencia y, sobre todo, consigue la curación de un cierto porcentaje de pacientes.

En pacientes con afectación pulmonar exclusiva, la supervivencia a largo plazo puede llegar al 30- 40%, mientras que si existen metástasis óseas ésta se reduce al 15-20%.

El tratamiento para los pacientes con enfermedad diseminada al diagnóstico se basará en los mismos esquemas de poliquimioterapia utilizados para la enfermedad localizada, como VACD o VAC- IE, y radioterapia sobre el tumor primario y/o las lesiones voluminosas. En el estudio de Grier, sin embargo, la incorpora-

ción de IE a VACD no mostró mejorar los resultados en el grupo de 120 pacientes metastásicos.

Otros abordajes buscan un aumento de la intensidad de dosis en estos pacientes. La administración de dosis altas de quimioterapia con soporte hematológico ha sido estudiada en varias series heterogéneas y con un bajo número de casos. Se ha administrado como tratamiento de inducción y, más a menudo, como consolidación tras respuesta al tratamiento convencional.

Los resultados son discordantes, con algunas series que sugieren que podría existir beneficio, y otras que arrojan resultados pobres, similares a las series de quimioterapia convencional. La toxicidad asociada a este procedimiento, y la ausencia de estudios concluyentes, desaconsejan la utilización la administración de las altas dosis de quimioterapia fuera de ensayos clínicos.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RECIDIVADA

Aproximadamente un 40% de los pacientes tratados presentarán recidiva de su enfermedad en los años posteriores, ya sea a nivel local, a distancia o ambas.

El diagnóstico de la recidiva, en ocasiones puede ser difícil. Los cambios de respuesta al tratamiento y la fibrosis residual que con frecuencia se observa pueden complicar el diagnóstico. En los pacientes que recidivan, el pronóstico es muy desfavorable, con una supervivencia a largo plazo inferior al 15- 20%.

El intervalo libre de enfermedad y la localización de la recurrencia son dos factores importantes, puesto que aquellos pacientes con recidiva precoz, en los dos primeros años del diagnóstico, van a presentar peor pronóstico, con una supervivencia a los 5 años que oscila entre el 4-8%, aumentando hasta el 35% para aquellos pacientes con recidiva tardía.

No existe un esquema de tratamiento estándar para estos pacientes, de forma que cada caso tiene que ser evaluado individualmente por un equipo multidisciplinar. Generalmente, para las recidivas locales se valorará la posibilidad de reintervención quirúrgica y quimioterapia posterior. En aquellos pacientes que presenten una recidiva pulmonar exclusiva, siempre que sea posible, debe plantearse la metastasectomía.

Los regímenes de quimioterapia a utilizar dependerán de los tratamientos previos recibidos. La Ifosfamida y el Etopósido han mostrado actividad en diversos estudios fase II, pero en la actualidad muchos pacientes habrán recibido anteriormente estos agentes.

Los pacientes con SE avanzado que progresan a VCD/IE con ILP escaso se han tratado clásicamente con varios esquemas de quimioterapia sin que existiera un tratamiento estándar para segunda línea. Es por esto por lo que se puso en marcha un ensayo clínico internacional que intenta determinar el esquema mejor en enfermedad recurrente. En ASCO 2020 se han comunicado resultados preliminares del estudio rEECur que aleatoriza a los pacientes en progresión al esquema alternante a recibir gemcitabina-docetaxel, irinotecan-temozolomida, ciclofosfamida-topotecan e ifosfamida a altas dosis. Hasta la fecha se sabe que la eficacia de los dos esquemas primeros es inferior por lo que ambos brazos se han cerrado a reclutamiento y se ha abierto otro brazo que incluye cisplatino-etoposido. En el primer análisis intermedio, los pacientes asignados a GD tenían peor ORR y SLP que los otros brazos y se detuvo la incorporación de este brazo. La segunda evaluación intermedia demostró que el brazo IT presentó una tasa de respuestas, ILP y SG inferior a los otros dos brazos que continúan en reclutamiento (ORR 20%, SLP 4,7, SG 13,9 meses).

Por último, la administración de quimioterapia a dosis altas con soporte hematológico ha sido extensamente utilizada, sin que hasta el momento haya podido demostrarse su beneficio. Ante a estos pobres resultados, debe valorarse la posibilidad de incluir al paciente en ensayos clínicos para el estudio de nuevas drogas.

