

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Indicaciones del uso de radioterapia y quimioterapia en pacientes con sarcomas de tronco y extremidades en escenarios neoadyuvante y adyuvante: revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Indications for the use of radiotherapy and chemotherapy in patients with soft tissue sarcomas of the trunk and extremities in the neoadjuvant and adjuvant settings: review of the evidence and therapeutic approach at the Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Javier Rodríguez-Corredor¹, Andrea Marcela Zuluaga-Liberato², Daniela María Cuadrado-Franco³, Jorge Campillo-Pardo⁴, Natallie Jurado-Sanabria⁵, Alex Alvarez-Martinez⁶, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo², Fernando Contreras-Mejía², Ricardo Bruges-Maya², Carlos Lehmann-Mosquera⁷, Eduardo Guerrero-Lizcano⁶, Holman Ballesteros-Gómez⁶, Mauricio García-Mora⁷, Javier Ángel-Aristizábal⁷, Iván Mariño-Lozano⁷, Raúl Suárez-Rodríguez⁷, Carlos Alfonso Duarte-Torres⁷, José Alejandro Esguerra-Cantillo⁶, Luis Felipe Torres-Silva⁶, Diego Felipe Ballén-Lozano², Martín Ignacio Zapata-Laguado², Sandra Esperanza Díaz-Casas⁷

¹ Residente de la Especialización en Oncología Radioterápica, convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

² Unidad de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

³ Especialista en entrenamiento de Especialización en Cirugía de Mama y Tejidos Blandos, convenio Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

⁴ Especialista en entrenamiento de la Especialización en Cirugía Oncológica, convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

⁵ Especialista en entrenamiento de la Especialización en Oncología Clínica, convenio Universidad El Bosque - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

⁶ Grupo Área Oncología Radioterápica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

⁷ Unidad Funcional Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 08/05/2023

Fecha de aceptación: 12/12/2023

Disponible en internet: 27/03/2024

Citación

Rodríguez-Corredor J, Zuluaga-Liberato A, Cuadrado-Franco D, Campillo-Pardo J, Jurado-Sanabria N, Alvarez-Martinez A, *et al.* Indicaciones del uso de radioterapia y quimioterapia en pacientes con sarcomas de tronco y extremidades en escenarios neoadyuvante y adyuvante: revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia. *Rev Col Cancerol.* 2024;28(1):45-56. <https://doi.org/10.35509/01239015.971>

Conflictos de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Correspondencia

Sandra Esperanza Díaz-Casas
Unidad Funcional Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Correo electrónico: sdiaz@cancer.gov.co

Abstract

Soft tissue sarcomas of the trunk and extremities are a heterogeneous group of low-incidence pathologies worldwide in which surgery constitutes the mainstay of treatment. However, local and distant disease recurrence rates are high when surgical management is performed without other treatments. Thus, complementary therapies have been proposed, with limited evidence of their efficacy. Taking this into account, a literature review was conducted to synthesize the available evidence on the use of chemotherapy and radiotherapy in this pathology by the Functional Unit for Breast and Soft Tissue Tumors, the Clinical Oncology Unit, and the Radiation Oncology Group of the Instituto Nacional de Cancerología (INC) (Bogotá, Colombia), achieving a consensus on indications for the use of neoadjuvant and adjuvant radiotherapy and chemotherapy in patients with soft tissue sarcomas of the trunk and extremities at the INC.

Keywords: sarcoma; soft tissue neoplasms; neoplasms, connective and soft tissue; radiotherapy; chemotherapy, adjuvant; radiotherapy, adjuvant; neoadjuvant therapy; surgical procedures, operative; extremities.

Resumen

Los sarcomas de tejidos blandos de extremidades y tronco son un grupo heterogéneo de patologías de baja incidencia a nivel mundial, en los cuales la cirugía constituye el pilar fundamental de su tratamiento, sin embargo, las tasas de recurrencia de la enfermedad local y a distancia son altas cuando se realiza el manejo quirúrgico sin otras terapias; por esta razón, se ha planteado el uso de terapias complementarias, existiendo escasa evidencia de estas, por lo que se realizó una revisión de la literatura, con el fin de sintetizar la evidencia disponible sobre el uso de quimioterapia y radioterapia en esta patología por parte de la Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos, la Unidad de Oncología Clínica y el Grupo Área de Oncología Radioterápica del Instituto Nacional de Cancerología (INC), logrando desarrollar un consenso acerca de las indicaciones del uso de radioterapia y quimioterapia neoadyuvante y adyuvante en pacientes con sarcomas de tejidos blandos en extremidades en el INC.

Palabras clave: sarcoma; neoplasias de los tejidos blandos; neoplasias de los tejidos conjuntivo y blando; radioterapia; quimioterapia adyuvante; radioterapia adyuvante; terapia neoadyuvante; procedimientos quirúrgicos operativos; extremidades.

Introducción

Los sarcomas de tejidos blandos (STB) son tumores de baja incidencia (0,5-1/100 000 habitantes por año), con un origen común en el mesodermo y el ectodermo (para el caso de los tumores malignos de la vaina del nervio periférico) y con una amplia heterogeneidad en los tipos histológicos, ya que representan el 1% en la totalidad de los tumores malignos en adultos y el 15% en los pacientes pediátricos (1).

Los STB de las extremidades corresponden al 43% de la totalidad de los STB, seguidos en frecuencia por los sarcomas localizados en el retroperitoneo y los intraabdominales (1). La Organización Mundial de la Salud ha descrito más de 100 subtipos histológicos y moleculares diferentes de STB, entre los cuales los subtipos más comunes en adultos son el liposarcoma, el leiomioma (LMS) y el sarcoma pleomórfico indiferenciado (2).

Su pronóstico depende, en primer lugar, del grado histológico, seguido por el tamaño del tumor, el tipo histológico, la profundidad, la localización del tumor, los márgenes de resección, entre otros (2), mientras que el manejo del paciente requiere de un abordaje multidisciplinario, siendo el tratamiento quirúrgico con márgenes negativos el pilar de este (3).

El uso de otros tratamientos, como la radioterapia (RT) y la quimioterapia (QMT), ha permitido mejorar el control local (CL) y a distancia de la enfermedad y, a su vez, permitir la preservación de la extremidad hasta en un 47% (4). Por su parte, la supervivencia específica de la enfermedad a 10

años está alrededor del 60%, la recurrencia local (RL) en cirugías compartimentales está cerca del 20% y la recurrencia a distancia se presenta con mayor frecuencia en pulmón, con tasas que van entre el 30% y el 50%. Además, la incidencia de metástasis a distancia al momento del diagnóstico es de aproximadamente 10% y es más probable en pacientes con tumores grandes, profundos y de alto grado histológico (5).

