



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN CIRUGIA ONCOLÓGICA

**CHOI VS RECIST COMO PREDICTOR EN
PACIENTES TRATADOS CON PERFUSION
AISLADA DE EXTREMIDAD EN SARCOMAS DE
TEJIDOS BLANDOS**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN CIRUGIA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

DR. RAFAEL SEBASTIÁN VÁZQUEZ RENTERÍA

DR. DORIAN YARIH GARCÍA ORTEGA

DIRECTOR DE TESIS



CIUDAD DE MÉXICO

AGOSTO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

A mis padres y hermanos por su apoyo incondicional

A mi novia por ser mi compañera en este viaje

A mi hija por ser un faro en mi camino

A mi asesor de tesis y maestro, el Dr. Dorian García por enseñar con el ejemplo como debe ser el Cirujano Oncólogo

A mis compañeros, por acompañarnos mutuamente en este camino

Hoja de firmas

DOCTOR
EDUARDO CERVERA CEBALLOS
DIRECTOR DE DOCENCIA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

DOCTOR
ÁNGEL HERRERA GÓMEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE SUBESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

DOCTOR
DORIAN YARIH GARCÍA ORTEGA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE PIEL Y PARTES BLANDAS
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

Tabla de contenido

Resumen	6
Marco teórico	7
I.1 Introducción	7
I.2 Epidemiología	7
I.3 Etiología.....	9
I.3.1 Clasificación Molecular	10
I.4 Histología	13
I.5 Factores pronóstico	16
1.5.1 Grado	16
1.5.2Tamaño	17
1.5.3 Subtipo Histológico	18
1.5.4 Profundidad	18
1.5.5 Localización.....	18
1.5.6 Estatus de resección.....	19
1.5.7 Edad	19
1.5.8 Nomogramas	19
I.6 Estadificación	21
I.7 Abordaje diagnóstico.....	22
1.7.1 Imagen	22
1.7.2 Biopsia	23
1.8 Tratamiento	23
1.8.1 Cirugía	24
1.8.2 Radioterapia	25
1.8.3 Quimioterapia.....	25
1.9 Perfusión aislada de extremidad	26
1.9.1 Técnica	26
1.9.2 Agentes perfusores y dosis	27
1.9.3 Temperatura	27
1.9.4 Cálculo del volumen de la extremidad.....	28
1.9.5 Tiempo de perfusión	28
1.9.5 Toxicidad	28
1.9.6 Evaluación respuesta	29

1.9.7 Resultados oncológicos.....	30
1.10 Criterios para evaluar respuesta	30
1.10.1 CHOI	31
II. Justificación.....	33
III. Pregunta de investigación	34
IV. Objetivo.....	35
☐ Objetivo Primario:.....	35
☐ Objetivos Secundarios:	35
VI. Hipótesis	36
VII. Diseño metodológico	37
Tipo de estudio	37
Población, tamaño y selección de la muestra.....	37
Criterios de inclusión	37
Criterios de exclusión	38
Criterios de eliminación.....	38
Técnica de recolección de la información y procesamiento de los datos	38
Análisis Estadístico.....	39
VIII. Variables	40
IX. Resultados.....	47
X. Discusión	53
XI. Conclusión.....	55
XII. Referencias	56

Resumen

Antecedentes: Los sarcomas son tumores raros, que se originan del mesénquima. Las extremidades es el sitio mas frecuente de presentación. Con el fin de preservar la extremidad, la PAE (perfusión aislada de extremidad) es la opción por seguir. Hasta el momento no existe un estándar para valorar respuesta al tratamiento, previo a la cirugía. La RMN (resonancia magnética nuclear) es la herramienta con la mayor utilidad, los criterios para establecer el tipo de respuesta no han sido establecidos.

Objetivo: Comparar los sistemas RECIST y CHOI mediante resonancia magnética posterior a perfusión aislada de extremidad en pacientes con sarcoma de tejidos blandos.

Material y métodos: Cohorte retrospectiva observacional en pacientes con diagnóstico de sarcoma de tejidos blandos localizado en extremidad, tratados con perfusión aislada tratados del 1 de enero 2002 al 31 de diciembre de 2019. Se realizó partir de una base de datos retrospectiva con seguimiento prospectivo. Entre las variables a evaluar se recolecto la respuesta RECIST, CHOI, complicaciones (tipo y tratamiento), tiempo entre recurrencia y sobrevida global. Se realizó un análisis inferencial contrastando las variables dicotomizando en buenos respondedores y malos respondedores y se analizara con chi-cuadrada, se realizara un análisis de supervivencia mediante la prueba de log.rank y se graficara mediante kaplan-Meier. El valor de significancia estadística será de 0.05 con un poder de 80%.

Resultados: La muestra fue de 55 pacientes, 50.9% corresponden al género masculino y 49.1% al género femenino, con una mediana de 41 años al momento de la cirugía (IC 16-79). Se observó una mediana de 10cm en el tamaño tumoral. Las histologías mas frecuentes: sarcoma sinovial 27.3 % (n=15), liposarcoma mixoide 20 % (n=11) y sarcoma pleomorfo des diferenciado 12.7% (n=7). R0 en el 85.5% de los pacientes. La respuesta fue evaluada por resonancia a las 12 semanas, se observó respuesta completa en el 2.2%, parcial del 57.8% , enfermedad estable 28.9% y progresión en 4 pacientes por RECIST. Al comparar con criterios de CHOI observamos que el 27.8% presentó necrosis, con una mediana en tamaño residual de 5.7cm (0-35cm).

Conclusiones: La RMN pre y post tratamiento es una herramienta útil para evaluar la respuesta de pacientes llevados a PAE, permite correlacionar de forma adecuada el porcentaje de necrosis con el resultado de patología.

Palabras clave: Sarcomas, resonancia magnética, perfusión aislada de extremidad.

Marco teórico

I.1 Introducción

Los sarcomas son tumores raros, que se originan del mesénquima, fueron descritos por primera vez por Galeno (130-200 d.C.). Sarcoma es un concepto que procede del vocablo latino sarcōma. Este término, a su vez, tiene su origen etimológico en una palabra griega que hace referencia a un crecimiento o una hinchazón de la carne. ¹ Son un grupo heterogéneo de tumores para su estudio y clasificación se dividen a grandes rasgos por localización (retroperitoneo, extremidades, óseo, cabeza y cuello, etc.). El tratamiento de estos tumores requiere un grupo multidisciplinario especializado, ya que por su rareza cada subtipo histológico presenta características particulares. Pueden originarse en cualquier parte del cuerpo, en extremidades abarca del 50 al 60% según la serie revisada. ²Tienen un comportamiento agresivo localmente y con actividad metastásica ganglionar o sistémica que varía conforme al tipo histológico que se presente. Existen más de 70 subtipos histológicos basados en el tejido de donde se originaron o en caso de sarcomas muy agresivos, al tejido al que se asemejan histológicamente³. El pilar del tratamiento es quirúrgico, pues es necesario lograr resección con margen negativo; para lograrlo es necesario el empleo de radioterapia y tratamiento sistémico, obteniendo un control local del 90% y supervivencia a 5 años >70%⁴. En extremidades se agrega el reto de preservar la extremidad, pues se demostró que la amputación no se asocia a incremento en la supervivencia global en este grupo de pacientes ⁵.

I.2 Epidemiología

Los sarcomas de tejidos blandos (STB) representan el 1% de todos los tumores sólidos. De forma global se estima que la incidencia es de 1.8-5 por 100,000 habitantes por año ⁶. Se estima que se presentaron 13,130 nuevos casos en Estados Unidos en 2020, de los cuales 7,470 corresponden al género masculino y 5,660 al femenino, la mortalidad se estima en 5,350 (2,870 hombres y 2,480 mujeres). ⁶

En México no se cuenta con información actualizada. En el 2003 de acuerdo al Reporte Nacional Histopatológico de Neoplasias se estimó 1800 nuevos casos y 276 muertes asociadas.⁷ La edad media de presentación es de 54 años, pueden aparecer en cualquier sitio anatómico, pero en extremidades (60%) y retroperitoneo (15%) son los sitios más frecuentes (fig1, y 2).⁸ García et al, publicó en 2021 una muestra epidemiológica con base en la población del Instituto Nacional de Cancerología, abarcó 879 pacientes, con diagnóstico STB de enero de 1994 a diciembre del 2017. La mediana de presentación fue de 45 años (15-95 años), con una relación hombre mujer 1:1, 433 hombres (49.3%) y 446 mujeres (50.7%). Siendo el liposarcoma (25.6%) y sarcoma sinovial (25.6%) las histologías mas frecuentes, 11.4cm fue el tamaño promedio, el muslo seguido de la pierna fueron los sitios mas frecuentes de presentación. Como en la mayoría de las neoplasias en México, al momento del diagnóstico se encuentran en etapas localmente avanzadas IIIA-IV (24.8%-25.9% respectivamente).⁹

FIGURA 1: Distribución anatómica de sarcomas en extremidad, superior. (*J Orthop.* 2021;25:70-74.)

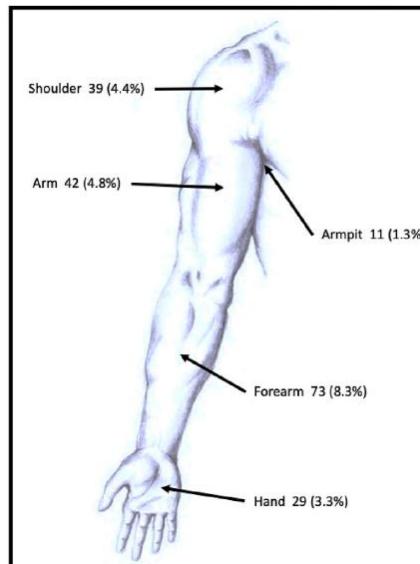
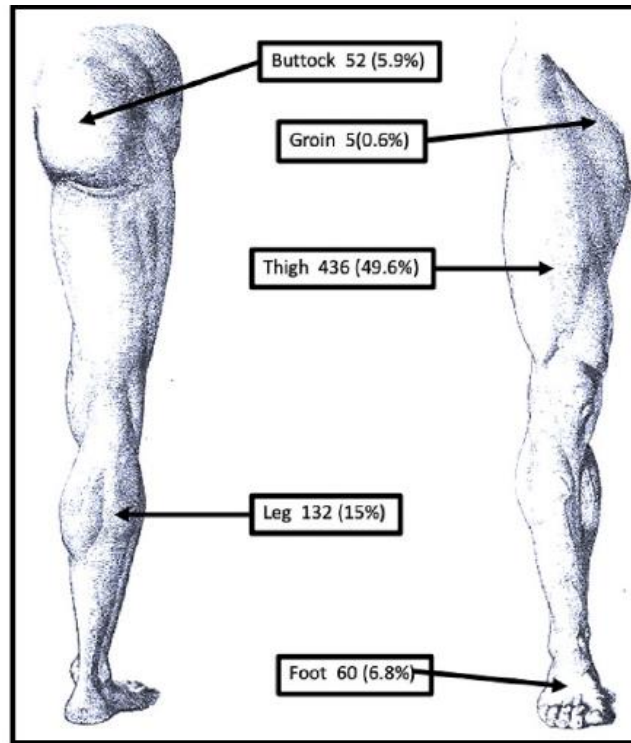


FIGURA 2: Distribución anatómica de sarcomas en extremidad, inferior. (*J Orthop.* 2021;25:70-74.)



*

I.3 Etiología

La etiología en la gran mayoría de los STB es desconocida. Sin embargo se ha descrito asociaciones clínicas y genómicas con el desarrollo de sarcomas.

En cuanto a predisposición genética se ha descrito que el síndrome de Li-Fraumeni, padecimiento autosómico asociado a la pérdida de la función de TP53 gen supresor tumoral, que induce una amplia gama de neoplasias entre ellos STB.¹⁰ La neurofibromatosis (NF1) o Von Recklinghausen es un padecimiento autosómico dominante que predispone a neoplasias del sistema nervioso central, leucemias y tumor maligno de la vaina del nervio periférico.¹¹ Otros síndromes asociados incluye al RB1 que presenta mutación en el gen supresor tumoral y muestra un aumento en la incidencia de sarcomas.¹²

Hablando de exposición ambiental, se ha descrito ampliamente que la radiación ionizante secundario al tratamiento de otras neoplasias, aumenta el riesgo a presentar sarcomas. De igual forma la exposición al gas incoloro cloruro de vinilo. ^{13_14_15}

I.3.1 Clasificación Molecular

Los STB no son complejos solamente por la baja incidencia y lo heterogéneo de su presentación. Esto se ve reflejado a nivel molecular, donde las alteraciones genéticas son muy variables. Algunas histologías se asocian a la alteración de un gen en particular; clásicos ejemplos son el sarcoma de Ewing (EWSR1 – FLI1), sarcoma sinovial (SSX-SS18). La gran mayoría desafortunadamente, corresponden a una alteración genómica compleja como osteosarcoma, liposarcoma, sin olvidar a los sarcomas con alteración en mutaciones puntuales GIST (sarcoma del estroma gastrointestinal).

