



PAPEL DE LA QUIMIOTERAPIA COMPLEMENTARIA EN SARCOMAS DE EXTREMIDADES

Javier Martín Broto

Servicio de Oncología Médica
Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca

Introducción: Aunque el tratamiento multidisciplinario ha conseguido mejorar el control local en sarcomas de partes blandas (SPB) de extremidades, lo cierto es que entre un 50% y 60% de los pacientes siguen desarrollando metástasis y falleciendo por la enfermedad dentro de los 8 años tras el tratamiento inicial^(1,2). La aportación del tratamiento sistémico en la disminución del riesgo de recidiva metastásica sigue siendo objeto de controversia. En la presente revisión se analizarán los argumentos que puedan respaldar el uso de la quimioterapia complementaria en SPB de extremidades a la luz de la más reciente información publicada sobre el tema.

REVISIÓN CRÍTICA DE ESTUDIOS RANDOMIZADOS

En las décadas 70 y 80 se publicaron 14 estudios randomizados³ para analizar el papel de la quimioterapia complementaria al tratamiento local en SPB, el diseño general era quimioterapia complementaria versus grupo control (sin quimioterapia). Nueve de estos 14 ensayos se centraron exclusivamente en extremidades, en 5 se administró esquemas de poliquimioterapia y en 4 monoterapia con adriamicina.

Tabla 1: Ensayos randomizados con poliquimioterapia en SPB de extremidades.

CENTRO	TRATAMIENTO	Nº PAC.	SEG.	SLE		SG	
EORTC	VC-A-C-D	145	80	56	ps	63	ns
	control	172		43		55	
NCI	A-C-MTx	39	85	75	ps	82	ns
	control	28		54		60	
MAYO	VC-C-Dact/A-D	26	64	ns		90	ns
	control	26		ns		77	
MDAn	VC-A-D-Dact	20	120	54	ps	65	ns
	control	23		35		57	
F. Berg.	VC-A-C-D	31	52	ns		87	ps
	control	28		ns		53	

El ensayo de poliquimioterapia con mayor número de pacientes fue el de la EORTC con capacidad de demostrar, por su tamaño muestral, un 15% de diferencias absolutas entre los dos grupos. Lamentablemente hay dos puntos críticos importantes en este estudio, por un lado el periodo de reclutamiento fue extraordinariamente largo (11,5 años) y por otro, los fármacos más activos en SPB se administraron con una intensidad de dosis muy baja. El siguiente estudio en número de pacientes fue el del NCI, en éste la intensidad de dosis de la adriamicina fue más adecuada que en el de la EORTC aunque también insuficiente. En el resto de estudios con poliquimioterapia el número de pacientes incluidos fue demasiado bajo como para poder detectar ventajas inequívocas de la quimioterapia.

Adicionalmente, la crítica a estos estudios puede extenderse al considerar la heterogeneidad en los criterios de inclusión (fueron tratados pacientes con distintos grados, distintos tamaños, tumores superficiales o pro-

fundos, estadios sin TAC torácico, etc); la no incorporación del segundo fármaco en actividad en los SPB, la ifosfamida y el uso de fármacos de baja actividad como la ciclofosfamida o la vincristina.

Tabla 2: Ensayos randomizados con adriamicina en SPB de extremidades.

GRUPO	ESQUEMA	Nº PAC.	SEG.	SLR	SG
Scandin 1981-86	A 60 d1/4s/x9 control	77 77	40	62 56	ns 75 70
UCLA 1981-84	A 45 d12/4s/x5 control	56 63	28	58 54	ns 85 80
InterG 1983-87	A 35 d13/3s/x6 control	32 32	20	67 67	ns 82 77
Rizzoli 1981-86	A 25 d13/3s/x6 control	32 44	106	56 32	ps ?? ??

En los ensayos con adriamicina se advierte una tendencia de mejores resultados a favor del grupo tratado con quimioterapia. Sin embargo, estos estudios adolecen de las mismas limitaciones que hemos expuesto antes respecto de los ensayos con poliquimioterapia.

Como conclusión de la revisión de los ensayos randomizados con quimioterapia en SPB de extremidades en las décadas 70 y 80 podemos decir que, a pesar de todas las críticas, en dos ensayos se muestran ventajas en la supervivencia y en 4 ensayos hay ventajas significativas en la supervivencia libre de recidiva debidas al impacto de la quimioterapia en una menor recaída local.

Para paliar el defecto del bajo reclutamiento de pacientes en estos ensayos se han publicado 3 trabajos de meta-análisis⁽³⁾. El más serio fue publicado en diciembre/97 en el que se concluye un beneficio en términos absolutos del 10% y del 4% en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global a 10 años, respectivamente, a favor de los pacientes que recibieron quimioterapia. El estudio incluyó 14 ensayos randomizados (en SPB de cualquier localización o incluso sarcomas viscerales) con un total de 1.548 pacientes. Cuando se analizó sólo el subgrupo de SPB de extremidades se advirtió una ventaja absoluta del 7% a favor del grupo con quimioterapia.

