



VNiVERSiDAD
D SALAMANCA

ESTVDiO DESCRIPTiVO DE LOS CASOS DE
SARCOMA ATENDiDOS EN EL SERViCiO DE
ONCOLOGíA MÉDiCA DEL COMPLEJO
ASISTENCiAL VNiVERSiTARiO DE SALAMANCA
EN LOS VÚLTiMOS 5 AÑOS

*A DESCRIPTiVE STVDY OF SARCOMA CASES MANAGED iN THE MEDiCAL
ONCOLOGY SER ViCE OF THE VNiVERSiTY ASSISTANCE COMPLEX OF SALAMANCA
OVER THE LAST 5 YEARS*

Trabajo de Fin de Grado

Miguel Valenzuela Serrano

Tutora: Lorena Bellido Hernández

Grado en Medicina

Facultad de Medicina

Universidad de Salamanca

2022/2023

A mis padres, sin los que nada de esto hubiera sido posible.

A mi hermano, por estar siempre a mi lado y por su apoyo incondicional.

A mi abuelo, por siempre confiar.

A Esme, quien tras años de escucharme pacientemente casi podría graduarse conmigo.

A mi tutora, la Dra. Lorena Bellido, por su ayuda inestimable y disponibilidad.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	6
RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	8
SARCOMAS DE PARTES BLANDAS	8
<i>Epidemiología</i>	8
<i>Diagnóstico y Pronóstico</i>	8
<i>Tratamiento</i>	9
TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL	9
SARCOMAS ÓSEOS	10
OSTEOSARCOMA	10
SARCOMA DE EWING	11
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	12
MATERIAL Y MÉTODOS	13
RESULTADOS	14
<i>Características de los pacientes</i>	14
<i>Diagnóstico</i>	15
<i>Tratamiento</i>	17
<i>Mortalidad</i>	18
<i>Recidiva y Progresión</i>	19
DISCUSIÓN	20
<i>Limitaciones</i>	21
CONCLUSIONES	22
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22
TABLAS	25

LISTA DE ABREVIATURAS

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*

AYJ: Adolescentes y Jóvenes

BTS: *Bone tissue sarcoma*

CAUSA: Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

EA: Edad avanzada

GIST: *Gastrointestinal Stroma Tumors*

ITK: Inhibidor de Tirosina Kinasa

ME: Mediana edad

RM: Resonancia Magnética

SO: Sarcomas óseos

SPB: Sarcomas de partes blandas

STS: *Soft tissue sarcoma*

TC: Tomografía computarizada

TNM: *Tumor, Nodes, Metastasis.*

RESUMEN

Los sarcomas son una clase poco común de cáncer que se desarrolla a partir de los tejidos conectivos del cuerpo. Destacan por su infrecuencia y por su elevada heterogeneidad tanto en origen histológico como en región anatómica de asiento. Hasta la fecha, no existe ningún estudio que identifique las principales características de los pacientes con sarcoma atendidos en el Servicio de Oncología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Se diseñó un estudio epidemiológico descriptivo, transversal y retrospectivo de los pacientes que han sido tratados y seguidos en este servicio durante los últimos 5 años. El estudio incluyó un total de 123 pacientes. La distribución por sexos fue prácticamente equivalente. La edad media fue de 63.9 años. Se identificó una amplia variedad de histologías, con las más frecuentes siendo el liposarcoma, el leiomiomasarcoma y el GIST en los STS, y el osteosarcoma y el sarcoma de Ewing en los BTS. La mayor parte de los casos no GIST se localizaron en las extremidades, mientras que las zonas de asiento más frecuentes para los GIST fueron el estómago y el intestino delgado. El estudio de nuestra muestra demostró resultados consistentes con la literatura y bibliografía disponible en el momento actual.

ABSTRACT

Sarcomas are an infrequent kind of cancer that arise from connective tissue in the body. They are characterized by their rarity and a notable degree of variety both in histologic origin and in anatomic place of origin. Currently, there is a lack of studies that assess the main features of sarcoma patients managed in the Oncology Service of the University Assistance Complex of Salamanca. To this end, a descriptive, cross-sectional, and retrospective study of the sarcoma patients managed in this service over the last 5 years was designed. It included a total of 123 patients. The gender distribution was all but equal in our sample. The average age was 63.9. An ample variety of histologic origins was identified, with the most frequent in STS patients being liposarcoma, leiomyosarcoma, and GIST, and the most frequent in BTS patients being osteosarcoma and Ewing's sarcoma. Most non-GIST tumors arose in the extremities, whereas the most frequent anatomical sites of origin for GIST were the stomach and the small intestine. The results in our sample were consistent with those of the literature and bibliography.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas son un grupo heterogéneo e infrecuente de tumores malignos que pueden desarrollarse en cualquier parte de la economía, y que proceden, en su mayor parte, de los tejidos conectivos del cuerpo humano¹⁻⁵. Dada la gran variedad de orígenes histológicos, clásicamente la literatura¹ ha dividido los sarcomas en dos grandes grupos: los sarcomas de partes blandas (entre los que destacan, por sus características más específicas, los tumores del estroma gastrointestinal o GIST) y los sarcomas óseos.

SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

Epidemiología

Los sarcomas de partes blandas son tumores de amplia heterogeneidad, con más de 100 variaciones histológicas⁶. La incidencia estimada es de 4-5/100.000 habitantes/año en Europa, con las variantes más habituales siendo el liposarcoma y el leiomiomasarcoma (<1/100.000 habitantes/año, mientras que el resto de las variantes histológicas rondan <2/100.000 habitantes/año)⁷. En conjunto representan menos del 1% de todos los casos de cáncer^{1-3,6-8}.

La etiología de los sarcomas de partes blandas (en adelante SPB o STS, del inglés *Soft tissue Sarcoma*) es mayormente desconocida, aunque existen algunos factores asociados a su aparición (como la edad)¹⁻³.

Hasta aproximadamente la mitad de los SPB se diagnostican en las extremidades, aunque pueden encontrarse en cualquier punto de la anatomía^{3,6}.

Diagnóstico y Pronóstico

Teniendo esto en cuenta, es clave en su manejo la presencia de un equipo multidisciplinar, donde tiene especial importancia el diagnóstico histopatológico del tumor^{2,3,6,7}. El diagnóstico de los SPB puede ser de muy elevada complejidad, por lo que el profesional de Anatomía Patológica debe recurrir a las características clínicas, histológicas, ultraestructurales, inmunohistoquímicas y genéticas de las células y tejidos^{3,5-7}.

