

Sarcoma sinovial

Un artículo del ESUN

Andrea Ferrari, MD
Unidad de Oncología Pediátrica

Paola Collini, MD
Departamento de Patología

Instituto Nacional para el estudio y la cura de Tumores
Via G. Venezian, 1 -20133 Milano MI, Italia

Nota importante: Este manuscrito ofrece una descripción de hallazgos patológicos, características clínicas y las opciones de tratamiento para los pacientes con sarcoma sinovial y proporciona una introducción a los médicos que no estén familiarizados con esta enfermedad. Los autores están implicados en la gestión diaria de los niños y adolescentes con sarcomas de tejidos blandos. Así, en particular, sobre el tratamiento, el debate representa principalmente el punto de vista de un oncólogo pediátrico.

Introducción

Los sarcomas de tejidos blandos son tumores malignos no-epiteliales, del tejido extraesquelético del cuerpo, incluyen el músculo, la grasa, el tejido fibroso, vasos y el sistema nervioso periférico. Ellos forman un grupo heterogéneo de neoplasias mesenquimatosas, que se clasifica en una base histológica de acuerdo con el tejido adulto al que se parece o se supone que deriva. Estos tumores son poco frecuentes. Con una incidencia anual de alrededor de 2-3/100.000, suponen menos del 1% de todos los tumores malignos y 2% de todas las muertes relacionadas con cáncer, aunque en los niños, los sarcomas de tejidos blandos representan el 8% de todas las neoplasias malignas.

El sarcoma sinovial (SS) representa uno de los tumores malignos más frecuentes de los tejidos blandos, lo que representa aproximadamente el 8% de todos los sarcomas de tejidos blandos. Según algunos informes, el SS no es el más frecuente en los adolescentes y adultos jóvenes, sino el rabdomiosarcoma, que representan el 15-20% de los casos (Weiss, 2001). El pico de incidencia está en la 3ª década (aproximadamente el 30% de los casos ocurren en pacientes de menos de veinte años de edad), y los hombres son más afectados que las mujeres (razón hombre / mujer alrededor de 1,2:1).

A pesar de su nombre, el sarcoma sinovial no surge a partir de tejido sinovial. Como con la mayoría de los sarcomas de tejidos blandos, la patogénesis del SS es todavía desconocida y no están bien establecidos los factores de riesgo, por lo tanto, ningún programa de detección ha sido evaluado o podría ser recomendado.

La patología y la biología

El SS es clínica, morfológica y genéticamente distinta a otro sarcoma, caracterizado por la translocación cromosómica específica (X, 18) (p11, q11). En la última clasificación de la OMS sobre tumores óseos y de tejidos blandos, el SS está clasificado entre los tumores malignos de diferenciación incierta, carente de una precisión de contrapartida de tejido normal (OMS 2002). Incluso siendo típica de los tejidos blandos, el SS puede encontrarse también en otros sitios, tales como el riñón, pulmón y pleura.

Translocaciones: Un desplazamiento implica la rotura mecánica y la reconexión entre los diferentes cromosomas. El SS tiene una translocación cromosómica característica que se considera fundamental para su crecimiento canceroso. Tener una translocación específica proporciona un mecanismo potencial para el desarrollo de terapias dirigidas.

Translocaciones: El Atlas en línea de Genética y Citogenética en Oncología y Hematología contiene un resumen de la clasificación de la página web y otra información sobre Sarcoma sinovial. La "Bibliografía" de esta página web para una serie de referencias que tratan de la translocación cromosómica SS. Además, vea el recuadro "Genética Molecular", a continuación.

Apreciación Bruta: El diámetro de SS varía de 3 a 10 centímetros (cm). Los tumores tienden a ser multinodulares y pueden ser quísticos. Cuando crecen lentamente, tienden a tener presiónando los márgenes y se circunscriben a una pseudo-cápsula. Los SS pobremente diferenciados crecen rápidamente, con márgenes infiltrantes, mostrando hemorragia y necrosis.

Los hallazgos histológicos: Los SS se componen de dos tipos de células morfológica y inmunofenotípicamente distintas: las células fusiformes, uniforme y relativamente pequeñas, con núcleos ovales y escaso citoplasma, formando láminas sólidas, y las células epiteliales, caracterizada por la verdadera diferenciación epitelial .

Los SS se clasifican en función de su aspecto morfológico como:

- SS bifásico
- SS Monofásicos bu
- SS Monofásicos epiteliales (excepcional)
- SS pobremente diferenciados

Un SS Bifásico muestra tanto células fusiformes como células epiteliales en proporción variable (Figura 1).

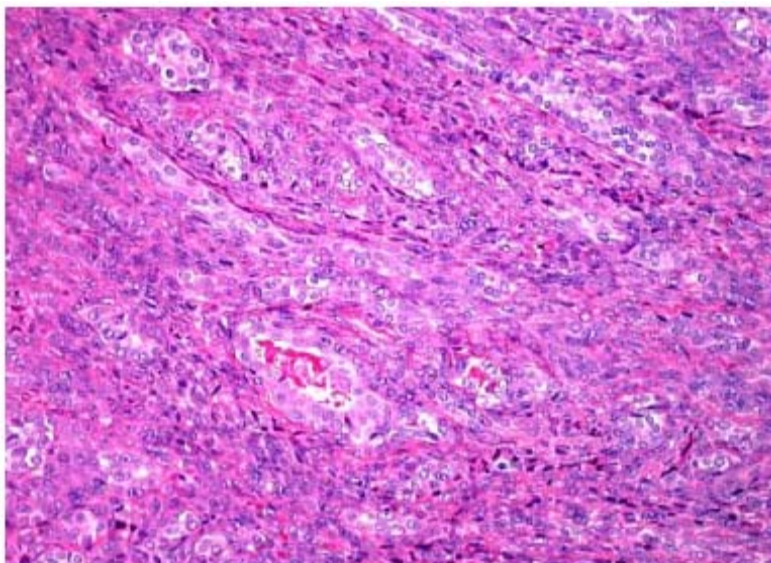


Figura 1: Esta es una foto de un sarcoma sinovial bifásico, en el que podemos ver la coexistencia de células epiteliales y células fusiformes.

