Bases del tratamiento. Enfermedad localizada: cirugía, radioterapia, quimioterapia adyuvante y neoadyuvante

A. Redondo, E. Ortiz y B. Belinchón

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de los sarcomas de partes blandas (SPB) localizados requiere de un enfoque multidisciplinario en el que están siempre involucrados cirujanos ortopédicos, oncólogos radioterápicos y oncólogos médicos, y en ocasiones también cirujanos plásticos, cirujanos torácicos y médicos rehabilitadores. En la planificación del tratamiento deben además intervenir los radiólogos y patólogos.

La decisión del abordaje terapéutico más adecuado debe ser individualizada para cada paciente, en función de la edad, comorbilidad, localización del tumor, subtipo histológico, grado histológico, etc. Por ello, y dado el número de especialistas que están implicados, es fundamental que esta decisión se tome en el seno de un comité multidisciplinario de sarcomas (CMS).

Se han realizado diversos estudios retrospectivos en los que se ha concluido que el tratamiento de SPB en centros con experiencia y que dispongan de un CMS se asocia a: mayor porcentaje de cirugías con márgenes adecuados, menor

porcentaje de amputaciones, menor incidencia de recaídas locales y a distancia, y un aumento significativo de la supervivencia global (SG)[1].

En este capítulo se revisarán los aspectos más importantes y las indicaciones de los tres tipos de tratamiento que se pueden plantear en estas neoplasias: cirugía, radioterapia (RT) y quimioterapia (QT).

CIRUGÍA

Como se ha comentado, un cirujano no debería intervenir a un paciente con un probable diagnóstico de SPB sin que el caso haya sido evaluado en un CMS.

El tratamiento quirúrgico de los SPB ha de ajustarse a las leyes de la cirugía ortopédica oncológica, cuyos objetivos ordenados en importancia son: intentar salvar la vida de los pacientes y conseguir la mejor funcionalidad del miembro, ya sea con una cirugía conservadora o con una amputación del miembro afecto.

El primer acto quirúrgico del tratamiento de los SPB corresponde a la biopsia, que se debe realizar después de todas las pruebas de imagen. En el caso de que el paciente se vaya a canalizar a un centro de referencia, la biopsia será realizada preferentemente en el mismo y no en el centro de origen. Tras la fase diagnóstica y después de la estadificación del tumor, el caso se discute en un CMS y se decide el orden de los diferentes tratamientos a seguir, dependiendo de las terapias adyuvantes que se indiquen. En las figuras 1 y 2 se han desarrollado algoritmos terapéuticos con los tratamientos indicados en sarcomas de bajo grado y de alto grado, respectivamente.

Márgenes quirúrgicos

La resección quirúrgica del tumor es la base del tratamiento de los SPB, y dado que el primer tratamiento que se realice va a condicionar el pronóstico, el acto quirúrgico inicial debería ser llevado a cabo por un equipo experto. La

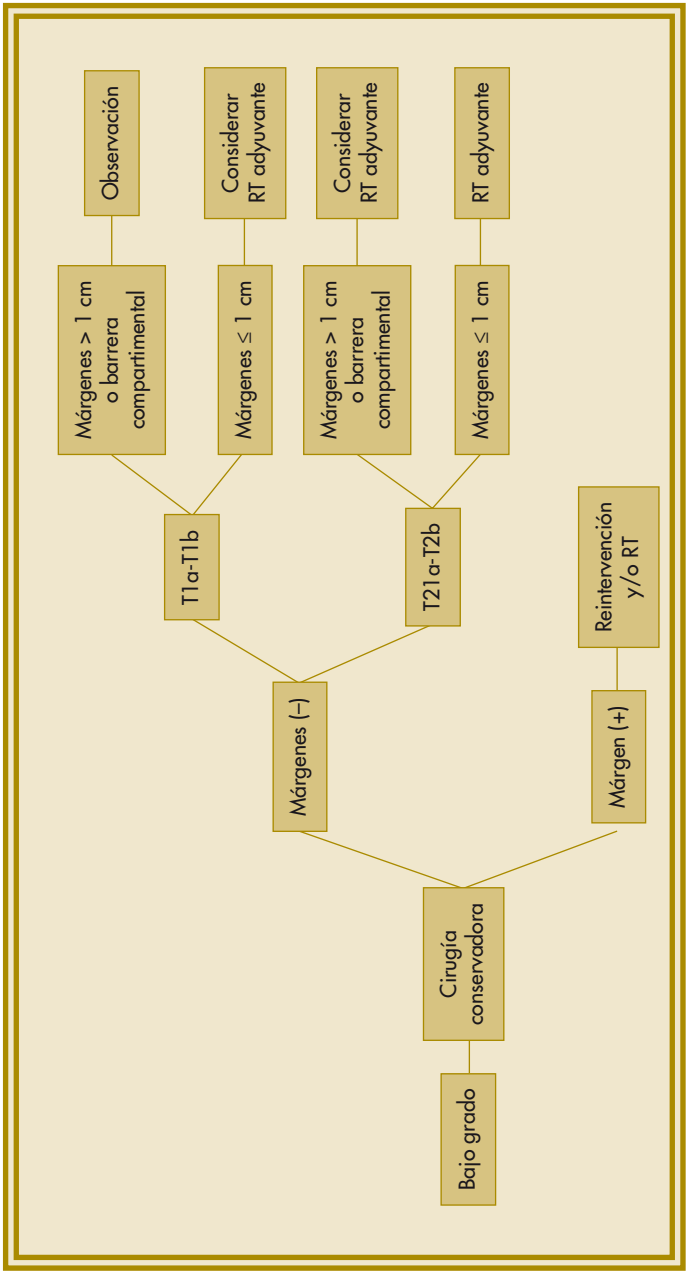

Figura 1. Algoritmo terapéutico de sarcomas de bajo grado de extremidades, tronco y cabeza y cuello.