La presentación más habitual de los SPB es en forma de masa asintomática, que crece progresivamente en la región de asiento¹⁻⁴. La anamnesis, la exploración física, las pruebas de imagen y, finalmente, la toma de biopsia¹⁻³, son las herramientas que llevarán al diagnóstico. La identificación del tejido de origen del SPB es crítica, puesto que existen diferencias importantes tanto en su evolución clínica (como el patrón de invasión local o metástasis) como en el tratamiento².

Las últimas estadísticas⁸ indican que, al diagnóstico, el 57% de los SPB están localizados, el 18% presenta afectación locorregional, y el 16% ya tiene metástasis. Las respectivas supervivencias a los 5 años son del 82.4%, 59.8% y 16.7%. Los factores que más influencia tienen con respecto al pronóstico son el estadio TNM, el tamaño tumoral al diagnóstico, el grado histológico, la afectación de márgenes quirúrgicos, el subtipo histológico, la localización y la edad del paciente¹⁻³. Así, un diagnóstico temprano maximiza las posibilidades de sobrevivir del paciente. Sin embargo, la relativa infrecuencia de estos tumores, su heterogeneidad y la superposición de sus síntomas con los de condiciones benignas hacen que a menudo el diagnóstico se retrase en el tiempo²⁻⁴.

Tratamiento

El aspecto fundamental del tratamiento de los SPB localizados es la cirugía^{1-3,6,7}. Dependiendo del grado de las células tumorales, la cirugía puede ser curativa por sí sola o puede asociarse a tratamiento con radioterapia pre o postoperatoria, e incluso pueden asociarse quimioterápicos perioperatorios^{1,2,7}.

Cuando los SPB metastatizan, la cirugía tiene un papel mucho más restringido. Se pueden resear en algunas ocasiones las metástasis aisladas en los pulmones, especialmente cuando son el único indicio de enfermedad en el paciente^{1-3,7}. En cualquier otro caso, cuando una cirugía no sea factible, el tratamiento más indicado es la administración de carácter sistémica y paliativa de quimioterapia. La elección del tratamiento quimioterápico debe ser ajustada al subtipo histológico, al estado del paciente y a los objetivos del tratamiento^{1,3}.

TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL

Los tumores del estroma gastrointestinal, o *GIST*, representan alrededor del 80% de los sarcomas del tracto gastrointestinal². Los datos^{9,10} indican que la incidencia de estos tumores es de unos 8-15 casos/millón de habitantes/año. A pesar de que desde el punto de vista histológico son sarcomas de partes blandas, su comportamiento característico y la existencia de un tratamiento específico hacen que se tienda a hablar de ellos como una entidad propia^{2,3}.

Pueden desarrollarse en cualquier parte del tracto gastrointestinal (aunque de forma mucho más frecuente en el estómago y en el intestino delgado)⁹, y la relativa ausencia de síntomas hace que se diagnostiquen en fases avanzadas¹¹. Cuando se detectan, se requiere

la toma de una biopsia para el estudio, que se basa en la morfología celular y sobre todo en la inmunohistoquímica. Esto se debe a que el 95% de los casos de GIST presentan alteraciones en la expresión del receptor de tirosina quinasa (c-KIT)^{2,10,11}.

El tratamiento de este tipo de cáncer en estadios localizados se basa en la cirugía con intención de márgenes libres de tumor (conocido como R0)¹⁰. Cuando por las características de la enfermedad (por su tamaño, localización o número de mitosis por campo) el tumor sea considerado de riesgo, se deberá asociar un tratamiento en adyuvancia con un fármaco específico, un inhibidor de tirosina quinasa (ITK) llamado imatinib¹⁰. Cuando la cirugía con márgenes libres R0 no es factible en un primer momento, o se prevé que se pueda realizar con menor mutilación, el tratamiento puede instaurarse en neoadyuvancia¹⁰.

Cuando la enfermedad está diseminada o es inoperable, el tratamiento se lleva a cabo con imatinib (o, en el caso de que las mutaciones del tumor determinen una menor susceptibilidad a este tratamiento, se podrán administrar tratamientos alternativos)¹⁰. El tratamiento se mantendrá de manera indefinida.

SARCOMAS ÓSEOS

Con este término nos vamos a referir a los tumores malignos que crecen de forma primaria en el hueso o en el cartílago. La clasificación de estos sarcomas es amplia, destacando tres histologías por su mayor frecuencia: el osteosarcoma, el sarcoma de Ewing y el condrosarcoma^{1,12,13}.

Esta clase de tumor es altamente infrecuente, representando menos del 1% de los cánceres diagnosticados cada año^{1,12,14,15}. A pesar de esta rareza, constituyen la 5ª causa de cáncer en adolescentes y jóvenes entre los 15-19 años¹⁶.

OSTEOSARCOMA

Epidemiología

La edad de presentación del osteosarcoma clásico presenta una distribución bimodal, con un pico importante en la segunda década de la vida, y otro más pequeño en la 6ª-7ª décadas^{12,13,16-20}. Pueden localizarse en cualquier hueso, con la mayor parte localizándose en las metafisis de los huesos largos^{12,13}. Así, la zona de asiento más frecuente de los osteosarcomas son las extremidades^{1,18}. Las metástasis se producen, habitualmente, por la vía hemática hasta el pulmón^{12,13,17,18}.

Diagnóstico y Pronóstico

Los osteosarcomas se suelen presentar con dolor local e inflamación, a menudo de larga duración, y no suelen asociar síntomas constitucionales^{1,12,13,17,18}. Por lo general la principal herramienta diagnóstica es la radiografía simple^{1,12,13,16-19}. La mejor prueba para definir el tumor primario es la RM y requiere de la TC y la gammagrafía ósea para el estudio de extensión¹³.

Los principales factores pronósticos pretratamiento son la presencia de metástasis al diagnóstico y la localización axial¹⁷. De este modo, los pacientes sin metástasis tienen una supervivencia a los 5 años del 75%^{12,18,19}, en comparación con los pacientes metastásicos (20-25% a los 5 años)^{12,17,18}. Los principales factores pronósticos postratamiento incluyen la pobre respuesta al tratamiento quimioterápico y las cirugías incompletas^{12,17,18}.

