



TRATAMIENTO DE LOS SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

Antonio López Pousa

Servicio de Oncología Médica
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Los sarcomas de partes blandas son una enfermedad poco frecuente, con una incidencia de 2-3/100.000 casos nuevos al año. Globalmente comprenden menos del 1% de todos los tumores malignos y un 2% de la mortalidad por cáncer. La edad de máxima incidencia se sitúa en los 50 años. La supervivencia a los 5 años en Europa para los sarcomas de partes blandas no viscerales es del 60%.

STS se originan a partir de los tejidos mesenquimales de extremidades (40%, predominio en inferiores), tronco (15-20%), cabeza y cuello (10%) y retroperitoneo; los sarcomas viscerales son menos frecuentes (útero, hígado). Los tumores que se originan a partir del tejido mesenquimal del tracto gastrointestinal reciben el nombre de tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y se originan a partir del estómago (60%), intestino delgado (30%), y esófago, colon o recto.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Existe escasa evidencia de predisposición genética. Puede asociarse con síndromes poco frecuentes como ocurre en la neurofibromatosis y en el síndrome de Li Fraumeni.

La Neurofibromatosis es una enfermedad transmitida con carácter autosómico dominante, en la que el 50% de los casos son debidos a mutaciones "de novo". La neurofibromatosis tipo I (Enfermedad de Von Recklinghausen) tiene un riesgo del 5-30% de asociación con tumores malignos, incluyendo tumores de nervio periférico, rhabdomyosarcoma, gliomas, feocromocitoma, carcinomas y leucemias. Es causada por mutaciones del gen oncosupresor NF1, localizado en el cromosoma 17. La neurofibromatosis tipo 2 se asocia con schwannomas del nervio acústico o localizados en otros nervios craneales y periféricos. Es causada por mutaciones en el gen oncosupresor NF2, que se localiza en el cromosoma 22.

El síndrome de Li Fraumeni es un trastorno poco frecuente, autosómico dominante, que supone un riesgo de desarrollar tumores malignos del 50% a los 30 años y del 90% a los 60. Se origina por una mutación en el gen oncosupresor que codifica para la proteína p53. Los sarcomas de partes blandas, incluido el rhabdomyosarcoma embrionario, osteosarcoma, tumores epiteliales: cáncer de mama juvenil y carcinoma adrenal, gliomas, leucemias y otros tumores pueden desarrollarse. Es posible realizar análisis genético, pero la sensibilidad es limitada. Otras enfermedades genéticas en las que está aumentado el riesgo de STS son el Síndrome del nevus basal celular, esclerosis tuberosa, Síndrome de Werner, poliposis intestinal y Síndrome de Gardner.

Algunos carcinógenos químicos se relacionan con los STS: fenoxi herbicidas, clorofenoles y dioxina. También algunos agentes empleados en quimioterapia se relacionan con el desarrollo de sarcomas. Las radiaciones ionizantes pueden aumentar el riesgo de STS. En algunos casos pueden originarse en campos previamente irradiados, con un intervalo postradioterapia hasta de 10 años, aunque habitualmente más corto. La frecuencia aumenta de forma directamente proporcional a la dosis y es raro que aparezcan cuando se emplearon dosis bajas.

HISTOLOGÍA

Los sarcomas de partes blandas se originan a partir del tejido mesodérmico. Sin embargo, el Schwannoma maligno también se incluye en esta clasificación, a pesar de que su origen es ectodérmico. Los siguientes tipos histológicos son considerados como STS típicos:

- Sarcoma alveolar de partes blandas (M-9581/3).
- Angiosarcoma (M-9120/3), linfangiosarcoma (M-9170/3).
- Condrosarcoma extraesquelético (M-9220/3), condrosarcoma desdiferenciado (M-9240/3).
- Sarcoma de células claras (M-9044/3).
- Dermatofibrosarcoma protuberans (M-8832/3).
- Tumor desmoplástico de célula pequeña de niños y adultos jóvenes.
- Sarcoma epitelioides (M-8804/3).
- Fibrosarcoma (M-8810/3), histiocitoma fibroso maligno (M-8830/3).
- Tumor de células granulares maligno (M-9580/3).
- Hemangiopericitoma maligno (M-9150/3).
- Hemangioendotelio maligno (M-9130/3), hemangioendotelio maligno epitelioides (M-9133/3).
- Leiomioma (M-8890/3), leiomioma epitelioides (M-8891/3).
- Liposarcoma desdiferenciado (M-8858/3), mixoide (M-8852/3), pleomórfico (M-8854/3), liposarcoma células redondas (M-8853/3), liposarcoma bien diferenciado (M-8851/3).
- Tumor maligno de la vaina del nervio periférico, schwannoma mg, neurofibrosarcoma, (M-9540/3).
- Mesenquimoma maligno (M-8990/3).
- Osteosarcoma extraesquelético (M-9180/3).
- Schwannoma maligno melanótico (M-9560/3).
- Sarcoma sinovial (M-9040/3).
- Sarcoma NOS (M-8800/3).
- Tumor de células gigantes tenosinoviales maligno (ICD-O código no disponible).

Los tumores gastrointestinales mesenquimales se denominan sarcomas del estroma gastrointestinal (GIST) se caracterizan por presentar mutaciones en el gen c-kit.

Los sarcomas uterinos incluyen histologías homogéneas como el leiomioma, tumores heterogéneos (sarcomas estromales) o tumores mixtos mesodérmicos ("tumor maligno mulleriano mixto", o carcinosarcomas), que abarcan tumores con componente mesenquimal y epitelial.

Algunas traslocaciones cromosómicas son típicas de determinados tipos histológicos, con fusiones de genes específicas como consecuencia, como: t(2;13) para el rabdomiosarcoma alveolar; t(12;16) para el liposarcoma mixoide; cromosoma en anillo 12 para el liposarcoma bien diferenciado; t(X;18) para el sarcoma sinovial; 1p- para los leiomiomas; cromosoma en anillo 12 para el dermatofibrosarcoma protuberans; t(12;22) para el sarcoma de células claras; t(9;22) para el condrosarcoma mixoide.

Las histologías más frecuentes pueden ser de alto o de bajo grado. Globalmente, son más frecuentes los tumores de alto grado. Los sistemas de 3 grados permiten diferenciar 3 niveles de riesgo: en un estudio retrospectivo, el riesgo de recaída a distancia fue 5 y 9 veces mayor en los tumores de grado 2 y 3 respecto a los de grado 1. Hay histologías que típicamente son de bajo grado (1-2) -liposarcoma mixoide o bien diferenciado, dermatofibrosarcoma protuberans- y otras de alto grado (3-4) -liposarcoma pleomórfico, condrosarcoma mesenquimal extraesquelético, sarcoma alveolar, sarcoma sinovial, schwannoma epitelioides, histiocitoma fibroso maligno, angiosarcoma o sarcoma epitelioides-.

El diagnóstico histológico de los sarcomas es difícil a lo que contribuye su escasa frecuencia. El índice de reproducibilidad entre los diferentes patólogos sobre el tipo histológico es del 45-60%, mientras que sobre el grado es del 75%.

DIAGNÓSTICO

La biopsia incisional se considera como el método estándar para determinar el tipo histológico y el grado del tumor. La cicatriz de la biopsia debe poder ser eliminada en la cirugía definitiva. La precisión de la biopsia tru-cut depende de la experiencia del patólogo pero la sensibilidad y especificidad de esta prueba es mayor del 95%. El grado tumoral es correcto en más del 85% de los casos, por este motivo se considera como alternativa estándar a la biopsia incisional en el diagnóstico histológico.

La biopsia excisional sólo debe realizarse en lesiones muy pequeñas. La biopsia mediante aspiración con aguja fina tiene muchas limitaciones, aunque en centros con experiencia puede permitir el diagnóstico.

ESTADÍO

En la clasificación UICC/AJCC 2002 (6ª edición), los STS son una de las tres neoplasias en las que se incorpora el grado a la clasificación histológica. Se clasifican en estadios I-III de acuerdo con los principales factores pronósticos en los STS: grado de malignidad, tamaño tumoral y profundidad.

