

Sarcomas de tejidos blandos en las extremidades: ¿el margen quirúrgico impacta la sobrevida?

Extremity soft tissue sarcoma: does surgical margin impact survival?

Rafael Medrano-Guzmán*, Moises Brener-Chaoul, Luis E. García-Ríos y Marisol Luna-Castillo

Departamento de Sarcomas y Tubo Digestivo Alto, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, México

Resumen

Objetivo: Definir el impacto de los márgenes quirúrgicos sobre la recurrencia local (RL), la recurrencia a distancia (RD) y la supervivencia global (SG) en pacientes con sarcomas de tejidos blandos de las extremidades (STBe). **Método:** Se analizaron pacientes tratados por un STBe primario desde 2006 hasta 2010. Las tasas de recurrencia local, recurrencia a distancia y sobrevida global se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier. La asociación de posibles factores pronósticos como recidiva local, metástasis y supervivencia se realizó mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. **Resultados:** Se analizaron 128 pacientes. Los márgenes quirúrgicos fueron positivos (resección R1) en el 22.7% y negativos en el 77.3%. La RL fue del 27% y la RD fue del 13% (el 70% de la población está libre de enfermedad a 5 años) y la SG a 5 años fue del 84%. Los factores pronósticos para la SG a 5 años fueron el estadio clínico, el tipo y el grado histológico. El margen quirúrgico no tuvo impacto en la SG. **Conclusiones:** Aunque no se puede subestimar una resección oncológica adecuada, esto se debe considerar en la decisión del tratamiento óptimo de los STBe cuando se requiere una amputación o un deterioro funcional significativo de la extremidad para obtener márgenes quirúrgicos negativos.

Palabras clave: Sarcoma de tejidos blandos de extremidades. Márgenes quirúrgicos. Sobrevida global.

Abstract

Objective: To define the impact of surgical margins on local recurrence (LR), distant recurrence (DR) and overall survival (OS) in patients with soft tissue sarcomas of the extremities (eSTS). **Method:** Patients treated for a primary eSTS from 2006 to 2010 were analyzed. Rates of local recurrence, distant recurrence, and overall survival were estimated using the Kaplan-Meier method. The association of possible prognostic factors such as local recurrence, metastasis, and survival was performed using the Cox proportional hazards model. **Results:** 128 patients were analyzed. The surgical margins were positive (R1 resection) in 22.7% and negative in 77.3%. The LR was 27%, the DR was 13% (70% of the population was free of disease at 5 years) and OS at 5 years was 84%. The prognostic factors for OS at 5 years were clinical stage, type and histological grade. The surgical margin had no impact on OS. **Conclusions:** Although an adequate oncological resection cannot be underestimated, this should be considered in the decision of the optimal treatment of eSTS when amputation or significant functional impairment of the limb is required to obtain negative surgical margins.

Keywords: Extremities soft tissue sarcoma. Surgical margins. Overall survival.

*Correspondencia:

Rafael Medrano-Guzman

E-mail: dr.rafaelmedranoguzman@gmail.com

0009-7411/© 2022 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 03-04-2022

Fecha de aceptación: 10-08-2022

DOI: 10.24875/CIRU.22000202

Cir Cir. 2023;91(6):810-815

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

Introducción

Los sarcomas de tejidos blandos (STB) son un grupo heterogéneo de tumores sólidos raros de origen mesenquimatoso con características clínicas y patológicas variables, que representan el 1% de los tumores malignos en adultos. Se estima que en los Estados Unidos de América se diagnosticaron unos 13,130 casos nuevos en el año 2020, y 5350 personas murieron a causa de la enfermedad (2870 hombres y 2480 mujeres)¹.