¹⁶

Por lo anterior la tendencia es considerar a los sarcomas como una enfermedad predominantemente epigenética con un mosaico de múltiples alteraciones desencadenados por pequeños cambios genéticos o incluso por uno solo. ¹⁶

La epigenética se define como alteraciones sin secuencia en el genoma, que impactan en la transcripción de genes implicados en la regulación de proteínas, que conducen a estados fenotípicos alterados. La regulación existe en múltiples niveles o capas, para muchos de los cuales hay ejemplos descritos de función alterada en sarcomas. ¹⁷

Con esta información fue posible realizar una clasificación molecular con repercusión clínica ¹⁸, publicada en 2010, se mencionan las principales alteraciones encontradas (Tabla 1). Con lo que se abre paso en búsqueda de dianas terapéuticas.

Tabla 1: Clasificación molecular de sarcomas

Sarcomas con genes de fusión			
Involucro de genes TET			

	Gen	Localización cromosoma	Significancia clínica	Función propuesta del gen expresado	Método diagnóstico
Ewings/PNET	EWSRI- FLII EWSRI- ERG EWSRI-ETVI EWSRIETV4 EWSRI- FEV FUS-ERG FUS-FEV EWSRI-ZSG	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12) t(7;22)(p22;q12) t(17;22)(q12;q12) t(2;22)(q33;q12) t(16;21)(p11;q22) t(2;16) inv (22)	Diagnostico EWSRI asociado con buen pronóstico.	Sobreexpresión del Oncogene e.g. MYC, ID2, CCND1, IGF1	IHC (FLII) Cariotipo (FISH) RT_PCR
Tumor desmoplásico de células redondas pequeñas	EWSRI- WTI EWSRI-ERG	t(11;22)(p13;q12) t(21;22)(q22;q12)	Diagnóstico, tratamiento (PDGF inhibidores)	Regulación de factores de crecimiento. PDGF, IL2R β , BAIALP3, TALLAI,MLFI	IHC (WTI) FISH
Sarcoma de células claras	EWSRI- A TFI EWSRICREBI	t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q33;q12)	Diagnostico	Regulador de ARNT2,ATM, GPP34, MITF gene	FISH, PCR
Sarcoma pleomórfico (Histiocitoma fibroso maligno),	FUS-ATFI EWSRI-ATFI EWSRICREBI	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q33;q12)	Diagnostico		FISH
Condrosarcoma extra esquelético	EWSRI- TAF2N- TCF12- TFG-NR4A3	t(9;22)(q22;q12) t(9;17)(q22;q11) t(9;15)(q22;q21) t(9;22)(q22;q15)	Diagnostico		FISH, RT_PCR
Liposarcoma mixoide / células redondas	FUS-DDIT3 (CHOP) EWSRIDIT3 (CHOP)	t(12;22)(q13;q12)	Diagnóstico, Potencial terapéutico.	Sobreexpresión MDM2, CDK4,MET.PDGFa	FISH
Sarcoma fibromixoide de bajo grado	FUS- CREB3L2 FUS- CREB3L1	t(7;16)(q33;p11) t(11;16)(p11;p11)	Diagnosis		FISH
Genes de Fusión RTK genes					

Nefroma congénito mesoblastico	ETV6-NTRK3		Diagnostico		FISH, RT_PCR
Fibrosarcoma congénito	ETV6-NTRK3		Diagnostico		FISH, RT_PCR
Tumor mi fibroblástico inflamatorio	TPM3-ALK TPM4-ALK CLTC-ALK RANBP2-ALK	t(1;2)(q25;q23) t(2;19)(q23;q13) t(2;17)(q23;q23) t(2;2)(p23;q13)	Diagnostico		IHC (ALK protein) FISH, RT_PCR
Genes de reparación de la cromatina					
Sarcoma Sinovial	SS18-SSX1 SS18-SSX2 SS18-ssx4 SS18L1ssxl TLE1 gen	t(X;18)(p11;q11) t(X;18)(p11;q11) t(X;18)(p11;q13) t(x;20)(p11;q13)	Diagnóstico, mejor pronóstico si SS18-SSX2		FISH, IHC

Sarcoma del estroma endometrial	JAZFISUZ12 JAZFI-PHFI EPCI-PHFI	t(7;17)(p15;q21) t(6;7)(p21;p15) t(6;10)(p21;p11)	Diagnostico		RT_PCR
Genes que involucran crecimiento tumoral					
Dermatofibrosarcoma protuberans	COLIAIPDGFB		Diagnóstico, respuesta terapéutica	Expresión a la alta de PDGFR	FISH, RT_PCR
Fibroblastoma de células gigantes	COLIAIPDGFB		Diagnostico		FISH, RT_PCR
Otros tipos de genes					
Rabdomiosarcoma Alveolar	PAX3- FOXO1A PAX7- FOXO1A PAX3-MLLT7 PAX3-NCOA1	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(q36;q14) T(2;X)(p35;q13) T(2;2)(q35;q23)	Diagnóstico, mejor pronóstico con PAX7-FOXO1A		FISH RT_PCR
Sarcoma alveolar de tejidos blandos	ASPSL-TFE3		Diagnóstico		IHC (TFE3), RT_PCR

Quiste óseo aneurismático	CDH11-USP6 USP6 CNBP-USP6 OMD-USP6 COL1A1-USP6	t(16;17) t(1;17) t(3;17) t(9;17) t(17;17)	Diagnostico		FISH, RT_PCR
Tumor Teno sinovial de células gigantes	CSF1COL6A3		Diagnostico		
Hemangiopericitoma			Diagnostico		
Pericitoma	ACTB-GLI1		Diagnostico		
Sarcomas con mutación oncogénica específica					
Tumores del estroma intestinal	KIT o PGDFRA	Occult 4q12	Diagnostico Respuesta	Receptor de TKI	IHC (c-Kit), PCR
Tumor rabdoide	SMARCB1	del 22q11.22	Diagnostico	LOH	IHC
Tumor lipomatoso atípico// Liposarcoma bien diferenciado	Marcador gigante y inMicati03		Ciclina dependiente de kinasa	FISH (MDM2, CDK4 amplificación)	
Fibromatosis	APC inactivation	Trisomías 8 and 20 Deletion of 5q	Diagnosis		IHC(catenin)

* *Int J Clin Exp Pathol* 2010;3(4):416-429

I.4 Histología

Importante es recordar, que los sarcomas pueden originarse en cualquier parte del cuerpo, por lo que la clasificación histológica es igualmente compleja, generalmente se clasificaban al tejido al que se asemeja, sin embargo pueden tener tal grado de dediferenciación que no es posible clasificarlo. La Organización Mundial de la Salud reporta que existen mas de 100 subtipos de sarcomas de tejidos blandos.³

Cada uno de estos subtipos presenta diferente pronóstico, comportamiento clínico y aspectos terapéuticos. Cuando solo se consideran sarcomas de adultos a nivel mundial los más frecuentes representan al liposarcoma, leiomiomasarcoma y sarcoma pleomorfo indiferenciado (figura 3) ¹⁹. Esta nueva clasificación se basa en características morfológicas, inmunohistoquímicas y genéticas ²⁰.

La histología por sí sola representa un importante factor pronóstico ²¹, el hecho de que existan pocos casos por subtipo histológico dificulta realizar ensayos prospectivos y retrospectivos, la mayoría de la información disponible se encuentran con varias histologías mezcladas.

El afán de estas clasificaciones es el poder agrupar de manera general, sarcomas con características similares (clínica y morfológicamente). En la práctica diaria es útil clasificarlos de acuerdo al comportamiento clínico esperado, partiendo de su potencial metastásico, es decir: bajo(localmente agresivo), intermedio alto (con metástasis en raras ocasiones), con alto potencial metastásico (siempre realizan metástasis).³

En el mismo sentido se ha logrado identificar los subtipos histológicos con predilección por los ganglios linfáticos: sarcoma epitelioides, rhabdomiosarcoma, sarcoma de células claras, angiosarcoma y sarcoma pleomorfo indiferenciado.²² Se muestra una representación de los sarcomas más frecuentes y su distribución con base en su potencial metastásico (tabla 2). ²³

Esta forma de agrupar a los sarcomas es útil para planear el tratamiento, ofrecer el seguimiento con los estudios de imagen adecuados y prever los sitios de recurrencia del STB.

Figura 3: Distribución de subtipos histológicos a nivel mundial. En adultos. (*CA CANCER J CLIN 2020;70:200–229*)

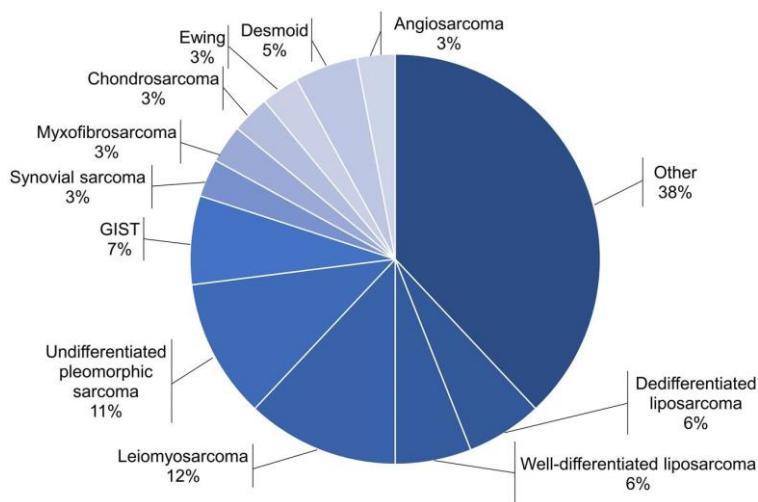


Tabla 2: Potencial metastásico de los sarcomas de extremidad más frecuentes. (*Surg Clin N Am - (2020)*)²³

Bajo	Intermedio	Alto
Liposarcoma bien diferenciado	Tumor miofibroblástico	Sarcoma pleomorfo indiferenciado
Dermatofibrosarcoma protuberans	Hemangioendotelioma	Leiomiosarcoma
Fibromatosis desmoides	Tumor fibroso solitario	Tumor maligno de la vaina del nervio periférico
	Hemangio-pericitoma	Liposarcoma des diferenciado
		Liposarcoma de células redondas
		Angiosarcoma
		Rabdomiosarcoma
		Ewing Extraesquelético
		Sarcoma sinovial

*

I.5 Factores pronóstico

Se han descrito diversas variables que repercuten en el pronóstico de los pacientes con STB, los más relevantes son: grado, tamaño, subtipo histológico, estatus de resección, edad, profundidad y localización.

1.5.1 Grado

El grado tumoral es sin duda, el factor pronóstico más importante en STB, debe reportarse en todos los especímenes. Actualmente se usa el sistema de la Federación Francesa del Grupo de Centros en Sarcoma (FNCLCC)²⁴, en común acuerdo con el Colegio Americano de Patólogos.²⁵ Es preferido sobre el sistema de los Institutos Nacionales de Salud (INH), por su fácil reproducibilidad y por su rendimiento superior.

La FNCLCC evalúa diferenciación, cuenta mitótica y la necrosis, otorgando puntos por cada ítem y al final se suman para establecer un grado final (tabla 3) (tabla 4). El grado impacta directamente en la sobrevida global independientemente del tamaño.²⁶

Tabla 3: Parámetros que determinan grado tumoral.

Parámetro	Definición
Grado de diferenciación	
1	Sarcoma semejante al tejido normal adulto mesenquimal (leiomioma bajo grado)
2	Sarcomas en donde el grado histológico es certero (liposarcoma células redondas)
3	Sarcomas embrionarios, indiferenciados, de origen dudoso. (sarcoma sinovial, PNET).
Cuenta mitótica	En 10 campos de alto poder, con objetivo 40 x

1	0-9 mitosis por 10 HPF
2	10-19 mitosis por 10 HPF
3	≥20 mitosis por 10 HPF
Necrosis tumoral	
0	Sin necrosis
1	<50% necrosis
2	≥50% necrosis

* FNCLCC²⁴

Tabla 4: Grupos Histológicos por Grado

Grado	Definición
GX	Grado no puede establecerse
G1	Total diferenciación, cuenta mitótica y necrosis 2 a 3.
G2	Total diferenciación, cuenta mitótica y necrosis 4 a 5.
G3	Total diferenciación, cuenta mitótica y necrosis 6, 7 u 8.