Los SS Monofásicos muestra sólo el componente de células fusiformes. (Figura 2). El SS monofásico puramente epitelial glandular es una entidad teórica y requiere de la genética molecular para distinguirlo de adenocarcinoma.

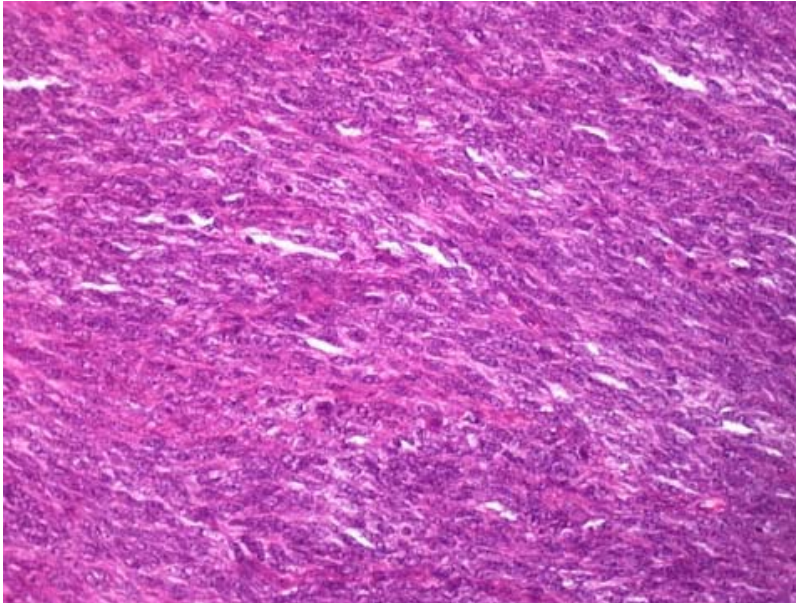


Figura 2: Esta es una foto de un sarcoma sinovial monofásico, en el que sólo células fusiformes están presentes

Los SS pobremente diferenciados muestra uno de los tres patrones morfológicos: células grandes / epitelioides / patrón rabdoide, un patrón de células pequeñas, y un patrón de alto grado de células fusiformes (Figura 3).

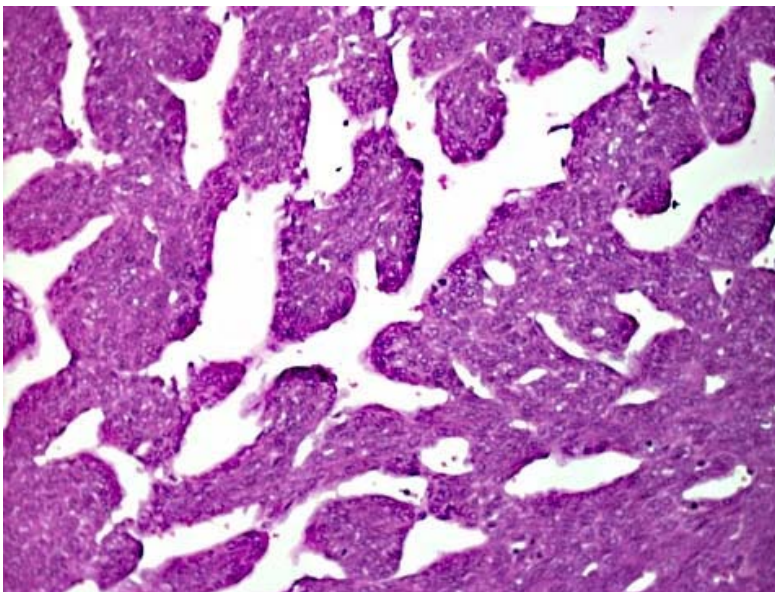


Figura 3: Se trata de un sarcoma sinovial pobremente diferenciado, de tipo de células pequeñas, que se caracteriza por un patrón hemangiopericytomatoso prominente formado por dilatadas estructuras vasculares, entre las que existen células que son redondas y pequeñas, como las observados en un pequeño tumor de células redondas, es decir, en un sarcoma de Ewing . En estos casos, los análisis genéticos moleculares podrían verse obligados a diferenciar entre estas dos entidades.

Sarcoma sinovial pobremente diferenciado se considera como una forma de progresión, con un comportamiento más agresivo y un mayor porcentaje de metástasis (Weiss, 2001). En las zonas menos celulares no puede haber hialinización, cambios rizoides y calcificaciones, con o sin la osificación y cambios rara vez condroide. La calcificación tumoral focal, con o sin la osificación, está presente en cerca de un tercio de los SS. Haga clic en el vínculo de abajo para ver la tabla de las características clínicas y patológicas de sarcoma sinovial. http://sarcomahelp.org/learning_center/figures/synovial-characteristics.html

Entre los sistemas de clasificación disponibles, el sistema francés, FNCLCC (Federación Francesa de Centros de Cáncer del grupo de sarcomas), es el más frecuente para los sarcomas de tejidos blandos de los adultos (Guillou, 1997). Se trata de un sistema de puntuación en el que la suma de D (diferenciación, 'D3' por defecto en el SS), M (mitosis: por debajo de 10/10HPF; entre 10 y 19/10HPF, más de 19/HPF) y N (necrosis: ausente, a menos de 50%, más del 50%) da el grado 1, 2 o 3. Incluso si en los protocolos terapéuticos el SS es considerado como uno de sarcomas de alto grado, por definición, el grado de FNCLCC se reporta como el factor histológico más predictivo de metástasis en los SS. Menos de 10 mitosis/10HPF, la ausencia de necrosis, ausencia de áreas pobremente diferenciadas, la edad pediátrica, el tamaño menor de 5 cm, y erradicar tumores localizados como resultado un mejor pronóstico (Guillou, 2004).

