



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Utilidad Clínica del SUV en el ^{18}F -FDG
PET/TC y su Correlación con el Grado
Histológico según la FNCLCC
(FEDERATION NATIONALE DES CENTERS DE
LUTTE CONTRE LE CANCER) en Sarcomas
de Partes Blandas**

D. Rafael Hernando Reyes Marlés

2020



UTILIDAD CLÍNICA DEL SUV EN EL ^{18}F -FDG
PET/TC Y SU CORRELACIÓN CON EL GRADO
HISTOLÓGICO SEGÚN LA FNCLCC
(FEDERATION NATIONALE DES CENTERS DE
LUTTE CONTRE LE CANCER) EN SARCOMAS
DE PARTES BLANDAS

Tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

AUTOR:

D. Rafael Hernando Reyes Marlés

DIRIGIDA POR:

Dr. José Luis Navarro Fernández

Dr. José Pablo Puertas García-Sandoval

UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO (EIDUM)

MURCIA, 2020

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

A mis directores, Dr. José Luis Navarro Fernández y Dr. José Pablo Puertas García Sandoval, y a mi tutor, el Dr. Fernando Santonja Medina, por el tiempo dedicado al presente trabajo, sus aportaciones, e ideas.

A la Dra. María Antonia Claver Valderas, por su ejemplo como referente de la medicina nuclear en la Región de Murcia, y su apoyo profesional y personal.

A mis compañeros, facultativos y residentes del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

A mis padres, por su esfuerzo y dedicación, su amor incondicional; y por su ejemplo como personas íntegras y dedicadas a su familia, su profesión, y su hogar.

A mis hermanos por sus consejos y sus palabras de aliento.

A mi pareja, Teresa, por su ejemplo como profesional, su bondad, sus valores, su comprensión, su compañía y apoyo incondicional.

A mi hija Nohora María.

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

¹⁸F-FDG: 18-flúor-2-desoxi-d-glucosa

AbC: Area bajo la curva

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ALARA: As Low as Reasonably Achievable

ANOVA: Analysis of Variance

AP: Anatomía Patológica

BMUS: The Burden of Musculoskeletal Diseases in the United States

C.E: Comunidad Europea

CSN: Consejo de Seguridad Nuclear

EANM: European Association of Nuclear Medicine

EORT: Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer

ESMO: European Society for Medical Oncology

EURACAN: European Reference Network for rare adult solid cancers

FNCLCC: Federation Nationale des Centers de Lutte Contre le Cancer

GEIS: Grupo Español de Investigación en Sarcomas

HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

LOR: Line of Response

MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; U.S.A

NCBD: The National Cancer Data Base

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NCHS: National Center for Health Statistics

NCI: National Cancer Institute

NCIN: National Cancer Intelligence Network

NOS: Not otherwise specified

OMS: Organización Mundial de la Salud

PET: Tomografía por Emisión de Positrones

QT: Quimioterapia

RARECARE: Surveillance of Rare Cancers in Europe

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

ROC: Receiver Operating Characteristic

ROI: Region of Interest

RSNA: Radiological Society of North America

RT: Radioterapia

SEAP: Sociedad Española de Anatomía Patológica

SEER: The Surveillance, Epidemiology, and End Results; U.S.A

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SG: Supervivencia Global

SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad

SLP: Supervivencia libre de Progresión

SPB: Sarcomas de Partes Blandas

SUV: Standardized Uptake Value

SUV_{max} : Maximum Standardized Uptake Value

SUV_{mean} : Mean Standardized Uptake Value

SUV_{peak} : Peak Standardized Uptake Value

TC: Tomografía Computarizada

TGL: Tasa de Glicólisis

TOF: Time of Flight

U.K: United kingdom

U.S.A: United States of America

UICC: Union Internationale Contre le Cancer

VMT: Volumen Metabólico Tumoral

VOI: Volume of interest

ÍNDICE

INDICE GENERAL

1. INTRODUCCION

1.1. SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

1.1.1. Definición y generalidades.....	15
1.1.2. Epidemiología.....	16
Incidencia.....	16
Histología.....	19
Localización.....	19
Supervivencia.....	21
Mortalidad.....	22
1.1.3. Factores de riesgo.....	24
Radioterapia.....	24
Quimioterapia.....	25
Radioisótopos.....	26
Lesiones previas.....	26
Exposición a químicos.....	26
Genética.....	27
Factores ambientales.....	31
Fármacos.....	32
Hormonas.....	32
Infecciones.....	32
Factores de riesgo propios de los SPB pediátricos.....	33
1.1.4. Diagnóstico.....	34
Manifestaciones clínicas.....	35
Diagnósticos diferenciales.....	36
Criterios de malignidad y de derivación a unidades Especializadas.....	36
Unidades especializadas en SPB.....	38
Anatomía patológica y clasificación.....	40
Grado histológico.....	46
Clasificación del grado histológico según la Federation Nationale des Centers de Lute Contre le Cancer.....	48
1.1.5. Imágenes diagnósticas.....	52
Diagnóstico y estadiaje.....	52
Seguimiento.....	54
El 18F-FDG PET/TC.....	55
1.1.6. Estadificación de los sarcomas de partes blandas.....	58
1.1.7. Factores pronósticos en los sarcomas de partes Blandas.....	62
Factores pronósticos determinados por la lesión.....	62
Factores pronósticos determinados por el paciente.....	66
Factores pronósticos ligados al lugar de tratamiento.....	66
Factores pronósticos ligados al estudio anatomo-	

patológico y molecular.....	67
Factores pronósticos ligados al tratamiento.....	69
Modelos pronósticos.....	70
1.1.8. Valoración de la respuesta al tratamiento.....	70
1.2. LA TOMOGRAFIA POR EMISION DE POSITRONES (PET)	
1.2.1. Generalidades.....	73
La medicina nuclear, definición y breve historia.....	73
Desarrollo del PET.....	74
1.2.2. Fundamentos Biológicos.....	77
La célula tumoral.....	77
1.2.3. Radiofármacos PET.....	78
La ¹⁸ F-FDG.....	80
Factores que influyen en la captación celular de ¹⁸ F-FDG.....	81
1.2.4. Fundamentos del PET.....	83
El tiempo de vuelo (TOF).....	86
Imágenes híbridas, el PET/TC.....	87
1.2.5. Adquisición del ¹⁸ F-FDG PET/TC.....	88
Preparación del paciente.....	88
Dosis y actividad administrada recomendada.....	89
Protocolo de adquisición.....	90
1.2.6. Interpretación y análisis de las imágenes del ¹⁸ F-FDG PET/TC.....	91
Biodistribución de la ¹⁸ F-FDG.....	91
Análisis e interpretación del ¹⁸ F-FDG PET/TC.....	92
Los valores SUV.....	93
Parámetros metabólicos del ¹⁸ F-FDG PET/TC basados en el volumen.....	95
1.2.7. Utilidad clínica del ¹⁸ F-FDG PET/TC en los SPB.....	96
2. HIPÓTESIS.....	101
3. JUSTIFICACIÓN.....	105
4. OBJETIVOS.....	109
5. MATERIALES Y MÉTODOS.....	113
5.1 Población a estudio.....	113
5.2 El ¹⁸ F-FDG PET/TC.....	114
5.3 Post-procesado y cuantificación.....	115
5.4 Análisis de datos.....	116
6. RESULTADOS.....	121
6.1 Características de la población estudiada.....	121
6.2 Análisis de los valores SUV del ¹⁸ F-FDG PET/TC basal y el	

grado histológico.....	126
6.3 Análisis de los parámetros de cuantificación metabólica basados en el volumen del ¹⁸ F-FDG PET/TC basal y el grado histológico.....	131
6.4 Análisis del ¹⁸ F-FDG PET/TC de seguimiento.....	135
6.5 Análisis de supervivencia.....	136
6.6 Utilidad pronóstica de los valores SUV (SUV _{max} , SUV _{mean} y SUV _{peak}) y los parámetros de cuantificación metabólica basados en el volumen (VMT y TGL) del ¹⁸ F-FDG PET/TC basal.....	137
6.7 Utilidad pronóstica de la %DISM (disminución porcentual) de Los valores SUV (SUV _{max} , SUV _{mean} y SUV _{peak}) y los parámetros de cuantificación metabólica basados en el volumen (VMT y TGL) del ¹⁸ F-FDG PET/TC de seguimiento.....	142
7. DISCUSIÓN.....	151
8. CONCLUSIONES.....	162
9. PUBLICACIONES Y CONGRESOS.....	166
10. BIBLIOGRAFÍA.....	170

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Tasas de incidencia estandarizadas por edad por 100,000 y errores estándar (SE) por región europea para el período 1995-2002 ⁵ .	18
Tabla 2. Localización de los sarcomas de partes blandas. Población y porcentaje ²⁰ .	20
Tabla 3. Supervivencia relativa a 5 años (%) según tipo histológico ⁵ .	22
Tabla 4. Mortalidad específica asociada a SPB por 100.000 habitantes por sexo y edad en 4 estados de Alemania (2012) ²⁰ .	23
Tabla 5. Tasa de mortalidad (1 año) ²³ . Royal Orthopaedic Hospital. NHS Foundation Trust, U.K (1985-2010).	23
Tabla 6. Criterios diagnósticos de sarcomas inducidos por radiación ²⁹ .	25
Tabla 7. Principales características de los tumores asociados a síndromes genéticos ^{35,42,43} .	28
Tabla 8. Tipos de SPB asociados a defectos cariotípicos simples ³⁷ .	28
Tabla 9. Tipos de SPB asociados a defectos cariotípicos complejos ³⁷ .	29
Tabla 10. Síndromes genéticos asociados a sarcomas ³⁵ .	30
Tabla 11. Aproximación diagnóstica ante una masa de partes blandas ¹¹¹ .	35
Tabla 12. Diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas nodulares ¹¹³ .	38
Tabla 13. Miembros del equipo multidisciplinario (core team) ¹²² .	39
Tabla 14. Miembros del equipo de soporte (equipo secundario o extended team) ¹²² .	39
Tabla 15. Cambios y actualizaciones relevantes en la clasificación de tumores de partes blandas de la WHO 2013 ¹²³ .	41
Tabla 16. Clasificación de los tumores de tejidos Blandos ¹²⁶ . (OMS 2013) ⁶ . Parte 1.	44

Tabla 16. Clasificación de los tumores de tejidos Blandos ¹²⁶ . (OMS 2013) ⁶ . Parte 2.	45
Tabla 17. Clasificación de los márgenes quirúrgicos en los SPB ¹¹⁶ .	46
Tabla 18. Clasificación de los SPB según su comportamiento ⁹ .	47
Tabla 19. Trojani et al. Análisis monofactorial (Log-Rank Test). Estudio histopronóstico. SPB ⁸ .	50
Tabla 20. FNCLCC: Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Criterios de gradación ¹⁶⁸ .	51
Tabla 21. Grado de diferenciación tumoral en SPB. FNCLCC ¹⁷² .	51
Tabla 22. Propuesta del grupo español (GEIS) ¹⁷³ .	52
Tabla 23. Clasificación TNM para SPB, en tronco y extremidades, y en retroperitoneo ¹⁹² .	58
Tablas 24 y 25. Estadificación para SPB en tronco y extremidades, y en retroperitoneo ¹⁹² .	59
Tabla 26. Grupos de estadificación pronóstica para SPB en cabeza y cuello ¹⁹² .	59
Tabla 27. Grupos de estadificación, SPB en órganos viscerales de tórax y abdomen ¹⁹² .	60
Tabla 28. Parte 1. Sistema de Estadificación para SPB del tronco y extremidades 7 ^a y 8 ^a ed. AJCC; sistema de estadificación de Vanderbilt (para SPB en retroperitoneo) ¹⁹¹ .	60
Tabla 28. Parte 2. Sistema de Estadificación para SPB del tronco y extremidades 7 ^a y 8 ^a ed. AJCC; sistema de estadificación de Vanderbilt (para SPB en retroperitoneo) ¹⁹¹ .	61
Tabla 29. Algunos radiofármacos PET y su función ²⁵⁶ .	79
Tabla 30. Factores que influyen en la captación celular de la ¹⁸ F-FDG ²⁵⁶ .	81
Tabla 31. Distribución de la población por edad al diagnóstico.	121
Tabla 32. Distribución según clasificación de tumores de partes blandas y óseos de la OMS 2013.	123

Tabla 33. Distribución de los valores SUV del ^{18}F -FDG PET/CT basal.	126
Tabla 34. Medianas de los valores SUV del ^{18}F -FDG PET/CT basal según el grado histológico.	126
Tabla 35. Análisis de curva ROC de la capacidad del valor SUV_{max} del ^{18}F -FDG PET/CT basal, para discriminar SPB de alto grado de los de bajo grado.	128
Tabla 36. Análisis de curva ROC. Capacidad del valor SUV_{mean} del ^{18}F -FDG PET/CT basal, para discriminar SPB de alto grado de los de bajo grado.	128
Tabla 37. Análisis de curva ROC de la capacidad del valor SUV_{peak} del ^{18}F -FDG PET/CT basal, para discriminar SPB de alto grado de los de bajo grado.	128
Tabla 38. Resultados de la prueba T-student comparando las medias de los valores SUV_{max} del ^{18}F -FDG PET/CT basal, entre los SPB de alto grado y los de bajo grado.	130
Tabla 39. Resultados de la prueba T-student comparando las medias de los valores SUV_{mean} del ^{18}F -FDG PET/CT basal, entre los SPB de alto grado y los de bajo grado.	130
Tabla 40. Resultados de la prueba T-student comparando las medias de los valores SUV_{peak} del ^{18}F -FDG PET/TC basal, entre los SPB de alto grado y los de bajo grado.	131
Tabla 41. Distribución de los valores de los parámetros de cuantificación metabólica basados en el volumen del ^{18}F -FDG PET/TC basal.	131
Tabla 42. Medianas de los parámetros de cuantificación metabólica del ^{18}F -FDG PET/CT basal según el grado histológico.	132
Tabla 43. Análisis ROC. Capacidad del valor del VMT en el ^{18}F -FDG PET/CT basal, para discriminar SPB de alto grado de los de bajo grado.	133
Tabla 44. Análisis ROC. Capacidad del valor de la TGL del ^{18}F -FDG PET/CT basal, para discriminar SPB de alto grado de los de bajo grado.	134
Tabla 45. Resultados de la prueba T-student comparando las medias del VMT en el ^{18}F -FDG PET/CT basal, entre los SPB de alto grado y los de bajo grado.	134

Tabla 46. Resultados de la prueba T-student comparando las medias de la TGL en el ^{18}F -FDG PET/CT basal, entre los SPB de alto grado y los de bajo grado.	134
Tabla 47. Distribución de mediciones SUV y los parámetros de cuantificación metabólica del ^{18}F -FDG PET/TC control.	135
Tabla 48. Disminución porcentual (%DISM) de valores SUV y parámetros de cuantificación metabólica del ^{18}F -FDG PET/TC de seguimiento.	135
Tabla 49. Supervivencia global.	136
Tabla 50. Supervivencia libre de enfermedad.	137

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribución de los nuevos casos de sarcomas en el 2008 ³ .	16
Figura 2. Distribución por edad al diagnóstico. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). Cancer Statistics Review, 1975–2008, National Cancer Institute (NCI) ³ .	18
Figura 3. A. Proporción de SPB según histología, en el Reino Unido (1996-2010) ¹³ . B. Distribución de nuevos casos de sarcomas en USA por histología. SEER 2008 ³ .	19
Figura 4. Proporción de SPB según localización anatómica, en el Reino Unido (1996-2010) ¹³ .	20
Figura 5. Histopatología de los sarcomas de tejidos blandos según el sitio de la enfermedad, IA, intraabdominal; RP, retroperitoneo; UPS, sarcoma pleomórfico indiferenciado ¹⁹ .	20
Figura 6. Supervivencia estimada (IC 95%) en pacientes con SPB, por edad, (2003 to 2012) en nueve estados (Alemania) ²⁰ .	21
Figura 7. Distribución por edad en SPB en el momento de la muerte. U.S.A (2006-2010), según los datos proporcionados por el NCI (SEER 1975-2010) ¹⁵ . Disponible en: https://www.boneandjointburden.org/2014-report/viiiab24/mortality-and-survival-rates	24
Figura 8. Los SPB a través de la historia. (Hadju, 2007) ¹¹⁰ .	35
Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier. Supervivencia libre de metástasis según el grado en 1240 pacientes adultos con SPB localizado (de la base de datos del Grupo francés de sarcoma) ¹⁶⁴ .	48
Figura 10. A. Curvas de supervivencia libre de metástasis según el grado tumoral. B. Curvas de supervivencia (global) según el grado tumoral ⁸ .	50
Figura 11. Curvas de supervivencia específica en pacientes con SPB según estadios del sistema AJCC. A. 8ª edición. B. 7ª edición ¹⁹¹ .	63
Figura 12. Supervivencia a 5 años en pacientes con SPB según el estadio TNM (AJCC) ¹⁹⁵ .	63
Figura 13. Supervivencia libre de metástasis a distancia (DM) según el tamaño tumoral mayor o menor a 10 cm ¹⁶³ .	64
Figura 14. Supervivencia global en pacientes con SPB por grado histológico ¹⁶³ .	64
Figura 15. Supervivencia en años después del diagnóstico inicial, correlacionado con el subtipo histológico de liposarcoma; p <0,01. línea azul: ALT (tumor lipomatoso atípico), línea verde: DLS (liposarcoma)	68

desdiferenciado), línea amarilla: MLS (liposarcoma mixoide), línea morada: PLS (liposarcoma pleomórfico)²¹⁹.

- Figura 16. A, supervivencia libre de metástasis de pacientes con SPB de acuerdo con la clasificación de la FNCLCC y el Índice de Complejidad en Sarcomas (CINSARC); grado 1 (B), grado 2 (C) grado 3 (D) SPB²²¹. 69
- Figura 17. Normograma pronóstico postoperatorio para mortalidad específica en SPB a 12 años al diagnóstico²²⁵. 72
- Figura 18. Normograma pronóstico de supervivencia específica en SPB a 10 años¹⁶⁵. 72
- Figura 19. A. Primer detector secuencial en anillo. B. Primeras imágenes PET en humanos publicadas. C. PETT II, II ½ y PETT III²⁴⁶. 75
- Figura 20. Primeras imágenes oncológicas PET de cuerpo completo²⁴⁶. 76
- Figura 21. A. Estructura molecular de la glucosa y la 18F-FDG. B. Mecanismo de atrapamiento metabólico de la ¹⁸F-FDG^{260,261}. 81
- Figura 22. Diagrama de bloques de dos detectores con una ventana de tiempo de coincidencia utilizada para detectar simultáneamente los dos fotones resultantes de la aniquilación de un par de positrones y electrones²⁴⁸. 84
- Figura 23. Disposición geométrica de cristales y grupos de sistemas electrónicos de detección (Fototubos). a: Sistema doble cabezal. b: Sistema de anillos parciales. c: Sistema Hexagonal. d: Sistema de anillo completo. Los sistemas a y b, eran ineludiblemente giratorios para poder adquirir las proyecciones desde todos los ángulos que permitieran la reconstrucción tomográfica²⁵⁷. 84
- Figura 24. Las coordenadas de los dos detectores involucrados en una medición de coincidencia se capturan calculando la distancia perpendicular desde el centro del campo de escaneo a una línea que conecta los dos detectores (r) y midiendo el ángulo entre esta línea y el eje vertical (f). Estas coordenadas se registran entonces como un punto de datos en un gráfico (sinf) o sinograma (B). Cada unidad en el sinograma final constará del número total de eventos de coincidencia registrados por un par de dos detectores²⁴⁸. 85
- Figura 25. El TOF reduce a un Δx la imprecisión en la posición de los eventos respecto del centro del FOV (field of view o campo de visión axial) en cada LOR (line of response)²⁵⁷. 86
- Figura 26. Imagen MIP o proyección de máxima intensidad de un ¹⁸F-FDG PET/TC normal²⁶¹. 92
- Figura 27. Distribución de la población por edad al diagnóstico. 121
- Figura 28. Distribución según grado histológico de la FNCLCC. 122

Figura 29. Distribución en grupos según clasificación de tumores de partes blandas y óseos de la OMS 2013.	122
Figura 30. Distribución por localización anatómica	124
Figura 31. Distribución de la población estudiada por edad al diagnóstico, en los grupos establecidos en la clasificación de tumores de partes blandas y hueso OMS 2013.	124
Complemento Figura 31. Grupos tumorales según clasificación de tumores de partes blandas y óseos (OMS 2013).	125
Figura 32. ^{18}F -FDG PET/CT basales con metástasis, distribuidos por grado histológico (FNCLCC).	125
Figura 33. Distribución de los valores SUV del ^{18}F -FDG PET/CT basal.	126
Figura 34. Distribución de los valores SUV del ^{18}F -FDG PET/CT basal según el grado histológico.	127
Figura 35. Curva ROC. Capacidad del valor SUV_{max} del ^{18}F -FDG PET/CT basal, para discriminar SPB de alto grado de los de bajo grado.	128
Figura 36. Curva ROC. Capacidad del valor SUV_{mean} del ^{18}F -FDG PET/CT basal, para discriminar SPB de alto grado de los de bajo grado.	129
Figura 37. Curva ROC de la capacidad del valor SUV_{peak} del ^{18}F -FDG PET/CT basal, para discriminar SPB de alto grado de los de bajo grado.	129
Figura 38. Distribución de los valores de los parámetros de cuantificación metabólica basados en el volumen del ^{18}F -FDG PET/TC basal.	132
Figura 39. Distribución de los parámetros de cuantificación metabólica basados en el volumen del ^{18}F -FDG PET/CT basal según el grado histológico.	132
Figura 40. A. Curva ROC de la capacidad del VMT en el ^{18}F -FDG PET/CT basal, para discriminar SPB de alto grado de los de bajo grado. B. Curva ROC de la capacidad de la TGL del ^{18}F -FDG PET/CT basal, para discriminar SPB de alto grado de los de bajo grado.	133
Figura 41. Supervivencia Global.	136
Figura 42. Supervivencia libre de Enfermedad.	137
Figura 43. Curvas de SG según los valores SUV_{max} en el ^{18}F -FDG PET/TC basal.	138
Figura 44. Curvas de SG según los valores SUV_{mean} en el ^{18}F -FDG PET/TC basal.	138
Figura 45. Curvas de SG según los valores SUV_{peak} en el ^{18}F -FDG PET/TC basal.	139

Figura 46. Curvas de SG según los valores del VMT en el ^{18}F -FDG PET/TC basal.	139
Figura 47. Curvas de SG según los valores de la TGL en el ^{18}F -FDG PET/TC basal.	140
Figura 48. Curvas de SLE según los valores del SUV_{max} en el ^{18}F -FDG PET/TC basal.	140
Figura 49. Curvas de SLE según los valores del SUV_{mean} en el ^{18}F -FDG PET/TC basal.	141
Figura 50. Curvas de SLE según los valores del SUV_{peak} en el ^{18}F -FDG PET/TC basal.	141
Figura 51. Curvas de SLE según los valores del VMT en el ^{18}F -FDG PET/TC basal.	141
Figura 52. Curvas de SLE según los valores de la TGL en el ^{18}F -FDG PET/TC basal.	142
Figura 53. Curvas de SG según los valores de la %DISM del SUV_{max} en el ^{18}F -FDG PET/TC control.	143
Figura 54. Curvas de SG según los valores de la %DISMN del SUV_{mean} en el ^{18}F -FDG PET/TC control.	143
Figura 55. Curvas de SG según los valores de la %DISM del SUV_{peak} en el ^{18}F -FDG PET/TC de seguimiento.	144
Figura 56. Curvas de SG según los valores de la %DISM del VMT en el ^{18}F -FDG PET/TC control.	144
Figura 57. Curvas de SG según los valores de la %DISM de la TGL en el ^{18}F -FDG PET/TC control.	145
Figura 58. Curvas de SLE según la %DISM del VMT en el ^{18}F -FDG PET/TC control.	145
Figura 59. Curvas de SLE según la %DISM del SUV_{max} en el ^{18}F -FDG PET/TC control.	146
Figura 60. Curvas de SLE según la %DISM del SUV_{mean} en el ^{18}F -FDG PET/TC control.	146
Figura 61. Curvas de SLE según la %DISM del SUV_{peak} en el ^{18}F -FDG PET/TC control.	146
Figura 62. Curvas de SLE según la %DISM de la TGL en el ^{18}F -FDG PET/TC control.	147

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

1.1.1. Definición y generalidades

Los sarcomas son un grupo de neoplasias de características diversas que derivan del mesénquima, dando lugar a una gran variedad de subtipos. Las células mesenquimales se desarrollan en los sistemas circulatorio y linfático, así como en los tejidos estructurales y conectivos, los músculos, huesos, cartílago y el tejido adiposo. Según el tejido en el que se presenten, se clasifican como sarcomas óseos (hueso y cartílago) y sarcomas de partes blandas (SPB). Los tumores que derivan de los nervios periféricos se agrupan por convención como tumores de origen mesenquimatoso o sarcomas, a pesar su origen embriológico en la cresta neural¹. Su incidencia se ha incrementado en los últimos años; en los Estados Unidos se presentaron aproximadamente 15.000 nuevos casos de sarcomas en el 2014, de los cuales 3000 casos fueron de sarcomas óseos, y 12.000 casos de SPB². Según los datos proporcionados por el SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results; U.S.A), los sarcomas de partes blandas representaron cerca del 87% de la totalidad de los sarcomas diagnosticados en el año 2008 y solo el 13% correspondieron a tumores óseos malignos (figura 1)³. Los SPB constituyen una amplia variedad de subtipos histológicos, que pueden presentarse en cualquier tejido blando. En términos generales, su localización más frecuente son las extremidades (23%), de las cuales dos terceras partes corresponden a las extremidades inferiores, siendo menos frecuentes en el tronco, retroperitoneo, cabeza y cuello, y abdomen. En los niños (<10 años) se localizan principalmente en cabeza y cuello (23%), y según cada grupo etario, tienen una distribución anatómica diferente. Su gran variedad se debe a los tejidos en los que tienen origen, y a su gran capacidad de diferenciación (músculo, adipocitos, endotelio, fibroblastos, entre otros)¹, existiendo en ocasiones un solapamiento de cuadros morfológicos entre diferentes tumores, con comportamiento clínico y biológico muy diverso. Generalmente no se relacionan con factores de riesgo, sin embargo, pueden existir algunos síndromes genéticos predisponentes, entre ellos la enfermedad de Von Recklinghausen, la poliposis adenomatosa familiar, el retinoblastoma hereditario, el síndrome de Costello, y el síndrome de Li-Fraumeni. El tratamiento previo con radioterapia y la exposición a otro tipo de radiaciones ionizantes, puede asociarse a sarcomas post irradiación, especialmente resistentes al tratamiento^{4,5}. La exposición ocupacional a algunas sustancias químicas (herbicidas, insecticidas, conservantes de la madera), también se ha asociado a un incremento en el riesgo de presentar SPB³.

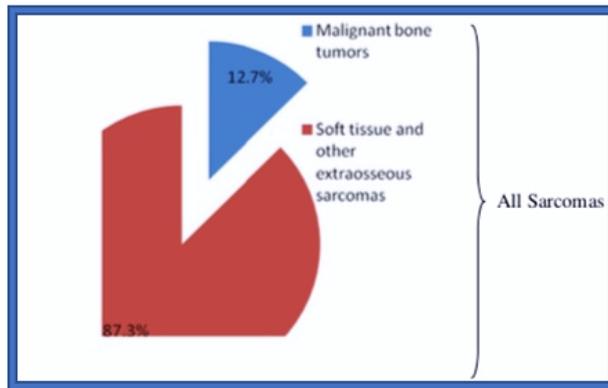


Figura 1. Distribución de los nuevos casos de sarcomas en el 2008³.

Los SPB se clasifican según el sistema presentado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), adoptado por la gran mayoría de sociedades científicas. La 4ª edición de la clasificación de tumores óseos y de tejidos blandos de la OMS fue publicada en febrero del 2013, modificando los criterios previos de su edición del 2002⁶. Los SPB pueden ser clasificados teniendo en cuenta sus parámetros histológicos: el grado de diferenciación tumoral, el recuento mitótico, y la necrosis tumoral (criterios de la Federation Nationale des Centers de Lutte Contre le Cancer recomendados por la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer). Estos parámetros son evaluados asignándoles un valor numérico, por medio de un sistema de puntuación cuya sumatoria permite agrupar los SPB en tres grados de malignidad: grado 1 (bajo grado), grados 2 y 3 (alto grado)^{7,8}. Los SPB son un reto para los profesionales implicados en su manejo, por su baja incidencia, su ubicuidad, el número de subtipos histológicos, y la gran variabilidad de presentaciones clínicas, lo cual crea la necesidad de un equipo multidisciplinario (traumatología, cirugía, radiología y medicina nuclear, anatomía patológica, oncología médica, oncología radioterápica, entre otros) con experiencia y preparación específica⁹, evitando tiempos de espera excesivos entre la sospecha clínica, el diagnóstico, y el tratamiento.

1.1.2. Epidemiología

Incidencia:

En España son diagnosticados cada año 900 a 950 pacientes con cáncer menores de 14 años, y de 1100 a 1200 menores de 18 años, con una incidencia de 165 a 170 casos por millón por año. Las tasas estandarizadas de incidencia anual de sarcomas, son de 18 a 20 casos por millón en menores de 18 años. Según los datos del RNTI (Registro Nacional de Tumores Infantiles), los SPB corresponden al 6,5% de estas neoplasias, con un total de 60 casos nuevos/año, de los cuales, el 60% son rhabdomyosarcomas¹⁰. Según datos del grupo GEIS

(Grupo Español de Investigación en Sarcomas), los sarcomas afectan a 1 de cada 20.000 personas de todas las edades, con 376 casos por año en Cataluña, 329 casos por año en la Comunidad de Madrid, y unos 2.000 en el conjunto de España¹¹. La AECC (Asociación Española contra el Cáncer), publica los datos de la agencia internacional de investigación sobre el cáncer, que registraron 3,3 casos de sarcomas por 100.000 habitantes en hombres y 2,6 por 100.000 en mujeres en el 2010¹².