* FNCLCC²⁴

1.5.2 Tamaño

Después del grado, las dimensiones del tumor al momento del diagnóstico se convierten en factor pronóstico independiente. Según la AJCC la T es categorizada en: 1) lesiones menores o igual a 5cm, 2) lesiones mayores a 5cm y menor o igual a 10cm, 3) mas de 10cm y menor o igual a 15cm, 4) lesiones mayores a 15cm. ²⁷Es importante tener en cuenta que el tamaño es una variable

continua, con 5cm, 10cm y 15cm usados meramente de forma arbitraria, lo que permite hacer divisiones para estudiar grupos poblacionales.

1.5.3 Subtipo Histológico

Como se mencionó previamente el subtipo histológico es per se pronóstico. Por lo cual debe reportarse en cada biopsia y realizar los estudios de inmunohistoquímica necesarios para el diagnóstico. Recordar que los sarcomas mas frecuentes con potencial metastásico son: sarcoma pleomorfo indiferenciado, leiomioma, tumor maligno de la vaina del nervio periférico, liposarcoma des diferenciado, liposarcoma de células redondas, angiosarcoma, rhabdomyosarcoma, Ewing extra esquelético, sarcoma sinovial, sarcoma epitelioides.²³

García et al, que la dediferenciación miogena repercute de forma independiente en la supervivencia global 18 meses vs 32 meses (IC 21.8-42.1).²⁸. Si bien esta dediferenciación no es frecuente y la población de estudio incluyo pacientes con sarcomas de retroperitoneo, es importante tener en cuenta que de presentarse, es pronóstico.

1.5.4 Profundidad

En la última actualización de la AJCC, la profundidad del tumor se retiró, sobre las variables a considerar para estadificar a los STB. Entendiendo como superficial o profundo en relación con la fascia superficial. En una cohorte retrospectiva donde contrastan la AJCC 7ª ed vs AJCC 8ª ed y una clasificación donde se toma en cuenta la profundidad (Vanderbilt Staging System).²⁹ Se comprobó que la profundidad del tumor es por si sola una variable independiente de mal pronóstico, confirmando un 55% en el incremento de muerte específica asociada a sarcoma (IC, 35%-78%; $p < .0005$), excluyendo interacciones entre el tamaño, metástasis y el grado tumoral.²⁹

1.5.5 Localización

Por lógica se pensaría, que la localización del tumor impacta, dado que hay zonas del cuerpo con fascias mas delgadas o menor cantidad de capas histológicas para retardar la progresión y eventualmente metástasis del tumor. Se demostró en una serie del Memorial Sloan Kettering

Cáncer Center de 1982 a 2107 que incluyó 8005 pacientes, que la localización del primario impacta en la sobrevida específica de la enfermedad (SEE).³⁰

La SEE en sarcomas localizados en extremidad superior fue del 87% (IC 72%-94%), extremidad inferior del 82% (IC 76%-87%), con 12 años de sobrevida comparados con sarcomas en el tronco. Los sarcomas de retroperitoneo tienen un decremento de 12 años en la SEE, que cae hasta el 32% (IC 19%-46%).³⁰

1.5.6 Estatus de resección

Este factor pronóstico depende exclusivamente del cirujano que realiza el procedimiento. Con impacto tanto en la recurrencia local como en la sobrevida global. Pacientes con márgenes negativos microscópicos presentaban un decremento de 12 años en la SEE del 74% (IC, 68%-79%) al compararlos con los positivos 68% (IC, 56%-77%); cuando el margen es macroscópico positivo la sobrevida a 12 años cae hasta el 25% (IC, 11%-42%).³⁰

En cuanto a la recurrencia local, Koufaxouzidis et al, demostró en una serie retrospectiva donde comparan pacientes sometidos a tratamiento inicial en centro oncológico vs centro no oncológico; encontró que hasta el 53.13% de pacientes presentó tumor residual, con mayor probabilidad en extremidad superior, con impacto en recurrencia local y en menor tiempo de presentación.³¹

1.5.7 Edad

Si bien la edad, por si sola no es pronóstico, se sabe que son las comorbilidades asociadas a la edad lo que genera impacto en la sobrevida global. En diversos nomogramas al realizar análisis multivariado de los factores pronóstico para sobrevida enfermedad específica la edad resulta con P estadísticamente significativa, como una variable continua, al incrementar disminuye la sobrevida.³⁰

1.5.8 Nomogramas

El objetivo final de identificar factores pronóstico es saber en cuales se puede incidir de forma temprana y captar a la población que presentará un desenlace adverso. Por tal motivo se han

desarrollado nomogramas que buscan predecir el desenlace en sobrevida global en pacientes con STB, observando cohortes de pacientes y estudiando diversos factores pronósticos, elaborando análisis multivariados y determinar los factores independientes. Es así como se ha llevado a elaborar diversos nomogramas. ⁸ Donde resaltan el grado, histología, edad, tamaño y localización. Se muestran los nomogramas validados para sarcomas de extremidad (Tabla 5).

Tabla 5: Nomogramas para pacientes con sarcoma de extremidad

Estudio	Criterios de selección	Detalles del nomograma				Validación externa	
		Tiempo concordancia	Predicción	Pacientes	Variables	SI/NO	Índice
Mariani 2005	Primario STB completamente reseado	1980-2000	10 años SG	642	Grado, histología, edad, No tamaño, profundidad, sitio		—
Cahlon 2012	STB tratados con cirugía preservadora de extremidad sin adyuvancia	1982-200	3-años y 5-años RL	684	Grado, histología, edad, No tamaño, márgenes.		—
Callegaro 2016	STB tratado con cirugía	1994-2013	5-años y 10 años SG	1452	Grado, histología, edad, tamaño,	SI	0.70-0.77

* CA CANCER J CLIN 2020;70:200–229⁸

En la actualidad existen aplicaciones validadas como PERSARC ³² y SARCULATOR ³³, disponibles en celulares inteligentes, que simplifican la reproducibilidad de estos nomogramas y ayudan al clínico en la toma de decisiones.

I.6 Estadificación

Actualmente el sistema de estadificación que rige a los sarcomas de extremidad corresponde al de la 8ªed de la AJCC. ³⁴ Donde considera tamaño, estado ganglionar, metástasis y el grado (tabla 6).

Tabla 6: AJCC 8ª ed.

Estadio	0	SG a 5 años %.
IA	T1 N0 M0 G1	85.3
IB	T2/3/4 N0 M0 G1	83.0
II	T1 N0 M0 G2/G3	79.0
IIIA	T2 N0 M0 G2/3	62.4
IIIB	T3/T4 N0 M0 G2/3	50.1
IV global	T cualquiera N0/1 M1 G cualquiera	13.9
IV N + M-	T cualquiera N1 M0 G cualquiera	33.1
IV M+	T cualquiera N0/1 M1 G cualquiera	12.4

Donde: T1 ≤5 cm; T2: >5cm y ≤10cm; T3: > 10cm y ≤15cm; T4: >15cm. N0: sin ganglios linfáticos; N1: ganglios linfáticos positivos; M0: no metástasis a distancia; M1: metástasis a distancia. G1 bajo grado; G2 grado intermedio; G3 alto grado. ³⁴ La afección vascular, peri neural y ósea son también factor pronóstico y deben formar parte del reporte de patología, no son considerados en la estadificación.

Cabe recordar que el sistema no es perfecto; probablemente regrese la profundidad como factor pronóstico²⁹. Y observar la sutil diferencia de los estadios IV por afección ganglionar y por afección orgánica, se ha reportado que pacientes con STB con afección ganglionar tienen mejor pronóstico que los pacientes con enfermedad a otro órgano, y son susceptibles de tratamiento quirúrgico. Hallazgo también reportado en población mexicana por García et al.³⁵

I.7 Abordaje diagnóstico

Como en toda enfermedad y neoplasia. La exploración física es clave. Detectar el sitio del sarcoma, tiempo de evolución, tamaño, características de la piel, los arcos de movilidad de la extremidad afectada, presencia o no de ulceración, temperatura, estado ganglionar del relevo próximo, es información indispensable para el tratamiento a ofertar.

No restando importancia a la clínica, existen dos pilares auxiliares fundamentales en todo centro especializado en sarcomas la imagen (resonancia magnética, ultrasonido, tomografía) y el acceso a una buena biopsia con su respectivo patólogo experto.

1.7.1 Imagen

Se debe recordar que una resección no planeada lleva a pobres resultados oncológicos.¹⁹

El objetivo principal del estudio de imagen es evaluar la lesión, tamaño, localización (superficial o profundo a la fascia), relación con estructuras adyacentes, homogeneidad. Para mantener la arquitectura normal del tejido, la imagen debe ser antes de cualquier manipulación del tumor, como puede ser hematoma o seroma.²³

La resonancia magnética nuclear (RMN) es el estándar de oro para la evaluación de los sarcomas. Marcando las lesiones palpables ayuda a optimizar las imágenes obtenidas y las secuencias. Es indispensable una fase contrastada para una óptima evaluación. Las imágenes en fase T1 son útiles para evaluar lesiones lipomatosas, la presencia de señal lipofílica en T1, con filtro para supresión grasa, ayuda a identificar liposarcoma de alto grado.³⁶ La mayoría de las lesiones son hiperintensas

en relación al tejido óseo en secuencia T2, la heterogeneidad es sugestivo de malignidad. Actualmente técnicas avanzadas como la difusión, contraste dinámico ayuda a una mayor caracterización de las lesiones.³⁷

Lo anterior ha llevado a un nuevo concepto en oncología, la radiómica. Se define como la extracción y replicación de cientos de variables numéricas que de forma no invasiva cuantifican el fenotipo radiológico (forma textura, heterogeneidad) de todo el tumor, in situ e in vivo. Con lo que se podrá complementar el reporte de patología y mejorar el pronóstico, el tratamiento, la sobrevida.³⁸

1.7.2 Biopsia

Conocer el subtipo histológico del sarcoma al cual nos enfrentamos es indispensable. Ya es regla que la gran mayoría de los tumores antes del tratamiento quirúrgico definitivo debe contar con biopsia prequirúrgica. Actualmente la biopsia percutánea guiada por imagen es el procedimiento de oro, permite biopsiar la zona de mayor interés del tumor, con menor morbilidad, bajo costo y es equivalente a la biopsia incisional.²³

Una vez que se decidió el método ideal para la toma de biopsia, se debe minimizar la contaminación, del tejido sano adyacente. El sitio de punción debe ser incluido en la zona a reseca en el tratamiento quirúrgico definitivo. El abordaje abierto es la excepción no la regla, debe siempre realizarse en el eje longitudinal de la extremidad. No se deben realizar colgajos y una hemostasia meticulosa es indispensable; el hematoma post biopsia debe incluirse en la zona definitiva a reseca.²³

1.8 Tratamiento

El tratamiento de los sarcomas en el siglo XXI exige un abordaje multidisciplinario. La combinación de tratamiento quirúrgico con márgenes negativos, empleo de radioterapia adyuvante y quimioterapia si es que lo requiere.

Para la enfermedad localizada el tratamiento quirúrgico es el pilar, complementado con el tratamiento adyuvante necesario, se llega a un control local del 80% al 90%.¹⁹

1.8.1 Cirugía

La piedra angular del tratamiento con intención curativa en pacientes con sarcomas localizados a la extremidad es la resección quirúrgica con márgenes microscópicos negativos R0.³⁹

Se han descrito diversas resecciones; intralesional: curetaje o detumorización; marginal: pericapsular a la zona reactiva; amplia inadecuada: tejido sano de 1cm; amplia adecuada: tejido sano de 1 a 4cm. Curativa: Con tejido sano de 5cm.⁴⁰

Existen dos sistemas que definen el margen de resección: el estatus de acuerdo a la R- y la clasificación de la International Union against Cancer (UICC). Se expresan de forma gráfica (tabla 7).

Tabla 7: Definición de la resección de los márgenes de acuerdo al estatus R- y UICC .

