



DR. EDUARDO LICEAGA

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.**

**“ESTADO ACTUAL EN MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DE SARCOMAS DE ALTO  
RIESGO EN TEJIDOS BLANDOS DE EXTREMIDAD EN LA UNIDAD DE TUMORES  
MIXTOS DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO OD”**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**PRESENTA:  
DR. EDGARDO AARON BERMEA PEREZ**

**TUTOR DE TESIS:  
DRA. ROSALVA BARRA MARTINEZ**

**MÉXICO, D. F 2013**



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.  
UNIDAD DE ONCOLOGÍA

**“ESTADO ACTUAL EN MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DE SARCOMAS DE ALTO  
RIESGO EN TEJIDOS BLANDOS DE EXTREMIDAD EN LA UNIDAD DE TUMORES  
MIXTOS DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO OD”**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**PRESENTA:  
DR. EDGARDO AARON BERMEA PEREZ  
RESIDENTE DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**TUTOR DE TESIS:  
DRA. ROSALVA BARRA MARTINEZ**

# **I N D I C E**

<b>I.</b>	<b>INDICE.....</b>
<b>II.</b>	<b>INTRODUCCIÓN.....</b>
<b>III.</b>	<b>MARCO TEORICO.....</b>
<b>IV.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>
<b>V.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>
<b>VI.</b>	<b>HIPOTESIS.....</b>
<b>VII.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>
<b>VIII.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>
<b>IX.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>
<b>X.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>
<b>XI.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>



## II. INTRODUCCIÓN

Los sarcomas son aquellos tumores derivados del mesodermo embrionario y pueden categorizarse como aquellos que se derivan de forma primaria del hueso (osteosarcoma, sarcoma de Ewing), tumores neuroectodermicos primitivos y aquellos que se derivan de tejidos blandos, estos tumores desde su origen pueden presentar varios grados de diferenciación mesenquimatosas. Aunque el tejido mesenquimatoso es más de dos tercios del peso total del cuerpo, estos van a representar menos del 1 % de los tumores sólidos del adulto y del 13 -15% en el niño. Se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes con diagnóstico de esta patología morirán de esta enfermedad, correspondiendo aproximadamente a 4,000 muertes al año en Estados Unidos. Se estimó que en Estados Unidos en el 2012 se reportaron 11,410 casos en ambos sexos, 6,290 en hombres y 5,120 en mujeres, con un reporte de muertes de 4,390 en ambos sexos, 2500 en hombres y 1890 en mujeres.(1)

Con un aumento leve en la incidencia de hombre 1.1 -1 de mujeres. Según reportes del Instituto Nacional del Cáncer Norteamericano por medio del Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) del 2006-2010 reportan que el 85.8% de los tumores de tejidos blandos van a corresponder a sarcomas, siendo un total de 12,341 casos, localizados en extremidad inferior, siendo los sarcomas no clasificados lo más frecuente con un 19%, liposarcomas 16%, leiomiomas 13% e histiocitoma fibroso maligno 10.5%, hay series que reportan variaciones a esto, (2) la más importante la reportada por el MD Anderson que reporta 7765 pacientes de 1990 al 2003 y reportan que el 28% van a ser de histología de histiocitoma fibroso maligno, 15% liposarcomas, 12% leiomiomas y no clasificados el 11%.

La incidencia va aumentando conforme el paciente tiene mayor edad, con una edad media de diagnóstico es de 65 años, sin embargo la edad media tiene variaciones dependiendo el tipo histológico, en general se refiere que va a tener una incidencia anual de 1.4 – 5 casos por 100,000, con un aproximado de 1 a 2 por 100,000 a la edad de 15 años, 6 por 100,000 a la edad de 49 años y de 20 por 100,000 a la edad de 80 años. En general 1 de cada 302 personas desarrollaran esta neoplasia, 0.11% de los hombres y 0.09% de mujeres de entre 50 y 70 años.(2)

Según en RHNM del 2001 se reportan 1,543 casos, 774 hombres y 769 mujeres con una incidencia de 1.5 casos por cada 100,000 en ambos sexos. En una actualización del registro en 2006 solo se refieren 1,595 casos en total con un porcentaje del 1.5 % de las neoplasias totales en el país.(3)

Los sarcomas pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, según series del registro de sarcomas en el MD Anderson reportan que 32% se presentara en extremidad inferior, 13% en extremidad superior, 27% retroperitoneales e intraabdominales, torácicos 9%, viscerales 13% y en cabeza y cuello el 6%, series reportadas en el Memorial Sloan. Kettering Center de más de 8,000 pacientes reportan 29% en extremidad inferior, más comúnmente en el muslo, 36% intraabdominales los cuales los dividen en viscerales 21% y retroperitoneales 15%, 10% en troncos y 5 % en cabeza y cuello. (4)

La mayoría de los sarcomas son de forma esporádica y no tienen una causa específica clara, pero se han establecido algunos factores predisponentes de la neoplasia:

**Radiación:** Se ha conocido los efectos de la radiación en el desarrollo de sarcomas desde 1920, se estima que hay una incidencia por esta causa de 0.03%

a 0.8%, principalmente aquellos radiados por mama, linfoma, cáncer de cabeza y cuello, con dosis arriba de 10 Grays y comúnmente aparecen en los bordes del campo de radiación. Con una media de intervalo de 10 años (1.3 a 74 años), la cual varía con el subtipo histológico. El más común es el histiocitoma fibroso maligno en un 26%, angiosarcoma 21% y fibrosarcoma 12%, la mayoría de estos, más del 85% serán del alto grado y de mal pronóstico.

**Exposición a Químicos:** Se ha encontrado asociación con los herbicidas a base de fenoles y la dioxina que es un compuesto derivado del cloro, compuestos como el arsénico, plástico polivinílico se asocian a angiosarcomas hepáticos.

**Linfedema:** Es un factor bien conocido principalmente en el desarrollo del tipo histológico linfangiosarcoma principalmente en pacientes postmastectomizados y postirradiados con linfedema en la extremidad, síndrome descrito por Stewart y Treves de etiopatogenia desconocida. (5)

**Alteraciones Genéticas:** Hay múltiples síndromes genéticos que se asocian al desarrollo de sarcomas en menor o mayor porcentaje entre los más importantes se encuentran el síndrome de Li-Fraumeni principalmente por mutación somática del p53, Neurofibromatosis tipo 1 y 2, por la pérdida de la proteína neurofibromin un supresor tumoral que se inhibe en esta patología con un riesgo de por vida de aproximadamente 10%, Retinoblastoma el cual se asocia a desarrollo principalmente de osteosarcomas, otras patologías aún más raras asociadas son el síndrome de Werner, síndrome de Bloom, síndrome de Rothmund-Thompson, síndrome de carcinoma renal y translocaciones cromosómicas múltiples. (6)

## **CLASIFICACIÓN HISTOPATOLOGICA**

Los tumores de tejidos blandos comúnmente son indistinguibles clínicamente, pero son un grupo muy complejo de neoplasias con un amplio rango de tipos histopatológica, subtipos y grados de diferenciación, se conocen más de 50 variaciones de sarcomas. La OMS presenta una clasificación morfológica en la

cual toma en cuenta la célula de la cual se origina o asemeja la tumoración, no necesariamente se origina de esta diferenciación mesenquimatosa, el advenimiento de la terapia molecular logro detectar alteraciones genéticas específicas en muchos subtipos de sarcomas, los cuales se vio que tenían implicaciones pronosticas y en tratamiento esto aún sigue en investigación para el desarrollo de terapias blanco.

Sarcomas with fusion genes					
Fusion genes involving TET genes					
	Gene (N-C)	Chromosomal location	Clinical Significance	Proposed function of gene product	Detection Method
Ewings/PNET	EWSR1- FLI1 EWSR1- ERG EWSR1- ETV1 EWSR1- ETV4 EWSR1- FEV FUS-ERG FUS-FEV EWSR1-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)	Diagnostic EWSR1 associated with Good prognosis	Overexpression of Oncogene e.g. MYC, ID2, CCND1, IGF1	IHC (FLI1) Karyotype FISH (EWSR1 break apart probe), RT-PCR
Desmoplastic Small Round Cell Tumor	EWSR1- WT1 EWSR1-ERG	t(11;22)(p13;q12) t(21;22)(q22;q12)	Diagnosis, therapeutic (PDGF inhibitors)	up-regulates oncogenic factors e.g. PDGF, IL2R $\beta$ , BA1ALP3, TALLA1,MLF1	IHC (WT1) FISH (EWSR1 break-apart probe) Karyotype
Clear cell sarcoma(CCS)	EWSR1- ATF1 EWSR1- CREB1	t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q33;q12)	Diagnosis	Up-regulation of ARNT2,ATM, GPP34, MITF gene	FISH (EWSR1 break apart probe), PCR
Angiomatoid Fibrous Histiocytoma	FUS-ATF1 EWSR1-ATF1 EWSR1- CREB1	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q33;q12)	Diagnosis		FISH
Extraskeletal myxoid chondrosarcoma	EWSR1- NR4A3 TAF2N- NR4A3 TCF12- NR4A3 TFG-NR4A3	t(9;22)(q22;q12) t(9;17)(q22;q11) t( 9;15)(q22;q21) t(9;22)(q22;q15)	Diagnosis		FISH, RT-PCR (NR3A3-EWS fusion)
Myxoid/ round cell liposarcoma	FUS-DDIT3 (CHOP) EWSR1-DDIT3 (CHOP)	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12)	Diagnosis, Potential therapeutic	Overexpression of MDM2, CDK4,MET,PDGF $\alpha$	FISH (FUS break-apart probe)
Low Grade Fibromyxoid Sarcoma / HSCT	FUS- CREB3L2 FUS- CREB3L1	t(7;16)(q33;p11) t(11;16)(p11;p11)	Diagnosis		FISH (FUS break-apart probe), RT-PCR

La OMS divide los sarcomas en benigno, intermedio (localmente agresivo), intermedio (raramente metastatiza) y maligno. (7)

<b>Tumores Miofibroblasticos</b>	<b>Fibroblasticos/</b>	<b>Tumores Vasculares y Linfangiticos</b>
<b>Tumores Fibrohistiociticos</b>		Tumores Perivasculares
<b>Tumores Adipociticos</b>		Tumores Neurogenicos
<b>Tumores del Musculo Liso</b>		Tumores Óseos y Cartilagosos extra esqueléticos
<b>Tumores del Musculo Esquelético</b>		Tumores de Diferenciación Incierta
<b>Tumores Sinoviales</b>		Tumores No Clasificados

## GRADO HISTOLOGICO

El grado histológico es un importante parámetro pronóstico en los sarcomas, la mayoría de los sarcomas pueden asignarse a un grado de diferenciación dependiendo del subtipo. Los más usados son el establecido por el Grupo de Sarcomas de la Federación Francesa de Cáncer y el establecido por el Instituto Nacional de Cáncer Estadounidense.(9)

## FNCLCC

### Conteo Mitótico

- Puntaje I: 0 -9 mitosis por 10 campos de alta potencia
- Puntaje II: 10 – 19 mitosis por 10 campos de alta potencia
- Puntaje III: > 20 mitosis por 10 campos de alta potencia

