

## SARCOMAS: CAMBIOS EN LA HISTORIA

Anna Estival<sup>1</sup>

### Resumen

Los primeros datos sobre el sarcoma aparecieron en escritos del año 1500 a.C., aunque no fue hasta el descubrimiento del microscopio cuando se empezó a progresar en su estudio y clasificación. El pilar de su tratamiento ha sido y es la cirugía, que fue evolucionando desde una escisión simple a tratamientos radicales como la amputación o la resección amplia con márgenes, reduciendo así el riesgo de recurrencia. Paralelamente a la aceptación de la preservación de extremidad, como mejor tratamiento quirúrgico fue planteando la introducción del manejo multimodal, inicialmente con radioterapia. Tanto la cirugía como la radioterapia se han visto beneficiadas por los avances en las técnicas de imagen, que han aportado un mejor conocimiento de la anatomía. La quimioterapia se introdujo en el estadio localizado con la finalidad de tratar las posibles micrometástasis, y en el escenario metastásico. No obstante, los tratamientos sistémicos tienen un recorrido histórico más corto y su progresión ha sido menor. Profundizar en la biología molecular y las diferentes sensibilidades según subtipos histológicos, podrían aportar un nuevo abanico de opciones terapéuticas.

**Palabras clave:** *Sarcoma; historia; progreso; diagnóstico; tratamiento.*

## SARCOMAS: CHANGES IN HISTORY

### Abstract

The first data on sarcoma emerged in writings from 1500 BC, although it was not until the discovery of the microscope that progress in its study and classification started. The mainstay of its treatment has been and still is surgery, which has evolved from a simple excision to radical treatments, such as amputation or wide resection with margins, decreasing the risk of recurrence. Simultaneously with the acceptance of limb salvage, as the best surgical treatment, the introduction of multimodal management was considered, initially with radiotherapy. Both surgery and radiotherapy have benefited from advances in imaging, which have provided a better knowledge of anatomy. Chemotherapy was introduced into the localized stage in order to treat potential micrometastases, and into the metastatic scenario. However, systemic treatments have a shorter historical trajectory and their progress has been minor. Delve into molecular biology and the different sensitivities according to histological subtypes, could provide a new range of therapeutic options.

**Keywords:** *Sarcoma; history; progress; diagnosis; treatment.*

1 Departamento de Oncología Médica, Sección Sarcomas, Instituto Catalán de Oncología, ICO, Badalona, Cataluña, España.

## Introducción

El término sarcoma deriva del griego *sarx* que significa carnosos, por lo que un *sarkoma* sería, literalmente, una excrescencia carnosos. Esta palabra se hizo popular para denominar a los tumores malignos de tejidos blandos y huesos (1).

## Factores de riesgo

Durante su historia, se han planteado distintos factores de riesgo para su desarrollo. Uno de los más sugeridos ha sido el traumatismo previo. El primero en plantearlo fue Everad Home, en 1804, describiendo el caso de un paciente con un hematoma, que posteriormente padeció un tumor muscular (2). El caso fue denegado por la compañía de seguros, ya que varios médicos desaprobaron la relación causa - efecto entre el trauma y el tumor posterior. Esta teoría fue revalorada en 1926 por el director de patología del Hospital Memorial, James Ewing (1866-1943), quien publicó un documento en contra de distintos patólogos, que concluían que más del 40% de los sarcomas eran de origen traumático (3). A pesar de sus argumentos, la duda sobre la asociación entre trauma y sarcoma persistió.

Debe destacarse, también, el descubrimiento de F. Peyton Rous (1879-1970) en 1910, quien identificó un virus causante de sarcomas en pollos, conocido desde entonces como “el virus del sarcoma de Rous”. Al aislar e inocular ese virus en animales sanos, el tumor se reproducía en ellos (4). Por lograr el cultivo y crecimiento del primer sarcoma, *in vitro*, Rous recibió el Premio Nobel en 1966, 56 años después de su hazaña.

Por último, el hecho de que los carcinógenos químicos indujeran sarcomas en animales, expuso la cuestión de si algún agente químico podría desarrollar un sarcoma en humanos. Lamentablemente, la rareza del tumor hizo difícil demostrar este nexo, aunque sí se probó el

aumento del riesgo de padecer sarcoma en población expuesta a ácidos fenoxiacéticos o clorofenoles (5).

Estos tumores requieren de una visión multidisciplinar, por un equipo experto, desde su diagnóstico hasta su tratamiento. Cada una de las especialidades implicadas en su valoración, han sufrido una evolución a lo largo de la historia. A continuación, se detallan los cambios más destacables.

## Evolución en el diagnóstico

### Anatomía patológica

Los sarcomas son tumores infrecuentes, de origen mesenquimal, e incluyen un amplio número de subtipos. Esto supone un gran desafío diagnóstico, tanto para su identificación como para su clasificación en un subgrupo histológico. No obstante, fue hasta el siglo XVIII, en el que los avances tecnológicos y médicos permitieron progresos relevantes en su conocimiento. El desarrollo del microscopio acromático, las técnicas de sección fina de tejido y el reconocimiento de las diferentes capas embrionarias, fueron contribuciones destacables (6). De hecho, el descubrimiento del microscopio, en 1592, fue crucial para la clasificación moderna de los sarcomas (6). Esta clasificación histológica ha evolucionado durante los años, siendo la última revisión de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la publicada en 2020, en la que se especifican más de 80 subtipos.

Las primeras descripciones de sarcomas, y de cáncer en general, se remiten al antiguo Egipto. El Papiro de Smith, basado en los conocimientos en medicina y cirugía del año 3000 a.C., ya contiene referencias sobre el cáncer (7). Por su parte, el Papiro de Ebers, del 1500 a.C., menciona los tumores de tejidos blandos, llamados “tumores grasos”. La recomendación, en ese momento, era la de tratarlo con un bisturí, aunque, si el tumor era grande y localizado en una extremidad, se aconsejaba no llevar a cabo ningún procedimiento (8).

Claudio Galeno (160 d.C.), médico griego, también escribió sobre cáncer y sarcomas, definiendo el cáncer como una enfermedad sistémica, cuyo origen era el exceso de bilis negra. Esta teoría había sido expuesta previamente por Hipócrates, quien también había descrito “tumores superficiales y profundos en brazos y piernas de gente mayor” (9). La hipótesis de la bilis negra se mantuvo firme hasta el siglo XVIII.

