



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

“CORRELACIÓN DE FACTORES CLÍNICOS E HISTOLÓGICOS
CON AMPUTACIÓN COMO TRATAMIENTO PRIMARIO EN
PACIENTES CON SARCOMAS DE EXTREMIDADES”

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:
DR. JORGE ALBERTO SALAZAR ANDRADE

ASESOR DE TESIS:
DR. ARTURO PABEL MIRANDA AGUIRRE
MÉDICO ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

MÉXICO D.F. 2015



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.

Dra. Aura Erazo Valle Solís
Subdirectora de Enseñanza e Investigación

Dr. Jorge Ramírez Heredia
Jefe de Servicio y Profesor Titular del Curso de la Especialidad de Cirugía
Oncológica

Dr. Arturo Pabel Miranda Aguirre
Médico Especialista en Cirugía Oncológica y Director de Tesis

Dr. Jorge Alberto Salazar Andrade
Médico Residente y Autor

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Primero que nada quiero agradecer y dedicar esta tesis a la razón por la que he estado en este camino con altas, bajas y sobre todo muchísimas satisfacciones: a todos los pacientes que han ayudado a mi formación como Cirujano Oncólogo y que han ido conmigo a lo largo de esta aventura, que me compartieron momentos y fragmentos de vida por lo cual estaré agradecido el resto de mi existencia.

Gracias a mi Madre, que ha sido siempre motor principal en mis actividades día a día y ser apoyo incondicional ante las adversidades y logros que a lo largo de mi formación se han hecho presentes.

Gracias a mis maestros, muchos de los cuales son ejemplo a seguir en el ejercicio de esta tan completa especialidad.

Gracias en especial al Dr. Pabel Miranda, asesor de mi tesis y excelente Cirujano Oncólogo de nuestro Centro Médico.

Gracias a mis compañeros, que fueron como hermanos en esta etapa de la vida de la cual nos acordaremos siempre con una sonrisa.

Gracias a esa persona tan especial que se encuentra a mi lado, por su amor, comprensión y por compartir las experiencias obtenidas durante mis labores día con día.

Gracias a Dios, por estar conmigo y permitirme la dicha de, por fin, ser llamado: "Oncólogo"

ÍNDICE

| | |
|-------|-------------------------|
| I. | RESUMEN..... |
| II. | INTRODUCCIÓN..... |
| III. | MARCO TEÓRICO..... |
| IV. | OBJETIVOS..... |
| V. | JUSTIFICACIÓN..... |
| VI. | HIPÓTESIS..... |
| VII. | MATERIAL Y MÉTODOS..... |
| VIII. | RESULTADOS..... |
| IX. | DISCUSIÓN..... |
| X. | CONCLUSIONES..... |
| XI. | BIBLIOGRAFÍA..... |

I. RESUMEN

Los Sarcomas son un grupo de tumores malignos de origen mesenquimatoso aproximadamente 1% de las enfermedades malignas del adulto y 12% pediátricos. (1,2). El 80% se originan de los tejidos blandos y el resto del hueso. El Instituto Norteamericano Nacional del Cáncer por medio del Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) del 2006 al 2010 reporta que el 85.5% de los tumores de tejidos blandos corresponde a Sarcomas con un total de 12,341 casos, localizados en extremidades inferiores; siendo los más frecuentes los sarcomas no clasificados con un 19%, liposarcomas 16%, leiomiomas 13% e histiocitoma fibroso maligno con 10.5%. (6) La supervivencia de los pacientes con Sarcomas de Tejidos Blandos de Extremidades depende en última instancia del grado y tamaño tumoral, y no de la radicalidad de la cirugía inicial (9) lo que aumentaría la probabilidad de salvar la extremidad sin deteriorar la supervivencia. En el servicio de Oncología Quirúrgica del CMN 20 de Noviembre se realiza tratamiento conservador para sarcomas de extremidades y se recurre a la amputación como tratamiento para cierto grupo de pacientes, sin embargo, a la fecha no se desconocen los factores clínicos e histológicos correlacionados con la decisión de amputación del miembro afectado. En nuestro estudio el porcentaje de pacientes amputados en nuestro centro fue sólo del 10% del total de la muestra. Los factores de riesgo que identificamos con tendencia fueron sexo (femenino), grado tumoral (tumores grado I) y multifocalidad del tumor. Sin embargo el único factor de riesgo para amputación con significancia estadística fue la invasión vascular y ósea, lo que sugiere que al encontrar este factor se debe tomar en cuenta para normar el tratamiento a seguir.

II. INTRODUCCIÓN

Los Sarcomas son un grupo de tumores malignos de origen mesenquimatoso que comprenden aproximadamente al 1% de todas las enfermedades malignas del adulto y 12% de los cánceres pediátricos. (1,2). Aproximadamente el 80% se originan de los tejidos blandos y el resto del hueso. En Estados Unidos hay 12,020 casos de sarcomas de tejidos blandos por año con 4740 muertes. (3)

En México, la información sobre la casuística de STB es limitada. El Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM 2003) nos habla de una tasa de incidencia del 1.64% y de una mortalidad de ~0.6%. En un reciente estudio epidemiológico del Instituto Nacional de Cancerología de México (4), así como en los reportes del Hospital General de México (5), los datos son muy similares a los del RHNM-2003.

La incidencia aumenta conforme a la edad, teniendo una edad media de diagnóstico de 65años pero varía dependiendo el tipo histológico, un aproximado de 1-2 x 100,000 a la edad de 15años, 6 x 100,000 a la edad de 49años y 20 x 100,000 a la edad de 80 años. En general 1 de 320 personas desarrollarán esta neoplasia, 0.11% hombres y 0.09% mujeres de entre 50 y 70años de edad (6)

Los factores adversos de los STB (Sarcomas de Tejidos Blandos) están bien establecidos en numerosos estudios: Grado Histológico, Tamaño Tumoral y Profundidad parecen relacionarse específicamente con la sobrevida. (7,8)

La supervivencia de los pacientes con Sarcomas de Tejidos Blandos de Extremidades depende en última instancia del grado y tamaño tumoral, y no de la

radicalidad de la cirugía inicial (9) lo que aumentaría la probabilidad de salvar la extremidad sin deteriorar la supervivencia.

El pulmón es el sitio más frecuente de depósitos secundarios y comprende al 80% de las metástasis en Sarcomas de Partes Blandas. El riesgo de enfermedad metastásica pulmonar depende primordialmente del grado tumoral: Va desde 10% para los SPB, 30% para el grado intermedio y más del 50% para lesiones de alto grado. Alrededor del 70% de las metástasis pulmonares ocurren en los primeros 24 meses después de la resección del primario.

En este Centro Médico Nacional se trata de manera conservadora este tipo de padecimiento con métodos actuales y abordaje multidisciplinario, como en cualquier centro del mundo, identificándose a factores clínico e histológicos (Edad, tamaño tumoral, el grado tumoral alto, la presencia de recurrencia, tumores multifocales o multicomparamentales, la localización proximal, el presentar una biopsia o cirugía previa realizados en centros de “bajo volumen”, el haber recibido radioterapia previa, invasión al paquete vasculonervioso, invasión ósea, presencia de tumor fungado, sangrante o infectado, así como la presencia de metástasis como características que ameritan tratamiento con amputación del miembro afectado, reduciendo importantemente la calidad de vida del paciente además de un impacto en la percepción psíquica del paciente sobre su aspecto físico.

En el servicio de Oncología Quirúrgica del CMN 20 de Noviembre se realiza tratamiento conservador para sarcomas de extremidades y se recurre a la amputación como tratamiento para cierto grupo de pacientes, sin embargo, a la fecha no se desconocen los factores clínicos e histológicos correlacionados con la decisión de amputación del miembro afectado por lo que planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la correlación de los factores clínicos e histológicos relacionados con la amputación como tratamiento primario en pacientes con sarcomas de extremidades?

III. MARCO TEÓRICO

El Instituto Norteamericano Nacional del Cáncer por medio del Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) del 2006 al 2010 reporta que el 85.5% de los tumores de tejidos blandos corresponde a Sarcomas con un total de 12,341 casos, localizados en extremidades inferiores; siendo los más frecuentes los sarcomas no clasificados con un 19%, liposarcomas 16%, leiomiosarcomas 13% e histiocitoma fibroso maligno con 10.5%. (6)

El espectro de los sarcomas es amplio dado a que las células embrionarias mesenquimatosas de las cuales se derivan tienen la capacidad de madurar en musculoesqueléticas estriadas y en músculo liso, en adiposas, en tejido fibroso, hueso, cartílago e incluso el sistema nervioso periférico (11)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) incluye más de 100 subtipos histológicos de sarcoma (2), los más comunes se presentan en la siguiente tabla:

| SUBTIPOS HISTOLÓGICOS MÁS FRECUENTES DE SARCOMA DE TEJIDOS BLANDOS EN ADULTOS |
|---|
| Indiferenciado |
| Liposarcoma |
| Leiomiosarcoma |
| Sarcoma Sinovial |
| Tumor Maligno de la Vaina del Nervio Periférico |
| Rabdomiosarcoma |
| Fibrosarcoma |
| Tumor Primitivo Neuroectodérmico/Tumor de Ewing Extraesquelético |
| Angiosarcoma |
| Sarcoma Epiteloide |
| Sarcoma de Células Claras |
| Sarcoma Alveolar de Partes Blandas |
| Mesenquimoma Maligno |

