UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Manejo Diagnóstico y Terapéutico del Sarcoma Pleomórfico Indiferenciado de Alto Grado

Experiencia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

D Mario López Antón

2017

UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

"MANEJO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL SARCOMA PLEOMÓRFICO INDIFERENCIADO DE ALTO GRADO"

EXPERIENCIA DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA

Memoria presentada por **D. MARIO LÓPEZ ANTÓN** para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

DIRECTORES:

Dr. J. Pablo Puertas García-Sandoval

Dr. Juan Ángel Fernández Hernández

Dr. Antonio Valcárcel Díaz

Murcia, España

2017

Esta memoria se la dedico en especial a la persona que me ha sufrido durante los últimos 16 años, María Jesús, y que me ha dado el regalo más bonito que se puede tener, mi hijo Mario. Por su incansable ayuda, su comprensión y por conseguir hacerme saber qué es eso de ser feliz.

A mis padres, a los que debo mis valores, de los que estoy muy orgulloso, sin los cuales no habría llegado a la persona que soy. Por su apoyo en todos los aspectos de mi vida.

A mi hermano, porque siempre está ahí cuando lo necesito, sin importar nada más, porque es un luchador y una grandísima persona. Tu don de perseverancia te llevará donde quieras.

A mis abuelos, a los que siempre tengo en mi memoria y que tienen gran culpa de todos mis logros. Gracias por hacerme saber que vengo del trabajo, el sudor y el esfuerzo. En especial a mi abuela por María que por desgracia es la única que va a poder leer estas líneas en las que abro mi corazón.

A los doctores Pablo Puertas, Juan Ángel Fernández y Antonio Valcárcel por su confianza en mi y su gran ayuda para que este trabajo se haya podido llevar a cabo.

A toda mi familia, que en los momentos importantes siempre está ahí, aunque la geografía nos separe.

A todos mis amigos, en especial a los que nunca fallan, pero también a los que fallan a veces por ser parte de mi vida.

A todos mis adjuntos y mis compañeros residentes en HCUVA durante mi periodo de residencia. Difícilmente se puede estar mejor en el trabajo. En especial al que considero como mi hermano en el aspecto laboral, Sebas, aunque el destino nos ha separado de forma temporal. Y a los doctores Martínez Ros y Carrillo Piñero por su inestimable ayuda en este trabajo.

A todos mis ex-compañeros del Hospital Rafael Méndez de Lorca y a mis compañeros del Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor por permitirme cada día continuar aprendiendo y formarme como cirujano ortopédico y traumatólogo.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN **1**

II. OBJETIVOS DE LA TESIS **5**

III. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA **6**

1. DEFINICIÓN E HISTORIA 6
2. EPIDEMIOLOGÍA 8
3. LOCALIZACIÓN 9
4. DIAGNÓSTICO 9
   - 4.1. CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA 9
   - 4.2. DIAGNÓSTICO DE IMAGEN 12
     - 4.2.1. ULTRASONIDOS 12
     - 4.2.2. RESONANCIA MAGNÉTICA 16
     - 4.2.3. TAC 18
     - 4.2.4. GAMMAGRAFÍA 19
     - 4.2.5. PET-TAC 19
   - 4.3. BIOPSIA 21
   - 4.4. ANÁLISIS INMUNOHISTOQUÍMICO 22
   - 4.5. ANÁLISIS GENÉTICO Y CITOGENÉTICO 23
5. ANATOMÍA PATOLÓGICA 26
6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL 31
7. ESTADIFICACIÓN 33
   - 7.1. DEFINICIONES DE GRADO Y TNM 34
     - 7.1.1. TUMOR PRIMARIO (T) 34
     - 7.1.2. DISEMINACIÓN GANGLIONAR (N) 35
     - 7.1.3. METÁSTASIS A DISTANCIA (M) 35
     - 7.1.4. GRADO HISTOLÓGICO (G) 35
     - 7.1.5. ESTADIO ANATÓMICO / GRUPOS DE PRONÓSTICO 37
8. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO 39
   - 8.1. TIPOS DE RESECCIONES QUIRÚRGICAS 40
   - 8.2. MÁRGENES QUIRÚRGICOS 40
   - 8.3. RESECABILIDAD DEL TUMOR 41
   - 8.4. TÉCNICA QUIRÚRGICA 42

9. TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO 43
9.1. RADIOTERAPIA 43
9.2. QUIMIOTERAPIA 46
10. PRONÓSTICO 47
11. EVOLUCIÓN 48
12. SEGUIMIENTO, TRATAMIENTO A LARGO PLAZO Y SUPERVIVENCIA 50

IV. PACIENTES Y MÉTODO 52
1. PACIENTES 52
2. EPIDEMIOLOGÍA 53
3. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS EMPLEADAS 58
3.1. RADIOLOGÍA CONVENCIONAL 58
3.2 ECOGRAFÍA 60
3.3 TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA 60
3.4 GAMMAGRAFÍA 62
3.5 RESONANCIA MAGNÉTICA (RM) 62
3.6 PET-TC 64
3.7 ESTUDIO ANALÍTICO 66
3.8 ESTUDIO HISTOLÓGICO 66
3.8.1 TÉCNICA OBTENCIÓN MUESTRAS 66
3.8.2 ESTUDIO HISTOLÓGICO MUESTRA 71
4. TRATAMIENTO 73
3.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO 77
3.1. RADIOTERAPIA 80
3.1. QUIMIOTERAPIA 82
5. ESCALA DE VALORACIÓN FUNCIONAL (MSTS) 84
6. MÉTODO ESTADÍSTICO 87

V. RESULTADOS 88
1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO 88
1.1 TRATAMIENTOS EMPLEADOS 88

1.1.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO 89
1.1.2. TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO 91
1.1.3. TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO 91
1.2 RECIDIVA LOCAL 92
1.3 METÁSTASIS 95
1.4 SUPERVIVENCIA 97
1.5 TIEMPOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS 99
1.6 ANATOMÍA PATOLÓGICA 99
1.7 VALORACIÓN FUNCIONAL 100
2 ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LOS FACTORES DE RIESGO 101
2.1 SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG) 101
2.2 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD 109
2.3 RECIDIVA LOCAL 117
2.4 METÁSTASIS 123
2.5 ESCALA FUNCIONAL MSTS (ENNEKING) 129
3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES DE RIESGO 132
3.1 SUPERVIVENCIA GLOBAL 133
3.2 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD 134
3.3 RECIDIVA LOCAL 135
3.4 METÁSTASIS 137
4 ANÁLISIS POR GRUPOS 138
4.1 TEMPORALES (< AÑO 2002 VS ≥ AÑO 2002) 138
4.2 EDAD (< 60 AÑOS VS ≥ 60 AÑOS) 146
4.3 TAMAÑO TUMORAL (<5CM VS ≥ 5CM) 153

VI. DISCUSIÓN 159
VII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO 175
VIII. CONCLUSIONES 176
IX. ANEXOS 177
X. BIBLIOGRAFÍA 187

I. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

El Sarcoma Pleomórfico Indiferenciado de Alto Grado (SPIAG), anteriormente llamado Histiocitoma Fibroso Maligno (HFM), es un tumor con un comportamiento agresivo que asienta sobre los tejidos blandos, teniendo especial predilección por las extremidades y en particular sobre miembros inferiores. Aunque su incidencia es baja ha sido considerado como el sarcoma de partes blandas más frecuente en el adulto. Su agresividad radica especialmente en la alta tasa de recidiva local.

Suele aparecer en adultos por encima de los 40 años, con un pico de incidencia en la 6ª y 7ª décadas de la vida. La forma de presentación más frecuente es como una tumoración adherida a planos profundos, indolora y de crecimiento progresivo. Debido a esto suele haber un retardo en el diagnóstico y tratamiento, ya que el paciente le resta importancia y no consulta de forma temprana. Este retardo diagnóstico puede suponer una progresión en el estadio y un aumento de la morbi-mortalidad.

Actualmente el manejo diagnóstico y terapéutico de esta neoplasia no está claramente definido, por lo que optamos por realizar un análisis retrospectivo, basado en la experiencia en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) durante el periodo comprendido entre los años 1980 y 2013, en el tratamiento quirúrgico del SPIAG, con el fin de establecer un protocolo eficaz para el manejo diagnóstico y terapéutico de este tumor.

El diagnóstico de estos tumores debe apoyarse en primer lugar en la historia clínica (edad, antecedentes personales, síntomas, evolución…) para poder orientar

el diagnóstico. Basados en estos datos y en la localización de la lesión seleccionaremos la técnica de imagen más adecuada para cada caso, ahorrando costes y tiempo. Para el diagnóstico histopatológico de los sarcomas suele emplearse la punción-aspiración con aguja fina (PAAF), biopsia con aguja gruesa (BAG) y la biopsia incisional. El diagnóstico diferencial debe hacerse con todos los sarcomas de partes blandas, teniendo que recurrir en última instancia a los resultados de la anatomía patológica para establecer el diagnóstico definitivo.

El tratamiento de elección es la cirugía con márgenes de resección amplios. En los tumores localizados en las extremidades siempre que sea posible optaremos por la cirugía conservadora del miembro, pudiendo ser complementada con quimioterapia y radioterapia coadyuvantes.

El Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca cuenta con una Unidad de Referencia en la Región de Murcia para el diagnóstico y tratamiento de los tumores del aparato locomotor. Esta unidad fue impulsada por el Dr. Clavel Nolla en los años 30 y secundada por los Dres. Clavel Sainz-Nolla y Calatayud Mora en los últimos 25 años hasta la actualidad, en la que el Dr. Puertas García-Sandoval se encuentra al frente de la misma.

Durante estos últimos años ha cambiado completamente el planteamiento de la cirugía tumoral de los tejidos musculo-esqueléticos localizados en la extremidades, pasando de una actitud completamente agresiva como la

amputación o desarticulación de los miembros en los que asentaba el tumor a la búsqueda de un tratamiento erradicador del mismo pero con conservación de la extremidad afecta, siempre que sea posible. Este avance ha sido posible gracias a la mejora en las técnicas diagnósticas, terapéuticas y a la centralización del tratamiento de estas patologías en centros de referencia con equipos multidisciplinares.

Creemos que hay una serie de factores que pueden influir en el pronóstico sombrío de este tumor y que a nuestro entender son mejorables:

1. Muchos de estos pacientes son intervenidos previamente en otros centros hospitalarios de la región y pueden presentar una escisión inadecuada inicial, por lo que precisarán una segunda cirugía, lo cual se asocia a una mayor morbilidad y riesgo de recidiva.

2. Suele existir un retardo entre el diagnóstico y el tratamiento considerado como definitivo, que puede ser mejorable mediante un protocolo de actuación.

3. No existe un algoritmo diagnóstico establecido que disminuya el retardo diagnóstico y terapéutico.

4. Existe una alta variabilidad en el tratamiento de los sarcomas de partes blandas. Es necesario un protocolo terapéutico específico que mejore el pronóstico y la supervivencia.

La problemática del SPIAG radica en su ubicuidad puesto que en función de la localización donde aparezca competerá a diferentes especialistas (cirujano ortopédico, cirujano general, cirujano plástico, urólogo, otorrinolaringólogo…). La falta de consenso tanto en el diagnóstico como en el tratamiento puede llevar asociada una mayor morbi-mortalidad de esta neoplasia, que ya presenta por sí misma un pronóstico pobre. Al tratarse de una patología poco frecuente creemos que el diagnóstico, estadiaje y tratamiento en centros de referencia con experiencia mejoraría la funcionalidad postquirúrgica y la supervivencia.

Las nuevas pruebas de imagen (ecografía, RM y PET-TC) y sus diferentes modalidades pueden tener un papel importante en el diagnóstico temprano y en el conocimiento de la agresividad tumoral, lo que supone una mejora en la planificación quirúrgica y consecuentemente en el pronóstico y supervivencia.

Por todos estos motivos decidimos realizar esta memoria para optar al grado de doctor sobre el "Manejo Diagnóstico y Terapéutico del Sarcoma Pleomórfico Indiferenciado de Alto Grado".

II. OBJETIVOS

Pese a su frecuente diagnóstico este tumor sigue siendo un enigma, puesto que no se ha conseguido identificar la célula de la que se origina.

Los objetivos de esta tesis son:

1. Análisis descriptivo de nuestra experiencia en el manejo diagnóstico y terapéutico del Sarcoma Pleomórfico Indiferenciado de Alto grado.

2. Analizar las distintas modalidades terapéuticas en el SPIAG.

3. Analizar los factores de riesgo de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, recidiva tumoral, metástasis y sobre la escala funcional MSTS.

4. Establecer un protocolo de manejo diagnóstico y terapéutico con el fin de disminuir la morbi-mortalidad del SPIAG.

III. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1. DEFINICIÓN E HISTORIA

El término "*Histiocitoma Fibroso Maligno*" (HFM) fue empleado por primera vez por O´Brien y Stout (figura 1) en 1964 para definir un sarcoma de partes blandas que histológicamente presentaba células fibroblásticas e histiocitos con un patrón de crecimiento estoriforme (1). Previamente, en 1963, Ozello et al. lo habían descrito con el término de "*Histiocitoma Maligno* y *Xantoma Fibroso" (2)*.

Durante la década de los 80 fue considerado el sarcoma de partes blandas más frecuente de adulto. Con el avance de la microscopía electrónica, la inmunohistoquímica y la biología molecular se demostró que las células originarias se asemejaban más a células fibroblásticas que histiocitos (3).

Figura 1: Dr. Arthur P. Stout, padre del término Histiocitoma Fibroso Maligno.

En el año 2002 la Organización Mundial de la Salud (OMS) excluyó el HFM como categoría diagnóstica y pasó a denominarlo *Sarcoma Pleomórfico*

Indiferenciado, No Especificado (NOS) (4). Este nuevo término está sustentado por una serie de evidencias acumuladas durante los últimos 25 años que sugieren al HFM como una ruta final común de distintos sarcomas de los tejidos blandos, que evolucionan de forma progresiva hacia la desdiferenciación (5-8).

La OMS engloba dentro del término "Sarcoma Pleomórfico Indiferenciado No Especificado" a las variantes pleomórfica y estoriforme del HFM, definiéndolo como un grupo de sarcomas indiferenciados de alto grado en los que ha sido imposible encontrar una línea de diferenciación celular con los métodos diagnósticos actuales, es decir, un diagnóstico de exclusión (4).

En 2013, la Organización Mundial de la Salud (OMS) volvió a reclasificar este tumor englobándolo una nueva categoría denominada "Sarcomas indiferenciados o no clasificados", añadiendo a esta categoría un grupo de sarcomas asociados a la radiación y definiéndolo como aquellas lesiones que no presentaban ninguna línea definida de diferenciación tras el empleo de las técnicas de análisis inmunohistoquímico, citogenético y genético actuales (9) .

En la actualidad sigue sin dilucidarse el verdadero origen de este sarcoma de alto grado, por lo que los términos "Histiocitoma Fibroso Maligno" y "Sarcoma Pleomórfico Indiferenciado de Alto Grado" siguen siendo comúnmente utilizados para el diagnóstico de miles de pacientes. Sin embargo la incidencia ha disminuido considerablemente debido a la reclasificación de multitud de sarcomas de los tejidos blandos que eran considerados HFM y con las técnicas de biología molecular, microscopía electrónica e inmunohistoquímica se ha demostrado otro origen celular (10).

Existen dos corrientes acerca de la etiología del HFM / SPIAG. La primera considera al SPIAG como la fase final de varios subtipos de sarcomas que se van desdiferenciando durante su evolución, mientras que la segunda escuela lo considera como una transformación maligna de las células madre mesenquimatosas pluripotenciales (11).

2. EPIDEMIOLOGÍA

Los sarcomas de partes blandas representan aproximadamente el 1% de los tumores malignos en personas adultas (12). La tasa de incidencia internacional de los SPB se ha estimado entre 1,8-5 casos / 100.000 personas / año (13).

Aunque el Histiocitoma Fibroso Maligno ha sido considerado durante mucho tiempo como el sarcoma de los tejidos blandos más frecuente en el adulto, actualmente el SPIAG es considerado el 4º en frecuencia en una proporción del 7,4%, tras liposarcoma (16,8%), leiomiosarcoma (13,3%) y fibrosarcoma (7,6%) (14, 15).

Al igual que los otros sarcomas de hueso y de los tejidos blandos, se trata de un tumor poco frecuente, que se presenta de forma típica en adultos entre 50-70 años, aunque puede presentarse a cualquier edad (4). Es muy raro por debajo de la 2ª década de la vida. Existe un ligero predominio del sexo masculino (1,5/1).

3. LOCALIZACIÓN

Puede aparecer en cualquier parte del organismo, aunque tiene predilección por las extremidades (60-70%) y en especial por los miembros inferiores (49%) y superiores (19%) (16, 17). Otras localizaciones menos frecuentes son el tronco, abdomen, retroperitoneo, cabeza y cuello (18).

Se localiza frecuentemente en tejidos blandos profundos y músculo estriado, y es raro detectarlo como un tumor cutáneo (19).

4. DIAGNÓSTICO

4.1. CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA

La manifestación clínica típica es como una tumefacción o bien como una masa indolora, generalmente de crecimiento progresivo, aunque ocasionalmente puede debutar como una masa de rápido aumento de volumen (4). Debido al crecimiento expansivo con el que se manifiesta se evidencia una circulación colateral perilesional (figura 2).

Figura 2: Imagen de tumoración sobre cara antero-interna de rodilla, donde puede observarse el fenómeno de circulación colateral perilesional.

No es infrecuente que los pacientes refieran o lo relacionen con un traumatismo previo en dicha región, que no suele ser el agente etiológico pero dirige la atención hacia la extremidad afectada.

Otras formas de presentación menos frecuentes son como una masa dolorosa de aparición repentina, asociada a síntomas neurológicos o vasculares debido a la localización del tumor (compresión extrínseca de estructuras neuro-vasculares, o bien incluso como fracturas patológicas cuando la lesión de partes blandas invade el hueso adyacente (20%) (4, 20).

En estadios avanzados de la enfermedad pueden aparecer otros síntomas como la fatiga o la pérdida de peso, derivados de la afectación sistémica.

En el caso de los sarcomas de localización retroperitoneal pueden llegar a alcanzar un tamaño importante antes de ser detectados, puesto que se manifestaran clínicamente como síntomas constitucionales asociados, tales como anorexia o aumento de la presión intraabdominal.

La evolución natural de esta tumoración es hacia la diseminación hematógena, manifestándose con metástasis a distintos niveles, generalmente pulmonares (80%). Respecto a las metástasis linfáticas, en hueso o en hígado se presentan con una menor incidencia, 10%, 8% y 1% respectivamente (4, 21).

Sigue siendo básica la palpación de la masa tumoral (blanda/dura, consistencia, adherencia a planos profundos o no), la afectación clínica (neuro-vascular) y la inspección ocular (tumoraciones evidentes, circulación colateral) (figura 3).

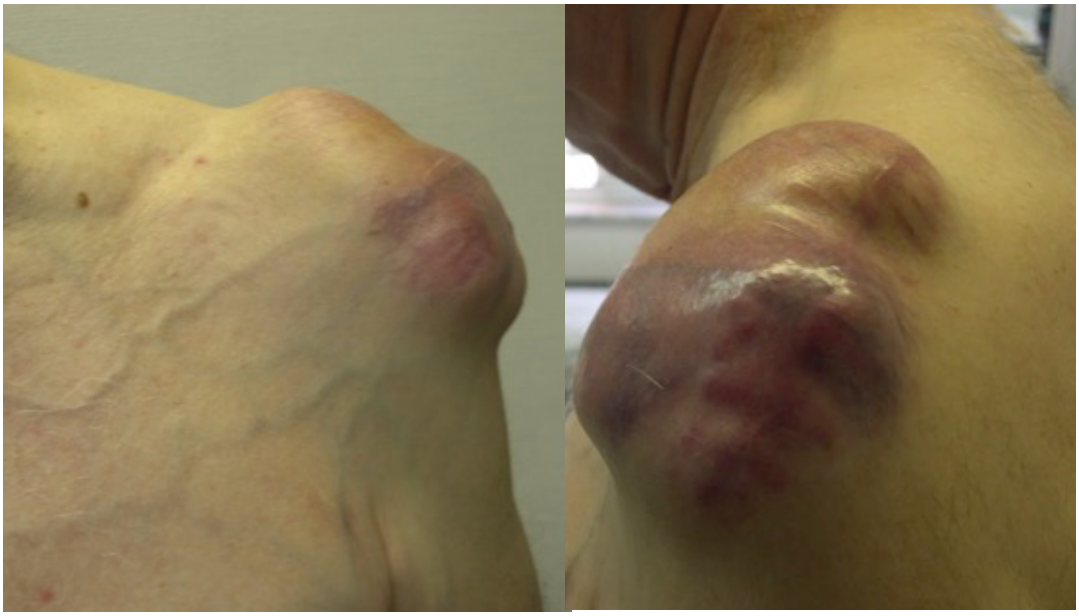


Figura 3: Imagen de tumoración sobre hombro izquierdo correspondiente a un SPIAG.

4.2. DIAGNÓSTICO DE IMAGEN

Al igual que con cualquier otra neoplasia la historia clínica es fundamental para la sospecha, así pues, el diagnóstico de los sarcomas de los tejidos blandos debe basarse en primer lugar en la historia clínica para poder orientar el diagnóstico, y en función de ésta y de la localización de la lesión seleccionaremos la técnica de imagen más adecuada para cada caso, lo que permitirá ahorrar costes y tiempo (22).

4.2.1. ULTRASONIDOS

El ultrasonido (US) ocupa un papel fundamental en nuestro medio como método primario de screening o herramienta diagnóstica inicial, reservando otras pruebas de imagen para indicaciones precisas en casos de duda o para planificación quirúrgica.

Es la prueba diagnóstica básica en el despistaje de estas lesiones, ya que es una técnica no invasiva, de bajo coste y que permite valorar la heterogeneidad u homogeneidad de la lesión, pudiendo así discernir la naturaleza benigna o maligna de la masa con una sensibilidad y especificidad importantes.

Esta técnica permite diferenciar un tumor de un pseudotumor, diferenciar una masa sólida de una quística, determinar la localización, precisar el número, tamaño y contornos así como la relación con las estructuras adyacentes,

determinar la vascularización (eco-Doppler), formular una hipótesis diagnóstica y ser una herramienta útil como guía para la biopsia o drenaje (23).

Si los hallazgos ecográficos son sugestivos de tumoración maligna será necesaria la realización de una biopsia guiada por ecografía para llegar al diagnóstico definitivo (22).

Al ultrasonido los sarcomas de partes blandas presentan estructuras muy bizarras, sólidas o sólido-quísticas, heterogéneas y con flujo alto e irregular al Doppler color. Los límites son mal definidos, no suelen presentar edema peritumoral pero sí rechazan la musculatura adyacente (23).

El ultrasonido puede ser inespecífico para caracterizar el tipo histológico, pero nos ofrece una información básica para orientar la naturaleza benigna o maligna del tumor. Sospecharemos de malignidad en casos de masas voluminosas, lobuladas, heterogéneas, con flujo bizarro al Doppler color, presencia de "nódulo dentro del nódulo", y que a la palpación son pétreas y fijas (23).

El empleo de esta técnica de imagen también es útil en la planificación quirúrgica previa al momento de la cirugía en el caso de tumoraciones profundas, no localizables a la palpación simple manual, para lo cual precisaremos de un dispositivo portátil y la colaboración de un radiólogo experto en patología músculo-esquelética, que nos indique los límites de la lesión así como la invasión de estructuras vecinas (24). En ocasiones se coloca un arpón dirigido hacia el centro de la lesión para guiar al cirujano durante la intervención (figura 4). La ecografía postoperatoria permite confirmar la extirpación completa de los tumores (25).

Figura 4: Fotografía del momento de la colocación del arpón guiado por ecografía en la lesión tumoral, en el momento previo a la cirugía.

4.2.1.1 Elastosonografía

La elastografía es una modalidad de imagen basada en la ecografía, que permite caracterizar la organización estructural de los tejidos en relación al tejido circundante. Este análisis de la elasticidad tisular ha demostrado ser útil para detectar y diagnosticar tumores músculo-esqueléticos. Se ha comparado con la palpación manual de los tejidos puesto que nos da una idea de las características mecánicas (26).

Está basado en la medición de la deformación del tejido al aplicar una fuerza externa, asumiendo que dicha deformación será menor en los tejidos rígidos en comparación con los tejidos blandos elásticos (27).

Los valores de elasticidad se correlacionan con el contenido de la masa o nódulo, por lo que en tumores de localización profunda no palpables nos permite conocer la naturaleza de éstos y su grado de rigidez. Cuanto menos

elástico sea el tejido mayor será la velocidad o presión obtenida en esa región (medida en Kpa).

Existen dos modalidades en esta técnica, la semicuantitativa y la cuantitativa, que se diferencian en la producción o no de compresión o deformación del tejido por medio del transductor ecográfico.

En la elastografía semicuantitativa se realiza un mapa de la anatomía tisular y posteriormente se aplica una presión con el transductor para obtener un nuevo mapa, tras lo cual se calcula el desplazamiento del tejido deformado comparando ambas imágenes y generando un mapa de colores.

En la elastografía cuantitativa no se aplica ninguna fuerza de deformación del tejido, sino que envía microimpulsos acústicos con niveles mínimos a estructuras adyacentes. Permite crear un mapa de colores de la lesión (imagen cualitativa), obtener un valor numérico en relación con la deformidad del tejido en una zona determinada (imagen cuantitativa), y la combinación de las dos anteriores.

La modalidad cuantitativa ha mostrado una excelente correlación inter e intraobservador, mientras que la cualitativa es más dependiente del operador (26).

Otra posibilidad que ofrece esta modalidad es la de orientar las punciones y biopsias al foco rígido de un posible tumor maligno, conocer su extensión e incluso monitorizar un tratamiento (26).

Esta técnica no permite discernir la naturaleza benigna o maligna de la lesión, pero sí nos aproxima hacia la histología de la misma.

4.2.2. RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

Es la técnica más útil para visualizar los tumores de los tejidos blandos y proporciona una información sumamente valiosa sobre la masa como su tamaño, localización y proximidad a estructuras neurovasculares (figuras 5a y 5b).

Aunque los avances en la Tomografía computerizada permiten la realización de reconstrucciones multiplanares, la RM presenta una mayor resolución con menor exposición radiológica.

La administración de contraste intravenoso (gadolinio) es útil para la evaluación de los tumores malignos de partes blandas. La gran vascularización y perfusión de las lesiones malignas hace que muestre un mayor realce en la RM con contraste.

Además es una herramienta excelente para delimitar las lesiones de los tejidos blandos.

En la RM el Sarcoma Pleomórfico Indiferenciado de Alto Grado es indistinguible del fibrosarcoma, fibrosarcoma mixoide de bajo grado y fibrosarcoma epitelioide esclerosante.

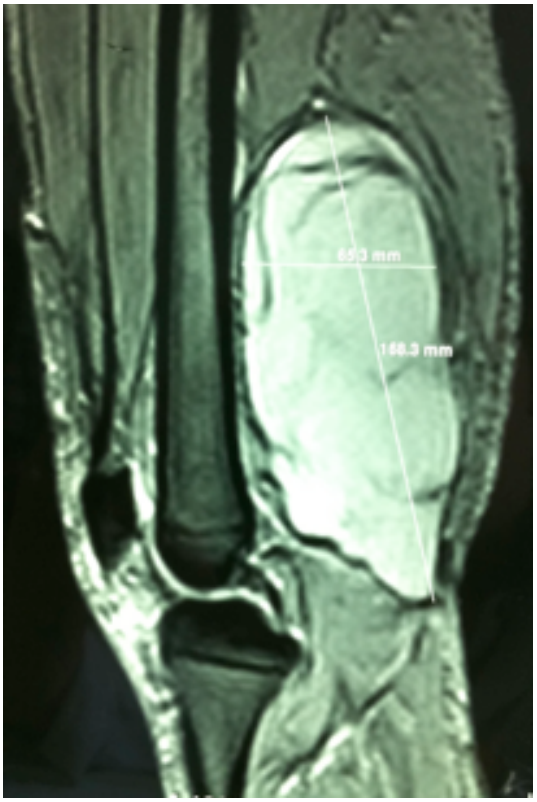
Estas lesiones aparecen típicamente como una masa intramuscular con intensidad de señal baja a intermedia en T1 e intermedia a alta en T2.

Son lesiones heterogéneas con cantidad variable de colágeno, tejido mixoide, necrosis y hemorragia. Las regiones con baja señal en T1 y T2 representan áreas con alto contenido en colágeno o calcificadas. El margen de la lesión suele ser bien definido por una pseudocápsula fibrosa (28).

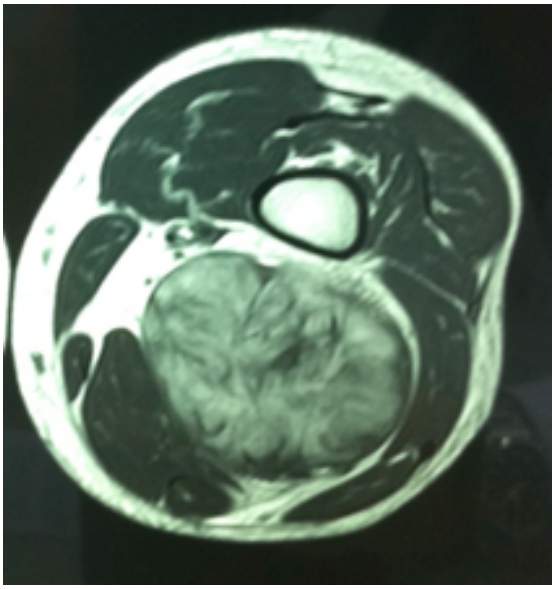
El SPIAG muestra realce, el cual puede ser heterogéneo si existen áreas de necrosis o hemorragia.

A pesar de la utilidad de la RM en el diagnóstico de sospecha, será necesario el estudio anatomo-patológico de la lesión para obtener el diagnóstico definitivo.

a)



b)



Figuras 5 (a, b): Resonancia magnética potenciada en T2 de SPIAG en cara posterior del muslo.

4.2.3. TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA

Puede emplearse esta técnica de imagen en pacientes en los que no puede realizarse la RM, como por ejemplo portadores de implantes metálicos.

En sarcomas de partes blandas de localización retroperitoneal la TC abdominal se considera la prueba estándar, así como la TC torácica y de hemiabdomen superior en tumores originados en el tórax.

También es usada en el estadiaje para descartar afectación metastásica, y es básica en el protocolo de seguimiento tras la resección tumoral para vigilar la aparición de metástasis pulmonares (figura 6).

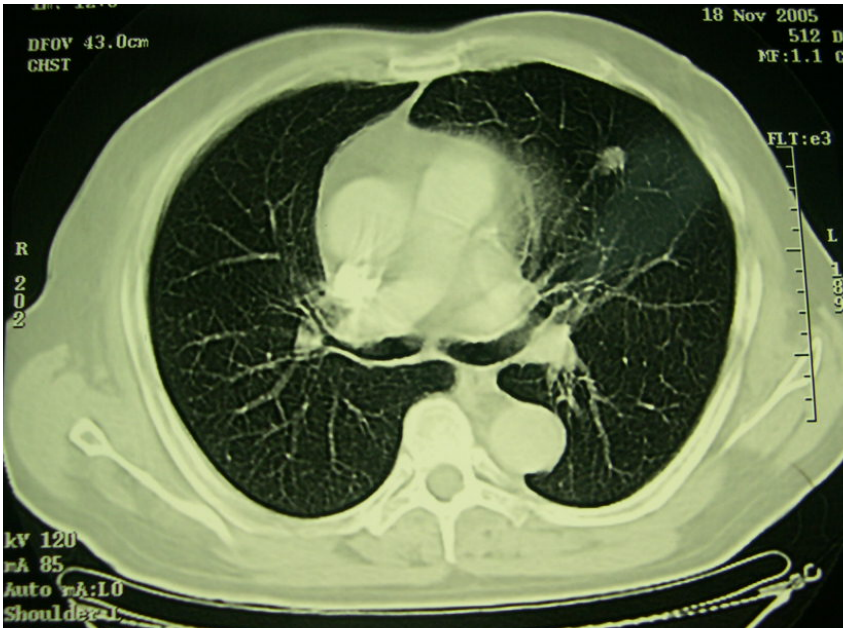


Figura 6: TC pulmonar en el que se aprecia diseminación metastásica pulmonar.

4.2.4. GAMMAGRAFÍA

Se ha descrito que el SPIAG presenta avidez por el 67Ga y en una menor proporción por el 99mTc-MDP (29).

Esta técnica puede ser empleada para el estudio de extensión ósea en casos de sarcomas de partes blandas. Su utilidad es limitada puesto que presenta baja especificidad y es incapaz de definir la extensión del tumor. Con el desarrollo de la PET-TC ha caído en desuso.

4.2.5. PET-TC

Esta técnica se fundamenta en la alta actividad metabólica de las células neoplásicas (figura 7). Se emplea un análogo de la glucosa marcado radiactivamente, la fluoro-deoxi-D-glucosa (FDG), que es metabolizado en tasas más altas por las células tumorales (30).

La captación del radiofármaco refleja el consumo tisular de glucosa y se expresa mediante el valor de captación estandarizado (SUV, standardised uptake value). El valor de captación máximo o SUVmax del tumor primario se ha postulado como un fuerte factor pronóstico de supervivencia (31).

Presenta una alta sensibilidad, pero no es específico para el diagnóstico de los sarcomas. Varios estudios han tratado de definir el papel de la PET-TC en los sarcomas de los tejidos blandos (32-34).

Se ha evidenciado una disminución del SUV máxima en sarcomas de los tejidos blandos tratados de forma neoadyuvante con quimioterapia, en relación con la PET-TC previa, por lo que es una herramienta útil para conocer la respuesta del tumor al tratamiento e identificar los pacientes con alto riesgo de recurrencia (31, 35-37). En algunos estudios se ha mostrado como un fuerte predictor de recidiva de la enfermedad y desarrollo de metástasis (36).

Se trata de una técnica útil en el diagnóstico, estadiaje y seguimiento de los sarcomas de los tejidos blandos (31, 35, 37-39), aunque son necesarios más estudios para conocer realmente su verdadero alcance. El balance coste-efectividad y el papel definitivo de la PET-TC están todavía por definir con claridad.

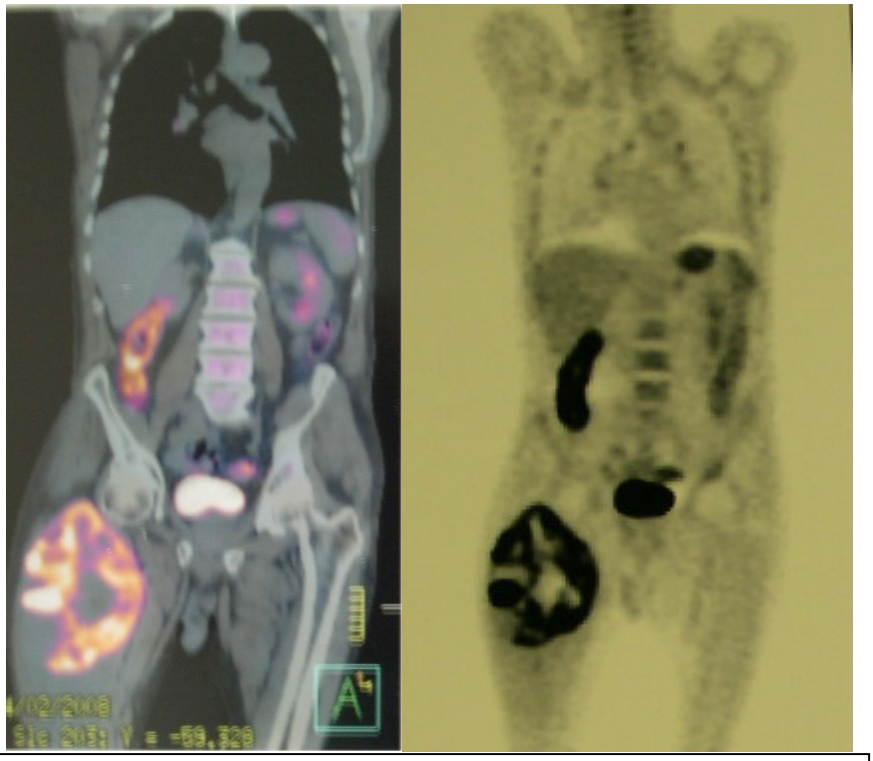


Figura 7: Imagen de PET-TC donde se observa la captación tumoral y metastásica.

4.3. BIOPSIA

Es el procedimiento empleado para obtener el diagnóstico definitivo.

Existen diversas formas de realizarla:

- Biopsia con aguja gruesa (tru-cut): consiste en la inserción de una aguja de pequeño calibre en el tumor para obtener una muestra de éste (40, 41).
- Biopsia con aguja bajo control radiológico guiado por TC o guiada por ultrasonografía. Es útil cuando el tumor se localiza en una región más profunda o si existen estructuras importantes cercanas a éste que puedan ser dañadas (42).
- Biopsia abierta: Se realiza en quirófano bajo sedación o anestesia. Pueden ser incisionales cuando se extrae sólo una pequeña parte del tumor, o excisionales si se extirpa la totalidad. Esta última se realiza cuando los tumores son pequeños (<3cm) y cuando la biopsia por punción (repetida en dos ocasiones) no obtiene material suficiente para un resultado certero.

Con la biopsia por tru-cut podemos llegar al diagnóstico histo-patológico con una sensibilidad del 94-98% (43).

La biopsia es el primer paso de un procedimiento exitoso de la conservación de la extremidad. La localización de la incisión o punción para realizar la biopsia y los aspectos técnicos en la obtención del tejido necesario para el diagnóstico pueden tener un gran impacto en las intervenciones

posteriores (44). La biopsia debe realizarse siempre teniendo en cuenta el posible abordaje quirúrgico.

El tejido obtenido será evaluado por un patólogo, que con la ayuda de técnicas de microscopía óptica y electrónica, inmunohistoquímica y biología molecular podrá emitir un diagnóstico histológico definitivo. Además suministrará un dato fundamental, el grado del tumor.

El grado tumoral hace referencia a su apariencia microscópica, y es un reflejo de la agresividad de éste. Los tumores de alto grado se comportan de manera más agresiva, es decir tienen una mayor tendencia a recidivar y a metastatizar. Los tumores de bajo grado son menos agresivos y presentan baja tendencia a recidivar y a diseminarse. Este grado no es una garantía del comportamiento tumoral, pero constituye uno de los factores que ayudan para establecer el plan terapéutico.

4.4. ANÁLISIS INMUNOHISTOQUÍMICO

Es considerada como una técnica muy útil para el diagnóstico y clasificación de estos tumores, debido a la heterogeneidad de los sarcomas de los tejidos blandos (45, 46).

El panel inmunohistoquímico básico para el diagnóstico de los sarcomas pleomórficos está compuesto por las citoqueratinas (AE1/AE3, CAM 5.2), proteínas S100, melanina A, alfa-actina y desmina. Otros marcadores estudiados son las proteínas CD30, CD31, CD34, CD117, CD45, Calret, etc.

Las células tumorales del SPIAG son con frecuencia positivas para la vimentina, y focalmente para CD68 y lisozima (47).

Se ha postulado que los marcadores CXCR4, CCR6 y CC7 pueden estar relacionados con la agresividad de este sarcoma (48). Se ha relacionado a la proteína de superficie CD44 con el crecimiento, y progresión tumoral y con la producción de metástasis (49).

Otra proteína de superficie relacionada con el HFM es la APN/CD13, la cual puede ser útil para su diagnóstico o como diana terapéutica (50).

El estudio proteómico del HFM es otra de las armas con las que actualmente contamos para reclasificar este tipo de sarcomas (51).

4.5. ANÁLISIS GENÉTICO Y CITOGENÉTICO

Se han descrito varias anomalías citogenéticas en los sarcomas de los tejidos blandos. En general los cariotipos suelen ser complejos, con una gran heterogeneidad. Las alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales observadas son escasas (52), aunque las asociaciones teloméricas, los cromosomas en anillo y los cromosomas dicéntricos son frecuentes (4).

Estas alteraciones genéticas incluyen la pérdida de los locus 2p24 y 2q32, y cromosomas 11, 13 y 16, así como adición de 7p15, 7q32 y 1p31 (4).

Becerikli y cols (53) demuestran mediante técnica FISH que el SPIAG no presenta alteraciones cromosómicas de los genes CHOP, SYT, EWS, FUS y FKHR, los cuales sí están implicados en otros tipos de sarcoma. Tampoco

encontraron amplificaciones en los genes EGFR, C-MYC y N-MYC, los cuales juegan un papel importante en otras neoplasias.

Sí se han descrito amplificaciones en los genes ERBB2 (17q12) y MDM2 (12q15), además de polisomías (53). Otro estudio evidenció mutaciones en el gen PIK3CA, relacionado con varios tumores sólidos en humanos (54)

Parece que hay varios protooncogenes localizados en los locus 12q13-15 que participan en el desarrollo de estos sarcomas: SAS, MDM2, CDK4, DDIT3 (CHOP) y HMGIC (HMGA2) (4).

Se ha sugerido que las alteraciones (mutaciones o deleciones) de PTEN/TP53 (55), RB1 y CDKN2A juegan un papel fundamental en el desarrollo del SPIAG, pero no se ha encontrado todavía una clara relación con los resultados clínicos. La importancia de la mutación de HRAS y su relación con otros cambios genéticos, como el estado de TP53 y MDM2 sigue sin estar clara (4).

Se ha relacionado las fusiones de los genes MED12 o CITED2 relacionadas con el factor de transcripción PRDM10 como específicas de sarcomas pleomórficos indiferenciado con un comportamiento menos agresivo (52).

En un análisis multivariante según tamaño y grado tumoral, la ganancia de 7q32 parece predecir una peor supervivencia (56).

Estos desequilibrios genéticos pueden ser detectados por medio de técnicas de hibridación genética comparativa (4, 57).

