



Conferencia de consenso

Guía de práctica clínica en los sarcomas de partes blandas

Xavier García Del Muro^{a,*}, Javier Martín^b, Joan Maurel^c, Ricardo Cubedo^d, Silvia Bagué^e, Enrique de Álava^f, Antonio López Pousa^g, José Antonio Narváez^h, Eduardo Ortizⁱ, Jaume Pomés^j, Andrés Poveda^k, Luis Pérez Romasanta^l, Óscar Tendero^m y Joan M. Viñalsⁿ, en representación del Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS)

^aServicio de Oncología Médica, Instituto Catalán de Oncología L'Hospitalet, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^bServicio de Oncología Médica, Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca, España

^cServicio de Oncología Médica, Hospital Clínic, Barcelona, España

^dServicio de Oncología Médica, Hospital Puerta de Hierro, Madrid, España

^eServicio de Anatomía Patológica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^fServicio de Anatomía Patológica, Centro de Investigación del Cáncer Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^gServicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^hServicio de Radiología, Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

ⁱServicio de Cirugía Ortopédica, Hospital de La Paz, Madrid, España

^jServicio de Radiología, Hospital Clínic, Barcelona, España

^kServicio de Oncología Médica, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^lServicio de Oncología Radioterápica, Hospital de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^mServicio de Cirugía Ortopédica, Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca, España

ⁿServicio de Cirugía Plástica, Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de diciembre de 2010

Aceptado el 8 de febrero de 2011

Palabras clave:

Sarcoma

Sarcoma de partes blandas

Guía de práctica clínica

Consenso

RESUMEN

Los sarcomas de partes blandas (SPB) son un grupo heterogéneo de tumores poco frecuentes constituidos por una amplia variedad de subtipos histológicos que requieren un tratamiento multidisciplinario, con frecuencia especializado y complejo. A pesar de los avances obtenidos en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, en España no hay unas recomendaciones multidisciplinarias de consenso acerca del diagnóstico y el tratamiento de los SPB. El objetivo de estas guías es proporcionar unas recomendaciones terapéuticas prácticas que puedan contribuir a mejorar los resultados terapéuticos en esta enfermedad en nuestro medio. Con este propósito, el Grupo Español de Investigación de Sarcomas (GEIS) celebró una reunión con un grupo multidisciplinario de expertos en el estudio y el tratamiento de los sarcomas. El resultado de esta reunión se recoge en este documento, en el cual se incluyen recomendaciones acerca del diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los sarcomas de partes blandas. En definitiva, lo que se pretende con estas guías es facilitar la identificación y el manejo terapéutico de SPB en la práctica clínica en España.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Soft tissue sarcomas: clinical practice guidelines

ABSTRACT

Soft tissue sarcomas (STS) constitute a rare heterogeneous group of tumours that include a wide variety of histological subtypes, which require a multidisciplinary and, frequently specialized and complex management. Despite advances in our understanding of the pathophysiology of the disease, there are no consensus multidisciplinary recommendations about its diagnosis and treatment in our country. The objective of these guidelines is to provide practical therapeutic recommendations that may contribute to improve the therapeutic results of this disease in our environment. With this purpose, the Spanish Group for Research in Sarcomas (GEIS) held a meeting with a multidisciplinary group of experts for the study and management of sarcomas. The results of this meeting are compiled in this document, in which

Keywords:

Sarcomas

Soft tissue sarcomas

Clinical practice guidelines

Consensus

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: garciadelmuro@iconcologia.net (X. García Del Muro).

recommendations on diagnosis, treatment and monitoring of soft tissue sarcomas are included. In summary, these guidelines aim to facilitate the identification and management of STS for clinical practice in Spain.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los sarcomas de partes blandas (SPB) constituyen un grupo amplio y heterogéneo de tumores poco comunes, que se caracterizan por requerir un tratamiento multidisciplinario frecuentemente complejo. Aunque en los últimos años se han producido avances notables en el conocimiento de la patología y la biología molecular de esta enfermedad, el tratamiento clínico ha evolucionado de forma más discreta y, en la práctica, debido principalmente a la rareza y complejidad de esta enfermedad, los resultados no son siempre los óptimos. En España hasta ahora no han habido unas recomendaciones terapéuticas multidisciplinarias prácticas que puedan contribuir a mejorar esta situación. Las presentes Guías de Práctica Clínica proceden de una reunión de consenso promovida por el Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS), que incluyó a especialistas con amplia experiencia en las diversas áreas implicadas en el tratamiento de los sarcomas. Su objetivo fundamental es proporcionar unas recomendaciones prácticas claras, que comprendan los diferentes aspectos implicados en el manejo de esta enfermedad, destinadas a ayudar en la toma de las decisiones terapéuticas y contribuir de este modo a mejorar la asistencia a los pacientes con sarcoma en España.

Signos de alarma, referencia a centros especializados

A pesar de que la presentación clínica de las tumoraciones benignas y malignas de partes blandas con frecuencia puede solaparse, hay algunos signos clínicos que ayudarían a diferenciar ambas situaciones: el tamaño de la masa de partes blandas y su incremento, la profundidad de ella y la presencia de dolor. Rydholm¹ encuentra una probabilidad relativamente mayor de diagnosticar sarcoma en tumoraciones iguales o mayores a 5 cm o profundas (fijas, ancladas más allá de la fascia muscular superficial). El incremento del tamaño de una masa de partes blandas, el dolor, un tamaño mayor de 5 cm y la profundidad fueron signos clínicos evaluados como predictores de malignidad por Johnson et al² en 526 pacientes remitidos a un centro de referencia (CR) en Birmingham. Posteriormente, se amplió esta serie a 1.100 pacientes, lo que confirmó que el mayor predictor de malignidad/benignidad es el incremento de tamaño de la masa de partes blandas. La profundidad y el dolor presentaron unos valores menores de sensibilidad y especificidad que el trabajo previo. El punto de corte del tamaño del tumor más discriminatorio se fijó en 8 cm y se añadió la edad como variable clínica³.

El abordaje diagnóstico mediante biopsia se asocia a un riesgo importante de complicaciones. Los estudios realizados por la Sociedad Americana de Tumores Músculo-Esqueléticos^{4,5} muestran que este tipo de abordaje se asocia con frecuencia a errores diagnósticos, muestras no representativas y complicaciones cutáneas o de partes blandas, entre otras. Además, en un 20% de los pacientes, la realización de la biopsia hizo variar el tratamiento respecto al previsto inicialmente⁵. En estos estudios se constató que las complicaciones y los errores eran mayores si la biopsia la realizaban los cirujanos de centros emisores, lo que llevó a la recomendación de que los pacientes fueran referidos a centros especializados antes de la práctica de una biopsia.

Otro aspecto a tener en cuenta es el tipo de biopsia que se practica, ya que en muchas ocasiones la primera maniobra

diagnóstica coincide con la primera maniobra terapéutica. En España en un 50% de los tumores mayores de 5 cm se practica biopsia escisional, esto es, se realiza una cirugía de exéresis no planificada (datos del Registro GEIS, no publicados). Varios autores han analizado las consecuencias que ocasiona una cirugía no planificada en SPB. Una de las claras consecuencias de operar una masa de partes blandas sin una sospecha clínica de SPB es la contaminación del lecho tumoral y la resección con bordes quirúrgicos infiltrados. La presencia circunscrita y «encapsulada» de los SPB es engañosa, al ofrecer un plano de clivaje fácil justo en la frontera tumoral cuando no hay sospecha prequirúrgica de sarcoma. En realidad, el perímetro tumoral lo forma una pseudocápsula siempre infiltrada por células tumorales. Incluso en un trabajo reciente se advierte de la presencia de células tumorales en la zona de edema peritumoral (externa a la pseudocápsula)⁶.

Stojadinovic et al⁷ analizaron el impacto pronóstico de márgenes positivos en 2.084 pacientes con SPB localizados y sometidos a cirugía, de los que 460 (22%) fueron operados con márgenes quirúrgicos positivos. Las consecuencias de presentar márgenes positivos respecto a márgenes negativos fueron un riesgo doble para la recidiva local (el 28 frente al 15%) y un incremento del 60% en el riesgo de morir por sarcoma (el 29 frente al 18%).

Trovik et al⁸ analizaron 284 recidivas locales presentadas en 205 pacientes de una serie total de 1.224 pacientes con SPB tratados entre 1987 y 1995 en Suecia y Noruega. El porcentaje de amputaciones de toda la serie en SPB de extremidades fue del 9%, pero si consideramos los pacientes en recidiva local, el porcentaje de amputaciones fue del 22%.

Eilber et al⁹ publicaron una serie de 753 pacientes con SPB de grado intermedio-alto en extremidades, intervenidos en el UCLA Medical Center de Los Ángeles (Estados Unidos). Del total de la serie, 607 fueron intervenidos inicialmente en el CR mediante cirugía conservadora (95%) o amputación (5%). Un 10% de estos 607 pacientes presentaron recidiva local. Un segundo grupo de pacientes, 146, fueron remitidos al UCLA en situación de recidiva local, a los que reintervino mediante cirugía de preservación en un 87% y mediante amputación en el 13%. En los 607 pacientes que fueron intervenidos en el CR, la recurrencia local fue del 10 y el 12% a los 5 y 10 años en comparación con el 19 y el 22%, respectivamente, en los 146 pacientes remitidos con recidiva local. En cuanto a la supervivencia global a los 5 y los 10 años, los resultados fueron para el primer grupo del 70 y el 60%, y para el segundo grupo del 67 y el 52%, respectivamente. Un paciente que desarrolle una recidiva local tendría tres veces más riesgo de morir por la enfermedad.

El grupo del Memorial Sloan-Kettering Center de Nueva York comunica la asociación estadísticamente significativa entre los márgenes quirúrgicos positivos y una menor supervivencia en pacientes con SPB de extremidades y pared de tronco¹⁰.

Respecto al impacto en el resultado obtenido si el seguimiento y el tratamiento de un paciente se realiza en un CR, además de lo señalado, disponemos de información reciente analizada por el NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) británico¹¹. Este organismo realizó un análisis exhaustivo para determinar factores pronósticos relacionados con el tratamiento de SPB en centros especializados por equipos multidisciplinarios y el momento de llegada del paciente al centro, antes o después de la cirugía. Las recomendaciones de esta revisión es que los pacientes

se deberían diagnosticar y tratar por equipos multidisciplinares, especializados en sarcomas, por beneficiarse claramente en datos de control local, menor morbilidad y tendencia a una supervivencia mayor.

Hay varios estudios observacionales en los que se ha analizado la relevancia de los CR¹²⁻¹⁸. Los dos estudios que analizaron la supervivencia global^{14,15} y los cuatro^{12,13,15,16} que valoraron supervivencia libre de enfermedad hallaron diferencias significativas a favor del seguimiento y el tratamiento de estos pacientes en CR, con equipos multidisciplinares y comités especializados. Además, algunos de estos estudios también señalan que la rápida transferencia y el consecuente seguimiento en un centro especializado de estos pacientes también se asocia a un mejor control local de la enfermedad¹³ y a un riesgo menor de amputaciones¹⁴. Otras diferencias encontradas al estudiar el tratamiento de pacientes en CR en comparación con centros no especializados fueron un mayor cumplimiento de las guías de práctica clínica, mayor número de biopsias preoperatorias y mayor uso de técnicas de imagen en los CR.

Los CR suelen ser los centros que tienen comités multidisciplinares de sarcomas, que reciben gran cantidad de pacientes, se reúnen con asiduidad (semanalmente) y tratan el suficiente número de pacientes como para mantener una calidad asistencial óptima. Todos los expertos que diagnostican y tratan a pacientes con sarcomas saben de la importancia de tratar al paciente desde el inicio con una buena planificación. Todas las guías internacionales, los programas educativos y, en algún país, las políticas de derivación coinciden en la recomendación de enviar a pacientes con masas de más de 5 cm a ser biopsiados en centros especializados en sarcomas.

Recomendaciones

Ámbito de aplicación

El ámbito de las recomendaciones siguientes debe limitarse a tumoraciones que afecten partes blandas de extremidades y pared de tronco. Están sustentadas en los estudios anteriormente citados, la mayoría observacionales, que proporcionan un nivel de evidencia III y un grado de recomendación B.

Signos de alarma

Deberán considerarse potencialmente malignas las tumoraciones que afecten partes blandas con cualquiera de los signos siguientes:

1. Tumoraciones mayores de 5 cm.
2. Tumoraciones que hayan experimentado un crecimiento reciente.
3. Tumoraciones profundas (fijas).

El dolor no es un síntoma que per se oriente, pero junto con cualquiera de los signos anteriores puede reforzar la presunción de malignidad.

Criterios de derivación a centro experto en sarcomas

El concepto de Centro Experto en Sarcomas (CES) más aplicado en la bibliografía es el que asegura una discusión diagnóstica y terapéutica multidisciplinaria de los casos de sarcomas. No hay datos que señalen un volumen de casos mínimo/año o un número de especialistas mínimo en un equipo multidisciplinario.

Como mínimo estos CES deberían estar integrados por un equipo quirúrgico experto en cirugía de sarcomas y que pueda ofrecer microcirugía para determinadas circunstancias de cobertura, patólogo experimentado en el diagnóstico de sarcomas, oncólogo médico y radioterápico, y radiólogo músculo-esquelético. La frecuencia de reunión recomendada (para ser operativa) sería semanal o quincenal.

Todas las tumoraciones que cumplan cualquiera de los criterios descritos anteriormente deberían remitirse a un CES antes de realizar una biopsia.

La excepción a la regla anterior serían los casos superficiales menores de 3 cm que podrían intervenir directamente con cirugía escisional.

Aproximación diagnóstica

Estudios de imagen, biopsia con control radiológico

Sarcoma de extremidades

Exploraciones radiológicas en el diagnóstico y la estadificación de los sarcomas de partes blandas de extremidades. El método de elección en el diagnóstico y la estadificación local de una masa de partes blandas indeterminada o sospechosa de sarcoma es la resonancia magnética (RM) con administración de contraste intravenoso.

En caso de que la RM esté contraindicada, debería emplearse una tomografía computarizada (TC) con contraste intravenoso, preferiblemente con reconstrucciones adicionales en planos sagital y coronal.

Valoraciones a incluir en el informe radiológico:

- Tamaño.
- Localización (superficial o profunda; compartimental o extra-compartimental).
- Límites de la lesión.
- Relación con estructuras neurovasculares.
- Extensión del edema peritumoral.
- Patrón de captación de contraste.
- Sugerencias de áreas a biopsiar.

Es aconsejable realizar radiografías de la región afectada, dado que permite evaluar la existencia de calcificaciones, acotar el diagnóstico diferencial e incluso establecer el diagnóstico en algunas entidades benignas.

La realización de radiografías (frente y perfil) y TC de tórax con contraste intravenoso está indicada en todos los casos de SPB para descartar diseminación tumoral metastásica.

La TC abdominal está indicada en caso de liposarcoma mixoide, dada la alta frecuencia de lesiones a distancia sincrónicas en este subtipo histológico. Debe valorarse individualmente en cada caso el beneficio clínico de realizar una TC abdominal en casos de sarcoma epiteloide, sarcoma sinovial, angiosarcoma y leiomiomasarcoma.