En el Reino Unido (U.K), los SPB representan solo el 1% de las neoplasias malignas, con una incidencia estandarizada por edad, de 45 casos por millón por año en el 2010, que ha aumentado progresivamente a partir de una incidencia de 39 casos por millón por año en 1996, aunque este aumento puede reflejar simplemente un mejoramiento en las técnicas de diagnóstico, en lugar de un verdadero aumento en la incidencia. De los 3928 casos nuevos de sarcoma de tejidos blandos diagnosticados en el 2010, el 51% afectó a hombres y el 49% a mujeres. La incidencia anual de los SPB es más alta en hombres que en mujeres, aunque esta diferencia rara vez es estadísticamente significativa¹³. En una revisión de los pacientes con SPB del año 1998 al 2010 realizada por la NCBD (The National Cancer Data Base; U.K) con un total de 63.714 pacientes, la proporción de hombres:mujeres fue de 1.23 a 1.00. Dos subtipos histológicos demostraron una mayor afectación en mujeres que en hombres: el hemangiopericitoma maligno y el hemangiosarcoma, con una proporción hombre:mujer de 1.00:1.27 y 1.00:1.08 respectivamente. Dos tipos de SPB mostraron una distribución casi igual en ambos sexos: el sarcoma mixoide, y el rabdomiosarcoma NOS (sin otra especificación). Los demás tipos de sarcoma, en general, tuvieron una proporción hombre:mujer de 1.26 a 1.00¹⁴.

En general su incidencia aumenta significativamente con la edad, con más del 65% de los casos en mayores de 50 años, y su incidencia más alta se ha visto en mayores de 85 años (Figura 2)^{3,15}. En los Estados Unidos de América (U.S.A) en el 2010, el National Center for Health Statistics (NCHS), informó que 10.520 estadounidenses, incluidas todas las edades, fueron diagnosticados con SPB. La Sociedad Americana del Cáncer estima que para el 2019, incluyendo tanto a adultos como a niños, se diagnosticarán aproximadamente 12.750 nuevos sarcomas de tejidos blandos (7.240 en hombres y 5.510 en mujeres); se espera que aproximadamente 5,270 estadounidenses (2,840 hombres y 2,430 mujeres) mueran por causa de sarcomas de tejidos blandos¹⁶.

En Europa la incidencia estimada de los SPB es de 5 casos por 100.000 habitantes/año¹⁷, lo que corresponde a un 1% de los cánceres en adultos. Ocurren a cualquier edad, con una mediana de edad al diagnóstico entorno a los 60 años. Aunque se diagnostican principalmente en varones, globalmente afecta por igual ambos sexos; en mujeres la incidencia de SPB únicamente excede a la de los varones en el grupo de edad entre los 45-59 años, debido a los tumores ginecológicos^{1,18}. En una gran serie de datos poblacionales recolectados en 89 registros europeos de cáncer, se valoraron las tasas de incidencia estandarizadas por edad y por región en el marco del proyecto para la vigilancia de cáncer poco frecuente en Europa, RARECARE (Surveillance of Rare Cancers in Europe) financiado por la Comunidad Europea (C.E). Según estos datos, la

incidencia estandarizada por edad de SPB fue mayor en el norte, el centro y el sur de Europa (4,5 – 4,7 por 100.000), menor en el Reino Unido e Irlanda (3,8 por 100.000), siendo la más baja en Europa del este (3,3 por 100.000) (Tabla 1)⁵.

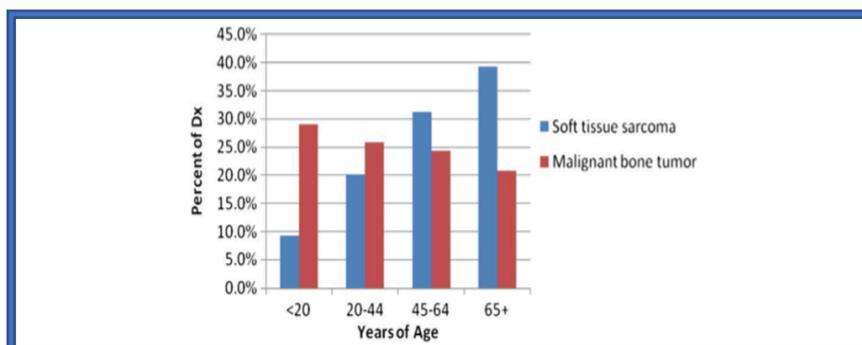


Figura 2. Distribución por edad al diagnóstico. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). Cancer Statistics Review, 1975–2008, National Cancer Institute (NCI)³.

Entity	European region										EU overall	
	Northern Europe		Central Europe		Eastern Europe		Southern Europe		UK and Ireland		Adj. Rate	SE
	Adj. Rate	SE	Adj. Rate	SE	Adj. Rate	SE	Adj. Rate	SE	Adj. Rate	SE		
<i>Sarcomas</i>												
Soft tissue sarcoma	4.7	0.1	4.5	0.1	3.3	0.1	4.5	0.1	3.8	<0.1	4.2	<0.1
Soft tissue sarcoma of head and neck	0.2	<0.1	0.3	<0.1	0.2	<0.1	0.2	<0.1	0.2	<0.1	0.2	<0.1
Soft tissue sarcoma of limbs	1.0	<0.1	1.0	<0.1	0.7	<0.1	0.8	<0.1	0.9	<0.1	0.9	<0.1
Soft tissue sarcoma of superficial trunk	0.6	<0.1	0.4	<0.1	0.3	<0.1	0.4	<0.1	0.4	<0.1	0.4	<0.1
Soft tissue sarcoma of breast	0.1	<0.1	0.2	<0.1	0.1	<0.1	0.2	<0.1	0.2	<0.1	0.2	<0.1
Soft tissue sarcoma of uterus	0.6	<0.1	0.4	<0.1	0.5	<0.1	0.5	<0.1	0.4	<0.1	0.5	<0.1
Other soft tissue sarcomas of genitourinary tract	0.2	<0.1	0.2	<0.1	0.2	<0.1	0.2	<0.1	0.2	<0.1	0.2	<0.1
Soft tissue sarcoma of viscera	0.6	<0.1	0.4	<0.1	0.3	<0.1	0.5	<0.1	0.4	<0.1	0.4	<0.1
Soft tissue sarcoma of retroperitoneum and peritoneum	0.2	<0.1	0.3	<0.1	0.2	<0.1	0.4	<0.1	0.2	<0.1	0.3	<0.1
Soft tissue sarcoma of skin	0.5	<0.1	0.3	<0.1	0.1	<0.1	0.5	<0.1	0.2	<0.1	0.3	<0.1
Soft tissue sarcoma of brain and other parts of nervous system	0.2	<0.1	0.2	<0.1	0.2	<0.1	0.1	<0.1	0.2	<0.1	0.2	<0.1
Ewing's family tumours of soft tissue	0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.1	<0.1
Bone sarcoma	0.8	<0.1	0.9	<0.1	0.7	<0.1	0.8	<0.1	0.7	<0.1	0.8	<0.1
Osteosarcoma	0.3	<0.1	0.3	<0.1	0.2	<0.1	0.2	<0.1	0.2	<0.1	0.2	<0.1
Chondrogenic sarcomas	0.3	<0.1	0.3	<0.1	0.2	<0.1	0.2	<0.1	0.2	<0.1	0.2	<0.1
Ewing's family tumours	0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.2	<0.1	0.2	<0.1	0.1	<0.1
Gastrointestinal stromal sarcoma	0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1

Tabla 1. Tasas de incidencia estandarizadas por edad por 100,000 y errores estándar (SE) por región europea para el período 1995-2002⁵.

Histología:

Según datos del National Cancer Intelligence Network (NCIN) en los años 1996-2010, los tipos de SPB más frecuentes en U.K fueron el leiomioma (22%), y el liposarcoma (12%) (figura 3A)¹³. En U.S.A los sarcomas de partes blandas más diagnosticados en el 2008 según los datos proporcionados por el SEER, fueron los sarcomas NOS (51%), los fibrosarcomas y sarcomas de la vaina de los nervios periféricos (7%), y los sarcomas de Kaposi (9%) (figura 3B)^{3,15}. Según datos de la American Cancer Society, los tipos más comunes de SPB son el sarcoma pleomórfico indiferenciado, el liposarcoma y el leiomioma¹⁴. En Europa los SPB más frecuentes son: el leiomioma (20%), el sarcoma NOS (18%), y el liposarcoma (10%)⁵.

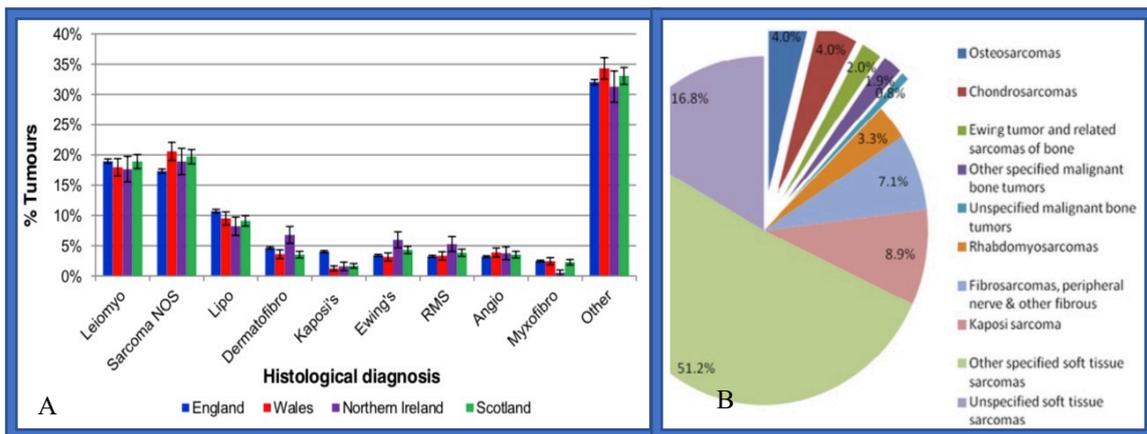


Figura 3. A. Proporción de SPB según histología, en el Reino Unido (1996-2010)¹³. B. Distribución de nuevos casos de sarcomas en USA por histología. SEER 2008³

Localización:

En el estudio RARECARE, la localización primaria más frecuente de los SPB en Europa son las extremidades⁵. Las localizaciones anatómicas más frecuentes en U.K (1996-2010) fueron las extremidades (23%), tórax y tronco incluyendo abdomen y pelvis (14%), órganos genitales femeninos (11%), y cabeza y cuello (5%) (figura 4)¹³. En un estudio realizado por los departamentos de patología y cirugía del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York (U.S.A), se analizaron más de 10.000 pacientes con diagnóstico de sarcoma (1982-2013), encontrando como localizaciones más frecuentes de los SPB las extremidades (40%) y los órganos abdominales viscerales y retroperitoneo (38%)¹⁹; sin embargo, la localización anatómica varía según la clasificación histológica del tumor, tal como lo ilustra la figura 5¹⁹. En un estudio realizado en Alemania, se analizaron retrospectivamente los pacientes con diagnóstico de SPB del año 2003 al 2012 (33.803 casos); las localizaciones anatómicas más frecuentes fueron las extremidades inferiores (20%), tronco (15%), cabeza y cuello (12%), extremidad superior (8%), útero (6%) y retroperitoneal (6%) (tabla 2)²⁰.

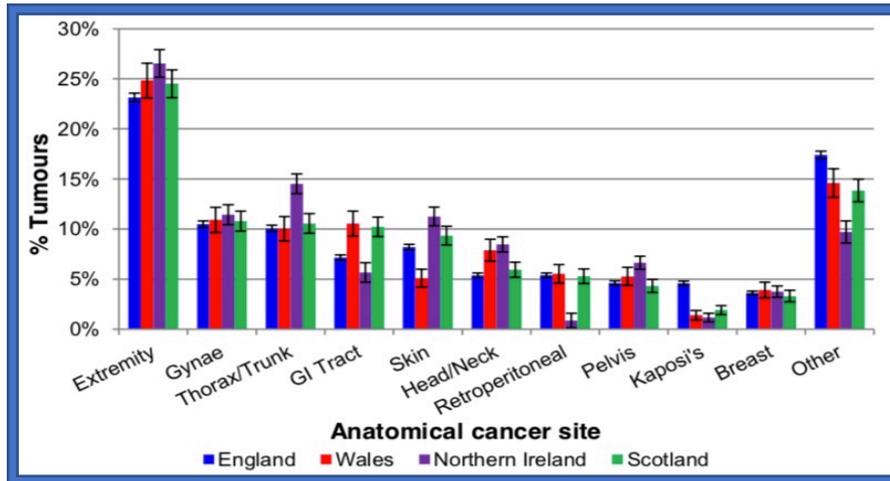


Figura 4. Proporción de SPB según localización anatómica, en el Reino Unido (1996-2010)¹³.

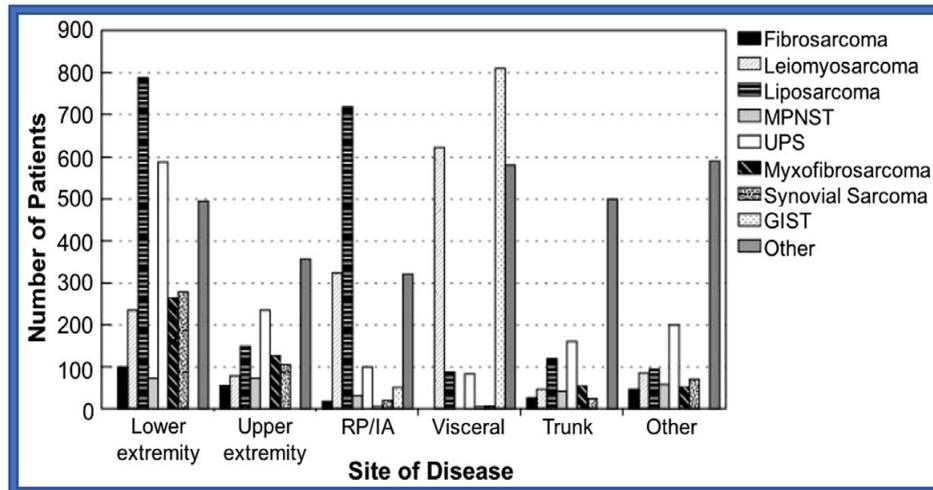


Figura 5. Histopatología de los sarcomas de tejidos blandos según el sitio de la enfermedad, IA, intraabdominal; RP, retroperitoneo; UPS, sarcoma pleomórfico indiferenciado¹⁹.

Anatomic location of primary tumor (n, %)	
Lower extremity	6,687 (20)
Trunk	4,933 (15)
Head or neck	3,934 (12)
Miscellaneous	3,653 (11)
Upper extremity	2,811 (8)
Uterus	1,949 (6)
Retroperitoneal	1,921 (6)
Gastrointestinal	1,843 (5)
Pelvis (nonvisceral)	1,667 (5)
Breast	1,291 (4)
Genitourinary	1,188 (4)
Heart, mediastinum, lung, or pleura	1,169 (3)
Unknown	383 (1)
Gynecologic (other than uterus)	374 (1)

Tabla 2. Localización de los sarcomas de partes blandas. Población y porcentaje²⁰.

Supervivencia:

Según el informe de la NCBD (1996-2010), en U.K los resultados de supervivencia más favorables fueron para el dermatofibrosarcoma NOS con una supervivencia a 5 años del 92%. Los datos de peor pronóstico correspondieron al condrosarcoma desdiferenciado con una supervivencia a 5 años del 19%¹⁴. El proyecto europeo RARECARE, mostró la tasa de supervivencia más alta (90%) en los SPB cutáneos (principalmente dermatofibrosarcoma protuberans), mientras que los SPB localizados en tejidos blandos del mediastino y el corazón tuvieron tasas de supervivencia por debajo del 15%. La supervivencia a 5 años del sarcoma uterino fue del 49% en general (65% en tumores del estroma endometrial) y del 42% para otros tipos (predominantemente leiomiosarcoma y sarcoma NOS) (tabla 3)⁵. Según datos del NCIN (1996-2010), la tasa de supervivencia relativa a 5 años en los SPB en U.K (excluyendo los sarcomas en piel) fue del 54%; las tasas de supervivencia relativa a 5 años fueron del 55% en hombres y del 52% en mujeres¹³. En Alemania la mediana de supervivencia global desde el diagnóstico inicial fue de 5.83 años (IC 95%, 5.50-6.08). La probabilidad de supervivencia global a 1 año fue de 0,77 (IC del 95%, 0,77-0,78) (figura 6)²⁰.

La supervivencia puede estar determinada por el tiempo de evolución de la enfermedad, la estadificación tumoral y el grado de diseminación (localizado, diseminación linfática, o metástasis a distancia según el National Cancer Institute (NCI). En la etapa 1, limitada al sitio primario (localizado) se diagnostican el 60% de los sarcomas. En la Etapa 2, extendida a los ganglios linfáticos regionales o más allá del sitio primario (regional) el 19%, y en la etapa 3 o metástasis a distancia, el 15%. Las tasas de supervivencia relativa a 5 años fueron: el 81% para los sarcomas localizados, el 58% para los sarcomas en etapa regional, el 16% para los sarcomas con diseminación a distancia, y el 55% para los sarcomas no estadificados. La tasa de supervivencia relativa a 10 años no disminuye en un gran porcentaje en todas las etapas, lo que significa que la mayoría de las personas que sobreviven a 5 años se curan²¹.

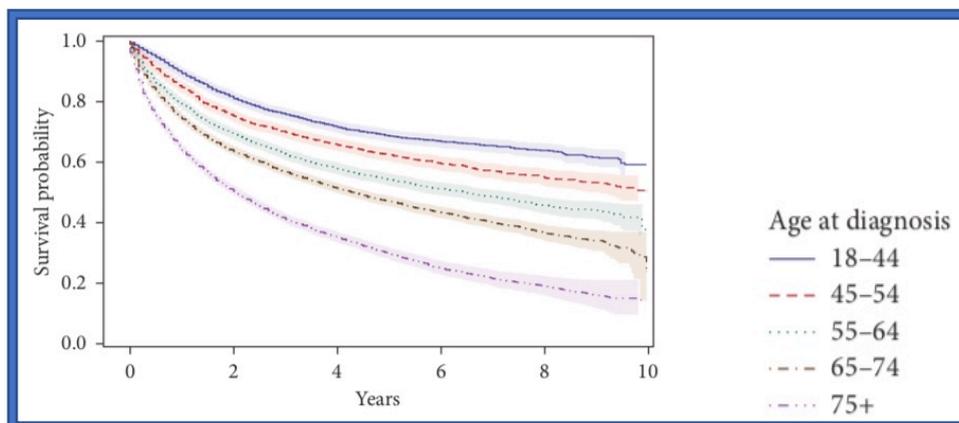


Figura 6. Supervivencia estimada (IC 95%) en pacientes con SPB, por edad, (2003 to 2012) en nueve estados alemanes²⁰.

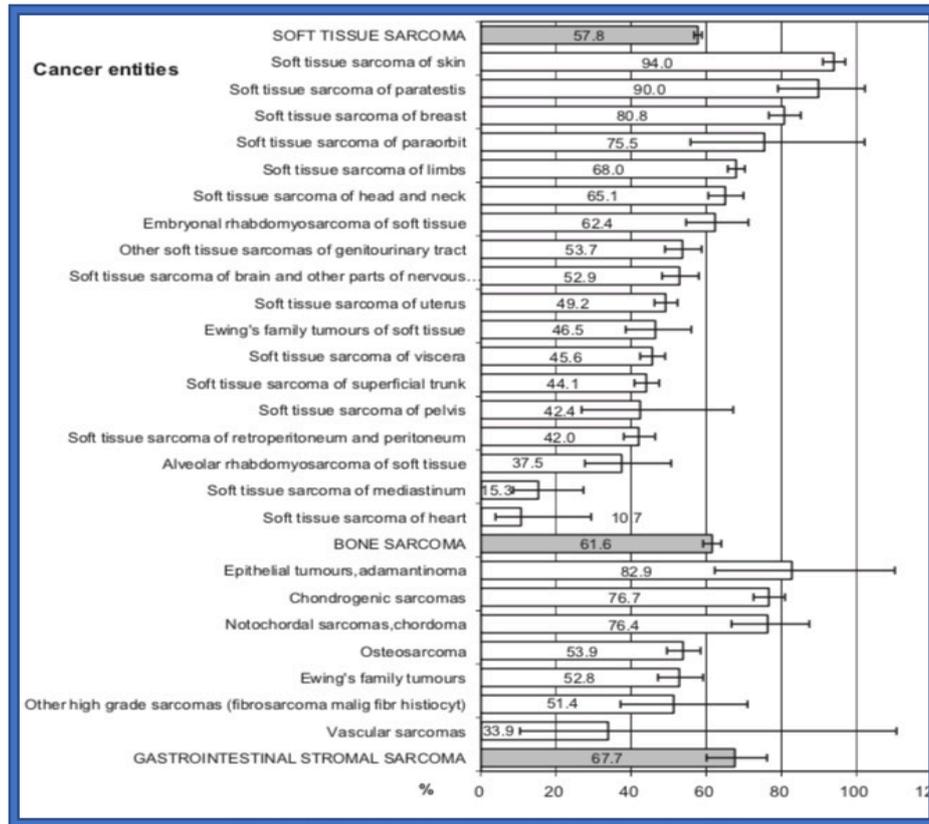


Tabla 3. Supervivencia relativa a 5 años (%) según tipo histológico⁵.

Mortalidad:

En general la mortalidad de los SPB se distribuye según los grupos de edad y sexo. Según el Atlas de Mortalidad por Cáncer y otras Causas en España (1978-1992), las tasas de mortalidad ajustadas por 100.000 habitantes de tumores asociados al tejido conectivo, fue de 0,78 en hombres y 0.54 en mujeres, con una media de edad al diagnóstico fue 53,82 años en hombres y de 56,62 en mujeres. El porcentaje de riesgo acumulado de muerte desde el nacimiento hasta los 75 años fue de 0.06 en hombres y 0.04 en mujeres²². La Asociación Española contra el Cáncer (AECC), publica en su página web los datos del Instituto Nacional de Estadística (España), cifrando en 650 los fallecimientos por SPB en 2017. En Alemania, en el año 2012, las tasas totales de mortalidad fueron similares entre hombres y mujeres (2.28 frente a 2.33 por 100,000) y aumentaron con la edad; la más alta se registró en el grupo de mayores de 75 años (7.27 con IC 95% 6.01 – 8.71) y la más baja en el grupo de edad entre los 18 a 44 años (0.49 con IC 95% 0.33 – 0.71). Globalmente la tasa de mortalidad fue de 2.31 (IC 95% 2.06 – 2.57) (tabla 4)²⁰. En un estudio realizado por el Royal Orthopaedic Hospital en U.K (1985-2010), en el que se incluyeron 4945 pacientes con diagnóstico de sarcoma, la tasa de mortalidad a un año en los SPB fue del 13%, variando entre los diversos tipos histológicos, siendo la tasa más alta del 15% en el rhabdomyosarcoma y en otros sarcomas NOS, seguida del sarcoma epitelioides

con un 14%, el leiomioma con el 13%, y el liposarcoma con el 9%. La tasa de mortalidad más baja fue del 0% en el sarcoma alveolar de partes blandas (tabla 5)²³.

Age (years)	Deaths (n)	Population	Rate (95% CI)
Male			
18-44	15	2,888,628	0.52 (0.29-0.86)
45-54	18	1,435,925	1.25 (0.74-1.98)
55-64	23	1,058,370	2.17 (1.38-3.26)
65-74	48	872,392	5.50 (4.06-7.30)
75+	53	618,462	8.57 (6.42-11.21)
Total	157	6,873,777	2.28 (1.94-2.67)
Female			
18-44	13	2,836,651	0.46 (0.24-0.78)
45-54	18	1,414,017	1.27 (0.75-2.01)
55-64	38	1,096,789	3.47 (2.45-4.76)
65-74	37	961,609	3.85 (2.71-5.30)
75+	64	991,389	6.46 (4.97-8.24)
Total	170	7,300,455	2.33 (1.99-2.71)
Both sexes			
18-44	28	5,725,279	0.49 (0.33-0.71)
45-54	36	2,849,942	1.26 (0.89-1.75)
55-64	61	2,155,159	2.83 (2.17-3.64)
65-74	85	1,834,001	4.64 (3.70-5.73)
75+	117	1,609,851	7.27 (6.01-8.71)
Total	327	14,174,232	2.31 (2.06-2.57)

CI: confidence interval. Data in this table are based on the four federal states that consistently reported the cause of death, all four of which have at least 90% completeness of data; in Bremen, the seven deaths with missing cause of death were assumed to be cancer-specific deaths.

Tabla 4. Mortalidad específica asociada a SPB por 100.000 habitantes por sexo y edad en 4 estados de Alemania (2012)²⁰.

Subtype	Alive	Dead	Mortality rate
Soft tissue sarcomas			
Alveolar soft part sarcoma	13	0	0%
Clear cell sarcoma	26	4	13%
Epithelioid sarcoma	25	4	14%
Fibrosarcoma	38	3	7%
Leiomyosarcoma*	181	26	13%
Liposarcoma	237	24	9%
Malignant fibrous histiocytoma	152	22	13%
Rhabdomyosarcoma*	34	6	15%
Synovial sarcoma	220	7	3%
Other	1,064	191	15%
Total	1,990	287	13%

Tabla 5. Tasa de mortalidad (1 año). Royal Orthopaedic Hospital. NHS Foundation Trust, U.K (1985-2010)²³.

Según la BMUS (The Burden of Musculoskeletal Diseases in the United States), basándose en los datos proporcionados por el NCI (SEER 1975-2010)¹⁵ la distribución por edades al momento de la muerte de los SPB, refleja una tasa de supervivencia relativa que favorece a las personas más jóvenes (figura 7)¹⁵.

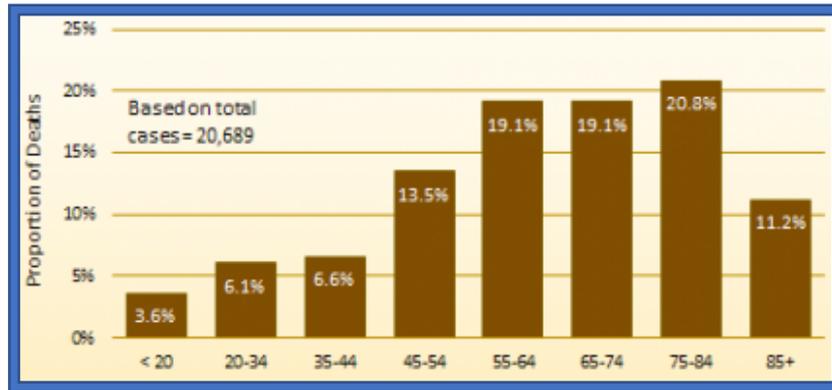


Figura 7. Distribución por edad en SPB en el momento de la muerte. U.S.A (2006-2010), según los datos proporcionados por el NCI (SEER 1975-2010)¹⁵. Disponible en: <https://www.boneandjointburden.org/2014-report/viiiab24/mortality-and-survival-rates>

1.1.3. Factores de riesgo:

Radioterapia:

Aproximadamente la mitad de los pacientes diagnosticados de cáncer reciben radioterapia (RT). Menos del 1% de los pacientes que reciben RT, desarrollan un SPB asociado a la radiación, pero representan hasta el 5% de todos los sarcomas. Como el uso de la radiación ha aumentado en las últimas décadas, también se espera que aumente la incidencia de sarcomas asociados a la radiación²⁴. A principios de 1900 el cirujano alemán Georg Perthes, describió uno de los primeros casos de sarcoma de células fusiformes, en un paciente diagnosticado de lupus tratado con RT²⁵. No hubo una evidencia objetiva de la relación entre el desarrollo de SPB y la exposición a la radiación hasta fechas posteriores al estudiar una población más amplia, como es el caso de los sobrevivientes a las explosiones de bombas atómicas. En un estudio realizado por la Radiation Effects Research Foundation (Hiroshima and Nagasaki, Japón) publicado en el 2013, se estudiaron más de 80.000 individuos expuestos a radiación ionizante, encontrando 104 casos de SPB al realizar un seguimiento de 56 años desde la exposición, asociados a una tasa de supervivencia a 5 años del 39%. Las medias de edad en el momento de los bombardeos y el diagnóstico de sarcoma, fueron de 26.8 y 63.6 años respectivamente. El estudio sugirió que la exposición a niveles bajos de radiación ionizante puede estar asociada al desarrollo de SPB, y que con una exposición de 1 Gy se puede duplicar el riesgo (relación dosis-respuesta lineal). La tasa de supervivencia a cinco años de los pacientes con SPB en esta población fue mucho más baja que la reportada en otros lugares²⁶. En un estudio realizado en U.K (2007), se realizó el seguimiento a 30 años de 16.541 niños supervivientes de cáncer, de los cuales 39 desarrollaron SPB; se evidenció un aumento significativo en el riesgo de SPB con dosis crecientes de RT ($p < 0.001$), con un riesgo ajustado en pacientes expuestos a dosis de RT de más de 30 Gy más de 50 veces mayor en

comparación a los no expuestos²⁷. En Finlandia se realizó el seguimiento de 295.712 pacientes con cáncer primario de mama, cuello uterino, cuerpo uterino, pulmón, ovario, próstata, recto y linfoma, diagnosticados entre los años 1953-2000, encontrando un mayor riesgo de desarrollar SPB en los pacientes tratados con RT, especialmente entre pacientes más jóvenes [menores de 55 años: razón de incidencia estandarizada de 4.2 (IC 95% 2.9–5.8)]²⁸. Los criterios para diagnosticar un sarcoma inducido por radiación fueron publicados en 1948, y modificados posteriormente en 1971 por Arlen y colaboradores (Tabla 6)²⁹. Los cánceres previos más comunes asociados con sarcomas inducidos por radiación, son el cáncer de mama y el linfoma no Hodgkin, y en menor proporción el cáncer de próstata, por lo cual, en estas patologías, los SPB post RT tienden a aparecer en la pared torácica o extremidades superiores. La mayoría de estos sarcomas son de grado alto, siendo los tipos histológicos más frecuentes los sarcomas pleomórficos indiferenciados, el angiosarcoma, el carcinoma indiferenciado de células fusiformes, y el leiomiomasarcoma²⁹. Un factor de riesgo conocido para el desarrollo de SPB, es el antecedente de cáncer de mama previo tratado con RT; el primer caso de angiosarcoma inducida por radiación en una paciente tratada con RT por este tipo de cáncer se describió en 1981. Actualmente, el angiosarcoma es el subtipo de sarcoma más frecuente asociado con la radiación para el cáncer de mama. Tienden a ser de alto grado histológico, con un período de latencia promedio entre el tratamiento del cáncer de mama con RT y el inicio del angiosarcoma, de entre 6 y 8 años²⁷. Otros tipos de SPB frecuentes en pacientes con cáncer de mama tratados con RT, son el histiocitoma fibroso maligno³⁰, y el fibrosarcoma³¹.

Criterios de Cahan modificados: Diagnóstico de sarcomas inducidos por radiación

1. Exposición previa a radioterapia por enfermedad benigna o maligna.
2. Aparición del sarcoma en el campo radiado.
3. El sarcoma es histológicamente diferente del cáncer primario para el cual se administró la radioterapia.
4. Periodo latente de 3 años (entre la radioterapia y la aparición del sarcoma).

