



Área de formación virtual SEOM

Sarcomas

*Dr. / Dra. Maria Angeles Vaz Salgado
Hospital Universitario Ramón y Cajal*

Generalidades



Los SPB comprenden unas 80 entidades definidas por la OMS (criterios morfológicos y moleculares)

- 
- Son tumores raros, incidencia de 4-5/100.000 al año en Europa.
 - El subtipo más frecuente es el leiomioma (LMS) y liposarcoma, con incidencia de <1/100.000 al año
 - La mayoría de los subtipos tienen incidencia de <2/ millón /año

- 
- Requiere un manejo multidisciplinar. Remitir a Centros de Referencia, mejor en momentos iniciales, ante la sospecha diagnóstica.
 - Remitir aquellos pacientes con masas profundas o superficiales $\geq 5\text{cm}$

Diagnóstico



- Para diagnóstico del tumor primario: RM (extremidades, pelvis y tronco)
- Para la biopsia: BAG con aguja de $\geq 14-16G$ con varios pases. En casos seleccionados biopsia abierta
- Importante: La biopsia debe realizarse tras valoración multidisciplinaria por el radiólogo y cirujano ya que el tracto de la biopsia y la cicatriz deben ser extirpados en el acto quirúrgico.
- El diagnóstico patológico se basa en los los criterios de la OMS de 2020. Se recomienda validación por patólogo experto ya que las tasas de discrepancia pueden ser altas
- El grado tumoral suele hacerse en base al sistema francés FNCLCC que incluye 3 grados (basado en la diferenciación, mitosis y necrosis).
- Los márgenes tumorales tras la resección deben reportarse documentando la distancia del tumor a los márgenes más cercanos y el tipo de tejido (ej fascias)

Estudio de extensión. Estimación del riesgo



- Los sistemas actuales de estadificación UICC-AJCC tienen limitado valor clínico
- El riesgo se puede establecer mejor mediante normogramas disponibles
- Los principales factores pronósticos son el grado tumoral, tamaño tumoral, presencia de metástasis y calidad de los márgenes quirúrgicos.
- El TC es la prueba recomendada para la estadificación
 - Localización más frecuente de metástasis a nivel pulmonar
 - Rara afectación de ganglios linfáticos (<1%), Sí en sarcoma epitelioides, sarcoma de células claras, sarcoma sinovial y angiosarcoma
 - TAC de abdomen necesario en liposarcoma mixoide y leiomiomasarcoma
 - RM cerebral en sarcoma alveolar de partes blandas
 - RM ósea en liposarcoma mixoide
- El PET-TAC puede considerarse como herramienta problema-solving en casos dudosos.
- El reporte quirúrgico debe incluir la extensión de la resección y márgenes así como posibles contaminaciones o rotura tumoral.

Manejo de la enfermedad localizada

- 
1. La cirugía es el pilar fundamental del tratamiento de los sarcomas de partes blandas
 2. El objetivo es una cirugía en bloque con márgenes libres
 3. La amputación se debe considerar en caso de imposibilidad para cirugía R0, infiltración amplia de estructuras neurovasculares o reconstrucción no factible

- 
1. La radioterapia nunca debe ser sustituto de la cirugía R0
 2. Puede ser administrada pre o postoperatoria
 3. Indicaciones de RT adyuvante
 1. Tumores de alto grado (G2-3) si no hay resección de todo el compartimento
 2. Tumores mayores de 5 cm

Quimioterapia en enfermedad localizada

¿A qué pacientes tratar?

Se considera que la decisión debe ser individualizada, paciente a pacientes

Debe tenerse en cuenta los factores de riesgo de recidiva, la histología, el estado de salud, la edad y las preferencias del pacientes

Paciente joven, con sarcoma de extremidades, intervenido con intención curativa de un sarcoma grado 2-3,

Profundo, y mayor de 5 cm y con histología **quimiosensible**

La adyuvancia es en realidad un tratamiento de las micrometástasis y carece de sentido tratar micrometástasis en histotipos donde el tratamiento de las macrometástasis no funciona