FACTORES PRONÓSTICO

Importante

La presencia de metástasis al diagnóstico es el factor pronóstico adverso más importante para los pacientes con TFSE, presentando una supervivencia a los 5 años del 20% comparado con el 60% en enfermedad localizada.

Para los pacientes con enfermedad metastática, la presencia de metástasis óseas, u óseas y pulmonares, tiene peor pronóstico las metástasis únicamente pulmonares.

El tamaño tumoral >8cm, o un volumen >100mL, así como la localización a nivel de la pelvis también van a conferir peor pronóstico.

Los tumores pélvicos generalmente se diagnostican tardíamente debido a que pueden crecer y no dar síntomas hasta una fase avanzada. De forma que están asociados a un mayor volumen tumoral y una mayor proporción de metástasis al diagnóstico (25% vs 16%).

La **edad** de presentación es un factor pronóstico controvertido. La edad adulta ha demostrado, en varios estudios, ser un factor pronóstico adverso independiente, si bien en otros estudios no se han encontrado diferencias significativas.

En un estudio sobre 945 pacientes, se observó una asociación entre mayor edad y mayor volumen tumoral, y mayor probabilidad de presentar metástasis al diagnóstico (Henze).

Otro estudio observó una relación directa entre edad > 15 años y mayor volumen tumoral, así como una mayor proporción de tumores pélvicos (Cotterill).

Con estos resultados, el papel de la edad como factor pronóstico independiente sigue siendo incierto. De hecho, un estudio reciente de Bacci muestra resultados, en el tratamiento del TFSE en mayores de 40 años, comparables a los de grupos más jóvenes.

La elevación de la LDH (lactato deshidrogenada) en el diagnóstico se correlaciona con un mayor volumen tumoral y por consiguiente a un peor pronóstico.

Respecto a la enfermedad recurrente, debe destacarse que la recidiva tardía (>2 años) tiene un mejor pronóstico que una recidiva precoz.

3.3 Condrosarcoma

EPIDEMIOLOGÍA

El **Condrosarcoma** es el segundo tumor óseo maligno más frecuente en la edad adulta. Representa aproximadamente un 10% de los tumores óseos primarios. Se caracteriza por la producción de cartílago hialino por las células tumorales.

El condrosarcoma es muy raro en la infancia, presentando una incidencia máxima entre la tercera y sexta década. Las localizaciones más frecuentes son:

El esqueleto axial.

Pelvis y tórax.

Seguido de los huesos largos.

Importante

A diferencia del osteosarcoma o del sarcoma de Ewing, el tratamiento con quimioterapia o radioterapia no ha demostrado ningún beneficio, de modo que la cirugía sigue siendo la modalidad terapéutica más importante.

PATOLOGÍA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

Anatomía patológica

En la clasificación del condrosarcoma se establecen tres grados de diferenciación, dependiendo de las características histológicas de celularidad, pleomorfismo e índice mitótico.

El **grado tumoral** es uno de los factores pronósticos más importantes en esta enfermedad:

Las **lesiones Grado 1** o de bajo grado, tienden a crecer lentamente, generalmente no metastatizan y se asocian a una supervivencia a los 5 años de aproximadamente el 80-90%.

Los **tumores de alto grado (Grado 2-3)** presentan una incidencia más elevada de metástasis y la supervivencia de estos pacientes cae al 30-40% a los 5 años.

Dependiendo del tipo celular y de su diferenciación, y de la arquitectura de la matriz extracelular, se han descrito distintos **subtipos histológicos de condrosarcoma:**

Condrosarcoma convencional

Constituye aproximadamente el 90% de todos los condrosarcomas. Dependiendo de su localización en el hueso, podemos hablar de condrosarcoma primario o central, cuándo asienta sobre la cavidad medular, representado aproximadamente el 85% de ésta; o bien de condrosarcoma secundario o periférico, cuando se desarrollan a nivel de la superficie ósea como resultado de la transformación maligna de un tumor preexistente, como los osteocondromas, encondromas o la displasia fibrosa. Ambos subtipos son muy similares histológicamente, pero muestran algunas diferencias genéticas. Los condrosarcomas centrales poseen un cariotipo diploide, mientras que en los periféricos suele ser aneuploide o poliploides.

Condrosarcoma de célula clara

Tumor de bajo grado que se caracteriza por la presencia de células con un citoplasma vacío y claro.

