

Quimioterapia

D. REINALDO D. CHACON *

Es criterio ac al tra de ubicar a los distintos tumores den o de os patrones de crecimiento de la oblacio celulares, de manera de poder ex aer conocimientos acerca de su compor amiento cin co y acorde con éste el tratamien o quimio erápico más adecuado.

Desde el punto de ista cinético dentro de una población celular se encuentran diferentes tipos celulares pero fundamentalmente debemos tomar en cuenta dos sectores: el sector proliferativo y el sector diferenciado. El primero de ellos corresponde a las células cuyo metabolismo está dirigido hacia la síntesis, replicación y división del DNA (ciclo cleular), mientras que el segundo a aquellas en las cuales no se produce ningún tipo de división, pero sí la síntesis de sustancias específicas. De acuerdo a lo anterior, el sector proliferativo es el que mantiene la progenie celular, pasando las células de este sector al diferenciado dependiendo ello de la necesidad de la población y a condiciones del medio ambiente. La diferenciación total significa en un lapso variable la muerte celular, siendo improbable en condiciones normales el camino inverso, o sea la transformación de una célula diferenciada en proliferativa (el ejemplo de la transformación linfocitaria bajo el estímulo de la fitohemoaglutinina o sea la formación de blancos a expensas de linfocitos maduros no es satisfactorio, ya que el blasto así formado -intetiza inmunoglobulina, prueba de que es una célula con capacidad funcional).

Sin embargo, en abajo anteriores se ha desarrollado más extensamen e (1, 2, 3), aceptamos un esquema de población donde no sólo se agrega un sector de células en reposo relativo (sector GO), sino también un sector de células que se di iden desarrollan una función, madurando a tra és de sucesivas divisiones hasta llegar hasta una maduración completa. Este compartimento intermedio entre el proliferativo y el diferenciado es el que denominamos de diferenciación proliferativa. En las poblaciones celulares normales, el com-

partimento de diferenciación proliferativa es un paso casi obligado (una excepción correspondería al trofoblasto, donde el sector proliferativo se encuentra representado por el citotrofoblasto y el diferenciado por el sinciotrofoblasto, que produce gonadotrofinas. El tiempo celular del citotrofoblasto, o sea la obtención de dos células a partir de una célula madre, es de 22 horas y a las 24 horas encontramos sincio productor de gonadotrofinas; de manera que si el sector de diferenciación proliferativa existe sólo tiene representación temporal pero no espacial). Pero siempre esta etapa, en los tejidos normales, es transitoria culminando en la diferenciación. Así, en la granulocitopoyesis a partir del mieloblasto (sector proliferativo) se originan los promielocitos, mielocito grande y chico (sector de diferenciación proliferativa), que necesariamente maduran hacia las fases finales (granulocitos) en que no se dividen, para luego pasar a sangre periférica y sólo en ocasiones anormales se acumulan en el sector de diferenciación proliferativa pudiendo aparecer en sangre periférica.

Por lo tanto y completando el concepto de población celular, aceptamos cuatro sectores: GO proliferativo, de diferenciación proliferativa y el diferenciado; de los cuales y como veremos más adelante, en general sólo el proliferativo es sensible a la quimioterapia antitumoral.

Dividimos a las poblaciones tumorales a dos tipos fundamentalmente: aquellas que crecen a expensas del sector proliferativo (*crecimiento por proliferación*) y las que lo hacen a expensas del sector de diferenciación proliferativa (*crecimiento por acumulación*). En el primer grupo incluimos las leucemias agudas, tumor de Burkitt, seminoma de testículo, etc.; mientras que en el segundo se encuentran las mayoría de los tumores sólidos, incluyendo los sarcomas de partes blandas. En este grupo, la condición de crecimiento patológico estaría dado aparentemente por su incapacidad de maduración total, permaneciendo en el sector intermedio de diferenciación proliferativa.

El sector proliferativo, no sólo es variable en lo que respecta a sus índices y tiempos es-

* Jefe de Clínica del Servicio de Oncología del Hospital Militar Central de Buenos Aires, Rep. Argentina.

pecíficos, sino que también puede ser diferente en un mismo tumor de acuerdo al medio ambiente, lecho vascular, etc. Este sector es el más estudiado y conocido, en tanto no sucede lo mismo con los restantes. El conocimiento de la existencia de distintos sectores en una población celular y las condiciones biológicas aproximadas de cada uno de ellos, es considerada una de las premisas indispensables en el planeamiento de un esquema terapéutico con agentes químicos.

Luego de los trabajos de Bruce y Valerio (4) dividimos a los citostáticos en tres tipos de agentes: *ciclos independientes* aquellos que están capacitados para actuar sobre cualquier tipo de célula proliferativa o no (mostazas nitrogenadas); *veneno de ciclo* actuando sobre las células proliferativas únicamente pero en cualquier momento del ciclo celular (ciclofosfamida, fluoruracilo, etc.) y *venenos de fase* limitada su acción a una etapa determinada del ciclo celular, así serán de la mitosis (colchicina, podofilino, vincristina, etc.), las que actúan en G₂, de la síntesis las que lo hacen al final de G₁ y comienzo de S (citostina arabinósido, etc.). Tanto los venenos de ciclo como los de fase se denominan *ciclo-dependientes*.