Los avances en la planificación, las técnicas y las imágenes a bordo de la RT de haz externo (EBRT, según sus siglas en inglés) han ampliado los enfoques radioterapéuticos (3), pero aún existen controversias sobre el tiempo para el uso de la RT y la QMT, y hay muchas publicaciones a favor de la indicación en el escenario neoadyuvante para la preservación de la extremidad, con mayor posibilidad de complicaciones en la herida quirúrgica y otras para el uso en adyuvancia en casos de bordes positivos o cercanos, y para los tumores de alto grado histológico con tamaños mayores a 5 cm.

Al tener en cuenta el alto volumen de pacientes con diagnóstico de STB de extremidades y tronco que ingresan al Instituto Nacional de Cancerología (INC), sumado a las controversias en los tratamientos neoadyuvantes y adyuvantes, y debido a la baja incidencia de esta patología (lo que limita la realización de ensayos clínicos aleatorizados), la Unidad Funcional (UF) de Seno y Tejidos Blandos junto con el Grupo Área de Oncología Radioterápica y la Unidad de Oncología Clínica del INC, tomaron la decisión de revisar la evidencia científica disponible a enero del 2023 y establecer un flujograma de manejo con las indicaciones para el uso de QMT y

RT en escenarios neoadyuvantes y adyuvantes, para los pacientes del INC con STB localizados en tronco y extremidades y, finalmente, publicar la revisión no sistemática de la literatura y el flujograma de abordaje terapéutico adoptado por los tres grupos.

Objetivos

- Revisar la evidencia científica disponible para el tratamiento de los STB de tronco y extremidades sobre el uso de: a) RT o QMT neoadyuvante y b) RT o QMT adyuvante.
- Para el tratamiento de los STB de tronco y extremidades, establecer las indicaciones de: a) QMT o RT neoadyuvante y b) QMT o RT adyuvante.

Justificación

Los STB en extremidades constituyen un amplio y heterogéneo grupo de enfermedades con una incidencia baja, constituyendo aproximadamente el 1% de todos los tumores malignos en adultos.

La complejidad de la enfermedad y el estado avanzado en el que los pacientes ingresan a las instituciones, pueden llevar a la realización de cirugías radicales como la amputación, siendo esta la única opción de tratamiento quirúrgico y, en otros casos, llevar a cirugías incompletas con bordes positivos.

Los diferentes subtipos histológicos derivan en distintas características tumorales, variedad de respuesta al tratamiento y resultados oncológicos, lo que sugiere la necesidad de un enfoque de tratamiento multidisciplinario y personalizado para cada paciente.

Dada la rareza y la necesidad de una evaluación y un manejo multimodal, es importante que el tratamiento de estos pacientes se realice en centros de referencia y experticia en sarcoma, incluyendo servicios de patología, radiología, cirugía de tejidos blandos, cirugía oncológica, oncología radioterápica y oncología clínica. Este acercamiento optimiza la planeación del tratamiento, minimiza la duplicación de estudios diagnósticos y reduce el tiempo para el comienzo del tratamiento.

El INC es el principal centro de referencia para sarcomas en Colombia y cuenta con reportes en su anuario estadístico del año 2021 que evidencian hasta 85 casos nuevos de tumores de tejidos blandos

del tronco y extremidades, incluyendo tanto a los de tipo benignos como a los de tipo malignos (6).

Conceptos clave

Sarcoma de tejidos blandos de extremidades: neoplasia maligna de línea mesenquimal originada en los tejidos blandos de las extremidades (2).

Radioterapia neoadyuvante: terapia administrada antes del tratamiento quirúrgico en la cual se utilizan altas dosis de energía (radiación), con el fin de mejorar el CL de la enfermedad (7).

Radioterapia adyuvante: terapia administrada después del tratamiento quirúrgico sobre el lecho tumoral y sus márgenes, en la cual se usan altas dosis de energía (radiación) con el fin de mejorar el CL de la enfermedad (7).

Quimioterapia neoadyuvante: terapia citotóxica administrada antes del tratamiento quirúrgico, con el fin de lograr una reducción de volumen tumoral y controlar la enfermedad micrometastásica (7).

Quimioterapia adyuvante: terapia citotóxica administrada posterior al tratamiento quirúrgico, con el objetivo de lograr un mejor control sistémico de la enfermedad y disminuir la probabilidad de recaída local y a distancia (8).

Recidiva tumoral: documentación de una lesión tumoral previamente no visualizada, después de haber recibido un tratamiento quirúrgico con intención curativa (9).

Metodología

Se realizó una revisión no sistemática de la literatura, para lo cual se conformó un grupo compuesto por especialistas en cirugía de seno y tejidos blandos, oncología radioterápica, oncología clínica y especialistas en formación en estas mismas especialidades, así como por epidemiólogos clínicos, quienes realizaron la búsqueda, la selección, la extracción, la calificación y la síntesis de la evidencia.

Búsqueda de la información

Se hizo una búsqueda utilizando dos bases de datos bibliográficas como fuentes de información: Pubmed/Medline y Embase. Los filtros aplicados para la consulta fueron: literatura publicada y disponible desde el año

1980 hasta enero del año 2023, en idiomas español o inglés, que incluyeran términos MeSH (*Medical Subject Headings*), Emtree y de texto libre previamente seleccionados, los cuales se articularon empleando etiquetas de campo, operadores de proximidad y operadores booleanos.

Los términos de la búsqueda fueron: *sarcoma; soft tissue neoplasms; neoplasms, connective and soft tissue; radiotherapy; chemotherapy, adjuvant; radiotherapy, adjuvant; neoadjuvant therapy; surgical procedures, operative; extremities*, y se obtuvieron un total de 60 artículos.

Selección y síntesis de la evidencia

Posteriormente, se realizó una revisión de los artículos y se seleccionaron aquellos que fueran ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y no aleatorizados de fases II y III, estudios retrospectivos, guías de práctica clínica (GPC) y metaanálisis, encontrando así 36 artículos que cumplieran con dichos parámetros.

Tres autores (Cuadrado-Franco, Zuluaga-Liberato y Rodríguez-Corredor) revisaron de forma independiente todos los artículos y utilizaron los siguientes criterios para la selección de los títulos y los resúmenes más relevantes: artículos a texto completo que incluyeran pacientes mayores de edad con sarcomas de tejidos blandos de tronco o extremidades, que hubieran recibido quimio o radioterapia en el escenario neoadyuvante o adyuvante como terapias complementarias al manejo quirúrgico y que evaluaran los desenlaces oncológicos o clínicos de estos pacientes.

De estos textos se revisaron los resúmenes y se seleccionaron solo 22 estudios retrospectivos, 10 ECA y 4 GPC referentes a los temas de interés según los criterios previamente mencionados y que contenían los ejes temáticos de la revisión.