Tratamiento

Se considera una parte clave del tratamiento el uso de la quimioterapia, normalmente en régimen neoadyuvante seguido de cirugía y quimioterapia en adyuvancia^{12,14,16,17,19}. Aunque la quimioterapia neoadyuvante no ha demostrado claros beneficios en cuanto a supervivencia, sí que ofrece ventajas¹³. Cuando la enfermedad está diseminada, el tratamiento de elección es la quimioterapia^{12,14,16-19}.

SARCOMA DE EWING

El sarcoma de Ewing es un caso especial dentro de los sarcomas, dado que, dependiendo de su origen, puede ser considerado tanto un tumor óseo como un tumor de partes blandas^{21,22}. Históricamente, el sarcoma de Ewing se englobaba dentro de una familia de tumores que presentaban características morfológicas e inmunofenotípicas similares²³.

El sarcoma de Ewing es un tumor maligno que afecta principalmente a poblaciones de menor edad^{12,14,16,18,21}, principalmente a niños, adolescentes y jóvenes adultos (1.5 casos/millón de niños/adolescentes/jóvenes adultos/año globalmente)^{22,23}.

Biología Molecular

La característica más importante del sarcoma de Ewing, especialmente de cara al diagnóstico, es la presencia recurrente de una translocación cromosómica, con la más frecuente siendo t(11;22) (q12;q24). El producto de este intercambio es una proteína quimérica de fusión resultante de 2 genes, uno perteneciente a la familia de *FET* y otro

correspondiente a la familia de *ETS*. En el 85-90% de los casos, los genes implicados son *EWSR* y *FLII*^{13,14,16,18}.

Diagnóstico y Pronóstico

La sintomatología es mayormente inespecífica^{12,18,22,23}. Tras la toma de historia clínica y la exploración física, así como la realización de una radiografía simple, debe realizarse una TC o una RM para filiar la enfermedad primaria^{12,18,22,23}. El estudio de las características histopatológicas, inmunohistoquímicas y moleculares concluirá el estudio. El estudio de extensión debe incluir una TC torácica, una gammagrafía ósea y un aspirado de médula ósea¹³.

El factor pronóstico más importante es la presencia de metástasis al diagnóstico^{12,16,18}. Los pacientes con enfermedad metastásica ven reducida su supervivencia a los 5 años por debajo del 30%²³. Los sitios más frecuentes de metástasis incluyen los pulmones, el hueso y la médula ósea.

En ausencia de metástasis, el factor más importante es la localización del tumor, que se relaciona con el éxito de las intervenciones quirúrgicas^{12,16,18,23}.

Tratamiento

Por su gran agresividad, el tratamiento del sarcoma de Ewing debe ser de carácter multimodal. De este modo, el tratamiento correcto de la enfermedad localizada implica el uso de quimioterapia en neoadyuvancia, seguido de un tratamiento local (quirúrgico, radioterápico o ambos) y quimioterapia en adyuvancia^{14,16,21,22}. El método de control local preferido es la cirugía aislada (siempre que esta se considere factible y no asocie una pérdida intolerable para el paciente)²¹. En aquellos casos en los que la resección no es una posibilidad, la radioterapia es una opción aceptable²¹.

La enfermedad metastásica requiere un tratamiento similar al anterior^{14,16,22}.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Los sarcomas son una clase de cáncer ampliamente estudiada pero difícil de categorizar por su complejidad y, sobre todo, por su heterogeneidad, tanto en su modo de presentación, como en su evolución y pronóstico.

El objetivo de este trabajo es hacer un estudio descriptivo y transversal de los casos de sarcoma atendidos en el Servicio de Oncología del Complejo Asistencial Universitario de

Salamanca (o CAUSA) durante los últimos 5 años (2017-2022), categorizando y caracterizando a los pacientes con este tipo de tumores.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para conseguir estos objetivos, se diseñó un estudio epidemiológico descriptivo, transversal y retrospectivo de los pacientes que han sido seguidos y tratados en el Servicio de Oncología del CAUSA.

La población estudiada se compone de aquellos pacientes (mayores de 18 años) diagnosticados de sarcoma y que hayan sido estudiados en dicho servicio entre el 1 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2022. Los pacientes se extrajeron de una base de datos propia del Servicio de Oncología, y se excluyeron de la muestra aquellos pacientes que solo fueron vistos momentáneamente en el Servicio, los que no tuvieran un diagnóstico de sarcoma o aquellos en los que los datos se consideren insuficientes. Todos los datos acerca de pacientes tratados en el estudio fueron anonimizados.

Se confeccionó una base de datos con el programa estadístico IBM SPSS 26.0, introduciendo las siguientes variables, obtenidas a través del análisis de las historias clínicas de los pacientes: sexo, edad, fecha de inicio del seguimiento en Oncología Médica, tipo de sarcoma diagnosticado, diagnóstico histológico, localización de enfermedad primaria, grado histológico, TNM al diagnóstico, clasificación de la enfermedad, presencia de enfermedad avanzada al diagnóstico, tratamiento radical recibido, tratamiento sistémico, intención del tratamiento sistémico, éxitus del paciente, fecha de éxitus, presencia de recaídas o metástasis durante el seguimiento, fecha de la recaída o metástasis, tratamiento local de la recidiva, tipo de tratamiento local de la recidiva, tratamiento sistémico de la recaída, tipo de tratamiento sistémico de la recaída, presencia de mutaciones germinales, presencia de antecedentes familiares oncológicos, tipo de mutación en *c-KIT* (solo pacientes con GIST), tipo de mutación en genes no *c-KIT* (solo pacientes con GIST).

Los pacientes se agruparon por su edad [adolescentes y jóvenes (AYJ) (18-39 años), mediana edad (ME) (40-64) y edad avanzada (EA) (65 años o más)] y por el tipo de tumor que presentaban (STS o BTS). Para simplificar la clasificación del estadio TNM, se consideraron tres posibles categorías: localizado de bajo riesgo (correspondientes a T1, T2 y T3 con bajo grado), localizado de alto riesgo (T1, T2, T3 y T4 sin metástasis y con alto grado) y metastásico (M1). Los pacientes STS no GIST se agruparon según su

localización en los siguientes grupos: extremidades, tronco, retroperitoneo, vísceras, cabeza y cuello; los pacientes STS GIST se agruparon en: estómago, intestino delgado, colorrecto; los pacientes BTS se agruparon por localización en: esqueleto apendicular (diferenciando entre miembros superiores e inferiores), columna vertebral, pelvis, tronco, y huesos faciales y cráneo.