Se debe valorar la realización de RM de toda la columna en casos de liposarcoma mixoide, dada su tendencia a presentar metástasis extrapulmonares, especialmente vertebrales, ya que éstas son difíciles de detectar mediante gammagrafía ósea con tecnecio o incluso con tomografía por emisión de positrones (PET).

Biopsia percutánea guiada por métodos de imagen en sarcomas de partes blandas. El objetivo de la biopsia de los SPB es obtener el grado y el subtipo histológico antes de instaurar el tratamiento. Las distintas modalidades de biopsia y sus indicaciones se comentan con detalle en el apartado Diagnóstico anatomopatológico y molecular.

La utilización de técnicas radiológicas (ecografía, TC) como método de guía para realizar una biopsia con aguja gruesa ha mejorado sustancialmente su rendimiento diagnóstico, al permitir localizar con exactitud la lesión y dirigir la biopsia hacia las zonas del tumor «más rentables» para el diagnóstico, y así evitar las áreas quístico-necróticas o hemorrágicas.

El número de pases (igual o superior a 4) y la longitud del cilindro obtenido en la biopsia con aguja gruesa son factores que aumentan la rentabilidad diagnóstica.

La estadificación local del tumor mediante RM, o en su defecto con TC, debe realizarse antes que la biopsia, ya que permitirá seleccionar las áreas del tumor en las que la biopsia puede ser más rentable y podría evitar que los cambios secundarios a la biopsia distorsionen las características y la extensión del tumor en el estudio radiológico.

Es recomendable que la biopsia se realice en el hospital donde se tratará al paciente, por parte de radiólogos o cirujanos entrenados en realizar estos procedimientos. Es crucial también un trabajo en equipo con el patólogo que interpretará los resultados.

Enfermedad metastásica

Estadificación. En la estadificación clínica y patológica de los SPB se recomienda utilizar el sistema TNM (Tumor primario, Nódulos linfáticos regionales, Metástasis) (tabla 1) que incluye tamaño, grado, histología y localización del tumor.

La radiografía simple de tórax y la TC abdominal (para sarcomas retroperitoneales, liposarcoma mixoide, sarcoma epiteliode, angiosarcoma y leiomiomasarcoma) se consideran pruebas de estadificación correctas para pacientes con enfermedad diseminada.

Si la enfermedad sólo afecta a los pulmones y es técnicamente reseca (menos de 5 nódulos), debería realizarse una TC de tórax para descartar la presencia de más lesiones.

La RM o la gammagrafía ósea podrían estar indicadas en casos concretos.

Diagnóstico anatomopatológico y molecular

Consideraciones generales

Para una valoración correcta de la biopsia inicial, y debido a que diferentes tipos de SPB tienden a aparecer en determinadas localizaciones o grupos de edad, el patólogo debe disponer de todos los datos clínicos y radiológicos del paciente: edad, tiempo de evolución, antecedente de neoplasias previas, localización, profundidad y tamaño del tumor.

En los casos de pacientes previamente biopsiados y remitidos desde otros centros hospitalarios, se recomienda solicitar el material de biopsia y/o resección (preferentemente bloques de parafina), así como el informe anatomopatológico, para revisión y confirmación histológica.

Para el diagnóstico de los tumores de partes blandas superficiales y menores de 2-3 cm puede ser válida la biopsia escisional. En los tumores de localización profunda y/o mayores de 5 cm se recomienda la biopsia cerrada (tru-cut) como procedimiento diagnóstico inicial. La biopsia abierta (incisional) debe usarse sólo en casos seleccionados.

La punción aspirativa con aguja fina (PAAF) es rentable para el diagnóstico de los sarcomas de células redondas. En el resto de

Tabla 1

Clasificación TNM para sarcomas de partes blandas.

<i>Tumor primario</i>				
TX				Tumor primario que no puede evaluarse
T0				No hay evidencia de tumor primario
T1				Tumor ≤ 5 cm en su diámetro mayor T1a tumor superficial ^a T1b tumor profundo ^a
T2				Tumor > 5 cm en su diámetro mayor T2a tumor superficial ^a T2b tumor profundo ^a
<i>Nódulos linfáticos regionales</i>				
NX				Nódulos linfáticos regionales no pueden evaluarse
N0				Sin metástasis en nódulos linfáticos regionales
N1				Metástasis en nódulos linfáticos regionales
<i>Metástasis a distancia</i>				
M0				Sin metástasis a distancia
M1				Metástasis a distancia
<i>pTNM clasificación patológica</i>				
Las categorías pT y pN se corresponden con las categorías T y N				
		Grado histopatológico ^b		
TNM: Sistema de 2 grados		Sistema de 3 grados		Sistema de 4 grados
Grado bajo		Grado 1		Grado 1 Grado 2
Grado alto		Grado 2 Grado 3		Grado 3 Grado 4
Estadificación^c				
Estadio IA	T1a	N0	M0	Grado bajo
	T1b	N0	M0	Grado bajo
Estadio IB	T2a	N0	M0	Grado bajo
	T2b	N0	M0	Grado bajo
Estadio IIA	T1a	N0	M0	Grado alto
	T1b	N0	M0	Grado alto
Estadio IIB	T2a	N0	M0	Grado alto
Estadio III	T2b	N0	M0	Grado alto
	Cualquier T	N1	M0	Cualquier grado
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier grado

TNM: Tumor primario, Nódulos linfáticos regionales, Metástasis.

^a El tumor superficial se localiza exclusivamente encima de la fascia muscular, sin llegar a invadirla; el tumor profundo se localiza o bien exclusivamente debajo de la superficie de la fascia muscular o sobre la fascia invadiéndola o atravesándola. Sarcomas retroperitoneales, mediastínicos o pélvicos, se clasifican como tumores profundos.

^b El sarcoma de Ewing extraesquelético y los tumores neuroectodérmicos primitivos se clasifican como de grado alto. Si el grado no puede evaluarse, clasificarlo como grado bajo.

^c Utilizar grado bajo para GX. Utilizar N0 for NX.

sarcomas está indicada principalmente para confirmar la presencia de recidiva o metástasis de un sarcoma ya conocido. Por lo tanto, salvo en centros con una gran experiencia, la PAAF no se recomienda como método diagnóstico inicial.

Siempre que sea posible y no interfiera con el diagnóstico, se recomienda congelar fragmentos de tumor y conservarlos en el banco de tumores, así como tomar muestras para citogenética (improntas sobre portaobjetos preparados para inmunohistoquímica). Se trata de acciones importantes, tanto para el diagnóstico (especialmente en tumores tratados mediante tratamientos neoadyuvantes), como para la investigación traslacional en sarcomas, que requieren el consentimiento informado del paciente. Para una buena preservación del tejido tumoral, el intervalo transcurrido entre la toma de biopsia y la congelación no debe ser superior a 30 minutos. Dicho de otro modo, cuando sea posible hay que enviar todo el material desde el quirófano como si se tratase de un estudio intraoperatorio.

El diagnóstico anatomopatológico de los SPB se basa principalmente en la morfología y la inmunohistoquímica. El diagnóstico del tipo histológico debe realizarse de acuerdo a la clasificación de los sarcomas publicada por la Organización Mundial de la Salud en 2002, que integra datos morfológicos, inmunohistoquímicos, citogenéticos y moleculares¹⁹. El grado se establece mediante la evaluación de tres parámetros histológicos: la diferenciación tumoral, el índice mitótico y el porcentaje de necrosis. En nuestro medio, y por tener mayor reproducibilidad, se recomienda utilizar los criterios de la Federación Nacional de Centros de Lucha contra el Cáncer de Francia, que distinguen tres grados de malignidad. En algunos sarcomas, el tipo histológico define por sí mismo la agresividad del tumor y el grado no aporta información pronóstica adicional. Los estudios de inmunohistoquímica permiten determinar el tipo de diferenciación tumoral (muscular, neural, etc.) y descartar otros tipos de tumores que no son mesenquimales (carcinoma, melanoma o linfoma), pero en ningún caso da información acerca de la benignidad o la malignidad del tumor.

Si a pesar del estudio morfológico e inmunohistoquímico no puede establecerse un diagnóstico, puede estar indicado el estudio molecular. Su objetivo habitual, en el caso de los SPB, es hallar la presencia de translocaciones cromosómicas y sus fusiones génicas mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en transcriptasa inversa (RT-PCR) o hibridación in situ fluorescente (FISH). La utilización de técnicas moleculares no es imprescindible para el diagnóstico de todos los casos de sarcomas. Algunas indicaciones son: aparición de una variante morfológica poco habitual de un sarcoma (p. ej., un sarcoma sinovial pobremente diferenciado con una morfología de células redondas); aparición de un sarcoma de aspecto morfológico habitual, pero en una edad y/o localización anómalos, o detección de mutaciones puntuales en genes clave para la señalización celular. El grupo GEIS y la Sociedad Española de Anatomía Patológica disponen de listados de CR para cada tipo de estudio molecular. Conforme a la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica, puede ser necesario contar con el consentimiento informado del paciente para realizar estudios moleculares.

Biopsia tru-cut

La biopsia por aguja (tru-cut) es el método recomendado actualmente, porque resulta poco invasivo y no dificulta actuaciones quirúrgicas posteriores. El papel de la biopsia por aguja es documentar la presencia de malignidad, establecer si la lesión es mesenquimal y descartar que se trate de un carcinoma metastásico, melanoma o linfoma. En los tumores mesenquimales permite clasificar el tumor (tipo histológico) y proporcionar el grado. Debido a la limitación de la muestra, en ocasiones no es posible establecer con seguridad un diagnóstico histológico. En estas situaciones puede ser necesaria una biopsia incisional. Por otro lado, los SPB son tumores heterogéneos y en una muestra pequeña

puede infravalorarse el grado histológico. De este modo, a no ser que aparezca un alto grado obvio en la biopsia por aguja, el grado histológico definitivo se establece en la pieza quirúrgica.

En el informe anatomopatológico de una biopsia tru-cut de un sarcoma deben constar: el tipo histológico (cuando esto no es posible puede ser útil intentar clasificar en las categorías de pleomórfico, fusocelular, mixoide o de células redondas), grado histológico (con la salvedad expresada en el párrafo anterior) y el resultado de las pruebas complementarias que se hayan llevado a cabo (inmunohistoquímica y/o biología molecular)^{20,21}.

Piezas de resección

A partir de la pieza de resección, y de manera adicional respecto a la biopsia tru-cut, el patólogo debe aportar la información siguiente²⁰⁻²²:

- *Descripción macroscópica de la pieza quirúrgica:* medidas, procedimiento quirúrgico (biopsia escisional, exéresis simple, resección local amplia/compartimental, amputación), identificación de los tejidos (piel, tejido celular subcutáneo, fascia, músculo, vasos, nervios, hueso) y de los órganos afectados — en tumores toraco-abdominales, pélvicos o retroperitoneales—, e identificación de la zona de biopsia previa.
- *Descripción del tumor:* tamaño, localización, aspecto, color, presencia de necrosis y/o hemorragia (porcentaje aproximado), invasión de estructuras vecinas (vasos, nervios, hueso).
- *Márgenes de resección:* la mayoría de las piezas contienen seis márgenes (superficial/profundo, proximal/distal y medial/lateral). Debe medirse la distancia del tumor a los márgenes y especificar los que se encuentran a menos de 2 cm. Señalar si un margen está constituido por una fascia, periostio o adventicia de un vaso. También deben especificarse los márgenes en las piezas de resección de metástasis.
- *Nódulos satélite* y distancia al tumor principal.
- *Ganglios linfáticos:* la afectación ganglionar es poco frecuente en los SPB, salvo en algunos tumores, como sarcoma epiteloide, sarcoma sinovial y angiosarcoma.

Debe realizarse un muestreo adecuado. En general se recomienda una sección por cada centímetro de tumor. En tumores muy grandes es suficiente con un total de 10-12 bloques. Las secciones correspondientes a los márgenes deben tomarse perpendicularmente a ellos. Si un margen se encuentra a más de 5 cm no es necesario incluirlo, excepto si se trata de un sarcoma epiteloide o de un angiosarcoma, porque estos tumores tienen una tendencia mayor a ser multicéntricos o contar con nódulos satélites.

El informe anatomopatológico de las piezas de resección por SPB debe incluir: procedimiento quirúrgico; localización y profundidad del tumor; tamaño, tipo y grado histológico; estado de los márgenes de resección; e invasión de estructuras adyacentes y afectación ganglionar si la hay. En los tumores tratados con quimioterapia y/o radioterapia neoadyuvante se recomienda incluir una valoración de la respuesta al tratamiento (porcentaje de necrosis), con sistemas basados en los empleados en los sarcomas óseos²³.

En caso de que se hayan realizado, deben incluirse los resultados de los estudios complementarios (inmunohistoquímica, FISH, RT-PCR).

Tratamiento de la enfermedad localizada

Cirugía del tumor primario

Biopsia

En el caso en que se considere necesario realizar una biopsia incisional en lugar de una biopsia con aguja gruesa, la biopsia la

realizará el mismo equipo quirúrgico que llevará a cabo la cirugía definitiva. En caso de que el paciente se vaya a derivar a un CR, no se debe realizar la biopsia.

En los casos raros en que se indique la biopsia incisional o escisional, ésta debe realizarse en el trayecto de la cirugía definitiva. La incisión debe ser longitudinal al eje del miembro, y si se piensa dejar drenaje, éstos deben estar en la línea de la incisión definitiva con el objeto que puedan researse posteriormente. El abordaje quirúrgico debe atravesar sólo un compartimento. No se debe realizar una disección intermuscular para llegar a la lesión, ya que la contaminación sería importante.

Cirugía

Se realizará cirugía conservadora del miembro. Únicamente se planteará la posibilidad de amputación cuando no sea posible conseguir márgenes amplios y/o de reconstrucción funcional del miembro.

Las etapas fundamentales de la cirugía conservadora son la resección del tumor, la reconstrucción y la cobertura de las partes blandas. La primera fase es la parte oncológica del procedimiento, que debe ser independiente de las siguientes fases y nunca debe ser influida por ellas. La resección se realiza según los márgenes quirúrgicos oncológicos adecuados para cada tumor. Los márgenes se definen como: intralesional, marginal, amplio y radical. El margen ideal debe ser amplio o radical. Se considera margen amplio a aquel que es mayor de 1 cm o que incluye una barrera anatómica indemne (fascia muscular, periostio, perineuro).

Habitualmente no es posible realizar una resección amplia en la zona inguinal, fosa poplítea, tobillo, pie o tronco.

Para llevar a cabo la cirugía no se debe realizar expresión del miembro con venda de Smarch para exanguinar, sino que se debe dejar el miembro en elevación durante 10 minutos y, posteriormente, inflar manguito de isquemia. La herida quirúrgica se realizará longitudinalmente al eje del miembro (no se harán incisiones transversales).

Si se ha realizado una incisión previa (biopsia o resección inadecuada), se debe resear todo el trayecto de la biopsia y el trayecto del drenaje (por ello, es importante que el drenaje se coloque en el mismo trayecto de la incisión y lo más cercano a ella).