La extracción de los datos se realizó bajo la supervisión de uno de los docentes del servicio (Zuluaga-Liberato), quien indicó a los tres autores previamente mencionados cómo consolidar la información sobre el diseño de los estudios, los objetivos, los resultados y el análisis de los subgrupos, así como las recomendaciones de las GPC.

Los autores mencionados previamente realizaron una síntesis de la evidencia obtenida en forma de presentación para ser expuesta frente al grupo completo de estudio.

Análisis, discusión y establecimiento de flujogramas para el abordaje terapéutico

Posterior a la síntesis de la evidencia, los especialistas en entrenamiento (Cuadrado-Franco y Rodríguez-Corredor) presentaron los resultados de la revisión narrativa en una reunión en conjunto con los tres grupos involucrados (Seno y Tejidos Blandos, Oncología Radioterápica y Oncología Clínica). En esta sesión estuvieron presentes especialistas de los tres campos, así como otros especialistas en entrenamiento. La discusión incluyó la experiencia institucional en el manejo de los STB de extremidades y tronco y, como resultado de la discusión abierta basada en la evidencia disponible para el tratamiento multidisciplinario de esta patología, se establecieron las indicaciones en un flujograma para el uso de RT y QMT en pacientes con sarcomas de tronco y extremidades en escenarios neoadyuvante y adyuvante.

Síntesis de la evidencia

Revisión sobre el uso de RT

La cirugía es el pilar del tratamiento de los STB resecables. Hasta la década de los 70, el procedimiento quirúrgico estándar era la amputación de la extremidad comprometida.

En 1982, el ensayo prospectivo aleatorizado realizado por Rosenberg *et al.* (4) comparó pacientes que recibieron amputación vs. cirugía conservadora de la extremidad más RT adyuvante. En este estudio, 27 pacientes fueron aleatorizados a cirugía preservadora de la extremidad + RT y 16 pacientes recibieron amputación (la aleatorización fue 2:1). Los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de supervivencia global (SG) ($p=0,99$) y CL ($p=0,06$), donde, a los cinco años, la SG y el CL para amputación y cirugía conservadora de extremidades + RT fueron de 88% vs. 83% y de 100% vs. 85%, respectivamente (5).

La adición de RT a la cirugía conservadora se recomienda actualmente en las guías internacionales (1, 10-11), donde además, la cirugía y la RT se asocian con tasas de RL inferiores al 15% (12). Los datos del mayor estudio retrospectivo (1093 pacientes adultos), realizado por Jepsen *et al.* (13), mostraron un beneficio de la RT adyuvante independientemente del estado de los márgenes,

siendo mayor el beneficio en tumores profundos y de alto grado. En este grupo de pacientes, el riesgo de RL sin RT fue tres veces mayor que con RT, donde la tasa de CL a los cinco años fue del 28% sin RT y del 62% con RT para el margen intralesional; del 74% sin RT y del 81% con RT para el margen marginal y del 87% sin RT y del 93% con RT en márgenes negativos (5, 13-14).

Con base en esta evidencia, las guías internacionales recomiendan agregar la RT a la cirugía conservadora de extremidades en pacientes con lesiones profundas grandes (>5 cm) de alto grado. Para lesiones de bajo grado, la RT está indicada en pacientes con márgenes positivos o recidiva local sin RT previa (5).

El estudio de Koshy *et al.* (15) incluyó a 6960 pacientes en su análisis, encontrando que, para tumores de alto grado, una SG a tres años en pacientes que recibieron RT fue del 73% y del 63% para el grupo que no la recibió ($p < 0,001$).

RT neoadyuvante

Las principales ventajas de la RT preoperatoria son que la dosis total de radiación son más bajas que cuando se indica de forma adyuvante (50 Gy vs. 60-66 Gy), incluso con la posibilidad de realizar técnicas de hipofraccionamiento con las cuales se consiguen dosis administradas aún más bajas con dosis efectivas biológicas equivalentes y, adicionalmente, los volúmenes de tratamiento suelen ser más pequeños, con la consiguiente toxicidad tardía más baja y con un mejor resultado a largo plazo, además, la definición de los volúmenes de destino es fácil, ya que la enfermedad es claramente visible en la resonancia magnética nuclear (RMN) y esto conduce a un aumento de la eficacia radiobiológica, debido a una mejor oxigenación y vascularización del tumor (16).

Finalmente, desde el punto de vista teórico, la resección quirúrgica podría resultar más fácil debido a un menor volumen tumoral y a la formación de una pseudocápsula alrededor del tumor. Así, los pacientes que más pueden beneficiarse de la RT neoadyuvante son aquellos que presentan enfermedad profunda (tamaño mayor a 5 cm), con un alto grado histológico y en los que la cirugía es compleja por la proximidad del STB al haz neurovascular o al hueso (17); aunque la principal desventaja de la RT neoadyuvante es la alta tasa de complicaciones de la herida quirúrgica. Al respecto, el ensayo aleatorizado de O'Sullivan *et al.* (16) reportó un 35% de complicaciones de la herida quirúrgica en el grupo preoperatorio frente a un 17% en el grupo posoperatorio (16). Al tener en cuenta lo

anterior, se recomienda que la cirugía se realice entre cuatro y seis semanas después de terminar la RT, reduciendo el riesgo de complicaciones de la herida secundarias a los efectos agudos de la RT (17), sin embargo, no es recomendable esperar demasiado por el riesgo de desarrollo de fibrosis tardía que podría dificultar la cirugía.

Finalmente, diferentes estudios han avalado el uso de técnicas de hipofraccionamiento en RT (HFRT) con dosis biológicas equivalentes (EQD2), las cuales favorecieron la administración de la terapia en un menor periodo de tiempo y con resultados radiobiológicos similares (18).

RT adyuvante

La RT posoperatoria permite una evaluación patológica definitiva y se asocia con una menor tasa de cicatrices y complicaciones de cicatrización de heridas posoperatorias, además, está especialmente indicada en pacientes con comorbilidades significativas, con un mayor riesgo de complicaciones de la herida (19).

Dentro de las desventajas de la RT posoperatoria se encuentran: la necesidad de irradiar mayores volúmenes objetivo con relación a la RT neoadyuvante y se requieren dosis totales más altas, por lo tanto, se asocia con un mayor porcentaje de toxicidad tardía que la RT preoperatoria. Por otra parte, los efectos secundarios como la fibrosis, la debilidad de las articulaciones, la fractura ósea y el edema suelen ser permanentes y, en consecuencia, pueden reducir la calidad de la vida del paciente (16).

Actualmente, la dosis estándar para la RT adyuvante es de 55 Gy, con un fraccionamiento estándar a un volumen mayor que abarca el lecho quirúrgico cuando los márgenes quirúrgicos son negativos. En el contexto de márgenes positivos, se puede llegar a una dosis total de 60 a 70 Gy (8).