En 1632, el médico italiano Marco A. Severino (1580 - 1656), escribió el primer libro de patología quirúrgica. En él, englobaba todas las lesiones inflamatorias bajo el término de absceso y citaba específicamente a los sarcomas, detallando un mixosarcoma de un modo tan preciso que sería reconocible en la actualidad (10)

Giovanni B. Morgagni (1682-1771), considerado padre de la neuropatología, dedicó un capítulo a los tumores en su libro “los asientos y las causas de las enfermedades investigadas por la anatomía”, exponiendo su anatomía patológica, mediante el examen de autopsias (11). Uno de sus casos, evoca un liposarcoma de la época presente. También destacó hallazgos similares de otros autores, con tumores gigantes, que eran, sin duda, sarcomas. Morgagni planteó el diagnóstico del cáncer como enfermedad localizada, en sus estadios tempranos, y describió su diseminación mediante el sistema linfático. Su trabajo fue más allá, diferenciando cánceres de gomas, estromas y exostoses y fundando la anatomía patológica basada a nivel del órgano. Otro médico que clasificó los tumores fue Thomas Hodgkin (1798-1866). Los agrupó en “scirrhus”, actuales carcinomas, “fungoid”, considerados hoy día linfomas y sarcomas, y “melanosis”, para los melanomas. En su documento explica perfectamente la “enfermedad fungoide” con origen óseo, desarrollando lesiones grandes de crecimiento rápido, entidad identificable como lo que entendemos por sarcoma (12).

En 1803, el cirujano inglés William Hey (1736-1819) escribió un capítulo llamado “Fungus Haematodes”, incluyendo diez casos de pacientes con tumores en

extremidades, fungoides y altamente vascularizados (13). Siguiendo su estela, el cirujano escocés, Wardrop (1782-1869), determinó que ese “Fungus Haematodes” era un tumor de tejidos blandos. Después de huir de Francia, cuando Napoleón perseguía a los residentes ingleses para arrestarlos, adquirió sus conocimientos en Viena y escribió un libro con varios casos de esta entidad, añadiendo ilustraciones (14).

Al año siguiente, John Abernethy (1764-1831), también británico, hizo una primera clasificación clínica y anatómica de un conjunto de enfermedades a las que llamó sarcomas, usando la vieja definición de “tumor carnosos”. Dentro de este grupo incluía inflamaciones, quistes, infecciones y aneurismas y los nombraba según su parecido a los órganos (Tabla 1). Entre los tumores descritos por Abernethy, también se identifican, claramente, casos a los que actualmente llamaríamos sarcomas (15).

**Tabla 1.** Primera clasificación histológica de los sarcomas.

Clasificación de los sarcomas según Abernethy (1809)	
•	Sarcoma vascular
•	Sarcoma adiposo
•	Sarcoma quístico
•	Sarcoma tuberculado
•	Sarcoma medular
•	Sarcoma mamario
•	Sarcoma pancreático
•	Sarcoma carcinomatoso

Hasta ese momento, nadie había categorizado los tumores según lo que ahora conocemos por “sarcomas”, sino que utilizaban el término para nombrar diferentes entidades, entre las que se iban exponiendo casos de sarcomas como tal. No obstante, muy poco después, en 1805, el francés Alexis Boyer (1757-1833), cirujano personal de Napoleón, citó entidades como la exóstosis o osteocondroma, goma de hueso, espina ventosa (que significa hueso corto expandido con aire) y osteosarcoma (16)

No fue sino hasta 1845, cuando Hermann Lebert (1813-1878), médico con interés en anatomía, publicó un atlas ilustrado en el que apareció, por primera vez, el aspecto microscópico de un verdadero sarcoma de tejidos blandos (17). A raíz de ese acontecimiento, se empezó a progresar en el estudio de distintos tipos de sarcomas, con Rudolph Virchow (1821-1902) y Theodor Schwann (1810-1882) como impulsores. En 1860, Virchow describió los sarcomas según sus estructuras microscópicas, separándolos en 6 tipos: fibrosarcoma, mixosarcoma, gliosarcoma, melanosarcoma, condrosarcoma y osteosarcoma (18). El término angiosarcoma también fue introducido y un dermatólogo húngaro, llamado Kaposi (1837-1902), expuso los primeros casos de una enfermedad cutánea, nombrada, desde ese momento, “Sarcoma de Kaposi” (19).

Samuel W. Gross (1805-1884), en 1879, publicó el primer artículo dando una visión global del sarcoma, detallando 165 casos. En él, exponía su histología, clínica, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Su agrupación de sarcomas óseos se basó en la localización, central o periosteal, y el tipo celular, células gigantes, en huso o redondas. También explicó la tendencia a la diseminación hematogena, hacia los pulmones, con poca afectación linfática (20).

Durante un tiempo, hubo diversidad de opiniones en cuanto a la malignidad del sarcoma. Frank B. Mallory (1862-1941) fue el primero en definir, histológicamente, diferentes tipos de sarcomas, utilizando tinciones (21). Gracias a ellas, Max Borst (1869-1946) estableció, de forma definitiva, que los sarcomas son tumores mesenquimales malignos y nombrar nuevas entidades, como en hemangioendotelio, linfangioendotelio y peritelio (posteriormente llamado hemangio-pericitoma) (22).

En referencia al liposarcoma, en concreto, después de una descripción hecha por Virchow, en 1865, hubo laxitud en llamar liposarcoma a cualquier neoplasia

con origen en el tejido adiposo. En 1925 Caldwell y Zininger propusieron dividir el término liposarcoma en tres entidades: Lipomiosarcomas, lipomas con áreas de degeneración sarcomatoide (normalmente fibrosarcomas con células en huso) y verdaderos liposarcomas (23).

