

República Dominicana

Universidad Pedro Henríquez Ureña

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela de Medicina

PREVALENCIA Y DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO POSQUIRÚRGICO DE  
PACIENTES CON SARCOMAS SOMETIDOS A CIRUGÍA EN INSTITUTO  
ONCOLÓGICO DOCTOR HERIBERTO PIETER, 2013-2017



Tesis de pos grado para optar por el título de especialista en:

**CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

Sustentante:

Dr. Jesús Manuel Spencer Campusano

Asesores:

Rubén Darío Pimentel (Metodológico)

Dr. Jorge Ymaya (Asesor Clínico)

Los conceptos emitidos en la presente tesis de pos grado son de la exclusiva responsabilidad del sustentante de la misma.

Distrito Nacional: 2021

## CONTENIDO

Agradecimientos

Dedicatoria

Resumen

Abstract

I. Introducción.....	1
I.1. Antecedentes.....	2
I.2. Justificación.....	4
II. Planteamiento del problema.....	5
III. Objetivos.....	6
III.1. General.....	6
III.2. Específicos.....	6
IV. Marco teórico.....	7
IV.1. Sarcoma .....	7
IV.2. Aspectos clínico-patológicos de los tumores mesenquimales.....	8
IV.2.1. Demografía de los sarcomas de partes blandas.....	8
IV.2.1.1. Epidemiología.....	8
IV.2.1.2. Edad.....	9
IV.2.1.3. Sexo.....	10
IV.2.1.4. Distribución anatómica.....	10
IV.2.2. Etiología.....	11
IV.2.2.1. Predisposición genética.....	11

IV.2.2.2. Radioterapia.....	12
IV.2.2.3. Carcinógenos químicos.....	12
IV.2.2.4. Irritación crónica y linfedema.....	13
IV.2.2.5. Virus.....	13
IV.2.3. Presentación clínica. Diagnóstico.....	13
IV.2.3.1. Clínica y Evolución Natural.....	13
IV.2.3.2. Patrón de diseminación.....	14
IV.2.3.3. Evaluación Diagnóstica.....	14
IV.2.3.4. Estudios de imagen.....	14
IV.2.3.5. Biopsia.....	15
IV.2.4. Anatomía patológica.....	16
IV.2.4.1. Grado.....	16
IV.2.4.2. Subtipos histológicos.....	18
IV.2.5. Estadíaje.....	21
IV.3. Tratamiento.....	23
IV.3.1. SPB de bajo grado localizados.....	23
IV.3.1.1 Cirugía.....	23
IV.3.1.2. Radioterapia.....	23
IV.3.1.3. Quimioterapia.....	23
IV.3.2. SPB alto grado localizados.....	24
IV.3.2.1. Cirugía.....	24
IV.3.2.2. Radioterapia.....	25
IV.3.2.3. Quimioterapia.....	26
IV.3.3. Enfermedad localmente avanzada inoperable.....	26
IV.3.4. Metástasis ganglionares regionales.....	27

IV.3.5. Enfermedad metastásica.....	27
IV.3.5.1. Metástasis pulmonares.....	27
IV.3.5.2. Enfermedad pulmonar y local concomitante.....	28
IV.3.5.3. Enfermedad metastásica extrapulmonar.....	28
IV.3.5.4. Quimioterapia.....	29
IV.3.5.4.1. Ifosfamida.....	30
IV.3.5.4.2. Poli quimioterapia.....	31
IV.3.5.4.3. Quimioterapia de segunda línea.....	32
IV.3.6. Tratamientos frente a dianas moleculares.....	32
IV.4. Pronóstico .....	33
IV.4.1. Factores de riesgo asociados a los sarcomas de partes blandas...34	
IV.4.2. Estadio tumoral.....	34
IV.4.3. Grado histológico.....	34
IV.4.4. Tamaño tumoral.....	35
IV.4.5. Localización.....	35
IV.4.6. Subtipo histológico.....	35
IV.4.7. Márgenes.....	36
IV.4.8. Edad.....	37
IV.4.9. Factores moleculares predictivos de pronóstico.....	38
IV.4. Biología de los sarcomas.....	39
IV.4.1. Sarcomas citogenéticamente simples.....	40
IV.4.2. Sarcomas citogenéticamente complejos.....	42

V. Hipótesis.....	45
VI. Operacionalización de las variables.....	46
VII. Material y métodos.....	51
VII.1. Tipo de estudio .....	51
VII.2. Área de estudio.....	51
VII.3. Universo.....	51
VII.4. Muestra.....	52
VII.5. Criterios.....	52
VII.5.1. De inclusión.....	52
VII.5.2. De exclusión.....	52
VII.6. Instrumento de recolección de datos.....	52
VII.7. Procedimiento.....	52
VII.8. Tabulación.....	53
VII.9. Análisis.....	53
VII.10. Consideraciones éticas.....	53
VIII. Resultados.....	54
IX. Discusión.....	65
X. Conclusiones.....	68
XI. Recomendaciones.....	69
XII. Referencias.....	70
XIII. Anexos.....	78

## RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, con el objetivo de determinar la prevalencia y diagnóstico histopatológico posquirúrgico de los pacientes sometidos a cirugía por sarcoma en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter en los años 2013-2017. La muestra estuvo compuesta por 276 pacientes de ambos sexos a quienes se les realizó algún tipo de cirugía por sarcoma. Se diseñó un instrumento de recolección de datos, consistente en un cuestionario elaborado a partir de las variables pertinentes del estudio. De estos 276 La edad en que se realizaron más procedimientos fue en el grupo etario de 50 a 69 años con un 30.8 por ciento. El sexo en el cual se practicaron una mayor cantidad de cirugías fue en el femenino, para un 53.6 por ciento. Con relación a los síntomas el principal presentado entre los pacientes sometidos a cirugías por sarcomas fue masa palpable con un 61.6 por ciento, seguido por dolor en un 29.0 por ciento. El lugar anatómico más común, en los pacientes intervenidos quirúrgicamente por sarcomas, fue miembros inferiores con 51.1 por ciento. El método de imagen utilizado en los pacientes con esta patología operados, fue en su mayoría fue la tomografía con un 71.0 por ciento. El medio diagnóstico prequirúrgico usado mayor cantidad de casos, fue la biopsia incisional con 59.1 por ciento. El diagnóstico más común visualizado en estos datos es el de otros con 58.3 por ciento, pero en solitario el tenemos más frecuente el leiomiomasarcoma con 13.0 por ciento. En el caso de procedimiento quirúrgico empleado en mayor porcentaje fue resección amplia o compartimentar con 75.4 por ciento. De las complicaciones tras cirugía reportadas, la más descrita fueron el sangrado y el seroma en el sitio quirúrgico, ambas con un 42.9 por ciento. La terapia adyuvante más usada en el posquirúrgico, fue la quimioterapia con un 69.6 por ciento, de todos los pacientes que recibieron adyuvancia. Los pacientes que presentaron evidencia de enfermedad luego del tratamiento, fue como metástasis con un 74.3 por ciento.

**Palabras clave:** Prevalencia, sarcoma, diagnóstico histopatológico, posquirúrgico.

## **ABSTRACT**

A descriptive, retrospective study was performed with the objective to determine the prevalence and post-surgical histopathological diagnosis of patients undergoing sarcoma surgery at the Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter in the years 2013-2017. The sample consisted of 276 patients of both sexes who underwent some type of sarcoma surgery. A data collection instrument was designed, consisting of a questionnaire prepared from the relevant variables of the study. Of these 276 The age at which more procedures were performed was in the age group of 50 to 69 years with 30.8 percent. The sex in which a greater number of surgeries were performed was in the female, for 53.6 percent. Regarding the symptoms, the main one presented among patients undergoing surgery for sarcomas was a palpable mass with 61.6 percent, followed by pain in 29.0 percent. The most common anatomical site, in patients surgically operated for sarcomas, was lower limbs with 51.1 percent. The imaging method used in patients with this pathology operated, was mostly tomography with 71.0 percent. The pre-surgical diagnostic means used the greatest number of cases was the incisional biopsy with 59.1 percent. The most common diagnosis visualized in these data is that of others with 58.3 percent, but alone we have the most frequent leiomyosarcoma with 13.0 percent. In the case of a surgical procedure, the highest percentage was wide resection or compartmentalization with 75.4 percent. Of the complications after surgery reported, the most described were bleeding and seroma at the surgical site, both with 42.9 percent. The most commonly used adjuvant therapy in the postoperative period was chemotherapy with 69.6 percent of all patients who received adjuvance. The patients who presented evidence of disease after treatment were metastasized with 74.3 percent.

**Keywords:** Prevalence, sarcoma, histopathological diagnosis, postoperative.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios:

Ante todo agradecemos a Él, nuestro padre celestial, por permitir realizar y llegar a concluir esta investigación, porque siempre nos acompaña, dirige y guía en todo el camino. Porque sin Él no hubiese sido posible llegar hasta aquí.

A Mis Padres:

Muchas gracias por su apoyo, desde el momento en que escogí esta carrera, durante todo el camino y hasta el final de la misma. Este logro también es de ustedes, porque sin su ayuda no hubiese podido realizarlo.

Al Hospital Luis Eduardo Aybar (Morgan):

Por todo lo aprendido dentro de sus paredes y fuera de las mismas, en todos los lugares donde sus ramas del saber se extienden. Por el aporte que nos hace y la preparación brindada, por ser mi casa matriz.

A la Asesor Metodológico Rubén Darío Pimentel:

Gracias por todo el conocimiento y la experiencia dada, por su preocupación en realizar un buen trabajo y porque su meta siempre fue obtener lo mejor de nosotros y de nuestras investigaciones.

Al Asesor Clínico Dr. Jorge Ymaya:

Gracias por sus orientaciones tan valiosas, por el tiempo brindado y por sus aportes que fueron de mucha utilidad.

Al Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter:

Le doy las gracias por permitirme realizar en su institución este trabajo investigativo. Ustedes permitieron que fuera realidad. Estoy muy agradecido especialmente con el personal de archivo, quien nos abrió las puertas sin reservas y por el buen trato recibido de su parte, con la Sub-dirección Académica que está abierta a la investigación y con la Gerencia de Cirugía Oncológica por su siempre disposición de ayuda.

A todos los Profesores:

Principalmente a aquellos que tuvieron que ver directamente para que esto se llevara a cabo. Por sus conocimientos, aliento y directrices que nos llevaron hasta donde estamos, muchas gracias.

## **DEDICATORIA**

A Dios:

Mi amado padre en las alturas, gracias por estar a mi lado en todo momento, sé que nunca me desamparaste, fuiste quien me dio aliento para continuar y por ti estoy hoy aquí, gracias mi Dios.

A mis padres, Manuel Jesús y María Griselda:

Por darme la vida, por el esfuerzo que han hecho desde mi nacimiento para darme lo mejor y hacer de mí un hombre de bien. Por permitirme seguir mis anhelos y deseos, por brindarme su apoyo y comprensión. Sin ustedes esto no sería posible, este logro es suyo.

A mis hermanos:

María, Yudelka, Edward, Esteban y especialmente Yesenia, quien me ha ayudado siempre que la necesité. Muchas gracias.

A mi abuela Carlita Antonia (Toña):

Por su cariño, comprensión y ayuda, gracias por ser tan especial y estar ahí para mí. Por tener la disposición para hacer lo necesario por mí. A ti te hago una dedicatoria exclusiva.

A mis sobrinos:

Arianny, Eliezer, Alexis, Tommy, Kimberly, Caroline, Jenniffer, Alexander, Rosa María (La Machacha), por los momentos de risa brindados, su simpatía y por mostrarme que las cosas importantes en la vida a veces son las más sencillas. Jenniffer gracias por estar siempre ahí, preguntándome sobre la carrera, dispuesta a ayudarme en lo necesario. Sigue como eres, no cambies y nunca dejes que los golpes de la vida te desanimen y te saquen del camino. Siempre vayan tras lo que quieren.

A mis amigos:

Milínés, Samantha, Laura, Yudit, Ángela, Jenniffer, Arlette, Luis, David, Perla, Lisset, Doña Inés, Minoris, Yamilka, Kreilin, Álvaro, Miguelina (Mi gran amiga).

Y a todas las personas que de alguna forma intervinieron para que esto pudiera suceder y yo esté en este momento finalizando este proyecto.

## **I. INTRODUCCIÓN**

Los Sarcomas tratados en nuestro hospital corresponden en el mayor número de casos a tejidos blandos. Pero también se pueden encontrar en las cavidades del cuerpo humano. Son neoplasias mesenquimales, que se desarrollan de los músculos, tendones, tejido adiposo, vasos sanguíneos y hueso.<sup>1</sup>

Su nombre etimológicamente hace referencia al crecimiento o la inflamación de la carne, por sus orígenes griegos y la similitud con la carne que guardan algunos tipos. Se pueden encontrar asociados a carcinogénos químicos, radiación, infecciones virales e inmunodeficiencias y trastornos hereditarios, que aumentan el riesgo de padecerlos, tales como el Síndrome de Li Fraumeni, Mutación gen Rb1 y Neurofibromatosis tipo 1 y 2.<sup>1</sup>

La clasificación de los mismos, según la OMS, por el pronóstico, que son benignos, intermedios (localmente agresivos), intermedios raramente metastatizantes y malignos; y por el tipo histológico en tumores adipocíticos, fibroblásticos/miofibroblásticos, fibrohistiocitarios, periciticos o perivasculares, de músculo esquelético, vasculares, del estroma gastrointestinal, de vainas nerviosas, de diferenciación incierta e indiferenciados/inclasificables.

El diagnóstico siempre será histopatológico, y este reporte debe incluir además del tipo, grado y malignidad. A su vez el grado nos debe decir atipia, mitosis y necrosis. También nos podemos auxiliar de la clínica presentada por el paciente, De las neoplasias benignas, un 99 por ciento son superficiales, y un 95 por ciento son menores de 5 cm de diámetro. Los sarcomas pueden aparecer en cualquier localización, pero tres cuartas partes se originan en los miembros, y un 10 por ciento en tronco y retroperitoneo, con un discreto predominio en varones. Como otras muchas neoplasias malignas, los sarcomas aumentan su incidencia con la edad.<sup>2</sup>

En general se considera que al menos un tercio de estos pacientes fallece por causa del tumor, la mayoría por metástasis pulmonares.

La mayoría debuta como una masa indolora sin limitación funcional, incluso en tumores de gran tamaño. El aspecto inocente en la presentación y la baja incidencia de estas neoplasias hace que frecuentemente se infradiagnostiquen como tumores benignos. Es por ello que se suele interpretar que los tumores superficiales mayores de 5 cm de diámetro y todos los de localización profunda tienen un riesgo de un 10 por ciento de ser un sarcoma.

Hay herramientas imagenológicas que nos pueden ayudar al diagnóstico y seguimiento desde las radiografías, tomografías y resonancias magnéticas, yendo de lo menos a lo más específico.<sup>3</sup>

En lo concerniente al tratamiento va a depender de la locación, tipo histológico y condición general del individuo afectado. La cirugía sigue siendo el tratamiento preferencial.

La supervivencia y el riesgo de metástasis dependen del tamaño tumoral, localización, profundidad, tipo histológico y grado. Hay sarcomas en los que el tipo histológico define tan bien el pronóstico, que la gradación resulta superflua; ejemplo son el liposarcoma bien diferenciado-tumor lipomatoso atípico. La segunda situación viene representada por el sarcoma alveolar de partes blandas, sarcoma epitelioides y sarcoma de células claras donde la variabilidad morfológica es muy escasa o poco relevante. Hay que tener en cuenta que, a veces, ciertos datos clínicos aportan una información tan importante o más que el propio grado histológico. Por ejemplo en el angiosarcoma cutáneo lo que importa es el número de lesiones y su tamaño. Sin abandonar obviamente el uso de los sistemas de gradación, hemos de ser conscientes de sus limitaciones, que quizás representen una oportunidad para el estudio de factores pronósticos de carácter molecular.<sup>1,3</sup>

### I.1. Antecedentes

Yamaya J, Fúlcar M, Pérez L, et en su estudio de los años 1999 hasta 2006 en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter en Santo Domingo, con un total de 401 pacientes, se observó un predominio del sexo femenino 229 casos (57.1%),

representando los sarcomas de partes blandas el mayor número de casos con 283 (70.6%) de los casos y los sarcomas óseos 118 casos (29.4%). La principal manifestación clínica fue la presencia de una masa en el 69.9 por ciento de los casos, siendo hasta mayor de 5 cm en 233 casos (80.6%). El diagnóstico histopatológico predominante fue osteosarcoma con 66 casos (22.8%), la localización topográfica de mayor presentación fue la extremidad inferior con 174 casos (43.3%), siendo el tipo de cirugía predominante la resección amplia con 103 casos (35.6%). Hubo una tasa de complicación de 21.1 por ciento, con las principales secuelas postoperatoria de infección con 25 casos (8.6%).

Marte J, en un estudio realizado en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter en los años 2000-2014, reportó que obtuvieron un total de 28 sarcomas de cabeza y cuello. El 46.4 por ciento (13 casos) eran menores de 20 años, siendo el sexo masculino más frecuente, en un 53.6 por ciento. El rhabdomyosarcoma se presentó en el 28.6 por ciento de los casos. La resección amplia fue el procedimiento quirúrgico más utilizado con un 75.0 por ciento. 7 casos (25.0) no presentaron recurrencias y 4 casos (40.0%) presentaron persistencia.

Pichardo C, Estrella I, en su estudio en los años 2000-2006, en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter reportaron 119 pacientes con el diagnóstico de sarcomas de partes blandas, de los cuales el género más común fue el femenino con un 50.42 por ciento, el rango de edad que mayor predominó fue de 31-40 años con un 19.33 por ciento. Se encontró que el 55.46 por ciento de las lesiones primarias estuvieron localizadas en miembros inferiores. El subtipo histopatológico más común fue el Fibrohistiocitoma maligno con un 40.34 por ciento. Se pudo presentar metástasis en un 44.54 por ciento de los casos. Como tratamiento quirúrgico empleado se encontró que a un 31.44 por ciento de los casos se le practicó resección amplia. Se empleó quimioterapia adyuvante a un 25.21 por ciento de los casos y radioterapia a un 22.69 por ciento.

Serrano C, en un estudio realizado en los años 2000 al 2009, en el Hospital Vall d'Hebron de España reportó que obtuvieron un total de 98 tumores malignos: 18 TMVNP, 19 LMS, 17 LPS, 7 sarcomas sinoviales y 37 SPI. La edad mediana de los pacientes diagnosticados con tumores malignos fue 60,4 años,

en su mayoría mujeres con un 48 por ciento. La mayor parte de los tumores estaban localizados en las extremidades (50%), seguidos por pelvis (13%), tronco (12%), cabeza y cuello (10%) y abdomen (8%). Respecto al tratamiento, todos los pacientes, menos uno, fueron intervenidos quirúrgicamente en algún momento de la evolución, donde hasta en un 24 por ciento de los casos los márgenes fueron positivos o  $<1\text{mm}$ . El 57 por ciento de los sarcomas recibió radioterapia adyuvante a dosis estándar y el 23 por ciento quimioterapia adyuvante. Excepto en 9 pacientes, la gran mayoría de los sarcomas (90%) se encontraron localizados al diagnóstico (estadios I, II y III de la AJCC). No obstante, una proporción importante de pacientes presentaban criterios de mal pronóstico: hasta un 30 por ciento fueron diagnosticados ya como estadio III y un 50 por ciento fueron evaluados como Grado 3. El tamaño medio del tumor al diagnóstico fue 11,95 cm. Un total de 51 pacientes con sarcoma (52%) recayó a lo largo de su evolución, 32 (33%) no recayeron y de 15 pacientes (15%) no disponemos de datos. En cuanto a los pacientes que recayeron, únicamente 4 pacientes presentaron recaída local y a 4.7 por ciento.