Estatus R	Clasificación UICC
R0: Tumor no involucra los márgenes de resección	R0: Margen de resección >1mm
R1: Contaminación microscópica de los márgenes o resección sobre pseudo-capsula.	R1: Margen de resección < 1mm
R2: Contaminación macroscópica por tumor	R2: Contaminación macroscópica por tumor

* V. Kainhofer et al. / *EJSO* xx (2016) 1-8³⁹

Kainhofer et al, realizó un estudio retrospectivo comparando ambos sistemas para evaluar los márgenes, con la finalidad de observar si correlaciona con la recurrencia local, así como la precisión. Observó que la recurrencia local del R0 según la UICC fue de 1-3%, 12% y 12% al compararla con la clasificación R- 2.1%, 9.5% y 16.5%. Con mayor control local buscando el margen

mínimo de 1mm comparado con el R0 del estatus R-.³⁹ Esta recurrencia se acompaña con disminución de la sobrevida global.³⁰

Para el tratamiento de STB en extremidades el objetivo es preservar la función, la extremidad sin comprometer la resección oncológica. El concepto de preservación de extremidad fue descrito por vez primera hace 4 décadas, por un ensayo clínico, clásico que demuestra que la cirugía preservadora de extremidad acompañado de radioterapia es equivalente en SG y PLE al compararlo con amputación (SG: 83% vs 88% respectivamente), PLE 71% vs 78%.⁵

Con lo anterior la tasa de amputación en STB es < 5% para tumores primarios y de 9% a 14% para la recurrencia.⁸

1.8.2 Radioterapia

El papel de la radioterapia tiene lugar en las etapas localmente avanzadas. Según la NCCN recomiendan de forma preoperatoria o postoperatoria en estadios II, IIIA y IIIB y la cirugía sola es suficiente para tumores en estadio IA o IB con márgenes amplios.⁴¹

La secuencia del tratamiento se encuentra aún en estudio. La cohorte retrospectiva del NCDB incluyó 27,969 pacientes con STB se comparó el R0 en pacientes con radioterapia preoperatoria vs posoperatoria vs no radiación. El R0 fue de 90 % en el brazo de RT preoperatoria vs 75% con la RT postoperatoria y 80% con el brazo que no recibió radioterapia (P<,001).⁴²

La RT preoperatoria se asocia a mayor incidencia de complicación de sitio quirúrgico, por lo que en general se recomienda en pacientes jóvenes, donde se puedan tolerar mejor.

1.8.3 Quimioterapia

El papel de la quimioterapia en el contexto de enfermedad localmente avanzada, es controversial. Si bien se han realizado varios ensayos clínicos, los resultados de los mismos no son concluyentes.

Gronchi et al, completo un ensayo fase 3, aleatorizado en el que se incluyó sarcomas de alto grado, profundos, tamaño mayor a 5cm en extremidades o tronco fueron aleatorizados a recibir tratamiento neoadyuvante estándar (antraciclina e ifosfamida) o quimioterapia dirigida para 5

subtipos histológicos: sarcoma pleomorfo indiferenciado, liposarcoma mixoide, sarcoma sinovial, tumor maligno de la vaina del nervio periférico y leiomiomasarcoma. Con seguimiento a 12.3 meses el PLE fue de 62% en el clásico vs 38% en la dirigida. Durante un mayor seguimiento se observó una mayor PLE en el subgrupo con quimioterapia dirigida.⁸

En cuanto a la adyuvancia, se ha explorado con 2 metaanálisis y 20 ensayos clínicos aleatorizados. Sin poder demostrar un beneficio franco. En un subgrupo de pacientes se observó una tendencia a incrementar el PLE y la SG; mayor de 8cm, grado 3. Por lo que al momento solo se reserva para histologías que son quimio sensibles (sarcoma sinovial, liposarcoma mixoide) y sarcomas con alto riesgo de recurrencia.⁸

1.9 Perfusión aislada de extremidad

En el intento por preservar extremidad y a la vez obtener control oncológico se implementó la perfusión aislada de extremidad (PAE), descrita en 1958 por Oscar Creech en la Universidad de Tulane.⁴³ El concepto consiste en aislar la circulación de la extremidad donde el tumor se originó, de la circulación sistémica, lo que permite administrar dosis superiores de citotóxicos sin observar toxicidad sistémica.⁴⁴ Actualmente es un procedimiento que se realiza mundialmente en centros especializados en sarcomas, empleando factor de necrosis alfa (TNFa) y melfalan; con lo que se obtiene una preservación de extremidad del 73.8%.⁴⁵

1.9.1 Técnica

La perfusión aislada de extremidad (PAE) se puede realizar en la extremidad inferior en 4 diferentes niveles (iliaco, femoral alto/inguinal, femoropoplíteo y poplíteo), en la extremidad superior son 2 niveles (axilar y braquial). El procedimiento se realiza bajo efectos de anestesia general balanceada, se realiza disección dependiendo del nivel de la arteria y vena correspondiente, se realiza control vascular con ligadura de los vasos colaterales; posteriormente el paciente se hepariniza de forma sistémica. Se procede a la canulación con catéter de 8-16 fr. La temperatura es medida con termómetros subcutáneo, se puede hacer empleo de mantas térmicas. Un tópico importante es la fuga a la circulación sistémica, que es monitorizado con isotopos radiactivos.

Posterior a que se observa seguridad en el sistema se infunden los agentes citotóxicos a la línea arterial. Cuidando el flujo de la perfusión y la tensión arterial del paciente. Posterior al procedimiento los agentes se retiran de la extremidad, los vasos son reparados y si es necesario se utiliza antagonista de heparina. ⁴⁶

1.9.2 Agentes perfusores y dosis

La ventaja de la perfusión aislada radica en 2 principios: la habilidad para administrar altas dosis evitando toxicidad sistémica y evitar el paso del metabolismo hepático y renal. Las drogas mas usadas son melfalan y el factor de necrosis tumoral (TNF α), que son los fármacos estándar en la actualidad. ⁴⁷

El melfalan es un agente alquilante inefectivo en la vía sistémica, por sus efectos secundarios. Induce daño celular por la alquilación del DNA y la formación de puentes entre las cadenas del DNA. Es particularmente efectivo de forma regional, por su vida media, especificidad limitada del ciclo celular, baja toxicidad vascular, endotelio y tejidos blandos, así como una relación lineal entre la dosis y la citotoxicidad. La dosis objetivo es de 10mg/L para extremidad inferior y de 13mg/L para extremidad superior. La adición de TNF α incrementa de 4 a 6 veces mas la afinidad del melfalan por el tumor. ⁴⁸

TNF α es una citocina pleiotrópica con objetivo a los vasos sanguíneos del tumor. Se ha demostrado su utilidad mediante resonancia magnética 16 horas posterior al procedimiento. A nivel histopatológico, genera trombosis por agregación plaquetaria, eritro-estasis daño endotelial. Lo que resulta en permeabilidad vascular, facilitando la entrada del melfalan en células tumorales. ⁴⁸ La dosis inicial fue de 4mg, Bonvalot en 2005 comparó 4 dosis (0.5mg, 1mg, 2mg y 3-4mg); encontrando respuestas similares con toxicidad sistémica menor, sin necesidad de ingreso a terapia intensiva. Por lo anterior 1mg es una dosis aceptable. ⁴⁶

1.9.3 Temperatura

La hipertermia se refiere a las diferentes técnicas de aplicación de calor como una simple modalidad o como coadyuvante. Incrementa la eficacia de los agentes alquilantes, especialmente

a temperaturas mayores a 41°C. En el contexto de la PAE, se define como normotermia de 37-38°C, hipertermia media 39-40°C, hipertermia borderline 40-41 °C y verdadera hipertermia 41-43°C. Se debe mantener un equilibrio entre eficacia y toxicidad, por lo que se prefieren temperaturas de 38 a 40 °C. ⁴⁹

1.9.4 Cálculo del volumen de la extremidad

Inicialmente el cálculo de las dosis se hacía por el índice de masa corporal. Wieberdink fue el primero en emplear dosis de acuerdo con el volumen de la extremidad, y al momento es el método más empleado. Existen diferentes métodos para el cálculo del volumen de la extremidad, medida de la circunferencia y volumetría por tomografía son los más reproducibles; con una diferencia del 5% entre ellos. Se puede aumentar la precisión de esta técnica mediante la corrección con el peso ideal y el peso real. Algunos autores realizan la volumetría con PET disminuyendo la diferencia a un 3%. ⁴⁶

1.9.5 Tiempo de perfusión

En un inicio la perfusión se realizaba por 90 minutos. Se demostró que el melfalan es absorbido por los tejidos a los 30 minutos, posterior a ese tiempo su efecto disminuye drásticamente; por sus propiedades farmacocinéticas se sabe que es el mínimo tiempo para una perfusión exitosa. ⁴⁸

Por otra parte, TNF α permanece estable durante el procedimiento. En 2012 se realizó otro protocolo de 60 minutos, donde el melfalan se induce 15 minutos posterior a la aplicación del TNF α y la perfusión se detiene 45 minutos después. Por lo que se ha adoptado en la mayoría de los centros. ⁴⁶

1.9.5 Toxicidad

La toxicidad sistémica es la principal afección para el paciente. Se encuentra en íntima relación con la cantidad de fuga que debe ser menor de 3-4%. Existe una clasificación según la OMS de toxicidad. Es frecuente la hipotensión con un estado hiperdinámico (3% de los pacientes) y es manejable con

hidratación intravenosa. Otras complicaciones como la tromboembolia profunda se reporta de 1.7 a 10%.⁴⁸

La toxicidad regional se clasifica en aguda (inmediatamente posterior al procedimiento hasta 3 meses) y crónica (mas de 3 meses). La escala mas usada para la toxicidad aguda es la escala de Wieberdink. En las series se reporta una incidencia del 0-92% para el grado I-III, la mayoría en grado II; grado IV de 1 a 7%, grado V de 0.5 a 2%.⁴⁶

Tabla 8. Clasificación de Wieberdink

Grado I	No evidencia de reacción
Grado II	Leve eritema y/o edema
Grado III	Considerable eritema y/o edema con úlceras; motilidad disminuida.
Grado IV	Epidermiolisis extensa y/o daño obvio a tejidos blandos profundos, causando deterioro funcional, amenaza de síndrome compartamental.
Grado V	Reacción severa que ameritará amputación.

**Wieberdink*⁵⁰

Se ha reportado toxicidad a largo tiempo, representado por edema, rigidez, compromiso funcional y atrofia muscular. Se reporta hasta un 7% de alteración en la función y 4% requerirán apoyo para la deambulación.⁴⁶

1.9.6 Evaluación respuesta

No existe mejor forma de evaluar la quimioterapia neoadyuvante que sobre la pieza de patología, y se ha demostrado que esta respuesta es pronóstico. Los cambios clásicos posterior a la PAE se reportan como necrosis coagulativa, rodeada de una pared delgada y tejido de granulación. Se ha tratado de usar como punto de corte una necrosis >90% como buena respuesta; sin embargo es difícil diferenciar de la necrosis previa a la PAE. En 2016 organización Europea para el tratamiento

e investigación del cancer (EORTC-STBSG) propuso una puntuación histológica con 5 diferentes categorías basadas en el porcentaje de células con tinción (TABLA 9).⁵¹

TABLA 9: Respuesta histopatológica posterior a PAE en sarcomas de extremidad.

A	No se observan células tumorales
B	Clúster de células tumorales 1% del espécimen
C	≥1% - <10% células tumorales con tinción
D	≥10% - <50% células tumorales con tinción
E	≥50% células tumorales con tinción

*EORTC-SBTSG 2016⁵¹

1.9.7 Resultados oncológicos

La preservación de la extremidad sin comprometer el resultado oncológico es el principal objetivo de la PAE. La preservación de la extremidad según diversas series va del 72-96%, con respuesta global de 72 a 82.5%, con 22-31% de respuesta completa y 45.8-53.5% como respuesta parcial.⁴⁶

En cuanto a la recurrencia se ha reportado en un 27% en un seguimiento de 14 a 31 meses, el 40% presenta recurrencia a distancia en un seguimiento de 12 a 22 meses. La SG se reporta 12-49 meses. A los 5 años la SG 47-56%. PLE a 5 años del 73% hasta el 87% en otras series.⁴⁶

1.10 Criterios para evaluar respuesta

Posterior a realizar la PAE se realiza estudio de imagen de control generalmente a los 6-8 semanas. Con la finalidad de evaluar la respuesta al tratamiento.