Modificado de Cahan WG, Cancer 1971;28(5):1087-99.

Tabla 6. Criterios diagnósticos de sarcomas inducidos por radiación²⁹.

Quimioterapia:

En U.K (2007) en los niños supervivientes de cáncer, se describió un aumento del riesgo de desarrollar SPB, en los pacientes tratados con quimioterapia (QT), que aumentó cuando se realizó en conjunto con RT. El índice de incidencia estandarizado de desarrollar un SPB fue de 113 después de la QT y la RT, después de la quimioterapia sola fue de 28, y después de la radioterapia sola fue de 19, sugiriendo que la quimioterapia por sí misma, es un factor de riesgo para desarrollar un SPB²⁷. Otro estudio de cohortes en Francia y U.K entre 1942 y

1985, realizó el seguimiento por 15 años de 4.400 pacientes supervivientes de cáncer (3 años), diagnosticados durante la infancia y tratados con QT (Procarbazona) y RT. El incremento del riesgo de desarrollar un SPB después del cáncer infantil, se relacionó de forma independiente con la exposición a la RT y la procarbazona³².

Radioisótopos:

La administración de sustancias radioactivas con finalidad diagnóstica o terapéutica, podría favorecer la aparición de sarcomas de partes blandas. Se han descrito en la literatura sarcomas en tejido extra tiroideo tras la administración I-125 para tratar la tirotoxicosis³³; este radiofármaco actualmente no se utiliza en la práctica habitual. El Thorotrast (dióxido de Thorio), un radioisótopo emisor alfa que actualmente ha caído en desuso, fue descontinuado hace más de 50 años, cuando se dieron a conocer los resultados de diversos estudios que asociaron su administración con el angiosarcoma hepático, cuya aparición estaba relacionada con la dosis acumulada en el parénquima hepático³⁴.

Lesiones previas:

Una gran variedad de lesiones benignas y lesiones neoplásicas pueden derivar del tejido mesenquimal, siendo mucho más frecuentes las benignas (5 - 7 veces). Habitualmente, la mayor parte de las lesiones malignas se presentan sin lesiones benignas preexistentes, ya que es poco frecuente que se produzca la transformación neoplásica de una lesión previamente incipiente. Sin embargo, algunas veces este fenómeno puede ser desencadenado por una exposición previa a radiaciones ionizantes. Se ha documentado en la literatura múltiples casos de SPB en pacientes con angiomas al recibir este tipo de tratamiento³⁵.

Exposición a químicos:

Un estudio realizado por Hardell y colaboradores en el Centro Oncológico del Hospital Universitario de Umea, demostró que en los trabajadores expuestos a ácido fenoxiacético y clorofenoles, el riesgo de presentar sarcomas de partes blandas se multiplica hasta 6 veces, al compararlos con los no expuestos³⁶. En agricultores y excombatientes vietnamitas expuestos a herbicidas y compuestos similares, también se ha documentado un mayor riesgo de desarrollar SPB. Los pesticidas igualmente han sido relacionados a un mayor riesgo de desarrollar SPB, especialmente los insecticidas inorgánicos arsenicales, los insecticidas clorohidrocarbonados, el hexaclorobenceno y los organoclorados³⁵. Los trabajadores de fábricas de plásticos expuestos a cloruro de vinilo, de uso muy extendido en países del tercer mundo y países industrializados en los años 70,

también presentan un incremento en el riesgo de formación de SPB (angiosarcomas hepáticos previa fibrosis hepática). El tiempo medio de latencia entre la exposición y el desarrollo del angiosarcoma hepático es de 36 años.^{29,35}.

Genética:

El reciente desarrollo del análisis molecular del genoma ha permitido identificar nuevas entidades tumorales clasificadas como SPB, y reclasificar algunas otras según su fenotipo molecular³⁸. Adicionalmente, los estudios genéticos pueden servir como nuevos marcadores para evaluar el pronóstico, el potencial metastásico, y la resistencia farmacológica de las células cancerosas en relación a otros factores epigenéticos (metilación del ADN, modificación de histonas, microRNAs y otros no codificantes)^{39,40}. Aunque el panorama genético de los sarcomas como en otros tumores malignos es complejo, se han desarrollado nuevas técnicas para identificar el genoma enfermo⁴¹. Los SPB se pueden asociar a síndromes genéticos igual que otros tumores, cuyas características principales están resumidas en la tabla 7^{35,42,43}. Los defectos genéticos asociados al desarrollo de SPB se pueden dividir principalmente en defectos cariotípicos simples, y complejos. Los primeros consisten en translocaciones cromosómicas específicas de la enfermedad que conducen a una función anormal de genes y proteínas que facilita el desarrollo del sarcoma. Los defectos cariotípicos complejos, como los reordenamientos cromosómicos severos, producen alteraciones en los genes del ciclo celular y una inestabilidad genética grave^{29,44,37} (tablas 8 y 9)³⁷. La mayoría de los sarcomas presentan anomalías en las vías de señalización-transcripción proteica y defectos en las vías de señalización asociadas a factores de crecimiento. Los principales defectos en las vías de señalización proteica se encuentran asociados a las proteínas RB y p53 (liposarcoma e histiocitoma fibroso maligno)⁴⁵; los defectos más comunes en las vías de señalización-transcripción asociados a factores de crecimiento específicos, son el factor de crecimiento insulina-like 1 en rhabdomyosarcomas y leiomyosarcomas^{46,47}, la ruta del PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas) en tumores desmoplásicos de células redondas y en osteosarcomas^{48,49}, la ruta del receptor c-KIT en los sarcomas de Ewing y GIST^{50,51}, y la vía del receptor c-MET en sarcomas sinoviales y rhabdomyosarcomas^{52,53}. Aproximadamente el 3% de los SPB se asocian a un síndrome genético, con una media de edad al diagnóstico de 37 años, significativamente menor a la edad en la que se presentan los SPB de forma esporádica (media de edad al diagnóstico de 53,17 años)⁵⁴. Los principales síndromes genéticos que han sido asociados al desarrollo de SPB, se muestran en la tabla 10³⁵, destacando los siguientes^{29,35}:

- El Sd. De Li-Fraumeni se describió por primera vez en 1969, en cuatro familias que desarrollaron SPB, cáncer de mama y otras neoplasias de forma autosómica dominante, por una mutación de la línea germinal del gen supresor de tumores asociado a la proteína TP53, presente en el

cromosoma 17 p13^{55,56}. Los pacientes con esta mutación, tienen más probabilidades de desarrollar un rhabdiosarcoma, y con menor frecuencia un liposarcoma o un leiomioma⁵⁷. Solo el 3,6% de los pacientes adultos con sarcomas tienen una mutación TP53^{56,29}.

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES ASOCIADOS A SÍNDROMES GENÉTICOS	
1.	Desarrollo de un cáncer en edad más temprana a la habitual para el tipo histológico, generalmente antes de los 40-45 años.
2.	Tumor multicéntrico en órganos únicos y bilateral uni o multicéntrico en órganos pares.
3.	Aparición de más de un tumor primario de cualquier tipo histológico (maligno o benigno) en la misma persona.
4.	Historia familiar de un cáncer del mismo tipo histológico en parientes de 1º y 2º grado.
5.	Alta frecuencia de cáncer de diversos tipos histológicos en miembros familiares.
6.	Desarrollo de cáncer en una persona o familia con rasgos dismórficos o anomalías genéticas.

Tabla 7. Principales características de los tumores asociados a síndromes genéticos^{35,42,43}.

Translocations associated with sarcomas		
Translocation	Genes	Type of fusion gene
Ewing's sarcoma		
t(11;22)(q24;q12)	<i>EWSR1-FLI1</i>	Transcription factor
t(2;22)(q22;q12)	<i>EWSR1-ERG</i>	Transcription factor
t(7;22)(p22;q12)	<i>EWSR1-ETV1</i>	Transcription factor
t(17;22)(q21;q12)	<i>EWSR1-ETV4</i>	Transcription factor
t(2;22)(q33;q12)	<i>EWSR1-FEV</i>	Transcription factor
Clear-cell sarcoma		
t(12;22)(q13;q12)	<i>EWSR1-ATF1</i>	Transcription factor
Desmoplastic small round-cell tumour		
t(11;22)(p13;q12)	<i>EWSR1-WT1</i>	Transcription factor
Myxoid chondrosarcoma		
t(9;22)(q22-31;q11-12)	<i>EWSR1-NR4A3</i>	Transcription factor
Myxoid liposarcoma		
t(12;16)(q13;p11)	<i>FUS-DDIT3</i>	Transcription factor
t(12;22)(q13;q12)	<i>EWSR1-DDIT3</i>	Transcription factor
Alveolar rhabdomyosarcoma		
t(2;13)(q35;q14)	<i>PAX3-FOXO1A</i>	Transcription factor
t(1;13)(p36;q14)	<i>PAX7-FOXO1A</i>	Transcription factor
Synovial sarcoma		
t(X;18)(p11;q11)	<i>SYT-SSX</i>	Transcription factor
Dermatofibrosarcoma protuberans		
t(17;22)(q22;q13)	<i>COL1A1-PDGFB</i>	Growth factor
Congenital fibrosarcoma		
t(12;15)(p13;q25)	<i>ETV6-NTRK3</i>	Transcription-factor receptor
Inflammatory myofibroblastic tumour		
2p23 rearrangements	<i>TMP3-ALK; TMP4-ALK</i>	Growth-factor receptor
Alveolar soft-part sarcoma		
t(X;17)(p11.2;q25)	<i>ASPL-TFE3</i>	Transcription factor

Tabla 8. Tipos de SPB asociados a defectos cariotípicos simples³⁷.

Sarcomas with complex karyotypes	
Type of sarcoma	Resembles
Fibrosarcoma (other than congenital)	Fibrous tissue
Leiomyosarcoma	Smooth muscle
Malignant fibrous histiocytoma	Poorly differentiated
Osteosarcoma	Bone
Chondrosarcoma (types other than extraskeletal myxoid)	Cartilage
Liposarcoma (types other than myxoid)	Fat
Embryonal rhabdomyosarcoma	Skeletal muscle
Malignant peripheral nerve-sheath tumour*	Nerve sheath
Angiosarcoma	Blood vessels

*Some have NF1 mutations.

Tabla 9. Tipos de SPB asociados a defectos cariotípicos complejos³⁷.

- El retinoblastoma hereditario es causado por una mutación de alta penetrancia de la línea germinal del gen supresor de tumores RB1, localizado en el cromosoma 13q14, cuya función es regular el ciclo celular al bloquear la entrada a la fase S^{58,59}. Los sarcomas ocurren en los sobrevivientes del retinoblastoma por susceptibilidad genética y secundarios a la RT^{60,61}. Generalmente se desarrollan tardíamente, y representan del 12% al 32% de los cánceres secundarios en los sobrevivientes de retinoblastoma, siendo el más frecuente el leiomiomasarcoma uterino⁶². Se presentan generalmente en el cráneo dentro de la zona irradiada, y especialmente en las regiones cercanas a la órbita, aunque pueden desarrollarse a distancia en tronco y extremidades^{29,63}.
- La neurofibromatosis tipo 1 (NFB1) tiene una incidencia de 1 de cada 3000 nacidos vivos y se caracteriza por presentar tumores benignos que surgen de las células de Schwann (neurofibromas), manchas café con leche, gliomas ópticos, y displasia ósea⁶⁴. Se asocia a la mutación del gen NF-1 supresor de tumores, regulador negativo de la vía RAS-MAPK de fenotipo variable, que codifica la neurofibromina. La NFB1 puede asociarse a la aparición de GIST con un riesgo del 6%, y tumores malignos de la vaina del nervio periférico (incidencia anual de 0.16%)⁶⁵. En la población pediátrica pueden presentarse rhabdomyosarcomas (prevalencia de 0.02% a 0.03%), así como fibrosarcomas y liposarcomas⁶⁶. En adultos se pueden presentar rhabdomyosarcomas generalmente localizados en vejiga y próstata^{65,29}.
- La poliposis adenomatosa familiar (PAF) causada por una mutación de la línea germinal en el gen APC, se asocia al desarrollo de múltiples adenomas colorrectales y posteriormente carcinoma colorrectal. En el 10% de los pacientes pueden aparecer tumores desmoides, con una probabilidad mayor que en la población general^{67,68}. Se localizan generalmente en la pared abdominal y el mesenterio. Son tumores miofibroblásticos histológicamente benignos, pero pueden ser localmente agresivos⁶⁷. Los principales factores de riesgo para su desarrollo son el

sexo femenino, el traumatismo, y la cirugía abdominal⁶⁹. También pueden presentarse fibromatosis agresivas y más raramente fibrosarcomas^{70,71}.

Síndrome	Herencia	Gen	Malignos	Benignos
<i>Li-Fraumeni</i>	AD	P53	RMS	-
<i>Retinoblastoma</i>	AD	RTB	RMS, FS	Lipomas
<i>Neurofibromatosis tipo 1</i>	AD	NFI	NFS, RMS, SI	NF Lipomas
<i>Gardner</i>	AD	APC	FS	Desmoides Fibromatosis
<i>Gorlin (SNCB)</i>	AD	PTC	FS, RMS	Fibromas
<i>Esclerosis tuberosa</i>	AD	TSC 1 TSC 2	RMS	Angiofibromas Angiomiolipomas Rabdomiomas Fibromas
<i>Cowden (SHGM)</i>	AD	PTEN	SI	Lipomas Fibromas
<i>Carney</i>	AD	-	Leiomiomasarcoma	Mixomas, Leiomiomas
<i>Werner (PA)</i>	AD	WRN	RMS, SI	-
<i>Hidronefrosis familiar</i>	AR	-	Sarcoma renal	-
<i>Fibromatosis congénita múltiple</i>	AR	-	FS	Fibromas
<i>Hemocromatosis genética</i>	AR	-	Angiosarcoma	-

AD: Autosómico dominante. AR: Autosómico recesivo. RMS: Rabdomiosarcoma. FS: fibrosarcoma. NFS: Neurofibrosarcoma. SI: Sarcoma indiferenciado. SNCB: Síndrome nevoide de células basales. SHGM: Síndrome de hamartoma gingival múltiple. PA: Progeria adulta.

Tabla 10. Síndromes genéticos asociados a sarcomas³⁵.

- El síndrome de Costello, causado por mutaciones heterocigotas de novo en el proto oncogen HRAS, se asocia a la aparición de rabdomiosarcomas. Se localizan más frecuentemente en abdomen y pelvis, especialmente en el cordón umbilical⁷².
- El síndrome de Noonan es causada por mutaciones en, KRAS, SHOC2, NRAS, PTPN11, RAF1 o SOS1. Es de carácter autosómico dominante, y se caracteriza por estatura baja, dismorfismos faciales y defectos cardíacos congénitos. Actualmente se conoce su relación con neoplasias malignas hematológicas y tumores sólidos específicos, principalmente neuroblastoma y rabdomiosarcoma embrionario⁷³.
- El síndrome de Beckwith-Wiedemann se caracteriza por presentar hernias umbilicales, macroglosia, y macrosomía. Es un trastorno genéticamente heterogéneo, secundario a una variedad de lesiones moleculares en el

cromosoma 11p15, que afecta a la expresión génica para IGF2, KCNQ1, H19, y CDKN1C. Se asocia a un mayor riesgo de desarrollar tumores infantiles, incluido el tumor de Wilms, hepatoblastoma, neuroblastoma y rhabdomyosarcoma, generalmente localizados en abdomen y pelvis, principalmente en la vejiga⁷⁴.

*Factores ambientales*²⁹:

- Radiaciones no ionizantes: Un estudio de casos y controles, analizó la población de menos de 14 años con cáncer, expuestos a campos electromagnéticos de 60 Hz. Encontraron una relación directa entre la exposición y el desarrollo de SPB, aunque sin llegar a la significancia estadística (OR: 3.26, IC95% 0.88-12.07). El único mecanismo biológico asociado a los campos electromagnéticos de baja frecuencia (50-60 Hz) que podría explicar esta relación, es el desarreglo de los ciclos de sueño-vigilia, causados por la pérdida de la regulación en la secreción de melatonina, con consecuencias en el sistema inmune y la eliminación de radicales libres^{75,76}. Un estudio realizado en Noruega en 39.000 trabajadores expuestos a campos electromagnéticos entre los 20 y los 70 años, encontró un exceso de riesgo para presentar SPB (SIR 1.36, IC 95% 0.93-1.91), aunque los resultados no fueron concluyentes⁷⁷.
- Los resultados de dos estudios de casos y controles realizados en el norte de Italia, sugieren que la ingesta de leche y sus derivados, y aceites de origen vegetal, se asocian a un incremento en el riesgo de presentar SPB, con una disminución del riesgo asociado al consumo de alimentos a base de cereales^{78,79}. También se ha descrito la asociación entre las dietas ricas en vísceras animales y la aparición de rhabdomyosarcomas en niños (RR 3.7, $p=0.004$)⁸⁰.
- Según el Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States (SEER 1975-1995) los SPB son más prevalentes en los pacientes pediátricos, en familias con bajos niveles socio económicos⁸¹.
- Se ha descrito un aumento del riesgo a desarrollar SPB en los tejidos que entran en contacto con el tabaco (masticado o inhalado), como la cavidad oral, el esófago, la vía aérea incluyendo los pulmones, cara y cuello. La presencia de N-nitrosornicotina y otras nitrosaminas se han asociado neoplasias en modelos animales⁸¹. El consumo de los padres de tabaco, marihuana y cocaína incrementa el riesgo a desarrollar rhabdomyosarcoma infantil (2 - 5 veces)^{82,83}.
- Se ha evidenciado un incremento del riesgo de presentar SPB, en personas que residen en zonas cercanas a incineradores de desechos industriales, debido a las altas emisiones de dioxinas clasificadas como potencialmente carcinógenas⁸⁴. Estudios realizados en U.S.A muestran

un riesgo entre tres y nueve veces mayor de desarrollar SPB (proporcional al tiempo de exposición) en las personas expuestas a dioxinas por exposición laboral y por contaminación accidental^{85,86,87}.

Fármacos:

La administración de anabolizantes, estrógenos, y tónicos basados en el arsénico (solución de Fowler ó 1% de arsenito de potasio $KAsO_2$ al 1%), se han relacionado con el desarrollo de sarcomas de Kupffer⁸⁸⁻⁹⁰. Se ha sugerido que el uso de inmunosupresores como corticoides o fármacos citotóxicos en patologías autoinmunes, se asocia a un mayor riesgo de presentar SPB con predominio del sarcoma de Kaposi ($p < 0.001$)⁹¹. Los pacientes con linfoma de Hodgkin tratados solamente con QT, tienen una mayor prevalencia de SPB⁹². La administración de antibióticos en las primeras 4 semanas de vida se ha asociado a un incremento del riesgo en sarcomas pediátricos (RR = 6,81, IC 95%:1.13-71.18, $p = 0,03$) especialmente rabdomiosarcomas (RR = 5,91, IC95%:86-64.88, $p = 0,08$)⁹³. Igualmente, se ha comprobado un aumento en la incidencia de sarcomas en casos de inmunosupresión después de trasplante renal, en síndromes de inmunodeficiencia primaria, neoplasias linfoproliferativas y otras patologías similares⁹.

Hormonas:

El leiomioma es predominantemente más común en mujeres que en hombres, y el factor más importante que explica esta diferencia es el desarrollo de tumores en el miometrio. En general, los sarcomas uterinos son representados aproximadamente del 2% al 4% de las neoplasias malignas uterinas e incluyen carcinosarcomas, leiomiomas, sarcomas del estroma endometrial y adenosarcomas⁹⁴. Aproximadamente el 63% de los leiomiomas uterinos tienen receptores de estrógeno (RE), lo que sugiere un papel importante de las hormonas en su desarrollo. Los estrógenos estimulan la proliferación de las células del miometrio, y se ha sugerido que las mutaciones producidas durante esta rápida proliferación pueden ser las causantes⁹⁵. Los estrógenos también proporcionan un objetivo terapéutico en el tratamiento de los SPB, mejorando la supervivencia en los tumores RE positivos, en comparación con los tumores que no lo son. La expresión de RE se asocia con mejores resultados de supervivencia en pacientes con leiomioma uterino de alto grado confinado al cuerpo uterino⁹⁶.

Infecciones:

Los pacientes infectados con VIH y los que han desarrollado SIDA, tienen un riesgo 100.000 veces mayor de desarrollar un sarcoma de Kaposi⁹⁷. Sin

embargo, el SIDA no causa el sarcoma de Kaposi ni es necesario que un paciente sea VIH positivo para desarrollarlo. La evidencia ha demostrado que el virus del herpes humano 8 (HHV8), un virus de transmisión sexual, está fuertemente asociado con un mayor riesgo de sarcoma de Kaposi, y es la inmunodeficiencia de estos pacientes lo que los hace susceptibles a desarrollar un sarcoma de Kaposi como consecuencia de la infección por HHV8^{1,3}. Un estudio de casos y controles, informó un mayor riesgo de presentar sarcomas de tejidos blandos, entre las personas que tenían antecedentes de infección por herpes zoster (OR ajustada = 2.3, IC 95% 1.1, 4.9), varicela (OR ajustada = 2.1, IC 95% 1.2, 4.1) y parotiditis (OR ajustado = 2.0, IC del 95% 1.1, 3.8); sin embargo, la relación del sarcoma de Kaposi y estos últimos, no ha sido ampliamente estudiada⁹⁸. En modelos animales, se ha descrito una relación entre el desarrollo de SPB e infecciones virales. El virus del sarcoma de Rous (VSR), fue ya descrito en los años 40 como agente etiológico necesario para el desarrollo de sarcomas en las aves domésticas, transmitido entre dichas aves por un extracto de tumor que había pasado por un filtro, demasiado fino para contener células de pollo o bacterias⁹⁹; por este descubrimiento le fue concedido el premio Nobel a Rous en 1966. También se ha descrito en modelos experimentales el desarrollo de SPB asociado a virus en felinos y primates inferiores^{100,101}. Por otro lado, es sobradamente conocida la relación existente entre el linfangiosarcoma y el linfedema crónico, secundario a infecciones por filaria (síndrome de Stewart-Treves).

Factores de riesgo propios de los SPB pediátricos:

Un estudio con sede en el Reino Unido, encontró que la toxemia durante el embarazo (hipertensión, edema y albuminuria), aumentaba el riesgo de SPB (RR ajustado=2,71, IC 95%:1,05-7,06)⁹³. En Carolina del Norte (U.S.A), un estudio de casos y controles concluyó que los neonatos cuyas madres habían usado antibióticos durante el embarazo, o muy cerca del embarazo (RR ajustado=2,7, IC del 95%:1,1-6,4), o habían experimentado un parto prolongado o asistido (RR ajustado= 2.6, IC 95% 1,1-7,1), tenían un mayor riesgo de desarrollar rhabdomyosarcomas⁸⁰. Múltiples estudios han descrito el peso al nacer como un probable factor de riesgo para desarrollar SPB, sin llegar a encontrar una relación significativa^{102,93,103}. Un estudio de casos y controles realizado en U.S.A y U.K con más de 40.000 casos, concluyó que el riesgo total de cáncer aumenta igualmente con el sobrepeso al nacer. El riesgo aumentó linealmente con cada 0,5 kg de incremento en el peso al nacer en U.S.A. [Cociente de probabilidad 1,06 (IC 95% 1,04-1,08) y del U.K 1,06 (1,05-1,08)]. El riesgo fue mayor para la leucemia [U.S.A: 1,10 (1,06-1,13), U.K: 1,07 (1,04-1,10)], y para los SPB [U.S.A: 1,12 (1,05-1,20), U.K: 1,07 (1,00-1,13)]¹⁰⁴. La edad gestacional también es un factor de riesgo potencial para el desarrollo de SPB. Un estudio de casos y controles realizado en cinco estados de U.S.A, concluyó que había un mayor riesgo de desarrollar sarcoma de Ewing, entre aquellos pacientes que tuvieron una edad gestacional registrada de 32 a 36 semanas, en comparación con los clasificados como nacidos después 36 semanas de gestación (OR ajustado= 1,68, IC95%: 1,03-2,76)^{105,106}. Con respecto a la edad materna y el orden de

nacimiento, este mismo estudio informó una disminución del riesgo en el rabdomiosarcoma entre los terceros hijos (OR ajustada= 0,70; IC95%: 0,54 a 0,91), y un incremento del riesgo de rabdomiosarcoma entre los casos con madres de edad avanzada (por un año de incremento de edad materna OR ajustada=1,03, IC95%: 1.01-1,04, por incremento de 5 años, OR ajustada= 1,19, IC95%: 1,05-1,34)¹⁰⁶. Otro estudio de casos y controles informó una disminución real del riesgo entre los casos con madres añosas (de más de 35 años, OR=0,4, IC95%: 0,1-1,0), y un aumento significativo en el riesgo para los casos que tuvieron madres jóvenes (menores de 20 años, OR=2.2, IC95%: 1.0-4.7)¹⁰⁷. También se ha descrito un aumento del riesgo de SPB asociado al incremento de la edad paterna^{108,109}.

1.1.4. Diagnóstico:

Los SPB han despertado interés en filósofos, científicos, e investigadores desde la antigüedad. Hajdu¹¹⁰ publicó en el 2007 una revisión de los SPB a través de la historia, que menciona la primera referencia a estos tumores en el papiro de Ebers en el año 1500 a.c, donde se describen como tejidos grasos que deben ser resecados. También menciona a Hipócrates y Celso en Grecia, y posteriormente a Galeno en Roma, que los describen en sus textos como tumoraciones en las partes blandas. En su revisión, Hajdu reseña una de las primeras publicaciones científicas en relación a los SPB, realizada en 1712 por Etmullerus (1644-1683), así como las primeras imágenes (dibujos) de tumores de partes blandas (1800), y la primera clasificación realizada en el año 1809 por Abernethy (1764-1831), un reconocido cirujano inglés (figura 8)¹¹⁰. Charles Bell (1774–1842) describió el hecho de que algunas tumoraciones solo afectaban estructuras pertenecientes a las partes blandas, diferenciándolos de los carcinomas.

En ese momento de la historia la aproximación diagnóstica a los SPB se basaba solo en la clínica, y la observación. El tratamiento se reducía a la cirugía de resección en los casos que se consideraba posible, la amputación, o la expectación. La introducción de la anatomía patológica por el alemán Johannes Muller (1801–1858), quien realizó las primeras descripciones de las características microscópicas de los sarcomas de partes blandas, permitió un mayor acercamiento a la naturaleza de estas tumoraciones. Sin embargo, estas técnicas no estaban al alcance de todas las instituciones sanitarias de la época ni eran de uso cotidiano. Actualmente los diversos avances científicos en técnicas diagnósticas de imagen, anatomía patológica y de caracterización molecular, han proporcionado los medios para realizar una aproximación adecuada en la identificación de los SPB. Aún en la actualidad, la sospecha inicial se basa principalmente en la realización de una historia clínica adecuada, y una exploración física concienzuda, teniendo en cuenta factores de riesgo conocidos. Un enfoque diagnóstico adecuado es determinante para realizar la

derivación temprana a una unidad especializada¹¹¹, lo cual tendrá claras implicaciones en los resultados del tratamiento (tabla 11)¹¹¹.

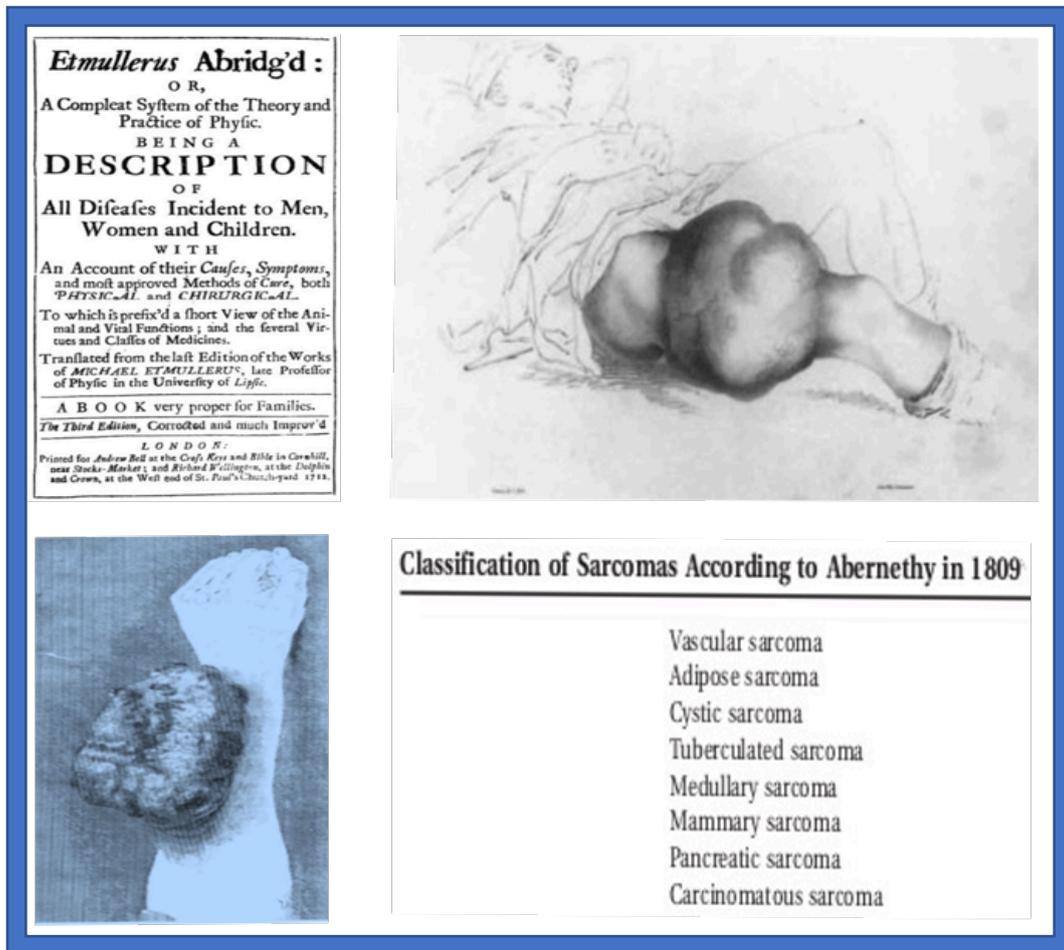


Figura 8. Los SPB a través de la historia. (Hadju, 2007)¹¹⁰.

Historia Clínica:
Localización de la masa
Duración – cuando se dio cuanta y de qué forma.
Dolor
¿Ha aumentado de tamaño?
Otras masas
Historia familiar
Preocupaciones al respecto
Examen físico:
Tamaño
Profundidad con respecto a la fascia
Adherencia a planos profundos
Cambios en la piel sobre la masa

Tabla 11. Aproximación diagnóstica ante una masa de partes blandas¹¹¹.