Germán L, et al evaluaron una serie de 29 pacientes pediátricos con diagnóstico de sarcomas de partes blandas variante no rabdomiosarcomas tratados quirúrgicamente entre 2000 y 2010 en el Hospital Italiano de Buenos Aires. La edad media fue de 11,6 años (rango de 3 meses-17 años); 16 pacientes eran de sexo masculino y el tiempo promedio de seguimiento fue de 56 meses (de 8 a 132 meses). Se documentaron 8 variedades histológicas diferentes de tumores malignos, y el sarcoma sinovial resultó ser el más frecuente (14 pacientes). La cirugía de conservación de miembro fue posible en 28 pacientes y se asoció tratamiento adyuvante en 26. La supervivencia global de la serie estudiada fue de 72 por ciento a los 5 años y, en 9 pacientes, se diagnosticó una recurrencia local.

## I.2. Justificación

Para un resultado definitivo con el que determinamos el tratamiento a seguir o continuar con estos pacientes, se hace indispensable en un importante número de los mismos, de llevarlos a cirugía de novo o para reintervención, lo cual nos brinda un estudio histopatológico en ocasiones diagnósticos, en otros confirmatorios o exclusivos.

Es válido tomar en cuenta los datos que se pueden arrojar, ya que podemos determinar si se están sobretratando, subtratando o dando un tratamiento preciso a los pacientes que llegan a sala de cirugía.

A sabiendas que no todos los pacientes son vistos desde el inicio en este centro de salud, donde un porcentaje llega al establecimiento incluso con cirugías realizadas y sin evidencias de lesión.

A la vez podremos valorar los criterios por los cuales los pacientes han sido sometidos a procedimientos en el instituto, la necesidad de estos procedimientos y como se llega a confirmar o rechazar los diagnósticos.

Es de interés valorar la correcta práctica médica, debe reproducirse, plasmarse y mostrarse en papel, en lugares visibles, donde puedan las demás instituciones beneficiarse y asumir conductas, que repercuten directamente a los pacientes de nuestro país.

Este ha sido el motor de este estudio, que sirva como autoevaluación del centro y del sistema de salud de la República Dominicana, que pueda arrojar lo que se está haciendo bien, para continuar, y lo que no, para detenerlo.<sup>4</sup>

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los sarcomas son neoplasias que pueden generar confusión hasta en el más ávido y perito de los médicos, guarda mucha similitud con otras neoplasias, que puede ser de carácter benigno, e incluso se puede comportar igual. Por lo que el diagnóstico siempre debe ser histopatológico.

En República Dominicana es una patología tratada por diferentes especializadas médicas, incluso en lugares que no cuentan con unidades oncológicas, por lo antes mencionado. En el hospital del estudio se reciben los pacientes en gran cantidad de casos sin diagnóstico, en ocasiones con diagnósticos erróneos o incompletos y también hay que mencionar los que nos llegan con adecuado diagnóstico. Los pacientes que ameritan ser llevados a cirugía por vez primera y los que llegan con algún tipo de procedimiento quirúrgico, son los pacientes de interés para este estudio.<sup>2,4</sup>

En el hospital llegan los casos que pudieran definirse como los más complicados del país, y esto nos motiva a hacer el mejor diagnóstico posible, sea que tengamos uno previo o no. Siendo la cirugía el mejor tratamiento, lo recomendable es que sea óptima. Admitiendo que algunos pacientes llegan sin diagnóstico o sin uno preciso, se debe tomar la decisión de realizar una cirugía con correctos márgenes quirúrgicos.

De aquí la necesidad de comparar el diagnóstico final de los pacientes sometidos a cirugía, basados en la clínica de los pacientes, reportes histopatológicos previos y evolución de los mismos.

Es de gran importancia mantener los registros de tumores de nuestro país actualizados, ya que no contamos con un registro nacional al momento, y este instituto es quien maneja la mayor cantidad de casos en el país, es menester tener estos datos recopilados como interés nacional e internacional, porque es una patología con una mortalidad elevada y en gran parte de los casos con una evolución agresiva. Mientras más estudios se hagan de los mismos, más conoceremos del tema, lo cual nos ayuda a combatirla con mejor precisión.<sup>4</sup>

Esto nos lleva a plantearnos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la prevalencia y diagnóstico histopatológico posquirúrgico de pacientes con sarcomas sometidos a cirugía en Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, 2013-2017?

### **III. OBJETIVOS**

#### **III.1.General:**

Determinar la prevalencia y diagnóstico histopatológico posquirúrgico de pacientes con sarcomas sometidos a cirugía en Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter 2013-2017

#### **III.2. Específicos:**

Determinar la prevalencia y diagnóstico histopatológico posquirúrgico de pacientes con sarcomas sometidos a cirugía en Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter 2013-2017, según:

1. Edad
2. Sexo
3. Manifestaciones clínicas
4. Ubicación topográfica
5. Estudios diagnósticos
6. Estudios diagnósticos invasivos
7. Diagnóstico histopatológico definitivo
8. Procedimiento quirúrgico
9. Complicaciones
10. Adyuvancia
11. Evidencia de enfermedad tras tratamiento

## **IV. MARCO TEÓRICO**

### **IV.1. Sarcoma**

El término sarcoma tiene su origen del griego antiguo y literalmente significa blando (sarcos) y tumor (-oma), o tumor de las partes blandas. En efecto, los sarcomas constituyen un grupo de neoplasias malignas que proceden de aquellos tejidos de origen no epitelial derivados del mesodermo embrionario, es decir, del tejido mesenquimal. Su incidencia es baja, representando aproximadamente un 1 por ciento de todos los cánceres del adulto y un 12 por ciento dentro de los tumores pediátricos. Este origen mesodérmico condiciona que los sarcomas abarquen un espectro histopatológico muy diverso, pudiendo desarrollarse en cualquier parte del organismo que contenga tejido mesenquimal, como son el músculo estriado, músculo liso, tejido fibroso, tejido adiposo, cartílago y hueso. Dada la baja incidencia y la heterogeneidad diagnóstica, el abordaje clínico de los sarcomas es complejo, ya que con frecuencia determinados subgrupos de sarcomas se asocian con características clínicas, histológicas, pronósticas y terapéuticas muy particulares.<sup>1</sup>

Por cuestiones epidemiológicas y clínicas, los sarcomas se dividen en dos grandes grupos:

- Sarcomas de partes blandas (SPB): representan el 80-85 por ciento de los sarcomas. Se desarrollan en partes blandas o en cualquier tejido de soporte corporal, excepto en el hueso. Incluyen los tumores del estroma digestivo (conocidos como GIST), que representan aproximadamente el 20 por ciento de los SPB.
  
- Sarcomas óseos: representan el 15-20 por ciento de los sarcomas.

Están constituidos por más de 20 subtipos histológicos diferentes que se agrupan por tener un comportamiento biológico semejante, con el propósito de estudiar sus factores pronósticos y analizar los resultados terapéuticos.

Dado que hay varios tipos diferentes, se trata más bien de una familia de enfermedades relacionadas que de una enfermedad específica única.

Los sarcomas pediátricos de partes blandas representan el 7-12 por ciento de todos los tumores malignos en pacientes menores de 18 años. Se dividen en dos grandes grupos: rabdomiosarcomas (RMS) y no rabdomiosarcomas (NRMS), y se caracterizan por tener un mejor pronóstico que los tumores de partes blandas del adulto. En particular, los tumores NRMS representan un grupo heterogéneo de tumores malignos derivados de células mesenquimales y han sido escasamente reportados en la literatura como entidad única, debido a su baja frecuencia y heterogeneidad.<sup>1</sup>

La localización central es un factor pronóstico negativo, que presenta un peor índice de supervivencia y una mayor tasa de recurrencia local en comparación con los tumores de las extremidades.<sup>5</sup>

El pilar fundamental del tratamiento para los sarcomas de partes blandas pediátricos es la resección quirúrgica en bloque, con márgenes libres de tumor. La terapia adyuvante con radioterapia, generalmente indicada en la población adulta para el control local de la enfermedad, suele no ser utilizada como rutina debido a las potenciales complicaciones a largo plazo que puede inducir, tales como alteraciones del crecimiento o desarrollo de tumores secundarios.<sup>5</sup>

## IV.2. Aspectos clínico-patológicos de los tumores mesenquimales

### IV.2.1. Demografía de los sarcomas de partes blandas

#### IV.2.1.1. Epidemiología

Desde un punto de vista epidemiológico existe escasa información relativa a los patrones de incidencia y supervivencia de los SPB, principalmente debido a los numerosos diagnósticos y localizaciones que se incluyen bajo la denominación de SPB, y también porque, en la mayoría de las ocasiones, los carcinomas son mucho más numerosos que los sarcomas en casi cualquier

localización, con lo cual quedan olvidados en las estadísticas globales que incluyen todos los tipos de cáncer.

La amplia mayoría de los tumores de origen mesenquimal son benignos: aproximadamente, los tumores mesenquimales benignos son 100 veces más frecuentes que los malignos. Así, mientras que la incidencia global de tumores mesenquimales benignos se estima en 3.000 casos por millón de habitantes y año, la incidencia anual de los sarcomas es de 30 casos por millón de habitantes.

Se ha estimado la incidencia aproximada de los SPB en diversas series, de origen norteamericano y europeo. En ambas localizaciones geográficas los SPB constituyen aproximadamente un 1 por ciento de todos los cánceres, con una incidencia inferior a 5 casos por cada 100.000 habitantes y año. En los Estados Unidos, el número absoluto de casos estimados fue de 12.020, de los cuales 6.550 se producen en hombres y 5.470 en mujeres. En torno a una tercera parte de los pacientes diagnosticados de sarcoma (4.740 pacientes, 2.550 hombres y 2.190 mujeres) morirán como consecuencia de su tumor.<sup>1,4,5</sup>

Los datos epidemiológicos sobre sarcomas en Europa se han publicado recientemente, y por primera vez, en el *European Journal of Cancer*. La incidencia cruda de sarcomas en Europa es de 5,6 casos por 100.000 habitantes y año, estimándose un total de 27.908 casos anuales, de los cuales un 84 por ciento son SPB y 15 por ciento sarcomas óseos. Con respecto a los SPB, la incidencia cruda total anual se estima en 4,7 casos por 100.000 habitantes y año. No existe un estudio que proporcione datos epidemiológicos específicos para la población española. No obstante, la incidencia anual de SPB parece estar, según datos del IARC, entre 1 y 2 casos por 100.000 habitantes, lo cual es consistente con los datos publicados en los registros internacionales previamente mencionados en los que todos cifran esta incidencia en menos de 5 casos por 100.00 habitantes.<sup>5</sup>

#### IV.2.1.2. Edad

Los SPB aparecen a cualquier edad, aunque su incidencia se incrementa con la edad en todas las localizaciones excepto para aquellos sarcomas cuya localización primaria sea en las regiones paraorbital y cardiaca. Así, en la serie europea se aprecia claramente el incremento progresivo de la incidencia anual por 100.000 habitantes de los SPB paralelamente al incremento de edad: 0,9 de 0 a 14 años; 1,3 de 15 a 24 años; 4,4 de 25 a 64 años; y 13,1 para mayores de 65 años. En cambio, el patrón de sarcomas óseos es inverso, presentando una incidencia decreciente con la edad. Este patrón de incidencia dependiente de la edad se puede observar en la siguiente tabla de datos del SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results program) (tabla 1).

Localización	< 20	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80+	Total	Casos
<b>Todos los cánceres</b>	1'1	2'7	5'9	13'6	20'9	25'8	22'6	7'4	100	1.671.579
<b>Óseos</b>	28'7	16'5	11'5	13'0	10'1	8'6	7'8	3'8	100	3.368
<b>SPB</b>	10'4	10'8	11'5	15'1	15'1	15'4	15'8	5'9	100	11.229

Tabla 1. Distribución por edad en casos incidentes, 2000-2004. Fuente: National Cancer Institute, SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004, [Table I-10](#).

#### IV.2.1.3. Sexo

No existen diferencias notables en cuanto a distribución por sexo, si bien los datos epidemiológicos y de supervivencia publicados anualmente por la American Cancer Society ponen de manifiesto que existe una proporción ligeramente superior de SPB en hombres que en mujeres. En cambio, la distribución total por sexo en el estudio europeo parece ser ligeramente superior en mujeres (5,0) que en hombres (4,4), aunque esto se explica debido a que la incidencia de sarcomas uterinos (1,0) y de mama (0,4) es claramente

superior a la incidencia de sarcomas paratesticulares en varones (0,1); en el resto de subtipos la incidencia de SPB sí que es, de manera consistente, ligeramente superior en hombres que en mujeres. Estos resultados epidemiológicos coinciden con los obtenidos en una serie francesa que además contaba con la revisión central del diagnóstico, y en la que la incidencia total era de un 52 por ciento en varones y un 48 por ciento en mujeres.

#### IV.2.1.4. Distribución anatómica

Los sarcomas proceden de células mesenquimales y pueden crecer prácticamente en cualquier localización anatómica. Las extremidades constituyen la localización primaria más frecuente de los sarcomas, siendo específicamente las extremidades inferiores el lugar más común al diagnóstico. El resto de localizaciones es variable dependiendo de las series, si bien es cierto que los sarcomas retroperitoneales, viscerales y uterinos constituirían el segundo subgrupo en incidencia tras los sarcomas de las extremidades. Otras localizaciones como cabeza y cuello, mama, dermis y sistema nervioso central son claramente infrecuentes (Tabla 2).

Lugar Anatómico	Porcentaje
<b>Extremidad inferior</b>	40
<b>Extremidad superior</b>	20
<b>Retroperitoneo y visceral</b>	20
<b>Tronco</b>	10
<b>Cabeza y Cuello</b>	10

Tabla 2. Distribución anatómica de los SPB. Fuente: Clark MA, et al.

\*Los porcentajes son aproximados.

Sí que es importante resaltar que, por razones anatómicas, la localización de los sarcomas es un factor determinante del tamaño de los SPB al diagnóstico: los tumores de las partes distales de las extremidades y de la

cabeza y el cuello suelen ser pequeños porque son clínicamente aparentes de manera más temprana, en comparación con tumores de las regiones proximales de las extremidades o del retroperitoneo, que llegan a tener un gran tamaño.

#### IV.2.2. Etiología

Los SPB se consideran tumores esporádicos que aparecen de novo, sin haberse demostrado de manera fehaciente la existencia de un proceso de malignización de una lesión benigna pre-existente. En la mayoría de los casos tampoco existe ningún elemento etiológico identificable. Únicamente en una pequeña proporción de pacientes pueden encontrarse uno o varios de los siguientes factores predisponentes: mutaciones genéticas, radioterapia, carcinógenos químicos, irritación crónica, linfedema, y virus en pacientes inmunocomprometidos.<sup>6</sup>

##### IV.2.2.1. Predisposición genética

El síndrome de Li-Fraumeni es una enfermedad hereditaria autosómica dominante ocasionada por una mutación germinal en el gen supresor tumoral p53 (10). Se caracteriza principalmente por un incremento y una aparición más precoz de SPB y sarcomas óseos. Cáncer de mama, tumores cerebrales, leucemias y tumores adrenocorticales también se asocian con una mayor frecuencia, especialmente antes de los 45 años.

Retinoblastoma: La pérdida de ambas copias del gen supresor tumoral RB1 ocasiona una pérdida del control del ciclo celular y contribuye a incrementar la incidencia de osteosarcomas y SPB en largos supervivientes de retinoblastomas, especialmente en individuos con historia de enfermedad unilateral e historia familiar positiva, o con enfermedad bilateral. Esta incidencia se ve incrementada en casos en los que haya habido exposición previa a agentes que producen roturas del ADN, como la radioterapia y determinados tipos de quimioterapia. Las histologías predominantes son

leiomiomasarcoma, fibrosarcoma, sarcoma pleomórfico indiferenciado, rhabdomiosarcoma y liposarcoma.

La neurofibromatosis tipo I o Enfermedad de von Recklinghausen es un síndrome familiar que consiste en la pérdida de función de ambas copias del gen supresor tumoral NF1 (una por vía germinal y otra por vía somática) con la consiguiente desregulación oncogénica de la vía de RAS. Estos pacientes tienen múltiples neurofibromas que pueden malignizarse en TMVNP, observándose, por lo tanto, con una mayor frecuencia que en la población general. Presentan también una mayor incidencia de varios tipos de neoplasias, tanto de origen neural como no neural; entre los sarcomas, son más incidentes los rhabdomiosarcomas y los tumores del estroma gastrointestinal (GIST, en su acrónimo en inglés).<sup>6</sup>

#### IV.2.2.2. Radioterapia

La radiación ionizante es una causa reconocida de cáncer en general y de SPB y osteosarcomas en particular. Su riesgo se incrementa especialmente en pacientes que han recibido radioterapia de forma terapéutica para un cáncer previo. El subtipo de SPB más frecuentemente asociado a la radioterapia es el SPI, excepto en mujeres con irradiación previa por un cáncer de mama, en cuyo caso la histología más frecuente es el angiosarcoma. Su incidencia se incrementa con la dosis y con el periodo de observación tras la radioterapia. El curso es más agresivo; no obstante, la incidencia es baja (0,5% de todos los SPB son producidos por radioterapia).<sup>7,8</sup>

#### IV.2.2.3. Carcinógenos químicos

La relación más clara existente entre la exposición a determinados compuestos químicos industriales y SPB es la descrita entre angiosarcoma hepático tras la exposición a cloruro de vinilo y el arsénico. Es posible que los herbicidas fenoxi y las dioxinas puedan ser elementos causales de SPB, pero esta relación es menos clara.<sup>7,8</sup>

#### IV.2.2.4. Irritación crónica y linfedema

La presencia de un linfedema crónico y masivo (elefantiasis) como agente etiológico de SPB ha sido descrito clásicamente como el síndrome de Stewart-Treves. Ocurre típicamente en linfedemas tras mastectomía, y la histología predominante es la de angiosarcoma.<sup>7,8</sup>

#### IV.2.2.5. Virus

Existe una relación causal entre infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) y leiomiosarcoma en pacientes severamente inmunocomprometidos, como en determinadas fases de SIDA, así como en pacientes con trasplante renal, cardíaco o hepático. La mayor parte de los leiomiosarcomas asociados a infección por el VEB tienen lugar durante la adolescencia-juventud y se desarrollan en órganos que tradicionalmente no se consideran localizaciones típicas de los leiomiosarcomas.<sup>8</sup>

### IV.2.3. Presentación clínica. Diagnóstico

#### IV.2.3.1. Clínica y Evolución Natural

Los síntomas y signos clínicos que acompañan al diagnóstico de los SPB son inespecíficos, varían dependiendo de la localización anatómica en la que se encuentren, son consecuencia de la afectación de estructuras adyacentes durante su crecimiento, que en los SPB es de tipo expansivo, y rara vez infiltrante o destructivo. Por ello es frecuente que los sarcomas se encuentren rodeados de una pseudocápsula, consistente en tejido normal comprimido, si bien los márgenes del tumor se encuentran escasamente definidos.