La delimitación se realiza con un volumen objetivo clínico (CTV, según sus siglas en inglés) que debe incluir el lecho tumoral, todos los tejidos manipulados quirúrgicamente, los clips metálicos visibles, la cicatriz quirúrgica, la extensión del campo operatorio y los sitios de drenaje, con un margen longitudinal de 3,5 cm a 4 cm y un margen radial de 1,5 cm, con excepción de los tejidos óseos o fascias que actúan como barreras naturales. Los principales estudios de RT se resumen en la [tabla 1](#).

Tabla 1. Principales estudios sobre el uso de RT en sarcomas de extremidades

Autor (año)	Diseño del estudio	Entorno	N.º de pacientes	Mediana de seguimiento (años)	CL (%)	SLE (%)	SG (%)
					2 años		
Wang <i>et al.</i> (2011) (20)	Fase prospectiva II	EBRT preoperatorio + LSS	79	3,6	94	61,5	80,6
					3 años		
O'Sullivan <i>et al.</i> (2002) (16)	Aleatorizado	EBRT preoperatorio	94	3,3	51	40	51
		EBRT posoperatorio	96		55	40	48
Koshy <i>et al.</i> (2010) (15)	Retrospectivo	LSS solo	3689	No reportado	No reportado	No reportado	73
		LSS + EBRT (antes o después)	3271				63
					5 años		
Pisters <i>et al.</i> (1996) (14)	Prospectivo aleatorizado	LSS solo	164	6,3	69	81	No reportado
		LSS + EBRT			82	84	
Alektiar <i>et al.</i> (2002) (21)	Retrospectivo	LSS + EBRT (antes o después)	41	3	84	No reportado	64
Jebsen <i>et al.</i> (2008) (13)	Retrospectivo	LSS solo	598	5	* Márgenes intralesionales=28 * Márgenes marginales=87	No reportado	No reportado
		LSS + EBRT (antes o después)	381				
Sampath <i>et al.</i> (2010) (22)	Retrospectivo	EBRT preoperatorio	293	5,3	93	No reportado	65
		EBRT posoperatorio	528		87		60
					10 años		
Yang <i>et al.</i> (1998) (12)	Aleatorizado	LSS solo	71	17,9	* Alto grado: 78 * Bajo grado: 68	No reportado	74
		LSS + EBRT posoperatorio	70		* Alto grado: 100 * Bajo grado: 95		75

CL: control local; EBRT: radioterapia de haz externo (siglas en inglés); LSS: cirugía conservadora de extremidades (siglas en inglés); SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad

Recomendaciones de delimitación de volúmenes en RT

El Grupo de Oncología de Radioterapia (RTOG, según sus siglas en inglés) y Haas *et al.* (17, 20) realizaron un consenso sobre las definiciones del volumen objetivo bruto (GTV, según sus siglas en inglés) y el volumen objetivo clínico (CTV, según sus siglas en inglés), así como sobre el volumen de planificación (PTV, según sus siglas en inglés). Así, el GTV se definió en imágenes de resonancia magnética potenciadas por contraste T1, en

el cual se recomienda la fusión de imágenes de tomografía axial computarizada (TAC) y RMN para la planificación del tratamiento (5). Por su parte, el CTV se define como GTV + extensión clínica microscópica, el cual actualmente se obtiene con una expansión de márgenes longitudinales de 3 cm a 4 cm y márgenes radiales de 1,5 cm a GTV; además, se debe tener en cuenta que la extensión del CTV se puede circunscribir a los límites del compartimento anatómico. Finalmente, el PTV corresponde a una expansión isotrópica de 5 a 10 mm del CTV (18).

Resumen de QMT

La principal evidencia del uso de QMT en STB en enfermedad temprana proviene de estudios en pacientes con sarcomas de extremidades. El metaanálisis *SMAC (Sarcoma Meta-analysis Collaboration)* (23) recogió datos de 14 ensayos clínicos publicados hasta la década de los 90, los cuales evaluaron el uso de la QMT adyuvante en pacientes con sarcomas resecables, siendo la mayoría localizados en extremidades y tronco. La QMT utilizada principalmente fue la doxorubicina, sola o en combinación con otros agentes (ciclofosfamida, metotrexato, vincristina, etc.), incluyendo solo un estudio en combinación con ifosfamida. Los resultados de su uso mostraron un beneficio absoluto a 10 años del 6% en RL y del 10% en recurrencia a distancia, sin embargo, no se encontró beneficio en SG.

Durante los siguientes 20 años se desarrollaron múltiples estudios clínicos de QMT adyuvante, y esta vez estuvieron centrados en sarcomas de extremidades, con histologías quimiosensibles, en pacientes con características de alto riesgo de recurrencia como histologías de alto grado, un mayor tamaño tumoral y con esquemas quimioterapéuticos que incluyeron el uso de ifosfamida, y que mostraron resultados heterogéneos. Dos estudios de grupos italianos (23-24), con pobre reclutamiento de pacientes, mostraron beneficio con la QMT adyuvante en supervivencia libre de enfermedad (SLE) a cinco años y en SG a cuatro años, principalmente este fue el estudio que utilizó mayores dosis de ifosfamida por ciclo (9 g/m²), sin encontrar diferencias en recaída local o a distancia (25). El estudio más grande de QMT adyuvante en sarcoma de extremidades, el EORTC 62931 (26), que incluyó a 351 pacientes que recibieron QMT con antraciclinas e ifosfamida, no mostró beneficio en supervivencia libre de recaída (SLR) ni en SG, aunque la población de este estudio es similar a la de los grupos italianos, pero las dosis administradas por ciclo de ifosfamida fueron más bajas (5 g/m²), lo cual puede haber sido determinante para sus resultados.

En el año 2008, un grupo de la Universidad de McMaster en Ontario, Canadá, publicó la actualización del metaanálisis *SMAC* (27), incluyendo cuatro estudios adicionales con población que recibió manejo adyuvante con protocolo MAI (mesna, Adriamicina e ifosfamida), incluyendo en el análisis a un total de 1953 pacientes. Este metaanálisis documentó un beneficio estadísticamente significativo a favor del uso de la QMT adyuvante con una reducción absoluta del riesgo de muerte del 11% (HR=0,56; IC_{95%}=0,36-0,85)

y un número necesario a tratar del 17%; no obstante, una crítica a este metaanálisis es la no inclusión del estudio EORTC 62831 que fue negativo. Dado lo anterior, aún es controversial el uso de QMT adyuvante en STB de extremidades, ya que esta decisión se debe tomar de manera multidisciplinaria e individualizando al paciente, al balancear beneficios y riesgos, donde se seleccionen aquellos con enfermedad de alto riesgo y se favorezcan esquemas con antraciclinas e ifosfamida, siendo las dosis altas de este último, el componente más importante del tratamiento (28).