TNM (clasificación AJCC, 2002)

- TX Tumor primario no localizado; T0 No evidencia de tumor primario; T1 Tumor 5.0 cm o menor (a: superficial; b: profundo); T2 Tumor mayor 5.0 cm (a: superficial; b: profundo).
- NX Ganglios linfáticos regionales no localizados; N0 No metástasis ganglionares; N1 Metástasis ganglionares regionales.
- MX No se puede demostrar la existencia de metástasis a distancia; M0 No metástasis a distancia; M1 metástasis a distancia.

Clasificación por estadios

- **Estadio I (Bajo grado):** IA G1-2, T1a-b, N0, M0 ; IB: G1-2, T2a-b, N0, M0
- **Estadio II (Alto grado):** IIA: G3-4, T1a-b, N0, M0 ; IIB: G3-4, T2a, N0, M0
- **Estadio III (Alto grado):** III: G3-4, T2b, N0, M0
- **Estadio IV (Cualquier grado):** cualquier G, cualquier T, N1, y/o M1

TRATAMIENTO

1. STS DE BAJO GRADO LOCALIZADOS

Cirugía

Dado que los sarcomas de bajo grado pueden tener lesiones satélites fuera de la pseudocápsula, una excisión amplia es el tratamiento estándar. Se considera como excisión amplia la que incluye la zona reactiva con un margen de tejido sano de 1-2 cm en todas las direcciones. La cirugía correcta es fundamental en el tratamiento de los sarcomas y debe ser llevada a cabo en instituciones especializadas. La re-excisión está justificada en los casos en que existan dudas acerca de la cirugía previa.

Radioterapia

Si no se puede llevar a cabo una cirugía adecuada, la RT externa es el tratamiento de elección, como tratamiento preoperatorio en un intento de conseguir una cirugía correcta posterior (50 Gy), en tumores irresecables (65 Gy) o en aquellos con alta probabilidad de tumor residual, cuando los márgenes son menores de 2 cm o cuando una resección extensa supone la amputación o exéresis de un órgano vital (60 Gy). Aunque la eficacia de la RT puede llegar al 30%, los estudios demuestran que se obtienen mejores resultados asociada a cirugía, si se comparan los dos tratamientos. La cirugía y la RT son especialmente complejas en los sarcomas de bajo grado de retroperitoneo, en estos pacientes la RT intraoperatoria está en fase de investigación aunque puede emplearse en casos individuales seleccionados.

Quimioterapia

La eficacia de la QT es menor en los tumores de bajo grado que en los más agresivos. En los STS de bajo grado, QT se puede emplear de forma preoperatoria en un intento de conseguir una cirugía adecuada posterior, o

como sustituto de la cirugía como tratamiento paliativo. El régimen de QT se escoge según cuál sea el objetivo del tratamiento. Los fármacos más activos en STS son doxorubicina e ifosfamida, cada uno de ellos puede obtener un 20% de respuestas en enfermedad avanzada, las repuestas completas son escasas (< 10%) aun utilizando esquemas de QT agresivos.

2. STS ALTO GRADO LOCALIZADOS

Cirugía

El control local es uno de los objetivos en el tratamiento de los STS, el pronóstico empeora a mayor número de recaídas locales. Cuando el cirujano tiene dudas sobre la excisión tumoral completa con cirugía conservadora, debe realizar cirugía radical sin conservación de órgano como tratamiento de elección. Estudios sobre calidad de vida realizados en los pacientes sometidos a una amputación de miembro demuestran que es posible mantener una calidad de vida similar a la de los pacientes no amputados.

El tratamiento local en los STS localizados de alto grado comprende varias alternativas: 1) resección compartimental, si es anatómicamente posible, 2) excisión amplia combinada con RT pre o postoperatoria, como alternativa a la resección compartimental, 3) amputación, solo si las técnicas anteriores son inviables. La decisión puede complicarse en los casos en los que la cirugía conservadora es posible (sin enfermedad macroscópica o microscópica residual) pero a costa de una cirugía marginal. En estos casos una cirugía radical combinada con RT pre o postQ puede ser adecuada en pacientes seleccionados si estos están de acuerdo en asumir un alto riesgo de recaída local con la disminución de las posibilidades de curación que ello conlleva.