Se utilizaron estadísticos descriptivos para analizar la muestra, y el procedimiento de chi-cuadrado de Pearson para estudiar las relaciones entre variables.

RESULTADOS

Características de los pacientes

Se analizaron un total de 123 pacientes, tras descartarse una serie de casos (5 por falta de datos, 4 por carecer de un diagnóstico definitivo de sarcoma, y 1 porque el seguimiento de dicho paciente se realizó en un hospital ajeno al CAUSA). Esta muestra se compuso de 63 varones y 60 mujeres, una distribución prácticamente equivalente (51.2% y 48.8%, respectivamente). La media de edad fue de 63.94 años (SD 16.17, rango 20-96). Hubo 10 pacientes AYJ (6 STS, 4 BTS), 50 pacientes de mediana edad (47 STS, 3 BTS) y 63 pacientes de edad avanzada (58 STS, 5 BTS). Existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad (AYJ, ME y EA) y el tipo de sarcoma diagnosticado (STS y BTS) ($p < 0.05$). Lo podemos observar gráficamente en la *figura 1*, donde los diagnósticos de BTS se dan en AYJ en gran proporción, mientras que los diagnósticos de STS se dan sobre todo en edades más avanzadas.

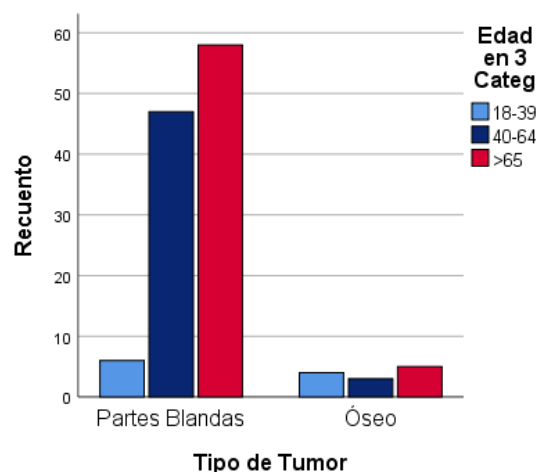


Figura 1: Diagnósticos de sarcoma en función del grupo de edad

Diagnóstico

De los 123 pacientes, 111 fueron diagnosticados con un STS, y los 12 restantes, con un BTS. La *figura 2* muestra una distribución gráfica de la edad de diagnóstico con respecto al tipo de sarcoma diagnosticado.

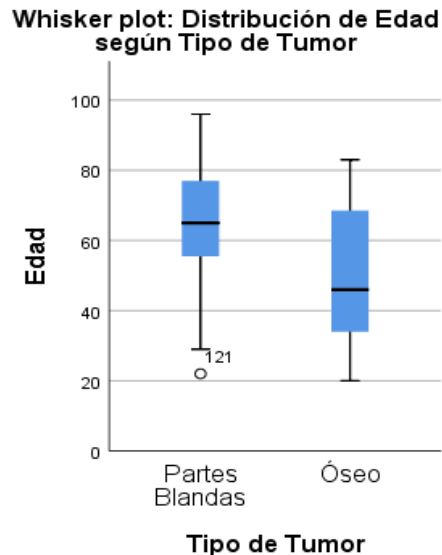


Figura 2: Mediana, Q_{25} y Q_{75} de Edad según el Tipo de Tumor

La histología de los STS de la muestra fue variada. El tipo de STS más abundante fue el GIST (29 casos, 26.1%), seguidos del liposarcoma (19 casos, 17.1%) y el leiomioma (17 casos, 15.3%). La *figura 3* muestra una distribución gráfica de la histología de los tumores de partes blandas. Teniendo en cuenta que los GIST (29 casos) se comportan de un modo diferente al resto de los STS (82 casos), se considerarán a partir de ahora como una entidad propia. En cuanto a la localización primaria de los STS no GIST, 35 casos se identificaron en las extremidades (42.7%), siendo la zona más frecuente. Le siguen las vísceras (20 casos, 18%) y el tronco (12 casos, 10.8%). No se identificó el sitio primario en 2 casos. En lo referente a los GIST, la mayor parte de los casos se localizaron en el estómago (13 casos, 44.8%), seguidos del intestino delgado (12 casos, 41.4%) y del colon y recto (2 casos, 6.9%). No fue posible identificar el sitio de asiento primario en 2 casos. Los datos anteriores vienen resumidos en la *tabla 1* y *tabla 2*.

La histología de los BTS fue menos variada. La mayor parte de los casos se correspondieron con osteosarcomas (6 casos, 50%), seguidos del sarcoma de Ewing (3 casos, 25%). No fue posible identificar la histología de 1 caso. En cuanto a la zona de asiento primaria, 7 de los 12 casos se identificaron en el esqueleto apendicular (58.3%).

En concreto, 6 de ellos (50%) se identificaron en los miembros inferiores, y tan solo 1 (8.3%) en los miembros superiores. El resto se dividieron de forma muy similar entre el resto de localizaciones (1 en la columna vertebral, 1 en el cráneo y huesos faciales, 1 en la pelvis y 2 en el tronco). Los datos anteriores se resumen en la *tabla 3*.

