

REPORTE DE CASO

Radioterapia neoadyuvante e intraoperatoria en sarcoma de muslo y región poplítea para salvamento de extremidad. Reporte de caso y revisión de la literatura

Preoperative and intraoperative radiotherapy for limb sparing surgical resection in a popliteal fossa sarcoma. Case report and review of the literature

Daniel Fernando Contreras-Pérez^a, Carlos Lehmann-Mosquera^b

a. Cirugía de Mama y Tumores de Tejidos Blandos, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

b. Cirugía de Mama y Tumores de Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

*Autor de correspondencia: Daniel Contreras Pérez Correo electrónico: danielcontrerasp@hotmail.com

Recibido el 16 de mayo de 2018; aceptado el 27 de septiembre de 2018

Disponible en Internet el 13 de febrero de 2019

PALABRAS CLAVE

Sarcoma;
Tejidos blandos;
Partes blandas;
Extremidades;
Radioterapia;
Terapia neoadyuvante;
Radioterapia ayuvante;
Tratamientos conservadores del órgano

KEYWORDS

Sarcoma;
Soft Tissue Tumour;
Extremities;
Radiotherapy;
Neoadjuvant Therapy;
Radiation therapy Adjuvant;
Organ Sparing Treatments.

Resumen Los sarcomas de tejidos blandos de las extremidades necesitan para su manejo la realización de resecciones oncológicas amplias con el fin de lograr márgenes negativos. En ocasiones los casos con compromiso de estructuras neurovasculares y/u óseas requieren la amputación de la extremidad como única alternativa quirúrgica. Presentamos el caso de un paciente con diagnóstico de liposarcoma que comprometía la fosa poplítea y el paquete neurovascular. Recibió radioterapia neoadyuvante, resección compartimental y radioterapia intraoperatoria, que posibilitaron la conservación de la extremidad. La cirugía logró márgenes microscópicos libres, con una adecuada funcionalidad y sin recaída a los 42 meses de seguimiento.

Abstract The patients with soft tissue sarcomas of the extremities are best treated with wide local excisions, with resection of the primary tumor and normal tissue around the lesion, in order to achieve negative margins; usually when the nerves, the vessels or the bone are surrounded by the tumor, amputation is needed. We report the case of a patient with Liposarcoma in the popliteal fossa, with the tumor involving the nerve and popliteal vessels. The patient underwent to limb-sparing treatment, including preoperative radiotherapy, wide local excision and intraoperative radiotherapy, allowing to keep the extremity, with negative margins, acceptable function of the limb and without recurrence after 42 months of follow up.

Introducción

Los sarcomas de tejidos blandos (STB) o de partes blandas son tumores de origen mesenquimal. Están localizados en las extremidades hasta en un 37% de los casos¹. Hasta hace pocas décadas el tratamiento estaba limitado a la amputación de la

extremidad. En la década de los setenta se introdujo el concepto oncológico de “salvamento de extremidad”, siendo factible en los casos que se asegure la obtención de márgenes negativos y se conserve una aceptable función de la extremidad² y que ha evolucionado gradualmente hasta constituirse en el manejo más frecuente en países desarrollados. En el caso de los STB de extremidades, el manejo incluye: la cirugía con principios

oncológicos asociada a radioterapia pre o postquirúrgica; la perfusión aislada de extremidad y la quimioterapia neoadyuvante, de inducción, y postquirúrgica³⁻⁸, con el objetivo de conservar la extremidad con la mejor función posible.

Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente masculino de 48 años con masa en la cara posterior del tercio distal del muslo y la fosa poplítea derecha, de 3 meses de evolución, con rápido crecimiento y dolor leve, sin déficit para la marcha y que ecográficamente correspondía a una masa heterogénea. Al examen físico se documentó una masa de 15 x 10 cm, de consistencia dura, bien delimitada, adherida a planos profundos. No presentaba compromiso cutáneo, adenopatías palpables, ni déficit neurológico.

Se realizó biopsia con aguja cortante de 14G, cuyo reporte histopatológico informó un liposarcoma mixoide de alto grado.

La resonancia magnética (RM) demostró una masa de 16 x 9 x 8 cm, de contornos lobulados y septos gruesos en su interior y que estaba localizada en el tercio distal del muslo con extensión a la región poplítea, y presentaba compromiso profundo de los músculos isquiotibiales, en estrecha relación con las estructuras vasculares y nerviosas. Los estudios de extensión no mostraron compromiso regional ni a distancia. Se clasificó con la 7ª Ed de la AJCC como un estadio III (T2b, G3, N0, M0)⁹.

En junta multidisciplinaria se decidió realizar *radioterapia neoadyuvante* con el objetivo de brindar cirugía conservadora de la extremidad.

Se realizó planeación y simulación computarizada, con administración de radioterapia externa, por técnica conformacional 3D-CRT, con acelerador lineal y energía de 6 MeV; dosis total de 50 Gy, en 25 fracciones de 2 Gy, a PTV1 (lesión tumoral + margen). Se planteó boost con radioterapia intraoperatoria (IORT por sus siglas en inglés, *intraoperative radiotherapy*).