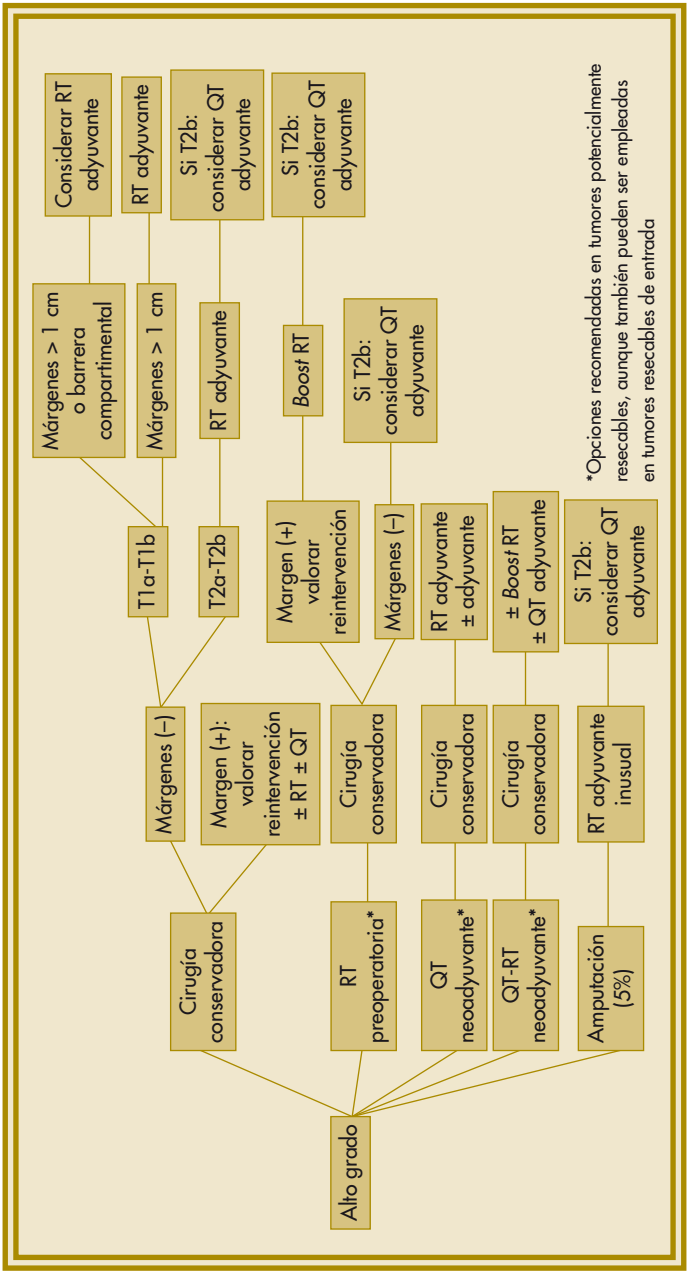

Figura 2. Algoritmo terapéutico de sarcomas de alto grado de extremidades, tronco y cabeza y cuello.

principal consecuencia de una resección inadecuada de una masa de partes blandas, en la que el cirujano no había sospechado la posibilidad de un sarcoma, es la contaminación del lecho tumoral. La presencia circunscrita y «encapsulada» de los SPB da una falsa sensación de seguridad al cirujano con un plano de disección fácil debido a la seudocápsula tumoral, que aparentemente se encuentra en la frontera tumoral, pero que en realidad siempre está infiltrada por células tumorales.

La cirugía con márgenes positivos tiene unas graves consecuencias, duplicándose el riesgo de recidiva local (28 *vs* 15%) e incrementándose hasta un 60% el riesgo de morir por sarcoma (29 *vs* 18%), respecto a la cirugía con márgenes negativos[2]. Para tratar de evitar esta situación siempre se tiene que intentar obtener un margen amplio, y hay que evaluar si para conseguirlo se puede realizar una cirugía conservadora del miembro o bien es indispensable la amputación del mismo. Por tanto, la radicalidad de la intervención estará en función de las posibilidades reconstructivas. Igualmente, se debe evaluar si la reconstrucción del miembro es funcional, pues en caso contrario sería una indicación de amputación.

Para plantear una cirugía conservadora se tienen que cumplir los siguientes requisitos:

- El paciente no debe tener más riesgo de recidiva local que con una amputación.
- La reconstrucción debe ser durable.
- La reconstrucción debe tener un bajo riesgo de complicaciones que pudiesen interferir con las terapias adyuvantes postoperatorias.
- La reconstrucción debe producir un buen resultado funcional mejor o igual que la amputación.
- Si hay dudas respecto a conseguir el margen amplio tras las terapias neoadyuvantes, se debería plantear la amputación y así disminuir el riesgo de recidiva local y metástasis.

La cirugía conservadora del miembro tiene dos fases, que son la resección del tumor y la reconstrucción. La primera fase es la parte oncológica del procedimiento y debe ser totalmente independiente de la siguiente fase. A la hora de

planificar la cirugía es importante tener claro que las terapias coadyuvantes, QT y/o RT, no mejoran una mala cirugía o una mala indicación quirúrgica.

Los márgenes quirúrgicos oncológicos se definen como: intralesional, marginal, amplio y radical. El margen intralesional y marginal son inaceptables, pues la tasa de recidiva local es muy alta. En un estudio de 95 pacientes tratados con RT tras resección con márgenes inadecuados y adecuados, el control local del tumor fue de 47 frente a 87%, respectivamente[3]. El margen marginal solo puede ser aceptado en determinados lipomas atípicos de un gran volumen. Los dos tipos de márgenes recomendados para la resección de los SPB son el amplio y el radical.

Se considera margen amplio aquel que es mayor de 1 cm en todos sus límites, con la excepción de las barreras anatómicas entre el tumor y el margen final de resección (fascia muscular, aponeurosis, periostio, cortical del hueso, perineuro y adventicia), en los que el margen puede ser menor si una de estas barreras se incluye entre el tumor y el margen final.

Existen zonas anatómicas que son extracompartimentales, y que por definición no tienen barreras anatómicas definidas, y, por lo tanto, es imposible la obtención de un margen amplio mayor de 1 cm o que existan las barreras anatómicas claras, como son el cuello, el espacio paraespinal, el espacio periclavicular, la axila, las fosas antecubital y poplítea, el tobillo y el pie.

El margen radical es la resección de todo el compartimento y, por lo general, solo puede conseguirse mediante la amputación del miembro.

Requisitos y recomendaciones de la técnica quirúrgica

- No se debe realizar expresión del miembro con venda de Smarch para exanguinarlo, sino dejar el miembro en elevación durante 10 min y posteriormente inflar el manguito de isquemia.

- La herida quirúrgica debe ser realizada longitudinal al eje del miembro. No hacer incisiones transversales.
- Si se ha realizado una incisión previa (biopsia o resección inadecuada), se debe hacer lo siguiente:
  - Resecar todo el trayecto de la biopsia.
  - Resecar el trayecto del drenaje, por lo que es importante que el drenaje sea ubicado en el mismo trayecto de la incisión y lo más cercano a ella.
- Tras la resección del tumor:
  - Si se ha colocado un manguito de isquemia, se debe soltar y realizar una hemostasia cuidadosa, previo al cierre definitivo de la herida quirúrgica.
  - Cambio de guantes y de todo el instrumental quirúrgico.
  - Realizar biopsias intraoperatorias de las zonas más conflictivas y dudosas.
  - Dejar clips vasculares de titanio en las zonas más dudosas, con el objetivo de ayudar a la planificación posterior de la RT. Estas zonas deben ser explicadas y descritas al oncólogo radioterápico.
  - Revisar la pieza macroscópicamente con el anatomopatólogo y asistirlo en la orientación de la misma y en las zonas de duda.
    - Se debe marcar la pieza tumoral, describiendo claramente estas marcas en la hoja de anatomía patológica, tales como proximal, distal, medial, caudal, etc. con puntos de seda o grapas.
    - Los drenajes se deben mantener hasta que el débito sea menor de 30 cc/24 h, sobre todo si el paciente ha tenido RT preoperatoria o es candidato a RT postoperatoria.

Reconstrucción

Reconstrucción y cobertura de partes blandas

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

conservadora del miembro. El lecho de implantación de los diferentes tipos de reconstrucción debe tener una buena vascularización y una apropiada cobertura muscular, pues de esta forma se minimizan los riesgos de que las terapias coadyuvantes interfieran con la cicatrización de la herida quirúrgica.

Las técnicas más sencillas de cirugía plástica son la cobertura simple o los injertos cutáneos, pero los más utilizados son los colgajos locales (colgajos de perforante) o a distancia. El colgajo a distancia es el uso de un tejido con finalidad reconstructiva obtenido de un lugar distante de la zona a reconstruir. Se denominan colgajos pediculados cuando no se secciona su pedículo vascular para que alcancen el defecto, y colgajos libres en caso de que se deba seccionar el pedículo vascular para que alcancen el defecto (procedimiento que lleva asociado microcirugía vascular). En general, los colgajos libres son los que cubren mejor las expectativas en el tratamiento de los SPB, ya que tienen la ventaja de tener una vascularización propia, con un periodo de curación de herida breve, que posibilita una RT y QT a dosis e intervalos adecuados, minimizando las complicaciones inherentes a la cicatrización de la herida quirúrgica.