Hay más de 100 subtipos histológicos diferentes de tumores de partes blandas, y la mayoría son STB. Los histotipos más frecuentes son el liposarcoma, el leiomiosarcoma y el sarcoma pleomórfico indiferenciado². Los sitios anatómicos más frecuentemente afectados son las extremidades (43%), seguidas de las vísceras (19%), el retroperitoneo (15%), el tronco (10%) y la cabeza y el cuello (9%)³.

La cirugía es el principal tratamiento del STB de las extremidades (STBe). Es necesario resecar circunferencialmente tejido sano alrededor del tumor, porque el margen quirúrgico es el referente para definir la calidad de la cirugía y tiene un claro impacto en la recurrencia local (RL), aunque el impacto sobre la supervivencia global (SG) sigue siendo controvertido⁴⁻⁷.

En un estudio realizado por Bonvalot et al.⁸, el estado de los márgenes y la recurrencia local no se correlacionaron con la supervivencia, mientras que en un estudio retrospectivo de Zagars et al.⁹ se demostró que un margen negativo mejoraba la supervivencia específica de la enfermedad.

Los factores predictivos conocidos que afectan la SG son el grado histológico, la edad, el tamaño del tumor y el subtipo histológico¹⁰. La SG a 10 años oscila entre aproximadamente el 96% para los tumores de grado 1 y el 60% para los de grado 3¹¹.

No se puede enfatizar demasiado una resección oncológica adecuada, pero también es importante un equilibrio entre el margen quirúrgico negativo y los resultados funcionales, por lo que sería fundamental un mejor entendimiento de lo que es adecuado en el tratamiento local de los STBe y su impacto en la SG. Por ello decidimos realizar este análisis retrospectivo para determinar si las características de los pacientes y del tumor, así como la RL, tienen un impacto en la SG en pacientes con STBe de riesgo intermedio y alto tratados en una sola institución en México.

Método

Los datos fueron recolectados de pacientes con STBe primarios atendidos en el hospital de oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en México, de enero de 2006 a diciembre de 2010. Todos los pacientes tenían confirmación histológica de STBe, sin metástasis al momento del diagnóstico, y fueron tratados inicialmente con cirugía. Se excluyeron los pacientes con enfermedad recurrente o metastásica, los que fueron tratados fuera de nuestro hospital y aquellos que recibieron quimioterapia o radioterapia neoadyuvante. Los datos recuperados incluyen el tamaño del tumor, el tipo histológico, el margen quirúrgico y el grado.

Las tasas de RL, recurrencia a distancia (RD) y SG se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier. La asociación de posibles factores pronósticos, como RL, metástasis y supervivencia, se analizó mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. El análisis multivariado se llevó a cabo inicialmente en todos los potenciales factores de riesgo, como sexo, edad, histología, grado, estadio de acuerdo al American Joint Committee on Cancer, tamaño del tumor y margen. La RL y la RD se analizaron como factores de riesgo para disminuir la SG, incorporando estos resultados en el modelo de Cox como covariables en función del tiempo.

Resultados

En total se analizaron 128 pacientes, con una relación de sexos de 1:1. Las extremidades inferiores fueron la localización más afectada (85.2% de los casos). La histología más frecuente fue el liposarcoma (43.8%) seguido del mixofibrosarcoma (14.1%), el sarcoma pleomórfico indiferenciado (11.7%), el sarcoma sinovial (10.9%), el tumor maligno de la vaina del nervio periférico (6.3%) y otros (13.3%).

En cuanto al tamaño, el 53.9% de los tumores fueron > 16 cm, el 33.6% entre 11 y 15 cm, el 8.6% entre 6 y 10 cm, y el 3.9% < 5 cm. La invasión linfovascular solo estuvo presente en el 4.7% de los casos. El grado histológico 1 se encontró en el 45.3% de los casos, el grado 2 en el 24.2% y el grado 3 en el 25%; no se pudo determinar el grado histológico en el 5.5% de los casos. Con respecto al estadio clínico, los más frecuentes fueron el IB, con el 44.5%, y el IIB, con el 26.6%. Los márgenes quirúrgicos fueron positivos (resección R1) en el 22.7% de los casos y negativos en el 77.3%. A todos los pacientes se les realizó