Progresivamente, se fueron añadiendo nuevos subtipos de sarcomas y, en los años 40, Arthur P. Stout (1885-1967) publicó una serie de escritos sobre distintas lesiones mesenquimales, como los mixomas, fibrosarcomas y leiomiomas, incorporando el schwannoma maligno, histiocitoma fibroso maligno y mesenquimoma. Igualmente, clasificó los liposarcomas en 4 tipos: bien diferenciado de tipo mixoide, pobremente diferenciado de tipo mixoide, adenoide o de células redondas y mixoide (24). El mismo fue quien precisó que el sarcoma tiene su origen en las células mesenquimales que conforman las estructuras de soporte, pudiendo contener más o menos tejidos diferenciados, sin predominancia de ninguno (25). En 1953 definió una nueva clasificación. La introducción del microscopio electrónico, hizo replantear esta última clasificación y descubrir nuevas entidades como el rabdomiosarcoma alveolar, el sarcoma epiteloide y el dermatofibrosarcoma metastatizante (26).

El primer libro con la clasificación histogénica de los tumores de tejidos blandos, llevada a cabo por la OMS, se imprimió en 1969 (27).

En relación con la estadificación del sarcoma, hay que destacar la evolución distinta que ha sufrido este tipo tumoral, en comparación con el resto de cánceres.

El sistema TNM (del inglés: tumor, lymph node, metastases) fue desarrollado por Pierre Denoix, en 1960, bajo la autoridad de la “International Union Against Cancer” (UICC), y revisado por el “American Joint Committee on Cancer” (AJCC). Su conclusión fue que el sistema internacional TNM era inadecuado para los

sarcomas, por lo que, tras años de trabajo, en 1977 se publicó un sistema TNM propio para ellos, añadiendo el grado histológico (28) (Tabla 2). Aunque esta nueva clasificación duró poco, decidiendo tener en cuenta, no sólo el grado y el tamaño tumoral, sino también la profundidad del tumor (superficial o profundo). Así, en 1979, se estableció el sistema de estadificación conocido actualmente como “Memorial Sloan-Kettering”, publicándose en el libro “Pathology of Soft Tissue Tumors” (29). Esta clasificación se aceptó en 1990 por la UICC, AJCC y diferentes sociedades oncológicas.

### Diagnóstico por la imagen

Los rayos-X, descubiertos por Wilhelm C. Roentgen (1845-1923) en 1895, fueron introducidos rápidamente en el campo de la medicina como herramienta diagnóstica. El cirujano Ernest A. Codman (1869-1940), entusiasta del estudio de los tumores óseos, publicó “El uso de los rayos-X en el diagnóstico de enfermedades óseas” (30) y contribuyó en la fundación de la escuela americana de cirujanos. Animado por el interés suscitado en muchos cirujanos, y gracias a la donación de la familia de un paciente, en 1921, junto a Joseph

C. Bloodgood (1867-1935) y James Ewing, inició un registro americano de sarcomas. El amplio número de casos recopilados, tuvo un gran valor para el aprendizaje de su diagnóstico y tratamiento, destacando la importancia de una correlación clínico - radiológica e histológica y ayudando a estandarizar el manejo de los pacientes en cuanto a terapias y seguimientos (1).

La resonancia magnética (RM), una de las pruebas más valiosa en los sarcomas, está basada en el descubrimiento del Peter Mansfield y Paul C. Lauterbur, galardonado con un premio Nobel y fue aprobada en 1984 por la “Food and Drug Administration” (FDA). Esta técnica no invasiva supuso un avance, sin precedentes, en el conocimiento de la anatomía, mejorando la planificación quirúrgica y el delineado tumoral, y del edema adyacente, en la irradiación (31).

Otras técnicas, como la angiografía, la tomografía axial computarizada (TAC) y la introducción del tecnecio marcado, también fueron decisivas para el progreso en las intervenciones quirúrgicas. Así, permitieron a los cirujanos un mejor conocimiento de la anatomía de las lesiones y su relación con el tejido circundante,

**Tabla 2.** Primera estadificación TNM de los sarcomas (1977)

Estadio	Tamaño tumoral (T)	Adenopatías regionales (N)	Metastasis a distancia (M)	Grado histológico (G)
Ia	< 5 cm	-	-	1
Ib	≥ 5 cm	-	-	1
IIa	< 5 cm	-	-	2
IIb	≥ 5 cm	-	-	2
III a	< 5 cm	-	-	3
III b	≥ 5 cm	-	-	3
III c	Cualquiera	+	-	Cualquiera
IV a	Cualquiera con invasión ósea, vascular o nerviosa	Cualquiera	-	Cualquiera
IV b	Cualquiera	Cualquiera	+	Cualquiera

ofreciendo una mayor seguridad para realizar procedimientos más conservadores. Además, también contribuyeron a cambiar el método de diagnóstico histológico prequirúrgico, substituyendo a la biopsia abierta, llevada a cabo bajo anestesia, por la biopsia cerrada con aguja, reduciendo complicaciones (31).

El último adelanto en imagen, con impacto en el sarcoma, fue el desarrollo de la tomografía por emisión de positrones (PET). Gracias a la lectura de la actividad metabólica tumoral, permite detectar recidivas precoces y valorar anticipadamente la respuesta a un tratamiento. Así mismo, las TAC y RM con neuronavegador o a tiempo real, han ayudado a guiar tanto las cirugías, como las técnicas termoablativas (criopreservación y radiofrecuencia) (31).

## **Evolución en el tratamiento**

### **Cirugía**

Aunque a hoy pueda parecer obvio que el tratamiento del sarcoma debe implicar una cirugía, no siempre fue así. Durante siglos, Celsio (25 a. C. - 50 d. C.) y Galen (131 -200 d. C.) (médicos griegos), y muchos de sus compañeros, desaconsejaban la cirugía de los tumores, incluidos los sarcomas, cuando tenían forma irregular, color pálido, úlcera, insensibilidad o no podían ser movilizados con los dedos. En la misma dirección Teodoro de Salerno (1205-1296) señalaba que los tumores lipomatosos, oscuros y de consistencia firme, eran cancerosos, y que la cirugía no era una maniobra adecuada para ellos. Finalmente, Guy de Chauliac (1300-1368), cirujano francés y médico personal de tres Papas, aportó una nueva valoración, recomendando una cirugía amplia para los tumores en fase inicial, cuando la lesión era pequeña y superficial (26). Hacia el final del 1700, se aceptó que cualquier tipo de cáncer, incluido el sarcoma, debía tratarse con cirugía. A partir de ese momento, el manejo del sarcoma siempre ha implicado una intervención quirúrgica, más o menos extensa,

como tratamiento principal (26). En este sentido, fue el cirujano inglés John Hunter (1728-1793), quien propuso que toda lesión cancerígena se escindiera junto al tejido circundante, siendo el primero en aconsejar una cirugía con márgenes (26).