Basar la respuesta al tratamiento mediante imagen es una herramienta objetiva ampliamente usada reproducible de forma objetiva que permite evaluar el beneficio terapéutico, ya que la evaluación histopatológica y clínica suelen ser mas subjetivas, dependen del criterio de cada patólogo, y dado que representan <1% de todas las neoplasias y existen mas de 100 tipos diferentes, dificulta que existan expertos patólogos en sarcomas.⁵²

En el año 2000 se publicó un sistema para evaluar la respuesta en tumores sólidos (RECIST por siglas en inglés), promovió un sistema simple, reproducible y estandarizado para medir y comparar la respuesta al tratamiento de diferentes tipos de cáncer, además ha presentado diversas actualizaciones, siendo el más empleado.⁵³

Sin embargo, en los sarcomas de extremidad se observa una respuesta biológica diferente, sobre todo a la quimioterapia; en este contexto el sistema RECIST no es útil, pues valora solo el diámetro de la lesión diana, para categorizar a los pacientes. Es importante recordar que durante la PAE se presenta necrosis, hemorragia intratumoral, degeneración quística, edema, etc; por lo que los sarcomas pueden permanecer de dimensiones similares o incluso aumentar su tamaño.⁵⁴ Resultando en un falso positivo.⁵⁵

1.10.1 CHOI

Ante la falta de un sistema eficaz la FDA y el Instituto Nacional del Cáncer de EU, promovieron el desarrollo de sistemas que pudieran evaluar de forma volumétrica los cambios observados posterior a la quimioterapia.³⁷

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), pertenecen a la familia de los sarcomas, se destacan porque afortunadamente existe una terapia biológica dirigida con resultados sorprendentes, dando origen a la escala de CHOI.⁵⁵

Dentro de la escala se considera respuesta completa: desaparición de todas las lesiones; respuesta parcial: >10% decremento en la máxima dimensión del tumor o >15% en atenuación valorado en RMN contrastada, no nuevas lesiones; enfermedad estable: No cumple criterios de respuesta completa, respuesta parcial o progresión de enfermedad; progresión de enfermedad: >10% incremento en las dimensiones del diámetro del tumor y no cumple criterios para respuesta parcial por RMN contrastada, >15% incremento en la atenuación por RMN contrastada no cumple criterios para respuesta parcial.⁵⁵

Se compara las diferencias entre el sistema CHOI vs RECIST (tabla 10).

TABLA 10: RECIST VS Criterios modificados de CHOI

Respuesta	RECIST	CHOI
Respuesta completa (RC)	Desaparición de todas las lesiones. No lesiones nuevas.	Desaparición de todas las lesiones. No lesiones nuevas.
Respuesta parcial (RP)	≥30% Decremento en tamaño ^a . No nuevas lesiones.	≥10% decremento en tamaño ^b o ≥15% decremento en la atenuación ^c . No nuevas lesiones.
Progresión de enfermedad (PE)	≥20% Incremento en tamaño ^a o Nuevas lesiones.	≥10% Incremento en tamaño ^b sin ≥15% decremento en la atenuación ^c o ≥15% incremento en atenuación ^c sin ≥10% decremento en tamaño ^b o nuevas lesiones o nuevos nódulos intratumorales.
Enfermedad estable (EE)	No cumple criterios para RC, RP o PE.	No cumple criterios para RC, RP o PE.

* *Clinical Imaging 63 (2020) 83–93*

Donde a: Suma de los diámetros mayores. b: Diámetro máximo mayor. c: Medido por unidades Hounsfield posterior a TAC contrastada o posterior RMN en fase T1.

Stacchioti en 2012 propuso una modificación a los criterios de Choi para evaluar la respuesta a la quimioterapia en STB

No existen cohortes de pacientes que evalúen la respuesta a la PAE con CHOI y ver la relación que existe.

II. Justificación

El tratamiento de los sarcomas localmente avanzados de extremidad son un reto terapéutico, pues se debe lograr el control oncológico y tratar de preservar la extremidad hasta donde sea posible.

La PAE entra como un arsenal indispensable en los grupos especialistas en sarcomas, al momento se ha llegado a un consenso sobre las diversas variables que abarcan el procedimiento, como son temperatura, medicamentos a perfundir, etc.

Sin embargo, hoy en día no se cuenta con un sistema universal, reproducible, económico y accesible para evaluar la respuesta.

La importancia de la resonancia magnética en STB por la gran cantidad de información que brinda al clínico, además de ser relativamente barata y accesible en países en desarrollo, esta bien descrita. Los sistemas de evaluación de respuesta tumoral mas aceptados son RECIST y CHOI, dado que existen diferencias entre ambos sistemas, es fundamental determinar cual es el mas eficaz para este grupo de pacientes. La implementación de dichos sistemas no implica un costo o infraestructura extra con el que cuentan los centros especializados en sarcomas.

Contar con un sistema que pueda correlacionar los hallazgos obtenidos por imagen con características histológicas, convirtiéndola en una herramienta pronóstica, permitirá discernir entre grupo de pacientes que se beneficiarán de este tratamiento, además de brindar información al paciente y al clínico sobre el comportamiento de la enfermedad.

III. Pregunta de investigación

CHOI VS RECIST, ¿Qué sistema es más eficaz para predecir la respuesta a la PAE en pacientes con sarcoma de tejidos blandos?

IV. Objetivo

- **Objetivo Primario:**

Comparar los sistemas RECIST y CHOI mediante resonancia magnética posterior a perfusión aislada de extremidad en pacientes con sarcoma de tejidos blandos.

- **Objetivos Secundarios:**

- Describir la epidemiología de los pacientes sometidos a perfusión aislada.
- Describir el porcentaje de salvamento de extremidad posterior a perfusión aislada
- Caracterizar que parámetros de la resonancia, son los más útiles, reproducibles y con significancia clínica para valorar respuesta.
- Describir la respuesta patológica obtenida posterior al tratamiento con perfusión aislada de extremidad.

VI. Hipótesis

El sistema CHOI es superior a RECIST para evaluar la respuesta al tratamiento con perfusión aislada en sarcomas de tejidos blandos.

VII. Diseño metodológico

Tipo de estudio

Tipo de estudio: Cohorte retrospectiva

- Por área de estudio: clínico
- Por control de asignación de factores: Observacional
- Por finalidad del estudio: Descriptivo
- Por secuencia temporal: Longitudinal
- Por temporalidad: Retrospectivo
- Tipo de estudio: cohorte Retrospectiva

Población, tamaño y selección de la muestra

Se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Cancerología con expedientes de pacientes con diagnóstico de sarcoma de tejidos blandos localizado en extremidad, tratados con perfusión aislada tratados del 1 de enero 2002 al 31 de diciembre de 2019

Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de sarcoma de extremidad que fueron tratadas con perfusión aislada de extremidad.
- Expedientes de pacientes completos debe contar con resonancia magnética pre tratamiento y posterior al tratamiento de PAE, reporte de patología del tratamiento definitivo.

Criterios de exclusión

- Expedientes de pacientes con diagnóstico inicial de sarcomas que haya sido descartado por el servicio de patología del instituto
- Expedientes de pacientes que hayan abandonado el seguimiento
- Expedientes de pacientes incompletos

Criterios de eliminación

- Expedientes de pacientes que hayan fallecido por causas ajenas al sarcoma (infarto agudo al miocardio, neumonía, enfermedad vascular cerebral, etc)

Técnica de recolección de la información y procesamiento de los datos

Este estudio se realizó a partir de una base de datos retrospectiva con seguimiento prospectivo obtenida de la información recolectada en el expediente electrónico (INCANET) de pacientes con diagnóstico de sarcoma de tejidos blandos de extremidades, que fue confirmado el diagnóstico histopatológico por el instituto, que cuenten con resonancia pre y post perfusión aislada de extremidad y que contaron con reporte de patología del tratamiento definitivo.

Se recolectaron las siguientes variables: edad, género, histología, grado, localización del tumor, periodo libre de enfermedad, periodo de seguimiento, etapa clínica (T,N,M, Grado), supervivencia global, periodo libre de enfermedad, recurrencia, tipo de recurrencia, tipo de tratamiento, estudios de imagen, respuesta RECIST vs CHOI, complicaciones (tipo y tratamiento), manejo de las recurrencias, tiempo entre recurrencia.

Posteriormente se analizaron las variables para determinar si existe mayor correlación con la respuesta evaluada por puntaje de CHOI al contrastar con el reporte de patología definitivo.

Análisis Estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables, se obtendrán medidas de tendencia central (mediana o moda) y de dispersión (desviación estándar o rangos intercuartiles) según el tipo de distribución la cual se calculó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se realizará un análisis inferencial contrastando las variables dicotomizando en buenos respondedores y malos respondedores y se analizará con chi-cuadrada, se realizará un análisis de supervivencia mediante la prueba de log-rank y se graficará mediante Kaplan-Meier. El valor de significancia estadística será de 0.05 con un poder de 80%.

VIII. Variables

Tabla . Definición de las variables

Número de variable	Variable	Definición y tipo de variable	Escala medición
1	Edad	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo transcurrido entre el nacimiento y el momento del diagnóstico. • Variable cuantitativa continua 	Años
2	Género	<ul style="list-style-type: none"> • Variable nominal dicotómica 	Femenino o masculino
3	Histología	<ul style="list-style-type: none"> • Reporte histológico emitido por el servicio de patología del INCan 	De acuerdo con los tipos histológicos de la OMS

		<ul style="list-style-type: none"> Variable nominal politómica 	
4	Grado	<p>De acuerdo con la FNCLCC (French Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer)</p> <ul style="list-style-type: none"> Variable nominal politómica 	<p>Grado 1 Grado 2 Grado 3</p>
5	TNM	<p>Estadificación de acuerdo al sistema de la AJCC 7ª Edición</p> <ul style="list-style-type: none"> Variable nominal politómica 	<p>T (tamaño) N (enfermedad ganglionar) M (metástasis)</p>
5	Localización	<ul style="list-style-type: none"> Sitio anatómico donde se presenta la enfermedad Variable nominal politómica 	<p>Brazo Antebrazo Mano Muslo Pierna Pie</p>

6	Estudio de imagen Resonancia pre PAE	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de enfermedad (dimensiones) • Variable nominal continua 	Tamaño del tumor en centímetros
7	CHOI	<ul style="list-style-type: none"> • Escala de respuesta a PAE por RMN Variable cualitativa polinomial 	Respuesta completa (CR): Desaparición de todas las lesiones diana. Respuesta parcial (RP): disminución del 10% en tamaño o >15% de disminución en la atenuación o del refuerzo al contraste (RMN). Enfermedad progresiva (EP): >10% de incremento en dimensiones, >15% de incremento en la atenuación o del refuerzo al contraste (RMN).

			Enfermedad estable (SD): Ningún criterio suficiente para PR, ni para calificar para PE.
8	RECIST	<ul style="list-style-type: none"> • Criterios que evalúan la respuesta a la PAE por RMN (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) • Variable nominal politómica 	<p>Respuesta completa (CR): Desaparición de todas las lesiones objetivo, o ganglios <10mm.</p> <p>Respuesta parcial (RP): disminución del 30% en la suma de diámetros de las lesiones diana.</p> <p>Enfermedad progresiva (EP): al menos un 20% de aumento en la suma de diámetros de las lesiones diana (Nota: la aparición de una o más lesiones nuevas también es considerada progresión).</p>

			Enfermedad estable (SD): Ninguna criterio suficiente para calificar para PR ni aumento suficiente para calificar para PE.
9	Periodo de seguimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Fecha desde la primera consulta hasta la última consulta en el expediente o fecha de muerte. • Cuantitativa continua 	Meses
10	Periodo libre de enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> • Periodo comprendido desde la fecha de la re – excisión hasta la fecha de recurrencia (en caso de existir) o la última 	Meses

		<p>consulta sin enfermedad presente.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Variable cuantitativa continua 	
11	Supervivencia específica	<ul style="list-style-type: none"> • Periodo comprendido entre la fecha de la re – excisión hasta la fecha de última consulta consignada en el expediente o fallecimiento • Variable cuantitativa continua 	Meses
12	Seguimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Periodo comprendido entre la primera consulta y hasta la última visita 	Meses

		asignada en el expediente o fecha de muerte	
		<ul style="list-style-type: none">• Variable cuantitativa continua	

IX. Resultados

Se recabaron un total de 55 pacientes durante el periodo del 1 de enero 2002 al 31 de diciembre de 2019. Solo 45 cumplieron criterios para ser considerados en el análisis final de los datos. La edad de presentación tuvo una mediana de 42 años (16-79 años), la distribución por sexos fue hombres 23 casos (51.1%) y mujeres 22 (48.9%), con una relación 1:1; la mediana de tamaño tumoral fue de 10 cm (3-35 cm), los pacientes tuvieron una mediana de seguimiento de 26 meses (1-134 meses), la tabla 13 resume las variables demográficas del estudio.