Como vemos, salvo las mostazas nitrogenadas, las drogas antitumorales necesitan de una proliferación activa celular para su acción. En aquéllas, si bien aparentemente no existe límite terapéutico, se plantea el problema de la toxicidad, dada por el efecto sobre fundamentalmente dos poblaciones celulares normales de rápido "turnover": médula ósea y mucosas. De manera que, en tanto no contemos con sustancias tumoroespecíficas, la barrera límite del efecto terapéutico (acción sobre poblaciones celulares neoplásicas) estará condicionada por la toxicidad (acción sobre poblaciones celulares normales). Finalmente queda por considerar si el efecto de la quimioterapia es igual sobre las células en diferenciación proliferativa que sobre las proliferativas. Indudablemente que si las condiciones cinéticas de ambas son distintas, igual sucederá con respecto a la respuesta quimioterápica, pero éste es un campo todavía no debidamente explorado.

Surge de lo anterior, que desde el punto de vista quimioterápico las poblaciones potencialmente curables son las que crecen por proliferación, mientras las que lo hacen por acumulación con un sector proliferativo (fracción de crecimiento) reducido, difícilmente puedan ser esterilizadas con citostáticos.

Esta última afirmación debe ser correctamente tomada en cuenta. Por experiencias clínicas llevadas a cabo durante muchos años sabemos que cualesquiera sea el tratamiento quimioterápico instituido en un cáncer de pulmón, independientemente de la respuesta objetiva inmediata, la supervivencia global de estos pacientes no puede ser incrementada en forma marcada. La razón por la cual a pesar de una reducción importante de la imagen radiográfica tumoral no prolongue la supervivencia del paciente es fácilmente explicable. Una masa de 100 grs. contiene aproximada-

mente 10^{11} células, eliminando citostático mediante el 90 % de las células, obtendremos una muy buena respuesta radiográfica, pero la población solamente se ha reducido a un número de 10^{10} . Rápidamente la población alcanzará el número originario de células pero con una velocidad mayor de crecimiento, consecuencia del llamado fenómeno de "uncrowding". La disminución del número total de integrantes de la población celular provoca un aumento de la fracción de crecimiento y acortamiento del tiempo celular de las células restantes. Esto sería altamente beneficioso si pudiésemos en ese momento repetir la dosis de citostático administrado, pero generalmente el mismo efecto lesivo se manifiesta a nivel de médula o mucosas con lo cual nos vemos impedidos de utilizar el agente quimioterápico. En los casos de poblaciones cuyo crecimiento es por proliferación, la destrucción será mayor por una fracción de crecimiento elevada, con lo que utilizando menor dosis total se obtiene el efecto deseado, facilitado todo esto por no necesitar de agentes ciclo-independientes que como hemos visto alterarían las reservas (GO) de médula ósea. Pero en los tumores por acumulación, como es obvio, sucede lo contrario. De ahí, que volviendo al ejemplo del tumor de pulmón, es preferible instituir un esquema quimioterápico cuyo fin sea prolongar la vida del paciente en forma confortable, a pesar de no lograrse espectaculares remisiones radiográficas.

Evidentemente nada de lo anteriormente expuesto invalida la posibilidad de ensayar nuevas drogas con mecanismos de acción diferente que permitan cambiar los resultados terapéuticos. Pero insistimos en la necesidad de respetar los criterios de valoración en cuanto a la utilidad de los regímenes, o sea de más o menos: sobrevida media y porcentaje de pacientes con larga supervivencia, por ciento de remisiones completas y duración de las mismas y finalmente por ciento de respuesta clínica útil y duración media de la misma.

Los sarcomas de partes blandas (excluyendo algunos infantiles y los derivados del tejido linfático) representan también a los tumores denominados por acumulación. Poblaciones diferenciadas en distintos caminos, en general de lento crecimiento que adquieren una mayor proliferación, o mejor dicho pierden sus características de diferenciación, a medida que evolucionan. Desde el punto de vista terapéutico la curación total sólo puede lograrse con una cirugía correcta, muchas veces demorada, que implica en una proporción importante de casos cirugía mutilante (omputaciones o desarticulaciones). En general nuestra conducta es la cirugía conservadora pero oncológica (o sea con el margen necesario) para el tumor primario, y en caso de recidiva, independientemente del grado de agresividad histológico, de ser posible por su localización, cirugía radical.

Si bien existe opinión formada acerca de la "rادیورresistencia" de los sarcomas de partes blandas, concepto éste de la "rادیورresistencia" actualmente abandonado, ya que todos los tumores o mejor dicho las poblaciones celulares tumorales son lesionadas por las radia-

ciones, dependiendo de la dosis total administrada y de la dosificación de la misma; un porcentaje significativo de liposarcomas responden al tratamiento radiante en forma más evidente que el resto. De manera que en estos casos debe ser de rigor la asociación de radiaciones y quimioterapia.