Reconstrucción vascular

La reparación primaria de los ejes vasculares de las extremidades es posible para evitar la amputación por afectación de un eje importante.

En ocasiones, es necesaria la resección de la adventicia de un vaso importante para alcanzar el margen amplio con una barrera oncológica, pero la resección del vaso en su totalidad puede estar indicada, y en ese caso es necesario su reemplazo mediante sustitución autóloga o con material sintético[4].

Reconstrucción ósea

La reconstrucción ósea está ampliamente documentada en los sarcomas óseos de las extremidades, por lo que se

debe indicar en las cirugías de SPB que obliguen a una resección ósea para conseguir el margen amplio.

La barrera anatómica del periostio se considera un margen adecuado, pero la desperiostización de la zona adyacente al tumor incrementa el riesgo de fractura patológica en caso de que el paciente requiera RT posterior[5].

Existen diferentes alternativas para la reconstrucción ósea como son los autoinjertos, las endoprótesis, los aloinjertos o combinaciones de ellos[6]. La decisión entre un procedimiento u otro depende de factores relacionados con el tumor, con el paciente y con la experiencia del cirujano ortopédico oncológico.

Reconstrucción neural

Los grandes nervios por lo general pueden ser conservados, pues es difícil que sean invadidos por el tumor, y además la vaina neural (perineuro) sirve de barrera anatómica.

Los injertos neurales se utilizan muy poco en los adultos, y menos en campos irradiados o que se van a irradiar. Los grandes nervios del miembro inferior, como el nervio ciático, pueden ser sacrificados si es necesario, y la función del miembro es aún posible utilizando ortesis y teniendo una adecuada protección de la piel plantar para evitar las úlceras de presión[7].

Amputación

La indicación principal para la amputación primaria es la imposibilidad de conseguir un margen amplio con la cirugía conservadora. También, puede plantearse en los pacientes con enfermedad diseminada en la que la cirugía conservadora del miembro no es viable, y es necesario un tratamiento paliativo para el dolor o desde el punto de vista higiénico en tumores exofíticos. Otras indicaciones de amputación surgen cuando es necesaria la resección de grandes nervios, como

es el plexo braquial, o tejidos muy comprometidos, no solo por el tumor, sino también por la edad, por complicaciones de la circulación periférica (mal estado de la piel, úlceras varicosas, etc.) u otras comorbilidades.

También hay que tener en cuenta que la ventaja psicológica de la cirugía conservadora comparada con la amputación está aún por demostrar[8], por lo que no hay que incitar a la realización de una cirugía conservadora cuando el riesgo de recidiva local es importante.

RADIOTERAPIA

Beneficio de la radioterapia

La RT reduce el riesgo de recidiva local en la cirugía conservadora. Al combinar cirugía conservadora y RT se obtiene un control local comparable al conseguido con amputación o cirugía radical (85-90% para alto grado y 90-100% para bajo grado). La RT mejora el control local independientemente del margen quirúrgico y del grado en SPB de extremidades y tronco, con un mayor efecto en tumores profundos y de alto grado. El beneficio en otras localizaciones, como retroperitoneo, cabeza y cuello, mama y útero, es menos evidente.

El beneficio de la RT unida a la cirugía conservadora se demostró en dos estudios aleatorizados (Pisters, 1996; Yang, 1998) al reducir la recidiva local en un 20-25%, comparada con la cirugía conservadora exclusiva. De estos dos ensayos se concluye que la RT externa postoperatoria aumenta significativamente el control local tanto en SPB de alto como de bajo grado, mientras que la braquiterapia (BT) solo probó su beneficio en los SPB de alto grado.

Conocer el estado de los márgenes quirúrgicos es primordial para la RT, ya que, aunque no condiciona la elección de volúmenes de tratamiento, sí modifica la dosis total prescrita. Un margen positivo aumenta el riesgo de recidiva local, lo cual a su vez es factor de riesgo para metástasis a distancia

e inferior supervivencia. Si los márgenes son positivos, o si la cirugía no es una resección oncológica, la reintervención para obtener márgenes negativos debería considerarse como primera opción. Cuando los márgenes son positivos o próximos debe considerarse la RT adyuvante.

Secuencia entre cirugía y radioterapia

El estudio aleatorizado que comparó RT preoperatoria frente a RT postoperatoria en SPB de extremidades mostró similares tasas de control local, supervivencia libre de enfermedad (SLE) y SG a 5 años[9]. Las complicaciones de la herida quirúrgica fueron más frecuentes con la RT preoperatoria (35 *vs* 17%), sobre todo en extremidades inferiores; las complicaciones crónicas fueron más comunes tras la RT postoperatoria. Los autores del estudio sugirieron que en SPB de extremidades superiores parecía beneficioso emplear la RT preoperatoria. Muchos expertos opinan que la RT preoperatoria puede favorecer también a muchos pacientes con tumores de extremidades inferiores, ya que las complicaciones agudas de la herida quirúrgica pueden revertirse en manos de equipos quirúrgicos expertos en técnicas avanzadas de reconstrucción. En la tabla 1 se muestran las ventajas y desventajas de la RT preoperatoria y postoperatoria.

En un reciente metaanálisis sobre los resultados de la RT preoperatoria frente a RT postoperatoria en SPB resecables localizados, se observó que el riesgo de recidiva local era menor con la RT preoperatoria y que el riesgo de diseminación metastásica no se incrementaba cuando la resección quirúrgica se realizaba tras la RT preoperatoria[10].

El intervalo de tiempo entre la cirugía y la RT postoperatoria no debería ser superior a 4 meses, debido al posible efecto negativo sobre el control local. En el caso de la RT preoperatoria, la cirugía debe llevarse a cabo entre las semanas 4-6 desde el fin de la RT, previa reevaluación con resonancia magnética (RM).

Tabla 1. Ventajas y desventajas de RT preoperatoria *vs* RT postoperatoria

	RT preoperatoria	RT postoperatoria
Volumen de tejido resecado	Más reducido	Más amplio
Siembra quirúrgica	Menos probable	Más probable
Volumen de tejido irradiado	Más reducido	Más amplio
Selección de volúmenes	Fácil	Difícil
Dosis de radiación	Más bajas	Más altas
Complicaciones de herida quirúrgica	Más frecuentes (reversibles)	Menos frecuentes
Fibrosis, edema	Menor	Mayor (irreversible)
Funcionalidad	Puntuación más alta	Puntuación más baja

Indicaciones y recomendaciones del tratamiento radioterápico

Las siguientes recomendaciones están basadas en las guías clínicas del Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS) y Grupo de Sarcomas de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (GS-SEOR)[11].

Abstención terapéutica

La resección amplia con márgenes > 1 cm o plano fascial intacto puede ser suficiente en un subgrupo de pacientes con tumores pequeños (< 5 cm) de bajo grado. También podría incluir pacientes seleccionados con tumores pequeños de alto grado, especialmente menores de 50 años y en los que se pueda plantear un rescate quirúrgico conservador en caso de recidiva local.