Condrosarcoma periosteal o yuxtacortical

Estos tumores asientan en la superficie ósea y se caracterizan por la presencia de áreas cartilaginosas bien diferenciadas con extensas áreas calcificadas o incluso osificadas. Generalmente afecta la parte más distal y posterior del fémur en adultos jóvenes.

Condrosarcoma mesenquimal

Se presenta como un tumor con áreas cartilaginosas, mezcladas con áreas de células pequeñas redondas con escaso citoplasma. Es característico encontrar células en las distintas fases de diferenciación celular y condrogénesis. Su pronóstico es peor que el del condrosarcoma convencional, con una supervivencia a los 5 años del 50%.

Condrosarcoma diferenciado

Tumor especialmente agresivo, con gran capacidad para metastatizar y una supervivencia a los 5 años inferior al 10%. Histológicamente, se caracteriza por la presencia de dos componentes: tumor cartilaginoso bien diferenciado junto a sarcoma de alto grado anaplásico.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Diagnóstico radiológico

Condrosarcoma convencional

La localización más frecuente del condrosarcoma convencional es la cavidad medular de los huesos largos, que representan aproximadamente un 45% de casos, siendo el fémur, seguido de la tibia, los huesos más comúnmente afectados. La afectación del esqueleto axial, incluyendo la pelvis y las costillas, representa aproximadamente un tercio de los casos. La columna vertebral, escápula y esternón son otras localizaciones menos frecuentes.

Hay que señalar que este tumor puede afectar cualquier hueso del esqueleto, incluyendo los sesamoideos y los pequeños huesos de manos y pies, y que también puede darse en el cuello, a partir del hioides o de los cartílagos laríngeos

o de la tráquea. En los huesos largos, la lesión suele ser metafisaria o, con menor frecuencia, diafisaria. Las lesiones epifisarias representan menos de un 15% de casos.

El diagnóstico radiológico se basa en la identificación de la típica matriz condroide calcificada asociada a áreas líticas. Las calcificaciones condroides que tienen un aspecto típico, descrito como imágenes puntiformes, “en anillo” o “en arco”, se identifican en un 60 a 78% de casos. Estas calcificaciones histológicamente corresponden a áreas de osificación encondral en los márgenes de los lóbulos condroides que forman la tumoración.

PATOLOGÍA MOLECULAR DEL CONDROSARCOMA Y SUS PRECURSORES

Los tumores cartilaginosos incluyen el **encondroma**, el **osteoencondroma** y el **condrosarcoma**. Este último puede subdividirse en **central** y **periférico** basado en datos clínicos, radiológicos, y genéticos. Su evaluación requiere por tanto un estudio multidisciplinar.

Econdromas

El encondroma puede ocurrir en una forma solitaria o aparecer de manera múltiple (encondromatosis, enfermedad de Ollier, síndrome de Mafucci).

La transformación maligna es muy rara en los encondromas solitarios (< 1%) pero significativamente alta en las formas sindrómicas (15-30%).

Osteocondromas

Los osteocondromas surgen en la periferia de los huesos largos mediante un proceso de osificación endocondral, y consisten en una proyección ósea cubierta por una capa de cartílago hialino. De nuevo, la transformación maligna es muy rara en el caso de los osteocondromas solitarios, pero más frecuente cuando son múltiples.

Los osteocondromas múltiples se observan en el seno de un síndrome (osteochondromatosis) que se hereda con carácter autosómico dominante en el que se han identificado dos genes causales,

denominados EXT (exostosina 1 y 2), que codifican proteínas importantes para la biosíntesis de heparán sulfato, material importante en la composición y características de la matriz cartilaginosa.

A nivel proteico, y en contraste con lo que sucede en el condrosarcoma periférico, no se observa expresión de factores de crecimiento relacionados con la vía de PTHLH y del factor de crecimiento de fibroblastos; estas son las dos vías de señalización que más se afectan por la inactivación de los genes EXT.

Condrosarcomas

Los condrosarcomas centrales surgen en la pelvis, en la escápula y porciones proximales del fémur y del húmero, a veces sobre un encondroma preexistente. Se distinguen del encondroma en que tienen una mayor celularidad, atipia nuclear, células binucleadas, y desde el punto de vista molecular, por un contenido de ADN peridiploide, pérdida de heterozigosidad de 9p21-22, y alteraciones numéricas en el cromosoma 22.

Las deleciones previamente mencionadas en el cromosoma 9 pueden corresponder a genes candidatos entre los que se cuentan CDKN2A (p16) y RPS6.