Genética molecular: Los SS se caracterizan como un grupo originado por la presencia de una translocación específica t (X, 18), que fusiona el gen del cromosoma 18, SYT con SSX1 (aproximadamente 2 / 3 de los casos), SSX2 (aproximadamente 1 / 3 de los casos) o SSX4 (casos raros) y el gen del cromosoma X. Como consecuencia de la translocación, una transcripción de fusión se forma a nivel de ARNm, detectables por Técnicas de PCR. Casos con transcripciones de la fusión, tanto SYT/SSX1 y SYT/SSX2 se han descrito. SYT/SSX1 según informes se asoció significativamente con el SS bifásico. La asociación entre SYT/SSX1 con metástasis reduce la supervivencia libre de tumores localizados pero no fue confirmado en todas las series, y la importancia pronóstica de la tipificación del gen de fusión es todavía incierta (Mancuso 2000, Mezzelani 2001).

Características clínicas y diagnóstico

Los SS pueden surgir en cualquier lugar de las partes blandas del cuerpo, generalmente como una masa en progresivo aumento. La presentación clínica más frecuente es una masa de lento crecimiento en los tejidos blandos de las extremidades inferiores, especialmente alrededor de la rodilla y el tobillo. El tumor está a menudo cerca de un tendón, o bolsa. En otros lugares como cabeza y cuello, pared abdominal, retroperitoneo, mediastino, pleura, pulmones y otros órganos son menos comunes.

Varios son los síntomas que pueden estar relacionados con estos lugares, aunque la masa indolora sigue siendo la presentación más frecuente. Dificultad en la deglución y la respiración, o la alteración de la voz, por ejemplo, podría estar asociado con el SS de la región de cabeza y cuello. El dolor puede estar relacionado con la participación de los nervios. Debido a que el tumor crece lentamente, los síntomas pueden estar presentes durante largo tiempo antes de que se haga el diagnóstico. Esto puede retrasar el diagnóstico.

Como se trata de un sarcoma de alto grado, los SS se caracterizan por la invasión local y una propensión a metástasis. En el momento del diagnóstico, menos del 10% de los casos se presentan con metástasis (especialmente a los pulmones), pero la diseminación metastásica, posterior, se puede producir en el 25-50% de los casos.

Con el fin de determinar la extensión local y a distancia de la enfermedad, un estudio completo de imágenes es necesario en los estudios de diagnóstico. Estos estudios son fundamentales para determinar el tamaño del tumor y la extensión local. La Ecografía es a menudo el primer instrumental que se utilizará para la evaluación. La tomografía computarizada (TAC) o La Resonancia Magnética (RM) de la localización primaria es obligatoria para la evaluación de la extensión local antes de cualquier tratamiento. La RM de una extremidad es normalmente considerada superior en la definición de la extensión de los tejidos blandos (Figura 4).

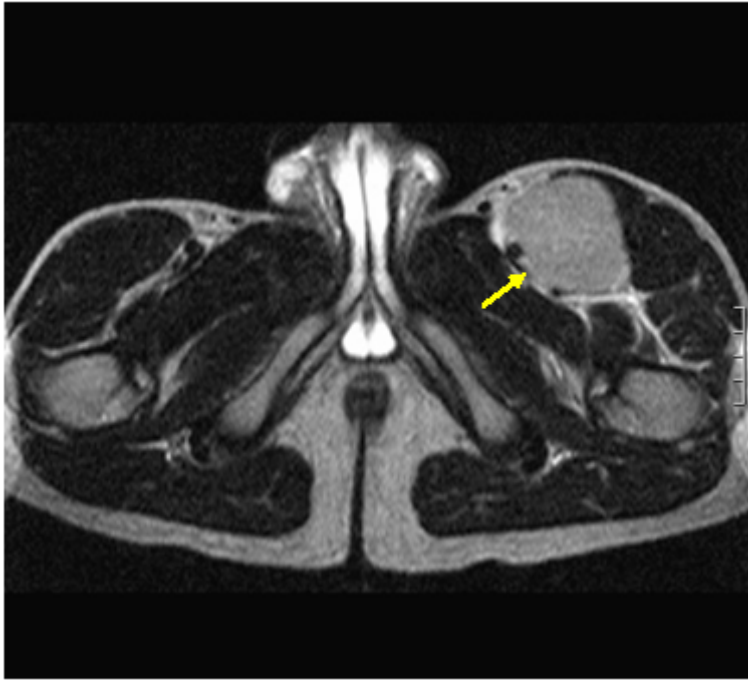


Figura 4: Imágenes de Resonancia Magnética (MRI) de un joven de 17 años de edad con un sarcoma sinovial del muslo proximal: la RM es obligatoria para la adecuada evaluación de la extensión local del tumor. RM parece ser superior a la TC en la definición de la extensión del tejido blando.

Después de la descripción precisa de la extensión local del tumor, la evaluación patológica es necesaria para definir el diagnóstico histológico. La biopsia inicial tiene el objetivo de definir el diagnóstico, pero también debe proporcionar suficiente material para la inmunohistoquímica, citogenética, estudios biológicos y revisión de la patología central de los pacientes a ser incluidos en ensayos clínicos multicéntricos.