Por tanto, tras resecciones que no apliquen criterios quirúrgicos oncológicos, tras resecciones marginales, tras cirugías

realizadas sin las adecuadas pruebas de imagen, o cuando el rescate quirúrgico en caso de recidiva local pudiera verse comprometido, no debería omitirse la RT, sobre todo en tumores de alto grado.

Radioterapia exclusiva

Se recomienda en tumores irresecables, en pacientes inoperables o que rechazan la intervención quirúrgica. Pacientes seleccionados podrían tratarse con técnicas especiales de alta precisión, o tratamientos combinados con radiosensibilizantes y QT. En caso de una buena respuesta, podría plantearse la resección quirúrgica.

Radioterapia adyuvante

Las recomendaciones para la RT adyuvante se resumen en la tabla 2.

Radioterapia preoperatoria

Puede recomendarse tanto en tumores resecables como en tumores potencialmente resecables en los que la cirugía podría dejar secuelas funcionales, o cuando se anticipa que no se van a conseguir márgenes adecuados. Puede formar parte de los tratamientos neoadyuvantes, asociada o no a la QT.

Radioterapia en la recaída local

Si la recaída local ocurre en un paciente no irradiado previamente, se recomienda cirugía y RT adyuvante, independientemente de los márgenes. La dosis y volúmenes de tratamiento serán los mismos que para la RT adyuvante.

Si la recaída local ocurre en un paciente irradiado previamente, deberá valorarse en cada caso individualmente la reirradiación con técnicas de alta precisión, como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) o BT.

Tabla 2. Recomendaciones GEIS/GS-SEOR para RT adyuvante

Estadio	TNM/Grado	Condiciones	Recomendación
I resecable	T1a-T1b N0 M0/G I	> 1 cm o barrera anatómica ≤ 1 cm	No RT adyuvante Considerar RT adyuvante
	T2a-T2b N0 M0/G I	> 1 cm o barrera anatómica ≤ 1 cm	Considerar RT adyuvante RT adyuvante
II resecable	T1a-T1b N0 M0/G II - G III	> 1 cm o barrera anatómica ≤ 1 cm	Considerar RT adyuvante RT adyuvante
	T2a N0 M0/G II - G III		RT adyuvante
III resecable	T2b N0 M0/G II - G III N1 M0/G I - G II - G III*		RT adyuvante

*RT adyuvante tras resección del tumor primario y linfadenectomía.

Descripción del tratamiento radioterápico

Planificación del tratamiento radioterápico

Debe planificarse cuidadosamente y elegirse la modalidad, técnica y energía utilizada de forma individualizada. En general, han de seguirse las siguientes recomendaciones[11]: a) la RT debe ser lo más conformada posible con las técnicas disponibles; b) disponer de las pruebas de imagen diagnósticas y postoperatorias; c) realizar tomografía computarizada (TC) de planificación en la misma posición del tratamiento, con cortes cada 3 mm; d) se recomienda realizar fusión del TC de planificación con la RM diagnóstica, y es conveniente que la RM se realice con la misma inmovilización; e) el área de tratamiento debe inmovilizarse de forma estable y

reproducible; f) definir el volumen de tratamiento en cada corte del TC de planificación; g) definir las estructuras críticas próximas y especificar las restricciones dosimétricas; h) evitar irradiar la circunferencia completa de un miembro, para minimizar el riesgo de linfedema crónico; i) respetar parte de la sección de los huesos largos, si es posible, para minimizar el riesgo de fractura; j) respetar las articulaciones, si es posible, para minimizar el riesgo de rigidez articular; k) los tumores grandes y de alto grado deben tratarse con campos más grandes que los tumores pequeños y de bajo grado, y l) el tejido subcutáneo y la piel no se encuentran en riesgo, excepto si están infiltrados o se transgredieron con maniobras diagnósticas o terapéuticas.

Modalidad de tratamiento radioterápico

Las modalidades terapéuticas se resumen en la figura 3. No hay estudios comparativos aleatorizados entre ellas, pero debe utilizarse el tratamiento más conformado disponible, teniendo en cuenta la localización a irradiar y las estructuras críticas próximas.

- Radioterapia externa. Las técnicas más comunes de RT externa son la RT conformada en tres dimensiones (RTC-3D) y la IMRT. La RTC-3D es satisfactoria para volúmenes de tratamiento convexos, y es subóptima para volúmenes cóncavos complejos o que envuelvan estructuras críticas. La IMRT consigue mejor conformación de la dosis en el tumor, y reduce la dosis en los tejidos sanos, aunque a costa de irradiar con dosis bajas mayor cantidad de tejido normal (dosis integral). Los efectos tardíos de estas áreas quedan por verse, aunque los resultados disponibles son prometedores, con tasas de control local a 5 años del 94% y con un perfil de morbilidad favorable[12].

  Como ya se ha comentado, la RT externa se puede administrar de forma preoperatoria o de forma postoperatoria:
  - Radioterapia externa preoperatoria[11,13]: la dosis de la RT preoperatoria es de 45-50 Gy, en fracciones de 1,8-2 Gy.

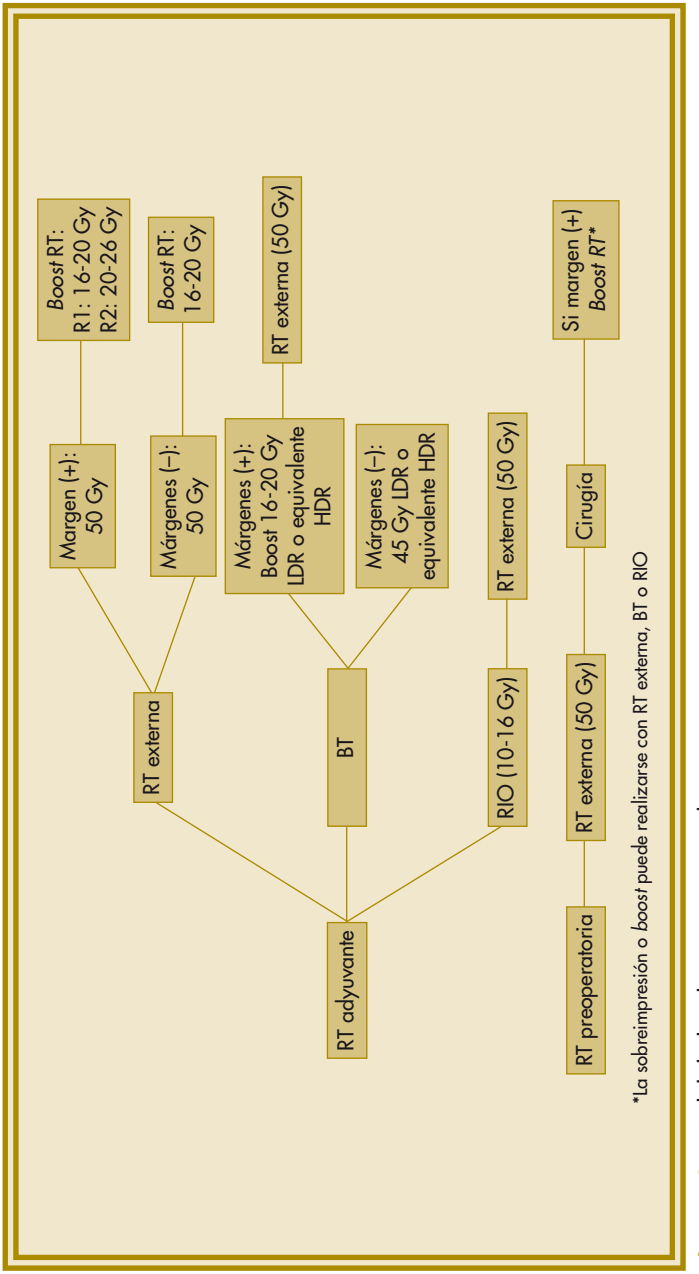

Figura 3. Modalidades de tratamiento radioterápico.