Manifestaciones clínicas:

En las extremidades y el tronco, los SPB se presentan como masas generalmente indoloras, de crecimiento lento y usualmente siguiendo el trayecto de las fascias y paquetes vasculonerviosos, sin llegar a infiltrar estructuras vecinas. Los síntomas suelen ser secundarios a la compresión vascular y nerviosa. La afectación linfática no es la norma y es de mal pronóstico, aunque puede producirse en algunos subtipos histológicos, siendo más frecuente en los rhabdiosarcomas, sarcomas sinoviales, sarcomas epitelioides de células claras y angiosarcomas. En el retroperitoneo, los SPB generalmente son asintomáticos hasta que alcanzan un tamaño considerable, ocasionando clínica por efecto de masa, como retención urinaria, hidronefrosis, obstrucción ureteral, compresión vascular y linfática (produciendo edemas), obstrucción intestinal, y dolor por compresión nerviosa. El síndrome constitucional puede presentarse en casos de enfermedad avanzada (fiebre, astenia, pérdida de peso), especialmente en el sarcoma de Ewing. Las metástasis son raras al diagnóstico, pero pueden presentarse a lo largo de la enfermedad, y son más frecuentes en pulmón, hígado, y cavidad abdominal. Si hay metástasis los síntomas dependerán de la localización^{9,112}.

Diagnósticos Diferenciales:

Debido a la heterogeneidad de las lesiones de partes blandas, existe una gran cantidad de diagnósticos diferenciales. Debe tenerse en cuenta al momento de valorar un paciente en consulta, que las lesiones benignas son mucho más frecuentes que las malignas. Han de considerarse las patologías de causa inflamatoria o traumática, como hematomas, tenosinovitis nodular, fascitis nodular, y miositis osificante, entre otras. Las enfermedades sistémicas y de etiología reumatológica/autoinmune como el eritema nodoso, y el eritema indurado de Bazin, pueden presentar manifestaciones clínicas, que, si no se enmarcan en un contexto adecuado, pueden dificultar el diagnóstico de los SPB, o demorar su traslado a una unidad especializada (tabla 12)^{113,114}. Son menos frecuentes las lesiones de parte blandas secundarias a metástasis, linfomas, carcinoma nodular cutáneo, melanomas etc. No todas las lesiones de partes blandas se pueden clasificar como tumorales y deben estudiarse otras posibilidades diagnósticas, como variaciones anatómicas y lesiones pseudo tumorales, a mencionar el ganglión, los seromas, abscesos, quistes de inclusión epidérmica, granulomas, y los músculos anómalos (por ejemplo, el sóleo palmar largo).

Criterios de malignidad y de derivación a unidades especializadas en SPB:

Debido a la mayor frecuencia de las lesiones benignas, se han establecido una serie de recomendaciones para determinar qué lesiones deben ser estudiadas. Según Johnson y colaboradores¹¹⁵, una lesión de partes blandas es sospechosa

de malignidad si mide más de 5 cm (según el autor, más grande que una pelota de golf), si es dolorosa, aumenta de tamaño, compromete la fascia muscular (si hay restricción de la movilidad acentuada por la contracción muscular, implica la fijación de la masa a la fascia)¹¹⁶, o hay recurrencia de una masa previamente resecada. Estos criterios han sido aceptados por las guías de práctica clínica para el manejo de SPB más reconocidas, y hacen parte de las recomendaciones dadas por el NICE Suspected cancer: recognition and referral¹¹⁷ (National Institute for Health and Care Excellence) actualizadas en 2017. Estas guías destacan la importancia de la temporalidad, ya que el tiempo de derivación a una unidad especializada en SPB, es un factor determinante en los resultados, y establecen la *regla de oro de las dos semanas*, como tiempo óptimo en el cual el paciente debe ser referido. Las recomendaciones de las guías NICE¹¹⁷ para la derivación a una unidad especializada en SPB son:

- Adultos:
 - Ecografía de urgencia (a realizarse en un periodo de 2 semanas) si se presenta una masa inexplicable que está aumentando de tamaño.
 - Derivación (para una cita dentro en un periodo de 2 semanas) si se tienen hallazgos ecográficos que sugieran un sarcoma de partes blandas, o si los hallazgos de la ecografía son inciertos y la preocupación clínica persiste.

- Niños y jóvenes.
 - Ecografía muy urgente (que se realizará dentro de las primeras 48 horas) si se presenta una masa inexplicable que está aumentando de tamaño.
 - Derivación muy urgente (para una cita dentro de las primeras 48 horas) si se tienen hallazgos ecográficos que sugieran la presencia de un sarcoma de partes blandas, o si los hallazgos de la ecografía son inciertos y la preocupación clínica persiste.

Si existe una sospecha particularmente alta de malignidad, y la solicitud de una ecografía en el entorno de atención primaria puede provocar un retraso, se debe considerar la derivación urgente y directa a una unidad especializada en sarcomas. Adicionalmente, ante la presencia de una masa retroperitoneal o intraabdominal que sugiera un SPB, el paciente debe remitirse a un centro especializado antes de la biopsia o el tratamiento quirúrgico¹¹⁸.

Paniculitis reactivas
Eritema nudoso
Vasculitis nodular/eritema indurado de Bazin
Enfermedades metabólicas
Paniculitis pancreática
Paniculitis postesteroidea
Paniculitis por déficit de α -1-antitripsina
Traumatismos/cuerpos extraños
Paniculitis traumática
Paniculitis facticia
Enfermedades autoinmunes
Paniculitis lúpica
Periarteritis nodosa cutánea
Paniculitis en la esclerodermia
Paniculitis en la dermatomiositis
Paniculitis en la artritis reumatoide
Infecciones
Infecciones bacterianas (estreptococo β -hemolítico, pseudomonas)
Micosis (<i>Candida</i>)
Viricas (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus)
Neoplasias (paniculitis histiocítica citofágica)
Paniculitis paraneoplásica (tromboflebitis migratoria superficial)

Tabla 12. Diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas nodulares. ¹¹³.

Unidades especializadas en el manejo de SPB:

El retraso en el diagnóstico de las lesiones de partes blandas potencialmente malignas, repercute en los resultados y tiene implicaciones pronósticas. La consecuencia más frecuente cuando no se realiza un manejo temprano, es el aumento del tamaño de la masa, que disminuye las posibilidades de tener un resultado óptimo tras el diagnóstico. La probabilidad de obtener una pieza quirúrgica con márgenes libres, es inversamente proporcional al aumento del tamaño de la lesión, e incrementa el riesgo de amputación y extensión de la enfermedad a distancia. Se ha descrito que por cada centímetro que aumenta el tamaño de la masa al momento del diagnóstico, hay una disminución de la supervivencia global del 3-5%^{119,120}. Bhangu y colaboradores describieron en un estudio de 260 pacientes con SPB, un mayor porcentaje de recurrencias locales en los pacientes tratados en unidades no especializadas (39%), en comparación a los que recibieron tratamiento quirúrgico en unidades especializadas (19%)¹²¹. El NICE Improving Outcomes for People with Sarcoma: the Manual¹²², establece las características que debe tener una unidad especializada en SPB, denominada equipo multidisciplinario (sarcoma multidisciplinary team ó MDT). El equipo debe asumir el diagnóstico y tratamiento de todos los pacientes con sarcomas dentro de su área de influencia, y deben acudir a un MDT con más experiencia para obtener asesoramiento en caso de lesiones poco frecuentes o complicadas. Se espera que el volumen de consultas sea de al menos 100 pacientes con SPB por año, y al menos 50 con sarcomas óseos. Debe estar conformado por facultativos especialistas con experiencia en el manejo de sarcomas. El equipo principal (core team) deberá estar conformado por cirujanos, patólogos, oncólogos, especialistas en cuidados paliativos,

especialistas en imagen diagnóstica musculo esquelética/oncológica, enfermeras, secretario, y personal de soporte. El equipo de soporte (extended team) estará conformado por fisioterapeutas, oncólogos pediatras y servicios de apoyo (psicología, terapia ocupacional, ortesis, prótesis) entre otros (tablas 13 y 14)¹²².

Requerimientos de personal	Especificaciones
Cirujano especializado en sarcomas	Un mínimo de dos por cada MDT. Deben tener un especial interés clínico en sarcomas, por ejemplo, al menos 5 actividades programadas relacionadas con el manejo de sarcomas.
Radiólogo especializado en sarcomas	Al menos dos, con especial interés en imagen musculoesquelética/oncológica.
Patólogo especializado en sarcomas	Al menos uno o idealmente dos.
Oncólogo médico y/o oncólogo clínico	Al menos dos con interés en oncología musculo esquelética. Debe haber al menos un oncólogo clínico. Debe tener al menos 2 actividades programadas relacionadas directamente con el cuidado clínico o con el manejo de pacientes con sarcomas.
Enfermera clínica especializada en sarcomas/trabajador clave*	Se debe tener personal suficiente para asignar al menos una enfermera/trabajador clave por cada paciente (mínimo dos).
Personal adicional o de soporte	Coordinador del MDT y secretaria.
Especialista en cuidados paliativos	Un miembro del equipo de cuidados paliativos.
* El trabajador clave puede venir de otras disciplinas involucradas en el MDT.	

Tabla 13. Miembros del equipo multidisciplinario (equipo principal ó core team)¹²².

Requerimientos de personal	Especificaciones
Fisioterapeuta especializado en sarcomas	Con experiencia en sarcomas
Profesionales de la salud aliados, especializados	Otros profesionales de la salud relevantes, tales como radiólogos intervencionistas, terapeutas ocupacionales, especialistas en ortesis y prótesis, nutricionistas y dietistas, trabajadores sociales, consejeros, y psicólogos.
Oncólogo pediátrico	Específicamente para el MDT que trate niños y personas jóvenes.
Enfermera especialista	Incluyendo enfermera de cuidados paliativos, y personal de guardia especialmente entrenado.
Oncólogos clínicos o médicos de centros vinculados	Nombrados por el director clínico de la red oncológica y aprobados por el líder clínico del MDT.
Médicos clínicos de centros de diagnóstico	Nombrados por el director clínico de la red oncológica y aprobados por el líder clínico del MDT.
Otros profesionales, incluyendo traumatólogos, cirujanos plásticos, torácicos, de cabeza y cuello, ginecólogos, digestivos, y vasculares.	Nombrados por el director clínico de la red oncológica y aprobados por el líder clínico del MDT.

Tabla 14. Miembros del equipo de soporte (extended team)¹²².

Anatomía patológica y clasificación:

El papel de la anatomía patológica en el estudio de los SPB es proporcionar el diagnóstico, basado en la morfología, la inmunohistoquímica, y los aspectos ultraestructurales y moleculares. Aporta datos relevantes para el pronóstico, calidad de la resección quirúrgica, y respuesta a los tratamientos empleados⁹. Actualmente, la clasificación de los SPB se basa principalmente en la morfología y la inmunohistoquímica. La clasificación de tumores óseos y de partes blandas Organización Mundial de la Salud del 2013 (4ª edición), incorpora datos de la citogenética molecular de las lesiones, cambios en la clasificación (tabla 15)¹²³, así como nuevos conocimientos genéticos sobre la patogenia de muchos tipos diferentes de tumores. Estos cambios, que han surgido a lo largo de los 11 años desde la publicación del volumen anterior, mejoran la reproducibilidad y exactitud en el diagnóstico^{6,124,125}. La 4ª edición modifica los criterios previos de su edición del 2002, y en esta nueva edición, las lesiones de partes blandas están agrupadas según su línea de diferenciación, que a su vez se dividen según su agresividad, en benignos, malignos, intermedios localmente agresivos e intermedios raramente metastásicos, con más de 100 tipos de tumores referenciados (tabla 16)^{6,126}:

- Benignos: No tienen recurrencia localmente, y si lo hacen, es de manera no destructiva. Casi siempre se curan fácilmente mediante una escisión local completa. Muy raramente dan lugar a metástasis a distancia. Lesión prototipo: histiocitoma fibroso benigno cutáneo.
- Intermedio (localmente agresivos): A menudo recurren localmente y se asocian a un patrón de crecimiento infiltrativo y localmente destructivo. No tienen un potencial metastásico evidente, pero generalmente requieren una escisión amplia con un margen de tejido normal para garantizar la erradicación local. Lesión prototipo: fibromatosis desmoide.
- Intermedio (raramente metastásico): Localmente agresivos, además, con capacidad de dar lugar a metástasis a distancia en casos ocasionales, generalmente a los ganglios linfáticos o a los pulmones. Lesiones prototipo: tumor fibrohistiocítico plexiforme e histiocitoma fibroso angiomatoide.
- Malignos: Además del potencial de crecimiento y recurrencia, son localmente destructivos. Los tumores malignos tienen un riesgo significativo de metástasis a distancia, que oscilan entre el 20% y casi el 100%, según el tipo y grado histológico. Lesión prototipo: mixofibrosarcoma y leiomiomasarcoma.

Uno de los mayores avances en esta nueva clasificación es la notable expansión en la comprensión de la patogenia molecular, identificando translocaciones

cromosómicas específicas y patrones genéticos característicos¹²⁷. Las técnicas de inmunohistoquímica también han adquirido un papel protagónico en el diagnóstico de SPB; los anticuerpos más utilizados son^{9,128}:

- Melan A en tumores melánicos.
- CD117 en GIST, condrosarcoma extraesquelético y condrosarcoma mixoide).
- S-100 en los sarcomas de origen neural y tumor fibromixoide osificante.
- Vimentina y queratinas en sarcomas sinoviales y epiteliales.
- Desmina en leiomiosarcomas, rabdomyosarcomas, y mioepitelomas.

Tumor category	Major changes
Adipocytic	Mixed-type liposarcoma removed
Fibroblastic	DFSP and giant cell fibroblastoma included for the first time
Myofibroblastic	"Hemangiopericytoma" removed as a synonym for SFT Recognition of nodular fasciitis and variants as true neoplasms
So-called fibrohistiocytic	"Malignant fibrous histiocytoma" removed
Smooth muscle	Angioleiomyoma reclassified as pericytic tumor
Pericytic	Angioleiomyoma reclassified as a pericytic tumor Myofibroma now classified as pericytic tumor
Skeletal muscle	Spindle cell/sclerosing rhabdomyosarcoma classified together and separated from others subtypes
Vascular	Pseudomyogenic (epithelioid sarcoma-like) Hemangioendothelioma added as a new entity
Gastrointestinal stromal	GIST included in the volume on STT for the first time
Nerve sheath	Peripheral nerve sheath tumors included volume on STT for the first time New hybrid benign nerve sheath tumors included (schwannoma/perineurioma)
Tumors of uncertain differentiation	New tumors: acral fibromyxoma, hemosiderotic fibrolipomatous tumor differentiation Phosphaturic mesenchymal tumor Atypical fibroxanthoma now included PNET removed as synonym for Ewing's sarcoma
Undifferentiated/other category	Includes tumors that cannot be classified into any unclassified sarcoma

Abbreviations: WHO World Health Organization, DFSP dermatofibrosarcoma protuberans, SFT solitary fibrous tumor, GIST gastrointestinal stromal tumor, STT soft tissue tumor, PNET primitive neuroectodermal tumor

Tabla 15. Cambios y actualizaciones relevantes en la clasificación de tumores de partes blandas de la WHO 2013¹²³.

Estos avances igualmente permiten diferenciar SPB asociados a translocaciones recíprocas, en los que sólo se sobreexpresa una porción de la proteína, por ejemplo, anticuerpos como TFE3 en el sarcoma alveolar de partes blandas, WT1 en tumor de células redondas desmoplásico, FLI1 en sarcoma de Ewing, y Anti ALK-1 en los tumores miofibroblásticos inflamatorios¹²⁹. La aplicación del estudio genético molecular ha ganado un papel protagónico con la consecuente

aparición de "nuevos" tipos tumorales y cambios en la clasificación, debido a la caracterización genética. En los sarcomas de células redondas se han identificado nuevos genes de fusión como CIC-DUX4 y BCOR-CCNB3^{130,131}. De la misma forma, se ha reclasificado el tumor fibroso solitario y el hemangiopericitoma como una sola entidad, basándose en el gen de fusión NAB2-STAT6 y la inmunexpresión nuclear STAT6¹³².

Las características genéticas y moleculares de los SPB también pueden tener implicaciones pronósticas y jugar un papel decisivo en futuros tratamientos. Investigaciones recientes, han encontrado moléculas que pueden ser adecuadas para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, por ejemplo, la activación de la vía de Akt-mTOR, que se correlacionó con mal pronóstico en los sarcomas de células fusiformes, y tumores malignos de la vaina del nervio periférico^{133,134}. Así mismo, estudios in vitro e in vivo del factor de transcripción Forkhead Box M1 (FOXM1), demostraron una estrecha correlación entre el comportamiento biológico agresivo o la quimiosensibilidad tumoral, y la expresión de FOXM1 en el sarcoma sinovial¹³⁵. La caracterización molecular específica de los SPB también puede ser útil en el desarrollo de la inmunoterapia, que se se ha planteado como una nueva estrategia terapéutica contra los tumores malignos. Un ejemplo de ello, son los antígenos testiculares asociados a cáncer (ATC), que se consideran actualmente como probables moléculas diana. Varios investigadores han demostrado la expresión de NY-ESO-1, uno de los ATC, en sarcoma sinovial y mixoide/células redondas^{136,137,138}. Es importante mencionar que no se debe realizar por norma el estudio molecular a todas las lesiones de partes blandas. El grupo GEIS, y ESMO-EURACAN en sus guías de práctica clínica, establecen las indicaciones para el estudio molecular^{139,140} así:

- Cuando el diagnóstico histológico específico es dudoso.
- Si la presentación clínico patológica es inusual.
- Si puede tener relevancia predictiva / pronóstica.

Para realizar el diagnóstico anatomopatológico hay que disponer de la información clínica adecuada. Se deben realizar los procedimientos según las guías consensuadas, basándose en los protocolos internacionales, y lo que es adaptable al entorno de trabajo. En España, la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP), tiene en cuenta en su publicación: libro blanco de la Anatomía Patológica en España¹⁷, las recomendaciones de The Royal College of Pathologists of Australasia, el College of American Pathologists, y las recomendaciones consignadas en el Dataset for histopathology reporting of soft tissue sarcomas (4th ed. The Royal College of Pathologists). En términos generales, es aconsejable solicitar el material de la biopsia y/o la muestra quirúrgica para una revisión y confirmación histológica en pacientes remitidos de otros hospitales, o de instituciones que no cuenten con un equipo de expertos.

El método diagnóstico de elección es la biopsia con aguja gruesa, por su bajo coste, exactitud diagnóstica, y bajo porcentaje de complicaciones siempre que sea realizado por un especialista con experiencia. Tiene una sensibilidad y especificidad similar a la biopsia excisional, y proporciona información del subtipo histológico y grado tumoral en el 80% de los casos. Debe efectuarse en el mismo centro en el que se llevará a cabo el tratamiento quirúrgico^{17,141,142}. Debe ser guiada por ecografía o TAC, y se deben tomar como mínimo cuatro cilindros con agujas de 14 o 16G que incluyan diferentes zonas del tumor, evitando las áreas de necrosis. Una biopsia puede subestimar el grado de malignidad del tumor, por lo tanto, cuando el tratamiento preoperatorio es una opción, las imágenes radiológicas incluida la tomografía por emisión de positrones (PET) pueden ser útiles además de la patología, para proporcionar información que ayude a estimar el grado de malignidad y características de la lesión (por ejemplo, necrosis)¹³⁹. El PET se ha mostrado como una herramienta eficaz para determinar el sitio óptimo para la toma de biopsias, pudiendo diferenciar claramente las zonas de necrosis de las zonas con mayor actividad metabólica.

Salvo que se evidencie un alto grado muy claro en la BAG, el grado histológico definitivo se establece en la pieza quirúrgica. La biopsia debe planificarse de tal manera que el tracto de la biopsia se pueda resear de manera segura en el momento de la cirugía definitiva para reducir el riesgo de siembra tumoral^{118,143,144}. El intervalo entre la biopsia y la congelación no debe exceder los 30 minutos para evitar la degradación tisular. La disponibilidad de una muestra de sangre podría aumentar el valor de los tejidos tumorales. Se debe obtener el consentimiento informado para los biobancos, permitiendo análisis e investigaciones posteriores, siempre que las normas locales e internacionales lo permitan^{16,140}. La citología por aspiración con aguja fina (FNA) no se recomienda como procedimiento de diagnóstico inicial, y sólo debe usarse en centros con mucha experiencia, y si no es el caso, solo se utiliza para diagnosticar recidiva o metástasis, y para diferenciar sarcomas de otros tumores (carcinomas, melanomas y linfomas). Puede ser útil en determinadas situaciones, como el diagnóstico de sarcomas de células redondas con material adecuado para realizar estudios moleculares. La escisión marginal solamente se indica en tumores superficiales de menos de 3 cm. La resección amplia/radical sigue siendo la base del tratamiento en los sarcomas, y proporciona el diagnóstico histopatológico y la gradación definitiva¹⁷. El diagnóstico patológico debe realizarse siempre según la clasificación de la WHO 2013, y debe incluir el grado de malignidad en función de los sistemas disponibles, ya que tiene un significado pronóstico y predictivo. Generalmente se utiliza el sistema de la FNCLCC⁸, que distingue tres grados de malignidad según el grado de diferenciación, la necrosis y la tasa mitótica. La tasa mitótica se debe proporcionar de forma independiente siempre que sea posible. La clasificación no puede realizarse después del tratamiento médico preoperatorio, por los cambios que produce en la lesión. El informe de AP debe incluir datos de localización, tamaño, profundidad y márgenes del tumor, ya que tienen un valor pronóstico adicional al grado de malignidad¹⁷. El margen quirúrgico tiene 4 categorías: intralesional, marginal, amplio y radical.

Histologic Classification of Soft Tissue Tumors	
Fibroblastic/Myofibroblastic Tumors	
Benign Tumors	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Angiomyofibroblastoma ■ Calcifying aponeurotic fibroma ■ Calcifying fibrous tumor ■ Cellular angiofibroma ■ Desmoplastic fibroblastoma ■ Elastofibroma ■ Fibroma (tendon sheath, nuchal-type) ■ Fibromatosis colli ■ Fibro-osseous pseudotumor of digits ■ Fibrous hamartoma of infancy ■ Gardner fibroma ■ Inclusion body fibromatosis (Infantile digital fibromatosis) ■ Ischemic fasciitis (atypical decubital fibroplasia) ■ Juvenile hyaline fibromatosis ■ Mammary-type myofibroblastoma ■ Myositis ossificans and fibro-osseous pseudotumor of digits ■ Nodular fasciitis ■ Proliferative fasciitis and myositis 	
Intermediate (Locally Aggressive) Tumors	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Desmoid-type fibromatosis ■ Giant cell angiofibroma ■ Lipofibromatosis ■ Superficial fibromatosis (palmar and plantar) 	
Intermediate (Rarely Metastasizing) Tumors	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Dermatofibrosarcoma protuberans (including fibrosarcomatous and pigmented types) ■ Infantile fibrosarcoma ■ Inflammatory myofibroblastic tumor ■ Low-grade myofibroblastic sarcoma ■ Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma (atypical myxoinflammatory fibroblastic tumor) ■ Solitary fibrous tumor (hemangiopericytoma) 	
Malignant Tumors	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Adult fibrosarcoma ■ Low-grade fibromyxoid sarcoma (hyalinizing spindle cell tumor) ■ Myxofibrosarcoma ■ Sclerosing epithelioid fibrosarcoma 	
So-Called Fibrohistiocytic Tumors	
Benign Tumors	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Deep benign fibrous histiocytoma ■ Tenosynovial giant cell tumor (including localized, diffuse types) ■ Xanthoma 	
Intermediate (Rarely Metastasizing) Tumors	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Giant cell tumor of soft tissue ■ Plexiform fibrohistiocytic tumor 	
Malignant Tumors	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Tenosynovial giant cell tumor (malignant type) 	
Adipocytic Tumors	
Benign Tumors	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Lipoma ■ Angiolipoma ■ Angiomyolipoma ■ Chondroid lipoma ■ Hibernoma ■ Lipoblastoma or lipoblastomatosis ■ Lipomatosis ■ Lipomatosis of nerve ■ Myelolipoma ■ Myolipoma ■ Spindle cell or pleomorphic lipoma 	
Intermediate (Locally Aggressive) Tumors	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma (including lipoma-like, sclerosing and inflammatory types) 	
Malignant Tumors	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Liposarcoma, not otherwise specified ■ Dedifferentiated liposarcoma ■ Myxoid liposarcoma (including round cell type) ■ Pleomorphic liposarcoma 	
Smooth Muscle Tumors	
Benign Tumors	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Deep leiomyoma 	
Malignant Tumors	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Leiomyosarcoma (excluding skin) 	
Skeletal Muscle Tumors	
Benign Tumors	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Rhabdomyoma (including adult, fetal, and genital types) 	
Malignant Tumors	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Rhabdomyosarcoma ■ Alveolar rhabdomyosarcoma (including solid, anaplastic) ■ Embryonal rhabdomyosarcoma (including botryoid, anaplastic) ■ Pleomorphic rhabdomyosarcoma ■ Spindle cell/sclerosing rhabdomyosarcoma 	
Vascular Tumors	
Benign Tumors	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Angiomatosis ■ Hemangioma (including intramuscular, synovial, arteriovenous, and venous types) ■ Epithelioid hemangioma ■ Lymphangioma 	
Intermediate (Locally Aggressive) Tumors	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Kaposiform hemangioendothelioma 	
Intermediate (Rarely Metastasizing) Tumors	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Composite hemangioendothelioma ■ Kaposi sarcoma ■ Papillary intralymphatic angioendothelioma ■ Pseudomyogenic (epithelioid sarcoma-like) hemangioendothelioma ■ Retiform hemangioendothelioma 	
Malignant Tumors	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Angiosarcoma of soft tissue ■ Epithelioid hemangioendothelioma 	
Perivascular Tumors	
Benign Tumors	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Angioleiomyoma ■ Glomus tumor ■ Myopericytoma (including myofibroma and myofibromatosis) 	
Malignant Tumors	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Malignant glomus tumor (glomangiosarcoma) 	
Neural Tumors	
Benign Tumors	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Benign triton tumor (neuromuscular hamartoma) ■ Dermal nerve sheath myxoma ■ Ectopic meningioma ■ Granular cell tumor ■ Hybrid nerve sheath tumor ■ Melanotic schwannoma ■ Nasal glial heterotopia ■ Neurofibroma (diffuse, plexiform, pacinian, epithelioid) ■ Perineurioma ■ Schwannoma (cellular, plexiform, degenerated) 	

Tabla 16. Clasificación de los tumores de tejidos Blandos¹²⁶. (OMS 2013)⁶. Parte 1.

Histologic Classification of Soft Tissue Tumors (continued)	
Neural Tumors (continued)	Intermediate (Rarely Metastasizing) Tumors
Malignant Tumors	<ul style="list-style-type: none"> ■ Atypical fibroxanthoma ■ Angiomatoid fibrous histiocytoma ■ Mixed tumor, not otherwise specified (including malignant type) ■ Myoepithelioma ■ Myoepithelial carcinoma ■ Ossifying fibromyxoid tumors (including malignant type) ■ Phosphaturic mesenchymal tumor (including benign and malignant types)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Malignant granular cell tumor ■ MPNST (neurofibrosarcoma) <ul style="list-style-type: none"> ■ Epithelioid MPNST ■ Malignant triton tumor (MPNST with rhabdomyosarcoma) 	
Extraskeletal Chondro-Osseous Tumors	Malignant Tumors
Benign Tumors	<ul style="list-style-type: none"> ■ Alveolar soft part sarcoma ■ Clear cell sarcoma of soft tissue ■ Desmoplastic small round cell tumor ■ Epithelioid sarcoma ■ Extrarenal rhabdoid tumor ■ Extraskeletal Ewing sarcoma ■ Extraskeletal myxoid chondrosarcoma ■ Intimal sarcoma ■ Malignant extrarenal rhabdoid tumor ■ Neoplasms with perivascular epithelioid cell differentiation (PEComas, including benign and malignant types) ■ Synovial sarcoma (biphasic and spindle cell)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Soft tissue chondroma 	
Malignant Tumors	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Extraskeletal mesenchymal chondrosarcoma ■ Extraskeletal osteosarcoma 	
Gastrointestinal Stromal Tumors	Undifferentiated/Unclassified Tumors
<ul style="list-style-type: none"> ■ Benign gastrointestinal stromal tumor ■ Gastrointestinal stromal tumor, uncertain malignant potential ■ Gastrointestinal stromal tumors, malignant 	Malignant Tumors
Tumors of Uncertain Differentiation	<ul style="list-style-type: none"> ■ Undifferentiated spindle cell sarcoma ■ Undifferentiated pleomorphic sarcoma ■ Undifferentiated round cell sarcoma ■ Undifferentiated epithelioid sarcoma ■ Undifferentiated sarcoma, not otherwise specified
Benign Tumors	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Acral fibromyxoma ■ Deep angiomyxoma ■ Ectopic hamartomatous thymoma ■ Intramuscular myxoma ■ Juxta-articular myxoma ■ Pleomorphic hyalinizing angiectatic tumor of soft parts 	
Intermediate (Locally Aggressive) Tumors	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Hemosiderotic fibrolipomatous tumor 	

MPNST, malignant peripheral nerve sheath tumor.
Modified from Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, et al., eds. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2013.

Tabla 16. Clasificación de los tumores de tejidos Blandos¹²⁶. (OMS 2013)⁶. Parte 2.

El margen intralesional atraviesa el tumor y, por lo tanto, hay remanente tumoral. La resección marginal corre a través de la pseudocápsula (zona reactiva), y su tasa de recurrencia local es alta debido a los satélites tumorales en el tejido reactivo; sin embargo, existen diferencias pronósticas entre una escisión marginal planificada y no planificada. En el margen de resección amplio hay tejido normal, pero en el mismo compartimento que el tumor, y su tasa de recurrencia es baja. En la resección radical, el tumor se extirpa incluyendo los compartimientos afectados, y existe un riesgo mínimo de recidiva local^{118,145,116} (tabla 17)¹¹⁶. Según el Royal College of Pathologists, para describir la resección se deben utilizar los criterios del sistema R de la Union Internationale Contre le Cancer (UICC), publicados en 1997 por E. Stiickle. Según este sistema, se debe considerar la distancia en milímetros del margen quirúrgico más cercano (R0: no hay tumor en el borde cortado. R1: el tumor se extiende hasta el borde de corte. R2: tumor residual macroscópico), el tipo de tejido en el margen (fascia, grasa, músculo o piel), si el margen es invasivo por infiltración o desplazamiento, y la presencia o no de invasión vascular¹⁴⁶. El informe de patología después de la cirugía definitiva debe mencionar si el tumor estaba intacto, y debe incluir una descripción apropiada de los márgenes del tumor en colaboración con el

cirujano. Si se realizó un tratamiento preoperatorio, el informe de patología debe incluir una evaluación de la respuesta tumoral^{141,147}.

