

Papel de la radioterapia en los sarcomas. Radioterapia intraoperatoria

A. ÁLVAREZ GONZÁLEZ, J. SERRANO ANDREU

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

RESUMEN

Los sarcomas de partes blandas (SPB) son tumores poco frecuentes y heterogéneos de los que existe un escaso nivel de evidencia sobre su tratamiento más óptimo. Es indispensable la valoración de cada paciente en centros de referencia dotados de equipos multidisciplinares.

La radioterapia (RT) ha demostrado en estudios aleatorizados un beneficio en el control local (CL), aunque es menos claro su impacto en la supervivencia global (SG). El importante desarrollo tecnológico está obteniendo logros en la optimización dosimétrica, permitiendo escaladas de dosis que pueden mejorar el control local. La radioterapia intraoperatoria (RIO) ofrece la oportunidad de sobreimpresionar áreas de alto riesgo de recurrencia con máxima preservación de tejidos sanos. La correcta asociación de todos los tratamientos disponibles y el desarrollo de ensayos multicéntricos internacionales nos darán la respuesta sobre el mejor tratamiento para cada paciente.

PALABRAS CLAVE: Sarcomas. Radioterapia. Intraoperatoria.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de partes blandas (SPB) son un grupo de tumores muy poco frecuente: constituyen un 1% del total de los tumores malignos, formados hoy en día por más de 50 subtipos histológicos reconocidos, lo que ha condicionado que exista una escasa evidencia científica respecto al tratamiento más óptimo.

La radioterapia (RT) es parte imprescindible del tratamiento multidisciplinar de esta patología. Se revisan las evidencias científicas sobre sus indicaciones y avances tecnológicos con técnicas como la radioterapia intraoperatoria (RIO).

ABSTRACT

Soft tissue sarcomas (STS) are uncommon and heterogeneous tumors in which a low level of evidence remains about its most optimal treatment. It is essential the assessment of each patient in reference centers endowed with multidisciplinary teams.

Radiotherapy (RT) has shown a benefit in local control (LC) in randomized studies, although its impact on overall survival (OS) is less clear. The important technological development is reaching a better dosimetric optimization, allowing dose escalations that could improve local control. Intraoperative radiotherapy (IORT) offers the opportunity to overdose areas of high risk of recurrence with maximum preservation of healthy tissues. The correct association of all available therapeutic agents and the development of international multicentre clinical trials will give us the answer about the best treatment for each patient. The correct association of all available treatments and the development of international multicentre trials will give us the answer on the best treatment for each patient.

KEY WORDS: Sarcomas. Radiotherapy. Intraoperative.

PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EN LOS SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

Aunque la cirugía sigue siendo el pilar básico del tratamiento curativo en los SPB, a raíz del estudio aleatorizado de Rosenberg *et al.* (1) de 1982, en el que se objetivó que la cirugía conservadora más radioterapia (50 Gy con sobreimpresión hasta 60-70 Gy) era equivalente en supervivencia global a la amputación, la irradiación adquirió un papel imprescindible en el manejo conservador de los sarcomas de extremidades, disminuyendo de forma drástica las amputaciones.

En los años noventa, dos estudios aleatorizados probaron el beneficio de la radioterapia en el control local. Por una parte, el trabajo de Pisters *et al.*, con braquiterapia (BT), con implantes intersticiales de Iridio-192 (dosis 42-45 Gy en 4-6 días), mejoraba el control local en sarcomas de alto grado de tronco y extremidades (82% frente a 69%, $p = 0,04$), pero sin beneficio en los de bajo grado (2). En la actualidad, la braquiterapia de baja tasa utilizada en este estudio está abandonándose por problemas de suministro del material radiactivo, sustituyéndose por equipos de alta tasa de dosis.

En el segundo estudio de Yang *et al.* (3), llevado a cabo en sarcomas de extremidades, con radioterapia externa posoperatoria (45 Gy con sobreimpresión del lecho tumoral hasta 63 Gy a 1,8 Gy/fracción), se incrementaba el control local tanto en sarcomas de alto como de bajo grado, sin beneficio en la incidencia de metástasis (MTS) ni en la supervivencia global (SG). Los tumores de alto grado recibieron 5 ciclos de quimioterapia (QT) adyuvante concomitante con Adriamicina y Ciclofosfámid.

Las diferencias entre ambos estudios en el control local obtenidas en los sarcomas de bajo grado han sido interpretadas como una posible consecuencia de la técnica de irradiación (braquiterapia contra radioterapia externa).

Datos maduros de ambos estudios con un mayor seguimiento no han demostrado que exista beneficio en la supervivencia global (4,5). Algunos autores indican que esto podría deberse al escaso tamaño muestral y a la heterogeneidad de esta patología, puesto que datos retrospectivos de estudios epidemiológicos con 6.960 pacientes tratados entre 1998 y 2005 sugieren que la radioterapia podría aumentar un 10% la supervivencia global (63% frente a 73%, $p < 0,001$) en los sarcomas de alto grado (6).

No obstante, la radioterapia no está exenta de complicaciones como fibrosis, edema y segundos tumores, y debería valorarse selectivamente en qué pacientes hay que prescindir de su uso. En el año 2007 Pisters sugirió que en pacientes seleccionados con tumores menores de 5 cm localizados en las extremidades en los que el abordaje quirúrgico obtenga márgenes libres del orden 1-2 cm podría obviarse la radioterapia adyuvante (7).

Debería considerarse no solo el tamaño tumoral, sino también el grado histológico, puesto que en este estudio un 58% de los pacientes era de alto grado y las recidivas ocurrieron mayoritariamente en este grupo de pacientes.