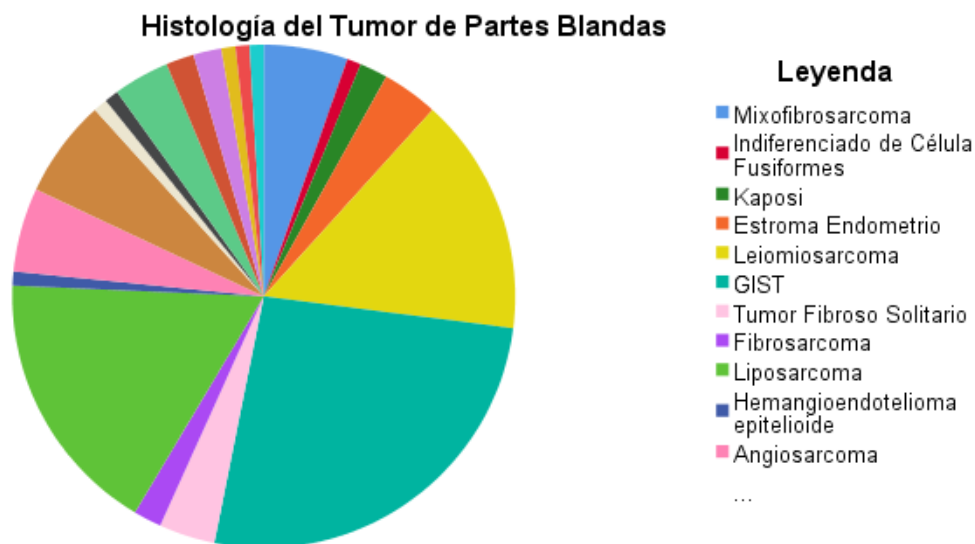


Figura 3: Proporción de los tipos de SPB

Se analizó el estadio según TNM al diagnóstico tanto en STS como en BTS. En lo referente a los STS no GIST, 35 casos se diagnosticaron como localizados de bajo riesgo (42.7%), 23 como localizados de alto riesgo (28%) y 22 presentaron metástasis (26.8%). La AJCC no considera la estadificación de los sarcomas de Kaposi (correspondientes con los 2 casos restantes).

Respecto a los STS de tipo GIST, 13 casos se presentaron como localizados de bajo riesgo (44.8%), 11 casos como localizados de alto riesgo (37.9%), y 5 casos como metastásicos (17.2%).

En cuanto a los BTS, 7 casos se encontraban localizados y de bajo riesgo al diagnóstico (58.3%), 3 localizados de alto riesgo (25%), y 2 presentaban metástasis (16.7%).

De todos los pacientes, 29 de ellos (23.6%) fueron diagnosticados con enfermedad avanzada (definida como presencia de metástasis al diagnóstico). Existe una relación estadísticamente significativa entre la presencia de enfermedad avanzada al diagnóstico y el éxito del paciente ($p < 0.01$). Dicha relación se puede intuir en la *figura 4*.

En las *tablas 4-12* se expone una relación de los datos TNM tanto de los STS no GIST, como de los GIST y los BTS.

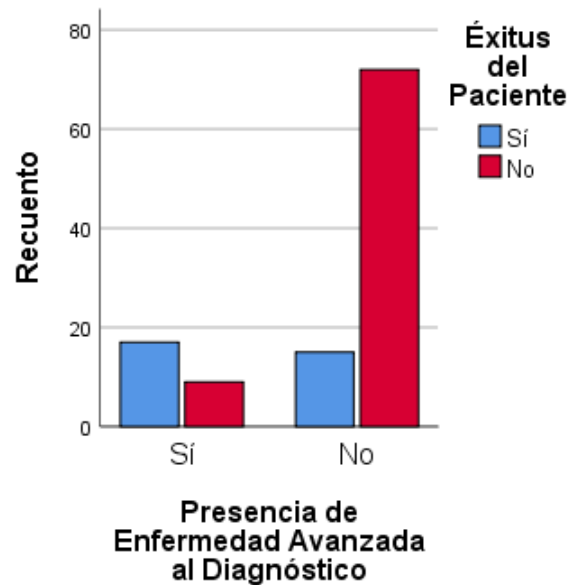


Figura 4: Relación entre la presencia de enfermedad avanzada al diagnóstico y el éxito

Dentro de los pacientes GIST, 11 de ellos fueron estudiados para determinar la mutación concreta que presentaban. 10 de ellos presentaban mutaciones en *c-KIT* mientras que 1 de ellos no lo hacía. De los 10 primeros, 8 presentaron mutaciones en el exón 11, 1 en el exón 13 y otro en ambos exones. En el paciente que no presentaba mutaciones *c-KIT* se determinó la presencia de una mutación en *pan-TRK*.

Tratamiento

En total, 94 pacientes se sometieron a cirugía (76.4%); 31 pacientes recibieron un tratamiento radioterápico (25.2%); y 51 pacientes, un tratamiento sistémico (41.5%). Dentro de este último grupo, 29 recibieron un tratamiento basado en quimioterapia (56.9%); 19, un tratamiento con inhibidores de tirosina kinasa (ITK) (37.3%); 2, una combinación de ambos, y un último caso que recibió otro tipo de tratamiento.

Dentro de los pacientes con STS no GIST, 63 casos se sometieron a un tratamiento considerado radical (quirúrgico o radioterápico) para su enfermedad. De ellos, 60 pasaron por una resección quirúrgica (73.2%), y 29 casos recibieron radioterapia (35.4%). 25 casos recibieron ambos tipos de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los casos pasaron por un tratamiento sistémico (34.1%), con 23 de ellos recibiendo un tratamiento quimioterápico (82.1%), 3 casos ITK, y 2 casos recibiendo ambos. De los 28 casos que se sometieron a un tratamiento sistémico, 7 de ellos lo hicieron en un régimen de adyuvancia o neoadyuvancia y 21 lo hicieron con régimen de enfermedad avanzada.

De los casos GIST, 26 casos recibieron un tratamiento quirúrgico como parte de su tratamiento (89.7%), y para 13 de ellos (50% de los GIST tratados con cirugía, 44.8% de todos los casos de GIST) este fue el único tratamiento que recibieron de forma primaria. 16 casos pasaron por un tratamiento sistémico con ITK, mientras que los 13 restantes no recibieron ningún tipo de tratamiento farmacológico. De los pacientes que recibieron ITK, 5 de ellos lo hicieron como tratamiento de enfermedad avanzada.

En cuanto a los BTS, 9 casos se prestaron a un tratamiento radical, con 8 de ellos recibiendo un tratamiento quirúrgico (66.7%), y 2 de ellos, un tratamiento radioterápico (16.7%). Tan solo 1 caso recibió ambas instancias de tratamiento radical. 7 pacientes recibieron un tratamiento sistémico, con 6 de ellos recibiendo quimioterapia. Los 7 pacientes recibieron el tratamiento sistémico de forma adyuvante o neoadyuvante.

Mortalidad

De los 123 pacientes de la muestra, 81 estaban vivos al término de este estudio (65.9%) y 33 habían fallecido a causa de su enfermedad (26.8%). No se conoce el estado de 9 pacientes, que consideramos perdidos. De los 33 fallecidos, 28 (84.8%) padecían un STS (en concreto, 2 de ellos eran GIST, representando un 6.1%) y 5 (15.2%), un BTS. De los STS, 14 de ellos fueron diagnosticados como metastásicos; de los BTS, 2 de ellos fueron diagnosticados como metastásicos.