SISTEMA DE GRADUACIÓN

El Sistema de Graduación de la Federación Francesa de Centros de Cáncer (FNCLCC) es el sistema de graduación preferido por el Colegio Americano de Patólogos y está basado en tres parámetros: la diferenciación, la actividad mitótica y la necrosis. Sólo debe ser usado para sarcomas vírgenes a tratamiento. (12, 13)

| |
|--|
| SISTEMA DE GRADUACIÓN DE LA FEDERACIÓN FRANCESA DE CENTROS DE CÁNCER (FNCLCC). |
| Diferenciación del tumor Calificación (Score) 1. Sarcoma histológicamente similar al tejido mesenquimal adulto 2. Sarcoma de subtipo definido (mixofibrosarcoma) 3. Sarcoma de tipo incierto, embrionario o indiferenciado |
| Cuenta de mitosis 1 0-9 mitosis/10 campos de 40x Calificación (Score) 2 10-19 mitosis/10 campos de 40x 3 >20 mitosis/10 campos de 40x |
| Necrosis tumoral Calificación (Score) 0 sin necrosis <50% de necrosis >50% de necrosis |
| Grado histológico Grado 1 Score total de 2 a 3 Grado 2 Score total de 4 a 5 Grado 3 Score total de 6, 7, 8. |
| Scores de diferenciación tumoral Liposarcoma bien diferenciado 1 Fibrosarcoma bien diferenciado 1 Tumor maligno de vaina nerviosa bien diferenciado 1 Condrosarcoma bien diferenciado 1 Liposarcoma mixoide 2 Fibrosarcoma convencional 2 Tumor maligno de vaina nerviosa convencional 2 Hemangiopericitoma bien diferenciado maligno 2 Mixofibrosarcoma (HFM mixoide) 2 Histiocitoma fibroso maligno pleomorfo-verticilado 2 Leiomiomas convencional 2 Condrosarcoma mixoide extraesquelético 2 Liposarcoma de células redondas 3 Liposarcoma pleomorfo 3 Liposarcoma desdiferenciado 3 Fibrosarcoma poco diferenciado 3 Schwannoma maligno epitelioides 3 Tumor maligno de vaina nerviosa poco diferenciado 3 Tumor tritón maligno 3 Hemangiopericitoma maligno convencional 3 |

| |
|--|
| HFM inflamatorio y de células gigantes 3 |
| Leiomiomasarcoma pleomorfo/epitelioide/poco diferenciado 3 |
| Sarcoma sinovial 3 |
| Rabdomiosarcoma 3 |
| Condrosarcoma mesenquimal 3 |
| Angiosarcoma poco diferenciado/epitelioide 3 |
| Osteosarcoma extraesquelético 3 |
| PNET/Ewing extraesquelético 3 |
| Sarcoma alveolar de tejidos blandos 3 |
| Tumor rabdoide maligno 3 |
| Sarcoma de células claras 3 |
| Sarcoma indiferenciado 3 |

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

En casi todas las ocasiones, los sarcomas aparecen de novo y no de una lesión benigna preexistente. La mayoría de los casos no tienen una etiología bien definida pero un número asociado de factores predisponentes han sido identificados (Li Fraumeni, Neurofibromatosis tipo I, Von Recklinhausen, retinoblastoma hereditario). (15)

Se reconoce a la radioterapia como inductora de sarcomas óseos y de tejidos blandos. La frecuencia aumenta con la dosis y el periodo de observación postradiación. La quimioterapia es otro factor de riesgo reconocido. La exposición a sustancias químicas. El linfangiosarcoma primario puede observarse posterior a una disección ganglionar axilar (Síndrome de Stewart-Treves). La reacción crónica secundaria a cuerpos extraños se ha considerado otro factor. El trauma es un factor poco frecuente a excepción de los desmoides. (15)

PRESENTACIÓN CLÍNICA

De acuerdo a una revisión del American College of Surgery la distribución de los sarcomas de tejidos blandos es como sigue (15):

*Muslo, Glúteos y región inguinal

* Extremidades superiores

*Torso

*Retroperitoneo

*Cabeza y Cuello

La queja más frecuente en sarcomas de extremidades es una masa indolora notada por unas pocas semanas a varios meses. A veces es detectada por dolor local o hipersensibilidad. El patrón de crecimiento varía de acuerdo a la agresividad del mismo. El patrón de diseminación es hematógeno, predominantemente al pulmón.

(15)

La presencia de enfermedad a distancia al momento del diagnóstico es poco frecuente pero es mayor en pacientes con un tumor largo, profundo, de alto grado y con histologías específicas. En una revisión retrospectiva de 1170 pacientes en 7.5años se encontró que: (16)

*La incidencia de metástasis a distancia al tiempo de diagnóstico es del 10%, y 83% de las metástasis son en los pulmones

*Hay un alto riesgo de metástasis en tumores que infiltran más allá de la fascia (9 vs 4%)

*El riesgo de tener metástasis en los pulmones al diagnóstico incrementa con histologías de alto grado de diferenciación (12, 7 y 1.2% para alto grado, intermedio y bajo grado respectivamente)

*Los subtipos histológicos que más presentan metástasis pulmonares son el Sarcoma de Ewing, el Condrosarcoma Extraesquelético y el Tumor Maligno de la Vaina del Nervio Periférico (MPNST) (25, 16.2 Y 13.6% respectivamente)

El Patrón de Recurrencia puede ser a distancia o local, esto depende de la localización anatómica, la extensión de la resección, el uso de radioterapia adyuvante y la histología (17, 18)

Aproximadamente el 25% de los pacientes desarrollará metástasis a distancia después de un tratamiento satisfactorio del tumor primario; la incidencia aumenta de 40 a 50% en tumores que son mayores a 5cm, que atraviesan la fascia, y de intermedio o alto grado (19,20)

DIAGNÓSTICO

Inicia con una historia detallada de cuando el tumor empezó, la velocidad de crecimiento, si hay o no síntomas que sugieran compromiso neurovascular. El examen físico se debe enfocar en el tamaño y la profundidad del tumor, la fijación a

estructuras vecinas, el edema asociado y a signos de daño neural. Son comunes los descuidos del paciente y del médico en cuanto a un diagnóstico temprano. (21)

El Departamento de Salud del Reino Unido publicó unos criterios para urgencia en pacientes con una lesión de tejidos blandos: (22)

- *Masa de más de 5cm

- *Tumor doloroso

- *Tumor que aumenta de tamaño

- *Tumor de cualquier tamaño que infiltra más allá de la fascia

- *Recurrencia de un tumor después de una resección

El marcador más sensible de malignidad es la profundidad, seguido de tamaño mayor a 5cm e historia de crecimiento rápido. (23)

Una resección parcial antes de que al paciente lo refieran a un centro de atención de 3er nivel parece no afectar la conservación de la extremidad, el control local, o en la mayoría de las series, la sobrevida; pero al parecer, la aparición de metástasis a distancia es mayor en éstos pacientes. (24)

Los exámenes de laboratorio son los de rutina; no existen marcadores para los STB.

Para la evaluación del sitio de tumor primario, se debe incluir una Tomografía o una Resonancia Magnética, la cual sería el estudio ideal para sarcoma de extremidades (25). La tele de tórax es importante en este grupo de pacientes. El uso del PET con FDG está en aumento. En un estudio la sensibilidad para recurrencia del PET fue

mayor que la de la TAC simple y contrastada (83 vs 50) pero la especificidad fue igual de buena para ambos (100%) (26)

Para la evaluación de metástasis a distancia específicamente pulmón, se recomienda la radiografía de tórax para aquellos pacientes con sarcoma de tronco y extremidades. (27) Otra opción es la TAC la cual detecta lesiones más pequeñas pero para el Colegio Americano de Radiología ambas son altamente apropiadas. (28)

La TAC de abdomen y pelvis es recomendada en pacientes con liposarcomas de células mixoides dado a su frecuencia en metástasis extrapulmonares. El rastreo óseo no es un estudio de estadificación inicial. (29)

Se requiere una biopsia adecuada para conocer el diagnóstico histológico ya que el tipo de tumor y grado determinan el tratamiento a seguir. En la mayoría se realiza con una biopsia con aguja de corte. (30-33) Si fuera profundo el tumor, se recomienda hacerla guiada por US o TAC. (34) Las biopsias abiertas deben reservarse para casos especiales. La incisión de las mismas debe ser longitudinal para que se incorporen fácilmente en la cirugía definitiva, minimizando sangrado y contaminación. Para una recurrencia o metástasis de un tumor ya conocido, se puede realizar una biopsia con aguja fina. (35)

ESTADIFICACIÓN

El sistema de estadificación más usado para los Sarcomas de Tejidos Blandos es el adoptado por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y la AJCC. El sistema utiliza tamaño tumoral (T), Profundidad (Superficial o Profundo), Involucramiento ganglionar (N), Presencia o Ausencia de Metástasis a Distancia (M), Grado Histológico (G). (36)

| CLASIFICACIÓN TNM |
|---|
| (T) Tumor primario TX El tumor primario no se puede evaluar T0 No hay evidencia de tumor primario T1 Tumor ≤ a 5 cm en su diámetro mayor T1a T1b Tumor superficial ≤ 5 cm en su diámetro mayor Tumor profundo ≤ 5 cm en su diámetro mayor T2 Tumor > 5 cm en su diámetro mayor T2a T2b Tumor superficial > de 5 cm en su diámetro mayor Tumor profundo > de 5 cm en su diámetro mayor |
| (N) Nódulos linfáticos regionales NX Nódulos regionales no se pueden evaluar N0 Nódulos linfáticos regionales sin metástasis N1 Nódulo linfático regional con metástasis |
| (M) METÁSTASIS A DISTANCIA M0 No hay metástasis a distancia M1 Metástasis a distancia |
| (G) GRADO HISTOLÓGICO GX No se puede evaluar el grado G1 Grado 1 FNCLCC 2-3 Puntos G2 Grado 2 FNCLCC 4-5 Puntos G3 Grado 3 FNCLCC 6-8 Puntos |

| ESTADIFICACIÓN DE LA AJCC | | | | | |
|---------------------------|-------|------------|-----------------------------|----------|------------|
| ESTADIO | GRADO | TUMOR | CARACTERÍSTICA | GANGLIOS | METÁSTASIS |
| IA | G1 | T1a T1b | TUMOR PEQUEÑO DE BAJO GRADO | N0 | M0 |

| | | | | | |
|-----|-----------|------------|--|----|----|
| IB | G1 | T2a T2b | TUMOR GRANDE DE BAJO GRADO | N0 | M0 |
| IIA | G2 G3 | T1a T1b | TUMOR PEQUEÑO DE GRADO INTERMEDIO O ALTO | N0 | M0 |
| IIB | G2 | T2a T2b | TUMOR GRANDE DE GRADO INTERMEDIO | N0 | M0 |
| III | G3 | T2b | TUMOR GRANDE PROFUNDO DE ALTO GRADO | N0 | M0 |
| | CUALQUIER | CUALQUIER | GANGLIOS POSITIVOS | N1 | M0 |
| IV | CUALQUIER | CUALQUIER | METÁSTASIS | N0 | M1 |

TRATAMIENTO DE SARCOMA DE EXTREMIDADES

De acuerdo a las guías NCCN (National Comprehensive Cancer Network) el tratamiento se resume de la siguiente manera: (37)

*Tumores de bajo grado <5cm, superficiales o profundos – cirugía con consideración de RT postoperatoria si los márgenes son menores o iguales a 1cm

*Tumores de bajo grado >5cm, superficiales o profundos – cirugía con RT postoperatoria para todos los pacientes con márgenes menores o iguales a 1cm

Para tumores de alto grado de cualquier tamaño, superficiales o profundos, las recomendaciones de tratamiento se basan en la posibilidad de resección y los resultados funcionales:

*Para tumores resecables con resultado funcional aceptable, las opciones serían cirugía seguida de RT, cirugía sola (tumores pequeños con márgenes aceptables), RT preoperatoria, QT preoperatoria o QT – RT preoperatoria.