Existe un ensayo francés en marcha, NCT0087070, que compara cirugía con/sin radioterapia posoperatoria en tumores cuyos márgenes de resección sean de al menos 1 cm, independientemente del tamaño o grado tumoral que nos aclarará este aspecto.

Mientras no dispongamos de estos resultados, a la hora de optar por una maniobra conservadora sin radioterapia, además del grado y del tamaño tumoral debe-

rían tenerse en cuenta otros múltiples factores, como la posibilidad de llevar a cabo un correcto seguimiento y factibilidad del rescate en el caso de recidiva.

Existen herramientas informativas de acceso en línea, como los nomogramas del Memorial Sloan Ketterin Cancer Center (www.mskcc.org/nomograms/sarcoma) y el Sarculator (www.sarculator.com), que, aunque no están validadas para la toma de decisiones clínicas, pueden ayudarnos en la predicción de riesgos.

INDICACIONES DE LA RADIOTERAPIA

Con el escaso nivel de evidencia (3 estudios aleatorizados de radioterapia), las indicaciones de la radioterapia en los SPB recogidas en las principales guías clínicas serían las siguientes:

- Estadio IA (T1a y T1b, N0M0, bajo grado) con márgenes adecuados: la radioterapia no está indicada.
- Estadio IA (T1a y T1b, N0M0, bajo grado) con márgenes inadecuados (sin posibilidad de ampliación): radioterapia opcional con un nivel de evidencia 2B. Hay que considerar la edad del paciente, la posibilidad de rescate quirúrgico en el caso de recidiva y la colaboración en el seguimiento.
- Estadios IB (T2a y T2b, N0M0, bajo grado), con márgenes inadecuados: radioterapia posoperatoria con nivel de evidencia 1.
- Estadios IIA, IIB y III: radioterapia posoperatoria con nivel de evidencia 1.
- Recidivas: radioterapia posoperatoria por el mal pronóstico asociado a estas situaciones.
- Tumores no subsidiarios de cirugía: valorar técnicas de alta precisión que permitan alcanzar altas dosis adaptadas al volumen tumoral.
- Estadios IV con enfermedad diseminada: considerar la cirugía con/sin radioterapia en el manejo del tumor primario, la radioterapia paliativa sintomática y la radioterapia radical ablativa para las oligometástasis.

En la página web del Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS) (www.grupogeis.org/es) existen enlaces disponibles a las guías de recomendaciones internacionales.

SARCOMAS RETROPERITONEALES

Los sarcomas retroperitoneales son tumores con una elevada tendencia a la recidiva local; de hecho, esta la principal causa de mortalidad en una elevada proporción de pacientes, por lo que es crucial alcanzar un óptimo control local (CL).

Existe mucha controversia sobre el papel de la radioterapia en este tipo de tumores, y no existen estudios aleatorizados que hayan analizado su aportación.

En el 2004, el estudio fase III de RT preoperatoria y cirugía frente a cirugía sola cerró prematuramente por problemas de reclutamiento (Z9031).

Estudios retrospectivos recientes con técnicas estadísticas de emparejamiento de los principales factores pronósticos indican que en la radioterapia administrada tanto antes como después de la operación se obtiene una ventaja en la supervivencia frente a la cirugía sola (8).

El ensayo en marcha de la EORT 62092-22092 STRASS (NCT01344018) de cirugía con/sin 50 Gy de radioterapia preoperatoria nos aportará algo más de evidencia a los datos de los que disponemos.

Si no se dispone de un ensayo clínico, y hasta que se dispongan de más datos, la radioterapia debería programarse en aquellos casos en los que la proximidad del tumor a ciertas áreas anatómicas haga prever que va a tratarse de una resección marginal, o bien radiológicamente impresione de tratarse de un sarcoma de alto grado. Si se plantea tratamiento con radioterapia, esta debería realizarse siempre que sea factible de forma preoperatoria con técnicas sofisticadas de irradiación y previa biopsia intraoperatoria.

RADIOTERAPIA PREOPERATORIA O POSOPERATORIA

El único estudio aleatorizado que compara radioterapia pre y posoperatoria en sarcomas de extremidades lo llevó a cabo O'Sullivan *et al.* (9) en el 2002, en el que demostró equivalencia en control local y supervivencia entre ambos abordajes, con una mayor tendencia a la toxicidad tardía con el tratamiento posoperatorio (fibrosis, edema crónico y rigidez articular) en relación con el mayor volumen y dosis de la irradiación (10). Como desventajas del tratamiento preoperatorio, estarían los retrasos en la cicatrización (un 35% frente a un 17%). Sin embargo, las técnicas de irradiación más modernas están reduciendo esta complicación (11,12).

El metaanálisis de Al-Absid *et al.* del 2010, que incluye el único estudio aleatorizado y 4 retrospectivos, sugiere que con el tratamiento preoperatorio hay una tendencia estadísticamente no significativa a incrementar el control local con una *odds ratio* de recidiva de 0,67 (95% CI, 0,39-1,15) (13).

El metaanálisis de Albertsmeier del 2017, que añade al anterior otros 6 estudios (11 total), es favorable en el control local con el tratamiento preoperatorio tanto en los sarcomas retroperitoneales (OR 0,61; $p = 0,02$) como en otras localizaciones tumorales (OR 0,67; $p = 0,01$) (14).

Datos retrospectivos indican que en los sarcomas retroperitoneales la RT preoperatoria parece incrementar la probabilidad de obtener resecciones R0 (77,5% frente a 73,0%; $p = 0,014$), lo cual puede suponer un beneficio en la supervivencia (15).