En STS de alto grado de extremidades la cirugía adecuada puede suponer una amputación o una resección compartimental. Las intervenciones radicales clásicas son la amputación y la resección compartimental. La amputación se realiza por la articulación proximal a la lesión. La resección compartimental consiste en realizar la exéresis de todo el compartimiento anatómico a partir del cual se origina el tumor, las secuelas de esta intervención pueden ser graves y sólo una pequeña parte de los sarcomas de extremidades están contenidos en un compartimiento anatómico bien delimitado por una fascia. Los tumores localizados en el triángulo femoral, hueso poplíteo, pie, mano, codo y tronco son extracompartimentales por definición.

Los tratamientos combinados: exéresis amplia + RT consiguen la misma probabilidad de supervivencia global (fallo a distancia) que la cirugía más radical. El control local quizá es algo menor pero las recaídas locales no superan el 5-15% si se compara con el 0-5% para la cirugía radical. Sólo existe un ensayo randomizado que compare cirugía conservadora vs radical en los sarcomas de extremidades (Rosenberg 1982), pero estudios retrospectivos y prospectivos confirman que la cirugía conservadora y radical son prácticamente equivalentes en supervivencia global. En cambio, el control local no es adecuado después de la cirugía marginal, con recaídas en el 50% de los casos fuera de la pseudocápsula pero dentro de la zona reactiva. La cirugía contaminada (rotura del tumor en el acto quirúrgico) conlleva un alto riesgo de recaída, dada la tendencia demostrada de los sarcomas a producir implantes en los tejidos manipulados durante el acto quirúrgico (Hughes 2000). El control local es inadecuado tras una cirugía intralesional.

Radioterapia

Los tratamientos preoperatorios facilitan al cirujano la excisión adecuada del tumor y son útiles en tumores de gran tamaño cuando la lesión está en el límite de la resecabilidad. La radioterapia preoperatoria debe administrarse a dosis de 60 Gy (por ejemplo, 50 Gy en 25 fracciones durante 5 semanas, con técnica de reducción de campo hasta 60 Gy en el lugar de enfermedad residual microscópica). En algunos centros la RT se administra de forma preoperatoria a dosis de 50 Gy o de forma preoperatoria y postoperatoria.

La perfusión hipertérmica de miembro aislado se considera como un tratamiento experimental y se puede asociar a la QT intravenosa en casos en que las lesiones son inoperables.

Quimioterapia

La QT preoperatoria debe ser considerada como experimental, ya que no existe evidencia científica de su utilidad. La probabilidad de una respuesta parcial con QT preoperatoria a dosis plenas oscila entre 40-50% con un bajo riesgo de progresión durante el tratamiento. La QT puede administrarse intraarterial o intravenosa, no existe evidencia de que la intraarterial sea superior. La mayoría de estudios emplean los esquemas más activos con 5-6 ciclos de combinaciones a dosis plenas de doxorubicina e ifosfamida.

3. ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA INOPERABLE

Las lesiones inoperables tienen mal pronóstico en una enfermedad en la que el tratamiento principal es la cirugía. En estos casos puede emplearse una estrategia que permita conseguir una respuesta parcial con el objetivo de convertir la enfermedad en operable. Incluso una excisión marginal puede ser la meta, sobre todo si se puede utilizar radioterapia posteriormente. En algunos casos, especialmente si la enfermedad es de bajo grado, la cirugía de debulking puede ser útil para mejorar la calidad de vida.

Las estrategias de tratamiento incluyen la QT citorreductora, RT o técnicas innovadoras como la perfusión de miembro aislado. La QT administrada intravenosa o intraarterial proporciona un índice de respuestas entre 30-40%, con similares efectos secundarios tóxicos locales o sistémicos. Las técnicas de perfusión de miembro aislado tienen buena tolerancia y producen RC en el 30% y RP en el 50% (Eggermont 1996, Gutman 1997). Se puede salvar la extremidad en el 80% de los casos según los resultados publicados (Schraffordt Koops 1998), aunque no existen estudios controlados. Globalmente una estrategia de tratamiento combinado con citorreducción (QT sistémica, RT, perfusión de miembro aislado) seguida de cirugía (no conservadora o conservadora) es el tratamiento estándar

4. METÁSTASIS GANGLIONARES REGIONALES

Menos del 5% de STS presentan afectación ganglionar. Algunos tipos histológicos (sarcoma epiteloide, angiosarcoma, sarcoma sinovial) se asocian con mayor probabilidad de metastatizar a los ganglios linfáticos (10-20%). El pronóstico de estos pacientes es peor y, en algunas series, similar al de los pacientes con metástasis a distancia. El tratamiento estándar consiste en la cirugía de la lesión primaria con los mismos criterios que cuando la enfermedad está localizada, linfadenectomía y radioterapia. La QT adyuvante puede ser útil en los casos de alto riesgo pero debe individualizarse su utilización.