*Para tumores potencialmente resecables pero con resultado funcional adverso, las opciones serían RT preoperatoria, QT preoperatoria o QT – RT preoperatoria. Estas guías no refieren un régimen específico de QT – RT.

En México de acuerdo al Primer Consenso Nacional de Diagnóstico y Tratamiento de la Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO) diciembre del 2013, el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos de extremidades se divide como sigue:

Estadio I y II

Resección quirúrgica con margen de un centímetro se considera el tratamiento de elección para los sarcomas localizados, superficiales y de bajo grado menores a 5 cm. Los sarcomas de alto grado, pequeños, superficiales (IIA) o profundos requieren RT adyuvante. Los sarcomas de grado bajo o intermedio grandes (IIB) se valora la RT adyuvante de acuerdo a las características propias del tumor y del paciente. (38, 39, 40)

Estadio III

La cirugía radical está indicada. La supervivencia depende de del grado y el tamaño tumoral por lo que de ser posible se prefiere salvar la extremidad. (41)

QT – RT, Neoadyuvante

Se ha encontrado aumento en la supervivencia y se han disminuido las tasas de recurrencia en tumores con gran extensión o alto grado de malignidad con el tratamiento neoadyuvante. Generalmente se basa en adriamicina intraarterial o intravenosa. Los mejores resultados se obtuvieron con 45Gy de teleterapia más IMAP (ifosfamida, mitomicina, adriamicina, platino) con respuestas de 40% y toxicidad grave de hasta 23%.

RT Neoadyuvante

Ayuda en cuanto a la reducción del tamaño y limita la extensión microscópica aunque los pacientes tienen aumento de la tasa de complicaciones postoperatorias. (42)

Rol de la perfusión aislada de extremidad con melfalán y factor de necrosis tumoral

La perfusión aislada de la extremidad con la combinación de melfalán-TNF tiene la mejor tasa de respuesta patológica completa (36%).³⁸ La respuesta patológica completa es de 28% a 37% (43, 44) aunque en algunos reportes se han obtenido 70% y 100. (45, 46) La posibilidad de realizar una cirugía conservadora de la extremidad se da hasta en el 95% de los casos.

Estadio IV

Se basa en el número de metástasis, sitios afectados y momento del diagnóstico de la enfermedad. La opción primaria es la cirugía, mientras que en aquellos con enfermedad irrecusable, múltiple o con más de dos sitios de afección, la quimioterapia será el tratamiento a seguir. Generalmente se utilizan esquemas basados en ifosfamida o antraciclinas. (47)

PRONÓSTICO

Los sarcomas de tejidos blandos son un grupo heterogéneo de tumores. El pronóstico varía considerablemente entre los diferentes tipos histológicos. La supervivencia global en sarcomas de tejidos blandos es de 50 a 60% a 5 años. 5 factores pronósticos clave parecen determinantes:

- 1) Edad del paciente
- 2) Presencia de metástasis al diagnóstico
- 3) Tamaño tumoral
- 4) Grado Histológico
- 5) Profundidad del Tumor

De estos factores, el grado histológico es el factor más importante para determinar el riesgo de metástasis y el intervalo libre de enfermedad

El médico puede hacer poco en cuanto a influir la profundidad tumoral, la edad del paciente o el grado o histología. Sin embargo, un abordaje y tratamiento adecuado al momento del diagnóstico ayuda a influir en el tamaño tumoral. (48)

RECURRENCIA LOCAL

Cerca del 30% de los sarcomas de tejidos blandos recurren después de la escisión, la mayoría temprano, aunque la recurrencia tardía también ha sido descrita, especialmente en las extremidades. Cuando la recurrencia es tratada con escisión quirúrgica el riesgo de una nueva recurrencia es igual que el procedimiento primario. La recurrencia local por sí misma parece ser una variable independiente para sobrevivir con el agregado de que pudiera ser de alto grado o más agresivo. (49, 50)

DISEMINACIÓN ÓSEA

La invasión ósea es rara. (51)

METÁSTASIS PULMONARES

Los Sarcomas de Tejidos Blandos presentan metástasis en 15% o más casos, aumentando hasta 40% en los de alto grado. La media de supervivencia con metástasis

es de 16 meses. El riesgo de metástasis es más alta los primeros 2 años. La mayoría ocurre en el pulmón por lo que en el seguimiento se debe incluir una tele de tórax como rutina. La metastasectomía tiene lugar en esta patología con resultados variables. (52) Son menos comunes las metástasis aisladas resecables al hígado, pero en algunas pequeñas series se examinó la hepatectomía y la supervivencia a 5 años puede alcanzar 30%.

IV. OBJETIVOS

Objetivo General: Determinar los factores de riesgo clínicos e histológicos para amputación como tratamiento primario en pacientes con Sarcoma de Extremidades

Objetivos Específicos: En pacientes con sarcoma de extremidades:

1. Conocer las características clínicas e histológicas
2. Conocer el porcentaje de pacientes que son sometidos a amputación.
3. Conocer la tasa de recurrencia local y a distancia
4. Conocer el periodo libre de enfermedad

Secundarios:

1. Conocer la sobrevida de pacientes con tratamiento conservador
2. Conocer las diferencias entre los pacientes tratados en forma conservadora y radical con amputación
3. Comparar las tasas de amputación en pacientes tratados en centros de alto volumen vs bajo volumen.

V. JUSTIFICACIÓN

El tratamiento quirúrgico de Sarcomas de Tejidos Blandos de las Extremidades (SPBe) ha ido evolucionando a través del tiempo y sabemos que en tumores irresecables o metastásicos la amputación per-sé no es un factor que mejora la sobrevida en este tipo de pacientes, lo que ha llevado a tratamientos cada vez más conservadores. Esto ha resultado en nuevas estrategias de tratamiento aceptados en pacientes con tumores irresecables y recurrentes, antes de considerar la amputación. Sin embargo, aún existe un numero importantes de pacientes en los cuales no es posible llevar un tratamiento conservador y son llevadas a amputación, con la consecuente alteración en su calidad de vida e imposibilidad para continuar con su vida laboral, gran deterioro en la autoimagen y en su integración social.

Las características clínicas e histológicas varían en cada paciente, sin embargo, en la experiencia de cirujanos oncólogos (Comunicación personal) han observado que la mayoría de los pacientes comparten características por las que deben ser sometidos a amputación de extremidades como tratamiento primario de sarcomas, sin embargo, a la fecha no hemos encontrado estudios en los que se haya analizado el grado de correlación que tienen las características clínicas e histológicas con la opción terapéutica de amputación. Proponemos el presente estudio para con la información obtenida poder identificar y estratificar la mejor estrategia quirúrgica para pacientes con este tipo de cáncer.

VI. HIPÓTESIS

Ha: Existen factores de riesgo significativamente estadísticos al comparar pacientes sometidos a amputación contra cirugía conservadora como tratamiento primario en sarcomas de extremidades.

Ho: No existen factores de riesgo significativamente estadísticos al comparar pacientes sometidos a amputación contra cirugía conservadora como tratamiento primario en sarcomas de extremidades.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio Transversal, observacional, descriptivo, analítico.

Asumiendo una correlación como importante cuando es mayor del 80%, utilizando una fórmula para proporciones, para un poder del 0.80 y un error tipo I de 0.05, se requiere un tamaño de muestra de mínimo 45 pacientes.

$$n = \frac{Z\alpha + Z\beta pq}{d^2}$$

Dónde: $Z\alpha = 1.96$; $Z\beta = 0.84$; $p = 0.80$; $q = 1-p$; $d = 0.10$

Las unidades de observación fueron los pacientes atendidos en el servicio de oncología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE con el diagnóstico de sarcoma de extremidades.

Los Criterios de Inclusión fueron:

1. Pacientes mayores de 16 años
2. Diagnóstico confirmado de Sarcoma de extremidades
3. Que recibieron tratamiento radical con amputación o conservador

Los Criterios de Exclusión fueron:

1. Pacientes con tumores primarios en tórax o abdomen u otro sitio del organismo diferente a extremidades

2. Pacientes con otra estirpe histológica

Los Criterios de Eliminación fueron:

1. Pacientes con expediente clínico incompleto

Variables y unidades de medida

| Variable | Categoría | Escala | Unidad de medición | Definición operacional |
|---------------------|--------------|--------------------|--|--|
| Edad | Cuantitativa | Discreta | Años | Habitual |
| Sexo | Cualitativa | Nominal dicotómica | Masculino Femenino | Habitual |
| Tamaño tumoral | Cuantitativa | Intervalar | Centímetros | Diámetro mayor medido por estudio de imagen al momento de su ingreso. |
| Subtipo histológico | Cualitativa | Nominal | Clasificación de la Organización Mundial de Salud. | <ul style="list-style-type: none"> • Sarcoma pleomórfico indiferenciado (incluyendo las variantes pleomórfico, células redondas y células en huso). • Liposarcoma. • Leiomiosarcoma. • Sarcoma sinovial. • Tumor maligno de la vaina de nervio periférico. • Rabdiomiosarcoma • Fibrosarcoma • Angiosarcoma • Sarcoma epiteloide • Sarcoma de células claras |
| Grado Tumoral | Cualitativa | Nominal | De acuerdo Sistema de gradificación de EORT* y FNCLCC** se considerarán: <ul style="list-style-type: none"> • Grado 1 • Grado 2 • Grado 3 | Se tomará en cuenta la diferenciación del tumor, la cuenta de mitosis y la necrosis tumoral (ver anexo 1). |

| | | | | |
|---|-------------|---------|---|---|
| Localización del tumor(es) primarios | Cualitativa | Nominal | Localización topográfica del tumor. | Sitio localización del tumor primario en relación a la extremidad. |
| Focalidad | Cualitativa | Nominal | <ul style="list-style-type: none"> • Unifocal • Multifocal | Unifocal: se refiere a la presencia de un solo tumor por imagen y resultado de patología |
| Relación compartimental | Cualitativa | Nominal | <ul style="list-style-type: none"> • Un solo compartimiento • Multicompartimental | Un solo compartimiento: el tumor ocupa solo un compartimiento Multicompartimental: El tumor ocupa múltiples compartimientos |
| Invasión al paquete vasculo nervioso o al hueso | Cualitativa | Nominal | <ul style="list-style-type: none"> • Sin invasión • Con invasión al paquete vasculo nervioso • Con invasión al hueso | Habitual. |
| Tipo de presentación. | Cualitativa | Nominal | <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad primaria • Enfermedad recurrente • Enfermedad metastásica | Tipo de presentación del tumor al momento de la evaluación en base a si ha recibido tratamientos previos o no, o la presencia de metástasis. |
| Sitio donde fue tratado previamente | Cualitativa | Nominal | <ul style="list-style-type: none"> • Centro de bajo volumen • Centro de alto volumen | Centros de bajo volumen: centros hospitalarios oncológicos o no que realicen menos de 20 procedimientos por sarcoma al año. Centros de alto volumen: centros hospitalarios donde se realicen más de 20 procedimientos por SPBe al año. |
| Tratamientos previos recibidos | Cualitativa | Nominal | <ul style="list-style-type: none"> • Cirugía • Radioterapia • Quimioterapia | Tipo de tratamientos previos que recibió el paciente en caso de enfermedad recurrente o persistente. |