Se realizó RM después de 6 semanas de terminada la

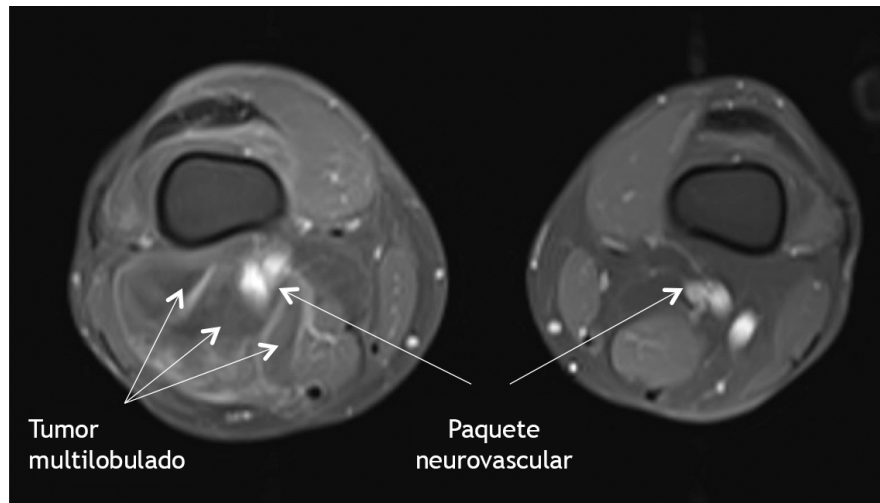


Figura 1. Imagen comparativa de resonancia magnética (T1, TSE-FS, postcontraste) a nivel proximal de la fosa poplítea derecha; obsérvese como el nervio ciático y los vasos poplíteos aparecen rodeados por el tumor.

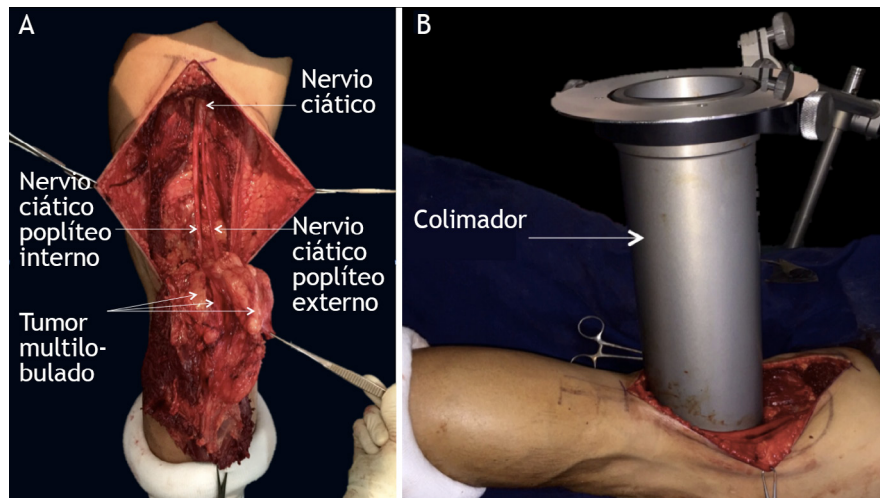


Figura 2. Imágenes intraoperatorias. A. Tumor *in situ* flejado hacia distal; se observan las 2 lobulaciones que atrapan el nervio ciático. Sujeto por la punta de la pinza, aparece el tejido laxo de la pseudocápsula, que separaba el tumor del nervio. B. Radioterapia intraoperatoria. Colimador de 10 cm de diámetro, con bisel de 30° en posición, previa a la alineación con el gantry del equipo Mobetron de RIO. Dentro del campo a irradiar se encuentran los márgenes planeados cercanos, y los vasos poplíteos. El nervio ciático se ha retirado del campo a tratar.

radioterapia. Mostró una leve disminución de las dimensiones del tumor (16,5 x 7,3 x 5,6 cm), lo que corresponde a una enfermedad estable por criterios RECIST (*fig. 1*)¹⁰.

La cirugía de salvamento de extremidad se realizó 9 semanas después de terminada la radioterapia y que permitió el máximo efecto de la radioterapia neoadyuvante. Se resecó del compartimiento medial y posterior del muslo derecho, cuyo hallazgo intraoperatorio más llamativo fue el tejido laxo que recubría todo el tumor brindando un plano de clivaje, inclusive con el nervio ciático, que se encontró abrazado por dos lobulaciones tumorales. Esto permitió realizar la neurolisis y la separación de los vasos poplíteos sin alterar la integridad del tumor (*fig. 2a*).

Se administró IORT utilizando un acelerador lineal de electrones móvil, Mobetron®, con colimador biselado de 30° de 10 cm de diámetro. En el campo a tratar se incluyeron los márgenes planeados cercanos y los vasos poplíteos, con exclusión y protección del nervio ciático. La dosis del boost fue de 15 Gy, energía de 12 MeV, al 100% del lecho tumoral, con dosis máxima a 2 cm de profundidad (*fig. 2b*). Finalmente, el nervio ciático y los vasos poplíteos fueron cubiertos mediante el afrontamiento de los músculos, se posicionaron drenes y se suturó la piel. Recibió manejo analgésico y fue dado de alta al día siguiente.