Tabla 1. Características de los pacientes

	n	%
Sexo		
Femenino	64	50
Masculino	64	50
Tiempo de evolución		
< 3 meses	4	3.1
3-6 meses	17	13.3
> 6 meses	107	83.6
Extremidad afectada		
Superior	19	14.8
Inferior	109	85.2
Tipo histológico		
Liposarcoma	56	43.8
Mixofibrosarcoma	18	14.1
Tumor maligno de la vaina del nervio periférico	8	6.3
Sarcoma sinovial	14	10.9
HFM	15	11.7
Otros	17	13.3
Tratamiento		
Cirugía	91	71.1
Cirugía y radioterapia	36	28.1
Cirugía, radioterapia y quimioterapia	1	0.8
Tamaño (cm)		
1-5	5	3.9
6-10	11	8.6
11-15	43	33.6
> 16	69	53.9
Invasión linfovascular		
Presente	6	4.7
Ausente	122	95.3
Grado histológico		
1	58	45.3
2	31	24.2
3	32	25
Indeterminado	7	5.5
Margen quirúrgico (mm)		
< 5	28	21.9
5.1-10	36	28.1
11-20	22	17.2
> 20	13	10.2
Positivo	29	22.7
EC		
IA	5	3.9
IB	57	44.5
IIA	5	3.9
IIB	34	26.6
III	24	18.8
IV	3	2.3
PLE		
< 60 meses	39	30.5
> 60 meses	89	69.5
Recurrencia local		
No	93	72.7
Sí	35	27.3

(Continúa)

Tabla 1. Características de los pacientes (continuación)

	n	%
Recurrencia a distancia		
No	111	86.7
Sí	17	13.3
Sobrevida a 5 años		
Sí	108	84.4
No	20	15.6

EC: etapa clínica; HFM: histiocitoma fibroso maligno; PLE: periodo libre de enfermedad.

cirugía; 36 pacientes (28.1%) recibieron además radioterapia adyuvante y solo 1 quimioterapia y radioterapia adyuvante.

Las características de los pacientes se resumen en la tabla 1.

Recurrencia local

La invasión linfovascular (*odds ratio [OR]*: 15.333; $p = 0.014$), la histología de grado 3 (*OR*: 4.804; $p = 0.002$) y el margen quirúrgico (*OR*: 15.937; $p = 0.000$) fueron factores significativos para la RL. En el grado histológico 3, el riesgo es hasta 3.8 veces mayor, y para invasión linfovascular o margen quirúrgico positivo hasta 14 veces mayor.

Recurrencia a distancia

Los factores de riesgo para la RD son similares a los de la RL: invasión linfovascular (*OR*: 16.769; $p = 0.002$), histología de grado 3 (*OR*: 12.727; $p = 0.002$) y margen quirúrgico (*OR*: 5.119; $p = 0.003$). Se encontró que el sarcoma sinovial es un subtipo histológico de alto riesgo (*OR*: 13.250; $p = 0.001$).

Sobrevida global

La SG a los 5 años se vio afectada por los mismos factores de riesgo que la RD, con la excepción del margen quirúrgico positivo (*OR*: 2.105; $p = 0.157$). La significancia estadística recae en los subtipos histológicos, tumor maligno de la vaina del nervio periférico (*OR*: 16.20; $p = 0.007$), sarcoma sinovial (*OR*: 15.00; $p = 0.003$) y sarcoma pleomórfico indiferenciado (*OR*: 18.00; $p = 0.001$); también cuando se administró radioterapia adyuvante (*OR*: 3.504; $p = 0.014$), cuando había invasión linfovascular (*OR*: 13.250; $p = 0.004$) y con grado histológico 2 (*OR*: 6.720; $p = 0.025$) o 3 (*OR*: 14.667; $p = 0.001$).