5. ENFERMEDAD METASTÁSICA

Metástasis pulmonares

El 80% de los STS de alto en su primera recaída a distancia lo hacen en forma de metástasis pulmonares aisladas. Si las lesiones en el TC tórax le parecen completamente reseables a un cirujano torácico con experiencia, el intento quirúrgico es el tratamiento de elección. Los pacientes en los que se consigue aumentan en un 20% el intervalo libre de enfermedad, según datos de estudios no controlados y las posibilidades de curación son de 20-25%.

No se ha demostrado ningún factor pronóstico a la hora de seleccionar a los pacientes para el tratamiento quirúrgico, el número de nódulos (mayor o menor de 4), el intervalo libre (mayor o menor de 1-2 años) se consideran como factores pronósticos en algunas series.

La QT se utiliza en algunos estudios no controlados tras la cirugía de las metástasis pero no se ha demostrado que añada beneficio a la cirugía sola, sin embargo resulta conceptualmente difícil no tratar una enfermedad que ya está diseminada y además el riesgo de la recaída posterior es elevado. Por tanto, se considera indicada la administración de QT adyuvante en casos seleccionados, dentro de una decisión compartida con el paciente. Las lesiones pulmonares que aparecen tras una cirugía inicial pueden volver a intervenir con el objetivo de eliminar todas las lesiones visibles. La recomendación de QT debe ser individualizada en función de factores pronóstico y antecedentes de tratamiento sistémico.

Enfermedad pulmonar y local concomitante

El mejor tratamiento en estos casos es el combinado: cirugía más QT. En algunos casos se puede proponer una cirugía ablativa en un paciente que recae con enfermedad local y pulmonar en forma de metástasis aislada con el objetivo de aumentar las posibilidades de curación y para mejorar la calidad de vida. Por tanto, se considera como tratamiento estándar la cirugía local y la cirugía de las lesiones pulmonares. Es necesaria la realización de estudios para confirmar el beneficio clínico de esta estrategia de tratamiento tan agresiva. Si se considera que la probabilidad de curación local es del 40% y la de curación pulmonar es del 20%, se puede esperar una probabilidad de curación en estos casos del 8%. No se debe relegar a estos pacientes a un tratamiento meramente paliativo aunque el beneficio que se espere en este subgrupo sea escaso.

La poliquimioterapia con doxorubicina e ifosfamida proporciona mejor índice de respuestas que la monoterapia con doxorubicina y puede facilitar convertir las lesiones inoperables en operables.

Enfermedad metastásica extrapulmonar

Los sarcomas de partes blandas metastatizan a pulmón, hueso e hígado. La supervivencia mediana es menor de 12 meses; puede obtenerse supervivencia a largo plazo en una pequeña fracción de pacientes. La QT se emplea en estos pacientes como paliación pero su uso es controvertido. Las posibilidades de obtener una respuesta parcial son del 20-40%. No se ha realizado ningún estudio que compare QT con el mejor tratamiento de soporte y algunos autores opinan que ello es una opción en un subgrupo de pacientes con sarcoma avanzado (bajo IK, baja probabilidad de respuesta, probabilidad de toxicidad y no mejor calidad de vida en caso de respuesta).

En casos con metástasis hepáticas aisladas existe alguna evidencia de que la resección quirúrgica de las metástasis puede tener beneficios similares a la cirugía de las lesiones pulmonares.

Quimioterapia

Una primera línea de QT debe considerarse como la opción estándar de tratamiento en pacientes con buen IK, o en los que se espera una mejoría clínica si se produce una respuesta parcial.