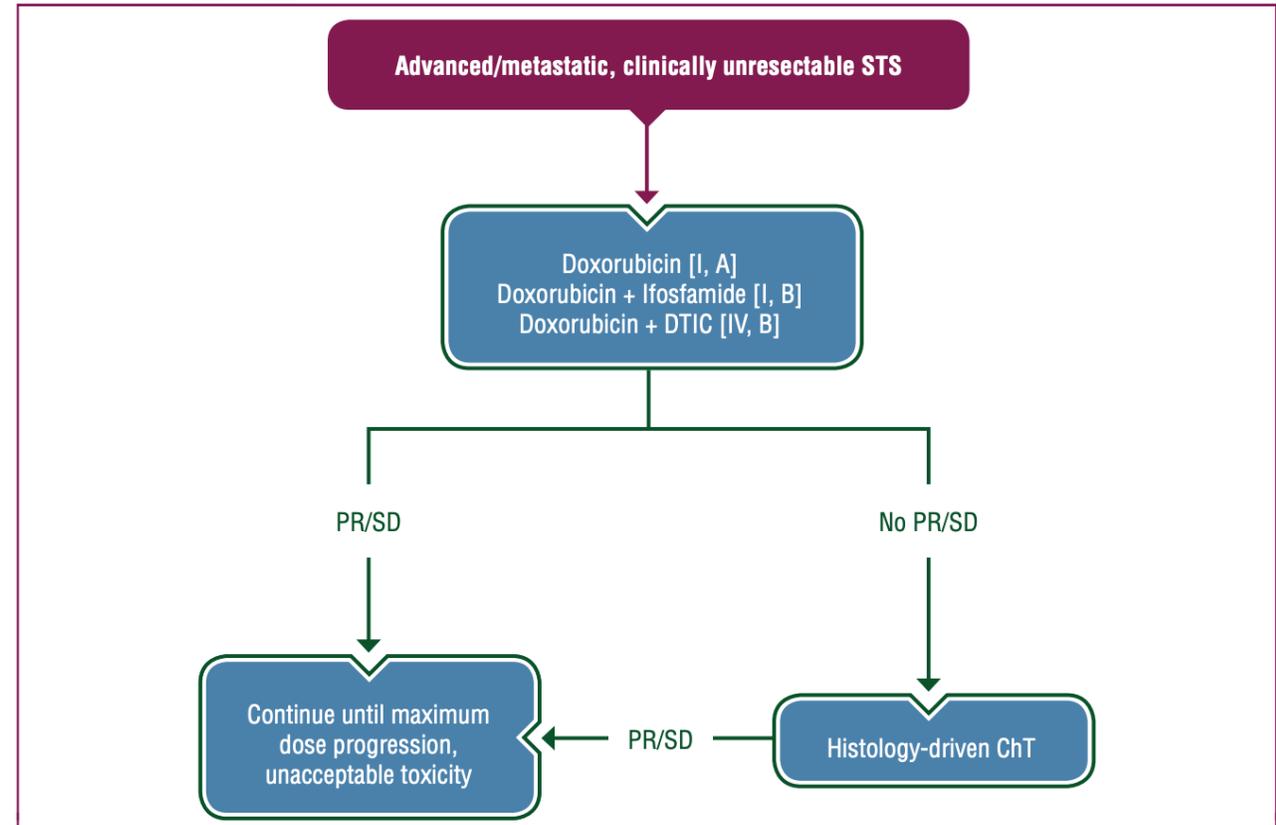
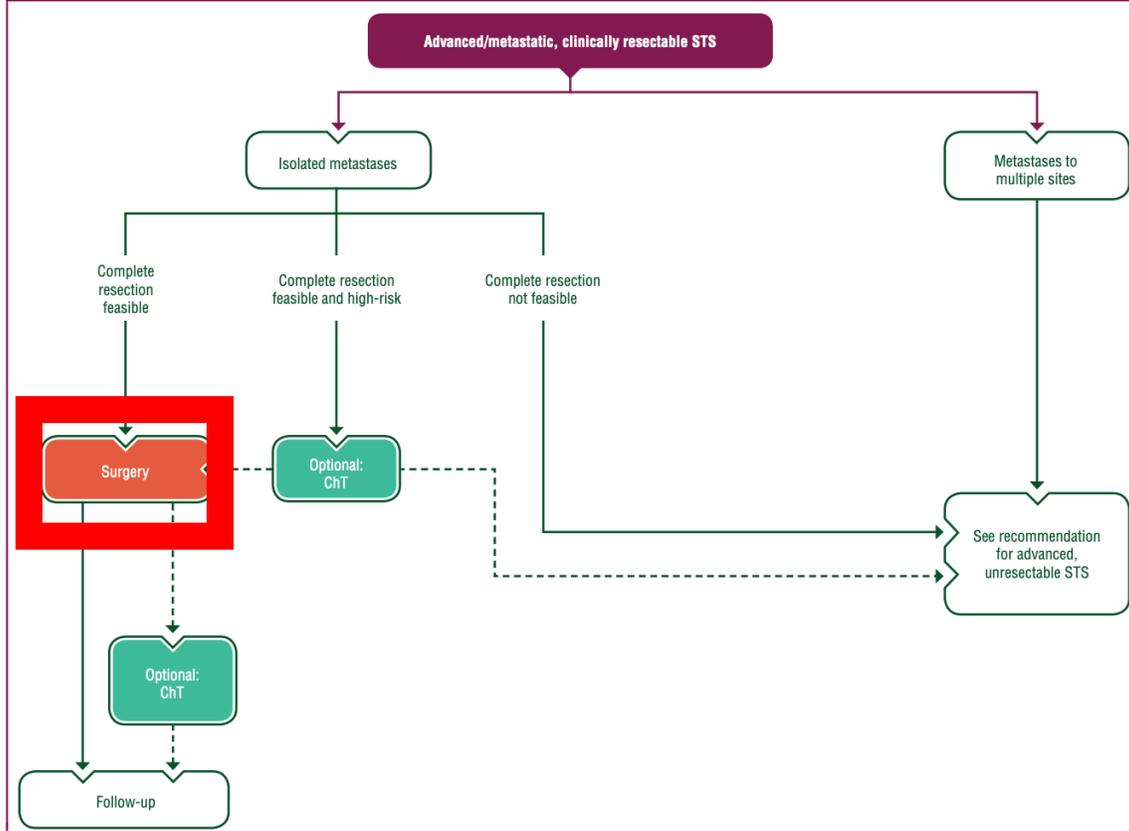
¿A qué pacientes tratar?

Otros principios generales:

- ✓ Los pacientes de más edad difícilmente van a tolerar los esquemas de antraciclinas e ifosfamida a dosis plenas (Epirrubicina 60 mg/m²x2 días + Ifosfamida 3 g/m² x 3 días)
- ✓ Casi todos los pacientes incluidos en los ensayos clínicos tienen localización en extremidades, en otras localizaciones apenas hay evidencia del beneficio de la adyuvancia.
- ✓ Solo tiene sentido en pacientes con tratamiento local curativo, R0. En cirugía R2 no hablaríamos propiamente de tratamiento adyuvante
- ✓ La decisión se considera de forma individualizada

- **Histologías “muy” sensibles a quimio:**
 - Ewing/PNET, Rhabdomyosarcoma, Synovial, Angiosarcoma, Myxoid liposarcoma
- **Histologías con “mediana” sensibilidad**
 - UPS, LMS, dediff/pleomorphi liposarcoma
- **Histologías con baja sensibilidad**
 - MPNST, Extraskelatal myxoid chondrosarcoma, Epithelioid sarcoma, SFT (HPC)
- **Histologías resistentes a quimio estandar:**
 - Alveolar soft-parts sarcoma, Clear-cell sarcoma, sclerosin epithelioid fibrosarcoma

Tratamiento de enfermedad avanzada



1. La cirugía debe considerarse en caso de enfermedad metacrónica (DFI ≥ 1 año), con enfermedad pulmonar resecable y no enfermedad extrapulmonar
2. Si hay mts sincrónica se recomienda iniciar un tratamiento con quimioterapia previo a la cirugía (III,B)
- 3 Si enfermedad no resecable, tratamiento sistémico con quimioterapia

Tratamiento de enfermedad avanzada

Algoritmo de
tratamiento
en primera
línea

Sarcoma de partes blandas
Avanzado o metastásico

Metástasis:
potencialmente
resecable

Paliativo:
tasa de respuesta
es importante

Paliativo: control
de la enfermedad

Doxorrubicina +/- Ifosfamida

Doxorrubicina

Monoterapia o combinación

Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial



Ian Judson, Jaap Verweij, Hans Gelderblom, Jörg T Hartmann, Patrick Schöffski, Jean-Yves Blay, J Martijn Kerst, Josef Sufliarsky, Jeremy Whelan, Peter Hohenberger, Anders Krarup-Hansen, Thierry Alcindor, Sandrine Marreaud, Saskia Litière, Catherine Hermans, Cyril Fisher, Pancras CW Hogendoorn, A Paolo dei Tos, Winette T A van der Graaf, for the European Organisation and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group*

Authors	Chemotherapy	N	Response Rate	Survival
Muss et al. 1985	A/AC	104	NS	NS
Omura et al. 1983	A/AD	146	NS	NS
Borden et al. 1987	A/AD	186	AD = 30 % (p = 0.02)	NS
Lerner et al. 1987	A/AD	66	AD = 44 % (LMS)	NS
Santoro et al. 1995	A/AICY/ADIC	449	NS	NS
Borden et al. 1990	A/AVd	295	NS	NS
Edmonson et al. 1993	A/AI/APM	262	AI = 34 % (p = 0.03)	NS
Antman et al. 1993	AD/MAID	340	MAID = 32 % (p = 0.002)	NS
Judson et al. 2014	A/AI	415	AI = 26 % (A = 14 %)	NS
Ryan et al. 2016	A/APal	447	APal = 28 % (A = 19 %)	NS