A nivel proteico, la progresión desde el osteocondroma al condrosarcoma periférico de bajo grado se caracteriza por la reactivación de la señalización por la vía PTHLH, antes mencionada.

Obviamente, esta vía de señalización es una diana potencial para tratamientos experimentales, algunos de los cuales se han probado ya en modelos celulares. Otros agentes que están siendo probados en modelos de condrosarcoma son los antiestrógenos (inhibidores de aromataasa) y antiangiogénicos (inhibidores de COX2).

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

El componente lítico suele tener bordes bien delimitados (patrón geográfico) y lobulados, reflejando el patrón de crecimiento de los lóbulos condroides. Las lesiones de alto grado pueden presentar osteolisis peor definida, con patrones apolillado o permeativo, aunque éstos son más frecuentes en otros subtipos histológicos como el mesenquimal, mixoide o desdiferenciado. El crecimiento tumoral conduce a la erosión y destrucción del margen cortical, con eventual masa de partes blandas.

La identificación del patrón típico de calcificaciones permite sentar el diagnóstico de tumor condroide en la mayoría de casos, siendo más difícil establecer el diagnóstico diferencia entre el condrosarcoma de bajo grado y el encondroma. La comparación con radiografías anteriores es de gran utilidad para documentar la ausencia de cambios en el caso del encondroma.

En cualquier caso, los signos radiológicos más útiles para diferenciar el condrosarcoma de bajo grado del encondroma son la profundidad de la erosión cortical (es de más de dos tercios del grosor cortical normal en un 75% de casos de condrosarcoma por sólo un 9% de encondromas) y su extensión (si la erosión cortical se identifica en más de dos tercios de la extensión de la lesión, es más probable el diagnóstico de condrosarcoma).

Otros hallazgos radiológicos infrecuentes en el encondroma, y que orientan hacia condrosarcoma son el **engrosamiento cortical** y la **reacción perióstica**, que son más comunes en los huesos largos.

La gammagrafía ósea con tecnecio contribuye también al diagnóstico diferencial con el encondroma. Así, la ausencia de captación del isótopo hace muy improbable el diagnóstico de condrosarcoma, aunque la hipercaptación puede darse en un pequeño porcentaje de encondromas. El PET puede ser una herramienta útil en un futuro cercano en la diferenciación entre ambas entidades.

El **condrosarcoma convencional** tiene una presentación muy típica en TC y RM. Los lóbulos condroides que constituyen el tumor tienen baja densidad en la TC y una señal muy alta en las secuencias potenciadas en T2, debido al alto contenido hídrico del cartílago hialino. Por su parte, la matriz condroide calcificada se identifica con ambas técnicas, aunque la TC es más sensible que la RM. Los signos indicativos de comportamiento agresivo, como son la profundidad y la extensión de la erosión cortical, su posible ruptura y la afectación de partes blandas, se valoran mejor con TC y RM que con las radiografías, siendo la RM la mejor técnica para la evaluación de las partes blandas.

El patrón de captación del contraste tanto en TC como en RM del condrosarcoma convencional es muy característico, de intensidad moderada y de distribución periférica y septal. Existe cierta controversia sobre si este patrón de captación permite diferenciar al condrosarcoma de bajo grado del encondroma, que sólo muestra captación periférica.

Condrosarcoma de células claras

El condrosarcoma de células claras es una variante histológica poco frecuente, de bajo grado y con un pronóstico más favorable que el condrosarcoma convencional. Suele afectar a pacientes entre la 3ª y la 5ª décadas de la vida, más frecuentemente a varones.

La localización más frecuente son los huesos largos, que representan hasta un 90% de casos, con una marcada predilección por las epífisis, con frecuente extensión metafisaria.

La presentación radiológica consiste en una lesión lítica bien definida (patrón geográfico), que en un pequeño porcentaje de casos muestra un halo escleroso. Sólo aproximadamente un 30% de casos muestran calcificación condroide, un porcentaje mucho menor que en el condrosarcoma convencional. La destrucción cortical y la masa de partes blandas son poco frecuentes.

La TC es útil para identificar la matriz condroide calcificada, mientras que la RM, además de demostrar la extensión local, es útil en la diferenciación con el condroblastoma, que también tiene una localización epifisaria, aunque afecta un grupo de edad más joven.

Las lesiones epifisarias de gran tamaño, sin edema perilesional y con alta señal en T2 en RM corresponden más probablemente a condrosarcoma de células claras que a condroblastoma.