En el caso de SPB del tronco y de las extremidades, la forma más habitual de presentación es el hallazgo incidental de una masa indolora de crecimiento paulatino. En este caso, el diagnóstico diferencial con patología benigna es complicado, aunque existen signos de alarma que ayudan al

diagnóstico diferencial, como el incremento de tamaño, la presencia de dolor, un tamaño por encima de 5 centímetros y la profundidad. Estos tumores pueden llegar a ser muy grandes antes de que generen ningún síntoma en regiones anatómicas como el retroperitoneo, donde hay espacio suficiente para un crecimiento expansivo antes de producir síntomas derivados de la compresión de estructuras, como dolor, parestesias o edema en las extremidades inferiores. En cambio, los síntomas serán más precoces en localizaciones anatómicas más comprometidas, como en el cerebro o el mediastino. Por último, estaría el grupo de síntomas específicos de cada localización anatómica, como los que puede provocar un sarcoma uterino, o un leiomioma de vena cava inferior. En rara ocasión los pacientes presentan síntomas constitucionales como fiebre o pérdida de peso.<sup>7,8</sup>

#### IV.2.3.2. Patrón de diseminación

A diferencia de otras neoplasias, los SPB rara vez metastatizan por vía linfática, siendo la vía hematológica la que predominantemente ocasiona la diseminación a distancia, sobre todo en los pulmones. En torno a un 10 por ciento de los SPB se presenta inicialmente al diagnóstico con metástasis, y en este caso, en 4 de cada 5 pacientes estarán localizadas en los pulmones, existiendo mayor riesgo de afectación metastásica si el tumor primario es grande, profundo, de alto grado, y con determinadas histologías (TMVNP).

Por otro lado, en torno a un 25 por ciento de los pacientes con SPB recaerán a distancia tras un correcto manejo del tumor primario, principalmente en los pulmones. Esta incidencia puede llegar a ser de hasta el 50 por ciento en tumores con un tamaño superior a los 5 cm, profundos, y de grado intermedio-alto.<sup>8</sup>

#### IV.2.3.3. Evaluación Diagnóstica

La evaluación inicial de cualquier SPB incluye una anamnesis en la que se determina cuándo ha sido detectada la masa, el ritmo de crecimiento, y los síntomas que ocasiona. En la exploración física se valorará el tamaño y la profundidad de la masa, la fijación a estructuras adyacentes, y se descartarán signos que requieran acciones urgentes por compresión vascular o nerviosa.<sup>8</sup>

#### IV.2.3.4. Estudios de imagen

Es aconsejable realizar radiografías de la región afectada, dado que permiten acotar el diagnóstico diferencial al evaluar la existencia de calcificaciones (osteosarcoma extraesquelético y sarcoma sinovial) y descartar el origen óseo de una masa de partes blandas.

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) son las pruebas diagnósticas más comúnmente empleadas. La RMN parece ser superior a la CT para valorar la extensión de la neoplasia y su relación con estructuras adyacentes en extremidades, tronco y cabeza y cuello, mientras que la TC es la técnica de elección para los sarcomas retroperitoneales.

En la estadificación de la enfermedad metastásica se recomienda radiografía simple de tórax y TC abdominal en determinadas histologías (sarcomas retroperitoneales, liposarcomas mixoide, sarcoma epitelioides, angiosarcoma y leiomiomasarcoma). En caso de que la enfermedad pulmonar sea resecable (menos de 5 nódulos) o ante signos de sospecha radiográficos, se recomienda confirmación mediante TC. Pruebas dirigidas a la evaluación ósea o cerebral pueden ser útiles en determinadas situaciones.

No se recomienda realizar de manera rutinaria PET o el PET/TC de fluorodeoxiglucosa (FDG) en la evaluación inicial de los SPB. Aunque diversos estudios sugieren que el PET puede emplearse en el diagnóstico diferencial entre patología benigna y sarcomas de alto grado, o para predecir el riesgo de recaída sistémica tras la quimioterapia neoadyuvante,

rara vez se indica bajo estas circunstancias. Por otro lado, el beneficio potencial que puede tener el PET para detectar metástasis ocultas extrapulmonares no modifica la actitud terapéutica, por lo que tampoco se recomienda su uso en esta situación.<sup>8</sup>

#### IV.2.3.5. Biopsia

Se recomienda realizar biopsia siempre que sea posible, ya que el examen histológico inicial de los SPB es esencial para el diagnóstico y el plan terapéutico. El objetivo de la biopsia consiste en obtener el subtipo histológico y el grado. La realización de la biopsia diagnóstica debe ser planificada con precaución: por un lado, se intentará realizar antes de la RMN, para evitar que el edema post-biopsia artefactúe la interpretación de las imágenes; por otro lado, se tiene que realizar de tal modo que proporcione tejido necesario para el diagnóstico y al mismo tiempo que no dificulte la cirugía definitiva.

Existen tres modalidades de biopsia:

1. Biopsia cerrada (tru-cut). Es considerada el método de elección en la actualidad debido a la baja incidencia de complicaciones y a la alta rentabilidad diagnóstica. Tanto el TC como la ecografía, pero muy especialmente la RMN dinámica con contraste pueden ayudar a guiar la biopsia cerrada para incrementar el rendimiento diagnóstico en lesiones profundas o cuando existen áreas quísticas y necróticas, permitiendo seleccionar el área biopsiada.

2. Biopsia abierta (incisional). Ha sido históricamente la técnica de elección, pero hoy en día se considera que la biopsia cerrada contiene suficiente material para el diagnóstico. Estará indicada la biopsia incisional en aquellos casos en los que la biopsia cerrada no sea diagnóstica y también cuando se requiera material adicional para citometría de flujo o estudios citogenéticos, se puede considerar la biopsia incisional.

3. Punción aspirativa con aguja fina (PAAF). Está indicada para confirmar la presencia de recidiva o enfermedad metastásica de un SPB ya conocido, por lo que, salvo en centros con gran experiencia, no se recomienda como diagnóstico inicial.

Con el uso de las biopsias cerradas se puede determinar el subtipo y el grado tumoral en un 80 por ciento de las ocasiones, y en el caso de ser evaluadas por patólogos con experiencia en SPB, la precisión diagnóstica alcanza 95-99 por ciento.<sup>9</sup>

#### IV.2.4. Anatomía patológica

El diagnóstico anatomopatológico de los SPB se basa principalmente en la morfología y en la inmunohistoquímica, y debe realizarse de acuerdo a la clasificación de sarcomas publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2013. Es posible que no pueda establecerse el diagnóstico definitivo a pesar del estudio morfológico e inmunohistoquímico. En este caso podría estar indicado su estudio molecular (detección de translocaciones, fusiones génicas o mutaciones en genes claves) en las siguientes situaciones: variante morfológica poco habitual de un subtipo de sarcoma; sarcoma con aspecto morfológico habitual, pero en una edad y/o localización anómalas. El informe anatomopatológico de una biopsia tru-cut debe contener: el tipo histológico, el grado histológico y el resultado de las pruebas complementarias que se han llevado a cabo (inmunohistoquímica y/o biología molecular).<sup>8</sup>

##### IV.2.4.1. Grado

Como he mencionado anteriormente, la OMS distingue más de 50 subtipos de sarcomas. Esta complejidad dificulta la predicción del curso clínico y la evolución natural que va a tener cada neoplasia de manera individual, con lo que el manejo terapéutico de los pacientes puede ser subóptimo.

Existen múltiples sistemas para determinar el grado. Aunque históricamente los dos sistemas más utilizados en los SPB han sido el del NCI

(United States National Cancer Institute) y el de la FNCLCC (French Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer), las últimas recomendaciones de la OMS establecen el de la FNCLCC como el estándar. El primero utiliza una combinación del tipo histológico, celularidad, pleomorfismo y tasa mitótica para los grados 1 y 3. El resto de tipos de sarcoma se clasifican como grados 2 y 3 dependiendo de la cantidad de necrosis tumoral, siendo 15 por ciento el límite entre ambos grados. El sistema de la FNCLCC establece una puntuación tras evaluar los siguientes tres parámetros: diferenciación tumoral, número de mitosis y cantidad de necrosis tumoral (Tabla 3). Cada parámetro obtiene una puntuación independiente y el grado final se calcula sumando las tres puntuaciones. Guillou et al. realizó un estudio comparativo de ambos sistemas (NCI y FNCLCC) en un subgrupo de 410 pacientes, y observó que el sistema del NCI incluía más pacientes como grado intermedio (grado 2), mientras que el FNCLCC presentaba una mejor correlación con supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, por lo que es el sistema más empleado en la actualidad.<sup>10</sup>

En el estudio de Coindre et al. se demostró que, de todos los factores pronósticos evaluados, el grado determinado mediante el sistema FNCLCC fue el factor más importante para predecir aparición de metástasis en sarcomas pleomórficos indiferenciados, sarcomas no-clasificados y sarcomas sinoviales, y el segundo y el tercero en leiomiomas y liposarcomas respectivamente. No obstante, cabe matizar que el grado 1) es factor pronóstico dependiente de cada subtipo histológico, en tanto que se considera que el tipo específico de cada sarcoma influye más, de manera global, en el pronóstico que el grado en sí, y 2) no es aplicable a todos los subtipos de SPB, y que los parámetros evaluados tienen un significado distinto en cada uno de los subtipos. Así, no se recomienda su uso en angiosarcoma, condrosarcoma extraesquelético mixoide, sarcoma alveolar de partes blandas, sarcoma de células claras y sarcoma epitelioides.

<b>Diferenciación tumoral</b>	
1 punto	Gran parecido al tejido mesenquimal normal
2 puntos	Subtipo histológico identificable
3 puntos	Sarcomas indiferenciados, embrionarios, subtipo dudoso, sarcomas sinoviales, osteosarcomas, PNET
<b>Mitosis</b>	
1 punto	0-9 mitosis / 10 CGH
2 puntos	10-19 mitosis / 10 CGH
3 puntos	≥ 20 mitosis / 10 CGH
<b>Necrosis tumoral</b>	
0 puntos	No necrosis
1 punto	<50% necrosis
2 puntos	≥ 50% necrosis
Grado Histológico	Puntuación total
Grado 1	2, 3
Grado 2	4, 5
Grado 3	6, 7, 8

Tabla 3. Grado histológico por el sistema FNCLCC

#### IV.2.4.2. Subtipos histológicos

La OMS clasifica a los SPB de acuerdo con el presunto tejido de origen, existiendo además distintas variantes dentro de cada subtipo. En algunos casos la histogénesis es incierta y la nomenclatura refleja la apariencia

morfológica de las células o el patrón arquitectónico (ej. sarcoma alveolar). En total, se han descrito más de 50 subtipos distintos de sarcoma (óseos y de partes blandas). En cuanto a los SPB, según el origen quedarían englobados en los siguientes subgrupos:

- Tumores adipocíticos.
- Tumores fibroblásticos / miofibroblásticos.
- Tumores fibrohistiocitarios.
- Tumores del músculo liso.
- Tumores del músculo estriado.
- Tumores pericíticos (perivasculares)
- Tumores vasculares
- Tumores de la vaina nerviosa.
- Tumores con diferenciación incierta.
- Sarcomas indiferenciados/sin clasificar

Después de los GIST, los subtipos de SPB más frecuentes son SPI, leiomiomas, liposarcomas, sarcomas sinoviales y TMVNP. Es difícil determinar cuál es el subtipo más frecuente, ya que la incidencia varía con las series y no en todas se realiza una revisión diagnóstica, por lo que no se puede afirmar más allá de que los sarcomas pleomórficos indiferenciados, los leiomiomas y los liposarcomas son los SPB que más frecuentemente se observan en la clínica.

Los sarcomas pleomórficos indiferenciados (antiguamente histiocitoma fibroso maligno) han sido tradicionalmente considerados como el subtipo de SPB más frecuente. Sin embargo, muchos sarcomas diagnosticados originalmente como SPI pueden ser reclasificados en otros subtipos tras un correcto análisis inmunohistoquímico. Hoy en día se reserva este término para aquellos sarcomas que carecen de una línea específica de diferenciación, habiéndose convertido en un diagnóstico de exclusión. Es posible que los SPI consistan en un grupo heterogéneo de neoplasias sin nada en común más que estar todas ellas muy poco diferenciadas (58), si bien un estudio reciente

sugiere que los SPI pudieran proceder de células madre mesenquimales tras la pérdida de la señalización de Wnt.

Los leiomiomas constituyen un subtipo de SPB que proceden del músculo liso, con lo que pueden encontrarse prácticamente en cualquier localización. Histológicamente presentan un patrón característico formado por fascículos de células fusiformes con citoplasma eosinófilo y alargado y núcleo hipercromático. Dada la estirpe muscular lisa de la que proceden, la mayoría de los leiomiomas reaccionan con tinciones inmunohistoquímicas con actina, desmina y h-caldesmon, aunque estos marcadores no son completamente específicos. Al igual que el resto de los SPB, la incidencia global de los leiomiomas aumenta con la edad, excepto en el subgrupo específico de leiomiomas uterinos, en el que la edad predominante está en torno a la perimenopausia. La incidencia en cuanto al sexo varía según la localización, siendo los leiomiomas retroperitoneales y de vena cava inferior mayoritarios en mujeres, mientras que en el resto de localizaciones hay una predominancia leve a favor de los varones.

Al igual que en el resto de los SPB, no existe evidencia sólida que demuestre que los leiomiomas (el tumor mesenquimal benigno derivado del músculo liso) puedan llevar a cabo un proceso de malignización.

El diagnóstico de liposarcoma incluye un subgrupo heterogéneo de neoplasias mesenquimales malignas de estirpe lipogénica, cada una de las cuales presenta una biología, una apariencia histológica y un comportamiento clínico diferente y distintivo. Así, los liposarcomas se pueden dividir en 4 subtipos:

1. LPS bien diferenciado (LPS-BD)/tumor lipomatoso atípico (40-45% de todos los LPS).
2. LPS desdiferenciado (LPS-D) (5%).
3. LPS mixoide (LPS-M) (30-35%).
4. LPS pleomórfico (LPS-P) (<15%).

El origen lipogénico es evidente en LPS-BD, donde se pueden ver lipoblastos junto con células estromales atípicas en un contexto de grasa madura. A medida que los tumores van perdiendo la diferenciación, los LPS van tomando una apariencia más parecida a cualquier otro SPB, pudiendo perder incluso el componente adipocítico. En cambio, los lipomas están formados exclusivamente de adipocitos maduros y tienen una localización subcutánea, mientras que los LPS son profundos. Desde un punto de vista clínico, la determinación del grado tumoral en los LPS es clave, ya que determina el pronóstico y el manejo terapéutico. Los LPS-BD se consideran como bajo grado, ya que no tienen potencial metastásico y tienen un pronóstico muy favorable: únicamente 11 por ciento morirán como consecuencia de su enfermedad.

Los LPS-M se consideran actualmente de grado intermedio. En cambio, los LPS-D y los LPS-P se clasifican como tumores de alto grado, con una tasa de mortalidad debido a la enfermedad de 28 por ciento y 35-50 por ciento respectivamente.

Los TMVNP derivan probablemente del ectodermo y tienen su origen anatómico en los nervios periféricos. Aparecen frecuentemente en el tronco, cabeza y cuello y extremidades, y en ocasiones resulta complicado realizar el diagnóstico diferencial debido a que presentan diversos patrones histomorfológicos. La presencia de una tinción positiva para S-100, aunque informativa, no es diagnóstica ya que no se expresa en todos los TMVNP. Aproximadamente el 50 por ciento de estos tumores se dan en el contexto de neurofibromatosis tipo I, en cuyo caso resulta de la degeneración de neurofibromas plexiformes. La neurofibromatosis tipo I incrementa de manera sustancial el riesgo de desarrollar TMVNP: así, los pacientes con este síndrome tienen un riesgo del 8-13 por ciento, con una incidencia anual estimada del 0'16 por ciento, mientras que en la población general es del 0,001 por ciento.

Aunque el nombre de sarcoma sinovial induzca a pensar que estos tumores proceden de las células sinoviales, el origen es desconocido. Se observa más frecuentemente en adultos jóvenes, varones, y en las extremidades inferiores: el 90 por ciento de los casos ocurre por debajo de los 50 años, especialmente entre los 15 y los 35 años.

Los sarcomas sinoviales son tumores mesenquimales con cierto grado de diferenciación epitelial, y que presentan una translocación específica, t(X;18) (p11;q11). Histológicamente, los sarcomas sinoviales pueden ser bifásicos o monofásicos. El sarcoma sinovial bifásico tiene componentes epiteliales y fusocelulares en proporciones variables, mientras que el monofásico presenta únicamente una apariencia fusocelular. Aproximadamente el 90 por ciento de los sarcomas sinoviales expresan citoqueratinas en el componente epitelial. CD99, S100 y BCL-2 también se expresan en los sarcomas sinoviales y ayuda al diagnóstico diferencial.<sup>1, 4, 5, 10</sup>

#### IV.2.5. Estadiaje

El método más extendido para el estadiaje de los SPB es la 8ª edición del sistema TNM desarrollado por la International Union Against Cancer (UICC) y por el American Joint Committee on Cancer (AJCC). Este sistema utiliza el tamaño tumoral (T), la profundidad (superficial o profundo), la afectación ganglionar (N), la presencia o ausencia de metástasis (M) y el grado histológico (G) para determinar el estadio de los SPB (Tabla 4). Las características específicas son las siguientes:

<b>Tamaño del tumor</b>	
<b>Tx</b>	No puede ser evaluado
<b>T1</b>	≤ 5 cm
<b>T1a</b>	Tumor superficial (sobre fascia muscular)
<b>T1b</b>	Tumor profundo (debajo fascia muscular)
<b>T2</b>	> 5 cm
<b>T2a</b>	Tumor superficial (sobre fascia muscular)
<b>T2b</b>	Tumor profundo (debajo fascia muscular)

muscular)		
<b>Ganglios linfáticos regionales</b>		
<b>Nx</b>	No puede ser evaluado	
<b>N0</b>	No metastásis ganglionar	
<b>N1</b>	Metastásis ganglionar	
<b>Metastasis a distancia</b>		
<b>M0</b>	Sin metastásis a distancia	
<b>M1</b>	Metastásis a distancia	
<b>Grado histológico</b>		
<b>Gx</b>	No puede ser evaluado	
<b>G1</b>	Bien diferenciado	
<b>G2</b>	Moderadamente diferenciado	
<b>G3</b>	Pobrementemente diferenciado	
<b>Estadíaaje</b>		
<b>Estadio IA</b>		
<b>T1a</b>	N0	M0 G1, Gx
<b>T1b</b>	N0	M0 G1, Gx
<b>Estadio IB</b>		
<b>T2a</b>	N0	M0 G1, Gx
<b>T2b</b>	N0	M0 G1, Gx
<b>Estadio IIA</b>		
<b>T2a</b>	N0	M0 G2, G3
<b>T2b</b>	N0	M0 G2, G3
<b>Estadio IIB</b>		
<b>T2a</b>	N0	M0 G2
<b>T2b</b>	N0	M0 G2
<b>Estadio III</b>		
<b>T2a, T2b</b>	N0	M0 G3
<b>Cualquier T</b>	N1	M0 Cualquier G
<b>Estadio IV</b>		
<b>Cualquier T</b>	Cualquier N	M1 Cualquier G

Tabla 4. Estadíaaje TNM de los SPB, 8ª edición AJCC (2018)

Uno de los principales problemas que plantea el sistema TNM de la AJCC es que no incorpora información respecto a determinadas histologías ni a localizaciones anatómicas concretas con valor pronóstico conocido, por lo que el uso de este sistema de estadíaaje fuera de las extremidades no se encuentra tan extendido (ej.: tumores retroperitoneales). Cabe añadir también que existen otros sistemas TNM órgano-específicos (ej.: sarcomas uterinos).