De los 33 fallecidos, 19 experimentaron una recaída o una progresión tumoral durante el curso de su enfermedad. En concreto, 14 de ellos no presentaban una enfermedad avanzada al diagnóstico y desarrollaron metástasis a lo largo de su enfermedad antes de morir.

De todos los fallecidos, 20 recibieron un tratamiento radical (60.6%). De ellos, 16 (48.5%) se sometieron a un tratamiento radical quirúrgico, y 12 (36.4%) recibieron un tratamiento radioterápico. Existe una relación estadísticamente significativa entre el tratamiento quirúrgico y el éxito del paciente ($p < 0.01$, *figura 5*), pero no así entre la radioterapia y el éxito. De los 33 fallecidos, 18 (54.5%) se sometieron a un tratamiento sistémico: 14 (77.8%) recibieron quimioterapia, 3 (16.7%) recibieron ITK y 1 (5.6%) recibió ambos tratamientos.

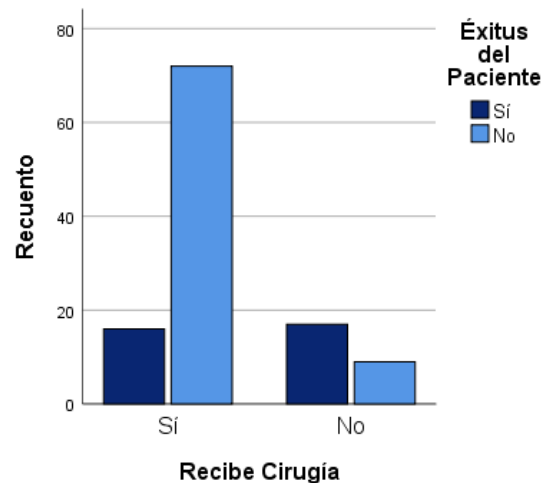


Figura 6: Relación entre el tratamiento quirúrgico y el éxito

Recidiva y Progresión

Un total de 34 pacientes experimentaron una progresión o una recaída de su enfermedad durante el período de seguimiento. La distribución por sexos es equivalente, con 17 varones y 17 mujeres. El grupo de edad en el que se produjeron más recaídas fue el de la mediana edad, con 17 pacientes pertenecientes a este grupo (50%), frente a 14 de edad avanzada (41.2%) y 3 AYJ (8.8%).

30 recaídas/progresiones se produjeron en pacientes diagnosticados de un sarcoma de partes blandas.

En cuanto al tratamiento, el 79.4% de los casos recibió un tratamiento sistémico para su recaída (27 casos). De ellos, a 23 casos se les administró quimioterapia (85.2%), y a 3 de ellos, ITK.

Hasta 15 pacientes (44.1%) se sometieron a un tratamiento local de su enfermedad. De ellos, a la mayor parte (10 casos, 66.7%) se le practicó una resección quirúrgica, mientras que otros 4 casos (26.7%) recibieron radioterapia. Un único caso recibió ambas modalidades de tratamiento.

De los 34 pacientes que presentaron recaída o progresión, 19 de ellos (55.9%) fallecieron a pesar de los tratamientos recibidos. No se encontró una relación estadísticamente significativa entre el tratamiento recibido (local ni sistémico) y el éxito del paciente.

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio de estas características sobre sarcomas realizado hasta la fecha en el CAUSA y el Servicio de Oncología Médica.

En general los hallazgos de la muestra coinciden en gran medida con los de otros estudios de la literatura.

Observamos que la distribución por sexos es bastante similar, con un ligerísimo predominio masculino. En cuanto a la edad de diagnóstico, la mayor parte de los pacientes se encuentra entre la mediana y la avanzada edad, con la media de la edad al diagnóstico siendo de 63.94 años, que no se aleja de la media de edad observada en otros estudios⁸.

Los sarcomas son tumores de amplia variedad histológica, anatómica y pronóstica¹⁻³, y esto se ve reflejado en nuestro estudio. Se identificaron 19 variedades histológicas de STS, y otras 4 de BTS. Dentro de ellas, los tipos de STS más frecuentes en nuestra muestra fueron el GIST, el liposarcoma y el leiomioma. Estos datos se corresponden con los de otros estudios^{1,7}, que indican que los indicados son los tipos de sarcoma más frecuentes. En cuanto a los BTS, nuestros datos también se corresponden con la literatura¹², que indica que el osteosarcoma es el BTS más frecuente, seguido del sarcoma de Ewing y el condrosarcoma.

Las localizaciones anatómicas registradas tampoco generan muchas sorpresas: la mayor parte de los STS no GIST se localizaron en las extremidades, como muestra la literatura^{1,2,18} disponible. Una parte importante de nuestra muestra localiza su tumor primario en vísceras del tronco o de la pelvis. Los datos de nuestra muestra referente a la localización de los GIST también coinciden con los de otros estudios⁹, con predominio en estómago e intestino delgado. En lo referente a los BTS, más de la mitad de ellos se localizaron en las extremidades, con predominio de las extremidades inferiores frente a las superiores. Esto también concuerda la bibliografía^{12,19} disponible.

Casi una cuarta parte de la muestra presentó enfermedad avanzada al diagnóstico. Esto puede relacionarse con la dificultad que entraña el diagnóstico del sarcoma, tanto por su infrecuencia como por la inespecificidad de sus síntomas. A su vez, la presencia de una relación estadísticamente significativa entre la enfermedad avanzada y el éxito sugiere (sin poder establecer causalidad) que el retraso en el diagnóstico lleva a mayor mortalidad entre los pacientes.

Un 77.5% de los casos de STS y un 66.7% de los casos de BTS se sometieron a un tratamiento quirúrgico. Esto coincide con lo esperable en base a la lectura de la bibliografía¹⁻³, que sostiene que la principal línea de tratamiento para los sarcomas pasa por la cirugía y resección, cuando esta es posible, del tumor maligno primario. Esto también puede observarse en los casos de GIST, donde en muchas ocasiones, dependiendo del grado de riesgo del tumor y del estadio TNM, la cirugía es el único tratamiento que los pacientes necesitan (en nuestro caso, el 44.8% de los casos de GIST solo recibieron este tipo de tratamiento).