La quimioterapia antitumoral de acuerdo a lo ya visto, sólo adquiere en los sarcomas de partes blandas un papel meramente paliativo y es dentro de este concepto, el de paliación lo referido a continuación.

De acuerdo a las vías de administración debemos considerar para este tipo de tumor la vía regional (sarcomas localizados en extremidades) y la general. Dentro de la primera, la perfusión arterial o sea el aislamiento vascular (mediante circulación extracorpórea) del sector afectado permite la utilización de altas dosis del agente antiblástico a utilizar, obviando la lesión de las poblaciones normales. Las mostazas nitrogenadas originales y sus derivados, la ametopterina la actinomicina D, la hidroxiaurea y con menor frecuencia otro tipo de citostático han sido empleados. La mayor experiencia como así también utilidad se ha logrado con el derivado fenilalanínico de las mostazas nitrogenadas (alkeran-sarcolisina) y la ametopterina. En algunos trabajos se ha empleado la perfusión previa a la cirugía, sin lograrse beneficios destacables en cuanto al índice de curabilidad, así como en los casos de sarcomas localmente avanzados. En estos últimos, a pesar de una relativa buena respuesta local, no varía la evolución de la enfermedad por la diseminación a distancia que presentan los pacientes en estas condiciones.

La administración por vía general ha seguido la regla observada para otros tumores, o sea del uso de un solo agente (monoquimioterapia) al empleo de la combinación de varios de ellos (poliquimioterapia). Como droga única es difícil recordar alguna de ellas que no se utilizase, poseyéndose experiencia con todas ellas. Los resultados en casi todos los casos han sido negativos, a despecho de buenos resultados en series pequeñas la evaluación de números significativos de casos muestra un porcentaje inferior al 20 % de resultado objetivos y siempre de corta duración. No referimos a los sarcomas con metástasis a distancia o bien localmente avanzado sin posibilidad

quirúrgica. Al igual que para el caso de la perfusión arterial, los derivados de las mostazas nitrogenadas, la ametopterina y la actinomicina D han sido los quimioterápicos más útiles, si es que en realidad corresponde emplear este adjetivo. Ultimamente la dimetil-triazenoimidazolcarboxamida (DTIC) y un antibiótico, la adriamicina, especialmente ésta, parecen poseer una mayor acción que los agentes antes enunciados. La DTIC se administra en dosis de 100 a 150 mg/m² durante 3 a 5 días, con un lapso de descanso de 10 a 20 días entre los cursos. El esquema para la adriamicina es el de 60 mg/m² cada 21 a 28 días, que en nuestra experiencia es superior a las dosis fraccionadas.

La poliquimioterapia fundamentada en la suma de efectos terapéuticos y en la dilatación de la aparición de resistencia celular, es en el momento actual la línea de trabajo de todos los grupos de quimioterapeutas. La combinación de dos o más drogas no debe realizarse sino con un real conocimiento de las posibilidades brindadas con dicha asociación. A los conceptos de *bloqueo secuencial* (inhibición de diferentes pasos enzimáticos en una misma cadena metabólica), *bloqueo concurrente* (inhibición simultánea de dos cadenas metabólicas con un mismo producto final) y el de *inhibición complementaria* (lesiones bioquímicas en diferentes lugares de la síntesis de moléculas poliméricas), se deben agregar los mucho más simples de la elección de drogas que hayan demostrado por separado una acción más o menos manifiesta sobre el tumor a tratar y que el esquema a emplear respete las poblaciones normales sin modificar las condiciones inmunológicas del paciente.

Numerosas combinaciones con diferentes drogas y variación de dosis existen en la literatura médica, pero los resultados como era de prever (recordar los conceptos cinéticos) apenas si han mejorado discretamente lo obtenido con monoquimioterapia. Un esquema que nos ha brindado en pocos casos respuestas satisfactorias se encuentra constituido por ametopterina, ciclofosfamida, actinomicina D y en algunos otros vincristina. En la actualidad empleamos un protocolo integrado por adriamicina, imidazol carboxamida (DTIC) y vincristina.

Resumen

Dr. AGUSTIN E. D'AURIA

Se estudiaron 100 sarcomas de partes blandas (60 hombres y 40 mujeres), correspondientes al Hospital de Clínicas e Instituto de Oncología de Montevideo. Los tipos histológicos más comunes fueron el fibrosarcoma (30 %), rhabdomyosarcoma (17 %), existiendo un grupo importante de sarcomas indeterminados (20 %). Se estudió la relación existente entre tipo histológico,

localización del tumor y biología tumoral con respecto a la recidiva local y a la producción de metástasis. No se encontró diferencias en la recidiva local de acuerdo con la histología. Los sinoviosarcomas y los liposarcomas son los que tienen más tendencia a difundirse por vía general. Es semejante la tendencia a la recidiva y a la presencia de metástasis entre sarco-

mas localizados proximal o distalmente, quizá por la falta de agresividad en el tratamiento de estos últimos. Esta causa sería también la explicación de la mayor tendencia a la recidiva y a la presencia de metástasis en los sarcomas suprafasciales con respecto a los intrafasciales.