El estudio de patología del espécimen quirúrgico reportó un liposarcoma bien diferenciado tipo lipoma-like con focos mixoides. Todos los bordes fueron reportados negativos para tumor. Los márgenes planeados cercanos fueron reportados a 1 mm del tumor (*fig. 3*).

Fue evaluado por oncología clínica, que consideró que el paciente recibió tratamiento completo, no tributario de quimioterapia adyuvante. Se inició manejo con rehabilitación oncológica por retracción severa de músculos isquiotibiales y fibrosis local, con lo que desde el décimo mes postoperatorio recuperó los arcos de movimiento y la locomoción independiente. A los 42 meses después de la cirugía el paciente no presenta ni signos clínicos ni imaginológicos (RM) de recaída tumoral (*fig. 4*).

Discusión

Los STB son un grupo heterogéneo de tumores malignos que se originan en el tejido embriológicamente derivado del mesodermo y parte del neuroectodermo, de donde toman sus

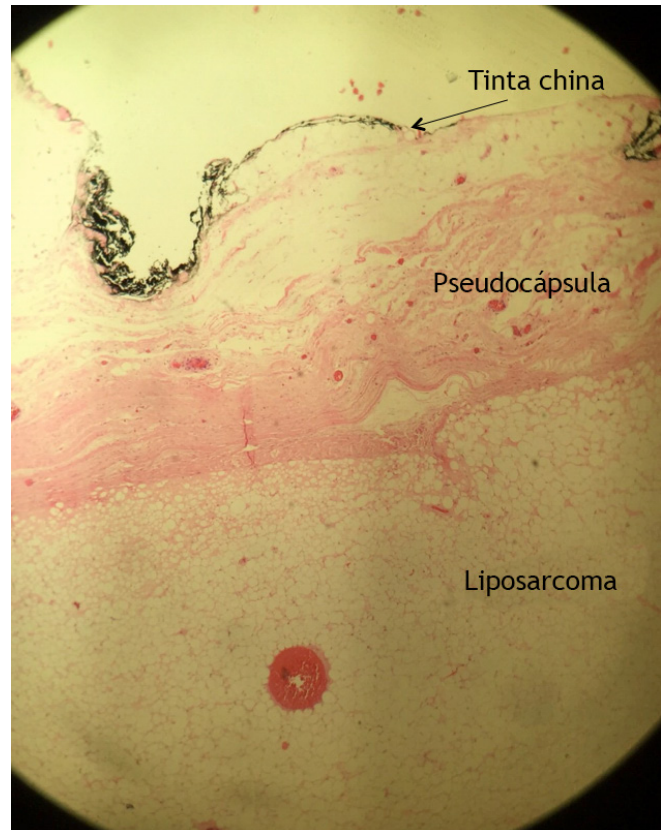


Figura 3. Detalle microscópico del margen planeado cercano, en contacto con el nervio. Nótese el tejido tumoral en la parte inferior de la imagen, con una capa de tejido laxo en la periferia, separando el contacto del tumor con la tinta china (pseudocápsula).

características histológicas¹¹. Constituyen menos del 1% de todos los tumores malignos en adultos¹², con una incidencia global de 6 casos nuevos por cada 100.000 habitantes cada año¹³. Pueden hallarse en cualquier parte del cuerpo, y casi la mitad de ellos se localizan en las extremidades, principalmente en los miembros inferiores, seguidos en frecuencia por los sarcomas