Tras la resección del tumor se debe realizar una hemostasia cuidadosa. Si se ha colocado un manguito de isquemia, se debe soltar y realizar la hemostasia previo al cierre definitivo de la herida. Se realizará, entonces, un cambio de guantes y de instrumental quirúrgico y se procederá a la realización de biopsias intraoperatorias de las zonas más conflictivas y dudosas, dejando clips vasculares de titanio en las zonas más conflictivas para planificación de la radioterapia. Además, se debe revisar la pieza macroscópicamente con el patólogo y asistirle en la orientación de ella y en las zonas de duda, aportando las pruebas de imágenes más demostrativas junto con la pieza tumoral. Se debe marcar la pieza tumoral (proximal, distal, etc.) con puntos de seda o grapas, y describir claramente estas marcas en la hoja de anatomía patológica.

La reconstrucción de los tejidos blandos, posterior a la resección, es fundamental. En el caso que sea difícil o imposible se debería replantear y cuestionar la cirugía conservadora.

El lecho de implantación de los diferentes tipos de reconstrucción tiene que ser adecuado con buena vascularización y con una adecuada cobertura muscular.

Las técnicas de cirugía plástica, como son la transposición de los músculos gemelos, del músculo dorsal ancho, los injertos libres o pediculados de piel o músculo-cutáneos, colaboran en la cobertura de los diferentes tipos de reconstrucción y en el cierre sin tensión

de la herida, lo que contribuye de manera significativa a la disminución de la morbilidad.

Cirugía inadecuada en sarcomas. Recurrencia local

Introducción

A pesar del consenso internacional existente sobre la necesidad de que los SPB sean tratados en un centro experto en sarcomas²⁴, como se ha comentado anteriormente, según estadísticas del registro del GEIS, en España el 50% de los SPB mayores de 5 cm son intervenidos sin el diagnóstico previo de sarcoma. De esta manera, el tratamiento de estas neoplasias, de por sí complejo, se ve con demasiada frecuencia muy dificultado. Si bien hay controversia en la trascendencia que una recurrencia local puede tener en la supervivencia, está claro el seguro menoscabo funcional, sufrimiento físico y psicológico que se derivará de una segunda cirugía o incluso una amputación.

Información clínica

Al recibir a un paciente tratado mediante cirugía inadecuada se debe intentar recabar el máximo de información: los cristales con cortes histológicos para la revisión anatomopatológica del caso; las pruebas radiológicas realizadas anteriores a la cirugía que nos permitirán conocer la localización anatómica del tumor e intentar la ampliación de márgenes quirúrgicos; y la hoja operatoria (o, en su defecto, se contactará directamente con el cirujano que realizó la intervención anterior) para recabar información sobre la intervención. Además, se solicitará una RM al recibir al paciente con la finalidad de detectar recidivas tempranas o restos tumorales que puedan quedar de la cirugía previa.

Tratamiento

La actitud terapéutica variará de acuerdo con la situación con la que nos encontremos²⁵:

1. En un sarcoma de grado I con informe anatomopatológico de «márgenes no afectados», pero sin precisar la naturaleza y la dimensión de dichos márgenes, se aconseja sólo valorar la indicación de radioterapia postoperatoria.
2. En un sarcoma de grado I con informe anatomopatológico de «márgenes afectados» se aconseja cirugía de ampliación de márgenes quirúrgicos y valorar después la indicación de radioterapia postoperatoria.
3. En un sarcoma de grado II o III no considerado con seguridad amplia según los criterios de Enneking^{11,26} se aconseja cirugía de ampliación de márgenes y radioterapia postoperatoria.

Recurrencia local

Aconsejamos cirugía con márgenes de resección amplia según los criterios de Enneking²⁶, o amputación si cumple cualquiera de los criterios para ella. No se aconseja radioterapia postoperatoria si el paciente la recibió con anterioridad.

Amputación

Los criterios clásicos de amputación²⁷ (localización en más de un compartimento, afectación del paquete vascular o de un nervio principal), aunque deben tenerse en cuenta, pueden cuestionarse en muchos casos. La mejora en las técnicas quirúrgicas con la utilización de injertos vasculares, las reconstrucciones de defectos masivos por parte de cirugía plástica o el uso de la perfusión aislada de extremidades (ILP, en sus siglas en inglés) pueden conseguir resultados satisfactorios en términos de control local. Antes de plantear la amputación, siempre se debe contar con la opinión de un cirujano experto en técnicas reconstructivas que valore la posibilidad de una cirugía conservadora.

Cirugía reconstructiva

La cirugía reparadora debe contemplarse siempre y desde un inicio en el tratamiento de un SPB.

Objetivos

Garantizar al máximo la radicalidad de la cirugía. El primer tratamiento condiciona el pronóstico. La radicalidad está en función de las posibilidades reconstructivas que tengamos²⁸. La reconstrucción primaria siempre es la mejor opción.

Proporcionar la máxima calidad de vida a los pacientes. La reconstrucción primaria está destinada a salvaguardar órganos, funciones, extremidades y, en definitiva, a preservar la apariencia física, pero también está destinada a facilitar los tratamientos de radioterapia y quimioterapia^{29,30}.

Métodos reconstructivos

Cobertura cutánea. Ya sea por afectación tumoral directa, para conseguir unos márgenes adecuados por proximidad del tumor, o porque para la extirpación tumoral haga falta una amplia disección cutánea que deje la piel desvascularizada, en muchas ocasiones la piel debe extirparse ampliamente.

Todos los métodos reconstructivos deben estar disponibles para tratamiento de los SPB. De una menor a mayor complejidad, estos métodos incluyen³¹:

1. Cierre simple.
2. Cierre simple + malla u otros materiales sintéticos reabsorbibles o no. Se utiliza para contener vísceras o proporcionar consistencia de pared (pared abdominal, pelvis, tórax, bóveda craneal).
3. Injerto cutáneo. Tendrá especial indicación en tumores superficiales, de bajo grado y extensos que no dejen al descubierto elementos donde el injerto no puede prender, como hueso denudado de periostio (excepto órbita), tendón denudado de vaina o paratendón. Es cuestionable la realización de un injerto en zonas que sabemos deberán recibir radioterapia complementaria, especialmente si estas zonas serán objeto de traumatismo continuado (p. ej., las zonas de carga [pie] y las pararticulares sometidas a movimientos de flexo-extensión).
4. Colgajos locales. Son procedimientos en general adecuados para pequeños y medianos defectos no subsidiarios de cierre directo ni de injerto cutáneo.

Dentro de los colgajos locales deberemos escoger el más fiable para cada ocasión y que, al mismo tiempo, cubra las mejores expectativas funcionales y estéticas. Los colgajos «de perforante» son, en general, una excelente opción³².

5. **Colgajos a distancia.** Entendemos por colgajo a distancia el uso de un tejido con finalidad reconstructiva obtenido de un lugar distante del punto a reconstruir. Los denominamos pediculados, si no seccionamos su pedículo vascular para que alcancen el defecto³³, y libres, si debemos seccionar el pedículo vascular para que alcancen el defecto, lo que lleva asociado un procedimiento de microcirugía vascular.

En general, los colgajos libres son los que cubren mejor las expectativas en el tratamiento de los SPB. Asociados o no a otros procedimientos (p. ej., mallas, sintéticos, reconstrucción vascular, nerviosa y ósea), son adecuados para zonas de carga, pararticulares, o moderados y grandes defectos de las extremidades, tórax y abdomen, e imprescindibles en la mayoría de procedimientos complejos de cabeza y cuello y de la base del cráneo³⁴. Hay un gran abanico de posibilidades y, como regla general, elegiremos el

colgajo más fiable y que al mismo tiempo cubra los requerimientos funcionales y estético³⁵. Los colgajos libres tienen la ventaja de tener una vascularización propia, con un período de curación de herida breve que posibilita una radioterapia y quimioterapia a dosis e intervalos adecuados.

Reconstrucción vascular. Es posible la reparación primaria de los ejes vasculares de las extremidades para evitar la amputación por afectación de un eje importante³⁶. Esta reconstrucción puede ser autóloga o con material sintético³⁷.

Reconstrucción nerviosa. Es posible la reconstrucción nerviosa que, en nervios como el facial, suele tener buenos resultados³⁸. Sin embargo, en los principales nervios de las extremidades la reconstrucción nerviosa tiene, por lo general, unos resultados malos desde el punto de vista motor, aunque pueden aportar una sensibilidad protectora. Por otra parte, existen los procedimientos reparadores mediante trasferencias tendinosas y modificaciones osteoarticulares, especialmente indicados en la extremidad superior. Las ortesis son también buenas posibilidades para paliar determinadas parálisis. También, en determinados casos, se puede plantear el colgajo muscular con anastomosis motora³⁹.

Reconstrucción ósea. La reconstrucción ósea está ampliamente documentada en los sarcomas de las extremidades mediante prótesis, homoinjertos óseos de banco. Recientemente, la asociación de colgajos óseos vascularizados de peroné en combinación con homoinjertos de banco se ha mostrado eficaz, consiguiendo consolidaciones más rápidas⁴⁰.

La reconstrucción exclusiva con peroné o cresta ilíaca vascularizada está ampliamente demostrada como útil en cabeza y cuello y en extremidades, sobre todo la superior^{41,42}.

Reconstrucción con materiales sintéticos. Los diferentes tipos de malla de nailon o mixtas de nailon-ácido poliglicólico son apropiadas para la reconstrucción de pared abdominal y pélvica. Es fundamental la cobertura adecuada e impedir el contacto directo a tensión con estructuras vasculares, para evitar posibles compresiones y roturas vasculares por decúbito.

La pared torácica merece especiales medidas reconstructivas para salvaguardar la mecánica respiratoria. Las placas reabsorbibles de ácido poliláctico han demostrado ser muy eficaces. Como siempre, una adecuada cobertura es fundamental^{43,44}.

Radioterapia

Recomendaciones en STB de extremidades. Las recomendaciones que se exponen a continuación se basan en las del Grupo de Sarcomas de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR) y del GEIS.

Los objetivos de la radioterapia en el tratamiento de los STB son:

- Control locorregional, evaluado mediante la supervivencia libre de recidiva locorregional y la supervivencia causa-específica.
- Preservación funcional, evaluada mediante la aparición de complicaciones locales o secuelas funcionales, como linfedema, fibrosis, radionecrosis cutánea, fractura ósea o déficit funcional.

De acuerdo con la presentación clínica y los estudios iniciales de evaluación, los pacientes pueden asignarse a una de las categorías siguientes:

- Tumores de grado bajo (Estadio I).
- Tumores de grado alto (Estadios II y III) resecables.
- Tumores irresecables.
- Recidiva local.

Tabla 2
Recomendaciones para la radioterapia en función del estadio.

Categoría	G-TNM	Condiciones	GEIS GS-SEOR
Estadio I resecable	T1a-T1b N0 M0 Grado bajo T2a-T2b N0 M0 Grado bajo	Márgenes > 1 cm o plano fascial intacto Márgenes ≤ 1 cm Márgenes > 1 cm o plano fascial intacto Márgenes ≤ 1 cm	No RT adyuvante opcional RT adyuvante opcional RT adyuvante
Estadio II resecable	T1a-T1b-T2a N0 M0 Grado moderado-alto	Márgenes > 1 cm Márgenes ≤ 1 cm	RT adyuvante opcional RT adyuvante
Estadio III resecable	T2b N0 M0 Grado moderado-alto M1 (multimetastásico)	-	RT adyuvante
Recidiva local	-	No irradiado previamente Irradiado previamente	RT paliativa en pacientes sintomáticos RT adyuvante Valoración individual

GEIS: Grupo Español de Investigación en Sarcomas; GS-SEOR: Grupo de Sarcomas de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica; RT: radioterapia; TNM: Tumor primario, Nódulos linfáticos regionales, Metástasis.

En la **tabla 2** se resumen las recomendaciones sobre la realización de radioterapia en función de las categorías mencionadas.

Técnica de radioterapia. La técnica de irradiación (disposición de campos) y la energía de la radiación deben adaptarse al caso individual. No pueden establecerse reglas generales, salvo en los puntos siguientes:

1. La radioterapia debe ser tan conformada como sea posible con las técnicas disponibles en cada centro. Es recomendable disponer de un estudio dosimétrico tridimensional basado en imágenes de TC y completado con imágenes de RM. En la radioterapia postoperatoria es útil contar con estudios de imagen preoperatorios.
2. La adquisición de las imágenes de TC deberá realizarse cada 3 mm al menos, para conseguir radiografías digitales reconstruidas de suficiente calidad.
3. Para poder realizar fusión con las imágenes diagnósticas de RM, es necesario que ambas exploraciones radiológicas incluyan la pelvis, lo que permite realizar la fusión con garantías de precisión. Sería conveniente que la RM se realice con la misma inmovilización que el tratamiento radioterápico.
4. La extremidad debe inmovilizarse de un modo efectivo y reproducible.
5. No debe irradiarse la circunferencia completa de un miembro.
6. Debe respetarse parte de la sección de los huesos largos siempre que sea posible.
7. Deben respetarse las articulaciones, siempre que sea posible.
8. Los tumores grandes y de grado alto se deben tratar con campos más grandes que los tumores pequeños y de grado bajo.
9. El tejido subcutáneo y la piel no se encuentran en riesgo de infiltración tumoral, salvo que el tumor asiente en ellos o hayan sido transgredidos por maniobras diagnósticas o terapéuticas.

Volúmenes de tratamiento. Los SPB tienden a diseminarse a lo largo de los planos musculares y tendinosos, respetando las fascias, membranas interóseas y periostio, barreras naturales de contención de la diseminación del tumor. Por tanto, los márgenes longitudinales deben ser más amplios que los radiales. Las recomendaciones aquí formuladas se aplican a los tumores de grado moderado/alto. Es posible que estos márgenes puedan reducirse en tumores de grado bajo.

En la radioterapia preoperatoria, el volumen blanco clínico (CTV, del inglés Clinical Target Volume) inicial (CTV1) debe incluir el volumen tumoral (GTV definido sobre imágenes de RM en secuencias T1 con gadolinio), el edema peritumoral (definido sobre imágenes de RM en secuencias T2) y un margen adicional de 1,5-2 cm. Si no pudiera evaluarse el edema peritumoral, los márgenes

en torno al GTV definido mediante secuencias T1 debe ser de 2 cm radial y 5 cm longitudinalmente. En caso de que el margen radial sobrepase un plano fascial, debe quedar limitado por éste. En caso de que el margen longitudinal sobrepase los límites de un compartimento anatómico, debe quedar limitado por las inserciones tendinosas, con un margen adicional no mayor de 2 cm.

El volumen blanco de planificación (PTV) debe tener en cuenta las incertidumbres geométricas en la administración del tratamiento. Por ser éstas dependientes de las técnicas de inmovilización y de la experiencia del personal técnico en cada centro, no pueden concretarse recomendaciones generales. Al menos debe añadirse un margen de 0,5 cm al CTV para generar el PTV. Se encuentran en curso estudios para evaluar la seguridad de márgenes de CTV inferiores a los especificados en la radioterapia preoperatoria (Estudio fase II RTOG 0630).