Con el fin de seleccionar a la población con mayor beneficio, se han creado diferentes estrategias y una de las más utilizadas es la herramienta Sarcuator, la cual predice la supervivencia y la probabilidad de enfermedad a distancia, entre 5 y 10 años, según la edad del paciente, su histología, el tamaño y el grado histológico (29). En el escenario adyuvante, se validó el uso del Sarcuator en la población del estudio EORTC 62931 (26) (se analizaron 290/351 pacientes del estudio), al dividir a la población inicialmente en tres grupos pronósticos según la probabilidad de supervivencia a 10 años (pr-OS): alta (pr-OS >66%), intermedia (pr-OS entre 51% y 66%) y baja (pr-OS ≤51%). De la población estudiada, el 58,5% (n=170) estaban en el grupo de pr-OS alta, el 23,5% (n=68) en pr-OS intermedia y el 17,9% (n=52) en pr-OS baja; también se encontró que la QMT adyuvante disminuye a la mitad el riesgo de recurrencia y muerte en la categoría de pr-OS baja, mientras que no era benéfica en el grupo de pr-OS alta o intermedia. Con el fin de establecer un mejor punto de corte para el beneficio de la terapia sistémica, los participantes del estudio se combinaron y se establecieron dos grupos pronósticos utilizando el Sarcuator: pr-OS baja <60% (n=80) y pr-OS alta ≥60% (n=210), encontrando que había una reducción del riesgo de muerte con la QMT adyuvante en el grupo de pr-OS baja <60% (HR=0,50; IC_{95%}=0,30-0,90) y una reducción en el riesgo de recaída (HR=0,49; IC_{95%}=0,28-0,85); mientras que en el grupo de pr-OS alta no se detectó ningún beneficio. De esta manera, se lograron reconciliar los resultados discordantes entre los estudios con respecto a la terapia sistémica adyuvante (29). Adicionalmente, al momento de la redacción de este estudio, hay un artículo en fase de publicación que validó el uso de esta herramienta en nuestra institución (INC), la cual es ampliamente utilizada por el grupo multidisciplinario de manejo de sarcomas del INC, aplicándola a todos los pacientes con diagnóstico de sarcoma de extremidades y tronco que son llevados a junta multidisciplinaria.

Posteriormente, se realizó un análisis de la probabilidad de supervivencia e incidencia de metástasis a

distancia a 10 años, utilizando el Sarculator con la población del estudio anterior, segmentando a los pacientes en los tres grupos pronósticos (pr-OS baja, intermedia y alta) y confirmando una asociación entre el grupo pronóstico asignado y la OS a 10 años en el contexto neoadyuvante en pacientes con tumores de alto riesgo. Adicionalmente, se encontró una mayor tasa de respuestas parciales por criterios de Choi en la categoría pr-OS intermedia, y el conseguir una respuesta parcial en los grupos de pr-OS baja e intermedia se asoció con una mejor OS que los que tenían enfermedad estable o progresión de la enfermedad. Este análisis mejoró la clasificación pronóstica de pacientes que van a QMT perioperatoria, pero su principal limitante es que al no contar con un brazo comparador sin terapia sistémica, no es posible conocer cuál es el beneficio en SG de la QMT neoadyuvante a través de las diferentes categorías predictoras de riesgo (28). En el INC se encuentra en proceso la realización de un estudio de validación de esta herramienta para las pacientes que ingresan a la UF de Seno y Tejidos Blandos con esta patología.

Los estudios RTOG 9514 (30) y 0630 (20) son investigaciones clínicas no aleatorizadas que evaluaron la respuesta patológica completa (RPC) y los desenlaces oncológicos en pacientes con STB tratados con quimiorradiación o RT neoadyuvante, donde se encontró que una reducción en los volúmenes objetivos fue una práctica apropiada en la RT guiada por imágenes en el contexto neoadyuvante del tratamiento de los STB. Adicionalmente, los resultados de estos estudios sugirieron que los hallazgos histológicos confieren un factor pronóstico de los resultados que deben tenerse en cuenta para adaptarse a la terapia y a una mejor estratificación de los ensayos clínicos, además, la RPC se asoció con mejores resultados de supervivencia en pacientes con STB que recibieron terapia preoperatoria (31).

Con respecto a la pregunta sobre cuál es el mejor esquema de tratamiento de QMT en la neoadyuvancia, se realizó un estudio de fase III por el mismo grupo europeo (ISG STS 1001), que comparó en pacientes de alto riesgo la QMT “estándar” durante tres ciclos (epirrubicina de 120 mg/m² + ifosfamida de 9 g/m²) vs. la QMT dirigida según histología (trabectedina para liposarcoma mixoide, gemcitabina + dacarbacina para LMS, gemcitabina + docetaxel para sarcoma pleomórfico indiferenciado, altas dosis de ifosfamida para sarcoma sinovial e ifosfamida + etopósido para tumor maligno de la vaina neural), sin demostrar superioridad en SLE ni en SG con la administración de QMT dirigida por histologías y en el análisis interino a los 12 meses, por lo que se cerró el estudio por

futilidad (28). En el análisis final del estudio, con un seguimiento de 52 meses en un análisis de subgrupos no especificados, se documentó que al estratificar a los pacientes mediante el Sarculator, la población con alto riesgo (pr-OS <60%) tuvo un beneficio en SG con la QMT con MAI vs. la QMT por histología, mientras que en el grupo de bajo riesgo (pr-OS ≥60%) no hubo diferencias en SLE ni en SG (29). Adicionalmente, se realizó un análisis *post hoc*, donde se evidenció que en el subgrupo de alto riesgo (pr-OS bajo) la QMT neoadyuvante con MAI logró mejorar el riesgo basal (la SG predicha por el Sarculator), mientras que la QMT basada en histología no. Estos resultados apoyaron la validez del Sarculator en el contexto neoadyuvante y la eficacia de la QMT con MAI en el grupo de pacientes con alto riesgo (32).

Otros nomogramas como el PERSAC, desarrollado en Países Bajos, han evaluado el uso de QMT neoadyuvante en pacientes con STB en extremidades, con resultados también favorables que respaldan el uso de MAI vs. la observación en poblaciones de alto riesgo (33), sin embargo y al tener en cuenta la mayor cantidad de evidencia y validación del Sarculator, se prefiere este como herramienta para seleccionar a los pacientes de alto riesgo y que se benefician de recibir QMT.