Condrosarcoma periosteal y yuxtacortical

El condrosarcoma yuxtacortical es una variante que representa aproximadamente el 4% de todos los condrosarcomas. Afecta a la superficie del hueso, y se denomina también condrosarcoma paraosteal o periosteal.

Estas lesiones se localizan en la superficie de huesos largos, principalmente en la metáfisis distal o diáfisis, siendo el fémur el hueso más comúnmente afectado.

Las radiografías muestran una masa de partes blandas lobulada en la superficie del hueso con áreas de osificación de extensión variable.

La cortical subyacente con frecuencia está engrosada, erosionada y se puede identificar el triángulo de Codman en los márgenes de la lesión.

El condrosarcoma yuxtacortical suele presentar un tamaño mayor (rango 3-14cm) que el condroma yuxtacortical (2-3 cm), y típicamente respeta la cavidad medular, como puede demostrarse mediante TC o RM.

Condrosarcoma mixoide

Aunque la degeneración mixoide es un rasgo histológico común en el condrosarcoma convencional, el condrosarcoma mixoide es un subtipo histológico que representa hasta un 12% de todos los condrosarcomas. En estudios citogenéticos se ha demostrado su asociación a una translocación entre los cromosomas 9 y 22.

Radiológicamente, el condrosarcoma mixoide se caracteriza por una presentación más agresiva, con un patrón de lisis mal delimitado (patrón permeativo) y masa de partes blandas. Habitualmente presentan calcificaciones condroides.

La formación tumoral de matriz mixoide tiene su traducción radiológica en la TC y RM, las cuales demuestran áreas tumorales de aspecto quístico, con baja densidad en TC y alta señal en T2 en RM, pero con captación de contraste.

Otra característica diferencial con los condrosarcomas convencionales es la frecuencia del sangrado tumoral, que puede detectarse mediante RM.

Condrosarcoma desdiferenciado

El condrosarcoma desdiferenciado representa un 10% de todos los condrosarcomas, y consiste en la aparición de un componente tumoral de alto grado, no cartilaginoso, en un condrosarcoma de bajo grado, a menudo de largo tiempo de evolución.

Suele afectar a un rango de edad más mayor que el del condrosarcoma convencional, sin predilección de sexos. Las localizaciones son muy similares a las del osteosarcoma convencional.

Las características radiológicas varían en función del porcentaje de componente tumoral de alto grado no condroide. Éste se identifica por un mayor grado de lisis, destrucción cortical y masa de partes blandas, en el seno de una lesión por lo demás idéntica a un condrosarcoma convencional.

La RC y La RM demuestran los dos componentes tumorales con características diferentes. La RM establece mejor esta diferenciación del componente desdiferenciado, y a va ser útil para guiar la biopsia hacia estas zonas tumorales de alto grado.

BIOPSIA

El diagnóstico se basará en la combinación de los hallazgos clínicos, radiológicos e histológicos.

La biopsia va a ser imprescindible para el estudio anatomopatológico y obtener un diagnóstico definitivo.

La punción tru-cut guiada por imagen va a ser el método de elección.

TRATAMIENTO

La cirugía es hoy en día, la modalidad de tratamiento más importante para estos tumores. Clásicamente se han considerado tumores quimio y radioresistentes. A pesar de ello, la radioterapia se utiliza con carácter paliativo, para aquellas lesiones irresecables o bien después de una cirugía con márgenes afectos.

Estos pacientes tienen mal pronóstico por la resistencia a los tratamientos convencionales, como la radioterapia y la quimioterapia. Con respecto a la quimioterapia, un pequeño ensayo de fase II (25 pacientes) describió actividad (8% de respuestas parciales y 56% de estabilización de la enfermedad) de gemcitabina en combinación con docetaxel. Además, un estudio retrospectivo de 10 pacientes con SC convencional recurrente tratados con ciclofosfamida y sirolimus objetivó respuestas del 10% y estabilizaciones del 60% con una SLP de 13,4 meses. La quimiosensibilidad del condrosarcoma desdiferenciado, que a menudo se trata como un osteosarcoma de grado alto, sigue siendo incierta.

La radioterapia paliativa también es una opción razonable para el tratamiento local siempre que se administren dosis suficientes (40 a 70 Gy).