#### IV.3. Tratamiento

##### IV.3.1. SPB de bajo grado localizados

###### IV.3.1.1 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.<sup>10, 11</sup>

#### IV.3.1.2. 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 por ciento, 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.<sup>9,11</sup>

#### IV.3.1.3. Quimioterapia

La eficacia de la QT es menor en los tumores de bajo grado que en los más agresivos. En los SPB 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 SPB son doxorubicina e ifosfamida, cada uno de ellos puede obtener un 20 por ciento de respuestas en enfermedad avanzada, las repuestas completas son escasas (< 10%) aun utilizando esquemas de QT agresivos.<sup>12</sup>

#### IV.3.2. SPB alto grado localizados

##### IV.3.2.1. Cirugía

El control local es uno de los objetivos en el tratamiento de los SPB, 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.<sup>13</sup>

El tratamiento local en los SPB 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.<sup>14</sup>

En SPB 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.<sup>15</sup>

SPB retroperitoneales. Para realizar apropiadamente resecciones de SBP retroperitoneales es necesario conocer los límites del tumor ya que el procedimiento quirúrgico requiere una resección multiorgánica agresiva en la que se extrae en bloque el tejido adiposo y los órganos que rodean a la masa tumoral con el objetivo de lograr unos márgenes limpios y evitar la contaminación por células neoplásicas. En estas cirugías no es infrecuente reseccionar estructuras como el riñón ipsilateral, parte del colon y mesocolon, parte del psoas, cola del páncreas y bazo. En otras ocasiones la cirugía puede conllevar una mayor comorbilidad ya que es necesario ampliar la resección a otras estructuras como la aorta, vena cava inferior, vasos ilíacos, nervio femoral, diafragma, duodeno, cabeza de páncreas e hígado. Este procedimiento quirúrgico agresivo es beneficioso en pacientes con SPB retroperitoneales, especialmente cuando el riesgo de diseminación sistémica no es elevado.<sup>14, 15</sup>

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 por ciento si se compara con el 0-5 por ciento 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 por ciento 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.<sup>15</sup>

#### IV.3.2.2. 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.<sup>9, 15</sup>

#### IV.3.2.3. 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 por ciento 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 doxorrubicina e ifosfamida.<sup>16</sup>

#### IV.3.3 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, sobretodo si se puede utilizar radioterapia posteriormente. En algunos casos, especialmente si la enfermedad es de bajo grado, la cirugía de deboulling 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 por ciento, con similares efectos secundarios tóxicos locales o sistémicos. Las técnicas de perfusión de miembro aislado tienen buena tolerancia y producen RC en el 30 por ciento y RP en el 50 por ciento (Eggermont 1996, Gutman 1997). Se puede salvar la extremidad en el 80 por ciento 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.<sup>17</sup>

#### IV.3.4. Metástasis ganglionares regionales

Menos del 5 por ciento de SPB presentan afectación ganglionar. Algunos tipos histológicos (sarcoma epitelioides, 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.<sup>16, 17</sup>

#### IV.3.5. Enfermedad metastásica

##### IV.3.5.1. Metástasis pulmonares

El 80 por ciento de los SPB 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 resecables 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 por ciento el intervalo libre de enfermedad, según datos de estudios no controlados y las posibilidades de curación son de 20-25 por ciento.

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 intervenirse 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.<sup>15, 17</sup>

#### IV.3.5.2. 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 por ciento y la de curación pulmonar es del 20 por ciento, se puede esperar una probabilidad de curación en estos casos del 8 por ciento. 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 doxorrubicina e ifosfamida proporciona mejor índice de respuestas que la monoterapia con doxorrubicina y puede facilitar convertir las lesiones inoperables en operables.<sup>17</sup>

#### IV.3.5.3. 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 por ciento. 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.<sup>18</sup>

#### IV.3.5.4. 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 SPB: 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 por ciento y 26 por ciento, dependiendo de la dosis, siendo recomendable 75 mg/m<sup>2</sup>. 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 sola no demostró mejoría de la supervivencia del tratamiento combinado. El

análisis de más de 2000 pacientes (EORTC) tratados con antraciclina 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 por ciento RO y 46 por ciento EE (GEIS).

Un estudio comparativo entre Doxorubicina 75 mg/m<sup>2</sup> y Epirubicina a 150 mg/m<sup>2</sup> en un día o a 50 mg/m<sup>2</sup> por 3 días consecutivos no se observaron diferencias entre los tres grupos terapéuticos. El incremento en la dosis de antraciclina por encima de las dosis habituales no parece tener una mayor eficacia terapéutica, aunque dosis de Doxorubicina inferiores a 50 mg/m<sup>2</sup> no serían recomendables.<sup>18</sup>

#### IV.3.5.4.1 Ifosfamida

Con un 25 por ciento 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 ( $\geq 10$  gr/m<sup>2</sup> 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 por ciento.

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 por ciento de respuestas objetivas, también cuando se administra como segunda línea a una

dosis de 1,2 g/m<sup>2</sup> 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 SPB la Doxorubicina liposomal posee actividad similar a la Doxorubicina en un estudio randomizado de la EORTC comparando en primera línea doxorubicina (75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas) con Caelyx® (50 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> cada 3 semanas ha mostrado actividad menor del 10 por ciento respuesta.

ET-743 presenta actividad en 12 por ciento 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).<sup>17, 18</sup>

#### IV.3.5.4.2. 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 por ciento, y su superioridad sobre la adriamicina en estudios randomizados con sarcomas uterinos. Sin embargo posteriores

estudios muestran tasas de respuestas de un 17 por ciento y más toxicidad que la adriamicina. Es probable que la explicación sea que los sarcomas uterinos tiene 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 por ciento 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 por ciento de respuestas. Sin embargo la tasa de respuestas completas es inferior al 10 por ciento. 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 beneficio 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 antraciclina 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. Regímenes que incluyen antraciclinas e Ifosfamida ± Dacarbazina deben ser considerados de uso clínico individualizado en pacientes seleccionados.<sup>18, 19</sup>

#### IV.3.5.4.3. Quimioterapia de segunda línea

No está demostrada la utilidad de ningún régimen en segunda línea Ifosfamida a altas dosis (14 g/m<sup>2</sup>) proporciona respuestas del 20-30 por ciento 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.<sup>19</sup>

#### IV.3.6. Tratamientos frente a dianas moleculares

El tratamiento con fármacos dirigidos frente a dianas moleculares, salvo escasas excepciones, se encuentra aún en fase de investigación en la mayoría de los SPB. Uno de los principales problemas es que los SPB se subdividen en numerosos subgrupos, cada uno de ellos con particularidades biológicas determinadas, lo que determina que las dianas terapéuticas no sean de frecuentemente comunes entre los diversos subtipos. En la actualidad, pazopanib, un fármaco oral con actividad multiquinasa y antiangiogénica, es la única terapia dirigida aprobada en SPB.<sup>19</sup>

#### IV.4. Pronóstico

##### IV.4.1. Factores de riesgo asociados a los sarcomas de partes blandas

Se ha estimado que la supervivencia a los 5 años en Europa para el conjunto de los SPB es del 59 por ciento, lo cual es relativamente superior al 50 por ciento que presentan el conjunto de todos los tumores.<sup>20</sup>

La identificación de factores pronósticos en los SPB es esencial de cara al manejo terapéutico de los pacientes. Se detallan a continuación los principales factores pronósticos.

<b>Estadio AJCC (7<sup>a</sup> ed)</b>	<b>Supervivencia libre de Supervivencia libre de</b>	
	<b>recaída (a 5 años)</b>	<b>enfermedad (a 5 años)</b>
<b>Estadio I</b>	<b>86%</b>	<b>90%</b>
<b>Estadio II</b>	<b>72%</b>	<b>81%</b>
<b>Estadio III</b>	<b>52%</b>	<b>56%</b>

Tabla5. Supervivencia libre de recaída y libre de enfermedad a los 5 años según el estadio TNM al diagnóstico.

#### IV.4.2. Estadio tumoral

El factor pronóstico más importante en los SPB es el estadio patológico al momento del diagnóstico. Así, en una serie reciente del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center que empleaba el sistema TNM de la AJCC, 7<sup>a</sup> edición, se comprobó que cuanto más avanzado era el estadio tumoral, mayor era el riesgo de recaída y menor la supervivencia a cinco años (Tabla 5).

#### IV.4.4.3. Grado histológico

El grado histológico refleja un proceso biológico de pérdida de diferenciación respecto al tejido de origen. Por ello, es un factor pronóstico independiente del grado de malignidad del tumor, es decir, de la probabilidad de metástasis a distancia y de muerte. En cambio, el grado histológico no se considera un buen predictor de la recaída local, que depende más del estado de los márgenes tras la cirugía.

Las dos series más numerosas que han evaluado de manera retrospectiva el papel del grado histológico en el pronóstico de los SPB son una del MD Anderson (n=1225) y otra de la FNCLCC (n=1240). En la primera, la

tasa de supervivencia libre de metástasis a los 5 años es del 98 por ciento, 85 por ciento y 64 por ciento para los grados 1, 2 y 3 respectivamente. Los resultados de la serie de la FNCLCC son similares, con unas tasas del 91 por ciento, 71 por ciento y 44 por ciento para los grados 1,2 y 3 respectivamente.<sup>20</sup>

#### IV.4.4. Tamaño tumoral

Al igual que el grado histológico, el tamaño tumoral está incluido dentro del sistema de estadiaje TNM de la AJCC para los SPB. Aunque este sistema incluya únicamente 5 cm de diámetro mayor como punto de corte para determinar la T, las probabilidades de metástasis a distancia y de muerte por SPB aumentan en función del incremento en el tamaño tumoral.<sup>20</sup>

#### IV.4.5. Localización

La localización de los SPB juega un papel muy importante en el pronóstico. Por un lado, ciertas localizaciones como el retroperitoneo permiten que los tumores se expandan mucho más que en otras antes de ser detectados. Por otro lado, hay otras localizaciones anatómicas que dificultan una correcta exéresis quirúrgica con márgenes amplios, bien por crecer cerca de estructuras vitales, bien por presentarse en localizaciones que imposibilitan la determinación de los márgenes quirúrgicos. Basados en estos dos principios, los SPB de las extremidades tienden a diagnosticarse más precozmente que en otras localizaciones y es más fácil llevar a cabo una cirugía con márgenes amplios, y por lo tanto su pronóstico es mejor que en otras localizaciones donde esto no es posible o está dificultado, como el retroperitoneo. Esto también ha quedado representado en el estudio RARECANCER, en el que se observó que SPB superficiales tienen una supervivencia a los 5 años de hasta el 90 por ciento, mientras que la supervivencia en otros localizados en áreas comprometidas como el mediastino o el corazón no supera el 15 por ciento.<sup>20</sup>

#### IV.4.6. Subtipo histológico

La serie clásica en la que Pisters et al. estudiaron los factores pronósticos en SPB puso de relieve que el comportamiento diferencial entre los distintos subtipos de SPB tiene implicaciones en su pronóstico. Aunque los resultados de esta serie únicamente se pueden hacer extensivos a SPB de las extremidades, los autores observaron que fibrosarcomas y TMVNP presentaban un mayor riesgo de recaída local en comparación con el resto de subtipos tumorales; en cuanto a la recaída a distancia, los leiomiomas son los que presentan mayor riesgo, y los liposarcomas los que menos.

Unos años después, el Memorial Sloan-Kettering Center desarrolló un nomograma para predecir la mortalidad específica de los SPB 12 años tras la cirugía utilizando un registro de 2136 pacientes con SPB. El subtipo histológico resultó ser un importante factor predictivo: histologías como fibrosarcomas apenas se asociaba con riesgo de muerte por SPB, mientras que otros subtipos, como MPNST, sarcoma sinovial, leiomioma y SPI presentaban tanto riesgo de muerte como tumores de tamaño superior a 10 cm o la localización retroperitoneal, por ejemplo.<sup>20, 21</sup>

#### IV.4.7. Márgenes

Como se ha mencionado previamente, el objetivo de toda cirugía de SPB consiste en una resección completa previamente planificada y con márgenes de seguridad. La resección con márgenes positivos en SPB de extremidades y tronco resulta en un incremento en el riesgo de la recaída local, y en menor medida, de metástasis a distancia y muerte. En la Tabla 6 se detalla la incidencia de recurrencia local, metástasis a distancia y muerte a los 5 años en las 4 mayores series publicadas hasta la fecha. En cuanto a los sarcomas retroperitoneales, el objetivo de la cirugía es el mismo, si bien requiere la resección de varias estructuras anatómicas para poder conseguir cirugías sin márgenes afectados. La imposibilidad de realizar una cirugía

macroscópicamente completa (R0 o R1) tiene un impacto fuertemente negativo en la recaída local y en la supervivencia.

	Recaída local		Recaída a distancia		Muerte	
	M+ (%)	M- (%)	M+ (%)	M- (%)	M+ (%)	M- (%)
<b>Trovik</b>	<b>36</b>	<b>18</b>	<b>28</b>	<b>28</b>	<b>NP</b>	<b>NP</b>
<b>Stojadinovic</b>	<b>35</b>	<b>18</b>	<b>32</b>	<b>32</b>	<b>24</b>	<b>30</b>
<b>20</b>						
<b>Zagars</b>	<b>36</b>	<b>12</b>	<b>25</b>	<b>28</b>	<b>31</b>	<b>25</b>
<b>Gronchi</b>	<b>26</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>21</b>	<b>29</b>	<b>16</b>

Tabla 6. Incidencia de recurrencia local, metástasis a distancia y muerte a los 5 años según el estado de los márgenes tras la cirugía en SPB de extremidades y tronco.

#### IV.4.8. Edad

Se han publicado diversas series investigando el efecto de la edad en el pronóstico de los SPB, y todas ellas han demostrado de manera consistente que los pacientes añosos presentan una mayor tasa de recaída local y de metástasis a distancia en comparación con los pacientes con SPB a edad más jóvenes. Son varios los factores que explican esta asociación:

- Existe una tendencia a tratar a los pacientes añosos de forma subóptima ya que los equipos médicos buscan evitar complicaciones secundarias de cirugía, radioterapia y quimioterapia, y también los propios pacientes tienden a rechazar procedimientos mórbidos. En este sentido, la proporción de márgenes positivos incrementa progresivamente con la edad, de un 13 por ciento en pacientes con 30 años o menos a un 27 por ciento en pacientes mayores de 75 años. Además, el uso de radioterapia y quimioterapia por encima de los 60 años es inferior.

- Los pacientes añosos presentan más frecuentemente al diagnóstico tumores de tamaño grande y de alto grado, ambos factores pronósticos que predicen la aparición de metástasis a distancia.

- Las histologías varían con la edad, lo cual explica también en parte la mayor tasa de recaída local y a distancia, dado que en pacientes añosos hay un predominio de sarcomas pleomórficos indeferenciados, leiomiomas, LPS-DD y LPS-PP, a diferencia de los pacientes jóvenes, en los que predominan los sarcomas sinoviales, DFSP, tumor fibroso solitario y LPS-M.<sup>21</sup>

#### IV4.9. Factores moleculares predictivos de pronóstico

Los factores pronósticos establecidos en la actualidad y que cuentan con un amplio uso en la clínica diaria son exclusivamente clínico-patológicos. Sin embargo, en las últimas dos décadas ha habido importantes avances en el conocimiento de la biología de los sarcomas, lo cual ha ayudado a determinar subpoblaciones de alto riesgo de recaída o con menor supervivencia dentro de los distintos tipos de sarcomas. Las moléculas en las que se ha descrito implicación pronóstica en sarcomas se detallan a continuación en la tabla 7. No obstante, su uso en clínica en la actualidad es mínimo, al igual que otras herramientas pronósticas más sofisticadas como el CINSARC.<sup>22</sup>

<b>Moléculas</b>	<b>Función</b>	<b>Descripción</b>	<b>Subtipo</b>
<b>KI 67</b>	Marcador de proliferación	Aumento de la expresión asociada a la aparición precoz de metástasis y menor SG	SPB adultos
<b>TP53</b>	Parada del ciclo celular, apoptosis, senescencia, reparación de ADN	Aumento de la expresión o mutación, asociado con disminución de SG	SPM adultos Sarcomas uterinos LPS-M
<b>PCNA</b>	Replicación del ADN	Aumento de la expresión asociado a peor pronóstico	SPI Sarcoma sinovial

<b>CCND1</b>	Activación del ciclo celular	Aumento de la expresión asociado con disminución de supervivencia global en subgrupos de alto grado	SPB Extremidades y retroperitoneales
<b>CDKN2A</b>	Control de G1 en el ciclo celular	Perdida asociada con disminución de SG	TMVNP, LPS, LMS, SS, SPI, Angiosarcoma
<b>BCL2</b>	Anti-apoptótico	Aumento expresión predice aumento de SLE	LMS uterino
<b>MYC</b>	Factor de transcripción	Aumento de la expresión asociado con peor pronóstico	SPB
<b>AKT1/AKT2</b>	Supervivencia celular, antiapoptótico	Aumento de la expresión asociado con disminución de SG	SPB, TMVNP, LMS, SS
<b>IGF1R</b>	Supervivencia celular, antiapoptótico	Resultados controvertidos	SPB, SS
<b>VEGFA</b>	Permeabilidad vascular, angiogenesis	Aumento de concentración tisular, predice metastásis e invasión local	SPB
<b>CDH1/CTNN B1</b>	Mantenimiento de citoesqueleto e inhibición de contacto célula-célula	Disminución de CDH1 y aumento de CTNNB1 predicen disminución de SG	SPB
<b>CD40</b>	Mediador de respuesta inmune e inflamatoria	Alta expresión asociada con baja SG	SPB

Tabla 7. Factores moleculares pronósticos descritos en la literatura.