| | | | | |
|-----------------------------------|--------------|--------------------|--|--|
| Tipo de cirugía realizada | Cualitativa | Nominal | Resección intracapsular Resección marginal Resección amplia Resección radical | 1. Resección intracapsular: La escisión se realizó dentro de la masa tumoral y resulta en la eliminación de solo una parte de ella, la pseudocápsula y tumor macroscópica permanecen. 2. Resección marginal: El plano de disección se realiza a través de la pseudocápsula tumoral, con la posibilidad de dejar enfermedad residual. 3. Resección amplia: La escisión incluye el tumor, la pseudocápsula y un margen de tejido sano periférico a la lesión en todas los márgenes. 4: Radical: La escisión incluye todo el compartimiento anatómico (amputación). |
| Tipo de residual tumoral obtenido | Cualitativa | Nominal | R0. R1 R2 | R0: Sin residual tumoral. R1: Residual microscópico. R2: Residual macroscópico. |
| Periodo libre de recaída | Cuantitativa | Discreta | Meses | Tiempo transcurrido desde el término del tratamiento quirúrgico hasta la presencia de recurrencia en meses o la última visita de seguimiento. |
| Progresión o recaída | Cualitativa | Nominal dicotómica | Si No | Progresión tumoral posterior al tratamiento |
| Sitio de progresión o recaída. | Cualitativa | Nominal | Sitio de progresión o recaída. | Lugar anatómico de progresión. |

| | | | | |
|-------------------------------------|--------------|----------|---|---|
| Tipo de tratamiento para la recaída | Cualitativa | Nominal | Cirugía Quimioterapia sistémica Radioterapia paliativa Cuidados paliativos | Habitual. |
| Sobrevida global | Cuantitativa | Discreta | Meses | Tiempo transcurrido desde el tratamiento quirúrgico inicial hasta la muerte del paciente o la última visita de seguimiento. |

TRATAMIENTO RADICAL CON AMPUTACION (ANATÓMICA): Procedimiento quirúrgico radical que extirpa parte o la totalidad de una extremidad. Es un proceso reconstructivo para dotar al paciente de un muñón que le permita adaptarse a posteriori a una prótesis y con esto se obtenga la mejor calidad de vida posible. Nominal presente/ausente

Del registro de pacientes del servicio de oncología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE (libreta de preconsulta), se seleccionarán los expedientes clínicos que cumplan con los criterios de selección de enero del 2010 a enero del 2011.

Del expediente clínico se registrarán las siguientes variables: Edad, Sexo, Tamaño Tumoral, Subtipo Histológico, Grado Tumoral, Localización del Tumor Primario, Focalidad, Relación Compartamental, Invasión al Paquete Vasculonervioso o al hueso, Tipo de Presentación, Sitio Donde Fue Tratado Previamente, Tratamiento Previo, Tipo de Cirugía, Tipo de Residual Tumoral, Periodo Libre de Recaída, Sitio de Progresión o Recaída, Tipo de Tratamiento para la Recaída, Sobrevida Global.

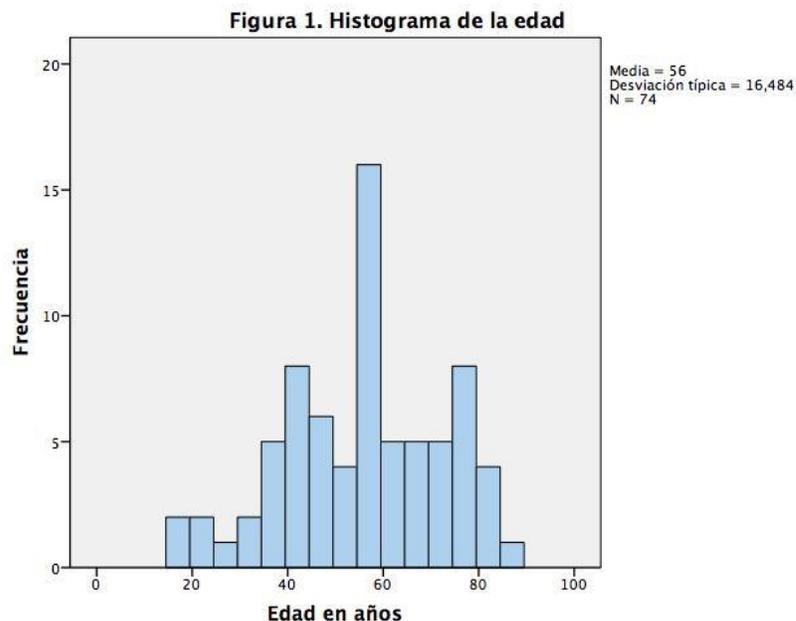
Los datos se analizarán en la base de datos SPSS versión 21 para IOs. Se determinará la distribución de las variables con prueba K de Smirnov y de acuerdo a esto, se utilizará media, desviación estándar, mediana y rangos para la estadística descriptiva. Para determinar la correlación utilizaremos Rho de Spearman o Pearson para variables nominales y cuantitativas respectivamente. Para identificar las diferencias entre los pacientes tratados con amputación y tratados en forma conservadora (Objetivo secundario) utilizaremos χ^2 para variables nominales y t de Student o U de Mann Whitney para variables cuantitativas de acuerdo al comportamiento de la información. Consideraremos significancia estadística con $p < 0.05$.

El estudio se ajustará a los lineamientos establecidos por la secretaría de Salud y por el CMN 20 de Noviembre en materia de investigación clínica. Considerando que se trata de un estudio descriptivo analítico retrolectivo en el cual únicamente se obtendrá la información del expediente clínico no se requiere carta de consentimiento informado.

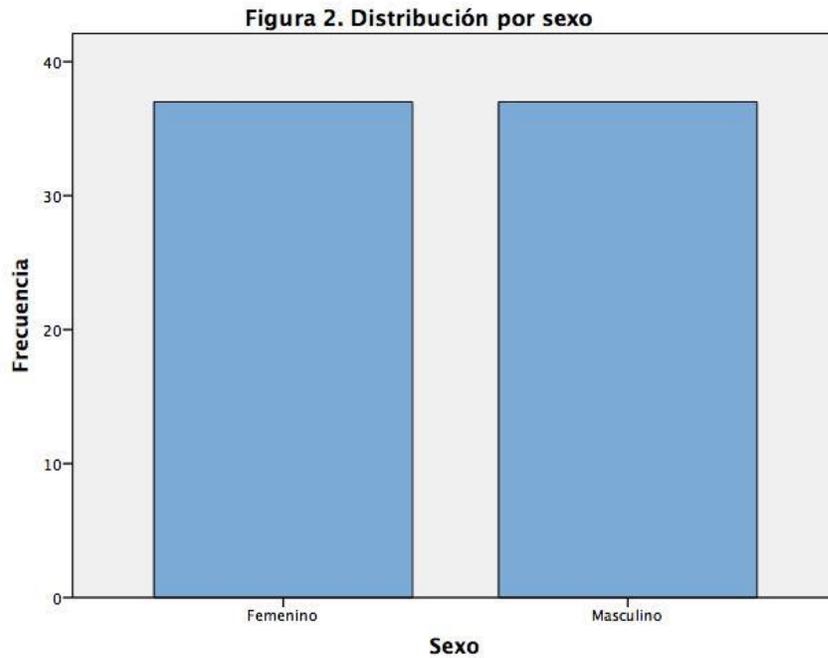
El estudio se ajustará al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud", Título segundo, Capítulo 1, Art. 17, referente a una "investigación sin riesgo" ya que se trata de un estudio que contempla investigación documental retrolectiva

VIII. RESULTADOS

Se realizó un estudio retrospectivo en el que se revisaron los expedientes de los pacientes que ingresaron durante el periodo transcurrido desde el 3 de febrero del 2011 al 25 de febrero del 2015 al servicio de Oncología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Se obtuvieron los datos a partir del registro de la libreta de preconsulta, usando el criterio de búsqueda “sarcomas”, “tumor de tejidos blandos”, “tumor de extremidad”. Se obtuvieron un total de 228 pacientes que ingresaron al servicio durante este periodo. Se incluyeron sólo los pacientes con diagnóstico confirmado de sarcoma de tejidos blandos de extremidad, se eliminaron aquellos pacientes que presentaron sarcoma primario óseo, tumor benigno, aquellos que no recibieron tratamiento o que no completaron seguimiento. Al final se analizaron 74 pacientes que cumplieron con los criterios establecidos. La media de edad para estos pacientes fue de 56 años, DE +/- 16.484 (Figura 1).



En cuanto a distribución por sexo no hubo diferencias en cuanto a grupos hombre – mujer, correspondió a 1:1 (Figura 2).



La distribución por etapas la mayoría correspondió a una etapa III, con 31% (N= 23), seguida por la etapa IB y IIB, con 27 y 23% respectivamente (N= 20, 17) (Figura 3). El subtipo histológico más frecuente fue el Liposarcoma con 49% (N= 23), seguido de Sarcoma Pleomórfico Indiferenciado (SPI) y Leiomiomasarcoma con 12% cada uno en tercer lugar el Fibrosarcoma con 11% (Figura 4).