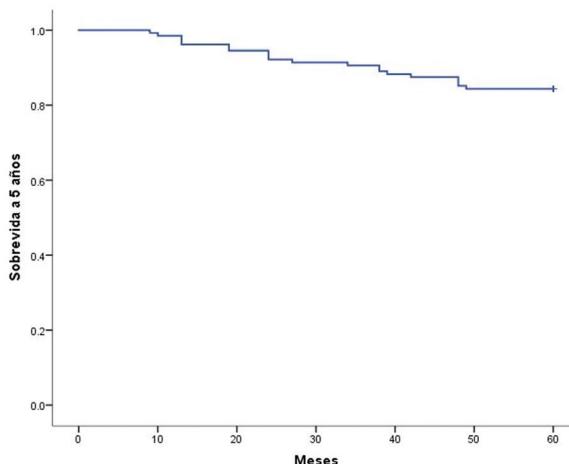


Figura 1. Sobrevida a 5 años.

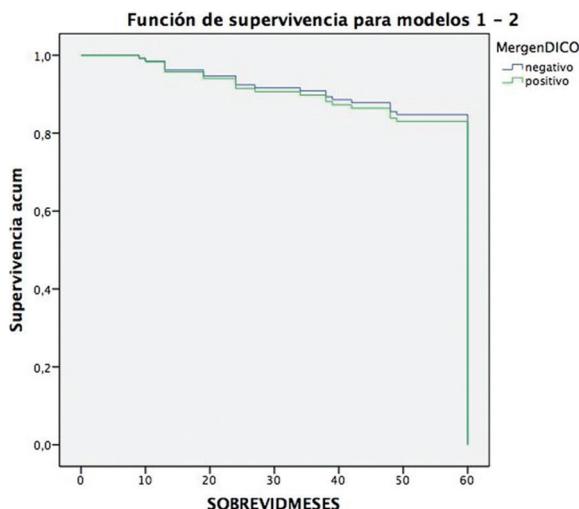


Figura 2. Sobrevida a 5 años para pacientes con márgenes quirúrgicos positivos y negativos.

Análisis de la supervivencia global

Al realizar el análisis estadístico, los pacientes tratados y seguidos por un período de 5 años tuvieron una tasa de RL del 27% (35 casos), presentándose el 80% de estos en los primeros 2 años de vigilancia, y una tasa de RD del 13% (17 casos), lo que hace que solo el 70% de los pacientes estén libres de enfermedad a los 5 años. La SG a 5 años es del 84% (Fig. 1). El margen quirúrgico no afectó la SG, como se muestra en la figura 2.

Análisis univariado

Encontramos que el estadio clínico, el grado histológico y una resección R1 son factores pronósticos

para RL, como puede verse en la figura 3. Para la RD, el margen quirúrgico, el grado histológico y el subtipo fueron los factores pronósticos encontrados en nuestro análisis (Fig. 4). Los factores pronósticos para la SG a 5 años fueron el estadio clínico, el grado y el tipo histológico (Fig. 5).

Discusión

El STBe puede ser un diagnóstico desafiante. La forma de presentación más frecuente es un tumor palpable, y el tiempo desde la aparición de los síntomas hasta el tratamiento suele superar los 6 meses, lo cual claramente repercute en la obtención de un margen quirúrgico negativo, lo que se logró en el 78% de los casos, por el tamaño y la profundidad del tumor (en el 71.1% de los casos el tumor se encontraba profundo a la fascia). En más del 80% de nuestra población se encontraba afectado el miembro inferior, lo que podría explicar que el 53.9% se presente con tumores mayores de 16 cm.