Análisis comparativo con osteosarcomas

El uso de quimioterapia complementaria en el osteosarcoma (OS) clásico está fuera de toda duda ofreciendo una ventaja absoluta en supervivencia del 30%. La cuestión es ¿por qué encontramos esta diferencia tan marcada en los resultados de quimioterapia adyuvante entre SPB de extremidades y OS? ¿Acaso son entidades enteramente diferentes? Cuando analizamos ambas patologías encontramos varias analogías: ubicuidad, dise-

Figura 3: Quimiosensibilidad en osteosarcomas y sarcomas de partes blandas.

FÁRMACO	OS (%)	SPB (%)
Adriamicina	26	26
HD Metotrexate	25	13
Ifosfamida	24	27
Cisplatino	18	12
Ciclofosfamida	14	12
Dacarbacina	14	18
Actinomicina D	08	17

minación hematógene sobretodo a pulmón, relación del grado de necrosis conseguido con quimioterapia de inducción y supervivencia, y, sobretodo una similar quimiosensibilidad.

Para explicar las diferencias de resultados de la quimioterapia adyuvante entre OS y SPB quizás tengamos que apelar al hecho de que en los SPB la estadificación y graduación es más compleja que en OS y por lo tanto no ha habido una selección adecuada de pacientes que se podrían beneficiar de quimioterapia adyuvante. Por otra parte los OS son un modelo de trabajo multidisciplinario y los SPB no al faltar habitualmente un trabajo de colaboración estrecha entre diferentes especialistas.

Tendencias actuales

Los ensayos randomizados comentados anteriormente fueron diseñados en una época en la que no estaban en uso los factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF). Hay una clara relación, para la adriamina e ifosfamida⁽⁴⁾, entre intensidad de dosis y respuesta comprobada en distintos estudios de enfermedad avanzada. Los últimos trabajos, como el ensayo randomizado del grupo italiano⁽⁵⁾, explora una combinación de quimioterapia con ifosfamida 1,8 mg/m²/d x 5d junto con epirrubicina 60 mg/m²/d x 2d cada 3 semanas. Esta combinación, soportada con G-CSF, está en la línea actual de utilizar las dos drogas más activas en sarcomas a la máxima intensidad de dosis posible. Además se ha seleccionado a los pacientes con más alto riesgo de recidiva: tumores de 5 o más cm, grados 2-3 o en recidiva local de cualquier tamaño. Los resultados publicados en este trabajo muestran ventajas significativas en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global a favor de la quimioterapia con un seguimiento de 36 meses.

Consenso internacional

En Febrero/2001 tuvo lugar en Milán el primer consenso internacional sobre controversias en SPB^(6,7). Participaron la EORTC, el grupo italiano, el grupo escandinavo, el grupo francés y el grupo español. Los resultados del consenso sobre el uso de quimioterapia complementaria en SPB de extremidades son:

- Selección de pacientes: Serían candidatos los de mayor riesgo de recidiva, estos es, grados 2-3; tamaño mayor o igual a 5 cm y profundos. En los pacientes en recaída local se admitiría cualquier tamaño.
- Selección de quimioterapia: Esquemas con adecuada intensidad de dosis como el esquema comentado de Frustaci.

CONCLUSIÓN

La quimioterapia complementaria en SPB de extremidades tiene su indicación en el contexto de pacientes de alto riesgo de recidiva metastásica. Pacientes con tumores profundos, grados 2-3 y con tamaño mayor o igual a 5 cm podrían beneficiarse de una mejor supervivencia libre de enfermedad y, probablemente, de una mejor supervivencia. El oncólogo médico, como parte del equipo multidisciplinario encargado del manejo de pacientes con SPB, debería consensuar con el paciente que cumpliera todos los factores de mal pronóstico comentados, el uso de un esquema de quimioterapia con adecuada intensidad de dosis, explicando los efectos potenciales secundarios.

Por otra parte, y dentro de las decisiones que pueden tomarse en los necesarios comités de sarcomas, podría plantearse la administración de quimioterapia sola o en combinación con radioterapia, en tumores localmente avanzados de extremidades con el fin de hacer más resecable el sarcoma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Delaney TF. Adjuvant therapy for adults patients with soft tissues sarcomas. *Oncology* 1991;5:105-118.
2. Potter DA et al. Pattern of recurrence in patients with high-grade soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 1985;3:353-366.

3. Sarcoma Meta-Analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissues sarcoma of adults: metanalysis of individual data. *Lancet* 1997;350:1647-1654.
4. Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M, et al. High-dose ifosfamida : circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcoma. *J. Clin. Oncol.* 1995;13:1600-1608.
5. Frustaci s, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial . *J. Clin. Oncol* 2001;19:1238-1247.
6. <http://www.istitutotumori.mi.it/INT/notiziedibattiti/archivio> Primo CONSENSUS MEETING sarcomi delle parte molli.
7. START, State of the art Oncology in Europe. Soft tissue sarcomas. dirección URL:<http://www.cancerworld.org/start>.