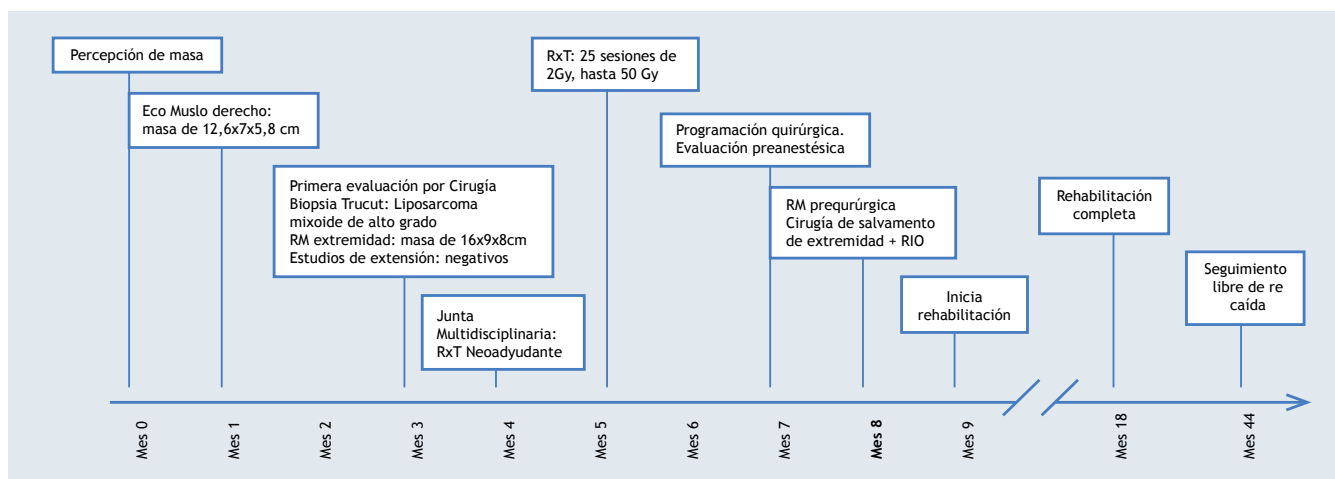


Figura 4. Línea del tiempo y secuencia de manejo.

de localización retroperitoneal e intraabdominal¹. La cuarta edición de la clasificación de tumores de tejidos blandos y óseos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) describe las características morfológicas, inmunohistoquímicas y genéticas que permiten diferenciar con certeza los múltiples tipos histológicos de los sarcomas de tejidos blandos, confiriéndole a cada uno de ellos diferencias en su comportamiento biológico y clínico, su pronóstico y sus opciones terapéuticas^{2, 14, 15}. La nueva clasificación de la 8ª edición de la AJCC confirma la fuerte relación entre el grado histológico y la supervivencia libre de enfermedad. Además, establece una diferencia adicional en el pronóstico de los sarcomas de tejidos blandos, dependiendo de su localización y tamaño, dando importancia a las dimensiones en los casos de tumores mayores de 5 cm. Según la nueva clasificación este paciente corresponde a un estadio IIIB (T4, G3, N0, M0)¹⁶.

Cirugía de salvamento de extremidad

Hasta hace pocas décadas en los casos de STB de extremidades con compromiso de estructuras neurovasculares y/u óseas, el principio de la cirugía oncológica para la extremidad consistía únicamente en la elección del nivel de amputación correcto¹⁷⁻¹⁹. El concepto de “salvamento de extremidad” fue introducido en la década de 1970 con los trabajos del Memorial Sloan Kettering, de la Universidad de Nueva York y del Children´s Hospital de Filadelfia. Desde entonces ha evolucionado gradualmente con la introducción de nuevas tecnologías y actualmente se ha posicionado como una opción terapéutica especializada para los tumores de localización proximal en las extremidades^{17,18}. Su objetivo es lograr márgenes de resección libres de tumor tan amplios como sea posible y conservar la función de la extremidad¹⁷.

El manejo local de los STB en adultos generalmente requiere la resección quirúrgica amplia combinada con radioterapia²⁰, con el objetivo de disminuir la recurrencia local y mejorar las tasas de supervivencia libre de enfermedad²¹, con un posible beneficio sobre la supervivencia global²². Si la radioterapia es administrada previa a la cirugía se denomina *radioterapia neoadyuvante* y si es posterior a la cirugía se le denomina radioterapia adyuvante^{23, 24}. En la radioterapia adyuvante son administradas dosis entre 60 a 68 Gy en un período de 6 a 7 semanas irradiando un volumen tisular amplio que incluye: el lecho tumoral, los márgenes quirúrgicos y los sitios de inserción de los drenes. Tiene la ventaja de la confirmación histológica postquirúrgica antes de iniciar la terapia adyuvante, así como una menor tasa de complicaciones relacionadas con la herida^{22, 23}.

Radioterapia neoadyuvante

La cirugía de salvamento de extremidad con *radioterapia neoadyuvante* logra tasas de supervivencia libre de recaída local y de supervivencia global similares a los de la amputación en STB de las extremidades²⁰. Tiene la ventaja de usar menores dosis de radioterapia (50 Gy), con un menor volumen irradiado y menores tasas de toxicidad tardía respecto a la radioterapia adyuvante²⁵. Asimismo, permite lograr mejor resecabilidad del tumor asegurando márgenes microscópicos libres y aumenta la posibilidad de conservar la extremidad con una aceptable funcionalidad²⁶⁻²⁸. En el ensayo clínico controlado reportado por O'Sullivan et al., la *radioterapia neoadyuvante* mostró tasas de supervivencia discretamente mejores que la radioterapia

adyuvante²². Las mejores respuestas con la *radioterapia neoadyuvante* se obtienen en el liposarcoma mixoide²⁹, los sarcomas localmente avanzados, los de localización proximal, en pacientes ancianos y aquellos con antecedente de falla a la quimioterapia neoadyuvante o a la perfusión aislada de la extremidad^{30, 31}.