Se han realizado varios estudios para entender los mecanismos de resistencia de este tumor a la quimioterapia evidenciándose la expresión del gen multidrug-resistance-1 y de la P-glicoproteína por las células tumorales. Se han barajado otras teorías como sería la dificultad del paso de los agentes quimioterápicos a través de la matriz extracelular.

La relación entre el aumento en la incidencia de recidiva local, desarrollo de metástasis a distancia y una cirugía incompleta o con márgenes afectos, se ha descrito en distintos estudios.

NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS

Los avances en el estudio de la biología molecular del condrosarcoma han permitido la identificación de nuevas vías y posibles dianas terapéuticas:

Los **esteroides sexuales**, y en especial los estrógenos están implicados en el crecimiento óseo, proliferación y diferenciación de los condrocitos. En el condrosarcoma, se ha descrito la presencia de receptores de estrógenos en el núcleo, de forma que estos tumores podrían ser susceptibles a un tratamiento antiestrogénico.

La **vía de señalización PTHLH** (PTHLH, PTHR1 o receptor de la hormona paratiroides tipo 1 y BCL2) es activa en los condrosarcomas, y su actividad se ve incrementada en los tumores de alto grado histológico. La inhibición de esta vía mediante un anticuerpo monoclonal contra PTHLH ha inducido la diferenciación y apoptosis celular in vitro.

Terapia Antiangiogénica: La degradación de la matriz extracelular es esencial para la proliferación celular, el crecimiento tumoral y la capacidad para metastatizar, paralelamente a ello, la vascularización tiene que aumentar. Recientemente se han publicado resultados prometedores en modelos con aloinjertos en ratones atómicos, con el uso combinado de antiangiogénicos y quimioterapia.

Otras dianas terapéuticas como la presencia del PDGFR, metaloproteinasas implicadas en la degradación de la matriz extracelular o terapias contra BCL2, están todavía en estudio.

FACTORES PRONÓSTICOS

La importancia de un buen tratamiento quirúrgico es bien conocida desde hace tiempo.

Una cirugía incompleta o con márgenes afectos está asociada a una mayor tasa de recurrencia. Gitelis et al publica una tasa de recurrencia del 34%, siendo del 6% para aquellos pacientes con una resección radical y aumentando hasta el 69% para los pacientes con una cirugía inadecuada.

La localización del tumor es per se un factor pronóstico. Para aquellos tumores de localización axial o pélvicos la resección radical va a ser más difícil y por consiguiente la tasa de recidiva va a ser también superior.

El grado tumoral es otro factor pronóstico desfavorable para el desarrollo de metástasis y para la supervivencia. A mayor grado tumoral aumenta la capacidad para metastatizar disminuyendo la supervivencia de estos pacientes.

Bibliografía:

Sarcomas de partes blandas

1. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*, Volume 29, iv51 - iv67
2. Xavier García del Muro, Javier Martín, Joan Maurel, Ricardo Cubedo, Silvia Bagué, et al, en representación del Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS). Guía de práctica clínica en los sarcomas de partes blandas
3. Lugowska, Jean-Yves Blay, Hans Gelderblom et al. Sarcoma & GIST plus cancer of unknown primary site: Essentials for clinicians. *OmcolgyPRO ESMO 2020*
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft Tissue and Bone Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 3 ISBN-13 (Print Book) 978-92-832-4502-5 Mayo 2020
5. Vicens Artigas, José Cervera, Juan R. Delgado, Xavier García del Muro, Manuel García de Polavieja, et al. Coordinador: Andrés Poveda, en representación del Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS). Guía de práctica clínica en los tumores estromales gastrointestinales (GIST) Actualización 2010
6. Poveda, V. Martinez, C. Serrano, I. Sevilla, M. J. Lecumberri, et al. SEOM Clinical Guideline for gastrointestinal sarcomas (GIST) (2016) *Clin Transl Oncol* (2016) 18:1221–1228 DOI 10.1007/s12094-016-1579-9
7. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, Hohenberger P, Leahy M, von Mehren M, Joensuu H, Badalamenti G, Blackstein M, Le Cesne A, Schöffski P, Maki RG, Bauer S, Nguyen BB, Xu J, Nishida T, Chung J, Kappeler C, Kuss I, Laurent D, Casali PG; GRID study investigators. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):295-302. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61857-1. Epub 2012 Nov 22. PMID: 23177515; PMCID: PMC3819942.
8. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, Zalcborg J, Bauer S, Gelderblom H, Schöffski P, Jones RL, Attia S, D'Amato G, Chi P, Reichardt P, Meade J, Shi K, Ruiz-Soto R, George S, von Mehren M. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Jul;21(7):923-934. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30168-6. Epub 2020 Jun 5. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020

9. Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M, Schöffski P, Serrano C, Kang YK, Cassier PA, Mir O, Eskens F, Tap WD, Rutkowski P, Chawla SP, Trent J, Tugnait M, Evans EK, Lauz T, Zhou T, Roche M, Wolf BB, Bauer S, George S. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Jul;21(7):935-946. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30269-2. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020 Sep;21(9):e418. PMID: 32615108

Osteosarcoma

10. Andres Redondo, Alejandro Braña, Silvia Bagué, Antonio López Pousa, et al, en representación del Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS). Osteosarcoma del adulto. Guía de Buena práctica clínica.
11. Andrés Redondo, Silvia Bagué, Daniel Bernabeu, Eduardo Ortiz-Cruz, Claudia Valverde, et al. Malignant bone tumors (other than Ewing's): clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up by Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). *Cancer Chemother Pharmacol* DOI 10.1007/s00280-017-3436-0
12. Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS et al. Radiotherapy, alkilating agents and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:270-276.
13. Hansen MF, Koufos A, Gallie BL, et al Osteosarcoma and retinoblastoma: a shared chromosomal mechanism revealing recessive predisposition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 6216-6222
14. Toguchida J, Y.T., Dayton SH, et al, Prevalence and spectrum of germline mutations of p53 gene among patients with sarcoma. *N Engl J Med*, 1992; 326: 1301-1308.
15. Wang LL, Gannavarapu A, Kozinetz CA, et al. Association between osteosarcoma and deleterious mutations in the RECQL4 gene in Rothmund-Thompson syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:669-674
16. Kaste SC, P.C., Cain AM, et al., Metastases detected at time of diagnoses of primary pediatric extremity osteosarcoma at diagnostic: imaging features. *Cancer*, 1999(89): p. 1602-1608.
17. Link MP, G.A., Miser AW, et al., The effect of adjuvant chemotherapy on relap-

se-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med*, 1986. 314: p. 1600-1606

18. Raymond AK, A.A., Knuutila S, et al, WHO Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumours of soft tissue and bone. Lyon, France. IARC Press, 2002: p. 264-270.
19. Michael J.Klein, G.P.S., Osteosarcoma: Anatomic and Histologic Variants. *Am J Clin Pathol*, 2006. 125: p. 555-581.
20. Nakajima H, S.F., Bond JR, et al, Small cell osteosarcoma of bone: review of 72 cases. *Cancer*, 1997. 79: p. 2095-9106.
21. Enneking WF, e.a., A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop*, 1980. 153: p. 106-120
22. Eilber F, G.A., Eckardt J, et al, Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J Clin Oncol*, 1987(5): p. 21-26.
23. Bramwell VH, B.M., Sneath R, et al, A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults: the first study of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Clin Oncol*, 1992(10): p. 1579-91.
24. Goorin AM, H.M., Bernstein M, et al, Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a Pediatric Oncology Group trial. *J Clin Oncol*, 2002(20): p. 426-433.
25. Harris MB, G.P., Goorin AM et al., Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 1998(16): p. 3641-3648.
26. Rosen G, M.R., Caparros B, et al, Primary osteogenic sarcoma: the rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer*, 1979(43): p. 2163-2177.
27. Rosen G, Caparros B, Huvos AG, et al. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer* 1982; 49: 1221-30
28. Goorin AM, S.D., Devidas M, et al, Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group study POG-8651. *J Clin Oncol*, 2003(21): p. 1574-1580.

29. Souhami RL, C.A., Van der Eijken JW, et al., Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. *Lancet*, 1997. 350: p. 911-917.
30. Bacci G, B.F., Longhi A, et al., Neoadjuvant chemotherapy for high-grade central osteosarcoma of the extremity. Histologic response to preoperative chemotherapy correlates with histologic subtype of the tumor. *Cancer*, 2003. 97: p. 3068-3075.
31. Stefan S.Bielack, B.K.-B., Günter Delling, et al, Prognostic Factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study Group Protocols. *J Clin Oncol*, 2002. 3(1): p. 776-790.
32. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Osteosarcoma and Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma of Bone Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2020 Oct 7. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. PMID: 26389179.
33. Marina NM, Smeland S, Bielack SS, Bernstein M, Jovic G, et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 Oct;17(10):1396-1408. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30214-5. Epub 2016 Aug 25. PMID: 27569442; PMCID: PMC5052459.