En la radioterapia postoperatoria, no hay propiamente volumen tumoral (GTV). Sin embargo, la definición de un área de riesgo alto puede facilitar la definición de los volúmenes subsiguientes. En el área de riesgo alto debe incluirse el lecho quirúrgico, definido con la ayuda de imágenes de RM postoperatoria (las secuencias T2 pueden identificar tejidos con cambios inducidos por la cirugía y las imágenes de TC pueden identificar clips metálicos) y de RM preoperatoria, la cicatriz cutánea y los trayectos de drenajes quirúrgicos. En caso de presentarse un hematoma o linfocele, deben incluirse en el área de riesgo alto. En caso de linfadenectomía, el lecho quirúrgico de ésta se considerará también área de riesgo alto. El CTV debe incluir el área de riesgo alto con márgenes longitudinales de 5 cm⁴⁵ y radiales de 2 cm, limitados por barreras anatómicas naturales (planos fasciales y planos óseos). Es práctica habitual administrar una dosis más alta al área de riesgo alto, para lo que debe definirse un CTV2 que incluya la misma con un margen de 2 cm. Al menos, un margen de 0,5 cm debe añadirse al CTV para generar el PTV. Se encuentra en curso un ensayo fase III para comparar márgenes reducidos (1,5 cm longitudinal-2 cm radial), frente a márgenes estándar (5 cm longitudinal-3 cm radial) en radioterapia postoperatoria.

Recomendación: La planificación geométrica de la radioterapia debe hacer un uso intensivo de las imágenes médicas, particularmente de la RM preoperatoria y postoperatoria, y de la TC de simulación.

Dosis de radiación. La dosis prescrita en la radioterapia adyuvante se ha determinado empíricamente a partir de estudios retrospectivos. Hay pocos datos acerca de la respuesta de la dosis para orientar la prescripción en cada situación concreta, por ejemplo, en función del estado de los márgenes quirúrgicos^{45,46}.

La dosis debe especificarse (prescribirse) de acuerdo con las recomendaciones de la Comisión Internacional de Medidas y Unidades Radiológicas (ICRU, en sus siglas en inglés), es decir, en el

punto ICRU, punto incluido en el PTV y que representa la dosis recibida por la mayor parte del volumen PTV. Generalmente, este punto se encuentra situado en la intersección de los ejes centrales de los haces de radiación. Es recomendable la aceptación de planes dosimétricos ajustados a las recomendaciones de homogeneidad ICRU: la dosis en todos los puntos del PTV debe oscilar entre -5 y +7% de la dosis prescrita. La dosis prescrita quedará condicionada por la tolerancia de los tejidos normales anejos al PTV, por lo que será frecuente realizar prescripciones adaptadas a situaciones particulares.

Radioterapia preoperatoria. La dosis en el PTV1 empleadas más comúnmente son 50 Gy en fraccionamiento convencional (1,8-2 Gy). En caso de márgenes de resección positivos (resección R1), la dosis de radioterapia postoperatoria en el PTV2 prescrita comúnmente es de 16 Gy. Algunos estudios recientes ponen en duda la necesidad de este segundo tratamiento⁴⁷. En los estudios de asociación de quimioterapia a la radioterapia preoperatoria se han empleado dosis de radiación ligeramente más bajas: 44 Gy^{48,49}.

Radioterapia postoperatoria. La dosis empleadas más comúnmente en el PTV1 son 45-50 Gy y en el PTV2 de 60-66 Gy. Los valores más bajos se prescriben sobre tumores de grado bajo con márgenes quirúrgicos negativos y los valores más altos se prescriben sobre tumores de grado alto con márgenes quirúrgicos microscópicos positivos o escasos (< 1 cm). En caso de afectación macroscópica de los márgenes de resección y ante la imposibilidad clínica o técnica de ampliarlos quirúrgicamente, la dosis total recomendada es de 70 Gy. Se emplea habitualmente fraccionamiento convencional (1,8-2 Gy)^{50,51}.

Braquiterapia

La mayor experiencia en el tratamiento de los SPB se concentra en el tratamiento con radioterapia externa. El tratamiento con braquiterapia presenta varias ventajas frente a la radioterapia externa: la delimitación en el acto operatorio del CTV con precisión; la administración de una dosis uniforme y con dosis por fracción superior a la de la radioterapia externa (3-4 Gy), lo que mejora la eficacia biológica del tratamiento; la reducción del tiempo total de tratamiento al administrarse la braquiterapia durante el tiempo de estancia postoperatoria del paciente, y la mayor protección de tejidos sanos, al presentar una rápida caída de la dosis en cuanto nos alejamos del implante.

Los criterios de selección para realizar un tratamiento con braquiterapia como monoterapia son pacientes con SPB completamente resecados, de grado intermedio o alto y con bordes negativos (R0)⁵²⁻⁵⁶.

No hay indicación para tratamiento con braquiterapia como monoterapia en los sarcomas de grado bajo, dado que no se ha podido demostrar mejoría en el control local frente a cirugía sola⁵⁷.

El tratamiento con braquiterapia asociado a radioterapia externa disminuye el porcentaje de recidivas locales en pacientes con SPB, siendo más eficaz en pacientes con factores desfavorables, como en el caso de márgenes positivos⁵⁸. Los candidatos a tratamiento de braquiterapia asociada a radioterapia externa son pacientes con SPB de grado intermedio o alto con márgenes negativos o positivos, pacientes con infiltración inicial de la piel, pacientes en los cuales no es posible cubrir perfectamente el CTV por el implante con total garantía para una monoterapia, o pacientes con sospecha de contaminación del campo quirúrgico por rotura intraoperatoria del tumor⁵⁹.

La dosis de braquiterapia se ha extrapolado de los tratamientos de tasa de dosis baja y calculadas mediante el modelo lineal cuadrático^{60,61}. En los tratamientos de monoterapia se recomienda administrar una dosis equivalente a 45-50 Gy de tasa baja que,

trasladada a tasa alta, representaría una dosis equivalente a 32 Gy en 8 fracciones de 4 Gy. En el tratamiento de braquiterapia como *boost* en tasa baja se recomienda administrar una dosis de 15-25 Gy, seguido de una dosis de radioterapia externa de 45-50 Gy. En los tratamientos de tasa alta en SPB como *boost* hay una cierta variabilidad de dosis, teniendo en cuenta que los dos parámetros que conforman la prescripción son la dosis por fracción y el número de fracciones. El HDR Brachytherapy Working Group recomienda una dosis de braquiterapia de tasa alta como *boost* de 18 Gy administradas en 6 fracciones de 3 Gy en caso de R0 o R1, y de 21 Gy en 7 fracciones si R2. La dosis se prescribe a 0,5 cm de las fuentes y cada fracción debe separarse de la anterior más de 8 horas⁶². La dosis de radioterapia externa deberá estar en el rango de 45-50,4 Gy. Aunque no hay estudios aleatorizados en SPB de tasa alta comparado con tasa baja, en algún estudio comparativo se señala una tasa menor de complicaciones (grados 2-4 del National Cancer Institute) de la herida quirúrgica en los pacientes tratados con tasa alta del 18 frente al 40% de los tratados con tasa baja en la misma institución⁶³.

Recomendación: La braquiterapia es un tratamiento eficaz en el control local de la enfermedad, y su principal ventaja es la reducción del volumen irradiado y, por tanto, de las complicaciones.

Quimioterapia adyuvante

La utilidad de la quimioterapia adyuvante como parte del tratamiento de los SPB de riesgo alto se ha evaluado en varios estudios. En un metanálisis publicado en 1997, se incluyó a un total de 1.568 pacientes englobados en los 14 ensayos clínicos aleatorizados publicados hasta ese momento⁶⁴. Se trataba de ensayos fase III que comparaban, tras el tratamiento local, quimioterapia adyuvante con esquemas que contenían doxorubicina frente a observación. Las pautas empleadas en los diferentes estudios, sin embargo, diferían notablemente entre sí, y también los criterios de selección utilizados y el tamaño muestral, lo que en parte podría explicar la disparidad en los resultados. Este metanálisis puso de manifiesto una ventaja significativa del 10% en la supervivencia libre de recidiva a favor del tratamiento adyuvante. En la supervivencia global, la diferencia fue del 4%, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa; esta ventaja, sin embargo, llegó a ser del 7% en el subgrupo de pacientes con SPB de extremidades⁶⁴.

Posteriormente se han comunicado dos nuevos grandes estudios de quimioterapia adyuvante. El primero se centró en pacientes con SPB localizados en extremidades, cintura escapular o pélvica, de grado alto, tamaño superior a 5 cm y localización profunda⁶⁵. La pauta de quimioterapia incluía epirrubina e ifosfamida a dosis altas. Tras una mediana de seguimiento de 5 años, la supervivencia global a 5 años fue significativamente superior para los pacientes tratados con quimioterapia. Sin embargo, en un análisis posterior con seguimiento de 7,5 años, las diferencias en supervivencia dejaron de ser significativas⁶⁶. Por otro lado, los resultados preliminares de un estudio de la European Organisation for the Research and Treatment of Cancer, que incluyó a 350 pacientes con SPB de grado alto de cualquier localización que fueron asignados de forma aleatorizada a recibir doxorubicina e ifosfamida u observación, no mostraron diferencias en supervivencia⁶⁷. Por último, un nuevo metanálisis actualizado que incluía 18 ensayos aleatorizados ha mostrado un efecto significativo, aunque marginal (6%), de la quimioterapia sobre la supervivencia global, lo cual indica que la asociación de doxorubicina e ifosfamida podría tener un impacto mayor en la supervivencia que doxorubicina sola⁶⁸.

En consecuencia, los datos disponibles procedentes de los estudios realizados no permiten recomendar la administración de

quimioterapia adyuvante de forma estándar (nivel de recomendación IIC). Ésta debe desaconsejarse especialmente en los sarcomas de grado bajo, en los de tamaño menor de 5 cm y en aquellos de localización retroperitoneal o visceral. Aunque su beneficio no está claramente establecido, su administración puede considerarse una opción, de forma individualizada, en pacientes seleccionados con SPB de extremidades, de grado alto, mayor de 5 cm y localización profunda, tras una información y discusión con el paciente de los beneficios y riesgos potenciales. No obstante, la quimioterapia adyuvante no puede sustituir en ningún caso a la administración de radioterapia complementaria cuando esté indicada. Ésta puede administrarse al finalizar la quimioterapia⁶⁷ o inmediatamente después de la cirugía⁶⁶.

Tratamiento neoadyuvante: quimioterapia y quimioradioterapia neoadyuvante

Los criterios que definen al grupo de pacientes con riesgo alto de recaída local o sistémica son la presencia de sarcomas de grado alto, localización profunda y tamaño superior a 5 cm⁶⁹. Algunos estudios que han analizado el impacto de la quimioterapia neoadyuvante en sarcomas de riesgo alto indican que ésta tiene una eficacia superior a la observada en la enfermedad diseminada. Sin embargo, en un ensayo aleatorizado la quimioterapia neoadyuvante no demostró beneficio en comparación con la cirugía sola⁷⁰. Por su parte, en un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con sarcomas de extremidades que cumplían criterios de riesgo alto⁷¹, la radioterapia preoperatoria mostró un beneficio discreto sobre la supervivencia en comparación con la radioterapia postoperatoria, aunque con una tasa significativamente superior de complicaciones en la cicatrización de la herida.

Algunos estudios más recientes han evaluado la administración concomitante de quimioterapia y radioterapia preoperatoria. En un estudio de fase III se comparó la administración de doxorubicina intraarterial frente a intravenosa asociada a radioterapia en pacientes con sarcomas de extremidades, sin que se demostrara un beneficio de la administración intraarterial. En un estudio de fase I se demostró la viabilidad de administrar doxorubicina asociada a radioterapia⁷². De los 22 pacientes que recibieron doxorubicina combinada con radioterapia preoperatoria estándar y que posteriormente fueron sometidos a cirugía, 11 pacientes mostraron una necrosis tumoral de al menos el 90% y, entre ellos, 2 pacientes presentaron ausencia de tumor viable⁷².

En dos estudios se ha explorado el tratamiento con el régimen MAID intercalado con la radioterapia en dos fases de 22 Gy, para evitar la toxicidad de la doxorubicina. En el primero de ellos, de los 48 pacientes tratados en todos los casos se pudo realizar cirugía conservadora y la mediana de necrosis tumoral fue del 95%; tanto la toxicidad hematológica como local fue importante en todos los casos⁷³. En otro estudio de diseño similar del Radiation Therapy Oncology Group las conclusiones fueron similares⁴⁸.

El tratamiento con quimioterapia o quimioradioterapia neoadyuvante previo al tratamiento quirúrgico definitivo de la enfermedad local debe considerarse como una estrategia en investigación en pacientes con enfermedad resecable.

Tratamiento de los tumores localmente avanzados. Papel de la perfusión aislada de extremidad

Los pobres resultados obtenidos con frecuencia en el tratamiento de los tumores localmente avanzados han llevado a explorar objetivos como la mejora de función en la cirugía de preservación de extremidad. Con este enfoque, la administración neoadyuvante regional mediante perfusión aislada de extremidad (ILP, del inglés *hyperthermic isolated limb perfusion*), emerge como una modalidad atractiva mediante la cual podrían llegar al tumor

dosis mucho más elevadas de fármacos citotóxicos, hasta 15-25 veces, evitando la toxicidad sistémica. La perfusión aislada de extremidades en hipertermia es un procedimiento en el que, tras separar la circulación de una extremidad de la del resto del organismo mediante un circuito de circulación extracorpórea, se trata la extremidad aislada con agentes biocitotóxicos. El líquido de perfusión está a mayor temperatura que el cuerpo (hipertermia 39 °C), lo que aumenta su efecto.

El uso de quimioterapia exclusiva en ILP no parece reducir el número de cirugías de amputación previstas antes de la ILP, según se desprende de un estudio en el que se consiguió un 43% de respuestas parciales⁷⁴ y que se abandonó debido a los resultados frustrantes, incluso con el fármaco considerado más activo, la doxorubicina⁷⁵. La introducción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en la ILP ha permitido conseguir entre un 20 y un 30% de respuestas completas y un 50% de respuestas parciales⁷⁶⁻⁸⁰. La aprobación y el registro del TNF- α para ILP en Europa se basó en 4 estudios, multicéntricos, cuyo objetivo principal era conseguir una cirugía de preservación de extremidad. Este objetivo se consiguió en un 76% de los casos 2-4 meses después de la ILP. Un comité independiente evaluó a los 246 pacientes tratados en estos 4 estudios y se llegó a la conclusión que el 71% de la serie sólo hubiera podido ser tratado mediante cirugía de amputación. Adicionalmente, este comité evaluó la supervivencia de estos pacientes comparándola con un grupo similar del registro escandinavo de SPB. Se concluyó que el TNF- α no tuvo un efecto negativo en la supervivencia ($p = 0,96$); la supervivencia a los 5 años estuvo alrededor del 50%. Se ha considerado al melfalán como el agente idóneo en la combinación con TNF- α .

Recomendaciones y ámbito de aplicación: Tras lo expuesto, la perfusión aislada de extremidad con TNF- α y melfalán puede considerarse en las indicaciones siguientes:

1. Pacientes con sarcoma de extremidad no abordable mediante cirugía conservadora en los que la amputación fuera la única opción para intentar ejecutar posteriormente una cirugía de preservación funcional de la extremidad.
2. Pacientes con afectación sistémica y local en los que no se recomendara efectuar una cirugía radical de la extremidad (por el contexto metastásico) y se buscara un control local paliativo.