Ewing también añadió un punto interesante al procedimiento quirúrgico, determinando la necesidad del diagnóstico prequirúrgico sistemático en todos los tumores de tejidos blandos y óseos, mediante citología por aspiración (26).

En cuanto a la técnica quirúrgica propiamente dicha, durante las décadas de 1930 y 40, el abordaje de los sarcomas se basó en la cirugía exclusiva, con escisión simple. No obstante, los cirujanos de la época, pronto se percataron de que ese enfoque era subóptimo en los sarcomas de extremidades, relacionándose con una tasa de recurrencia mayor al 50% (60-95%), siendo más elevada en algunos subtipos, como el sarcoma sinovial. También se determinó la asociación entre la recurrencia y el riesgo de metástasis y de muerte relacionada con el sarcoma (32, 33). Por el contrario, en los casos de resección amplia o amputación, las recurrencias eran menores (25-30%)(32).

Con el fin de indagar más sobre el mejor abordaje quirúrgico, Albert B. Ferguson (1895-1976) decidió revisar 258 casos de pacientes con sarcoma óseo, tratados mediante amputación, extraídos del registro americano previamente mencionado. Su conclusión fue que, aunque la amputación precoz era un tratamiento comúnmente utilizado, no sólo no era el mejor sino que provocaba la muerte del paciente (34). Llegó a esa deducción objetivando que los pacientes con amputación precoz (entre los 6 meses posteriores al inicio de los síntomas) tenían una supervivencia del 8%, mientras que los amputados a partir de ese momento tenían una supervivencia del 28%. Sus recomendaciones fueron: evitar la amputación precoz; irradiar, extirpar e implantar injertos óseos previamente; extirpar si había

una recurrencia evidente y finalmente amputar. Es indiscutible que el retraso en la cirugía implica un sesgo, a favor de tumores de lento crecimiento y menos agresivos y en contra de lesiones de rápida evolución con metástasis tempranas (pacientes no tributarios a un abordaje local transcurridos 6 meses). Aún así, el protocolo de Ferguson fue seguido durante años por múltiples cirujanos, lo que llevó a retrasar la aceptación de que una cirugía radical y precoz es el mejor tratamiento quirúrgico en estos pacientes.

A pesar de la baja supervivencia, incluso tras una amputación, se empezó a plantear el papel de una cirugía conservadora de miembro, con resección compartimental. Dallas B. Pheemister (1882-1951) fue uno de los pioneros en introducir el concepto de cirugía de preservación de extremidad, en los años 50, poco antes de su muerte prematura a causa de una apendicitis (35). Siguiendo esa misma idea, en los años 60 se publicaron diferentes textos exponiendo que, aunque la escisión simple era eficaz en la eliminación del tumor palpable, su baja supervivencia libre de enfermedad local se debía a la persistencia de células cancerígenas en los márgenes de la cicatriz quirúrgica (36). De ese modo, se sugirió la ampliación del área de resección, con el fin de eliminar la enfermedad microscópica, no incluida en un campo de escisión simple (32). La sustitución de la escisión simple por una resección radical, incluyendo el recorrido de la biopsia y márgenes amplios, redujo dramáticamente la tasa de recurrencias, de un 70-95% a un 10-30% (37).

También en la década de los 60, Frank F. Parrish (1911-1979) destacó las ventajas de la escisión en bloque frente al curetaje, para los tumores malignos óseos, y describió el uso de injerto de hueso largo para la reconstrucción de los déficits posquirúrgicos (38). En el campo de los injertos, se debe destacar a William Enneking (1926-2014), quien introdujo la técnica de resección-artrodesis para la preservación de extremidad, utilizando injertos con raíz intramedular; a Henry J. Mankin (1928-2018),

quien reconstruyó con aloinjertos; y a Ralph C. Marcove (1929-2001), el primero en usar implantes metálicos (endoprótesis) para el reemplazo de huesos como el fémur (31). Posteriormente, las mejoras en este campo se focalizaron en el uso de diferentes tipos de prótesis e injertos, valorando el impacto funcional y el riesgo de infección quirúrgica.

Así pues, conforme la preservación de extremidad se fue convirtiendo en una técnica aceptada universalmente, los cirujanos empezaron a plantearse el impacto de la cirugía en la calidad de vida de los pacientes. Paul Sugarbaker fue el primero en usar diferentes escalas para evaluarla. No obstante, su análisis, con pocos pacientes incluidos, no pudo demostrar un beneficio significativo en la conservación de extremidad seguida de radioterapia frente a la amputación (39). En 1993, Enneking publicó un sistema de valoración del resultado funcional esperado en pacientes tras cirugía reconstructiva, método que se ha ido desarrollando posteriormente (40). Finalmente, en 2007 se evidenció que, la mayoría de pacientes afectados de sarcoma, eran candidatos a una cirugía con preservación de extremidad, obteniendo estos el doble de los resultados funcionales satisfactorios en comparación con la amputación (41).

En cuanto a la resección de las metástasis, cabe mencionar a Judson McNamara, el pionero en introducir el potencial de curabilidad con la escisión de las metástasis pulmonares. En concreto, describió la extirpación de una metástasis pulmonar solitaria en un paciente con osteosarcoma, a finales de los 60 (42).

De forma paralela a los avances quirúrgicos, se fue investigando si añadir tratamiento pre o posquirúrgico, ya fuera con quimio o radioterapia, podría mejorar la supervivencia libre de progresión (SLP) local o supervivencia global (SG). La combinación apropiada de estas terapias y la cirugía fueron los principales temas de estudio en el área del sarcoma, en el siglo XX (6).

## Radioterapia

En 1898, el matrimonio Curie, tras años investigando la radioactividad, descubrió el radio y, cinco años después, se empezó a usar como tratamiento contra el cáncer. El empleo de este elemento interesó a James Douglas, un filántropo ingeniero de minas, quien fundó, junto a James Ewing, el “Memorial Hospital for Cancer and Allied diseases” y estableció un departamento de radio. De este modo, sentaron las bases para el desarrollo de la radioterapia, como tratamiento del cáncer, en los Estados Unidos. En 1917, un tercio del suministro mundial de radio se hallaba en su centro (1). En 1920, Ewing, identificó el “endotelioma difuso del hueso”, llamado “Tumor de Ewing”, con especial sensibilidad a la radio y quimioterapia, convirtiéndose en un entusiasta de la irradiación, también en liposarcomas y sarcomas con componente mixoide (43).