### Necrosis Tumoral

- Puntaje 0 : Sin necrosis
- Puntaje I: < 50% de necrosis tumoral

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Puntaje II: &gt; 50% de necrosis tumoral</b></li> </ul>
<b>Grado Histológico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Grado 1: Puntaje 2-3</b></li> <li>• <b>Grado 2: Puntaje 4 -5</b></li> <li>• <b>Grado 3: Puntaje 6, 7 y 8</b></li> </ul>
<b>Tipos de Tumor</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Grado 1: Sarcomas que asemejan tejido mesenquimatoso normal (Fibrosarcoma, liposarcoma bien diferenciado)</b></li> <li>• <b>Grado 2: Sarcomas los cuales se puede identificar histopatología (liposarcoma mixoide, mixofibrosarcoma, leimiosarcoma)</b></li> <li>• <b>Grado 3: Sarcomas Indiferenciados o embrionarios (condrosarcomas, fibrosarcoma pobremente diferenciado, sarcoma de células claras)</b></li> </ul>

## INSTITUTO NACIONAL DE CANCER

<b>Parámetros Histológicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tipo de Tumor</b></li> <li>• <b>Necrosis</b></li> <li>• <b>Mitosis (Baja: &lt;10 mitosis por 10 campos de alta potencia, Intermedia: 10-19 mitosis por 10 campos de alta potencia, Alta: &gt; 20 mitosis por 10 campos de alta potencia)</b></li> </ul>
<b>Grado</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>I: Bien Diferenciado</b></li> <li>• <b>II: &lt; 15% de necrosis</b></li> <li>• <b>III: &gt; 15% de necrosis</b></li> </ul>
<b>Grado I</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Liposarcoma Bien Diferenciado</b></li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dermatofibrosarcoma Protuberans</b></li> </ul>
<b>Grado I – III</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Leiomioma</b></li> <li>• <b>Condrosarcoma</b></li> <li>• <b>Fibrosarcoma</b></li> <li>• <b>Hemangiopericitoma</b></li> </ul>
<b>Grado II – III</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sarcoma de Células Claras</b></li> <li>• <b>Sarcoma Sinovial</b></li> <li>• <b>Rabdomiosarcoma</b></li> <li>• <b>Angiosarcoma</b></li> </ul>
<b>Grado III</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Osteosarcoma</b></li> <li>• <b>Sarcoma de Ewing</b></li> <li>• <b>Sarcoma de Partes Blandas Alveolar</b></li> </ul>

## **CUADRO CLINICO**

La clínica, en los pacientes con probable sarcoma, es la presencia de una tumoración en los tejidos blandos de tamaño variable, comúnmente es indolora, una tercera parte medirá menos de 5 cm, otra tercera parte de 5-10 cm y el resto más de 10 cm, se debe determinar si puede ser una lesión benigna tomando en cuenta que es 100 veces más común, la tumoración dependiendo del tamaño y la infiltración en dermis, puede presentar ulceración, focos de necrosis, ulceración, se debe determinar infiltración a estructuras neurovasculares y musculares y si ese es el caso, el paciente puede presentar parestesias, dolor, inmovilidad de la extremidad.(11)

El 10 -12% de los pacientes se encuentran con metástasis al momento del diagnóstico, los pacientes con sarcomas en extremidad presentan metástasis pulmonares comúnmente (70%), por vía hematológica, las metástasis ganglionares

en lesiones de las extremidades son raras (<3%), pero es más común en ciertos subtipos histológicos como sarcoma epiteloide, rabdomiosarcoma y angiosarcoma y sarcomas de células claras y varia hasta el 15% aproximadamente.(12)

## **DIAGNOSTICO**

La confirmación diagnóstica de los sarcomas se realiza por biopsia para obtener histopatología específica de la tumoración, pero previa a esta, deben realizarse estudios de imagen para valorar localización de la masa, extensión locoregional y metástasis. La resonancia magnética es el estudio más usado para determinar la extensión de lesión, ya que da una imagen más exacta acerca de los bordes del tumor y su relación con los compartimentos musculares de la extremidad, estructuras neurovasculares y óseas. Con el uso de contraste intravenoso se puede diferenciar tumor necrótico o desvitalizado para valorar el sitio de la biopsia, así como también es el estudio más específico para valorar seguimiento postoperatorio posterior a cirugía, radioterapia o quimioterapia o recurrencia. La tomografía helicoidal, submilimétrica, bidimensional o tridimensional tiene una alta sensibilidad y especificidad para valorar infiltración neurovascular u ósea en la extremidad y además puede ser usada para realizar biopsia guiada de la tumoración, hay estudios que refieren que iguala a la resonancia magnética en calidad para seguimiento de los tumores en extremidad. Aunque los pacientes con metástasis en pulmón comúnmente son detectados con radiografías de tórax, la tomografía de abdomen y tórax es un excelente estudio para complementar los estudios en busca de metástasis. El PET y PET-CT se ha encontrado que tiene asociación con el grado histopatológico, actividad mitótica, lesiones con SUV máx. de 2 o más comúnmente se reportan de grado intermedio o alto. También se ha usado para valorar respuesta posterior a neoadyuvancia con quimioterapia con una precisión del 83%.(12)

Posterior a los estudios de imagen, el diagnóstico debe establecerse por medio de la biopsia la cual debe tomar tejido suficiente para realizar diagnóstico histopatológico y por inmunohistoquímica, se puede realizar de diferente forma:

**Biopsia Incisional:** Esta debe realizarse para lesiones mayores de 3 – 5 cm, y debe realizarse en algún lugar de la tumoración, en donde la cicatriz de la biopsia se retire en el tratamiento definitivo de la tumoración.

**Biopsia Excisional:** Este tipo de biopsia está indicado para lesiones menores de 3 cm, en lesiones mayores se trata de evitar debido a que va a necesitar un abordaje mayor para tener bordes negativos posterior al procedimiento.

**Biopsia por aspiración de aguja fina:** Este tipo de biopsia está limitada por el escaso tejido de muestra, la cual tiene pobre definición de su arquitectura, y no es posible realizar estudios de inmunohistoquímica en la biopsia. Está indicada en casos de recurrencia, para confirmar el diagnóstico

**Biopsia por Tru-cut:** Esta es la más utilizada, se puede realizar en el consultorio, es barata y además que puede proveer tejido suficiente para confirmar histopatología, grado y desarrollar inmunohistoquímica en la muestra. De la misma forma hay que recordar que debe realizarse en un área del tumor la cual debe ser retirada al realizar tratamiento definitivo del mismo.(14)

## **ESTADIFICACIÓN**

Los intentos por estadificar los sarcomas han estado basados en agrupar los pacientes de acuerdo a su probabilidad de metástasis, supervivencia específica de la enfermedad y supervivencia general, tomando en cuenta los parámetros más significativos de la neoplasia, razón por la cual el principal sistema utilizado es el desarrollado por el American Joint Commiteon Cancer (AJCC) el cual incorpora el tipo histológico, grado histológico, tamaño del tumor, profundidad del mismo, involucro de ganglios linfáticos regionales y metástasis a distancia.

---

## **Sistema de Estadiaje de la AJCC para Sarcomas de Tejidos Blandos**

### **TUMOR PRIMARIO**

**Tx : El tumor primario no puede ser valorado**

**T1: Tumor de 5 cm o menos en su dimensión mayor**

**T1a Tumor superficial**

**T1b: Tumor Profundo\***

**T2: Tumor mayor de 5 cm en su dimensión mayor**

**T2a: Tumor superficial**

**T2b: Tumor profundo\***

**\*Tumor superficial es localizado exclusivamente por encima de la fascia superficial, si el tumor se encuentra por debajo de esta o superficial con invasión a través de la misma se considera un tumor profundo**

### **GANGLIOS LINFATICOS REGIONALES**

**Nx: Ganglios regionales no pueden ser valorados**

**N0: Sin metástasis a ganglios linfáticos regionles**

**N1: Con metástasis a ganglios linfáticos regionales**

### **METASTASIS A DISTANCIA**

**M0: Sin metástasis a distancia**

**M1: Con metástasis a distancia**

### **GRADO HISTOLOGICO**

**Gx: El grado histológico no puede ser valorado**

**G1: Grado 1**

**G2: Grado 2**

**G3: Grado 3**

---

## ESTADIO ANATOMICO / GRUPOS PRONOSTICOS

<b>Estadio IA</b>	<b>T1a</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>G1 , Gx</b>
	T1b	N0	M0	G1 , Gx
<b>Estadio IB</b>	<b>T2a</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>G1 , Gx</b>
	T2b	N0	M0	G1 , Gx
<b>Estadio IIA</b>	<b>T1a</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>G2 , G3</b>
	T1b	N0	M0	G2 , G3
<b>Estadio IIB</b>	<b>T2a</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>G2</b>
	T2b	N0	M0	G2
<b>Estadio III</b>	<b>T2a, T2b</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>G3</b>
	Cualquier T	N1	M0	Cualquier G
<b>Estadio IV</b>	<b>Cualquier T</b>	<b>Cualquier N</b>	<b>M1</b>	<b>Cualquier G</b>

## FACTORES PRONOSTICOS

Los factores que intervienen en lo que se refiere a recurrencia local en sarcomas de extremidad son la edad, presentación recurrente, márgenes positivos o histología de fibrosarcoma, tumores malignos de las vainas nerviosas y leiomiocarcinoma. Los que se refieren a supervivencia específica de la enfermedad son presentación recurrente, tamaño mayor de 5 cm, profundidad del tumor y grado e histología de leiomiocarcinoma y tumores malignos de las vainas nerviosas. Entre los factores que se refieren a recurrencia a distancia los cuales son los mismos que influyen en la mortalidad específica de la enfermedad son tamaño del tumor, grado histológico del tumor, localización profunda de la lesión, presentación recurrente e histopatología de leiomiocarcinoma.(13)

## **SUPERVIVENCIA**

De acuerdo a estadísticas del Instituto Nacional de Cáncer Estadounidense la supervivencia por etapas la refieren como EC I y II (confinado al sitio primario) de 90 -80% tomando en cuenta las variantes ya referidas en los factores pronósticos, EC III (presencia de ganglios locoregionales) es del 61% y EC IV la refieren como de < 18%.(2)

### **III. MARCO TEORICO**

#### **TRATAMIENTO**

La cirugía es el principal tratamiento en el manejo de los sarcomas, la extensión de la cirugía primaria con la posterior adyuvancia para lograr mejores resultados en recurrencia local, preservación de extremidad y recurrencia a distancia, continua en controversia. Se han descrito cuatro procedimientos quirúrgicos, basados en el plano de disección. El procedimiento intralesional es el resultado de la escisión parcial del tumor con la violación de la pseudocapsula, queda con tumor macroscópico, no es apropiado como manejo terapéutico, dentro de estos procedimientos se abarca el curetaje y la biopsia incisional. Resección marginal se remueve el tumor dentro de los confines de la pseudocapsula y este presenta una alta recurrencia local debido a la presencia de enfermedad residual subclínica. La escisión local amplia el tumor se remueve con márgenes de tejido normal dentro del mismo compartimento muscular sin remover completamente la estructura de origen. Escisión radical en estos se incluye la resección compartamental y la amputación, se remueve por entero la tumoración y la estructura de origen (compartimento anatómico completo) en bloque. La recurrencia local varía en referencia a la cirugía en menos del 10% para la escisión radical y más del 80% después de la escisión marginal.(13)

Históricamente las resecciones radicales eran realizadas para maximizar el control local, pero con severo compromiso de la extremidad afectada. En 1960 en el Hospital Memorial el porcentaje de pacientes que se amputaban secundario a esta patología era del 50%, actualmente es menos del 5%. Posteriormente se ha evolucionado a procedimientos de conservación de extremidad más conservadores, la cirugía sola, puede ser suficiente para lesiones subcutáneas o intramuscular del alto grado menores de 5 cm o de bajo grado mayores de esta medida, en las cuales se realiza escisión amplia con 1 cm de margen de tejido

sano, para ciertas lesiones de bajo grado como liposarcomas bien diferenciados la escisión amplia con márgenes negativos es suficiente, la radioterapia es raramente indicada para este subtipo de histopatologías y con estas características a menos que presenten un componente esclerosante o márgenes microscópicos positivos. Estos subtipos histológicos tratados solo con escisión amplia presentan una recurrencia local de aproximadamente 8% al 20%.