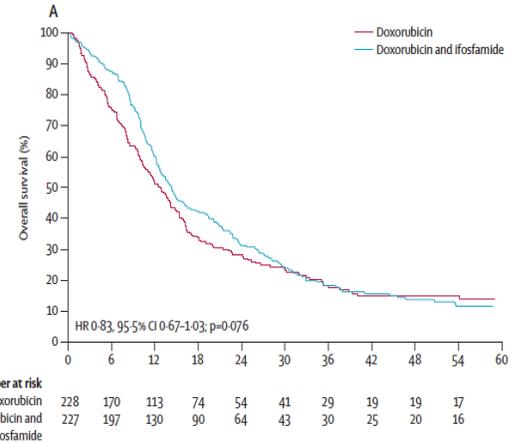
Estudio EORTC 62012

R

Doxorubicin 75 mg/m² d 1 or 72 h i.v. Continuous Infusion

Doxorubicin 25 mg/m² d 1-3 + Ifosfamid 2.5 g/m² d 1-4 + Neulasta 6 mg s.c. d 5

End point primario SG

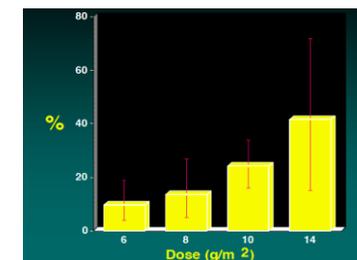
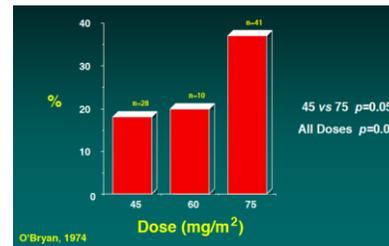


Supervivencia global a 1 año:

- Doxorubicina : 51%
- Doxo-ifos: 60%

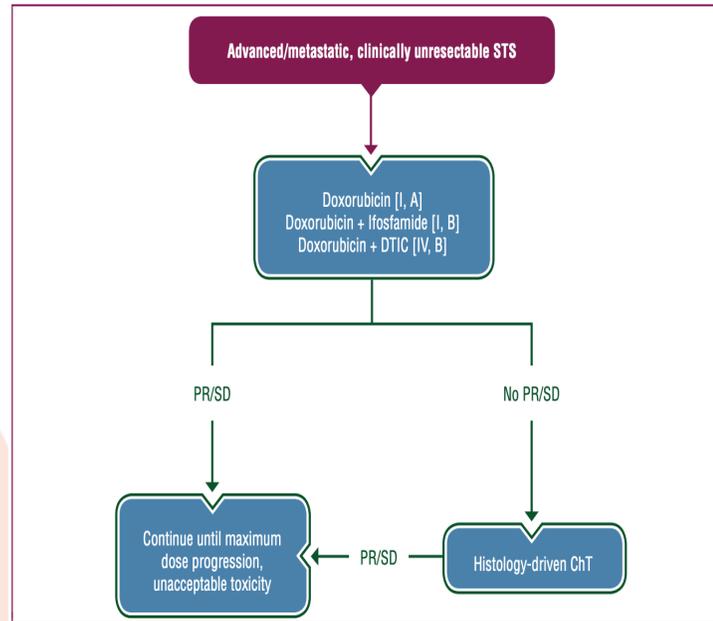
P=0.057 NS

No beneficio en supervivencia: doxorubicina (75mg/m²) sigue siendo el gold standar en 1^a linea



Muss H et al. Cancer 1985; 55: 1648-1653; Omura G et al. Cancer 1983; 52: 626-632; Borden E et al. J Clin Oncol 1987; 5: 540-550; Santoro A et al. J Clin Oncol 1995; 13: 1637-1645; Borden E et al. Cancer 1990; 68: 882-887; Edmonson J et al. J Clin Oncol 1993; 11: 1269-1276; Antman K et al. J Clin Oncol 1993; 11: 1276-1285; Judson I et al. Lancet Oncol 2014; 15: 416-423; Ryan CW et al. J Clin Oncol 2016 Sep 12.

Tras progresión a antraciclinas



Tratamiento dirigido por histotipo:

1. Trabectedina: Eficacia en lipo y leiomiosarcoma y también en otros subtipos histológicos. En determinados casos, a administrar combinado con RT
2. Pazopanib es una opciones para sarcomas no adipogenicos
3. Eribulina es una opción en pacientes con liposarcoma
4. Gemcitabina-dacarbazina o Gemcitabina –docetaxel sobre todo en leiomiosarcoma y UPS
5. Taxanos para angiosarcoma
6. Imatinib en DFSP
7. Inhibidores de NTKR para pacientes con NTRK-rearranged