La relación entre el tiempo de crecimiento y el tamaño del tumor fue estudiada en 29 casos: los tumores más rápidamente crecientes son los de mayor gravedad, pero paradójicamente los de crecimiento más lento tuvieron una mortalidad mayor que los de crecimiento mediano, tal vez por tratamientos poco agresivos.

DIAGNOSTICO

Tres métodos son de valor para el diagnóstico de los sarcomas de partes blandas:

a) *Punción citológica con aguja fina.*—Método simple, de rastreo, económico y rápido, orienta sin demoras al diagnóstico definitivo. Puede informar sobre la presencia de células atípicas y por ende de malignidad, pero al no poder juzgar sobre arquitectura tisular pocas veces puede hacer un diagnóstico histogenético.

b) *Biopsia.*—La identificación anatomopatológica de los tumores de partes blandas y su correcta clasificación histogenética son imprescindibles previo a cualquier tratamiento, ya sea luego de una resección total de la lesión o por medio de una biopsia.

La biopsia por incisión es la más conveniente, y en caso de necesidad puede ser sustituida por la punción aspirativa.

La biopsia extemporánea sólo debe indicarse cuando no fue posible realizar antes una biopsia preoperatoria.

c) *Radiología.*—Sirve para determinar la topografía y extensión verdaderas del tumor así como orienta hacia la malignidad de éste. No es patognomónica de sarcoma.

La radiología simple puede señalar un aumento de densidad de las partes blandas, osteolisis o producción ósea vecina al tumor, calcificaciones (en el caso de sarcomas sinoviales).

La arteriografía indica si existen alteraciones en los vasos principales (dislocación, compresión, cambios de calibre) o si hay circulación patológica (anarquía en la distribución, ovillos vasculares, lagos sanguíneos, shunts arteriovenosos, retorno venoso precoz).

La radiología contrastada es pues útil para precisar la naturaleza del proceso, señalar el mejor lugar para biopsia e indicar el vaso nutricio más importante del tumor.

TRATAMIENTO

A) *Quirúrgico.*—Continúa siendo el procedimiento de elección. Su lugar en el tiempo depende de las condiciones propias del tumor y las del huésped que alberga dicho tumor.

1) Táctica.

Hay que hacer un balance juzgando la importancia de los distintos factores que intervienen en la variabilidad evolutiva del tumor, no siempre, con todo, es posible hacer entrar al paciente individual en estos esquemas de tratamiento.

Se pueden dividir los portadores de sarcomas de partes blandas en cinco grupos:

I) *Altamente malignos.*—Es necesario un tratamiento previo con antiinflamatorios, roentgenterapia o quimioterapia. Posteriormente debe realizarse un replanteo y de no existir metástasis pulmonares debe realizarse una amputación.

II) *Malignos; metastasiantes; con factores de agravación del grupo I.*—Más que la histología importa en este grupo la localización del tumor y su biología. Si existen signos inflamatorios locales, es necesaria la radioterapia o quimioterapia previa o la amputación precoz. De realizar un tratamiento previo, es conveniente un replanteo para balancear una resección local (con pretensión curativa), una amputación o la abstención quirúrgica.

III) *Malignos; eventualmente metastasiantes, sin factores de agravación.*—Está indicada la resección local amplia, seguida de roentgenterapia postoperatoria.

IV) *No definitivamente malignos, con crecimiento infiltrante local.*—De total patrimonio del tratamiento quirúrgico, que debe ser una resección local completa.

V) *Metástasis.*—Frente a metástasis metácronas, únicas o múltiples en un solo lóbulo pulmonar, está justificada la exéresis quirúrgica.

En presencia de metástasis sincronas, se debe realizar la extirpación del tumor primario. Posteriormente a una espera de tres meses, si la metástasis pulmonar permanece única y no ha crecido significativamente, realizar la lobectomía pulmonar.

Las recidivas deben ser tratadas en forma similar al tumor primario, aun sabiendo que el pronóstico se encuentra ensombrecido.

2) Procedimientos a emplear.

a) *Resección local.*—Es la operación de elección. En los tumores primarios y superficiales, deben extirparse en block la piel, el tumor y la aponeurosis superficial. En los tumores superficiales y profundos, debe desecharse la pseudocápsula del tumor como plano de clivaje, realizando la exéresis por planos celulares alejados del tumor y comprendiendo grupos musculares, el tumor, el periostio e inclusive hueso si es necesario. Rara vez hay compromiso de los paquetes vasculonerviosos.

En las recidivas el procedimiento es similar pero los planos de deslizamiento han desaparecido, siendo la exéresis más dificultosa. Se debe ser más generoso con la extirpación de la piel que aloja a la cicatriz. Debe cubrirse la brecha con colgajos rotados si es necesario.

b) *Amputaciones.*—Procedimiento de necesidad. Indicada en los tumores clasificados en los grupos I y II; en aquellos en que una recidiva implicara altas probabilidades de generalización; cuando las exéresis locales tuvieran que ser tan amplias que comprometerían la vascularización o funcionalidad del miembro.

c) *Desarticulaciones.*—Reservadas a los tumores que requiriendo amputación, estuvieran localizados en zonas proximales periarticulares de los miembros.

d) *Vaciamientos regionales.*—1) *Terapéuticos.* Lo ideal es la extirpación en monoblock del tumor, de los linfáticos eferentes y de los ganglios regionales.