Figura 3. Distribución de acuerdo a la etapa

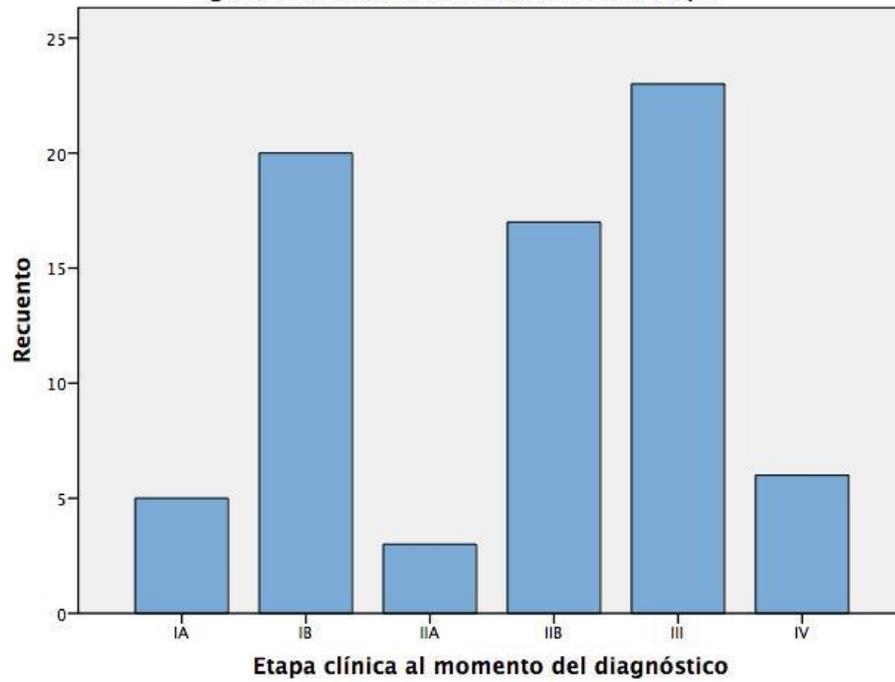
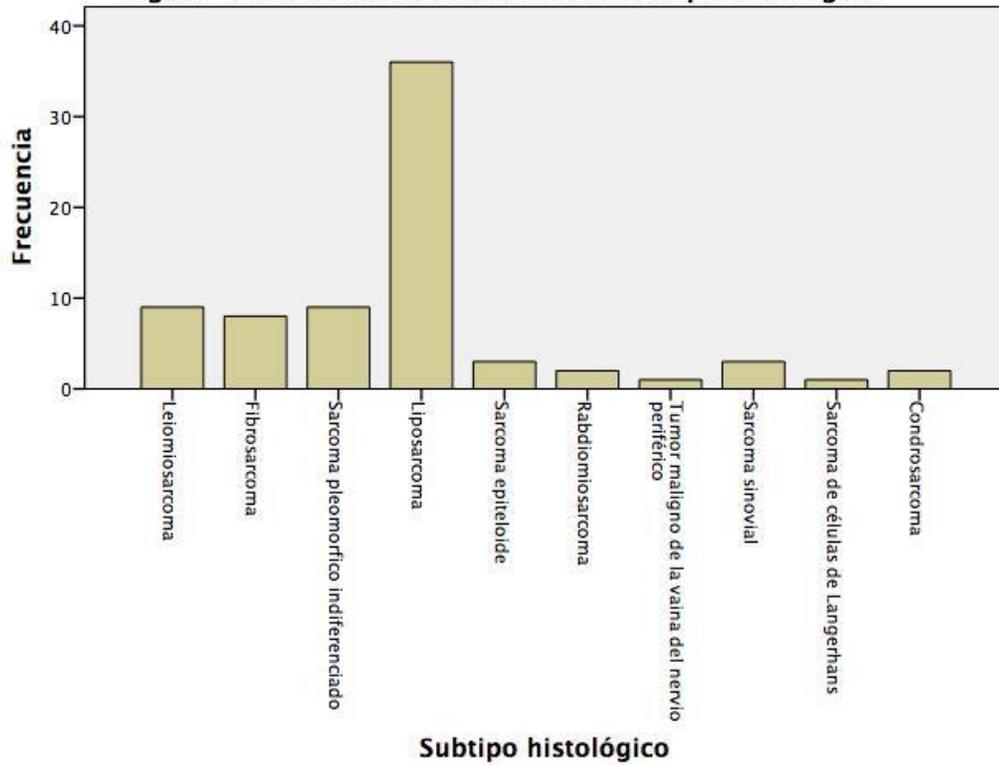
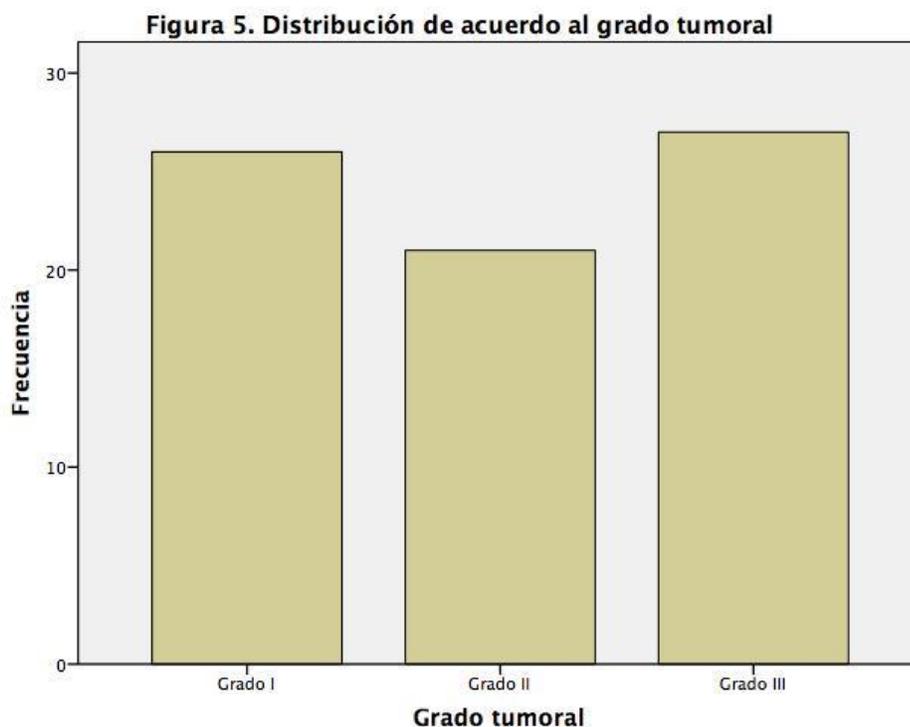


Figura 4. Distribución de acuerdo al subtipo histológico

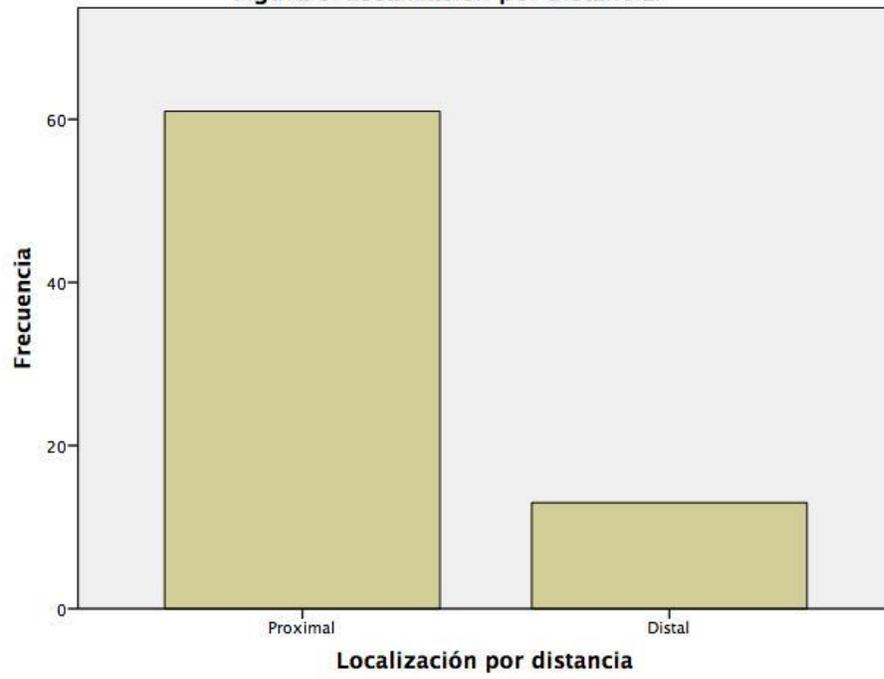


El grado tumoral más frecuente es el Grado III en un 36.5% (N=27), seguido por Grado I (N=26) (Figura 5).

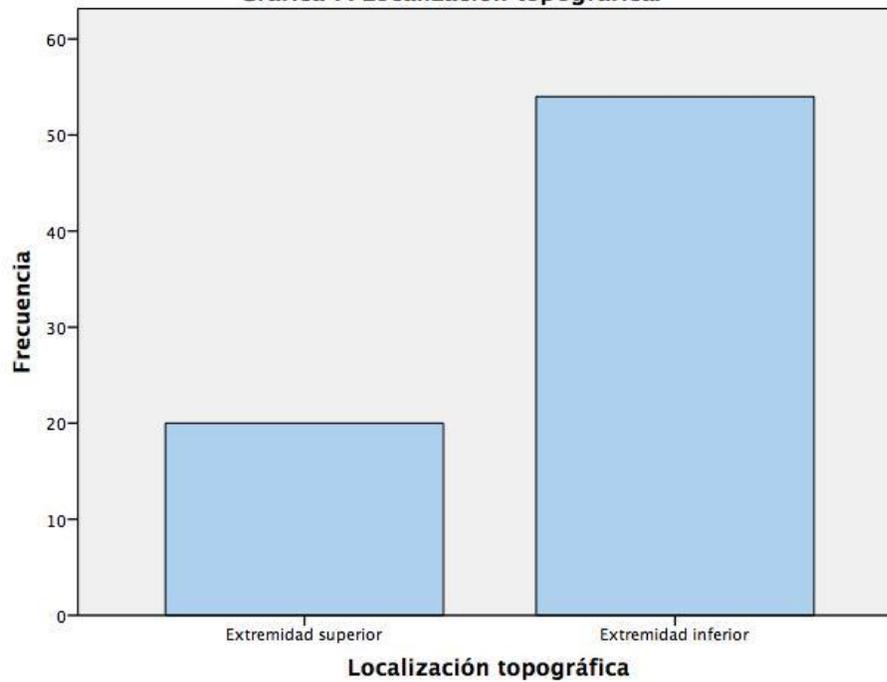


La mediana en el diámetro tumoral máximo reportado por patología fue de 10 con un rango de 2 a 41cm. El 82.4% de los tumores tuvo una localización proximal mientras el restante estaba distal, el 73% en tumor se encontró en la extremidad inferior (Figura 6 y 7).