Tipo	Resección	Resultado
Intralesional	El margen atraviesa el tumor	Remanente de enfermedad microscópica
Marginal	El margen quirúrgico discurre a través de la pseudocapsula o la zona reactiva.	Remanentes tumorales satélite en el tejido reactivo, alta tasa de recurrencia.
Amplia	Resección en bloque dentro del mismo compartimiento del tumor seccionando tejido sano.	Puede dejar siembras tumorales. Baja tasa de recurrencia.
Radical	Resección en bloque del compartimiento completo.	No residual. Mínimo riesgo de recurrencia local.

Tabla 17. Clasificación de los márgenes quirúrgicos en los SPB¹¹⁶.

Grado Histológico:

La clasificación de los tumores de partes blandas según la OMS 2013⁶, teniendo en cuenta el origen histogenético, los hallazgos de biología molecular y citogenéticos, define el potencial de comportamiento biológico de las lesiones de partes blandas en cuatro grupos: benignos, localmente agresivos, de agresividad intermedia, y malignos (tabla 18)⁹. Sin embargo, el tipo histológico en sí mismo no siempre proporciona suficiente información para predecir este comportamiento. Se ha comprobado que el grado histológico es el principal factor predictor de metástasis y la mortalidad asociada a los SPB, y debe determinarse cuando sea posible^{9,148}. Las características patológicas que definen el grado histológico, incluyen el índice mitótico, la necrosis, la celularidad, el pleomorfismo y el tipo y subtipo histológico o diferenciación. Los dos factores más importantes con respecto a la utilidad clínica, parecen ser el índice mitótico y el grado de necrosis según la literatura¹⁴⁸. Desafortunadamente, no existe un consenso general sobre los criterios morfológicos a utilizar, y actualmente hay varios sistemas de clasificación: un sistema de cuatro grados propuesto por Broders¹⁴⁹ publicado en 1939 y actualmente en desuso, las clasificaciones propuestas por el National Cancer Institute (NCI)¹⁵⁰ y el Grupo de Sarcoma de la Federation Nationale des Centers de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC)⁸, ambas de tres grados, y por último el sistema de dos grados del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)¹⁵¹. Existen otros sistemas de clasificación publicados en diversos estudios, entre ellos, el de van Unnik y colaboradores^{152,153}, en el cual evaluaron el impacto del grado histológico en una serie de 282 pacientes, correlacionando la necrosis, el recuento mitótico, la diferenciación, y la arquitectura mixoide con la supervivencia. Sugirieron un sistema de puntaje basándose en la actividad mitótica, la necrosis y el tamaño del tumor, clasificando los SPB en tres grupos (excelente pronóstico, buen pronóstico, mal pronóstico). Los sistemas de clasificación descritos anteriormente se basaron en sarcomas de tejidos blandos únicamente en adultos. Parham et al. del Pediatric

Oncology Group, propuso un sistema de clasificación para SPB pediátricos basado en los esquemas propuestos por la NCI, teniendo en cuenta la edad del paciente, y excluyendo el rhabdiosarcoma, el sarcoma de Ewing extraesquelético, y el tumor neuroectodérmico periférico, debido a sus características clínico patológicas particulares y su respuesta a la quimioterapia^{153,154,155}.

Clasificación de los sarcomas de partes blandas en base a su comportamiento			
Comportamiento biológico	Recaídas locales	Capacidad metastatizante	Capacidad destructiva local
Benignos (curables con cirugía)	Raras	Extremadamente raras (sólo en el fibrohistiocitoma benigno cutáneo)	No
Agresividad intermedia: localmente agresivos	Frecuentes (patrón infiltrativo)	No	Si
Agresividad intermedia: baja capacidad metastatizante	Frecuentes	Baja (< 2%)	Si
Malignos	Frecuentes	Alta (grado alto e intermedio) Menor en los de bajo grado: 2-10%	Si

Tabla 18. Clasificación de los SPB según su comportamiento⁹.

Estos sistemas de clasificación, han demostrado estar relacionados con la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad. En general, los más utilizados son el sistema de la NCI y el sistema de la FNCLCC. Un estudio comparativo mostró que la predicción de metástasis a distancia y mortalidad fue ligeramente mejor con el sistema FNCLCC que con el sistema NCI¹⁵⁶. Otros estudios han evaluado la reproducibilidad inter observador del sistema FNCLCC, con solo un 60% a 75% de reproducibilidad del grado tumoral, y un 61% a 75% del tipo histológico^{157,158}. El sistema de clasificación FNCLCC de sarcomas de partes blandas es el más documentado y probado. Tiene criterios bien definidos, y por lo tanto, la menor posibilidad de variabilidad interobservador¹⁵⁹. Aunque hay un uso generalizado de los sistemas de clasificación del grado histológico en los SPB, también existe un acuerdo en que ninguno funciona bien para todos los tipos histológicos. Ciertos tipos de sarcoma no se prestan bien para la clasificación por grados, por ejemplo, el liposarcoma mixoide/células redondas, donde la histología de células redondas corresponde solo al 5% del área tumoral, y es suficiente para predecir el comportamiento de alto grado, con un riesgo de más del 50% de presentar metástasis a distancia^{160,161}. La falta de estandarización en la clasificación del grado histológico tiene implicaciones clínicas obvias, por ejemplo, en los estudios de quimioterapia adyuvante en SPB, el grado alto se define de manera diferente según cada centro asistencial, lo que dificulta la comparación de resultados entre los estudios, o la realización de meta análisis. Se recomienda en general el sistema de la FNCLCC, que se basa en la evaluación de tres parámetros histológicos (grado de diferenciación tumoral, índice mitótico y porcentaje de necrosis) y define tres grados histológicos.

La diferenciación del tumor es altamente dependiente del tipo y el subtipo histológico, y actualmente, la clasificación del grado histológico se considera el factor pronóstico independiente más poderoso para los sarcomas de partes blandas. En la mayoría de estudios publicados, independientemente del sistema de clasificación utilizado, el grado histológico fué el factor pronóstico más importante^{8,149,162,163}. En un estudio realizado por el grupo francés de sarcomas en 1240 pacientes con SPB localizado, la tasa de supervivencia a 5 años sin metástasis fue de 90.8% para el grado 1, 71.4% para el grado 2 y 43.5% para el grado 3 (figura 9)¹⁶⁴, concluyendo que el grado histológico es un factor independiente para el desarrollo de metástasis en los principales tipos histológicos de SPB en adultos, con la excepción de los schwannomas malignos y los rhabdomyosarcomas. Sampo y colaboradores¹⁶⁵ desarrollaron una herramienta pronóstica basada en la web (SAM, disponible en <http://www.prognomics.org/sam>) para predecir la supervivencia a 10 años en SPB de extremidades y pared del tronco, que incluye los factores pronósticos utilizados en modelos integrados de SG de SPB previamente publicados (modelo SIN:¹⁶⁶ tamaño, invasión vascular, necrosis) y adiciona la profundidad, la ubicación, el grado histológico y el tamaño en una escala continua. Otros modelos pronósticos han sido desarrollados, como el SING¹⁶⁷, que tiene en cuenta los criterios SIN, y adicionalmente el patrón de crecimiento (infiltrativo o de empuje por efecto de masa).

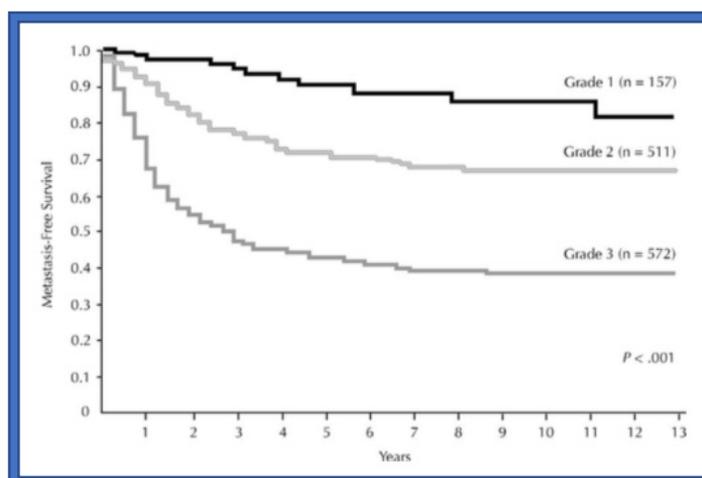


Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier. Supervivencia libre de metástasis según el grado en 1240 pacientes adultos con SPB localizado (de la base de datos del Grupo francés de sarcoma)¹⁶⁴.

Clasificación del grado histológico según la Federation Nationale des Centers de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC):

En 1984 Trojani y colaboradores, publicaron un estudio retrospectivo realizado en la población diagnosticada de SPB entre los años 1971-1981, para determinar los criterios anatomopatológicos que se correlacionan con la evolución de los

SPB, y en particular con el posible desarrollo de metástasis, para definir un sistema de clasificación patológica de tumores que fuera potencialmente reproducible⁸. Originalmente tuvieron en cuenta 7 parámetros histológicos (atipia nuclear, presencia de células gigantes, necrosis, celularidad, diferenciación, mitosis, y presencia de embolia vascular), de los cuales seleccionaron los más significativos, por su capacidad pronóstica en relación a la supervivencia libre de metástasis (tabla 19)⁸. Los criterios histológicos que demostraron una mayor relevancia, fueron el grado de diferenciación tumoral, el índice mitótico y el porcentaje de necrosis (figura 10)⁸.

Basándose en estos resultados, se realizaron estudios de supervivencia de mayor importancia en cuanto a población¹⁶⁴, que demostraron la capacidad pronóstica de la clasificación del grado histológico de los SPB publicada por Trojani y colaboradores⁸, siendo adoptada en la actualidad por la mayoría de las sociedades científicas y publicada por la FNCLCC. La clasificación de SPB según la OMS 2013⁶, también adopta los criterios de gradación histológica de la FNCLCC, y especifica unas normas generales para su utilización, que tienen en cuenta sus limitaciones y dificultades, para obtener el mayor rendimiento y reproducibilidad del sistema (Fletcher CD., 2002)¹⁴⁸:

- Debe usarse solo para los sarcomas primarios de partes blandas no tratados.
- Debe realizarse con material representativo y bien procesado.
- El sistema de clasificación de la FNCLC, y en general ningún sistema, sustituyen el diagnóstico histológico, y no diferencia las lesiones benignas de las malignas. Antes de clasificar una lesión de partes blandas, se debe estar seguro de que se trata de un verdadero sarcoma y no de un pseudosarcoma.
- La clasificación no es aplicable a todos los tipos de SPB. El grado histológico se usa en todos los grupos de sarcomas, considerándolos como una entidad única, pero la relevancia de los parámetros histológicos utilizados en los sistemas de clasificación puede diferir en algunos tipos de tumores. El grado histológico no tiene valor pronóstico para el tumor maligno de la vaina del nervio periférico, y no se recomienda en el angiosarcoma, el condrosarcoma mixoide extra esquelético, el sarcoma de partes blandas alveolares, el sarcoma de células claras y el sarcoma epitelioides. En un estudio reciente, se demostró que la clasificación de la FNCLCC fue el factor predictivo más importante para la metástasis en sarcomas pleomorfos, sarcomas no clasificados y sarcomas sinoviales, y el segundo y tercer factor independiente para leiomiomas y liposarcomas.

- Los parámetros de clasificación deben evaluarse cuidadosamente, y en particular, el conteo de mitosis se debe realizar de manera rigurosa, ya tiene mayores implicaciones pronósticas¹⁶⁸.

Los criterios de la FNCLCC asignan un puntaje determinado a cada una de las características histológicas que tiene en cuenta, cuya suma determina la gradación (grado 1, 2 y 3) (tabla 20)^{8,168}. El Royal College of Pathologists¹⁴⁶, según las recomendaciones de la UICC (TNM Classification of Malignant Tumours - 8th ed.)¹⁶⁹, simplifica el estadiaje de los SPB utilizando un sistema de dos grados, en el que los grados 2 y 3 de la FNCLCC se consideran alto grado, y el grado 1 bajo grado¹⁷⁰. La OMS igualmente recomienda simplificar la gradación histológica, agrupando los grados 2 y 3 de la FNCLCC como alto grado¹⁷¹.

	Nuclear atypia	Giant cells	Necrosis	Cellularity	Diff.	Mitoses	Vascular emboly
Survival	NS ¹	NS	$p = 0.001$				
First metastasis	NS	NS	$p = 0.001$				
First local recurrence	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

¹Not significant.

Tabla 19. Trojani et al. Análisis monofactorial (Log-Rank Test). Estudio histio-pronóstico. SPB⁸.

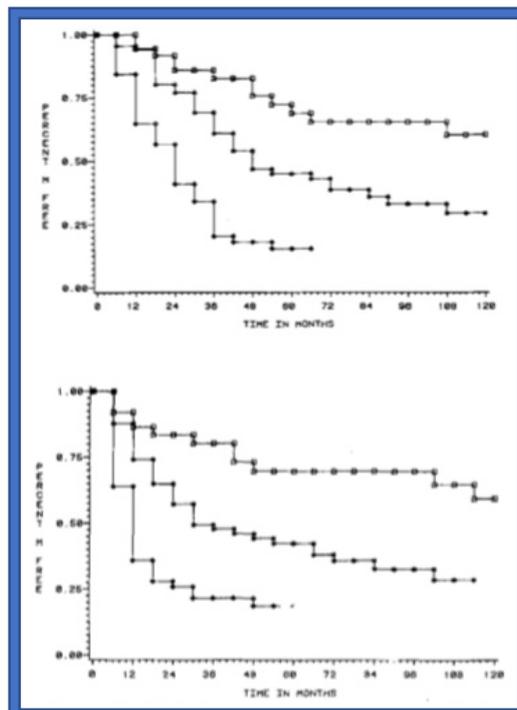


Figura 10. A. Curvas de supervivencia libre de metástasis según el grado tumoral. B. Curvas de supervivencia (global) según el grado tumoral⁸.

Parámetros histológicos:			
<ul style="list-style-type: none"> - Diferenciación tumoral. - Recuento mitótico. - Necrosis tumoral. 			
Puntuación:			
Grado:			
<ul style="list-style-type: none"> - Grado 1: 2-3 puntos. - Grado 2: 4-5 puntos. - Grado 3: 6-8 puntos. 			
Parámetros de puntuación:			
Puntos	Diferenciación	Mitosis	Necrosis
0	No utilizado	No utilizado	Sin necrosis
1	Tejido de apariencia normal	0-9 /campo	< 50% de necrosis
2	Sarcomas con certeza de pertenecer a un tipo histológico	10-19/campo	>50% de necrosis
3	Sarcomas embrionarios o indiferenciados	>20 /campo	No utilizado

Tabla 20. FNCLCC: Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Criterios de gradación¹⁶⁸.

A ciertos tipos de sarcoma se les asigna de forma automática puntuaciones mayores en el grado diferenciación, ya que el tipo histológico en sí mismo determina la agresividad del tumor. En estos tumores las puntuaciones están predeterminadas de acuerdo con la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (Tabla 21)¹⁷².

Histological type	Tumor differentiation score
Well-differentiated liposarcoma	1
Myxoid liposarcoma	2
High-grade myxoid liposarcoma (round cell liposarcoma)	3
Pleomorphic liposarcoma	3
Dedifferentiated liposarcoma	3
Fibrosarcoma	
Well differentiated	1
Conventional	2
Poorly differentiated	3
Pleomorphic sarcoma (MFH, pleomorphic type)	
With storiform pattern	2
Patternless pleomorphic sarcoma	3
With giant cells	3
With prominent inflammation	3
Myxofibrosarcoma (MFH, myxoid type)	2
Leiomyosarcoma	
Well differentiated	1
Conventional	2
Poorly differentiated/pleomorphic/epithelioid	3
Synovial sarcoma	3
Rhabdomyosarcoma (embryonal/alveolar/pleomorphic)	3
Osteosarcoma	3
Mesenchymal chondrosarcoma	3
Ewing sarcoma/PNET	3

Modified from Fletcher *et al.*¹
MFH, malignant fibrous histiocytoma; PNET, primitive neuro-ectodermal tumor.

Tabla 21. Grado de diferenciación tumoral en SPB. FNCLCC¹⁷².

El grupo GEIS ha propuesto una modificación en el sistema de clasificación de la FNCLCC en una de sus actividades de divulgación científica (SARCONNETC 2018: Mejorando la supervivencia en sarcomas de partes blandas)¹⁷³, que tiene en cuenta el grado de diferenciación, el Ki 67, y el grado de necrosis radiológica (Tabla 22)¹⁷³.

Sistema Francés modificado	Diferenciación	Ki 67	Necrosis radiológica
0	-	-	No
1	Similar tejido normal	0-9%	<50%
2	Tipo reconocible	10-29%	>50%
3	Indiferenciados embrionarios	>30%	
Score total:	G1: 2-3	G2: 4-5	G3: 6-8

Tabla 22. Propuesta del grupo español (GEIS)¹⁷³.

1.1.5. Imágenes diagnósticas:

Diagnóstico y estadiaje:

Según las recomendaciones de las guías de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento, y seguimiento de SPB de ESMO – EURACAN (European Society for Medical Oncology - European Reference Network for rare adult solid cancers), en los SPB primarios, la resonancia magnética (RM) es la principal modalidad radiológica para diagnosticar las lesiones localizadas en extremidades, pelvis y tronco. Las radiografías estándar solo pueden ser útiles para descartar un tumor óseo, para detectar la infiltración ósea con riesgo de fractura, y para mostrar calcificaciones. La tomografía computarizada (TC) es útil en las lesiones calcificadas, para descartar una miositis osificante, y en los tumores retroperitoneales, donde el rendimiento es idéntico al de la RM¹³⁹. Según estas guías, siempre se debe realizar una TC de tórax para la estadificación. Para la detección de metástasis regionales, se debe realizar una evaluación regional por medio de TC o RM (especialmente en SPB potencialmente metastásicos como el sarcoma epitelioides y sarcoma de células claras). Igualmente, se puede realizar una TC de abdomen si se presenta un liposarcoma mixoide en tronco o extremidades. Debe considerarse realizar una TC cerebral en los sarcomas alveolares, sarcoma de células claras y angiosarcoma¹³⁹.

Las guías de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de SPB del grupo GEIS, consideran la realización de la RM como prueba de elección para el diagnóstico y estadificación local de los SPB, y consideran que debe realizarse con administración de contraste intravenoso y en al menos dos planos, y si está contraindicada, se debe realizar una TC. El grupo español igualmente considera

que la TC también puede ser apropiada como la modalidad de elección en los SPB retroperitoneales¹⁴⁰, y en general, sigue las recomendaciones de las guías ESMO – EURACAN para la TC. La ecografía puede ser la exploración inicial, y es muy útil para determinar si una lesión debe ser derivada a un centro de referencia o unidad especializada en SPB¹¹⁷, pero debe ir seguida siempre de una tomografía computarizada o una resonancia magnética¹³⁹. En la RM los hallazgos que sugieren SPB son: localización profunda de la fascia, tamaño mayor de 5 cm, heterogeneidad de la intensidad de la señal, y realce de la lesión con el medio de contraste^{140,174}. En la RM el edema perilesional ha demostrado estar relacionado con la presencia de células tumorales viables, por lo cual es vital para la planificación del tratamiento. White y colaboradores¹⁷⁵ demostraron la presencia de células tumorales identificadas histológicamente en las zonas perilesionales con mayor intensidad de la señal T2. El grupo GEIS recomienda la realización de una RM de columna vertebral en el caso del liposarcoma mixoide debido a su tendencia a desarrollar metástasis extrapulmonares y las limitaciones de la gammagrafía ósea y el PET en la detección de metástasis en médula ósea¹⁷⁶. Según las guías españolas la PET se limita a la detección de la transformación maligna de los neurofibromas en pacientes con neurofibromatosis tipo 1, y en la estadificación a distancia para los casos de recidiva local de SPB en los que se considera una cirugía de rescate agresiva¹⁴⁰.

Las guías clínicas de la SEOM para el manejo de SPB publicadas en el 2016¹⁸, también consideran que la RM es el método de elección para el estudio inicial de tumores en extremidades, pared del tronco, pelvis, y la TC con medio de contraste como elección en SPB intraabdominales o retroperitoneales, si la RM está contraindicada, o para evaluar metástasis o infiltración ósea. Dentro de sus consideraciones, es obligatorio realizar una TC de tórax para evaluar metástasis pulmonares.

Las guías para el manejo de SPB en UK publicadas en 2016¹¹⁸, recomiendan la valoración inicial mediante ecografía realizada por un radiólogo experto, para valorar la realización de una RM inmediata y su derivación a un centro especializado en SPB. Igualmente, la realización de una radiografía simple para identificar una posible afectación ósea, calcificación o riesgo de fractura. Para los tumores retroperitoneales, recomiendan la TC. En la estadificación, de la misma forma que la mayoría de los grupos, consideran mandatorio la realización del TC de tórax para detección de metástasis pulmonares, y probablemente útil la TC de abdomen y pelvis en SPB de extremidades inferiores. Las guías anglosajonas tienen en cuenta una serie de recomendaciones de estadificación adicionales, según el tipo histológico y características clínicas así:

- TC o RM en el sarcoma sinovial, el sarcoma de células claras o el sarcoma epitelioides debido a un mayor riesgo de afectación ganglionar¹⁷⁷.
- Los tumores lipomatosos atípicos de las extremidades tienen un riesgo muy bajo de metástasis y, por lo tanto, con la radiografía de tórax puede considerarse una estadificación adecuada¹⁷⁷.

- En el liposarcoma mixoide, son comunes las metástasis de tejidos blandos, por lo tanto, se debe realizar una TC de abdomen y pelvis, y podría considerarse realizar una RM de cuerpo entero^{178,179}.
- La TC cerebral o la RM se pueden considerar en casos de SPB alveolares y de células claras debido a una mayor incidencia de metástasis cerebrales^{139,180}.
- La tomografía por emisión de positrones (PET/TC) aún no se usa como prueba de rutina en SPB, pero puede considerarse antes de realizar una cirugía radical, como la amputación de una enfermedad primaria o recurrente¹⁸¹. También proporciona información única que puede reemplazar una TC y una exploración ósea separadas (SPB en pacientes jóvenes como el sarcoma de Ewing y el rhabdomioma)^{182,183}. Igualmente es útil en la valoración de respuesta al tratamiento sistémico¹⁸⁴, y podría tener utilidad en el diagnóstico de los tumores de la vaina del nervio periférico malignos asociados con la neurofibromatosis 1 (NF1)¹⁸⁵.

Las imágenes diagnósticas proporcionan datos de importancia pronóstica, determinantes al momento de elegir el tipo de abordaje quirúrgico, que deben ser consignados en el informe radiológico: localización, tamaño, límites anatómicos, ubicación (superficial o profunda; compartimental o extra compartimental), relación con estructuras neurovasculares, patrón de realce (contraste), y sugerencias para la toma de biopsia¹⁴⁰. Toda lesión que no se pueda caracterizar completamente como benigna debe ser biopsiada después de realizar las imágenes apropiadas. El método diagnóstico estándar es la biopsia con aguja gruesa¹⁷. La biopsia puede subestimar el grado de malignidad del tumor, siendo útil la realización de imágenes diagnósticas, como la PET, para proporcionar información que ayude a estimar el grado de malignidad. Las imágenes diagnósticas siempre deben realizarse antes de la biopsia, para evitar los cambios por sangrado e inflamación local a la hora de evaluar la lesión.

Seguimiento:

Hay pocos datos publicados con respecto al seguimiento de los pacientes con SPB, y las guías de práctica clínica del grupo GEIS y las guías SEOM no mencionan recomendaciones específicas al respecto. Según las guías ESMO – EURACAN, el seguimiento de los SPB debe realizarse teniendo en cuenta el grado, tamaño y localización del tumor, ya que estas características afectan de forma directa la velocidad y probabilidad de presentar una recaída. Los pacientes de alto riesgo generalmente recaen a los 2 a 3 años, mientras que los de bajo riesgo tienen menor probabilidad de presentar recaídas y lo hacen de forma más tardía. Las recaídas con mayor frecuencia se producen en los pulmones, y en general, el seguimiento se realiza con exploración local y RX de tórax,

considerando la utilización de la RM y la TC de tórax. Los pacientes tratados quirúrgicamente de grado intermedio/alto pueden ser valorados cada 3–4 meses en los primeros 2–3 años, luego dos veces al año hasta el quinto año, y posteriormente una vez al año; los pacientes con sarcomas de bajo grado pueden ser valorados cada 4 a 6 meses, con radiografías de tórax o TC a intervalos más largos en los primeros 3 a 5 años, luego anualmente¹³⁹. Las guías publicadas en UK¹¹⁸ también siguen las recomendaciones de ESMO–EURACAN, que globalmente son las más aceptadas.

El ¹⁸F-FDG-PET/TC:

Las guías de práctica clínica de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) para SPB publicadas en febrero del 2019¹⁸⁶, consideran que la ¹⁸F-FDG-PET/TC puede ser útil en los siguientes casos:

- En SPB de cabeza y cuello, extremidades y tronco superficial, en estadíos II/III resecables, e igualmente en aquellos con enfermedad primaria no resecable (con resultados funcionales aceptables o con resultados funcionales adversos). En estos casos se puede realizar como estudio basal si está indicado, haciendo especial énfasis en su utilidad para evaluar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante¹⁸⁷.
- En tumores del estroma gastrointestinal (GIST) resecables, con márgenes negativos, pero con riesgo de morbilidad significativo, el ¹⁸F-FDG-PET/TC puede ser útil para valorar la respuesta a la terapia neoadyuvante con Imatinib después de 2 a 4 semanas, aunque si hay buena respuesta, está indicado para realizar controles a largo plazo. También se considera que el ¹⁸F-FDG-PET/TC puede usarse en estos casos si las lecturas de la TC o la RM son ambiguas.
- En los GIST irresecables, recurrentes o metastásicos, se debe considerar el uso del ¹⁸F-FDG-PET/TC para valorar la respuesta al Imatinib, con las mismas consideraciones que para los GIST resecables. También puede considerarse su uso cuando las lecturas de la TC o la RM son ambiguas. Si hay buena respuesta al tratamiento y se considera la posibilidad de una resección, el ¹⁸F-FDG-PET/TC debe ser la prueba de referencia si se ha utilizado en el seguimiento y hay PET basal, sin considerarlo un sustituto de la TC.
- En los GIST cuando hay una resección R2 y se continúa el tratamiento con Imatinib (considerando una nueva cirugía si se requiere), el ¹⁸F-FDG-PET/TC puede ser útil para valorar la respuesta al tratamiento, y si las TC o la RM son ambiguas.

- En los GIST con progresión generalizada o sistémica, puede indicarse el ^{18}F -FDG-PET/TC para valorar la respuesta al tratamiento, si las lecturas de la TC o la RM son ambiguas.
- En el caso de los rhabdomiomas, el ^{18}F -FDG-PET/TC puede ser útil para la estadificación inicial, para detectar metástasis ganglionares y metástasis en sitios inusuales en adultos¹⁸⁸.

Las guías NCCN 2019 para SPB tienen un apartado abierto para su revisión continua (discussion update in progress), que dedica una de sus secciones al ^{18}F -FDG-PET/TC, y plantea una serie de consideraciones con respecto a la utilidad de esta prueba, que están en discusión para ser integradas en futuras ediciones. Destacan las siguientes recomendaciones¹⁸⁶:

- El ^{18}F -FDG-PET/TC puede tener utilidad pronóstica, y en la estadificación, clasificación y determinación de la respuesta histopatológica a la quimioterapia. El valor SUV_{max} se correlaciona con el grado tumoral y tiene valor pronóstico, siendo un factor predictor independiente en la supervivencia y progresión de la enfermedad. En una publicación Schuetze y colaboradores¹⁸⁷ concluyeron que el SUV_{max} del ^{18}F -FDG-PET/TC basal y la disminución del SUV_{max} después de la quimioterapia preoperatoria, identificaron de forma independiente a pacientes con alto riesgo de recurrencia, de forma significativamente más precisa que los criterios RECIST. El valor de la ^{18}F -FDG-PET/TC para predecir la supervivencia libre de enfermedad en pacientes que reciben quimioterapia preoperatoria aún está en estudio.
- En los GIST el ^{18}F -FDG-PET/TC es útil para diferenciar el tejido tumoral activo del tejido cicatricial necrótico o inactivo; igualmente diferencia el tejido maligno del benigno, y diferencia tumores recurrentes, de cambios benignos post tratamiento. Proporciona un valor adicional significativo a las imágenes de TC, porque los cambios en la actividad metabólica tumoral a menudo preceden a los cambios anatómicos, sin embargo, no es un sustituto de la TC. Se puede usar para clarificar los hallazgos ambiguos de la TC o la RM o para evaluar la enfermedad metastásica compleja en pacientes que están siendo considerados para cirugía. Puede usarse en pacientes con alergia al contraste intravenoso, y en particular en pacientes con enfermedad peritoneal. Siempre debe realizarse un ^{18}F -FDG-PET/TC basal si se piensa usar para valorar la respuesta al tratamiento de forma precoz.
- En el tratamiento de los GIST con inhibidores de la tirosin-kinasa (ITK) el ^{18}F -FDG-PET/TC puede usarse para valorar la respuesta temprana al tratamiento (a las 2 a 4 semanas), aunque actualmente la indicación es

realizar TC o RM cada 8 a 12 semanas, utilizando los criterios RECIST o los criterios de respuesta de Choi.

La EORTC ha publicado los criterios de respuesta metabólica para los tumores evaluados con ^{18}F -FDG-PET/TC, basándose en las recomendaciones publicadas por Young y colaboradores, que proporcionan las definiciones de respuesta metabólica completa, respuesta metabólica parcial, enfermedad metabólica estable y progresión metabólica de la enfermedad. Sin embargo, dado que existe una correlación del 95% entre la información de la TC de contraste y el ^{18}F -FDG-PET/TC, normalmente se prefiere el uso de la TC para realizar el seguimiento de pacientes con GIST en tratamiento con ITK. Según Young y colaboradores, la respuesta metabólica tumoral en los SPB puede ser valorada con el ^{18}F -FDG-PET/TC, siguiendo estas pautas¹⁸⁹:

- La progresión metabólica, se define como un aumento en el SUV tumoral de más del 25% dentro de la región tumoral definida en la exploración de referencia (calculado con el área de superficie corporal en m^2), un aumento visible en la extensión de la captación tumoral (20% en la dimensión más larga) o aparición de nueva captación de lesiones metastásicas.
- La enfermedad metabólica estable se clasificaría como un aumento en el SUV tumoral de menos del 25% o una disminución de menos del 15%, y ningún aumento visible en la extensión de la captación del tumor (20% en la dimensión más larga).
- La respuesta metabólica parcial se clasificaría como una reducción de un mínimo de $15 \pm 25\%$ en el SUV tumoral después de un ciclo de quimioterapia, y más del 25% después de más de un ciclo de tratamiento. Una reducción en la extensión de la captación tumoral no es un requisito para la respuesta metabólica parcial.
- La respuesta metabólica completa sería una resolución completa de la captación dentro del volumen del tumor, de modo que no se distinguiera del tejido normal circundante.