Tumor del estroma gastrointestinal

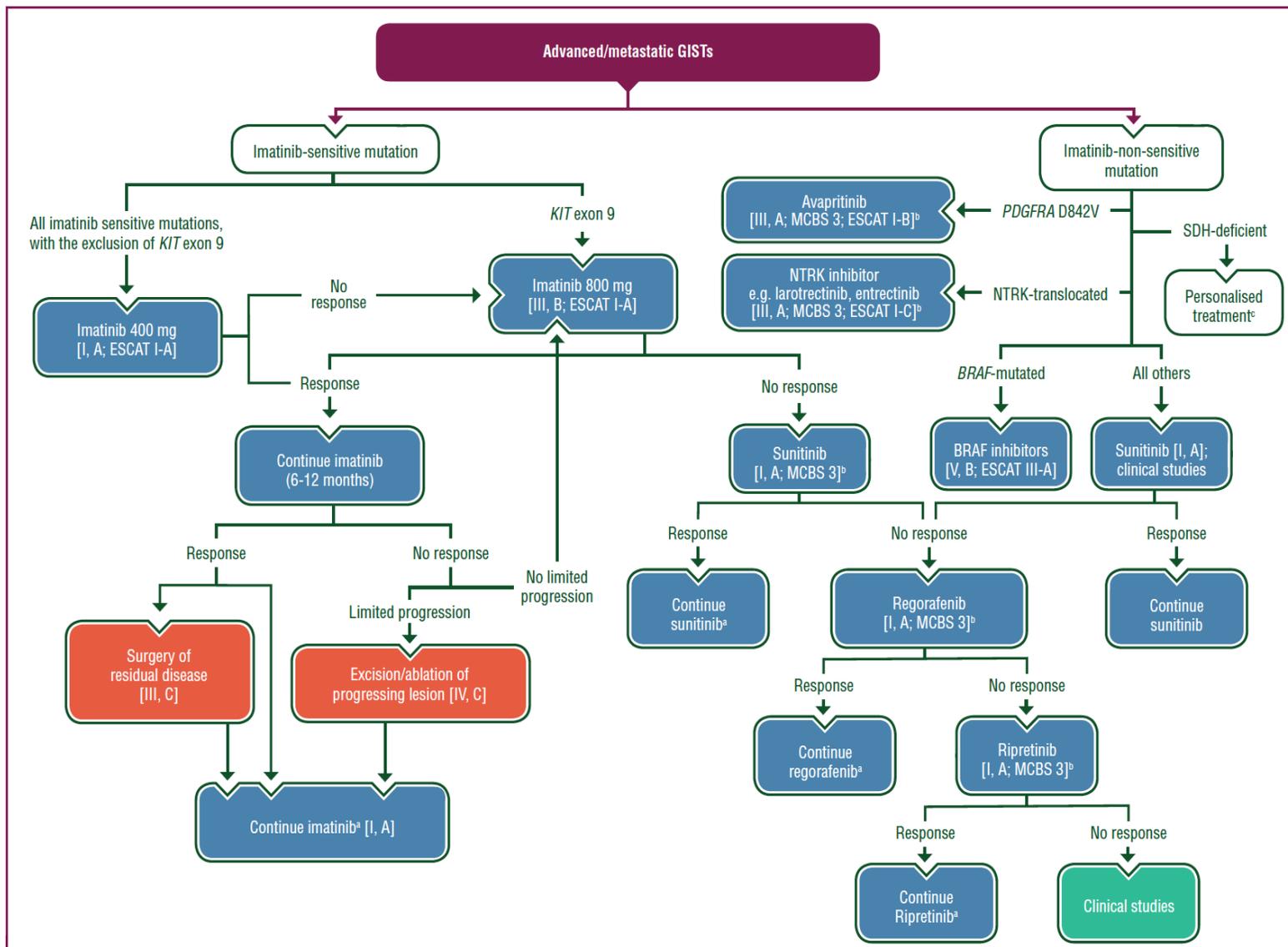


Es el sarcoma más frecuente del tracto gastrointestinal.
Típicamente IHQ + para CD117 y/o DOG1



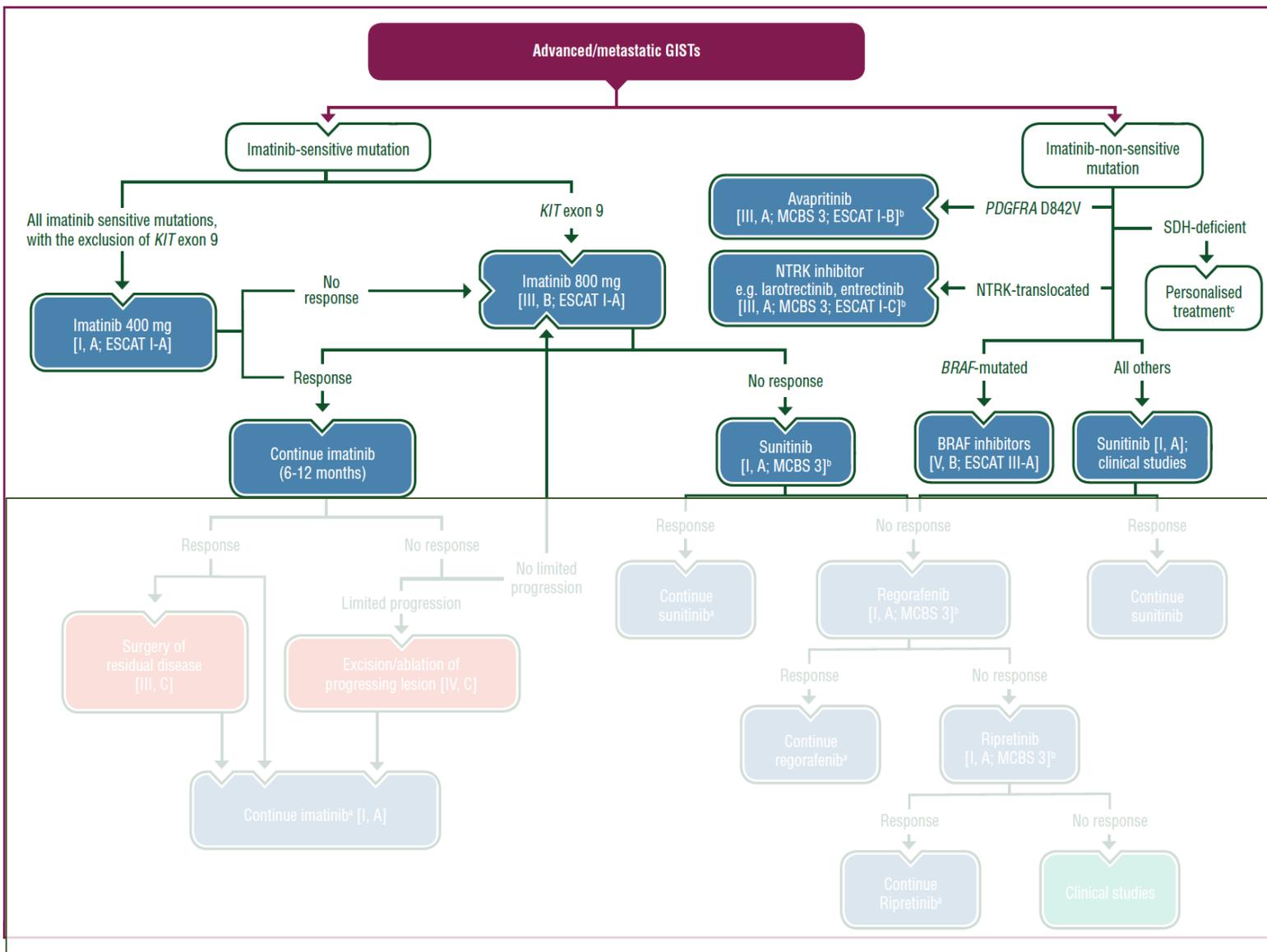
- El estándar de tratamiento es la extirpación completa sin disección ganglionar
- El análisis de las mutaciones debe considerarse estándar
- Imatinib adyuvante durante 3 años en pacientes de alto riesgo también en el caso de ruptura tumoral
- Considerar neoadyuvancia en casos respondedores para los que R0 no se factible
- No administrar Imatinib adyuvante:
 - Mutación D842 del exón 18 de PDGFRa
 - En NF-1 y SDH-negativo