Si tras la cirugía hay márgenes positivos, se realiza una sobreimpresión *(boost)* de 16 Gy, aunque no existe acuerdo sobre su necesidad, ni sobre el volumen a irradiar.
El volumen tumoral macroscópico (GTV) se define por el tumor visualizado en las secuencias T1 con gadolinio de la RM. No hay acuerdo sobre si el edema peritumoral visualizado en las secuencias T2 debe incluirse como GTV.
El volumen blanco clínico (CTV) se construye expandiendo el GTV con márgenes axiales de 1,5-2 cm y longitudinales de 4-5 cm. Radialmente, el CTV no necesita expandirse más allá de la superficie de los huesos adyacentes y fascias, a menos que estén afectos. El edema peritumoral, al menos, debe estar incluido en el CTV.
El volumen blanco de planificación (PTV) se forma expandiendo el CTV con un margen de 0,5-1 cm, para salvar las incertidumbres geométricas.
El estudio fase II RTOG 0630 se encuentra en curso para evaluar el uso de márgenes de CTV más reducidos en la RT preoperatoria.

- Radioterapia externa postoperatoria[11,13]: generalmente se lleva a cabo en dos fases. La dosis en la primera fase (PTV1) es de 45-50 Gy (fracciones de 1,8-2 Gy), y en la segunda fase sobre el *boost* (PTV2) es de 10-16 Gy. Por tanto, la dosis total administrada suele ser de 60-66 Gy. Las dosis más bajas son para los SPB de bajo grado con márgenes negativos, y las más altas para los SPB de alto grado con resección R1 (enfermedad residual microscópica). En caso de resección R2 (enfermedad residual macroscópica) no ampliable, se recomienda dosis total mayor o igual a 70 Gy. La dosis total queda condicionada por la tolerancia de los tejidos próximos al volumen de tratamiento.
  No existe un GTV como tal en la situación postoperatoria, aunque se puede recomendar generar un GTV virtual con la ayuda de la RM prequirúrgica.
  En la primera fase el CTV1 debe incluir el área de alto riesgo (lecho quirúrgico, clips, cicatriz y drenajes), con

la ayuda de la secuencia T2 de la RM posquirúrgica. Si existe seroma, hematoma o linfocele, debe incluirse. Si existe linfadenectomía, debe incluirse su lecho quirúrgico. A este volumen se añaden márgenes radiales de 2 cm y longitudinales de 4-5 cm, limitados por los planos óseos y fasciales.

El PTV1 se genera expandiendo el CTV1 con un margen de 0,5-1 cm.

En la segunda fase *(boost)* el CTV2 debe incluir el área de alto riesgo con margen de 2 cm; es decir, es el mismo volumen que el CTV1 excepto en la dirección craneocaudal, donde está definido por el GTV virtual más 2 cm de margen.

El PTV2 se genera expandiendo el CTV2 con un margen de 0,5-1 cm.

El estudio fase III VORTEX está en proceso para comparar volúmenes de RT postoperatoria pequeños (margen longitudinal de 2 cm) frente a volúmenes estándar (margen longitudinal de 5 cm) en SPB de extremidades.

- Radioterapia intraoperatoria (RIO). La experiencia con RIO es limitada. Su mayor interés está en los sarcomas retroperitoneales (SRP). Se utiliza como *boost* en combinación con la RT externa.
- Braquiterapia. El beneficio de la BT solo se ha demostrado en los SPB de alto grado. La BT tiene varias ventajas: la delimitación del CTV en el acto quirúrgico; la administración de una dosis muy conformada con fracciones de 3-4 Gy, lo cual mejora la eficacia biológica del tratamiento; reduce el tiempo total de tratamiento al administrarse perioperatoriamente, y minimiza la dosis recibida en tejidos sanos. Es necesaria una adecuada geometría del implante. Los catéteres de carga diferida se colocan en el área de riesgo del lecho quirúrgico, definido por el cirujano, a intervalos de 1 cm. El tratamiento no debe administrarse hasta 1 semana después para permitir la cicatrización. Puede utilizarse reconstrucción con colgajos libres

sin que aumente la incidencia de dehiscencia de la herida quirúrgica.

Existen distintas modalidades: BT con baja tasa de dosis (LDR) y BT con alta tasa de dosis (HDR). La BT puede utilizarse sola o combinada con la RT externa.

La BT como monoterapia puede utilizarse en SPB completamente resecados, de grado intermedio o alto y con bordes negativos. Se recomienda dosis de 45-50 Gy en la BT LDR. En la BT HDR fraccionada se recomienda 32-50 Gy, 2/día (separadas más de 6 h), en fracciones de 4 Gy, durante 4-7 días.

La Sociedad Americana de Braquiterapia (ABS) ha recomendado que la BT no se utilice como tratamiento exclusivo en las siguientes circunstancias: a) si el área de riesgo no puede cubrirse adecuadamente con la geometría del implante; b) si los márgenes quirúrgicos son positivos, y c) si hay afectación de la piel. En estos casos debe usarse la RT externa sola o en combinación con la BT como *boost.* La dosis recomendada con BT LDR como *boost* es 15-25 Gy. En la BT como *boost* con HDR se administran 18 Gy, 2/día (separadas más de 6 h), en caso de resecciones R0 o R1; en las resecciones R2 se recomienda 21 Gy en siete fracciones de 3 Gy, durante 3-4 días. La BT como *boost* debe complementarse siempre con RT externa (45-50 Gy)[14].

Otras localizaciones y entidades afines

Sarcomas uterinos

Según los resultados del estudio aleatorizado *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) 55874 se recomienda emplear con los carcinosarcomas estrategias similares a las utilizadas con los adenocarcinomas de alto riesgo (RT pélvica y BT vaginal). En el caso de los leiomiosarcomas, la RT puede estar indicada en el caso de márgenes quirúrgicos positivos y se individualizará la indicación en el resto.

Sarcomas retroperitoneales

La RT está recomendada sobre todo en casos de alto grado y/o márgenes afectos, ya que reduce el riesgo de recaída local. Los resultados de dos estudios prospectivos de RT preoperatoria muestran un beneficio en el control local y supervivencia respecto a la cirugía sola[15].

La RT postoperatoria se asocia a mayor toxicidad por la presencia del intestino en el lecho quirúrgico y por las estructuras cercanas que limitan la dosis total; además, la identificación del volumen de tratamiento es compleja. En cambio, la RT preoperatoria reduce riesgos en órganos críticos debido a las dosis y volúmenes menores. Suelen se adecuados márgenes de 1,5-2 cm sobre el GTV, y dosis de 45-50,4 Gy en fracciones de 1,8-2 Gy.

La RIO presenta su mayor interés en los SRP, y permite dirigir directamente una dosis única de radiación al área de alto riesgo identificada en el acto quirúrgico. La RIO combinada con RT externa ha dado resultados prometedores en términos de control local, pero el seguimiento y el número de pacientes son pequeños.