De los nuevos fármacos desarrollados en los últimos años solamente tres mantienen un índice de actividad interesante en STS: la doxorubicina, la ifosfamida y la dacarbazina. Llama la atención la disparidad de resultados que se publican para una misma droga, según los estudios, debido a la cantidad de estudios fase II con escasos pacientes, y la falta de resultados en ensayos randomizados.

La Doxorubicina ha sido utilizada en cientos de pacientes en múltiples estudios publicados en la década anterior, con un porcentaje de respuestas objetivas en primera línea entre 23% y 26%, dependiendo de la dosis, siendo recomendable 75 mg/m². Es el fármaco de elección como monoterapia o en combinación a otros fármacos. Un ensayo fase III randomizado de la EORTC donde se comparaba el CYVADIC con Adriamicina + Ifosfamida y con Adriamicina sólo no demostró mejoría de la supervivencia del tratamiento combinado. El análisis de más de 2000 pacientes (EORTC) tratados con antraciclinas en primera línea se demuestra como factores favorables de predicción de respuesta no metástasis hepáticas, edad joven, G3, tipo liposarcoma, y de supervivencia global tiempo libre de enfermedad largo, G1, tipos Sinovial y liposarcoma. Es activa en segunda línea tras tratamiento con Ifosfamida a dosis altas con 31% RO y 46% EE (GEIS).

Un estudio comparativo entre Doxorubicina 75 mg/m² y Epirubicina a 150 mg/m² en un día o a 50 mg/m² por 3 días consecutivos no se observaron diferencias entre los tres grupos terapéuticos. El incremento en la dosis de antraciclinas por encima de las dosis habituales no parece tener una mayor eficacia terapéutica, aunque dosis de Doxorubicina inferiores a 50 mg/m² no serían recomendables.

Ifosfamida

Con un 25% de RO en más de 300 pacientes tratados en estudios fase II, es el otro fármaco considerado activo junto a la adriamicina y la dacarbazina en el tratamiento de estos tumores. Un estudio randomizado

de la EORTC mostró su ventaja sobre la ciclofosfamida. No presenta resistencia cruzada con la doxorubicina; la ifosfamida plantea interrogantes sobre la mejor forma de administración: infusión continua vs administraciones cortas. Es dosis dependiente, pues se observaron respuestas a dosis altas en pacientes previamente tratados con dosis convencionales (14). Diversos estudios establecieron el concepto de ifosfamida a dosis altas (≥ 10 gr/m² por ciclo), confirmando varias publicaciones los resultados proporcionados por Rosen y cols. en segunda línea ($\geq 30\%$ RO). Los resultados del GEIS en primera línea confirman una actividad terapéutica cercana al 40%.

Otras drogas que prometían una actividad esperanzadora en sus resultados preliminares (Taxotere, CPT-11, Topotecán,...) no la han confirmado en posteriores ensayos en fase III.

La DTIC/Dacarbazina presenta una actividad entorno al 18% de respuestas objetivas, también cuando se administra como segunda línea a una dosis de 1,2 g/m² cada 3 semanas, aunque de corta duración. Unida a la doxorubicina se mostró superior a la doxorubicina sola en un estudio del ECOG por lo que se emplea como brazo de control standard en los estudios randomizados que se realizan en Estados Unidos.

De los nuevos fármacos en STS la Doxorubicina liposomal posee actividad similar a la Doxorubicina en un estudio randomizado de la EORTC comparando en primera línea doxorubicina (75 mg/m² cada 3 semanas) con Caelyx® (50 mg/m² cada 4 semanas); la conclusión es que posee actividad antitumoral equivalente pero con menor toxicidad si bien en ambas ramas de tratamiento la actividad ha sido inusualmente baja (< 15%). Un estudio del GEIS, en el que se trataron en segunda línea 28 pacientes a dosis de 35 mg/m² cada 3 semanas ha mostrado actividad menor del 10% respuesta.

ET-743 presenta actividad en 12% de los casos tratados en segunda línea de tratamiento, si bien muestra beneficio en el intervalo libre de progresión a 3-6 meses en relación a Ifosfamida (2ª línea).