Tumor del estroma gastrointestinal GIST. Enfermedad metastásica



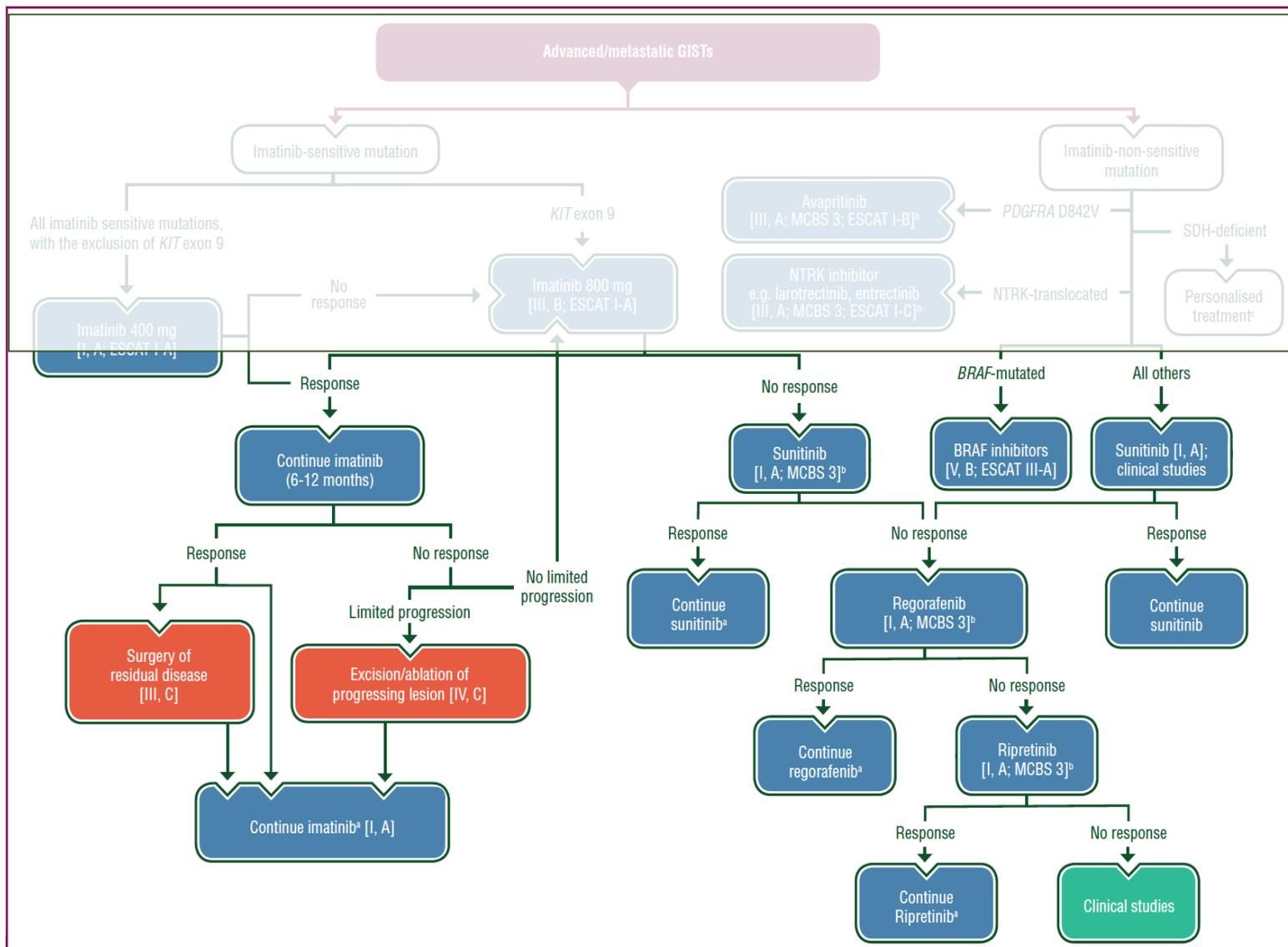
- **IMATINIB** es el estándar de tratamiento en enfermedad avanzada
- La dosis estándar es de 400 mg
- Los pacientes con mutación en el exón 9 de KIT se benefician de dosis más altas (800mg)
- La cirugía puede tener un papel para en caso de enfermedad residual o PGR focal

Tumor del estroma gastrointestinal GIST. Enfermedad metastásica



- En el caso de mutación en D842V del exón 18 de PDGFRA el tratamiento recomendado es avapritinib.
- Si SDH-def actividad de sunitinib y regorafenib
- Si hay traslocaciones en NTKR, inh de NTKR como larotrectenib y entrectenib
- Los pacientes con mutación en el exón 9 de KIT se benefician de dosis más altas (800mg)

Tumor del estroma gastrointestinal GIST. Enfermedad metastásica



Tras PGR a primera línea:

Estándar de tratamiento en segunda línea con sunitinib

Tras PGR a sunitinib el estándar sería regorafenib.

Tras PGR a todo lo previo, estudio de fase III con Ripretinib

Tumores óseos primarios

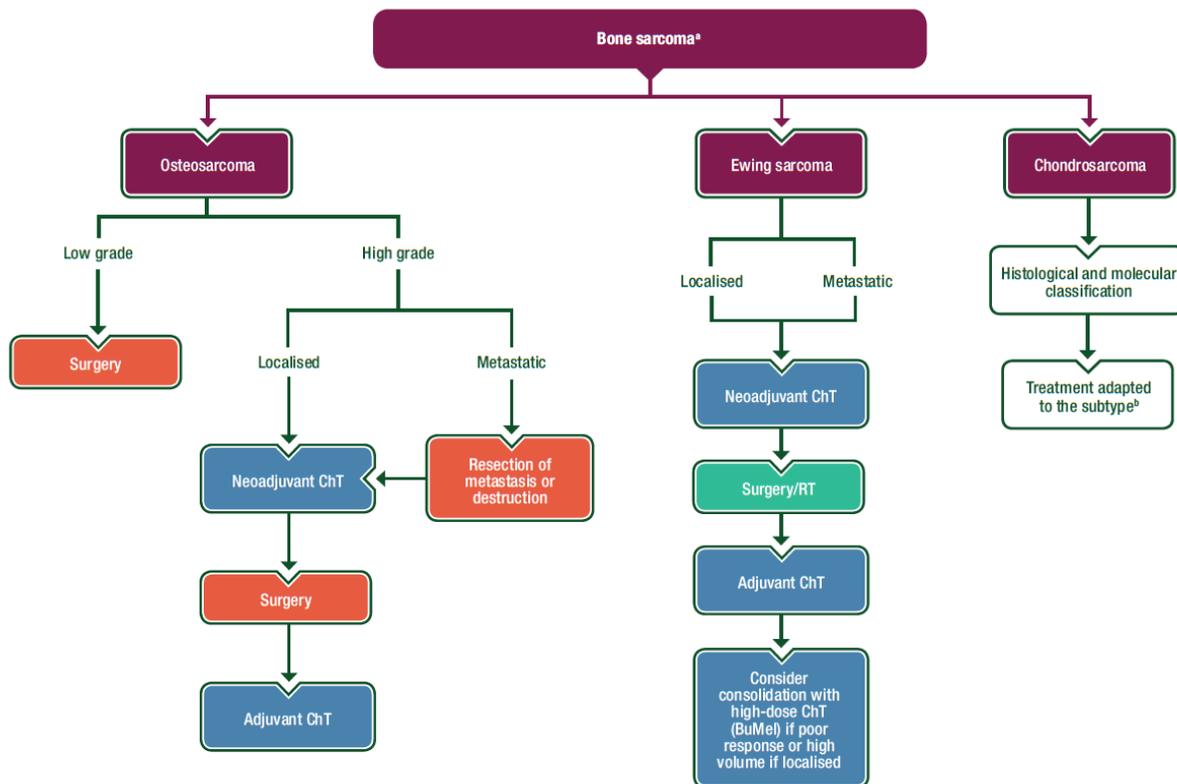


Figure 2. General therapeutic strategy for the three most frequent bone sarcomas.