De no ser posible, debe realizarse ya sea la amputación del miembro o bien una perfusión con citostáticos al mismo tiempo que el vaciamiento regional, seguida de la extirpación del primario. 2) **Profilácticos.** Sólo justificados frente a aquellos tumores con histología que muestre tendencia a la difusión por vía linfática (sarcomas sinoviales, rabdomiosarcomas, hemangioendoteliosarcomas) con tal que la extirpación se haga en monoblock.

B) **Radioterápico.**—Es incorrecto inferir la radiorresistencia de los sarcomas de partes blandas. Hoy en día se puede obtener mediante supervoltaje la relación Volumen tumoral/dosis adecuada para obtener respuestas. El tratamiento radioterápico debe ser coadyuvante de la cirugía. Puede ser utilizado como tratamiento preoperatorio, postoperatorio o como tratamiento único.

Preoperatorio: Siempre que sea posible. Se operarán así tumores con vitalidad disminuida. Permite esta secuencia terapéutica el hacer operables tumores que se habían juzgado fuera de tratamiento quirúrgico. Hay un grupo (los I y II del tratamiento quirúrgico) en los que la radioterapia preoperatoria es mandatoria.

Postoperatoria: Debe ser cuidadosamente sopesada; no hay mejor tratamiento para una extirpación quirúrgica incompleta que una exéresis correcta y completa. Es con todo válida en los tumores con tendencia a la recidiva local, particularmente los que han demostrado ser radiosensibles; y en aquellos pacientes cuyas condiciones locales o generales impiden una nueva intervención.

Exclusiva: Procedimiento restringido a algunos sarcomas superficiales, a algún tipo histológico (hemangiopericitomas, rabdomiosarcomas embrionarios) o como tratamiento paliativo frente a tumores irresecables.

Metastasis: en las metastasis pulmonares únicas, metástasas poco sensibles a la radioterapia, no debe realizarse.

En las síncronas o metástasas múltiples la radioterapia es de utilidad como tratamiento paliativo.

C) **Quimioterapia.**—De acuerdo con los actuales conceptos de cinética celular, los sarcomas son tumores constituidos por poblaciones celulares que crecen por "acumulación" más que por aumento de la proliferación, donde indudablemente las drogas empleadas (venenos de la proliferación) ven limitada su acción. Como meros agentes paliativos, ya sea por vía regional (Perfusión) o general, en este último caso mono o poliquimioterapia, las experiencias muestran magros resultados. El empleo de nuevos citostáticos y el mejor conocimiento de la biología tumoral permitirá cambiar las perspectivas actuales.

RESULTADOS

Se señalan dos series, ambas de 20 pacientes cada una, donde se realizó en una tratamiento quirúrgico y en otra tratamiento asociado quirúrgico-radioterápico. Ambas muestran una sobrevida de 7 pacientes mayor a los 5 años (33 %).

Résumé

Cette étude porte sur 100 sarcomes des parties molles (60 hommes et 40 femmes) enregistrés à l'Hôpital de Cliniques et à l'Institut d'Oncologie de Montevideo. Les types histologiques les plus courants furent le fibrosarcome (30 %), le rhabdomyosarcome (17 %) accompagnés d'un groupe important de sarcomes indéterminés (20 %). On procéda à l'étude du rapport existant entre les divers types histologiques en ce qui concerne la localisation de la tumeur, et la biologie tumorale sur le plan de la récurrence locale et de la production de la métastase. On ne put constater de différences, histologiquement parlant, sur le plan de la récurrence locale. Les synovio-sarcomes et les liposarcomes sont ceux qui ont la tendance la plus marquée à se généraliser. La propension à la récurrence et à la métastase dans le sarcome proximal ou distal est à peu près la même, peut-être par manque d'agressivité dans le traitement de ceux du second type, ce qui expliquerait également une tendance à la récurrence et la présence de métastase dans les sarcomes superficiels plus accentuées que dans les sarcomes profonds.

Le rapport entre le temps de croissance et le volume de la tumeur a été étudié dans 29 cas. Les tumeurs dont la croissance est la plus rapide sont les plus graves, mais paradoxalement ce sont celles dont la croissance est la plus lente qui provoquent une mortalité plus élevée, par rapport à celles de croissance

moyenne, peut-être en raison des traitements peu agressifs.