Otros biomarcadores pronósticos del SPIAG son la expresión elevada del factor de crecimiento del hepatocito (HGF) y de su receptor c-Met fosforilado,

el cual promueve la proliferación celular, la supervivencia, la motilidad e invasividad de las células (figura 8). Otros mediadores elevados en esta cascada proteolítica son p-Mek y p-AKT. Todos ellos pueden ser dianas de terapias moleculares futuras (58). De hecho, Pazzaglia y cols observaron que el aporte exógeno de miR-152 disminuía la expresión de PI3K y p-AKT, pudiendo aumentar la apoptosis de las células tumorales y disminuyendo la proliferación celular. Además podría servir de diana terapéutica a agentes citotóxicos (59).

Estudios recientes sugieren que la proteína reguladora mTOR es un importante mediador en el desarrollo de los sarcomas óseos y de partes blandas (60).

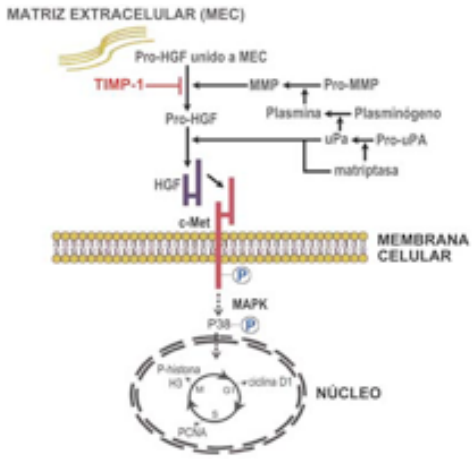


Figura 8: Esquema de la cascada proteolítica HGF.

Otras metaloproteasas como MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 y sus inhibidores han sido asociados con el desarrollo y progresión del HFM, especialmente MMP-2 que podría ser usado como factor pronóstico relacionado con la capacidad metastásica del HFM (61).

Rüping y cols (62) demuestran que la agresividad del SPIAG está relacionada con la elevada expresión de las proteínas IGF-2 y FGFR3.

Wong y cols (63) evidenciaron relación entre microARN-138 y los mediadores de adhesión celular RHO-ROCK con la supervivencia libre de metástasis, de manera que podría ser usado como factor pronóstico.

La clasificación molecular de estos sarcomas puede permitir la identificación de subgrupos con mayor agresividad y peor pronóstico, y ayudar a la toma de decisiones terapéuticas (64).

5. ANATOMÍA PATOLÓGICA

El aspecto macroscópico del "HFM" es el de una masa carnosa lobulada bien circunscrita, pseudoencapsulada, de color blanco-grisáceo, con múltiples zonas de necrosis en la superficie de corte (figura 9) (65).

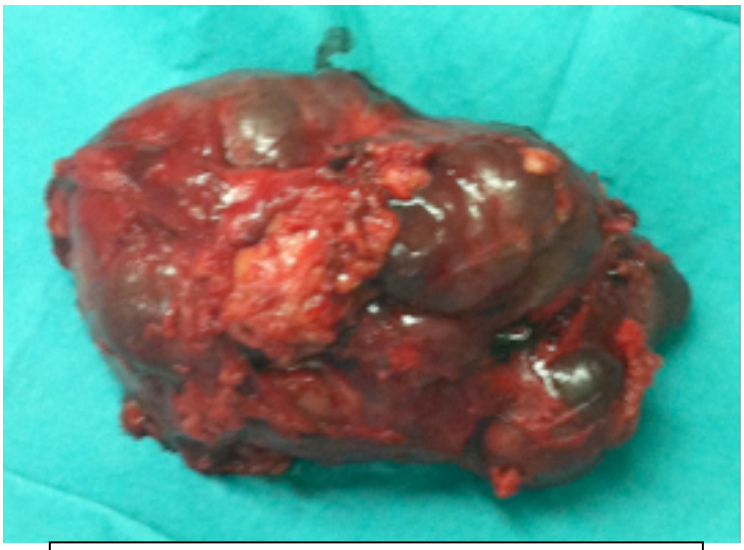


Figura 9: Imagen del aspecto macroscópico de la lesión.

El tamaño es variable en función de la localización donde asiente, de manera que las lesiones subcutáneas suelen tener un tamaño menor a los 5cm, mientras que las de localización retroperitoneal pueden alcanzar un tamaño superior a los 20cm (4).

El estudio microscópico (figura 10) muestra una proliferación desordenada de células fusiformes con patrón ocasional estoriforme o arremolinado, acompañado de células multinucleadas con gran atipia nuclear, formas bizarras, figuras de mitosis atípicas y un estroma con gran cantidad de colágeno y un número variable de células inflamatorias mononucleadas e histiocitos espumosos (19, 66).

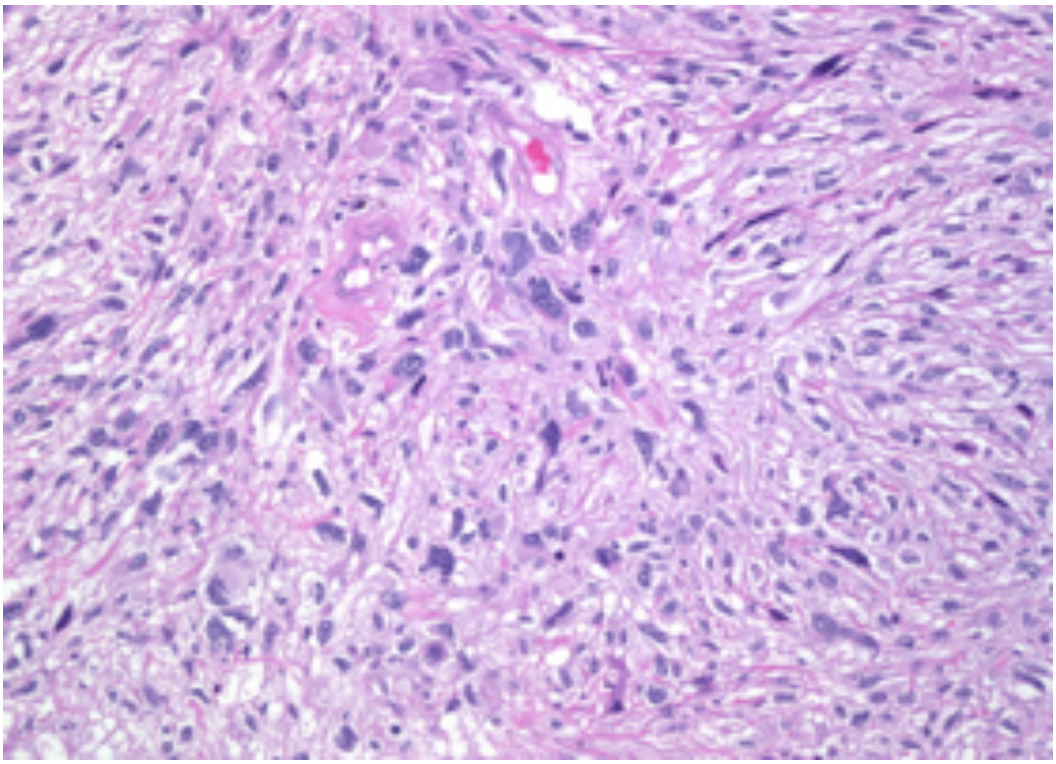


Figura10: Imagen histológica con células fusiformes con un patrón estoriforme.

Este patrón pleomórfico podría ser compartido con una amplia variedad de neoplasias malignas pobremente diferenciadas (19).

No existe correlación macroscópica con la línea de diferenciación microscópica (4, 11, 67).

Históricamente se han diferenciado 5 variantes histológicas del HFM según las formas celulares predominantes (3):

- HFM estoriforme-pleomórfico (70%) (figura 7): células fusiformes distribuidas en fascículos cortos que irradian desde un punto central, y que en las áreas pleomórficas aparecen entremezcladas con células gigantes neoplásicas.
- HFM mixoide (20%) (figura 11): Es la variante menos agresiva y por tanto con mejor pronóstico. Considerada la 2ª en frecuencia.

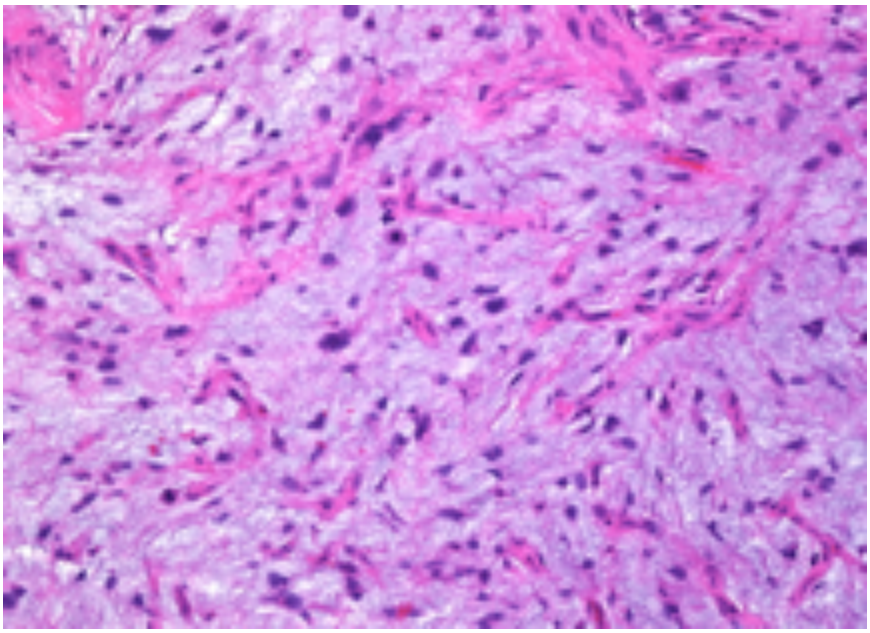


Figura 11: Imagen histológica del patrón mixoide.

- HFM de células gigantes (figura 12): Poco frecuente.

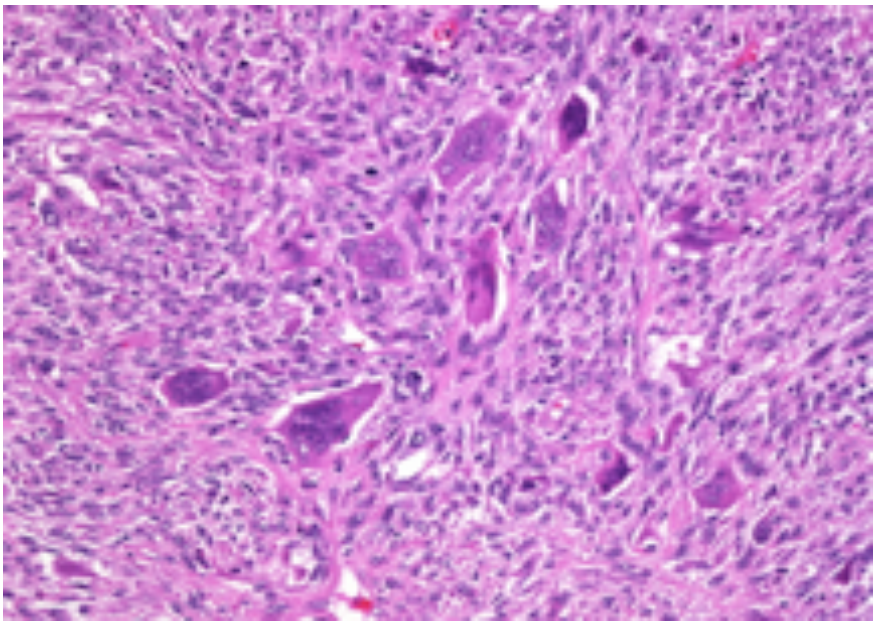


Figura 12: Imagen histológica del HFM de células gigantes.

- HFM inflamatorio (figura 13): Suele localizarse en retroperitoneo.

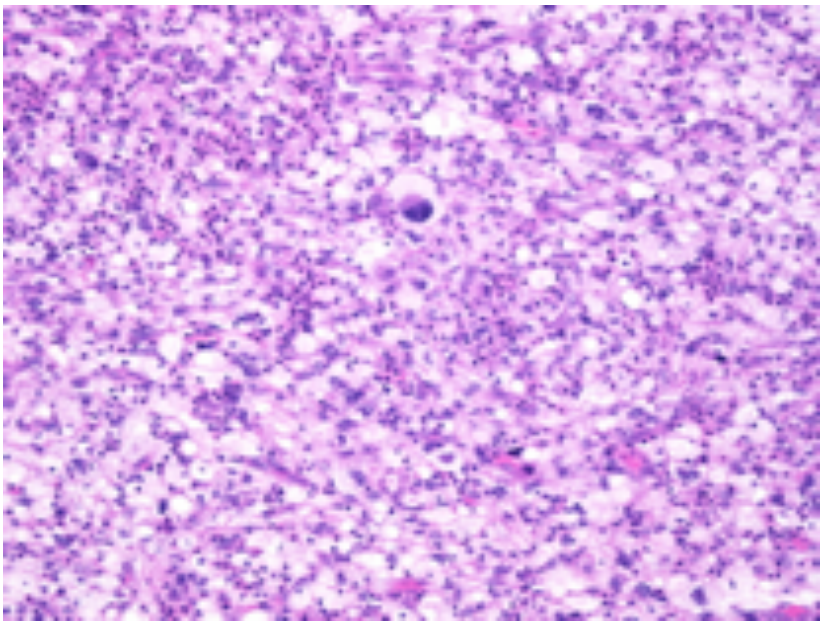


Figura 13: Imagen histológica del HFM inflamatorio.

- HFM angiomatoide (figura 14): Afecta a pacientes más jóvenes. Raramente metastatiza (2%) y generalmente lo hace a ganglios linfáticos regionales.

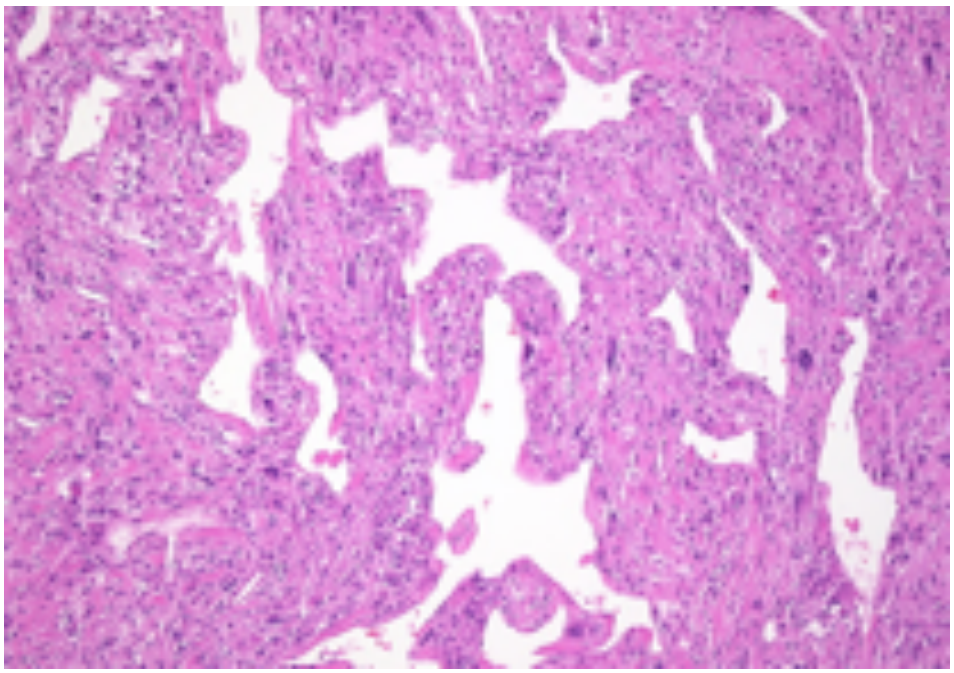


Figura 14: Imagen histológica del patrón angiomatoide.

En 2002 la OMS adoptó el término mixofibrosarcoma para clasificar la antigua variante mixoide del HFM, dado que su origen radica en las células fibroblásticas y no fibrohistiocíticas (4, 68). En la siguiente tabla (tabla 1) se muestra la comparación entre la nomenclatura del subtipo clásico de HFM y la propuesta por la OMS en 2002 (4):

Antigua nomenclatura subtipo HFM	Nueva nomenclatura propuesta (2002, OMS)
HFM pleomórfico-estoriforme	Sarcoma pleomórfico indiferenciado de alto grado
HFM de células gigantes	Sarcoma pleomórfico indiferenciado de cels gigantes
HFM mixoide	Mixofibrosarcoma
HFM inflamatorio	Sarcoma pleomórfico indiferenciado inflamatorio
HFM angiomatoide	Histiocitoma fibroso angiomatoide

Tabla 1: Clásica y nueva nomenclatura de los diferentes subtipos del HFM.

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Desde el punto de visto clínico el diagnóstico diferencial debe realizarse con el resto de sarcomas de los tejidos blandos, teniendo que recurrir en última instancia al resultado del estudio anatomo-patológico para establecer el diagnóstico definitivo (69).

Desde el punto de vista de anatomía patológica existen ciertas dudas en el diagnóstico diferencial con (70):

- Liposarcoma desdiferenciado: Caracterizado por un componente no lipogénico y otro lipogénico bien diferenciado, que es el que permite su adecuado diagnóstico. Recientes estudios demuestran que los marcadores inmunohistoquímicos MDM-2 y CDK-4 son útiles en su diagnóstico. Con el uso de estos anticuerpos es posible sugerir el diagnóstico incluso en ausencia del componente bien diferenciado.

- Liposarcoma pleomórfico: Presenta zonas con células tumorales muy grandes pleomórficas, con citoplasmas vacíos o vacuolados eosinofílicos. Es esencial para su diagnóstico la identificación de lipoblastos multivacuolados. Son positivos a proteína S-100 y focalmente para desmina y queratinas.
- Leiomiosarcoma pleomórfico: Presenta áreas características de músculo liso diferenciadas con zonas de células espinosas de citoplasma eosinofílico brillante. Son positivos a SMA, desmina y h-caldesmina. Según Guled y cols (71) el análisis del microARN permite su diagnóstico. La expresión de la proteína SRC también se ha demostrado útil para el diagnóstico diferencial (72).
- Rabdomiosarcoma pleomórfico: Sarcoma pleomórfico de células fusiformes, con células grandes poligonales con citoplasma copioso eosinofílico. Puede presentar rabdomioblastos típicos. Son fuertemente positivos para desmina y siempre expresan otros marcadores músculo-esqueléticos como miogenina, Myf-4, y miosina rápida. Suele ser SMA negativo.
- Mixofibrosarcoma de alto grado y variedad epitelioide: Presentan un crecimiento multinodular o lobulado con áreas alternantes fibrosas hipercelulares y mixoides hipocelulares. El componente neoplásico consiste en células fusiformes o estrelladas con núcleos hipercromáticos bizarros y citoplasmas mal definidos eosinofílicos. Las áreas hipocelulares contienen pseudo-lipoblastos con citoplasma multivacuolado. En la variantes epitelioide predominan estas células con núcleos redondos y citoplasma eosinófilo.

- Melanoma: Presenta una fuerte expresión de proteína S-100, y otros marcadores melanocíticos como HMB-45, Melan-A y Mart-1.
- Carcinoma pobremente diferenciado.

El diagnóstico de sarcoma pleomórfico indiferenciado de alto grado es un diagnóstico de exclusión que queda restringido a aquel grupo de sarcomas de partes blandas que no presentan ninguna línea específica de diferenciación (70).

7. ESTADIFICACIÓN

Una vez se haya completado el estudio con las técnicas de imagen y la realización de la biopsia podremos determinar el estadio de la enfermedad. El sistema más común de estadificación es el de la AJCC (American Joint Commitee on Cancer) para sarcomas de los tejidos blandos (73).

Esta estadificación tiene una gran importancia para establecer un plan terapéutico eficaz. La estadificación clínica comprende las imágenes por RM o TC del área primaria del tumor y una TC de tórax en búsqueda de metástasis pulmonares (el sitio más común cuando hay diseminación a distancia). En el caso de los sarcomas retroperitoneales se hará una TC del abdomen, ya que podrían existir metástasis hepáticas de forma inicial (73).

El estadio se determina por el tamaño tumoral, grado histológico y presencia de diseminación a ganglios linfáticos regionales o metástasis a distancia. La extensión intracompartimental o extracompartimental es importante en los

sarcomas de las extremidades para la toma de decisiones quirúrgicas. Para conseguir una clasificación completa debe realizarse un análisis minucioso de todos los especímenes de la biopsia. En el caso de sarcomas ≥ 5cm (T2) o que están mal o moderadamente diferenciados (grados 2 a 4) es esencial realizar una TC de tórax. Es poco común la afectación de los ganglios linfáticos regionales (73).

A los pacientes se les deberá estadificar antes y después de cualquier tratamiento neoadyuvante. Debemos evaluar el grado tumoral puesto que puede verse afectado con la radioterapia y quimioterapia adyuvantes. El grado se fundamenta en la diferenciación celular, tasa mitótica y diseminación necrótica (73).

El AJCC clasifica los estadios en base a cuatro criterios: tamaño tumoral, diseminación ganglionar, metástasis y grado (TNGM). Los marcadores moleculares no se han incorporado a falta de estudios sobre su incidencia en el pronóstico. Los tumores recidivantes se estadifican mediante el mismo sistema que los primarios, haciendo la salvedad de que el tumor es recidivante (73).

La invasión neurovascular y ósea es indicadora de un pronóstico precario, aunque no está incluida en un sistema de estadificación formal (73).

7.1. DEFINICIONES DE GRADO Y TNM

7.1.1. TUMOR PRIMARIO (T)

TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No hay prueba de un tumor primario.

T1	El tumor mide < 5 cm en su dimensión mayor. (El tamaño debe considerarse como una variable continua y se deben proveer las medidas).
T1a	Tumor superficial. No afecta a la fascia.
T1b	Tumor profundo. Compromete la fascia.
T2	El tumor mide ≥ 5 cm en su dimensión mayor. Compromete la fascia.
T2a	Tumor superficial.
T2b	Tumor profundo.

7.1.2. DISEMINACIÓN GANGLIONAR (N)

NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos regionales.

7.1.3. METÁSTASIS A DISTANCIA (M)

M0	Ausencia de metástasis a distancia.
M1	Presencia de metástasis a distancia.

7.1.4. GRADO HISTOLÓGICO (G)

En lo sarcomas de los tejidos blandos el grado histológico (G) es un factor pronóstico que está relacionado con la probabilidad de extensión tumoral de forma local, regional o a distancia.

Anteriormente el grado histológico estaba basado únicamente en la diferenciación tumoral al microscopio óptico, mientras que en la actualidad se emplean los criterios de la Federación Nacional de Centros de Lucha contra el Cáncer de Francia o FCCLCC, en el cual el grado está determinado por tres factores, a los cuales se les asigna una puntuación:

I. Grado de diferenciación tumoral: según el aspecto de las células tumorales el tumor se obtiene una puntuación:
    1. Sarcomas parecidos al tejido mesenquimatoso de origen.
    2. Sarcomas cuyo tipo histológico puede ser determinado pero aparecen pobremente diferenciados.
    3. Sarcomas indiferenciados, de tipo celular desconocido.

II. Recuento mitótico: en función del número de células en mitosis vistas al microscopio óptico en 10 campos de gran aumento se puntúa:
    1. 0-9 mitosis.
    2. 10-19 mitosis.
    3. 20 o más mitosis.

III. Grado de Necrosis Tumoral: con la siguiente puntuación:
    0. Ausencia de necrosis.
    1. < 50% necrosis.
    2. >50% necrosis.

En función de la suma de puntuaciones de los tres items anteriores se establece el grado histológico (G):

GX	No se puede evaluar el grado.
G1	Puntuación 2-3. Tumores de bajo grado de malignidad.
G2	Puntuación 4-5. Tumores de grado intermedio de malignidad.
G3	Puntuación 6-8. Tumores de alto grado de malignidad.

7.1.5. ESTADIO ANATÓMICO / GRUPOS DE PRONÓSTICO

En función de los parámetros estudiados anteriormente (T, N, M y G) podemos agrupar los sarcomas en diferentes estadios, clasificación que tiene interés pronóstico y que permite planificar mejor el tratamiento, aunque otras variables no incluidas, como la localización del sarcoma, también son determinantes.

- Estadio IA: T1, N0, M0, Gx o G1: Tumor menor de 5cm (T1), sin extensión a ganglios linfáticos (N0) o a distancia (M0), de bajo grado de malignidad o no determinado.
- Estadio IB: T2, N0, M0, Gx o G1: Tumor mayor de 5cm (T1), sin extensión a ganglios linfáticos (N0) o a distancia (M0), de bajo grado de malignidad o no determinado.

- Estadio IIA: T1, N0, M0, G2 o G3: Tumor menor de 5cm (T1), sin extensión a ganglios linfáticos (N0) o a distancia (M0), de grado intermedio (G2) o alto (G3) de malignidad.
- Estadio IIB: T1, N0, M0, G2 o G3: Tumor mayor de 5cm (T1), sin extensión a ganglios linfáticos (N0) o a distancia (M0), de grado intermedio de malignidad (G2).
- Estadio III: T2, N0, M0, G3: Tumor mayor de 5cm (T1), sin extensión a ganglios linfáticos (N0) o a distancia (M0), de alto grado de malignidad (G3). O bien, cualquier T, N1, M0 y cualquier G: Tumor de cualquier tamaño y grado, con extensión a ganglios linfáticos (N1), sin extensión a distancia (M0).
- Estadio IV: Cualquier T, cualquier N, M1, cualquier G: Tumor de cualquier tamaño y grado, con extensión a ganglios linfáticos o no, con extensión a distancia (M1).

Estadio IA	T1a	N0	M0	G1, GX
	T1b	N0	M0	G1, GX
Estadio IB	T2a	N0	M0	G1, GX
	T2b	N0	M0	G1, GX
Estadio IIA	T1a	N0	M0	G2, G3
	T1b	N0	M0	G2, G3
Estadio IIB	T2a	N0	M0	G2
	T2b	N0	M0	G2
Estadio III	T2a, T2b	N0	M0	G3
	Cualquier T	N1	M0	Cualquier G
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier G

8. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía es el tratamiento de elección de todos los sarcomas de partes blandas. El objetivo es eliminar toda la enfermedad del área afectada (74).

En el caso de los sarcomas localizados en las extremidades existen dos opciones quirúrgicas: cirugía conservadora del miembro y amputación. En el pasado los sarcomas eran tratados mediante la amputación pero distintos estudios no han mostrado diferencias en la supervivencia comparando los pacientes tratados con cirugía conservadora de la extremidad respecto a los amputados (75, 76).

La cirugía conservadora de la extremidad deberá realizarse únicamente si se tiene la certeza de que se puede realizar la exéresis completa del tumor y que la extremidad remanente tendrá una funcionalidad aceptable.

Dependiendo del tamaño del tumor y de las estructuras que tengan que ser sacrificadas, en ocasiones será necesaria la cirugía de reconstrucción, ya sea del hueso, articular, vascular o cobertura de partes blandas para la herida quirúrgica.

La expectativa quirúrgica es obtener márgenes de la pieza negativos tras su extirpación, aunque esto depende de la localización y afectación de estructuras vecinas importantes. Siempre que sea posible se emplearán técnicas quirúrgicas radicales mediante resecciones amplias con el fin de conseguir márgenes negativos.

8.1. TIPOS DE RESECCIONES QUIRÚRGICAS

- Intralesional: extirpación parcial del tumor.
- Marginal: a través de la zona reactiva, puede dejar enfermedad microscópica residual.
- Amplia: extirpación completa del tumor con un ribete de tejido sano circundante.
- Radical: extirpación completa del compartimento que contiene el tumor.

8.2. MÁRGENES QUIRÚRGICOS

Otro factor muy importante será el estado de los márgenes de la pieza, es decir el estado de los bordes externos de ésta.

Un margen negativo indicará que no hay células neoplásicas en la periferia del tumor, por lo que podremos considerarlo como una resección completa.

Un margen positivo significa que se han encontrado células neoplásicas en la periferia tumoral, lo que supone la presencia de enfermedad microscópica residual y por tanto la valoración de una ampliación quirúrgica o bien de una terapia adyuvante.

8.3. RESECABILIDAD DEL TUMOR

Definiremos el tumor como resecable si es posible extirparlo con un margen mínimo de 2-3cm de tejido sano en toda la pieza, con indemnidad o posibilidad de reconstrucción del paquete vasculonervioso principal (figura 15) y con una morbilidad funcional postquirúrgica aceptable (77).

Figura 15: Imagen de reparación con prótesis vascular por afectación de los vasos poplíteos.

8.4. TÉCNICA QUIRÚRGICA

Es esencial la realización metódica de una serie de pasos en toda cirugía de resección tumoral:

1. Dibujar sobre la piel el abordaje quirúrgico.
2. Incluir en el abordaje el trayecto de biopsias o cirugías previas.
3. Incluir la piel si ésta se hubiera detectado afectada en las exploraciones complementarias.
4. El objetivo es una cirugía con margen amplio pero intentando preservar la funcionalidad.

   Cuando exista afectación de estructura vascular se podrá realizar un by-pass utilizando homoinjerto o bien prótesis vasculares.

   Si existe afectación de estructuras nerviosas motoras o sensitivas, éstas deben ser sacrificadas y hay que valorar la posibilidad de transferencias musculares para suplir la funcionalidad.
5. Cuando tras la resección tumoral el defecto cutáneo sea importante (figura 16) será necesaria la colaboración con cirugía plástica para la cobertura del mismo.
6. Tras la cirugía se deja un sistema de drenaje a través de la misma herida quirúrgica, y es retirado a las 48 horas. Se realizan curas locales de la herida con solución antiséptica diarias.
7. Se establece una pauta de tratamiento antibiótico profiláctico estandarizada para cada tipo de cirugía.

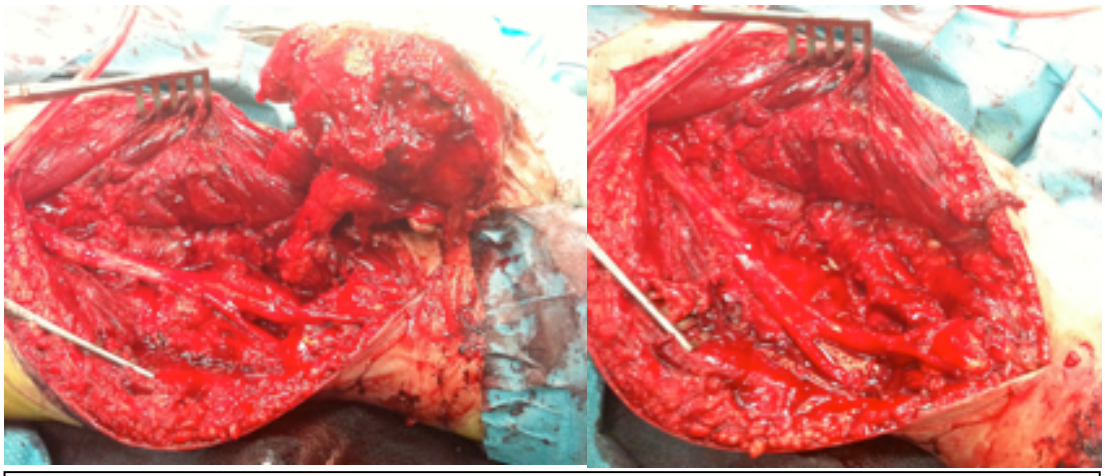


Figura 16: Fotografías que muestran el momento de la resección tumoral amplia y del lecho quirúrgico.

9. TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO

Es esencial un tratamiento multidisciplinar integrado que combine la cirugía correcta con la aplicación de radioterapia y quimioterapia neoadyuvante y/o adyuvante (78).

9.1. RADIOTERAPIA

La radioterapia es administrada por el oncólogo radioterapeuta. El objetivo de la misma en mejorar el control local del tumor eliminando la enfermedad microscópica residual. Ha demostrado ser eficaz en la disminución de la recidiva local y se ha convertido en parte integrante del tratamiento del SPIAG (79-82).

Las dosis habituales de radiación oscilan entre 45 Gy y 65 Gy. Existen diversas formas de aplicar la radioterapia:

- Radioterapia externa: Es la forma más común. Puede aplicarse de forma preoperatoria, intraoperatoria o postoperatoria, o de forma combinada.
- Braquiterapia (figura 17): Una vez que el cirujano ha extirpado el tumor, el oncólogo radioterapeuta coloca tubos vacíos en el lecho quirúrgico. Cuando la herida ha comenzado a cicatrizar (unos 5 días después de la cirugía), los catéteres se rellenan de materiales radioactivos que quedan depositados en el lecho durante 5 días. Esto permite el suministro de altas dosis de radiación en un corto periodo de tiempo.

Figura 17: Fotografía de la técnica de braquiterapia intraoperatoria, quedando los catéteres en el lecho tumoral.

Como ya hemos comentado la radioterapia puede suministrarse antes, durante o después de la cirugía, presentando en cada tiempo una serie de ventajas e inconvenientes:

- **Preoperatoria o Neoadyuvante**: Se administra en periodos de 5 semanas. Tiene capacidad potencial para disminuir el tamaño tumoral, por lo que es útil en aquellos tumores que se encuentren en contacto con nervios principales y/o vasos sanguíneos, haciendo posible o más sencilla la cirugía conservadora de la extremidad. Requiere menos volumen de radiación.

  El principal inconveniente es su asociación con complicaciones postoperatorias de la herida quirúrgica (83, 84).
- **Intraoperatoria**: Permite concentrar dosis muy altas en márgenes cercanos al tumor, produciendo un daño mínimo al tejido adyacente. Es muy útil en sarcomas retroperitoneales, en los que es sumamente difícil conseguir el control de la enfermedad (85).
- **Postoperatoria o Adyuvante**: Es la modalidad más empleada y también se aplica en periodos de 5 semanas. Presenta menos complicaciones de la herida quirúrgica y permite la cirugía definitiva inmediata.

La radioterapia tiene efectos secundarios bien conocidos, sobre todo los relacionados con la cicatrización de la herida quirúrgica. Otras complicaciones son la cicatrización exagerada del tejido que causa de forma secundaria rigidez y dureza muscular, así como la decoloración de la piel. La complicación más grave es la aparición de una neoplasia secundaria a la misma en el campo de radiación (86-89). Se denominan sarcomas post-radiación o radioinducidos,

son poco frecuentes y aparecen en menos del 5% de pacientes que sobreviven a largo plazo.

9.2. QUIMIOTERAPIA

El papel de la quimioterapia en el tratamiento del SPIAG sigue sin estar claramente definido. Al igual que la radioterapia existen dos formas de suministrarse: neoadyuvante (preoperatoria) (90) o adyuvante (postoperatoria).

Varios estudios han demostrado una tendencia a la mejoría en la supervivencia libre de enfermedad en pacientes tratados con adriamicina (conocido también como doxorrubicina), aunque sin mejoría en la supervivencia global (91).

Un gran metaanálisis concluyó que la adición de quimioterapia en el tratamiento de los sarcomas de partes blandas mejoraba la supervivencia global en menos del 10% (92). Los resultados fueron mejores en los pacientes con tumores localizados en las extremidades, que en los de localización retroperitoneal o en el tronco.

Una de las mayores limitaciones de la quimioterapia es la relacionada con los efectos secundarios que aparecen al administrar las dosis necesarias para obtener un impacto significativo en la supervivencia global específica de la enfermedad. Una de las complicaciones más graves es el desarrollo de una leucemia secundaria. La inclusión de fármacos de soporte como los factores de

crecimiento hematopoyéticos ha permitido suministrar dosis más altas de quimioterápicos, traduciéndose esto en una tendencia a la mejoría en la supervivencia.

En algunos ensayos clínicos la asociación de ifosfamida y adriamicina han demostrado una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad (93-96). Sin embargo estudios recientes no han encontrado mejoría en la supervivencia libre de enfermedad ni en la supervivencia global (97).

La decisión de incorporar la quimioterapia al tratamiento del SPIAG debe hacerse bajo la supervisión de un oncólogo médico. Probablemente debería aplicarse a aquellos pacientes con enfermedad metastásica o con riesgo máximo de desarrollar metástasis.

Actualmente se está postulando al ridaforolimus (RIDA), molécula inhibidora de la proteína mTOR, como tratamiento diana para los sarcomas óseos y de los tejidos blandos, puesto que los resultados son prometedores, aunque hacen falta más estudios para conocer verdaderamente el impacto de este tratamiento (60, 98).

La quimioterapia neoadyuvante puede reducir el tamaño tumoral previo a la cirugía y de esta manera facilitar la exéresis quirúrgica (65).

10. PRONÓSTICO

Los sarcomas pleomórficos de alto grado de los tejidos blandos tienen una alta agresividad y presentan una supervivencia media a los 5 años del 50-60% (4).

El SPIAG presenta un comportamiento muy agresivo, con recidivas frecuentes y metástasis a distancia (pulmones 80%, ganglios linfáticos (10%), hueso (8%) e hígado (1%) (18, 31).

El pronóstico estará determinado por la edad del paciente, el tamaño tumoral, la profundidad de localización, la extensión, el grado y los márgenes quirúrgicos positivos en el estudio microscópico tras la extirpación (99-103).

Los factores pronósticos favorables incluyen una edad inferior a 60 años, tamaño del tumor menor de 5cm, localización superficial, bajo grado histológico, ausencia de enfermedad metastásica y márgenes quirúrgicos tumorales libres de células neoplásicas en el análisis microscópico. Estos pacientes pueden conseguir la curación completa.

Otros factores pronósticos favorables son la resección radical y el tratamiento con quimioterapia adyuvante, radioterapia adyuvante y la braquiterapia (104).

En los pacientes con tumores de gran volumen, de localización profunda y grado histológico alto (III) la supervivencia estimada a los 5 años oscila entre el 34-70% (105-107).

11. EVOLUCIÓN

La recidiva local del tumor en la misma localización del tumor primario tendrá lugar en 20-30% del total de pacientes con sarcomas de partes blandas (105-107).

La recidiva local es menos frecuente en los sarcomas de las extremidades y más probable en los sarcomas de localización retroperitoneal y de cabeza y cuello, debido a la dificultad de la extirpación completa en estas localizaciones.

Las tasas más altas de recidiva están relacionadas directamente con la presencia de márgenes quirúrgicos positivos y cirugía previa incompleta (8). No está claramente definido si el control local de la enfermedad influye positivamente en la supervivencia global, puesto que se han publicado estudios de investigación bien diseñados con argumentos a favor y en contra de esta cuestión.

Los datos de pronóstico y supervivencia proceden de estudios de análisis retrospectivos enormemente heterogéneos, por lo que son útiles para el clínico responsable del tratamiento como guía orientativa de la terapia a emplear, pero tienen un valor limitado para un paciente en concreto.

Esto unido a la reclasificación de los sarcomas de los tejidos blandos, entre ellos los subtipos de HFM, tras el avance en las técnicas citogenéticas e inmunohistoquímicas hace que los factores de riesgo que han sido relacionados con el pronóstico y evolución del HFM en los diferentes estudios posiblemente no tengan tal relación en el caso del SPIAG, debido a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas en ellos.

12. SEGUIMIENTO, TRATAMIENTO A LARGO PLAZO Y SUPERVIVENCIA

Probablemente alrededor de un tercio de los pacientes con SPIAG de la extremidad y cerca de la mitad de los pacientes con SPIAG de localización retroperitoneal sufrirán una recidiva, ya sea en su lugar inicial de origen (recidiva local) o en otra localización alejada del primario (recidiva a distancia o metástasis).

La mayoría de las recidivas se desarrollan en los dos primeros años tras el tratamiento, pero pueden ocurrir en cualquier momento a lo largo de la vida del paciente (99).

Los factores de riesgo que se han relacionado con la recidiva local son el tamaño de la tumoración, el grado histológico, la calidad del margen quirúrgico, la profundidad de la localización y la recidiva previa (108, 109).

La frecuencia y duración del seguimiento del paciente varían en función de los factores de riesgo que presente el paciente. Por término medio el seguimiento es aproximadamente de 10 años.

Los pacientes con tumores grandes o de alto grado deberán ser evaluados cada pocos meses inicialmente, mientras que aquellos con tumores pequeños o de bajo grado podrán ser revisados de forma anual.

Las revisiones de seguimiento incluirán la exploración física y un examen torácico mediante radiografía o preferiblemente TC. Dependiendo de las circunstancias puede ser útil la realización de RM o PET-TC (36, 37).

Si se detecta una recidiva el equipo de tratamiento deberá coordinarse para establecer un nuevo plan terapéutico integrado por la cirugía, radioterapia y

quimioterapia. La mayoría de recidivas locales pueden ser tratadas de forma eficaz con cirugía adicional. Esto ocurre aproximadamente en dos tercios de los pacientes y la supervivencia de éstos a largo plazo suele ser prolongada (110-112). Si no se ha administrado previamente radioterapia en el área afectada, ésta podrá aplicarse para el tratamiento de la recidiva.

La enfermedad metastásica constituye la forma más grave de recidiva y tiene lugar habitualmente en los pulmones. Los planes individualizados de tratamiento varían en función de un gran número de factores relacionados tanto con el paciente como con su enfermedad, así como de las limitaciones impuestas por los tratamientos previos.

En los pacientes con metástasis pulmonares aisladas que pueden ser resecadas, es posible conseguir supervivencias prolongadas entre el 20-50% de los casos (113-115). La quimioterapia se incorpora con frecuencia al tratamiento de los pacientes con enfermedad metastásica. Los pacientes con una recidiva inextirpable presentarán mal pronóstico (113-115).

IV. PACIENTES Y MÉTODO

1. PACIENTES

En el presente trabajo se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en el Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) en el que se incluyeron los pacientes con los siguientes criterios de inclusión:

1. Pacientes con biopsia definitiva diagnóstica realizada en HCUVA de fibrohistiocitoma maligno (FHM) en su variante pleomórfica-estoriforme o Sarcoma pleomórfico indiferenciado de alto grado (SPIAG) en el periodo desde Enero de 1980 hasta Diciembre de 2013.
2. Pacientes diagnosticados y/o tratados de FHM pleomórfico-estoriforme / SPIAG en HCUVA en el periodo desde Enero de 1980 hasta Diciembre de 2013.
3. Pacientes diagnosticados y/o tratados en otros hospitales de la región de Murcia de FHM pleomórfico-estoriforme / SPIAG que fueron remitidos a HCUVA para continuar su tratamiento en este periodo.
4. Historia clínica completa y disponible para su uso y análisis.