La BT puede usarse sola o en combinación con la RT externa.

Los tumores recurrentes no irradiados previamente pueden rescatarse mediante cirugía junto con RT preoperatoria, RIO o RT postoperatoria. En las recaídas irresecables en pacientes no irradiados previamente, la RT puede ser una opción.

Sarcomas de cabeza y cuello

Su manejo es similar a los SPB de extremidades y tronco. El problema es el compromiso de espacio por la proximidad de estructuras vitales o funcionalmente relevantes. En estos casos, la RT preoperatoria es recomendable, ya que permite reducir riesgos en órganos críticos. Los casos de tumores de alto grado y/o con márgenes positivos deben recibir RT adyuvante. En tumores irresecables, la RT asociada o no a radiosensibilizantes es el tratamiento de elección.

Dermatofibrosarcoma protuberans

Puede recomendarse la RT adyuvante si los márgenes no son adecuados y no son ampliables. La RT preoperatoria puede valorarse en casos de gran tamaño y abordaje quirúrgico complejo.

Tumor desmoide o fibromatosis agresiva

La RT adyuvante se recomienda tras resección R2 (50 Gy). Tras resecciones R1 es más cuestionada, debiendo valorarse la localización y las opciones de rescate quirúrgico. Para tumores irresecables se recomienda la RT exclusiva (56 Gy). Puede utilizarse la RT preoperatoria, aunque generalmente se emplea de forma postoperatoria.

QUIMIOTERAPIA

La QT tiene un papel incuestionable en el tratamiento de determinados tipos de sarcomas, como el sarcoma de Ewing, el osteosarcoma o el rabdomiosarcoma. Sin embargo, en los SPB que se diagnostican con más frecuencia en el adulto (liposarcoma, leiomiosarcoma, sarcoma sinovial, etc.) la indicación de QT pre o postoperatoria sigue siendo controvertida.

Adyuvancia con esquemas basados en antraciclinas

Durante las décadas de 1970 y 1980 se publicaron 14 ensayos aleatorizados en los que se evaluó la eficacia de la QT adyuvante con esquemas basados en adriamicina (en monoterapia o en combinación, pero sin ifosfamida) frente a la cirugía sola. Los resultados fueron decepcionantes, ya que solo en cuatro ensayos se observó una mejoría en la SLE y tan solo en dos de ellos se observó una ventaja en la SG para el brazo de QT. Diversas causas pudieron influir en la no obtención de resultados más positivos: el limitado número

de pacientes incluidos (la gran mayoría de los estudios con menos de 100), la heterogeneidad en los criterios de inclusión, empleo de dosis de adriamicina hoy consideradas subóptimas y la utilización de otros fármacos de baja actividad (como la vincristina).

Ante el bajo poder estadístico de estos estudios debido a los pequeños tamaños muestrales se llevaron a cabo varios metaanálisis para tratar de dilucidar el posible impacto de la QT adyuvante, de los cuales el más riguroso fue el metaanálisis *Sarcoma Meta-Analysis Collaboration* (SMAC), publicado en 1997[16]. En este metaanálisis se incluyeron 1.568 enfermos procedentes de estos primeros 14 ensayos aleatorizados, en los que se había comparado un esquema de QT adyuvante basado en antraciclinas frente a observación. Los enfermos que habían recibido QT experimentaron una mayor supervivencia libre de recaída (SLR) (*hazard ratio* [HR]: 0,75; intervalo de confianza [IC] 95%: 0,64-0,87), lo que implica beneficio absoluto de un 6-10% a 10 años (es decir, pasar de una SLR a los 10 años del 45 al 55%), con una mayor SLR local (HR: 0,73, IC 95%: 0,56-0,94) y SLR a distancia (HR: 0,70; IC 95%: 0,57-0,85). Aunque se observó una tendencia a una mayor SG, con un HR de 0,89, lo que corresponde a un beneficio absoluto de un 4% a 10 años, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (IC 95%: 0,76-1,03; p = 0,12). Sin embargo, cuando el análisis se restringió al subgrupo de pacientes con sarcomas de tronco y de extremidades, sí se encontró un beneficio significativo en la SG (HR: 0,80; p = 0,029), que supuso un beneficio absoluto de un 7% en la SG a 10 años.

Adyuvancia con esquemas de antraciclinas e ifosfamida

Tras los resultados obtenidos en ensayos que utilizaron la adriamicina como base del tratamiento, los ensayos aleatorizados más recientes se centraron en analizar la eficacia de la QT en los sarcomas de tronco y extremidades, intentando optimizar dosis de antraciclinas e incluyendo ifosfamida

en el esquema de tratamiento. Aunque la superioridad en cuanto a SG de la combinación de antraciclina-ifosfamida frente a la adriamicina no ha sido demostrada en la enfermedad avanzada, existe un amplio consenso respecto a que la actividad antitumoral de la combinación es superior a la monoterapia.

En este sentido, uno de los ensayos aleatorizados más importantes fue realizado por el *Italian Sarcoma Group* (ISG). En 2001, Frustaci, et al. publicaron los primeros resultados de este estudio en el que se evaluó el posible beneficio de cinco ciclos de QT adyuvante con epirubicina e ifosfamida a dosis altas, según el esquema que se especifica en la tabla 3[17]. Se incluyeron 104 pacientes con sarcomas de alto grado, profundos, mayores de 5 cm, de extremidades o tronco. Hay que destacar que el 46% de los mismos correspondían a sarcomas sinoviales o liposarcomas, dos histologías consideradas moderadamente quimiosensibles. El reclutamiento del ensayo se cerró prematuramente en 1996, tras alcanzarse en un análisis intermedio el objetivo primario. En la primera publicación, tras 59 meses de seguimiento, se comunicó un aumento de la mediana de SLE (48 *vs* 16 meses; p = 0,04) y de la mediana de SG (75 *vs* 46 meses; p = 0,03), favorable al brazo de QT. La mejoría en la SG supuso un beneficio absoluto que se incrementó desde un 13% a los 2 años hasta un 19% a los 4 años (69 *vs* 50%). Este llamativo beneficio inicial en SLE y SG perdió la significación estadística cuando se actualizaron los datos a los 7 años. Los resultados finales de este ensayo son difíciles de interpretar, y, probablemente, el cierre prematuro del estudio, con un limitado número de pacientes, pudo influir en la pérdida de significación estadística con los años.

Otro estudio italiano más pequeño, con 88 pacientes, en el que se comparaba la adyuvancia con epirubicina (con o sin ifosfamida) frente a la cirugía sola, y que cerró precozmente por bajo reclutamiento, mostró de nuevo una mejoría de la SLE (69 *vs* 44%; p = 0,01) y de la SG (72 *vs* 47%; p = 0,06) favorable al brazo de QT.