Es posible que no se pueda realizar una evaluación precisa de los tumores hipometabólicos. Estos criterios se han derivado de una serie de estudios de investigación clínica a pequeña escala y se requiere una validación adicional por parte de ensayos clínicos mayores. Hay que tener en cuenta que los criterios se basan en el valor SUV_{BSA} normalizado con el área de superficie corporal del paciente en m^2 , y que en nuestro ámbito, el SUV_{BW} es de uso más extendido (normalizado por el peso del paciente)¹⁸⁹. En términos generales, la ^{18}F -FDG

PET/TC ha demostrado mayor utilidad que la TC en la detección de enfermedad metastásica oculta, y puede ser útil para evaluar la respuesta al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, determinar el pronóstico y establecer el grado del tumor en base a su metabolismo.

1.1.6. *Estadificación de los sarcomas de partes blandas:*

El desarrollo de criterios sólidos y reproducibles para la estadificación es crítico en el manejo de los tumores en general. Tales sistemas de estadificación permiten realizar evaluaciones pronósticas y son relevantes en la elección del tratamiento. También permiten comparar experiencias clínicas entre centros y la realización de ensayos clínicos. A medida que se desarrollen avances en la investigación génica y de proteínas afines que estimulan la proliferación y diseminación tumoral, será cada vez más relevante su incorporación en los sistemas de estadificación, que actualmente están basados principalmente en la anatomía y en la patología, algo especialmente relevante en los SPB¹⁹⁰. Se utilizan varios sistemas para estadificar los SPB; el más aceptado es el sistema publicado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union against Cancer (IUCC)¹⁹¹ (tablas 23-27)¹⁹², que incluye información sobre el grado y la extensión tumoral.

Definition of primary tumor (T)	
T Category	T Criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor 5 cm or less in greatest dimension
T2	Tumor more than 5 cm and ≤ 10 cm in greatest dimension
T3	Tumor more than 10 cm and ≤ 15 cm in greatest dimension
T4	Tumor more than 15 cm in greatest dimension
Definition of regional lymph node (N)	
N Category	N Criteria
N0	No regional lymph node metastasis or unknown lymph node status
N1	Regional lymph node metastasis
Definition of distant metastasis (M)	
M Category	M Criteria
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
Definition of grade (G): FNCLCC histologic grade	

Tabla 23. Clasificación TNM para SPB, en tronco y extremidades, y en retroperitoneo¹⁹².

A partir de la octava edición la clasificación se modifica según la localización de la lesión primaria. Algunos tipos histológicos fueron excluidos y reseñados en un capítulo aparte (Sarcomas de partes blandas: Histologías y localizaciones inusuales). En esta última edición también se describe al tumor estromal gastrointestinal como SPB. La AJCC clasifica los tumores según su grado histológico, tamaño, y extensión así: estadio I (bajo grado histológico ó grado 1), y estadio II o mayor (alto grado: grado 2 o 3); el tamaño y extensión se valoran con el sistema TNM, siendo la T (tamaño), el factor determinante para definir el estadiaje, valorando la extensión según el compromiso ganglionar y metastásico (N: node ó metástasis ganglionar, M: metástasis a distancia). Según su localización anatómica se establecen los siguientes grupos: cabeza y cuello, tronco y extremidades, órganos viscerales en tórax y abdomen, y retroperitoneo. Cada uno de los dos grupos tiene un criterio diferente para la T, y solo están definidos los grupos pronósticos según el TNM para los tumores de retroperitoneo, y los de tronco y extremidades (tablas 24 y 25)¹⁹².

Stage	Primary tumor (T)	Regional lymph node (N)	Distant metastasis (M)	Histologic grade (G)
IA	T1	N0	M0	G1, GX
IB	T2, T3, T4	N0	M0	G1, GX
II	T1	N0	M0	G2, G3
IIIA	T2	N0	M0	G2, G3
IIIB	T3, T4	N0	M0	G2, G3
IV	Any T	N1	M0	Any G
	Any T	Any N	M1	Any G

IA	T1	N0	M0	G1, GX
IB	T2, T3, T4	N0	M0	G1, GX
II	T1	N0	M0	G2, G3
IIIA	T2	N0	M0	G2, G3
IIIB	T3, T4	N0	M0	G2, G3
IV	Any T	N1	M0	Any G
	Any T	Any N	M1	Any G

Tabla 24 y 25. Estadificación para SPB en tronco y extremidades, y en retroperitoneo¹⁹².

Definition of primary tumor (T)	
T Category	T Criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T1	Tumor ≤ 2 cm
T2	Tumor > 2 cm to ≤ 4 cm
T3	Tumor > 4 cm
T4	Tumor with invasion of adjoining structures
T4a	Tumor with orbital invasion, skull base/dural invasion, invasion of central compartment viscera, involvement of facial skeleton or involvement of pterygoid muscles
T4b	Tumor with brain parenchymal invasion, carotid artery encasement, prevertebral muscle invasion or central nervous system involvement via perineural spread

Tabla 26. Grupos de estadificación pronóstica para SPB en cabeza y cuello¹⁹².

Definition of primary tumor (T)	
T Category	T Criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T1	Organ confined
T2	Tumor extension into tissue beyond organ
T2a	Invades serosa or visceral peritoneum
T2b	Extension beyond serosa (mesentery)
T3	Invades another organ
T4	Multifocal involvement
T4a	Multifocal (2 sites)
T4b	Multifocal (3-5 sites)
T4c	Multifocal (>5 sites)

Tabla 27. Grupos de estadificación, SPB en órganos viscerales de tórax y abdomen¹⁹².

Otras variaciones en la 8ª edición incluyen el sistema de clasificación histológica así: el tumor cualquier TN1M0 en tronco y extremidades se clasifica ahora como estadio IV, mientras que, para el tumor retroperitoneal, cualquier TN1M0 permanece como estadio IIIB. Para los SPB en tronco, extremidades retroperitoneo, el tamaño del tumor se clasifica ahora en cuatro categorías: (a) ≤ 5 cm; (b) > 5 cm y ≤10 cm, (c) > 10 cm y ≤15 cm y (d) > 15 cm. Además, se ha eliminado la noción sobre la profundidad del tumor (superficial o profunda de la fascia superficial)¹⁹². En la tabla 28¹⁹¹ se pueden observar las principales variaciones de la 8ª edición, en los SPB de tronco, extremidades y los SPB en retroperitoneo¹⁹³.

Vanderbilt staging system	
T1a	Tumor ≤5 cm in greatest dimension, superficial
T1b	Tumor ≤5 cm in greatest dimension, deep
T2a	Tumor >5 cm and ≤10 cm in greatest dimension, superficial
T2b	Tumor >5 cm and ≤10 cm in greatest dimension, deep
T3a	Tumor >10 cm in greatest dimension, superficial
T3b	Tumor >10 cm in greatest dimension, deep
N0	No regional lymph node metastasis or unknown lymph node status
N1	Regional lymph node metastasis
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
Stage groups	
Stage I	Any T; N0; M0; G1 T1a; N0; M0; G2
Stage II	T1b; N0; M0; G2 T2a/b; N0; M0; G2 T3a/b; N0; M0; G2 T1a/b; N0; M0; G3 T2a; N0; M0; G3
Stage IIIA	T2b; N0; M0; G3 T3a; N0; M0; G3
Stage IIIB	T3b; N0; M0; G3 Any T; N1; M0; any G Any T; any N; M1; G1
Stage IV	Any T; any N; M1; G2/3

Tabla 28. Parte 1. Sistema de Estadificación para SPB del tronco y extremidades 7ª y 8ª ed. AJCC; sistema de estadificación de Vanderbilt (para SPB en retroperitoneo)¹⁹¹.

Table 1. Staging Systems for Soft Tissue Sarcoma of the Extremity or Trunk	
Staging System	Description
AJCC 7th edition^a	
T1a	Tumor ≤5 cm in greatest dimension, superficial
T1b	Tumor ≤5 cm in greatest dimension, deep
T2a	Tumor >5 cm in greatest dimension, superficial
T2b	Tumor >5 cm in greatest dimension, deep
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
Stage groups	
Stage IA	T1a/b; N0; M0; G1
Stage IB	T2a/b; N0; M0; G1
Stage IIA	T1a/b; N0; M0; G2/3
Stage IIB	T2a/b; N0; M0; G2
Stage III	T2a/b; N0; M0; G3
	Any T; N1; M0; any G
Stage IV	Any T; Any N; M1; any G
AJCC 8th edition^b	
T1	Tumor ≤5 cm in greatest dimension
T2	Tumor >5 cm and ≤10 cm in greatest dimension
T3	Tumor >10 cm and ≤15 cm in greatest dimension
T4	Tumor >15 cm in greatest dimension
N0	No regional lymph node metastasis or unknown lymph node status
N1	Regional lymph node metastasis
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
Stage groups	
Stage IA	T1; N0; M0; G1
Stage IB	T2, T3, T4; N0; M0; G1
Stage II	T1; N0; M0; G2/3
Stage IIIA	T2; N0; M0; G2/3
Stage IIIB	T3, T4; N0; M0; G2/3
Stage IV	Any T; N1; M0; any G
	Any T; any N; M1; any G

Tabla 28. Parte 2. Sistema de Estadificación para SPB del tronco y extremidades 7^a y 8^a ed. AJCC; sistema de estadificación de Vanderbilt (para SPB en retroperitoneo)¹⁹¹.

En la sección "sarcomas de partes blandas: Histologías y localizaciones inusuales", se describen las particularidades de los sarcomas que son difíciles de estadificar, presentan características únicas con implicaciones pronósticas, o que pueden ser localmente agresivos pero con un bajo potencial metastásico. Estos SPB están excluidos de las pautas de estadificación de la AJCC e incluyen¹⁹⁴: el histiocitoma fibroso angiomaticoide, fibroxantoma atípico, tumor desmoide, fibroblastoma de células gigantes, tumor de células gigantes de tejido blando, tumor fibrolipomatoso hemosiderico, hemangioendotelioma Kaposiforme, sarcoma de Kaposi en sistema nervioso central, lipofibromatosis, tumor angioectásico hialinizante pleomorfo, tumor fibrohistiocítico plexiforme, y fibromatosis superficiales.

1.1.7. Factores pronósticos en los sarcomas de partes blandas:

Factores pronósticos determinados por la lesión:

Si se consideran globalmente, en la actualidad se curan aproximadamente el 50% de los SPB, y con el tratamiento adecuado, la recidiva local es poco frecuente, siendo la mayor causa de muerte el desarrollo de metástasis a distancia. La recidiva local y/o las metástasis se producen dentro de los 2-3 primeros años en los SPB de alto grado, y más tardíamente en los de bajo grado. Los factores pronósticos más útiles son: el subtipo histológico, el grado histológico, el tamaño tumoral, la localización superficial o profunda, la localización del tumor en el organismo, si se trata de un tumor primario o por el contrario es una recidiva local de un tumor tratado previamente, y el tratamiento primario en centros especializados (García DM., 2017)⁴. Se han mencionado muchos otros factores que podrían tener relevancia en cuanto al pronóstico, en general, relacionados con las características anatomopatológicas y genéticas del tumor, y las pruebas de imagen. Los factores pronósticos más relevantes se basan principalmente en las características clínicas y radiológicas que hacen parte de los criterios de estadificación de la AJCC. El valor pronóstico de dichos criterios es lo que justifica su constante actualización, y la importancia de la estadificación de los tumores en general, ya que su valor predictivo es determinante en el tratamiento y seguimiento.

Los criterios de la AJCC han sido analizados por medio de modelos estadísticos aplicados a grupos poblacionales de pacientes con SPB. Cates y colaboradores¹⁹¹ realizaron un estudio retrospectivo en una cohorte de más de 21.000 pacientes con SPB en tronco superficial y extremidades, analizando el valor pronóstico de cada uno de los criterios publicados por la AJCC. El estudio mostró una diferencia estadísticamente significativa entre las curvas de supervivencia de cada uno de los estadios de la enfermedad (figura 11)¹⁹¹. En otro estudio publicado por Clark y colaboradores¹⁹⁵, la supervivencia a 5 años de los pacientes con SPB estratificada según los criterios de la AJCC, fue del 86% en el estadio I, 72% en los de estadio II, 52% en el estadio III, y entre el 10 – 20% en el estadio IV (figura 12)¹⁹⁵. El tamaño del tumor (T en el sistema TNM) en sí mismo es un factor pronóstico relevante. Las lesiones T1 son las de < 5 cm y las lesiones T2 tienen entre 5 y 10 cm. En general los SPB primarios mayores de 5 cm tienen peor pronóstico, y el tamaño de > 10 cm (T3) ha demostrado ser un factor pronóstico adverso importante (figura 13)^{163,191}. La profundidad de la lesión está relacionada con su posición relativa a la fascia, de esta forma, los tumores que invaden la fascia se describen como "profundos". En la edición de 1997 se incluyó la profundidad al sistema de estadificación AJCC como un sufijo de la puntuación T, como lesiones superficiales (a) y lesiones profundas (b). La última edición no incluye el criterio de profundidad.¹⁹¹.

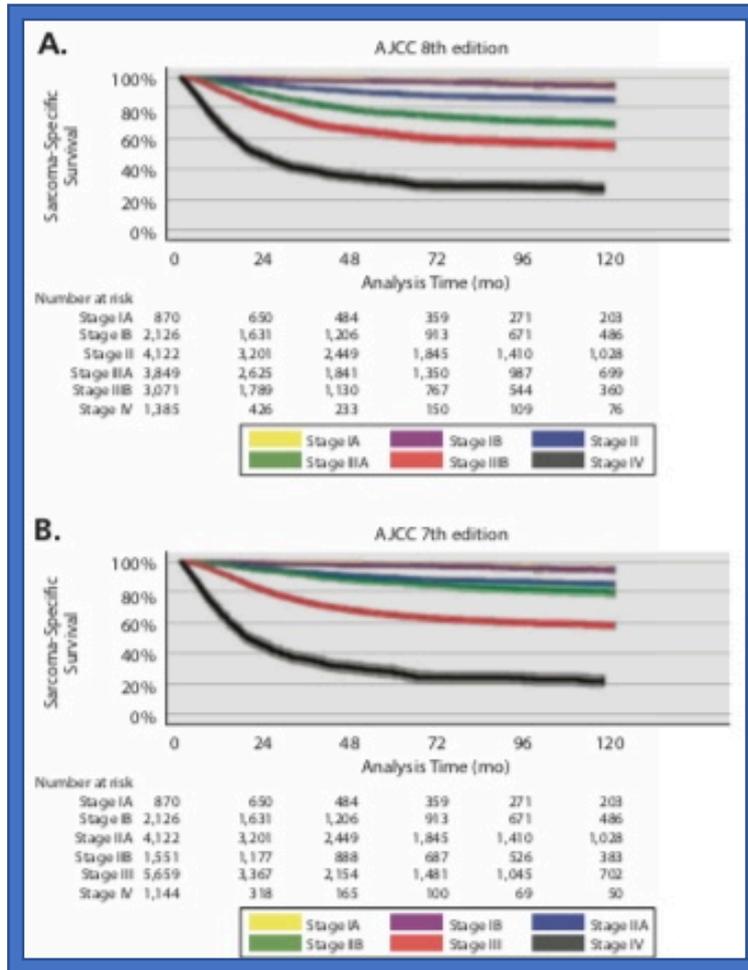


Figura 11. Curvas de supervivencia específica en pacientes con SPB según estadios del sistema AJCC. A. 8ª edición. B. 7ª edición¹⁹¹.

Grade and TNM	Description	Stage			
		T1a	T1b	T2a	T2b
G1	Well differentiated	G1 or G2	IA	IB	IIA
G2	Moderately differentiated		IIB	IIC	III
G3	Poorly differentiated	G3 or G4	IV		
G4	Undifferentiated				
T1	Tumor ≤5 cm in largest dimension	N1	IV		
T1a	Superficial to deep fascia	M1			
T1b	Deep to deep fascia (includes retroperitoneal, intrathoracic, and most head and neck tumors)				
T2	Tumor >5 cm in largest dimension		5-Yr Survival		
T2a	Superficial to deep fascia		Stage	%	
T2b	Deep to deep fascia (includes retroperitoneal, intrathoracic, and most head and neck tumors)		I	86	
N1	Regional nodal metastasis		II	72	
M1	Distant metastasis		III	52	
			IV	10-20	

Figura 12. Supervivencia a 5 años en pacientes con SPB según el estadio TNM (AJCC)¹⁹⁵.

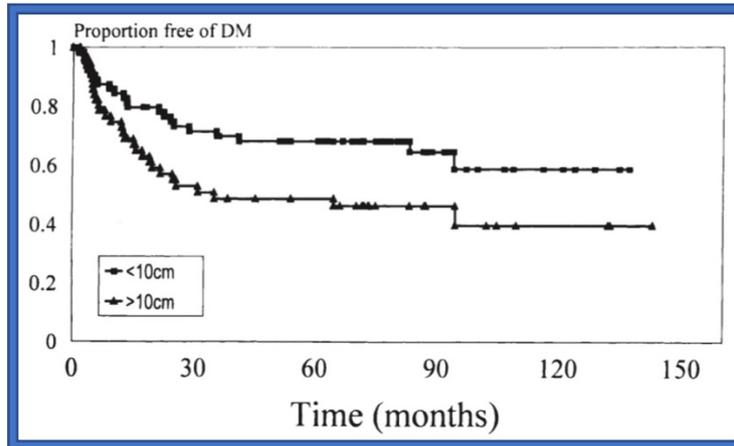


Figura 13. Supervivencia libre de metástasis a distancia (DM) según el tamaño tumoral mayor o menor a 10 cm¹⁶³.

El grado histológico (FNCLCC), como ya se ha explicado, también hace parte los criterios de la AJCC, y se considera, además del tamaño, como el factor pronóstico independiente más poderoso en los sarcomas de partes blandas en la mayoría de las publicaciones, independientemente del sistema de estadificación utilizado en cada centro^{8,149,162,163,164} (figura 14)¹⁶³. Las metástasis ganglionares (N en el sistema TNM) son poco frecuentes en la mayoría de los SPB (aproximadamente el 5%) y son más frecuentes en algunos tipos histológicos, entre ellos el rabdomiosarcoma, los sarcomas vasculares, sinoviales y epitelioides. La metástasis ganglionar se relaciona con mal pronóstico, con una supervivencia a 5 años del 25%. Las metástasis a distancia (M en el sistema TNM) se producen principalmente por vía hematógena y con mayor frecuencia en el pulmón. Las metástasis extra pulmonares más frecuentes se presentan en hueso, cerebro e hígado¹⁹¹. En general, los pacientes sin metástasis a distancia tienen una supervivencia más larga, aunque los pacientes con metástasis pulmonar resecada quirúrgicamente pueden convertirse también en supervivientes a largo plazo^{196,197}.

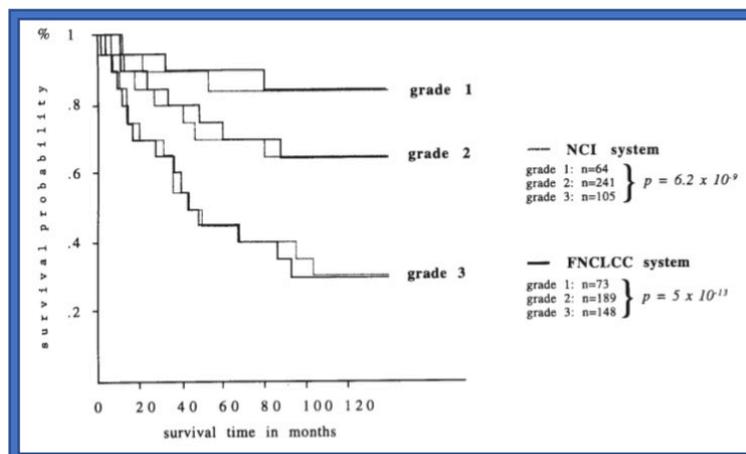


Figura 14. Supervivencia global en pacientes con SPB por grado histológico¹⁶³.

La American Cancer Society publicó en su página web los datos de supervivencia a 5 años en pacientes con SPB, diagnosticados entre el 2008 y el 2014, basándose en los datos publicados por la SEER¹⁹⁸. Tiene en cuenta el estadio tumoral al diagnóstico y los agrupa de una forma simplificada (localizado, regional que solo compromete ganglios locales, y distante o con metástasis a distancia). Según estos datos, la supervivencia a 5 años globalmente es del 65%, de los pacientes con enfermedad localizada es del 81%, en aquellos con enfermedad regional del 58%, y del 16% en los que tienen enfermedad metastásica distante. Weitz y colaboradores¹⁹⁹ analizaron una cohorte de más de 1700 pacientes con SPB en extremidades, para definir si la supervivencia de estos pacientes estratificada por factores de riesgo conocidos, ha mejorado en los últimos 20 años. Se analizaron los factores: edad mayor de 50 años, recurrencia, tamaño mayor de 5 cm, profundidad, alto grado, localización proximal en la extremidad, histología, márgenes positivos, y tiempo de tratamiento. Se demostró que estos factores de riesgo conocidos, se han mantenido invariables en los últimos 20 años sin diferencias significativas, lo que además indica que la terapia actual ha alcanzado los límites de eficacia¹⁹⁹. La localización del tumor también es un factor pronóstico, y de forma global, las lesiones localizadas en extremidad distal tienen un mejor pronóstico que las de extremidad proximal o lesiones troncales. Este no es un hallazgo común a todas las series y puede estar relacionado con el diagnóstico temprano de lesiones más pequeñas, que se descubren más fácilmente en sitios distales, en lugar de una diferencia en la biología del tumor^{200,201}. De la misma forma los SPB localizados en cabeza y cuello en adultos son tumores muy raros, con mal pronóstico, y pueden presentar dificultades en el manejo. Son de más difícil acceso y su localización puede dificultar la cirugía y limitar la utilización de radioterapia. La resección completa con márgenes negativos, seguida de radiación adyuvante y posiblemente quimioterapia en casos seleccionados, reduce potencialmente las recurrencias locales, y mejora la supervivencia en estos tumores²⁰². Otro factor pronóstico asociado al tumor a tener en cuenta es el margen de resección. Zagars y colaboradores estudiaron los pacientes con SPB localizados que acudieron a centros especializados después de una aparente resección total macroscópica. Posteriormente realizaron un estudio microscópico de los márgenes quirúrgicos. En el 46% de los pacientes encontraron remanentes tumorales micro y macroscópicos, indicando una nueva intervención y RT adyuvante²⁰³. Otro estudio con más de 2000 pacientes con SPB localizado, analizó las variables tumorales: tamaño, localización, profundidad, tipo histológico, grado y margen de resección, en función de las tasas de supervivencia específica y supervivencia libre de enfermedad estimadas por el método de Kaplan-Meier. El 78% de los pacientes estudiados tuvieron márgenes positivos tras la cirugía. El margen de resección se asoció significativamente a la supervivencia libre de enfermedad en todos los grupos estudiados. La supervivencia global a los 5 años para los pacientes con márgenes negativos y positivos fueron del 83% y 75% respectivamente²⁰⁴. La profundidad del tumor también se ha considerado como factor pronóstico en pacientes con SPB. Rydholm y colaboradores analizaron las implicaciones pronósticas del tamaño y la profundidad del tumor, teniendo en cuenta el grado histológico, en una serie de 490 pacientes adultos con SPB en extremidades o

pared torácica, que tuvieran un seguimiento completo de 4,5 años como mínimo. En sus resultados, la profundidad del tumor influyó en el pronóstico en el subconjunto de tumores de alto grado y en los de mayor tamaño. En este subgrupo los tumores profundos tuvieron una tasa de supervivencia más baja que los tumores superficiales²⁰⁵. La resecabilidad del tumor, que depende directamente de factores como el tamaño, profundidad y localización, entre otros, influye directamente en el pronóstico. En tumores de gran tamaño, la escisión quirúrgica con márgenes amplios es difícil, e incluso los márgenes amplios y la intervención de un cirujano experto no pueden garantizar la ausencia de enfermedad residual, requiriendo la participación del equipo multidisciplinario, con la consideración oportuna de optar por cirugía paliativa, radioterapia y quimioterapia²⁰⁶. La resecabilidad de las metástasis también influye en la supervivencia. Billingsley y colaboradores analizaron 230 pacientes con SPB de extremidades con metástasis a distancia, concluyendo que la resección de las metástasis, un intervalo libre de enfermedad prolongado, la ausencia de recurrencia local anterior y la edad del paciente < 50 años, fueron los factores independientes que influyeron favorablemente en el pronóstico. Estos datos sugieren que la resección del SPB metastásico puede contribuir positivamente en la supervivencia del paciente²⁰⁷. El Memorial Sloan Kettering Cancer Center publicó en uno de sus informes, que los pacientes con metástasis pulmonares o extrapulmonares tienen un pronóstico uniformemente desfavorable²⁰⁸. Se han considerado otros factores pronósticos relacionados con el tumor, tales como la necrosis tumoral, el patrón de crecimiento (infiltrativo o de empuje, en inglés infiltrative or pushing), la presencia o no de invasión vascular, y la inmunotinción utilizando secciones de tumor completo y microarrays de tejidos^{209,210}.

Factores pronósticos determinados por el paciente:

Los factores pronósticos más relevantes relacionados con el paciente según un estudio realizado por la universidad Aarhus son²¹¹: la edad, el sexo, la comorbilidad, y la duración de los síntomas. Margett-Nielsen K. y colaboradores²¹² estimaron el impacto de la comorbilidad en la mortalidad general y específica en pacientes con SPB. En su estudio la mortalidad específica por SPB a los cinco años fue del 26% (IC 95% 24-29) para los pacientes sin comorbilidad, en comparación con el 33% (IC 95%: 24 - 42), 41% (IC 95%: 32 - 50) y 44% (IC 95%: 33 - 55) para los pacientes con comorbilidad leve, moderada y grave, respectivamente. La comorbilidad se asoció de forma independiente con un aumento de la mortalidad general y específica de la enfermedad, incluso cuando se ajustaron a otros factores pronósticos importantes, incluida la edad.

Factores pronósticos ligados al lugar de tratamiento:

El tratamiento primario de los sarcomas de partes blandas en centros especializados disminuye la probabilidad de recidiva local y la necesidad de

reintervención²¹³; la recidiva local aumenta el riesgo de amputación²¹⁴. De la misma forma los pacientes tratados en centros no especializados tienen mayor probabilidad de una biopsia inadecuada (al no tratarse de un centro con experiencia), que puede comprometer la cirugía posterior y obligar a la amputación²¹⁵. Bhangu y colaboradores describieron en un estudio de 260 pacientes con SPB, un incremento de las recurrencias locales en los pacientes tratados en unidades no especializadas (39%), en comparación a los que recibieron tratamiento quirúrgico en unidades especializadas (19%)¹²¹. El retraso en el diagnóstico de SPB tiene repercusiones pronósticas, siendo el aumento del tamaño de la masa su consecuencia más directa, ya que disminuye la probabilidad de obtener una pieza quirúrgica con márgenes libres, e incrementa el riesgo de amputación y extensión de la enfermedad. Se ha descrito que por cada centímetro que incrementa el tamaño tumoral al momento del diagnóstico, hay una disminución de la SG del 3 al 5%^{119,120}. El grupo GEIS realizó un estudio prospectivo de los pacientes con SPB diagnosticados entre el 2004 y el 2011, comparando los resultados entre los centros de referencia y los hospitales locales. El estudio de imagen inicial en centros de referencia tuvo un impacto significativo en los márgenes quirúrgicos libres, y la procedencia de la biopsia influyó positivamente en la supervivencia libre de enfermedad. Los pacientes tratados en centros de referencia tuvieron una SG a los 3 años significativamente mayor que los tratados en hospitales locales²¹⁶.

Factores pronósticos ligados al estudio anatomopatológico y molecular:

Se debe tener en cuenta el impacto de las nuevas técnicas anatomopatológicas y caracterización molecular de las lesiones de partes blandas. El estudio GENSARC resaltó la importancia de los diagnósticos integrados, y según sus resultados, en el 23% de los 384 casos estudiados en su publicación, las pruebas moleculares permitieron un diagnóstico refinado²¹⁷. Peng y colaboradores²¹⁸ analizaron más de 9000 muestras de pacientes de The Cancer Genome Atlas, identificando subtipos de tumores en 33 tipos de cáncer basados en patrones de expresión de ARNm de siete procesos metabólicos principales, demostrando la importancia de la caracterización molecular en la precisión diagnóstica, y su relevancia clínica. El subtipo histológico tradicionalmente se ha considerado secundario en importancia en relación al pronóstico en comparación al grado histológico, aunque claramente estos dos factores están relacionados, ya que algunos subtipos de SPB son de alto grado o de bajo grado por definición. En la clasificación de la OMS 2013, los SPB están agrupados según su línea de diferenciación, y a su vez se dividen según su agresividad en benignos, malignos, intermedios localmente agresivos e intermedios raramente metastásicos, con más de 100 tipos tumorales referenciados^{6,126}, lo cual denota claras implicaciones pronósticas. En un estudio retrospectivo a 15 años, se analizaron los pacientes con diagnóstico de liposarcoma. Los factores pronósticos que se asociaron de forma independiente con la supervivencia específica de la enfermedad, fueron la clasificación y el subtipo histológico, los márgenes quirúrgicos negativos, y el tamaño tumoral (figura 15)²¹⁹. El análisis de la base de datos del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, en un estudio de

más de 1000 pacientes, mostró que el leiomiosarcoma y los tumores malignos de los nervios periféricos se asocian a resultados más pobres, y el liposarcoma con resultados algo mejores²⁰¹. La evaluación pronóstica actual basada en el sistema de clasificación FNCLCC, ha sido mejorada recientemente por la caracterización génica CINSARC (Complexity Index in Sarcomas), que supera a los sistemas basados en histología al identificar subgrupos de pacientes de alto riesgo en cada grado histológico, incluso en los de bajo grado. El sistema de caracterización genética CINSARC está basado en la expresión de genes relacionados con la mitosis, en una amplia gama de cánceres además de los sarcomas.