La tasa de recurrencia local se describe de 50% después de resección marginal, 25% posterior a resección amplia y de 4% posterior a escisión radical mas radioterapia.(14)

En un estudio de Weitz realizado en el Memorial en 2003 en el cual incluyo 1261 pacientes, 1072 de diagnóstico primario y 189 por recurrencias con una media de seguimiento de 55 meses los cuales se trataron con escisión amplia + RT, el 21% presento recurrencia local, 28% metástasis a distancia y el 21% con mortalidad por causa específica, de los que presentaron recurrencia local el factor más importante del mismo fue márgenes positivos después de la cirugía y tumoración recurrente, pero se vio que eran factores que influían solo en la recurrencia local y no en la mortalidad por causa especifica. (17) De la misma forma Zagars en el Md Anderson realizo un estudio de 848 pacientes, 678 primarios y 170 recurrencias de sarcomas de extremidad con una media de seguimiento de 114 meses, tratado con cirugía las lesiones menores de 5 cm y de bajo grado con márgenes de 1 cm mínimo, y el resto de las lesiones se les daba RT posoperatoria, se reportaron recurrencia local en el 15%, 29% con metástasis a distancia y 24% con mortalidad de causa específica, esto en el grupo tratado con RT, de la misma forma se comprobó que los márgenes positivos son el principal factor de recurrencia local y también que el hecho de si los paciente presentaban recurrencia local o no, no influía en la sobrevida, debido a que los pacientes presentaban la misma mortalidad por la neoplasia y eso era dependiente de la histopatología del tumor, tamaño mayor de 10cm, profundidad y lesiones de alto grado.(19)

## RADIOTERAPIA

El manejo de la radioterapia en los pacientes con sarcomas es aumentar el control local, preservar la función y obtener buena cosmesis secundario a preservar el mayor tejido posible. Desde los ochentas en múltiples estudios se ha visto el beneficio que confiere la radioterapia a de forma neoadyuvante y adyuvante, en 1982 Rosenberg y colaboradores en el Instituto Nacional de Cáncer Estadounidense realizó un estudio comparando la amputación contra el grupo de cirugía de preservación de extremidad más radioterapia, en el grupo con adyuvancia la escisión de la lesión fue seguida de radioterapia a 5,000 cGy a el compartimento o extremidad afectada más un incremento de 6,000 – 7,000 cGy a el lecho tumoral, con una recurrencia de 14 % en el grupo con adyuvancia, y el factor pronostico mas importante en este grupo fue los márgenes positivos; pero no hubo diferencia entre la supervivencia.(21)

En otro estudio realizado en el Instituto Nacional de Cáncer en los cuales de la misma forma se dividieron dos grupos uno con escisión local amplia sola o el otro con radioterapia adyuvante se les dio 4,500 cGy al campo afectado con un incremento de 1,800 cGy al lecho tumoral, la media de seguimiento fue de 115 meses, 17 de los 71 pacientes en el grupo de cirugía presento recurrencia local y solo 1 de 70 en el grupo de adyuvancia con radioterapia. Se encuentran series como la del Memorial que reportan que pacientes que se realizó resección amplia de la tumoración con preservación de la extremidad, los cuales presentaron márgenes positivos se volvieron a realizar resección con márgenes negativos sin radioterapia posoperatoria, presento una recurrencia local de 9% en seguimiento con resonancia magnética por 82 meses.(22) Brenan y colaboradores en el Memorial describió el manejo usando resección amplia de la tumoración y posterior braquiterapia, 86 pacientes se realizó resección de la lesión con preservación de la extremidad y 78 pacientes se les realizó cirugía más braquiterapia, la braquiterapia se realizó con Iridio 192, a dosis de 4,500 cGy de 4 a 6 días, la media de seguimiento fue de 76 meses, la sobrevida a 5 años fue de

82% en el grupo de braquiterapia y de 69% en el grupo de cirugía, solo se vio este beneficio en pacientes con histopatología de alto grado. (23)

Está bien estudiado que la radioterapia posoperatoria aumenta el control local posterior a la resección amplia del sarcoma refiriendo de 20-30% de recurrencia con cirugía sola y de menos del 10 % de recurrencia con adyuvancia con radioterapia. Posterior a estos resultados se iniciaron estudios en los cuales se empezó a manejar la radioterapia preoperatoria Pollack y colaboradores en el Md Anderson (25) realizo un estudio en donde capto pacientes con este diagnóstico de 1965 -1992, en donde dividió en grupos, 128 pacientes con radioterapia preoperatoria 50 Gy antes de la resección y 165 pacientes tratados con resección amplia mas radioterapia posoperatoria de 64 Gy, el control local fue similar entre ambos grupos 82% en el preoperatorio y 81% en el posoperatorio, donde hubo significancia fue en el grupo de paciente con enfermedad voluminosa (más de 10 cm) tratados por primera vez, los que se les dio radioterapia preoperatoria presentaron control local de 88% a los 10 años, comparado con el 67% de control local en los radiados después de la cirugía. Otro grupo en el estudio fueron aquellos pacientes que le hicieron cirugía y llegaron a la institución, se dividieron en los que hicieron nueva reexcision mas radioterapia con un control local de 91% a los 10 años, y el otro grupo le dieron radioterapia preoperatoria con un control local de 72%.

En general se acepta que el tratamiento con radioterapia pre o postoperatoria tiene mismo control local, misma supervivencia en periodo libre de metástasis y no difiere significativamente con la sobrevida global o de causa especifica. Ambas técnica tienen ventajas y desventajas una ventaja de la radioterapia posoperatoria es que la pieza quirúrgica y márgenes no están alterados para su estudio completo, pero el blanco terapéutico es menos definido con lo cual se aumenta el volumen a tratar así como la dosis, Y en lo que se refiere a la radioterapia preoperatoria el volumen a tratar esta bien definido y la irrigación sanguínea está intacta, razón por la cual la dosis y el volumen es menor, pero una de las

complicaciones más importantes es que tendrá mayor morbilidad como infecciones de herida quirúrgica después de tratamiento quirúrgico.

En lo que se refiere a la técnica la IMRT comparada con la teleterapia en sarcomas de extremidad presenta la misma respuesta y complicaciones posteriores, un apartado especial es lo que se refiere a la braquiterapia en donde el tratamiento se acorta a dos semanas en lugar de 6 a 7 con la teleterapia, (30) en un estudio del Memorial se ha visto que la braquiterapia tiene mejor control local que paciente manejados con IMRT (92% vs 85%), pero tiene sus limitaciones y en las cuales no se recomienda el uso de la misma, como que el volumen tumoral no pueda ser bien delimitado por los implantes, que la piel presente tumor o que haya estructuras anatómicas cercanas al área del implante. Otra modalidad de tratamiento es dar radioterapia definitiva, esta está indicada en pacientes que no se pueden operar o enfermedad irreseccable tratando de conservar la extremidad y pelvis, en donde se refiere un control local a 5 años de 51% en tumores menores de 5 cm, 45% en tumores de 5-10 cm y 9% en tumores mayores de 10 cm, supervivencia libre de enfermedad fue de 36% y sobrevida general de 52%, tomando en cuenta que eran dosis mayores de 63 Gy, menores a estas la sobrevida disminuye considerablemente. (33)

En general se acepta que los campos involucrados sean de 5 cm longitudinales y 2 cm axiales en la extremidad de margen en el volumen tumoral a radios (CTV), con dosis de teleterapia de 50 Gy a dosis de 1.5 – 2 Gy en 5 semanas, con un incremento de 16 Gy para alcanzar dosis terapéuticas de 64-66 Gy, en braquiterapia 45 Gy en 4 -6 días con un incremento de 15 -20 Gy y en tratamiento definitivo la dosis sería de 63 -68 Gy con teleterapia.(34)

## **QUIMIOTERAPIA**

Debido a que la mitad de los pacientes aun tratados de forma adecuada con cirugía y radioterapia desarrollaran metástasis pulmonares, se espera que la quimioterapia adyuvante y neoadyuvante disminuirán la frecuencia de enfermedad a distancia e incrementara la sobrevida de estos pacientes. Así que entre los beneficios de la quimioterapia actual es el tratamiento temprano de las metástasis microscópicas, facilitar la remoción tumoral y valorar posterior a la resección del tumor la respuesta a la quimioterapia por la necrosis presente en la pieza.(35)

## **ADYUVANCIA**

El grupo escandinavo de sarcomas se incluyeron 240 pacientes, tratados con cirugía, posterior radioterapia en pacientes con márgenes positivos, se realizaron dos grupos uno sin adyuvancia y otro los cuales recibían 60 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina cada 4 semanas por 9 ciclos, la quimioterapia se incluía en las primeras 10 semanas posterior a la cirugía, no hubo diferencia en control local, periodo libre de enfermedad ni supervivencia. Hasta la actualidad, existen apenas dos estudios aleatorizados con más de 100 pacientes que evaluaron la combinación de ifosfamida con un antracíclico en pacientes de riesgo alto. Un estudio italiano del grupo de sarcomas conducido por Frustaci et al. Comparó 5 ciclos de ifosfamida y epirubicina versus observación en 104 pacientes con sarcoma de extremidad de alto grado (de los cuales 46% presentaban histología favorable como sarcoma sinovial y liposarcoma) y mostró aumento del tiempo libre de progresión. Se dio una media de seguimiento de 36 meses la supervivencia general en el brazo de quimioterapia fue de 72% y en el control fue de 55%. Ese estudio fue interrumpido prematuramente debido a una diferencia significativa en la incidencia acumulada de metástasis a distancia, del 45 versus 28%, a favor del brazo de la QT. Entretanto, en la publicación final no existieron diferencias en las tasas de recurrencias a distancia (44 versus 45%). El estudio del grupo australiano en el cual se incluyeron 59 pacientes a 31 se les dio adyuvancia con ifosfamida

mas doxorubicina en 5 ciclos y a 28 pacientes no se les dio quimioterapia posterior con un periodo de recurrencia libre de enfermedad de 77% a los pacientes que se les dio quimioterapia y 57% a el grupo control.(36)

En ASCO 2009, la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) reporto los datos de un estudio aleatorizado que comparó ifosfamida, 5 g/m<sup>2</sup>, y doxorubicina, 75 mg/m<sup>2</sup> IV, cada 3 semanas, por cinco ciclos, versus observación en 350 pacientes (60% de grado alto y 40% con tumores > 10 cm). En un análisis preliminar, no existió diferencia significativa en el intervalo libre de enfermedad (53 versus 51%) y en la SG (69 versus 64%) entre los brazos de la observación versus quimioterapia, respectivamente. La interpretación de ese estudio es, en parte, limitada por la inclusión de tumores de grados bajo e intermedio y por el uso de dosis relativamente bajas de ifosfamida.(38)

Los resultados de estudios retrospectivos que evaluaron el impacto de la QT adyuvante en histologías que más respondieron a la quimioterapia son también conflictivos. Un reciente estudio del banco de datos del grupo francés de sarcomas, con más de 2,000 pacientes, detectó beneficio de supervivencia con el uso de QT solamente en pacientes con sarcomas de grado 3, según la clasificación francesa (FNCLCC).