#### IV.4. Biología de los sarcomas

La diversidad fenotípica que se observa en el diagnóstico anatómico-patológico e inmunohistoquímico de los SPB es también evidente a nivel

genético. A pesar de esta heterogeneidad, los sarcomas exhiben rasgos comunes que los permiten agrupar, desde una perspectiva genética, en dos categorías:

- Sarcomas con cariotipo prácticamente euploide y defectos cariotípicos simples con escasos reordenamientos cromosómicos.
- Sarcomas con cariotipo complejo y gran inestabilidad genómica.<sup>23</sup>

#### IV.4.1. Sarcomas citogenéticamente simples

La mayor parte de las alteraciones genéticas en los sarcomas citogenéticamente simples son translocaciones cromosómicas. Estos tumores, que constituyen una tercera parte de todos los sarcomas, aparecen de novo y contienen anomalías genéticas recurrentes que están presentes desde el inicio y conservadas durante todo el proceso de evolución clonal. El hecho de que estas translocaciones sean específicas de cada grupo tumoral puede deberse a que únicamente sean oncogénicas en determinados subtipos celulares y en determinados momentos del desarrollo celular. La mayoría de las fusiones han sido ya clonadas, y los genes de fusión y las proteínas quiméricas resultantes identificados. Estas proteínas quiméricas resultantes de las translocaciones juegan un papel esencial en la biología de estos tumores, actuando como factores de transcripción y en menor medida como factores de crecimiento, regulando la activación de numerosos genes y vías de señalización. La relevancia de estas proteínas quiméricas en la patogénesis de cada subtipo de sarcoma se sustenta en: 1) su requerimiento para la proliferación celular *in vitro* y 2) en el impacto en el fenotipo y en el comportamiento clínico cuando se producen variaciones mínimas en la estructura de estas proteínas.

En la Tabla 8 se resumen los subtipos de sarcomas con sus translocaciones cromosómicas más representativas. Las proteínas quiméricas resultantes de estos reordenamientos genómicos ejercen funciones biológicas específicas en cada subgrupo de sarcomas.<sup>23</sup>

<b>Translocación</b>	<b>Genes</b>	<b>Tipo de fusión</b>
<b>Sarcoma de Ewing</b>		
t(11;22)(q24;q12)	EWSR1-FLI1	Factor de transcripción
t(21;22)(q22;q12)	EWSR1-ERG	Factor de transcripción
t(7;22)(q24;q12)	EWSR1-ETV1	Factor de transcripción
t(17;22)(q21;q12)	EWSR1-ETV4	Factor de transcripción
t(2;22)(q33;q12)	EWSR1-FEV	Factor de transcripción
<b>Sarcoma de células claras</b>		
t(12;22)(q13;q12)	EWSR1-ATF1	Factor de transcripción
<b>Tumor desmoplástico de células redondas</b>		
t(11;22)(p13;q12)	EWSR1-WT1	Factor de transcripción
<b>Condrosarcoma mixoide</b>		
t(9;22)(q22-31;q11-12)	EWSR1-NR4A3	Factor de transcripción
<b>Liposarcoma mixoide</b>		
t(12;16)(q13;p11)	FUS-DDIT3	Factor de transcripción
t(12;22)(q13;q12)	EWSR1-DDIT3	Factor de transcripción
<b>Sarcoma sinovial</b>		
t(X;18)(p11;q11)	SYT-SSX	Factor de transcripción
<b>Dermatofibrosarcoma protuberans</b>		
t(12;15)(q22;q13)	COL1A1-PDGFB	Factor de crecimiento
<b>Tumor miofibroblástico inflamatorio</b>		
2p23 reordenamientos	TMP4-ALK	Factor de crecimiento
<b>Sarcoma alveolar de partes blandas</b>		
t(X;17)(p11.2;q25)	ASPL3-TFE3	Factor de transcripción
<b>Sarcoma del estroma endometrial</b>		
t(10;17)(q22;p13)	YWHAE-FAM22A/B	Factor de transcripción
t(7;17)(p15;q21)	JAZF1-JJAZ1	Factor de transcripción
<b>Rabdomiosarcoma alveolar</b>		
t(2;13)(q35;q14)	PAX3-FOXO1A	Factor de transcripción
t(1;13)(p36;q14)	PAX7-FOXO1A	Factor de transcripción
<b>Tumor fibroso solitario</b>		
12q13	NAB2-STAT6	Factor de transcripción

Tabla 8. Sarcomas con cariotipos simples y translocaciones más representativas.

#### IV.4.2. Sarcomas citogenéticamente complejos

Los sarcomas con cariotipos citogenéticamente complejos presentan características clínicas y biológicas diferenciales respecto al grupo anterior:

- Tienden a detectarse en pacientes con una edad más avanzada
- Frecuentes entre los sarcomas asociados a radioterapia
- Eventos genéticos recurrentes infrecuentes
- Alta prevalencia de afectación del ciclo celular (vías de p53 y/oRB1)
- Asociación con los síndromes de Li-Fraumeni y Retinoblastoma hereditario.

Este grupo de sarcomas presenta aberraciones cromosómicas complejas, numéricas y estructurales, que recuerdan a las existentes en la mayoría de las neoplasias epiteliales. Por lo general, se observan amplificaciones inespecíficas en varios cromosomas, generalmente en combinación con deleciones que afectan a genes supresores tumorales bien conocidos, como CDKN2A, CDKN2B, PTEN, RB1, NF1 y P53. Los genes pueden perder su función a través de deleciones homocigotas, o bien con una combinación de deleciones heterocigotas y mutaciones que inactivan el alelo no delecionado. Además, algunos de estos genes supresores tumorales también desempeñan una función crítica a la hora de mantener la integridad cromosómica, y se especula que su pérdida de función puede constituir un evento temprano que conlleva inestabilidad en los SPB con cariotipos complejos. En otros subtipos como los leiomiomas, las deleciones son más frecuentes que las amplificaciones genómicas.

El origen de los SPB con cariotipo complejo no está claro, y hay varios mecanismos que intentan explicarlo, y que conllevan esencialmente inestabilidad genómica y defectos en los puntos de control del ciclo celular:

1) En primer lugar, el acortamiento telomérico progresivo da como resultado la asociación entre telómeros heterólogos, creando fusiones entre diversos cromosomas y translocaciones no recíprocas. El cariotipo no balanceado resultante puede estabilizarse posteriormente mediante un alargamiento alternativo de los telómeros (alternative

lengthening of telomeres - ALT). De hecho, el ALT, a diferencia de los sarcomas con cariotipo simple, se ha detectado frecuentemente en los SPB con cariotipo complejo y se ha propuesto como mecanismo involucrado en la malignización de las células troncales mesenquimales.

2) En segundo lugar, las alteraciones en el ciclo celular, y específicamente en la vía de p53, son un rasgo biológico diferenciador entre los sarcomas con cariotipo simple (vía íntegra) y los sarcomas con cariotipo complejo (vía disfuncional). p53 funciona como un sensor del daño del ADN y del estrés celular. Se han descrito diversos mecanismos de inactivación de p53: mutaciones puntuales en p53, delección homocigota en CDKN2A (que codifica p14ARF y p16) y amplificación de MDM2. Así, la pérdida de ARF y p53 y la sobreexpresión de MDM2 son hallazgos frecuentes en cáncer en general y en sarcomas en particular, e indican la pérdida de función de p53. Hasta un 60 por ciento de los SPB sobreexpresan formas mutadas de p53. Otra observación interesante la constituye el hecho de que la presencia de alteraciones en la vía de p53 en sarcomas con cariotipos simples, si bien infrecuente, se asocia con mal pronóstico. Por último, cabe recordar la asociación entre el Síndrome de Li Fraumeni y la aparición SPB (ver Sección Etiología).

3) En tercer y último lugar, es posible que mutaciones en determinados genes encargados de reparar el ADN puedan dar origen a los sarcomas. Esta hipótesis procede de observaciones realizadas en modelos murinos en los que defectos en la recombinación no homóloga generan diferentes subtipos de sarcomas histológicamente similares al subgrupo con cariotipo complejo.

En conjunto, todas estas observaciones parecen indicar que en los SPB sin alteraciones genéticas específicas y con cariotipo complejo, la inactivación de la vía de p53 debe ser un evento relativamente temprano en el desarrollo tumoral necesario para superar la parada del ciclo celular y evadir la apoptosis que desencadenarían el acortamiento de los telómeros o las roturas de ADN que ocurren en la progresión de los sarcomas.<sup>24, 25</sup>

## **V. HIPÓTESIS**

1. La cantidad de pacientes recibidos con diagnóstico de sarcoma en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, es alta.
2. El número de pacientes con sarcoma en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter que es sometido a cirugía, es alto.

## VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Concepto	Indicador	Escala
Sarcoma	Neoplasia mesenquimal maligna que se presenta en los tejidos conectivos del cuerpo, que incluyen los huesos, el cartílago, los tendones y los tejidos blandos	- Sarcomas de partes blandas - Sarcomas óseos	Nominal
Edad	Período de tiempo que ha vivido una persona desde el momento de su nacimiento	Número de años cumplidos	Numérico
Sexo	Condición orgánica que clasifica los animales y plantas tomando en cuenta criterios anatómicos y cromosómicos	- Masculino -Femenino	Nominal
Manifestaciones	Es una relación	-Dolor	Nominal

Clínicas	entre signos y síntomas que se presentan en una enfermedad.	-Masa Palpable -Ulceración -Sangrado -Pérdida de Locomoción -Otras	
Ubicación Topográfica	Localización exacta dentro de las partes del cuerpo humano donde se encuentra la lesión.	-Miembros superiores -Miembros inferiores -Tronco -Otros	Nominal
Estudio Diagnósticos	Herramienta imagenológica usada para llegar al diagnóstico	-Radiografía de tórax -Tomografía Computarizada -Resonancia Magnética -Gammagrafía ósea -Inmunohistoquímica -Otros	Nominal
Estudios Diagnósticos Invasivos	Técnicas usadas para obtener estirpe histológico del tumor a tratar	-Biopsia trucut -PAAF -Biopsia Incisional -Biopsia Excisional	Nominal

<p>Diagnóstico Histopatológico Definitivo</p>	<p>Estirpe histológico de la lesión, determinado por médico patólogo.</p>	<p>-Liposarcoma -Fibrohistio- sarcoma Maligno -Fibrosarcoma -Rabdomio- sarcoma -Sarcoma Sinovial -Tumor desmoide -Osteosarcoma -Otros</p>	<p>Nominal</p>
<p>Procedimiento Quirúrgico</p>	<p>Tipos de cirugía que se pueden realizar para determinadas patologías quirúrgicas.</p>	<p>-Amputación extremidad inferior (Supra e Infracondilea) -Amputación extremidad superior -Resección amplia o compartimental -Desarticu- lación extremidad inferior -Desarticu- lación extremidad</p>	<p>Nominal</p>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>superior</li> <li>-Linfadenectomía Inguinal o axilar</li> <li>-Ampliación de márgenes</li> <li>-Salvamento de miembros con uso de prótesis</li> <li>-Laparotomía exploratoria con resección de tumoración retroperitoneal</li> <li>-Otros</li> </ul>	
Complicaciones	Agravamiento de una enfermedad o de un procedimiento médico con una patología intercurrente, que aparece espontáneamente con una relación causal más o menos directa con el diagnóstico o el	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Sangrado o hematoma</li> <li>-Infecciones</li> <li>-Dehiscencia</li> <li>-Necrosis</li> <li>-Seroma</li> <li>-Otras</li> </ul>	Nominal

	tratamiento aplicado.		
Tratamiento Adyuvante	Terapia adicional para el cáncer, que se administra después del tratamiento primario, para disminuir riesgo de recurrencia.	-Quimioterapia -Radioterapia -Anticuerpos monoclonales -Otras	Nominal
Evidencia de enfermedad Postratamiento	Presencia de lesión tumoral visualizada clínicamente o por métodos de imagen.	-Recurrencia -Persistencia -Metástasis (Pulmón, hígado, cerebro, región inguinal, ósea)	Nominal

## VII. MATERIAL Y METODOS

### VII.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo con el objetivo de determinar la prevalencia y diagnóstico histopatológico de pacientes con sarcomas sometidos a cirugía en Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter 2013-2017 (Ver anexo XIII.1. Cronograma).

### VII.2. Área de estudio

La investigación se realizó en la Gerencia de Cirugía del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, localizada en el segundo nivel del centro, que está ubicado en la Avenida Bernardo Correa y Cidrón número 1, Zona Universitaria, Distrito Nacional, República Dominicana. Delimitado al norte, por la Avenida José Contreras, al sur, por la Avenida Bernardo Correa y Cidrón, al este, por la Avenida Santo Tomás de Aquino y al Oeste, por la Calle Rafael Augusto Sánchez Ravelo (ver mapa cartográfico y vista aérea).



### VII.3. Universo

Estuvo compuesto por todos los pacientes ingresados con diagnóstico de tumores sólidos (3,157 casos), con fines de ser sometidos a cirugía en Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter 2013-2017.

#### VII.4. Muestra

Estuvo representada por los pacientes con diagnóstico de sarcoma a quienes se les realizó cirugía(276 casos) en Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter 2013-2017.

#### VII.5. Criterios

##### VII.5.1. De inclusión

1. Sarcomas
2. Ambos sexos
3. No se discriminó edad

##### VII.5.2. De exclusión

1. Expedientes clínicos no recuperables
2. Expedientes clínicos incompletos

#### VII.6. Instrumento de recolección de datos

Se elaboró un formulario que contiene 9 preguntas, 1 abierta y 8 cerradas. Contiene datos sociodemográficos, tales como: edad, sexo y datos sobre sarcomas, que incluye: tipo histológico, área anatómica, tratamientos recibidos, estudios diagnósticos y complicaciones (Ver anexo XIII. 2. Instrumento recolección de datos).

#### VII.7. Procedimiento

Después de contar con el permiso de la oficina de residencias médicas en la UNPHU, se procedió a solicitar el consentimiento verbal con el Jefe de Enseñanza del Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter, para proceder a recoger los datos. Valiéndome también de la consulta de bibliografías que aportan más conocimientos sobre el tema. Para recolectar la información, los expedientes clínicos fueron clasificados por año, desde el 2013 hasta el 2017 y llenados por el investigador (Ver anexo XIII. 1 Cronograma).

#### VII.8. Tabulación

La información se recolectó por el método de palotes y sustentado en las herramientas de office para los datos más complejos.

#### VII.9. Análisis

Tabulación simple procesada en las herramientas de Microsoft Office 2010, Word y Excel, para su presentación. Teniendo en cuenta, en todo momento, cumplir con los objetivos del estudio a cabalidad.

#### VII.10. Consideraciones éticas

Los aspectos éticos fueron respetados ya que en ningún momento se utilizaron los datos de índole personal que pudiesen revelar la identidad de ningún miembro de nuestra población de estudio. Las informaciones encontradas no serán divulgadas en otras investigaciones, por lo que la confidencialidad, respeto y justicia se mantuvieron en todo momento.

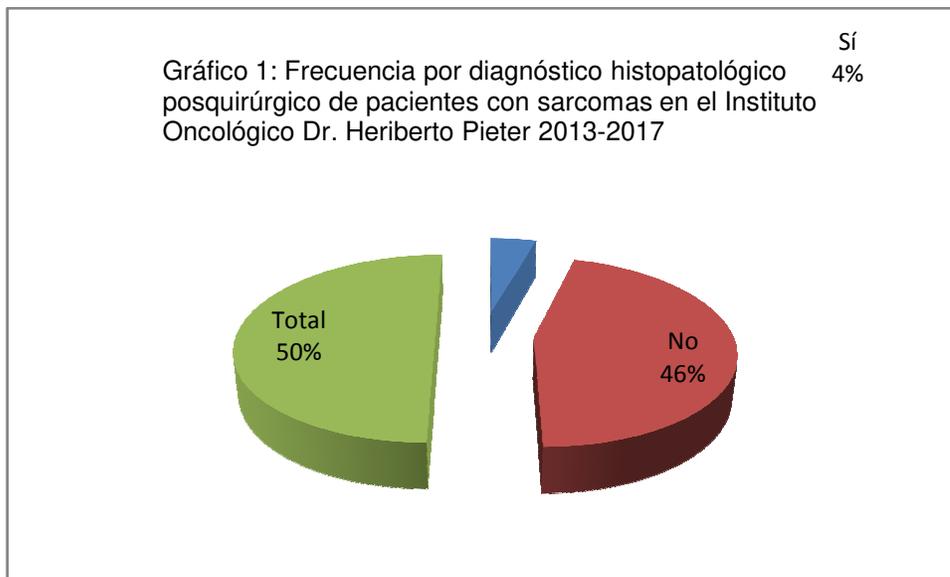
## VIII. RESULTADOS

Tabla I: Frecuencia por diagnóstico histopatológico posquirúrgico de pacientes con sarcomas en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter 2013-2017

Sarcomas	Frecuencia	%
Sí	276	8.7
No	2881	91.3
Total	3157	100.0

**Fuente:** Expedientes clínicos

El porcentaje total de casos para sarcoma en la fecha de estudio fue 8.7 por ciento de todos los ingresos



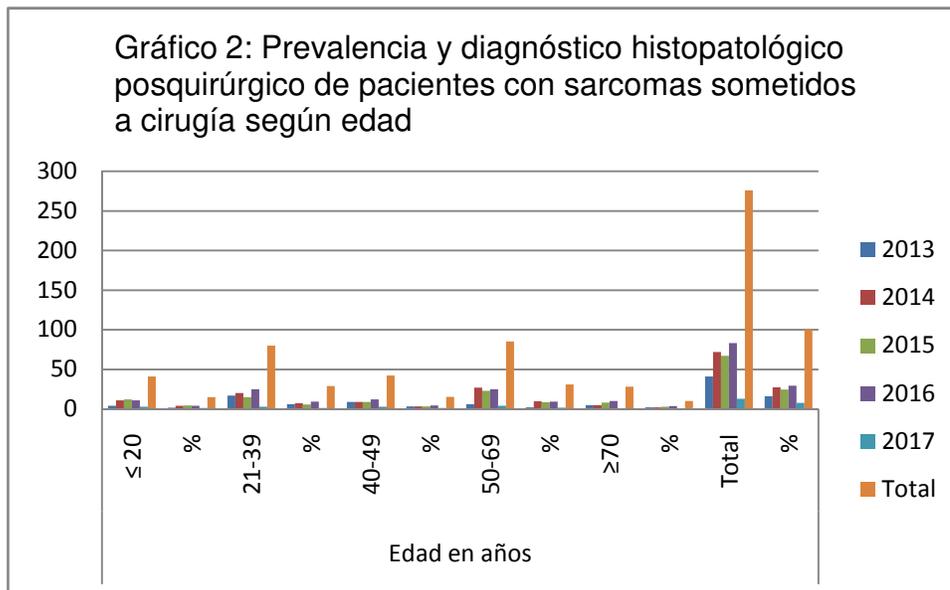
**Fuente:** Tabla I

Tabla II: Prevalencia y diagnóstico histopatológico posquirúrgico de pacientes con sarcomas sometidos a cirugía en Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter 2013-2017, según edad:

Edad en años	Años					Total
	2013	2014	2015	2016	2017	
< 20	4	11	12	11	3	41
%	1.4	4	4.3	4	1.1	14.9
20-39	17	20	15	25	3	80
%	6.2	7.2	5.4	9.1	1.1	29
40-49	9	9	9	12	3	42
%	3.3	3.3	3.3	4.3	1.1	15.2
50-69	6	27	23	25	4	85
%	2.2	9.8	8.3	9.1	1.4	30.8
≥70	5	5	8	10	0	28
%	1.8	1.8	2.9	3.6	0	10.1
Total	41	72	67	83	13	276
%	16	27.3	24.4	29.4	7.7	100

Fuente: IDEM

La edad en que se realizaron más procedimientos fue en el grupo etario de 50 a 69 años con un 30.8 por ciento.