Cuando el tratamiento quirúrgico no es considerado suficiente, o cuando el daño quirúrgico supera los beneficios, la quimioterapia se considera una línea importante de tratamiento¹⁻³. Esto se ve reflejado en nuestra muestra, donde hasta 51 pacientes en total (41.5%) recibieron un tratamiento sistémico, y de ellos 29 pacientes (56.9%) recibieron quimioterapia. Los tumores GIST cuentan con un tratamiento específico, los ITK, que se han convertido en la elección de tratamiento farmacológico^{1,2,10}. Una vez más, esto se puede observar en nuestro estudio, donde 16 de los 26 casos recibieron este tratamiento como parte del manejo de su enfermedad, ya sea en intención neoadyuvante, adyuvante o como tratamiento de enfermedad avanzada.

Limitaciones

Aunque con los datos recabados durante la realización del estudio sería posible hacer un estudio de supervivencias de nuestra muestra, la heterogeneidad de las variantes histológicas y de su localización, así como de los tratamientos recibidos, hace muy difícil una comparación válida de dichas supervivencias, y por tanto la extracción de conclusiones legítimas. En este contexto surge otro obstáculo, pues debemos tener en cuenta que el tiempo de seguimiento no es suficiente para establecer comparación de supervivencias. Por todo ello, se desechó esta vía de análisis.

Teniendo en cuenta el pequeño tamaño muestral de los BTS ($n = 12$), no es posible comparar de forma satisfactoria las características de dichos pacientes con los STS.

La relación encontrada entre el tratamiento quirúrgico y el éxito del paciente puede estar sesgada por factores de confusión, donde el más importante es el estadio TNM del paciente (los estadios más localizados tienen mejor pronóstico).

La información ha sido obtenida a través de la lectura de las historias clínicas de los distintos pacientes. Muchas veces dicha información resulta incompleta, por lo que puede

dificultar la toma de datos de TNM o grado histológico de los tumores, lo que lleva a perder información de cara al estudio estadístico. Lo mismo sucede cuando se intenta recabar otros detalles.

Teniendo en cuenta la gran variedad de posibilidades terapéuticas disponibles actualmente, así como el orden en el que se pueden administrar dichas opciones, hemos tratado de simplificar lo más posible la codificación de estas en SPSS.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos de nuestro estudio nos permiten exponer las siguientes conclusiones:

- Las características generales de los casos de sarcoma atendidos en el Servicio de Oncología Médica del CAUSA coinciden, en su mayor parte, con las identificadas en la literatura actual.
- Destacan la similar distribución por sexos y la media de edad al diagnóstico (63.9 años).
- Se ha identificado una elevada variedad de histologías, especialmente en lo referente a STS (19 orígenes diferentes), con las más frecuentes siendo el liposarcoma y el leiomiomasarcoma, junto con los GIST.
- Los BTS más comunes son el osteosarcoma y el sarcoma de Ewing.
- Tanto en los STS no GIST como en los STS GIST las localizaciones predominantes de nuestra serie coinciden con las de otros estudios de características similares (extremidades en el caso de los STS no GIST; estómago e intestino delgado en los GIST). Lo mismo sucede con los BTS (extremidades, particularmente las inferiores).
- En cuanto al tratamiento de los sarcomas, destaca la cirugía como la principal vertiente de tratamiento, presente en casi el 80% de los STS y cerca del 70% de los BTS.
- En lo referente al tratamiento sistémico, destaca el papel de los ITK en el manejo de los casos de GIST.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bellido Hernández L. 9 SARCOMAS. En: Cruz Hernández JJ, Rodríguez Sánchez C, del Barco Morillo E, Fonseca Sánchez E, editores. Oncología clínica. 6.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2017. p. 181-9.

2. Van Tine BA. 90 - Sarcomas of Soft Tissue. En: Niederhuber JE, Armitage JO, Kastan MB, Doroshow JH, Tepper JE, editores. *Abeloff's Clinical Oncology (Sixth Edition)* [Internet]. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 1655-1693.e11. Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.ezproxy.usal.es/science/article/pii/B9780323476744000906>
3. Arranz Cozaar JL, Dhimes Tejeda FP, Díaz Martín A, Echarri González MJ, Enguita Valls AB, Galera López M del M, et al. *Guía OncoSur de Sarcomas de partes blandas* [Internet]. Madrid: Arán Ediciones S.L.; 2017 [citado 9 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.oncosur.org/images/guias/pdf/Guia-OncoSur-de-Sarcomas-de-partes-blandas.pdf>
4. Younger E, Husson O, Bennister L, Whelan J, Wilson R, Roast A, et al. Age-related sarcoma patient experience: Results from a national survey in England. *BMC Cancer*. 17 de octubre de 2018;18(1).
5. Mariño-Enríquez A, Bovée JVMG. Molecular Pathogenesis and Diagnostic, Prognostic and Predictive Molecular Markers in Sarcoma. *Surg Pathol Clin*. septiembre de 2016;9(3):457-73.
6. Gamboa AC, Gronchi A, Cardona K. Soft-tissue sarcoma in adults: An update on the current state of histiotype-specific management in an era of personalized medicine. *CA Cancer J Clin*. mayo de 2020;70(3):200-29.
7. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*. noviembre de 2021;32(11):1348-65.
8. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Factsheets: Soft Tissue including Heart Cancer [Internet]. Surveillance, Epidemiology and End Results Program. 2023 [citado 9 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/soft.html>
9. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol*. 1 de febrero de 2016;40:39-46.
10. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. enero de 2022;33(1):20-33.
11. Raut CP, Duensing A, Keedy VL. Clinical presentation, diagnosis, and prognosis of gastrointestinal stromal tumors. En: Tanabe KK, Maki R, Pappo AS, editores. *UpToDate* [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2023 [citado 14 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis-of-gastrointestinal-stromal-tumors>
12. Ferguson JL, Turner SP. Bone Cancer: Diagnosis and Treatment Principles. *Am Fam Physician*. 15 de agosto de 2018;98(4).
13. Anderson ME, DuBois SG, Gebhardt MC. 89 - Sarcomas of Bone. En: Niederhuber JE, Armitage JO, Kastan MB, Doroshow JH, Tepper JE, editores. *Abeloff's Clinical Oncology (Sixth Edition)* [Internet]. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 1604-1654.e8. Disponible en:

<https://www.sciencedirect-com.ezproxy.usal.es/science/article/pii/B978032347674400089X>