## **NEOADYUVANCIA**

No existen estudios aleatorizados que evalúen el valor de la QT neoadyuvante en los sarcomas. Un estudio retrospectivo del MSKCC y Dana FarberCancerInstitute evaluó la posible función de la combinación de ifosfamida y doxorubicina en 356 pacientes con sarcomas de extremidades, de grado alto y con más de 5 cm. La QT neoadyuvante fue administrada a 74 pacientes, mientras 282 fueron sometidos solamente a cirugía. Después de un seguimiento mediano de 37 meses, hubo mayor supervivencia enfermedad específica (ajustado para histología, tamaño del tumor primario y edad) con QT. (39) Pisters y colaboradores revisaron los resultados a largo plazo de la quimioterapia neoadyuvante en el MD Anderson

para sarcomas en extremidad estadio IIIB entre 1986 y 1990, todos los paciente recibieron tratamiento basados en doxorubicina, en el tiempo que la ifosfamida era raramente usada, se incluyeron 75 pacientes, en un seguimiento de 85 meses, el periodo libre de recurrencia local fue de 83%, el periodo libre de recurrencia en general fue de 52% y la sobrevida en general fue de 59%. El grupo europeo de tratamiento y estudio del cáncer realizo el estudio comparativo de neoadyuvancia con tres ciclos de doxorubicina e ifosfamida, contra el grupo control, en un grupo de 134 pacientes en total, se le dio radioterapia al 46% de los pacientes que se les dio quimioterapia y 54% del grupo control, de estos pacientes el 89% de los pacientes se pudo preservar la extremidad y la quimioterapia no afecto en la cicatrización quirúrgica, se le dio una media de seguimiento de 7.4 años, a los 5 años se encontró periodo libre de recurrencia de 56% del grupo que recibió quimioterapia contra 52% del grupo control, y supervivencia general de 65% contra 64%, debido a que este era un estudio fase II, se cerró el estudio sin avanzar a fase III, debido a que no hubo un cambio significativo con la sobrevida que fue el objetivo del estudio.

Eiber y cols analizaron a 245 pacientes con liposarcomas de alto riesgo localizados en extremidades, los cuales fueron manejados con esquemas basados en doxorubicina (34%) e ifosfamida (26%) o sin QT (40%). No hubo diferencia a 5 años en cuanto a la sobrevida especifica de enfermedad comparando los pacientes tratados con doxorubicina vs los pacientes sin quimioterapia, pero en cuanto a los pacientes tratados con régimen de ifosfamida vs los que no recibieron QT hubo un incremento en la sobrevida especifica de enfermedad estadísticamente significativa (92% vs 65%  $p=0.003$ ). Ese mismo autor, en otro estudio la correlación entre la respuesta a QT neoadyuvante por medio del grado de necrosis en el impacto en recurrencia y sobrevida en pacientes con STB de alto riesgo en extremidades. La recurrencia local a 5 y 10 años en pacientes con necrosis del 95% fue más baja que con los que tenían menor grado de necrosis (17% vs 23%). El grado de necrosis fue mayor en los pacientes que se adiciono ifosfamida al tratamiento (48% vs 13% con otros regímenes). Como no existen estudios aleatorizados, el impacto real en la supervivencia con esa estrategia no

está claro, sin embargo, la QT neoadyuvante permite seleccionar in vivo la respuesta a la QT y no parece perjudicarla.(40)

No existe secuencia ideal de las modalidades de tratamiento. Aunque algunos grupos recomiendan la QT neoadyuvante seguida de cirugía y RT adyuvante, otros recomiendan que la RT sea realizada después de la QT neoadyuvante y que, después, sea realizada la cirugía. Para los que defienden esa estrategia, esta es una forma de evitar complicaciones quirúrgicas locales, como dehiscencias. En ASCO 2009 se reportó un estudio de fase II, el cual incluyó 29 pacientes con liposarcoma mixoide/células redondas no metastásico que fueron tratados con trabectedina neoadyuvante en la dosis de 1,5 mg/m<sup>2</sup> IV en 24 h, cada 3 semanas, por 3 a 6 ciclos. De los 16 pacientes ya operados, hubo dos respuestas patológicas completas; por el RECIST, cinco respuestas parciales y el restante, enfermedad estable. Como no existe tratamiento estándar neoadyuvante para los sarcomas de partes blandas, la trabectedina podría ser considerada en pacientes con liposarcoma mixoide/células redondas.(41)

## **TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO**

Con los avances que ha habido con la modalidad combinada de tratamiento para los tumores sólidos, se han iniciado estudios en donde se da quimioterapia y radioterapia combinada o secuencial para paciente con sarcomas localizados, principalmente en extremidades. El objetivo del tratamiento preoperatorio para STB es el disminuir la etapificación del sarcoma previo a la cirugía resultando en una subsecuente cirugía conservadora y un mejor control local, haciendo un tumor pequeño, menor infiltración a tejido vecino y menor posibilidad de una invasión posterior. Los sarcomas de alto grado, voluminosos (>8-10 cm) de alto riesgo para recurrencia local y metástasis deben de considerarse para terapia preoperatoria.

Uno de los protocolos que inicio esto fue el de Eiber y colaboradores en la Universidad de California en donde se da doxorubicina intraarterial más 35 Gy de teleterapia en 10 fracciones, y le han seguido protocolos con el uso de

doxorubicina intravenosa y 28 Gy de radioterapia, previo al tratamiento quirúrgico, en ambos estudios no se encuentra diferencia en recurrencia local o sobrevida. Posteriormente en la Universidad de Illinois se trataron 55 paciente, 10 días previos al tratamiento quirúrgico, en donde se administró doxorubicina intrarterial mas radioterapia concomitante de 25 Gy en 10 fracciones, con un seguimiento de 94 meses, el control local fue de 85%, no hubo impacto en la sobrevida de los pacientes. Temple y colaboradores trato un grupo de 42 pacientes con un régimen de doxorubicina de 60 a 90 mg, la cual fue se administro de forma intrarterial e intravenosa por 3 días, posteriormente radioterapia secuencial de 30 Gy en 10 fracciones, la resección del tumor fue realizado 4 a 6 semanas después, con una media de seguimiento de 6 años, se logro control local en 39 de los 42 pacientes. (42)

Cornier y colaboradores reportaron la seguridad y aplicación de quimioradioterapia neoadyuvante de 50.4 Gy junto a ifosfamida con una dosis promedio de 10 g/m<sup>2</sup> por ciclo. El uso de dosis incrementadas de doxorubicina de 12.5- 20 mg/m<sup>2</sup> por semana durante 5 semanas concomitante con radioterapia fue reportada para ser segura y permite realizar una resección R0 o R1 en 26 de 27 pacientes. En ese estudio 50% de los pacientes tuvieron > 90% de necrosis tumoral incluyendo 2 pacientes con respuesta patológica completa.

En un estudio retrospectivo acerca de la experiencia que se tiene en el Hospital General de México en el manejo de sarcomas de tejidos blandos encontró que la recurrencia local más a distancia fue de 58% y se presentó en el 94% de los tumores de alto grado y en el 90% de los tumores mayores de 5 cm y los resultados en pacientes tratados con terapia combinada a base de cirugía, quimioterapia y radioterapia tuvieron un mejor control que fue de 14% en recurrencia de control local y de 22% en recurrencia a distancia, el grupo de cirugía solo fue de 61% de recurrencia local y de 52% de recurrencia a distancia, y aquellos que se les dio radioterapia posoperatoria con teleterapia a dosis de 65 Gy la recurrencia local fue de 21% y a distancia de 35%.El Radiation Therapy Oncology Group realizo un estudio fase II prospectivo para evaluar el régimen

MAID (Mesna, Doxorubicina, Ifosfamida y Dacarbazina) en un protocolo multiinstitucional en 66 pacientes con sarcoma de extremidad de alto grado de al menos 8 cm de diámetro. Los pacientes recibieron 3 ciclos de MAID neoadyuvante, intercalando la radioterapia preoperatoria (44 Gy administrados en un Split course) y otros 3 ciclos de MAID postoperatoriamente. Setenta y nueve pacientes completaron el protocolo preoperatorio y 59% completaron todo el tratamiento planeado. Tres pacientes (5%) experimentaron toxicidad letal (mielodisplasia e infección). El 83% de los pacientes experimentaron toxicidad grado 4. Sesenta y un pacientes se sometieron a cirugía y 58 de estos fueron resecciones R0, de los cuales 5 fueron amputaciones. La falla locoregional estimada a 3 años fue de 17.6% si la amputación es considerada una falla y 10.1% si no lo es. Las tasas a 3 años de sobrevida libre de enfermedad, sobrevida libre de enfermedad a distancia y sobrevida global fueron de 56.6%, 64.5% y 75.1% respectivamente. (43)

## **IV. OBJETIVOS**

**Objetivo general:** Evaluar el el periodo libre de enfermedad y la sobrevida en los pacientes con sarcomas de alto grado que se les dio manejo multidisciplinario

**Objetivos específicos:**

- Evaluar la respuesta que se tiene con la aplicación de quimioterapia neoadyuvante.
- Evaluar los pacientes que posterior a la administración de quimioterapia neoadyuvante resultaron resecables.
- Evaluar el periodo libre de enfermedad y supervivencia de los pacientes.
- Evaluar el porcentaje de pacientes que no requirieron cirugía radical.
- Evaluar los factores que influyeron en la recurrencia temprana y tardía de la enfermedad, así como su porcentaje de presentación.

## **V. JUSTIFICACION**

Los sarcomas de tejidos blandos se pueden presentar en cualquier lugar que presente tejido mesenquimatoso en el cuerpo, de las localizaciones más comunes es en las extremidades inferiores, hasta un 30 a 35% y estos pacientes tienen una alta mortalidad principalmente por metástasis a pulmón. El tratamiento estándar de estos pacientes es quirúrgico, en los años 1960 la mayoría de estos pacientes ameritaba amputación, con el advenimiento del manejo multimodal de los paciente se pudo evolucionar a la resección ampliada de la tumoración con la conservación de la extremidad y la adyuvancia para tener un control local y a distancia igual que con la amputación. Pero a pesar del manejo con adyuvancia multimodal no se ha mejorado la sobrevida de estos pacientes. Hay un subgrupo de pacientes que presentan factores de alto riesgo para recurrencia local y a distancia como son tumor mayor de 10 cm, de grado histológico alto y profundo, este subgrupo presenta mayor recurrencia a distancia con la consiguiente disminución de la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida general. Posteriormente se desarrollaron protocolos con quimioterapia preoperatoria la cual tiene como beneficios el preoperatoria permitir tratar potencialmente las micrometástasis, evalúa la respuesta de la quimioterapia in vivo y permite disminuir el tamaño tumoral, lo que facilita la resecabilidad quirúrgica. Razón por la cual se revisaron los expedientes de enero del 2010 a junio del 2013 de la unidad de Tumores Mixtos de aquellos pacientes con diagnóstico de sarcoma de extremidad de alto riesgo de recurrencia los cuales fueron tratados a base de terapia multimodal con quimioterapia preoperatoria, cirugía y posteriormente adyuvancia con radioterapia y consolidación con quimioterapia lo que permitiría tener un impacto en el periodo libre de enfermedad, conservación de la extremidad y supervivencia de estos pacientes.