El total de pacientes que cumplieron estos criterios fue 53 pero fueron excluidos dos casos, uno por falta de seguimiento y otro por falta de información en la historia clínica, por lo que el número final de pacientes de la serie fue 51.

En todos los casos el diagnóstico definitivo fue establecido bien en la biopsia preoperatoria, bien en el estudio anatomopatológico postquirúrgico de la pieza quirúrgica.

Se realizó un análisis minucioso de las historias clínicas de dichos pacientes y fueron recogidos un total de 108 items (Anexo I), en los cuales se recopilaba datos sobre la filiación del paciente, características del tumor, exploración física, exploraciones complementarias realizadas para el estudio local y de extensión del tumor, el estudio anatomopatológico, tiempos de retardo hasta la consulta, diagnóstico y tratamiento del tumor, tratamientos quirúrgicos realizados y terapias neoadyuvantes o adyuvantes empleadas, morbilidad y mortalidad relacionada con el tratamiento, estadiaje del tumor, complicaciones, la aparición de recidivas y metástasis, la valoración funcional postquirúrgica, y factores relacionados con la supervivencia y el seguimiento.

2. EPIDEMIOLOGÍA

Nuestra serie se compone de 51 casos, entre los cuales encontramos 27 pacientes de sexo femenino (52,9%) y 24 de sexo masculino (47,1%) (figura 18).

Figura 18: Gráfico de la distribución por sexos.

La edad media al diagnóstico de la presente muestra fue de 64,3 años (rango: 27-90 años) (figura 19). El 62,7 % de los casos de FHM/SPIAG fueron diagnosticados en la 6ª y 7ª décadas de la vida.

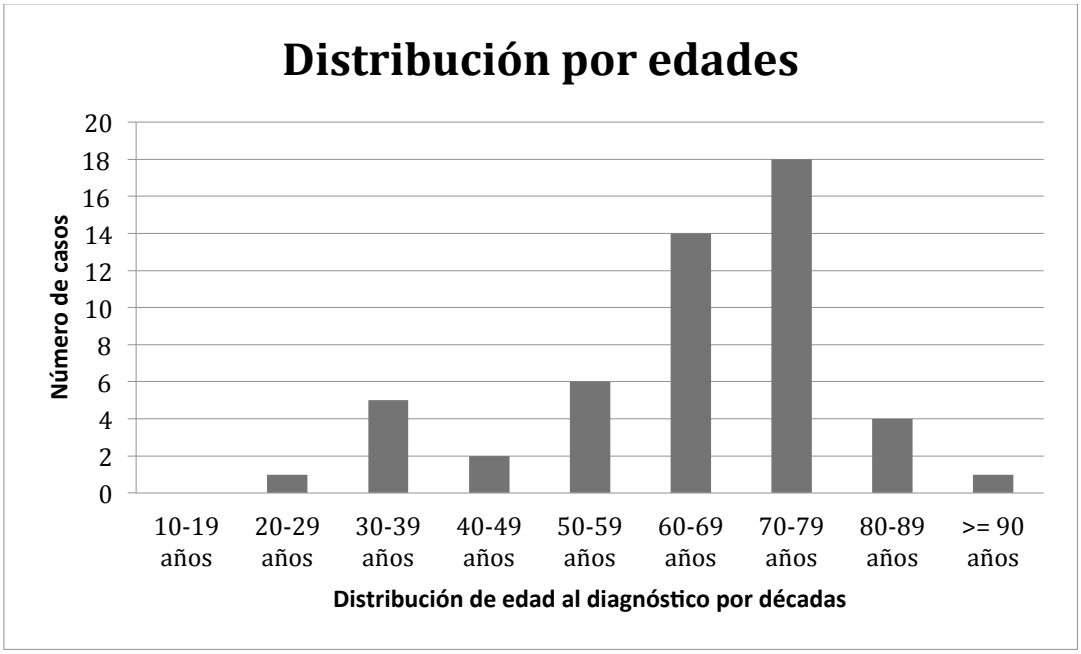


Figura 19: Gráfico de la distribución por décadas de la edad del paciente al diagnóstico.

Respecto a la distribución geográfica en la Región de Murcia, 29 pacientes residían en Murcia, 8 en Cartagena, 7 en la Vega Media del Segura, 4 en la comarca del Noroeste, 2 en Lorca y 1 en Yecla (figura 20).

Figura 20: Gráfico de la distribución de los casos dentro de la Región de Murcia por Áreas de Salud.

La incidencia durante el periodo de tiempo que incluye el presente estudio fue de 1,54 casos/año. Sin embargo, desde el año 2000 hasta el 2013 la incidencia aumentó hasta los 2,28 casos/año. La distribución de los casos por año fue la siguiente (figura 21):

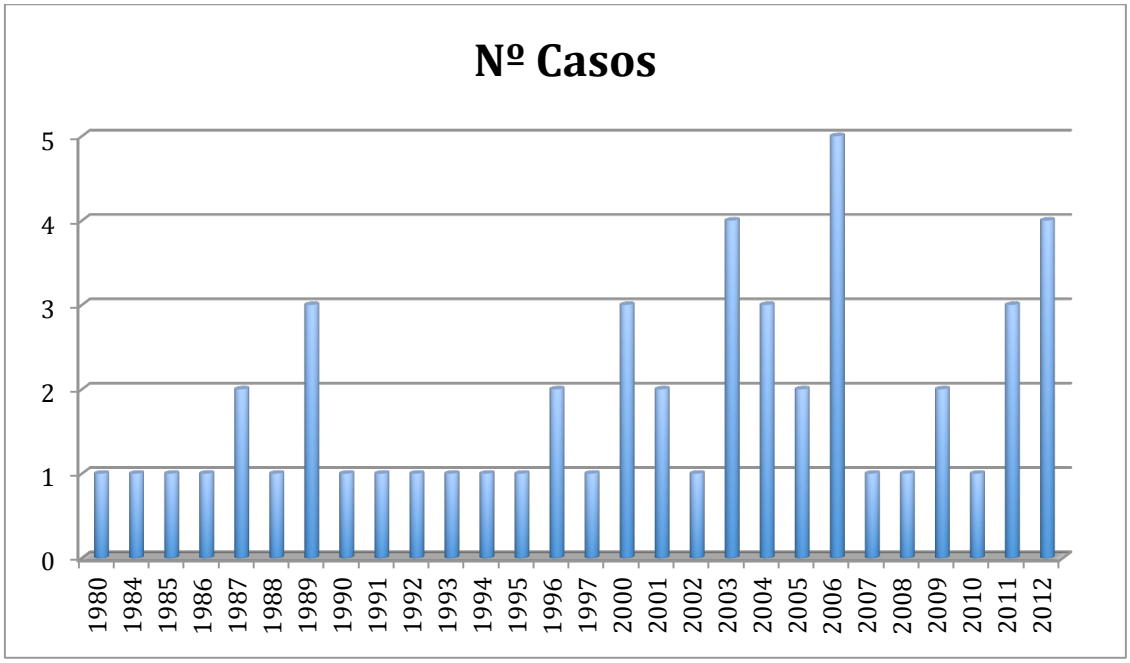


Figura 21: Gráfico de la distribución de la incidencia de los casos por año de aparición año.

En cuanto a los antecedentes personales, ningún paciente de la serie presentó antecedentes oncológicos y en tan sólo dos casos presentaron antecedentes oncológicos familiares no relacionados con los sarcomas de partes blandas.

La forma de presentación clínica más frecuente fue la aparición de una tumoración no dolorosa (49 casos - 96,1%) (figura 22), mientras que en el resto de pacientes se manifestó inicialmente como dolor (2 casos - 3,9%). A la exploración física, en la gran mayoría de los casos (50 casos - 98%) se palpaba una tumoración, y solo en un caso (2%) se evidenció una región inflamatoria.

Figura 22: Imagen de tumoración en cara posterior de muslo.

En cuanto a la localización de los sarcomas, en nuestra serie la distribución fue la siguiente: 4 sarcomas se localizaban en región axilar y hombro, 5 en brazo y codo, 1 en antebrazo, 16 sarcomas se localizaban en muslo y en región inguinal, 14 en pierna y rodilla, 3 casos en cabeza y cuello, 5 en pared torácica y región lumbar y 3 intraabdominales (figura 23).

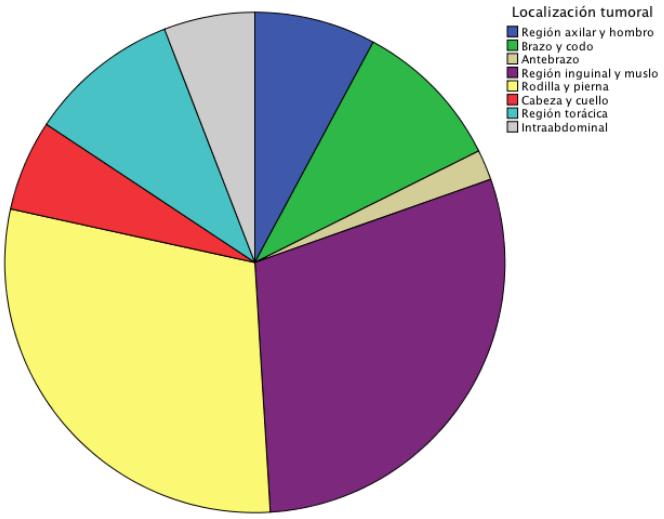


Figura 23: Gráfico de la distribución de la localización tumoral.

En nuestra serie de los 51 casos registrados 30 se localizaron en las extremidades inferiores (58,8%), 10 en las extremidades superiores (19,6%), 5 en región torácica (9,8%), 3 en cabeza y cuello (5,9%) y 3 intraabdominales (5,9%). En los sarcomas localizados en las extremidades, en cuanto a la distribución por segmentos, el más afecto fue el segmento proximal (19 casos - 47, 5%) seguido del segmento medio (17 casos - 42,5%) y con menos frecuencia se hallaron en el segmento distal (4 casos - 10%).

3. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS EMPLEADAS

En el estudio diagnóstico y de seguimiento de estos pacientes se emplearon las siguientes técnicas diagnósticas (Anexo II).

3.1. RADIOLOGÍA CONVENCIONAL

Realizadas actualmente con el equipo Toshiba modelo i-Rad de alta resolución del HCU V. Arrixaca.

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron sometidos a un estudio radiológico simple del miembro o región afecta incluyendo al menos dos proyecciones, una antero-posterior y otra lateral generalmente, y una radiografía de tórax.

En dos casos (3,9%) se observó reacción perióstica (figura 24) en la región adyacente a la tumoración. En cuanto a la radiografía de tórax en 4 casos (7,8%) se evidenciaron hallazgos compatibles con lesiones metastásicas en región pulmonar. En el resto de pacientes no se encontraron hallazgos significativos en el estudio radiológico convencional.

Figura 24: Reacción perióstica en paciente con SPIAG en cara anterior de rodilla.

3.2. ECOGRAFÍA

El ecógrafo empleado fue el modelo Acuson S 2000 equipment (Siemens AG, Erlangen, Germany), equipado con sondas lineales de 9-4, 18-6 MHz y convexa de 4-1 MHz.

El estudio ecográfico se realizó en 17 pacientes (33,3%) y fue realizado por radiólogos especialistas en sistema músculo-esquelético. En todos los casos se realizaron cortes transversales y longitudinales, valorando el tamaño, la localización, la consistencia (sólida, sólido-quística, quística), la ecoestructura (homogénea o heterogénea), la ecogenicidad (hipoecoica, hiperecoica, isoecoica), los límites de la lesión (bien definidos, parcialmente mal definidos, mal definidos, irregulares, infiltrativa) y la vascularización (no vascularizada, escasa vascularización periférica, vascularización interna caótica, venosa, arterial, mixta, con desplazamiento o infiltración de los vasos).

Actualmente se añade el uso de la elastosonografía para la mejor valoración de las características mecánicas de la tumoración y el uso de la ecografía con contraste para mejor valoración del comportamiento vascular y de lavado de la lesión.

3.3. TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA

Los estudios de la extensión local mediante TC se realizaron con los equipos TC General Electric Healthcare LightSpeed VCT de 64 cortes de 0,6mm

y TC Toshiba Aquilion 16 2008 (Japan) model TSX 101-A/GC con resolución de 0,5mm. Los estudios de extensión tumoral toraco-abdomino-pélvica se realizaron con los mismos equipos.

En función de las características de cada paciente y de su patología tumoral se realizaron diversas variaciones en los estudios, tales como el empleo de contraste intravenoso para estudio de la vascularización tumoral o afectación de estructuras vasculares o la realización de reconstrucciones multiplanares para mejor estudio de la extensión local de cada lesión (figura 25).

En el presente estudio se realizó la TC en 45 pacientes. El estudio se informó sin hallazgos significativos en 40 ocasiones (88,9%), pero en 5 casos (11,1%) se evidenciaron metástasis.

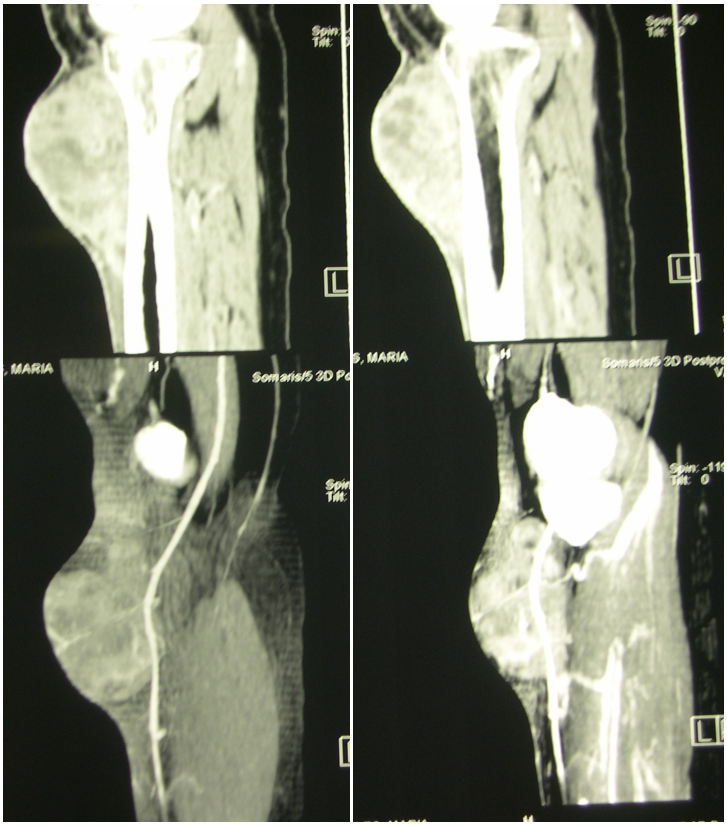


Figura 25: TC en paciente con SPIAG en cara anterior de rodilla.

3.4. GAMMAGRAFÍA

Los estudios gammagráficos fueron realizados con 99m Tc-metildifosfonato a una dosis de 740 MBq (15-20mCi). Después de 3 horas de la administración del radiofármaco se realizó un rastreo completo en un aparato de "Scan" de cuerpo total dotado con un cabezal de 8 fotomultiplicadores (Scannicamera-CGR) con proyecciones anterior y posterior de todo el cuerpo. Posteriormente en una gammacámara dotada de un cabezal de 37 fotomultiplicadores (acticmera-CGR) se realizaron diferentes proyecciones sobre puntos estándar y diferentes proyecciones específicas sobre el tumor.

El objetivo de este estos estudios es analizar tanto la extensión tumoral local como a distancia. En el presente estudio se realizó el estudio gammagráfico en 22 pacientes (43,1%), en 19 casos los hallazgos no fueron significativos, en 3 casos se encontró captación local y en un caso se evidenció captación a distancia.

3.5. RESONANCIA MAGNÉTICA

Actualmente se emplea el equipo Philips MR Systems Achieva Release 2.6.3.9 2013-10-30 SRN: 32051 (1,5 Teslas).

El protocolo para los tumores de partes blandas empleado de forma sistemática consiste en:

- Cortes axiales en T1, T2, DPSG y axial T1 SG con contraste, más cortes sagitales y coronales en DPSG, y con difusiones B0-B1000, espacio de corte (slice thickness) 4-6mm con un gap de 1mm.
- Se inyecta 7ml de gadolinio con posterior lavado de 5ml de suero fisiológico, debiéndose esperar un minuto para empezar a realizar la secuencia.
- El resto de parámetros de RM y las bobinas utilizadas varían en función del estudio y del paciente.
- Durante el seguimiento se realiza el mismo protocolo, permitiendo la comparación con el estudio primario.

Las exploraciones se realizaron en 19 pacientes (37,2%), iniciándose su uso desde el año 1997. Los parámetros analizados fueron:

1. La valoración de infiltración ósea por parte del tumor.
2. La infiltración de estructuras neurovasculares.
3. El tamaño tumoral medido en centímetros en dos ejes del espacio (X, Y).
4. El aspecto del tumor (homogéneo o heterogéneo).

En 2 casos (19,5%) se informó de infiltración ósea y en 6 casos (28,6%) de infiltración de estructuras neurovasculares adyacentes a la tumoración. En los 19 estudios el aspecto de la tumoración fue heterogénea (100%). Respecto a las dimensiones de la tumoración en el estudio de RM fueron de:

- Eje X: Media: 8,2 ± 4,1 cm [rango 2,7-15]
- Eje Y: Media 4,4 ± 1,5 cm [rango 2,3-7]

3.6. PET-TC

La tomografía por emisión de positrones – tomografía computerizada con 18F-Fluorodesoxiglucosa (18-FDG PET-TC) es la prueba más usada para el diagnóstico de extensión de los tumores de los tejidos blandos actualmente. El modelo disponible para este tipo de estudios en el Servicio de Medicina Nuclear de HCUVA es un híbrido PET/TC modelo Philips Gemini GXL, que integra un TC de 16 cortes y un PET de alta resolución 3D.

En el presente estudio a 13 pacientes se les realizó el estudio de extensión con PET-TC, encontrando en un caso enfermedad a distancia con captación a nivel pulmonar y con un SUV_{max} de 6,3.

En los otros 12 pacientes no se encontró enfermedad a distancia, tan solo captación a nivel de la lesión tumoral primaria y con un SUV_{max} medio de 6,4.

El protocolo empleado para la realización de la PET / TC fue similar al propuesto en otros estudios (116, 117):

1. La preparación del paciente depende del radiofármaco que se emplee y tiene como finalidad minimizar la captación del trazador en los tejidos sanos y maximizar la captación en los órganos o tejidos de interés para obtener un estudio con una calidad óptima. El paciente debe permanecer en ayunas 4-6 horas antes para evitar que la glucosa endógena provoque una inhibición competitiva con la del trazador, a la vez que reduciremos las concentraciones séricas de insulina. Los fluidos intravenosos y la alimentación parenteral también deben evitarse. Se recomienda una buena hidratación con agua por vía oral para favorecer la eliminación y

reducir la tasa de dosis en el sistema urinario. Previamente a la administración del radiofármaco se debe realizar un estudio de la glucemia, para estar seguros de que no exista un estado de hiperglucemia que provocará una mayor captación en el sistema muscular y en miocardio, y disminuirá la captación en los procesos tumorales.

2. La administración del radiofármaco se realiza entre 45-60 minutos previos a la realización del estudio. La dosis de F^{18}-FDG será entre 2-10 MBq/Kg. La administración de este radiofármaco está totalmente contraindicada en el embarazo, y en caso de lactancia materna debe ser suspendida la misma durante unas 24 horas.
3. El paciente se coloca con los brazos extendidos sobre la cabeza. Se debe retirar todo elemento metálico de la superficie corporal para evitar artefactos.
4. Primeramente se realiza un topo grama con el que se obtiene una imagen anatómica similar a la de una radiografía simple y sobre la cual el operador determina la extensión del estudio. Seguidamente se realiza el estudio TC con un protocolo específico de respiración, de lo que permite conseguir una mejor integración de la imagen de la TC con la del PET. La duración de un estudio de cuerpo entero suele ser menor de un minuto. Durante dicho estudio se realizan los sinogramas o proyecciones en las diversas posiciones en la camilla que cubren el rango explorado por la TC. El tiempo total del estudio está determinado por el tiempo de adquisición por posición de camilla y el rango explorado y suele ser de unos 20-30 minutos.

5. Las imágenes se reconstruyen mediante algoritmos de reconstrucción disponibles en la PET, con las correcciones de dispersión y atenuación a partir de las imágenes de la TC.

3.7. ESTUDIO ANALÍTICO

A todos los pacientes se les realizó un estudio analítico básico que incluía un hemograma completo, estudio bioquímico, estudio de la coagulación y velocidad de sedimentación (VSG).

3.8. ESTUDIO HISTOLÓGICO

Todos los pacientes del presente estudio fueron diagnosticados de forma definitiva de sarcoma pleomórfico indiferenciado de alto grado desde 2002 y anteriormente de histiocitoma fibroso maligno mediante estudio anatomo-patológico de la biopsia o de la pieza quirúrgica.

3.8.1. Técnica de Obtención de Muestras

a) Punción - Aspiración Aguja Fina (PAAF): La toma de muestra se realiza mediante la punción del tejido a estudio con una aguja de escaso calibre (23 o 25G). Se emplea cuando con obtener una muestra citológica se

estima que es suficiente para el diagnóstico. Tiene los inconvenientes de precisar un patólogo experto en citología, errores en la obtención de la muestra o con material insuficiente, rara vez se conserva la arquitectura del tejido, siendo imposible en ocasiones determinar el potencial maligno o capacidad de invasión de la lesión únicamente con el aspecto celular. Las ventajas son que no requiere la exéresis del trayecto de la biopsia, y es útil para el estudio de las recidivas locales y diseminación linfática

En nuestro estudio la PAAF se realizó a 17 casos (33,3%) y en 14 de ellos (82,4%) se obtuvo el diagnóstico de sarcoma con esta modalidad.

La PAAF fue empleada en los casos más antiguos y en los aquellos que venían remitidos de centros periféricos en los que no estaba disponible la opción de una biopsia por tru-cut.

Actualmente no se realiza esta técnica para la obtención de la muestra en tumores de partes blandas del aparato locomotor por la cantidad elevada de falsos negativos, por lo que no se encuentra en el protocolo de actuación.

b) Biopsia a cielo abierto: Se realizan en quirófano de forma reglada y mediante incisiones quirúrgicas. Pueden ser de dos tipos:

- Incisional: Se extrae un fragmento del tumor mediante una incisión mínima. Se obtiene mayor tejido para el estudio anatomo-patológico, citogenético e inmunohistoquímico, lo cual ayuda a clasificar mejor la lesión tumoral. Sin embargo presenta mayor capacidad de siembra

tumoral en el trayecto de la biopsia y requiere ser resecado en la cirugía definitiva.

- Excisional: Es la exéresis de toda la lesión tumoral y no debe realizarse salvo en casos en los que esté clara la benignidad de la misma. Ante la mínima duda de malignidad durante el acto quirúrgico se debe reconvertir el procedimiento a biopsia incisional. La realización de esta técnica en sarcomas de partes blandas crea graves problemas puesto que el margen quirúrgico será inadecuado y puede contaminar los tejidos vecinos.

De los 36 casos a los que se le realizó biopsia preoperatoria en 9 de ellos (25%) se empleó biopsia a cielo abierto incisional. En el 100% de los casos se obtuvo un diagnóstico definitivo. Fue empleada en los casos más antiguos y en aquellos en los que la tumoración estaba en una localización superficial, obteniendo una muestra del tamaño suficiente para permitir su estudio anatomo-patológico. Excepto en los casos remitidos desde centros periféricos de los que no tenemos datos, todas las biopsias realizadas en HCUVA fueron llevadas a cabo por la Unidad de Tumores Músculo-esqueléticos, bajo protocolo de asepsia, anestesia o sedación y hemostasia exhaustiva.

c) Biopsia por tru-cut, core biopsia o Punción por aguja gruesa: Técnica que permite extraer un cilindro de tejido tumoral de hasta 2 cm de longitud conformado por sus células y por los elementos de soporte tales como tejido conectivo, vasos linfáticos y microcapilares. El tejido

se obtiene mediante pistolas automáticas o semiautomáticas, con agujas tipo tru-cut o core-biopsia de un calibre entre 14G y 18G. Tiene la ventaja de conservar la arquitectura del tejido, de manera que el estudio anatomo-patológico permite conocer con una precisión mayor del 90% su condición de benignidad o malignidad (41, 118). Los inconvenientes que presenta es que su trayecto precisa ser resecado en la cirugía definitiva y que tiene mayor potencial para formar hematoma. En el presente estudio esta técnica fue empleada en 27 casos (75%) y permitió llegar a un diagnóstico definitivo en 26 de ellos (96,3%). En 17 casos se realizó mediante punción con tru-cut guiada con control ecográfico para obtener diferentes muestras de la lesión, permitiendo en el 100% el diagnóstico definitivo de SPIAG.

Actualmente es la técnica empleada y protocolizada, y es realizada en colaboración con la Unidad de Sistema Músculo-esquelético del Servicio de Radiología de HCUVA. El protocolo para la realización del procedimiento incluye la información al paciente de la técnica y los riesgos que conlleva mediante consentimiento informado, el estudio previo de la localización de la lesión mediante ultrasonidos o RM si es preciso y la realización del procedimiento en quirófano o en salas preparadas para la realización de procedimientos invasivos bajo condiciones de asepsia y anestesia local cuando es posible o bajo sedación profunda o anestesia general si la localización de la lesión lo requiere. Para ello es necesaria la colaboración del Servicio de Anestesia y Reanimación del HCUVA. Se dibuja sobre la piel los límites

de la lesión y el trayecto de estructuras neurovasculares de interés cercanas a la lesión con el fin de no dañarlas durante el proceso, así como los límites de los compartimentos y el punto de incisión sobre el cual introduciremos el trucut de 15-16 G. Se introduce inicialmente una agua introductora de 15G a modo de cánula hasta dejar el extremo de forma superficial a la lesión y sobre este se introduce la aguja de 16G y se obtienen 3-4 cilindros de 1,3; 2,3 o 3,3cm de longitud de diferentes trayectos dentro de la lesión tumoral en función del tamaño de ésta, de forma que obtengamos muestras de varias zonas de la lesión, en especial de aquellas zonas de interés con aspecto más hipoelástico en la ultrasonografía, de mayor actividad en la RM o con mayor vascularización en la Eco-Doppler. Las muestras se envían en formol para su estudio anatomo-patológico. De esta manera evitamos o minimizamos al menos la diseminación tumoral a través del trayecto de la biopsia. Es de vital importancia conocer el trayecto de la biopsia para realizar la exéresis quirúrgica del mismo a la vez que realicemos la extirpación de la lesión tumoral, aunque esto no ha demostrado que disminuya el riesgo de recidiva local o de metástasis (119-121). Para evitar el sangrado y la formación de hematomas tras la realización de la biopsia se realiza compresión a nivel de la herida y crioterapia.

3.8.2. Estudio Histológico de la Muestra

En todos los casos que el anatomo-patólogo recibe muestras procedentes de un procedimiento de PAAF, trucut, biopsia abierta, pieza de resección quirúrgica (figura 26) o amputación éste emite un informe en el que se incluyen los datos epidemiológicos del paciente, la descripción macroscópica de la pieza (localización, dimensiones, margen de seguridad, relación con estructuras vitales, límites, presencia de necrosis, encapsulamiento, lobulaciones, etc.) y la sospecha diagnóstica.

Figura: 26 Imagen de pieza quirúrgica tras resección local de SPIAG.

Para el estudio microscópico de la pieza ha de realizar cortes de la pieza de aproximadamente 1cm de grosor, siendo suficientes un número

menor de 10 si el aspecto de la lesión es uniforme. Se realizan cortes estandarizados de los bordes quirúrgicos de la lesión y del límite de contacto con estructuras vitales. Si el diagnóstico es dificultoso y existe material se congela una parte, la cual será empleada si es necesaria la realización de otras pruebas complementarias.

Se utilizó para el estudio microscópico tinciones de hematoxilina-eosina y técnicas de microscopía óptica.

Se practicaron técnicas inmunohistoquímicas para la detección de múltiples marcadores de sarcomas de los tejidos blandos como: citoqueratinas, proteína S-100, actina, proteína BCL-2, CD99, CD34, CD3, CD20, vimentina, CD68, lisozima, etc.

En función del patrón histológico tradicionalmente se ha clasificado al histiocitoma fibroso maligno en cuatro subtipos:

- Pleomórfico-estoriforme (70%).
- Mixoide.
- De células gigantes.
- Inflamatorio.

El término "Sarcoma pleomórfico indiferenciado de alto grado" hace referencia únicamente a la variante histológica "pleomórfica-estoriforme", por lo que en nuestro estudio solamente hemos analizado los casos con este diagnóstico histológico, ya que actualmente las otras variantes se han reclasificado como sarcomas de otra naturaleza.

El patólogo nos aporta información sobre la infiltración o no de los márgenes quirúrgicos, pudiendo ser negativos (R0) o positivos (R1-R2); el grado de necrosis tumoral pudiendo ser bajo (0-30%), medio (30-90%) o alto (90-99%); y el grado de diferenciación.

4. TRATAMIENTO

De forma protocolaria todos los pacientes de la serie, una vez realizado el estudio de imagen correspondiente en cada caso y antes de comenzar el plan terapéutico, son presentados en el Comité de Tumores del Aparato Locomotor del HCUVA integrado por radiólogos especializados en sistema músculo-esquelético, médicos especialistas en medicina nuclear, oncólogo médico, oncólogo radioterápico, anatomo-patólogo, cirujano general y del aparato digestivo, así como la Unidad de Tumores del Sistema Musculoesquelético del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. En estas sesiones del comité se analiza de forma pormenorizada cada caso y se plantea en común un plan de tratamiento integral para el paciente. En ocasiones debido a la localización de estos tumores es necesario contar con los Servicios de Cirugía Plástica y Reparadora y Cirugía Cardiovascular para colaborar en la cirugía sobre todo en resecciones que pueden dejar grandes defectos tras la resección del tumor (figura 27) o en aquellas masas localizadas cercanas a estructuras vasculares importantes. En el anexo III se muestra tabla resumen del tratamiento y resultados del mismo.

Figura 27: Imagen de pérdida de cobertura cutánea tras resección local de SPIAG.

El primer paso es haber realizado la biopsia de la tumoración y tener una certeza sobre qué tipo de tumor nos encontramos. Con este diagnóstico de certeza y con las pruebas de imagen para valorar si el paciente presenta extensión local o a distancia, si la masa afecta o está en contacto con estructuras vitales o de gran importancia para la supervivencia de un miembro funcional, podremos dirigir el tipo de cirugía que precisa cada paciente.

En los casos que ya existe una extensión a distancia o infiltración de estructuras neuro-vasculares al diagnóstico será de gran importancia la aplicación de terapias neoadyuvantes para intentar una reducción de la masa local y las lesiones metastásicas que permita realizar un tratamiento quirúrgico curativo. En los casos que no presenta extensión a distancia será imprescindible el tratamiento

quirúrgico al cual se le podrá asociar después terapias adyuvantes en función de cada caso.

Es de vital importancia conocer el resultado del tratamiento quirúrgico realizado para planificar el tratamiento postquirúrgico, para lo cual precisamos del resultado del estudio anatomo-patológico de la pieza resecada. En función de esto podemos clasificar a los pacientes en cuatro grupos:

- Grupo I: Tumores completamente resecados. Bordes libres en la pieza quirúrgica (R0).
- Grupo II: Tumores resecados macroscópicamente que presentan enfermedad residual microscópicas o ganglios linfáticos regionales positivos (R1).
- Grupo III: Resección incompleta. Enfermedad residual macroscópica (R2).
- Grupo IV: Tumores metastatizados al diagnóstico (M).

El resultado de la cirugía, las características histológicas de la tumoración y la presencia o no de metástasis al diagnóstico son los factores que nos guiarán hacia un esquema de tratamiento u otro. El protocolo terapéutico empleado por el Comité de Tumores es el siguiente:

a) Grupo I (R0):
    - Tumor menor de 5cm:
        - Cirugía.
    - Tumor mayor de 5cm:
        - Cirugía.
        - +/- RDT adyuvante.
        - QMT adyuvante (4 ciclos).

b) Grupo II (R1):

- Tumor menor de 5cm:
  - Cirugía.
  - QMT adyuvante: 3 ciclos.
  - RDT adyuvante.
- Tumor mayor de 5cm:
  - Cirugía.
  - QMT adyuvante: 3ciclos - 2 ciclos - 1 ciclo.
  - RDT adyuvante.

c) Grupo III (R2):

- Cirugía.
- QMT adyuvante: 3 ciclos. En función de la respuesta:
  - Cirugía completa retardada.
  - RDT preoperatoria (Gy) + Cirugía.
  - Cirugía completa retardada + RDT adyuvante.
  - Cirugía paliativa + RDT.
  - RDT.

d) Grupo IV (M):

- Si metástasis única valorar tratamiento quirúrgico de la lesión primaria y de la metástasis.
- Cirugía paliativa y tratamiento adyuvante de las metástasis.
- Quimioterapia paliativa en casos muy avanzados.

4.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Los tipos de tratamiento quirúrgico realizados en los pacientes de la serie fueron los siguientes:

1. Enucleación tumoral: Exéresis en bloque de la tumoración a través de tejido normal alejado de la zona reactiva. Se extirpa el tumor con su pseudocápsula y un margen de tejido sano en todos los puntos de la tumoración. Obtendremos bordes libres en el estudio histológico de la pieza.
2. Resección ampliada (figura 28): Resección de todo el tejido afectado cuando hay afectación de más de un compartimento anatómico o muscular. Se extirpa todo el tejido muscular, óseo, vascular o nervioso afectado por el tumor. El defecto resultante en la zona de exéresis suele requerir cirugía reconstructiva posteriormente.
3. Cirugía compartimental: Resección de un compartimento anatómico o muscular completo, respetando sus tabiques anatómicos naturales tales como fascias o tabiques intermusculares. Se realiza esta técnica cuando la tumoración ocupa toda o gran parte de un compartimento.
4. Amputación o desarticulación: En tumores con gran extensión local en los que una cirugía de resección ampliada no permite la conservación de un miembro mínimamente funcional o en los cuales la conservación del miembro puede comprometer la vida del paciente se opta por la amputación o desarticulación del miembro en función de la localización del mismo. Es posible que incluso con esta técnica no consigamos una resección completa del tumor, sobre todo

en los tumores localizados muy proximalmente en los miembros (región inguinal o axilar).

5. Cirugía paliativa: Pacientes con extensión metastásica avanzada al diagnóstico en los que no es posible un tratamiento curativo. En estos casos se realiza una resección macroscópica de la tumoración con el fin de mejorar la clínica producida por la misma (problemas cutáneos, afectación de estructuras neurovasculares adyacentes, etc.).

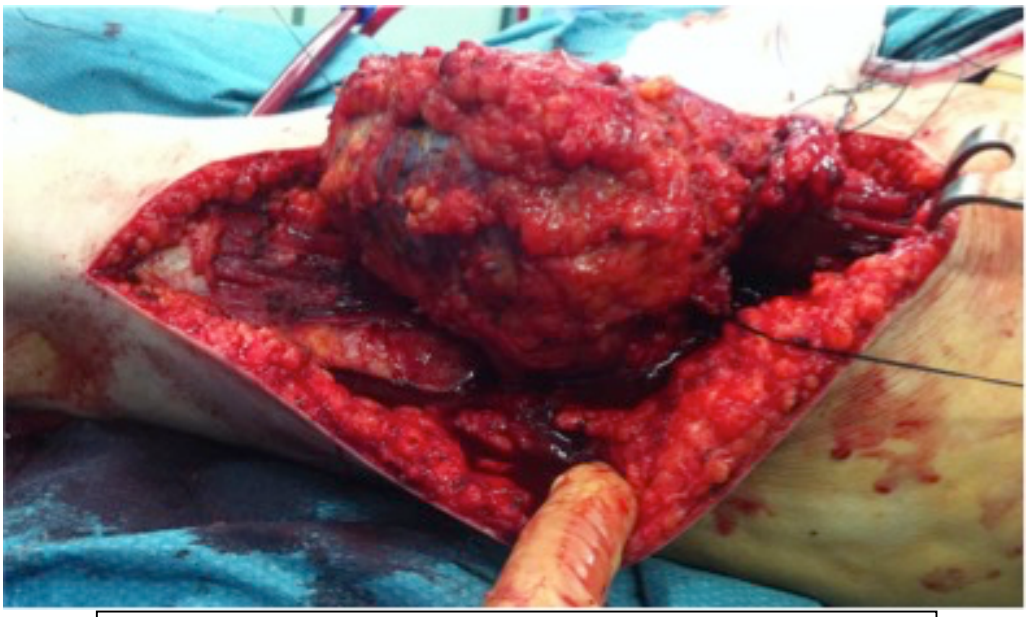


Figura 28: Imagen de cirugía de resección de SPIAG en cara posterior de muslo.

La cirugía de resección en los sarcomas de partes blandas es muy complicada debida a la labilidad de su pseudocápsula y la desestructuración del tejido adyacente. En los casos en que se produce una rotura iatrogénica de esta pseudocápsula con la posible diseminación microscópica del tumor es muy importante suturar rápidamente ésta, ampliación de los márgenes y ser más agresivos en el tratamiento adyuvante incluso aunque en el estudio histológico de

la pieza presente los márgenes libres. En estos casos y en aquellos en los que el estudio de la pieza confirmen que queda extensión tumoral microscópica (R1) en algún margen de resección es posible realizar un nuevo acto quirúrgico antes de las 8 semanas para ampliar los márgenes de la resección y así obtener una resección completa (R0) o bien se recomendará RDT adyuvante.

Para minimizar la iatrogenia en la cirugía de resección de estos tumores seguimos una serie de normas:

- Marcado previo de los límites de la tumoración con un rotulador con tinta aséptica en el campo quirúrgico. En casos de localización profunda de la tumoración podemos ayudarnos con un ecógrafo para realizar este marcado y planificar la incisión a realizar.
- La incisión si es posible se realiza en el eje longitudinal de la extremidad. En esta incisión se incluye el tejido que hay alrededor del trayecto de la biopsia previa.
- Isquemia por elevación del miembro durante 15 minutos para evitar la compresión de la lesión que realizaríamos en la isquemia por vaciamiento con venda de Smarch.
- Control cuidadoso de la hemostasia para no utilizar drenajes siempre que sea posible.
- Colaboración con otros Servicios implicados en el tratamiento del paciente necesarios durante el acto quirúrgico: oncólogo radioterápico si precisa tratamiento con braquiterapia; cirujano vascular si precisa resección, reparación o injerto vascular por afectación de estructuras vasculares adyacentes; cirujano plástico si precisamos de cobertura primaria del defecto

cutáneo provocado por la exéresis de la lesión; cirujano general si la tumoración presenta extensión hacia región cervical, torácica o abdominal.

4.2. RADIOTERAPIA

En los sarcomas de los tejidos blandos la radioterapia tiene un papel fundamental en el algoritmo terapéutico.

El objetivo de la radioterapia es irradiar con dosis suficientemente altas el volumen tumoral como para conseguir su control manteniendo en niveles aceptables las dosis a los tejidos sanos que inevitablemente se irradian tanto alrededor del volumen tumoral como a la entrada y salida de los haces de tratamiento.

Se ha de valorar la relación de riesgo/beneficio en cada paciente de forma individualizada, puesto que es una terapia que mejora el pronóstico y la supervivencia generalmente pero no está exenta de efectos secundarios, algunos de los cuales son potencialmente muy graves.

En adultos se emplea casi de forma sistemática de forma adyuvante tras la resección tumoral ampliada en aquellos tumores >5cm o con márgenes positivos tras la cirugía. En casos de niños o adolescentes se hace de forma selectiva puesto que la morbilidad es mayor.

El Servicio de Oncología Radioterápica cuenta con aceleradores lineales tipo “Electa” de Siemens, con haces de fotones de 4, 6, 15 y 25 MV, y de

electrones en el rango de 4 a 20 MeV. Para la planificación cuenta con un tomógrafo axial helicoidal modelo "Hispeed" (serie 13849).

Antes de comenzar el tratamiento se valora la imagen de TC o RM previa de la tumoración para definir el volumen diana o volumen del tumor inicial o grande (VGT). El volumen diana clínico (CTV) se define como el VGT más 1 ó 2 cm en extremidades en dirección longitudinal. En el CTV se añaden de forma sistemática las cicatrices previas provocadas por la biopsia, la cirugía o los orificios de drenaje en los casos en que es necesario colocarlos. El volumen diana planificado (PTV) será el CTV más 1cm, excepto en pared torácica que será más 2cm.

El tratamiento se aplica de forma fraccionada, normalmente 1,8 Gy al día, durante 5 días a la semana. En adultos se emplea una dosis total relativamente alta de irradiación externa fraccionada convencional de unos 60-64 Gy para conseguir el control local. En niños y adolescentes la dosis total es menor, de unos 50 Gy, con el mismo fraccionamiento. En niños menores de 3 años el fraccionamiento de dosis es menor, de unos 1,6 Gy.

El tratamiento QMT coadyuvante no debe retrasar el inicio del tratamiento RDT, siendo recomendable comenzar el tratamiento no más tarde del tercer ciclo de QMT. Habitualmente durante la 7ª semana se realiza la valoración y se comienza con el tratamiento en la semana 9 postquirúrgica, fecha que coincide con la resolución de la toxicidad del 3er ciclo de QMT. Si no se precisa QMT como tratamiento adyuvante, la irradiación se inicia a los 21 días de la cirugía salvo que existan complicaciones postquirúrgicas.