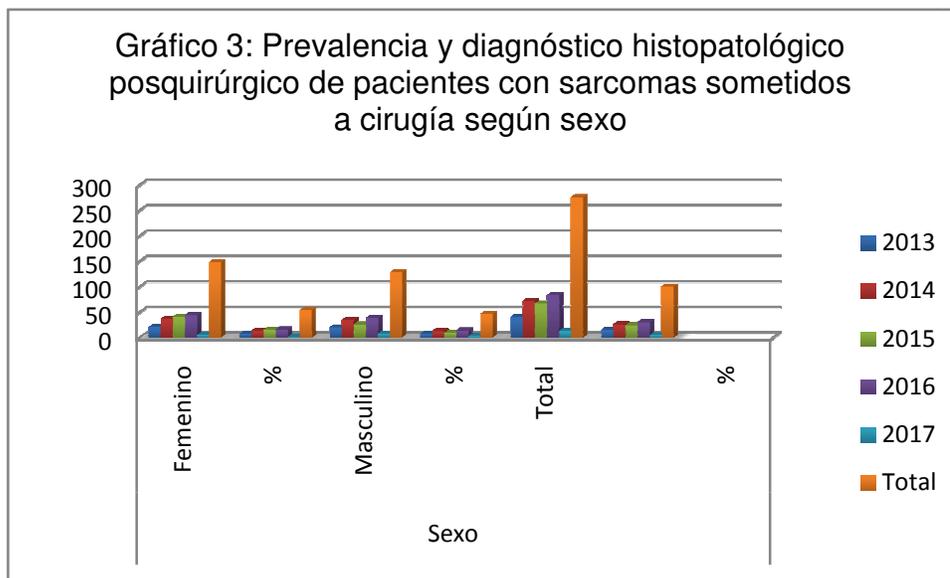
Fuente: Tabla II

Tabla III: Prevalencia y diagnóstico histopatológico posquirúrgico de pacientes con sarcomas sometidos a cirugía en Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter 2013-2017, según sexo:

Años	Sexo					
	Femenino	%	Masculino	%	Total	%
2013	21	7.6	20	7.2	41	14.9
2014	37	13.4	35	12.7	72	26.1
2015	41	14.9	26	9.4	67	24.3
2016	44	15.9	39	14.1	83	30.1
2017	5	1.8	8	2.9	13	4.7
Total	148	53.6	128	46.4	276	100

Fuente: IDEM

El sexo en el cual se practicaron una mayor cantidad de cirugías fue en el femenino, para un 53.6 por ciento.



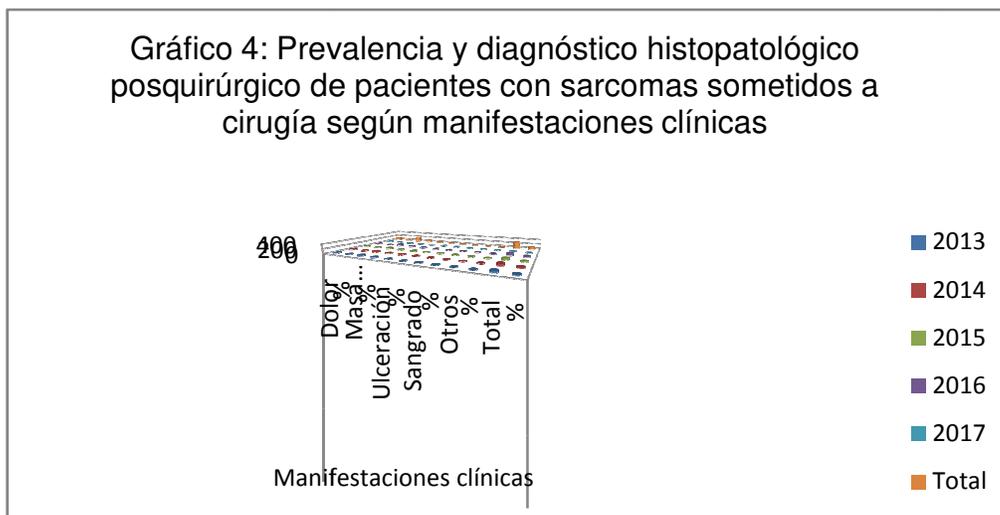
Fuente: Tabla III

Tabla IV: Prevalencia y diagnóstico histopatológico posquirúrgico de pacientes con sarcomas sometidos a cirugía en Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter 2013-2017, según manifestaciones clínicas:

Manifestaciones clínicas	Años					Total
	2013	2014	2015	2016	2017	
Dolor	14	25	24	16	1	80
%	5.1	9.1	8.7	5.8	0.4	29
Masa palpable	27	37	34	63	9	170
%	9.8	13.4	12.3	22.8	3.3	61.6
Ulceración	0	10	9	3	2	24
%	0	3.6	3.3	1.1	0.7	8.7
Sangrado	0	0	0	0	0	0
%	0	0	0	0	0	0
Otros	0	0	0	1	0	1
%	0	0	0	0.4	0	0.4
Total	41	72	67	83	13	276
%	14.9	26.1	24.3	30.1	4.7	100

Fuente: IDEM

El principal síntoma presentado entre los pacientes sometidos a cirugías por sarcomas fue masa palpable con un 61.6 por ciento. Seguido por dolor en un 29.0 por ciento.



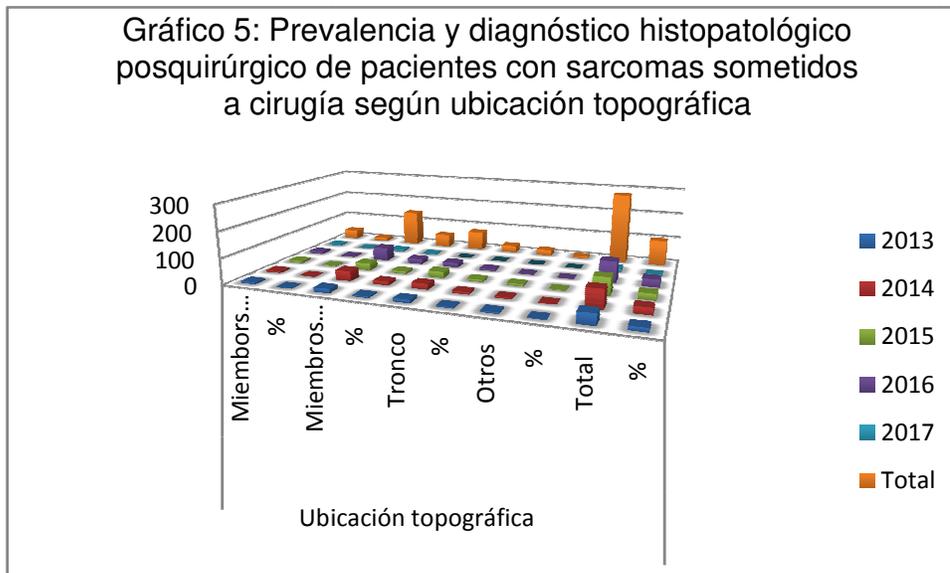
Fuente: Tabla IV

Tabla V: Prevalencia y diagnóstico histopatológico posquirúrgico de pacientes con sarcomas sometidos a cirugía en Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter 2013-2017, según ubicación topográfica:

Años	Ubicación topográfica									
	Miembros superiores	%	Miembros inferiores	%	Tronco	%	Otros	%	Total	%
2013	7	2.5	16	5.8	12	4.3	6	2.2	41	14.9
2014	7	2.5	38	13.8	22	8.0	5	1.8	72	26.1
2015	8	2.9	27	9.8	24	8.7	8	2.9	67	24.3
2016	10	3.6	52	18.8	18	6.5	3	1.1	83	30.1
2017	5	1.8	8	2.9	0	0.0	0	0.0	13	4.7
Total	37	13.4	141	51.1	76	27.5	22	8.0	276	100

Fuente: IDEM

El lugar anatómico más común, en los pacientes intervenidos quirúrgicamente por sarcomas, fue miembros inferiores con 51.1 por ciento.



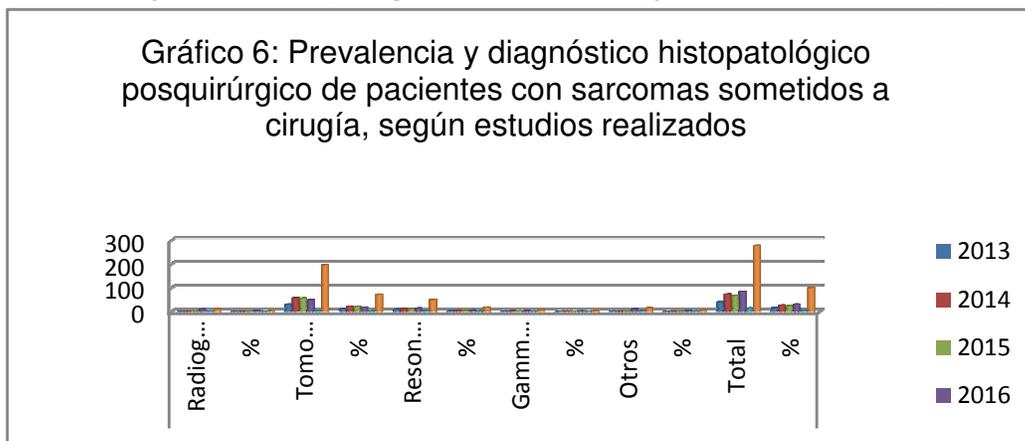
Fuente: Tabla V

Tabla VI: Prevalencia y diagnóstico histopatológico posquirúrgico de pacientes con sarcomas sometidos a cirugía en Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter 2013-2017, según estudios realizados:

Estudios Realizados	Años					Total
	2013	2014	2015	2016	2017	
Radiografía de tórax	0	0	0	9	1	10
%	0	0	0	3.3	0.4	3.6
Tomografía	30	58	56	48	4	196
%	10.9	21	20.3	17.4	1.4	71
Resonancia magnética	9	12	11	13	4	49
%	3.3	4.3	4	4.7	1.4	17.8
Gammagrafía ósea	1	2	1	3	1	8
%	0.4	0.7	0.4	1.1	0.4	2.9
Otros	1	0	0	10	3	14
%	0.4	0	0	3.6	1.1	5.1
Total	41	72	67	83	13	276
%	14.9	26.1	24.6	30.1	4.7	100

Fuente: IDEM

El método de imagen utilizado en los pacientes con esta patología operados, fue en su mayoría fue la tomografía con un 71.0 por ciento.



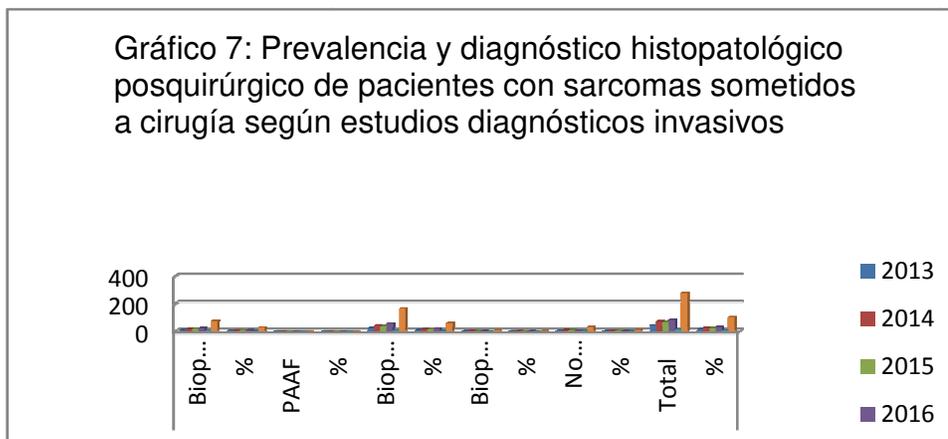
Fuente: Tabla VI

Tabla VII: Prevalencia y diagnóstico histopatológico posquirúrgico de pacientes con sarcomas sometidos a cirugía en Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter 2013-2017, según estudios diagnósticos invasivos:

Estudios diagnósticos invasivos	Años					Total
	2013	2014	2015	2016	2017	
Biopsia trucut	11	18	19	22	4	76
%	4	6.5	6.9	8	1.4	27.5
PAAF	0	0	0	0	0	0
%	0	0	0	0	0	0
Biopsia incisional	23	41	38	55	6	163
%	8.3	14.9	13.8	19.9	2.2	59.1
Biopsia excisional	1	3	1	2	0	7
%	0.4	1.1	0.4	0	0	1.8
No biopsiado	6	10	9	4	3	32
%	2.2	3.6	3.3	1.4	1.1	11.6
Total	41	72	67	83	13	276
%	14.9	26.1	24.3	30.1	4.7	100

Fuente: IDEM

El medio diagnóstico prequirúrgico usado mayor cantidad de casos, fue la biopsia incisional con 59.1 por ciento.



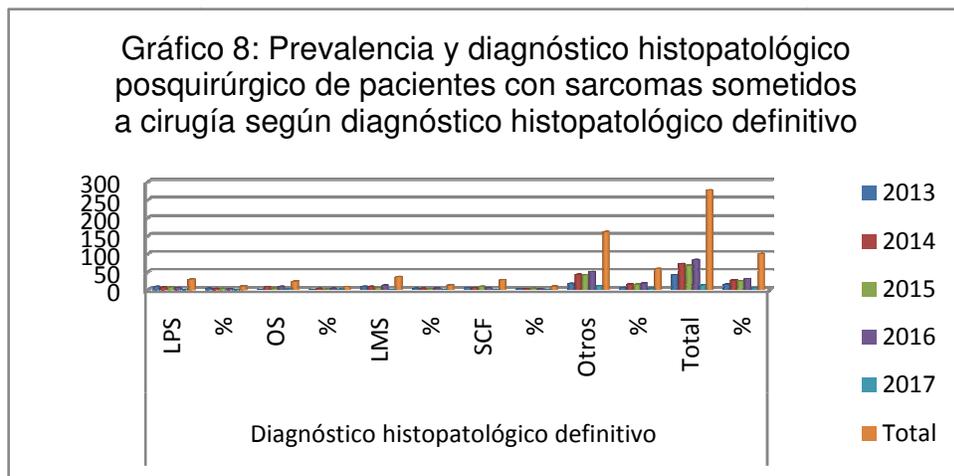
Fuente: Tabla VII

Tabla VIII: Prevalencia y diagnóstico histopatológico posquirúrgico de pacientes con sarcomas sometidos a cirugía en Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter 2013-2017, según diagnóstico histopatológico definitivo:

Diagnóstico Histopatológico Definitivo	Años					Total
	2013	2014	2015	2016	2017	
Liposarcoma	9	7	7	6	0	29
%	3.3	2.5	2.5	2.2	0	10.5
Osteosarcoma	0	8	4	9	2	23
%	0	2.9	1.4	3.3	0.7	8.3
Leiomiomasarcoma	9	9	6	12		36
%	3.3	3.3	2.2	4.3	0	13
Sarcoma de células fusiformes	6	6	9	6		27
%	2.2	2.2	3.3	2.2	0	9.8
Otros	17	42	41	50	11	161
%	6.2	15.2	14.9	18.1	4	58.3
Total	41	72	67	83	13	276
%	14.9	26.1	24.3	30.1	4.7	100

Fuente: IDEM

El diagnóstico más común visualizado en estos datos es el de otros con 58.3 por ciento, pero en solitario el tenemos más frecuente el leiomiomasarcoma con 13.0 por ciento.



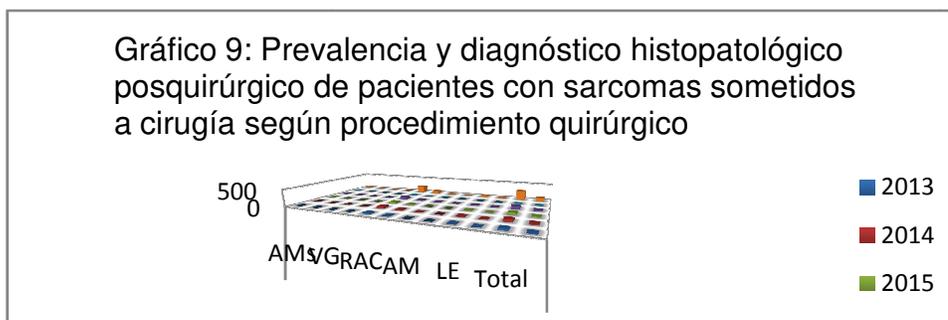
Fuente: Tabla VIII

Tabla IX: Prevalencia y diagnóstico histopatológico posquirúrgico de pacientes con sarcomas sometidos a cirugía en Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter 2013-2017, según procedimiento quirúrgico:

Procedimiento quirúrgico	Años					Total
	2013	2014	2015	2016	2017	
Amputación de miembros	0	0	2	7	3	12
%	0	0	0.7	2.5	1.1	4.3
Vaciamiento ganglionar	0	0	1	0	1	2
%	0	0	0.4	0	0.4	0.8
Resección amplia o compartimental	30	52	49	68	9	208
%	10.9	18.8	17.8	24.6	3.3	75.4
Amplicación de márgenes	1	3	1	2	0	7
%	0.4	1.1	0.4	0.7	0	2.5
Laparotomía exploratoria	10	17	14	6	0	47
%	3.6	6.2	5.1	2.2	0	17
Total	41	72	67	83	13	276
%	14.9	26.1	24.3	30.1	4.7	100

Fuente: IDEM

En el caso de procedimiento quirúrgico empleado en mayor porcentaje fue resección amplia o compartimentar con 75.4 por ciento.



Fuente: Tabla IX

Tabla X: Prevalencia y diagnóstico histopatológico posquirúrgico de pacientes con sarcomas sometidos a cirugía en Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter 2013-2017, según complicaciones:

Complicaciones	Años					Total
	2013	2014	2015	2016	2017	
Sangrado	0	0	0	3	0	3
%	0	0	0	42.9	0	42.9
Infección	0	0	0	0	0	0
%	0	0	0	0	0	0
Dehiscencia	0	0	0	1	0	1
%	0	0	0	14.3	0	14.3
Necrosis	0	0	0	0	0	0
%	0	0	0	0	0	0
Seroma	0	0	0	3	0	3
%	0	0	0	42.9	0	42.9
Total	0	0	0	7	0	7
%	0	0	0	100	0	100

Fuente: IDEM

De las complicaciones tras cirugía reportadas, la más descrita fueron el sangrado y el seroma en el sitio quirúrgico, ambas con un 42.9 por ciento.