Tratamiento de la enfermedad metastásica

Cirugía de las metástasis pulmonares

Estadificación

La prueba de estadificación idónea para pacientes con enfermedad diseminada es la TC helicoidal toraco-abdominal. Las metástasis pulmonares son las más frecuentes, siendo la única localización metastásica en el 20% de los casos.

Tratamiento

Los pacientes con metástasis pulmonares exclusivas pueden beneficiarse de cirugía como primera opción terapéutica. Son criterios pronósticos favorables para metastasectomía: un intervalo libre de enfermedad (ILE) inferior a 12 meses, el grado histológico, la existencia de no más de 3 nódulos pulmonares, un tamaño tumoral inferior a 2 cm y una edad por debajo de 40 años⁸¹⁻⁸⁴. Se ha definido un índice pronóstico en función de los factores de riesgo, y la supervivencia a 5 años en los pacientes sin factores de riesgo es del 60%, con un factor de riesgo del 20-30%, y con 2 factores de riesgo del 0%⁸⁴. Por lo tanto, al menos en los pacientes sin criterios de mal pronóstico (ILE > 12 meses y \leq de 3 nódulos), la metastasectomía debería ser la primera opción terapéutica. Estos pacientes deberían quizás de excluirse de los

estudios clínicos con quimioterapia paliativa. El beneficio del tratamiento adyuvante tras cirugía radical no está establecido.

Quimioterapia estándar

Enfermedad avanzada. Tratamiento de primera línea

Los pacientes con enfermedad avanzada y con mejor estado funcional (esto es, *performance status* [PS] ≤ 2) se benefician de quimioterapia paliativa, con una mediana de supervivencia de 12 meses. Hay dos grupos de fármacos con actividad: las antraciclínicas (doxorubicina y 4-epi-doxorubicina), con una actividad como primera línea terapéutica, confirmada por múltiples estudios, que varía entre el 9 y el 23%, y las oxazafosforinas (ciclofosfamida e ifosfamida). La ifosfamida administrada a dosis superiores a 10 g/m² (HD-IFOS) proporciona, como agente único, hasta un 40% de respuestas objetivas⁸⁵. Los esquemas de poliquimioterapia no han demostrado una superioridad sobre la tratamiento estándar en términos de supervivencia, por lo que deberían utilizarse únicamente en el contexto de un ensayo clínico^{86,87}. Mientras la doxorubicina o la 4-epidoxorubicina son bien toleradas por la mayoría de los pacientes, la HD-IFOS y sus combinaciones con una antraciclina provocan una toxicidad elevada, y no se ha demostrado que sean superiores en términos de mejora en la supervivencia y calidad de vida⁸⁸⁻⁹². El tratamiento estándar de primera línea es la doxorubicina a dosis de 75 mg/m² cada 21 días.

Recientemente se ha propuesto el porcentaje de pacientes libres de progresión (PFR) como parámetro principal de valoración de eficacia de nuevos fármacos en pacientes con SPB^{93,94}. El PFR podría ser útil no sólo para valorar la eficacia de los fármacos citotóxicos convencionales, sino también de los nuevos fármacos diana-específicos. En nuestra opinión, el PFR es un parámetro válido sólo en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado y con unos criterios de inclusión y exclusión adecuados. Los pacientes deberían estratificarse en función del estado general (PS de 0-1 frente a PS de 2) y del ILE (> 12 meses frente a < 12 meses)^{95,96}. Además de ensayos clínicos, es necesario desarrollar estudios traslacionales que permitan profundizar en el conocimiento de los SPB. La metodología de los estudios traslacionales debería seguir los criterios REMARK⁹⁷.

Tratamientos de segunda línea con nuevos fármacos QT

El tratamiento de segunda línea en los SPB con enfermedad avanzada es siempre paliativo. Por lo tanto, en pacientes asintomáticos la opción de no tratar debe tenerse en cuenta. Preferentemente, los pacientes sintomáticos deben ser incluidos en ensayos clínicos⁹⁸. Si los pacientes no pueden o no quieren ser incluidos en ensayos, hay varias opciones paliativas para el control de síntomas, como la radioterapia local, el tratamiento médico de apoyo y el tratamiento con quimioterapia de apoyo. A continuación se revisan los escasos fármacos de que disponemos para la quimioterapia de apoyo.

Como se ha comentado anteriormente, se ha propuesto el PFR como parámetro principal de valoración de eficacia para nuevos fármacos en pacientes con SPB^{93,94}.

Ifosfamida a altas dosis

La ifosfamida, fármaco perteneciente al grupo de las oxazofosforinas, con un 25% de respuestas objetivas en más de 300 pacientes tratados en estudios fase II⁹⁹, es, junto a la doxorubicina y la dacarbazina, un fármaco considerado activo en el tratamiento de estos tumores. La ifosfamida no presenta resistencia cruzada con la doxorubicina. Sin embargo, la ifosfamida plantea todavía algunos interrogantes sobre cuál es la mejor forma de administración (infusión continua o administraciones más cortas ambulatorias) para obtener mejores respuestas y una mayor calidad de

vida. Además, se sabe que su efecto es dependiente de la dosis, pues se observaron respuestas a dosis altas en pacientes tratados previamente con dosis convencionales¹⁰⁰.

Diversos estudios establecieron posteriormente el concepto de ifosfamida a dosis altas (≥ 10 g/m² por ciclo), que ha proporcionado en segunda línea una tasa de respuestas objetivas de al menos un 30%⁸⁷.

La ifosfamida administrada a dosis de 2 g/m²/día en infusión continua de 6 días, y con una dosis de carga inicial de 2 g/m² (14 g/m²/4 semanas), proporcionó un índice de respuestas del 38% en primera línea⁸⁷. La principal toxicidad del fármaco administrado a la dosis mencionada es la hematológica, aunque también se debe vigilar la toxicidad digestiva, neurocortical y renal; en este sentido, es fundamental disponer de una correcta función renal y un adecuado control de ésta, ya que su alteración se relaciona con episodios de encefalopatía.

Trabectedina

La trabectedina es un fármaco antitumoral derivado del tunicado marino *Ectenascidia turbinata*, que se ha estudiado de manera amplia en diversos ensayos clínicos tanto de fase I como de fase II, en los que ha mostrado actividad antitumoral como agente único en diversos tipos de sarcomas en pacientes con enfermedad progresiva o refractarios a quimioterapia. Aunque la actividad del fármaco se ha comprobado especialmente en liposarcomas y leiomiomas, se han producido respuestas en otros tipos histológicos, entre ellos el sarcoma sinovial.

Al margen de la tasa de respuestas objetivas observadas en los estudios fase II (7,5%), el beneficio más evidente obtenido con este fármaco se refleja en la mediana de supervivencia (10,3 meses), con un 30% de los pacientes que sobreviven más de 2 años.

En el liposarcoma mixoide se ha observado un elevado número de respuestas con este fármaco que incluye un patrón de respuesta tisular particular que precede al patrón radiológico de respuesta¹⁰¹.

En un estudio aleatorizado y multicéntrico con revisión independiente se compararon dos regímenes de trabectedina en pacientes con leiomiomas y liposarcomas en progresión a doxorubicina y a ifosfamida: trabectedina 1,5 mg/m² en perfusión intravenosa de 24 horas cada 3 semanas frente a 0,58 mg/m² en perfusión intravenosa de 3 horas los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas. El objetivo primario fue el tiempo hasta la progresión (TTP) y entre los secundarios se incluyeron supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global, tasa de respuestas y la evaluación de la toxicidad. Se incluyó a 227 pacientes en progresión con una media de 2 regímenes previos. En el análisis especificado en el protocolo la mediana del TTP fue de 3,7 frente a 2,3 meses (*hazard ratio* [HR] = 0,734; $p = 0,0302$) a favor del primer esquema de infusión intravenosa de 24 horas cada 3 semanas. La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 3,3 frente a 2,3 meses (HR = 0,755; $p = 0,0418$) y la mediana de supervivencia global ($n = 175$ eventos) fue de 13,8 frente a 11,8 meses (HR = 0,823; $p = 0,1984$). En conclusión, este estudio confirmó la actividad de trabectedina en sarcomas, especialmente en leiomiomas y liposarcomas con un perfil de seguridad aceptable, no observándose reacciones adversas acumulativas¹⁰²⁻¹⁰⁴.

En 2007 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó la administración de trabectedina con la indicación de tratamiento de pacientes con SPB resistentes, en progresión a doxorubicina e ifosfamida o no susceptibles de recibir dichos fármacos. Para su administración debe incluirse premedicación con dexametasona.

Gemcitabina con o sin dacarbazina o docetaxel

La gemcitabina es una pirimidina con amplio espectro de actividad antitumoral. Su actividad frente a los SPB se ha evaluado en varias dosis y pautas de administración en pacientes con

enfermedad avanzada tras progresión a esquemas que incluían ifosfamida y, al menos, una antraciclina. Se recomienda su administración en infusión a dosis de 10 mg/m²/minuto, ya que así se consigue una mayor concentración intracelular del fármaco. La gemcitabina en monoterapia mostró actividad en leiomiomas uterino¹⁰⁵, siendo también eficaz en histologías, como el fibrohistiocitoma maligno y los angiosarcomas¹⁰⁶.

En un estudio fase II aleatorizado del GEIS recientemente finalizado¹⁰⁷, se comparó la combinación de gemcitabina y dacarbazina (DTIC)¹⁰⁸ a DTIC solo. La combinación, en general bien tolerada y que permitió un elevado cumplimiento de los pacientes, se asoció a un aumento significativo de la supervivencia global (16,8 frente a 8,2 meses), por lo que este régimen constituye una alternativa eficaz y habitualmente con toxicidad leve o moderada para estos pacientes.

El docetaxel en monoterapia ha conseguido un índice escaso de respuestas. En cambio, al utilizar un esquema que combina la administración de gemcitabina y docetaxel en pacientes con sarcomas avanzados, se observó una mayor actividad, especialmente en el leiomioma uterino y en los sarcomas pleomórficos indiferenciados¹⁰⁹. Los resultados de un estudio fase II, aleatorizado, en el que se comparó gemcitabina con la combinación de gemcitabina y docetaxel en pacientes con SPB metastásico, mostraron una superioridad de la combinación tanto en la supervivencia libre de enfermedad (6,2 frente a 3 meses) como en la supervivencia global (17,9 frente a 11 meses)¹¹⁰.

Dacarbazina

La DTIC, administrada como segunda línea a una dosis de 1,2 g/m² cada 3 semanas, induce un 18% de respuestas objetivas de corta duración. Es considerado un fármaco secundario en el tratamiento de estos tumores¹¹¹.

Particularidades terapéuticas en subtipos específicos

Dermatofibrosarcoma protuberans

El dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) es un sarcoma de la piel, infrecuente, poco letal y de crecimiento generalmente indolente, que comprende un 5% de todos los sarcomas. Suele afectar a adultos jóvenes, aunque hay formas infantiles¹¹². Aproximadamente el 80-90% de ellos son de grado bajo, mientras que el resto contiene elementos histológicos de grado alto. Menos del 5% dan lugar a metástasis, pero las recaídas locales son muy frecuentes.

Recomendaciones de diagnóstico

1. La determinación de la t(17;22) por FISH o RT-PCR no es necesaria para el diagnóstico de la mayoría de los casos de DFSP. Sin embargo, dado el tratamiento específico del DFSP, el estudio molecular es obligado cuando haya dudas diagnósticas en el contexto de la enfermedad avanzada.
2. Los DFSP superficiales que no están clínicamente fijados a planos profundos no necesitan de ningún estudio de imagen. Cuando se sospecha la afectación de planos profundos, la RM es el estudio preoperatorio de elección. Dada la baja frecuencia de metástasis, no es necesario ningún estudio de extensión, salvo el guiado por síntomas o anomalías de laboratorio.

Recomendaciones de tratamiento local

1. La cirugía micrográfica de Mohs es una opción posible en DFSP de gran tamaño o localizados en áreas anatómicas delicadas, como las de la cabeza y el cuello¹¹³.
2. No hay ensayos clínicos aleatorizados respecto al papel complementario de la radioterapia, ya sea en modalidad

neoadyuvante o adyuvante, en este tipo de SPB. Sin embargo, varios estudios retrospectivos indican una disminución de las tasas de recaídas locales cuando se utiliza radioterapia. Respecto a ello, se puede recomendar que: a) la radioterapia jamás exime de una cirugía adecuada, si ésta es técnicamente posible; b) la radioterapia no está indicada tras la cirugía con márgenes adecuados en la mayoría de los DFSP, y c) a partir de estudios no aleatorizados y de la práctica clínica habitual, así como a la traslación del conocimiento adquirido en otras variedades de SPB, se puede recomendar radioterapia neoadyuvante en casos de DFSP de gran tamaño, particularmente cuando están localizados en zonas de cirugía dificultosa, como la cara, las manos o los genitales; asimismo, la radioterapia adyuvante es una opción razonable cuando la cirugía es incapaz de obtener márgenes positivos, o éstos sólo son posibles a expensas de defectos funcionales o cosméticos graves.

Recomendaciones de tratamiento sistémico

1. El DFSP es insensible a la quimioterapia convencional para los SPB, por lo que no debe utilizarse, al menos en primera línea.
2. La primera línea de tratamiento para los infrecuentes casos de enfermedad localmente avanzada inoperable o metastásica es imatinib.
3. Los pacientes resistentes a imatinib pueden responder a regímenes de quimioterapia como los empleados para los tumores desmoides, basados en metotrexato a dosis bajas y vinblastina¹¹⁴.

Tumor desmoide

Los tumores desmoides (TD), también conocidos como fibromatosis agresiva o fibromatosis difusas agresivas, son una clase infrecuente de tumores benignos del estroma musculoesquelético de lento crecimiento. Las variedades extraabdominales suelen resolverse más fácilmente con cirugía. Estas guías se refieren principalmente a las variedades abdominales, que pueden formar parte del síndrome de la poliposis familiar adenomatosa (PFA) (síndrome de Gardner). Ninguna variedad de TD metastatiza, pero los tumores intraabdominales tienen tendencia a la recaída, al aumento de la agresividad local con el paso del tiempo, a convertirse en irrecesables por infiltración difusa del mesenterio, y a ocasionar finalmente la muerte por complicaciones intestinales o destrucción de órganos vitales.

Recomendaciones de tratamiento local

1. Al tratarse de tumores benignos, la abstención terapéutica es una opción aceptable en el caso de tumores extraabdominales pequeños, asintomáticos, sin afectación cosmética, que no amenazan estructuras importantes y son susceptibles de vigilancia periódica. Lo mismo cabe decir en el caso de tumores abdominales, de características similares, en ancianos cuya supervivencia biológica previsible sea menor que el tiempo típico de evolución del TD.
2. El tratamiento primario y curativo del TD es la cirugía radical. Si bien ésta suele ser simple en el caso de los TD de las extremidades y de la pared del tronco, puede llegar a ser muy complicada en el caso de la enfermedad abdominal, particularmente en el caso del síndrome de Gardner, que suele requerir resecciones intestinales múltiples. El objetivo quirúrgico es obtener la extirpación macroscópica de los tumores minimizando la morbilidad en la medida de lo posible. No está justificado empeorar significativamente las secuelas crónicas con tal de alcanzar márgenes amplios o incluso microscópicamente negativos, por cuanto el pronóstico de los pacientes con

resección macroscópica completa depende poco del estado microscópico del margen¹¹⁵.