En el caso de tratamiento con braquiterapia (figura 29), tras la cirugía se realiza la cobertura del lecho quirúrgico con aplicadores plásticos o metálicos de 1,5mm de diámetro y la terapia se inicia a partir del 5º día postquirúrgico para disminuir el riesgo de dehiscencia de la herida.

Figura 29: Imagen de braquiterapia tras cirugía de resección de SPIAG en cara posterior de muslo.

4.3. QUIMIOTERAPIA

El tratamiento quimioterápico empleado en estos pacientes previamente al año 2000 tuvo un protocolo de administración variable y el número de ciclos y fármacos utilizados no siguió un patrón uniforme. Se emplearon estos agentes quimioterápicos: adriamicina (doxorrubicina), ifosfamida, epirubicina, gemcitabina, etopósido, paclitaxel, y dacarbazina.

El régimen de quimioterapia empleado actualmente es ifosfamida 3gr/m2/día durante 3 días más doxorrubicina (adriamicina) 37,5mg/m^2/día durante 2 días. Se realiza un total de 3 a 5 ciclos de esta combinación en función del grupo de riesgo. Los ciclos se realizan cada 3 semanas. Las dosis acumuladas máximas son de 57g/m^2 de ifosfamida y 375mg/m^2 de doxorrubicina.

Tras los primeros 3 ciclos se realiza una reevaluación del estadiaje tumoral y si es necesario se continúa con un 4º y/o 5º ciclos. Si se realiza el tratamiento de forma coadyuvante con la RDT no se administra la doxorrubicina por su efecto radio-sinérgico con la RDT que puede aumentar los efectos secundarios y complicaciones.

Para poder realizar el tratamiento QMT el paciente ha de cumplir las siguientes condiciones:

- Parámetros analíticos:
    - >2000/µ leucocitos o >1000/µ neutrófilos.
    - > 80.000 plaquetas.
- Ausencia de disfunción orgánica importante:
    - Función cardiaca: Fracción eyección > 47%.
    - Función hepática: bilirrubina < 1,5 mg%, transaminasas < 2 "x" valor normal.
    - Función renal: creatinina < 1,3 mg%.

En algunos de estos casos se podrá comenzar el tratamiento de QMT ajustando las dosis. También habrá que modificar la dosis en las siguientes circunstancias:

- Pacientes con área de superficie mayor (ASC) de $2m^2$. La dosis de QMT no excederá la dosis calculada para un ASC de $2m^2$.
- Si se retrasa más de dos semanas el siguiente ciclo de QMT se realizará la reducción de dosis de todos los fármacos hasta un 66% de la dosis previa.

En los casos en los que al diagnostico la extensión tumoral impide la curación del proceso se propone el tratamiento paliativo con QMT mediante 3 ciclos de ifosfamida + doxorrubicina, junto con radioterapia. Posteriormente se reevaluará el estadiaje del sarcoma, si existe respuesta primaria al tratamiento y consideramos que existe opción curativa pasará al esquema general de tratamiento, mientras que si no hay respuesta, ésta es insuficiente y el paciente presenta enfermedad estable y progresiva continuará en el grupo de tratamiento paliativo.

5. ESCALA DE VALORACIÓN FUNCIONAL (ÍNDICE MSTS O DE ENNEKING)

El comité de tumores del Aparato Locomotor emplea la escala de valoración funcional propuesta por Enneking y cols (122) tras el tratamiento

de los tumores del sistema músculo-esquelético. Esta consta de 6 variables o items con una puntuación de 1 a 5 puntos cada una, tanto para el miembro superior como para el miembro inferior.

Las seis variables estudiadas en el miembro inferior al final del tratamiento son el dolor, la funcionalidad, la aceptación emocional, la necesidad de apoyos externos, la habilidad para la deambulación y el tipo de deambulación (tabla 2).

En el miembro superior las variables analizadas con el dolor, la funcionalidad, la aceptación emocional, la posición de la mano, la destreza manual y la capacidad para levantar pesos (tabla 3).

El resultado se expresa como la proporción de la función normal esperada por el paciente. No son empleados los términos cualitativos en este score tales como excelente, bueno, moderado o malo. En función de la suma de las puntuaciones de las 6 variables, con un mínimo de 0 y un máximo de 30 puntos (100%) estableceremos el resultado funcional.

Este sistema permite la evaluación funcional tanto de los pacientes intervenidos mediante cirugía conservadora de la extremidad, como de aquellos en los que se ha realizado una amputación o portadores de prótesis tras esta cirugía.

PUNTOS	0	1	2	3	4	5
DOLOR	Severo	Moderado	Intermedio	Leve	Intermedio	No dolor
FUNCIONALIDAD	Discapacidad total	Discapacidad parcial	Intermedio	Restricción act. de ocio	Intermedio	No restricción
ACEPTACIÓN EMOCIONAL	No aceptación	Aceptación	Intermedia	Satisfecho	Intermedia	Entusiasmado
SOPORTE EXTERNO	2 bastones	1 bastón	Intermedio	Ortesis	Intermedio	Ninguno
DEAMBULACIÓN	Precisa ayuda	Solo en casa	Intermedio	Limitada	Intermedio	Ilimitada
TIPO DE DEAMBULACIÓN	Déficit funcional mayor	Déficit funcional menor	Intermedio	Alteración estética	Intermedio	Normal

Tabla 2: Criterios específicos del Índice MSTS para miembro inferior.

PUNTOS	0	1	2	3	4	5
DOLOR	Severo	Moderado	Intermedio	Leve	Intermedio	No dolor
FUNCIONALIDAD	Discapacidad total	Discapacidad parcial	Intermedio	Restricción act. de ocio	Intermedio	No restricción
ACEPTACIÓN EMOCIONAL	No aceptación	Aceptación	Intermedia	Satisfecho	Intermedia	Entusiasmado
CAPACIDAD DE ELEVACIÓN	Ninguna	No por encima de la cintura	Intermedio	No por el encima del hombro / No prono-supinación	Intermedio	Ilimitado
DESTREZA	Incapacidad de agarre	Incapacidad de pinza	Intermedio	Pérdida de movimientos finos	Intermedio	Normal
LEVANTAMIENTO DE PESOS	Incapacidad	Solo con ayuda	Intermedio	Limitada	Intermedio	Normal

Tabla 3: Criterios específicos del Índice MSTS para miembro superior.

6. MÉTODO ESTADÍSTICO

Para el manejo de los datos del presente estudio se realizaron los siguientes análisis estadísticos:

1. Análisis descriptivo. Las variables continuas se analizaron mediante medias y desviaciones típicas, y las variables cualitativas mediante frecuencias y porcentajes.
2. Contrastes de hipótesis. Tras confirmar la normalidad de las distribuciones en las variables numéricas mediante el test de Kolmogorov-Smirnoff empleamos test paramétricos ANOVA y T-Student para las variables cualitativas, y empleamos el test de la Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates cuando fue necesario. Tras ello empleamos los residuos tipificados corregidos para analizar la asociación de las variables.
3. Estudio de supervivencia mediante las curvas de Kaplan-Meier con el test de log-rank para analizar las diferencias entre los factores estudiados.
4. Análisis multivariante de los factores de riesgo mediante regresión de Cox.

Todos los resultados se consideraron significativos con un nivel alfa < 0,05.

El análisis se realizó con el programa estadístico SPSS v.24.0.

V. RESULTADOS

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

En el estudio se incluyeron un total de 51 pacientes que superaron los criterios de inclusión, de los 53 iniciales.

1.1. TRATAMIENTOS EMPLEADOS

Se emplearon las diferentes opciones de tratamiento (quirúrgico, radioterapia y quimioterapia) de forma única o combinada.

Las diferentes modalidades de tratamiento aplicado se distribuyeron de la siguiente forma (figura 30):

- Cirugía: 14 pacientes (27,4%)
- Cirugía + Radioterapia: 18 pacientes (35,35%)
- Cirugía + Quimioterapia: 9 pacientes (17,65%)
- Cirugía + Radioterapia + Quimioterapia: 10 pacientes (19,6%)

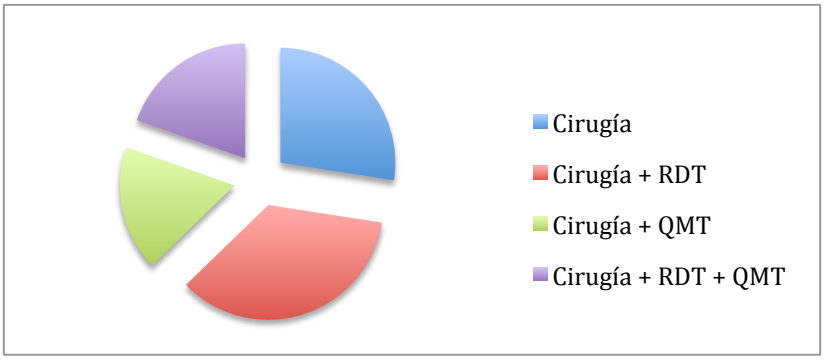


Figura 30: Distribución de las modalidades de tratamiento empleadas.

1.1.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En la presente serie, 18 de los 51 pacientes (35,3%) fueron remitidos desde otro centro tras haberle realizado biopsia o cirugía de resección. El 100% de estos pacientes presentó afectación de los márgenes de la pieza quirúrgica o de la biopsia y precisó de nuevo tratamiento quirúrgico en nuestro centro. A 14 de estos pacientes se le realizó cirugía de resección local, tres precisaron de amputación del miembro por la extensión local y un paciente desestimó la intervención quirúrgica.

En nuestro centro la técnica quirúrgica más empleada fue la resección local amplia de la tumoración (44 casos - 86,3%), seguido de la amputación o desarticulación del miembro (4 casos - 7,8%) y en tres casos (5,9%) no se realizó tratamiento quirúrgico alguno debido a la extensión tumoral a distancia en el momento del diagnóstico (figura 31). De estos tres casos, en uno se instauró tratamiento paliativo con QMT + RDT y dos pacientes rechazaron cualquier tipo de tratamiento.

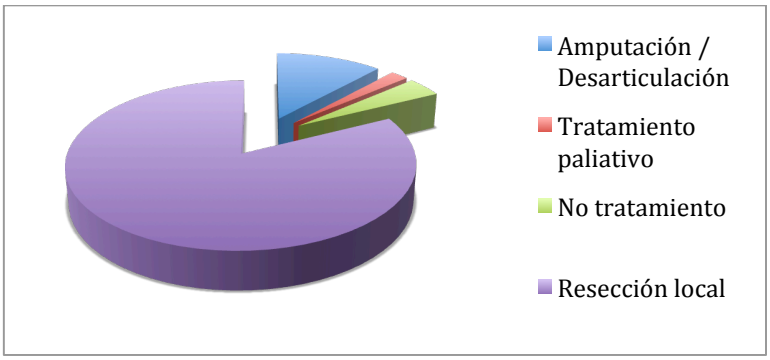


Figura 31: Distribución de las técnicas quirúrgicas empleadas en HCUVA.

En 18 casos (35,3%) se precisó de la colaboración con el Servicio de Cirugía Plástica y Quemados para realizar la cobertura de partes blandas del defecto resultante tras la exéresis tumoral mediante diferentes colgajos en función de la localización tumoral.

Se diagnosticaron 4 casos de infección de la herida quirúrgica (7,8%), entre los cuales hubo una infección precoz, una infección tardía, una dehiscencia de herida y una necrosis cutánea. En un caso se resolvió con tratamiento antibiótico por vía oral mientras que en los otros tres casos se precisó de ingreso hospitalario para antibioticoterapia por vía endovenosa y desbridamiento quirúrgico de la herida. Ninguno de estos casos precisó cobertura plástica tras el desbridamiento quirúrgico.

En 8 casos (15,7%) se produjeron lesiones neurológicas y vasculares secundarias a la cirugía de resección debido a la invasión local del sarcoma. Las lesiones neurológicas fueron variables, desde neuroapraxias que se recuperaron parcial o totalmente durante el periodo de seguimiento hasta axonotmesis o neurotmesis con pérdida de función completa sensitiva o motora. Las lesiones vasculares precisaron de la colaboración con el Servicio de Cirugía Cardiovascular de HCUVA para la realización de injertos o prótesis vasculares en los casos de cirugía de resección tumoral con conservación del miembro en los que el sarcoma invadía estructuras vasculares importantes o imprescindibles para la supervivencia del miembro afecto.

1.1.2 TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

El tratamiento radioterápico fue empleado en 28 casos (54,9%), en la mayor parte de ellos de forma adyuvante (25 casos - 89,3%), en dos casos en forma de braquiterapia (7,1%) y en un caso de forma neoadyuvante (3,6%).

La totalidad de los pacientes toleró el tratamiento radioterápico sin que se produjera ningún abandono terapéutico, si bien se produjeron complicaciones en forma de radiodermitis en 9 casos (32,1%) y astenia o dolores musculares en 4 casos (7,8%).

Los pacientes no precisaron ingreso hospitalario para el tratamiento de estas complicaciones producidas por la radioterapia, sino que se resolvieron de forma ambulatoria.

1.1.3 TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

El tratamiento quimioterápico se aplicó en 20 pacientes (39,2%). En la mayor parte de los casos, 18 pacientes (90%), se aplicó de forma adyuvante, en un caso de forma neoadyuvante (5%) y en un caso de forma neoadyuvante + adyuvante (5%).

Los fármacos quimioterápicos empleados en mono o politerapia fueron los siguientes:

- Adriamicina: 10 casos (50%)
- Adriamicina + Ifosfamida: 5 casos (25%)
- Adriamicina + Etopósido: 1 caso (5%)

- Epirrubicina + Ifosfamifa: 1 caso (5%)
- Adriamicina + Ifosfamida + DTIC: 1 caso (5%)
- Adriamicina + Ifosfamida + MESNA + Etopósido: 1 caso (5%)
- Adriamicina + Ifosfamida, Taxol + Gemcitabina + Etopósido: 1 caso (5%).

En 13 casos (65%) la tolerancia al tratamiento fue buena, mientras que en 7 casos fue mala (35%) debido a la aparición de complicaciones. En todos los casos la quimioterapia produjo efectos secundarios tanto leves o moderados en forma de náuseas y vómitos (6 casos - 30%) y alopecia (7 casos - 35%), como severos. En 6 pacientes (30%) se produjo una pancitopenia secundaria a este tratamiento y en un caso (5%) se produjo un infarto agudo de miocardio debido a la cardiotoxicidad del tratamiento.

Los pacientes precisaron una media de 6,65 ± 14,4 días (rango 0-60 días) de ingreso hospitalario debido a las complicaciones del tratamiento quimioterápico.

1.2. RECIDIVA LOCAL

Es necesario distinguir entre la recidiva local primaria tras una primera cirugía de resección tumoral realizada en el centro de referencia para el tratamiento de los sarcomas de los tejidos blandos, en nuestro caso en HCUVA, tras un estudio histológico y de extensión local y a distancia protocolizado, y realizado por miembros del mismo equipo del Comité de Tumores que establecerán el protocolo terapéutico a seguir de forma individualizada en

caso, de la recidiva local primaria tras una cirugía no reglada o desconocida en otros centros hospitalarios distintos y remitidos posteriormente al centro de referencia.

Para nuestra tesis también englobamos en este segundo grupo a los pacientes a los que se le realizó la biopsia de la tumoración en otro centro diferente al nuestro y por tanto se desconocía total o parcialmente la forma de realización de este procedimiento, el cual debe realizarse de forma reglada y ser conocido tanto el lugar de punción como el trayecto para la obtención de la muestra por el mismo equipo que realizará la cirugía de resección primaria.

En el primer grupo (33 pacientes - 64,7%), en el que todo el protocolo diagnóstico se realizó de forma reglada por la Unidad de Tumores del Servicio de COT de HCUVA, recidivaron de forma local un total de 12 casos (36,4%), mientras que en el segundo grupo (18 pacientes - 35,3%) recidivaron un total de 13 casos (72,2%).

La forma de presentación de la recidiva fue en forma de tumoración en 24 casos (96%), y en el caso restante el paciente presentó inicialmente dolor en la zona de resección del sarcoma (4%). En este caso con sintomatología clínica la exploración física fue anodina, mientras que en el resto se evidenció tumefacción.

El tiempo medio de aparición de la recidiva local fue de 15,7 ± 20,4 meses (rango 1-100).

Para el diagnóstico de la recidiva local se emplearon tanto pruebas de imagen como biopsia para estudio histológico, con la siguiente distribución (figura 32): biopsia (n=14; 56%), RM + biopsia (n=5; 20%), TC (n=3; 12%), gammagrafía (n=1; 4%), PET-TC (n=1; 4%) y TC + PAAF (n=1; 4%).

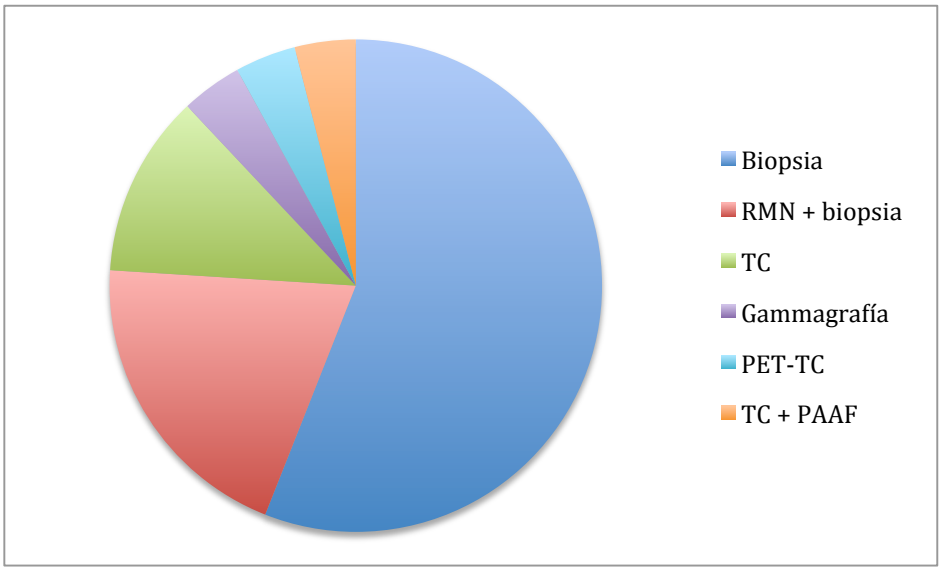


Figura 32: Distribución de los métodos diagnósticos empleados para el diagnóstico de recidiva primaria.

El tratamiento de la recidiva fue el siguiente (figura 33): en 18 casos (72%) se realizó una nueva cirugía de resección local amplia, en 4 casos se realizó amputación del miembro (16%) y en 3 casos se optó por tratamiento paliativo por la extensión tumoral.

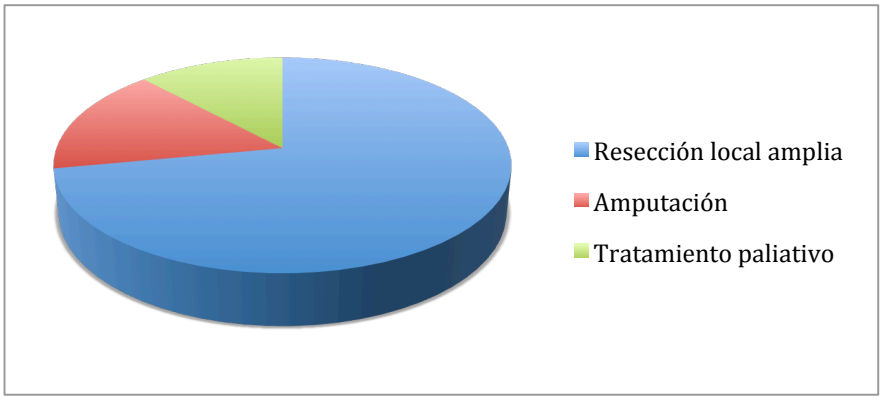


Figura 33: Distribución de las técnicas quirúrgicas empleadas en el tratamiento de la recidiva primaria.

Durante el seguimiento de estos 25 pacientes, 11 de ellos presentaron una segunda recidiva local (44%). En todos ellos la forma de presentación fue la de tumoración local con evidencia de tumefacción local a la exploración física.

El tiempo medio para la aparición de la 2ª recidiva local fue de 14,5 ± 15,2 meses (rango 2-48 meses).

Los métodos diagnósticos empleados fueron: biopsia (n=7; 63,6%), ecografía (n=1; 9,1%), TC (n=1; 9,1%), PET-TC (n=1: 9,1%), RM + TC + Gammagrafía (n=1; 9,1%).

El tratamiento de la segunda recidiva fue el siguiente: en 8 casos (72,7%) se realizó cirugía mediante resección local amplia, en 1 caso (9,1%) se realizó la amputación del miembro, en 1 caso (9,1%) se realizó la desarticulación del miembro afectado y en 1 caso (9,1%) se realizó tratamiento paliativo debido a la gran extensión local del tumor.

1.3. METÁSTASIS

En nuestra serie se produjeron metástasis a distancia en 16 casos (31,4%), estando en cuatro de ellos presentes en el momento diagnóstico inicial.

La localización más frecuente fue la metástasis pulmonar (n=8), seguida de la linfática (n=4), pulmonar + hepática (n=3), y hepática (n=1) (figura 34).

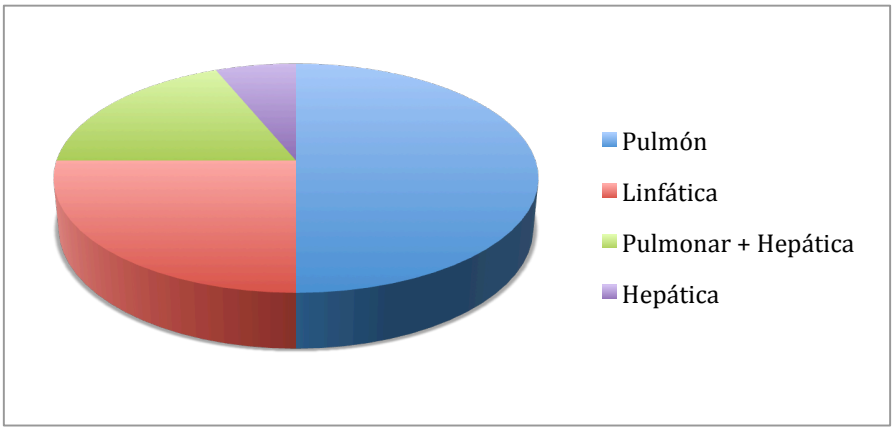


Figura 34: Localización de la metástasis primaria del SPIAG.

El tiempo medio desde el diagnóstico de este sarcoma hasta la aparición de metástasis fue de 20,7 ± 24,1 meses (rango 0-76 meses).

Para el diagnóstico de la extensión metastásica se emplearon los siguientes métodos diagnósticos: TC toraco-abdomino-pélvico en 9 casos (56,25%), Rx simple en 3 casos (18,75%), ecografía + biopsia en 2 casos (13,5%), PET en 1 caso (6,25%) y gammagrafía en 1 caso (6,25%).

En 5 pacientes (31,25%) se realizó tratamiento quirúrgico de la lesión metastásica mediante resección local, mientras que en el resto de pacientes (n=11, 68,75%) el tratamiento fue paliativo. Las metástasis resecadas estaban localizadas en ganglios linfáticos (n=4) y pulmón (n=1). En dos casos recidivó la lesión metastásica después de la cirugía, y se optó en ambos por terapias paliativas.

1.4. SUPERVIVENCIA

Los pacientes de la serie tuvieron un tiempo de seguimiento medio de 66,1 ± 75,8 meses (rango: 3-352).

El tiempo medio de supervivencia global (SG) fue de 69,8 ± 8,7 meses. La SG a los 1, 3, 5 y 10 años fue de: 86%, 63,7%, 50,7% y 32,6% respectivamente (figura 35).

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 50,3 ± 6,6 meses. La SLE a los 1, 3, 5 y 10 años fue de: 82,4%, 49,9%, 38% y 19% respectivamente (figura 36).

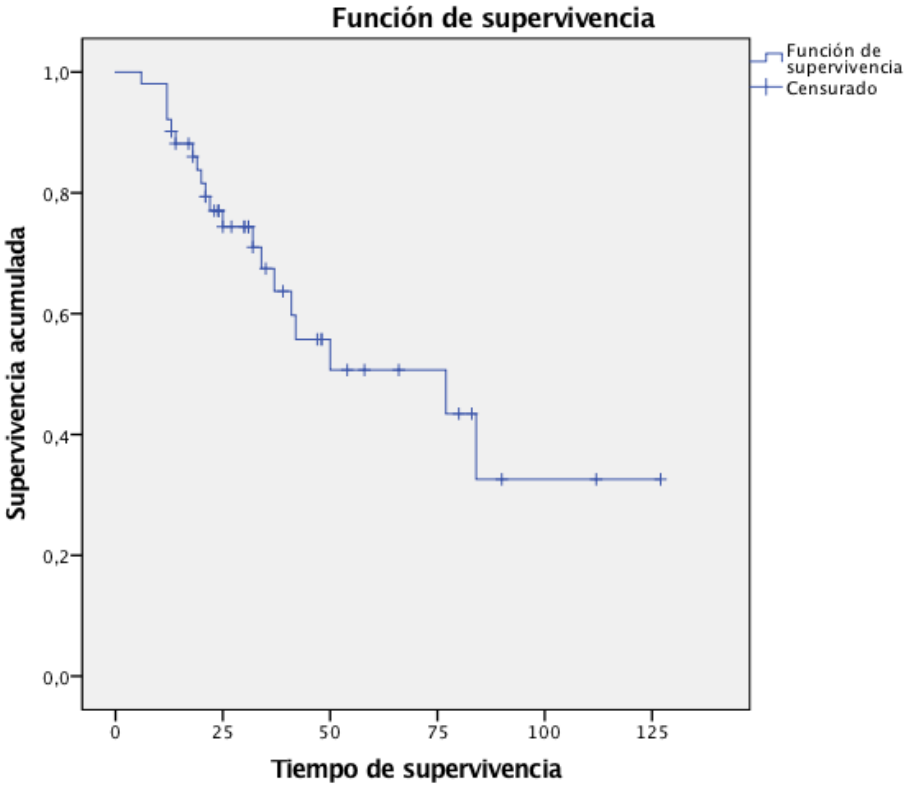


Figura 35: Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) de SG.

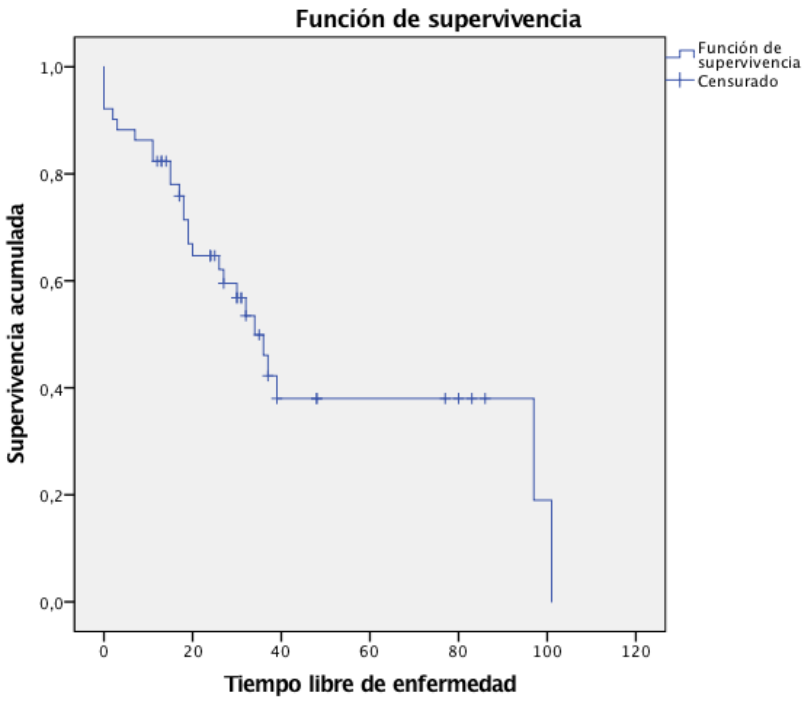


Figura 36: Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) de SLE.

La supervivencia libre de recidiva primaria (SLRP), libre de recidiva secundaria (SLRS) y de metástasis (SLM) a los 1, 3, 5 y 10 años se presenta recogida en la tabla 4.

	1 año	3 años	5 años	10 años
SG	86%	63,7%	50,7%	32,6%
SLE	82,4%	49,9%	38%	19%
SLRP	62,3%	52,1%	50%	47,9%
SLRS	72%	64%	56%	56%
SLM	84,3%	74,5%	68,6%	68,6%

Tabla 4: SG, SLE, SLRP, SLRS y SLM a los 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento.

1.5. TIEMPOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS

El tiempo medio desde la aparición de síntomas hasta la primera consulta en su médico de atención primaria o en los servicios de urgencias hospitalarios fue de 10,7 ± 15,9 meses (rango: 1-84 meses).

El tiempo medio desde la primera consulta en atención primaria o urgencias hasta el diagnóstico de sospecha de sarcoma fue de 2,9 ± 5 meses (rango: 1-36).

El tiempo medio desde el diagnóstico de sarcoma hasta el tratamiento considerado como definitivo fue de 2,6 ± 5,3 meses (rango: 1-36) (tabla 5).

	Mínimo	**Máximo**	**Media**	**Desviación típica**
Tº retardo consulta	**1**	**84**	**10,7**	**15,9**
Tº retardo diagnóstico	**1**	**36**	**2,9**	**5**
Tº retardo tratamiento	**1**	**36**	**2,6**	**5,3**

Tabla 5: Tiempos de retardo de consulta, diagnóstico y tratamiento en meses.

1.6. ANATOMÍA PATOLÓGICA

En los 51 pacientes se obtuvo un diagnóstico anatomo-patológico tras la biopsia de la pieza quirúrgica de histiocitoma fibroso maligno de tipo estoriforme - pleomórfico (anteriores al año 2002) o de sarcoma pleomórfico indiferenciado de alto grado (diagnósticos posteriores al año 2002).

El grado de diferenciación tras el estudio de la pieza quirúrgica o de la biopsia fue moderadamente diferenciado en 24 casos (47,1%) y mal diferenciado o indiferenciado en 27 casos (52,9%).

El grado de necrosis tumoral de la pieza fue mayor del 50% en 25 casos (49%) y menor del 50% en 26 casos (51%).

Las dimensiones en los tres ejes del espacio (X, Y, Z) de las tumoraciones tuvieron los siguientes resultados medios (tabla 6):

	Mínimo	**Máximo**	**Media**	**Desviación típica**
Eje "X"	**2**	**24**	**9,1**	**5,5**
Eje "Y"	**1**	**28**	**7**	**5**
Eje "Z"	**1**	**16,3**	**5,1**	**3,1**

Tabla 6: Medición en cm del tamaño de las tumoraciones en los 3 ejes.

Tras el estudio histológico de la pieza quirúrgica 21 casos (42,9%) presentaron márgenes libres (R0), mientras que en 27 casos (57,1%) los bordes estaban invadidos por células tumorales (R1 o R2).

1.7. VALORACIÓN FUNCIONAL

Para la valoración funcional empleamos el índice MSTS de Enneking de los tumores del sistema músculo-esquelético.

En el miembro superior se obtuvieron resultados funcionales según la escala de valoración de Enneking del 68,3%, mientras que en el miembro inferior fueron del 68,8%.

El tiempo medio desde la cirugía hasta comenzar la deambulación con o sin asistencia (andador, bastones u ortesis) fue de 2 ± 1,6 días (rango: 1-8).

2. ANÁLISIS UNIVARIANTE FACTORES RIESGO

Se analizaron múltiples variables relacionadas con la supervivencia global (SG), la supervivencia libre de enfermedad (SLE) el riesgo de recidiva local, el riesgo de metástasis y resultados funcionales (escala MSTS).

2.1. FACTORES DE RIESGO PARA LA SG

Se analizaron los siguientes factores de riesgo para conocer su influencia sobre la supervivencia global (SG):

a) Sexo (varón / mujer).
b) Localización (MMSS / MMII / Cabeza y tronco).
c) Técnicas quirúrgicas (resección local / amputación).
d) Cirugía previa en otro centro (si / no).
e) Estadiaje (IA / IB / IIA / IIB / III / IV).

f) Combinación de tratamientos (Cirugía / Cirugía + RDT / Cirugía + QMT / Cirugía + RDT + QMT).

Los resultados obtenidos del análisis estadístico fueron los siguientes:

a) Sexo: No se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres en cuanto a la supervivencia. La media de supervivencia global para las mujeres fue de 35,33 ± 23 meses, mientras que para los varones fue de 38,81 ± 30,24 meses (p=ns) (figura 37).

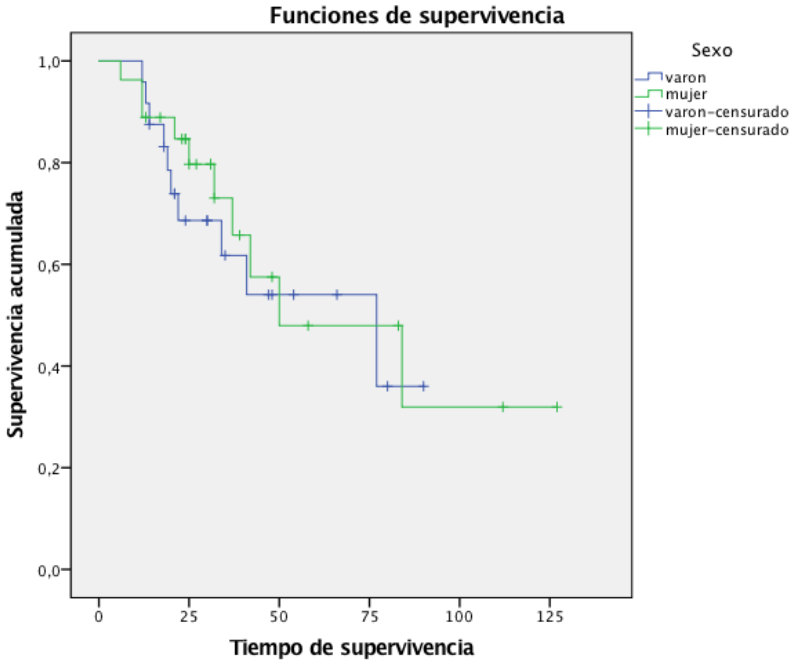


Figura 37: Curva de Kaplan-Meier representando la SG en función del sexo del paciente.

La supervivencia a 1, 3, 5 y 10 años en función del sexo se recoge en la tabla 7.

	1 año	3 años	5 años	10 años	p
Varón	95,8%	61,8%	54%	36%	ns
Mujer	96,3%	73%	47,9%	32%	

Tabla 7: SG a los 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento en función del sexo.

b) Localización: No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre la localización tumoral (MMSS, MMII, cabeza y tronco) respecto a la supervivencia global. La supervivencia media para los pacientes con el tumor localizado en MMSS fue de 69 ± 17,5 meses, para los localizados en MMII fue de 51, 1 ± 9,5 meses, y para los localizados en cabeza y cuello fue de 80,3 ± 6,6 meses (figura38).

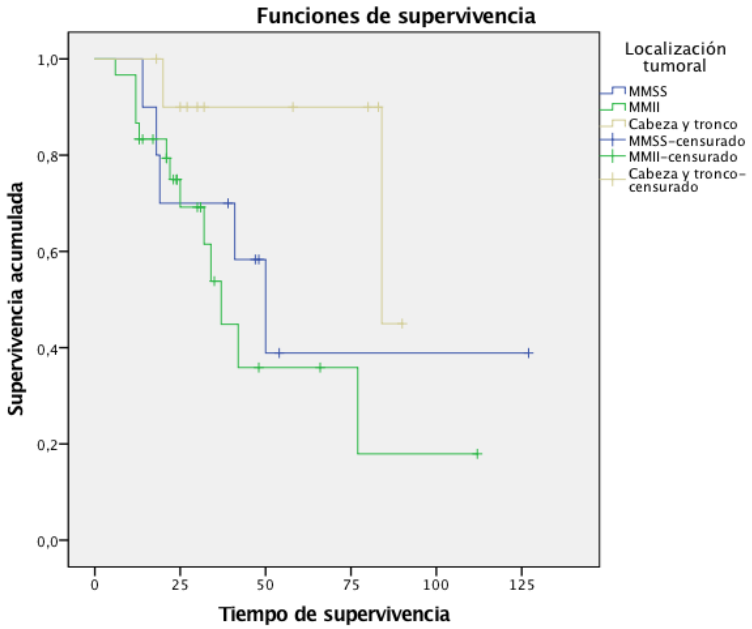


Figura 38: Curva de Kaplan-Meier representando la SG en función de la localización tumoral.

La supervivencia a 1, 3, 5 y 10 años en función de la localización tumoral se recoge en la tabla 8.

	1 año	**3 años**	**5 años**	**10 años**	**p**
MMSS	100%	70%	38,9%	38,9%	**ns**
MMII	96,7%	53,8%	35,9%	17,9%	
Cabeza y tronco	100%	90%	90%	45%	

Tabla 8: SG a los 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento en función de la localización tumoral.

c) Técnicas quirúrgicas: El análisis estadístico demuestra una relación estadísticamente significativa entre el tipo de técnica empleada y la supervivencia global (figura 39).

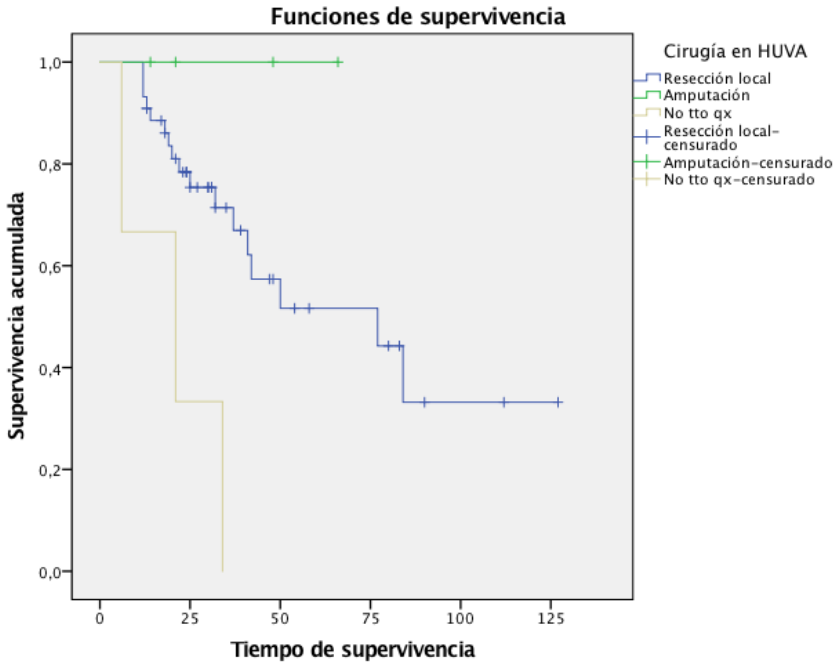


Figura 39: Curva de Kaplan-Meier representando la SG en función del tipo de técnica quirúrgica.

La supervivencia a 1, 3, 5 y 10 años en función de la técnica quirúrgica se recoge en la tabla 9.

	1 año	**3 años**	**5 años**	**10 años**	**p**
Resección local	100%	71,4%	51,6%	33,2%	**0,01**
Amputación	100%	50%	25%	-	

Tabla 9: SG a los 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento en función del tipo de técnica quirúrgica.

d) Cirugía previa en otro centro: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la realización o no de una cirugía previa en otro centro y la SG. La supervivencia media para los pacientes con una cirugía tumoral previa en otro centro fue de 81,4 ± 13,9 meses, mientras que para los que no habían sido intervenidos previamente fue de 59,7 ± 8,6 meses (figura 40).

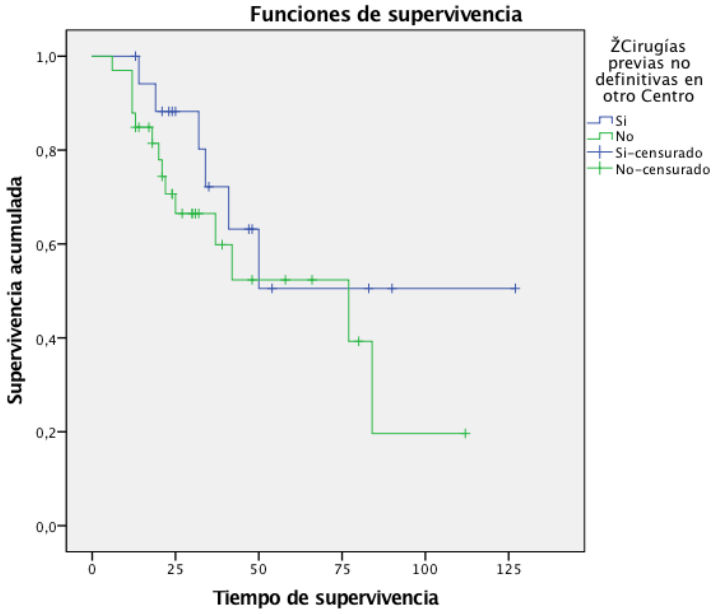


Figura 40: Curva de Kaplan-Meier representando la SG en función de cirugías previas en otro centro.

La supervivencia a 1, 3, 5 y 10 años en función de haber presentado o no una cirugía previa en otro centro se recoge en la tabla 10.

Cirugía previa	1 año	3 años	5 años	10 años	p
Si	100%	72,2%	50,5%	50,5%	ns
No	97%	66,5%	52,4%	19,6%	

Tabla 10: SG a los 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento en función de cirugías previas en otro centro.

e) Estadiaje: Se observaron diferencias estadísticamente significativas según el estadiaje respecto a la SG (figura 41).