Las biopsias, inmunohistoquímica, e informes de Patología: Para hacer el diagnóstico del sarcoma sinovial, la biopsia es necesaria para evaluar el tejido. Haga clic en el siguiente vínculo para leer una introducción a las biopsias, junto con extractos de varios artículos informativos ESUN.

http://sarcomahelp.org/learning_center/biopsy.html

El siguiente vínculo contiene varias páginas Web que pueden ayudarle en la comprensión de un informe de patología. <http://www.thedoctorsdoctor.com/translating.html>

Además, para una visión general de los diferentes tipos de biopsias y anatomía patológica, haga clic aquí. <http://www.cancerguide.org/pathology.html>

Para leer un resumen de los procedimientos de inmunohistoquímica, haga clic aquí. <http://en.wikipedia.org/wiki/Pathology>

El principio subyacente de las técnicas de inmunohistoquímica es que un anticuerpo específico se combinan con su antígeno específico para dar un anticuerpo exclusivo de la estructura del antígeno. Para una introducción a los antígenos y anticuerpos, haga clic aquí. <http://en.wikipedia.org/wiki/Antigens>

En el caso de una masa grande y profunda, la biopsia debe ser siempre el procedimiento quirúrgico inicial, para evitar una cirugía inadecuada. La Biopsia abierta (biopsia incisional) o biopsia con aguja gruesa (tru-cut, guiada por ultrasonido o tomografía computarizada) es preferible a los aspirados de aguja fina que pudiera establecer la presencia de malignidad, pero rara vez identificar el subtipo o proporcionar el tejido necesario para estudios adicionales. En cualquier caso, la biopsia inicial debe ser cuidadosamente planificada por un cirujano experimentado, teniendo en cuenta la posible cirugía definitiva posterior, que debe incluir la cicatriz y el tracto de la biopsia. Por ejemplo, en SS de las extremidades, la incisión debe ser longitudinal a la extremidad y no atravesar varios compartimentos; Se debe de tener mucho

cuidado y se debe minimizar el riesgo de hematomas post-quirúrgicos y la necesidad de drenajes. En todos los casos, el tejido debe ser enviado en estado fresco al laboratorio. El fijador que se utilizará cuando esto no sea posible, será la formalina.

Estadíaje

Después del estudio de extensión del tumor y la biopsia, el estudio diagnóstico se completa mediante la evaluación radiológica, con el fin de detectar metástasis regionales y distantes. La tomografía computarizada de tórax, Gammagrafía ósea con tecnecio y la ecografía abdominal son necesarias para la identificación de pulmón, hueso y la metástasis abdominal, respectivamente. La atención a los ganglios linfáticos regionales de la localización primaria es también importante. La tomografía por emisión de positrones (PET) aún no se considera una prueba de imagen válida para el SS.

El riesgo asumido en la estrategia de tratamiento está basado en la estadificación pre-tratamiento y post-estado clínico del paciente quirúrgico. Los oncólogos pediátricos suelen diferenciar etapas del SS, según la clasificación TNM clínico (basado en la invasión local, T1 y T2, y el tamaño del tumor, A o B, es decir, más o menos de 5 cm, ausencia o presencia de metástasis ganglionares y a distancia: N0 y N1, M0 y M1, respectivamente (Harmer 1982). El intergrupo de Estudio del rhabdomyosarcoma (IRS), post-quirúrgica basa su sistema de agrupación en el grado de resección quirúrgica (Maurer, 1988):

Grupo I - Los tumores son extirpados completamente con márgenes negativos microscópicos

Grupo II - Resección amplia de tumores con enfermedad residual microscópica y/o diseminación ganglionar linfática regional.

Grupo III - Enfermedad residual macroscópica después de la resección incompleta o biopsia.

Grupo IV - Metástasis de inicio.

Los oncólogos, a menudo, en los adultos usan el sistema de clasificación del Conjunto Americano del Comité sobre el Cáncer que incorpora el grado histológico (que presumiblemente es alto en todos los pacientes con SS), además del tamaño y la profundidad (la mayoría de los SS son profundas).

Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con SS se relaciona con la viabilidad de la resección quirúrgica, el tamaño del tumor, y la invasión local. Los pacientes con tumores pequeños que se pueden eliminar completamente en el momento del diagnóstico tienen un pronóstico excelente. Para los tumores mayores de 5 cm, el riesgo de desarrollar metástasis a distancia es mayor. La serie Pediátrica (Ladenstein de 1993, Pappo 1994, Ferrari 1999, Okcu 2003, Brecht, en prensa) reportó un aumento en la supervivencia del 80% del IRS para el Grupo I-II de los pacientes, pero alrededor del 60-70% de los casos > 5 cm. Para los pacientes con enfermedad irresecable al momento del diagnóstico (IRS grupo III), la supervivencia se ha reportado entre el 50 y el 70% (pero claramente es menor para los casos localizados en la región del cuello-cabeza, pulmón y abdomen). Para los pacientes con metástasis a distancia, los resultados en general son pobres.

Tratamiento

El enfoque del tratamiento óptimo del SS queda por determinar. Como en otros sarcomas de tejidos blandos, el tratamiento estándar para la enfermedad localizada es la cirugía y la radioterapia tiene un papel en la mejora del control local después de la resección compartimental. El papel de la quimioterapia aún no está claro y la rareza de estos tumores impide la acumulación de un número adecuado para un ensayo aleatorio. Sin embargo, es posible afirmar que la resección quirúrgica con o sin la radioterapia adyuvante y/o quimioterapia basada en doxorubicina e ifosfamida son los pilares actuales de tratamiento.

Centros de Sarcoma: El sarcoma sinovial es un tumor poco frecuente y su tratamiento es necesariamente multidisciplinario y complejo. Los pacientes deben ser referidos a las instituciones seleccionadas con la experiencia adecuada en el tratamiento de pacientes con sarcomas de tejidos blandos, y con conocimientos multidisciplinarios en pacientes en ensayos clínicos.

Cirugía

La cirugía es la piedra angular del tratamiento del SS. Su objetivo es obtener márgenes adecuados con pocas o ningunas secuelas a largo plazo, y debe ser tratado como el enfoque principal si se considera factible evitando la resección completa y la amputación. De lo contrario, después de la biopsia de diagnóstico, se dará quimioterapia y/o radioterapia para reducir el tumor y poderlo someter a cirugía posteriormente. El logro de "márgenes suficientes" es una cuestión crucial, estrictamente influenciada por el tipo de tejido sano alrededor del tumor. Es muy difícil aplicar una definición de métricas de distancia de un "seguro" entre el tumor y los márgenes de resección (Gronchi 2005). La conclusión de la Conferencia de sarcoma de tejidos blandos en adultos, en Milán, en junio de 2004 sugirió una definición a la que los márgenes adecuados son "los mayores de 1 cm" de tejido sano alrededor del tumor, en todas las direcciones, cuando el tejido es un músculo, y de 1 mm de tejido sano alrededor el tumor cuando el tejido es periostio (tejido mesenquimatoso que envuelve los huesos, excepto las articulaciones), vasos, epineuro (capa mas externa de los 3 revestimientos de tejido conjuntivo que recubren un nervio), o fascia muscular.