A la fecha, si bien es ampliamente aceptado el uso del nomograma Sarculator, y así lo indican las GPC (1, 10), aún no existe consenso en la práctica clínica sobre el uso de QMT neoadyuvante o adyuvante en extremidades. En la reunión del grupo Europeo de Sarcomas (*Consensus Conference on the State of Science in Sarcoma* o CSSS) en el año 2022, que incluyó a 52 expertos que debatieron sobre temas controversiales (34), se concluyó con un 75% de votos a favor que la secuencia preferida de tratamiento en pacientes con sarcoma resecable de extremidades consiste en el manejo multimodal de QMT, seguida de RT neoadyuvante y cirugía, con el objetivo de preservación de función de la extremidad.

Respecto al uso de QMT concomitante, se realizó un análisis del estudio de tres vs. cinco ciclos de QMT, donde 152 de 303 pacientes recibieron RT concomitante con epirrubicina e ifosfamida neoadyuvante (dosis total de RT de 44 Gy a 50 Gy que recibieron de forma concurrente con el segundo y tercer ciclo de QMT) y se observó que las tasas de toxicidad hematológica fueron mayores cuando se adicionó la RT vs. solo QMT (leucopenia G4 en 66,4% vs. 56,3% de los casos, anemia G3-4 en 24,3% vs. 20,5% de los casos y trombocitopenia G3-4 en 31,6% vs. 15,9% de los casos), y fue mayor la toxicidad en mujeres (2,5 veces más que los hombres); adicionalmente, se observaron

complicaciones de la herida en el 17% de los pacientes con RT vs. el 10% que no tuvo RT. A pesar de esto, la intensidad de dosis de QMT fue mayor al 90% (93,9% para RT vs. 95,5% sin RT), por lo que consideramos que debe haber mayor evidencia acerca del uso de la quimiorradioterapia (QRT) concomitante para recomendarla y, en caso de utilizarse, tener presente que existe un mayor riesgo de toxicidad (35).

Un estudio en fase III evaluó el uso de hipertermia en sarcomas de extremidades, el EORTC-62961-ESHO 95 (36) incluyó a pacientes con sarcomas de alto riesgo de cualquier localización, donde 149 (43%) de ellos correspondió con sarcomas de extremidades. Su diseño comparó el uso de QMT con etopósido, ifosfamida y Adriamicina (EIA) vs. el mismo esquema de QMT + terapia hipertérmica regional, demostrando un beneficio de la hipertermia regional para todo el grupo tasa de respuesta ($p=0,002$), CL (HR=0,58; IC_{95%}=0,41-0,83) y a distancia (HR=0,7; IC_{95%}=0,54-0,92). En el seguimiento a 10 años se vio un beneficio en SG, con una mediana de 15,4 años con terapia hipertérmica vs. 6,2 años sin hipertermia (HR=0,73; IC_{95%}=0,54-0,98), donde el número necesario a tratar para alcanzar un beneficio en SG a 10 años fue de 10.

En el mismo estudio también realizaron un análisis *post hoc*, encontrando que, para el grupo de sarcomas de extremidades, la SG a 10 años fue de 68,3% vs. 59,2%, con una diferencia absoluta del 9,1% (HR=0,74; IC_{95%}=0,43-1,31). Como limitantes de dicho estudio se tuvo que el protocolo de QMT con etopósido no era convencional, dada su baja actividad en STB y su potencial evento leucemogénico, por lo que los autores sugirieron que se requerían estudios adicionales evaluando otros protocolos quimioterapéuticos asociados a hipertermia con antraciclinas e ifosfamida (36,37); adicionalmente, la pobre disponibilidad de este tratamiento y la incertidumbre que generó un solo estudio, hizo difícil encontrar una reproducibilidad de estos desenlaces.

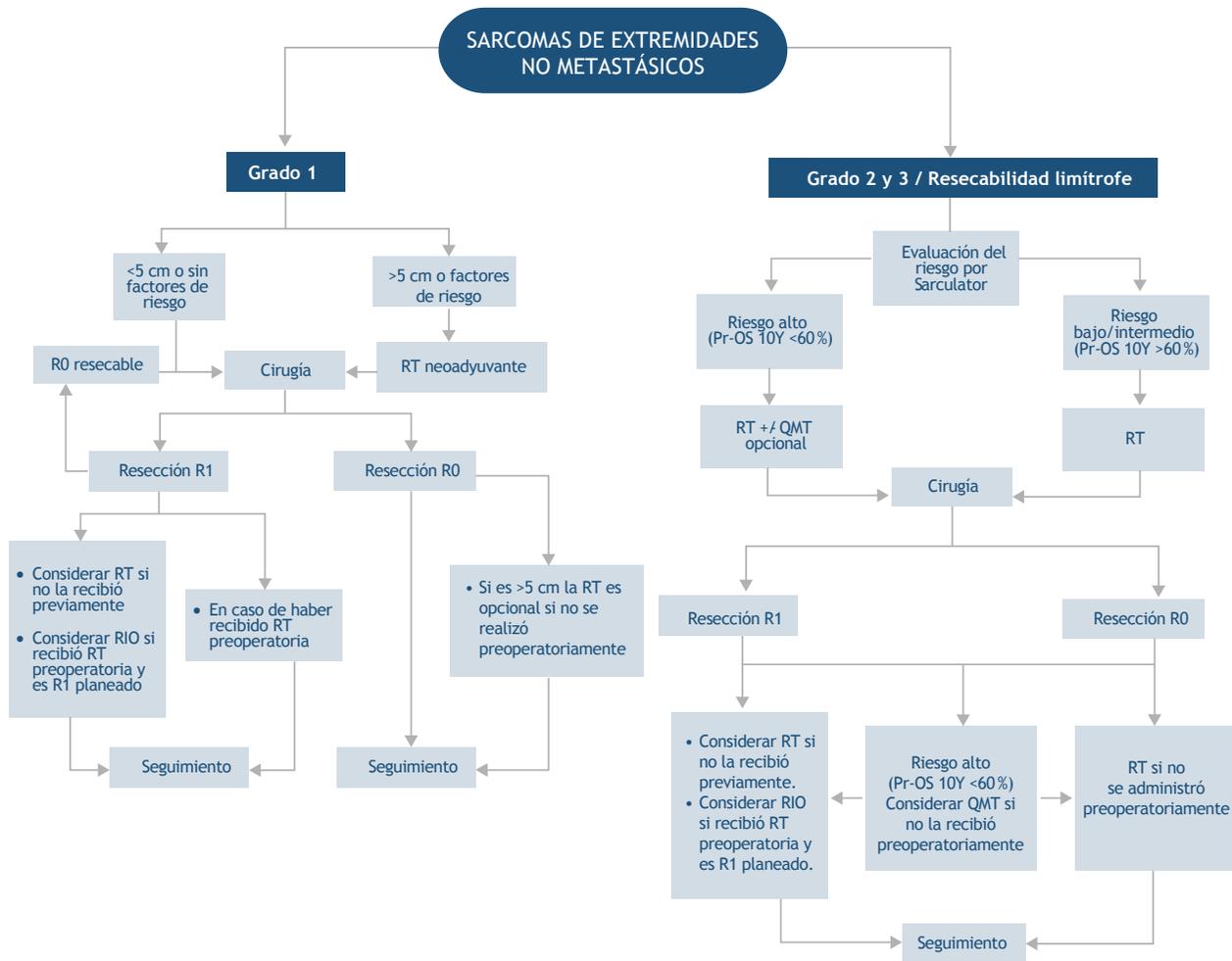
Abordaje terapéutico adoptado por la UF de Seno y Tejidos Blandos, el Grupo Área de Oncología Radioterápica y la Unidad de Oncología Clínica del INC (figura 1)