Poliquimioterapia

Diversos estudios en fase II han mostrado una actividad superior a la monoquimioterapia. Sin embargo, su comparación en ensayos fase III no muestra diferencias estadísticamente significativas con respecto al empleo de un sólo fármaco en términos de respuestas objetivas y/o supervivencia global. Al contrario que otros tumores, donde la poliquimioterapia suele ser superior a la administración de un solo fármaco, en SPB no debemos recomendar fuera de ensayos el empleo de poliquimioterapia, pues el aumento de toxicidad que conlleva no se acompaña de beneficio real en términos de respuestas objetivas o supervivencia global hoy por hoy.

Tres ensayos randomizados comparan monoterapia con Doxorubicina con poliquimioterapia con Doxorubicina e Ifosfamida. ADIC (adriamicina+dacarbazina) fue desarrollada sobre todo por el grupo cooperativo SWOG con tasa de RO del 42%, y su superioridad sobre la adriamicina en estudios randomizados con sarcomas uterinos. Sin embargo posteriores estudios muestran tasas de respuestas de un 17% y más toxicidad que la adriamicina. Es probable que la explicación sea que los sarcomas uterinos tienen un mayor índice de respuestas que otras localizaciones.

CYVADIC (ciclofosfamida + vincristina + doxorubicina + dacarbazina), fue el tratamiento standard con tasa de RO entre 38 y 70% en ensayos fases II. Sin embargo un amplio estudio randomizado de la EORTC no mostró actividad superior a la doxorubicina sola, aportando una mayor toxicidad. En este estudio tampoco la combinación de ifosfamida + doxorubicina fue superior a la doxorubicina.

El régimen MAID (Ifosfamida más Mesna + Doxorubicina + Dacarbazina) obtuvo un 47% de respuestas. Sin embargo la tasa de respuestas completas es inferior al 10%. Dos de estos estudios (ECOG, Antman 1993 y SWOG/CALGB, Edmonson 1993), demostraron superioridad en la tasa de respuestas estadísticamente significativa a favor de la combinación de Doxorubicina e Ifosfamida (aproximadamente 30% vs 20%) sin benefi-

cio en la supervivencia. El tercero de la EORTC (Santoro 1995), no obtuvo beneficio en respuestas ni en supervivencia pero las dosis de Doxorubicina e Ifosfamida fueron más bajas que en los dos estudios anteriores. Existe evidencia, sobre todo a partir de estudios no controlados, de que las dosis de antraciclinas e Ifosfamida pueden desempeñar un papel importante en la obtención de respuesta aunque este hecho es difícil de confirmar en series amplias con enfermedad avanzada. En la práctica, dada la demostración de superioridad en la tasa de respuestas parciales con la combinación de Doxorubicina e Ifosfamida a dosis plenas se puede sugerir su utilización siempre que pensemos que una respuesta parcial puede beneficiar al paciente en términos de supervivencia o calidad de vida (como por ejemplo cuando existan lesiones que provocan directamente síntomas asociados que condicionan la calidad de vida: dolor, compresión, etc.). Sin embargo la monoquimioterapia con Doxorubicina es actualmente el tratamiento standard con un nivel 1 de evidencia al menos cuando el objetivo no es la obtención de la respuesta. En caso contrario la poliquimioterapia con Doxorubicina e Ifosfamida obtiene mayor tasa de remisiones en comparación con la monoquimioterapia con Doxorubicina y puede ser utilizada en casos individuales. Régimenes que incluyen antraciclinas e Ifosfamida $\pm$ Dacarbazina deben ser considerados de uso clínico individualizado en pacientes seleccionados.