Los márgenes quirúrgicos inadecuados afectan negativamente a los resultados locales, y por lo tanto también a la supervivencia global, aunque algunos estudios en adultos con sarcomas de tejidos blandos no encontraron una fuerte correlación entre la calidad de la cirugía y el resultado final. Sin embargo, la cirugía adecuada se podría definir como una resección R0 que hace que los pacientes sean clasificados como Grupo I. Esto incluye tanto las resecciones compartimentales (la resección del tumor en bloque y de todo el compartimiento de origen, si el tumor esta totalmente confinado) y escisiones anchas (escisiones en bloque a través del tejido normal, más allá de la zona reactiva, y la extirpación del tumor con su pseudo cápsula).

Cirugía: Cuándo y dónde - La calidad de la intervención quirúrgica es fundamental. Los pacientes con tumores profundos y grandes masas, es decir, de más de 5 cm (muy sospechoso de ser sarcomas) deben ser remitidos a centros especializados para el tratamiento local, preferentemente antes de someterse a la biopsia.

Quimioterapia

En cuanto al papel de la quimioterapia, es bastante sorprendente que, a lo largo de los años, las estrategias que se han desarrollado en los protocolos de oncología pediátrica en comparación con los de adultos sean completamente diferentes. Dado que las tasas de respuesta a la quimioterapia que se han registrado en la serie pediátrica son muy altas, los oncólogos pediátricos han considerado el SS como un rhabdomyosarcoma, en otras palabras, un tumor sensible a la quimioterapia. Por lo tanto, los pacientes pediátricos han recibido quimioterapia adyuvante, independientemente de la etapa, incluso después de la extirpación completa de los tumores muy pequeños (Ladenstein de 1993, Pappo de 1994, y Ferrari, 1999).

De otra manera, la quimioterapia adyuvante en general sólo se ha utilizado en pacientes adultos en los ensayos que incluían todos los tipos histológicos de sarcoma de tejido blando y un grupo de control sin tratamiento (Sarcoma Meta Análisis de Colaboración 1997, Bergh 1999, Lewis 2000, Spillane 2000, Frustaci de 2001, y Trassard 2001). Sólo recientemente los oncólogos de adultos reconoce el posible papel de la quimioterapia adyuvante para los casos de alto riesgo, es decir, el tamaño del tumor de gran tamaño (Frustaci 2001, Spurrell 2005).

Un análisis multivariado retrospectivo multicéntrico coordinado por el MD Anderson Cancer Center, que incluye los resultados actualizados de la serie pediátrica publicó anteriormente y examinó la historia clínica y la estrategia de tratamiento de los niños y adolescentes con SS (Okcu 2003). La supervivencia global (OS) de los 219 pacientes fue de 80% a los 5 años, superior a la registrada en la serie de adultos, y la tasa de respuesta de la quimioterapia fue del 60%, mayor que el obtenido normalmente en los sarcomas de adultos. Sin embargo, el análisis sugiere que la quimioterapia adyuvante no tuvo impacto sobre la supervivencia del Grupo I-II de los pacientes, supervivencia libre de eventos (SLE) fue del 84% para los 37 pacientes sin tratamiento y el 78% de 122 pacientes tratados con quimioterapia adyuvante (Okcu 2003).

Un estudio del Instituto Nacional de Tumores de Milán, de 271 pacientes, comparó los resultados clínicos, las modalidades de tratamiento y los resultados de los SS en las diferentes edades (Ferrari, 2004). No se observaron diferencias importantes en la presentación clínica, se observó, a excepción de una tendencia de mayor tamaño del tumor de pacientes de mayor edad, lo que sugiere, en principio, no existen diferencias biológicas importantes correlacionada con la edad. Sin embargo, cuando los pacientes que se consideraron libres de enfermedad, las diferencias significativas en el uso de la quimioterapia adyuvante fueron vistas, con una fuerte correlación de las tasas de supervivencia con los grupos de edad y el uso de la quimioterapia. La supervivencia libre de metástasis (MFS) fue del 60% en los pacientes que recibieron quimioterapia y el 48% en aquellos que no la recibieron. Asimismo, MFS pasó de 69% a 53% a 43% para la campaña de 0-16 de edad (78% con la quimioterapia), 17-30 años (21% con la quimioterapia) y > 30 años de edad (15%, con quimioterapia) en esos tramos de edad, respectivamente, véase la Figura 5 (Ferrari, 2004). Por supuesto, este análisis retrospectivo no puede interpretarse como una demostración formal de la eficacia de la quimioterapia adyuvante en el SS, pero no obstante, sugiere que tiene un papel.