Las guías clínicas recomiendan llevar a cabo radioterapia preoperatoria sobre todo en tumores de tamaño elevado,

siendo de especial relevancia en los sarcomas retroperitoneales, en los que la radioterapia posoperatoria puede estar contraindicada por la ocupación del lecho tumoral con órganos críticos. Además, el tratamiento preoperatorio es más coste/efectivo en los sarcomas de extremidades (16).

Se ha postulado que una desventaja del tratamiento preoperatorio en los sarcomas retroperitoneales es la necesidad de biopsia previa, que puede producir complicaciones o siembra tumoral en el trayecto de la biopsia. Sin embargo, en la práctica clínica Wilkinson *et al.* no encontraron ninguna siembra tumoral en 90 pacientes biopsiados (17).

En general, siempre que sea factible, la radioterapia debería administrarse de forma preoperatoria para disminuir el riesgo de toxicidad tardía.

VALORACIÓN DE RESPUESTA DEL TRATAMIENTO PREOPERATORIO

La respuesta del tratamiento debe valorarse los días previos a la cirugía con una nueva reestadificación, con tomografía axial computarizada y/o resonancia. Con el tratamiento preoperatorio, en la mayoría de los casos se produce una estabilización de la imagen, en un 20-30% puede incrementarse el tamaño tumoral, sin que esto implique mal pronóstico (18), y excepcionalmente se objetiva una reducción de la imagen, como puede ocurrir en el liposarcoma mixoide.

Tradicionalmente han sido los criterios RECIST los que se han aplicado para valorar la respuesta, pero parece más adecuado utilizar los criterios CHOI que combinan, además de cambios en el tamaño, cambios en la densidad tumoral (19).

La tomografía por emisión de positrones (PET-TC) está en investigación, y aunque tiene valor en determinados tumores, como son los sarcomas de Ewing y del tracto gastrointestinal (GIST), tras RT preoperatoria no se ha demostrado una correlación entre los cambios metabólicos (respuesta parcial o completa) y los cambios en el tamaño tumoral o la respuesta patológica (20). No se incluye su uso en la práctica habitual.

TÉCNICAS Y PRESCRIPCIÓN DE DOSIS DE TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Existen unas guías de consenso sobre los volúmenes y los márgenes de seguridad que deben incluirse en el tratamiento preoperatorio (tumor + 3 cm craneocaudal + 1,5 cm radial, salvo que existan barreras naturales) (21) y posoperatorio (lecho tumoral con margen, cicatrices y drenajes).

En los sarcomas retroperitoneales no existen discrepancias respecto al volumen de irradiación preoperatorio (22), no así en el tratamiento posoperatorio. Diferentes expertos son partidarios de reducir el volumen de irradiación al lecho tumoral en contacto con las paredes abdominales (23).

En pacientes jóvenes o que deseen preservar la fertilidad con sarcomas localizados a nivel pélvico y/o tercio superior del muslo, deben realizarse maniobras previas a la radioterapia de criopreservación, y si es factible, técnicas sofisticadas de irradiación que minimicen la dosis que reciben las gónadas. Dosis menores de 2 Gy producen destrucción de 50% de los ovocitos. Con 14,3 Gy se produce fallo ovárico en el 97,5% de las mujeres (24).

PRESCRIPCIÓN DE DOSIS

La recomendación de dosis para radioterapia preoperatoria es de 50 Gy, y para el tratamiento posoperatorio, de 60-66 Gy a 1.8-2 Gy fracción.

Existe controversia sobre si es imprescindible administrar dosis de al menos 60-66 Gy en posoperatorio o si sería suficiente 50 Gy cuando se ha llevado a cabo una cirugía óptima con márgenes de al menos 1 cm. El ensayo en marcha del Princes Margaret (NCT02565498) que compara 50 Gy preoperatoria con 50 Gy posoperatoria aportará más información sobre si la reducción de dosis no empeora el control local.

Están estudiándose esquemas cortos con hipofraccionamientos de 25 Gy en 5 fracciones en 5 días con posterior cirugía inmediata, que están obteniendo equivalente control local (81%) con aceptable toxicidad en sarcomas de extremidades y tronco (25).

RADIOTERAPIA EXCLUSIVA

Excepcionalmente y de forma subóptima puede llevarse a cabo tratamiento con radioterapia radical exclusiva (control local 30-45% a 5 años). Se trataría de pacientes con mal estado general y múltiples comorbilidades que contraindiquen la cirugía.

A los sarcomas se les considera tumores con una radiosensibilidad moderada y requieren dosis altas, del rango 60-70 Gy, para poder controlar la enfermedad microscópica. Cuanto mayor sea el tamaño tumoral, mayor requerimiento de dosis, lo que supone mayor riesgo de complicaciones. En las experiencias retrospectivas, el control local con dosis ≥ 63 Gy puede ser del 72% para sarcomas ≤ 5 cm, pero solo del 25% para tumores > 10 cm. El riesgo de complicaciones mayores puede alcanzar un 27% con dosis por encima de 68 Gy (26).

Debería valorarse la posibilidad de asociar tratamiento sistémico con el fin de mejorar la respuesta.

TIEMPO CIRUGÍA-RADIOTERAPIA

Tras la radioterapia preoperatoria, la cirugía debería programarse en un plazo de 4-6 semanas. El retraso de

más de 6 semanas parece incrementar el riesgo de complicaciones por problemas de cicatrización (27).

Cuando la radioterapia se administra de forma posoperatoria, el tratamiento debe iniciarse en cuanto se compruebe una correcta cicatrización, sobre todo si existe alto riesgo de recidiva. Iniciar el tratamiento con una herida abierta puede suponer una infección crónica de graves secuelas.