Se observó una mediana de 10cm en el tamaño tumoral, con la siguiente distribución: 41.8% T2, 18.2% T3 y 27.3% T4. Con enfermedad ganglionar 2 pacientes. No se incluyeron pacientes metastásicos. Las histologías común fue el sarcoma sinovial 22.2 % (n=10), sarcoma pleomorfo indiferenciado 20% (n=9) y liposarcoma mixoide 17.8% (n=8). Nuestra población abarcó sarcomas de alto grado en su mayoría 69.1% correspondieron a G3. La extremidad inferior fue el sitio con mayor afección 62.2% (Tabla 13).

Tabla 13 Características demográficas.

Edad (mediana)	41 (16-79) años
Sexo, n (%)	
Masculino	23 (51.1%)
Femenino	22 (48.9%)
Subtipo Histológico, n (%)	
Sinovial monofásico	10 (22.2%)
Sarcoma pleomorfo indiferenciado	9 (20%)
Liposarcoma mixoide	8 (17.8%)
Desmoide	5 (11.1%)
Mixofibrosarcoma	3 (6.7%)
TMVNP	2 (4.4%)
Células Claras	1(2.2%)
Leiomiomasarcoma	1 (2.2%)
Epiteloide	1 (2.2%)
PNET	1 (2.2%)
Liposarcoma bien diferenciado	1 (2.2%)
Liposarcoma mixto	
Fibrosarcoma	1 (2.2%)
Fibroblástico mixoinflamatorio	1 (2.2%)
	1 (2.2%)
Tamaño	10cm por (3-35cm)
T1	5 (9.1%)
T2	23 (41.85%)
T3	10 (18.2%)
T4	15(27.3%)

N	
N0	43(95.6%)
N1	2 (4.4%)
M	
M0	45 (100%)
M1	0
Grado histológico (FNCLCC)	
G1	3 (5.5%)
G2	8 (14.5%)
G3	38 (69.1%)
Etapa Clínica	
IB	8 (17.8%)
IIB	16 (35.6%)
III	21 (46.7%)
Localización	
Extremidad superior	17 (37.8%)
Extremidad inferior	28(62.2%)

En cuanto a la PAE se perfundi6 con melfalan/TNF al 93.3% de los pacientes. Con morbilidad aceptable, 85% de los pacientes presentaron Wieberdink I-II; solo un paciente con complicaci6n mayor. Ning6n paciente falleci6 a los 30 d6as postquir6rgicos. Se obtuvo R0 en el 66.7% de los pacientes, 28.9% fueron R1. La respuesta fue evaluada por resonancia a las 12 semanas, se observ6 respuesta completa en el 2.2%, parcial del 57.8% , enfermedad estable 28.9% y progresi6n en 4 pacientes por RECIST. Al comparar con criterios de CHOI observamos que el 27.8% present6 necrosis, con una mediana en tama6o residual de 5.7cm (0-35cm)(Tabla 14).

Tabla 14 Resultados de PAE

F6rmaco	
Melfalan/TNF	42 (93.3%)
Ifosfamida	2 (4.4%)
TNF	1 (2.2%)
Toxicidad (Wieberdink)	
I	33 (73.3%)
II	8 (17.8%)
III	3 (6.7%)
IV	1 (2.2%)
Respuesta 12 semanas (RMN)	
Progresi6n	4 (8.9%)
Estable	13 (28.9%)
Parcial	26 (57.8%)

Completa	1 (2.2%)
Márgenes (UICC)	
R0	30 (66.7)
R1	13 (28.9%)
R2	2 (4.4%)
Necrosis, mediana	27.8% (0-100)
Tamaño tumoral residual, mediana	5.75cm (0-35cm)
Mortalidad 30 días	0

De la población el 71.1% recibió tratamiento adyuvante con diferentes modalidades. Se ofreció radioterapia al 40%, en 2 casos fue radioterapia intraoperatoria. Quimioterapia sola en el 15.6%, tratamiento concomitante (QT/RT) en el 13.3%. El desenlace oncológico se midió mediante periodo libre de recurrencia y sobrevida global. Las recurrencias se presentaron en el 70% de los pacientes, de estos 28.9% recurrieron de forma sistémica, siendo pulmón el órgano más afectado (n=11); confiriendo un PLR de 338 meses (82-3812 meses) como mediana y sobrevida global de 783 meses (19-4006 meses). Al término del seguimiento 48.9% (22) de los pacientes se encuentran vivos sin enfermedad, con una mortalidad del 20%(9). (Tabla 15)

Tabla 15. Desenlace oncológico

Recurrencia	32 (71.1%)
Local	10 (22.2%)
Regional	3 (6.7%)
Pulmonar	11(24.4%)
SNC	1 (2.2%)
Tejidos blandos	1 (2.2%)
Loco-regional	2 (4.4%)
Local + pulmonar	3 (6.7%)
Pulmonar + Hepático	1 (2.2%)
Sin recurrencia	13 (28.9%)
Tx Adyuvante	
RT	18 (40%)
-RIO	-2 (4.4%)
QT	7 (15.6 %)
QT/RT	6 (13.3%)
Colchicina	1 (2.2%)
Vigilancia	12 (28.9%)
Estatus	
Vivo sin enfermedad	22 (48.9%)
Vivo con enfermedad	14(31.1%)
Muerto	9 (20%)

PLR, mediana Semanas	338.5 (82-3812)
SG, mediana Semanas	783 (19-4006).

Al correlacionar variables inherentes a la biología tumoral observamos que las variables con impacto en la sobrevida global, son las histologías de variante agresiva (PNET, fibrosarcoma, sinovial), la localización de la enfermedad (peor pronóstico en enfermedad superior). (Figura 4,5).

Figura 4. Histología y sobrevida global

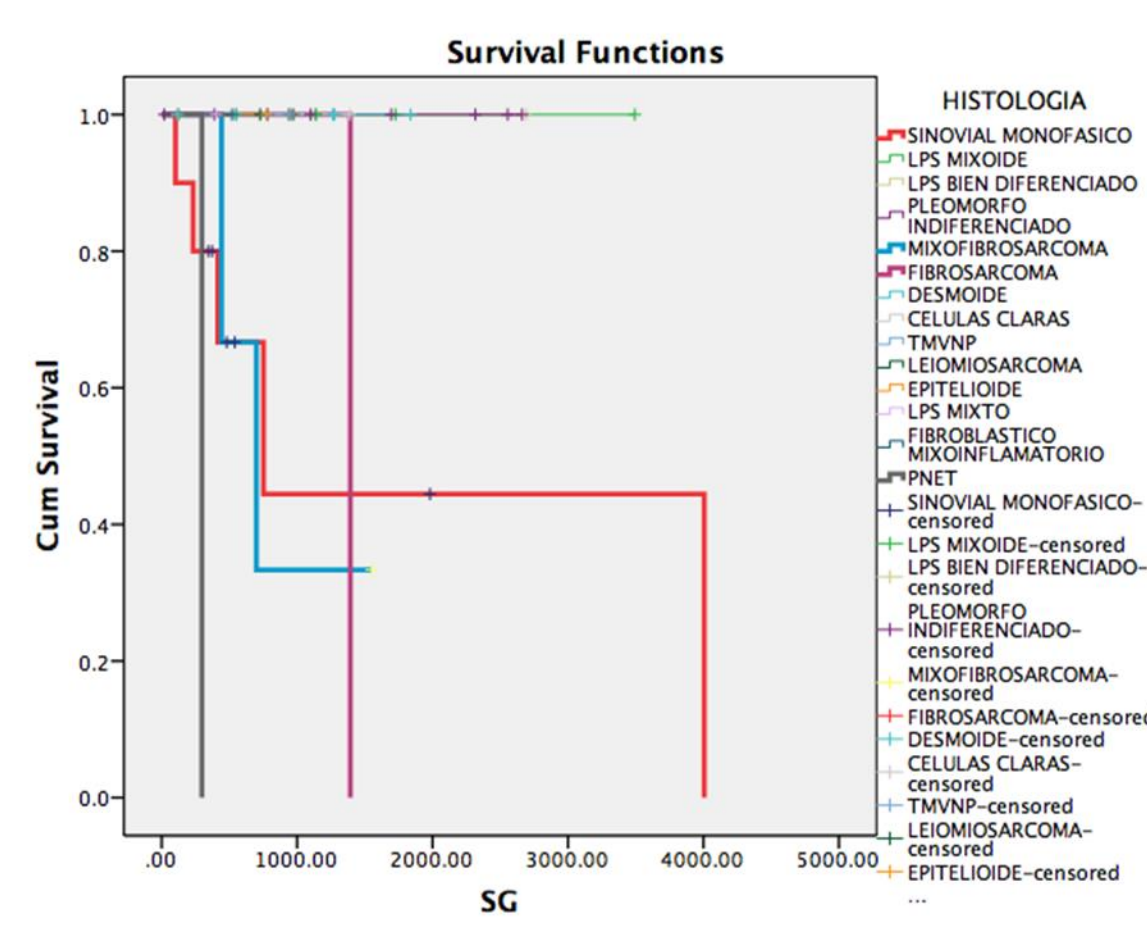
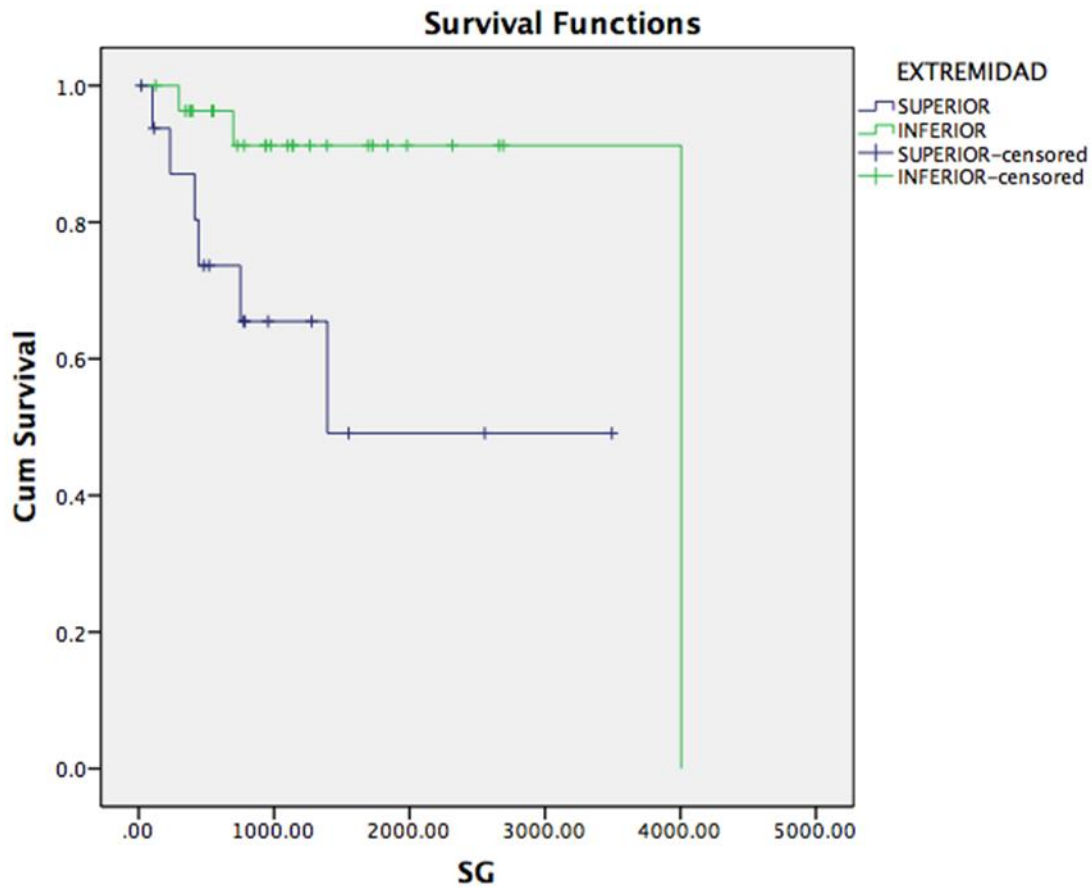


Figura 5. Localización y sobrevida global



En cuanto las variables que dependen del tratamiento quirúrgico se observó que el estatus de los márgenes (R0 mejor pronóstico) y recibir adyuvancia cuando esté indicado se asocia a mejor sobrevida global. (Figura 6,7).