3. La radioterapia puede controlar la enfermedad durante años, aunque está sea voluminosa¹¹⁶. Es el tratamiento recomendable para pacientes con enfermedad irresecable, con enfermedad residual macroscópica, que rechazan la cirugía, con comorbilidades que la contraindican, o bien para aquéllos en los que se prevé una cirugía radical con graves secuelas digestivas, como suele ser el caso de muchos pacientes con síndrome de Gardner.
4. La radioterapia adyuvante es muy controvertida y su papel parece dudoso a la luz de la escasa importancia del estado microscópico de los márgenes quirúrgicos¹¹⁵. En espera de nuevos ensayos clínicos aleatorizados, no recomendamos el tratamiento adyuvante con radioterapia de los TD macroscópicamente extirpados en una cirugía inicial, si bien podría ser una opción en el caso de pacientes con márgenes positivos tras la cirugía de una recaída, cuando la ampliación de márgenes conllevara necesariamente un menoscabo estético o funcional importante.

Recomendaciones de tratamiento sistémico

1. El tratamiento sistémico es apropiado para casos con enfermedad irresecable, antecedentes de múltiples recaídas o también aquéllos con enfermedad operable, pero en los que la cirugía conlleva alteraciones funcionales graves, como es el caso de los niños pequeños o de los pacientes con síndrome de Gardner y múltiples resecciones intestinales previas.
2. Dada la baja prevalencia de la enfermedad, es probable que jamás lleguen a realizarse ensayos clínicos aleatorizados que comparen las distintas opciones de tratamiento. Ante este escenario, recomendamos el imatinib como primera línea de tratamiento por ser el que cuenta con datos de mayor tasa de beneficio clínico¹¹⁷ (hasta un 80%) y respuesta más duradera¹¹⁸ (superior a un año), junto con un perfil tóxico ventajoso. Recomendamos la dosis inicial de 400 mg/día, con incrementos a 600 u 800 mg en caso de resistencia o progresión.
3. Para los pacientes resistentes o que no toleran imatinib, el empleo de tamoxifeno, toremifeno y/o antiinflamatorios no esteroideos (como el sulindac), puede estabilizar la enfermedad en la mitad de los casos, aunque, generalmente, por períodos inferiores al año¹¹⁹.
4. Por último, una vez agotadas las alternativas no citotóxicas, algunos pacientes en progresión sintomática e inoperable se pueden beneficiar del tratamiento quimioterápico con agentes y combinaciones como metotrexato a dosis bajas y vinblastina¹²⁰, metotrexato y vinorelbina¹²¹ o doxorubicina liposomal¹²².

Sarcomas uterinos

Los sarcomas uterinos (SU) pueden ser puros (leiomiomas uterinos, SU indiferenciado, también conocido como SU de grado alto, y sarcomas del estroma endometrial) o mixtos (adenosarcomas y carcinosarcomas uterinos, anteriormente denominados tumores müllerianos mixtos). Los rhabdomyosarcomas aparecen en edades juveniles y no se suelen incluir en el grupo genérico de los SU. Los SU tienden a aparecer en mujeres maduras, no suponen más del 5% del total de los cánceres uterinos, y su pronóstico es significativamente peor que el de los carcinomas endometriales, con tendencia tanto a la invasión local, como a las metástasis a distancia.

Recomendaciones de diagnóstico

1. La citología es insuficiente para excluir la existencia de un SU en una mujer con síntomas sospechosos, como aquéllas con

hemorragia vaginal o masas ecográficas incidentales. También suele ser insuficiente para el diagnóstico primario exacto. El mejor método tanto de exclusión como de confirmación es la histeroscopia con biopsias endometriales.

2. El diagnóstico de extensión no es diferente del de cualquier otro sarcoma pélvico. Dada la alta incidencia de metástasis pulmonares, la TC de tórax debe incluirse en el diagnóstico preoperatorio, aun en ausencia de síntomas o ante un Ca125 normal.
3. Los factores más importantes para predecir el comportamiento de los SU, particularmente de los leiomiomas, son el índice mitótico y la atipia citológica¹²³ que, por este motivo, deben exigirse siempre en los informes patológicos de los tumores extirpados con intención curativa.
4. La estadificación sigue los criterios de la Federation of Gynecologists and Obstetricians para los carcinomas endometriales.
5. La estadificación intraoperatoria es similar a la de los carcinomas endometriales, con citología de lavados peritoneales, doble anexectomía, examen manual de todas las superficies, biopsia de lesiones sospechosas de ser implantes y extirpación de adenopatías macroscópicas. Si el SU se diagnostica tras la cirugía, se aconseja no reintervenir, siempre que se haya practicado una histerectomía completa y no hayan quedado masas macroscópicas.
6. Los sarcomas del estroma endometrial pueden responder a los tratamientos hormonales, por lo que la determinación de la expresión de receptores de estrógenos y progesterona forma parte de su diagnóstico patológico.

Recomendaciones de tratamiento local

1. El tratamiento quirúrgico estándar de cualquier SU es la histerectomía abdominal con anexectomía doble y exploración de la cavidad abdominal. Las consideraciones respecto a la resección de metástasis solitarias, en particular las pulmonares, son las mismas que en cualquier otro SPB.
2. La preservación ovárica¹²⁴ y la cirugía conservadora, en el caso de SU de grado bajo hallados en el curso de una miomectomía, no ofrecen las mismas garantías de curación que el tratamiento estándar. No obstante, son aceptables en mujeres jóvenes nuligestas, con deseos de concebir, capaces de comprender las implicaciones pronósticas de su decisión y de ajustarse a un plan estricto de vigilancia postoperatoria.
3. La cirugía de citoreducción en los SU irresecables o diseminados no modifica la supervivencia¹²⁵, por lo que sólo se debe indicar cuando tenga un papel paliativo concreto.
4. La eficacia de la radioterapia adyuvante es uno de los aspectos más debatidos en el tratamiento de los SU. La mayoría de los ensayos clínicos realizados plantean problemas de diseño: carecen de un brazo control de cirugía sola o de una adecuada estratificación del riesgo, o la clasificación de los grupos histológicos es confusa. Se ha comunicado de forma consistente una disminución del riesgo de recaída local con la radioterapia adyuvante, particularmente en el grupo de los carcinosarcomas uterinos¹²⁶. Sin embargo, ningún ensayo ha demostrado que la radioterapia aumente la supervivencia frente a la cirugía¹²⁷. Ante este panorama, no se considera incorrecto omitir la radioterapia adyuvante en ningún estadio, pero se acepta su aplicación siguiendo políticas institucionales, sobre todo en los carcinosarcomas uterinos en estadios I (excepto el estadio Ia, confinado a un pólipo) y II.
5. Es un hecho que un porcentaje de los sarcomas del estroma endometrial expresan receptores de estrógenos y progesterona, y también está bien documentada la respuesta de la enfermedad avanzada a gestágenos, inhibidores de la aromataza y antag-

onistas de la hormona liberadora de la luteotropina (LHRH). En base a ello y tomando los datos de otras enfermedades hormonosensibles, como el cáncer de mama o el de próstata, algunos autores han recomendado el tratamiento adyuvante hormonal, generalmente durante un período de 5 años. No obstante, la ausencia total de ensayos prospectivos en este ámbito impiden realizar alguna recomendación concreta.

- Recientemente se ha comunicado una alta tasa de respuestas con la combinación de gemcitabina y paclitaxel en el caso particular de los leiomiomas. En un ensayo prospectivo y no aleatorizado, se investigó el papel adyuvante de esta combinación en un pequeño grupo de pacientes, obteniendo datos muy favorables respecto al comparador histórico¹²⁸. Aunque este dato podría fundamentar el tratamiento adyuvante de casos concretos bien informados, no es suficiente como para sentar una recomendación positiva respecto al común de las pacientes.

Recomendaciones de tratamiento sistémico

- Los esquemas más activos frente a los carcinosarcomas uterinos son, por este orden, los compuestos de platino, los taxanos, la ifosfamida, la doxorubicina y el topotecán. No existen ensayos clínicos comparativos entre estos compuestos, o entre las opciones de monoterapia frente a las de poliquimioterapia. Recomendamos favorecer los fármacos en monoterapia, como carboplatino, o las combinaciones de toxicidad moderada, como platino-paclitaxel, frente a otras posibilidades más tóxicas y sin evidencia de superioridad, como doxorubicina-ifosfamida o paclitaxel-ifosfamida.
- Algunos estudios indican que el acetato de megestrol puede controlar la progresión de algunos pacientes con sarcomas del estroma endometrial con expresión de receptores hormonales durante largo tiempo. En ocasiones, las dosis altas (160-320 mg/día) obtienen respuestas o estabilizaciones en pacientes que progresan con dosis bajas (40 u 80 mg/día). Otras opciones hormonales son los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (Gn-RH) y los inhibidores de la aromatasa. El tamoxifeno está contraindicado, aunque algunas mujeres que desarrollan SU durante el tratamiento con tamoxifeno pueden responder al suspenderlo¹²⁹. Se recomienda ensayar el tratamiento hormonal antes que la quimioterapia, sobre todo en pacientes poco sintomáticos.
- También una parte de los leiomiomas expresan receptores hormonales. No todos ellos responden al tratamiento hormonal, ni todos los que los hacen mantienen la respuesta durante mucho tiempo. No obstante, se han comunicado respuestas clínicamente útiles a los inhibidores de la aromatasa¹³⁰. Dada la excelente ratio terapéutica, está justificado un corto ensayo de tratamiento hormonal en casos inapropiados para la quimioterapia o en los que no se precisa una respuesta rápida. En cuanto a la quimioterapia, se han publicado resultados muy buenos con la combinación de gemcitabina y docetaxel, tanto en primera como en segunda línea¹³¹. Aunque se trataba de ensayos en fase II, la eficacia del tratamiento es muy superior al control histórico, y no sólo en cuanto a respuesta, sino también a supervivencia. Es aceptable seleccionar este esquema como tratamiento de primera línea. En relación con lo comprobado en leiomiomas de otras localizaciones, la trabectedina es otra opción razonable de tratamiento, aunque la mayoría de la evidencia publicada se refiere a pacientes pretratados¹³².
- En ausencia de estudios específicos, los SU de grado alto pueden tratarse tanto con esquemas orientados al sarcoma (adriamicina, trabectedina, ifosfamida), como con quimioterapias propias de los tumores ginecológicos (platino y taxanos).

Sarcomas retroperitoneales

Los sarcomas retroperitoneales (SRP) comprenden entre el 10 y el 15% del total de los SPB de los adultos. Su principal característica diferencial es el mal pronóstico, debido, en parte, a que más de la mitad son de grado alto y también a la dificultad de obtener márgenes adecuados en tumores que suelen crecer mucho antes de dar lugar a los primeros síntomas. La mayor parte de los SRP son leiomiomas o liposarcomas.

Recomendaciones de diagnóstico

- Como en la mayoría de los SPB, la citología por PAFF no es adecuada para el diagnóstico primario, por lo que se prefiere una biopsia con aguja sacabocados. Es obligatoria si se planea neoadyuvancia, se plantea el diagnóstico diferencial con otros tumores abdominales o si no hay una sospecha clínica razonada de sarcoma ante una lesión retroperitoneal. Habitualmente el mejor método de guía para realizar biopsias percutáneas de estas lesiones es la TC. La citología puede ser suficiente para diagnosticar la recaída en pacientes con antecedentes de SPB. Hay casos en los que, ante una masa retroperitoneal reseccable, se puede excluir razonablemente la existencia de un linfoma o un tumor germinal a partir de la clínica, la analítica y la radiología. Muchos de esos pacientes presentan una TC casi patognomónica de liposarcoma. En esta clase de situaciones, es razonable programar la cirugía en ausencia de confirmación histológica.
- El estudio de imagen es el habitual de cualquier tumor abdominal. Ningún SRP debe ser dado por irreseccable tan sólo en base a su tamaño, ya que es posible, sobre todo en el caso de los liposarcomas de grado bajo, que crezca apartando estructuras antes que infiltrándolas. El método de elección en el diagnóstico y la estadificación local de una lesión sospechosa de sarcoma retroperitoneal es la TC abdominal con contraste. La realización de una TC de tórax con contraste intravenoso está indicada en todos los casos de SPB para descartar diseminación tumoral metastásica. La realización de RM abdominal es opcional y puede proporcionar información adicional en casos seleccionados. Como la invasión vascular suele ser el principal criterio de irreseccabilidad, los estudios de angioTC o angioRM son particularmente útiles.

Recomendaciones de tratamiento local

- La cirugía es el único tratamiento curativo para los SRP, y la resección completa con márgenes negativos, el factor pronóstico más importante para la recaída local, la aparición de metástasis y la supervivencia¹²⁷. El equipo quirúrgico ha de estar preparado, o contar con la colaboración necesaria, para realizar técnicas como resecciones intestinales, nefrectomías o reconstrucciones de diafragma. La afectación de grandes vasos y la sarcomatosis peritoneal extensa son los únicos criterios absolutos de irreseccabilidad.
- Aunque no hay ensayos clínicos aleatorizados que demuestren que la radioterapia adyuvante tenga un papel en la supervivencia global, los estudios retrospectivos indican una reducción apreciable del riesgo de recaída local¹³³. Dada la frecuencia de estas recaídas y su impacto en la calidad de vida, se recomienda el uso de radioterapia adyuvante a dosis elevadas y sobre campos amplios en los pacientes con un estado general apropiado. La radioterapia adyuvante es particularmente importante en los casos de grado alto y/o con márgenes afectados. Las técnicas especiales, como la radioterapia preoperatoria, intraoperatoria, conformada o de alta energía con protones, podrían mejorar los resultados de la radioterapia

convencional, por lo que se alienta su uso en el seno de proyectos de investigación, allá donde sea posible hacerlo.

3. La radioterapia es un tratamiento apropiado para las recaídas irrecesables de pacientes que no han recibido radioterapia previa.

Recomendaciones de tratamiento sistémico

1. La quimioterapia adyuvante no está indicada en los SRP.
2. La quimioterapia neoadyuvante tampoco es recomendable en términos generales, aunque puede estar indicada en casos concretos cuando haya expectativas realistas de favorecer la resecabilidad.
3. La quimioterapia paliativa de los SRP sigue los principios de la de los SPB.

Angiosarcoma del cuero cabelludo y cara

Los angiosarcomas son SPB que surgen de los vasos sanguíneos o linfáticos. El 90% aparece en la cara o en el cuello, con una incidencia anormalmente alta de multifocalidad. El pronóstico es malo debido a la dificultad de obtener resecciones con márgenes adecuados y a su alta propensión a metastatizar.

Recomendaciones de tratamiento local

1. El tratamiento estándar es la resección completa con márgenes adecuados, si bien la cirugía se ve a menudo seriamente dificultada por la multicentricidad, la naturaleza infiltrativa del tumor y consideraciones cosméticas.
2. Salvo en los casos con márgenes indudables, la radioterapia adyuvante es el tratamiento postoperatorio de elección¹³⁴.