La tasa de RL fue del 27.3%, superior al 20% habitualmente reportado en la literatura^{12,13}, presentándose el 80% de estas recidivas en los primeros 2 años tras la cirugía. La tasa de RD fue del 13.3%, menor que lo informado en otros estudios¹⁴, con una sobrevida libre de enfermedad del 69.5%, muy por debajo del 85-90% reportado por Weitz et al.¹⁵ en su estudio.

Los subtipos histológicos sarcoma epitelioide y mixofibrosarcoma, y un margen quirúrgico < 1 mm, son factores predictores bien conocidos de RL, como se ha demostrado previamente¹⁶⁻¹⁹; en nuestro análisis, el grado histológico 2, la invasión linfovascular y una resección R1 fueron los factores asociados con RL.

Encontramos que los tumores de alto grado, el sarcoma sinovial y el margen quirúrgico positivo fueron predictores de RD, a diferencia de estudios previos en los que el tamaño del tumor no fue un factor predictivo, por lo que parece ser un predictor menos importante^{9,15,20}.

En un estudio realizado por Pisters et al.²¹ se demostró que factores como el tamaño del tumor ≥ 10 cm, el alto grado histológico, la ubicación profunda, la recurrencia local y el margen quirúrgico microscópico positivo afectaron la mortalidad específica de la enfermedad²¹. Los predictores de SG encontrados en este estudio fueron el tipo histológico (tumor maligno de la vaina del nervio periférico, sarcoma sinovial, sarcoma pleomórfico indiferenciado), la invasión linfovascular y los grados histológicos 2 y 3. El estado del margen quirúrgico no afectó la SG.

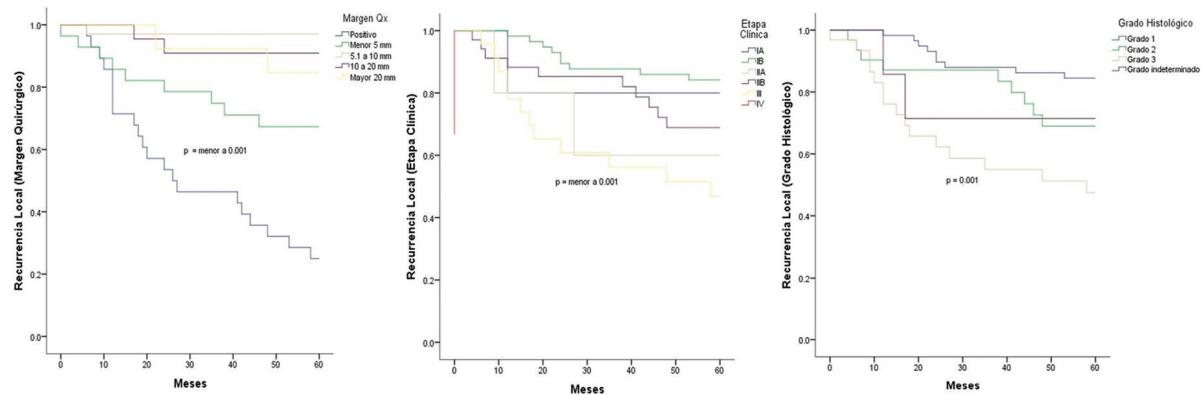


Figura 3. Factores pronósticos para recurrencia local.