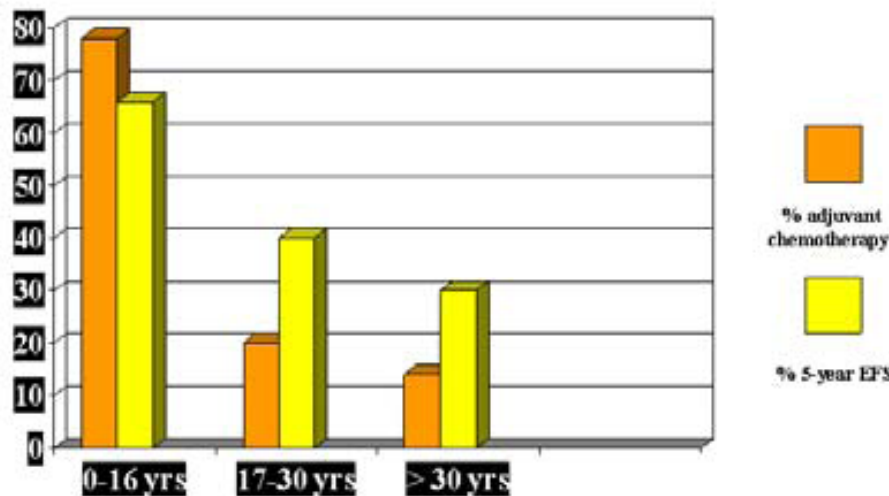


Figura 5: Estudio del Instituto Nacional de Tumores de Milán, Italia (análisis retrospectivo de 271 pacientes de todas las edades): las tasas de supervivencia relacionada con la edad y el uso de quimioterapia, que fue claramente diferente en los distintos grupos de edad (Ferrari A, et al. *Cáncer*, 101:627:634, 2004).

Respuesta a la quimioterapia: La biología del sarcoma sinovial probablemente se encuentra entre las más típicas de los sarcomas de tejidos blandos de adultos y tumores pediátricos de células pequeñas y redondas como el rhabdomyosarcoma o sarcoma de Ewing. La tasa de respuesta a la quimioterapia, en efecto, es aproximadamente el 60% para el sarcoma sinovial, menos del 40% para los sarcomas de tejidos blandos en adultos y el 80% para el rhabdomyosarcoma.

Aunque puede ser cierto que los resultados clínicos sean más desfavorables cuando afectan a los pacientes adultos más que a los niños (y que la edad "per se" probablemente podría considerarse un factor pronóstico para sarcomas de tejidos blandos), la biología de los SS es diferente cuando surgen en los adultos frente a los niños, es menor y poco probable, y por lo tanto, no hay razón para tratar la misma enfermedad en la misma fase de maneras diferentes según la edad del paciente.

Un análisis más detallado hecho por un grupo cooperante italiano y alemán del sarcoma de tejido blando pediátricos en los que los datos retrospectivo sobre 150 pacientes pediátricos con SS resecaado ampliamente, fue revisado (Bertolt Brecht, en prensa). Este estudio fue incapaz de esclarecer el papel de la quimioterapia adyuvante, porque de todos ellos, muy pocos recibieron quimioterapia. Sin embargo, señaló a un subconjunto de pacientes con riesgo muy bajo de metástasis: cuatro recidivas locales y se observaron recidivas sin metástasis en el grupo de 48 de los pacientes con tumores <5 cm. Para este grupo, el uso de quimioterapia adyuvante, como se requiere en anteriores ensayos europeos pediátrico, podría considerarse una opción más de tratamiento.

Los datos tratados anteriores fueron considerados en el desarrollo del protocolo de la reciente creación de la Agencia Europea del grupo de estudio de sarcoma de tejido blando infantil (EpSSG), este protocolo europeo no incluye el rdbomiosarcoma.

Este protocolo va a reclutar pacientes en toda Europa. La razón del tratamiento está basada en experiencias anteriores con niños (SS que se trataba como un "rdbomiosarcoma" y la quimioterapia se le dio a todos los pacientes) y las experiencias con adultos (donde la administración de la quimioterapia, ifosfamida y doxorubicina, fue escasa). La quimioterapia se omitirán en el grupo I, los pacientes ≤5 cm, mientras que para otros subgrupos se administrarán menos ciclos de quimioterapia, pero con una mayor intensidad de dosis de doxorubicina y la ifosfamida, véase la figura 6 (Ferrari, 2005).