Recomendaciones de tratamiento sistémico

1. La quimioterapia con paclitaxel es el tratamiento de elección para pacientes con lesiones multicéntricas muy extensas, recaídas en territorio radiado, o tumores en zonas cosméticamente delicadas¹³⁵.
2. El paclitaxel es un tratamiento neoadyuvante razonable en lesiones extensas que, aun siendo operables, mejoran su pronóstico estético tras la reducción del volumen.
3. El tratamiento de la enfermedad diseminada sigue los principios generales de los SPB, teniendo en cuenta la especial sensibilidad de esta enfermedad al paclitaxel.

SEGUIMIENTO DE LOS SARCOMAS

Exploraciones radiológicas en el seguimiento postoperatorio de los pacientes de sarcomas de partes blandas

La práctica de una radiografía simple de tórax y la evaluación clínica del lecho quirúrgico es una estrategia correcta de seguimiento en los tumores resecados en la extremidad.

En lesiones de grado alto, la radiografía de tórax se realizará cada 3 meses durante los primeros 2 años y, posteriormente, cada 6 meses hasta los 5 años, mientras que en lesiones de grado bajo se realizarán cada 4 y 6 meses, respectivamente.

Si la radiografía de tórax es patológica o dudosa, se confirmará mediante una TC de tórax. Según las prácticas institucionales, es aceptable realizar una TC torácica, en lugar de la radiografía simple. En cambio, no está justificado realizar TC abdominal o PET de rutina.

El papel de las exploraciones radiológicas en el seguimiento local de los SPB de extremidades no está bien establecido.

La RM con contraste intravenoso de la región de la lesión primaria es la técnica de elección, si hay sospecha clínica de recidiva local. En caso de contraindicación de la RM, debería realizarse una TC con contraste intravenoso.

En la visita de los 2-3 meses, se recomienda obtener una RM del lugar de la lesión para disponer de un mapa posquirúrgico. Es importante que la RM se realice unas 8-10 semanas después de la intervención quirúrgica, para minimizar los falsos positivos debidos a cambios edematosos y hemorrágicos.

La realización sistemática de exploraciones radiológicas de la región tumoral en el seguimiento es objeto de controversia. La exploración física es útil en la evaluación de recidivas locales en localizaciones anatómicas accesibles, como en el caso de tumores superficiales. La RM puede ser más efectiva en la detección de recidivas locales de tumores de localización profunda o que han recibido radioterapia. Sin embargo, no se ha demostrado que la realización sistemática de RM de la región tumoral sea beneficiosa o coste-efectiva, comparada con la exploración clínica de la región tumoral.

Algunos autores abogan por la realización anual de una RM durante los primeros 5 años de seguimiento posquirúrgico para detectar recidivas locales sólo en los casos de tumores de grado alto.

La realización de un régimen de seguimiento, consistente en un estudio semestral durante el primer año, y anual hasta completar 5 años, de RM de la región tumoral, ha demostrado ser coste-efectivo al menos en los casos con tumores de grado alto o de grado bajo con márgenes de resección afectados.

Exploraciones radiológicas en el seguimiento de los pacientes con sarcomas retroperitoneales

En el seguimiento de los tumores retroperitoneales de grado alto, se aconseja la realización de TC abdominal repetida cada 4 meses durante los primeros 2 años, y luego cada 6 meses, hasta los 5 años.

En lesiones de grado bajo el estudio podría espaciarse cada 6 meses durante los primeros 2 años.

En lesiones de grado alto, la radiografía de tórax se realizará cada 3 meses durante los primeros 2 años y, posteriormente, cada 6 meses hasta los 5 años, mientras que en lesiones de grado bajo se realizarán cada 4 y 6 meses, respectivamente.

Si la radiografía de tórax es patológica o dudosa, se confirmará mediante TC de tórax.

Agradecimiento

Los autores agradecen a Pharma Mar SA su ayuda a este proyecto, limitada a la financiación de los aspectos logísticos de la reunión del grupo de elaboración de estas guías. No obstante, Pharma Mar SA no ha intervenido en las discusiones que dieron lugar a estas guías, ni ha participado de ningún modo en la elaboración o revisión del contenido de este manuscrito.

Agradecemos también al Dr. Fernando Rico-Villademoros su ayuda en la revisión y las correcciones editoriales de un borrador de este manuscrito; esta ayuda ha sido financiada por Pharma Mar SA.

Bibliografía

1. Rydholm A. Management of patients with soft-tissue tumors. Strategy developed at a regional oncology center. *Acta Orthop Scand Suppl.* 1983;203:13-77.
2. Johnson CJ, Pynsent PB, Grimer RJ. Clinical features of soft tissue sarcomas. *Ann R Coll Surg Engl.* 2001;83:203-5.
3. Kulkarni A GR, Pynsent P. When is a lump a sarcoma? An analysis of 1100 lumps. *Connective Tissue Oncology Society (CTOS), 9th Annual Meeting.* Barcelona: 2003. [Abstract #177].

4. Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS. The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft-tissue tumors. *J Bone Joint Surg Am*. 1982;64:1121–7.
5. Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazards of the biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society. *J Bone Joint Surg Am*. 1996;78:656–63.
6. Kandel R, Bell R, O'Sullivan B, Catton C, Ferguson P, Blackstein M, et al. Histological assessment of peritumoral edema in soft tissue sarcoma. CTOS 9th Annual Meeting, Barcelona: 2003. [Abstract # 120].
7. Stojadinovic A, Leung DH, Hoos A, Jaques DP, Lewis JJ, Brennan MF. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg*. 2002;235:424–34.
8. Trovik CS, Gustafson P, Bauer HC, Saeter G, Klepp R, Berlin O, et al. Consequences of local recurrence of soft tissue sarcoma: 205 patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Acta Orthop Scand*. 2000;71:488–95.
9. Eilber FC, Rosen G, Nelson SD, Selch M, Dorey F, Eckardt J, et al. High-grade extremity soft tissue sarcomas: factors predictive of local recurrence and its effect on morbidity and mortality. *Ann Surg*. 2003;237:218–26.
10. Stojadinovic A, Leung DH, Allen P, Lewis JJ, Jaques DP, Brennan MF. Primary adult soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic variables. *J Clin Oncol*. 2002;20:4344–52.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence. Improving outcomes for people with sarcomas. NICE Cancer Service Guidance 2006 [Consultado 21 de enero de 2011]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/SarcomaFullGuidance.pdf>.
12. Wiklund T, Huuhtanen R, Blomqvist C, Tukiainen E, Virolainen M, Virkkunen P, et al. The importance of a multidisciplinary group in the treatment of soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer*. 1996;32A:269–73.
13. Bauer HC, Trovik CS, Alvegard TA, Berlin O, Erlanson M, Gustafson P, et al. Monitoring referral and treatment in soft tissue sarcoma: study based on 1,851 patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Acta Orthop Scand*. 2001;72:150–9.
14. Paszat L, O'Sullivan B, Bell R, Bramwell V, Groome P, Mackillop W, et al. Processes and outcomes of care for soft tissue sarcoma of the extremities. *Sarcoma*. 2002;6:19–26.
15. Bhangu AA, Beard JA, Grimer RJ. Should Soft Tissue Sarcomas be Treated at a Specialist Centre? *Sarcoma*. 2004;8:1–6.
16. Ray-Coquard I, Thiess P, Ranchere-Vince D, Chauvin F, Bobin JY, Sunyach MP, et al. Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management and outcome of treatment for soft tissue sarcomas. *Ann Oncol*. 2004;15:307–15.
17. Van Dalen T. Management of soft tissue sarcoma in the retroperitoneal space: a population based study in the Netherlands [Tesis doctoral]. Utrecht: University of Utrecht; 2000.
18. Nijhuis PH, Schaapveld M, Otter R, Hoekstra HJ. Soft tissue sarcoma—compliance with guidelines. *Cancer*. 2001;91:2186–95.
19. Fletcher CD. World Health Organization Classification of Tumours. En: Pathology and Genetics. Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press; 2002.
20. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for the reporting of soft tissue sarcoma. *Virchows Arch*. 1999;434:187–91.
21. Abdul-Karim FW, Bauer TW, Kilpatrick SE, Raymond KA, Siegal GP. Recommendations for the reporting of bone tumors. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Hum Pathol*. 2004;35:1173–8.
22. Casali PG, Jost L, Sleijfer S, Verweij J, Blay JY. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2008;19 Suppl 2:i189–93.
23. Picci P, Bacci G, Campanacci M, Gasparini M, Pilotti S, Cerasoli S, et al. Histologic evaluation of necrosis in osteosarcoma induced by chemotherapy. Regional mapping of viable and nonviable tumor. *Cancer*. 1985;56:1515–21.
24. Simon Michael A, Springfield D. Surgery for bone and soft-tissue tumors. New York: Lippincott-Raven Publishers Philadelphia; 1998.
25. 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.
26. Campanacci M. Bone and Soft Tissue Tumors, 2^a ed, Padova: Piccin Nuova Libreria; 1999.
27. Malawer M, Sugarbaker Paul H. Musculoskeletal Cancer Surgery. En: Treatment of Sarcomas and Allied Diseases. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 2001.
28. Herbert SH, Corn BW, Solin LJ, Lanciano RM, Schultz DJ, McKenna WG, et al. Limb-preserving treatment for soft tissue sarcomas of the extremities. The significance of surgical margins. *Cancer*. 1993;72:1230–8.
29. Bannasch H, Haiwas I, Momeni A, Stark GB. Oncosurgical and reconstructive concepts in the treatment of soft tissue sarcomas: a retrospective analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009;129:43–9.
30. Wright EH, Gwilym S, Gibbons CL, Critchley P, Giele HP. Functional and oncological outcomes after limb-salvage surgery for primary sarcomas of the upper limb. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61:382–7.
31. Mathes SJ. Plastic Surgery. En: Volume I General Principles 2nd ed, Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006.
32. Geddes CR, Morris SF, Neligan PC. Perforator flaps: evolution, classification, and applications. *Ann Plast Surg*. 2003;50:90–9.
33. Masquelet AC, Gilbert A. An atlas of flaps in limb reconstruction London Martin Dunitz Ltd.; 1995.
34. Servant JM, Arnault E, Revol M, Danino A. Reconstruction of large thoracoabdominal defects using two-stage free tissue transfers and prosthetic materials. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2006;59:360–5.
35. Hidalgo DA, Disa JJ, Cordeiro PG, Hu QY. A review of 716 consecutive free flaps for oncologic surgical defects: refinement in donor-site selection and technique. *Plast Reconstr Surg*. 1998;102:722–32.
36. Schwarzbach MH, Hormann Y, Hinz U, Bernd L, Willeke F, Mechtersheimer G, et al. Results of limb-sparing surgery with vascular replacement for soft tissue sarcoma in the lower extremity. *J Vasc Surg*. 2005;42:88–97.
37. Gert MA, Davis AM, Griffin AM, Alyami AH, White L, Kandel RA, et al. The surgical and functional outcome of limb-salvage surgery with vascular reconstruction for soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:1102–10.
38. Terzis JK, Konofaos P. Nerve transfers in facial palsy. *Facial Plast Surg*. 2008;24:177–93.
39. Takushima A, Harii K, Asato H, Ueda K, Yamada A. Neurovascular free-muscle transfer for the treatment of established facial paralysis following ablative surgery in the parotid region. *Plast Reconstr Surg*. 2004;113:1563–72.
40. Chang DW, Weber KL. Use of a vascularized fibula bone flap and intercalary allograft for diaphyseal reconstruction after resection of primary extremity bone sarcomas. *Plast Reconstr Surg*. 2005;116:1918–25.
41. Yilmaz M, Vayvada H, Menderes A, Demirdover C, Kizilkaya A. A comparison of vascularized fibular flap and iliac crest flap for mandibular reconstruction. *J Craniofac Surg*. 2008;19:227–34.
42. Bach AD, Kopp J, Stark GB, Horch RE. The versatility of the free osteocutaneous fibula flap in the reconstruction of extremities after sarcoma resection. *World J Surg Oncol*. 2004;2:22.
43. Hameed A, Akhtar S, Pervaiz Z. Reconstruction of complex chest wall defects by using polypropylene mesh and a pedicled latissimus dorsi flap: a 6-year experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61:628–35.
44. Chang RR, Mehrara BJ, Hu QY, Disa JJ, Cordeiro PG. Reconstruction of complex oncologic chest wall defects: a 10-year experience. *Ann Plast Surg*. 2004;52:471–9.
45. Mundt AJ, Awan A, Sibley GS, Simon M, Rubin SJ, Samuels B, et al. Conservative surgery and adjuvant radiation therapy in the management of adult soft tissue sarcoma of the extremities: clinical and radiobiological results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32:977–85.
46. Wolfson AH, Benedetto PW, Mnaymneh W, Moffat FL, Robinson DS, Boyer C, et al. Does a radiation dose-response relation exist concerning survival of patients who have soft-tissue sarcomas of the extremities? Radiation dose-response relation for soft-tissue sarcomas. *Am J Clin Oncol*. 1998;21:270–4.
47. Al Yami AH, Griffin AM, Ferguson PC, Catton CN, Chung PW, Bell RS, et al. Positive surgical margins in soft tissue sarcoma treated with preoperative radiation: Is a postoperative boost necessary? Connective Tissue Oncology Society (CTOS) 12th Annual Meeting, Venice, 2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77:1191–7.
48. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, Ettinger DS, DeLaney TF, Blum RH, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *J Clin Oncol*. 2006;24:619–25.
49. Edmonson JH, Petersen IA, Shives TC, Mahoney MR, Rock MG, Haddock MG, et al. Chemotherapy, irradiation, and surgery for function-preserving therapy of primary extremity soft tissue sarcomas: initial treatment with ifosfamide, mitomycin, doxorubicin, and cisplatin plus granulocyte macrophage-colony-stimulating factor. *Cancer*. 2002;94:786–92.
50. Alekhtyar KM, Brennan MF, Singer S. Influence of site on the therapeutic ratio of adjuvant radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the extremity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:202–8.
51. Delaney TF, Kepka L, Goldberg SJ, Hornicek FJ, Gebhardt MC, Yoon SS, et al. Radiation therapy for control of soft-tissue sarcomas resected with positive margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67:1460–9.
52. Habrand JL, Gerbaulet A, Pejovic MH, Contesso G, Durand S, Haie C, et al. Twenty years experience of interstitial iridium brachytherapy in the management of soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;20:405–11.
53. Harrison LB, Franzese F, Gaynor JJ, Brennan MF. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of completely resected soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;27:259–65.
54. 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.
55. Rosenblatt E, Meushar N, Eidelman M, Kuten A. Low dose-rate interstitial brachytherapy in soft tissue sarcomas. *Sarcoma*. 1999;3:101–5.
56. Shiu MH, Turnbull AD, Nori D, Hajdu S, Hilaris B. Control of locally advanced extremity soft tissue sarcomas by function-saving resection and brachytherapy. *Cancer*. 1984;53:1385–92.
57. Pisters PW, Harrison LB, Woodruff JM, Gaynor JJ, Brennan MF. 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;12:1150–5.
58. Alekhtyar KM, Leung DH, Brennan MF, Harrison LB. The effect of combined external beam radiotherapy and brachytherapy on local control and wound complications in patients with high-grade soft tissue sarcomas of the extremity with positive microscopic margin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36:321–4.