Efectos de la RxT neoadyuvante sobre el tumor y la formación de pseudocápsula

Existen varios factores pronósticos en los STB de extremidades, tales como el tamaño tumoral, la profundidad, el tipo y el grado histológico, pero el factor pronóstico más importante para la recurrencia local es el estado de los márgenes de resección^{27, 32}. La *radioterapia neoadyuvante* tiene la posible ventaja de producir una *pseudocápsula* (fig. 3), que llega a ser gruesa y acelular y con la que se espera se reduzca el riesgo de márgenes positivos y la recurrencia local³³. Otros hallazgos histopatológicos del tumor que ha sido irradiado preoperatoriamente consisten en grados variables de: necrosis, edema, esclerosis, fibrosis, atrofia, hialinización, maduración adipocítica y otros cambios reactivos^{26, 34}.

Medición de la respuesta tumoral a la radioterapia neoadyuvante

La respuesta tumoral a la radioterapia puede ser evaluada según los criterios RECIST³⁵. Sin embargo, estudios recientes indican que el tumor puede permanecer de un tamaño estable o inclusive aumentar sus diámetros debido a la necrosis y el edema tumoral, sin considerarse un signo de falta de respuesta a la *radioterapia neoadyuvante*^{26, 36, 37}. En el estudio de *Le Grange et al.* los criterios RECIST, demostraron enfermedad estable en el 89% de los tumores, lo que no reflejó la disminución en los volúmenes tumorales observados en el 80% de los mismos²⁶. Lo anterior determina la necesidad de nuevas formas de medición prequirúrgica de la respuesta tumoral a la radioterapia neoadyuvante. Pequeñas series retrospectivas de casos han intentado establecer una correlación entre los resultados de la evaluación histopatológica del espécimen quirúrgico y hallazgos imaginológicos, a partir de tomografía por emisión de positrones (PET-CT) o RM, sin lograr resultados concluyentes³⁸⁻³⁹.

Los criterios desarrollados por Choi para la evaluación tomográfica de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante con o sin radioterapia de los tumores estromales gastrointestinales, fueron adaptados por Stacchiotti et al. para la evaluación comparativa mediante resonancia magnética contrastada de los sarcomas de tejidos blandos de alto riesgo localizados en el tronco y las extremidades antes y después de la terapia sistémica. Introdujeron la evaluación de la densidad del tumor en las imágenes de TAC o RM contrastadas, como una nueva alternativa para la evaluación de la respuesta tumoral obtenida con las nuevas terapias sistémicas. Los resultados demostraron que el uso de los criterios de Choi tienen una mejor predicción de buena respuesta a la terapia neoadyuvante que la tradicional evaluación basada exclusivamente en las dimensiones tumorales de las guías WHO y RECIST⁴⁰⁻⁴². Otro método estudiado es la disminución en la actividad metabólica del tumor en el PET/CT, aún sin resultados concluyentes^{43,44}.

Choi reportó que la imagen de control se realizó 8 semanas después de terminada la neoadyuvancia⁴⁰. La mayoría de protocolos actuales contemplan realizar la cirugía entre 4 y 6

semanas después de terminada la terapia neoadyuvante, con la recomendación de realizar la imagen postneoadyuvancia lo más cerca posible a la fecha de la cirugía^{42, 45, 46}.

IORT

Los STB en extremidades frecuentemente envuelven estructuras críticas para su funcionamiento como troncos nerviosos, arterias, venas y hueso. Realizar la resección tumoral con márgenes cercanos o planeados positivos, tiene un riesgo de recurrencia local a 5 años del 3,6%, en contraste con el 37,5% observado en los márgenes positivos no planeados⁴⁷. Dagan et al. reportaron que la administración de *radioterapia neoadyuvante* permitió realizar la resección marginal (R1), sin desfavorecer el control local ni la supervivencia libre de amputaciones a 5 años, cuando fueron comparadas con las resecciones amplias²⁷. No obstante, si las estructuras mencionadas persisten embebidas o invadidas por el tumor después de la terapia neoadyuvante, lo más aconsejable es que se realice su resección quirúrgica en bloque, para evitar violar intraoperatoriamente la integridad del sarcoma⁴⁵. En estos casos, con el objetivo de mejorar el control local, está indicado administrar un refuerzo de radioterapia (Boost), por medio de braquiterapia^{48,49}, IORT o radioterapia externa postoperatoria^{23,50}. La incidencia de recurrencia locorregional en pacientes con sarcomas de retroperitoneo que recibieron el refuerzo con IORT fue del 20%, comparado con un 80% en quienes fueron tratados con radioterapia externa postoperatoria²³.

La IORT es una técnica de radioterapia que ha sido empleada en el manejo adyuvante de múltiples neoplasias. Para su administración requiere de un acelerador lineal de electrones y de una mesa quirúrgica que sean capaces de lograr múltiples rangos y ángulos de movimiento, con el fin de alinearse mutuamente y entregar una dosis única de alta energía a los márgenes quirúrgicos cercanos o contaminados microscópicamente por tumor. Su objetivo es mejorar el control local del tumor, por medio de la adición de una dosis mayor de radiación al lecho tumoral con la posibilidad de aislar las estructuras sensibles para lograr una menor toxicidad en los tejidos vecinos; de esta manera se entrega de un modo seguro y homogéneo la mayor dosis biológicamente efectiva. Su eficacia biológica es 2 a 2,5 veces mayor que su valor nominal administrado con el fraccionamiento convencional⁵¹. Los datos de estudios de IORT en STB de extremidades con seguimientos de 2 y 3 años han mostrado tasas de control local entre el 87% a 92%^{52, 53}.