^aThe treatment of primary bone sarcoma must be carried out in a bone sarcoma reference centre.

^bDepending on the chondrosarcoma subtype, treatment can be surgery, neoadjuvant and adjuvant ChT or RT. BuMel, busulfan and melphalan; ChT, chemotherapy; RT, radiotherapy.

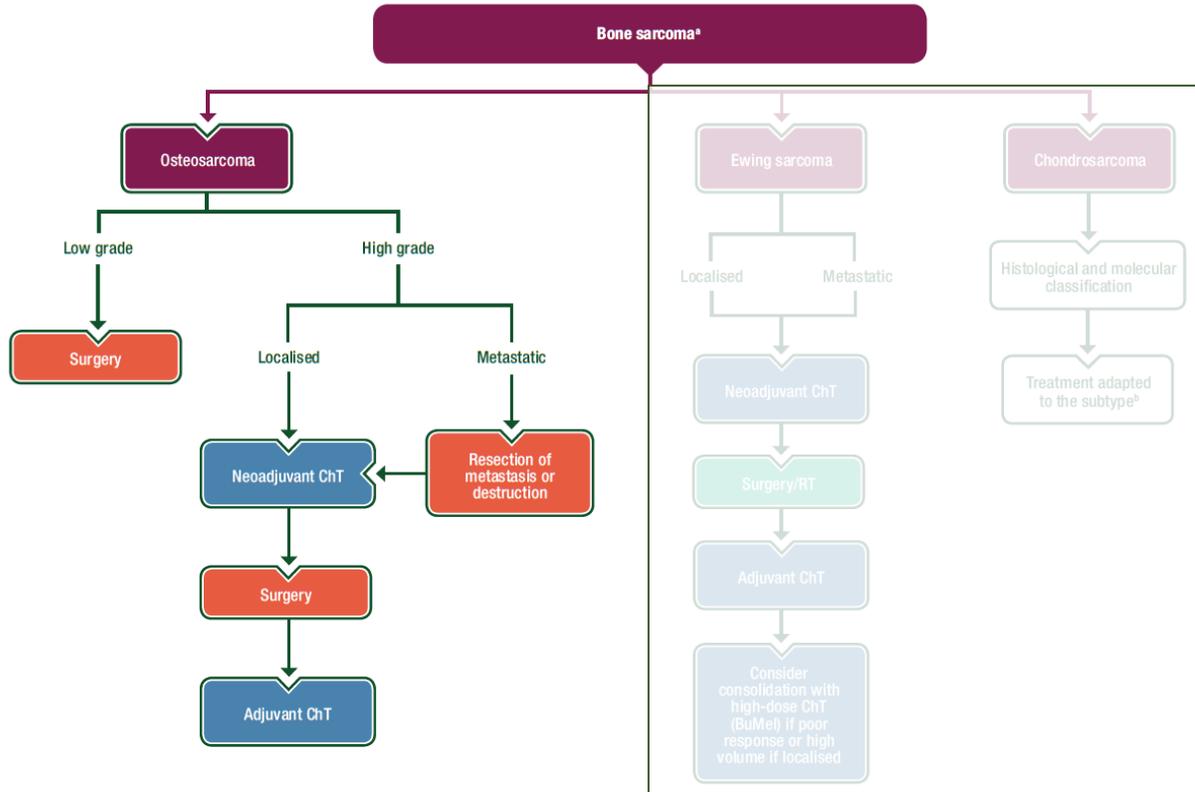
Son tumores raros, ninguno tiene incidencia $>0.3 / 100.000$

Osteosarcoma es el más frecuente ($0.3/100.000$ hab), habitual en adolescentes y sobre todo de extremidades. Tiene un 2º pico a los 65 años

Condrosarcoma es el tumor oseo primario más frecuente en el adulto (mediana de edad 30-60 años)

S Ewing es el tercero más frecuente, se da en niños y adolescentes (mediana 15 años)

Osteosarcoma



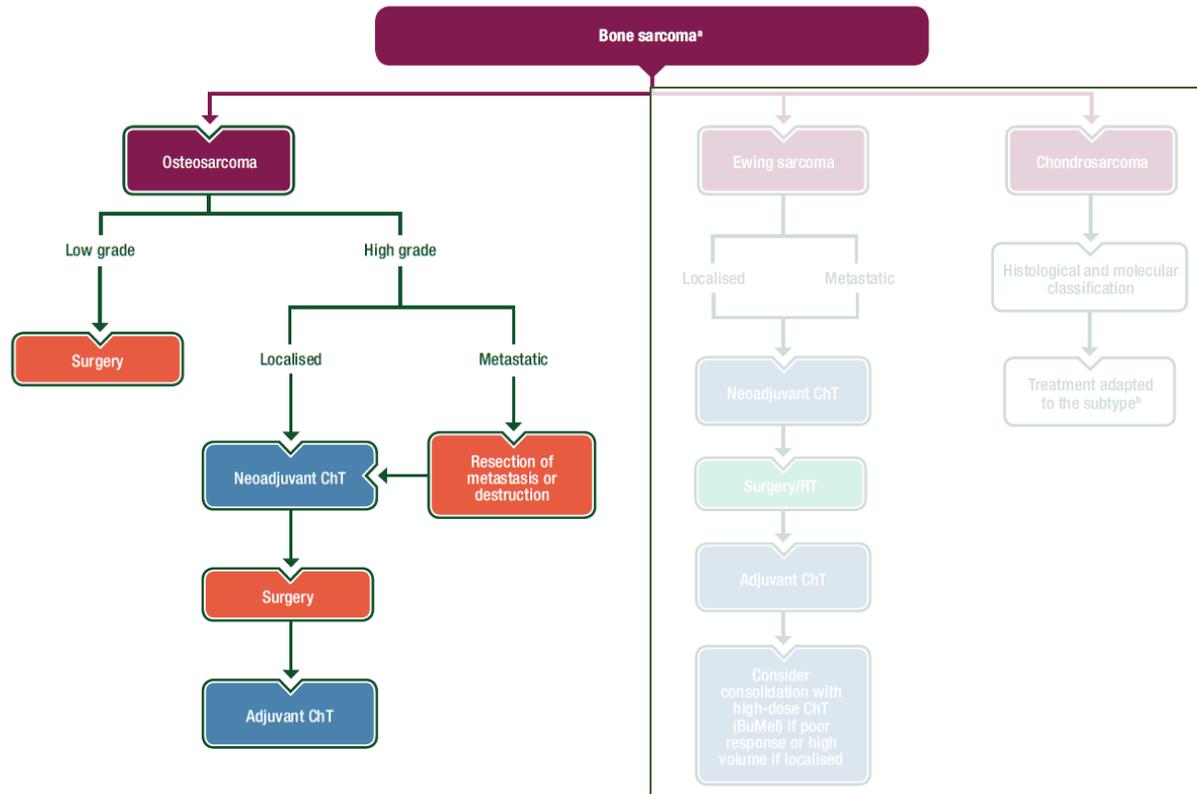
Según la clasificación de la OMS se dividen en:

- Osteosarcoma central de bajo grado
- Osteosarcoma “NOS “ que incluye:
 - Osteosarcoma convencional
 - Osteosarcoma telangiectásico
 - Osteosarcoma de céls pequeñas
- Osteosarcoma parostal
- Osteosarcoma periostal
- Osteosarcoma superficial de alto grado

Dependiendo del componente celular predominante, los osteosarcomas convencionales se subclasifican en osteoblástico (suponen el 76-80%), condroblástico (10-13%) o fibroblástico (10%)

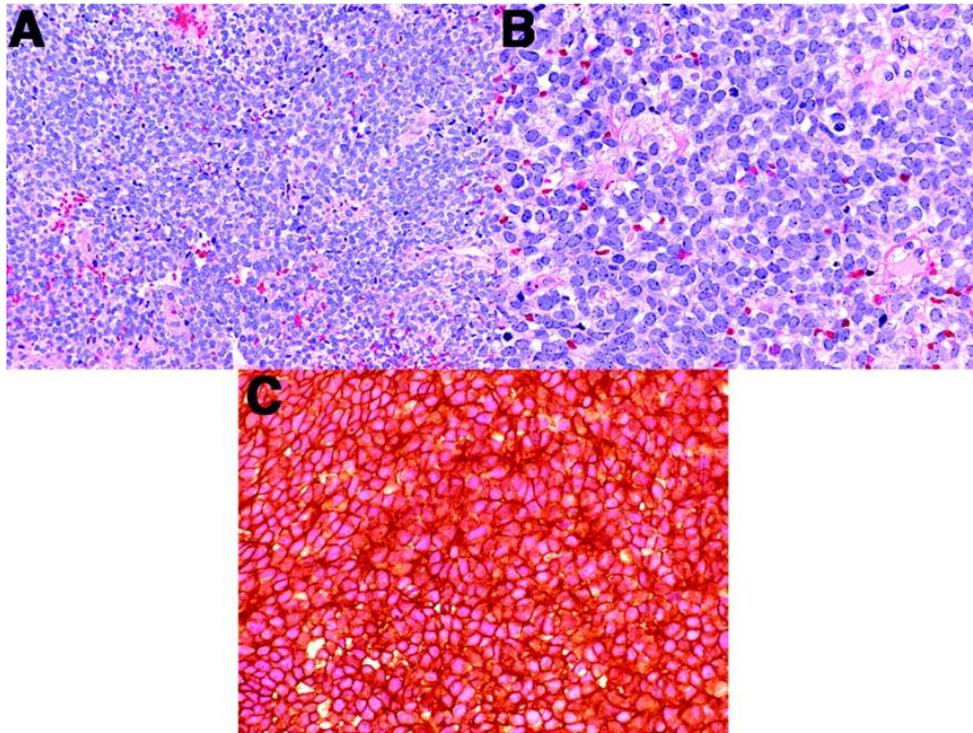
A pesar de sus diferencias histológicas su comportamiento clínico y manejo son similares.

Osteosarcoma



- La quimioterapia se administra antes y después de la cirugía.
- La QT tiene un papel establecido y ha supuesto un impacto importante en supervivencia.
- El esquema MAP (cisplatino, doxorubicina y MTX a altas dosis es el tratamiento.
- En mayores de 40 años no suele incluirse el MTX a altas dosis.
- Salvo situaciones muy concretas la RT no se administra en estos pacientes.
- Mifamurtide adyuvante: impacto en SLP y SG
- La respuesta histológica (>90% de necrosis) tras la quimioterapia neoadyuvante es un factor pronostico que se correlaciona con la SLP y SG
- No hay evidencia para cambiar la quimioterapia adyuvante en malos respondedores a la neoadyuvancia (<90% necrosis)

Sarcoma Ewing



(A) and (B) : Ewing's sarcoma appears as sheets of monotonous round cells (Hematoxylin and eosin)

(C): Strong, diffuse membrane staining is observed with MIC2 (CD99)

- Pico de incidencia en la 2ª década de la vida
- Son clasificados como tumores de células pequeñas, azules, redondas
- Suelen darse a nivel oseo pero también pueden darse en partes blandas
 - Gran tendencia a desarrollar mts: tratamiento sistémico
 - Importante radiosensibilidad
 - Las mts en pulmón, hueso o médula ósea están presentes al diagnóstico en un 20-30% de los pacientes.

Sarcoma Ewing

- Engloba un grupo de neoplasias de células pequeñas redondas pequeñas con diferente grado de diferenciación neuroectodérmica.

Son considerados tumores de alto grado.

Se caracterizan por la expresión de CD99

Desde el punto de vista genético, se caracterizan por una translocación recíproca que involucra el gen EWS1 ubicado en el cromosoma 22 y miembros de la familia ETS de factores de transcripción.

Familia de tumores de Ewing:

EWS-R1 fusión 85%

EWS-ERG fusión 10%

EWS-otros de familia ETS 3%

Por otra parte, tenemos un grupo de sarcomas ewing-like, que son sarcomas indiferenciados, de células redondas que se asemejan morfológicamente a los ES clásicos, pero carecen de las características alteraciones moleculares EWS1-ETS