DIAGNOSTIC

Il existe trois méthodes efficaces pour le diagnostic des sarcomes des parties molles:

a) **Ponction cytologique avec aiguille fine.**—C'est une méthode simple de détection, économique et rapide qui permet une orientation sans retard du diagnostic définitif. Elle peut renseigner sur la présence de cellules atypiques et donc sur le degré de malignité, mais comme elle ne permet pas de juger de l'architecture tissulaire, elle ne permet pas non plus de faire, sinon rarement, un diagnostic histogénique.

b) **Biopsie.**—La biopsie est la meilleure méthode pour l'identification. L'identification anatomo-pathologique des tumeurs des parties molles et leur classification histogénique correcte sont indispensables avant tout traitement, que ce soit postérieurement à la résection totale de la lésion ou par le moyen de la biopsie.

La biopsie par incision est la plus indiquée et, si besoin est, elle peut être substituée par la ponction aspirative.

La biopsie extemporanée ne doit être indiquée que lorsqu'il n'a pas été possible de pratiquer auparavant une biopsie préopératoire.

c) *Radiologie*.— Elle sert à déterminer la topographie et l'extension véritables de la tumeur et donne une orientation quant à la malignité de celle-ci. Elle n'est pas pathognomonique du sarcome. La radiologie simple peut signaler une augmentation de la densité des parties molles, une ostéolyse ou une production osseuse proche de la tumeur, des calcifications (dans le cas de sarcomes synoviaux). L'artériographie signale l'existence d'altérations dans les vaisseaux principaux (dislocation, compression, changement de calibre) de même qu'une circulation pathologique (anarchie dans la distribution, boules vasculaires, lacs sanguins, shunts artério-veineux, retour veineux précoce). La radiologie contrastée est donc utile pour préciser la nature du processus, pour signaler la meilleure zone pour la biopsie et pour indiquer le vaisseau nourricier le plus important de la tumeur.

TRAITEMENT

Le traitement chirurgical est toujours le meilleur choix. Sa place dans le temps dépend des conditions propres de la tumeur et de la partie constituant le réceptacle de celle-ci.

A) Tactique.

Il convient de faire un bilan afin de juger de l'importance des divers facteurs qui interviennent dans la variabilité évolutive de la tumeur. Il n'est pas cependant toujours possible d'adapter les schémas de traitements au cas particulier de chaque patient.

On peut diviser les porteurs de sarcomes des parties molles en cinq groupes:

a) *Très forte malignité*.— Il est nécessaire de traiter préalablement par des anti-inflammatoires, roentgenthérapie ou chimiothérapie. Postérieurement on reconsidérera le cas et s'il n'existe pas de métastases pulmonaires, on devra effectuer une amputation.

b) *Malignité avec métastase et facteurs d'aggravation du groupe a)*.— Dans ce groupe, la localisation de la tumeur et sa biologie importent davantage que l'histologie. S'il existe des symptômes inflammatoires locaux, la radiothérapie ou la chimiothérapie sont nécessaires avant l'amputation précoce. Si on réalise un traitement préalable il convient de réexaminer le cas afin de pouvoir opter soit pour une résection locale (aux fins curatives), soit pour une amputation, soit pour la non-intervention chirurgicale.

c) *Malignité, éventuellement avec métastases, sans facteurs d'aggravation*.— On préconisera une ample résection locale, suivie de roentgenthérapie post-opératoire.

d) *Malignité non définitive, avec croissance infiltrante locale*.— Le traitement chirurgical s'impose absolument et l'on doit procéder à une résection locale complète.

e) *Métastases*.— Dans les cas de métastases métastases, uniques ou multiples dans un seul lobe pulmonaire l'exérèse chirurgicale est justifiée. En présence de métastases synchrones, on doit extirper la tumeur primaire. Après un délai de trois mois, si la métastase pulmonaire demeure unique et n'a pas augmenté sensiblement on doit pratiquer une lobectomie pulmonaire. Les récidives doivent être traitées de la même manière que la tumeur primaire, alors même que l'on sait que le pronostic devient plus défavorable.

2) Procédés à employer.

a) *Résection locale*.— C'est l'opération la plus indiquée. Dans les tumeurs primaires et superficielles, on doit extirper tout ensemble la peau, la tumeur et l'aponévrose superficielle. Dans les tumeurs superficielles et profondes, on doit laisser de côté la pseudo-capsule de la tumeur comme plan de clivage et effectuer l'exérèse par plans celluloseux éloignés de la tumeur, comprenant les groupes musculaires, la tumeur, le périoste et même la matière osseuse si besoin est. Les fasciaux vasculo-nerveux ne sont que rarement impliqués.

Dans les récidives le procédé est similaire mais les plans de glissement ont disparu et l'exérèse est plus difficile. L'extirpation de la peau qui loge la cicatrice doit être plus ample et on doit recouvrir la brèche par des lambeaux pédiculés si cela est nécessaire.

b) *Amputations*.— Procédé nécessaire et indiqué dans les tumeurs comprises dans les groupes a) et b), et dans celles où une récidive peut impliquer de fortes probabilités de généralisation, tout comme dans les exérèses locales dont l'ampleur est telle qu'elle compromet la vascularisation ou la fonction du membre.

c) *Désarticulations*.— Elle sont réservées aux tumeurs qui exigent l'amputation et qui pourraient être localisées dans les zones périarticulaires proximales des membres.

d) *Curages régionaux*.— 1°) Thérapeutiques. L'idéal est l'extirpation monobloc de la tumeur, des lymphatiques efférents et des ganglions régionaux. Si cela n'est pas possible on doit réaliser soit l'amputation du membre, soit la perfusion avec cytostatiques en même temps que le curage régional, suivie de l'extirpation de la tumeur primaire. 2°) Prophylactiques. Ils ne sont justifiés que dans les cas de tumeurs dont l'histologie présente une tendance à la diffusion par voie lymphatique (sarcomes synoviaux, rhabdomyosarcomes, hémangioendothélio-sarcomes), à condition que l'extirpation soit monobloc.