IORT en el INC

En el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Colombia se utiliza un acelerador lineal de rayo de electrones, autoblandado y portátil, de la marca Mobetron-IntraOp® y que puede ser movilizado dentro de un quirófano sin requerir blindaje de las paredes del mismo. Una vez que es realizada la escisión quirúrgica del tumor, el equipo permite ser movilizado y alineado con el campo que se desea tratar. Entregando la dosis de irradiación previamente planeada, a una profundidad específica, que puede ser programada entre 2 y 5 cm. Posterior a la radioterapia intraoperatoria, que puede durar hasta 2 minutos, el equipo y el colimador son retirados y esto permite al cirujano terminar el acto quirúrgico. En el INC esta tecnología está siendo utilizada en el manejo de pacientes con cáncer de mama, sarcomas retroperitoneales y STB de extremidades.

Complicaciones

Los procedimientos de salvamento de la extremidad tienen una tasa de complicaciones alta, tales como: infecciones, necrosis, fracturas, inestabilidad articular, osteoartritis tardía, necesidad de nuevas cirugías e inclusive la amputación tardía^{18, 54}. La morbilidad asociada con las complicaciones de la herida de los pacientes tratados con radioterapia produce un deterioro en la funcionalidad de la extremidad y en la calidad de vida. La función y la calidad de vida pueden ser medidas con la Escala de la Sociedad de Tumores MusculoEsqueléticos (MSTS) y el Puntaje de Salvamento de Extremidad de Toronto (TESS)⁵⁵. Los pacientes tratados con *radioterapia neoadyuvante* tienen peores puntajes al ser evaluados durante los primeros seis meses después de la cirugía, pero en seguimientos posteriores no se evidenciaron diferencias al ser comparados con los resultados obtenidos en los pacientes tratados con radioterapia postoperatoria^{22, 56}. El seguimiento a dos años de un ensayo clínico controlado que comparó la *radioterapia neoadyuvante* vs. adyuvante, encontró en los pacientes que recibieron radioterapia postoperatoria una tendencia sin significancia estadística a presentar más fibrosis, edema y rigidez articular, lo que se tradujo en peores puntajes de funcionalidad de la extremidad⁵⁷.

En conclusión, el objetivo de la cirugía de STB de las extremidades es lograr márgenes de resección libres de tumor, tan amplios como sea posible, y conservar la función de la extremidad, especialmente cuando el tumor compromete las estructuras neurovasculares, las articulaciones y el hueso. La cirugía de salvamento de extremidad con *radioterapia neoadyuvante* logra tasas de supervivencia libre de recaída local y de supervivencia global similares a los de la amputación en STB de las extremidades²⁰. Asimismo, existen otras ventajas que incluyen el uso de menores dosis de radioterapia como son la reducción de las tasas de toxicidad tardía respecto a la radioterapia adyuvante y la mejoría de la reseabilidad del tumor asegurando márgenes microscópicos libres, que permiten la conservación de la extremidad con una aceptable funcionalidad²⁶. Finalmente, cuando está disponible el equipo de radioterapia intraoperatoria se suma el beneficio de una dosis adicional de radioterapia sobre el lecho del tumor reseado que permite preservar estructuras importantes para el funcionamiento de la extremidad.

Bibliografía

1. Pisters PWT. Clinical evaluation and treatment of soft tissue tumours. In: Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW, editors. *Enzinger & Weiss's Soft Tissue Tumors*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016;25(4): 677-95.
2. Cable MG, Randall RL. Extremity soft tissue sarcoma: tailoring resection to histologic subtype. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25(4):677-95.
3. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, Ettinger DS, DeLaney TF, Blum RH, 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.
4. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, Ettinger DS, DeLaney TF, Blum RH, et al. Long-term results of a phase 2 study of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *Cancer*. 2010;116(19):4613-21.