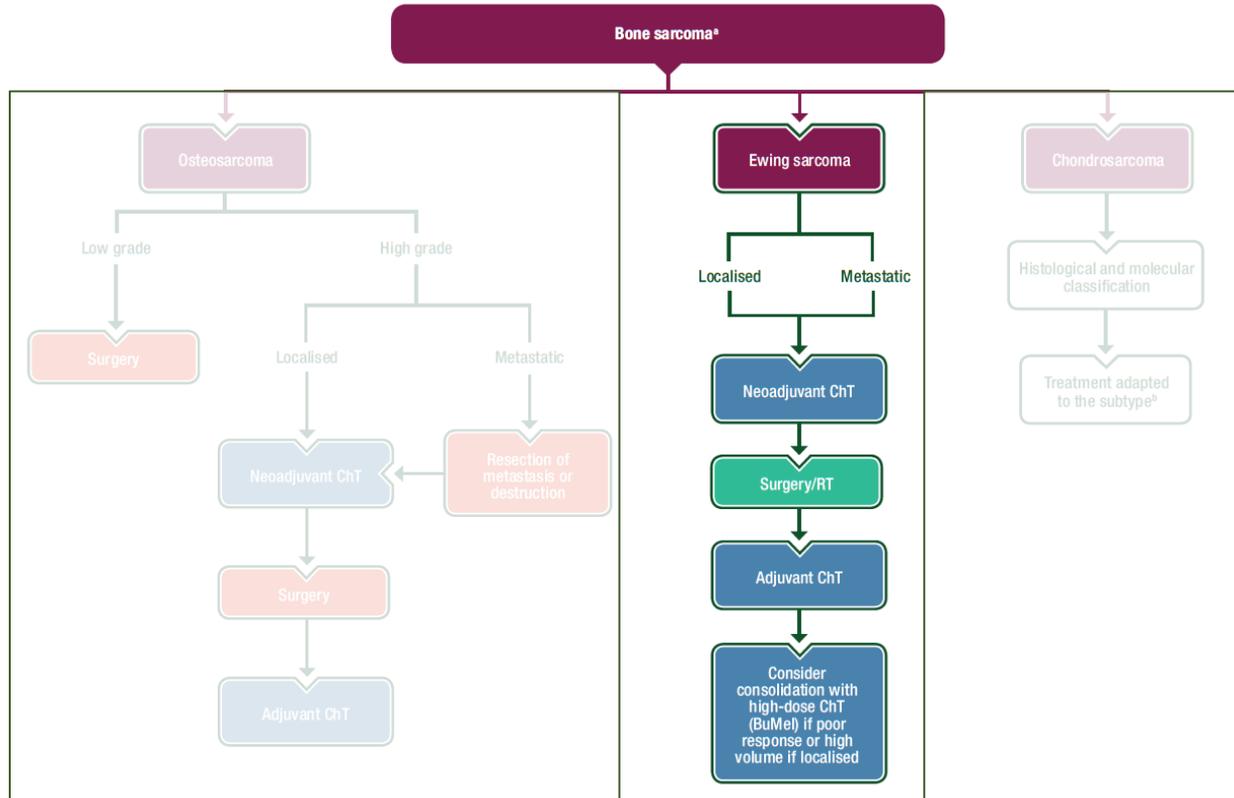
Representan aproximadamente un 10% de los sarcomas indiferenciados de células redondas.:

Sarcoma con EWSR1-no ETS fusión (NFACT2,PATZ1)

Sarcoma con reordenamiento CIC

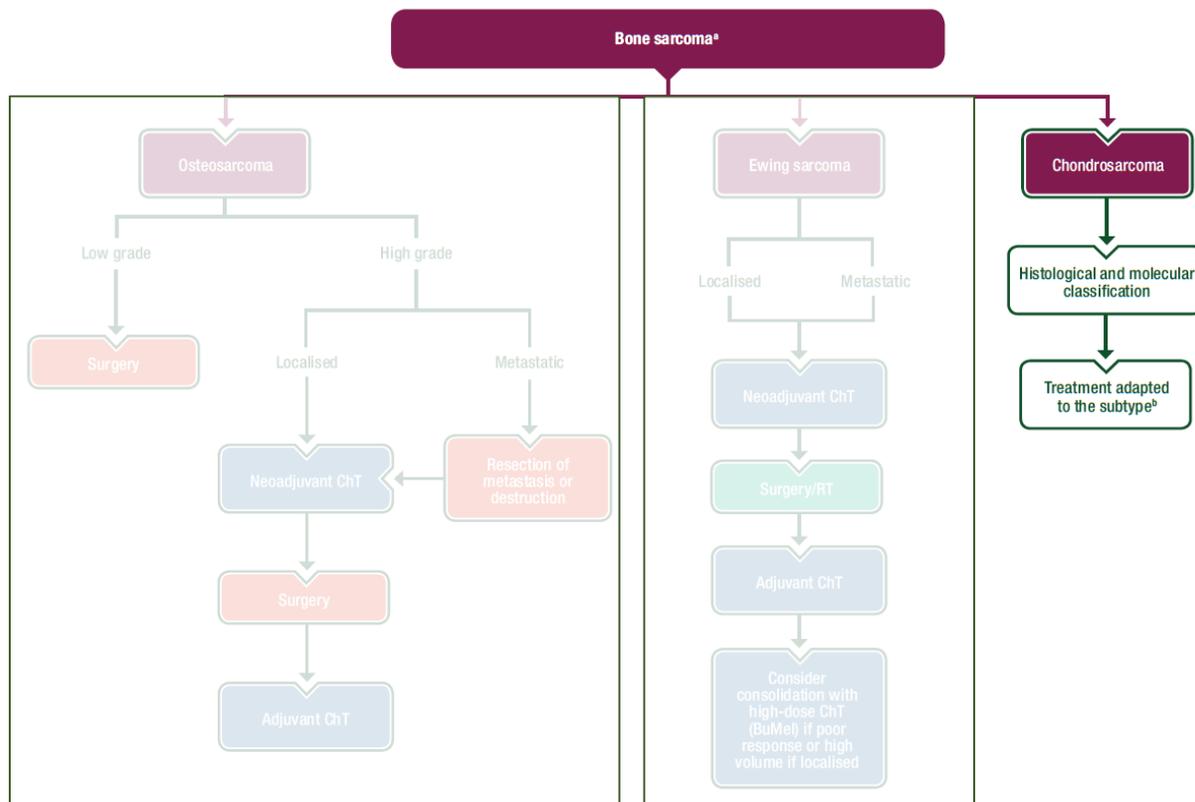
Sarcoma con alteración genética BCOR

Sarcoma Ewing



- El tratamiento actual incluye 3-6 ciclos de QT prequirúrgica seguido de tratamiento local y otros 6-10 ciclos de QT
- La QT se aplica en intervalos de 2-3 semanas durante un total de 10-12 meses.
- Los esquemas con dosis densas (cada 2 semanas) se asocian a mejor evolución favorable .
- Se utilizan esquemas con 5 fármacos (VAC-IE)
- El trasplante con QT a altas dosis ha demostrado beneficio en pacientes con pobre respuesta a QT neoadyuvancia o tumores >200mL de volumen

Condrosarcoma



- Los condrosarcomas (CS) de bajo grado se tratan con cirugía
- Los CS de alto grado (II y III) deben extirparse con márgenes amplios
- Los CS mesenquimales son sensibles a QT (se recomiendan esquemas de S Ewing)
- Los CS dediferenciados se recomienda tratamiento con esquemas de osteosarcoma
- El papel de la RT es limitado

[A Gronchi](#) , [A B Miah](#) , [A P Dei Tos](#) et al

Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[☆] Ann Oncol. 2021 Nov;32(11):1348-1365.

[P G Casali](#) , [J Y Blay](#) , [N Abecassis](#) et al

Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Jan;33(1):20-33.

[P G Casali](#) , [S Bielack](#) , [N Abecassis](#) et al.

Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol . 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv79-iv95.



**Muchas gracias
por vuestra atención**