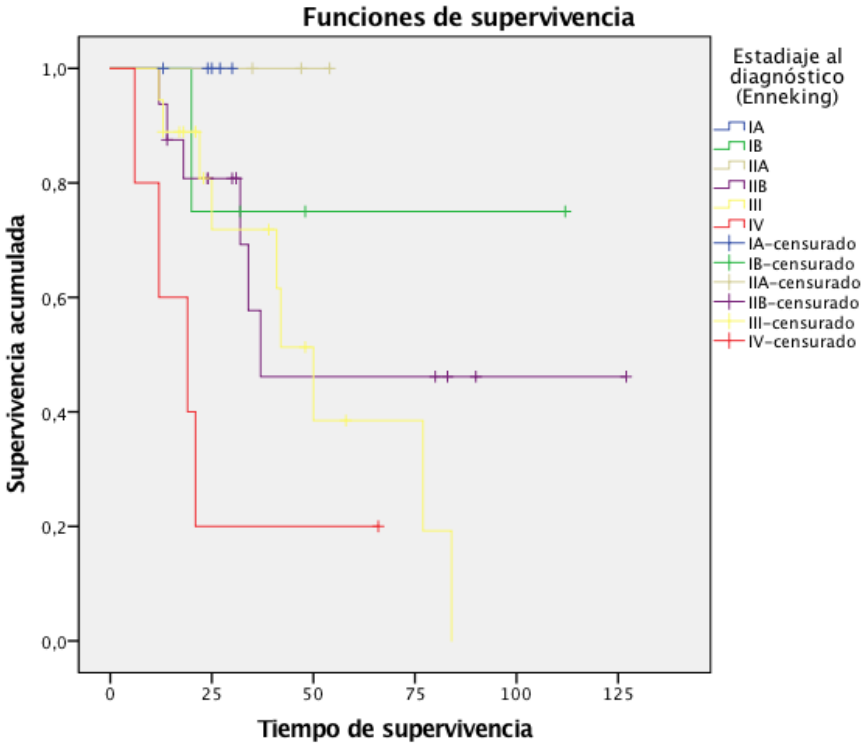


Figura 41: Curva de Kaplan-Meier representando la SG en función del estadiaje tumoral.

La supervivencia a 1, 3, 5 y 10 años en función del estadiaje tumoral se recogen en la tabla 11. Se observa claramente un descenso progresivo en la supervivencia a los 1, 3, 5 y 10 años a partir del estadio IIB hasta estadios más avanzados al diagnóstico.

	1 año	**3 años**	**5 años**	**10 años**	**p**
IA	100%	100%	100%	100%	**0,04**
IB	100%	75%	75%	75%	
IIA	100%	100%	100%	100%	
IIB	93,8%	57,7%	46,2%	46,2%	
III	94,4%	71,8%	38,5%	0%	
IV	60%	20%	0%	0%	

Tabla 11: SG a los 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento en función del estadiaje tumoral.

f) Combinación de tratamientos: El análisis estadístico efectuado muestra una tendencia, no una relación estadísticamente significativa, entre el tiempo de supervivencia medio y la combinación terapéutica. La supervivencia media para los pacientes en los que sólo se realizó cirugía fue de 41,1 ± 8,6 meses, para los pacientes tratados con la combinación cirugía más QMT fue de 65,5 ± 13,7 meses, para los pacientes con la combinación cirugía más RDT fue de 77,1 ± 12,3 meses, y para los pacientes con cirugía más RDT más QMT la supervivencia media fue de 98,1 ±15,9 meses (figura 42).

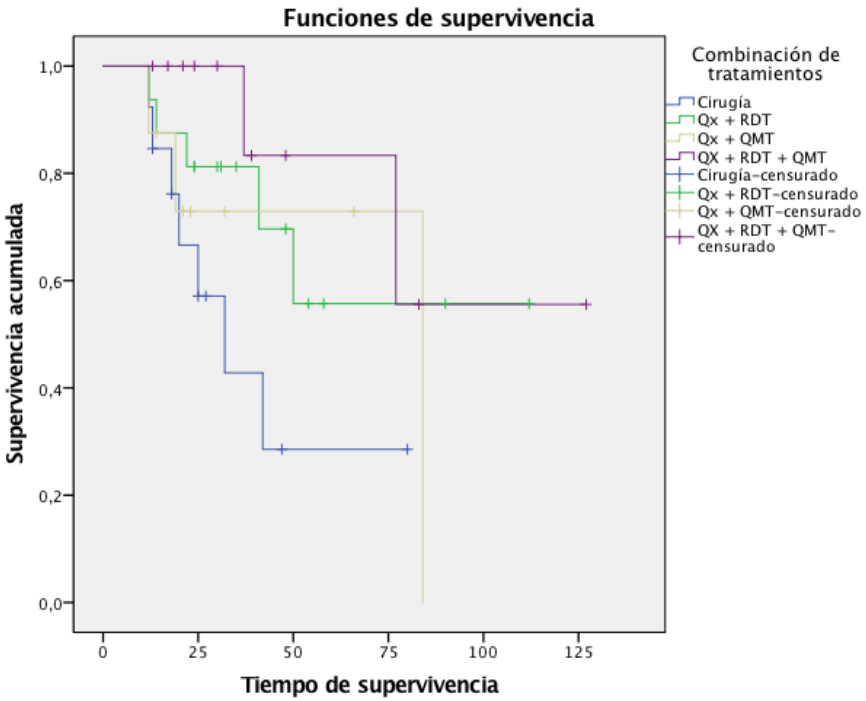


Figura 42: Curva de Kaplan-Meier representando la SG en función de la combinación terapéutica.

La supervivencia media a los 1, 3, 5 y 10 años en función de la combinación terapéutica se recoge en la tabla 12.

	1 año	3 años	5 años	10 años	p
Cirugía	92,3%	42,8%	28,6%	28,6%	ns
Cirugía + QMT	87,5%	72,9%	72,9%	0%	
Cirugía + RDT	93,8%	81,3%	55,7%	55,7%	
Cirugía + RDT + QMT	100%	100%	83,3%	55,6%	

Tabla 12: SG a los 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento en función de la combinación terapéutica.

2.2. FACTORES DE RIESGO SOBRE LA SLE

Se analizaron los siguientes factores de riesgo para conocer su influencia sobre la supervivencia libre de enfermedad (SLE):

a) Sexo (varón / mujer).

b) Localización (MMSS / MMII / Cabeza y tronco.

c) Técnicas quirúrgicas (resección local / amputación).

d) Cirugía previa en otro centro (si / no).

e) Estadiaje (IA / IB / IIA / IIB / III / IV).

f) Combinación de tratamientos (Cirugía / Cirugía + RDT / Cirugía + QMT / Cirugía + RDT + QMT).

Los resultados obtenidos del análisis estadístico fueron los siguientes:

a) Sexo: No se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres en cuanto a la SLE. La media de supervivencia libre de enfermedad para las mujeres fue de 56,8 ± 11,5 meses, mientras que para los varones fue de 57,1 ± 8,8 meses (p=ns) (figura 43).

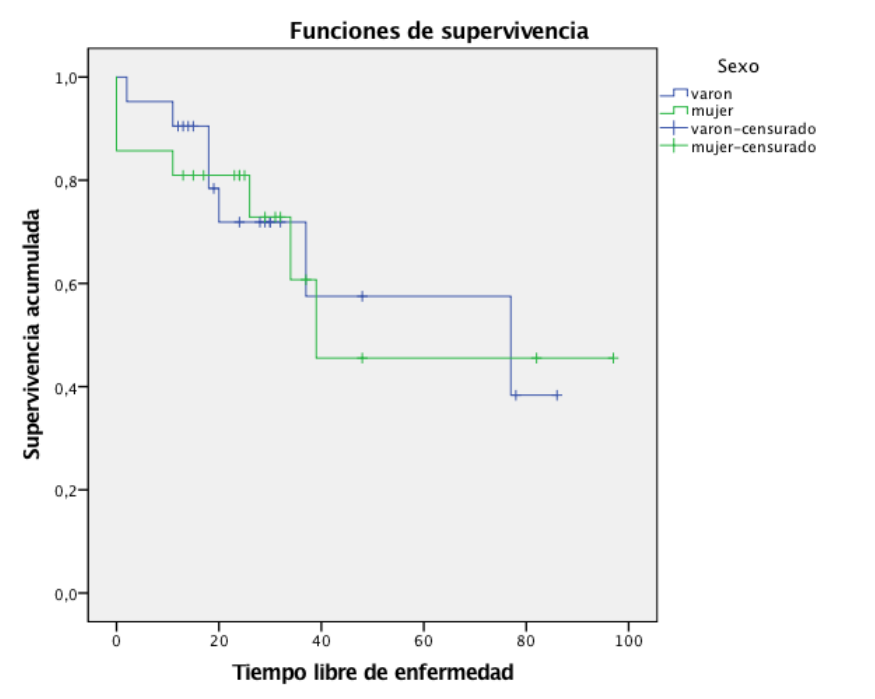


Figura 43: Curva de Kaplan-Meier representando la SLE en función del sexo del paciente.

La supervivencia libre de enfermedad a los 1, 3, 5 y 10 años en función del sexo se recoge en la tabla 13.

	1 año	3 años	5 años	10 años	p
Varón	90,5%	71,9%	57,5%	38,3%	ns
Mujer	81%	60,7%	45,5%	45,5%	

Tabla 13: SLE a los 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento en función del sexo.

b) Localización: No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre la localización tumoral (MMSS, MMII, cabeza y tronco) respecto a la supervivencia libre de enfermedad. La SLE para los pacientes con el tumor localizado en MMSS fue de 36,8 ± 6,5 meses, para los localizados en MMII fue de 51, 3 ± 9,9 meses, y para los localizados en cabeza y tronco fue de 60,4 ± 12,1 meses (figura 44).

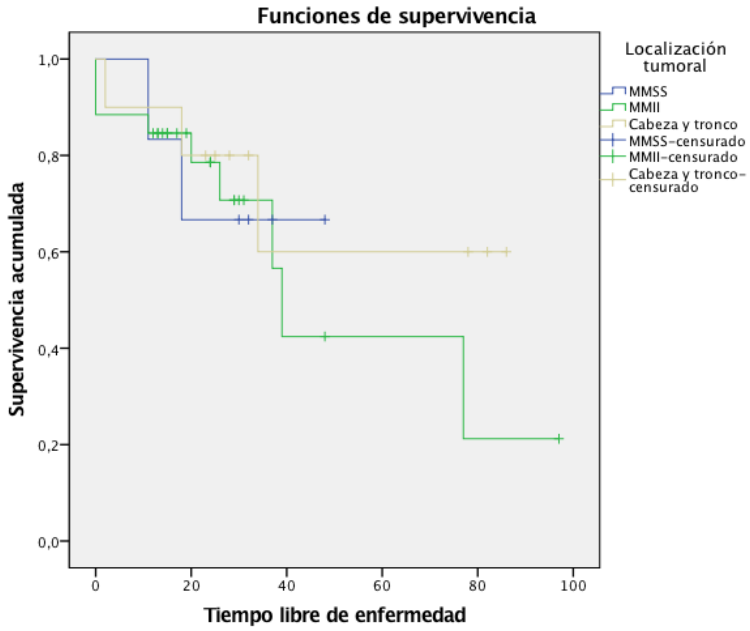


Figura 44: Curva de Kaplan-Meier representando la SLE en función de la localización tumoral.

La supervivencia libre de enfermedad a 1, 3, 5 y 10 años en función de la localización tumoral se recoge en la tabla 14.

	1 año	**3 años**	**5 años**	**10 años**	**p**
MMSS	83,3%	66,7%	66,7%	66,7%	**ns**
MMII	84,6%	70,7%	42,4%	21,2%	
Cabeza y tronco	90%	60%	60%	60%	

Tabla 14: SLE a los 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento en función de la localización tumoral.

c) Técnicas quirúrgicas: El análisis estadístico demuestra una relación estadísticamente significativa entre el tipo de técnica empleada y la supervivencia libre de enfermedad. La SLE media en los pacientes tratados mediante resección local fue de 64,5 ± 8,4 meses, mientras que en los tratados mediante amputación fue de 42,5 ± 3,9 meses (figura 45).

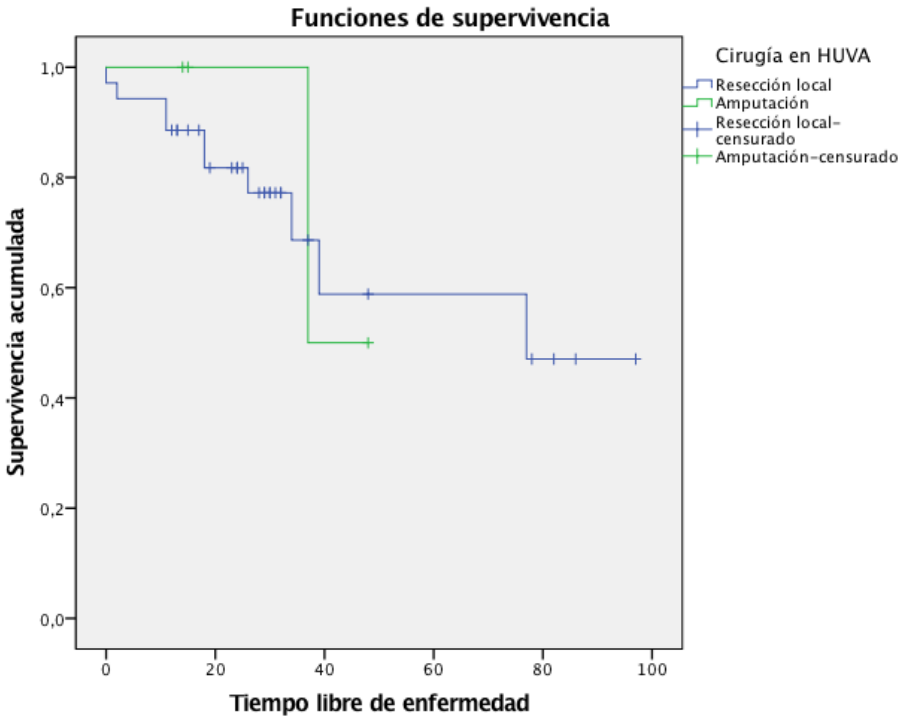


Figura 45: Curva de Kaplan-Meier representando la SLE en función del tipo de técnica quirúrgica.

La supervivencia libre de enfermedad a 1, 3, 5 y 10 años en función de la técnica quirúrgica se recoge en la tabla 15.

	1 año	**3 años**	**5 años**	**10 años**	**p**
Resección local	88,6%	68,6%	58,8%	47,1%	**0,03**
Amputación	100%	50%	0%	0%	

Tabla 15: SLE a los 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento en función del tipo de técnica quirúrgica.

d) Cirugía previa en otro centro: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la realización o no de una cirugía previa en otro centro y la SLE. La supervivencia libre de enfermedad media para los pacientes con una cirugía tumoral previa en otro centro fue de 67 ± 9,4 meses, mientras que para los que no habían sido intervenidos previamente fue de 53 ± 9,1 meses (figura 46).

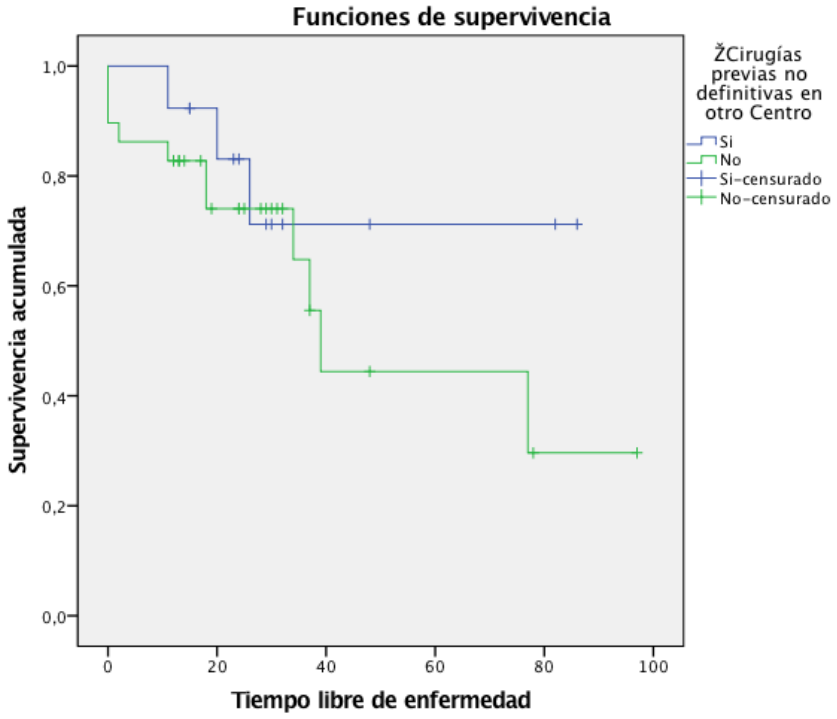


Figura 46: Curva de Kaplan-Meier representando la SLE en función de cirugías previas en otro centro.

La supervivencia libre de enfermedad a 1, 3, 5 y 10 años en función de haber presentado o no una cirugía previa en otro centro se recoge en la tabla 16.

Cirugía previa	1 año	3 años	5 años	10 años	p
Si	92,3%	71,2%	71,2%	71,2%	ns
No	82,8%	64,8%	44,4%	29,6%	

Tabla 16: SLE a los 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento en función de la cirugía previa en otro centro.

e) Estadiaje: Se observaron diferencias estadísticamente significativas según el estadiaje respecto a la SLE (figura 47).

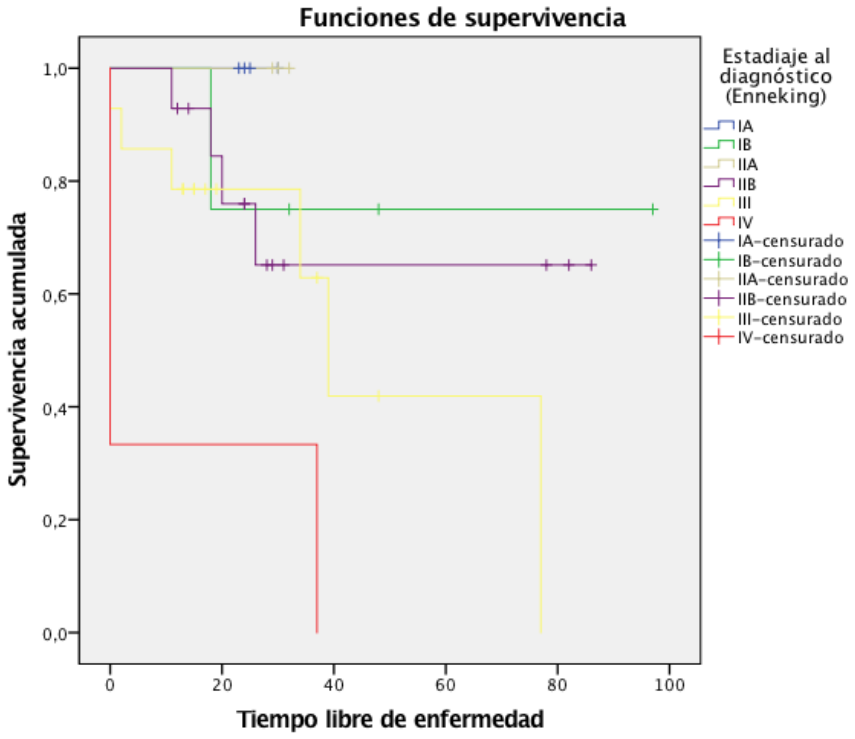


Figura 47: Curva de Kaplan-Meier representando la SG en función del estadiaje tumoral.

La supervivencia libre de enfermedad a los 1, 3, 5 y 10 años en función del estadiaje tumoral se recogen en la tabla 17. Se observa claramente un descenso progresivo en la supervivencia libre de enfermedad a los 1, 3, 5 y 10 años a partir del estadio IIB hasta estadios más avanzados al diagnóstico.

	1 año	**3 años**	**5 años**	**10 años**	**p**
IA	100%	100%	100%	100%	**0,02**
IB	100%	75%	75%	75%	
IIA	100%	100%	100%	100%	
IIB	92,9%	65,1%	65,1%	65,1%	
III	78,6%	62,9%	41,9%	0%	
IV	0%	0%	0%	0%	

Tabla 17: SLE a los 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento en función del estadiaje tumoral.

f) Combinación de tratamientos: El análisis estadístico efectuado muestra una relación estadísticamente significativa entre el tiempo de supervivencia libre de enfermedad medio y la combinación terapéutica. La SLE media para los pacientes en los que sólo se realizó cirugía fue de 36,3 ± 9,6 meses, para los pacientes tratados con la combinación cirugía más QMT fue de 30,4 ± 5,8 meses, para los pacientes con la combinación cirugía más RDT fue de 89,8 ± 6,8 meses, y para los pacientes con cirugía más RDT más QMT la supervivencia media fue de 79,5 ± 1,7 meses (figura 48).

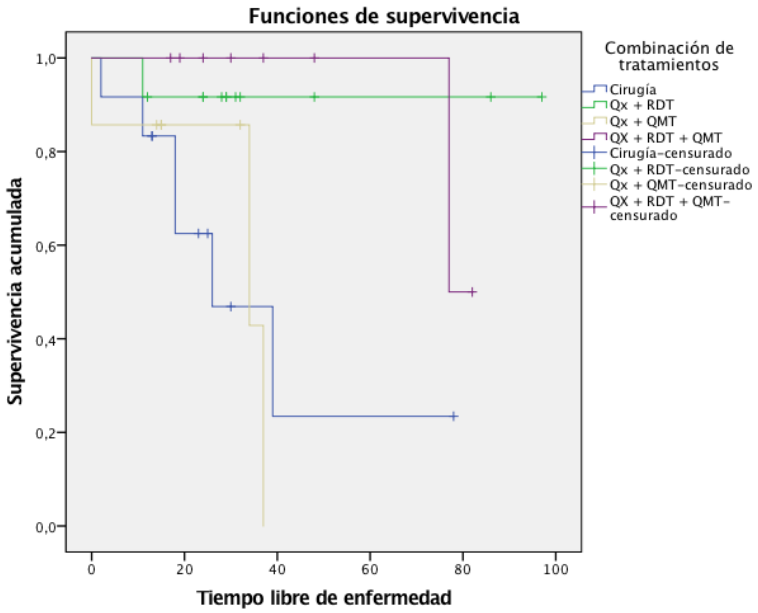


Figura 48: Curva de Kaplan-Meier representando la SLE en función de la combinación terapéutica.

La supervivencia libre de enfermedad a los 1, 3, 5 y 10 años en función de la combinación terapéutica se recoge en la tabla 18.

	1 año	3 años	5 años	10 años	p
Cirugía	83,3%	46,9%	23,4%	23,4%	0,04
Cirugía + QMT	85,7%	42,9%	0%	0%	
Cirugía + RDT	91,7	91,7%	91,7%	91,7%	
Cirugía + RDT + QMT	100%	100%	100%	50%	

Tabla 18: SLE a los 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento en función de la combinación terapéutica.

2.3. FACTORES DE RIESGO DE RECIDIVA LOCAL

Se analizaron los siguientes factores de riesgo para conocer su influencia sobre la recidiva local de la enfermedad:

a) Sexo (varón / mujer).

b) Edad al diagnóstico (< 60 años / ≥ 60 años).

c) Localización (MMSS / MMII / Cabeza y tronco.

d) Técnicas quirúrgicas (resección local / amputación).

e) Márgenes libres (si / no).

f) Cirugía previa en otro centro (si / no).

g) Estadiaje (IA / IB / IIA / IIB / III / IV).

h) Combinación terapéutica (Qx / Qx + RDT / Qx + QMT / Qx + RDT + QMT).

i) Tiempos diagnóstico-terapéuticos (tiempos retardo consulta, retardo diagnóstico y retardo terapéutico).

a) Sexo: No se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres en cuanto a la recidiva local (tabla 19).

		Sexo		**Total**	**p**
		Varón	Mujer		
Recidiva local	**Si**	12 (24,5%)	14 (28,6%)	26 (53,1%)	**ns**
	No	12 (24,5%)	11 (22,4%)	23 (46,9%)	
Total		24 (49%)	25 (51%)	49(100%)	

Tabla 19: Asociación recidiva local - sexo.

b) Edad al diagnóstico: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas según la media de edad y entre mayores y menores de 60 años (tabla 20).

		Recidiva local		**Total**	**p**
		Si	No		
Edad al diagnóstico	**<60**	6 (12,2%)	8 (16,3%)	14 (28,6%)	**ns**
	≥ 60	20 (40,8%)	15 (30,6%)	35 (71,4%)	
Total		26 (53,1%)	23 (46,9%)	49(100%)	

		Media	**Desviación típ.**	**Error típico de la media**	**p**
Recidiva local	**Si**	65,77	15,11	2,96	**ns**
	No	62,04	14,98	3,12	

Tabla 20: Asociación recidiva local - edad al diagnóstico.

c) Localización: Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la localización tumoral (MMSS, MMII, cabeza y tronco) respecto a la recidiva local (tabla 21).

			Localización		Total	p
		Cabeza y tronco	MMSS	MMII		
Recidiva local	**Si**	6 (12,2%)	9 (18,4%)	11 (22,4%)	26 (53,1%)	**0,02**
	No	5 (10,2%)	1 (2%)	17 (34,7%)	23 (46,9%)	
Total		11 (22,4%)	10 (20,4%)	28 (57,1%)	49(100%)	

Tabla 21: Asociación recidiva local - localización.

d) Técnicas quirúrgicas: El análisis estadístico demuestra una relación estadísticamente significativa entre el tipo de técnica empleada y la recidiva local de la enfermedad (tabla 22).

		Tipo Cirugía		Total	p
		Resección local	Amputación		
Recidiva local	**Si**	26 (54,2%)	0 (0%)	26 (54,2%)	**0,02**
	No	18 (37,5%)	4 (8,3%)	22(45,8%)	
Total		91,7 (53,1%)	4 (8,3%)	48(100%)	

Tabla 22: Asociación recidiva local - tipo de cirugía.

e) Márgenes libres: Se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de márgenes libres tras la cirugía y la recidiva local (tabla 23)

		Márgenes libres		Total	p
		Si	No		
Recidiva local	**Si**	7 (14,6%)	19 (39,6%)	26 (54,2%)	**0,024**
	No	13 (24,5%)	9 (18,8%)	22 (45,8%)	
Total		20 (41,7%)	28 (51%)	48(100%)	

Tabla 23: Asociación recidiva local - márgenes libres.

f) Cirugía previa en otro centro: Se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la realización de cirugías previas en otro centro (tabla 24).

		Cirugía previa en otro centro		Total	p
		Si	No		
Recidiva local	**Si**	13 (26,5%)	13 (26,5%)	26 (54,2%)	**0,041**
	No	5(10,2%)	18 (36,7%)	22 (45,8%)	
Total		20 (41,7%)	28 (51%)	48(100%)	

Tabla 24: Asociación recidiva local - cirugías previas.

g) Estadiaje: No se observaron diferencias estadísticamente significativas según el estadiaje respecto a la recidiva local (tabla 25).

		Estadiaje						Total	p
		IA	IB	IIA	IIB	III	IV		
Recidiva local	**Si**	2 (4,1%)	2 (4,1%)	3 (6,1%)	8 (16,3%)	9 (18,4%)	2 (4,1%)	26 (53,1%)	**ns**
	No	3 (6,1%)	2 (4,1%)	0 (0%)	8 (16,3%)	9 (18,4%)	1 (2%)	22 (45,8%)	
Total		5 (10,2%)	4 (8,2%)	3 (6,1%)	16 (32,7%)	18 (36,7%)	3 (6,1%)	48 (100%)	

Tabla 25: Asociación recidiva local - estadiaje.

h) Combinación de tratamientos: No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la combinación terapéutica (tabla 26).

		Combinación terapéutica				Total	p
		Cirugía	Qx + QMT	Qx + RDT	Qx + RDT + QMT		
Recidiva local	**Si**	9 (18,8%)	3 (6,3%)	8 (16,7%)	6 (12,5%)	26 (54,2%)	**ns**
	No	4 (8,3%)	5 (10,4%)	8(16,7%)	5 (10,4%)	22 (45,8%)	
Total		13 (27,1%)	8 (16,7%)	16 (33,3%)	11 (22,9%)	48(100%)	

Tabla 26: Asociación recidiva local - combinación terapéutica.

i) Tiempos diagnóstico-terapéuticos: No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a los distintos tiempos medidos (tabla 27).

Tiempo retardo de consulta		**Media**	**Desviación típica**	**Error típico de la media**	**p**
Recidiva local	**Si**	9,92	8,45	1,66	**ns**
	No	7,65	11,46	2,39	
Tiempo retardo diagnóstico		**Media**	**Desviación típ.**	**Error típico de la media**	**p**
Recidiva local	**Si**	3,54	6,75	1,32	**ns**
	No	1,96	1,58	0,33	
Tiempo retardo terapéutico		**Media**	**Desviación típ.**	**Error típico de la media**	p
Recidiva local	**Si**	3,46	7,16	1,40	**ns**
	No	1,96	2,14	0,45	

Tabla 27: Asociación recidiva local - tiempos diagnóstico - terapéuticos.

2.4. FACTORES DE RIESGO DE METÁSTASIS

Se analizaron los siguientes factores de riesgo para conocer su influencia sobre la aparición de metástasis:

a) Sexo (varón / mujer).

b) Edad al diagnóstico (< 60 años / ≥ 60 años).

c) Localización (MMSS / MMII / Cabeza y tronco.

d) Técnicas quirúrgicas (resección local / amputación).

e) Márgenes libres (si / no).

f) Cirugía previa en otro centro (si / no).

g) Recidiva local (si / no).

h) Combinación terapéutica (Qx / Qx + RDT / Qx + QMT / Qx + RDT + QMT).

i) Tiempos diagnóstico-terapéuticos (tiempos retardo consulta, retardo diagnóstico y retardo terapéutico).

a) Sexo: No se observaron diferencias significativas entre varones y mujeres (tabla 28).

		Sexo		**Total**	**p**
		Varón	Mujer		
Metástasis	**Si**	9 (17,6%)	12 (23,5%)	21 (41,2%)	**ns**
	No	15 (29,4%)	15 (29,4%)	30 (59,8%)	
Total		24 (47,1%)	27 (52,9%)	51(100%)	

Tabla 28: Asociación metástasis - sexo.

b) Edad al diagnóstico: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas según la media de edad y entre mayores y menores de 60 años (tabla 29).

		Metástasis		**Total**	**p**
		Si	No		
Edad al diagnóstico	**<60**	6 (11,8%)	8 (17,3%)	14 (27,5%)	**ns**
	≥ 60	15 (40,8%)	22 (30,6%)	37 (72,5%)	
Total		21 (41,2%)	30 (58,8%)	51(100%)	

		Media	**Desviación típ.**	**Error típico de la media**	**p**
Metástasis	**Si**	65,43	12,60	2,75	**ns**
	No	64,07	16,72	3,05	

Tabla 29: Asociación metástasis - edad al diagnóstico.

c) Localización: No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la localización tumoral (MMSS, MMII, cabeza y tronco) y la aparición de metástasis (tabla 30).

			Localización		Total	p
		Cabeza y tronco	MMSS	MMII		
Metástasis	**Si**	3 (5,9%)	4 (7,8%)	14 (27,5%)	21 (41,2%)	**ns**
	No	8 (15,7%)	6 (11,8%)	16 (31,4%)	30 (58,8%)	
Total		11 (21,6%)	10 (19,6%)	28 (58,8%)	51(100%)	

Tabla 30: Asociación metástasis - localización.

d) Técnicas quirúrgicas: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto al tipo de técnica quirúrgica empleada (tabla 31).

		Tipo Cirugía		Total	p
		Resección local	Amputación		
Metástasis	**Si**	17 (35,4%)	1 (2,1%)	18 (37,5%)	**ns**
	No	27 (56,3%)	3 (6,3%)	30(62,5%)	
Total		44 (91,7%)	4 (8,3%)	48(100%)	

Tabla 31: Asociación metástasis - tipo de cirugía.

e) Márgenes libres: No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de márgenes libres tras la cirugía y la aparición de metástasis (tabla 32).

		Márgenes libres		Total	p
		Si	No		
Metástasis	**Si**	5 (10,4%)	13 (27,1%)	18 (37,5%)	**0,131**
	No	15 (31,3%)	15 (31,3%)	30 (62,5%)	
Total		20 (41,7%)	28 (58,3%)	48(100%)	

Tabla 32: Asociación metástasis - márgenes libres.

f) Cirugía previa en otro centro: No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la realización de cirugías previas en otro centro (tabla 33).

		Cirugía previa en otro centro		Total	p
		Si	No		
Metástasis	**Si**	7 (13,7%)	14 (27,5%)	21 (41,2%)	**ns**
	No	11(21,6%)	19 (37,3%)	30 (58,8%)	
Total		18 (35,3%)	33 (64,7%)	51(100%)	

Tabla 33: Asociación metástasis - cirugías previas.

g) Recidiva local: No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la recidiva local (tabla 34).

		Recidiva local		Total	p
		Si	No		
Metástasis	**Si**	11 (22,4%)	8 (16,3%)	19 (38,8%)	**ns**
	No	15(30,6%)	15 (30,3%)	30 (61,2%)	
Total		26 (53,1%)	23 (46,9%)	49(100%)	

Tabla 34: Asociación metástasis - recidiva.

h) Combinación de tratamientos: No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la combinación terapéutica (tabla 35).

		Combinación terapéutica				Total	p
		Cirugía	Qx + QMT	Qx + RDT	Qx + RDT + QMT		
Metástasis	**Si**	4 (8,3%)	3 (6,3%)	8 (16,7%)	3 (6,3%)	18 (37,5%)	**ns**
	No	9 (18,8%)	5 (10,4%)	8 (16,7%)	8 (16,7%)	30 (62,5%)	
Total		13 (27,1%)	8 (16,7%)	16 (33,3%)	11 (22,9%)	48(100%)	

Tabla 35: Asociación metástasis - combinación terapéutica.

i) Tiempos diagnóstico-terapéuticos: No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a los distintos tiempos medidos (tabla 36).

Tiempo retardo de consulta		Media	Desviación típica	Error típico de la media	p
Metástasis	**Si**	10,29	13,55	2,96	**ns**
	No	9,47	11,19	2,04	
Tiempo retardo diagnóstico		**Media**	**Desviación típ.**	**Error típico de la media**	**p**
Metástasis	**Si**	2,19	1,36	0,30	**ns**
	No	3,27	6,36	1,16	
Tiempo retardo terapéutico		**Media**	**Desviación típ.**	**Error típico de la media**	p
Metástasis	**Si**	2,81	7,64	1,67	**ns**
	No	2,60	2,92	0,53	

Tabla 36: Asociación metástasis - tiempos diagnóstico-terapéuticos.

2.5. FACTORES DE RIESGO ANALIZADOS SOBRE LA ESCALA FUNCIONAL (ÍNDICE MSTS - ENNEKING)

Se analizaron los siguientes factores de riesgo para conocer su influencia sobre la escala funcional:

a) Sexo (varón / mujer).

b) Edad al diagnóstico (< 60 años / ≥ 60 años).

c) Localización (MMSS / MMII / Cabeza y tronco).

d) Tamaño de la tumoración (< 5cm / ≥ 5cm).

e) Cirugía previa en otro centro (si / no).

f) Estadiaje (IA / IB / IIA / IIB / III / IV).

a) Sexo: No se observaron diferencias significativas entre varones y mujeres en relación a la escala funcional (tabla 37).

		Índice MSTS			p
		Media	Desviación típ	Error típico de la media	
Sexo	**Varón**	20,22	4,77	1,12	**ns**
	Mujer	20,95	5,92	1,36	

Tabla 37: Asociación escala funcional MSTS - sexo.

b) Edad al diagnóstico: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad (tabla 38).

		Escala funcional MSTS			p
		Media	Desviación típ	Error típico de la media	
Edad al diagnóstico	**<60**	21,33	5,52	1,84	**ns**
	≥60	20,36	5,35	1,01	

Tabla 38: Asociación escala funcional MSTS - edad al diagnóstico.

c) Localización: No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la localización tumoral (MMSS, MMII, cabeza y tronco) y la escala funcional (tabla 39).

		Índice MSTS			p
		Media	Desviación típ	Error típico de la media	
Localización	**MMSS**	20,50	5,79	1,83	**ns**
	MMII	20,63	5,26	1,01	

Tabla 39: Asociación escala funcional MSTS - localización.

d) Tamaño: Se evidenció una tendencia respecto al tamaño tumoral en relación a la escala funcional (tabla 40).

		Índice MSTS			**p**
		Media	Desviación típ	Error típico de la media	
Tamaño	**<5cm**	22,91	7,01	2,11	**0,086**
	≥5cm	19,62	4,23	0,83	

Tabla 40: Asociación escala funcional MSTS - tamaño tumoral.

e) Cirugía previa en otro centro: No se observaron diferencias estadísticamente significativas (tabla 41).

		Índice MSTS			**p**
		Media	Desviación típ	Error típico de la media	
Cirugía previa en otro centro	**Si**	22,91	7,01	2,11	**0,086**
	No	19,62	4,23	0,83	

Tabla 41: Asociación escala funcional MSTS - cirugía previa otro centro.

f) Estadiaje: No se observaron diferencias estadísticamente significativas según el estadiaje respecto a la escala funcional (tabla 42).

		Índice MSTS			**p**
		Media	Desviación típ	Error típico de la media	
Estadiaje	**IA**	19,67	11,67	6,74	**ns**
	IB	23,50	3,53	2,50	
	IIA	23,33	6,11	3,53	
	IIB	22,27	4,00	1,21	
	III	19,33	4,85	1,25	
	IV	17,00	4,36	0,87	

Tabla 42: Asociación escala funcional MSTS - estadiaje al diagnóstico.

3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES DE RIESGO

Se analizaron múltiples factores de riesgo sobre la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad, la recidiva local, el desarrollo de metástasis y la escala funcional según el índice MSTS de Enneking.

3.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG)

Se analizaron los siguientes factores de riesgo sobre la supervivencia global: sexo, edad al diagnóstico, año diagnóstico, localización tumoral, cirugía previa en otro centro, estadiaje al diagnóstico, tamaño tumoral, márgenes libres, recidiva local, metástasis, tratamiento con radioterapia y con quimioterapia, combinación terapéutica (tabla 43).

	ANÁLISIS MULTIVARIANTE SG		
	HR	**IC (95%)**	**p**
Sexo - Varón - Mujer	1,2	0,50-2,93	0,67
Edad - < 60 años - ≥ 60 años	0,61	0,20-1,84	0,37
Año diagnóstico - < 2002 - ≥ 2002	4,28	1,61-11,37	**0,003**
Localización - Extremidades - Cabeza y tronco	3,99	0,91-17,57	0,067
Cirugía previa otro centro - Si - No	0,58	0,22-1,53	0,27
Tamaño tumoral - < 5 cm - ≥ 5 cm	0,39	0,11-1,35	0,14
Márgenes libres - Si - No	0,55	0,17-1,77	0,32
Estadiaje - IA, IIA - IB, IIB, III, IV	1,95	1,18-3,23	**0,009**
Recidiva - Si - No	1,58	0,55-4,52	0,39
Metástasis - Si - No	3,13	1,19-8,19	**0,02**
Radioterapia - Si - No	0,36	0,14-0,88	**0,026**
Quimioterapia - Si - No	0,58	0,22-1,53	0,27
Combinación terapéutica - Si - No	2,88	1,06-7,85	**0,038**

Tabla 43: Análisis multivariante factores de riesgo sobre la SG.

Se asociaron de forma significativa con un aumento de la supervivencia global los factores año diagnóstico ≥ 2002 (p=0,003), estadiaje tumoral IA-IIA (p=0,009), no metástasis (p=0,02), tratamiento con radioterapia (p=0,026) y combinación terapéutica (0,038).

3.2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE)

Se analizaron los siguientes factores de riesgo sobre la supervivencia global: sexo, edad al diagnóstico, año diagnóstico, localización tumoral, cirugía previa en otro centro, estadiaje al diagnóstico, tamaño tumoral, márgenes libres, tratamiento con radioterapia y con quimioterapia, combinación terapéutica (tabla 44).

	ANÁLISIS MULTIVARIANTE SLE		
	HR	**IC (95%)**	**p**
Sexo - Varón - Mujer	1,31	0,59-2,88	0,50
Edad - < 60 años - ≥ 60 años	0,56	0,21-1,49	0,24
Año diagnóstico - < 2002 - ≥ 2002	1,68	0,75-3,74	0,20
Localización - Extremidades - Cabeza y tronco	1,85	0,63-5,42	0,25
Cirugía previa otro centro - Si - No	1,19	0,54-2,60	0,65
Tamaño tumoral - < 5 cm - ≥ 5 cm	1,009	0,43-2,35	0,98
Márgenes libres - Si - No	0,87	0,36-2,10	0,76

Tabla 44: Análisis multivariante factores de riesgo sobre la SLE.

	ANÁLISIS MULTIVARIANTE		
	HR	**IC (95%)**	**p**
Estadiaje - IA, IIA - IB, IIB, III, IV	1,65	1,11-2,45	**0,013**
Radioterapia - Si - No	0,27	0,12-0,63	**0,002**
Quimioterapia - Si - No	0,69	0,31-1,56	0,37
Combinación terapéutica - Si - No	0,67	0,45-1,01	**0,055**

Tabla 44: Análisis multivariante factores de riesgo sobre la SLE.

Se asociaron de forma significativa con un aumento de la supervivencia libre de enfermedad los factores estadiaje tumoral IA-IIA (p=0,013), tratamiento con radioterapia (p=0,002) y se evidenció una asociación no significativa con la combinación terapéutica (0,055).

3.3. RECIDIVA LOCAL

Se analizaron los siguientes factores de riesgo sobre la recidiva local: sexo, edad al diagnóstico, año diagnóstico, localización tumoral, cirugía previa en otro centro, estadiaje al diagnóstico, tamaño tumoral, márgenes libres, tratamiento con radioterapia y con quimioterapia, combinación terapéutica (tabla 45).