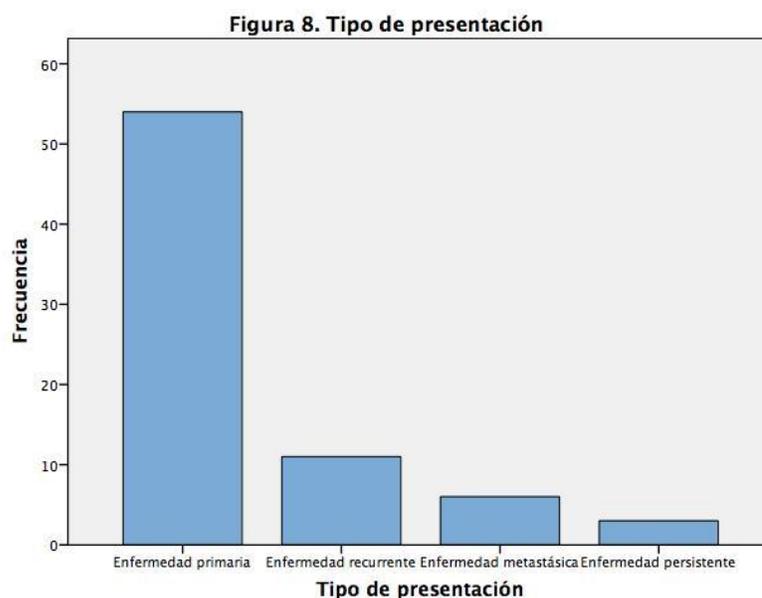
Figura 6. Localización por distancia.



Grafica 7. Localización topográfica.



Solamente el 7% de nuestra muestra correspondió a tumores multifocales al igual que multicompartimentales. El 18% tenía invasión ósea o invasión al paquete. El tipo de presentación 73% se encontró como enfermedad primaria, 15% como enfermedad recurrente 4% como enfermedad persistente y 8% como enfermedad metastásica (Figura 8); de todos éstos, el 55% fue tratado en centros de bajo volumen para sarcomas (Figura 9).



El 50% de los pacientes fue tratado con cirugía y radioterapia. 32% sólo cirugía. 7% recibió Perfusión Aislada de la Extremidad como tratamiento preoperatorio. El resto recibió cualquiera de estas modalidades combinada con quimioterapia adyuvante y paliativa (Figura 10).

Figura 9. Centro donde se realizó el tratamiento inicial

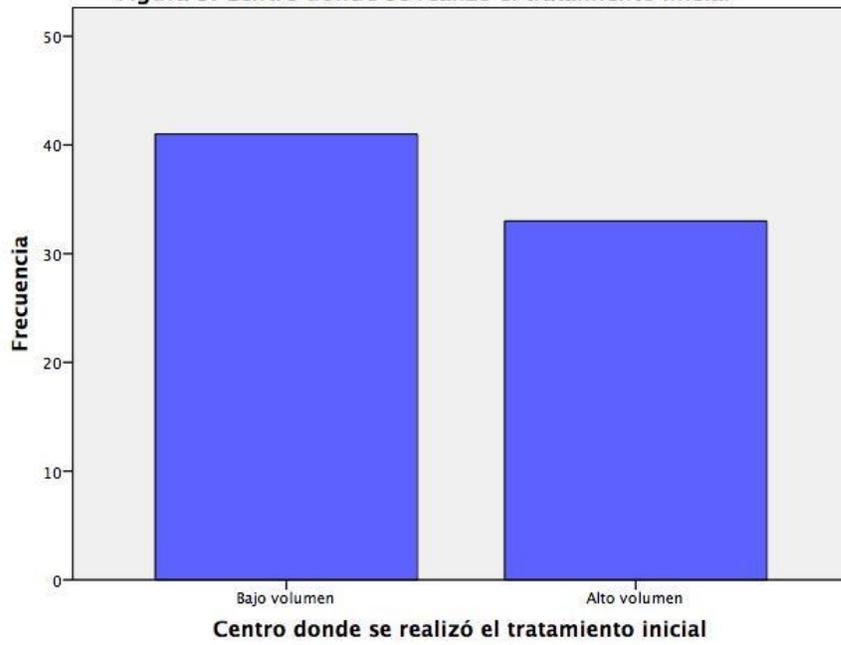
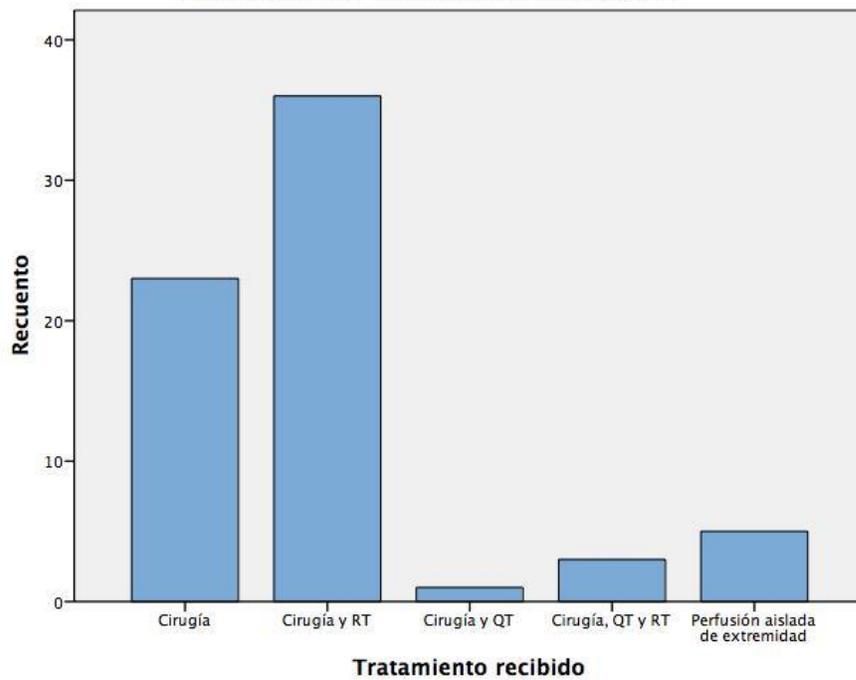
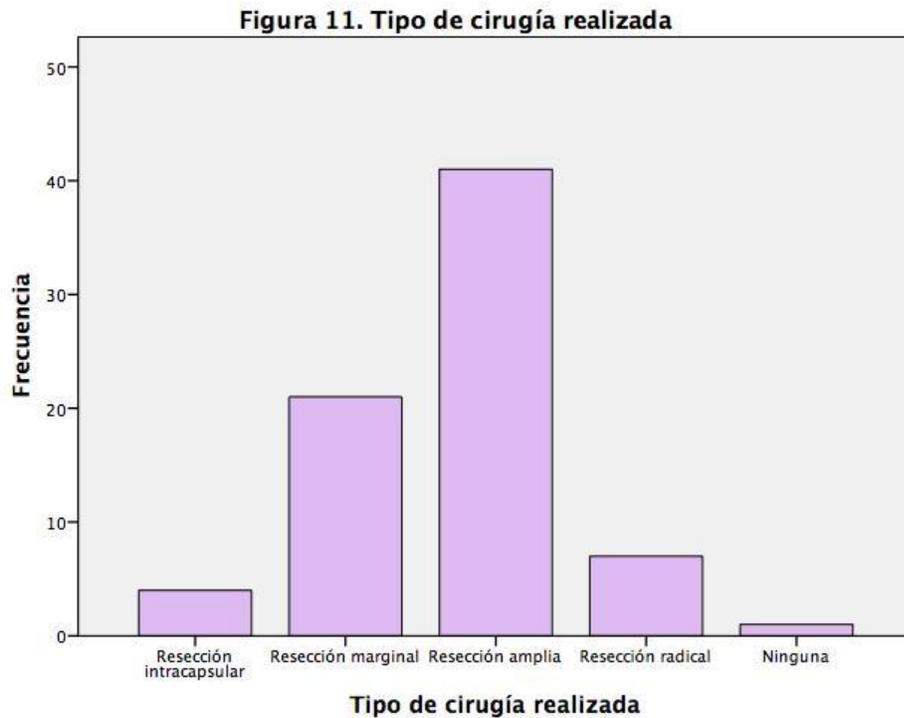


Figura 10. Tipo de tratamientos recibidos.

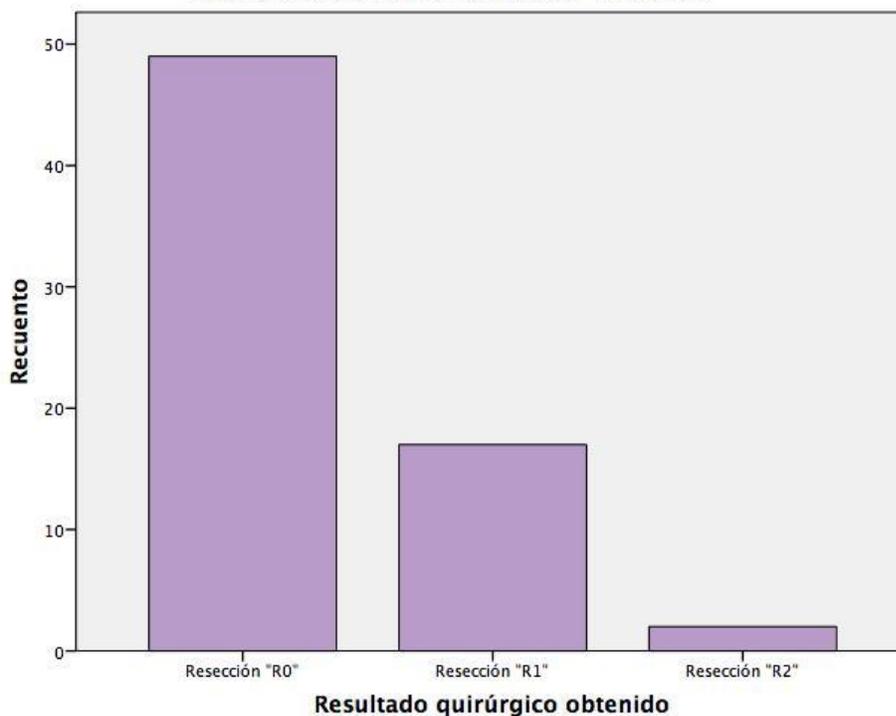


En cuanto al tipo de cirugía realizada fue resección amplia en el 55% de los pacientes seguida por resección marginal en 28%, al 10% de los pacientes se les realizó una cirugía radical (amputación) (Figura 11).