59. Nag S, Shasha D, Janjan N, Petersen I, Zaider M. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49:1033–43.
60. Nag S, Gupta N. A simple method of obtaining equivalent doses for use in HDR brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46:507–13.
61. Orton CG. Radiobiology. En: Nag S, editor. Principles and practice of brachytherapy. Armonk, NY: Futura Publishing Co; 1997. p. 27–45.
62. Nag S, Donath D, Porter AT. The role of high dose rate brachytherapy in the management of adult soft tissue sarcomas. En: Nag S, editor. High Dose Rate Brachytherapy. A Textbook. Armonk, NY: Futura Publishing Co.; 1994 p. 393–8.
63. Pohar S, Haq R, Liu L, Koniarczyk M, Hahn S, Damron T, et al. Adjuvant high-dose-rate and low-dose-rate brachytherapy with external beam radiation in soft tissue sarcoma: a comparison of outcomes. *Brachytherapy.* 2007;6:53–7.
64. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. *Lancet.* 1997; 350:1647–54.
65. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, Bonetti M, Azzarelli A, Comandone A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol.* 2001;19:1238–47.
66. Frustaci S, De Paoli A, Bidoli E, La Mura N, Berretta M, Buonadonna A, et al. Ifosfamide in the adjuvant therapy of soft tissue sarcomas. *Oncology.* 2003;65 Suppl 2:80–4.
67. Woll PJ, Van Glabbeke M, Hohenberger P, Le Cesne A, Gronchi HJ, Hoekstra JA, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in resected soft tissue sarcoma: interim analysis of a randomised phase III trial. *J Clin Oncol.* 2007;25 Suppl 18:10008.
68. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhlyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer.* 2008;113:573–81.
69. 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.
70. Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J, Bramwell VH, Van Coevorden F, Van Geel AN, et al. A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma. *Eur J Cancer.* 2001;37:1096–103.
71. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359:2235–41.
72. Pisters PW, Ballo MT, Fenstermacher MJ, Feig BW, Hunt KK, Raymond KA, et al. Phase I trial of preoperative concurrent doxorubicin and radiation therapy, surgical resection, and intraoperative electron-beam radiation therapy for patients with localized retroperitoneal sarcoma. *J Clin Oncol.* 2003;21:3092–7.
73. DeLaney TF, Spiro IJ, Suit HD, Gebhardt MC, Hornicek FJ, Mankin HJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56:1117–27.
74. Meric F, Hess KR, Varma DG, Hunt KK, Pisters PW, Milas KM, et al. Radiographic response to neoadjuvant chemotherapy is a predictor of local control and survival in soft tissue sarcomas. *Cancer.* 2002;95:1120–6.
75. Feig B, Ross M, Hunt K, Cormier J, Griffin J, Pisters P, et al. A prospective evaluation of isolated limb perfusion with doxorubicin in patients with unresectable extremity sarcomas. *Ann Surg Oncol.* 2004;11 Suppl 2:S80.
76. Eggermont AM, Schraffordt Koops H, Klausner JM, Kroon BB, Schlag PM, Lienard D, et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience. *Ann Surg.* 1996;224:756–64.
77. Eggermont AM, Koops HS, Lienard D, et al. Limb salvage by isolation limb perfusion with tumor necrosis factor alpha and melphalan for locally advanced extremity soft tissue sarcomas: results of 270 perfusions in 246 patients. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1999;11:497.
78. Rossi CR, Mocellin S, Pilati P, Foletto M, Campana L, Quintieri L, et al. Hyperthermic isolated perfusion with low-dose tumor necrosis factor alpha and doxorubicin for the treatment of limb-threatening soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol.* 2005;12:398–405.
79. Grunhagen DJ, De Wilt JH, Graveland WJ, Verhoef C, Van Geel AN, Eggermont AM. Outcome and prognostic factor analysis of 217 consecutive isolated limb perfusions with tumor necrosis factor-alpha and melphalan for limb-threatening soft tissue sarcoma. *Cancer.* 2006;106:1776–84.
80. Bedard V, Vataire C, Desouche C, Le Péchoux C, Muret J, Vanel D, et al. A prospective database of 100 patients with locally soft tissue sarcoma (STS) treated by isolated limb perfusion with melphalan and TNF α 1 mg. *J Clin Oncol Proc.* 2007;25(18S):10010.
81. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The International Registry of Lung Metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997; 113:37–49.
82. Billingsley KG, Burt ME, Jara E, Ginsberg RJ, Woodruff JM, Leung DH, et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann Surg.* 1999;229:602–10.
83. Van Geel AN, Pastorino U, Jauch KW, Judson IR, Van Coevorden F, Buesa JM, et al. Surgical treatment of lung metastases: The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. *Cancer.* 1996;77:675–82.
84. Choong PF, Pritchard DJ, Rock MG, Sim FH, Frassica FJ. Survival after pulmonary metastasectomy in soft tissue sarcoma. Prognostic factors in 214 patients. *Acta Orthop Scand.* 1995;66:561–8.
85. Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH, Brooks JS, Shiraki M, Frytak S, et al. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol.* 1993;11:1269–75.
86. Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, Verweij J, Steward W, Somers R, et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol.* 1995;13:1537–45.
87. Buesa JM, Lopez-Pousa A, Martin J, Anton A, Garcia del Muro J, Bellmunt J, et al. Phase II trial of first-line high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas of the adult: a study of the Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). *Ann Oncol.* 1998;9:871–6.
88. Frustaci S, Buonadonna A, Galligioni E, Favaro D, De Paoli A, Lo Re G, et al. Increasing 4'-epidoxorubicin and fixed ifosfamide doses plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced soft tissue sarcoma: a pilot study. *J Clin Oncol.* 1997;15:1418–26.
89. Reichardt P, Tilgner J, Hohenberger P, Dorken B. Dose-intensive chemotherapy with ifosfamide, epirubicin, and filgrastim for adult patients with metastatic or locally advanced soft tissue sarcoma: a phase II study. *J Clin Oncol.* 1998;16:1438–43.
90. De Pas T, De Braud F, Orlando L, Nole F, Munzone E, Zampino MG, et al. High-dose ifosfamide plus adriamycin in the treatment of adult advanced soft tissue sarcomas: is it feasible? *Ann Oncol.* 1998;9:917–9.
91. Maurel J, Fra J, Lopez-Pousa A, Garcia del Muro X, Balana C, Casado A, et al. Sequential dose-dense doxorubicin and ifosfamide for advanced soft tissue sarcomas: a Phase II trial by the Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). *Cancer.* 2004;100:1498–506.
92. Maurel J, Lopez-Pousa A, De Las Penas R, Fra J, Martin J, Cruz J, et al. Efficacy of sequential high-dose doxorubicin and ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in patients with advanced soft tissue sarcoma: an open-label randomized phase II study of the Spanish group for research on sarcomas. *J Clin Oncol.* 2009;27:1893–8.
93. Van Glabbeke M, Verweij J, Judson I, Nielsen OS. Progression-free rate as the principal end-point for phase II trials in soft-tissue sarcomas. *Eur J Cancer.* 2002;38:543–9.
94. Van Glabbeke M, Steward W, Armand JP. Non-randomised phase II trials of drug combinations: often meaningless, sometimes misleading. Are there alternative strategies? *Eur J Cancer.* 2002;38:635–8.
95. Van Glabbeke M, Van Oosterom AT, Oosterhuis JW, Mouridsen H, Crowther D, Somers R, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens—a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol.* 1999;17:150–7.
96. Maurel J, Buesa J, Lopez-Pousa A, Del Muro XG, Quintana MJ, Martin J, et al. Salvage surgical resection after high-dose ifosfamide (HDIF) based regimens in advanced soft tissue sarcoma (ASTS): a potential positive selection bias—a study of the Spanish group for research on sarcomas (GEIS). *J Surg Oncol.* 2004;88:44–9.
97. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, Taube SE, Gion M, Clark GM. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies. *J Clin Oncol.* 2005;23:9067–72.
98. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Practice Guidelines in Oncology v 2, 2008. [Consultado 21 de enero de 2011]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
99. Sawyer M, Bramwell V. The treatment of distant metastases in soft tissue sarcoma. *Semin Radiat Oncol.* 1999;9:389–400.
100. Elias AD, Eder JP, Shea T, Begg CB, Frei 3rd E, Antman KH. High-dose ifosfamide with mesna uroprotection: a phase I study. *J Clin Oncol.* 1990;8:170–8.
101. Grosso F, Jones RL, Demetri GD, Judson IR, Blay JY, Le Cesne A, et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol.* 2007;8:595–602.
102. Garcia-Carbonero R, Supko JG, Maki RG, Manola J, Ryan DP, Harmon D, et al. Ecteinascidin-743 (ET-743) for chemotherapy-naïve patients with advanced soft tissue sarcomas: multicenter phase II and pharmacokinetic study. *J Clin Oncol.* 2005;23:5484–92.
103. Garcia-Carbonero R, Supko JG, Manola J, Seiden MV, Harmon D, Ryan DP, et al. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22:1480–90.
104. Le Cesne A, Blay JY, Judson I, Van Oosterom A, Verweij J, Radford J, et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol.* 2005;23:576–84.
105. Look KY, Sandler A, Blessing JA, Lucci 3rd JA, Rose PG. Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. *Gynecol Oncol.* 2004;92:644–7.
106. Patel SR, Gandhi V, Jenkins J, Papadopolous N, Burgess MA, Plager C, et al. Phase II clinical investigation of gemcitabine in advanced soft tissue sarcomas and window evaluation of dose rate on gemcitabine triphosphate accumulation. *J Clin Oncol.* 2001;19:3483–9.

107. Garcia del Muro XFJ, Lopez Pousa A. Randomized phase II study of dacarbazine plus gemcitabine versus DTIC alone in patients with advanced soft tissue sarcoma: A Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS) study. *J Clin Oncol*. 2009;27 Suppl 15:10529.
108. Buesa JM, Losa R, Fernandez A, Sierra M, Esteban E, Diaz A, et al. Phase I clinical trial of fixed-dose rate infusional gemcitabine and dacarbazine in the treatment of advanced soft tissue sarcoma, with assessment of gemcitabine triphosphate accumulation. *Cancer*. 2004;101:2261–9.
109. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, Geller G, Lovegren M, Aghajanian C, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2002;20:2824–31.
110. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, Priebe DA, Okuno SH, Samuels B, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol*. 2007;25:2755–63.
111. Buesa JM, Mouridsen HT, Van Oosterom AT, Verweij J, Wagener T, Steward W, et al. High-dose DTIC in advanced soft-tissue sarcomas in the adult. A phase II study of the E. O. R. T. C. Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Ann Oncol*. 1991;2:307–9.
112. Pappo AS, Rao BN, Cain A, Bodner S, Pratt CB. Dermatofibrosarcoma protuberans: the pediatric experience at St. Jude Children's Research Hospital. *Pediatr Hematol Oncol*. 1997;14:563–8.
113. Nouri K, Lodha R, Jimenez G, Robins P. Mohs micrographic surgery for dermatofibrosarcoma protuberans: University of Miami and NYU experience. *Dermatol Surg*. 2002;28:1060–4.
114. Ng A, Nishikawa H, Lander A, Grundy R. Chemosensitivity in pediatric dermatofibrosarcoma protuberans. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27:100–2.
115. Lev D, Kotilingam D, Wei C, Ballo MT, Zagars GK, Pisters PW, et al. Optimizing treatment of desmoid tumors. *J Clin Oncol*. 2007;25:1785–91.
116. Ballo MT, Zagars GK, Pollack A. Radiation therapy in the management of desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;42:1007–14.
117. Chugh RMR, Thomas DG, Reinke D, Wathen JK, Patel S, Priebe DA, et al. A SARC phase II multicenter trial of imatinib mesylate (IM) in patients with aggressive fibromatosis. *J Clin Oncol*. 2006;24 Suppl 18S:9515.
118. Heinrich MC, McArthur GA, Demetri GD, Joensuu H, Bono P, Herrmann R, et al. Clinical and molecular studies of the effect of imatinib on advanced aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *J Clin Oncol*. 2006;24:1195–203.
119. Janinis J, Patriki M, Vini L, Aravantinos G, Whelan JS. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. *Ann Oncol*. 2003;14:181–90.
120. Azzarelli A, Gronchi A, Bertulli R, Tesoro JD, Baratti D, Pennacchioli E, et al. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. *Cancer*. 2001;92:1259–64.
121. Weiss AJ, Horowitz S, Lackman RD. Therapy of desmoid tumors and fibromatosis using vinorelbine. *Am J Clin Oncol*. 1999;22:193–5.
122. Wehl G, Rossler J, Otten JE, Boehm N, Uhl M, Kontny U, et al. Response of progressive fibromatosis to therapy with liposomal doxorubicin. *Onkologie*. 2004;27:552–6.
123. Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol*. 1994;18:535–58.
124. Menczer J, Levy T, Piura B, Chetrit A, Altaras M, Meirovitz M, et al. A comparison between different postoperative treatment modalities of uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol*. 2005;97:166–70.
125. Leath CA, 3rd, Huh WK, Hyde Jr J, Cohn DE, Resnick KE, Taylor NP, et al. A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol*. 2007;105:630–4.
126. Yamada SD, Burger RA, Brewster WR, Anton D, Kohler MF, Monk BJ. Pathologic variables and adjuvant therapy as predictors of recurrence and survival for patients with surgically evaluated carcinosarcoma of the uterus. *Cancer*. 2000;88:2782–6.
127. Reed NS, Mangioni C, Malmstrom H, Scarfone G, Poveda A, Pecorelli S, et al. First results of a randomized trial comparing radiotherapy versus observation postoperatively in patients with uterine sarcomas. An EORTC-GCG Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13 Suppl 1:4.
128. Hensley ML, Ishill N, Soslow R, Larkin J, Abu-Rustum N, Sabbatini P, et al. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study. *Gynecol Oncol*. 2009;112:563–7.
129. Pink D, Lindner T, Mrozek A, Kretzschmar A, Thuss-Patience PC, Dorken B, et al. Harm or benefit of hormonal treatment in metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma: single center experience with 10 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2006;101:464–9.
130. Hardman MP, Roman JJ, Burnett AF, Santin AD. Metastatic uterine leiomyosarcoma regression using an aromatase inhibitor. *Obstet Gynecol*. 2007;110(2 Pt 2):518–20.
131. Hensley ML, Blessing JA, Mannel R, Rose PG. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol Oncol*. 2008;109:329–34.
132. Judson IR, Blay J, Chawla SP, Radford JA, Le Cesne A, Verweij J, et al. Trabectedin (Tr) in the treatment of advanced uterine leiomyosarcomas (U-LMS): Results of a pooled analysis of five single-agent phase II studies using the recommended dose. *J Clin Oncol*. 2010;28(15 Suppl):10028.
133. Stoeckle E, Coindre JM, Bonvalot S, Kantor G, Terrier P, Bonichon F, et al. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *Cancer*. 2001;92:359–68.
134. Mark RJ, Tran LM, Sercarz J, Fu YS, Calcaterra TC, Juillard GF. Angiosarcoma of the head and neck. The UCLA experience 1955 through 1990. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993;119:973–8.
135. Fata F, O'Reilly E, Ilson D, Pfister D, Leffel D, Kelsen DP, et al. Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer*. 1999;86:2034–7.