Sarcoma de Ewing

34. Rosen G, W.N., Tan C, et al., Proceedings: disease-free survival in childrens Ewing's sarcoma treated with radiation therapy and adjuvant four-drug sequential chemotherapy. *Cancer*, 1974. 33: p. 384-393.
35. Nesbit ME Jr, G.E., Burgert EO, et al., Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the First Intergroup Study. *J Clin Oncol*, 1990. 8: p. 1664-1674.
36. Craft AW, C.S., Bullimore JA, et al., Long-term results from the first UKCCSG Ewing's Tumor Study (ET-1). United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) and the Medical Research Council Bone Sarcoma Working Party. *Eur J Cancer*, 1997. 33: p. 1061-1069
37. Craft AW, C.S., Malcolm A, et al., Ifosfamide-containing chemotherapy in Ewing's sarcoma: the Second United Kingdom Children's Cancer Study Group and the Medical Research Council Ewing's Tumor Study. *J Clin Oncol*, 1998. 16: p. 3628-3633.

38. Grier HE, K.M., Tarbell NJ, et al., Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med*, 2003. 348: p. 694-701.
39. Schuck A, A.S., Pauluseen M, et al, Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86 and ECESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. 55: p. 168-177.
40. Trang H, M.P., Wexler L, et al., Radiation therapy for Ewing's sarcoma: results from Memorial Sloan-Kettering in the modern era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 64(2): p. 544-550.
41. Dunst J, J.H., Sauers R, et al., Radiation therapy in Ewing's sarcoma: an update of the CESS 86 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995. 32: p. 919-930.
42. Cotterill SJ, A.S., Paulussen M, et al., Prognostic factors in Ewing's Tumor of Bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol*, 2000. 18(17): p. 3108-3114.
43. Bovée JV, C.-J.A., Taminiau AH, et al., Emerging pathways in the development of chondrosarcoma of bone and implications for targeted treatment. *The Lancet*, 2005. 6: p. 599-607.
44. Rozeman LB, C.-J.A., Hogendoorn PC, et al., Pathology of primary malignant bone and cartilage tumours. *International Orthopaedics (SICOT)*, 2006. 30: p. 437-444.
45. Sbaraglia M, Righi A, Gambarotti M, Dei Tos AP. Ewing sarcoma and Ewing-like tumors. *Virchows Arch*. 2020 Jan;476(1):109-119. doi: 10.1007/s00428-019-02720-8. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31802230.
46. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Ewing Sarcoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2020 Aug 11. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. PMID: 26389480.
47. Whelan J, Le Deley MC, Dirksen U, Le Teuff G, Brennan B, et al Euro-E.W.I.N.G.99 and EWING-2008 Investigators. High-Dose Chemotherapy and Blood Autologous Stem-Cell Rescue Compared With Standard Chemotherapy in Localized High-Risk Ewing Sarcoma: Results of Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008. *J Clin Oncol*. 2018 Sep 6;36(31):JCO2018782516. doi: 10.1200/JCO.2018.78.2516. Epub ahead of print. PMID: 30188789; PMCID: PMC6209090.
48. Dirksen U, Brennan B, Le Deley MC, Cozic N, van den Berg H, et al; Euro-E.W.I.N.G. 99 and Ewing 2008 Investigators. High-Dose Chemotherapy

Compared With Standard Chemotherapy and Lung Radiation in Ewing Sarcoma With Pulmonary Metastases: Results of the European Ewing Tumour Working Initiative of National Groups, 99 Trial and EWING 2008. *J Clin Oncol*. 2019 Dec 1;37(34):3192-3202. doi: 10.1200/JCO.19.00915. Epub 2019 Sep 25. PMID: 31553693; PMCID: PMC6881099.

49. Martin G. McCabe, Veronica Moroz, Maria Khan, Uta Dirksen, et al, and Euro Ewing Consortium. Results of the first interim assessment of rEECur, an international randomized controlled trial of chemotherapy for the treatment of recurrent and primary refractory Ewing sarcoma. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:15_suppl, 11007-11007
50. Martin G. McCabe, Laura Kirton, Maria Khan, Nicola Fenwick, Uta Dirksen, et al. Results of the second interim assessment of rEECur, an international randomized controlled trial of chemotherapy for the treatment of recurrent and primary refractory Ewing sarcoma (RR-ES). *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15_suppl, 11502-11502