Tabla 3. Esquema de QT neoadyuvante en SPB (utilizado por el ISG y GEIS)

QT	Dosis
Epirubicina	60 mg/m^2 días 1 y 2
Ifosfamida	9 g/m^2: – En 3 días: 3 g/m^2/día días 1-3 – En 5 días: 1,8 mg/m^2/día días 1-5
Tratamiento de apoyo	
– Mesna	1.000 mg/m^2 antes y a las 4 y 8 h de cada ifosfamida
– Hidratación	2.000 cc/día
– Antiemesis	Antiserotoninérgico y dexametasona diarios
– G-CSF profiláctico	Filgrastim 30 días × 7 días (7-14) o pegfilgrastim día +1

Sin embargo, otros tres estudios en los que se ha evaluado la combinación de una antraciclina con ifosfamida no han conseguido demostrar diferencias en SLE ni en SG. En el primero de ellos se evaluó la QT neoadyuvante con adriamicina 50 mg/m^2 en *bolus* e ifosfamida a 5 g/m^2 en 24 h. En otro, se analizó el efecto de QT adyuvante con adriamicina a 50 mg/m^2, dacarbazina a 800 mg/m^2 e ifosfamida a 6 g/m^2. En el tercero de ellos, llevado a cabo por la EORTC, en el que se reclutaron 351 pacientes, el esquema de QT utilizado fue adriamicina 75 mg/m^2 e ifosfamida 5 g/m^2 [18].

Los factores que pudieron influir en los resultados negativos de estos estudios fueron la utilización de dosis de QT subóptimas (ninguno utilizó dosis altas de ifosfamida y solo uno se realizó con dosis óptima de adriamicina) y la inclusión de pacientes con mejor pronóstico (tumores más pequeños y algunos con grado bajo-intermedio) que los del estudio del ISG.

En 2008 se actualizó el metaanálisis de estudios aleatorizados que habían evaluado la QT adyuvante en enfermos con sarcomas de partes blandas. Se analizaron los resultados de 1,953 pacientes procedentes de 18 ensayos clínicos (incluyéndose todos los ensayos con antraciclina-ifosfamida descritos excepto el último de la EORTC, que no estaba disponible en

ese momento). De nuevo, se confirmó el beneficio de la QT adyuvante en cuanto a SLR local (HR: 0,73; IC 95%: 0,56-0,94; p = 0,02) y SLR a distancia (HR: 0,67; IC 95%: 0,56-0,82; p = 0,0001). Lo más interesante de este metaanálisis fue que mientras el tratamiento con esquemas basados en adriamicina no mostró diferencias significativas en SG (HR: 0,82; IC 95%: 0,68-1,03; p = 0,09), cuando el análisis se restringió a los estudios que combinaron antraciclina con ifosfamida, el beneficio en SG era evidente (HR: 0,56; IC 95%: 0,36-0,85; p = 0,01), lo que demuestra la importancia de que la ifosfamida a dosis altas forme parte del esquema de tratamiento adyuvante[19].

Posteriormente, debido a la importante toxicidad asociada a estos esquemas de QT (que se describe en la tabla 4), se planteó evaluar si una reducción en el número de ciclos de QT adyuvante no tenía un impacto negativo a la eficacia, y así podía mejorarse la tolerancia. Para ello, nuevamente el ISG, junto con el GEIS, diseñaron un ensayo fase III de no inferioridad con dos brazos que incluían tres ciclos de QT neoadyuvante, con el esquema de Frustaci, et al., pero solo en uno de ellos tras la cirugía se administraban los dos ciclos restantes para alcanzar los cinco ciclos del primer ensayo. No se observaron diferencias en la SG entre los dos brazos, y los resultados fueron superponibles a los obtenidos por el primer ensayo del ISG, por lo que los autores concluyeron que tres ciclos de epirubicina-ifosfamida a dosis altas no eran inferiores a cinco ciclos[20].

Selección de pacientes candidatos a quimioterapia neoadyuvante

Como se ha comentado, es probable que uno de los principales motivos por los que muchos de los ensayos realizados en sarcomas no han conseguido demostrar un claro beneficio de la QT es, además del escaso número de pacientes de la mayoría de ellos, la inclusión en el mismo estudio de pacientes con riesgos de recaída muy diferentes y la utilización de dosis subóptimas de QT. Los ensayos que han sido positivos, como el del ISG, se han realizado exclusivamente

Tabla 4. Toxicidad grados III-IV del esquema de QT-epirubicina-ifosfamida a dosis altas

Toxicidad	%
Neutropenia G III	30
G IV	38
Neutropenia febril	35
Trombopenia G III	7
G IV	4
Anemia G III	17
G IV	3
Mucositis G III	10
Emesis G III	3

en población de alto riesgo (pacientes con tumores > 5 cm y de alto grado), y en sarcomas de extremidades o tronco. Por tanto, cuando se plantee una QT adyuvante en un primer cribaje deberíamos ceñirnos a pacientes que cumplieran estos criterios, es decir, que tengan el diagnóstico de sarcomas de extremidades o tronco en estadio III, como indican las principales guías clínicas internacionales (*European Society for Medical Oncology* [ESMO] y *National Comprehensive Cancer Network* [NCCN]).

Al no ser considerado un tratamiento estándar, la decisión de administrar QT adyuvante debe ser individualizada y compartida con el paciente, tras una adecuada información sobre la posible toxicidad y los potenciales beneficios. Cuando se plantee este tratamiento deberá optarse por un esquema que combine una antraciclina e ifosfamida a dosis altas, ya que, utilizando un tratamiento en monoterapia o a dosis más bajas, podemos comprometer la eficacia. Debido a la elevada toxicidad asociada a este tipo de esquemas, el tratamiento deberá restringirse a pacientes no ancianos, con buen estado general y sin comorbilidad importante.

Otro punto a considerar con vistas a seleccionar a los candidatos ideales a recibir QT es el subtipo histológico. Hay ciertas histologías (como el sarcoma alveolar o el de células claras) que son resistentes a la QT estándar, por lo que en ellas no se debería plantear una QT adyuvante de este tipo. Por el contrario, hay subtipos histológicos considerados quimiosensibles (como el sarcoma sinovial o el liposarcoma mixoide de células redondas, y en menor medida el sarcoma pleomórfico indiferenciado o el leiomiosarcoma), en los que una QT adyuvante podría obtener un mayor beneficio.

Intentos de mejorar la eficacia de la quimioterapia adyuvante

Administración neoadyuvante

En el historial de estudios comentados previamente se han incluido tanto los de administración preoperatoria como postoperatoria. No hay ensayos clínicos que hayan comparado ambas pautas de tratamiento, aunque teóricamente la administración neoadyuvante podría tener ciertas ventajas al poder facilitarse la cirugía posterior y realizarse un tratamiento precoz de las posibles micrometástasis. La guía clínica de la ESMO sugiere que en los casos en que se plantee QT lo ideal sería administrarla previa a la cirugía, y así han sido los diseños del último estudio aleatorizado en adyuvancia publicado por el ISG/GEIS[20] y del ensayo aleatorizado actualmente en marcha de los mismos grupos (ISG-GEIS 10-01). Los pacientes ideales para proponer una administración preoperatoria serían aquellos con tumores de gran tamaño e histologías quimiosensibles.

Individualizar esquema de quimioterapia según histiotipo

La experiencia clínica con los diversos esquemas de QT en la enfermedad avanzada nos ha permitido identificar que

hay diferencias sustanciales no solo en la quimiosensibilidad de los diferentes subtipos histológicos de sarcomas, sino en la eficacia obtenida con cada esquema terapéutico en cada uno de ellos, lo que sugiere que determinados subtipos histológicos deberían ser considerados entidades distintas y tener tratamientos diferenciados. Este es el racional del ensayo clínico ISG-GEIS 10-01, actualmente en marcha, en el que se está comparando en cada uno de los principales subtipos histológicos la eficacia del esquema de QT estándar frente a un esquema histiotipo-dirigido. Aunque en la enfermedad avanzada en determinados casos ya empieza a ser una realidad el tratamiento individualizado por subtipo histológico, en la adyuvancia habrá que esperar los resultados de este ensayo antes de poderlo plantear de manera asistencial.