- Los pacientes con STB de extremidades deben tener una biopsia con aguja Tru-cut (aguja gruesa), idealmente guiada por imágenes del componente sólido no necrótico con estudio completo de inmunohistoquímica, imágenes adecuadas del sitio de la lesión (RMN con gadolinio), imágenes

para descartar compromisos a distancia y completar la estadificación (tomografía de tórax para todas las histologías y TAC de abdomen y pelvis en la mayoría de sarcomas, especialmente en liposarcoma mixoide y LMS), antes de definir su abordaje terapéutico en la junta multidisciplinaria. Una imagen cerebral como parte de la estadificación se debe considerar para sarcoma alveolar de partes blandas, sarcoma de células claras y angiosarcoma.

- Los pacientes con tumores de grado 1 resecables deben ser llevados a resección completa en bloque como terapia inicial, donde se puede considerar la RT neoadyuvante en casos de sarcoma localizado con un tamaño de más de 5 cm o con alto riesgo quirúrgico (riesgo de daño vascular, riesgo de daño neuromotor, adherencia a planos profundos o necesidad de disminución del tamaño tumoral). Si se tiene resección R0 y hay un tamaño mayor a 5 cm, se recomienda considerar la RT adyuvante si no se administró antes y continuar seguimiento; en caso de resección R1, evaluar la posibilidad de realizar una resección R0 y, en caso de no ser posible, considerar RT si no la recibió previamente; por último, en caso de tener resección R1 planeada y de haber recibido RT neoadyuvante, considerar RT intraoperatoria.
- Los pacientes con tumores de grado 2, grado 3 o con resecabilidad limitrofe van a requerir manejo adicional a la cirugía, idealmente en el contexto preoperatorio, por lo que se debe evaluar el riesgo con herramientas como el Sarculator para definir el manejo, así:
 - Alto riesgo, definido como probabilidad de SG a 10 años de menos del 60%: considerar la QMT con MAI por tres ciclos, seguida de la RT neoadyuvante y posterior cirugía entre 4-8 semanas después de finalizada la RT neoadyuvante, previa valoración con imágenes de la respuesta clínica.
 - Riesgo bajo/intermedio, definido como probabilidad de SG a 10 años mayor o igual al 60%: ofrecer RT preoperatoria seguida de cirugía entre 4-8 semanas después de finalizada la RT neoadyuvante, previa valoración con imágenes de la respuesta clínica.
- En pacientes con tumores de grado 2 o 3 con resección R0-R1, considerar la QMT adyuvante con MAI de 3-4 ciclos en caso de no haberla recibido preoperatoriamente y ser de alto riesgo por Sarculator.

- En pacientes con tumores de grados 2 o 3 con resección R0, ofrecer RT adyuvante si no se administró preoperatoriamente y luego continuar seguimiento. En caso de resección R1, evaluar la posibilidad de realizar una resección R0 y, en caso de no ser posible, considerar RT si no la recibió previamente. En caso de tener resección R1 planeada y de haber recibido RT neoadyuvante, considerar RT intraoperatoria.
- Para los pacientes con una primera o segunda recaída locorregional, se debe tener en cuenta el tipo de cirugía previa (R0/R1 o R2), la histología, el grado de diferenciación, el estado funcional del paciente y sus comorbilidades. La conducta se definirá en junta multidisciplinaria entre RT “neoadyuvante”, en caso de no haberla recibido antes, o cirugía como terapia primaria.



OS: supervivencia global (siglas en inglés); QMT: quimioterapia; R0: resección con márgenes libres de tumor; R1: resección con márgenes microscópicos comprometidos por tumor; RIO: radioterapia intraoperatoria; RT: radioterapia

Figura 1. Flujograma del abordaje terapéutico adoptado por la UF de Seno y Tejidos Blandos, el Grupo Área de Oncología Radioterápica y la Unidad de Oncología Clínica del INC, respecto a las indicaciones de RT y QMT neoadyuvante y adyuvante en sarcomas de tronco y extremidades

Limitaciones del estudio

- Al tratarse de una revisión no sistemática de la literatura, existe una alta probabilidad de sesgos, por lo que las recomendaciones dadas en este trabajo deben ser tratadas únicamente como una guía.
- El nivel de evidencia aportado por los estudios encontrados es bajo por tratarse principalmente de estudios retrospectivos y series de casos.
- La heterogeneidad de los estudios encontrados implica que el flujograma de abordaje terapéutico es únicamente una guía y que, por lo tanto, se debe individualizar cada caso en un grupo multidisciplinario.

Declaración de conflictos de interés

El grupo elaborador y los integrantes de la actualización de la evidencia declaran no presentar conflictos de interés.