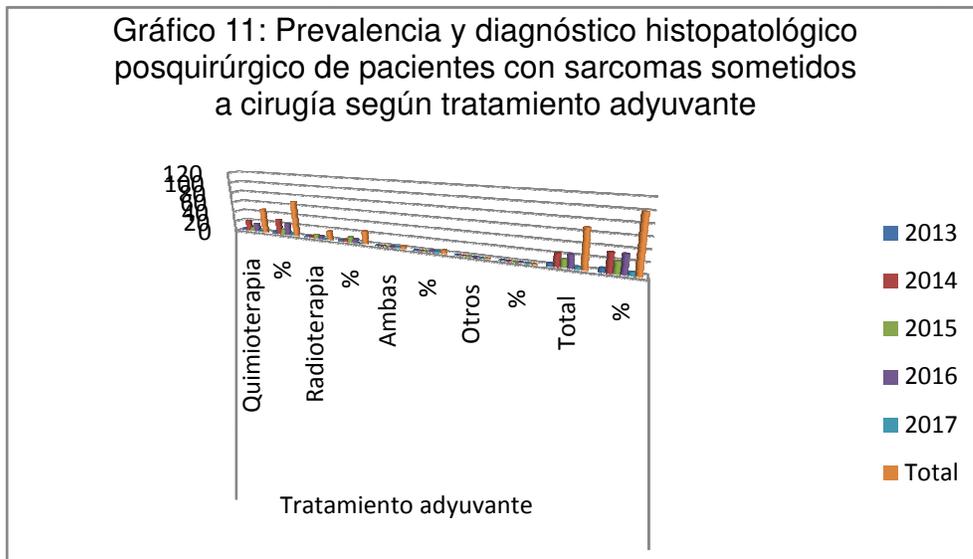
Fuente: Tabla X

Tabla XI: Prevalencia y diagnóstico histopatológico posquirúrgico de pacientes con sarcomas sometidos a cirugía en Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter 2013-2017, según tratamiento adyuvante:

Años	Tratamiento adyuvante									
	Quimioterapia	%	Radioterapia	%	Ambas	%	Otros	%	Total	%
2013	3	4.3	2	2.9	0	0	0	0	5	7.2
2014	20	29.0	3	4.3	0	0	0	0	23	33.3
2015	7	10.1	7	10.1	0	0	0	0	14	20.3
2016	16	23.2	5	7.2	2	2.9	0	0	23	33.3
2017	2	2.9	0	0.0	2	2.9	0	0	4	5.8
Total	48	69.6	17	24.6	4	5.8	0	0	69	100.0

Fuente: IDEM

La terapia adyuvante más usada en el posquirúrgico, fue la quimioterapia con un 69.6 por ciento, de todos lo pacientes que recibieron adyuvancia.



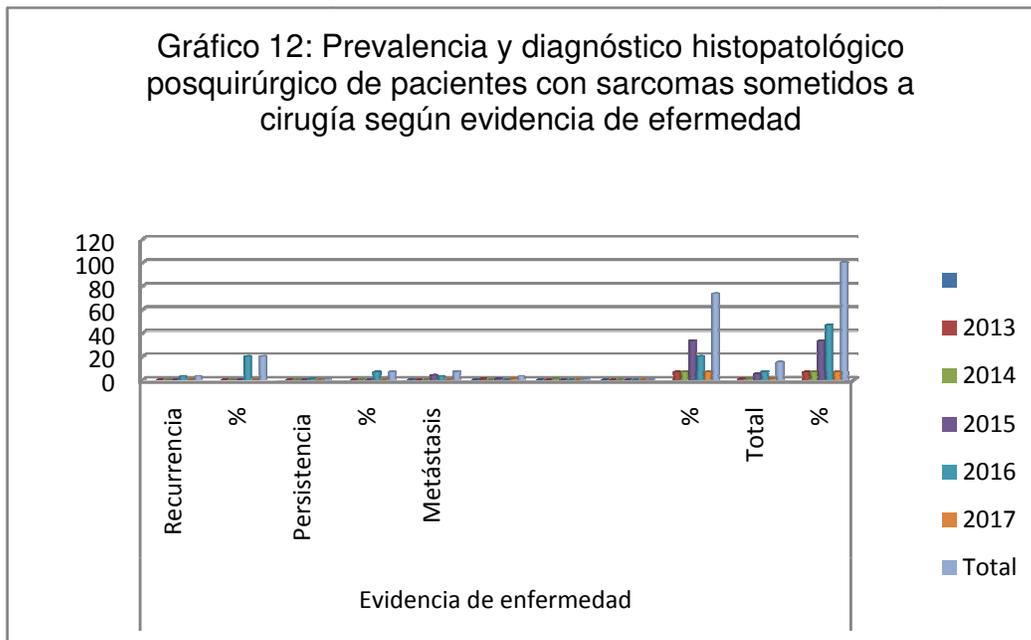
Fuente: Tabla XI

Tabla XII: Prevalencia y diagnóstico histopatológico posquirúrgico de pacientes con sarcomas sometidos a cirugía en Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter 2013-2017, según evidencia de enfermedad:

Evidencia de enfermedad	Años						
	2013	2014	2015	2016	2017	Total	
Recurrencia	0	0	0	3	0	3	
%	0	0	0	20	0	20	
Persistencia	0	0	0	1	0	1	
%	0	0	0	6.7	0	6.7	
Metástasis	Pulmón	0	0	4	3	0	7
	Hígado	1	0	1	0	1	3
	Cerebro	0	1	0	0	0	1
	Otro	0	0	0	0	0	0
%	6.7	6.7	33.3	20	6.7	74.3	
Total	1	1	5	7	1	15	
%	6.7	6.7	33.3	46.7	6.7	100.1	

Fuente: IDEM

Los pacientes que presentaron evidencia de enfermedad luego del tratamiento, fue como metástasis con un 74.3 por ciento.



Fuente: Tabla XII

## IX. DISCUSIÓN

El registro de tumores en los hospitales del estado aún están rezagados, pero en ventaja de la nación en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter están trabajando arduamente para mantenerse actualizados, lo que beneficia para las estadísticas nacionales e internacionales, ya que en esta institución se recibe gran parte de los pacientes afectados de cáncer en el país, no obstante se necesita tener una información nacional completa. En el instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter periodo de estudio se realizaron 276 procedimientos quirúrgicos en pacientes diagnosticados con sarcoma de cualquier índole, similar a lo reportado por Ymaya, Furcal, Pérez M *et al.* entre 1999 y 2006 donde tuvieron de 289 casos, en la misma institución. A diferencia de lo publicado por Serrano en su estudio del Hospital Vall d'Hebron en España con un total de 123 pacientes. También en el estudio de Pichardo C, Estrella I, en el mismo instituto que presentaron 119 casos de sarcomas diagnosticados en los años 2000 al 2006.

En este estudio el grupo etario más afectado con esta patología entre los pacientes quirúrgicos está comprendido entre 50-69 años con un total de 85 casos (30.8%), similar al estudio por Serrano en el Hospital Vall d'Hebron en que la edad media del grupo etario fue de 60 años con un 33 por ciento. Para el estudio de Pichardo C, Estrella I, en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter para los años 2000 al 2006, la edad con mayor predominio fue de 31-40 años.

El sexo en el cual se practicaron una mayor cantidad de cirugías por este diagnóstico fue en el femenino, para un 148 casos (53.6%). Parecido a Serrano con un 48 por ciento en el sexo femenino en su estudio del Hospital Vall d'Hebron 2000-2009. A diferencia del estudio de Marte J, en de los años 2000-2014, en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter donde el sexo más común fue el masculino con 53.6 por ciento de los casos.

Para el principal síntoma presentado entre los pacientes sometidos a cirugía fue masa palpable con 170 casos (61.6%). Igual en el estudio realizado por Ymaya, Furcal, Pérez M *et al.* entre 1999 y 2006 en la misma institución con masa como signo principal, 176 casos (60.9%).

La ubicación topográfica más frecuente en este estudio fue en miembros inferiores con 141 casos (51.1%), al igual que para Ymaya, Furcal, Pérez M *et al.* entre 1999 y 2006, en el mismo centro hospitalario, fue en miembros inferiores con 174 casos (43.3%). También en el estudio de Serrano en el Hospital Vall d'Hebron de España entre 2000-2009, con un 50 por ciento para extremidades (aunque sin especificar).

El principal estudio de imágenes realizado en la investigación del cuadro patológico de los pacientes que fueron llevados a quirófano en su mayoría fue tomografía computarizada en 196 casos (71.0%). Para por Ymaya, Furcal, Pérez M *et al.* entre 1999 y 2006 en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter fue la radiografía con 289 casos, dejando la tomografía computarizada en segundo lugar con 256 casos.

Para llegar al diagnóstico histopatológico prequirúrgico, el principal medio de diagnóstico invasivo utilizado fue biopsia incisional con 163 casos (59.1%). Mismo resultado en el estudio de Ymaya, Furcal, Pérez M *et al.* entre 1999 y 2006, con 194 casos (67.1%) en la misma institución.

Entre los diagnósticos histopatológicos definitivos que presentaron los pacientes en su mayoría fue el leiomioma con 36 casos (13.0%), a diferencia de Ymaya, Furcal, Pérez M *et al.* entre 1999 y 2006 presentando en mayor incidencia los osteosarcomas con 66 casos (22.8%). Para Serrano en el Hospital Vall d'Hebron de España entre 2000-2009 fue el sarcoma pleomórfico indiferenciado, el principal diagnóstico.

El procedimiento quirúrgico más llevado a cabo en este estudio fue resección amplia o compartimentar con 208 casos (75.4%), igual para por Ymaya, Furcal, Pérez M *et al.* entre 1999 y 2006 con 103 casos (35.6%). Pichardo C, Estrella I, en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter para los años 2000 al 2006, señalan que el mayor procedimiento quirúrgico realizado fue la resección amplia con 31.44 por ciento.

La principales complicaciones presentadas en los pacientes fueron hemorragia y seroma, ambas con 3 casos (42.9%), en el estudio de Ymaya, Furcal, Pérez M

*et al.* entre 1999 y 2006 fue la infección en 25 casos (8.6%), y en segundo lugar el sangrado con 23 casos (8%) en el centro por igual.

Entre los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante en su mayoría fue solo quimioterapia 48 casos (69.6%), en el estudio de Serrano del Hospital Vall d'Hebron de España recibieron principalmente radioterapia con 57 por ciento, los que tuvieron tratamiento adyuvante. Pichardo C, Estrella I, en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter para los años 2000 al 2006, en su estudio también en su mayoría recibieron quimioterapia como tratamiento adyuvante con 25.21 por ciento.

Algunos pacientes presentaron evidencia de enfermedad, luego del tratamiento aportado, registrada en los expedientes clínicos, siendo principalmente metástasis con 11 casos (73.4%), en su mayoría en pulmón. Para el estudio de Serrano del Hospital Vall d'Hebron de España entre 2000-2009, hubo recaída de 51 casos (32.7%), sin especificar el tipo de evidencia de enfermedad, según la forma de presentar los datos en este estudio. Para Pichardo C, Estrella I, en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter para los años 2000 al 2006, desarrollaron metástasis 32 pacientes (26.88%).

## **X. CONCLUSIONES**

1. La edad en que se realizaron más procedimientos fue en el grupo etario de 50 a 69 años con un 30.8 por ciento.
2. El sexo en el cual se practicaron una mayor cantidad de cirugías fue en el femenino, para un 53.6 por ciento.
3. El principal síntoma presentado entre los pacientes sometidos a cirugías por sarcomas fue masa palpable con un 61.6 por ciento. Seguido por dolor en un 29.0 por ciento.
4. El lugar anatómico más común, en los pacientes intervenidos quirúrgicamente por sarcomas, fue miembros inferiores con 51.1 por ciento.
5. El método de imagen utilizado en los pacientes con esta patología operados, fue en su mayoría fue la tomografía con un 71.0 por ciento.
6. El medio diagnóstico prequirúrgico usado mayor cantidad de casos, fue la biopsia incisional con 59.1 por ciento.
7. El diagnóstico más común visualizado en estos datos es el de otros con 58.3 por ciento, pero en solitario el tenemos más frecuente el leiomiোসarcoma con 13.0 por ciento.
8. En el caso de procedimiento quirúrgico empleado en mayor porcentaje fue resección amplia o compartimentar con 75.4 por ciento.
9. De las complicaciones tras cirugía reportadas, la más descrita fueron el sangrado y el seroma en el sitio quirúrgico, ambas con un 42.9 por ciento.
10. La terapia adyuvante más usada en el posquirúrgico, fue la quimioterapia con un 69.6 por ciento, de todos los pacientes que recibieron adyuvancia.
11. Los pacientes que presentaron evidencia de enfermedad luego del tratamiento, fue como metástasis con un 74.3 por ciento.

## **XI. RECOMENDACIONES**

Después de haber realizado esta investigación y obtener los resultados expuestos, se hacen las siguientes recomendaciones:

### **A la población general:**

- Seguir los consejos dados por las entidades calificadas en el tema, informarse siempre viene bien, tanto de la patología como de las opciones que les ofrecen para la misma.
- Presentarse en algún establecimiento de salud si presenta alguna sintomatología relacionado a las patologías aquí tratadas. Porque podrían evolucionar y causar complicaciones.
- Cerciorarse de ser evaluado por un personal médico capacitado y con conocimientos sobre el tema. En caso de dudas siempre tiene el derecho de segundas opiniones médicas.
- Una dieta saludable, actividad física y ejercicio regular ayudan a prevenir estas patologías y estar en mejor condición para su respectivo tratamiento.

### **Al Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter:**

- Ayudar con el correcto manejo y llenado de los expedientes de los pacientes ingresados en la institución, tanto vía consulta como por la emergencia.
- Mantener sincronía con los datos en el sistema y los records en físico, para que se pueda acceder a la información por cualquiera de las dos vías.
- Los libros del área de quirófano verificar y reglamentar el correcto llenado, completando cada uno de los acápite de los que consta.
- El área de archivo para que mantenga en correcto orden los records en el contenidos y de ser posible organizados por área y año, lo cual facilita su búsqueda.

- Incentivar al personal a la realización de más trabajos, ya que es un hospital con muchos pacientes de los cuales se puede sacar provecho y aún no se aprovecha ese potencial.
- Habilitar y crear un área de fisioterapia para los pacientes oncológicos, que es una necesidad imperante.

### **Al Ministerio de Salud Pública (MSP):**

- Equipar los hospitales del estado de los instrumentales necesarios para el manejo de estos tumores, y ayudar con el entrenamiento de especialistas en el área.
- Garantizar a los médicos residentes de oncología mantengan educación continua al respecto, con los avances que van surgiendo, la oncología es un ciencia cambiante. .
- Adiestrar a todo el personal de quirófano y salas de internamiento para el manejo de este tipo de pacientes, en cada detalle incluyendo no sólo manejo, esto debe abarcar incluso hasta la limpieza.
- Hacer cumplir estas normas en todos los hospitales del estado con la capacidad para recibir este tipo de pacientes.
- Crear convenios con unidades internacionales para el mejoramiento y entrenamiento en el área de sarcomas, y estas personas puedan servir de facilitadores en el país.
- Habilitar áreas y personal con el entrenamiento en psicooncología a nivel nacional, que puedan servir de soporte a estos pacientes.
- Facilitar el ingreso de estos pacientes a los programas de rehabilitación nacional, que es de suma importancia.
- Lo más importante es darle seguimiento a esto, porque no solo procurar que inicie, sino que continúe, para no sólo beneficiar el grupo presente en la implementación de esto, sino también las generaciones venideras.

## XII. REFERENCIAS

1. Serrano C. Estudio de vía de señalización en sarcoma [Tesis Doctoral] [Internet]. Barcelona, España, 2014. 142 p. Disponible en: [https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2014/hdl\\_10803\\_285748/csg1de1.pdf](https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2014/hdl_10803_285748/csg1de1.pdf)
2. Granado M, Arrieta O y Cantú D. Oncología y cirugía. Bases y principios, Ciudad de México, México: editorial manual moderno S.A. de C.V., 213: 617-628.
3. Mociños R, Jalomo J. Sarcoma de cabeza y cuello. En: Medina E, Martínez R. Fundamentos de Oncología, Ciudad de México, México: Facultad de estudios superiores de Zaragoza, Unam, 2009: 186-189.
4. Conley A, Park M, Trent J y Potel S. Sarcomas óseos y de tejidos blandos. En: Kantargian H, Wolff R y Koller C. Manual de Oncología médica MD Anderson, 2<sup>da</sup> ed. Venezuela: Amolca, Actualidades médicas, C.A., 2014. Vol. II, p1111-1126.
5. Delman K y Carmier J. Sarcomas óseos y de tejidos blandos. En: Feig B, Berger D y Fuhrman G. MD Anderson cáncer center oncología quirúrgica, 4<sup>ta</sup> ed, Philadelphia: Linpicott Williams & Wilkins, 2006. P. 122-134.
6. Valera S, Valenzuela P, Yacsich M y Carrasco C. Tasas de incidencia y características de sarcomas en la provincia de Valdivia, Chile [En línea], 2005 [Citado en Enero 2020]; 19: 27-32. Disponible en: <http://www.mingaonline.uach.cl>cuadcir>art05>
7. Mercado V et al. Fibrosarcoma. Rev. Otorrinolaringología Cir. Cabeza y Cuello. [En línea] 2005 [Citado en Enero 2020]; 65: 241-249. Disponible en: [http://bases.bierme.br/.../online/...](http://bases.bierme.br/.../online/)
8. Valdes C, Oleaga L, Puertas J, Egilior J, Ortiz J, Legoburu M y Torres J. Protocolo para diagnóstico y tratamiento de sarcomas de tejidos blandos del Hospital de Basurto. Revista de cirugía plástica Ibero-Latinoamericana [En línea] Octubre –Diciembre 2004 [Citado en Enero 2020]; 30 (4): 258-292. Disponible en: <http://www.filacp.org/web/español/.../valdes.pd>
9. Sampath S, Schutheiss T, Wong et al. Destacan ventajas de la Radioterapia preoperatoria para el tratamiento de los sarcomas de partes

blandas. Trabajos distinguidos serie oncológica. Vol. 21 (5), Mayo 2012; 8 (2): 22.

10. Martínez I. Sarcomas de partes blandas. Tendencias actuales. Rev. Cubana Oncol [En línea]. 2001 [Citado en Enero 2015]; 17: 7-10. Disponible en:

[http://bus.sld.cu/revistas/onc/vol17\\_0\\_01...](http://bus.sld.cu/revistas/onc/vol17_0_01...)