## **VI. HIPOTESIS**

El tratamiento con quimioterapia preoperatoria a base Adriamicina – Ifosfamida y Mesna, la cual es la más estudiada, tiene impacto en el tratamiento de los sarcomas de extremidad del grupo de alto riesgo (mayores de 10cm, alto grado y profundos), con respecto al tratamiento temprano de la micrometastasis, evaluar la respuesta de la quimioterapia en la pieza quirúrgica y permite la reseccabilidad en tumores que previo al tratamiento no lo eran, además que la adición de la adyuvancia con radioterapia aumenta el control local y la consolidación con quimioterapia impacta principalmente en el periodo libre de enfermedad y la sobrevida de estos pacientes.

## **VII. MATERIAL Y METODOS**

### **Tipo de estudio**

Retrospectivo

Observacional

Longitudinal

Descriptivo

Se incluyeron aquellos pacientes vistos en la unidad de tumores mixtos del Servicio de Oncología del Hospital General de México que presentaran diagnóstico de Sarcoma de Tejidos Blandos localizado en extremidad clasificados como de alto riesgo por ser mayores de 10 cm, de alto grado histológico y que se encontraran en localización profunda.

El diagnostico se hizo con la realización de biopsia incisional para identificar la histología tumoral; las dimensiones del tumor se valoraron en base a la evaluación clínica y/o en su defecto la utilización de estudios de imagen.

Aquellos pacientes seleccionados fueron enviados a Oncología Médica para recibir de primera instancia 2 - 3 ciclos de AIM (Adriamicina, Ifosfamida y Mesna) y posterior a esto se valoro la respuesta la cual se clasifico como mayor del 50%(buena), 30-50%(regular), menos del 30%(mala) y sin respuesta.

Posterior a la quimioterapia preoperatoria se valoro la respuesta que tuvieron y se programaron para cirugía la cual se definió como excisión local amplia (con margen mayor de 1 cm), cirugía marginal (con margen menor de 1 cm) y cirugía radical (amputación).

Posterior a la cirugía se recabaron del resultado histopatológico la presencia de márgenes quirúrgicos, los cuales se clasificaron como negativos, positivos o marginales

Una vez que se recuperaron del postoperatorio quirúrgico se enviaron a Radioterapia donde recibieron Radioterapia externa con dosis promedio de 45 Gy y posteriormente se revaloró la administración de un incremento en la dosis de 20 Gy.

Posteriormente fueron enviados a Oncología Médica donde se valoró y se administraron 2-3 ciclos de consolidación de AIM.

El Seguimiento se dio por parte de los tres servicios y la evolución fue observada por el servicio de Tumores Mixtos con citas cada 3 meses y Radiografía de Tórax anual.

Aquellos casos que presentaron datos de recurrencia esta se clasificó como temprana (antes de 6 meses de terminado el tratamiento) o tardía (después de 6 meses de terminado el tratamiento) así como también se clasificó en local o a distancia. Cada caso de recurrencia fue individualizado y tratado con cirugía, quimioterapia o radioterapia según se requirió.

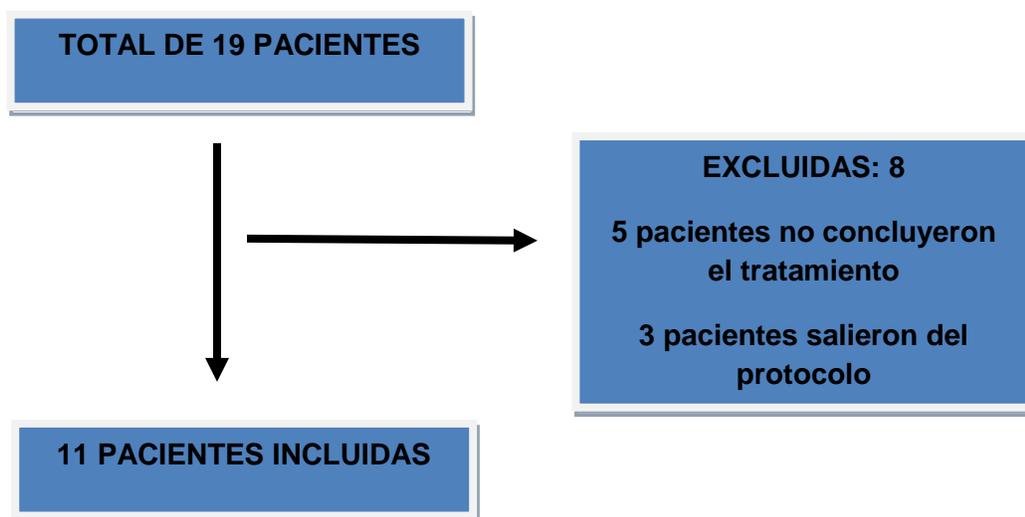
Los principales datos a evaluar fueron los aspectos epidemiológicos del grupo entre los que destacan la edad, sexo, localización del tumor, tipo histológico. Posteriormente se evaluaron los ciclos de quimioterapia administrados, el porcentaje de respuesta a la quimioterapia. Se evaluó el porcentaje de pacientes que se les pudo realizar excisión amplia, excisión marginal y cirugía radical y quienes de ellos tuvieron márgenes positivos, negativos o cercanos.

El intervalo libre de enfermedad se tomó en cuenta desde el día de la cirugía hasta la fecha de la última cita reportada con o sin recurrencia. También se tomó en cuenta aquellos pacientes que conservaron la extremidad afectada en comparación con aquellos pacientes que terminaron con cirugía radical

Se determinó el seguimiento de los pacientes desde el inicio de la consulta hasta la última cita registrada

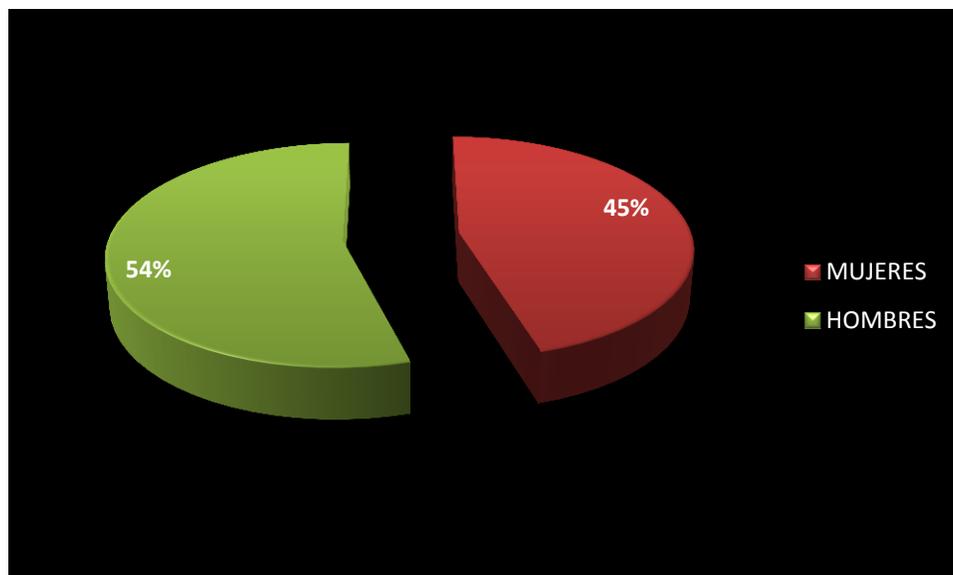
## VIII. RESULTADOS

Durante el periodo de Enero del 2010 a Mayo del 2013 se incluyeron dentro de la fase de estudio 19 pacientes con diagnóstico de sarcoma de tejidos blandos en extremidad con histología de alto grado que contaron con los criterios de inclusión. De estos 19 casos 5 no concluyeron el tratamiento, otros 3 pacientes no fueron considerados para el estudio debido a que salieron del protocolo. Únicamente para fines de estudio se pudieron evaluar once pacientes.

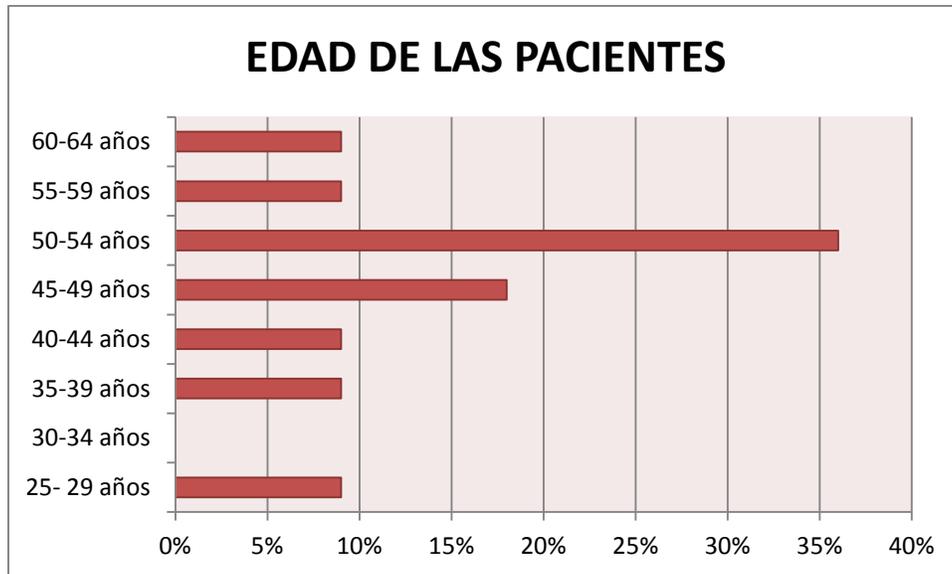


Dentro de los aspectos epidemiológicos del grupo estudiado se encuentra que de los 11 pacientes evaluados 5 fueron mujeres (45%) y 6 hombres (54%) y el promedio de edad que se presentaron fue de 45 años (rango de 28-62 años).