Referencias

1. von Mehren M, Kane J, Agulnik M, Bui M, Carr-Ascher J, Choy E, *et al.* Soft tissue sarcoma, version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(7):815-33. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0035>
2. Casali P, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, *et al.* Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(supl. 4):IV51-67. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy096>
3. Blay J, Soibinet P, Penel N, Bompas E, Duffaud F, Stoeckle E, *et al.* Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *Ann Oncol.* 2017;28(11):2852-9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx484>
4. Rosenberg S, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennam M, *et al.* The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities. Prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1982;196(3):305-15. <https://doi.org/10.1097/00000658-198209000-00009>
5. Cammelli S, Cortesi A, Buwenge M, Zamagni A, Ferioli M, Ghigi G, *et al.* The role of radiotherapy in adult soft tissues sarcoma of the extremities. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2021;31(8):1583-96. <https://doi.org/10.1007/s00590-021-02990-6>
6. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Anuario estadístico 2021. Bogotá; 2022. Disponible en: <https://www.cancer.gov.co/conozca-sobre-cancer-1/publicaciones/anuario-estadistico-2021>
7. Trimble E, Ungerteider R, Abrams J, Kaplan R, Feigal E, Smith M, *et al.* Neoadjuvant therapy in cancer treatment. *Cancer.* 1993;72(S11):3515-24. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19931201\)72:11+%3C3515::AID-CNCR2820721619%3E3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19931201)72:11+%3C3515::AID-CNCR2820721619%3E3.0.CO;2-A)
8. Dong P, Gewirtz D. Editorial: risks and benefits of adjuvants to cancer therapies. *Front Oncol.* 2022;12: 913626. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.913626>
9. National Cancer Institute. Recurrent cancer: when cancer comes back. Estados Unidos: NIH; 2020 [citado 2023 dic. 18]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/recurrent-cancer>
10. Gronchi A, Miah A, Dei Tos A, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, *et al.* Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(11):1348-65. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.006>
11. Salerno K, Alektiar K, Baldini E, Bedi M, Bishop A, Bradfield L, *et al.* Radiation therapy for treatment of soft tissue sarcoma in adults: Executive summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2021;11(5):339-51. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2021.04.005>
12. Yang J, Chang A, Baker A, Sindelar W, Danforth D, Topalian S, *et al.* Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):197-203. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.1.197>
13. Jebsen N, Trovik C, Bauer H, Rydholm A, Monge O, Sundby K, *et al.* Radiotherapy to improve local control regardless of surgical margin and malignancy grade in extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: a Scandinavian Sarcoma Group Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71(4):1196-203. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.11.023>
14. Pisters P, Harrison L, Leung D, Woodruff J, Casper E, Brennan M. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol.* 1996;14(3):859-68. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.3.859>
15. Koshy M, Rich S, Mohiuddin M. Improved survival with radiation therapy in high-grade soft tissue sarcomas of the extremities: a SEER analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(1):203-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.04.051>
16. O'Sullivan B, Davis A, 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;360(9255):2235-41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09292-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09292-9)
17. Haas R, DeLaney T, O'Sullivan B, Keus R, Le Pechoux C, Olmi P, *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. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.01.062>
18. Koseta-Paterczyk H, Szacht M, Morysiński T, Ługowska I, Dziewirski W, Falkowski S, *et al.* Preoperative hypofractionated radiotherapy in the treatment of localized soft tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(12):1641-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.05.016>

19. White L, Wunder J, Bell R, O'Sullivan B, Catton C, Ferguson P, *et al.* Histologic assessment of peritumoral edema in soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(5):1439-45. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.08.036>
20. Wang D, Zhang Q, Eisenberg B, Kane J, Li X, Lucas D, *et al.* Significant reduction of late toxicities in patients with extremity sarcoma treated with image-guided radiation therapy to a reduced target volume: results of radiation therapy oncology group RTOG-0630 trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(20):2231-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.5828>
21. Alektiar K, Leung D, Zelefsky M, Brennan M. Adjuvant radiation for stage II-B soft tissue sarcoma of the extremity. *J Clin Oncol.* 2002;20(6):1643-50. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.6.1643>
22. Sampath S, Schultheiss T, Hitchcock Y, Randall R, Shrieve D, Wong J. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma: multi-institutional analysis of 821 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(2):498-505. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.06.034>
23. Sarcoma Meta-analysis Collaboration (SMAC). Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):1465-858. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001419>
24. Wang D, Bosch W, Roberge D, Finkelstein S, Petersen I, Haddock M, *et al.* RTOG sarcoma radiation oncologists reach consensus on gross tumor volume and clinical target volume on computed tomographic images for preoperative radiotherapy of primary soft tissue sarcoma of extremity in radiation therapy oncology group studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(4):E525-E528. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.04.038>
25. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, Bonetti M, Azzarelli A, Comandone 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(5):1238-47. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.5.1238>
26. Woll P, Reichardt P, Le Cesne A, Bonvalot S, Azzarelli A, Hoekstra H, *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(10):1045-54. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70346-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70346-7)
27. 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. <https://doi.org/10.1002/cncr.23592>
28. Pasquali S, Colombo C, Pizzamiglio S, Verderio P, Callegaro D, Stacchiotti S, *et al.* High-risk soft tissue sarcomas treated with perioperative chemotherapy: Improving prognostic classification in a randomised clinical trial. *Eur J Cancer.* 2018;93:28-36. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.01.071>
29. Pasquali S, Pizzamiglio S, Touati N, Litiere S, Marreaud S, Kasper B, *et al.* The impact of chemotherapy on survival of patients with extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: revisiting the results of the EORTC-STBSG 62931 randomised trial. *Eur J Cancer.* 2019;109:51-60. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.009>
30. Kraybill W, Harris J, Spiro I, Ettinger D, DeLaney T, Blum R, *et al.* Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation therapy oncology group trial 9514. *J Clin Oncol.* 2006;24(4):619-25. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.5577>
31. Wang D, Harris J, Kraybill W, Eisenberg B, Kirsch D, Ettinger D, *et al.* Pathologic complete response and clinical outcomes in patients with localized soft tissue sarcoma treated with neoadjuvant chemoradiotherapy or radiotherapy: the NRG/RTOG 9514 and 0630 Nonrandomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2023;9(5):646-55. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.0042>
32. Pasquali S, Palmerini E, Quagliuolo V, Martin-Broto J, Lopez-Pousa A, Grignani G, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy in high-risk soft tissue sarcomas: a Sarculator-based risk stratification analysis of the ISG-ST5 1001 randomized trial. *Cancer.* 2022;128(1):85-93. <https://doi.org/10.1002/cncr.33895>
33. Acem I, van Houdt W, Grünhagen D, van der Graaf W, Rueten-Budde A, Gelderblom H, *et al.* The role of perioperative chemotherapy in primary high-grade extremity soft tissue sarcoma: a risk-stratified analysis using PERSARC. *Eur J Cancer.* 2022;165:71-80. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.01.013>
34. Rothermundt C, Andreou D, Blay J-Y, Brodowicz T, Desar I, Dileo P, *et al.* Controversies in the management of patients with soft tissue sarcoma: recommendations of the Conference on State of Science in Sarcoma 2022. *Eur J Cancer.* 2023;180:158-79. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.11.008>
35. Palassini E, Ferrari S, Verderio P, De Paoli A, Martin J, Quagliuolo V, *et al.* Feasibility of preoperative chemotherapy with or without radiation therapy in localized soft tissue sarcomas of limbs and superficial trunk in the Italian Sarcoma Group/ Grupo Español de Investigación en Sarcomas Randomized Clinical Trial: three versus five cycles of full-dose epirubicin plus ifosfamide. *J Clin Oncol.* 2015;33(31):3628-34. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.9394>
36. Issels R, Lindner L, Verweij J, Wessalowski R, Reichardt P, Wust P, *et al.* Effect of neoadjuvant chemotherapy plus regional hyperthermia on long-term outcomes among patients with localized high-risk soft tissue sarcoma: the EORTC 62961-ESHO 95 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(4):483-92. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4996>
37. Issels R, Lindner L, Verweij J, Wust P, Reichardt P, Schem B-C, *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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70071-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70071-1)