14. Strauss SJ, Frezza AM, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al. Bone sarcomas: ESMO–EURACAN–GENTURIS–ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. diciembre de 2021;32(12):1520-36.
15. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Bone and Joint Cancer [Internet]. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. 2023 [citado 9 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/bones.html>
16. Marquina G. Sarcomas óseos [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica. 2023 [citado 9 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://seom.org/170-Informaci%C3%B3n%20al%20P%C3%ABlico%20-%20Patolog%C3%ADas/sarcomas-oseos>
17. Meltzer PS, Helman LJ. New Horizons in the Treatment of Osteosarcoma. *New England Journal of Medicine*. 25 de noviembre de 2021;385(22):2066-76.
18. HaDuong JH, Martin AA, Skapek SX, Mascarenhas L. Sarcomas. *Pediatr Clin North Am*. 1 de febrero de 2015;62(1):179-200.
19. Jafari F, Javdansirat S, Sanaie S, Naseri A, Shamekh A, Rostamzadeh D, et al. Osteosarcoma: A comprehensive review of management and treatment strategies. *Ann Diagn Pathol*. 1 de diciembre de 2020;49.
20. Choi JH, Ro JY. The 2020 WHO Classification of Tumors of Bone: An Updated Review. *Adv Anat Pathol* [Internet]. mayo de 2021;28(3). Disponible en: www.anatomicpathology.com.
21. Eaton BR, Claude L, Indelicato DJ, Vatner R, Yeh B, Schwarz R, et al. Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 1 de mayo de 2021;68(S2).
22. Grünewald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, Tomazou EM, De Álava E, Kovar H, et al. Ewing sarcoma. *Nat Rev Dis Primers*. 1 de diciembre de 2018;4(1).
23. Riggi N, Suvà ML, Stamenkovic I. Ewing's Sarcoma. *New England Journal of Medicine*. 14 de enero de 2021;384(2):154-64.

TABLAS

Tabla 1: Localización de STS no GIST

Localización del Tumor Primario (STS no GIST)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Extremidades	35	42,7	43,8	43,8
	Tronco	12	14,6	15,0	58,8
	Retroperitoneo	9	11,0	11,3	70,0
	Cabeza y cuello	4	4,9	5,0	75,0
	Viscerales	20	24,4	25,0	100,0
	Total	80	97,6	100,0	
Perdidos	Sistema	2	2,4		
Total		82	100,0		

Tabla 2: Localización de los STS GIST

Localización del Tumor Primario (GIST)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	GIST: estómago	13	44,8	48,1	48,1
	GIST: int delgado	12	41,4	44,4	92,6
	GIST: CCR	2	6,9	7,4	100,0
	Total	27	93,1	100,0	
Perdidos	Sistema	2	6,9		
Total		29	100,0		

Tabla 3: Localización de los BTS

Localización del Tumor Primario (BTS)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Miembros Inferiores	6	50,0	50,0	50,0
	Columna Vertebral	1	8,3	8,3	58,3
	Cráneo y Huesos Faciales	1	8,3	8,3	66,7
	Pelvis	1	8,3	8,3	75,0
	Tronco	2	16,7	16,7	91,7
	Miembros Superiores	1	8,3	8,3	100,0
	Total	12	100,0	100,0	

Tablas 4, 5 y 6: relación de TNM, estadio y grado de STS no GIST

Clasificación TNM al diagnóstico (STS)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	T1N0M0	23	28,0	29,1	29,1
	T2N0M0	15	18,3	19,0	48,1
	T3N0M0	9	11,0	11,4	59,5
	T4N0M0	7	8,5	8,9	68,4
	T1N1M0	1	1,2	1,3	69,6
	M1	22	26,8	27,8	97,5
	No aplica (tipo tumor)	2	2,4	2,5	100,0
	Total	79	96,3	100,0	
Perdidos	Sistema	3	3,7		
Total		82	100,0		

Estadio según TNM (STS)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Local Bajo Riesgo	35	42,7	42,7	42,7
	Local Alto Riesgo	23	28,0	28,0	70,7
	Metastásico	22	26,8	26,8	97,6
	N/A	2	2,4	2,4	100,0
	Total	82	100,0	100,0	

Grado Histológico Tumoral

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	G1	18	22,0	26,9	26,9
	G2	15	18,3	22,4	49,3
	G3	34	41,5	50,7	100,0
	Total	67	81,7	100,0	
Perdidos	Sistema	15	18,3		
Total		82	100,0		

Tablas 7, 8 y 9: relación de TNM, estadio y grado de STS GIST

Clasificación TNM al diagnóstico (GIST)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	T2N0M0	6	20,7	23,1	23,1
	T3N0M0	7	24,1	26,9	50,0
	T4N0M0	8	27,6	30,8	80,8
	M1	5	17,2	19,2	100,0
	Total	26	89,7	100,0	
Perdidos	Sistema	3	10,3		
Total		29	100,0		

Estadio según TNM (GIST)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Metastásico	5	17,2	17,2	17,2
	GIST local bajo riesgo	13	44,8	44,8	62,1
	GIST local alto riesgo	11	37,9	37,9	100,0
	Total	29	100,0	100,0	

Grado Histológico Tumoral (GIST)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	G1	9	31,0	50,0	50,0
	G2	3	10,3	16,7	66,7
	G3	6	20,7	33,3	100,0
	Total	18	62,1	100,0	
Perdidos	Sistema	11	37,9		
Total		29	100,0		

Tablas 10, 11 y 12: relación de TNM, estadio y grado de BTS

Clasificación TNM al diagnóstico (BTS)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	T1N0M0	4	33,3	44,4	44,4
	T2N0M0	2	16,7	22,2	66,7
	T3N0M0	1	8,3	11,1	77,8
	M1	2	16,7	22,2	100,0
	Total	9	75,0	100,0	
Perdidos	Sistema	3	25,0		
Total		12	100,0		

Estadio según TNM (BTS)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Local Bajo Riesgo	7	58,3	58,3	58,3
	Local Alto Riesgo	3	25,0	25,0	83,3
	Metastásico	2	16,7	16,7	100,0
	Total	12	100,0	100,0	

Grado Histológico Tumoral

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	G1	1	8,3	16,7	16,7
	G3	5	41,7	83,3	100,0
	Total	6	50,0	100,0	
Perdidos	Sistema	6	50,0		
Total		12	100,0		