11. Cruz J et al. Valor de la Inmunohistoquímica en la tipificación de los sarcomas de partes blandas y su disconcordia con el análisis histopatológico convencional: un estudio de casos procedentes de INU Cuba. Revista española de patología [En línea] 2005 [Citado en Diciembre 2019], Vol 38 (3): 1-8. Disponible en:

<http://patología.es/volumen38...>

12. García del Muro X, Martín J. Guía práctica clínica en los sarcomas de partes blandas. Rev. Medicina clínica. Elsevier, Barcelona [En línea] 2011 [Citado en Diciembre 2019]; 136 (9): 408. Disponible en:

<http://www.elsevier.es/es-revistamedicina-clinic...>

13. Skandalakis J, Skandalakis P, Skandalakis L. Anatomía y técnicas quirúrgicas 2<sup>da</sup> ed. México: McGraw-Hill interamericana editores S.A. de C.V., 2000: 1-30.

14. Singer S, Brennan M. Sarcomas de partes blandas y tumores óseos, en: Townsend C, Beauchamp D, Evers M y Mattox K. Sabiston tratado de cirugía, 17<sup>ma</sup> ed., Madrid, España: Elsevier España S. A., 2007: 803-813 y 837.

15. Cormier J y Pollock R. Sarcomas de tejidos blandos, en: Brunicardi C et al. Schwartz, principios de cirugía, 8<sup>va</sup> ed. México: McGraw-Hill interamericana, editores S.A. de C.V., 2006. Vol. II: 1329-1347.

16. Instituto Nacional del Cáncer. Sarcoma de tejidos blandos en adultos, de los Institutos Nacionales de la Salud. EE.UU; 2015 Enero 15 [En línea]. Disponible en:

<http://cancer.gov/espanol/pdg/tratamiento/sarcoma-de-tejido-blando-adulto/healthPfesional>.

17. MD Anderson cáncer center, Madrid (España). Sarcoma de tejido blando [En línea] [Citado en Diciembre 2019]. Disponibe en:

<http://www.mdanderson.es/cancer/sarcoma-de-tejidos-blandos>.

18. Revista biomédica revisada por pares. Sarcoma de partes blandas: quimioterapia. Rev Med weve [En línea], 2001 Mayo [Citado en Diciembre 2019]; 1 (05): e3456. Disponible en:

<http://www.medweve.cl/link.cgi/medweve/puestaDia/cursos/3456...>

19. León M et al. Sarcomas de tejidos blandos, en el instituto de enfermedades neoplásicas, Acta cancerológica [En línea]. Perú, 2000 Diciembre [Citado en Diciembre 2019]; 30 (2): 1-3. Disponible en:

<http://www.sisbib.unmsm.edu.p/bvrevistas/acta-cancerol%cs%b3gica/v30-/sarcoma.htm>.

20. López A. Tratamiento de los Sarcomas de Partes Blandas [Internet]. Servicio de Oncología Médica Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. 2013. Dispinoble en: <http://www.santpau.cat/es/>

21. Ferrari A, Miceli R, Rey A, Oberlin O, et al. Non-metastatic unresected paediatric non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas: results of a pooled analysis from United States and European groups. *Eur J Cancer* 2011;47(5):724-31.

22. Sawamura C, Springfield DS, Marcus KJ, Perez-Atayde AR, et al. Factors predicting local recurrence, metastasis, and survival in pediatric soft tissue sarcoma in extremities. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468(11):3019-27.

23. Sultan I, Qaddoumi I, Yaser S, Rodríguez-Galindo C, et al. Comparing adult and pediatric rhabdomyosarcoma in the surveillance, epidemiology and end results program, 1973 to 2005: an analysis of 2,600 patients. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3391-7.

24. Linabery AM, Ross JA. Childhood and adolescent cancer survival in the US by race and ethnicity for the diagnostic period.1975-1999. *Cancer* 2008;113(9):2575-96.

25. Farfallia G, Iriberrya A, Ibergoa J et al. Sarcomas de partes blandas en pacientes pediátricos. Análisis de una serie de casos del subtipo no rabdomiosarcoma. *Arch Argent Pediatr* [Internet] 2014 [Ultimo acceso];112(6): 257-261. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2014/v112n6a15.pdf>

26. European Society for Medical Oncology (ESMO). Improving Rare Cancer Care in Europe: Recommendations on Stakeholder Actions and Public Policies. 2010:10.

27. Gatta G, Van der Zwan JM, Casali PG, et al. Rare cancers are not so rare: The rare cancer burden in Europe. *European Journal of Cancer* 2011;47(17): 2493-511.

28. European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD). Recommendations on Rare Disease European Reference Networks (RD ERNS). 2013:18.

29. JY, Le Cesne A, Penel N, et al. Improved Sarcoma Management in a National Network of Reference Centers: Analysis of the NetSarc Network on 13,454 Patients Treated Between 2010 and 2014. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34.

30. Casali P, Drove N, Dumont S et al. Lista de control de políticas relativas al sarcoma: ¿qué se necesita para mejorar el tratamiento del sarcoma?, 2017. 57 p. Disponible en: <https://www.sarcoma-patients.eu/ar/docman/policy-checklist/44-sarcoma-policy-checklist-spanish-spaen/file>

31. Fletcher CDM BJ, Hogendoorn PCW, Mertens F, editors. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. 2013.

32. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2014;64(4):252-71. Epub 04/06/2014.

33. Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirilaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer*. 2013;49(3):684-95. Epub 20/10/2012.

34. Ognjanovic S, Olivier M, Bergemann TL, Hainaut P. Sarcomas in TP53 germline mutation carriers: a review of the IARC TP53 database. *Cancer*. 2012;118(5):1387-96. Epub 13/08/2011.

35. Yu CL, Tucker MA, Abramson DH, Furukawa K, Seddon JM, Stovall M, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of retinoblastoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(8):581-91. Epub 09/04/2009.

36. Christie-Large M, James SL, Tiessen L, Davies AM, Grimer RJ. Imaging strategy for detecting lung metastases at presentation in patients with soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer*. 2008;44(13):1841-5. Epub 22/07/2008.

37. Garcia Del Muro X, Martin J, Maurel J, Cubedo R, Bague S, de Alava E, et al. [Soft tissue sarcomas: clinical practice guidelines]. *Medicina clinica*. 2011;136(9):408 e1-8. Epub 18/03/2011. Guía de práctica clínica en los sarcomas de partes blandas.

38. Baker AF, Dragovich T, Ihle NT, Williams R, Fenoglio-Preiser C, Powis G. Stability of phosphoprotein as a biological marker of tumor signaling. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2005;11(12):4338-40. Epub 17/06/2005.

39. Espina V, Edmiston KH, Heiby M, Pierobon M, Sciro M, Merritt B, et al. A portrait of tissue phosphoprotein stability in the clinical tissue procurement process. *Molecular & cellular proteomics : MCP*. 2008;7(10):1998-2018. Epub 01/08/2008.

40. Krikelis D, Judson I. Role of chemotherapy in the management of soft tissue sarcomas. *Expert review of anticancer therapy*. 2010;10(2):249-60. Epub 06/02/2010.

41. Benavente S, Verges R, Hermosilla E, Fumanal V, Casanova N, Garcia A, et al. Overexpression of phosphorylated 4E-BP1 predicts for

tumor recurrence and reduced survival in cervical carcinoma treated with postoperative radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;75(5):1316-22. Epub 14/04/2009.

42. Cote GM; Butrynski J; Shen BMJDZDADPNGSHFDGHDRC, editor. GENOMIC ANALYSIS OF OVER 400 SARCOMAS. 18th Annual Meeting CTOS; 2013; New York (EEUU). Disponible en: <https://www.ctos.org/Portals/0/PDF/2017%20CTOS%20Final%20Program.pdf>

43. Gladdy RA, Qin LX, Moraco N, Edgar MA, Antonescu CR, Alektiar KM, et al. Do radiation-associated soft tissue sarcomas have the same prognosis as sporadic soft tissue sarcomas? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(12):2064-9. Epub 24/03/2010.

44. Demicco EG, Lazar AJ. Clinicopathologic considerations: how can we fine tune our approach to sarcoma? *Seminars in oncology*. 2011;38 Suppl 3:S3-18. Epub 30/11/2011.

45. Ladanyi M, Bridge JA. Contribution of molecular genetic data to the classification of sarcomas. *Human pathology*. 2000;31(5):532-8. Epub 03/06/2000.

46. Ahlen J, Wejde J, Brosjo O, von Rosen A, Weng WH, Girnita L, et al. Insulin-like growth factor type 1 receptor expression correlates to good prognosis in highly malignant soft tissue sarcoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2005;11(1):206-16. Epub 27/01/2005.

47. Trovik CS, Bauer HC, Alvegard TA, Anderson H, Blomqvist C, Berlin O, et al. Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically-treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Eur J Cancer*. 2000;36(6):710-6. Epub 14/04/2000.

48. Farshadpour F, Schaapveld M, Suurmeijer AJ, Wymenga AN, Otter R, Hoekstra HJ. Soft tissue sarcoma: why not treated? *Critical reviews in oncology/hematology*. 2005;54(1):77-83. Epub 23/03/2005.

49. Biau DJ, Ferguson PC, Turcotte RE, Chung P, Isler MH, Riad S, et al. Adverse effect of older age on the recurrence of soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(30):4029-35. Epub 21/09/2011.

50. Boden RA, Clark MA, Neuhaus SJ, A'Hern J R, Thomas JM, Hayes AJ. Surgical management of soft tissue sarcoma in patients over 80 years. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2006;32(10):1154-8. Epub 29/07/2006.

51. Lahat G, Dhuka AR, Lahat S, Lazar AJ, Lewis VO, Lin PP, et al. Complete soft tissue sarcoma resection is a viable treatment option for select elderly patients. *Annals of surgical oncology*. 2009;16(9):2579-86. Epub 27/06/2009.

52. Blackmon SH, Shah N, Roth JA, Correa AM, Vaporciyan AA, Rice DC, et al. Resection of pulmonary and extrapulmonary sarcomatous metastases is associated with long-term survival. *The Annals of thoracic surgery*. 2009;88(3):877-84; discussion 84-5. Epub 25/08/2009.

53. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9325):2235-41. Epub 10/07/2002.

54. Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2005;75(1):48-53. Epub 11/06/2005.

55. Gronchi A, Miceli R, Shurell E, Eilber FC, Eilber FR, Anaya DA, et al. Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific overall survival and disease-free survival nomograms built on major sarcoma center data sets. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(13):1649-55. Epub 27/03/2013.

56. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS, et al. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 1225 patients. *Cancer*. 2003;97(10):2530-43. Epub 07/05/2003.
57. Strauss DC, Qureshi YA, Hayes AJ, Thway K, Fisher C, Thomas JM. The role of core needle biopsy in the diagnosis of suspected soft tissue tumours. *Journal of surgical oncology*. 2010;102(5):523-9. Epub 28/09/2010.
58. Hau A, Kim I, Kattapuram S, Hornicek FJ, Rosenberg AE, Gebhardt MC, et al. Accuracy of CT-guided biopsies in 359 patients with musculoskeletal lesions. *Skeletal radiology*. 2002;31(6):349-53. Epub 20/06/2002.
59. Landa J, Schwartz LH. Contemporary imaging in sarcoma. *The oncologist*. 2009;14(10):1021-38. Epub 01/10/2009.
60. Von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, Boles S, Bui MM, Casper ES, et al. Soft tissue sarcoma, version 2.2014. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2014;12(4):473-83. Epub 11/04/2014.

### XIII. ANEXOS

#### XIII.1. Cronograma

Actividad Realizada	Septiembre, Octubre Semanas				Noviembre, Diciembre Semanas				Enero Semanas				Febrero Semanas				Marzo Semanas				Abril Semanas			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Búsqueda de tema		X	X																					
Elaboración de título						X			X															
Búsqueda bibliográfica		X	X	X				X			X													
Introducción							X		X	X	X		X	X										
Planteamiento del problema											X			X				X						
Antecedentes										X		X		X		X								
Justificación							X	X			X				X									
Objetivos											X	X			X									
Marco teórico: Contenido									X	X	X								X					
Operacionalización de las variables															X	X								
Material y métodos							X			X	X			X					X					
Tabulación y análisis																	X	X	X	X	X	X		
Discusión																			X	X		X	X	
Conclusiones																			X	X		X	X	
Recomendaciones																			X	X			X	X
Bibliografía			X				X	X			X	X			X				X					
Resumen																			X	X			X	X
Índice																			X					X

### XIII.2. Instrumento de recolección de datos

#### PREVALENCIA Y DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO DE PACIENTES CON SARCOMA SOMETIDOS A CIRUGIA EN INSTITUTO ONCOLOGICO DOCTOR HERIBERTO PIETER 2013-2017

Fecha: \_\_\_\_\_

Número de formulario: \_\_\_\_\_

1. Datos personales:

Edad: \_\_\_\_\_ años

Sexo:

M

F

Manifestaciones clínicas:

- a) Dolor
- b) Masa Palpable
- c) Ulceración
- d) Sangrado
- e) Pérdida de Locomoción
- f) Otras

2. Ubicación topográfica:

- a) Miembros Superiores
- b) Miembros Inferiores
- c) Tronco
- d) Otros

3. Estudios diagnósticos:

- a) Radiografía de Tórax
- b) Tomografía Computarizada
- c) Resonancia Magnética
- d) Gammagrafía Ósea

e) Inmunohistoquímica

f) Otros

4. Estudio diagnóstico invasivo:

a) Biopsia Trucut

b) PAAF

c) Biopsia Incisional

d) Biopsia Excisional

5. Diagnóstico histopatológico definitivo:

a) Liposarcoma

b) Fibrohistiosarcoma Maligno

c) Fibrosarcoma

d) Rabdomiosarcoma

e) Sarcoma Sinovial

f) Tumor Desmoide

g) Osteosarcoma

h) Otros

6. Procedimiento quirúrgico:

a) Amputación extremidad inferior (supra e infracondilea)

b) Amputación extremidad superior

c) Resección amplia o compartimental

d) Desarticulación extremidad inferior

e) Desarticulación extremidad superior

f) Linfadenectomía inguinal o axilar

g) Ampliación de márgenes

h) Salvamento de miembros con uso de prótesis

i) Laparotomía exploratoria con resección de tumoración

retroperitoneal

j) Otros

7. Complicaciones:

- a) Sangrado o Hematoma
- b) Infecciones
- c) Dehiscencia
- d) Necrosis
- e) Seroma
- f) Otras

8. Tratamiento adyuvante:

- a) Quimioterapia
- b) Radioterapia
- c) Anticuerpos Monoclonales
- d) Otras

9. Evidencia de enfermedad:

- a) Recurrencia
- b) Persistencia
- c) Metástasis (Pulmón, hígado, cerebro, región inguinal, ósea)

Diagnósticos histopatológicos en detalle

Tipos de sarcomas	2013	%	2014	%	2015	%	2016	%	2017	%	Total	%
Liposarcoma	9	3.3	7	2.5	7	2.5	6	2.2			29	
Fibrohistiocitoma Maligno		0.0		0.0		0.0	4	1.4			4	
Fibrosarcoma	2	0.7	2	0.7	6	2.2	1	0.4	1		12	
Rabdomiosarcoma	1	0.4	1	0.4	6	2.2		0.0			8	
Sarcoma sinovial		0.0	3	1.1	2	0.7	8	2.9			13	
Tumor desmoide		0.0		0.0		0.0	3	1.1			3	
Osteosarcoma		0.0	8	2.9	4	1.4	9	3.3	2		23	
Cistosarcoma Phylodes		0.0		0.0		0.0	1	0.4			1	
Angiosarcoma		0.0		0.0		0.0	1	0.4			1	
Leiomioma	9	3.3	9	3.3	6	2.2	12	4.3			36	
Dermatofibrosarcoma protuberans	4	1.4	3	1.1	3	1.1	11	4.0			21	
Carcinosarcoma		0.0	2	0.7	5	1.8		0.0			7	
Sarcoma de Kaposi		0.0	11	4.0	2	0.7	2	0.7			15	
Sarcoma osteogénico	6	2.2	4	1.4	2	0.7	4	1.4			16	
Condrosarcoma		0.0	7	2.5	3	1.1	7	2.5			17	
Sarcoma de Ewing	1	0.4		0.0	1	0.4		0.0			2	
Carcinoma odontogénico	1	0.4		0.0		0.0	1	0.4			2	
Sarcoma alveolar	1	0.4	1	0.4	1	0.4		0.0			3	
Sarcoma de células fusiformes	6	2.2	6	2.2	9	3.3	6	2.2	4		31	
Sarcoma del estroma endometrial	1	0.4	2	0.7		0.0		0.0			3	
Sarcoma de células pleomórficas		0.0	6	2.2	10	3.6	7	2.5	1		24	
Total	41	14.9	72	26.1	67	24.3	83	30.1	¿13?		276	

### XIII.3. Costos y recursos

Material	Costo Unitario	Cantidad	Total
Transporte	RD\$ 1,000.00	10	RD\$ 10,000.00
Alimento	RD\$ 2,000.00	3	RD\$ 6,000.00
Papel Bond 8½ x 11	RD\$ 0.62	500	RD\$ 310.00
Lapiceros	RD\$ 10.00	9	RD\$ 90.00
Lápices de Carbón	RD\$ 5.00	3	RD\$ 15.00
Hojas de Hilo 8½ x 11	RD\$ 1.00	100	RD\$ 100.00
Empastado	RD\$ 350	6	RD\$ 2,100.00
Encuadernación	RD\$ 50.00	2	RD\$ 100.00
Impresión blanco y negro	RD\$ 5.00	500	RD\$ 2,500.00
Impresión color	RD\$ 10.00	20	RD\$ 200.00
Centro de Internet	RD\$ 20.00 p/hora	12 hrs	RD\$ 240.00
Tarjetas de Llamada	RD\$ 300.00	9	RD\$ 2,700.00
Cartucho de Impresión a Color	RD\$ 1,250.00	2	RD\$ 2,500.00
Cartucho de Impresión a Blanco y Negro	RD\$ 900.00	1	RD\$ 900.00
Tabulación y Gráficas	RD\$ 2,000.00	1	RD\$ 2,000.00
Gastos de Presentación de Tesis	RD\$ 4,000.00	1	RD\$ 4,000.00
Libros	RD\$ 2,000.00	3	RD\$ 6,000.00
Parqueo en Hospital	RD\$ 20.00	10	RD\$ 200.00
Encuadernación de Perfil	RD\$ 50.00	2	RD\$ 100.00
Impresión de Tablas y Gráficas	RD\$ 20.00	30	RD\$ 600.00
Imprevistos			RD\$ 5,000.00
		Total	RD\$ 45,655.00

#### XIII.4. Evaluación

Sustentante

---

Dr. Jesús Manuel Spencer Campusano

Asesores:

---

Dr. Jorge Ymaya (Clínico)

---

Rubén Darío Pimentel (Metodológico)

Jurado

---

Dr. Jennifer Abreu

---

Dr. Ana Abad

Autoridades

---

Dr. Julián Marte Javier

---

Dr. Héctor Ramírez Pimentel

Coordinador Residencia

Jefe Departamento de Cirugía

Cirugía Oncológica

---

Dr. Álvaro Gartner

Jefe de enseñanza

---

Dra. Claridania Rodríguez

---

Dr. William Duke

Coordinador Unidad Pos grado y Residencias Médicas    Decano Facultad Ciencias de la Salud

Fecha de presentación \_\_\_\_\_

Calificación \_\_\_\_\_