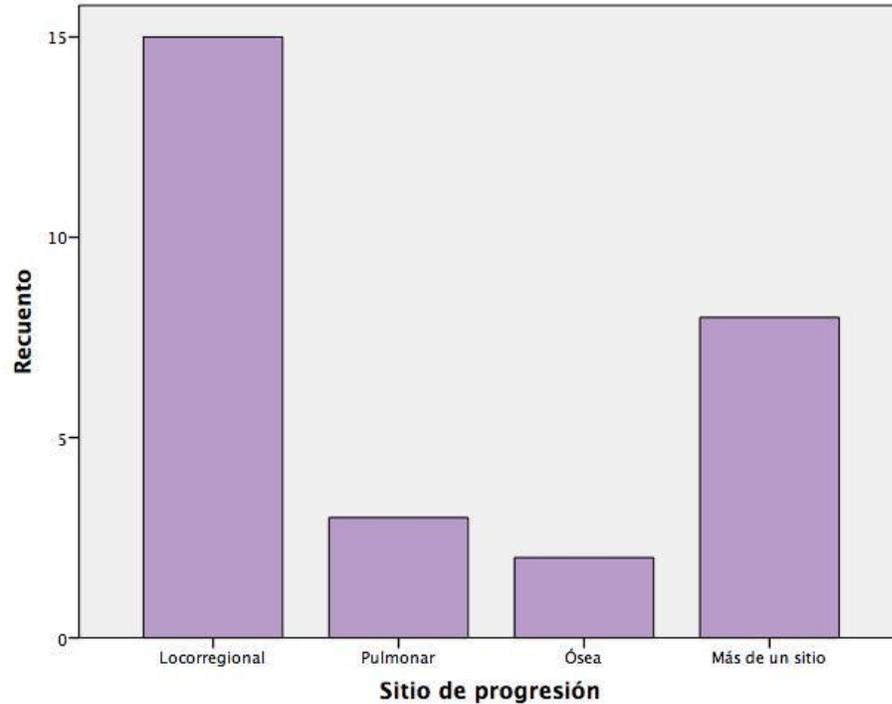
El resultado quirúrgico obtenido fue una resección R0 en 70% de los pacientes y R1 en 25% de los pacientes (Figura 12).

Figura 12. Resultado quirúrgico obtenido.



La mediana en el tiempo de seguimiento fue de 12 meses con un rango de 2 a 82 meses y el periodo libre de recurrencia fue de 9 meses con un rango de 0 a 68 meses. El 44.6% de los pacientes tuvo progresión o recaída contra un 55.4% que no la tuvo. El sitio de progresión o recaída más frecuente fue locorregional, seguida por pulmonar en 5.4% el 15% de los pacientes tuvo más de un sitio como progresión o recaída (Figura 13). El tratamiento de la progresión fue quimioterapia +/- radioterapia en 13% de los pacientes, RT en 3% de los pacientes, perfusión en 5% y 20% algún tipo de tratamiento quirúrgico así como el 3% recibió sólo cuidados de soporte.

Figura 13. Distribución de acuerdo al sitio de progresión o recaída.



No se encontraron diferencias entre la media de edad y la radicalidad de la cirugía. Tampoco encontramos diferencias entre la mediana del diámetro tumoral máximo, el sexo, grado tumoral, multifocalidad, multicompartimentalidad, ni la magnitud del centro donde fue tratado. El único factor estadísticamente significativo fue la invasión vascular, nerviosa y ósea lo cual aumentó el riesgo 17 veces más de una cirugía radical (OR= 18.6, IC 95% 18.08 – 19.12, $p= 0.003$) (Tabla 1).

| TABLA 1. FACTORES ASOCIADOS A CIRUGÍA RADICAL | | | | |
|---|-----------------|----------------------|-----------------------------|--------------|
| | Cirugía radical | Cirugía conservadora | OR (IC 95%) | p |
| EDAD, AÑOS. MEDIA (DE) | 55.3 (11.6) | 55.6 (17.4) | | 0.97* |
| DIÁMETRO TUMORAL MÁXIMO, CM. MEDIANA (R) | 10 (7.8 - 16.0) | 10 (2 - 41) | | 0.92** |
| SEXO, FEM. n (%) | 5 (83) | 31 (50) | 5 (0.6 - 45.3) | 0.13 |
| GRADO TUMORAL, GRADO I. n (%) | 3 (50) | 23 (37) | | 0.76 |
| MULTIFOCALIDAD. n (%) | 0 | 3 (4.08) | | 0.75 |
| MULTICOMPARTIMENTALIDAD. n (%) | 0 | 2 (3.2) | | 0.83 |
| MAGNITUD DEL CENTRO, Alto volumen. n (%) | 5 (83.3) | 25 (40.3) | 0.14 (0.015 - 1.23) | 0.8 |
| INVASIÓN A ESTRUCTURAS VECINAS. n (%) | 4 (66.7) | 6 (9.7) | 18.6 (18.08 - 19.12) | 0.003 |

DE: DESVIACIÓN ESTANDAR, R: RANGOS.

* T STUDENT, ** U MANN – WHITNEY

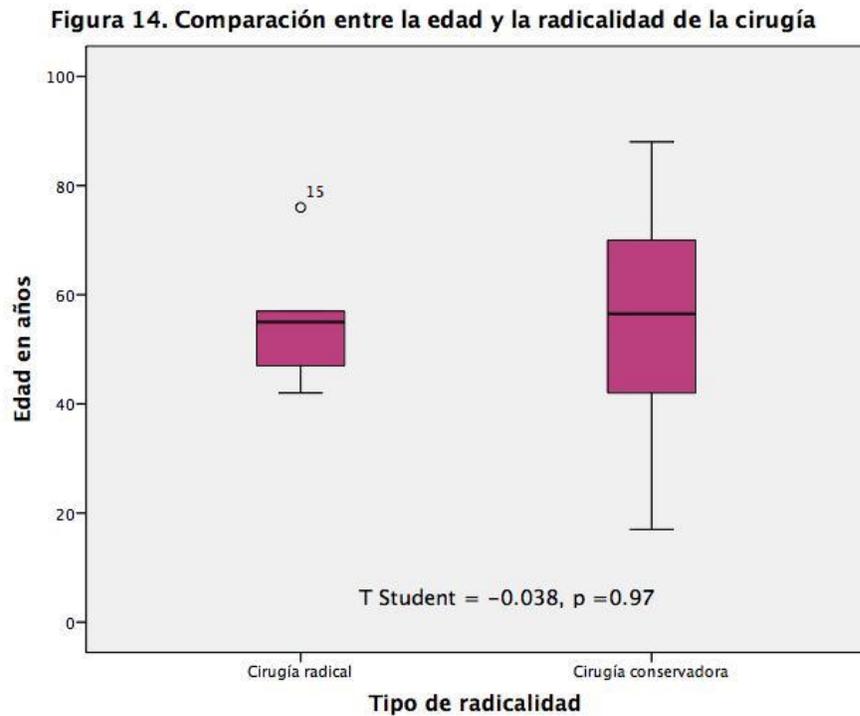


Figura 15. Comparación entre la media del tamaño tumoral máximo y la radicalidad de la cirugía

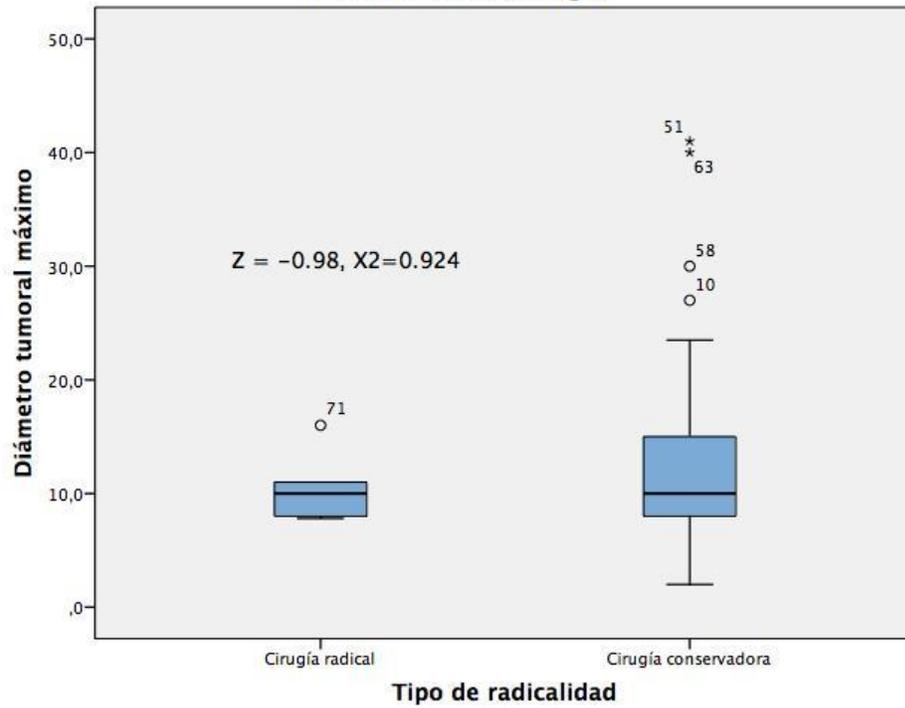
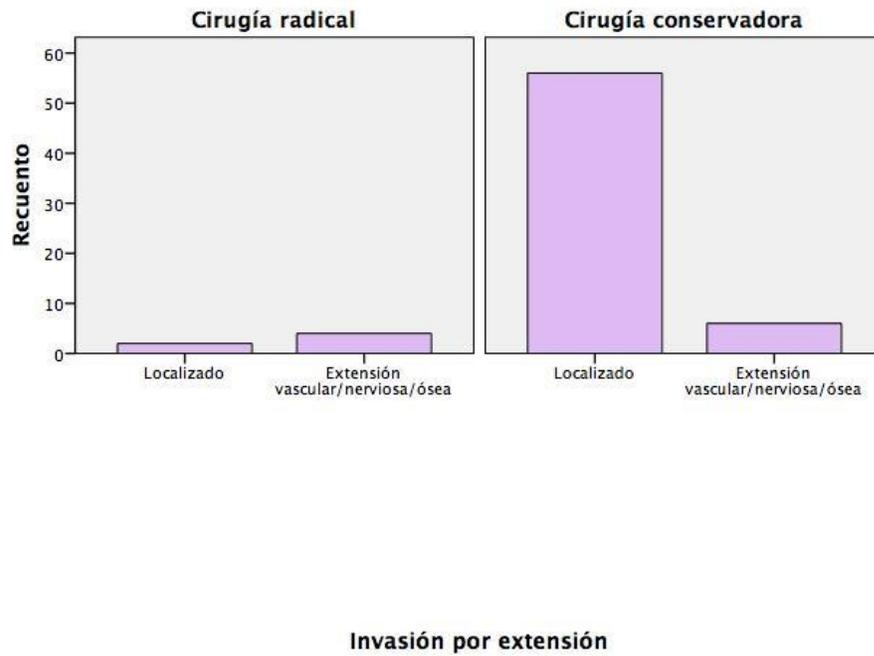


Figura 16. Extensión de acuerdo a la radicalidad de la cirugía.