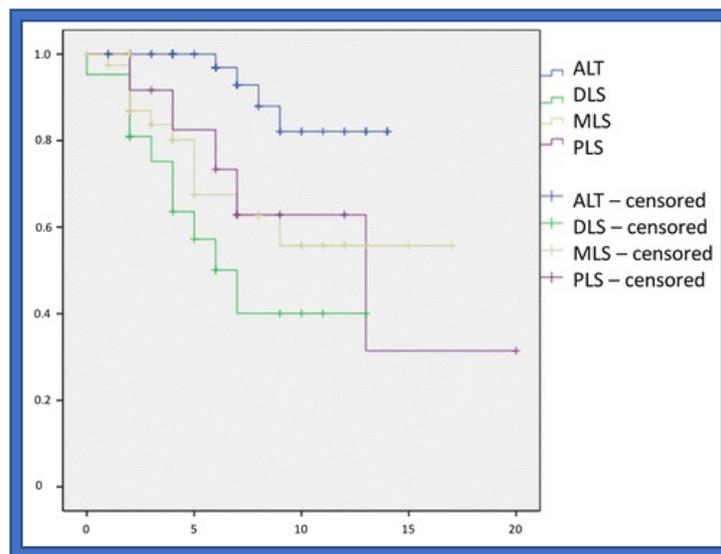


Figura 15. Supervivencia en años después del diagnóstico inicial, correlacionado con el subtipo histológico de liposarcoma; $p < 0,01$. línea azul: ALT (tumor lipomatoso atípico), línea verde: DLS (liposarcoma desdiferenciado), línea amarilla: MLS (liposarcoma mixoide), línea morada: PLS (liposarcoma pleomórfico)²¹⁹.

Los genes CINSARC fueron seleccionados por su significación estadística, y todos están relacionados con la biogénesis cromosómica, el control de la mitosis y la segregación de cromosomas. El valor pronóstico de CINSARC se ha probado mediante análisis de supervivencia global y específica, evaluando 83 conjuntos de datos que representan 27 tipos de cáncer, en los cuales CINSARC fue un predictor significativo de 33 conjuntos de datos (40%) que representan 17 (63%) tipos de cáncer, lo que demuestra su posible aplicación como marcador global para la agresividad tumoral (metástasis y/o SG) en una amplia gama de familias de tumores²²⁰. Un metaanálisis que incluyó a todos los pacientes con sarcoma analizados con CINSARC (605 pacientes), demostró que puede identificar un subgrupo de pacientes de alto riesgo en cada grado de la FNCLCC, incluso entre los pacientes de grado 1 (figura 16)²²¹.

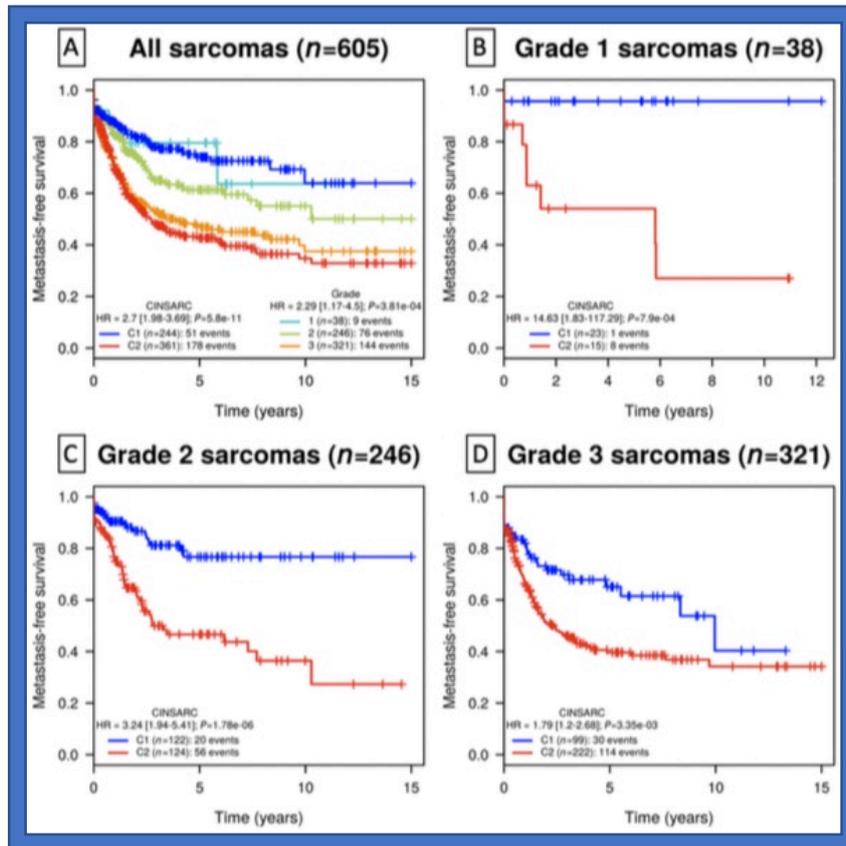


Figura 16. A, supervivencia libre de metástasis de pacientes con SPB de acuerdo con la clasificación de la FNCLCC y el Índice de Complejidad en Sarcomas (CINSARC); grado 1 (B), grado 2 (C) grado 3 (D) SPB²²¹.

Factores pronósticos ligados al tratamiento:

La respuesta a la quimioterapia neoadyuvante se considera actualmente como un factor pronóstico en pacientes con SPB, ya que se ha sugerido su asociación a una menor tasa de recurrencia y una mejor supervivencia. Según los datos del SMAC (Sarcoma Meta-analysis Collaboration) publicados por Cochrane²²², la quimioterapia adyuvante (doxorrubicina) parece mejorar significativamente el tiempo transcurrido hasta la recidiva local y a distancia, y la supervivencia general libre de recidiva en adultos con SPB resecable localizado. El tratamiento neoadyuvante con epirubicina e ifosfamida también ha sugerido una mejora en la supervivencia de los pacientes con SPB de alto riesgo en tronco y extremidades (incluyendo el sarcoma pleomórfico no diferenciado, el liposarcoma mixoide, el sarcoma sinovial, los tumores malignos de la vaina del nervio periférico y el leiomiomasarcoma)²²³. Debido a la naturaleza heterogénea de los SPB, existen diferencias en la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante entre los diferentes subtipos, debido a factores propios de cada tumor, incluida la histología tumoral, que dictan la biología del tumor y la sensibilidad a la quimioterapia²²⁴.

Modelos Pronósticos:

Se han desarrollado diferentes modelos pronósticos mediante la elaboración de nomogramas, que determinan la probabilidad de un patrón de evolución de la enfermedad, basándose en diferentes variables. El Memorial Sloan-Kettering Cancer Center diseñó un nomograma para pacientes con SPB tratados mediante cirugía, cuya finalidad es predecir la mortalidad a 12 años basándose en los datos de más de 2000 pacientes, teniendo en cuenta el tamaño, la profundidad, la histología, y la edad (figura 17)²²⁵. Su principal defecto es que solo tiene en cuenta la cirugía y no permite evaluar otros factores como la QT o RT. Sampo y colaboradores¹⁶⁵ desarrollaron una herramienta pronóstica basada en la web para pacientes con SPB en extremidades y pared torácica, con el fin de predecir la supervivencia específica a 10 años. Incluyeron factores pronósticos utilizados en modelos publicados previamente (criterios SIN¹⁶⁶: tamaño, invasión vascular, necrosis), teniendo en cuenta adicionalmente la profundidad, localización, grado histológico y tamaño tumoral (figura 18)¹⁶⁵. Se han desarrollado otros modelos pronósticos como el SING¹⁶⁷, que tiene en cuenta los criterios SIN, y el patrón de crecimiento (infiltrativo o de empuje).

La variabilidad en las características clínicas y patológicas de los SPB dificulta la simple estratificación de los pacientes en cohortes pronósticas significativas. Las herramientas de medicina de precisión para la predicción del pronóstico como los nomogramas, permiten realizar un cálculo personalizado en función de las características clínicas y patológicas del paciente y del tumor. La octava edición del manual de la AJCC pasó de un enfoque "basado en la población" a uno "personalizado" que respalda los nomogramas para mejorar la capacidad de predicción del clínico, en subgrupos de pacientes definidos²²⁶. Se han publicado nomogramas específicos para SPB en extremidades, como el nomograma de Callegaro y colaboradores²²⁷, validado externamente para predecir la supervivencia global y el riesgo de presentar metástasis a distancia, en pacientes con SPB localizado en extremidades, reseado. El nomograma de Cahlon y colaboradores predice el riesgo de recurrencia de enfermedad en pacientes con SPB en extremidades, reseado, sin RT adyuvante²²⁸. Igualmente se han desarrollado herramientas pronósticas específicas para determinadas localizaciones e histologías, siempre teniendo en mente la premisa de la AJCC de utilizar el nomograma específico para el paciente específico.

1.1.1. *Valoración de la respuesta al tratamiento:*

Aún no hay consenso sobre los criterios patológicos a seguir para valorar la respuesta al tratamiento²²⁹. En un estudio realizado por Eilber y colaboradores²³⁰ se valoró la extensión de la necrosis en la AP de pacientes con SPB de alto grado en extremidades, encontrando que aquellos que fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante y tenían menos del 95% de necrosis en el estudio anatomopatológico, desarrollaron más recurrencias locales y tuvieron una

mortalidad más alta, que aquellos que tuvieron una necrosis mayor al 95%; sin embargo, los datos existentes sobre la asociación entre la necrosis y la supervivencia son contradictorios, y se requieren más estudios para determinar su valor pronóstico^{231,232}. La valoración de la respuesta al tratamiento generalmente se realiza por medio de imágenes diagnósticas posteriores a la neoadyuvancia, necesarias para realizar una adecuada planificación de la cirugía, que adicionalmente proporcionan información significativa sobre el efecto del tratamiento, aunque la respuesta radiológica no se ha correlacionado completamente con la viabilidad del tumor²²³. Se han desarrollado los criterios de evaluación de la respuesta en los tumores sólidos (RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), basados en la medición tumoral seleccionando lesiones diana, y realizando una valoración de la progresión del tumor, al asignar un umbral a las mediciones. Actualmente constituyen la herramienta radiológica más utilizada para evaluar la respuesta tumoral. Sin embargo, no siempre son precisos, especialmente cuando el tratamiento se realiza con agentes de terapia molecular dirigida, ya que se pueden generar cambios en la densidad del tumor además de los cambios de tamaño, cuestión especialmente relevante en los GIST. Cambios en la atenuación en la TC o en la intensidad en la RM, proporcionan información adicional al tamaño de las lesiones que puede ser valiosa al evaluar la respuesta (criterios Choi)^{233,234}. Stacchiotti y colaboradores evaluaron la respuesta al tratamiento en pacientes con SPB mediante los criterios RECIST y los publicados por Choi, concluyendo que en los pacientes con SPB tratados con QT y RT, el tamaño del tumor puede ser insuficiente para valorar la respuesta tumoral real, planteando que la atenuación tumoral en la TC y la mejora de la intensidad de la señal en la RM son datos complementarios necesarios, lo que hace que los criterios de Choi tengan un mayor valor predictivo²³⁵. Los criterios RECIST se desarrollaron en la década de los 90 y no tienen en cuenta muchos avances tecnológicos y modalidades de procesamiento de imágenes, como la volumetría automatizada de la TC, útil en la evaluación de la respuesta al tratamiento en pacientes con metástasis pulmonares²³⁶.

La tomografía por emisión de positrones tiene un papel relevante para evaluar la respuesta al tratamiento en SPB, ya que proporciona información anatómica y de la función y el metabolismo celular. Al evaluar la captación tisular de glucosa marcada con un trazador nos muestra su consumo metabólico, y la evaluación de los cambios en la caracterización metabólica tumoral estarán relacionados con el grado de respuesta al tratamiento, siendo útil si se compara con un estudio basal (de referencia). La disminución en los valores de captación estandarizados (SUV, standardised uptake values) después de la quimioterapia neoadyuvante, se han asociado a una respuesta favorable al tratamiento, aunque puede variar según la histología del sarcoma^{237,238}. Un estudio realizado Evilevitch²³⁹ y colaboradores encontró que la diferencia entre el SUV antes y después del tratamiento, fue más preciso para evaluar la respuesta tumoral que la presencia de necrosis o los criterios RECIST en pacientes con SPB de alto grado.

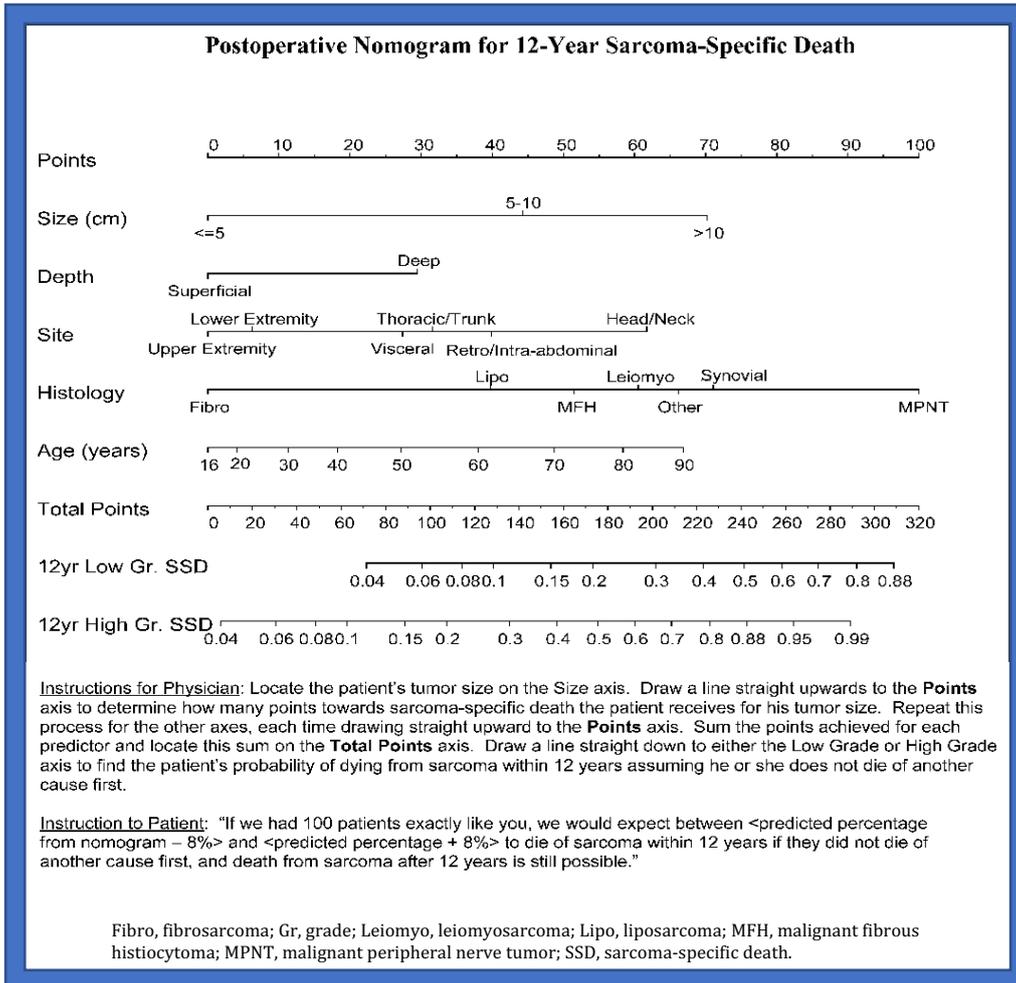


Figura 17. Normograma pronóstico postoperatorio para mortalidad específica en SPB a 12 años al diagnóstico²²⁵.

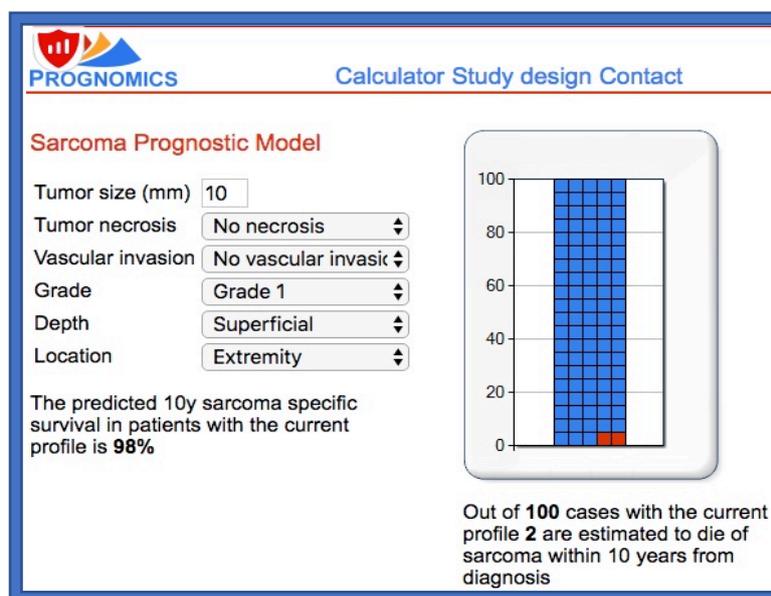


Figura 18. Normograma pronóstico de supervivencia específica en SPB a 10 años¹⁶⁵.

1.2. LA TOMOGRAFIA POR EMISION DE POSITRONES (PET):

1.2.1. Generalidades:

La Medicina Nuclear, definición y breve historia:

La medicina nuclear se constituye como especialidad médica en el LII Congreso de la American Roentgen Ray Society, cuando es aceptada la propuesta del Dr. Reynolds de asignar el nombre de medicina nuclear a esta especialidad médica, llamada hasta ese momento medicina atómica²⁴⁰. La Sociedad Española de Medicina Nuclear, constituida en 1978, la define como la rama de la medicina que emplea los isótopos radiactivos, las radiaciones nucleares, las variaciones electromagnéticas de los componentes del núcleo, y técnicas biofísicas afines para la prevención, diagnóstico, terapéutica e investigación médica²⁴¹. La historia de la medicina nuclear se remonta a finales del siglo pasado con el descubrimiento de los Rayos X por Roentgen y su equipo de trabajo en 1895, la primera descripción de la radiactividad del uranio por Becquerel en 1896, y el descubrimiento de la radiactividad natural por parte de M. Curie en 1898. Estos científicos dieron comienzo a una nueva era de investigación en radiaciones ionizantes, lo cual los constituye como padres de la imagen radiológica, la medicina nuclear y especialidades afines. En 1913 se introduce el concepto de isótopos radiactivos (Sodd y colaboradores); posteriormente Von Hevesy desarrolla las técnicas de trazadores en la exploración biológica mediante el uso de isótopos²⁴⁰. Con el surgimiento del Partido Nazi, Hevesy quien era de ascendencia judía, salió de Alemania hacia Copenhague en 1934, y junto con Hilde Levi desarrolló varios isótopos para la investigación. Después de producir un isótopo derivado del fósforo, analizó varios procesos fisiológicos mediante el rastreo de la ruta de asimilación y eliminación de compuestos marcados con fósforo radiactivo. Estos experimentos revelaron el estado dinámico de los constituyentes del cuerpo humano. Después de huir de la Dinamarca ocupada por los nazis en 1943, Hevesy comenzó a trabajar en un laboratorio en el Instituto de Investigación en Química Orgánica en Estocolmo. Sus trabajos publicados incluyen dos volúmenes de investigación en radioisótopos (1962)²⁴². Geiger y Müller en 1927 desarrollan el primer detector de radiaciones gamma. En 1938 Roberts y Evans realizan los primeros estudios sobre la fisiología tiroidea con radioyodo, y Hamilton y Sole y determinan las curvas de captación y excreción tiroidea del ¹³¹I, dando inicio a la aplicación médica de los isótopos radioactivos²⁴⁰. Uno de los avances decisivos en el desarrollo de la medicina nuclear, fue la invención del ciclotrón por Ernest Orlando Lawrence (1901-1958), quien trabajó en la Universidad de California (Berkeley) en 1928 como físico nuclear, centrandose su investigación en el bombardeo de átomos a alta velocidad para producir nuevas partículas mediante aceleradores. El potencial eléctrico requerido era tan grande (>1 millón de voltios) que era casi imposible crear una máquina que pudiera soportar esa magnitud de potencia. Lawrence encontró en un periódico alemán que la energía de una partícula podía incrementarse

mediante campos eléctricos oscilantes, y basándose en este hallazgo, en 1930 construye el primer ciclotrón de solo 4 pulgadas de diámetro²⁴³. El primer contador de centelleo fue desarrollado por Cassen en la Universidad de California (Los Angeles) en 1949. Posteriormente en 1951 Red y Libb y crean el gammágrafo o scanner, y Mayneord realiza las primeras gammagrafías con oro coloidal radioactivo. En 1962 Harper y Lathrop introducen el Tc^{99m} como trazador, y en 1963 Anger construye la primera gammacámara de 19 tubos fotomultiplicadores, en la cual se basan los equipos modernos de medicina nuclear²⁴⁰.

Desarrollo del PET:

Las técnicas de imagen anatómica suponen dos clases fundamentales, aquellas que proporcionan información basada en la diferencia de densidad de los tejidos, como las pruebas radiológicas que utilizan rayos x (radiografía convencional, TC), y los estudios de RM que realizan un análisis y reconstrucción de la respuesta protónica tisular. Las imágenes que proporcionan información metabólica, miden la función celular o tisular basándose en las propiedades de los radionúclidos y su interacción con los tejidos; entre ellas destaca la tomografía de emisión de positrones (PET)²⁴⁴. Su historia se remonta al año 1951 en el Hospital General de Massachusetts, cuando Brownell y Sweet lograron detectar ⁶⁴Cu-Phtalacianina en el cerebro para visualizar metástasis cerebrales, utilizando dos detectores sódicos opuestos de yoduro de sodio (NaI). En el mismo año Wrenn y colaboradores realizaron la primera publicación en referencia al PET en la revista Science. Ya el año 1959 Hal Anger desarrolla el primer equipo práctico para la detección de positrones. Kuhl y Edwards en los años 60 publicaron los primeros algoritmos para la reconstrucción de imágenes generadas con PET. Chesles desarrolla el algoritmo de retroproyección filtrada 10 años después. En 1973, Robertson del Laboratorio Nacional de Brookhaven (USA), pone en funcionamiento el primer detector circular (32 detectores secuenciales organizados en anillo), sin poder generar una reconstrucción adecuada de imágenes, debido a las limitaciones computacionales de la época^{245,246}. En 1973 Michael E. Phelps en la universidad de Washington construye el primer tomógrafo PET, conocido como PETT I, que también presentaba problemas en el proceso de reconstrucción de imágenes. Posteriormente se constituyó un grupo de trabajo dirigido por Phelps en compañía de Ed Hoffman, y conformado por los científicos James Kelly Milam, Charles W. Williams, Terry D. Douglass, y Ronald Nutt, quienes en conjunto desarrollaron el PETT II, PETT II ½ y el PETT III. Este último fue terminado en el año 1974, y constituyó el primer modelo de tomógrafo PET comercial, hasta entonces dedicado exclusivamente a la investigación de los sistemas biológicos vivos (figura 19)^{245,246}. Posteriormente la sigla inicial PETT (Positron Emission Transaxial Tomography) fue cambiado a PET, ya que se podían generar reconstrucciones en otros planos además del axial. En 1975 Nester Huang introduce los detectores BSO, basados en cristales de bismuto-germanio con mejor capacidad de detección y rendimiento. El primer PET con detectores de

germanio-bismuto fue desarrollado en 1978. Las primeras imágenes de PET III se obtuvieron en la Universidad de Washington utilizando ^{11}C -glucosa, ^{15}O - H_2O y ^{13}N -amoníaco para para adquirir imágenes del flujo sanguíneo, ^{15}O -oxígeno para el consumo de O, y ^{18}F -fluoruro para la realización de exploraciones óseas. Sin embargo, la imagen molecular más exitosa se realizó utilizando la desoxiglucosa ^{14}C , desarrollada por Sokoloff en la Universidad de Pensilvania, para determinar el consumo de glucosa cerebral en ratas. Posteriormente sintetizó la primera molécula FDG en colaboración con Al Wolf y Joanna Fowler (grupo de Brookhaven). La primera imagen de desoxiglucosa en humanos fue adquirida por Phelps, en la Universidad de California en 1976²⁴⁶.

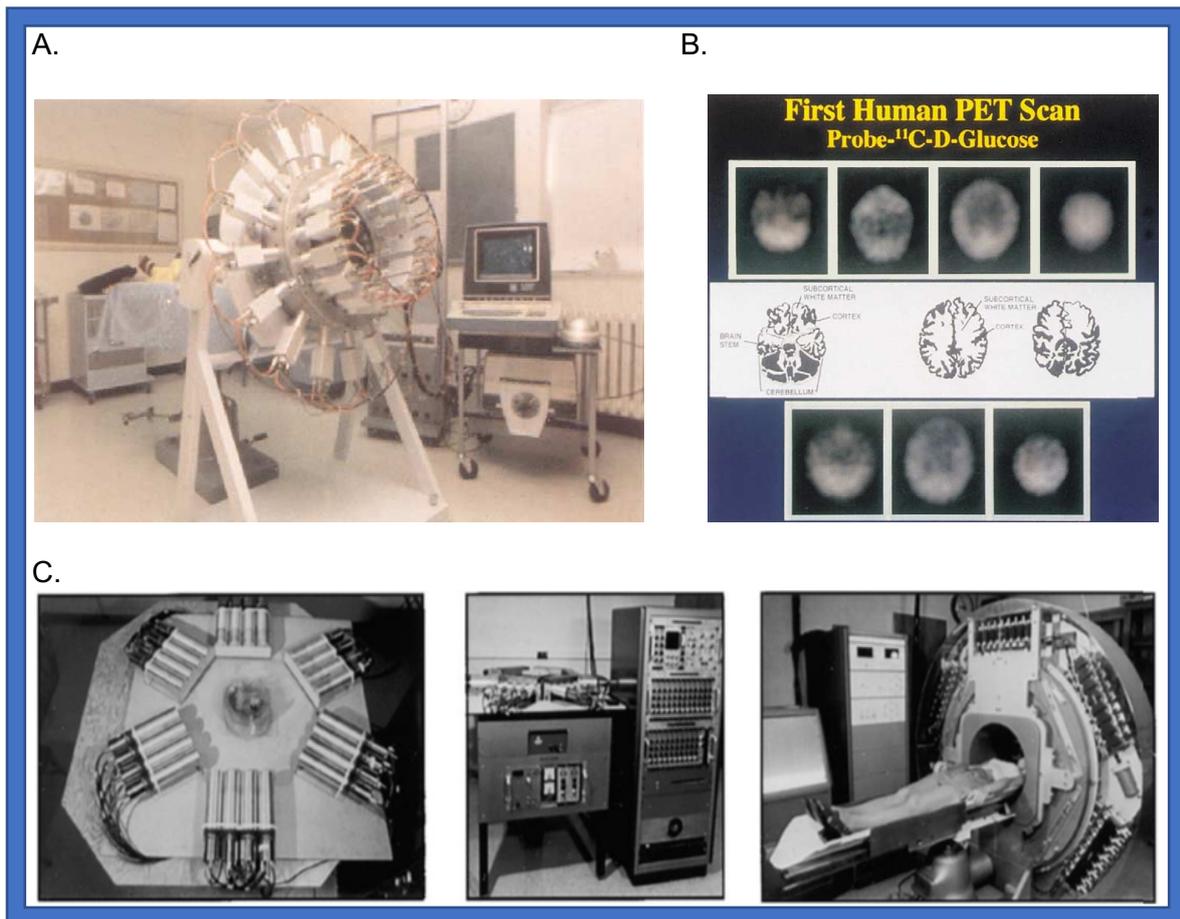


Figura 19. A. Primer detector secuencial en anillo. B. Primeras imágenes PET en humanos publicadas. C. PETT II, II $\frac{1}{2}$ y PETT III²⁴⁶.

Años después vieron la luz otros avances necesarios para la instauración del PET moderno, tales como la invención del primer ciclotrón electrónico automático para uso médico, desarrollado en 1984 por George Hendry, y perfeccionado por el equipo dirigido por Jerry Nickles en 1986. En ese mismo periodo se desarrolló el detector en bloque que permitió simplificar la construcción del PET y aumentó su sensibilidad y precisión, lo que llevó finalmente a la entrada de grandes compañías al desarrollo del PET (General Electric 1990). En 1991 Phelps publicó

la primera exploración oncológica de cuerpo entero (figura 20)²⁴⁶. Finalmente, el desarrollo de los detectores LSO (Lutetium Oxyorthosilicate) optimizó la resolución y la capacidad de detección del PET, y la comercialización de los detectores que conocemos en la actualidad²⁴⁶.

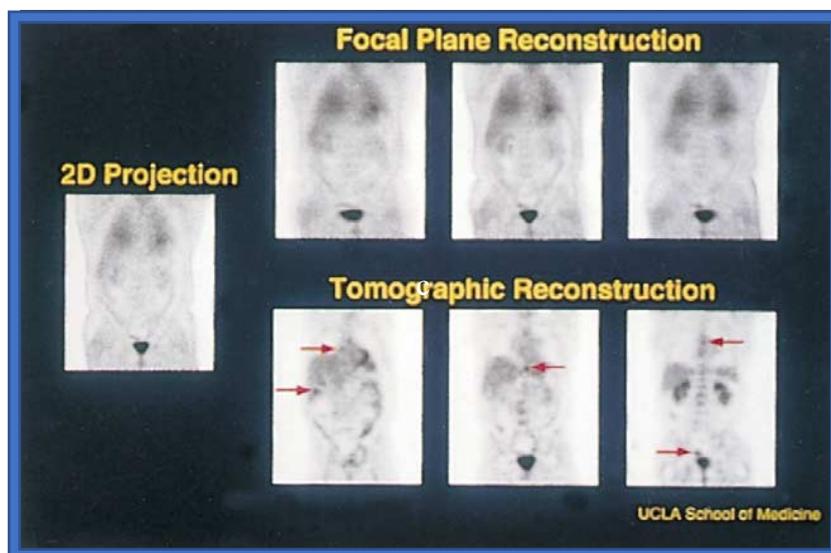


Figura 20. Primeras imágenes oncológicas PET de cuerpo completo²⁴⁶.