No obstante, durante años se catalogó al sarcoma como un tumor radiorresistente, proponiendo la irradiación únicamente como tratamiento paliativo, en casos avanzados e irresecables (44). El primer caso de un paciente con sarcoma, tratado con radioterapia, con intención radical, se describió en el 1935. Era un paciente afecto de un fibrosarcoma recurrente, escapular, tratado con rayos-X profundos. Al cabo de 10 años, el paciente seguía libre de recurrencia (45). Poco a poco, se fue recopilando información de casos tratados y se probó que los sarcomas podían responder a esta terapia. De modo que, con el tiempo, pasó a considerarse una opción como tratamiento radical, sobre todo en lesiones pequeñas, e incluso plantearse su papel posoperatorio (36, 44). La combinación de la cirugía y radioterapia fue ganando interés, conforme se fue poniendo en duda la amputación como mejor tratamiento radical y planteando tratamientos más conservadores.

En el escenario prequirúrgico, Edward L. Atkinson (1881-1929), en 1963, fue el primero en describir el

uso de radioterapia en 15 pacientes con sarcoma. Su objetivo era el de encapsular el tumor y beneficiarse del propio efecto antitumoral. La dosis utilizada fue de 4.500 rads en 4 - 5 semanas, aplicándose entre 4 y 6 semanas antes de la resección. Con una mediana de seguimiento de 3 años, se diagnosticó una recurrencia local y ninguna progresión a distancia (33).

En los años 70, se publicaron resultados de casos tratados con preservación de extremidad y radioterapia adyuvante. Algunos autores aconsejaban la resección simple del tumor visible, seguida de radioterapia (6.500 rads en 6,5 semanas), y, para el rabdomiosarcoma o sarcoma sinovial, quimio-radioterapia concomitante y posterior mantenimiento con quimioterapia. Para sarcomas de rápido crecimiento, primarios o recurrentes, se sugería radioterapia inmediata y valoración quirúrgica a posteriori. (37) A finales de esa década, la recomendación era más específica. Así, en estadios iniciales se indicaba una cirugía radical con márgenes amplios, añadiendo radioterapia adyuvante en caso de márgenes inadecuados o neoadyuvante, si se podía anticipar una cirugía no radical. En los estadios IIA - IVA, la radioterapia neoadyuvante era un estándar, a dosis de 5.000 - 5.600 rads, pudiendo agregar una impresión de 1.000 - 1.500 rads intra o posquirúrgica (36). Hasta ese momento, los grupos incluidos en los estudios eran heterogéneos, pero se fueron compilando datos sobre la histología, el grado tumoral, la localización y el tamaño. Se empezaba a contemplar que 5 cm podría ser el tamaño límite que dividía dos grupos con excelente o buen resultado al tratamiento, así como que el grado tumoral se relacionaba con la recurrencia. Estos factores parecían no tanto un factor predictivo sino pronóstico (46).

Finalmente, ya en los años 80, la radioterapia adyuvante se convirtió en práctica habitual, gracias a las conclusiones de un estudio prospectivo randomizado. Este ensayo incluyó 43 pacientes y demostró que el grupo que recibía cirugía conservadora con radioterapia

pia posterior (27 pacientes), obtenía resultados equivalentes a la amputación (16 pacientes) en SG, supervivencia libre de enfermedad y calidad de vida (47).

Hasta ese momento, no había datos comparativos entre el tratamiento neoadyuvante o adyuvante. Si bien, el tratamiento preoperatorio tenía beneficios obvios, como: el menor campo de irradiación y menor daño de tejido sano, por una mejor delineación, y la disminución del riesgo de diseminación intraquirúrgica, por reducción y encapsulación del tumor. En 2002, se llevó a cabo un estudio randomizado, en pacientes con sarcoma, que recibían radioterapia pre o postquirúrgica. Este demostró un discreto beneficio en SG en el grupo de tratamiento neoadyuvante. Las tasas de recurrencia local o a distancia y la SLP fueron iguales entre los grupos. Aunque las complicaciones en la cicatrización fueron mayores con la administración prequirúrgica, no se objetivaron secuelas a largo plazo (48).

En la actualidad, se consideran factores de alto riesgo el tamaño tumoral (> 5 cm), profundidad, alto grado (grado 2-3) y localización en extremidades o tronco (49). En estos casos está indicada la radioterapia, teniendo en cuenta que, si bien sigue habiendo controversia, el tratamiento preoperatorio es el más aceptado.

Las investigaciones basadas en la técnica de radioterapia han permitido evolucionar desde la visión bidimensional a la tridimensional e implementar nuevos métodos, con el fin de reducir la toxicidad y mejorar la calidad de vida, manteniendo la eficacia. La IMRT (radioterapia de intensidad modulada) y la IGRT (radioterapia guiada por imagen) permiten una mayor precisión, con la administración de una dosis alta en la región diana y una menor irradiación de la zona circundante (50). Los últimos estudios proponen la combinación de la radiación con distintos fármacos, con la finalidad de aumentar la radiosensibilidad.

## Tratamiento sistémico

Curiosamente, una de las primeras terapias documentadas para el tratamiento de los sarcomas, fue la inmunoterapia. En 1891, William B. Coley (1862-1936) observó cómo un paciente con un sarcoma recurrente de células redondas pequeñas irresecable, sufría una regresión tumoral al padecer erisipela. A raíz de esta experiencia, Coley empezó a utilizar distintas toxinas bacterianas para tratar sarcomas de tejidos blandos y hueso inoperables (51). A pesar de sus buenos resultados en más de 1.000 pacientes, Coley fue muy criticado y muchos de sus compañeros pusieron en duda sus resultados. Esto, junto a la aparición de nuevos tratamientos, como la radio y quimioterapia, hizo que las “toxinas de Coley” quedaran en el olvido.

En los últimos años, se ha retomado el interés por la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer, y del sarcoma en concreto. Algunos subtipos determinados, como el sarcoma alveolar de partes blandas o sarcoma pleomórfico indiferenciado han mostrado especial sensibilidad.