	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
FEMENINO	5	45%
MASCULINO	6	54%

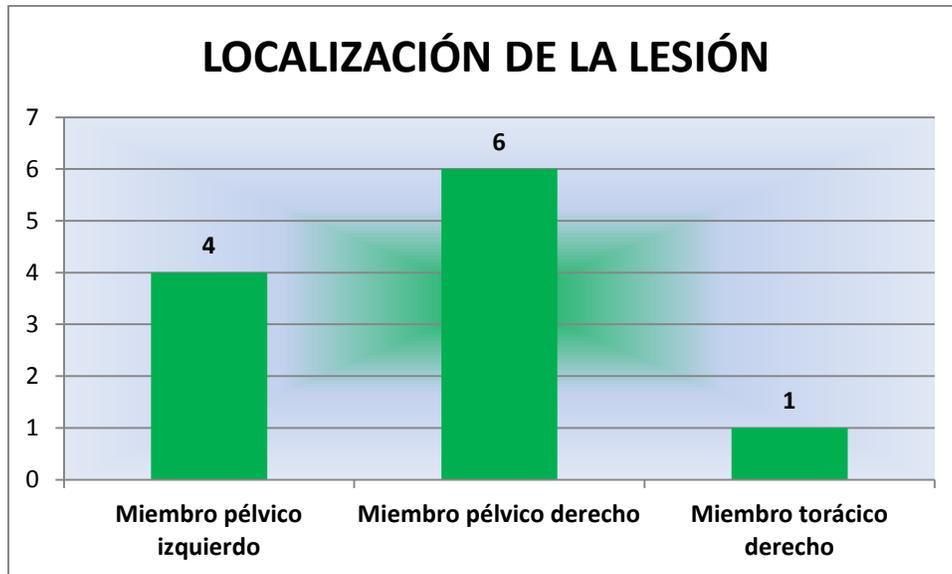


EDAD	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
25- 29 años	1	9%
30-34 años	0	0%
35-39 años	1	9%
40-44 años	1	9%
45-49 años	2	18%
50-54 años	4	36%
55-59 años	1	9%
60-64 años	1	9%



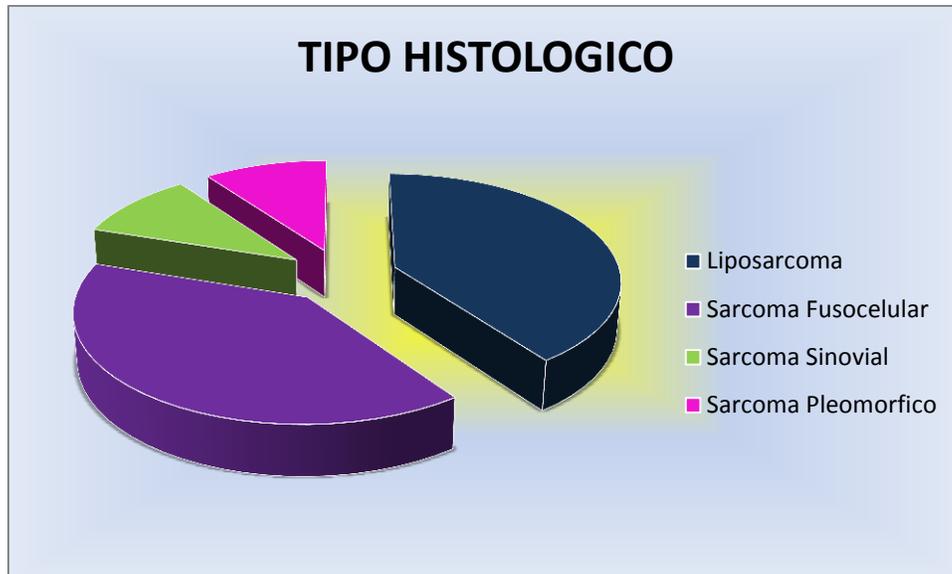
La localización más frecuente de la lesión fue en miembros pélvicos con 10 pacientes de los cuales 4 fueron del lado izquierdo (40%) y 6 en el derecho (60%) y 1 pacientes se presentaron en miembros torácicos (9.09%) del lado derecho.

LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJES
Miembro pélvico izquierdo	4	36.36%
Miembro pélvico derecho	6	54.54%
Miembro torácico derecho	1	9.09%



El tipo histológico más frecuente fue liposarcoma en 4 casos (36%), sarcoma fusocelular en 4 casos (36%), sarcoma sinovial en 1 (9%), sarcoma pleomorfo en 1 (9%).

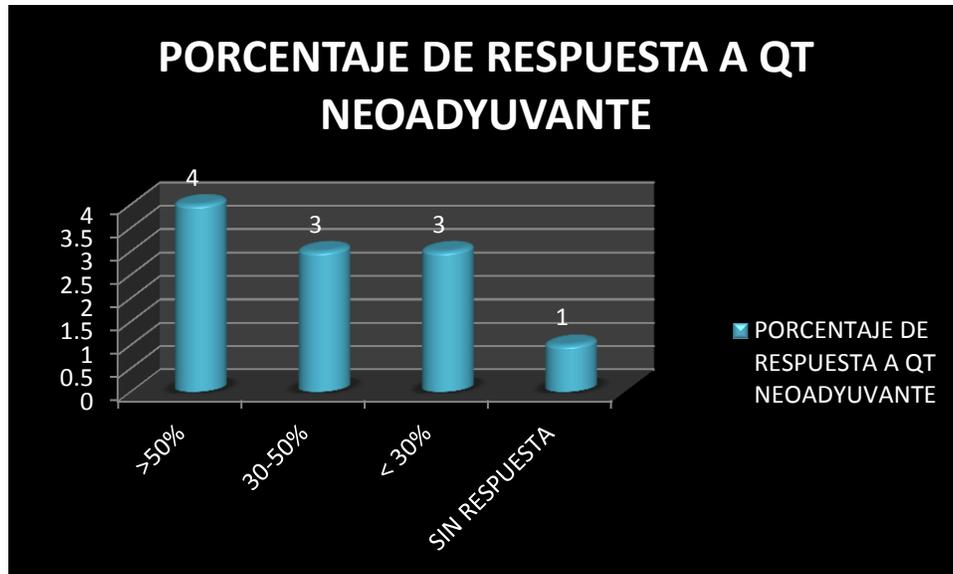
TIPO HISTOLOGICO	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJES
Liposarcoma	4	36%
Sarcoma Fusocelular	4	36%
Sarcoma Sinovial	1	9%
Sarcoma Pleomorfo	1	9%



El tamaño promedio de la lesión fue de 17 cm (rango 10-35cm). El tamaño de la lesión en miembro torácico fue de 17 cm, mientras que en miembro pélvico fue de 18 cm (rango 10-32 cm de diámetro).

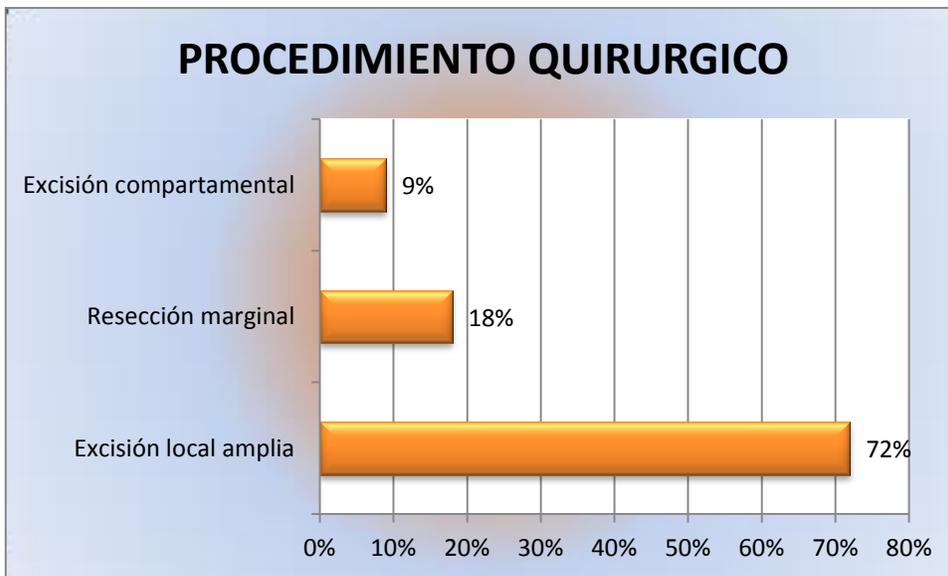
Todos los pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante a base de esquema AIM (Adriamicina, Ifosfamida y Mesna), 7 pacientes recibieron 2 ciclos neoadyuvante, mientras que 4 pacientes recibieron 3 ciclos. Los porcentajes de respuesta preoperatoria fueron 4 pacientes tuvieron una respuesta mayor del 50%, 3 pacientes tuvieron una respuesta del 30-50%, 3 pacientes tuvieron una respuesta menor al 30% y solo 1 paciente que se consideró sin respuesta a la quimioterapia.

RESPUESTA POSTERIOR A QT PREOPERATORIA		
PORCENTAJE DE RESPUESTA	NUMERO PACIENTES	PORCENTAJE
>50%	4	36.36%
30-50%	3	27.27%
< 30%	3	27.27%
SIN RESPUESTA	1	9.09%



Dentro de los procedimientos quirúrgicos realizados 8 pacientes (72%) se les pudo realizar excisión local amplia, a 2 (18%) se les realizó resección marginal y solo 1 se le realizó resección compartamental (9%). De los 8 pacientes que se les realizó excisión local amplia 6 (75%) tuvieron márgenes negativos, 1 (12.5%) tuvieron márgenes cercanos y 1 tuvieron márgenes positivos (12.5%). Los dos pacientes (100%) que se les realizó resección marginal tuvieron márgenes microscópicamente positivos y el paciente que se le realizó excisión compartamental (100%) resultó con márgenes negativos.

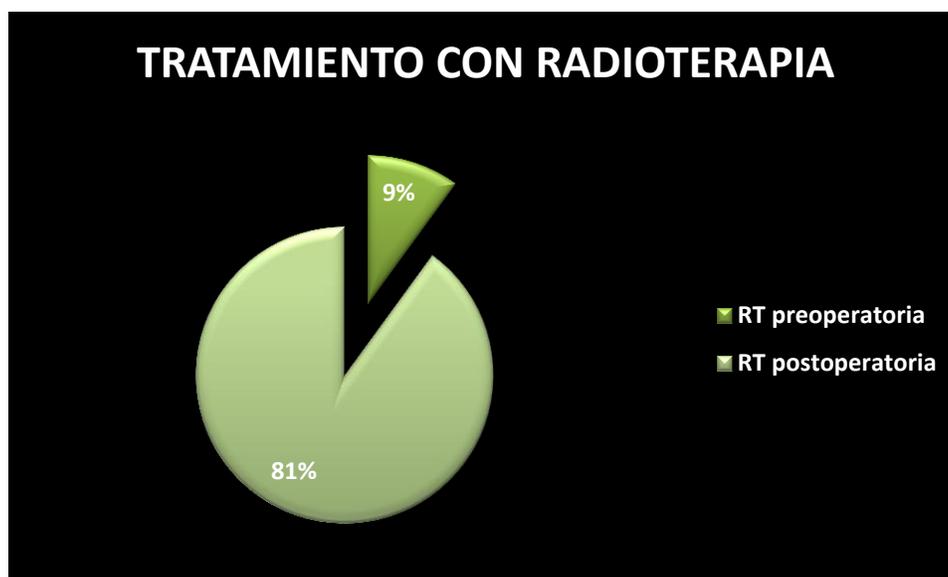
TIPO DE PROCEDIMIENTO	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
Excisión local amplia	8	72%
Resección marginal	2	18%
Excisión compartamental	1	9%



PROCEDIMIENTO	MÁRGENES	NÚMERO (%)
<b>Excisión local amplia (8)</b>	Márgenes positivos	1 (12.5%)
	Márgenes negativos	6 (75%)
	Márgenes cercanos	1 (12.5%)
<b>Resección marginal (2)</b>	Márgenes positivos	2 (100%)
	Márgenes negativos	0 (0%)
<b>Excisión compartamental (1)</b>	Márgenes positivos	0 (0%)
	Márgenes negativos	1 (100%)

Diez pacientes recibieron radioterapia en algún momento de su tratamiento. Solo un paciente (9%) no recibió por progresión de su enfermedad. Un paciente (9%) recibió radioterapia preoperatoria, recibió 45 Gy en 25 Fx. Nueve pacientes (81%) recibieron radioterapia postoperatoria, de los cuales los 9 recibieron tratamiento completo (radioterapia externa 45 Gy en 25 Fx más incremento 20 Gy en 10 Fx). La dosis promedio otorgada a los 10 pacientes fue de 56 Gy (rango 45-65 Gy).