5. Duarte C, García M, Lehmann C, Sánchez R, Manrique J. Perfusión aislada de extremidades: experiencia inicial del Instituto Nacional de Cancerología, 2007-2008. *Rev Colomb Cancerol*. 2011;15(2):67-74.
6. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wust P, Reichardt P, Schem BC, 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.
7. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Lancet*. 1997;350(9092):1647-54.
8. Henshaw RM, Priebe DA, Perry DJ, Shmookler BM, Malawer MM. Survival after induction chemotherapy and surgical resection for high-grade soft tissue sarcoma. Is radiation necessary? *Ann Surg Oncol*. 2001;8(6):484-95.
9. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th Ed. New York, NY: Springer; 2010. p. 291.
10. Padhani AR, Ollivier L. The RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria: implications for diagnostic radiologists. *Br J Radiol*. 2001;74:983-6.
11. Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW. General considerations. In: Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW, editors. *Enzinger & Weiss's Soft Tissue Tumors*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 1-10.
12. Pike J, Clarkson PW, Masri BA. Soft tissue sarcomas of the extremities: How to stay out of trouble. *BC Medical Journal*. 2008;50(6):310-8.
13. Ferrari A, Sultan I, Huang TT, Rodriguez-Galindo C, Shehadeh A, Meazza C, et al. Soft tissue sarcoma across the age spectrum: a population-based study from the Surveillance Epidemiology and End Results database. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(6):943-9.
14. Fletcher CD, Hogendoorn P, Mertens F, Bridge J. *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2013.
15. Jo VY, Doyle LA. Refinements in sarcoma classification in the current 2013 World Health Organization classification of tumours of soft tissue and bone. *Surg Oncol Clin*. 2016;25(4):621-43.
16. Amin MB. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th Ed.: Springer; 2017. p. 507.
17. Henshaw R, Malawer M. Review of endoprosthetic reconstruction in limb-sparing surgery. In: Malawer MM, Sugarbaker PH, editors. *Musculoskeletal cancer surgery treatment of sarcomas and allied diseases*. 1. 1st ed. New York: Kluwer Academic Publishers; 2001. p. 381-402.
18. Pardasany PK, Sullivan PE, Portney LG, Mankin HJ. Advantage of limb salvage over amputation for proximal lower extremity tumors. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;444:201-8.
19. López CM, Alfeirán A, Escobar G, Maafs E, Herrera A. Cirugía conservadora en sarcomas de tejidos blandos en extremidades. *Rev Inst Nac Cancerol (Mex)*. 1997;43(4):2006.
20. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennan M, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg*. 1982;196(3):305-15.
21. Kachare SD, Brinkley J, Vohra NA, Zervos EE, Wong JH, Fitzgerald TL. Radiotherapy associated with improved survival for high-grade sarcoma of the extremity. *J Surg Oncol*. 2015;112(4):338-43.
22. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9325):2235-41.
23. Miller ED, Xu-Welliver M, Haglund KE. The role of modern radiation therapy in the management of extremity sarcomas. *J Surg Oncol*. 2015;111(5):599-603.
24. Al-Absi E, Farrokhyar F, Sharma R, Whelan K, Corbett T, Patel M, 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(5):1367-74.
25. Haas RL, Delaney TF, O'Sullivan B, Keus RB, Le Pechoux C, Olmi P, et al. Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where? *Inter J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(3):572-80.
26. Le Grange F, Cassoni AM, Seddon BM. Tumour volume changes following pre-operative radiotherapy in borderline resectable limb and trunk soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(4):394-401.
27. Dagan R, Indelicato DJ, McGee L, Morris CG, Kirwan JM, Knapik J, et al. The significance of a marginal excision after preoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma of the extremity. *Cancer*. 2012;118(12):3199-207.
28. Gingrich AA, Bateni SB, Monjabez AM, Darrow MA, Thorpe SW, Kirane AR, et al. Neoadjuvant radiotherapy is associated with R0 resection and improved survival for patients with extremity soft tissue sarcoma undergoing surgery: a National Cancer Database analysis. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(11):3252-63.
29. Chung PW, Deheshi BM, Ferguson PC, Wunder JS, Griffin AM, Catton CN, et al. Radiosensitivity translates into excellent local control in extremity myxoid liposarcoma: a comparison with other soft tissue sarcomas. *Cancer*. 2009;115(14):3254-61.
30. Levy A, Bonvalot S, Bellefqih S, Vilcot L, Rimareix F, Terrier P, et al. Is preoperative radiotherapy suitable for all patients with primary soft tissue sarcoma of the limbs? *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(12):1648-54.
31. Look Hong NJ, Hornicek FJ, Harmon DC, Choy E, Chen YL, Yoon SS, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for patients with high-risk extremity and truncal sarcomas: a 10-year single institution retrospective study. *Eur J Cancer*. 2013;49(4):875-83.
32. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 1980(153):106-20.
33. Miah AB, Hannay J, Benson C, Thway K, Messiou C, Hayes AJ, et al. Optimal management of primary retroperitoneal sarcoma: an update. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014;14(5):565-79.
34. Shah D, Borys D, Martinez SR, Li CS, Tamurian RM, Bold RJ, et al. Complete pathologic response to neoadjuvant radiotherapy is predictive of oncological outcome in patients with soft tissue sarcoma. *Anticancer Res*. 2012;32(9):3911-5.
35. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(3):205-16.
36. Miki Y, Ngan S, Clark JC, Akiyama T, Choong PF. The significance of size change of soft tissue sarcoma during preoperative radiotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(7):678-83.
37. Delisca GO, Alamanda VK, Archer KR, Song Y, Schwartz HS, Holt GE. Tumor size increase following preoperative radiation of soft tissue sarcomas does not affect prognosis. *J Surg Oncol*. 2013;107(7):723-7.
38. Roberge D, Skamene T, Nahal A, Turcotte RE, Powell T, Freeman C. Radiological and pathological response following