	ANÁLISIS MULTIVARIANTE RECIDIVA LOCAL		
	HR	**IC (95%)**	**p**
Sexo - Varón - Mujer	2,13	0,91-4,96	0,080
Edad - < 60 años - ≥ 60 años	1,21	0,47-3,08	0,68
Año diagnóstico - < 2002 - ≥ 2002	1,66	0,72-3,83	0,22
Localización - Extremidades - Cabeza y tronco	1,15	0,44-2,99	0,76
Cirugía previa otro centro - Si - No	0,65	0,28-1,48	0,30
Tamaño tumoral - < 5 cm - ≥ 5 cm	0,66	0,27-1,60	0,36
Márgenes libres - Si - No	1,66	0,67-4,12	0,26
Estadiaje - IA, IIA - IB, IIB, III, IV	1,65	0,60-4,49	0,32
Radioterapia - Si - No	0,65	0,29-1,47	0,30
Quimioterapia - Si - No	0,51	0,19-1,34	0,17
Combinación terapéutica - Si - No	1,88	0,78-4,54	0,158

Tabla 45: Análisis multivariante factores de riesgo sobre la recidiva local.

No se observaron asociaciones significativas de los factores de riesgo analizados sobre la recidiva local en el análisis multivariante.

3.4. METÁSTASIS

Se analizaron los siguientes factores de riesgo sobre el desarrollo de metástasis: sexo, edad al diagnóstico, año diagnóstico, localización tumoral, cirugía previa en otro centro, estadiaje al diagnóstico, tamaño tumoral, márgenes libres, tratamiento con radioterapia y con quimioterapia, combinación terapéutica (tabla 46).

	ANÁLISIS MULTIVARIANTE METÁSTASIS		
	HR	**IC (95%)**	**p**
Sexo - Varón - Mujer	1,26	0,51-3,09	0,61
Edad - < 60 años - ≥ 60 años	0,28	0,08-1,01	**0,052**
Año diagnóstico - < 2002 - ≥ 2002	1,08	0,44-2,65	0,86
Localización - Extremidades - Cabeza y tronco	0,92	0,26-3,25	0,89
Cirugía previa otro centro - Si - No	1,30	0,49-3,45	0,59
Tamaño tumoral - < 5 cm - ≥ 5 cm	1,29	0,36-4,59	0,69
Márgenes libres - Si - No	1,57	0,54-4,56	0,40
Estadiaje - IA, IIA - IB, IIB, III, IV	1,76	0,98-3,16	**0,055**
Radioterapia - Si - No	0,26	0,09-0,71	**0,008**
Quimioterapia - Si - No	1,32	0,52-3,35	0,56
Combinación terapéutica - Si - No	1,82	0,57-5,81	0,30

Tabla 46: Análisis multivariante factores de riesgo sobre la metástasis.

Se observó una asociación significativa (p=0,008) con el tratamiento radioterápico y una tendencia con la edad al diagnóstico y el estadiaje.

4. ANÁLISIS POR GRUPOS

4.1. ANÁLISIS POR GRUPOS TEMPORALES (ANTES DEL AÑO 2002 VS AÑO 2002 o POSTERIOR)

Dividimos la serie en dos grupos temporales. El grupo 1 (diagnosticados antes del año 2002) y el grupo 2 (diagnosticados durante o después del año 2002). El grupo I (n=25) corresponde a los pacientes diagnosticados de "Histiocitoma Fibroso Maligno", mientras que el grupo II (n=26) corresponde a pacientes diagnosticados de "Sarcoma Pleomórfico Indiferenciado de Alto Grado" tras el cambio de nomenclatura del tumor.

Intentamos identificar las diferencias existentes entre ambos grupos respecto a las siguientes variables:

a) Sexo (varón /mujer).
b) Edad media al diagnóstico.
c) Localización (MMSS/MMII/Cabeza y tronco).
d) Pruebas diagnósticas realizadas (RMN / PET).
e) Tipo de biopsia (trucut /abierta).
f) Técnicas quirúrgicas (resección local /amputación-desarticulación / no tratamiento quirúrgico).
g) Combinación de tratamiento (cirugía + QMT + RDT / cirugía + RDT / cirugía + QMT / solo cirugía).
h) Anatomía patológica (tamaño / márgenes libres).
i) Complicaciones (infección herida quirúrgica).
j) Recidiva local (si /no).

k) Metástasis (si / no).

l) Supervivencia (si / no; a 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento).

m) Escala funcional (índice MSTS en MMSS y MMII).

Los resultados obtenidos de dicho análisis fueron los siguientes:

a) Sexo: no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre varones y mujeres (tabla 47).

		Sexo		**Total**	**p**
		Varón	Mujer		
Año diagnóstico	**<2002**	10 (19,6%)	15 (29,4%)	25 (49%)	**ns**
	≥2002	14 (27,5%)	12 (23,5%)	26 (51%)	
Total		24 (47,1%)	27 (52,9%)	51 (100%)	

Tabla 47: Asociación año diagnóstico (agrupado) - sexo.

b) Edad media al diagnóstico: no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad media (tabla 48).

		Media	**Desviación típ.**	**Error típico de la media**	**p**
Año diagnóstico	**<2002**	63,68	17,51	3,50	**ns**
	≥2002	65,54	12,51	2,45	

Tabla 48: Asociación año diagnóstico (agrupado) - edad al diagnóstico.

c) Localización: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la localización en MMSS, MMII, cabeza y tronco (tabla 49).

		Localización			**Total**	**p**
		MMSS	MMII	Cabeza y Tronco		
Año diagnóstico	**<2002**	3 (5,9%)	17 (33,3%)	5 (9,8%)	25 (49%)	**ns**
	≥2002	7 (13,7%)	13 (25,5%)	6 (11,8%)	26 (51%)	
Total		10 (19,6%)	30 (58,8%)	11 (21, 6%)	51 (100%)	

Tabla 49: Asociación año diagnóstico (agrupado) - localización.

d) Pruebas diagnósticas: Existe una relación estadísticamente significativa entre el año diagnóstico y el hecho de realizar RMN o PET (tabla 50).

		RMN		**Total**	**p**
		Si	No		
Año diagnóstico	**<2002**	5 (10%)	20 (40%)	25 (50%)	**0,009**
	≥2002	14 (28%)	11 (22%)	25 (50%)	
Total		19 (38%)	31 (62%)	50 (100%)	

		PET		**Total**	**p**
		Si	No		
Año diagnóstico	**<2002**	2 (3,9%)	23 (45,1%)	25 (49%)	**0,005**
	≥2002	11 (21,6%)	15 (29,4%	26 (51%)	
Total		13 (25,5%)	38 (74,5%)	51 (100%)	

Tabla 50: Asociación año diagnóstico (agrupado) - RMN- PET.

e) Tipo de biopsia: no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al tipo de biopsia abierta o trucut (tabla 51).

		Tipo de Biopsia		**Total**	**p**
		Trucut	Abierta		
Año diagnóstico	**<2002**	10 (27,8%)	6 (16,7%)	16 (44,4%%)	**ns**
	≥2002	17 (47,2%)	3 (8,3%)	20 (55,6%)	
Total		27 (75%)	9 (25%)	36 (100%)	

Tabla 51: Asociación año diagnóstico (agrupado) - tipo de biopsia.

f) Técnica quirúrgica: no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al tipo de tratamiento quirúrgico (tabla 52).

		Tratamiento Quirúrgico			**Total**	**p**
		Resección local	Amputación / desarticulación	No tratamiento quirúrgico		
Año diagnóstico	**<2002**	22 (43,1%)	2 (3,9%)	1 (2%)	25 (49%)	**ns**
	≥2002	22 (43,1%)	2 (3,9%)	2 (3,9%)	26 (51%)	
Total		44 (86,3%)	4 (7,8%)	3 (5,9%)	51 (100%)	

Tabla 52: Asociación año diagnóstico (agrupado) - tratamiento quirúrgico.

g) Combinación de tratamiento: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la combinación de tratamientos (tabla 53).

		Combinación de tratamientos				**Total**	**p**
		Cirugía	Cirugía + RDT	Cirugía + QMT	Cirugía + RDT + QMT		
Año diagnóstico	**< 2002**	5 (10,4%)	4 (8,3%)	1 (2,1%)	4 (8,3%)	14 (29,2%)	**ns**
	≥ 2002	8 (16,7%)	12 (25%)	7 (14,6%)	7 (14,6%)	34 (70,8%)	
Total		13 (27,1%)	16 (33,3%)	8 (16,7%)	11 (22,9%)	48 (100%)	

Tabla 53: Asociación año diagnóstico (agrupado) - combinación terapéutica.

h) Anatomía patológica: no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la presencia de márgenes libres ni en cuanto al tamaño de la tumoración (tabla 54).

		Márgenes libres		**Total**	**p**
		Si	No		
Año diagnóstico	**< 2002**	10 (20,8%)	14 (29,2%)	24 (50%)	**ns**
	≥ 2002	10 (20,8%)	14 (29,2%)	24 (50%)	
Total		20 (41,7%)	28 (58,3%)	48(100%)	
		Tamaño		**Total**	**p**
		<5cm	≥ 5cm		
Año diagnóstico	**< 2002**	7 (13,7%)	18 (35,3%)	25 (49%)	**ns**
	≥ 2002	8 (15,7%)	18 (35,3%)	26 (51%)	
Total		15 (29,4%)	36 (70,6%)	51(100%)	

Tabla 54: Asociación año diagnóstico (agrupado) - características AP.

i) Complicaciones: no se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en el tipo ni en la forma de tratamiento (tabla 55).

		Infección quirúrgica		**Total**	**p**
		Si	No		
Año diagnóstico	**<2002**	4 (8,2%)	19 (38,8%)	23 (46,9%)	**0,118**
	≥2002	1 (2%)	25 (51%)	26 (53,1%)	
Total		5 (10,2%)	44 (89,8%)	49(100%)	

Tabla 55: Asociación año diagnóstico (agrupado) - infección quirúrgica.

j) Recidiva local: no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la recidiva local (tabla 56).

		Recidiva local		**Total**	**p**
		Si	No		
Año diagnóstico	**<2002**	14 (28,6%)	10(20,4%)	24 (49%)	**ns**
	≥2002	12 (24,5%)	13 (26,5%)	25 (51%)	
Total		26 (53,1%)	23 (89,8%)	49(100%)	

Tabla 56: Asociación año diagnóstico (agrupado) - recidiva local.

g) Metástasis: no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la aparición de metástasis (tabla 57).

		Metástasis		Total	p
		Si	No		
Año diagnóstico	**<2002**	8 (15,7%)	17 (33,3%)	25 (49%)	**ns**
	≥2002	12 (23,5%)	14 (27,5%)	26 (51%)	
Total		20 (39,2%)	31 (60,8%)	51 (100%)	

Tabla 57: Asociación año diagnóstico (agrupado) - metástasis.

h) Supervivencia: Existe una relación estadísticamente significativa entre la supervivencia tanto cualitativa como cuantitativa, en función del año diagnóstico. También podemos observar el porcentaje de supervivencia en ambos grupos (tabla 58 y figura 49).

		Supervivencia		Total	p
		Si	No		
Año diagnóstico	**<2002**	11 (21,6%)	14 (27,5%)	25 (49%)	**0.01**
	≥2002	20 (39,2%)	6 (30%)	26 (51%)	
Total		31 (60,8%)	20 (39,2%)	51 (100%)	

Tiempo de supervivencia (meses)		Media	Desviación típ.	Error típico de la media	p
Año diagnóstico	**<2002**	27,52	18,93	3,78	**0,01**
	≥2002	46,47	30,29	5,94	

Supervivencia	**1 año**	**3 años**	**5 años**	**10 años**
< 2002	84%	41,7%	32,6%	-
≥ 2002	100%	81%	66%	66%

Tabla 58: Asociación año diagnóstico (agrupado) - supervivencia.

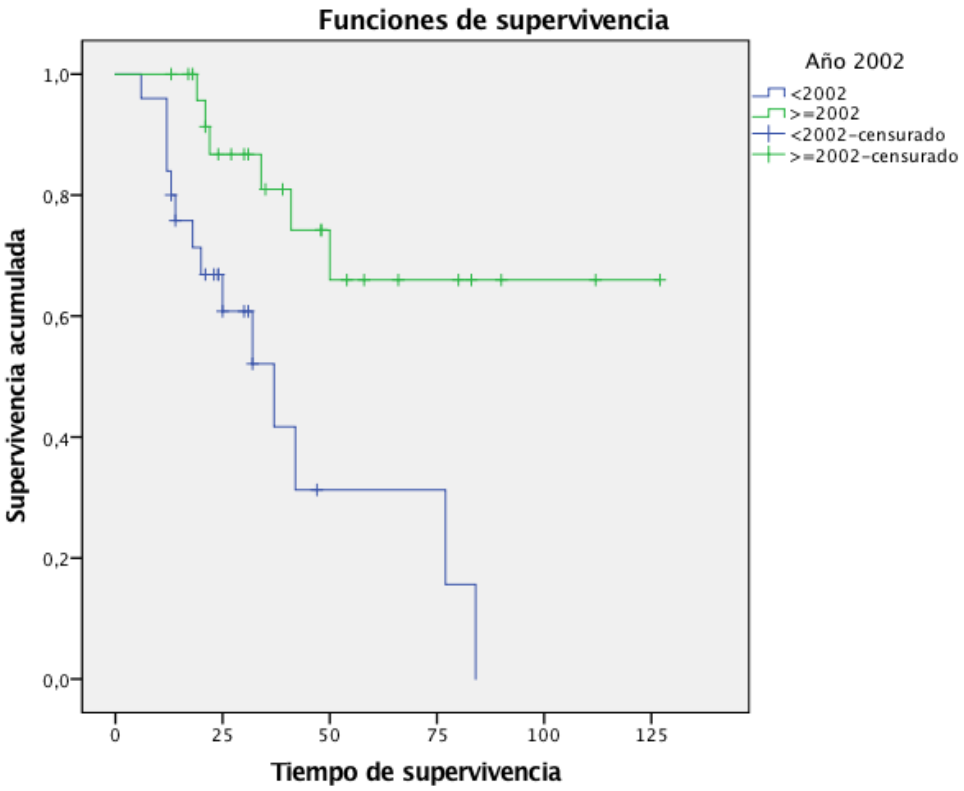


Figura 49: Asociación año diagnóstico (agrupado) - supervivencia.

i) Escala funcional: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la escala funcional (tablas 59 y 60).

		Escala funcional MMSS			p
		Media	Desviación típ	Error típico de la media	
Año diagnóstico	**<2002**	19,67	4,04	2,33	**ns**
	≥2002	20,86	6,67	2,52	

Tabla 59: Asociación año diagnóstico (agrupado) - escala funcional MSTS - MMSS.

		Escala funcional MMII			p
		Media	Desviación típ	Error típico de la media	
Año diagnóstico	**<2002**	20,25	4,48	1,12	**ns**
	≥2002	21,18	6,43	1,94	

Tabla 60: Asociación año diagnóstico (agrupado) - escala funcional MSTS - MMII.

4.2. EDAD AL DIAGNÓSTICO (<60 AÑOS VS ≥ 60 AÑOS)

Dividimos la serie en dos grupos de edad, el grupo I integrado por pacientes menores de 60 años en el momento del diagnóstico, y el grupo II integrado por pacientes de 60 años o mayores. En el grupo I el tamaño muestral fue de 14 pacientes y en el grupo II fue 37.

Intentamos identificar las diferencias entre ambos grupos respecto a las siguientes variables:

a) Sexo (varón /mujer).
b) Localización (MMSS / MMII / Tronco).
c) Técnicas quirúrgicas (resección local /amputación-desarticulación / no tratamiento quirúrgico).
d) Combinación de tratamiento (cirugía + QMT + RDT / cirugía + RDT / cirugía + QMT / solo cirugía).
e) Anatomía patológica (tamaño / márgenes libres).

f) Terapias coadyuvantes (RDT / QMT).

g) Recidiva local (si /no).

h) Metástasis (si / no).

i) Supervivencia (si / no; a 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento).

j) Escala funcional (índice MSTS en MMSS y MMII).

a) Sexo: no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre varones y mujeres (tabla 61).

		Sexo		**Total**	**p**
		Varón	Mujer		
Edad al diagnóstico	**< 60**	4 (7,8%)	10 (19,6%)	14 (27,5%)	**0,104**
	≥ 60	20 (39,2%)	17 (33,3%)	37 (72,5%)	
Total		24 (47,1%)	27 (52,9%)	51 (100%)	

Tabla 61: Asociación edad al diagnóstico (agrupado) - sexo.

b) Localización: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la localización tumoral (tabla 62).

		Localización			**Total**	**p**
		MMSS	MMII	Tronco		
Edad al diagnóstico	**<60**	1 (2%)	8 (15,7%)	5 (9,8%)	14 (27,5%)	**ns**
	≥ 60	9 (17,6%)	22 (43,1%)	6 (11,8%)	37 (72,5%)	
Total		10 (19,6%)	30 (58,8%)	11 (21,6%)	51 (100)	

Tabla 62: Asociación edad al diagnóstico (agrupado) - localización.

c) Técnica quirúrgica: no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al tipo de tratamiento quirúrgico (tabla 63).

		Tratamiento Quirúrgico			**Total**	**p**
		Resección local	Amputación / desarticulación	No tratamiento quirúrgico		
Edad al diagnóstico	**<60**	13 (25,5%)	1 (2%)	0	14 (27,5%)	**ns**
	≥ 60	31 (60,8%)	3 (5,9%)	3 (5,9%)	37(72,5%)	
Total		44 (86,3%)	4 (7,8%)	3 (5,9%)	51 (100%)	

Tabla 63: Asociación edad al diagnóstico (agrupado) - tipo de técnica quirúrgica.

d) Combinación de tratamiento: no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la combinación de tratamientos (tabla 64).

		Combinación de tratamientos				**Total**	**p**
		Cirugía	Cirugía + RDT	Cirugía + QMT	Cirugía + RDT + QMT		
Edad al diagnóstico	**< 60**	3 (6,3%)	3 (6,3%)	4 (8,3%)	4 (8,3%)	14 (29,2%)	**ns**
	≥ 60	10 (20,8%)	13 (27,1%)	4 (8,3%)	7 (14,6%)	34 (70,8%)	
Total		13 (27,1%)	16 (33,3%)	8 (16,7%)	11 (22,9%)	48 (100%)	

Tabla 64: Asociación edad al diagnóstico (agrupado) - combinación de tratamientos.

e) Anatomía patológica: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la presencia de márgenes libres ni respecto al tamaño tumoral en función de la edad al diagnóstico (tabla 65).

		Márgenes libres		**Total**	**p**
		Si	No		
Edad al diagnóstico	**< 60**	6 (12,5%)	8 (16,7%)	14 (29,2%)	**ns**
	≥ 60	14 (29,2%)	20 (41,6%)	34 (70,8%)	
Total		20 (41,7%)	28 (58,3%)	48(100%)	
		Tamaño		**Total**	**p**
		<5cm	≥ 5cm		
Edad al diagnóstico	**< 60**	3 (5,9%)	11 (21,6%)	14 (27,5%)	**ns**
	≥ 60	12 (23,5%)	25 (49%)	37 (72,5%)	
Total		15 (29,4%)	36 (70,6%)	51(100%)	

Tabla 65: Asociación edad al diagnóstico (agrupado) - características AP.

f) Terapias coadyuvantes: no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la administración de radioterapia o quimioterapia (tabla 66).

		Radioterapia		**Total**	**p**
		Si	No		
Edad al diagnóstico	**<60**	7 (13,7%)	7 (13,7%)	14 (27,5%)	**ns**
	≥ 60	21 (41,2%)	16 (31,4%)	37 (72,5%)	
Total		28 (54,9%)	23 (45,1%)	51(100%)	

		Quimioterapia		Total	p
		Si	No		
Edad al diagnóstico	**<60**	8 (15,7%)	6 (11,8%)	14 (27,5%)	**ns**
	≥ 60	12 (23,5%)	25 (49%)	37 (72,5%)	
Total		20 (39,2%)	31 (60,8%)	51(100%)	

Tabla 66: Asociación edad al diagnóstico (agrupado) - terapias coadyuvantes.

g) Recidiva local: no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la recidiva local (tabla 67).

		Recidiva local		Total	p
		Si	No		
Edad al diagnóstico	**<60**	6 (12,2%)	8 (16,3%)	14 (28,6%)	**ns**
	≥ 60	20 (40,8%)	15 (30,6%)	35 (71,4%)	
Total		26 (53,1%)	23 (46,9%)	49(100%)	

Tabla 67: Asociación edad al diagnóstico (agrupado) - recidiva local.

h) Metástasis: no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la aparición de metástasis (tabla 68).

		Metástasis		Total	p
		Si	No		
Edad al diagnóstico	**<60**	6 (11,8%)	8 (15,7%)	14 (27,5%)	**ns**
	≥ 60	14 (27,5%)	23 (45,1%)	37 (72,5%)	
Total		20 (39,2%)	31 (60,8%)	51 (100%)	

Tabla 68: Asociación edad al diagnóstico (agrupado) - metástasis.

i) Supervivencia: No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia (cualitativa y cualitativa) y la edad al diagnóstico (tabla 69 y figura 50).

		Supervivencia		Total	p
		Si	No		
Edad al diagnóstico	**< 60**	10 (19,6%)	4 (7,8%)	14 (27,5%)	**ns**
	≥ 60	21 (41,2%)	16 (31,4%)	37 (72,5%)	
Total		31 (60,8%)	20 (39,2%)	51 (100%)	

Tiempo de supervivencia (meses)		Media	Desviación típ.	Error típico de la media	p
Edad al diagnóstico	**< 60**	39,64	29,33	7,84	**ns**
	≥ 60	36,24	26,24	4,31	

Supervivencia	**1 año**	**3 años**	**5 años**	**10 años**
< 60	100%	91,7%	68,8%	22,9%
≥ 60	97,3%	60%	44,4%	44,4%

Tabla 69: Asociación edad al diagnóstico (agrupado) - supervivencia.

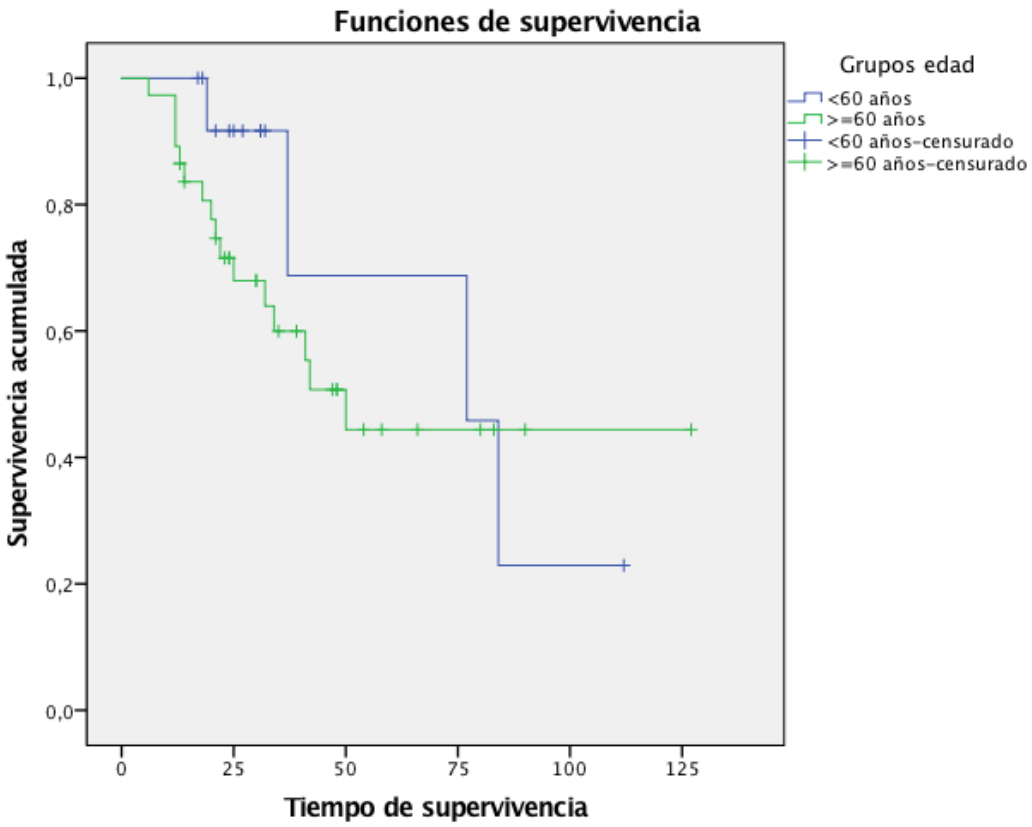


Figura 50: Asociación edad al diagnóstico (agrupado) - supervivencia.

j) Escala funcional: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la escala funcional MSTS (tablas 70 y 71).

		Escala funcional MMSS			p
		Media	Desviación típ	Error típico de la media	
Edad al diagnóstico	**<60**	14	-	-	**ns**
	≥60	21,22	5,65	1,88	

Tabla 70: Asociación edad al diagnóstico (agrupado) - escala funcional MSTS - MMSS.

		Escala funcional MMII			p
		Media	Desviación típ	Error típico de la media	
Año diagnóstico	**<2002**	22,25	5,12	1,81	**ns**
	≥2002	19,95	5,31	1,22	

Tabla 71: Asociación edad al diagnóstico (agrupado) - escala funcional MSTS - MMII.

4.3. TAMAÑO DE LA TUMORACIÓN (<5CM VS ≥5CM)

Dividimos la serie en dos grupos según el tamaño de la tumoración. En el grupo I (n=15) incluimos los pacientes con un diámetro mayor de la tumoración menor de 5cm, mientras que en el grupo II incluimos a pacientes con un diámetro mayor o igual a 5cm (n=36).

Intentamos identificar las diferencias entre ambos grupos respecto a las siguientes variables:

a) Sexo (varón /mujer).
b) Localización (MMSS / MMII / Tronco).
c) Técnicas quirúrgicas (resección local /amputación-desarticulación / no tratamiento quirúrgico).
d) Combinación de tratamiento (cirugía + QMT + RDT / cirugía + RDT / cirugía + QMT / solo cirugía).

e) Anatomía patológica (márgenes libres).

f) Terapias coadyuvantes (RDT / QMT).

g) Recidiva local (si /no).

h) Metástasis (si / no).

i) Supervivencia (si / no; a 1, 3, 5 y 10 años de seguimiento).

a) Sexo: no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al sexo (tabla 72).

		Sexo		**Total**	**p**
		Varón	Mujer		
Tamaño	**< 5cm**	5 (9,8%)	10 (19,6%)	15 (29,4%)	**ns**
	≥ 5cm	19 (37,3%)	17 (33,3%)	36 (70,6%)	
Total		24 (47,1%)	27 (52,9%)	51 (100%)	

Tabla 72: Asociación tamaño (agrupado) - sexo.

b) Localización: no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la localización del tumor (tabla 73).

		Localización			**Total**	**p**
		MMSS	MMII	Cabeza / Tronco		
Tamaño	**< 5cm**	4 (7,8%)	8 (15,7%)	3 (5,9%)	15 (29,4%)	**ns**
	≥ 5cm	6 (11,8%)	22 (43,1%)	8 (15,7%)	36 (70,6%)	
Total		10 (19,6%)	30 (58,8%)	11 (21,6%)	51 (100%)	

Tabla 73: Asociación tamaño (agrupado) - localización.

c) Técnica quirúrgica: no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al tipo de tratamiento quirúrgico (tabla 74).

		Tratamiento Quirúrgico			**Total**	**p**
		Resección local	Amputación / desarticulación	No tratamiento quirúrgico		
Tamaño	**< 5cm**	14 (27,5%)	0	1 (2%)	15 (29,4%)	**ns**
	≥ 5cm	30 (58,8%)	4 (7,8%)	2 (3,9%)	36(70,6%)	
Total		44 (86,3%)	4 (7,8%)	3 (5,9%)	51 (100%)	

Tabla 74: Asociación tamaño (agrupado) - tipo de técnica quirúrgica.

d) Combinación de tratamiento: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la combinación de tratamientos (tabla 75).

		Combinación de tratamientos				**Total**	**p**
		Cirugía	Cirugía + RDT	Cirugía + QMT	Cirugía + RDT + QMT		
Tamaño	**< 5cm**	5 (10,4%)	4 (8,3%)	1 (2,1%)	4 (8,3%)	14 (29,2%)	**ns**
	≥ 5cm	8 (16,7%)	12 (25%)	7 (14,6%)	7 (14,6%)	34 (70,8%)	
Total		13 (27,1%)	16 (33,3%)	8 (16,7%)	11 (22,9%)	48 (100%)	

Tabla 75: Asociación tamaño (agrupado) - combinación de tratamientos.

e) Anatomía patológica: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a los márgenes libres tras la cirugía (tabla 76).

		Bordes libres tras cirugía		**Total**	**p**
		Si	No		
Tamaño	**< 5cm**	6 (12,5%)	8 (16,7%)	14 (29,42%)	**ns**
	≥ 5cm	14 (29,2%)	20 (41,7%)	34 (70,8%)	
Total		20 (41,7%)	28 (58,3%)	48 (100%)	

Tabla 76: Asociación tamaño (agrupado) - márgenes libres.

f) Terapias coadyuvantes: no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la administración de radioterapia o quimioterapia (tabla 77).

		Radioterapia		**Total**	**p**
		Si	No		
Tamaño	**< 5cm**	9 (17,6%)	6 (11,8%)	15 (29,4%)	**ns**
	≥ 5cm	19 (37,3%)	17 (33,3%)	36 (70,6%)	
Total		28 (54,9%)	23 (45,1%)	51(100%)	
		Quimioterapia		**Total**	**p**
		Si	No		
Tamaño	**< 5cm**	6 (11,8%)	9 (17,6%)	15 (29,4%)	**ns**
	≥ 5cm	14 (27,5%)	22 (43,1%)	36 (70,6%)	
Total		20 (39,2%)	31 (60,8%)	51(100%)	

Tabla 77: Asociación tamaño (agrupado) - terapias coadyuvantes.

g) Recidiva local: no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la recidiva local (tabla 78).

		Recidiva local		**Total**	**p**
		Si	No		
Tamaño	**< 5cm**	8 (16,3%)	7 (14,3%)	15 (30,6%)	**ns**
	≥ 5cm	18 (69,2%)	16 (32,7%)	34 (69,4%)	
Total		26 (53,1%)	23 (46,9%)	49 (100%)	

Tabla 78: Asociación tamaño (agrupado) - recidiva local.

h) Metástasis: existe una tendencia entre la aparición de metástasis y el tamaño de la tumoración al diagnóstico (tabla 79).

		Metástasis		**Total**	**p**
		Si	No		
Tamaño	**< 5cm**	3 (5,9%)	12 (23,5%)	15 (29,4%)	**0,07**
	≥ 5cm	17 (33,3%)	19 (37,3%)	36 (70,6%)	
Total		20 (39,2%)	31 (60,8%)	51 (100%)	

Tabla: 79 Asociación tamaño (agrupado) - metástasis.

i) Supervivencia: Existe una tendencia entre el tamaño de la tumoración y la supervivencia en términos cualitativos, no así en términos cuantitativos (tabla 80 y figura 51).

		Supervivencia		Total	p
		Si	No		
amaño	< 5cm	12 (23,5%)	3 (5,9%)	15 (29,4%)	0,07
	≥ 5cm	19 (37,3%)	17 (85%)	36 (70,6%)	
otal		31 (60,8%)	20 (39,2%)	51 (100%)	

Tiempo de supervivencia (meses)		Media	Desviación típ.	Error típico de la media	p
Tamaño	< 5cm	38,93	27,76	7,17	ns
	≥ 5cm	36,44	26,85	4,47	

Supervivencia	1 año	3 años	5 años	10 años
< 5cm	100%	66,3%	66,3%	66,3%
≥ 5cm	97,2%	66,4%	43,9%	24,4%

Tabla 80: Asociación tamaño (agrupado) - supervivencia.

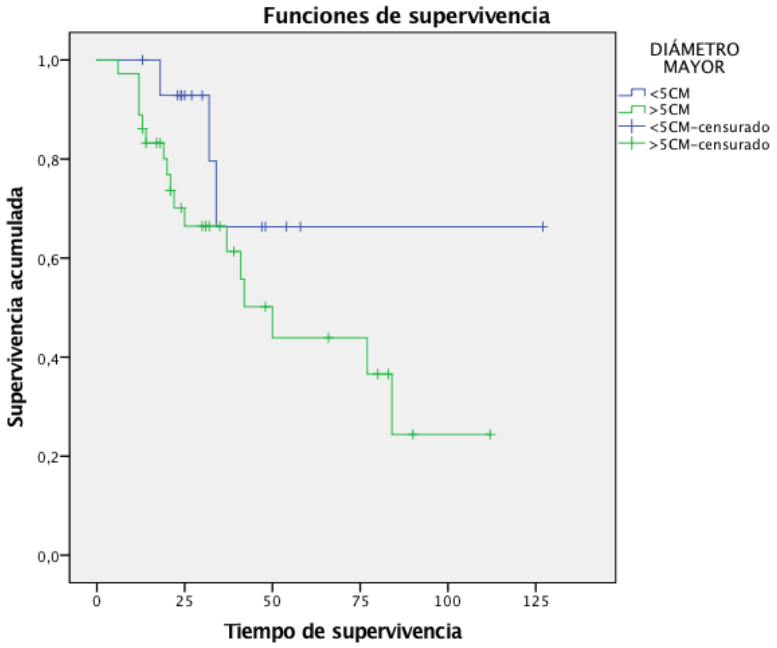


Figura 51: Asociación tamaño (agrupado) - supervivencia.

VI. DISCUSIÓN

El sarcoma pleomórfico indiferenciado de alto grado de los tejidos blandos es un tumor maligno, con una alta agresividad, con alta probabilidad de presentar recidivas frecuentes y de desarrollar metástasis a distancia. Todo esto conlleva una baja supervivencia. Por estos motivos consideramos importante la realización de estudios y revisiones con el fin de hallar un algoritmo diagnóstico terapéutico que mejore el pronóstico de esta enfermedad. Creemos que el avance de técnicas diagnósticas y terapéuticas, así como la mejor formación de todos los profesionales implicados en el diagnóstico y tratamiento ha supuesto una mejoría importante respecto a la supervivencia media de los pacientes afectados.

Epidemiología

Aunque históricamente ha sido considerado como el sarcoma de los tejidos blandos más frecuente estudios recientes lo sitúan actualmente como el tercero en frecuencia debido al avance en las técnicas de diagnóstico histológico que han permitido establecer con mayor precisión el histiotipo de estos tumores de difícil diagnóstico (123).

Continúa sin estar clara su etiología, aunque existen dos corrientes teóricas, la primera sugiere que el SPIAG es una transformación maligna de las células madre mesenquimatosas que aún no se han diferenciado, mientras que la segunda hipotetiza que el SPIAG es la vía final común de desdiferenciación de distintos tipos de sarcomas de los tejidos blandos evolucionados (11).

La incidencia del sarcoma pleomórfico en la Región de Murcia en los últimos 28 años fue de 1,54 casos al año suponiendo el 7,3% de los sarcomas de partes blandas diagnosticados en el HCUVA en este periodo de tiempo. Sin embargo desde el año 2000 hasta 2013 la incidencia se incrementó hasta los 2,28 casos año. Este

aumento de la incidencia podría ser debido a la mejoría en las técnicas diagnósticas aunque no se debe infravalorar este dato puesto que en la actualidad se han reclasificado muchos sarcomas catalogados anteriormente como HFM, lo cual debería haber disminuido la incidencia del SPIAG.

La distribución por sexos fue prácticamente similar en hombres y mujeres, siendo ligeramente superior en mujeres en una proporción 1,1 /1. No encontramos predilección por el sexo ni encontramos asociación alguna del sexo como factor pronóstico.

La edad media de presentación fue de 64,3 años, con un rango de 27-90 años, presentando un pico de incidencia entre la 6ª y 7ª décadas de la vida (62,7% de los casos), de forma similar a lo descrito en la literatura (4).

No encontramos asociación con antecedentes personales ni familiares, aunque en la nueva clasificación de la OMS de 2013 se incluye a los sarcomas pleomórficos indiferenciados radioinducidos en el mismo grupo que al SPIAG (124, 125). En ningún caso de nuestra serie hubo antecedente de exposición a radioterapia.

En cuanto a la localización en nuestra serie observamos una predilección del SPIAG por las extremidades (78,4%), sobre todo por las inferiores (58,8%), de forma similar a lo descrito en otras series (10, 16, 17), aunque en alguna serie predomina la localización en las extremidades superiores (126). Sin embargo este sarcoma puede presentarse en cualquier localización de los tejidos blandos, incluido en órganos o vísceras.

Nomenclatura y Clasificación

En nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo correspondiente a los sarcomas diagnosticados como "Histiocitoma Fibroso Maligno" (< año 2002) y el grupo diagnosticado como "Sarcoma Pleomórfico Indiferenciado de Alto Grado" (≥ año 2002) con respecto al sexo, la edad media de presentación, la localización, el tipo de tratamiento quirúrgico, la combinación terapéutica, las complicaciones, el desarrollo de recidiva o de metástasis a distancia similar a la literatura (127). Sin embargo, al contrario que en el citado estudio nosotros sí evidenciamos diferencias estadísticamente significativas ($p<0,01$) con respecto a la supervivencia media. La SG a los 5 años sufrió una mejoría del 32,6% al 66% en los pacientes diagnosticados en el año 2002 o posterior respecto a los diagnosticados previamente a ese punto de corte.

Durante la realización del presente trabajo la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso una nueva clasificación para los tumores de partes blandas, estableciendo una nueva categoría que engloba aquellos sarcomas indiferenciados o inclasificables con las diferentes técnicas de inmunohistoquímica y citogenética disponibles actualmente. Esta categoría incluye al sarcoma pleomórfico indiferenciado y al sarcoma radioinducido, en los cuales no es posible identificar ninguna línea de diferenciación celular actualmente (124, 125).

Está claramente aceptado que la precisión en el diagnóstico histológico de los sarcomas de partes blandas tiene relevancia clínica y pronóstica (128).

Manifestaciones Clínicas

En nuestra serie la gran mayoría de casos se presentaron como tumoración no dolorosa (96,1%), y en sólo dos casos el dolor fue el primer síntoma. A la exploración clínica se evidenció la tumoración en el 98% de los casos y en un caso no se apreció tumoración pero sí inflamación local. Estos hallazgos son similares a lo publicado (4).

Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha de los sarcomas de los tejidos blandos se basa en la evaluación exhaustiva de la historia clínica, la exploración física y los estudios de imagen. El diagnóstico de certeza se basa en el estudio anatomo-patológico (129, 130).

En nuestro estudio en 17 casos (33,3%) se realizó ecografía diagnóstica, prueba que nos orienta sobre las características y tamaño de la tumoración, así como su posible vascularización o afectación de estructuras neurovasculares vecinas. Esta técnica nos permite orientarnos sobre la naturaleza benigna o maligna pero debe ser realizada por radiólogos especialistas en patología músculo-esquelética. Actualmente se está empleando la elastosonografía (26) y la ecografía con contraste para obtener una mejor aproximación diagnóstica. Presenta las ventajas de su bajo coste, accesibilidad y no radiación. Es una técnica útil para guiar la biopsia de la tumoración, la planificación preoperatoria y el diagnóstico de la recidiva, aunque la RM muestra mayor fiabilidad para esto último (23) . En los últimos años se ha incrementado el empleo de la biopsia percutánea mediante tru-cut guiada por ecografía o TC (131), puesto que es una técnica mínimamente invasiva sin complicaciones importantes cuando es realizada por equipos

multidisciplinares experimentados y por un radiólogo especialista en patología músculo-esquelética (132), que permite diferenciar la lesión benigna de maligna con un 80% de fiabilidad y con un elevado valor predictivo positivo (133). También se ha evidenciado menor contaminación con células tumorales en el trayecto de la biopsia percutánea en comparación con las biopsias abiertas (121).

La resonancia magnética (RM) sigue siendo la prueba "gold standard" en el diagnóstico de los sarcomas de partes blandas. En nuestra serie fue realizada en 19 pacientes (37,2%), mostrando una diferencia estadísticamente significativa con respecto al año diagnóstico agrupado (p=0,009) a favor del grupo ≥ 2002, hecho esperable, ya que su uso está disponible en nuestro centro desde 1997. La RM nos permite conocer con gran detalle la localización y el tamaño tumoral, la relación con las estructuras vecinas y la invasión local, información fundamental para la planificación terapéutica de estos sarcomas de alto grado. En nuestro estudio en todos los casos en los que se realizó RM la tumoración presentó un aspecto heterogéneo. En dos casos se informó de infiltración ósea y en 6 casos se evidenció infiltración de estructuras neurovasculares adyacentes a la tumoración.

Varios estudios proponen la combinación de RM y PET-TC para aumentar la precisión en el estadiaje inicial, sobre todo en los casos en los que se evidencia afectación linfática en la RM, y para valorar la respuesta tumoral tras tratamiento neoadyuvante (134, 135).

La RM también es considerada la prueba de imagen de elección para los controles postquirúrgicos o tras la terapia neoadyuvante, aunque los cambios postquirúrgicos pueden hacer difícil su valoración (136). Del Grande y cols observaron que asociando a la RM convencional la técnica de RM con contraste

dinámica (RM-CD) aumentaba la precisión diagnóstica de la recidiva local de un 27% al 97% (137).

El diagnóstico de extensión del sarcoma pleomórfico indiferenciado de alto grado es imprescindible para obtener el estadiaje y determinar la actitud terapéutica. Como señalan otros estudios (138) creemos que para la valoración de la extensión tumoral a distancia es importante la realización de un protocolo de actuación para la selección de las pruebas de imagen oportunas en función de las características del tumor. El desarrollo de las pruebas diagnósticas de imagen (ecografía, TC, RM y PET-TC) ha supuesto un gran avance en el diagnóstico tumoral, en el diagnóstico de extensión y en el diagnóstico precoz de la recidiva tumoral o presencia de metástasis.