Figura 6.- Estatus R

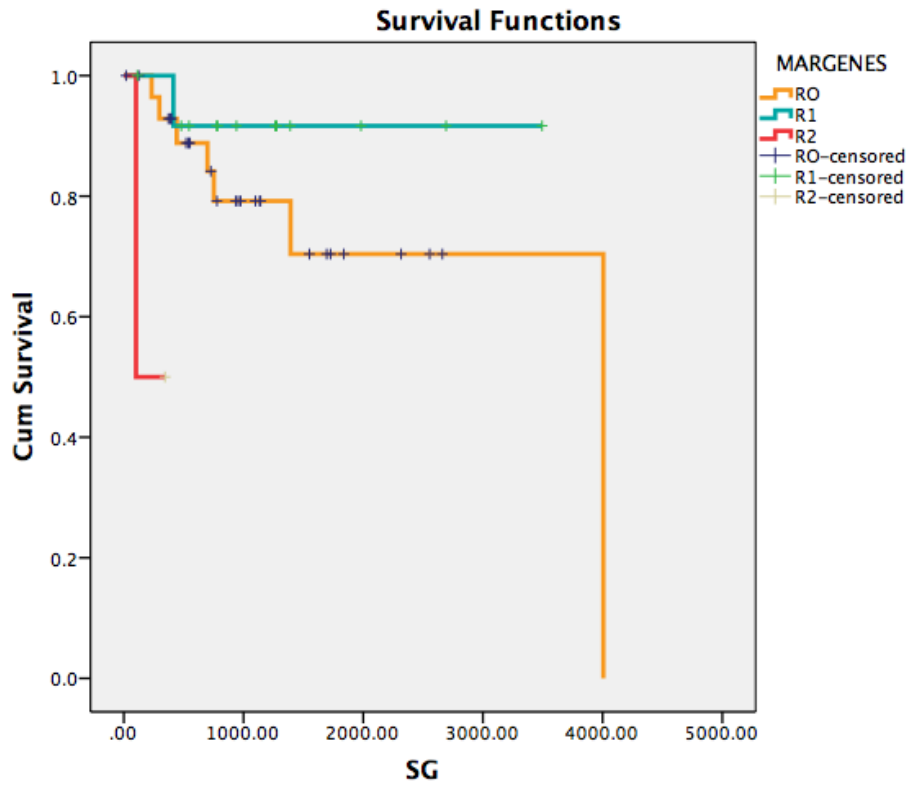
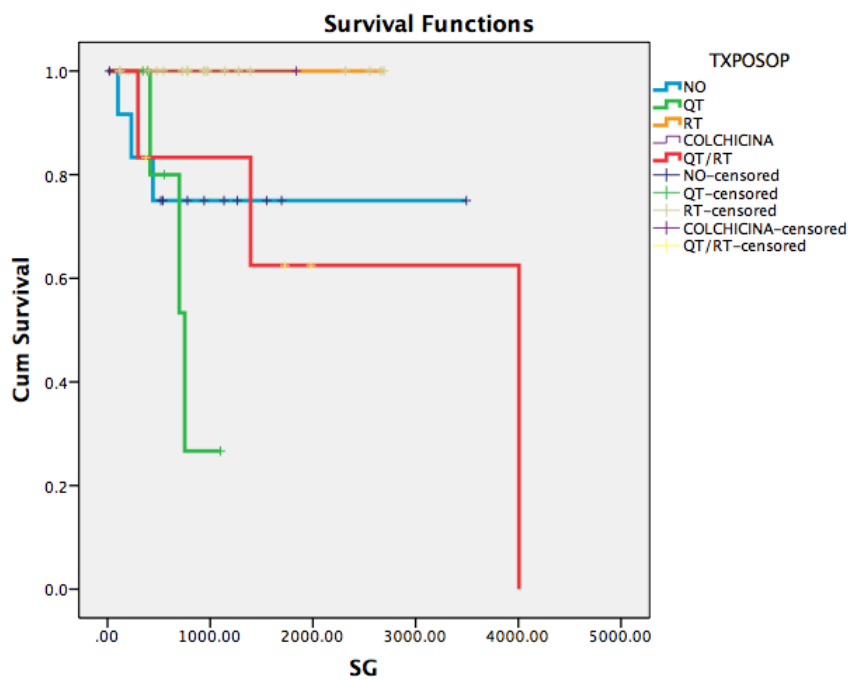


Figura 7.- Tratamiento adyuvante



X. Discusión

La perfusión aislada de la extremidad (PAE) es una modalidad de tratamiento oncológico que tiene como finalidad la preservación de las extremidades en sarcomas de tejidos blandos cuando esta no es factible mediante procedimientos convencionales, la tasa de preservación de extremidades presente en nuestra serie es similar a la reportada en otras series ⁴⁶.

En cuanto a la distribución epidemiológica, nuestra población es similar a las series internacionales, en cuanto a edad, género, localización. Sin embargo observamos que nuestra población presenta una media mayor en tamaño tumoral, así como de histologías de alto riesgo ⁴⁹. En cuanto al medicamento perfundido y el tiempo del mismo nos encontramos dentro del estándar.

Es de resaltar que solo se observó en el 2.2% de los pacientes respuesta completa, al comparar con la serie de casos mas grande de 8 diferentes centros ⁴⁷, la respuesta completa llegó hasta el 18%, en respuesta parcial se obtuvieron resultados similares. Es importante mencionar este hallazgo pues en esta serie de casos, la mediana del tamaño fue de 16cm e incluían mayor proporción de pacientes metastásicos. Por lo que pese a esta respuesta obtenida no se ve reflejado en periodo libre de enfermedad ni sobrevida global.

Existe controversia sobre la mejor forma de evaluar la respuesta posterior a la PAE , se ha descrito que en dimensiones el tumor no presenta cambios significativos, pero se observan zonas de necrosis que es posible caracterizar de mejor forma con resonancia magnética, pues permite ver de forma dinámica el comportamiento del tejido y mediante software avanzado asociar respuesta a patología ⁵⁶

Catherina et al ⁵⁷, en 2003 publico una primer serie de casos con 12 pacientes, que reunían características de sarcomas de alto grado, que de forma prospectiva fueron llevados a PAE con resonancia previa y posterior al tratamiento. Aunque su muestra es pequeña, se observó una adecuada correlación en 8 de 10 pacientes, describiendo que el comportamiento al contraste es la principal variable asociada a respuesta y/o necrosis, aquellos con mayor

refuerzo se asoció a progresión y por el contrario, la ausencia de reforzamiento con respuesta parcial. Es interesante que más de la mitad nuestra población presenta histología de alto grado y esta concordancia entre el porcentaje de necrosis medido por RMN correlacionó de forma indirectamente proporcional con el desenlace oncológico.

Una serie alemana de 45 pacientes fueron llevados a PAE y posterior evaluación con PET/MRI⁵⁸. Las características poblacionales son similares, con histologías de alto grado. Compararon el rendimiento diagnóstico de RECIST vs MR CHOI vs PERCIST, observando un VPP de 75% vs 65,5% vs 85,2% respectivamente. Con una precisión diagnóstica de 82,2% empleando PERCIST. No se menciona el porcentaje de recaídas ni el desenlace oncológico, solamente el patológico mediante la escala Salzer-Kuntschik⁵⁹, que se clasifica según el grado de células viables, habrá que ver si estos resultados concuerdan con el desenlace oncológico.

Este mismo grupo publicó en 2020 el valor del 18FDG PET/RMN, comparando ahora el valor estandarizado del metabolismo (suv max) contra el valor de difusión (ADC)⁶⁰. Se tomaron medidas previo y posterior al tratamiento y se buscó correlación con la misma escala. El 41% fueron catalogados como no respondedores, los cambios en SUV max, y el ADC fueron significativos en el grupo no respondedores; el tamaño no fue significativo. Rescatan que el cociente entre el ADC/SUV presentó un mayor rendimiento diagnóstico con AUC de 0.89.

Si bien en nuestra serie de casos se observó que efectivamente la RMN es una herramienta en la que el grado de necrosis correlaciona con la respuesta patológica, esto puede convertirse en un subrogado del desenlace oncológico, pacientes con bajo porcentaje de necrosis, se asoció a margen positivos que a su vez presenta impacto en la recurrencia local o a distancia, repercutiendo en la sobrevida global.

En cuanto a las desventajas del estudio es que es una muestra relativamente pequeña con 45 pacientes en 10 años, la naturaleza de ser un estudio retrospectivo, los criterios de CHOI no están de forma estandarizada o de rutina conocidos por todos los radiólogos, por lo que un valor más objetivo como el ADC pudiera ser útil.

XI. Conclusión

La RMN pre y post tratamiento es una herramienta útil para evaluar la respuesta de pacientes llevados a PAE, permite correlacionar de forma adecuada el porcentaje de necrosis con el resultado de patología. Ayudando en la toma de decisiones al grupo especializado en sarcomas a ofertar el mejor tratamiento.

XII. Referencias

1. Yap E, Ladha AM, Ewend MG. *148 Meningeal Sarcomas and Hemangiopericytomas*. Seventh Ed. Elsevier Inc.; 2017. doi:10.1016/B978-0-323-28782-1.00148-9
2. Hohenberger P, Wysocki WM. Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Soft Tissue Sarcoma of the Limbs: Which Treatment to Choose? *Oncologist*. 2008;13(2):175-186. doi:10.1634/theoncologist.2007-0165
3. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al. editors. WHO classification of tumors of soft tissue and bone. Lyon (France): IARC; 2013. p. 236–8. - Buscar con Google. Accessed May 19, 2021. [https://www.google.com/search?q=Fletcher+CDM%2C+Bridge+JA%2C+Hogendoorn+PCW%2C+et+al.+editors.+WHO+classification+of+tumors+of+soft+tissue+and+bone.+Lyon+\(France\)%3A+IARC%3B+2013.+p.+236-8.&rlz=1C1CHBF_esMX848MX848&oq=Fletcher+CDM%2C+Bridge+JA%2C+Hogendoorn+PCW%2C+et+al.+editors.+WHO+classification+of+tumors+of+soft+tissue+and+bone.+Lyon+\(France\)%3A+IARC%3B+2013.+p.+236-8.&aqs=chrome..69i57j35i39i362l8...8.211j0j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=Fletcher+CDM%2C+Bridge+JA%2C+Hogendoorn+PCW%2C+et+al.+editors.+WHO+classification+of+tumors+of+soft+tissue+and+bone.+Lyon+(France)%3A+IARC%3B+2013.+p.+236-8.&rlz=1C1CHBF_esMX848MX848&oq=Fletcher+CDM%2C+Bridge+JA%2C+Hogendoorn+PCW%2C+et+al.+editors.+WHO+classification+of+tumors+of+soft+tissue+and+bone.+Lyon+(France)%3A+IARC%3B+2013.+p.+236-8.&aqs=chrome..69i57j35i39i362l8...8.211j0j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8)
4. Billingsley KG, Burt ME, Jara E, et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: Analysis of patterns of disease and postmetastasis survival. In: *Annals of Surgery*. Vol 229. Lippincott, Williams, and Wilkins; 1999:602-612. doi:10.1097/00000658-199905000-00002
5. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities. Prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg*. 1982;196(3):305-315. doi:10.1097/00000658-198209000-00009
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7-30. doi:10.3322/caac.21590
7. Histopathological Registry of Neoplasms in Mexico [in Spanish]. General Directorate of Epidemiology. Secretary of Health. 2003. M´exico. - Buscar con Google. Accessed May 19, 2021. https://www.google.com/search?q=Histopathological+Registry+of+Neoplasms+in+Mexico+%5Bin+Spanish%5D.+General+Directorate+of+Epidemiology.+Secretary+of+Health.+2003.+M%27exico.&rlz=1C1CHBF_esMX848MX848&oq=Histopathological+Registry+of+Neoplasms+in+Mexico+%5Bin+Spanish%5D.+General+Directorate+of+Epidemiology.+Secretary+of+Health.+2003.+M%27exico.&aqs=chrome..69i57j35i39i362l8...8.358j0j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8
8. Gamboa AC, Gronchi A, Cardona K. Soft-tissue sarcoma in adults: An update on the current state of histiotype-specific management in an era of personalized medicine. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(3):200-229. doi:10.3322/caac.21605