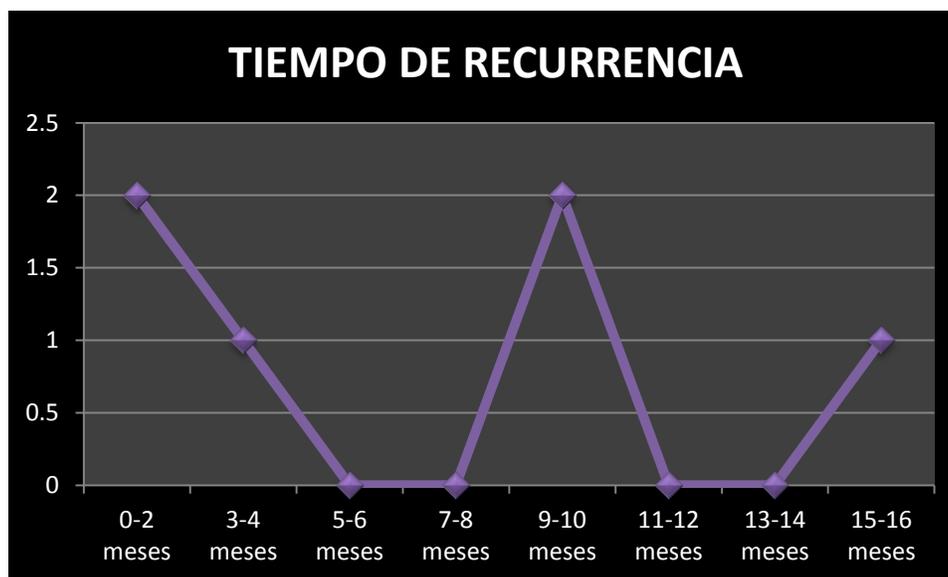
TRATAMIENTO CON RT	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
RT preoperatoria	1	9%
RT postoperatoria	9	81 %



Siete pacientes (63%) recibieron quimioterapia de consolidación cinco pacientes recibieron 2 ciclos, dos recibieron 3 ciclos.

El seguimiento promedio de los 11 pacientes fue de 18 meses (rango 8-29 meses), presentando un intervalo libre de enfermedad promedio de 12 meses (rango 0-29 meses). De los 11 pacientes evaluados 6 (54%) tuvieron recaída de la enfermedad, de los cuales 3 pacientes (27%) la presentaron antes de los 6 meses la cual fue local en 2 (18%) 1 fue a distancia (9%) . Tres pacientes (27%) presentaron recurrencia después de 6 meses terminado el tratamiento de los cuales 1 (9%) fueron locales y 2 (18%) a distancia.

TIPO DE RECAÍDA	LOCALIZACIÓN	NÚMERO	TIEMPO POST A CIRUGÍA
Recaída temprana (3)	Local	2	0 y 2 meses
	Distancia	1	3 meses
Recaída tardía (3)	Local	1	9 meses
	Distancia	2	10 y 16 meses

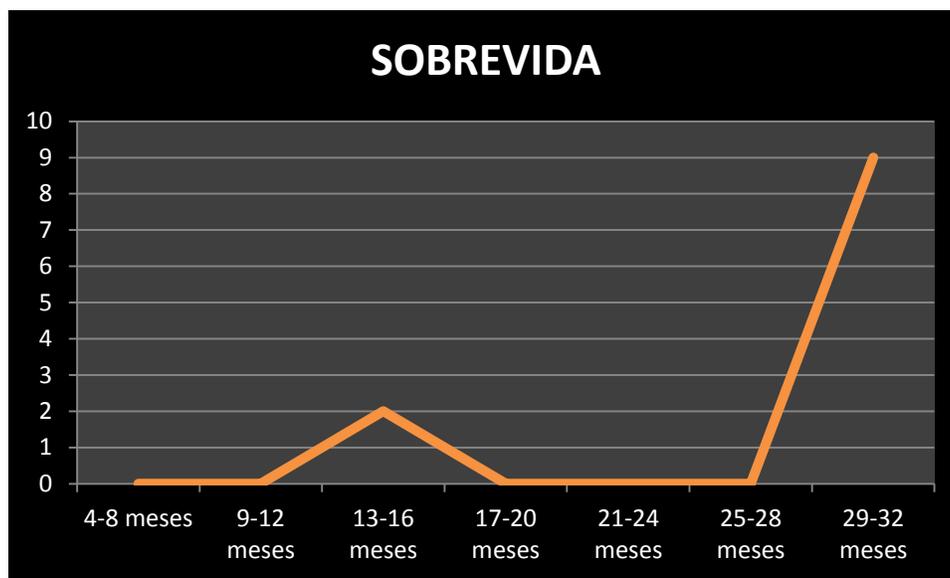


Dentro de los pacientes con recaída tardía, un paciente que presento recurrencia local a los 12 meses fue tratado con cirugía, volvió a presentar recurrencia a los 6 meses y se volvió a tratar con cirugía y se encuentra en seguimiento. Uno de los pacientes que presento recurrencia a distancia lo presento a los 10 meses y falleció a los 4 meses posteriormente y el otro presento la recurrencia a los 15

meses y se encuentra en tratamiento paliativo. Se encontró que los tres pacientes que presentaron recaída temprana de la enfermedad: 2 presento una respuesta a la quimioterapia preoperatoria menor al 30% y 1 no tuvo respuesta a la quimioterapia. Los tres pacientes presentaron márgenes quirúrgicos positivos posteriores a cirugía; a un paciente no se les considero candidato para quimioterapia de consolidación por progresión de la enfermedad, y los otros dos recibieron radioterapia de consolidación completa (65 Gy). Dentro de los tipos histológicos en estos tres pacientes fueron 1 con sarcoma sinovial, 1 liposarcoma y 1 sarcoma pleomorfico. Estos pacientes tuvieron un intervalo libre de enfermedad promedio de 4 meses (0-5 meses) con un seguimiento de 11.3 meses (6-18).

<b>FACTORES QUE INFLUYERON EN LA RECAÍDA</b>		<b>NÚMERO DE PACIENTES</b>
<b>Respuesta a QT preoperatoria</b>	50%	0
	<30%	2 (66.6%)
	0 respuesta	1(33.3%)
<b>Márgenes</b>	Positivos	3 (100%)
<b>Quimioterapia de consolidación</b>	No recibieron	3 (100%)
<b>RT de consolidación</b>	65 Gy	2 (66.6%)
<b>Tipo histológico</b>	Liposarcoma	1 (33.3%)
	Sarcoma Sinovial	1 (33.3%)
	Sarcoma pleomorfico	1 (33.3%)

Aquellos pacientes que presentaron recaída después de 6 meses llama la atención que 2 (66%) de ellos la histología fue liposarcoma y 1 (33%) fue sarcoma fusocelular, los 2 de liposarcoma tuvieron una respuesta de 30 - 50% a la quimioterapia preoperatoria y el paciente con fusocelular tuvo una respuesta de < 30%; 2 pacientes los de histología de liposarcoma tuvieron márgenes negativos posterior a la cirugía y el de histología de sarcoma fusocelular tuvo márgenes cercanos. Estos pacientes tuvieron un seguimiento promedio de 16 meses (14 – 29 meses) con un intervalo libre de enfermedad de 12 meses (10-15 meses). De este grupo de pacientes, 1 falleció por actividad tumoral a distancia, dos pacientes se encuentran vivos con extremidad y uno de ellos con quimioterapia paliativa.



Realizando un análisis de los márgenes se encontró que de los 11 pacientes, 7 (63%) presento márgenes negativos, 1 (9%) tuvo márgenes cercanos y 3 (27%) con márgenes positivos. De los 7 pacientes con márgenes negativos 1 (14%) tuvieron recurrencia tardía a nivel local. Del paciente con margen cercano este tuvo recurrencia pero a distancia de forma tardía. Mientras que de los 3 pacientes

con márgenes positivos 2 (66%) tuvieron recurrencia la cual las 2 (100%) fueron tempranas.

El seguimiento promedio de los 11 pacientes fue de 16 meses (rango 4-29 meses), Nueve pacientes (81%) se encuentran vivos hasta el momento de los cuales 8 (72%) se encuentran sin evidencia de actividad tumoral en su última cita y 1 (9%) se encuentran con actividad tumoral controlada. De los dos (18%) pacientes fallecidos uno presento recaída a distancia antes de los 6 meses y el otro después de los 6 meses.

## **IX. DISCUSION**

Los sarcomas de tejidos blandos son tumoraciones con múltiples variaciones histopatológicas, se conocen más de 50 subtipos, se desarrollan en cualquier parte del cuerpo con tejido mesenquimatoso, son aproximadamente el 1% del total de las neoplasias solidas en el adulto, la relación hombre-mujer es muy similar 1.2 - 1 según reportes del Instituto Nacional del Cancer Estadounidense, en nuestra serie la presentación fue más frecuente en hombres 54% hombres y 45% mujeres, lo que concuerda con la literatura, la media de edad de presentación fue de 48 años, casi 15 años menos que lo reportado en la literatura como edad media, La histología más frecuente fue el liposarcoma (36%) igual que el sarcoma fusocelular (36%), de acuerdo a la literatura y a lo registrado en el Instituto Nacional del Cáncer la histopatología más reportada son aquellos sarcomas no clasificados y en segundo lugar los liposarcomas, aunque la serie del Md Anderson refiere el sarcoma fusocelular en primer lugar y posteriormente los liposarcomas.

La combinación de doxorrubicina, ifosfamida y mesna (AIM) han sido reportadas con mejor efectividad que la doxorrubicina sola en el tratamiento de sarcomas de alto grado. En este estudio la respuesta mayor al 50% a la quimioterapia medida por el grado de necrosis se presentó en 4 pacientes, (36%), 3 pacientes con respuesta < 30% (27%), lo cual concuerda con la literatura referida de los regímenes que se adiciona ifosfamida en el tratamiento ya que aumenta la respuesta medible en la pieza quirúrgica como se refiere en esta serie. La mayoría de los pacientes en esta serie los cuales se sometieron a excisión local amplia presentaron márgenes negativos (6 pacientes/ 54%) lo cual es uno de los objetivos referidos en la literatura de la neoadyuvancia con quimioterapia. La dosis referida de quimioterapia y radioterapia como tratamiento en nuestra serie es la referida en los estudios internacionales. El periodo libre de recurrencia local con neoadyuvancia y resecciones amplias con margen negativo es de aproximadamente 83% según la literatura, en nuestra serie fue de aproximadamente el 82% con el tiempo de seguimiento de hasta 29 meses.