Anteriormente a la aparición de PET-TC, las pruebas diagnósticas empleadas para el diagnóstico de extensión consistían en TC de tórax y abdomino-pélvico, estudio gammagráfico y RM del miembro afecto completo, siendo necesaria la realización de un angio-TC si el tumor se encontraba cerca de estructuras vasculares. Desde (2009) en nuestro centro se realiza PET-TC de forma casi protocolizada, puesto que en función del SUV máximo (cuantificación del máximo nivel de captación del radiofármaco), del MTV (volumen metabólico tumoral) y de la TLG (glicolisis total de la lesión), podemos predecir la agresividad del tumor (139). Algunos estudios han demostrado la superioridad de la PET-TC para el diagnóstico de las metástasis extrapulmonares, incluidas las linfáticas, además de proveer información sobre el estado del lecho tumoral. En todo caso debería evitarse su realización antes de los tres primeros meses postquirúrgicos. Para el diagnóstico de la metástasis pulmonar la prueba más fiable es el TC helicoidal

(140). Algunos autores también afirman que la PET-TC es útil para valorar la respuesta al tratamiento (141).

Roberge and cols no observaron ventajas en realizar la PET-TC de forma rutinaria en el estadiaje inicial de los sarcomas de los tejidos blandos, aunque sí puede ser útil en determinadas circunstancias (142). Sin embargo Chen y cols en su metaanálisis concluyen que la realización de la PET-TC y el análisis de sus parámetros funcionales (SUVmax, MTV, y TLG) antes de comenzar el tratamiento son factores pronósticos para la supervivencia media y permiten conocer los pacientes de alto riesgo de agresividad tumoral en términos de progresión y supervivencia. También consideran que podría ser utilizado para monitorizar la respuesta al tratamiento (143).

Otra dificultad en el estadiaje es la incapacidad para detectar microfocos tumorales, de manera que nos permita ajustar la resección y minimizar las secuelas, y en aquellos casos en los que se detecten microfocos metastásicos evitar una cirugía mutilante de entrada si no se estiman beneficios de supervivencia, o bien tratar inicialmente dichas metástasis y en función de la respuesta valorar la actitud terapéutica a seguir (144).

La biopsia es la etapa final de la fase diagnóstica y debe ser realizada por un patólogo experimentado tras conocer el caso y tras haber evaluado las pruebas de imagen en conjunto con el radiólogo y el cirujano ortopédico oncológico (145).

Nunca se ha de realizar la biopsia antes de que los estudios de imagen complementarios ni en centros sin infraestructura para el tratamiento definitivo. Cuando existe sospecha de malignidad se debe remitir a un centro de referencia que pueda ofrecer un tratamiento multidisciplinar (131).

A pesar de que los estudios citogenéticos e inmunohistoquímicos han permitido reclasificar una gran cantidad de sarcomas de partes blandas anteriormente clasificados como "Histiocitoma Fibroso Maligno", en la actualidad continuamos sin conocer la estirpe celular de la que procede el Sarcoma Pleomórfico indiferenciado de alto grado". Es necesario continuar la investigación en este ámbito con el fin de encontrar terapias dirigidas que mejoren el pronóstico y la supervivencia de este sarcoma maligno, tal como ha sucedido en los últimos 20-25 años (125, 146, 147).

En base a nuestro estudio y a la revisión bibliográfica realizada proponemos un algoritmo diagnóstico (Anexo IV) para el SPIAG.

Pronóstico

En la literatura se ha relacionado la localización profunda y el estadio avanzado como indicadores independientes de mal pronóstico (126). El grupo de Sarcomas FNCLCC establece la localización profunda, los estadios III y IV, la enfermedad residual macroscópica tras el tratamiento local primario y la edad mayor de 50 años como factores pronósticos negativos (107). Nosotros encontramos en el análisis univariante de los factores de riesgo diferencias estadísticamente significativas (p=0,04) en el estadiaje respecto a la supervivencia global, observando un descenso progresivo de la supervivencia en los estadios III y IV. No evidenciamos relación de la supervivencia con el sexo, la localización tumoral, la cirugía previa en otro centro ni la combinación terapéutica. Sin embargo, sí encontramos una tendencia hacia una mayor supervivencia en pacientes con una combinación terapéutica respecto al tratamiento quirúrgico aislado. En el análisis multivariante observamos asociación significativa con el

aumento de SG en el grupo de año diagnóstico ≥ 2002, estadios IA-IIA, ausencia de metástasis, tratamiento con radioterapia y con combinaciones terapéuticas.

Los factores que mostraron influencia en el análisis univariante sobre la supervivencia libre de enfermedad de una manera significativa fueron el tipo de técnica quirúrgica (p=0,03), el estadiaje al diagnóstico (p=0,02) y la combinación terapéutica (p=0,04). No hallamos relación con el sexo, la localización tumoral ni la cirugía previa en otro centro. En el análisis multivariante observamos relación significativa con el aumento de SLE en estadios IA-IIA y tratamiento con radioterapia, y una tendencia con las combinaciones terapéuticas.

En nuestro trabajo encontramos una tendencia (p=0,08) entre el tamaño de la tumoración (≥ 5cm) y un peor resultado respecto a la escala funcional MSTS, al igual que una tendencia (p=0,07) entre dicho tamaño y el riesgo de metástasis a distancia.

Evolución

Se han descrito tasas de recidiva local de los sarcomas pleomórficos entre el 16-51% (16, 107, 148-150), tasas de metástasis entre el 31-35% y tasas de supervivencia a los 5 años entre el 65-70% (151) . En nuestro trabajo la tasa de recidiva global del SPIAG fue del 49%, encontrando diferencias estadísticamente significativas (p=0,041) entre la tasa de recidiva de los pacientes que presentaban una cirugía previa en otro centro (72,2%) y la tasa de recidiva en la que todo el proceso diagnóstico y terapéutico se realizó en HCUVA (36,4%). Este hallazgo es similar a lo descrito en la bibliografía (152). Otros factores de riesgo como la localización tumoral, el tipo de cirugía y la presencia de márgenes libres tras la cirugía se relacionaron de manera significativa con el riesgo de recidiva. No

encontramos relación entre el sexo, la edad al diagnóstico, el estadiaje al diagnóstico, la combinación terapéutica ni los tiempos de retardo diagnóstico-terapéutico con el riesgo de recidiva local.

La tasa de metástasis de nuestra serie fue del 31%, con preferencia por la localización pulmonar (56,2%), al igual que se describe en otros estudios (126, 153). No observamos ninguna relación estadísticamente significativa en el análisis univariante entre el riesgo de desarrollar metástasis y los factores sexo, edad al diagnóstico, localización tumoral, tipo de cirugía, presencia de márgenes libres tras la cirugía, cirugía previa en otro centro, antecedente de recidiva local, combinación terapéutica y tiempos de retardo diagnóstico-terapéuticos. Sin embargo, en el análisis multivariante observamos una tendencia entre la edad al diagnóstico ≥ 60 años y el estadiaje distinto a IA-IIA y el riesgo de desarrollar metástasis.

De los factores de riesgo analizados sobre la escala funcional únicamente encontramos una tendencia con el tamaño tumoral (p =0,086). No observamos diferencias respecto al sexo, la edad al diagnóstico, la localización tumoral, la cirugía previa en otro centro, el estadiaje ni los tiempos de retardo diagnóstico-terapéuticos.

La tasa de supervivencia a los 5 años fue del 50,7%. Evidenciamos diferencias estadísticamente significativas (p=0,01) de la supervivencia en términos tanto cualitativos como cuantitativos entre los grupos temporales (anterior al año 2002) Vs (año 2002 o posterior). La supervivencia a los 5 años en el primer grupo fue del 32,6% mientras que en el segundo grupo fue del 66%.

Está demostrado que el tratamiento de los sarcomas de partes blandas en centros especializados con equipos multidisciplinares disminuye la morbilidad y la mortalidad (132, 154-157), a la vez que reduce el gasto sanitario (158), por lo que

se recomienda remitir a estos centros a pacientes con sospecha de esta patología incluso antes de la realización de la biopsia (44). Estos equipos deben incluir cirugía, oncología, radioterapia, anatomía patológica, radiología, cirugía plástica y anestesia-reanimación (144).

Los pacientes remitidos tras un diagnóstico y tratamiento en otros centros, presentaron todos ellos una escisión inadecuada inicial según el resultado anatomo-patológico de la biopsia de la pieza quirúrgica. Todos ellos tuvieron que ser sometidos a una nueva intervención quirúrgica, lo que supone una mayor morbilidad y un mayor riesgo de recidiva. Esto pone de manifiesto la importancia de protocolizar el manejo de estas lesiones y así poder planificar la cirugía o el tratamiento adyuvante de forma correcta. Sin embargo, no encontramos diferencias significativas en la supervivencia entre estos pacientes y los que no presentaban una cirugía ni biopsia previa, siendo la supervivencia a los 5 años similar (52,4% Vs 50,5%), por lo que como señala Duart-Clemente y cols (159) la cirugía de resección con márgenes amplios debe realizarse de forma inmediata y presenta tan buenos resultados como la resección amplia primaria.

La comparación con otras series es bastante difícil, puesto que la mayoría engloban a diferentes subtipos de sarcomas de partes blandas o bien a distintos subtipos del clásico histiocitoma fibroso maligno, lo que significa que multitud de HFM catalogados en su momento como tales han sido reclasificados como otros subtipos, limitando la veracidad de los resultados. Nascimento y cols (146) describen tasas de reclasificación en otro tipo de sarcomas diferentes al HFM del 63% en la serie de Fletcher de 159 casos (7), del 84% en una revisión de 100 HFM consecutivos (147), del 32% en la serie de 428 casos de HFB de Oda (66) y del 100% en la serie de 25 casos de HFM retroperitoneal de Coindre y cols (160).

Tratamiento

En los casos con SPIAG localizado en las extremidades no encontramos diferencias en términos de supervivencia entre los pacientes en los que se realizó cirugía conservadora del miembro respecto a aquellos en los que se realizó la amputación como cirugía primaria, de forma similar a lo hallado en otros estudios (161, 162). La amputación debe reservarse a aquellos casos en que la cirugía conservadora suponga la no resección completa del tumor con márgenes de seguridad o el resultado de la misma no permita la mínima funcionalidad del miembro conservado. La conservación del miembro mejora la integración social y la autopercepción (163, 164).

Se ha demostrado que la derivación a centros de referencia multidisciplinares con experiencia en el tratamiento de los SPB aumenta la probabilidad de salvamento de la extremidad (154, 165).

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica con márgenes de seguridad (166), aunque en ocasiones debido a la localización tumoral esto no es posible por lo que recomendamos tratamiento adyuvante con radioterapia posterior tal como preconiza Delaney y cols (167), con tasas de un 85% de control de la enfermedad a los 5 años. Las dosis recomendadas en los sarcomas de los tejidos blandos deben superar los 64 Gy. Choong y cols (78) demuestran bajas tasas de recidiva local mediante este abordaje multidisciplinar, al igual que otros estudios (107, 168). La radioterapia hiperselectiva respeta los tejidos sanos circundantes al focalizar la irradiación, minimizando las complicaciones (144).

El único factor pronóstico modificable por el cirujano en este tipo de sarcomas es la calidad de la primera resección quirúrgica (169) obteniendo márgenes amplios libres de enfermedad. Ésta es considerada la terapia más

efectiva por algunos autores (168), aunque hemos de tener en cuenta que en un 4% de casos los límites afectos pasan desapercibidos tras la cirugía, aumentando el riesgo de recidiva local y la morbilidad del paciente (170).

Otros autores (171, 172) han propuesto la introducción de la radioterapia neoadyuvante (preoperatoria) con el objetivo de conseguir una resección tumoral con márgenes libres, aunque ésta presenta riesgo de complicaciones de la herida quirúrgica a corto plazo (84) .

En la literatura se presenta la cirugía como la primera opción en los casos en que la enfermedad está localizada, y en aquellos casos que presentan extensión a distancia el tratamiento debe completarse con quimioterapia, siendo la doxorrubicina (adriamicina) y la ifosfamida los fármacos de primera línea empleados (173, 174). Denard y cols sugieren que niveles elevados de la proteína CREB3L1 en células tumorales pueden servir como biomarcador de la sensibilidad a doxorrubicina, pudiendo medir estos niveles con el anticuerpo monoclonal 10H1. Murakami observó erradicación de un SPB en modelo murino tras tratamiento combinado de doxorrubicina con la cepa atenuada de Salmonella typhimurium A1-R, con baja toxicidad y alta especificidad por el tejido tumoral incluidas las metástasis (175-177). También se ha combinado la doxorrubicina con vorinostat (inhibidor de la histona desacetilasa - HDAC) mostrando su eficacia en SPB con baja expresión de HIF-2 α (178). Otros estudios indican que la terapia gemcitabina + docetaxel también es efectiva en pacientes con enfermedad metastásica (179), siendo mejor que la monoterapia con gemcitabina (36% Vs 25% de tasa de respuesta). Otros agentes quimioterápicos que han mostrado efectividad en el tratamiento de los SPB son la trabectedina (180-182), el apatinib (183) y el

pazopanib (184, 185), aunque se precisan más estudios para conocer el efecto real de estos tratamientos.

Al igual que en otros sarcomas de partes blandas la localización y el tamaño tumoral son factores importantes a tener en cuenta a la hora de planificar la actitud terapéutica. En grandes tumores o aquellos localizados en pelvis, cintura escapular o muy proximales en las extremidades , así como en tumores de alto grado, el uso de la radioterapia y quimioterapia neo o adyuvantes están indicados con el fin de reducir el tamaño tumoral y la probabilidad de recidiva o metástasis a distancia (138, 186). Movva y cols observaron un aumento de la supervivencia media global significativo en pacientes con SPIAG tratados con quimioterapia (187).

En los pacientes que presentan metástasis pulmonar única, sin evidencia de enfermedad extrapulmonar diseminada la resección metastásica puede estar indicada, puesto que puede mejorar la supervivencia (188-190). Sin embargo, hay estudios que no encuentran mejoría en la supervivencia tras la exéresis quirúrgica de las metástasis ganglionares (191).

En nuestra serie la combinación terapéutica en todas sus variantes mostró una mayor SG y SLE a los cinco años que la cirugía en monoterapia. La combinación cirugía + RDT mostró una SG a los 5 años del 55,7%, la cirugía + QMT del 72,9% y la triple combinación mostró una SG a los 5 años del 83,3%, en contraste con el 28,6% de la cirugía en monoterapia. La SLE a los 5 años también se vio aumentada en las combinaciones terapéuticas cirugía + RDT (91,7%) y triple combinación cirugía + RDT + QMT (100%), mientras que la cirugía en monoterapia obtuvo un 23,4%.

Las combinaciones terapéuticas no mostraron diferencias con la monoterapia en relación al riesgo de recidiva o metástasis.

Minoda y cols observaron tras un estudio *in vitro* e *in vivo* con xenoinjerto en modelos murinos que la molécula YM155, supresora de la survivina (inhibidor de la apoptosis mitocondrial altamente expresado en varios tipos de cáncer, relacionado con una mayor supervivencia de los células cancerígenas y cuya alta expresión se emplea como marcador de peor pronóstico), induce la apoptosis mitocondrial en las células del HFM / SPIAG, mostrando actividad antiproliferativa e induciendo la regresión de dichos tumores (192).

Un estudio reciente señala que continúa existiendo una elevada variabilidad en el tratamiento de los SPB al no estar claras las guías de tratamiento (193). Es necesario establecer un protocolo terapéutico más específico que permita mejorar el pronóstico y la supervivencia de estos sarcomas. Proponemos un algoritmo terapéutico con base en nuestro trabajo (Anexo V).

Seguimiento

El seguimiento en los sarcomas de los tejidos blandos está orientado a la detección precoz de posibles recidivas locales o metástasis a distancia de estos tumores altamente agresivos.

Ante la sospecha de recidiva local puede estar indicado realizar una ecografía / elastosonografía de partes blandas, aunque la prueba princeps continua siendo la RM con contraste y la técnica dinámica con contraste se ha mostrado mucho más efectiva (137).

Puesto que la región más frecuente donde asienta la patología metastásica del SPIAG es la pulmonar, es casi imprescindible y mandatorio la realización de

TC pulmonar durante el seguimiento en todos los casos. En el caso de que se sospeche otra localización metastásica puede estar indicada la realización de TC abdomino-pélvico o PET-TC.

Nuestro protocolo de seguimiento, similar al que recomiendan otros autores, incluye revisiones en consulta mensuales hasta los tres meses, trimestral durante los dos primeros años, semestral hasta el 5º año y posteriormente anual hasta completar los 10 años de evolución (140, 194). Chou y cols observaron que con un seguimiento más estrecho en pacientes de alto riesgo mejoraba la SLE (195).

Los pacientes también reciben un seguimiento por parte de las especialidades implicadas en su manejo terapéutico de forma individualizada (oncología médica, oncología radioterápica, cirugía plástica, cirugía vascular, etc.).

VII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente estudio es un estudio descriptivo observacional transversal de una serie de casos con un nivel de evidencia grado III.

Debido a la baja incidencia y difícil diagnóstico del sarcoma pleomórfico de alto grado nos encontramos limitados para realizar su análisis mediante otro tipo de estudios.

VIII. CONCLUSIONES

PRIMERA. La cirugía mediante resección local amplia asociada a radioterapia adyuvante y a quimioterapia en los pacientes de alto riesgo o con patología metastásica es el "gold standard" de tratamiento.

SEGUNDA. El tratamiento multidisciplinar mediante cirugía y/o radioterapia y/o quimioterapia aumenta la supervivencia global en el SPIAG.

TERCERA. El tratamiento de elección del SPIAG con escisión incompleta previa y de la recidiva local del SPIAG es la resección local amplia asociada a radioterapia y/o quimioterapia.

CUARTA. Son factores de riesgo asociados con una mayor morbi-mortalidad en el presente estudio la biopsia o cirugía previa en otro centro, el tamaño tumoral (>5cm), el estadiaje al diagnostico (III-IV), la afectación de los márgenes quirúrgicos, la recidiva local y la no aplicación de terapias complementarias a la cirugía.

QUINTA. La realización de todo el protocolo diagnóstico-terapéutico del sarcoma pleomórfico indiferenciado de alto grado en un centro de tercer nivel con un abordaje multidisciplinar disminuye la tasa de recidiva tumoral y aumenta la supervivencia.

IX. ANEXOS

Formulario de Recogida de Datos FHM /SPIAG

FILIACIÓN

1. Iniciales.
2. NHC
3. Fecha de nacimiento.
4. Sexo: 1:V / 2:M
5. Edad al diagnóstico.
6. Año del diagnóstico.
7. Población: 1: Área I Murcia/ 2: Área II Cartagena/ 3: Área III Lorca/ 4: Área IV C. Noroeste/ 5: Área V (Yecla)/ 6: Área VI (Vega Media Segura).
8. Antecedentes Familiares : 1:Sí / 2:No
9. Antecedentes Personales: 1:Sí / 2:No

TUMOR

10. Forma de presentación: 1:Dolor / 2: Tumor / 3:Alteración funcional
11. Exploración Física: 1: Inflamación / 2: Tumor / 3: Alteración funcional/ 4: Circulación colateral / 5:Anodina
12. Localización: 1: Cintura escapular / 2:Hombro / 3: Codo / 4: Brazo / 5: Antebrazo / 6: Cintura pélvica / 7: Muslo / 8: rodilla / 9: pierna / 10: glúteo
13. Segmento: 1: 1/3 proximal ; 2: 1/3 medio; 3: 1/3 distal
14. Región: 1: lateral / 2: medial / 3: anterior / 4: posterior
15. Lado: 1: derecho / 2: izquierdo

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

16. Ecografía: 1: Si / 2: No.
17. RMN: 1: Si / 2: No
18. Extensión en eje x: (cm)
19. Extensión en eje y : (cm)
20. Aspecto: 1: Homogéneo / 2: Heterogéneo
21. Afectación ósea: 1:Sí / 2:No
22. Afectación neurovascular. 1: Si / 2: No
23. PAAF: 1: Sí / 2: No
24. Diagnóstico de sarcoma: 1: Si / 2: No
25. Biopsia preoperatoria: 1: Si / 2. No
26. Tipo: 1. Trucut; 2: Abierta.
27. Control ecográfico: 1: Si / 2: No
28. Diagnóstico positivo para sarcoma. 1:Si/ 2.No

DIAGNÓSTICO DE EXTENSIÓN

29. Rx tórax: 1: Sí /2:No
30. Resultado Rx tórax: 1: Normal / 2: Metástasis.
31. TC toraco-abdomino-pélvico: 1: Si / 2:No
32. Resultado TC: 1:Normal / 2:Metástasis
33. Gammagrafía: 1: Si / 2:No
34. Resultado gammagrafía: 1: Normal / 2: Metástasis
35. PET-TC: 1: Sí / 2:No
36. Resultado PTE-TC: 1:Normal / 2:Metástasis
37. SUV máximo

TRATAMIENTO

38. Cirugías no definitivas previas en HCUVA: 1:Sí / 2:No
39. Meses desde esta cirugía
40. AP: Márgenes libres : 1:Si /2:No
41. Cirugías previas en otro centro: 1: Sí / 2:No
42. Meses desde esta cirugía
43. AP: Márgenes libres: 1:Si / 2:No
44. Tipo de Cirugía HCUVA considerada como definitiva: 1: Resección local / 2: Amputación / 3: Desarticulación / 4: No tratamiento quirúrgico.
45. Bordes libres tras cirugía: 1: Sí / 2: No
46. Quimioterapia: 1:Si / 2:No
47. Tipo: 1:Neo / 2:Adyuvante / 3:Neo + Adyuvante
48. Protocolo QMT:
49. Tolerancia: 1: Buena / 2:Mala
50. Complicaciones: 1: Náuseas y vómitos / 2: Alopecia / 3: Toxicidad sanguínea / 4: Mucositis / 5: Insuf. Renal / 6: Cardiotoxicidad / 7:Ototoxicidad
51. Días de ingreso por complicaciones:
52. Respuesta tumoral histológica a la QMT Neoadyuvante: 1:Sí / 2:No
53. Radioterapia: 1: Sí / 2: No
54. Tipo: 1: Neo / 2: Adyuvante / 3 : Neo + Adyuvante / 4: Braquiterapia
55. Tolerancia: 1: Buena / 2: Mala
56. Complicaciones: 1: Radiodermitis / 2: Rigidez / 3: Astenia o dolor muscular
57. Días de ingreso por complicaciones RT

TIEMPO EVOLUCIÓN TUMORES (MESES)

58. Tiempo referido por el paciente desde aparición de síntomas hasta consulta (meses).
59. Tiempo desde consulta en traumatología (zona u hospital), hasta diagnóstico (meses).
60. Tiempo desde el diagnóstico hasta su tratamiento considerado como definitivo.

MORBILIDAD TÉCNICA

61. Infecciones herida qx: 1: Sí / 2:No
62. Tipo: 1: Precoz / 2: Tardía / 3: Dehiscencia herida / 4: Necrosis piel
63. Tto: 1: ATB vo / 2: ATB im / 3: ATB iv
64. Precisó ingreso: 1: Si / 2:No
65. Precisó cobertura plástica: 1: Si / 2:No
66. Precisó desbridamiento quirúrgico: 1: Si / 2:No
67. Cobertura plástica tras qx: 1: Sí / 2: No
68. Lesiones vásculo-nerviosas en la cirugía. 1: Si / 2: No.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

69. Nombre tumor según OMS (código):
70. Infiltración ósea: 1:Sí / 2:No
71. Grado de necrosis tumoral: 1: 0-50% / 2: 30-90% / 3: 90-99% / 4: 100%
72. Variante histológica: 1:pleomórfico/2:mixoide/3:cel.gigantes/4:inflamatorio/ 5: angiomatoide
73. Grado de diferenciación: 1:Gx / 2:G1 / 3:G2 / 4:G3 / 5:G4
74. Estadiaje al diagnóstico (Enneking): 1:IA / 2:IB / 3:IIA / 4:IIB / 5:IIC / 6:III / 7: IVA / 8:IVB
75. Tamaño en eje X (cm) tras la resección
76. Tamaño en eje Y (cm) tras la resección
77. Tamaño en eje Z (cm) tras la resección
78. Análisis Inmunohistoquímico: 1: Sí / 2: No
79. Dx IHQ: 1: CD68+ / 2: CD68-

RESULTADOS ONCOLÓGICOS

80. Bordes libres A.P. 1: Si / 2: No.
81. Cirugía de ampliación de márgenes: 1: Sí / 2: No
82. Recidiva local: 1:Sí / 2:No
83. Tiempo desde el considerado tratamiento definitivo hasta la recidiva (meses):
84. Forma de presentación: 1: Dolor / 2: Tumor / 3: Alteración funcional
85. EF: 1: Inflamación / 2: Tumor / 3: Alteración funcional / 4: Anodina
86. Diagnóstico de la recidiva: 1: RMN / 2: Biopsia / 3: ECO / 4: TC / 5: Gamma / 6: PET / 7: RMN + biopsia / 8: TC + PAAF.
87. Tratamiento de la recidiva : 1:resección local / 2:amputación / 3:desarticulación / 4: paliativo
88. 2ª Recidiva local: 1:Sí / 2:No
89. Tiempo desde la 1ª recidiva hasta la 2ª recidiva (meses).
90. Forma de presentación: 1: Dolor /2: Tumor / 3: Alteración funcional
91. EF: 1: Inflamación / 2: Tumor / 3: Alteración funcional / 4: Anodina
92. Diagnóstico de la 2ª recidiva: 1: RMN / 2: Biopsia / 3: ECO / 4: TC / 5: Gamma / 6: PET / 7: RMN + biopsia / 8: TC + PAAF / 9: RMN + TC + Gamma
93. Tto de la 2ªrecidiva : 1:resección local / 2:amputación / 3:desarticulación / 4: paliativo
94. Metástasis: 1:Sí / 2:No
95. Tiempo hasta metástasis.

96. Diagnóstico de metástasis: 1: Rx tórax / 2: TC / 3: RMN / 4: PET / 5: PAAF / 6: TC + ECO + PAAF / 7: Gamma
97. Localización metástasis: 1: Linfática / 2: Pulmón / 3:Hígado / 4:Hueso
98. Tto metástasis: 1:exéresis / 2:Paliativo
99. Recidiva metástasis: 1:Sí / 2:No
100. Tto Metástasis recidivadas: 1: exéresis / 2: Paliativa

RESULTADOS FUNCIONALES

101. Índice MSTS: 1: 0-25% / 2: 26-50% / 3: 51-75% / 4: 76-100%
102. Tiempo Qx – Deambulación (meses).
103. Ortesis en amputados: 1:Si / 2:No

SUPERVIVENCIA

104. Vivo: 1:Sí / 2:No
105. Enfermedad: 1:Sí / 2:No
106. Tiempo libre de enfermedad (ILE) (meses).
107. Tiempo de supervivencia (meses).
108. Seguimiento (meses).

TABLA RESUMEN PRUEBAS DIAGNOSTICAS EMPLEADAS

	Año de diagnóstico	Rx tórax	Result Rx tórax	Ecografía	RM	TC	Result TC	Gammagrafía	Resultado gammagrafía	PET-TC	Resultado PET-TC	Biopsia	Tipo de biopsia
1	2010	Si	normal	No	No	Si	Normal	No		No		No	
2	2004	Si	normal	No	Si	Si	Normal	No		Si	Negativo	Si	Abierta
3	2012	Si	normal	Si	Si	Si	Normal	No		Si	Positivo	Si	Trucut
4	2011	Si	normal	No	No	Si	Normal	No		No		No	
5	2012	Si	normal	Si	No	Si	Normal	No		Si	Positivo	Si	Trucut
6	2012	Si	normal	No	Si	Si	Normal	No		Si	Positivo	Si	Trucut
7	2012	Si	normal	Si	Si	Si	Mx	No		Si	Positivo	Si	Trucut
8	2011	Si	normal	Si	Si	no		No		Si	Positivo	Si	Trucut
9	2009	Si	normal	No	No	Si	Normal	No		No		Si	Trucut
10	2009	Si	normal	Si	Si	Si	Normal	No		Si	Negativo	Si	Trucut
11	2011	Si	normal	Si	Si	Si	Normal	No		No		No	
12	2007	Si	normal	Si	No	Si	Normal	No		No		Si	Trucut
13	2008	Si	normal	No	Si	Si	Normal	No		Si	Negativo	No	
14	2006	Si	normal	No	Si	Si	Normal	No		No		Si	Trucut
15	2006	Si	normal	No	No	Si	Normal	No		No		Si	Trucut
16	2000	Si	normal	No	Si	Si	Normal	No		No		No	
17	2006	Si	normal	No	No	Si	Normal	No		No		Si	Abierta
18	2006	Si	Mx	-	-	Si	Mx	No		No		Si	Trucut
19	2006	Si	normal	Si	Si	Si	Normal	Si	Normal	Si	Negativo	Si	Trucut
20	2004	Si	normal	No	No	Si	Normal	No		No		Si	Abierta
21	2004	Si	Mx	No	Si	Si	Mx	Si	Captación local	No		Si	Trucut
22	2003	Si	normal	No	No	Si	Normal	Si	Normal	No		Si	Trucut
23	2005	Si	Mx	Si	Si	Si	Mx	Si	Capta a distancia	Si	Positivo	Si	Trucut
24	2001	Si	normal	No	Si	Si	Normal	Si	Normal	No		No	
25	1987	Si	normal	No	No	no		Si	Normal	No		No	
26	2003	Si	normal	No	Si	Si	Normal	Si	Normal	Si	Negativo	Si	Trucut
27	2005	Si	normal	No	Si	Si	Normal	No		No		Si	Trucut
28	1990	Si	Mx	No	No	no		Si	Captación local	No		Si	Trucut
29	2002	Si	normal	Si	No	Si	Normal	No		No		No	
30	2003	Si	normal	No	No	Si	Normal	Si	Normal	No		No	
31	2001	Si	normal	Si	Si	Si	Normal	Si	Normal	Si	Negativo	Si	Trucut
32	2001	Si	normal	Si	Si	Si	Normal	Si	Normal	No		Si	Trucut
33	2000	Si	normal	Si	No	Si	Normal	No		No		Si	Trucut
34	2000	Si	normal	Si	Si	Si	Normal	Si	Normal	No		Si	Trucut
35	1996	Si	normal	No	No	Si	Normal	No		No		No	
36	1996	Si	normal	No	No	Si	Mx	Si	Normal	No		No	

	Año de diagnóstico	Rx tórax	Result Rx tórax	Ecografía	RM	TC	Result TC	Gammagrafía	Resultado gammagrafía	PET-TC	Resultado PET-TC	Biopsia	Tipo de biopsia
37	1997	Si	normal	No	No	Si	Normal	Si	Normal	No		Si	Trucut
38	1990	Si	normal	No	No	Si	Normal	Si	Normal	No		Si	Abierta
39	1995	Si	normal	No	No	Si	Normal	No		No		Si	Trucut
40	1993	Si	normal	Si	No	Si	Normal	Si	Normal	No		Si	Abierta
41	1985	Si	normal	No	No	Si	Normal	Si	Normal	No		Si	Trucut
42	1992	Si	normal	No	No	Si	Normal	Si	Normal	No		No	
43	1991	Si	normal	Si	No	Si	Normal	No		No		Si	Trucut
44	1989	Si	normal	No	No	no		No		No		No	
45	1989	Si	normal	No	No	Si	Normal	Si	Normal	No		Si	Abierta
46	1994	Si	normal	No	No	Si	Normal	Si	Normal	Si	Negativo	No	
47	1986	Si	normal	No	No	no		No		No		No	
48	1989	Si	normal	No	No							Si	Trucut
49	1987	Si	normal	Si	No							Si	Abierta
50	1988	Si	normal	No	No							Si	Abierta
51	1985	Si	normal	No	No							Si	Abierta

ANEXO II: Tabla resumen de pruebas diagnósticas.

[Mx: Metástasis]

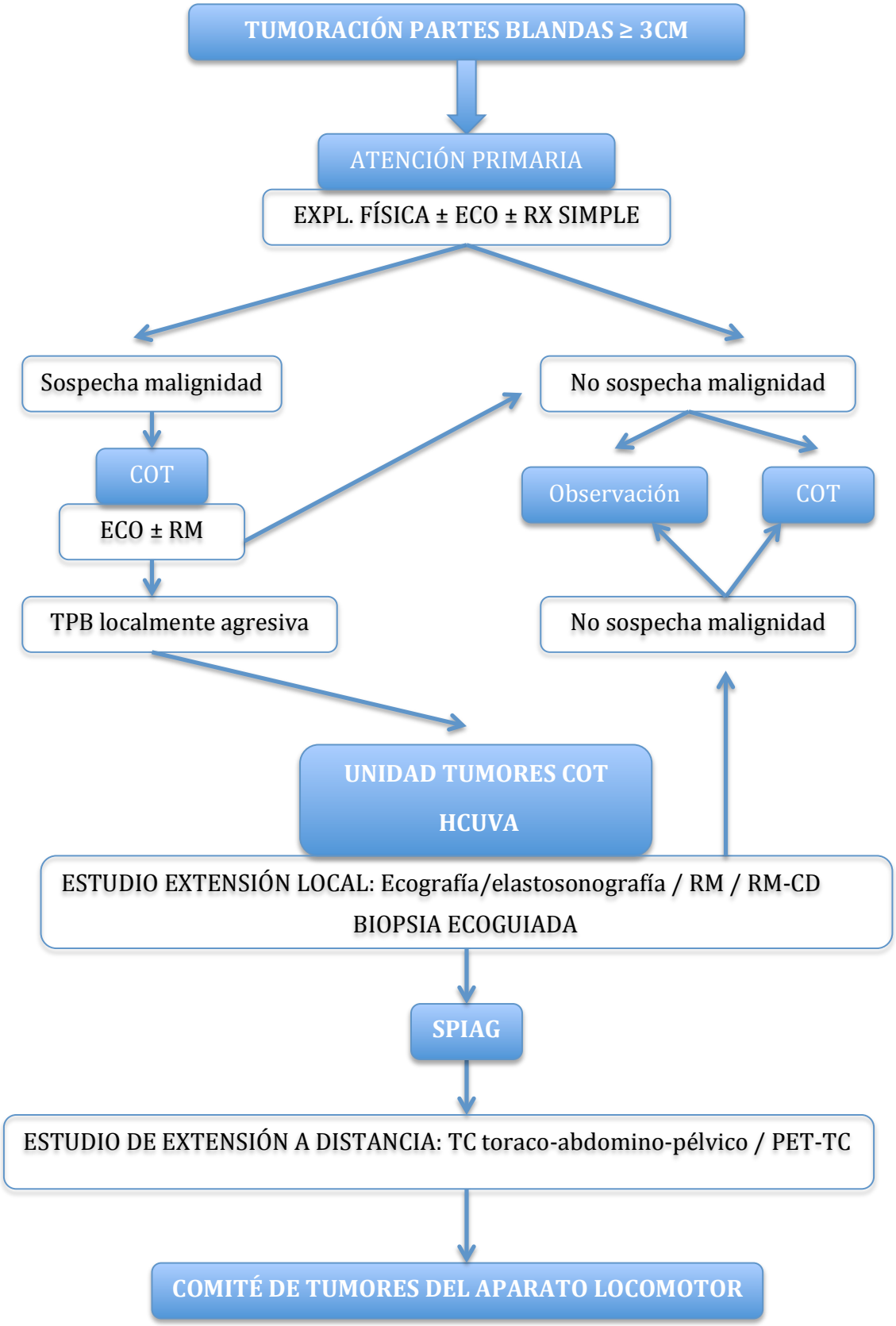
TABLA RESUMEN TRATAMIENTO Y RESULTADOS

	Edad	Tamaño (cm)	Cirugía	Márgenes libres	RDT	QMT	Recidiva local	2ª recidiva	Metástasis
1	75	2,3	Resección local	No	Si	No	No		Si
2	71	3,0	Resección local	No	Si	Si	Si		no
3	71	4,0	Resección local	Si	Si	Si	No		no
4	78	4,2	Resección local	Si	Si	No	Si	Si	no
5	51	4,7	Resección local	Si	No	No	No		Si
6	60	9,6	Resección local	No	Si	Si	No		no
7	50	13,0	Resección local	No	Si	Si	No		no
8	64	8,5	Resección local	Si	Si	No	No		no
9	78	5,5	Resección local	No	Si	No	Si	Si	Si
10	75	15,0	Amputación	Si	Si	Si	No		no
11	55	14,0	Resección local	Si	Si	No	No		no
12	74	8,0	Resección local	No	Si	Si	Si	No	no
13	77	19,0	Resección local	No	Si	No	Si	No	Si
14	64	3,0	Resección local	No	Si	No	No		no
15	60	5,2	Resección local	No	No	No	Si	Si	no
16	46	15,0	Resección local	No	Si	Si	Si	Si	Si
17	78	8,0	Resección local	No	Si	No	No	No	Si
18	78	13,5	Resección local	Si	Si	No	Si	No	Si
19	62	8,0	Resección local	Si	Si	Si	Si	No	no
20	78	10,0	Resección local	Si	Si	No	Si	No	no
21	38	20,0	Resección local	No	No	Si	Si	No	Si
22	60	4,5	Resección local	No	Si	Si	Si	Si	Si
23	65	24,0	Amputación	Si	No	Si	No		Si
24	71	3,4	Resección local	Si	No	No	Si	Si	no
25	86	2,0	Resección local	Si	No	No	Si	No	no
26	59	9,0	Resección local	No	Si	No	Si	Si	Si
27	84	7,5			No	No			Si

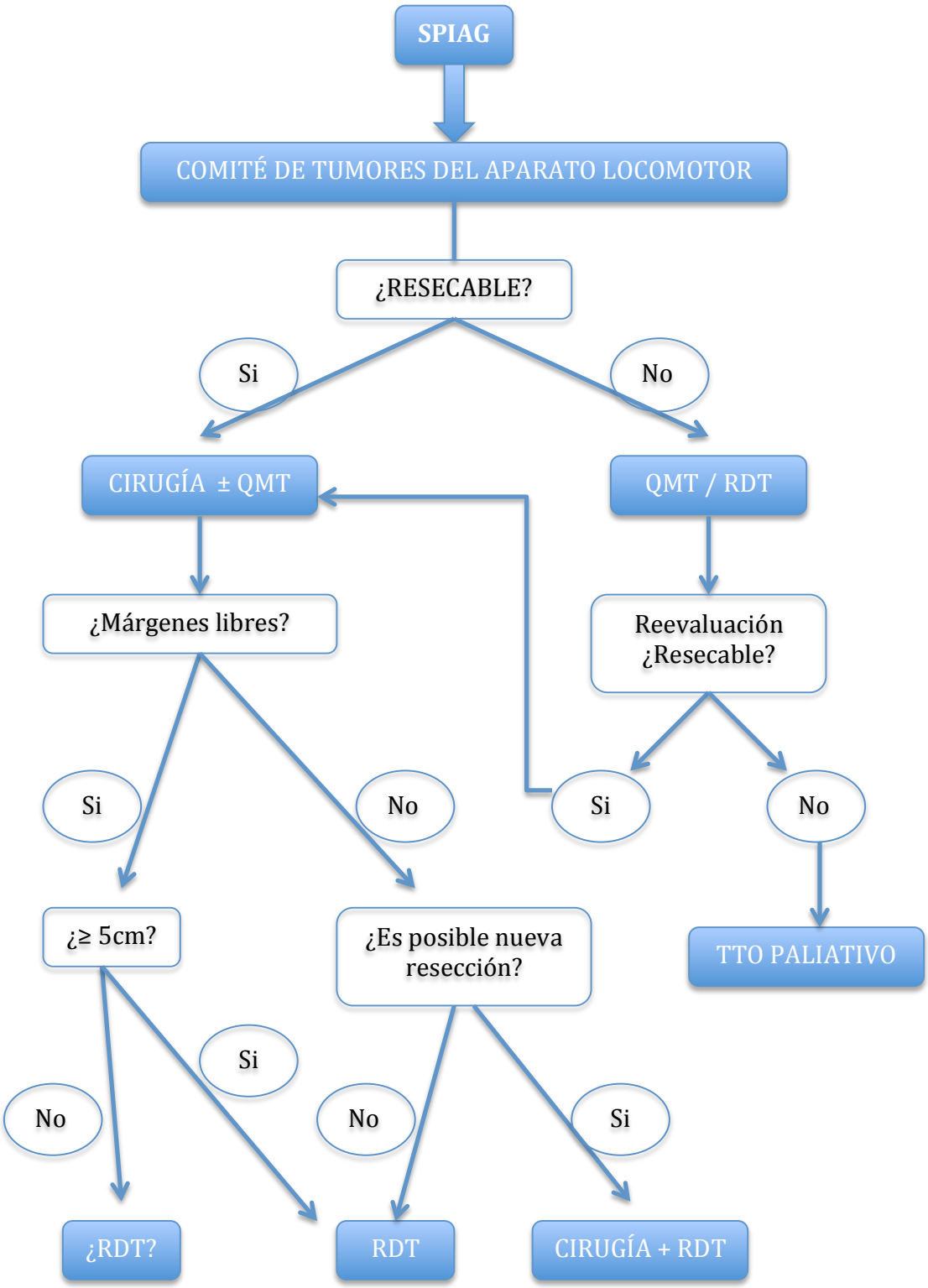
	Edad	Tamaño (cm)	Cirugía	Márgenes libres	RDT	QMT	Recidiva local	2ª recidiva	Metástasis
28	76	9,0	Resección local	No	No	No	Si		Si
29	36	2,0	Resección local	No	No	No	No		no
30	63	5,0			Si	Si	No		Si
31	38	3,6	Resección local	No	Si	Si	No		no
32	88	8,0	Resección local	No	Si	No	No		no
33	53	11,0	Resección local	Si	No	Si	No		no
34	90	18,0	Resección local	Si	No	No	No		no
35	35	13,0	Resección local	No	No	Si	Si	Si	no
36	60	9,0	Resección local	No	No	Si	No		Si
37	72	4,0	Resección local	Si	Si	No	No		no
38	73	4,5	Resección local	No	No	Si	Si	Si	no
39	72	6,0	Resección local	Si	No	No	No		Si
40	35	5,5	Amputación	Si	No	Si	No		no
41	64	11,0	Amputación	Si	No	Si	No		no
42	63	11,5	Resección local	No	No	No	Si	No	no
43	72	11,0	Resección local	No	No	No	Si	No	Si
44	27	3,5	Resección local	Si	No	No	Si	No	no
45	75	6,2			No	No			Si
46	48	7,0	Resección local	Si	Si	No	No		Si
47	74	14,0	Resección local	No	No	No	Si	No	no
48	83	20,0	Resección local	No	Si	No	Si	No	no
49	56	11,0	Resección local	No	Si	Si	Si	Si	Si
50	72	5,0	Resección local	No	No	No	Si	No	no
51	63	7,0	Resección local	No	Si	No	Si	No	Si

ANEXO III: Tabla resumen de tratamiento y resultados.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO



ALGORITMO TERAPÉUTICO



VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. O'Brien JE, Stout AP. Malignant Fibrous Xanthomas. Cancer. 1964;17:1445-55.
2. Ozzello L, Stout AP, Murray MR. Cultural characteristics of malignant histiocytomas and fibrous xanthomas. Cancer. 1963;16:331-44.
3. Enzinger FM WS. Fibrohistiocitoma maligno (sarcoma pleomórfico indiferenciado). In: Weiss SS GJ, editor. Tumores de partes blandas Enzinger y Weiss. Barcelona: Elsevier Mosby; 2009. p. 403-26.
4. Fletcher CDM VdBE, Molenaar WM. Pleomorphic malignant fibrous histiocytoma / Undifferentiated high grade pleomorphic sarcoma. In: Fletcher CDM KUK, Ertens F, editor. World Health Organization classification of tumours Pathology and genetics of tumours os soft tissue and bone Lion: IARC Press; 2002. p. 120-22.
5. Akerman M. Malignant fibrous histiocytoma--the commonest soft tissue sarcoma or a nonexistent entity? Acta orthopaedica Scandinavica Supplementum. 1997;273:41-6.
6. Dehner LP. Malignant fibrous histiocytoma. Nonspecific morphologic pattern, specific pathologic entity, or both? Archives of pathology & laboratory medicine. 1988;112(3):236-7.
7. Fletcher CD. Pleomorphic malignant fibrous histiocytoma: fact or fiction? A critical reappraisal based on 159 tumors diagnosed as pleomorphic sarcoma. The American journal of surgical pathology. 1992;16(3):213-28.
8. Hollowood K, Fletcher CD. Malignant fibrous histiocytoma: morphologic pattern or pathologic entity? Seminars in diagnostic pathology. 1995;12(3):210-20.
9. Fletcher CDM, World Health Organization., International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2013. 468 p. p.
10. Dei Tos AP. Classification of pleomorphic sarcomas: where are we now? Histopathology. 2006;48(1):51-62.
11. Matushansky I, Charytonowicz E, Mills J, Siddiqi S, Hricik T, Cordon-Cardo C. MFH classification: differentiating undifferentiated pleomorphic sarcoma in the 21st Century. Expert review of anticancer therapy. 2009;9(8):1135-44.
12. Singer S, Demetri GD, Baldini EH, Fletcher CD. Management of soft-tissue sarcomas: an overview and update. The lancet oncology. 2000;1:75-85.
13. Wibmer C, Leithner A, Zielonke N, Sperl M, Windhager R. Increasing incidence rates of soft tissue sarcomas? A population-based epidemiologic study and literature review. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2010;21(5):1106-11.
14. Randall RL, Albritton KH, Ferney BJ, Layfield L. Malignant fibrous histiocytoma of soft tissue: an abandoned diagnosis. American journal of orthopedics. 2004;33(12):602-8.
15. Howlader N NA, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, et al (Eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute National Cancer Institute. Bethesda. November, 2015. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2013/results_merged/sect_34_soft_tissue_sarcomas.pdf.