La historia del resto de agentes sistémicos, utilizados en estos tumores, se encuentra en un escenario mucho más actual, ya que empezaron a utilizarse hace únicamente unos 50 años (**Figura 1**).

En los tumores óseos, como el osteosarcoma de extremidad y el sarcoma de Ewing, la quimioterapia ha tenido un impacto destacable. La introducción del tratamiento estándar en el osteosarcoma (doxorubicina, cisplatino, metotrexate a altas dosis e ifosfamida) y el del sarcoma de Ewing (vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, ifosfamida y etopósido) aumentó la tasa de curación del 20% (con cirugía sola) a cerca del 60%. A partir de aquí, el único progreso destacable fue la adición de MTP-PE (Muramil Tripéptido Fosfatidiletanolamina Encapsulado en Liposomas) en osteosarcomas, con mejoría de la supervivencia libre de evento (52).

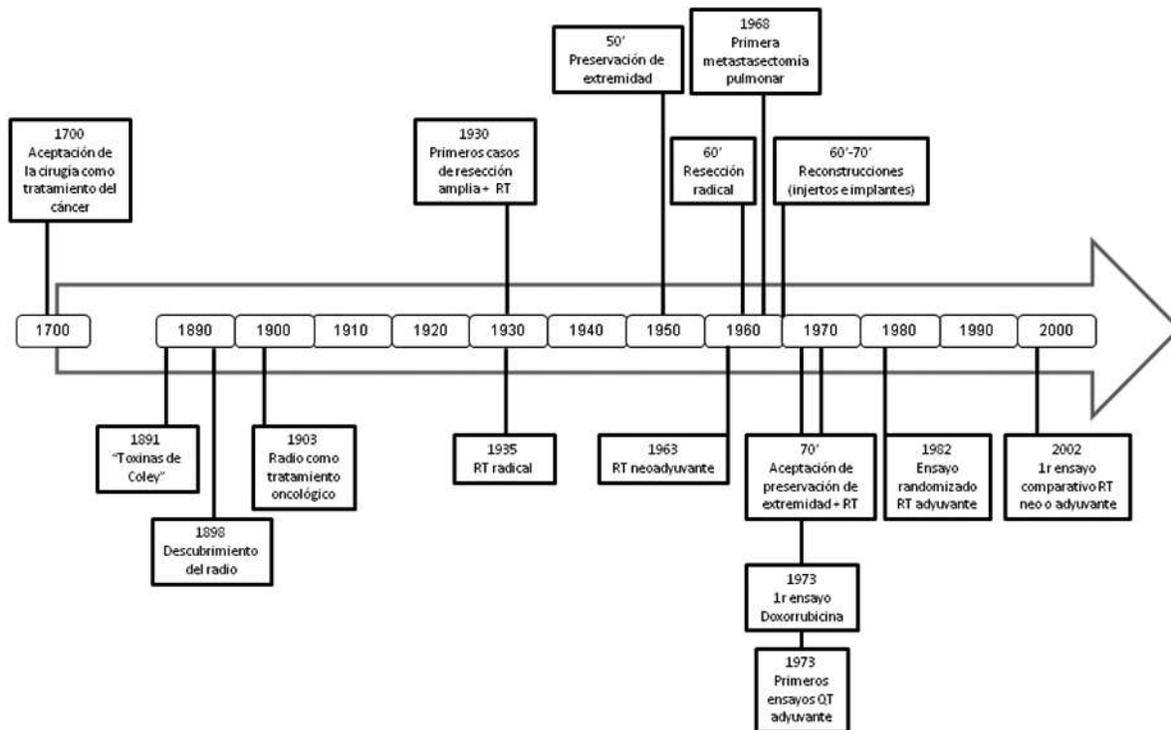


Figura 1. Hitos destacables en la evolución del tratamiento del sarcoma. RT: radioterapia.

Por otro lado, aunque en los pacientes con sarcoma la cirugía fue, y sigue siendo, el pilar fundamental del tratamiento, un elevado número de ellos recaían, muchas veces en forma de lesión irreseccable o metastásica, acortando drásticamente supervivencia. Este hecho, hizo plantearse si añadir quimioterapia, en estadio localizado, podría aumentar la SG. No obstante, la historia de la quimioterapia en el sarcoma de tejidos blandos no ha representado un adelanto tan señalable, muy posiblemente por la menor quimiosensibilidad de este grupo en general. La gran heterogeneidad de los sarcomas hace difícil su representatividad en los ensayos clínicos y los estudios específicos por subgrupos constan de pocos pacientes. Esto lleva a que la valoración de la eficacia de los fármacos sea compleja (52).

Doxorrubicina se evaluó por primera vez en 1973, en un ensayo fase II en el que se incluyeron pacientes con

múltiples tumores. Los sarcomas mostraron especial sensibilidad (21 remisiones en 64 pacientes) (53).

Pese a que el objetivo de este documento no es la revisión sistemática de todos los ensayos clínicos, cabe destacar algunos resultados generales que hicieron cambiar la práctica habitual en el sarcoma. En contexto adyuvante, se publicaron distintos estudios randomizados, comparando cirugía sola, frente a diversos esquemas quimioterápicos basados en antraciclina (54). A pesar de que las poblaciones eran muy heterogéneas, dos de los ensayos demostraron un aumento en SG en la rama de quimioterapia, mientras que nueve no encontraron diferencias significativas. Distintos metaanálisis también intentaron esclarecer este papel de la quimioterapia en la adyuvancia. En 1997, se publicó uno con datos de más de 1.500 pacientes, mostrando un beneficio significativo en relación al inter-

valo libre de recurrencia local y a distancia, aunque el incremento en SG no fue significativo (55). La mayor evidencia fue para los sarcomas localizados en extremidades (HR 0,80;  $p=0,029$ ). En 2008, una actualización del metaanálisis con casi 2.000 casos, confirmó la mejoría en intervalo libre de recurrencia para los pacientes a los que se les administraba adyuvancia y, además, ratificó un aumento en SG en los que recibían la combinación de doxorubicina - ifosfamida (56).