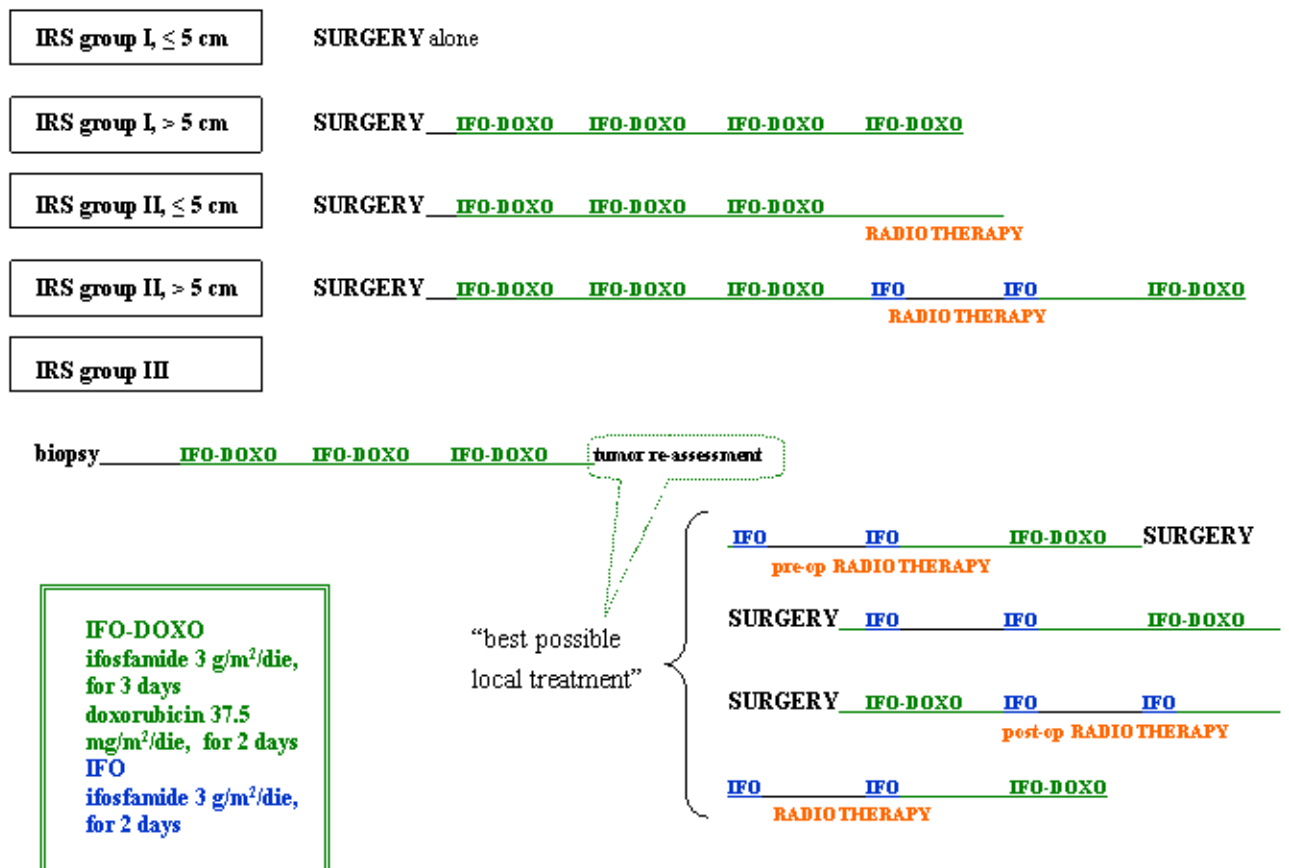


Figura 6: Programa de tratamiento para el sarcoma sinovial, adaptado al riesgo, según El estudio Europeo pediátrico de Sarcoma de tejido blando EpSSG, NRSTS Protocolo de 2005.

Radioterapia

La radioterapia juega un papel bien definido en el control local de sarcomas de tejidos blandos. En pacientes adultos con sarcoma de tejidos blandos, se recomienda la radioterapia después de la resección incompleta, pero a menudo también después de la escisión amplia, especialmente en el caso de tumores de gran tamaño. Ciertamente, la indicación de la radioterapia tiene que ser más estricta en los niños y jóvenes adolescentes con SS que en los adultos, dado el mayor riesgo de graves efectos tardíos de la radioterapia.

En la serie anteriormente citada, INT Milán, se muestra una tendencia favorable para la adición de la radioterapia solamente en pacientes que inicialmente fueron sometidos a resección completa: En el grupo I, los pacientes que contaban con una supervivencia a 5 años libre de recidiva local (LRFS) fue del 78% en pacientes tratados con radioterapia, el 67% en los tratados sin radioterapia postoperatoria. Sin embargo, un claro beneficio se observó en los pacientes cuya resección inicial fue marginal: pacientes del grupo II LRFS a los 5 años, el 57% cuando se administró la radioterapia y el 7% cuando no se administró (Ferrari, 2004).

Según el protocolo EpSSG, la cirugía puede ser considerado como el único tratamiento local para los pacientes del grupo I (a pesar de que la necesidad de la irradiación en caso de tumor > 5 cm es todavía una cuestión abierta a debate), mientras que la radioterapia post-operatorio es necesario para los pacientes del Grupo II (Ferrari, 2005).

Las pautas de tratamiento local son más complicadas en pacientes cuyos tumores son considerados irresecables en el momento del diagnóstico, por lo que deben recibir quimioterapia inicialmente hasta que se pueda realizar la resección. Sin embargo, la necesidad de la radioterapia adicional en caso de retraso en la resección completa sigue debatiéndose.

Asimismo, los beneficios de la radioterapia preoperatoria contra la postoperatoria: la radioterapia postoperatoria conlleva un menor riesgo de complicaciones, pero la irradiación preoperatoria puede mejorar las posibilidades de alcanzar los márgenes de resección libres, puede reducir el riesgo de la contaminación en la operación, menores zonas de radiación y dosis más bajas. Creemos que la elección del tratamiento local debe ser discutida en un marco multidisciplinario y la decisión debe ser personalizada. Varios factores deben considerarse, situación anatómica, el tamaño del tumor y edad del paciente, con el objetivo de dar a todos los pacientes el mejor "tratamiento local posible".

Cuestiones futuras

En los próximos años esperamos mejorar nuestros conocimientos en cuanto a los sarcomas de tejidos blandos y en particular, del SS, buscando nuevos enfoques terapéuticos. La translocación cromosómica específica que se produce en SS (Kawaguchi, 2005), así como los receptores de tirosina y kinasa identificadas en el SS, el receptor de factor de crecimiento epidérmico EGFR y HER-2/neu (Tamborini 2004, Thomas 2005), pueden ser objeto de nuevos agentes moleculares específicamente diseñados para influir en la biología del tumor (Albritton 2005).

Hay en curso ensayos clínicos de investigación en terapias dirigidas. Del mismo modo, se necesitan más estudios para investigar el papel de la Bcl-2 en la terapia de oligonucleótido antisentido, ya que la mayoría de los SS son sobreexpuestos a la proteína anti-apoptótica Bcl-2, que se correlaciona con el crecimiento del tumor, haciéndolos resistentes a la quimio y siendo los resultados pobres en varios tipos de cáncer (Mancuso 2000).

Terapia dirigida: El sarcoma sinovial es un tumor particular con una promesa importante para la terapia dirigida contra la proteína de fusión producida por la translocación específica o en contra de los receptores de tirosinas y kinasas sobreexpuestas por las células tumorales. El desarrollo de los ensayos de cooperación entre los pacientes pediátricos y adultos con SS podría ser la estrategia adecuada para aumentar los estudios biológicos y obtener, para una enfermedad rara como SS, la acumulación de casos necesarios para diseñar ensayos clínicos adecuados.