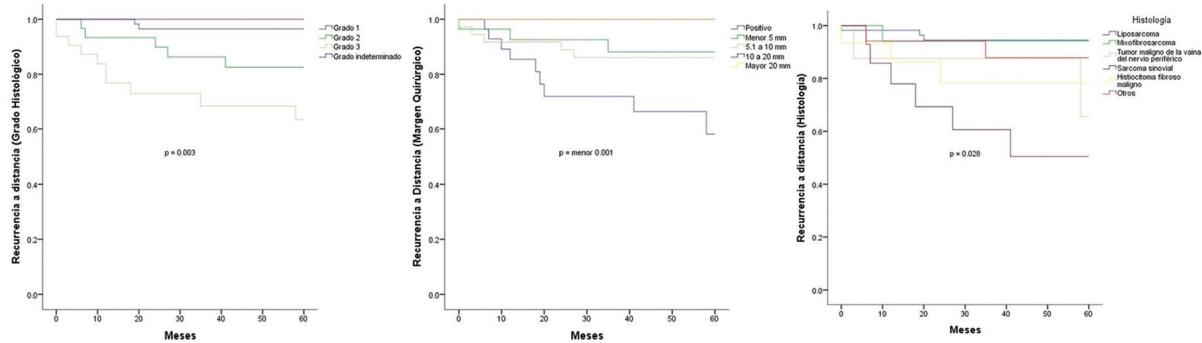


Figura 4. Factores pronósticos para recurrencia a distancia.

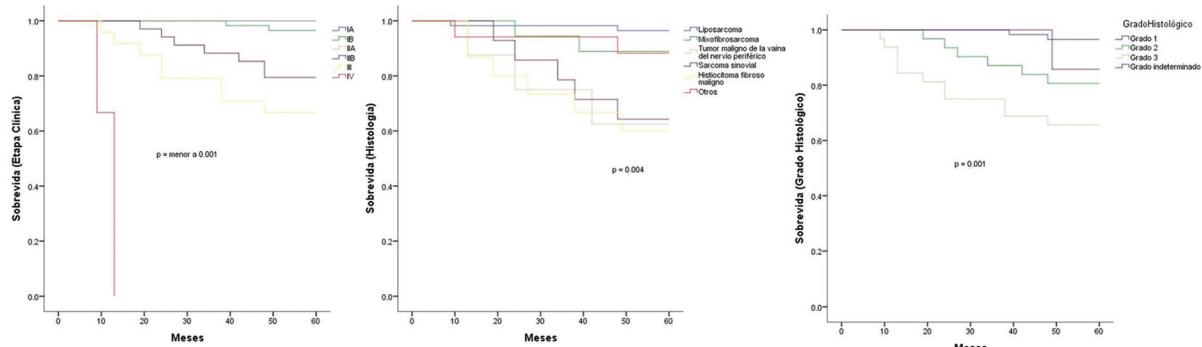


Figura 5. Factores pronósticos para supervivencia global.

No podemos concluir retrospectivamente que lograr unos márgenes negativos hubiera mejorado la SG. Cuando el objetivo de lograr márgenes quirúrgicos negativos requiere amputación o deterioro funcional significativo, se debe tomar una decisión en cada caso basada en la biología de la enfermedad, el

estado de salud del paciente y la decisión informada de este.

Cuando se habla de STBe, conocer sus características y la biología de la enfermedad es complejo, dada la gran variedad de subtipos histológicos; sin embargo, en el afán de tener un criterio unificado,

diversos centros se han dado a la tarea de encontrar factores pronósticos sobre los cuales los profesionales de la salud puedan confiar para dictar su tratamiento. De estos factores, el margen quirúrgico es controvertido; en nuestro estudio no impactó en la SG, que debería ser el objetivo principal del tratamiento del cáncer. Pensamos que esto se debe a que el margen afecta directamente a la sobrevida libre de enfermedad, que no es lo mismo que la supervivencia. En nuestros resultados, el margen quirúrgico no afecta la supervivencia, pero sí afecta la RL, la RD y la sobrevida libre de enfermedad, y estas a su vez afectan la SG. El principio terapéutico de conservación de la extremidad seguirá en boga y las líneas de investigación deberán orientarse a impactar la SG.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Bibliografía