- pre-operative radiotherapy for soft-tissue sarcoma. *Radiother Oncol.* 2010;97(3):404-7.
39. Benz MR, Allen-Auerbach MS, Eilber FC, Chen HJ, Dry S, Phelps ME, et al. Combined assessment of metabolic and volumetric changes for assessment of tumor response in patients with soft-tissue sarcomas. *J Nucl Med.* 2008;49(10):1579-84.
 40. Choi H. Critical issues in response evaluation on computed tomography: lessons from the gastrointestinal stromal tumor model. *Curr Oncol Rep.* 2005;7(4):307-11.
 41. Stacchiotti S, Collini P, Messina A, Morosi C, Barisella M, Bertulli R, et al. High-grade soft-tissue sarcomas: tumor response assessment—pilot study to assess the correlation between radiologic and pathologic response by using RECIST and Choi criteria. *Radiology.* 2009;251(2):447-56.
 42. Stacchiotti S, Verderio P, Messina A, Morosi C, Collini P, Lombart-Bosch A, et al. Tumor response assessment by modified Choi criteria in localized high-risk soft tissue sarcoma treated with chemotherapy. *Cancer.* 2012;118(23):5857-66.
 43. Herrmann K, Benz MR, Czernin J, Allen-Auerbach MS, Tap WD, Dry SM, et al. 18F-FDG-PET/CT Imaging as an early survival predictor in patients with primary high-grade soft tissue sarcomas undergoing neoadjuvant therapy. *Clin Cancer Res.* 2012;18(7):2024-31.
 44. Evilevitch V, Weber WA, Tap WD, Allen-Auerbach M, Chow K, Nelson SD, et al. Reduction of glucose metabolic activity is more accurate than change in size at predicting histopathologic response to neoadjuvant therapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clin Cancer Res.* 2008;14(3):715-20.
 45. Tanabe K, Pollock R, Ellis L, Murphy A, Sherman N, Romsdahl MM, et al. Influence of surgical margins on outcomes in patients with preoperatively irradiated extremity soft tissue sarcomas. *Cancer.* 1994;73(6):1652-9.
 46. Messiou C, Bonvalot S, Gronchi A, Vanel D, Meyer M, Robinson P, et al. Evaluation of response after preoperative radiotherapy in soft tissue sarcomas: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer- Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG) and Imaging Group recommendations for radiological examination and reporting with an emphasis on magnetic resonance imaging. *Eur J Cancer.* 2016;56:37-44.
 47. Gerrand CH, Wunder JS, Kandel RA, O'Sullivan B, Catton CN, Bell RS, et al. Classification of positive margins after resection of soft-tissue sarcoma of the limb predicts the risk of local recurrence. *J Bone Joint Surg Br.* 2001;83(8):1149-55.
 48. Gamboa C. Radioterapia en sarcoma de los tejidos blandos. *Rev Inst Nac Cancerol (Mex).* 1997;43(1):40-5.
 49. Pellizzon A, Salvajoli J, Novaes P, Fogaroli R, Maia M, Ferrigno R. Cirurgia conservadora, radioterapia externa e refoco de dose com braquiterapia de alta taxa de dose: uma nova perspectiva no tratamento de sarcomas de partes moles do adulto. *Radiol Bras.* 2002;35(2):89-92.
 50. Alektiar KM, Velasco J, Zelefsky MJ, Woodruff JM, Lewis JJ, Brennan MF. Adjuvant radiotherapy for margin-positive high-grade soft tissue sarcoma of the extremity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48(4):1051-8.
 51. Sztankay A. Importance of intraoperative radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcoma: data at hand. *memo-Magazine of European Medical Oncology.* 2014;7(3):172-6.
 52. Haddock MG, Petersen IA, Pritchard D, Gunderson LL. IORT in the Management of Extremity and Limb Girdle Soft Tissue Sarcomas. In: Meyer JL, Vaeth JM, editors. *Intraoperative Radiation Therapy in the Treatment of Cancer/ 6th International IORT Symposium and 31st San Francisco Cancer Symposium.* 31. San Francisco, California 1997. p. 151-2.
 53. Eble MJ, Lehnert T, Schwarzbach M, Ewerbeck V, Herfarth C, Wannmacher M. IORT for extremity sarcomas. In: Meyer JL, Vaeth JM, editors. *Intraoperative Radiation Therapy in the Treatment of Cancer/ 6th International IORT Symposium and 31st San Francisco Cancer Symposium.* 31. San Francisco, California 1997. p. 146-50.
 54. Aguiar S, Ferreira F, Rossi B, Santos E, Salvajoli J, Lopes A. Neoadjuvant chemoradiation therapy for soft tissue sarcomas of the extremities. *Clinics.* 2009;64(11):1059-64.
 55. Davis AM, Wright JG, Williams JI, Bombardier C, Griffin A, Bell RS. Development of a measure of physical function for patients with bone and soft tissue sarcoma. *Qual Life Res.* 1996;5(5):508-16.
 56. Davis AM, O'Sullivan B, Bell RS, Turcotte R, Catton CN, Wunder JS, et al. Function and health status outcomes in a randomized trial comparing preoperative and postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol.* 2002;20(22):4472-7.
 57. Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol.* 2005;75(1):48-53.