En teoría, el retraso de la radioterapia podría conllevar un deterioro en el control local, como ocurre en otros tumores (mama, cabeza y cuello). Sin embargo, estos resultados no se han objetivado en los sarcomas. En la serie de Ballo *et al.* (28), con 799 pacientes, el retraso de más de 30 días no supone un deterioro en el control local. Más recientemente, en la serie de Fourquet *et al.* (29), de 1.131 pacientes, retrasos incluso superiores a 120 días no suponen peores resultados.

RADIOTERAPIA EN LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

La práctica clínica está cambiando cada vez más en el manejo de la enfermedad metastásica. En pacientes seleccionados, llevar a cabo tratamientos radicales sobre el tumor primario (30) y las metástasis ha obtenido largos supervivientes.

Además del importante papel de la radioterapia paliativa en la mejora de la calidad de vida (dolor, sangrado, etc.), está adquiriendo una trascendental relevancia el tratamiento ablativo de metástasis con técnicas especiales como la radioterapia estereotáxica corporal (SBRT).

En el tratamiento de las metástasis pulmonares, dosis de 50 Gy en 4-5 fracciones obtienen un control local superior al 80% a 5 años con mínima toxicidad, grados 1-2 (31). En otras series, el tratamiento de radioterapia con arcoterapia volumétrica (VMAT) con diferentes esquemas de fraccionamiento (1 \times 30 Gy; 3 \times 20 Gy; 8 \times 7,5 Gy; 4 \times 12 Gy) obtiene un control local del 96% sin toxicidad grado 3 y sin precisar hospitalización (32) (Figs. 1 y 2).

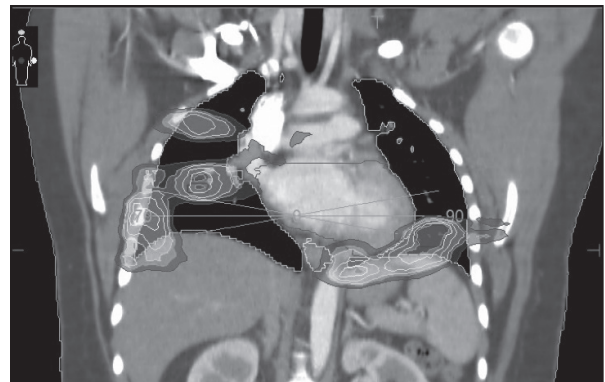


Fig. 1. MTS pulmonares múltiples tratadas con VMAT.

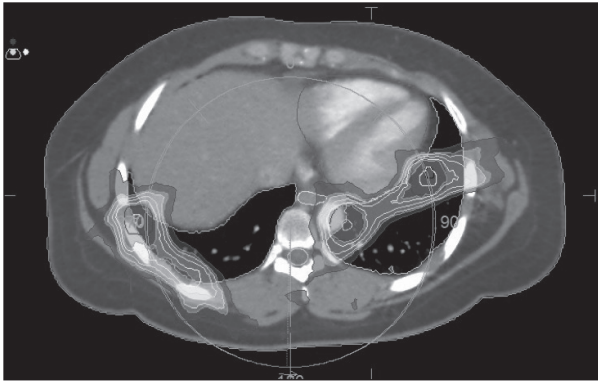


Fig. 2. MTS pulmonares múltiples tratadas con VMAT.

Los tratamientos locales ablativos de SBRT están aplicándose no solo en las MTS pulmonares, sino también en otras localizaciones. En pacientes con 1-5 MTS hacer estas maniobras mejora la supervivencia en series retrospectivas (33).

La asociación de inmunoterapia con técnicas de radioterapia ablativa administrándose 30-50 Gy en 3-5 fracciones con posterior Pembrolizumab es una línea de investigación prometedora en tumores sólidos metastásicos con un perfil muy bajo de toxicidad (10-13%) (34).

La radioterapia pulmonar bilateral con dosis bajas (12-15 Gy) también tiene un papel en la supervivencia libre de progresión en los sarcomas de Ewing con MTS pulmonares múltiples tanto en adultos como en pacientes pediátricos (35,36).

NOVEDADES TECNOLÓGICAS EN RADIOTERAPIA

En los últimos años, se ha objetivado un adelanto tecnológico en todos los campos de la radioterapia, tanto en los sistemas de inmovilización, planificadores y unidades de tratamiento como en los sistemas de verificación, que permiten una excelente precisión y calidad del tratamiento.

La administración de irradiación externa mediante radioterapia en tres dimensiones (RT-3D), intensidad modulada (IMRT) guiada por imagen (IGRT), VMAT, tomoterapia y partículas pesadas están obteniendo distribuciones dosimétricas que permiten escalar dosis con una máxima preservación de los tejidos sanos (Fig. 3).

En los sarcomas de extremidades, la tomoterapia y la IMRT obtienen una ganancia en la homogeneidad de la dosis, pero sin un claro beneficio en la protección de los órganos críticos (37).