B) *Radiothérapie*.— Il est erroné de considérer que les sarcomes des parties molles sont radio-résistants. Aujourd'hui on peut obtenir des réponses grâce au sur-voltage dans le rapport volume tumoral/dose adéquate. Le traitement radiothérapique doit être l'aide complémentaire de la chirurgie. Il peut être utilisé comme traitement préopératoire, postopératoire ou comme traitement unique.

a) *Préopératoire*: dans la mesure où le traitement est possible, on opérera alors des tumeurs dont la vitalité sera diminuée. En outre cette séquence thérapeutique rend opérables des tumeurs pour lesquelles le traitement chirurgical avait été jugé inapplicable. Dans deux groupes (a et b) du traitement chirurgical la radiothérapie préopératoire s'impose.

b) *Postopératoire*: il doit être mûrement réfléchi; pour une extirpation chirurgicale incomplète il n'est de meilleur traitement que l'exérèse correcte et complète. Néanmoins la radiothérapie est valable dans les tumeurs à tendance récidivante locale, en particulier dans celles qui se sont montrées radio-sensibles, et chez les patients dont les états locaux ou généraux ne permettent pas une nouvelle intervention.

c) *Exclusive*: le procédé est réduit à quelques sarcomes superficiels, à un certain type histologique (né-mangiopéricytomes, rhabdomyosarcomes embryonnaires) ou comme traitement palliatif dans les tumeurs irrécupérables.

e) *Métastases*: la radiothérapie ne doit pas être appliquée dans les métastases pulmonaires uniques, métachrones, peu sensibles à ce traitement. Dans les synchrones ou métachrones multiples la radiothérapie est utile comme traitement palliatif.

C) *Chimiothérapie*.— Suivant les conceptions biologiques actuels les sarcomes sont constituées par des groupements cellulaires qui augmentent par "accumulation". C'est dans ces tumeurs que les médicaments employés (poisons de la prolifération) voient leur action limitée. En tant que simples agents palliatifs, que ce soit par voie régionale (perfusion) ou générale

(mono ou polychimiothérapie), ces médicaments, d'après les expériences donnent des maigres résultats. L'emploi de nouveaux produits cytotoxiques et une meilleure connaissance de la biologie tumorale permettra de changer les perspectives actuelles.

RESULTATS

Nous signalons deux séries, chacune de 20 patients, où dans l'une a été appliqué le traitement chirurgical et dans l'autre le traitement combiné chirurgico-radiothérapique. Dans les deux séries, 7 patients ont survécu plus de 5 ans (33 %).

Summary

100 soft-tissue sarcomas (60 men and 40 women), from patients of Clinicas and Oncology Hospitals of Montevideo, Uruguay, were studied. The most usual histological types found were fibrosarcoma (30 %) and rhabdomyosarcoma (17 %). An important group (20 %) belonged to the undetermined type. The relationship between histological type, site of the tumor and tumoral biology to local recurrence and production of metastases was studied. No differences were found in the local recurrence of the different histological types. Synoviosarcomas and liposarcomas have a trend to diffuse systemically. Rates of local recurrence and metastases of proximally and distally localized sarcomas were similar. Suprafascial sarcomas had a trend to more recurrences and more metastases than subfascial sarcomas. It is supposed that lack of aggressiveness in the treatment of superficial and distal sarcomas explain such results.

The relationship between growing time and size of tumor was studied in 29 cases. Tumors which grew very fast had the worst prognosis. Slow-growing tumors had worse prognosis than medium-growing ones, perhaps due to non-aggressive treatments.

DIAGNOSIS

Three methods are useful in the diagnosis of soft tissue sarcomas:

a) *Small needle cytological puncture*.— It is simple, economic, fast, can be used as tracer and with no delay informs of malignancy. It can not inform about tissue architecture and then seldom can inform about histogenetic diagnosis.

b) *Biopsy*.— Pathological identification of soft-part tumors and its correct histogenetic classification are mandatory previous to any treatment of such tumor.

Incision biopsy is the most convenient one. In some special cases aspiration biopsy with Vim-Silvermann type needle can substitute for the former procedure.

Frozen section should be performed only when a preoperative biopsy was not possible.

c) *Radiology*.— It is useful to determine the correct extension and topography of the tumor. This procedure points out to the possible malignancy of the tumor. It is not a definite diagnostic criteria of sarcoma.