Quimioterapia-radioterapia neoadyuvante

Se han realizado diversos estudios en los que se ha evaluado la combinación de RT con QT, tanto con una monoterapia (con adriamicina o ifosfamida) como con una poli-QT. Los resultados más interesantes se han obtenido utilizando el esquema mesna, adriamicina, ifosfamida y dacarbazina (MAID). En dos ensayos fase II que combinaron este esquema con RT neoadyuvante se observaron SLE y SG muy llamativas, por encima de las obtenidas en cohortes históricas, pero a costa de una importante toxicidad, incluidas muertes tóxicas. Debido a la toxicidad y a la ausencia de ensayos aleatorizados que comparen este tratamiento frente a la administración secuencial de QT y RT, la QT-RT permanece como una alternativa terapéutica en investigación.

Quimioterapia intraarterial, perfusión aislada de miembro e hipertermia

La QT intraarterial tendría el potencial beneficio de que a la extremidad le pudiera llegar una dosis más alta del fármaco, pero ni los datos farmacocinéticos ni los ensayos clínicos

han mostrado ninguna ventaja sobre la administración endovenosa, con el agravante de una mayor incidencia de complicaciones vasculares.

La perfusión aislada de miembro es una técnica diferente a la QT intraarterial, en la que se aísla del resto del organismo el sistema venoso y arterial del miembro afecto, conectándolos a una circulación extracorpórea. Esta técnica suele combinarse con una hipertermia, calentándose el circuito a 39-40 ºC, para tratar de incrementar la eficacia de la QT. Se han realizado varios estudios, sobre todo utilizando melfalán y factor de necrosis tumoral (TNF), en los que se ha observado una eficacia significativa, consiguiéndose evitar la amputación en pacientes que eran candidatos a ella antes del tratamiento. Sin embargo, esta técnica no se ha comparado con la infusión endovenosa de QT.

La hipertermia, regional o corporal, también ha sido estudiada al margen de la perfusión aislada de miembro. En un estudio aleatorizado de la EORTC, 341 pacientes recibieron cuatro ciclos de QT neoadyuvante con adriamicina, ifosfamida y etopósido, con o sin hipertermia regional. En el brazo de pacientes tratados con hipertermia se observó una mejor SLR local (HR: 0,58; IC 95%: 0,41-0,83; p = 0,003), aunque la significación estadística solo se mantenía en el subgrupo con sarcomas no localizados en extremidades (principalmente de retroperitoneo). No hubo diferencias en la SG del grupo global de pacientes, pero sí se observó una mejor SG (HR: 0,66; IC 95%: 0,45-0,98; p = 0,038) en aquellos que consiguieron finalizar el esquema de tratamiento preespecificado por protocolo[21]. Aunque la hipertermia resulta una aproximación terapéutica prometedora, las dificultades técnicas y las dudas sobre qué pacientes se beneficiarían realmente de ella han hecho que de momento no se administre en la mayoría de los centros ni sea considerado un tratamiento estándar.

RECORDAR QUE:

- No se debe intervenir ni iniciar un tratamiento a un paciente con un probable diagnóstico de SPB sin que sea evaluado por un CMS con experiencia.
- Existen dos tipos de cirugías, aquella que conserva el miembro y la que no lo conserva (amputación). Con la cirugía conservadora del miembro el paciente no debe tener más riesgo de recidiva local que con una amputación.
- La RT adyuvante está indicada en una mayoría de SPB. Podría evitarse en tumores pequeños de bajo grado, así como en pacientes seleccionados con tumores pequeños de alto grado superficiales o intramusculares puros, siempre que se haya realizado una resección amplia.
- La RT preoperatoria ofrece ciertas ventajas sobre la administración postoperatoria, sobre todo en los sarcomas de extremidades superiores y de retroperitoneo.
- La QT adyuvante ha mostrado beneficio en SG en pacientes con sarcomas de alto grado, mayores de 5 cm y localizados en extremidades o tronco.
- El esquema de QT adyuvante debe incluir una antraciclina e ifosfamida a dosis altas. La administración neoadyuvante puede ser una buena alternativa en tumores grandes y con histologías quimiosensibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Collaborating Centre of Cancer. Guidance on Cancer Services: improving outcomes for people with sarcoma. Systematic review. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). 2006.
2. Gronchi A, Lo Vullo S, Colombo C, et al. Extremity soft tissue sarcoma in a series of patients treated at a single institution: local control directly impacts survival. Ann Surg. 2010;251:506-11.

3. Gustafson P, Dreinhöfer KE, Rydholm A. Soft tissue sarcoma should be treated at a tumor center. A comparison of quality of surgery in 375 patients. Acta Orthop Scand. 1994;65:47-50.
4. Ghert MA, Davis AM, Griffin AM, et al. The surgical and functional outcome of limb-salvage surgery with vascular reconstruction for soft tissue sarcoma of the extremity. Ann Surg Oncol. 2005;12:1102-10.
5. Gortzak Y, Lockwood GA, Mahendra A, et al. Prediction of pathologic fracture risk of the femur after combined modality treatment of soft tissue sarcoma of the thigh. Cancer. 2010;116:1553-9.
6. Mankin HJ, Ortiz-Cruz EJ, Bibiloni J. Long term results and future of the bone allografts. Revista de Ortopedia y Traumatología Española. 1996;40:614.
7. Ortiz-Cruz EJ, Gebhardt MC, Jennings C, Springfield DS, Mankin HJ. The results of intercalary allograft after resection of tumors. A long term follow-up study. J Bone Joint Surg. 1997;79A:97-106.
8. Bekkering WP, Vliet Vlieland TP, Koopman HM, et al. Functional ability and physical activity in children and young adults after limb-salvage or ablative surgery for lower extremity bone tumors. J Surg Oncol. 2011;103:276-82.
9. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcomas of the limbs: a randomized trial. Lancet. 2002;359:2235-41.
10. Al-Absi E, Farrokhyar F, Sharma R, et al. A systematic review and meta-analysis of oncologic outcomes of pre-versus postoperative radiation in localized resectable soft-tissue sarcoma. Ann Surg Oncol. 2010;17:1367-74.
11. García del Muro X, Martín J, Maurel J, et al. Guía de práctica clínica en los sarcomas de partes blandas. Med Clin (Barc). 2011;136(9):408.e1-18.
12. Aletkiar KM, Brennan MF, Healey JH, Singer S. Impact of intensity-modulated radiation therapy on local control in primary soft-tissue sarcoma of the extremity. J Clin Oncol. 2008;26:3340-4.
13. Haas RLM, DeLaney TF, O'Sullivan B, et al. Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84(3):572-80.
14. Ballo MT, Lee AK. Current results in brachytherapy for soft tissue sarcoma. Curr Opin Oncol. 2003;15:313-8.
15. Pawlik TM, Pisters PW, Mikula L, et al. Long-term results of two prospective trials of preoperative external beam radiotherapy for localized intermediate or high-grade retroperitoneal soft tissue sarcoma. Ann Surg Oncol. 2006;13:508-17.
16. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet. 1997;350:1647-54.
17. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. J Clin Oncol. 2001;19:1238-47.
18. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012;13:1045-54.
19. 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;113:573-81.
20. Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M, et al. Short, full-dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. J Clin Oncol. 2012;30:850-6.
21. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. Lancet Oncol. 2010;11(6):561-70.