Actualmente se considera que el tratamiento adyuvante con ifosfamida y doxorubicina debe proponerse a pacientes con sarcomas de extremidades, de alto riesgo (localización profunda, > 5 cm y alto grado), a pesar de que no hay datos definitivos de beneficio en SG. La administración de manera neoadyuvante ofrece la ventaja de probar la quimiosensibilidad y poder iniciar el tratamiento de la enfermedad micrometastásica de forma inmediata (49).

En el escenario de enfermedad metastásica, doxorubicina sigue siendo el tratamiento más activo, por lo que se usa como tratamiento de primera línea. La cardiotoxicidad es su principal toxicidad, por lo que, durante un tiempo se buscaron antraciclinas alternativas. Epirubicina, a dosis equimolar, no aportó beneficio en toxicidad ni en actividad (57). Sí supuso una mejoría el descubrimiento de la doxorubicina liposomal, con eficacia similar y menor toxicidad cardíaca, si bien estos datos no se han confirmado en un estudio fase III (58).

Ifosfamida es el segundo agente más utilizado en sarcomas, aunque durante años su uso fue limitado, debido a su asociación con la cistitis hemorrágica, hasta la introducción del mesna en 1979. En distintos ensayos, la dosis estándar de 9 g/m<sup>2</sup> no obtuvo ventajas al compararla con doxorubicina, por lo que actualmente los dos son considerados los agentes más eficaces en primera línea. La combinación de ambos, demostró mayor tasa de respuestas (por encima del 50%), sin impacto en SG, por lo que pasó a ser un tratamiento a

considerar en caso de intención de reseccabilidad, en un paciente apto para tolerar la biterapia (59).

En 1970 se escribió, por primera vez, sobre el uso de dacarbacina en pacientes con sarcoma, aportando unas tasas de respuesta del 17% (60). En la actualidad, se prefiere su uso en combinación con gemcitabina o doxorubicina, puesto que la SLP en monoterapia es de solo 2 meses (61). Por su lado, la gemcitabina en monoterapia y en combinación con docetaxel también se ha ensayado para el tratamiento de estos tumores (62).

Los últimos citotóxicos descubiertos para el tratamiento del sarcoma, trabectedina y eribulina, tienen origen marino (un tunicado y una esponja, respectivamente). Ambos demostraron superioridad frente a dacarbacina en pacientes con leiomiomas y liposarcomas metastásicos pretratados. Trabectedina consiguió un aumento en SLP (4,2 m vs 1,5 m) mientras que eribulina demostró mejorar la SG (13,5 m vs 11,5 m), con un aumento de 7 meses en los liposarcomas (63, 64). En referencia a los tratamientos diana, pazopanib ha sido el único en demostrar un beneficio en SLP (4,6 m vs 1,6 m), en un ensayo fase III frente a placebo, incluyendo sarcomas no adipocíticos (65).

En los últimos años, el avance en el tratamiento sistémico de los sarcomas en general ha sido escaso, destacando únicamente tratamientos en algunos sarcomas específicos. Precisamente, las últimas investigaciones se centran en el estudio de fármacos para determinados subtipos y en profundizar en el conocimiento de su biología molecular.

## Conclusión

Los sarcomas conforman un grupo de múltiples subtipos histológicos, que se han ido describiendo durante siglos, hasta llegar a su clasificación actual. El mejor conocimiento de este tumor ha venido determinado por los avances radiológicos y patológicos junto con su

interrelación con la clínica. En los últimos 100 años, se han producido progresos destacables en relación a su tratamiento, sobre todo referente al manejo multidisciplinar. Aún así, sigue siendo un tumor con mucho por descubrir y con pocas opciones terapéuticas en estadio avanzado. Aunque esto puede parecer desconsolador, también forma parte del encanto de este tipo tumoral, para el cual quedan múltiples puertas abiertas a la investigación.

## Referencias

- Peltier LF. Historical note on bone and soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol*. 1985;30(4):201-5.
- Home E. A short tract on the formation of tumours. London: Longman, Hurst Rees Orme Brown & Green; 1830.
- Ewing J. Relation of trauma to malignant tumors. *Amer J Surg*. 1926;40:30-6.
- Rous P. A Transmissible Avian Neoplasm. (Sarcoma of the Common Fowl.). *J Exp Med*. 1910;12(5):696-705.
- Hardell L, Sandstrom A. Case-control study: soft-tissue sarcomas and exposure to phenoxyacetic acids or chlorophenols. *Br J Cancer*. 1979;39(6):711-7.
- Sears HF. Soft tissue sarcoma: a historical overview. *Semin Oncol*. 1981;8(2):129-32.
- Breasted JH, New-York Historical Society. Library. The Edwin Smith surgical papyrus. Chicago, Ill.: The University of Chicago Press; 1930.
- Ebbell B. The Papyrus Ebers: the greatest Egyptian medical document. Copenhagen: Levinand Munksgaard; 1937.
- Long ER. A history of pathology. Baltimore: Williams and Wilkins Co.; 1928.
- Severinus MA. De abscessuum recondita natura. Naples, Beltronus; 1632.
- Morgagni GB. The Seats and Causes of Diseases investigated by Anatomy. Translated by Benjamin Alexander. London: Millen&Cadell; 1769.
- Hodgkin. On the Anatomical Characters of some Adventitious Structures. *Med Chir Trans*. 1829;15(Pt 2):265-448.
- Hey WMRCs. Practical Observations in Surgery, illustrated with Cases. London: Candell and Davis; 1803.
- Wardrop J. Observations on fungus haematodes or soft cancer. Ramsay&Company, editor. Edinburgh; 1809.
- Abernethy JMRCs. Tumor classification in Surgical Observations. London: Hurst Rees Orme & Brown Longman; 1804.
- Boyer A. Traite des Maladies Chirurgicales et des Operations pi Leu Conviennent. Paris:Migneret; 1814.
- Lebert H. Physiologie pathologique. Paris: JB Bailliere; 1845.
- Virchow R. Die Krankhaften Geschwulste. Berlin; 1863.
- Kaposi M. Idiopathisches multiples pigment-sarkom der Haut. *Arch Dermatol Syphil*. 1872;4:265-73.
- Gross SW. Sarcoma of the long bones: Based upon a study of 165 cases. *Am J Med Sci* 1879;78:17-57.
- Mallory FB, Wright JH. Pathological Technique. Philadelphia: WB Sanders; 1897.
- Borst M. Die Lehre von den Geschwulsten, mit einem mikroskopischen Atlas. Wiesbaden: JF Bergmann; 1902.
- Caldwell JA. Z. Extradural liposarcoma of spinal canal; clinical and pathological report. *Surg Gynec and Obst*. 1925;40:476-80.
- Stout AP. Liposarcoma-the Malignant Tumor of Lipoblasts. *Ann Surg*. 1944;119(1):86-107.
- Stout AP. Tumors of the musculoskeletal system in the Atlas of Tumor Pathology. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1953.
- Hajdu SI. Soft tissue sarcomas. *Cancer*. 2007;109(9):1697-704.
- Enzinger FM, Lattes R, Torloni H. Histological typing of soft tissue tumours: Geneva, World Health Organization; 1969.
- Russell WO, Cohen J, Enzinger F, Hajdu SI, Heise H, Martin RG et al. A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. *Cancer*. 1977;40(4):1562-70.
- Hajdu SI. Pathology of soft tissue tumors. Philadelphia: Lea and Febiger. London: Kimpton; 1979.
- Codman EA. The X-ray in surgery. En: WW K, editor. Surgery: its principles and practice. Philadelphia: WB Saunders Co; 1919.
- Henshaw RM. Surgical advances in bone and soft tissue sarcoma: 50 years of progress. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014.
- Cantin J, McNeer GP, Chu FC, Booher RJ. The problem of local recurrence after treatment of soft tissue sarcoma. *Ann Surg*. 1968;168(1):47-53.
- Atkinson L, Garvan JM, Newton NC. Behavior and Management of Soft Connective Tissue Sarcomas. *Cancer*. 1963;16:1552-62.
- Ferguson AB. Treatment of osteogenic sarcoma. *J Bone Joint Surg*. 1940;22:92-100.
- Phemister DB. Local resection of malignant tumors of bone. *AMA Arch Surg*. 1951;63(6):715-7.
- Suit HD. Sarcoma of soft tissue. *CA Cancer J Clin*. 1978;28(5):284-95.
- Suit HD, Russell WO, Martin RG. Management of patients with sarcoma of soft tissue in an extremity. *Cancer*. 1973;31(5):1247-55.