En los sarcomas retroperitoneales, la IMRT frente a la RT-3D aportaría una mejoría del índice terapéutico gracias a una ganancia en la homogeneidad de dosis del orden del 5% (2-6%), mejorando la cobertura del volumen de planificación un 13% (9-16%) y con protección de órganos críticos 20% (11-24%) (38). A su vez, la tomoterapia en determinados pacientes podría mejorar

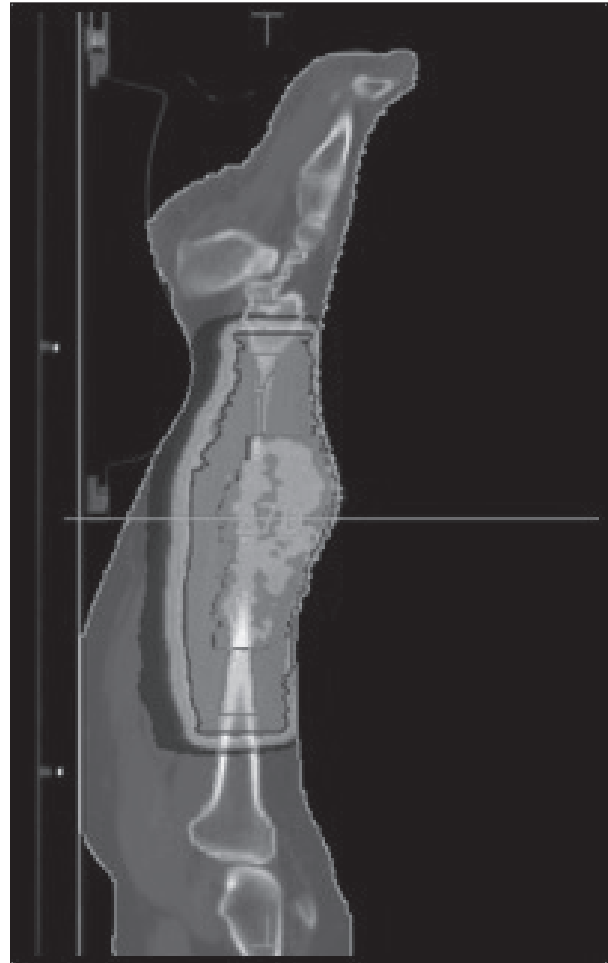


Fig. 3. Ejemplo de sarcoma de mano en la que tras recibir RT preoperatoria se administró una dosis de RIO por no ser factible la obtención de márgenes adecuados. El paciente sigue libre de enfermedad con cierta rigidez local y conservación de la funcionalidad.

la protección de órganos críticos frente a una IMRT de tipo *step-and-shoot* (39).

Los protones en comparación con técnicas de RT-3D e IMRT obtenían disminución de las dosis bajas que recibían los órganos intraabdominales (40).

Las partículas pesadas (protones, iones carbono) obtienen excelentes conformaciones. Se eligen en aquellas situaciones en las que se precisen alta dosis de radiación en las inmediaciones de un órgano crítico limitante de dosis, como los tumores de la base del cráneo, columna vertebral, situación de recidiva y determinados sarcomas pediátricos (41).

RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA

En los sarcomas existe una clara relación entre la dosis administrada y el control local (42). A pesar de todos los avances tecnológicos, con radioterapia externa no siem-

pre puede administrarse una alta dosis debido a la proximidad de órganos sanos. En estos casos, tienen un papel esencial las técnicas de radioterapia intraoperatoria, que permiten administrar una dosis de hasta 25 Gy en el lecho del tumor con protección máxima de los órganos circundantes gracias a su desplazamiento intraoperatorio fuera del campo de irradiación. Esta escalada de dosis puede ser crucial para el control local de la enfermedad, sobre todo en aquellos tumores en los que existe alto riesgo de recidiva local, como los sarcomas retroperitoneales.

En el estudio aleatorizado de Sindelar *et al.* (43), con escaso número de pacientes, la asociación radioterapia intraoperatoria con la radioterapia externa (20 Gy de RIO + 40 Gy de RTE) era superior a 50-55 Gy de RTE en control local (6/10 frente a 16/20), con menos enteritis (2/15 frente a 10/20) y más neuropatías (9/15 pacientes frente a 0/20 pacientes). Las neuropatías están en relación con las altas dosis utilizadas durante el procedimiento intraoperatorio (superiores a 15 Gy) (44).

El ensayo alemán fase I/II de Roeder (NCT01566123) estudia el impacto de añadir RIO 10-12 Gy a la radioterapia preoperatoria con IMRT (45-50 Gy al volumen de planificación y 50-56 Gy al tumor en 25 fracciones) (45). En este estudio con técnicas modernas de irradiación y dosis moderadas de RIO (mediana dosis 12 Gy), la toxicidad severa grado 3 era de únicamente 6% al año, resuelta a los 2 años.

En los sarcomas de partes blandas de tronco y extremidades, la ventaja de disponer de técnicas de irradiación intraoperatoria es que permiten en el mismo acto quirúrgico administrar una sobreimpresión en áreas de alto riesgo y así se evita el retraso que supondría para el paciente el tiempo de recuperación posquirúrgico en el caso de que los márgenes sean subóptimos (Fig. 4).



Fig. 4. Dosimetría sarcoma de extremidades con VMAT.

El retraso que precisaría el paciente hasta que pudiera completarse el tratamiento puede conllevar una repoblación de células tumorales y, además, existe la dificultad añadida de localizar el lecho tumoral, lo que conlleva la utilización de márgenes mayores, que pueden incrementar la morbilidad (46). Los resultados clínicos de series retrospectivas son excelentes en control local y supervivencia, con un perfil de toxicidad aceptable (47,48).

La radioterapia intraoperatoria puede llevarse a cabo mediante electrones acelerados (RIO) o con braquiterapia de alta tasa. Ninguna técnica ha demostrado superioridad respecto a la otra y se diferencian fundamentalmente en la distribución dosimétrica.