Nuestro estudio confirmó lo que refiere la literatura internacional, que los factores más importantes que aumentaron la recurrencia local, así como la recurrencia a distancia son márgenes positivos (28% vs <15% con márgenes negativos) y poca o nula respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.

En nuestro análisis enfocado a aquellos pacientes con tumores mayores de 10 cm, con histologías de alto grado y tratados con terapia multimodal secuencia de quimioterapia – cirugía- radioterapia-quimioterapia un tiempo libre de recurrencia promedio fue de 12 meses con un 54% de recurrencia global, de la cual el 18% fue local y 9% a distancia antes de los 6 meses y un 9 % fue recurrencia local y 18% recurrencia a distancia después de los 6 meses y encontramos que quizá el factor pronóstico más importante para recurrencia tanto local como a distancia sea la presencia de márgenes quirúrgicos positivos lo cual tiene un impacto en la sobrevida.

Nueve pacientes están vivos (81%), de estos 8 (72%) sin actividad tumoral y uno (9%) con actividad tumoral, lo cual da resultado de sobrevida global de 80% en una media de 17 meses de seguimiento de los pacientes. Lo cual presenta concordancia en la sobrevida global referida en la literatura tomando en cuenta que el tiempo de seguimiento no es el referido comúnmente en la literatura, el cual es de aproximadamente 5 años, debido a que se estadificarían como lesiones en EC III por la presencia de lesión de alto grado y mayor de 5 cm la sobrevida global dependiendo las series la reportan como del 60% - 65%.

## **X. CONCLUSIONES**

Los sarcomas son un grupo de neoplasia que aunque no son comunes, menos del <1% de las neoplasias solidas en toda la economía, se presentan en un amplio rango de edad, por lo cual afecta a un grupo de pacientes que se encuentran en edad reproductiva. Con el advenimiento de nuevas terapias se trató de mejorar el periodo libre de recurrencia local, a distancia y la sobrevida de estos pacientes, ahí es donde la terapia multimodal trata de impactar, la justificación de dar la quimioterapia neoadyuvante es porque permite un tratamiento temprano de las micrometástasis, evalúa la respuesta de la quimioterapia in vivo y permite una mayor resecabilidad de la tumoración permitiendo un mejor control local de la enfermedad.

Con esta modalidad de tratamiento en nuestra serie se alcanzó un periodo libre de enfermedad promedio de 12 meses, de los once pacientes, cuatro (36%) presento respuesta de >50% a la quimioterapia neoadyuvante y de ellos ninguno presento recurrencia local ni a distancia en el seguimiento de nuestro estudio. Nueve (81%) de once pacientes se encuentran vivos después de un seguimiento promedio de 29 meses. Con una sobrevida de 20 meses aproximadamente. No hubo ninguna amputación en esta serie.

El factor pronóstico más importante en nuestro estudio es el mismo que refiere la literatura internacional la baja respuesta a la quimioterapia por debajo del 50% y bordes positivos posterior al tratamiento quirúrgico. Las recurrencias tempranas (antes de 6 meses después de terminado el tratamiento) y las recurrencias a distancia, implican un peor pronóstico para la sobrevida de los pacientes.

Sin embargo aun se encuentra en estudio una terapia estándar que permita aumentar el periodo libre de enfermedad y la sobrevida global de estos pacientes. Con el advenimiento de la clasificación molecular donde se toman en cuenta alteraciones genéticas, estas tienen implicaciones en el pronóstico así como en el tratamiento con terapia blanco, la cual surge como una esperanza para cambiar la historia natural de esta neoplasia.

## **XI. BIBLIOGRAFIA**

- (1) Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J Thun Mj, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2013; 77: 534-634
- (2) Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Ruhl J, Howlander N, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Cronin K, Chen HS, Feuer EJ, Stinchcomb DG, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/), based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010.
- (3) Lahat G, Lazar A, Lev D. Sarcoma Epidemiology and Etiology: Potential Environmental and Genetic Factors. *Surg Clin. N. Am.* 2008; 88: 451-481
- (4) Dirección general de epidemiología. Compendio de cáncer Morbilidad/Mortalidad. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. 2001
- (5) Davidson T, Westbury G, Harmer CL. Radiation-induced soft-tissue sarcoma. *Br J Surg.* 1986; 73: 308–9.
- (6) Huvos AG, Woodard HQ, Cahan WG, et al. Postradiation osteogenic sarcoma of bone and soft tissues: A clinicopathologic study of 66 patients. *Cancer* 1985; 55: 1244–55.
- (7) Cahan WG, Woodward HG, Higinbotham ND, et al. Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases. *Cancer* 1948; 1: 3–29.
- (8) Stewart FW, Treves N. Lymphangiosarcoma in post mastectomy lymphedema: a report of six cases of elephantiasis chirurgica. *Cancer* 1948; 1: 64–81.
- (9) Woodward AH, Ivins JC, Soule EH. Lymphangiosarcoma arising in chronic lymphedematous extremities. *Cancer* 1972; 30: 562–72.

- (10) Fletcher CDM, Unni K, Mertens K eds. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2002
- (11) Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Bui NB, Terrier P, Collin CF, et al. A 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: 350-62
- (12) Antonescu CR. The role of genetic testing in soft tissue sarcoma. *Histopathology.* 2006; 48; 13-21
- (13) Pfeifer JD, Hill DA, O'Sullivan MJ, Dehner LP. Diagnostic gold standard for tissue tumours: morphology or molecular genetics. *Histopathology.* 2000; 37: 485-500
- (14) Hill DA, O'Sullivan MJ, Zhu X, et al. Practical application of molecular genetic testing as an aid to the surgical pathologic diagnosis of sarcomas: a prospective study. *Am. J. Surg Pathol.* 2002; 26: 965-977
- (15) Sorensen PHB, Lynch JC, Qualman SJ, et al. PAX3-FKHR y PAX7-FKHR Gene Fusions are prognostic Indicators in Alveolar Rhabdomyosarcoma: A report from the children's oncology group. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 2672-2679
- (16) Guillou L, Benhattar J, Bonichon F, et al. Histologic Grade, but not SYT-SSX Fusion Type, Is an important prognostic factor in patients with synovial sarcoma: A multicenter, retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 4040-4044
- (17) Heslin MJ, Lewis JJ, Woodruff JM, et al. Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 1997; 4: 425-431
- (18) Edge Stephen, Byrd D, Compton C., Fritz A, Greene F, Trotti A. *AJCC Cancer staging Manual*, New York Springer Seventh edition 2009

- (19) Enneking William, Spanierm, Malawer MM. The effect of the anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh. *Cancer* 1981; 47: 1005-22.
- (20) Lin PP, Guzel VC, Pisters PW, et al. Surgical management of soft tissue sarcomas of the hand and foot. *Cancer*. 2002; 95: 852-861
- (21) Stojadinovic A, Leung D, Hoos A, Jaques D, Lewis J, Brennan M. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg*. 2002; 235 (3): 424–434.
- (22) Suit HD, Mankin HJ, Wood WC, Gebhardt MC, Harmon DC, Rosenberg A, et al. Treatment of the patient with stage M, soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1988; 6: 854-62.
- (23) Herbert S, Corn B, Solin L, Lanciano R, Schultz D, McKenna W, Coia L. Limb Preserving Treatment for soft tissue sarcomas of the extremities. The significance of surgical margins. *Cancer* 1993; 72: 1230-8
- (24) Morton DL, Eilber FR, Wiesenburger TH et al. Limb salvage using preoperative intraarterial adriamycin and radiation therapy for extremity soft tissue sarcomas. *Aus N Z J Surg* 1978; 48: 56-59
- (25) Bujko K, Suit HD, Springfield DS et al. Wound healing after preoperative radiation for sarcoma of soft tissues. *Sur Gynecol Obstet* 1993; 176: 124-134
- (26) Pisters PW, O’Sullivan B. Retroperitoneal sarcomas: Combined modality treatment approaches. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 400-405
- (27) Nielsen OS, Cummings B, O’Sullivan B et al. Preoperative and postoperative irradiation of soft tissue sarcomas: Effect of radiation field size. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1595-1599
- (28) O’Sullivan B, Davis AM, Turcotte R et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: A randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2235–2241

- (29) Kunisada T, Ngan SY, Powell G et al. Wound complications following preoperative radiotherapy for soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 75–79
- (30) O’Sullivan B, Gullane P, Irish J et al. Preoperative radiotherapy for adult head and neck soft tissue sarcoma: Assessment of wound complication rates and cancer outcomes in a prospective series. *World J Surg* 2003; 27: 875–883
- (31) Springfield DS. Surgical wound healing. *Cancer Treat Res* 1993; 67: 81–98
- (32) Cheng EY, Dusenbery KE, Winters MR et al. Soft tissue sarcomas: Preoperative versus postoperative radiotherapy. *J Surg Oncol* 1996; 61: 90–99.
- (33) Davis AM, O’Sullivan B, Turcotte R et al.; Canadian Sarcoma Group; NCI Canada Clinical Trial Group Randomized Trial. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 2005; 75: 48–53
- (34) Wolfson AH. Preoperative vs postoperative radiation therapy for extremity soft tissue sarcoma: Controversy and present management. *Curr Opin Oncol* 2005; 17: 357–360.
- (35) Brant TA, Parsons JT, Marcus RB, Spanier SS, Heare TC, Van Der Griend RA, et al. Preoperative irradiation for soft tissue sarcomas of the trunk and extremities in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 899-906.
- (36) Potter DA, Kinsella T, Glatstein E, Wesley R, White DE, Seipp CA, et al. High-grade soft tissue sarcomas of the extremities, *Cancer* 1986; 58: 190-205.
- (37) Grobmyer S, Maki R, Mazumdar M, Riedel E, Brennan M, Singer S. Neo adjuvant chemotherapy for primary high grade extremity soft tissue sarcoma. *Annals of Oncology* 2004; 15: 1667-1672
- (38) Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar 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; 1; 113: 573-581

(39) Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Lancet*. 1997; 350: 1647-1657

(40) Bramwell V, Rouesse J, Steward W, et al. Adjuvant CYVADIC chemotherapy for adult soft tissue sarcoma-reduced local recurrence but no improvement in survival: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J. Clin Oncol*. 1994; 12: 1137-1149

(41) Frustaci S, De Paoli A, Bidoli E, et al. Ifosfamide in the Adjuvant Therapy of Soft Tissue Sarcomas. *Oncology* 2003; 65: 80-84

(42) Alektiar KM, Leung D, Zelefsky MJ, Brennan MF, Adjuvant Radiation for Stage II-B Soft Tissue Sarcoma of the Extremity. *J. Clin Oncol*. 2002; 20: 1643-1650

(43) Cormier JN, Patel SR, Herzog CE et al. Concurrent ifosfamide-based chemotherapy and irradiation. Analysis of treatment-related toxicity in 43 patients with sarcoma. *Cancer* 2001; 92: 1550–1555.