16. Peiper M, Zurakowski D, Knoefel WT, Izbicki JR. Malignant fibrous histiocytoma of the extremities and trunk: an institutional review. Surgery. 2004;135(1):59-66.
17. Gibbs JF, Huang PP, Lee RJ, McGrath B, Brooks J, McKinley B, et al. Malignant fibrous histiocytoma: an institutional review. Cancer investigation. 2001;19(1):23-7.
18. Murphey MD, Gross TM, Rosenthal HG. From the archives of the AFIP. Musculoskeletal malignant fibrous histiocytoma: radiologic-pathologic correlation. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 1994;14(4):807-26; quiz 27-8.
19. Murphey MD. World Health Organization classification of bone and soft tissue tumors: modifications and implications for radiologists. Seminars in musculoskeletal radiology. 2007;11(3):201-14.
20. Quintero CE GG, Valderrama JL. Histiocitoma fibroso maligno pleomórfico: presentación de un caso y revisión de la literatura. Rev Venez Oncol. 2011;21(1):30-5.
21. Barquinero A MV, Rayme S. Fibrohistiocitoma maligno: casos clínicos. Folia Dermatol. 2007;18(2):81-3.
22. Aquerreta Beola JD ISF. Diagnóstico por imagen de los tumores óseos y de partes blandas. Manual de cirugía ortopédica y traumatología de la SECOT. Madrid: Panamericana; 2009. p. 417-24.
23. Verdugo M. Ultrasonido en el estudio de tumores de partes blandas. Rev Chil Radiol. 2009;15(1):5-18.
24. Jagadeesan J, Davies JA, Raurell A, Ashford RU. Intraoperative portable ultrasonography localization of clinically impalpable soft-tissue tumors. World journal of surgical oncology. 2012;10:243.
25. Farfalli GL, Aponte-Tinao LA, Rasumoff A, Ayerza MA, Muscolo DL. Intraoperative ultrasound assistance for excision of impalpable musculoskeletal soft tissue tumors. Orthopedics. 2011;34(9):e570-3.
26. Guzman Aroca F, Abellan Rivera D, Reus Pintado M. The clinical utility of elastography, a new ultrasound technique. Radiologia. 2012.
27. Botar Jid C, Vasilescu D, Damian L, Dumitriu D, Ciurea A, Dudea SM. Musculoskeletal sonoelastography. Pictorial essay. Medical ultrasonography. 2012;14(3):239-45.
28. Walker EA, Fenton ME, Salesky JS, Murphey MD. Magnetic resonance imaging of benign soft tissue neoplasms in adults. Radiologic clinics of North America. 2011;49(6):1197-217, vi.
29. Hervas Benito I, Vera Espallardo F, Bello Arques P, Saura Quiles A, Gonzalez Cabezas P, Perez Velasco R, et al. [Soft tissue malignant fibrous histiocytoma. Visualization in bone scintigraphy]. Revista espanola de medicina nuclear. 2001;20(7):544-6.
30. Heslin MJ, Woodruff J, Brennan MF. Prognostic significance of a positive microscopic margin in high-risk extremity soft tissue sarcoma: implications for management. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1996;14(2):473-8.
31. Fuglo HM, Jorgensen SM, Loft A, Hovgaard D, Petersen MM. The diagnostic and prognostic value of (1)(8)F-FDG PET/CT in the initial assessment of high-grade bone and soft tissue sarcoma. A retrospective study of 89 patients. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2012;39(9):1416-24.

32. Eary JF, O'Sullivan F, Powitan Y, Chandhury KR, Vernon C, Bruckner JD, et al. Sarcoma tumor FDG uptake measured by PET and patient outcome: a retrospective analysis. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2002;29(9):1149-54.
33. Miraldi F, Adler LP, Faulhaber P. PET imaging in soft tissue sarcomas. Cancer treatment and research. 1997;91:51-64.
34. Nieweg OE, Pruim J, van Ginkel RJ, Hoekstra HJ, Paans AM, Molenaar WM, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET imaging of soft-tissue sarcoma. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 1996;37(2):257-61.
35. Herrmann K, Benz MR, Czernin J, Allen-Auerbach MS, Tap WD, Dry SM, et al. 18F-FDG-PET/CT Imaging as an early survival predictor in patients with primary high-grade soft tissue sarcomas undergoing neoadjuvant therapy. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2012;18(7):2024-31.
36. Schuetze SM, Rubin BP, Vernon C, Hawkins DS, Bruckner JD, Conrad EU, 3rd, et al. Use of positron emission tomography in localized extremity soft tissue sarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy. Cancer. 2005;103(2):339-48.
37. Benz MR, Tchekmedyian N, Eilber FC, Federman N, Czernin J, Tap WD. Utilization of positron emission tomography in the management of patients with sarcoma. Current opinion in oncology. 2009;21(4):345-51.
38. Tateishi U, Yamaguchi U, Seki K, Terauchi T, Arai Y, Kim EE. Bone and soft-tissue sarcoma: preoperative staging with fluorine 18 fluorodeoxyglucose PET/CT and conventional imaging. Radiology. 2007;245(3):839-47.
39. Ioannidis JP, Lau J. 18F-FDG PET for the diagnosis and grading of soft-tissue sarcoma: a meta-analysis. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 2003;44(5):717-24.
40. Heslin MJ, Lewis JJ, Woodruff JM, Brennan MF. Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma. Annals of surgical oncology. 1997;4(5):425-31.
41. Skrzynski MC, Biermann JS, Montag A, Simon MA. Diagnostic accuracy and charge-savings of outpatient core needle biopsy compared with open biopsy of musculoskeletal tumors. The Journal of bone and joint surgery American volume. 1996;78(5):644-9.
42. Colletti SM, Tranesh GA, Whetsell CR, Chambers LN, Nassar A. High diagnostic accuracy of core needle biopsy of soft tissue tumors: An institutional experience. Diagnostic cytopathology. 2016;44(4):291-8.
43. Kissin MW, Fisher C, Carter RL, Horton LW, Westbury G. Value of Tru-cut biopsy in the diagnosis of soft tissue tumours. The British journal of surgery. 1986;73(9):742-4.
44. Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazards of the biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society. The Journal of bone and joint surgery American volume. 1996;78(5):656-63.
45. Cruz Mojarrieta J, Martínez Peñalver I, Caballero Aguirrechu I, Pérez Peña LM. Análisis del término histiocitoma fibroso maligno pleomórfico. Rev Cubana Oncol. 1999;15(1):8-12.
46. Kindblom LG, Widehn S, Meis-Kindblom JM. The role of electron microscopy in the diagnosis of pleomorphic sarcomas of soft tissue. Seminars in diagnostic pathology. 2003;20(1):72-81.

47. Nishio J, Iwasaki H, Nabeshima K, Ishiguro M, Isayama T, Naito M. Establishment of a new human pleomorphic malignant fibrous histiocytoma cell line, FU-MFH-2: molecular cytogenetic characterization by multicolor fluorescence in situ hybridization and comparative genomic hybridization. Journal of experimental & clinical cancer research : CR. 2010;29:153.
48. Toyozawa S, Yamamoto Y, Ishida Y, Kondo T, Nakamura Y, Furukawa F. Immunohistochemical analysis of CXCR4 expression in fibrohistiocytic tumors. Acta histochemica et cytochemica. 2010;43(2):45-50.
49. Deng L, Li D, Gu W, Liu A, Cheng X. Formation of spherical cancer stem-like cell colonies with resistance to chemotherapy drugs in the human malignant fibrous histiocytoma NMFH-1 cell line. Oncology letters. 2015;10(5):3323-31.
50. Aoki M, Nabeshima K, Hayashi H, Hamasaki M, Iwasaki H. Identification of APN/CD13 as the target antigen of FU3, a human monoclonal antibody that recognizes malignant fibrous histiocytoma. International journal of oncology. 2013;43(1):57-62.
51. Kikuta K, Morioka H, Kawai A, Kondo T. Global protein-expression profiling for reclassification of malignant fibrous histiocytoma. Biochimica et biophysica acta. 2015;1854(6):696-701.
52. Hofvander J, Tayebwa J, Nilsson J, Magnusson L, Brosjo O, Larsson O, et al. Recurrent PRDM10 gene fusions in undifferentiated pleomorphic sarcoma. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21(4):864-9.
53. Becerikli M, Wieczorek S, Stricker I, Nambiar S, Rittig A, Epplen JT, et al. Numerical and structural chromosomal anomalies in undifferentiated pleomorphic sarcoma. Anticancer research. 2014;34(12):7119-27.
54. Li B, Li L, Li X, Wang Y, Xie Y, Liu C, et al. Undifferentiated pleomorphic sarcoma with co-existence of KRAS/PIK3CA mutations. International journal of clinical and experimental pathology. 2015;8(7):8563-7.
55. Guijarro MV, Dahiya S, Danielson LS, Segura MF, Vales-Lara FM, Menendez S, et al. Dual Pten/Tp53 suppression promotes sarcoma progression by activating Notch signaling. The American journal of pathology. 2013;182(6):2015-27.
56. Larramendy ML, Tarkkanen M, Blomqvist C, Virolainen M, Wiklund T, Asko-Seljavaara S, et al. Comparative genomic hybridization of malignant fibrous histiocytoma reveals a novel prognostic marker. The American journal of pathology. 1997;151(4):1153-61.
57. Kresse SH, Ohnstad HO, Bjerkehagen B, Myklebost O, Meza-Zepeda LA. DNA copy number changes in human malignant fibrous histiocytomas by array comparative genomic hybridisation. PloS one. 2010;5(11):e15378.
58. Lahat G, Zhang P, Zhu QS, Torres K, Ghadimi M, Smith KD, et al. The expression of c-Met pathway components in unclassified pleomorphic sarcoma/malignant fibrous histiocytoma (UPS/MFH): a tissue microarray study. Histopathology. 2011;59(3):556-61.
59. Pazzaglia L, Novello C, Conti A, Pollino S, Picci P, Benassi MS. miR-152 down-regulation is associated with MET up-regulation in leiomyosarcoma and undifferentiated pleomorphic sarcoma. Cellular oncology. 2017;40(1):77-88.
60. Keedy VL. Treating metastatic soft-tissue or bone sarcomas - potential role of ridaforolimus. OncoTargets and therapy. 2012;5:153-60.

61. Yang HK, Jeong KC, Kim YK, Jung ST. Role of matrix metalloproteinase (MMP) 2 and MMP-9 in soft tissue sarcoma. Clinics in orthopedic surgery. 2014;6(4):443-54.
62. Ruping K, Altendorf-Hofmann A, Chen Y, Kampmann E, Gibis S, Lindner L, et al. High IGF2 and FGFR3 are associated with tumour progression in undifferentiated pleomorphic sarcomas, but EGFR and FGFR3 mutations are a rare event. Journal of cancer research and clinical oncology. 2014;140(8):1315-22.
63. Wong P, Hui A, Su J, Yue S, Haibe-Kains B, Gokgoz N, et al. Prognostic microRNAs modulate the RHO adhesion pathway: A potential therapeutic target in undifferentiated pleomorphic sarcomas. Oncotarget. 2015;6(36):39127-39.
64. Lou S, Balluff B, de Graaff MA, Cleven AH, Briaire-de Bruijn I, Bovee JV, et al. High-grade sarcoma diagnosis and prognosis: Biomarker discovery by mass spectrometry imaging. Proteomics. 2016;16(11-12):1802-13.
65. Pobirci DD, Bogdan F, Pobirci O, Petcu CA, Rosca E. Study of malignant fibrous histiocytoma: clinical, statistic and histopatological interrelation. Romanian journal of morphology and embryology. 2011;52(1 Suppl):385-8.
66. Oda Y, Tamiya S, Oshiro Y, Hachitanda Y, Kinukawa N, Iwamoto Y, et al. Reassessment and clinicopathological prognostic factors of malignant fibrous histiocytoma of soft parts. Pathology international. 2002;52(9):595-606.
67. Al-Agha OM, Igbokwe AA. Malignant fibrous histiocytoma: between the past and the present. Archives of pathology & laboratory medicine. 2008;132(6):1030-5.
68. Mentzel T, Calonje E, Wadden C, Camplejohn RS, Beham A, Smith MA, et al. Myxofibrosarcoma. Clinicopathologic analysis of 75 cases with emphasis on the low-grade variant. The American journal of surgical pathology. 1996;20(4):391-405.
69. Skubitz KM, D'Adamo DR. Sarcoma. Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic. 2007;82(11):1409-32.
70. Liegl-Atzwanger BH, G; Leithner, A; Beham, A. Undifferentiated high-grade pleomorphic sarcoma (UHPS): Diagnosis criteria, differential diagnosis, and treatment. An attempt to erasure the misnormer "MHF". Eur Surg. 2009;41(4):143-9.
71. Guled M, Pazzaglia L, Borze I, Mosakhani N, Novello C, Benassi MS, et al. Differentiating soft tissue leiomyosarcoma and undifferentiated pleomorphic sarcoma: A miRNA analysis. Genes, chromosomes & cancer. 2014;53(8):693-702.
72. Villacis RA, Silveira SM, Barros-Filho MC, Marchi FA, Domingues MA, Scapulatempo-Neto C, et al. Gene expression profiling in leiomyosarcomas and undifferentiated pleomorphic sarcomas: SRC as a new diagnostic marker. PloS one. 2014;9(7):e102281.
73. Edge SB BD, Compton CC, et al. Soft Tissue Sarcoma. In: Manual ACS, editor. 7th ed. New York: Springer; 2010.
74. Valdés C OL, López I, Puertas J, Egilior J, Ortiz J, et al. Protocolo para diagnóstico y tratamiento de sarcomas de tejidos blandos del Hospital de Basurto: Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana; 2004.
75. Williard WC, Hajdu SI, Casper ES, Brennan MF. Comparison of amputation with limb-sparing operations for adult soft tissue sarcoma of the extremity. Annals of surgery. 1992;215(3):269-75.

76. Williard WC, Collin C, Casper ES, Hajdu SI, Brennan MF. The changing role of amputation for soft tissue sarcoma of the extremity in adults. Surgery, gynecology & obstetrics. 1992;175(5):389-96.
77. Majó Buigas J GAI. Sarcomas de Partes Blandas. Manual de Cirugía Ortopédica y Traumatología de la SECOT. Madrid: Panamericana; 2009.
78. Choong PF, Petersen IA, Nascimento AG, Sim FH. Is radiotherapy important for low-grade soft tissue sarcoma of the extremity? Clinical orthopaedics and related research. 2001(387):191-9.
79. Barkley HT, Jr., Martin RG, Romsdahl MM, Lindberg R, Zagars GK. Treatment of soft tissue sarcomas by preoperative irradiation and conservative surgical resection. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1988;14(4):693-9.
80. Lindberg RD, Martin RG, Romsdahl MM, Barkley HT, Jr. Conservative surgery and postoperative radiotherapy in 300 adults with soft-tissue sarcomas. Cancer. 1981;47(10):2391-7.
81. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1998;16(1):197-203.
82. Lee J, Park YJ, Yang DS, Yoon WS, Lee JA, Rim CH, et al. Treatment outcome of conservative surgery plus postoperative radiotherapy for extremity soft tissue sarcoma. Radiation oncology journal. 2012;30(2):62-9.
83. Cheng EY, Dusenbery KE, Winters MR, Thompson RC. Soft tissue sarcomas: preoperative versus postoperative radiotherapy. Journal of surgical oncology. 1996;61(2):90-9.
84. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. Lancet. 2002;359(9325):2235-41.
85. Sindelar WF, Kinsella TJ, Chen PW, DeLaney TF, Tepper JE, Rosenberg SA, et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized, clinical trial. Archives of surgery. 1993;128(4):402-10.
86. Cahan WG, Woodard HQ, et al. Sarcoma arising in irradiated bone; report of 11 cases. Cancer. 1948;1(1):3-29.
87. Mark RJ, Poen J, Tran LM, Fu YS, Selch MT, Parker RG. Postirradiation sarcomas. A single-institution study and review of the literature. Cancer. 1994;73(10):2653-62.
88. Mills EE. Adjuvant chemotherapy of adult high-grade soft tissue sarcoma. Journal of surgical oncology. 1982;21(3):170-5.
89. Berrington de Gonzalez A, Kutsenko A, Rajaraman P. Sarcoma risk after radiation exposure. Clinical sarcoma research. 2012;2(1):18.
90. Schmitt T, Lehner B, Kasper B, Bischof M, Roeder F, Dietrich S, et al. A phase II study evaluating neo-/adjuvant EIA chemotherapy, surgical resection and radiotherapy in high-risk soft tissue sarcoma. BMC cancer. 2011;11:510.
91. Sarcoma Meta-analysis C. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults. The Cochrane database of systematic reviews. 2000(4):CD001419.
92. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet. 1997;350(9092):1647-54.

93. Leyvraz S, Bacchi M, Cerny T, Lissoni A, Sessa C, Bressoud A, et al. Phase I multicenter study of combined high-dose ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced sarcomas. Swiss Group for Clinical Research (SAKK). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 1998;9(8):877-84.
94. Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA, Plager C, Papadopolous N, Jenkins J, et al. Results of two consecutive trials of dose-intensive chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in patients with sarcomas. American journal of clinical oncology. 1998;21(3):317-21.
95. 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;113(3):573-81.
96. Verma S, Younus J, Stys-Norman D, Haynes AE, Blackstein M, Members of the Sarcoma Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based C. Meta-analysis of ifosfamide-based combination chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma. Cancer treatment reviews. 2008;34(4):339-47.
97. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, Bonvalot S, Azzarelli A, Hoekstra HJ, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. The lancet oncology. 2012;13(10):1045-54.
98. Chawla SP, Staddon AP, Baker LH, Schuetze SM, Tolcher AW, D'Amato GZ, et al. Phase II study of the mammalian target of rapamycin inhibitor ridaforolimus in patients with advanced bone and soft tissue sarcomas. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(1):78-84.
99. Coindre JM, Terrier P, Bui NB, Bonichon F, Collin F, Le Doussal V, et al. Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1996;14(3):869-77.
100. Canter RJ, Qin LX, Ferrone CR, Maki RG, Singer S, Brennan MF. Why do patients with low-grade soft tissue sarcoma die? Annals of surgical oncology. 2008;15(12):3550-60.
101. Gaynor JJ, Tan CC, Casper ES, Collin CF, Friedrich C, Shiu M, et al. Refinement of clinicopathologic staging for localized soft tissue sarcoma of the extremity: a study of 423 adults. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1992;10(8):1317-29.
102. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1996;14(5):1679-89.
103. Vraa S, Keller J, Nielsen OS, Sneppen O, Jurik AG, Jensen OM. Prognostic factors in soft tissue sarcomas: the Aarhus experience. European journal of cancer. 1998;34(12):1876-82.
104. Kasper B, Ouali M, van Glabbeke M, Blay JY, Bramwell VH, Woll PJ, et al. Prognostic factors in adolescents and young adults (AYA) with high risk soft tissue sarcoma (STS) treated by adjuvant chemotherapy: a study based on pooled European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) clinical trials 62771 and 62931. European journal of cancer. 2013;49(2):449-56.

105. Salo JC, Lewis JJ, Woodruff JM, Leung DH, Brennan MF. Malignant fibrous histiocytoma of the extremity. Cancer. 1999;85(8):1765-72.
106. Zagars GK, Mullen JR, Pollack A. Malignant fibrous histiocytoma: outcome and prognostic factors following conservation surgery and radiotherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1996;34(5):983-94.
107. Le Doussal V, Coindre JM, Leroux A, Hacene K, Terrier P, Bui NB, et al. Prognostic factors for patients with localized primary malignant fibrous histiocytoma: a multicenter study of 216 patients with multivariate analysis. Cancer. 1996;77(9):1823-30.
108. 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. Annals of surgery. 2003;237(2):218-26.
109. Oksuz DC, Ozdemir S, Kaydihan N, Dervisoglu S, Hiz M, Tuzun H, et al. Long-term treatment results in soft tissue sarcomas of the thoracic wall treated with pre-or-postoperative radiotherapy--a single institution experience. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP. 2014;15(22):9949-53.
110. Midis GP, Pollock RE, Chen NP, Feig BW, Murphy A, Pollack A, et al. Locally recurrent soft tissue sarcoma of the extremities. Surgery. 1998;123(6):666-71.
111. Singer S, Antman K, Corson JM, Eberlein TJ. Long-term salvageability for patients with locally recurrent soft-tissue sarcomas. Archives of surgery. 1992;127(5):548-53; discussion 53-4.
112. McMillan RR, Sima CS, Moraco NH, Rusch VW, Huang J. Recurrence patterns after resection of soft tissue sarcomas of the chest wall. The Annals of thoracic surgery. 2013;96(4):1223-8.
113. Billingsley KG, Burt ME, Jara E, Ginsberg RJ, Woodruff JM, Leung DH, et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. Annals of surgery. 1999;229(5):602-10; discussion 10-2.
114. Casson AG, Putnam JB, Natarajan G, Johnston DA, Mountain C, McMurtrey M, et al. Five-year survival after pulmonary metastasectomy for adult soft tissue sarcoma. Cancer. 1992;69(3):662-8.
115. Roth JA, Putnam JB, Jr., Wesley MN, Rosenberg SA. Differing determinants of prognosis following resection of pulmonary metastases from osteogenic and soft tissue sarcoma patients. Cancer. 1985;55(6):1361-6.
116. Marti-Climent JM, Garcia Velloso MJ, Serra P, Boan JF, Richter JA. [Positron emission tomography with PET/CT]. Revista espanola de medicina nuclear. 2005;24(1):60-76; quiz 7-8.
117. Garcia Garzon JR, Rodriguez A, Cabrera A. [Positron emission tomography/computed tomography with 18F-FDG. PET Working Group. Procedures Committee of the Spanish Society of Nuclear Medicine]. Revista espanola de medicina nuclear. 2009;28(2):85-9.
118. Kaur I, Handa U, Kundu R, Garg SK, Mohan H. Role of fine-needle aspiration cytology and core needle biopsy in diagnosing musculoskeletal neoplasms. Journal of cytology. 2016;33(1):7-12.
119. Binitie O, Tejiram S, Conway S, Cheong D, Temple HT, Letson GD. Adult soft tissue sarcoma local recurrence after adjuvant treatment without resection of core needle biopsy tract. Clinical orthopaedics and related research. 2013;471(3):891-8.

120. Oliveira MP, Lima PM, da Silva HJ, de Mello RJ. Neoplasm seeding in biopsy tract of the musculoskeletal system. A systematic review. Acta ortopedica brasileira. 2014;22(2):106-10.
121. Barrientos-Ruiz I, Ortiz-Cruz EJ, Serrano-Montilla J, Bernabeu-Taboada D, Pozo-Kreilinger JJ. Are Biopsy Tracts a Concern for Seeding and Local Recurrence in Sarcomas? Clinical orthopaedics and related research. 2017;475(2):511-8.
122. Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, Malawar M, Pritchard DJ. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. Clinical orthopaedics and related research. 1993(286):241-6.
123. Reichardt P. Soft tissue sarcomas, a look into the future: different treatments for different subtypes. Future oncology. 2014;10(8 Suppl):s19-27.
124. Jo VY, Fletcher CD. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. Pathology. 2014;46(2):95-104.
125. Fletcher CD. The evolving classification of soft tissue tumours - an update based on the new 2013 WHO classification. Histopathology. 2014;64(1):2-11.
126. Ozcelik M, Seker M, Eraslan E, Koca S, Yazilitas D, Ercelep O, et al. Evaluation of prognostic factors in localized high-grade undifferentiated pleomorphic sarcoma: report of a multi-institutional experience of Anatolian Society of Medical Oncology. Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine. 2016;37(4):5231-7.
127. Delisca GO, Mesko NW, Alamanda VK, Archer KR, Song Y, Halpern JL, et al. MFH and high-grade undifferentiated pleomorphic sarcoma-what's in a name? Journal of surgical oncology. 2015;111(2):173-7.
128. Lehnhardt M, Daigeler A, Hauser J, Puls A, Soimaru C, Kuhnen C, et al. The value of expert second opinion in diagnosis of soft tissue sarcomas. Journal of surgical oncology. 2008;97(1):40-3.
129. Deyrup AT, Weiss SW. Grading of soft tissue sarcomas: the challenge of providing precise information in an imprecise world. Histopathology. 2006;48(1):42-50.
130. Recommendations for reporting soft tissue sarcomas. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. American journal of clinical pathology. 1999;111(5):594-8.
131. Ortiz Cruz EJ PPM, Barrientos Ruiz I, Pozo Kreilinger JJ, Bernabeu Taboada D, Forriol F. Técnicas de la biopsia correcta en el aparato locomotor. Rev Latinoam Cir Ortop. 2016;1(1):26-36.
132. Gustafson P, Dreinhofer KE, Rydholm A. Soft tissue sarcoma should be treated at a tumor center. A comparison of quality of surgery in 375 patients. Acta orthopaedica Scandinavica. 1994;65(1):47-50.
133. Bueno Horcajadas A, Martel Villagran J. [Imaging-guided percutaneous biopsy of tumors of the locomotor apparatus]. Radiologia. 2012;54 Suppl 1:27-37.
134. Faizi NA, Thulkar S, Sharma R, Sharma S, Chandrashekhara S, Shukla NK, et al. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography-computed tomography evaluation of soft tissue sarcoma with surgical and histopathological correlation. Indian journal of nuclear medicine : IJNM : the official journal of the Society of Nuclear Medicine, India. 2012;27(4):213-20.
135. Byun BH, Kong CB, Lim I, Choi CW, Song WS, Cho WH, et al. Combination of 18F-FDG PET/CT and diffusion-weighted MR imaging as a predictor of histologic response to neoadjuvant chemotherapy: preliminary results in osteosarcoma.

Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 2013;54(7):1053-9.
136. Garner HW, Kransdorf MJ, Peterson JJ. Posttherapy imaging of musculoskeletal neoplasms. Radiologic clinics of North America. 2011;49(6):1307-23, vii.
137. Del Grande F, Subhawong T, Weber K, Aro M, Mugera C, Fayad LM. Detection of soft-tissue sarcoma recurrence: added value of functional MR imaging techniques at 3.0 T. Radiology. 2014;271(2):499-511.
138. Mankin HJ, Hornicek FJ. Diagnosis, classification, and management of soft tissue sarcomas. Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center. 2005;12(1):5-21.
139. Ramos ME OL, Ramos TC, Gomez GJ. CT-PET application in the liposarcoma feature determination. Revista espanola de medicina nuclear. 2007;26(6):372-3.
140. Garner HW, Kransdorf MJ. Musculoskeletal Sarcoma: Update on Imaging of the Post-treatment Patient. Canadian Association of Radiologists journal = Journal l'Association canadienne des radiologistes. 2016;67(1):12-20.
141. Eary JF, Conrad EU, O'Sullivan J, Hawkins DS, Schuetze SM, O'Sullivan F. Sarcoma mid-therapy [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET) and patient outcome. The Journal of bone and joint surgery American volume. 2014;96(2):152-8.
142. Roberge D, Vakilian S, Alabed YZ, Turcotte RE, Freeman CR, Hickeson M. FDG PET/CT in Initial Staging of Adult Soft-Tissue Sarcoma. Sarcoma. 2012;2012:960194.
143. Chen L, Wu X, Ma X, Guo L, Zhu C, Li Q. Prognostic value of 18F-FDG PET-CT-based functional parameters in patients with soft tissue sarcoma: A meta-analysis. Medicine. 2017;96(6):e5913.
144. Dujardin F AH, Aktouf G, Michelin P. Principios del tratamiento quirúrgico de los sarcomas de tejidos blandos del adulto. EMC - Técnicas quirúrgicas en ortopedia y traumatología. 5 (4)2013. p. 1-10 [artículo E-44-099]
145. McCarthy EF. CT-guided needle biopsies of bone and soft tissue tumors: a pathologist's perspective. Skeletal radiology. 2007;36(3):181-2.
146. Nascimento AF, Raut CP. Diagnosis and management of pleomorphic sarcomas (so-called "MFH") in adults. Journal of surgical oncology. 2008;97(4):330-9.
147. Fletcher CD, Gustafson P, Rydholm A, Willen H, Akerman M. Clinicopathologic re-evaluation of 100 malignant fibrous histiocytomas: prognostic relevance of subclassification. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2001;19(12):3045-50.
148. Rooser B, Willen H, Gustafson P, Alvegard TA, Rydholm A. Malignant fibrous histiocytoma of soft tissue. A population-based epidemiologic and prognostic study of 137 patients. Cancer. 1991;67(2):499-505.
149. Pezzi CM, Rawlings MS, Jr., Esgro JJ, Pollock RE, Romsdahl MM. Prognostic factors in 227 patients with malignant fibrous histiocytoma. Cancer. 1992;69(8):2098-103.
150. Kearney MM, Soule EH, Ivins JC. Malignant fibrous histiocytoma: a retrospective study of 167 cases. Cancer. 1980;45(1):167-78.
151. Goldblum JR. An approach to pleomorphic sarcomas: can we subclassify, and does it matter? Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2014;27 Suppl 1:S39-46.

152. Trovik CS, Scanadinavian Sarcoma Group P. Local recurrence of soft tissue sarcoma. A Scandinavian Sarcoma Group Project. Acta orthopaedica Scandinavica Supplementum. 2001;72(300):1-31.
153. Smith HG, Memos N, Thomas JM, Smith MJ, Strauss DC, Hayes AJ. Patterns of disease relapse in primary extremity soft-tissue sarcoma. The British journal of surgery. 2016;103(11):1487-96.
154. Fleissig A, Jenkins V, Catt S, Fallowfield L. Multidisciplinary teams in cancer care: are they effective in the UK? The lancet oncology. 2006;7(11):935-43.
155. Wright FC, De Vito C, Langer B, Hunter A, Expert Panel on Multidisciplinary Cancer Conference S. Multidisciplinary cancer conferences: a systematic review and development of practice standards. European journal of cancer. 2007;43(6):1002-10.
156. Lehnhardt M, Daigeler A, Homann HH, Hauser J, Langer S, Steinstrasser L, et al. [Importance of specialized centers in diagnosis and treatment of extremity-soft tissue sarcomas. Review of 603 cases]. Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizen. 2009;80(4):341-7.
157. Randall RL, Bruckner JD, Papenhausen MD, Thurman T, Conrad EU, 3rd. Errors in diagnosis and margin determination of soft-tissue sarcomas initially treated at non-tertiary centers. Orthopedics. 2004;27(2):209-12.
158. Barrientos-Ruiz I, Serrano-Montilla J, Ortiz-Cruz EJ. [Cost analysis of the diagnosis and treatment of soft tissue sarcomas in reference centres]. Revista espanola de cirugia ortopedica y traumatologia. 2012;56(5):374-7.
159. Duart-Clemente J S-JM, Martínez-Monge R, Martín Algarra S. Sarcoma de partes blandas: ¿Existe posibilidad de rescate cuando la primera cirugía no fue resolutiva? Rev Ortop Traumatol. 2008;52(1):21-6.
160. Coindre JM, Mariani O, Chibon F, Mairal A, De Saint Aubain Somerhausen N, Favre-Guillevin E, et al. Most malignant fibrous histiocytomas developed in the retroperitoneum are dedifferentiated liposarcomas: a review of 25 cases initially diagnosed as malignant fibrous histiocytoma. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2003;16(3):256-62.
161. Baldini EH, Goldberg J, Jenner C, Manola JB, Demetri GD, Fletcher CD, et al. Long-term outcomes after function-sparing surgery without radiotherapy for soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1999;17(10):3252-9.
162. Lin PP, Guzel VB, Pisters PW, Zagars GK, Weber KL, Feig BW, et al. Surgical management of soft tissue sarcomas of the hand and foot. Cancer. 2002;95(4):852-61.
163. Grimer RJ, Carter SR, Pynsent PB. The cost-effectiveness of limb salvage for bone tumours. The Journal of bone and joint surgery British volume. 1997;79(4):558-61.
164. Agarwal M, Anchan C, Shah M, Puri A, Pai S. Limb salvage surgery for osteosarcoma: effective low-cost treatment. Clinical orthopaedics and related research. 2007;459:82-91.
165. Lluch G. Unidades funcionales oncológicas. Medicina clinica. 2010;135:598-9.
166. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS, et al. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with

conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 1225 patients. Cancer. 2003;97(10):2530-43.
167. Delaney TF, Kepka L, Goldberg SI, Hornicek FJ, Gebhardt MC, Yoon SS, et al. Radiation therapy for control of soft-tissue sarcomas resected with positive margins. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2007;67(5):1460-9.
168. Lehnhardt M, Daigeler A, Homann HH, Schwaiberger V, Goertz O, Kuhnen C, et al. MFH revisited: outcome after surgical treatment of undifferentiated pleomorphic or not otherwise specified (NOS) sarcomas of the extremities -- an analysis of 140 patients. Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie. 2009;394(2):313-20.
169. Zornig C, Peiper M, Schroder S. Re-excision of soft tissue sarcoma after inadequate initial operation. The British journal of surgery. 1995;82(2):278-9.
170. Gundle KR, Gupta S, Kafchinski L, Griffin AM, Kandel RA, Dickson BC, et al. An Analysis of Tumor- and Surgery-Related Factors that Contribute to Inadvertent Positive Margins Following Soft Tissue Sarcoma Resection. Annals of surgical oncology. 2017.
171. Sabesan T, Xuexi W, Yongfa Q, Pingzhang T, Ilankovan V. Malignant fibrous histiocytoma: outcome of tumours in the head and neck compared with those in the trunk and extremities. The British journal of oral & maxillofacial surgery. 2006;44(3):209-12.
172. Barker JL, Jr., Paulino AC, Feeney S, McCulloch T, Hoffman H. Locoregional treatment for adult soft tissue sarcomas of the head and neck: an institutional review. Cancer journal. 2003;9(1):49-57.
173. Constantinidou A, Pollack S, Loggers E, Rodler E, Jones RL. The evolution of systemic therapy in sarcoma. Expert review of anticancer therapy. 2013;13(2):211-23.
174. Eriksson M. Histology-driven chemotherapy of soft-tissue sarcoma. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2010;21 Suppl 7:vii270-6.
175. Murakami T, DeLong J, Eilber FC, Zhao M, Zhang Y, Zhang N, et al. Tumor-targeting Salmonella typhimurium A1-R in combination with doxorubicin eradicate soft tissue sarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) model. Oncotarget. 2016;7(11):12783-90.
176. Eisenstark A, Kazmierczak RA, Dino A, Khreis R, Newman D, Schatten H. Development of Salmonella strains as cancer therapy agents and testing in tumor cell lines. Methods in molecular biology. 2007;394:323-54.
177. Pawelek JM, Low KB, Bermudes D. Tumor-targeted Salmonella as a novel anticancer vector. Cancer research. 1997;57(20):4537-44.
178. Nakazawa MS, Eisinger-Mathason TS, Sadri N, Ochocki JD, Gade TP, Amin RK, et al. Epigenetic re-expression of HIF-2alpha suppresses soft tissue sarcoma growth. Nature communications. 2016;7:10539.
179. Maki RG. Gemcitabine and docetaxel in metastatic sarcoma: past, present, and future. The oncologist. 2007;12(8):999-1006.
180. Le Cesne A, Blay JY, Judson I, Van Oosterom A, Verweij J, Radford J, et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(3):576-84.

181. Schuler MK, Richter S, Platzek I, Beuthien-Baumann B, Wieczorek K, Hamann C, et al. Trabectedin in the neoadjuvant treatment of high-grade pleomorphic sarcoma: report of a rare case and literature review. Case reports in oncological medicine. 2013;2013:320797.
182. Recine F, Bongiovanni A, Riva N, Fausti V, De Vita A, Mercatali L, et al. Update on the role of trabectedin in the treatment of intractable soft tissue sarcomas. OncoTargets and therapy. 2017;10:1155-64.
183. Ji G, Hong L, Yang P. Successful treatment of advanced malignant fibrous histiocytoma of the right forearm with apatinib: a case report. OncoTargets and therapy. 2016;9:643-7.
184. Yoo KH, Kim HS, Lee SJ, Park SH, Kim SJ, Kim SH, et al. Efficacy of pazopanib monotherapy in patients who had been heavily pretreated for metastatic soft tissue sarcoma: a retrospective case series. BMC cancer. 2015;15:154.
185. Tiwari A, Gupta VG, Bakhshi S. Newer medical therapies for metastatic soft tissue sarcoma. Expert review of anticancer therapy. 2017;17(3):257-70.
186. Gronchi A, Stacchiotti S, Verderio P, Ferrari S, Martin Broto J, Lopez-Pousa A, et al. Short, full-dose adjuvant chemotherapy (CT) in high-risk adult soft tissue sarcomas (STS): long-term follow-up of a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2016;27(12):2283-8.
187. Movva S, von Mehren M, Ross EA, Handorf E. Patterns of Chemotherapy Administration in High-Risk Soft Tissue Sarcoma and Impact on Overall Survival. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2015;13(11):1366-74.
188. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 1997;113(1):37-49.
189. van Geel AN, Pastorino U, Jauch KW, Judson IR, van Coevorden F, Buesa JM, et al. Surgical treatment of lung metastases: The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. Cancer. 1996;77(4):675-82.
190. Garcia Franco CE, Algarra SM, Ezcurra AT, Guillen-Grima F, San-Julian M, Mindan JP, et al. Long-term results after resection for soft tissue sarcoma pulmonary metastases. Interactive cardiovascular and thoracic surgery. 2009;9(2):223-6.
191. Sawamura C, Matsumoto S, Shimoji T, Ae K, Okawa A. Lymphadenectomy and histologic subtype affect overall survival of soft tissue sarcoma patients with nodal metastases. Clinical orthopaedics and related research. 2013;471(3):926-31.
192. Minoda M, Kawamoto T, Ueha T, Kamata E, Morishita M, Harada R, et al. Antitumor effect of YM155, a novel small-molecule survivin suppressant, via mitochondrial apoptosis in human MFH/UPS. International journal of oncology. 2015;47(3):891-9.
193. Sherman KL, Wayne JD, Chung J, Agulnik M, Attar S, Hayes JP, et al. Assessment of multimodality therapy use for extremity sarcoma in the United States. Journal of surgical oncology. 2014;109(5):395-404.
194. Patel SR, Zagars GK, Pisters PW. The follow-up of adult soft-tissue sarcomas. Seminars in oncology. 2003;30(3):413-6.

195. Chou YS, Liu CY, Chen WM, Chen TH, Chen PC, Wu HT, et al. Follow-up after primary treatment of soft tissue sarcoma of extremities: impact of frequency of follow-up imaging on disease-specific survival. Journal of surgical oncology. 2012;106(2):155-61.