38. Parrish FF. Treatment of bone tumors by total excision and replacement with massive autologous and homologous grafts. 1966. *Clin Orthop Relat Res.* 2000(373):3-10.
39. Sugarbaker PH, Barofsky I, Rosenberg SA, Gianola FJ. Quality of life assessment of patients in extremity sarcoma clinical trials. *Surgery.* 1982;91(1):17-23.
40. Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, Malawar M, Pritchard DJ. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res.* 1993(286):241-6.
41. Enneking WF. History of orthopedic oncology in the United States: progress from the past, prospects for the future. *Cancer Treat Res.* 2009;152:529-71.
42. McNamara JJ, Paulson DL, Kingsley WB, Urshel HC Jr. Pulmonary resection for metastatic osteosarcoma. *JAMA.* 1968;205(7):535-6.
43. Ewing J. Diffuse endothelioma of bone. *Proc NY Pathol Soc.* 1921;21:17-24.
44. Del Regato JA. Radiotherapy of soft-tissue sarcomas. *JAMA.* 1963;185:216-8.
45. Leucutia T. Radiotherapy of sarcomas of soft parts. *Radiology.* 1935;25:403-15.
46. Suit HD, Russell WO, Martin RG. Sarcoma of soft tissue: clinical and histopathologic parameters and response to treatment. *Cancer.* 1975;35(5):1478-83.
47. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennan M et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1982;196(3):305-15.
48. 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 randomized trial. *Lancet.* 2002;359(9325):2235-41.
49. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Biellack S et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv51-iv67.
50. El-Bared N, Wong P, Wang D. Soft tissue sarcoma and radiation therapy advances, impact on toxicity. *Curr Treat Options Oncol.* 2015;16(5):19.
51. Coley WB. The Treatment of Malignant, Inoperable Tumors with the Mixed Toxins of Erysipelas and Bacillus Prodigiosus. Brussels: Weissenbruch; 1914.
52. Patel SR. Fifty years of advances in sarcoma treatment: moving the needle from conventional chemotherapy to targeted therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2014:259-62.
53. O'Bryan RM, Luce JK, Talley RW, Gottlieb JA, Baker LH, Bonadonna G. Phase II evaluation of adriamycin in human neoplasia. *Cancer.* 1973;32(1):1-8.
54. Antman KH. Adjuvant therapy of sarcomas of soft tissue. *Semin Oncol.* 1997;24(5):556-60.
55. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet.* 1997;350(9092):1647-54.
56. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhhyar F, Tozer R, Figueiredo A, Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer.* 2008;113(3):573-81.
57. Mouridsen HT, Bastholt L, Somers R, Santoro A, Bramwell V, Mulder JH et al. Adriamycin versus epirubicin in advanced soft tissue sarcomas. A randomized phase II/phase III study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1987;23(10):1477-83.
58. Judson I, Radford JA, Harris M, Blay JY, van Hoesel Q, le Cesne A et al. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer.* 2001;37(7):870-7.
59. Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA, Plager C, Papadopolous N, Jenkins J et al. Results of two consecutive trials of dose-intensive chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in patients with sarcomas. *Am J Clin Oncol.* 1998;21(3):317-21.
60. Gottlieb JA, Benjamin RS, Baker LH, O'Bryan RM, Sinkovics JG, Hoogstraten B et al. Role of DTIC (NSC-45388) in the chemotherapy of sarcomas. *Cancer Treat Rep.* 1976;60(2):199-203.
61. Garcia-Del-Muro X, Lopez-Pousa A, Maurel J, Martin J, Martinez-Trufero J, Casado A et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol.* 2011;29(18):2528-33.
62. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, Priebat DA, Okuno SH, Samuels B et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol.* 2007;25(19):2755-63.
63. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, Hensley ML, Schuetze SM, Staddon A et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(8):786-93.

64. Schoffski P, Chawla S, Maki RG, Italiano A, Gelderblom H, Choy E et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10028):1629-37.
65. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;379(9829):1879-86.

**Recibido:** Octubre 26, 2020  
**Aceptado:** Octubre 30, 2020

**Correspondencia:**  
Anna Estival  
[aestival@iconcologia.net](mailto:aestival@iconcologia.net)