Las principales ventajas de la RIO son el menor tiempo de tratamiento y la posibilidad de alcanzar una distribución de dosis homogénea a una mayor o menor profundidad gracias a la utilización de electrones de diferentes energías. Su principal inconveniente es la geometría del cono circular que, en ocasiones, no permite una perfecta adaptación al lecho tumoral.

La braquiterapia puede llevarse a cabo con moldes personalizados o mediante implantes intersticiales con tubos plásticos (Fig. 5). Requiere mayor tiempo de tratamiento que la RIO y en ocasiones los moldes también presentan problemas de acoplamiento a la anatomía del lecho del tumor (49). En centros con gran experiencia como el MD Anderson están abandonando las técnicas de braquiterapia en favor de la IMRT por obtener mejor control local en sarcomas de alto grado de las extremidades (50).

ASOCIACIÓN TRATAMIENTO SISTÉMICO Y RADIOTERAPIA PREOPERATORIA

En el momento actual no hay ensayos aleatorizados fase III que indiquen que la asociación de quimioterapia

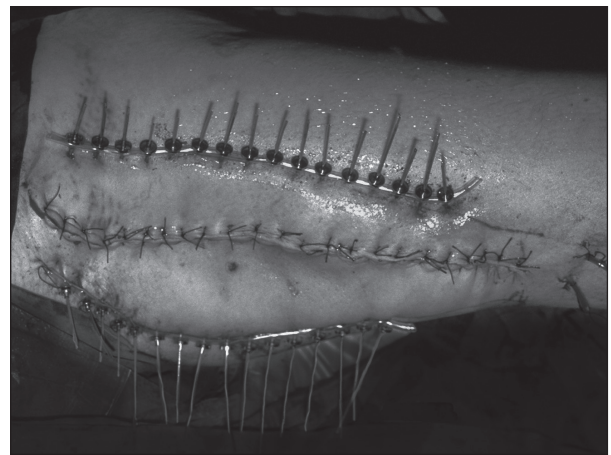


Fig. 5. Braquiterapia intersticial baja tasa (imagen cedida por Dr. Albuquerque Carbuccia).

y radioterapia mejore los resultados tanto en el contexto preoperatorio como en el posoperatorio, y pueden ser especialmente tóxicos, por lo que son recomendables dentro de ensayos clínicos.

A la hora de identificar qué pacientes podrían beneficiarse de estos esquemas, debería tenerse en cuenta, además de las comorbilidades, factores como el tipo histológico y grado (respuesta a la quimioterapia), la localización del tumor (riesgo de toxicidades) y su extensión (límite de la resecabilidad).

En el estudio fase II de la RTOG 0514 que combina el régimen MAID (mesna, Adriamicina, Ifosfamida y Dacarbacina) con RT 44 Gy en *split-course*, el 97% de los pacientes presentó toxicidad \geq grado 3, incluidos 3 fallecimientos (51). Pero este esquema de tratamiento podría tener un beneficio en supervivencia a largo plazo (52).

Una asociación interesante es utilizar esquemas de tratamiento sistémicos según el tipo histológico, que podrían ser menos tóxicos y más efectivos. Desafortunadamente, los datos publicados con estas estrategias obtienen resultados subóptimos respecto a la Adriamicina y a la Ifosfamida (53).

La asociación de radioterapia preoperatoria con antiangiogénicos, como Bevacizumab, Sorafenib y Pazopanib, obtiene respuestas completas patológicas entre 20-44%, pero acompañado de una elevada toxicidad hematológica, así como de problemas de cicatrización (54-56).

En ensayos fase I, la Gemcitabina 700 mg/m² con radioterapia 50 Gy a 2 Gy/día, con un 24% de toxicidad grado 4, produce 39% de respuestas completas patológicas y más de 90% de necrosis tumoral en el 47% de los pacientes (57).

Está en investigación la asociación de radioterapia con inmunoterapia (58), Trabectedina (NCT02275286, TRAST I-II del GEIS-37), nanopartículas cristalinas intratumorales NBTXR3 generador de radicales libres activado por la radiación (NCT02379845).

También hay ensayos fase I/II de quimio-radio preoperatoria en sarcomas retroperitoneales. Gronchi utiliza Ifosfamida a altas dosis, con problemas en el cumplimiento terapéutico (solo dos tercios de los pacientes completaron el tratamiento) (59).

CONCLUSIONES

La radioterapia ha demostrado mejoría del control local en los sarcomas de tronco y extremidades. Ensayos clínicos en marcha aclararán si existe beneficio en los sarcomas retroperitoneales.

Las indicaciones de radioterapia deberán tener en cuenta la edad y los deseos del paciente, la estadificación pre y/o posquirúrgica, los márgenes de resección, los análisis de beneficios, los riesgos de recidiva, la posi-

bilidad de rescate, la morbilidad de los tratamientos y la factibilidad del seguimiento. La decisión debería tomarse en un comité multidisciplinar con la presencia de un oncólogo radioterapeuta.

Las nuevas tecnologías, incluida la irradiación intraoperatoria, están permitiendo una mayor optimización de la radiación con una mejoría del índice terapéutico.

Es imperativo la colaboración internacional en el diseño de ensayos clínicos multicéntricos que nos permitan validar la mejor estrategia terapéutica.