Referencias

- Albritton KH, Randall RL: Perspectivas para la terapia dirigida de sarcoma sinovial. *J Pediatr Hematol Oncol* 27:219-222, 2005.
- Bergh P, Meis-kindblom JM, Gherlinzoni F, et al. Sarcoma sinovial: la identificación de los grupos de bajo y alto riesgo. *Cancer* 85:2596-2607, 1999.
- Brecht IB, Ferrari A, Int-Veen C, et al. Resección amplia del sarcoma sinovial tratados por el grupo cooperativo alemán e italiano de sarcoma de tejidos blandos pediátricos: el debate sobre el papel de las terapias adyuvantes. *Pediatr Blood Cancer*, en prensa.
- Ferrari A, Casanova M, Massimino M, et al. Sarcoma sinovial: informe de una serie de 25 niños consecutivos a partir de una sola institución. *Med Pediatr Oncol* 32:32-37, 1999.
- Ferrari A, Casanova M. Nuevos conceptos para el tratamiento del rhabdomyosarcoma pediátrico, sarcomas de tejidos blandos. *Expert Rev Anticancer Ther*, 5 (2) ,307-318, 2005.
- Ferrari A, Gronchi A, Casanova M, et al. Sarcoma sinovial: un análisis retrospectivo de 271 pacientes de todas las edades atendidos en una sola institución. *Cáncer*, 101:627:634; 2004.
- Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Quimioterapia adyuvante: para sarcomas de tejidos blandos en las extremidades y tronco en adultos: resultados de un ensayo aleatorio de cooperación italiana. *J Clin Oncol* 19:1238-1247, 2001.
- Gronchi A, Casali PG, Mariani L, et al. Situación de los márgenes quirúrgicos y el pronóstico de los sarcomas de tejidos blandos de adultos de las extremidades: una serie de 911 pacientes consecutivos tratados en una sola institución. *J Clin Oncol*, *J Clin Oncol*. 2005; 23 (1) :96-104.
- Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, et al. Estudio comparativo del Instituto Nacional del Cáncer y la Federación Francesa de Centros de Cáncer. Sistemas de clasificación del grupo de Sarcoma en una población de 410 pacientes adultos con sarcoma de tejidos blandos. *J Clin Oncol*.1997; 15:350-362.
- Guillou L, Benhattar J, Bonichon F, et al. El grado histológico, pero no SYT-SSX tipo de fusión, es un importante factor pronóstico en pacientes con sarcoma sinovial: análisis retrospectivo de un estudio multicéntrico, el. *J Clin Oncol*. 2004; 22 (20) :4040-4050.
- Harmer MH. Clasificación TNM de los tumores pediátricos. Ginebra, Suiza, la UICC Unión Internacional Contra el Cáncer, 1982:23-28.
- Kawaguchi S, Wada T, Ida K, et al. Un ensayo de fase I de vacunación de SYT-SSX unión del péptido en los pacientes con sarcoma sinovial difusión. *J Transl Med*. 2005 12; 3 (1): 1.
- Ladenstein R, Treuner J, Koscielniak E, et al. El sarcoma sinovial de la infancia y la adolescencia: informe de la CWS-81 alemán de estudio. *Cancer* 71:3647-3655, 1993.
- Lewis JJ, Antonescu CR, Leung dhy, et al. Sarcoma sinovial: un análisis multivariable de factores pronósticos en 112 pacientes con tumores primarios localizados en la extremidad. *J Clin Oncol* 18:2087-2094, 2000.
- T Mancuso, Mezzekani A, Riva C, et al. Análisis de las transcripciones de la fusión SYT-SSX y bcl-2 Estado de Fosforilación de expresión en el sarcoma sinovial. *Lab Invest* 80:805-813, 2000.
- Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, et al. El Estudio del rhabdomyosarcoma Intergrupo I: informe final. *Cancer* 61:209-220, 1988.

Mezzelani A, Mariani L, Tamborini E, et al. SYT-SSX genes de fusión y el pronóstico en sarcoma sinovial. *Br J Cancer* 85:1535-1539, 2001.

Okcu MF, Munsell M, Treuner J, et al. El sarcoma sinovial de la infancia y la adolescencia: Un estudio multicéntrico, el análisis multivariado de los resultados. *J Clin Oncol* 21:1602-1611, 2003.

Pappo AS, Fontanesi J, Luo X, et al. El sarcoma sinovial en niños y adolescentes: Hospital de Investigación de Niños St. Jude de la experiencia. *J Clin Oncol* 12:2360-2366, 1994.

Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Quimioterapia adyuvante para el sarcoma resecable y localizado de tejidos blandos de los adultos: meta-análisis de los datos individuales. *Lancet* 350:1647-1654, 1997.

Spillane AJ, A'Hern R, Judson IR, et al. Sarcoma sinovial: Patología clínica, la estadificación y la evaluación, Pronóstico. *J Clin Oncol* 18 :3794-3803, 2000.

Spurrell, EL, Fisher C, Thomas JM, Judson IR. Factores pronósticos en el sarcoma sinovial avanzado: Un análisis de 104 pacientes atendidos en el Hospital Royal Marsden. *Ann Oncol* 2005; 16:437-444.

Tamborini E, Bonadiman L, Greco A, et al. Expresión del ligando activado y KIT derivado de las plaquetas del receptor del factor de crecimiento b receptores de la tirosina quinasa en el sarcoma sinovial. *Clin Cancer Res.* 10:938-943, 2004.

Thomas DG, Giordano TJ, Sanders D, et al. Expresión del receptor de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento y de HER-2/neu en el sarcoma sinovial. *Cancer* 2005; 103 (4) :830-808.

Trassard M, Le Doussal V, Hacène K, et al. Factores pronósticos en el sarcoma sinovial localizado primario: Un estudio multicéntrico de 128 pacientes adultos. *J Clin Oncol* 19:525-534, 2001.

Weiss SW, Goldblum J: Los tumores malignos de tejidos blandos de tipo incierto, en Weiss SW, Goldblum JR (eds.): *Enzinger y Weiss Tumores de tejidos blandos*, St. Louis, Missouri: CV Mosby 2001, pp 1483-1571.

Clasificación de la OMS de los tumores. Patología y Genética. Tumores de tejidos blandos y los huesos. Fletcher CDM, Unni KK, eds y F Mertens. IARC Press, Lyon, 2002