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. CA Cancer J Clin. 2021;71:7-33.
- Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F, editores. WHO Classification of tumours of soft tissue and bone. 4th ed. IARC WHO Classification of Tumours. Vol. 5. WHO Press; 2013.
- Puri A, Giulia A. Management of extremity soft tissue sarcomas. Indian J Orthop. 2011;45:301-6.
- Trovik CS, Bauer HC, Alvegard TA, Anderson H, Blomqvist C, Berlin O, et al. Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically-treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group register. Eur J Cancer. 2000;36:710-6.
- Stojadinovic A, Leung DH, Hoos A, Jaques DP, Lewis JJ, Brennan MF. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2084 localized primary adult soft tissue sarcomas. Ann Surg. 2002;235:424-33.
- Gronchi A, Casali PG, Mariani L, Miceli R, Fiore M, Lo Vullo S, et al. Status of surgical margins and prognosis in adult soft tissue sarcomas of the extremities: a series of patients treated at a single institution. J Clin Oncol. 2005;23:96-104.
- Stoeckle E, Gardet H, Coindre JM, Kantor G, Bonichon F, Milbéo Y, et al. Prospective evaluation of quality of surgery in soft tissue sarcoma. Eur J Surg Oncol. 2006;32:1242-8.
- Bonvalot S, Levy A, Terrier P, Tzanis D, Bellefqaq S, Le Cesne A, et al. Primary extremity soft tissue sarcomas: does local control impact survival? Ann Surg Oncol. 2017;24:194-201.
- Zagars GK, Ballo MT, Pisters PWT, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS, et al. Prognostic factors for patients with localized soft tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 1225 patients. Cancer. 2003;97:2530-43.
- Callegaro D, Miceli R, Bonvalot S, Ferguson P, Strauss DC, Levy A, et al. Development and external validation of two nomograms to predict overall survival and distant metastases after surgical resection of localized soft tissue sarcomas of the extremities: a retrospective analysis. Lancet Oncol. 2016;17:671-80.
- Mariani L, Miceli R, Kattan MW, Brennan MF, Coleccchia M, Fiore M, et al. Validation and adaptation of a nomogram for predicting the survival of patients with extremity soft tissue sarcoma using a three-grade system. Cancer. 2005;103:402-8.
- Khanfir K, Alzieu L, Terrier P, Le Péchoux C, Bonvalot S, Vanel D, et al. Does adjuvant radiation therapy increase locoregional control after optimal resection of soft-tissue sarcoma of the extremities? Eur J Cancer. 2003;39:1872-80.
- Eilber FC, Rosen G, Nelson SD, Selch M, Dorey F, Eckardt J, et al. High-grade extremity soft tissue sarcomas: factor predictive of local recurrence and its effect on morbidity and mortality. Ann Surg. 2003;237:218-26.
- Coindre JM, Terrier P, Bui NB, Bonichon F, Collin F, Le Doussal V, et al. Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. J Clin Oncol. 1996;14:869-77.
- Weitz J, Antonescu CR, Brennan MF. Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. J Clin Oncol. 2003;21:2719-25.
- Gronchi A, Lo Vullo S, Colombo C, Collini P, Stacchiotti S, Mariani L, et al. Extremity soft tissue sarcoma in a series of patients treated at a single institution: local control directly impacts survival. Ann Surg. 2010;251:512-7.
- Trovik CS, Skjeldal S, Bauer H, Rydholm A, Jebsen N. Reliability of margin. Assessment after surgery for extremity soft tissue sarcoma: the SSG experience. Sarcoma. 2012;2012:290698.
- Levy A, Le Péchoux C, Terrier P, Bouafia R, Domont J, Mir O, et al. Epithelioid sarcoma: need for a multimodal approach to maximize the chances of curative conservative treatment. Ann Surg Oncol. 2014;21:269-76.
- Sanfilippo R, Miceli R, Grosso F, Fiore M, Puma E, Pennacchioli E, et al. Myxofibrosarcoma: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. Ann Surg Oncol. 2011;18:720-5.
- Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, Woodruff JM, Casper ES, Brennan MF. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. J Clin Oncol. 1996;14:859-68.
- Pisters PWT, Leung DHY, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcoma of the extremities. J Clin Oncol. 1996;14:1679-89.