Quimioterapia de segunda línea

No está demostrada la utilidad de ningún régimen en segunda línea. Ifosfamida a altas dosis (14 g/m²) proporciona respuestas del 20-30% aunque otros estudios no han reproducido estos resultados. Este tratamiento se considera adecuado dentro de ensayos clínicos o de forma individualizada. Se puede considerar una segunda línea de tratamiento para conseguir una respuesta parcial que proporcione una buena paliación (control del dolor u otros síntomas), debe ser una decisión compartida con el paciente. Cuando el intervalo libre de progresión ha sido largo (12 meses) se puede reconsiderar el mismo tratamiento que se utilizó como primera línea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soft tissue and bone sarcomas. In Current Opinion in Oncology 1997 (vol 9) and 1998 (vol 10).
2. Sarcomas of the soft tissues and bone. In Seminars in Oncology 1997 (vol 24).
3. Sarcomas. In Cancer Medicine: Holland JF, Bast RC, Morton DL, Frei III E, Kufe DW, Weichselbaum RR (eds). Cuarta edición. Lea&Febiger, Baltimore 1997.
4. Sarcomas. In Cancer: Principles and Practice of Oncology: De Vita VT, Hellman S and Rosenberg SA (eds). Quinta edición. Lippincott-Raven publishers, Philadelphia 1997.
5. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet 1997; 350:1647-54.
6. "http://www.grupogeis.org
7. Lawrence W Jr, Donegan WL, Nachimuth N et al: Adult soft tissue sarcomas: A Pattern of Care. Survey of the American College of Surgeons. Ann Surg 1987; 205:349-359.
8. Rosenthal DS. Changing Trends. CA Cancer J Clin 1998; 98:3-4.
9. Poveda A, Querejeta A y Buesa JM. Sarcomas de partes blandas. En Oncología Médica, vol 2, pp1041-1060. Editorial Nova Sidonia, Madrid 1999.
10. Presant CA, Russell WO, Alexander RW et al. Soft tissue and bone sarcoma histopathology peer review: The frequency of disagreement in diagnosis and the need for second pathology opinions. The Southeastern Cancer Study Group experience. J Clin Oncol 1986; 4:1658-1661.
11. Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, et al. Doxorubicin vs Cyvadic vs Doxorubicin plus Ifosfamide in first line treatment of advanced soft tissue sarcomas: A randomized study of EORTC Soft Tissue and Bone Sarcomas Group. J Clin Oncol 1995; 13: 1531-1545).
12. Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2.185 patients treated with Anthracycline-containing first-line regimens –a EORTC STBSG Study–. J Clin Oncol 1999; 17: 150-157.
13. Buesa JM, Fra J, Antón A. et al. Activity of doxorubicin after high-dose ifosfamide in adult patients with advanced soft tissue sarcomas: A Study of the Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). Ann Oncol 1998; 9:783-785.

14. Mouridsen HT, Bastholt L y Somers R: Adriamycin versus epirubicin in advanced soft tissue sarcomas. A randomized phase II / phase III study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23:1477-1483.
15. Poveda A, Lopez-Pousa A, Martín J et al. Liposomal Doxorubicin (Caelyx®) in advanced soft tissue sarcoma patients: A phase II study of the Spanish Group for Research on Sarcomas. *Proceed ASCO*, 1999; 18: 553^a.
16. Judson I, Radford J, Blay JY et al. A randomised phase II trial of Caelyx versus Doxorubicin in advanced or metastatic STS- An EORTC STBSG Trial. *Proceed ASCO*, 1999; 18: 541^a.
17. Buesa JM, Mouridsen H, Van Oosterom AT, et al. High-dose DTIC in advanced soft tissue sarcomas in adult: a phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcomas Group. *Ann Oncol* 1991; 2:307
18. Borden EC, Amato DA, Rosenbaum C et al. Randomized comparison of three adriamycin regimens for metastatic soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1987; 5: 840-850.
19. Sawyer M. Bramwell V. The treatment of distant metastases in Soft Tissue Sarcoma. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9: 389-400.
20. Elias AD, Eder JP, Shea T et al. High-dose ifosfamide with mesna uroprotection. A phase I Study. *J Clin Oncol* 1990; 8:170-178.
21. Buesa JM, Lopez-Pousa A, Martín J et al. Phase II trial of first-line high dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas of the adult: A Study of the Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). *Ann Oncol* 1998; 9:871-876.
22. Lopez-Pousa A, Buesa JM, Montalar J et al. Phase II trial of doxorubicin and high-dose Ifosfamide in advanced previously untreated soft tissue sarcomas patients. A Study of the Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). *Proceed ASCO*, 1999; 18:2101.
23. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP et al. An Intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1276-1285.
24. Pinkerton CR. Megatherapy for soft tissue sarcomas: EBMT experience. *Bone Marrow transplant* 1991; 7:120-122.
25. Van Hoesel QGCM. Should patients with advanced sarcomas be treated with chemotherapy? *Eur J Cancer* 1998; 34: 964-965.