CORRESPONDENCIA:

Ana Álvarez González
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
C/ Doctor Esquerdo, 46
28007 Madrid
e-mail: analvagonza@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, 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. *Annals of Surgery* 1982;196(3):305.
- Pisters PW, Harrison LB, Woodruff JM, et al. A prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of low-grade soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk. *J Clin Oncol* 1994;12(6):1150-5.
- Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998;16(1):197-203.
- Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1996;14(3):859-68.
- Beane JD, Yang JC, White D, et al. Efficacy of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcoma of the extremity: 20-year follow-up of a randomized prospective trial. *Ann Surg Oncol* 2014;21(8):2484-9.
- Koshy M, Rich SE, Mohiuddin MM. Improved Survival with Radiation Therapy in High-Grade Soft Tissue Sarcomas of the Extremities: A SEER Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(1):203-9.
- Pisters PWT, Pollock RE, Lewis VO, et al. Long-term results of prospective trial of surgery alone with selective use of radiation for patients with T1 extremity and trunk soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 2007;246(4):675-82.
- Nussbaum DP, Rushing CN, Lane WO, et al. Preoperative or postoperative radiotherapy versus surgery alone for retroperitoneal sarcoma: a case-control, propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database. *Lancet Oncol* 2016;17(7):966-75.
- O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359(9325):2235-41.
- Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, et al. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiation Oncol* 2005;75(1):48-53.

11. O'Sullivan B, Griffin AM, Dickie CI, et al. Phase 2 study of preoperative image-guided intensity-modulated radiation therapy to reduce wound and combined modality morbidities in lower extremity soft tissue sarcoma. *Cancer* 2013;119(10):1878-84.
12. Wang D, Zhang Q, Eisenberg BL, et al. Significant Reduction of Late Toxicities in Patients With Extremity Sarcoma Treated With Image-Guided Radiation Therapy to a Reduced Target Volume: Results of Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0630 Trial. *J Clin Oncol* 2015;33(20):2231-8.
13. Al-Absi E, Farrokhyar F, Sharma R, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Oncologic Outcomes of Pre- Versus Postoperative Radiation in Localized Resectable Soft-Tissue Sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17(5):1367-74.
14. Albertsmeier M, Rauch A, Roeder F, et al. External Beam Radiation Therapy for Resectable Soft Tissue Sarcoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* 2018;25(3):754-67.
15. Stahl JM, Corso CD, Park HS, et al. The effect of microscopic margin status on survival in adult retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(1):168-74.
16. Qu XM, Louie AV, Ashman J, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Preoperative Versus Postoperative Radiation Therapy in Extremity Soft Tissue Sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97(2):339-46.
17. Wilkinson MJ, Martin JL, Khan AA, et al. Percutaneous core needle biopsy in retroperitoneal sarcomas does not influence local recurrence or overall survival. *Ann Surg Oncol* 2015;22(3):853-8.
18. Miki Y, Ngan S, Clark JCM, et al. The significance of size change of soft tissue sarcoma during preoperative radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2010;36(7):678-83.
19. Choi H. Role of Imaging in Response Assessment and Individualized Treatment for Sarcomas. *Clin Oncol* 2017;29(8):481-8.
20. Alford S, Choong P, Chander S, et al. Value of PET scan in patients with retroperitoneal sarcoma treated with preoperative radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2012;38(2):176-80.
21. Wang D, Bosch W, Roberge D, et al. RTOG sarcoma radiation oncologists reach consensus on gross tumor volume and clinical target volume on computed tomographic images for preoperative radiotherapy of primary soft tissue sarcoma of extremity in Radiation Therapy Oncology Group studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):525-8.
22. Baldini EH, Wang D, Haas RLM, et al. Treatment Guidelines for Preoperative Radiation Therapy for Retroperitoneal Sarcoma: Preliminary Consensus of an International Expert Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(3):602-12.
23. Baldini EH, Abrams RA, Bosch W, et al. Retroperitoneal Sarcoma Target Volume and Organ at Risk Contour Delineation Agreement Among NRG Sarcoma Radiation Oncologists. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(5):1053-9.
24. Kovtun KA, Yeo WP, Phillips CH, et al. Ovary-Sparing Radiation Planning Techniques Can Achieve Ovarian Dose Reduction for Soft Tissue Sarcoma of the Buttock and Thigh. *Sarcoma* 2017;2017:2796925.
25. Koseła-Paterczyk H, Szacht M, Morysiński T, et al. Preoperative hypofractionated radiotherapy in the treatment of localized soft tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(12):1641-7.
26. Kepka L, DeLaney TF, Suit HD, et al. Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(3):852-9.
27. Griffin AM, Dickie CI, Catton CN, et al. The Influence of Time Interval Between Preoperative Radiation and Surgical Resection on the Development of Wound Healing Complications in Extremity Soft Tissue Sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2015;22(9):2824-30.
28. Ballo MT, Zagars GK, Cormier JN, et al. Interval between surgery and radiotherapy: effect on local control of soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(5):1461-7.
29. Fourquet J, Sunyach MP, Vilotte F, et al. Time interval between surgery and start of adjuvant radiotherapy in patients with soft tissue sarcoma: A retrospective analysis of 1131 cases from the French Sarcoma Group. *Radiation Oncol* 2016;120(1):156-62.
30. Ben Arush M, Minard-Colin V, Mosseri V, et al. Does aggressive local treatment have an impact on survival in children with metastatic rhabdomyosarcoma? *Eur J Cancer* 2015;51(2):193-201.
31. Dhakal S, Corbin KS, Milano MT, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Pulmonary Metastases from Soft-Tissue Sarcomas: Excellent Local Lesion Control and Improved Patient Survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(2):940-5.
32. Navarria P, Ascolese AM, Cozzi L, et al. Stereotactic body radiation therapy for lung metastases from soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2015;51(5):668-74.
33. Falk AT, Moureau-Zabotto L, Ouali M, et al. Effect on Survival of Local Ablative Treatment of Metastases from Sarcomas: A Study of the French Sarcoma Group. *Clin Oncol* 2015;27(1):48-55.
34. Luke JJ, Lemons JM, Karrison TG, et al. Safety and Clinical Activity of Pembrolizumab and Multisite Stereotactic Body Radiotherapy in Patients with Advanced Solid Tumors. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl. 5):20.
35. Casey DL, Alektiar KM, Gerber NK, et al. Whole-Lung Irradiation for Adults With Pulmonary Metastases From Ewing Sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(S):S753.
36. Dirksen U, Le Deley M-C, Brennan B, et al. Efficacy of busulfan-melphalan high dose chemotherapy consolidation (BuMel) compared to conventional chemotherapy combined with lung irradiation in ewing sarcoma (ES) with primary lung metastases: Results of EURO-EWING 99-R2pulm randomized trial (EE99R-2pul). *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl. 15):11001.
37. Donnay L, Dejean C, Amsellem E, et al. Radiothérapie postopératoire des sarcomes des tissus mous des extrémités. Étude dosimétrique préliminaire comparative de la radiothérapie conformationnelle avec la tomothérapie hélicoïdale. *Cancer Radiother* 2008;12(8):809-16.
38. Musat E, Kantor G, Caron J, et al. Étude théorique d'une radiothérapie postopératoire avec modulation d'intensité d'un sarcome rétropéritonéal. *Cancer Radiother* 2004;8(4):255-61.
39. Pezner RD, Liu A, Han C, et al. Dosimetric comparison of helical tomotherapy treatment and step-and-shoot intensity-modulated radiotherapy of retroperitoneal sarcoma. *Radiation Oncol* 2006;81(1):81-7.
40. Swanson EL, Indelicato DJ, Louis D, et al. Comparison of three-dimensional (3D) conformal proton radiotherapy (RT), 3D conformal photon RT, and intensity-modulated RT for retroperitoneal and intra-abdominal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(5):1549-57.
41. DeLaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX, et al. Phase II study of high-dose photon/proton radiotherapy in the management of spine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(3):7329.
42. DeLaney TF, Kepka L, Goldberg SI, et al. Radiation therapy for control of soft-tissue sarcomas resected with positive margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(5):1460-9.
43. Sindelar WF, Kinsella TJ, Chen PW, et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized, clinical trial. *Arch Surg* 1993;128(4):402-10.
44. Sindelar WF, Kinsella TJ. Normal tissue tolerance to intraoperative radiotherapy. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12(4):925-42.
45. Roeder F, Ulrich A, Habl G, et al. Clinical Phase I/II trial to Investigate Preoperative Dose-Escalated Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) and Intraoperative Radiation Therapy (IORT) in patients with retroperitoneal soft tissue sarcoma: interim analysis. *BMC Cancer* 2014;14(1):508-12.
46. Pilar A, Gupta M, Ghosh-Laskar S, et al. Intraoperative radiotherapy: review of techniques and results. *Ecancer* 2017;11:1-33.
47. Roeder F, Krempien R. Intraoperative radiation therapy (IORT) in soft-tissue sarcoma. *Radiat Oncol* 2017;16:1-13.
48. Calvo FA, Sole CV, Polo A, et al. Limb-sparing management with surgical resection, external-beam and intraoperative electron-beam radiation therapy boost for patients with primary soft tissue sarcoma of the extremity: a multicentric pooled analysis of long-term outcomes. *Strahlenther Onkol* 2014;190(10):891-8.