IX. DISCUSIÓN

Eilber et al (53) publicaron una serie de 753 pacientes con SPB de grado intermedio-alto en extremidades, intervenidos en el UCLA Medical Center de Los Ángeles. De todos los pacientes de la serie, a 607 fueron intervenidos mediante cirugía conservadora (95%) o amputación (5%). Un 10% de estos 607 pacientes presentaron recurrencia local. Otro grupo de 46 pacientes, fueron remitidos a la UCLA como recurrentes de manera local, y a éstos se les reoperó conservadoramente en un 87% y mediante amputación en el 13%. En los 607 pacientes que fueron intervenidos, la recurrencia local fue del 10 y el 12% a los 5 y 10 años vs el 19 y el 22%, respectivamente, en los 146 pacientes remitidos con recidiva local. En cuanto a la supervivencia global a los 5 y los 10 años, los resultados fueron para el primer grupo del 70 y el 60%, y para el segundo grupo del 67 y el 52%, respectivamente. De acuerdo a esto, un paciente que recurra de manera local tendría tres veces más riesgo de morir por la enfermedad.

Es importante reiterar que la sobrevida global no es modificable en base al tratamiento quirúrgico, ya sea cirugía conservadora o cirugía radical, lo que ha permitido tratar a estos pacientes de manera menos agresiva con resultados similares a largo plazo. Pero la cirugía conservadora debe realizarse de manera adecuada para disminuir recurrencias y cumplir con lo anterior. Sabemos que el

grado tumoral y el tamaño tumoral se han visto como factores predisponentes a modificar la sobrevida. (9)

En nuestro análisis se revisaron diferentes factores que pudieran predisponer a tratamiento radical (amputación) como tratamiento primario en este grupo de pacientes sin embargo no fueron estadísticamente significativos dado a la muestra de amputaciones pequeña determinado tanto por el tratamiento actual de este tipo de tumores como por ser el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre un centro de referencia de este tipo de pacientes los cuales son manejados en distintos hospitales del mismo instituto, incluso, en ocasiones, llegan subtratados por médicos no oncólogos de fuera del instituto por lo que se convierte en un reto diario ofrecer el tratamiento más adecuado a este tipo de pacientes.

Los resultados de este estudio deben de tomarse con precaución dado la baja tasa de pacientes que fueron amputados. Se requiere un estudio con un número similar de pacientes pareados sometidos a cirugía conservadora y a amputación para poder compararlos adecuadamente.

X. CONCLUSIONES

El porcentaje de pacientes amputados en nuestro centro fue sólo del 10% del total de la muestra.

Los factores de riesgo que identificamos con tendencia fueron sexo (femenino), grado tumoral (tumores grado I) y multifocalidad del tumor.

Sin embargo el único factor de riesgo para amputación con significancia estadística fue la invasión vascular y ósea, lo que sugiere que al encontrar este factor se debe tomar en cuenta para normar el tratamiento a seguir.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Miller RW, Young JL Jr, Novakovic B. Childhood cancer. *Cancer* 1995; 75:395.
2. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. World Health Organization Classification of tumours of soft tissue and bone, 4th, IARC Press, Lyon 2013.
3. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:9.
4. Rizo et al. Registro Hospitalario. Compendio de Cancer 2000- 2004. *Cancerología* 2007;2;203-287.
5. Flores Vázquez F, Lujan Castilla P, Bautista HG, Lara Gutiérrez C, Martínez MR, et al. Sarcoma de Tejidos Blandos en Adultos. Experiencia en el Hospital General de México. *Revista del Hosp General de México* 2004;67:3;135-139.
6. Altecruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review. 1975-2007. National Cancer Institute Bethesda MD.
7. Gaynor JJ, Tan CC, Casper ES, et al. Refinement of clinicopathologic staging for localized soft tissue sarcoma of the extremity: a study of 423 adults. *J Clin Oncol* 1992;10:1317–29.
8. Singer S, Corson JM, Gonin R, Labow B, Eberlein TJ. Prognostic factors predictive of survival and local recurrence for extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg* 1994;219:165–73.
9. Christopher DM, Krishnan K. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. World Health Organization Classification of Tumours.

International Agency for Research on Cancer (IARC). Ed. Fredrik Mertens
IARCPress Lyon, 2002

10. RHNM: Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Compendio Mortalidad / Morbilidad. Secretaría de Salud, 2003.
11. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014; 64:9.
12. Rubin BP, Fletcher CD, Inwards C, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with soft tissue tumors of intermediate malignant potential, malignant soft tissue tumors, and benign/locally aggressive and malignant bone tumors. Arch Pathol Lab Med 2006; 130:1616.
13. 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; 15:350.
14. Clarck MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft Tissue sarcomas in adults. N.England J Med 2005.
15. Lawrence W Jr, Donegan WL, Natarajan N, et al. Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons. Ann Surg 1987; 205:349.
16. Christie-Large M, James SL, Tiessen L, et al. Imaging strategy for detecting lung metastases at presentation in patients with soft tissue sarcomas. Eur J Cancer 2008; 44:1841.
17. Vezeridis MP, Moore R, Karakousis CP. Metastatic patterns in soft-tissue sarcomas. Arch Surg 1983; 118:915.

18. Potter DA, Glenn J, Kinsella T, et al. Patterns of recurrence in patients with high-grade soft-tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1985; 3:353.
19. Lindberg RD, Martin RG, Romsdahl MM, Barkley HT Jr. Conservative surgery and postoperative radiotherapy in 300 adults with soft-tissue sarcomas. *Cancer* 1981; 47:2391.
20. Weitz J, Antonescu CR, Brennan MF. Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. *J Clin Oncol* 2003; 21:2719
21. Chotel F, Unnithan A, Chandrasekar CR, et al. Variability in the presentation of synovial sarcoma in children: a plea for greater awareness. *J Bone Joint Surg Br* 2008; 90:1090.
22. Sinha S, Peach AH. Diagnosis and management of soft tissue sarcoma. *BMJ* 2010; 341:c7170.
23. Hussein R, Smith MA. Soft tissue sarcomas: are current referral guidelines sufficient? *Ann R Coll Surg Engl* 2005; 87:171
24. Rehders A, Stoecklein NH, Poremba C, et al. Reexcision of soft tissue sarcoma: sufficient local control but increased rate of metastasis. *World J Surg* 2009; 33:2599
25. American College of Radiology (ACR) appropriateness criteria for follow-up of malignant or aggressive musculoskeletal tumors available online at <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/AppCriteria/Diagnostic/FollowupMalignantOrAggressiveMusculoskeletalTumors.pdf> (Accessed on May 13, 2013)

26. Al-Ibraheem A, Buck AK, Benz MR, et al. (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of recurrent bone and soft tissue sarcoma. *Cancer* 2013; 119:1227.
27. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines www.nccn.org
28. Mohammed TL, Chowdhry A, Reddy GP, et al. ACR Appropriateness Criteria® screening for pulmonary metastases. *J Thorac Imaging* 2011; 26:W1.
29. Noble JL, Moskovic E, Fisher C, Judson I. Imaging of skeletal metastases in myxoid liposarcoma. *Sarcoma* 2010; 2010:262361.
30. Heslin MJ, Lewis JJ, Woodruff JM, Brennan MF. Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 1997; 4:425.
31. Strauss DC, Qureshi YA, Hayes AJ, et al. The role of core needle biopsy in the diagnosis of suspected soft tissue tumours. *J Surg Oncol* 2010; 102:523.
32. Woon DT, Serpell JW. Preoperative core biopsy of soft tissue tumours facilitates their surgical management: a 10-year update. *ANZ J Surg* 2008; 78:977.
33. Serpell JW, Pitcher ME. Pre-operative core biopsy of soft-tissue tumours facilitates their surgical management. *Aust N Z J Surg* 1998; 68:345.
34. Verheijen P, Witjes H, van Gorp J, et al. Current pathology work-up of extremity soft tissue sarcomas, evaluation of the validity of different techniques. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36:95.
35. Trovik CS, Bauer HC, Brosjö O, et al. Fine needle aspiration (FNA) cytology in the diagnosis of recurrent soft tissue sarcoma. *Cytopathology* 1998; 9:320.

36. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.291
37. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
38. Cormier J, Pollock R. Soft Tissue Sarcomas. CA Cancer J Clin 2004;54:94-109.
39. Fletcher CDM. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. World Health Organization 2002:12-18
40. AJCC. Cancer Staging Manual. Ed. Springer. Soft Tissue Sarcoma 2010:345-56.
41. Brennan M, Singer S, Maki R & O'Sullivan B. Sarcomas of the Soft Tissue and Bone en De Vitta's Cancer: Principle's and Practice of Oncology. 8^a Ed. 2007 Lippincot, Williams & Wilkins. pp. 1581-1637.
42. Potter DA, Kinsella T, Glatstein E, et al. High-grade soft tissue sarcomas of the extremities. Cancer. 1986;1;58(1):190-205.
43. Casali PG, Blay JY. Soft Tissue Sarcomas: ESMO clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Annals Oncol 2010;21(5):v198-v203.
44. Dhaliwal J, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Abudu A. Outcome following local recurrence of soft tissue sarcoma. JBJS 2005;88-B(Supp. II):298e9.
45. Rossi CR, Vecchiato A, Da Pian PP et al. Adriamycin in hyperthermic perfusion for advanced limb sarcomas Ann Oncol 1992;3(Supl 2):S111-3.
46. Eggermont AMM, Schrafordt Koops, Klausner JM, et al. Isolated limb perfusion with high dose tumor necrosis factor-alpha in combination with

- interferon gamma and melphalan for nonresectable extremity soft tissue sarcomas. A multicenter trial. *J Clin Oncol* 1996;14:2653-65.
47. Casali PG, Blay JY. Soft Tissue Sarcomas: ESMO clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Annals Oncol* 2010;21(5):v198-v203
48. Dhaliwal J, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Abudu A. Outcome following local recurrence of soft tissue sarcoma. *JBJS* 2005;88-B(Supp. II):298e9.
49. Catton CN, O'Sullivan B, Kotwall C, Cummings B, Hao Y, Fornasier V. Outcome and prognosis in retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 Jul 30;29(5): 1005e10.
50. Youssef E, Fontanesi J, Mott M, Kraut M, Lucas D, Mekhael H, et al. Long-term outcome of combined modality therapy in retroperitoneal and deep-trunk soft-tissue sarcoma: analysis
51. Osseous invasion by soft tissue sarcoma is rare at 9%. Elias DA, White LM, Simpson DJ, Kandel RA, Tomlinson G, Bell RS, et al. Osseous invasion by soft tissue sarcoma: assessment with MR imaging *Radiology* 2003
52. Vezeridis MP, Moore R, Karakousis CP. Metastatic patterns in soft tissue sarcomas. *Arch Surg* 1983;118:119e918.
53. Eilber FC, Rosen G, Nelson SD, Selch M, Dorey F, Eckardt J, et al. High-grade extremity soft tissue sarcomas: factors predictive of local recurrence and its effect on morbidity and mortality. *Ann Surg.* 2003; 237:218-26.