Plain films can show an increased density of the soft parts, osteolysis or bone production near the tumor, and calcifications in synovial sarcomas.

Arteriograms will sometimes show changes in the principal vessels (compression, dislocation and diameter changes). In other cases pathological circulation such as anarchy in its distribution, vascular skeins, vascular pools, arterio-venous shunts, early venous return.

Contrast films are then useful to precise the type of tumor, indicate the best place for biopsy and to show the most important vessel reaching the tumor.

TREATMENT

A) *Surgical*.— It is still the best procedure for treating soft-tissue sarcoma. Its timing depends on some conditions of the tumor and some conditions of the host of the tumor.

1) Tactics.

The surgeon must ponder the importance of the different factors that can determine a variation in the course of the tumor. It is not always possible to assign an individual patient to one definite group of treatment.

1. *Highly malignant*.— A previous treatment with anti-inflammatory compounds, irradiation or chemotherapy must be performed. Patients should be then checked up anew. In case of not finding pulmonary metastases, an amputation should be performed.

2. *Malignant; metastatizing; with some factors of bad prognosis*.— In this group the site of the tumor and its biology is more important than its pathology. Should there be local inflammatory signs, previous irradiation or chemotherapy should be done, unless early amputation is performed. A new check up is necessary after irradiation or chemotherapy, to decide on local resection, amputation or surgical abstaintion.

3. *Malignant; contingently metastatizing; without factors of bad prognosis*.— Wide local excision should be performed, followed by irradiation.

4. *Not definitely malignant, with local infiltrating, growth.*—Should be treated by surgical means, which must be a wide local resection.

5. *Metastases.*—In front of metachronic metastases, single or multiple, located in only one pulmonary lobe, surgical excision is justified.

In front of synchronous metastases, the primary must be excised first. After a certain waiting time, usually three months, should the metastases remain single and not have grown in a significant way, pulmonary lobectomy must be considered.

Recurrences should be treated in a similar way as the primary tumor although prognosis is worst.

2) Procedures.

a) *Local resection.*—It is the elective procedure. In superficial primary tumors, skin, tumor and fascia must be excised en bloc. In deep primary tumors, pseudocapsule should not be used as a cleavage plane. Excision should be performed through planes wide separated from the tumor. Specimen must include muscle groups, tumors, periosteum and bone if necessary. There is seldom involvement of vascular and nervous vessels.

In recurrences the procedure is similar but cleavage planes have disappeared, making excisions far more difficult. Skin excisions should be wider and include previous scars. The gap must be covered by rotated flaps if necessary.

b) *Amputations.*—Last resort procedures, are indicated in groups I and II tumors. Also when a recurrence would show a high chance of dissemination or when local excisions should be so wide as to endanger either vascularization or functionality of the limb.

c) *Disarticulations.*—Should be reserved to those tumors requiring amputation and located near the upper joints of the limbs.

d) *Regional dissections.*—1) *Therapeutic.* When possible, an en bloc excision of the tumor, efferent lymphatics and regional nodes should be done. When not possible, either an amputation of the limb or a regional perfusion with chemotherapeutic agents should be performed.

2) *Prophylactic.* Justified only when histopathology shows tumors with a trend to dissemination through the lymphatic pathway such as synovial sarcomas,

rhabdomyosarcomas, hemangioendothelial sarcomas, provided excision should be done en bloc.

B) *Radiotherapy.*—Radioresistance of soft-tissue sarcomas can not be maintained. With supervoltage the relationship tumoral volume/adequate dosis can be reached. Irradiation must be a coadjuvant procedure to surgery. It can be used preoperatively, postoperatively or as a single treatment.

Preoperative: Must be done whenever it is possible. In that way the tumor will be operated with a decreased viability. This sequence of treatment can render operable tumors not considered to be so. This type of treatment is mandatory in group I and II tumors.

Postoperative: Must be carefully pondered. There is no better treatment of incomplete surgery than a complete surgical excision. It is useful in tumors tending to local recurrence, particularly those radiosensitive. Also in patients where general or local conditions are such as to prevent a new operation.

Exclusive: Procedure restricted to some superficial sarcomas, to some histopathological types (hemangio-pericitomas, embryonal rhabdomyosarcomas) or as a palliation of inoperable tumors.

Metastases: In single, metachronous, pulmonary metastases, with little sensitivity to radiation, this procedure must not be done.

In synchronous or multiple metachronous radiation is useful as palliation.

C) *Chemotherapy.*—According to present kinetic concepts, sarcomas are formed mainly by cell populations which grow through "accumulation" rather than by increase of proliferation. In this type of tumors, the drugs employed (proliferation poisons) are no doubt limited in their action. When employed merely as palliative agents, either regionally (perfusion) or systemically—in the latter case mono or polychemotherapy—experience indicates that results are poor. The employ of new chemotherapeutic agents and a better knowledge of tumoral biology may change the present situation.

RESULTS

Two series, both of 20 patients each, are shown. In one surgical treatment was performed. In the other, association with surgery and radiotherapy was done. In both of them, a survival of 7 out of the 20 patients was obtained, i.e. 20 %.