49. Ducassou A, Haie-Meder C, Delannes M. [Brachytherapy for sarcomas]. *Cancer Radiother* 2016;20(6-7):685-9.
50. Alektiar KM, Brennan MF, Singer S. Local control comparison of adjuvant brachytherapy to intensity-modulated radiotherapy in primary high-grade sarcoma of the extremity. *Cancer* 2011;117(14):3229-34.
51. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, et al. Long-term results of a phase 2 study of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *Cancer* 2010;116(19):4613-21.
52. Mullen JT, Kobayashi W, Wang JJ, et al. Long-term follow-up of patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large, extremity soft tissue sarcomas. *Cancer* 2011;118(15):3758-65.
53. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, et al. Full-dose neoadjuvant anthracycline + ifosfamide chemotherapy is associated with a relapse free survival (RFS) and overall survival (OS) benefit in localized high-risk adult soft tissue sarcomas (STS) of the extremities and trunk wall: Interim analysis of a prospective randomized trial. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl. 6):vi552-vi587.
54. Yoon SS, Duda DG, Karl DL, et al. Phase II study of neoadjuvant bevacizumab and radiotherapy for resectable soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1081-90.
55. Canter RJ, Borys D, Olusanya A, et al. Phase I trial of neoadjuvant conformal radiotherapy plus sorafenib for patients with locally advanced soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1616-23.
56. Haas RLM, Gelderblom H, Sleijfer S, et al. A phase I study on the combination of neoadjuvant radiotherapy plus pazopanib in patients with locally advanced soft tissue sarcoma of the extremities. *Acta Oncol* 2015;54:1195-201.
57. Tseng WW, Zhou S, To CA, et al. Phase I adaptive dose-finding study of neoadjuvant gemcitabine combined with radiation therapy for patients with high-risk extremity and trunk soft tissue sarcoma. *Cancer* 2015;121(20):3659-67.
58. Mir O, Honoré C, Adam J. PD-1 inhibition in bone sarcoma and soft-tissue sarcoma. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1430-1.
59. Gronchi A, De Paoli A, Dani C, et al. Preoperative chemo-radiation therapy for localised retroperitoneal sarcoma: A phase I-II study from the Italian Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2014;50(4):784-92.