9. García-Ortega DY, Clara-Altamirano MA, Martín-Tellez KS, et al. Epidemiological profile of soft tissue sarcomas of the extremities: Incidence, histological subtypes, and primary sites. *J Orthop*. 2021;25:70-74. doi:10.1016/j.jor.2021.03.021
10. Farid M, Ngeow J. Sarcomas Associated With Genetic Cancer Predisposition Syndromes: A Review. *Oncologist*. 2016;21(8):1002-1013. doi:10.1634/theoncologist.2016-0079
11. Bourhafour M, Bourhafour I, El Youbi MBA, M'Rabti H, Benjaafar N, Errihani H. Spécificité de la transformation sarcomateuse de la maladie de Recklinghausen: A propos de deux cas et revue de la littérature. *Pan Afr Med J*. 2013;15:1937-8688. doi:10.11604/pamj.2013.15.73.2593
12. Kleinerman RA, Schonfeld SJ, Tucker MA. Sarcomas in hereditary retinoblastoma. *Clin Sarcoma Res*. 2012;2(1):15. doi:10.1186/2045-3329-2-15
13. Gandhi S, Chandna S. Radiation-induced inflammatory cascade and its reverberating crosstalks as potential cause of post-radiotherapy second malignancies. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(2):375-393. doi:10.1007/s10555-017-9669-x
14. Radons J. The Role of Inflammation in Sarcoma. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol 816. Adv Exp Med Biol; 2014:259-313. doi:10.1007/978-3-0348-0837-8_11
15. Lahat G, Lazar A, Lev D. Sarcoma Epidemiology and Etiology: Potential Environmental and Genetic Factors. *Surg Clin North Am*. 2008;88(3):451-481. doi:10.1016/j.suc.2008.03.006
16. Schaefer IM, Cote GM, Hornick JL. Contemporary sarcoma diagnosis, genetics, and genomics. *J Clin Oncol*. 2018;36(2):101-110. doi:10.1200/JCO.2017.74.9374
17. Nacev BA, Jones KB, Intlekofer AM, et al. The epigenomics of sarcoma. *Nat Rev Cancer*. 2020;20(10):608-623. doi:10.1038/s41568-020-0288-4
18. *IJCEP1003008*. Accessed May 19, 2021. www.ijcep.com
19. Blay JY, Honoré C, Stoeckle E, et al. Surgery in reference centers improves survival of sarcoma patients: a nationwide study. *Ann Oncol*. 2019;30(7):1143-1153. doi:10.1093/annonc/mdz124
20. Husain N, Verma N. Current Concepts in Pathology of Soft Tissue Sarcoma. *Indian J Surg Oncol*. 2011;2(4):302-308. doi:10.1007/s13193-012-0134-6
21. Brennan MF, Antonescu CR, Moraco N, Singer S. Lessons learned from the study of 10,000 patients with soft tissue sarcoma. In: *Annals of Surgery*. Vol 260. Lippincott Williams and Wilkins; 2014:416-422. doi:10.1097/SLA.0000000000000869
22. Keung EZ, Chiang YJ, Voss RK, et al. Defining the incidence and clinical significance of lymph node metastasis in soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(1):170-177. doi:10.1016/j.ejso.2017.11.014
23. Roland CL. Soft Tissue Tumors of the Extremity. *Surg Clin North Am*. 2020;100(3):669-680. doi:10.1016/j.suc.2020.02.015
24. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*. 1997;15(1):350-362. doi:10.1200/JCO.1997.15.1.350

25. Rubin BP, Cooper K, Fletcher CDM, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with tumors of soft tissue. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(4). Accessed May 19, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20367297/>
26. Maki RG, Moraco N, Antonescu CR, et al. Toward better soft tissue sarcoma staging: Building on american joint committee on cancer staging systems versions 6 and 7. In: *Annals of Surgical Oncology*. Vol 20. ; 2013:3377-3383. doi:10.1245/s10434-013-3052-0
27. Lahat G, Tuvin D, Wei C, et al. New perspectives for staging and prognosis in soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(10):2739-2748. doi:10.1245/s10434-008-9970-6
28. Dorian Yarih GO, Claudia HS CS, Alethia AC, Mario AB, Emmanuel ME, Ernesto RA. Myogenic dedifferentiation is associated with poor outcomes in retroperitoneal dedifferentiated liposarcomas. *Rare Tumors*. 2021;13. doi:10.1177/2036361320986655
29. Cates JMM. The AJCC 8th edition staging system for soft tissue sarcoma of the extremities or trunk: A Cohort study of the SEER database. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2018;16(2):144-152. doi:10.6004/jnccn.2017.7042
30. Dalal KM, Kattan MW, Antonescu CR, Brennan MF, Singer S. Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk. *Ann Surg*. 2006;244(3):381-389. doi:10.1097/01.sla.0000234795.98607.00
31. Kouloxouzidis G, Schwarzkopf E, Bannasch H, Stark GB. Is revisional surgery mandatory when an unexpected sarcoma diagnosis is made following primary surgery? *World J Surg Oncol*. 2015;13(1):1-10. doi:10.1186/s12957-015-0719-y
32. van Praag VM, Rueten-Budde AJ, Jeys LM, et al. A prediction model for treatment decisions in high-grade extremity soft-tissue sarcomas: Personalised sarcoma care (PERSARC). *Eur J Cancer*. 2017;83:313-323. doi:10.1016/j.ejca.2017.06.032
33. Pasquali S, Colombo C, Bottelli S, et al. The sarculator predicted risk of distant metastasis and overall survival in patients with high-risk soft tissue sarcoma treated with perioperative chemotherapy in a randomised controlled trial. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(10):e2. doi:10.1016/j.ejso.2018.07.012
34. Amin MB, American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual. 8th Edition*. New York: Springer; 2017.
35. Garcia-Ortega DY, Alvarez-Cano A, Clara-Altamirano MA, et al. Should metastatic lymph nodes be considered at the same clinical stage as distant metastasis in soft tissue sarcomas? *Cancer Treat Res Commun*. 2021;26. doi:10.1016/j.ctarc.2020.100268
36. Peeken JC, Spraker MB, Knebel C, et al. Tumor grading of soft tissue sarcomas using MRI-based radiomics. *EBioMedicine*. 2019;48:332-340. doi:10.1016/j.ebiom.2019.08.059
37. Zhao F, Ahlawat S, Farahani SJ, et al. Can MR imaging be used to predict tumor grade in soft-tissue sarcoma? *Radiology*. 2014;272(1):192-201. doi:10.1148/radiol.14131871

38. Crombé A, Fadli D, Italiano A, Saut O, Buy X, Kind M. Systematic review of sarcomas radiomics studies: Bridging the gap between concepts and clinical applications? *Eur J Radiol.* 2020;132(April). doi:10.1016/j.ejrad.2020.109283
39. Kainhofer V, Smolle MA, Szkandera J, et al. The width of resection margins influences local recurrence in soft tissue sarcoma patients. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(6):899-906. doi:10.1016/j.ejso.2016.03.026
40. Kawaguchi N, Ahmed AR, Matsumoto S, Manabe J, Matsushita Y. The Concept of Curative Margin in Surgery for Bone and Soft Tissue Sarcoma. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;5(419):165-172. doi:10.1097/00003086-200402000-00027
41. Mehren M Von, Randall RL, Benjamin RS, et al. Soft tissue sarcoma, version 2.2018: Clinical practice guidelines in oncology. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* 2018;16(5):536-563. doi:10.6004/jnccn.2018.0025
42. Gingrich AA, Bateni SB, Monjazebe AM, et al. Neoadjuvant Radiotherapy is Associated with R0 Resection and Improved Survival for Patients with Extremity Soft Tissue Sarcoma Undergoing Surgery: A National Cancer Database Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(11):3252-3263. doi:10.1245/s10434-017-6019-8
43. CREECH O, KREMENTZ ET, RYAN RF, WINBLAD JN. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal. *Ann Surg.* 1958;148(4):616-632. doi:10.1097/00000658-195810000-00009
44. KLOPP CT, ALFORD TC, BATEMAN J, BERRY GN, WINSHIP T. Fractionated intra-arterial cancer; chemotherapy with methyl bis amine hydrochloride; a preliminary report. *Ann Surg.* 1950;132(4):811-832. doi:10.1097/00000658-195010000-00018
45. Eggermont AMM. Isolated limb perfusion in the management of locally advanced extremity soft tissue sarcoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12(2):469-483. doi:10.1016/S1055-3207(03)00012-7
46. Martin-Tellez KS, van Houdt WJ, van Coevorden F, Colombo C, Fiore M. Isolated limb perfusion for soft tissue sarcoma: Current practices and future directions. A survey of experts and a review of literature. *Cancer Treat Rev.* 2020;88:102058. doi:10.1016/j.ctrv.2020.102058
47. Verhoef C, Wilt JHW, Grünhagen DJ, Geel AN, Hagen TLM, Eggermont AMM. Isolated limb perfusion with melphalan and TNF- α in the treatment of extremity sarcoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2007;8(6):417-427. doi:10.1007/s11864-007-0044-y
48. Deroose JP, Eggermont AMM, Van Geel AN, et al. Long-term results of tumor necrosis factor α - and melphalan-based isolated limb perfusion in locally advanced extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol.* 2011;29(30):4036-4044. doi:10.1200/JCO.2011.35.6618
49. Rastrelli M, Campana LG, Valpione S, Tropea S, Zanon A, Rossi CR. Hyperthermic isolated limb perfusion in locally advanced limb soft tissue sarcoma: A 24-year single-centre experience. *Int J Hyperth.* 2016;32(2):165-172. doi:10.3109/02656736.2015.1101170
50. Trabulsi NH, Patakfalvi L, Nassif MO, Turcotte RE, Nichols A, Meguerditchian AN. Hyperthermic isolated limb perfusion for extremity soft tissue sarcomas: Systematic review of clinical efficacy and quality assessment of reported trials. *J Surg Oncol.*

- 2012;106(8):921-928. doi:10.1002/jso.23200
51. Wardelmann E, Haas RL, Bovée JVMG, et al. Evaluation of response after neoadjuvant treatment in soft tissue sarcomas; The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG) recommendations for pathological examination and reporting. *Eur J Cancer*. 2016;53:84-95. doi:10.1016/j.ejca.2015.09.021
 52. Fields BKK, Hwang D, Cen S, et al. Quantitative magnetic resonance imaging (q-MRI) for the assessment of soft-tissue sarcoma treatment response: a narrative case review of technique development. *Clin Imaging*. 2020;63(February):83-93. doi:10.1016/j.clinimag.2020.02.016
 53. Schwartz LH, Litière S, De Vries E, et al. RECIST 1.1 - Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer*. 2016;62(March):132-137. doi:10.1016/j.ejca.2016.03.081
 54. Favinger JL, Hippe DS, Davidson DJ, et al. Soft Tissue Sarcoma Response to Two Cycles of Neoadjuvant Chemotherapy: A Multireader Analysis of MRI Findings and Agreement with RECIST Criteria and Change in SUVmax. *Acad Radiol*. 2018;25(4):470-475. doi:10.1016/j.acra.2017.10.013
 55. Stacchiotti S, Collini P, Messina A, et al. High-grade soft-tissue sarcomas: Tumor response assessment - Pilot study to assess the correlation between radiologic and pathologic response by using RECIST and Choi criteria. *Radiology*. 2009;251(2):447-456. doi:10.1148/radiol.2512081403
 56. Teixeira PAG, Beaumont M, Gabriela H, et al. Advanced Techniques in Musculoskeletal Oncology: Perfusion, Diffusion, and Spectroscopy. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2015;19(5):463-474. doi:10.1055/s-0035-1569250
 57. Fisher SM, Joodi R, Madhuranthakam AJ, Öz OK, Sharma R, Chhabra A. Current utilities of imaging in grading musculoskeletal soft tissue sarcomas. *Eur J Radiol*. 2016;85(7):1336-1344. doi:10.1016/j.ejrad.2016.05.003
 58. Grueneisen J, Schaarschmidt B, Demircioglu A, et al. 18F-FDG PET/MRI for therapy response assessment of isolated limb perfusion in patients with soft-tissue sarcomas. *J Nucl Med*. 2019;60(11):1537-1542. doi:10.2967/jnumed.119.226761
 59. Andreou D, Werner M, Pink D, et al. Histological response assessment following neoadjuvant isolated limb perfusion in patients with primary, localised, high-grade soft tissue sarcoma. *Int J Hyperth*. 2016;32(2):159-164. doi:10.3109/02656736.2015.1109146
 60. Chodyla M, Demircioglu A, Schaarschmidt BM, et al. Evaluation of 18F-FDG PET and DWI Datasets for Predicting Therapy Response of Soft-Tissue Sarcomas Under Neoadjuvant Isolated Limb Perfusion. *J Nucl Med*. 2021;62(3):348-353. doi:10.2967/jnumed.120.248260