El desarrollo de nuevas tecnologías informáticas y algoritmos de procesamiento de imágenes, así como las nuevas tecnologías en electrónica digital, han permitido mejorar los tiempos de reconstrucción de imágenes PET y su capacidad de detección de lesiones. Uno de los avances más relevantes fue la adopción de la tecnología TOF (Time of Flight). Ya en 1980 estaban en funcionamiento los primeros PET con TOF como herramienta de investigación, que no podían competir con los detectores BSO debido a sus limitaciones tecnológicas, y una resolución espacial precaria. A partir del año 2000, el desarrollo de fotomultiplicadores, detectores de centelleo de alta densidad, electrónica más eficiente, y mayor potencia de cálculo, introdujeron el TOF en la medicina nuclear moderna. El tiempo de vuelo permitió calcular la posición relativa de las aniquilaciones detectadas con mayor precisión, mediante el cálculo de los tiempos de llegada de las partículas al detector. Generó imágenes más precisas, eficientes y de mayor resolución²⁴⁷, haciendo posible la detección de lesiones más pequeñas.

Una de las limitaciones más evidentes de las imágenes generadas por el PET, es su baja capacidad para localizar anatómicamente las lesiones detectadas, y en general, para correlacionar una imagen generada por PET con una lesión u órgano. Para paliar esta deficiencia, se desarrolló una tecnología denominada imagen híbrida, término que ahora se utiliza para describir la combinación de sistemas TC o RM con dispositivos de imágenes de medicina nuclear, con el fin

de proporcionar imágenes anatómicas y funcionales en un formato registrado (fusionado) durante una sesión de imágenes individuales. Las principales ventajas de esta tecnología son la posibilidad de utilizar las imágenes adquiridas con el CT o la RM para realizar la corrección de atenuación de la emisión de PET, y la capacidad de fusionar las imágenes anatómicas con las de medicina nuclear, proporcionando una localización anatómica precisa. La imagen fusionada de uso más extendido es la PET/TC, ya que la fusión de PET y RM aún está en pleno desarrollo, y aunque hay muchas investigaciones en curso, no ha sido incluida en las guías de práctica clínica ni es de uso cotidiano. La tecnología de imagen médica TC fue desarrollada en los años 70 por Hounsfield y Ambrose, quienes presentaron el primer escáner tomográfico computarizado basado en un tubo de rayos X, con algoritmos de reconstrucción desarrollados por McCormack, para proporcionar imágenes de las densidades de tejidos. La TC proporciona imágenes de alta calidad y alta resolución espacial (1 mm) y constituye la base para la corrección de la atenuación de las imágenes PET, basada en la densidad de los tejidos de la TC. Actualmente se usan detectores múltiples y escaneo helicoidal o en espiral, permitiendo la adquisición simultánea de hasta 64 cortes finos (0,625 mm) en menos de un minuto²⁴⁸. Townsend publicó en 1988 los resultados del desarrollo del primer escáner PET/TC integrado desarrollado comercialmente, iniciando una nueva era en la medicina nuclear de alta precisión.

1.2.2. Fundamentos Biológicos:

La célula tumoral:

La palabra “cáncer” implica una serie de patologías de origen diverso, que a pesar de sus distintas manifestaciones clínicas tienen ciertos principios comunes. Hanahan y colaboradores²⁴⁹ definieron estas características así: evasión de la apoptosis, autosuficiencia en señales de crecimiento, insensibilidad a las señales de detención de crecimiento y proliferación, angiogénesis sostenida, potencial replicativo ilimitado, invasión tisular, y metástasis. Estas características solo tienen en cuenta la célula en un enfoque reduccionista, y se deben tener en cuenta las interacciones con el entorno tisular, ya que los tumores son tejidos complejos, en los que las células cancerígenas mutantes se valen de diversos tipos de células normales para servir como colaboradores activos, cuyas interacciones son vitales para entender la patogenia del cáncer y para el desarrollo de tratamientos efectivos^{249,250}. El proceso por el cual las células normales se transforman en cancerosas se denomina carcinogénesis, y se origina por sucesivas mutaciones, que le confieren a la célula la capacidad de dividirse a una tasa mayor que su cohorte, y generar una descendencia que conserva esta mutación (clones). Los genes humanos homólogos a genes retrovirales relacionados con el desarrollo de tumores, se denominan protooncogenes, y se asocian al crecimiento y

proliferación de las células normales. Cuando se encuentran mutados se denominan oncogenes y su mutación es de tipo dominante²⁵⁰. Hanahan en una segunda publicación, menciona otros factores como la reprogramación del metabolismo energético y la evasión de los mecanismos de defensa inmunitarios, como alteraciones necesarias a nivel celular para mantener el ritmo de división, crecimiento, y proliferación elevados²⁵¹.

En condiciones normales aeróbicas, las células procesan glucosa, que se metaboliza y se degrada a dióxido de carbono en la mitocondria. En las células tumorales, ciertas mutaciones y la presencia de un medio pobre en oxígeno conducen al efecto Warburg²⁵⁰. Oton Warburg publicó el primer trabajo riguroso sobre el metabolismo del cáncer a principios de la década de 1920, estudiando el comportamiento de cortes de tejido ex vivo mediante técnicas manométricas desarrolladas en su propio laboratorio. Warburg observó que las muestras de células cancerígenas de ratas y humanos, consumían mucha más glucosa y segregaban mucho más lactato que el tejido normal, incluso ante la presencia suficiente de oxígeno para metabolizar la glucosa completamente a CO₂, lo que ahora se llama efecto Warburg²⁵². Esta reprogramación del metabolismo energético hacia la glucólisis a pesar de tener oxígeno disponible, deriva en una sobreexpresión de transportadores de glucosa (principalmente GLUT1), que aumentan su disponibilidad dentro de la célula. Otros trabajos han identificado características metabólicas tumorales adicionales, como su tendencia a metabolizar glutamina y sintetizar ácidos grasos, que promueven el crecimiento tumoral en modelos experimentales. La capacidad de modificar o reprogramar el metabolismo celular para apoyar de manera más efectiva la proliferación neoplásica, permite cumplir las demandas bioenergéticas y biosintéticas del rápido crecimiento, y la protege de los estados fluctuantes de hipoxia-normoxia, que derivan del crecimiento y la reorganización de la nueva vasculatura tumoral²⁵¹. La alteración del metabolismo celular ha permitido el desarrollo de técnicas de imagen diagnóstica no invasiva, tal es el caso de la tomografía de emisión de positrones (PET), que utiliza análogos radiomarcados como ¹⁸F-fluorodeoxiglucosa (¹⁸F-FDG), que se acumula en los tumores ávidos por glucosa, permitiendo ampliar los conocimientos sobre el metabolismo y la enfermedad tumoral. Es útil en la detección de tejido tumoral, y la monitorización de la respuesta a la terapia. La importancia de otros nutrientes además de la glucosa, esenciales en el metabolismo tumoral, ha impulsado el desarrollo de nuevos radiofármacos PET para detectar el cáncer, incluyendo el glutamato y la glutamina, que agregarían otro nivel de detalle molecular en la célula tumoral, y podrían mejorar la detección del PET en tumores no valorables con la FDG^{253,254}.

1.2.3. Radiofármacos PET:

En medicina nuclear se utilizan isótopos radiactivos con fines diagnósticos y terapéuticos. Los isótopos son elementos inestables, que emiten radiaciones

ionizantes de forma espontánea durante un tiempo determinado y predecible, hasta lograr su estabilidad. Se obtienen mediante reacciones nucleares o procesos de desintegración generados artificialmente, llevados a cabo en reactores, ciclotrones y generadores. En la tomografía por emisión de positrones (PET) se generan imágenes tomográficas que permiten la detección de procesos biológicos, sean fisiológicos o patológicos, al detectar las partículas generadas en los procesos de desintegración y aniquilación de radiofármacos marcados con isótopos emisores de positrones. Un radiofármaco PET idóneo debe tener *“fácil penetración en el tejido diana, una elevada afinidad por su sitio de unión, una baja absorción inespecífica, disociación suficientemente lenta del lugar de unión como para detectarla tras la eliminación del compuesto unido inespecíficamente y del presente en el pool vascular, y metabolización escasa o nula para facilitar el modelado matemático”* (Peñuelas S., 2001)²⁵⁵. Actualmente se dispone de radiofármacos basados en las propiedades biológicas de los tumores mencionadas previamente, que permiten obtener imágenes del tejido tumoral, y realizar cuantificaciones de algunos parámetros fisiológicos. Según su mecanismo de acción, podemos estudiar: el metabolismo glucídico (¹⁸F-DG, ¹¹C-glucosa), el metabolismo proteico (¹¹C-metionina, ¹¹C-ACBC, ¹¹C-tirosina, ¹⁸F-tirosina, ¹¹C-glutamato, ¹³N-glutamato, ¹¹C-Glutamina, ¹¹C-aspartato, ¹⁸F-dopa, ¹⁸F-fluoroprolina), entre otros procesos (tabla 29)²⁵⁶. El radiofármaco de uso más extendido en la PET es la ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (¹⁸F-FDG), principalmente por su mecanismo de acción basado en el metabolismo de la glucosa, y los recientes avances que facilitan su fabricación y distribución.

La glucosa no puede atravesar libremente los poros de la membrana celular debido a su elevado peso molecular. Entra fácilmente al medio intracelular mediante la difusión facilitada y el transporte activo, y atraviesa la barrera hematoencefálica, mecanismos que comparte con la ¹⁸F-FDG antes de incorporarse al metabolismo glicolítico^{256,257}.

FISIOPATOLOGÍA SUBYACENTE EN LOS TUMORES Y RADIOFÁRMACOS UTILIZADOS EN PET PARA SU EVALUACIÓN	
ALTERACIÓN: aumento de	RADIOFÁRMACO-S
Utilización de la glucosa	¹⁸ F-DG, ¹¹ C-glucosa
Transporte de aminoácidos, síntesis de proteínas	¹¹ C-metionina, ¹¹ C-ACBC, ¹¹ C-tirosina, ¹⁸ F-tirosina ¹¹ C-glutamato, ¹³ N-glutamato, ¹¹ C-Glutamina, ¹¹ C-aspartato, ¹⁸ F-dopa, ¹⁸ F-fluoroprolina
Síntesis de ADN	¹¹ C-timidina, ¹⁸ F-fluorodesoxiuridina
Flujo sanguíneo	¹⁵ O-H ₂ O, ⁶² Cu-PTSM, ¹⁵ O-CO ₂ , ¹³ NH ₃
Hipoxia de las células tumorales	¹⁸ F-fluoromisonidazol
Permeabilidad de la barrera hemato-encefálica	¹¹ C- ácido aminoisobutírico, ⁶⁶ Ga-EDTA, ⁸² Rb
Retención de agentes quimioterápicos	5- ¹⁸ F-fluorouracilo, ¹³ N-cisplatino, ¹¹ C-tezolomida
Metabolismo de poliaminas	¹¹ C-putrescina
Receptores de membrana hormonales	¹⁸ F-fluoroestradiol
Densidad de antígenos	¹⁸ F- anticuerpos monoclonales antitumorales

F: flúor; FDG:flúordesoxiglucosa; C: carbono; ACBC: 1-aminocyclobutanecarboxylic acid; O: oxígeno; Cu: cobre; PTSM: pyruvaldehyde-bis N4-methylthiosemicarbazone; Ga: galio; Rb: rubidio; N: nitrógeno; EDTA: ethylenediaminetetraacetic acid.

Tabla 29. Algunos radiofármacos PET y su función²⁵⁶.

La ^{18}F -FDG:

La utilización de la ^{18}F -FDG en oncología se fundamenta en el aumento de la glicólisis en las células tumorales debido a tres factores: el incremento en el número de transportadores de membrana para la glucosa (Glucose Transporter o GLUT), el aumento de la actividad de varias enzimas de la vía glucolítica (hexokinasa, fosfofructokinasa y piruvato deshidrogenasa entre otras), y la degradación de la glucosa en las células tumorales mediante una vía anaeróbica de bajo rendimiento energético, donde se producen solo 2 moléculas de ATP por molécula de glucosa (mediante la oxidación aeróbica de la glucosa a CO_2 y H_2O se obtienen 38 ATP), debido a la velocidad cien veces mayor con que se obtiene la energía (Peñuelas S., 2001)²⁵⁵.

La ^{18}F -FDG al igual que la glucosa, es transportada al interior de la célula por transporte activo, utilizando el gradiente de sodio creado por la bomba sodio/potasio, y por difusión facilitada mediada por un transportador (carrier proteico), sin el cual no es posible atravesar la membrana. La glucosa se une al transportador, y esto implica un cambio en la conformación del mismo, abriéndose al lado opuesto de la membrana y liberando la glucosa, lo cual permite su difusión en cualquier dirección. Se han identificado hasta ahora 12 isoformas de transportadores que facilitan y regulan el traspaso de la glucosa a través de la membrana celular. Los transportadores de membrana son los llamados GLUT. Si bien comparten la topología transmembrana, difieren en su localización en los distintos tejidos, en sus propiedades cinéticas, en su especificidad para la glucosa, y en la regulación que efectúan en los diferentes estados de desbalance de la glucosa. El GLUT-1 es el más extendido en todos los tejidos²⁵⁷.

Una vez en el compartimiento intracelular, la glucosa y la ^{18}F FDG entran en la vía glucolítica. La ^{18}F -FDG al ser fosforilada por la enzima hexoquinasa en el carbono 6, se convierte en ^{18}F FDG-6-fosfato, y no puede continuar por la vía de la degradación de la glucosa o la glucogenogénesis^{256,257}. Adicionalmente, el proceso que hidroliza las moléculas de ^{18}F FDG-6-fosfato, dando lugar a ^{18}F -FDG libre al invertir la fosforilación, se ve limitado por la baja disponibilidad tisular de la enzima G-6-fosfatasa. Esta última, encargada de dicho proceso, tiene una concentración aún más baja en las células tumorales. De esta forma la ^{18}F -FDG sufre un *atrapamiento metabólico* intracelular, siendo esta la base bioquímica que posibilita su aplicación en la medicina nuclear^{256,258,259} (figura 21)^{260,261}.

El ^{18}F decae por desintegración protónica (97%) y captura de electrones (3%), y tiene una vida media de 109.7 minutos. Los principales fotones útiles para el diagnóstico por imagen tienen un pico de 511 keV. Los fotones gamma resultantes provienen de la interacción del positrón emitido, con un electrón²⁶¹. Se produce en ciclotrón, pero su vida media permite transportarla a instalaciones alejadas del centro de producción, lo cual facilita su disponibilidad.

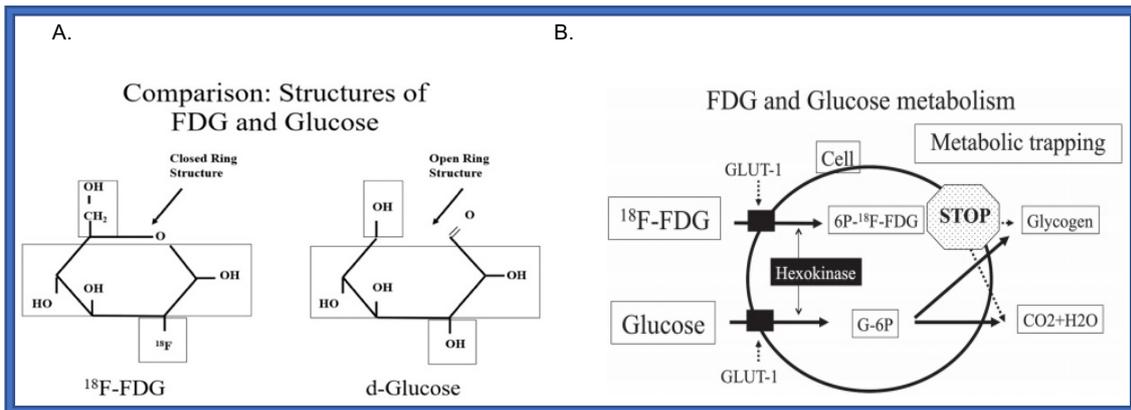


Figura 21. A. Estructura molecular de la glucosa y la ^{18}F -FDG. B. Mecanismo de atrapamiento metabólico de la ^{18}F -FDG^{260,261}.

Factores que influyen en la captación celular de ^{18}F -FDG:

En general hay muchos factores que se relacionan a la avidéz de los tejidos por este radiofármaco, pero los más importantes son el flujo sanguíneo y grado de neovascularización tumoral, el tamaño, la localización de la lesión, los tratamientos previos, la viabilidad celular, y la histología del tumor (tipo histológico y grado de diferenciación), entre otros (tabla 30)²⁵⁶.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CAPTACIÓN CELULAR DE ^{18}F FDG	
1.- Factores histológicos	<ul style="list-style-type: none"> - Tejido de granulación peritumoral - Masa de células viables - Grado de diferenciación - Origen histológico - Forma de crecimiento - Grado de hipoxia
2.- Factores extrínsecos	<ul style="list-style-type: none"> - Hiperglucemia - Tamaño de la lesión - Localización - Efecto parcial de volumen - Tratamientos oncológicos

Tabla 30. Factores que influyen en la captación celular de la ^{18}F -FDG²⁵⁶.

La heterogeneidad y la proporción de tejido neoplásico en la lesión son determinantes, ya que condicionan la avidéz por el radiofármaco. Casi un 30% de la cuantificación metabólica del ^{18}F -FDG PET/TC, puede corresponder a tejido tumoral inflamatorio o reactivo en modelos animales (tejido de granulación y macrófagos peritumorales), por lo cual los tumores más reactivos serán de más fácil detección por su mayor actividad metabólica. Un porcentaje de células

neoplásicas viables mayor al 30% se relaciona a una mayor capacidad de detección^{256,262,263}. Por este mismo motivo las lesiones que se asocian a procesos inflamatorios locales pueden provocar detecciones falsamente positivas (histoplasmosis, silicosis, tuberculosis, cicatrización, procesos de reparación tisular). Algunos subtipos histológicos y en general los tumores con baja proliferación celular presentan una baja avidéz por la ¹⁸F-FDG. Otro factor a tener en cuenta es la hipoxia, ya que activa la sobreexpresión de transportadores GLUT-1 e incrementa la degradación anaeróbica de la glucosa, lo cual explica la relación inversamente proporcional entre la vascularidad tumoral y la concentración del radiofármaco^{256,264}.

Se sabe igualmente que la ¹⁸F-FDG, al ser un análogo de la glucosa, compite con ella en las vías de transporte hacia el espacio intracelular, y como sustrato para la hexoquinasa. La cinética de Michaelis-Menten describe la velocidad de reacción de muchas reacciones enzimáticas, y el valor de la constante Km (constante de Michaelis-Menten) del transporte de la glucosa y la enzima, determinan el desplazamiento competitivo. Si la Km es baja en relación a la glucosa plasmática, esta satura los transportadores, y un incremento en la glucemia desplaza a la ¹⁸F-FDG. Si la Km está elevada en relación a la glucemia, el paso transmembrana hacia el espacio intracelular y la adición del grupo fosfato por parte de la hexoquinasa, se incrementan al mismo tiempo que los niveles de glucosa, así la ¹⁸F-FDG no es desplazada. La ingesta de alimentos también incrementa los transportadores GLUT en la membrana hasta 40 veces en corazón y músculo por acción de la insulina, concentrando la ¹⁸F-FDG en dichas localizaciones, y disminuyendo la captación de las células tumorales²⁵⁶. En el parénquima cerebral, por el contrario, hay una disminución del SUV cerebral con el aumento de la glucosa plasmática, tanto para valores absolutos como para valores normalizados (en sangre o en hígado)²⁶⁵. En el caso de los gliomas la glicemia elevada aumenta su avidéz por la FDG, mejorando el contraste lesión/fondo²⁶⁶.

Otro factor a tener en cuenta en la detección de lesiones con FDG es el efecto tisular de los tratamientos en el tejido normal y el neoplásico, que variará según el tejido, el tipo de tratamiento, la temporalidad, y el tipo histológico tumoral. Por último, mencionar que la capacidad diagnóstica del ¹⁸F-FDG PET/TC también depende de factores técnicos como la resolución espacial (tamaño mínimo de las lesiones detectables), que actualmente varía según la antigüedad del equipo entre 1-10 mm. Se deben tener en cuenta los artefactos de la imagen secundarios a la atenuación fotónica al interactuar con los tejidos de diferentes densidades, y el artefacto producido por el volumen parcial. Así mismo existen otros factores asociados a la técnica que pueden influir en la detección, tales como el método de reconstrucción de las imágenes, los filtros utilizados, el endurecimiento del haz en pacientes obesos, y errores en el registro, entre otros²⁶⁷.

1.2.4. Fundamentos del PET:

La tomografía por emisión de positrones, mantiene principios y elementos similares al resto de los equipos empleados en medicina nuclear, para lograr imágenes a partir de la emisión de un radiofármaco. Sin embargo, tiene unas características propias, ya que no requiere colimadores, pues la proveniencia puntual de la radiación está establecida por la detección por coincidencia, y sus imágenes siempre serán tomográficas. Tiene similitudes con otras modalidades de la medicina nuclear, como son el uso de cristales que transformen la radiación proveniente del paciente en fotones del rango de luz visible, la necesidad de dispositivos que cuantifiquen esa señal lumínica y la transformen en un voltaje eléctrico proporcional a la intensidad de la misma, y una electrónica capaz de distinguir los fotones provenientes de una aniquilación y diferenciarlos de la radiación secundaria, y que adicionalmente asigne una coordenada temporal a cada uno de los fotones que inciden sobre el sistema²⁵⁷. Estas características han cambiado en los equipos modernos, ya que cuentan con detectores digitales con sensores de estado sólido, que cuentan los fotones de forma individual durante una exploración PET. Los radionúclidos emisores de positrones, se caracterizan por el método por el cual son detectados, llamado detección por coincidencia. El positrón es un electrón cargado positivamente, y cuando es emitido por un núcleo radioactivo, viaja una distancia muy corta antes de perder toda su energía y entrar en reposo. En ese instante, se combina con un electrón cargado negativamente, y las masas de las dos partículas se convierten completamente en energía en forma de dos fotones de 511 keV; este proceso se denomina aniquilación. Los dos fotones de aniquilación abandonan el lugar de su producción a 180° entre sí (en la misma línea en dirección inversas), proceso que se puede seguir con detectores posicionados en espejo. Estos detectores contienen cristales que emiten luz al absorber la radiación de los fotones que los inciden. Las emisiones de luz se convierten en impulsos eléctricos y son analizados por un circuito temporizador denominado circuito de coincidencia (figura 22)²⁴⁸, que detecta la presencia de dos fotones de aniquilación que incidan sobre los cristales simultáneamente ²⁴⁸. La geometría básica del PET implica un par de detectores opuestos que han evolucionado a una configuración en anillo (figura 23)²⁵⁷. La calidad de un PET depende de la calidad de sus detectores, y un detector ideal debe tener las siguientes características²⁵⁷:

- Alto poder de frenado, es decir, una alta probabilidad de que los fotones de 511 KeV que incidan en su interior sean totalmente absorbidos.
- Alta resolución espacial para definir con la mayor precisión posible el primer punto de interacción.
- Buena resolución energética para rechazar los eventos Compton.
- Buena resolución temporal para garantizar una alta tasa de conteo.

Hasta el momento los mejores detectores son los fabricados con elementos de centelleo inorgánicos activados. Se dividen en dos grupos: los que son activados por pequeñas cantidades de impurezas agregadas al material, al cual pertenecen el INaTl (yoduro de sodio activado con talio), el ${}^2\text{Lu}^5\text{SiO}2\text{Ce}$ (ortosilicato de lutecio activado con cerium – LSO) y el ${}^2\text{Y}^5\text{SiO}2\text{Ce}$ (ortosilicato de itrium activado con cerium - YSO). En el segundo grupo la activación la producen elementos propios del material que los constituye, en el cual destacan el ${}^4\text{Bi}^3\text{Ge}^{12}\text{O}$ (germanato de bismuto – BGO), y el ortosilicato de gadolinio (GSO), este último de alta sensibilidad, reduciendo el tiempo de adquisición. Estos cristales se caracterizan por convertir diferentes rangos de energía de radiación electromagnética en luz visible, de intensidad proporcional a la energía recibida²⁵⁷.

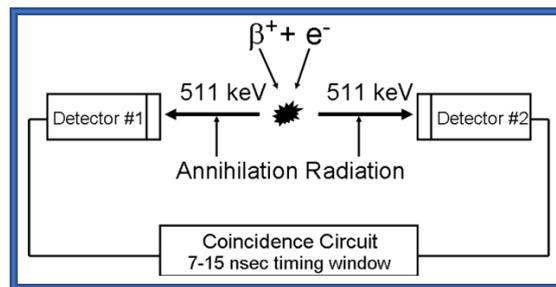


Figura 22. Diagrama de bloques de dos detectores con una ventana de tiempo de coincidencia utilizada para detectar simultáneamente los dos fotones resultantes de la aniquilación de un par de positrones y electrones²⁴⁸.

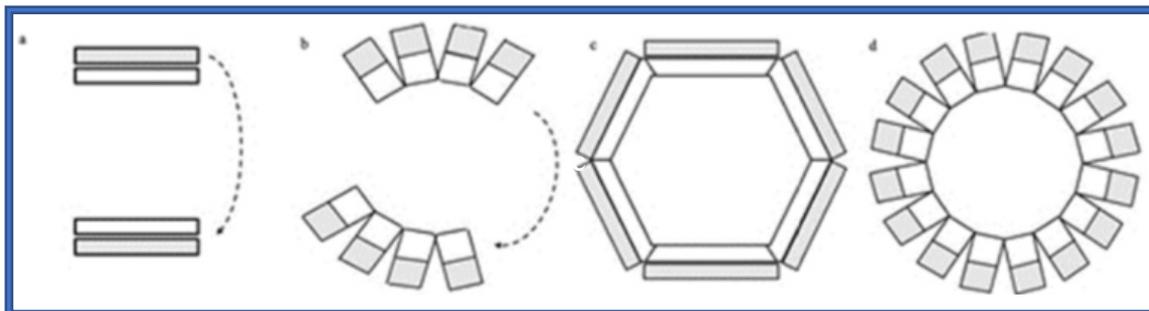


Figura 23. Disposición geométrica de cristales y grupos de sistemas electrónicos de detección (Fototubos). a: Sistema doble cabezal. b: Sistema de anillos parciales. c: Sistema Hexagonal. d: Sistema de anillo completo. Los sistemas a y b, eran ineludiblemente giratorios para poder adquirir las proyecciones desde todos los ángulos que permitieran la reconstrucción tomográfica²⁵⁷.

Los cristales detectores van unidos a un dispositivo que permite cuantificar la luz que generan, constituyendo el módulo detector. Hay dos tipos de dispositivos que cuantifican la luz: los fototubos, y los semiconductores basados en fotodiodos. En ambos la señal lumínica producida por la absorción del fotón gamma de 511 KeV es convertida en un voltaje eléctrico, proporcional a la

intensidad de la luz producida en la interacción. Un evento de coincidencia se registra cuando dos fotones inciden simultáneamente en dos detectores enfrentados. Por lo tanto, las coordenadas de los dos detectores determinan la línea de respuesta (LOR) definida por la detección de coincidencia de los dos fotones. Estas coordenadas se obtienen calculando la distancia perpendicular desde el centro del campo de escaneo hasta el LOR (r) y midiendo el ángulo entre esta línea y el eje vertical (ϕ). Las coordenadas luego se registran como un punto de datos en un gráfico o sinograma (figura 24)^{257,248}.

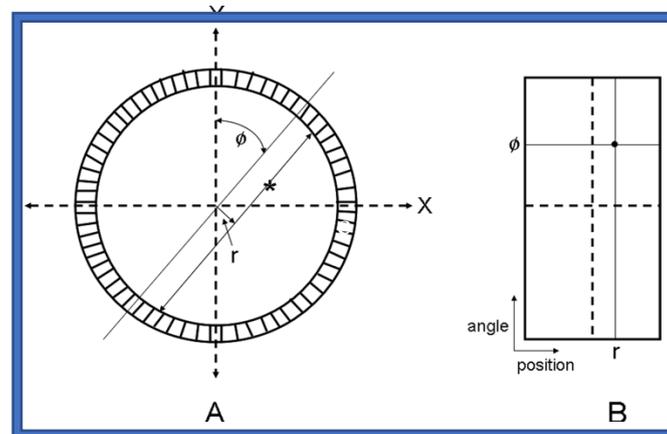


Figura 24. Las coordenadas de los dos detectores involucrados en una medición de coincidencia se obtienen calculando la distancia perpendicular desde el centro del campo de escaneo a una línea que conecta los dos detectores (r) y midiendo el ángulo entre esta línea y el eje vertical (ϕ). Estas coordenadas se registran entonces como un punto de datos en un gráfico (sinf) o sinograma (B). Cada unidad en el sinograma final constará del número total de eventos de coincidencia registrados por un par de detectores²⁴⁸.

El sinograma final constará del número total de eventos de coincidencia registrados por un par de detectores. Se utiliza el método de almacenamiento de sinogramas porque es más eficiente que el almacenamiento de datos brutos en modo de lista, que registra las coordenadas individuales de los pares de detectores. Cuando los dos detectores están en diferentes anillos detectores, el evento se registra en el sinograma correspondiente a la posición axial promedio de los dos anillos. La reconstrucción de la imagen de los datos 2D se logra al convertir primero cada sinograma de datos en un conjunto de proyecciones planas. Se aplica un algoritmo de filtrado a cada proyección, y posteriormente los datos se proyectan de nuevo a lo largo de las líneas desde las que se adquirieron para generar la imagen final (retroproyección filtrada). Cada sinograma de datos se utiliza de esta manera para generar una imagen correspondiente a la distribución de actividad representada por el sinograma. La adquisición y reconstrucción de conjuntos de datos 3D es más complicada que la de las aplicaciones 2D. Los orígenes de los datos 3D deben conservarse en el proceso de adquisición, y esto se traduce en un aumento significativo en el tamaño del conjunto de datos adquirido. Además, el proceso de reconstrucción

se complica por el hecho de que es necesario usar un algoritmo de volumen para localizar con precisión los eventos detectados en todas las direcciones^{248,257}.

El tiempo de vuelo (TOF):

En la PET convencional, la localización de una aniquilación positrónica y la radiación resultante se representan mediante un LOR entre dos detectores. No hay manera de identificar la posición exacta donde ocurrió el proceso de aniquilación a lo largo del LOR. Durante muchos años los investigadores han trabajado para resolver este problema mediante el uso de técnicas de tiempo de vuelo (TOF ó Time of Flight), pero se han visto limitados por el tiempo de respuesta de los detectores y las tecnologías de medición disponibles. La disponibilidad de cristales de LSO de respuesta rápida, y las mejoras en la capacidad de procesamiento de datos, hacen que su aplicación sea una realidad. Los nuevos equipos PET con TOF, en lugar de utilizar circuitos de temporización convencionales para identificar eventos de coincidencia dentro de una ventana de temporización, utilizan circuitos más sofisticados que miden la diferencia de tiempo entre la detección de los dos fotones de una aniquilación²⁴⁸. El TOF determina el tiempo exacto en el que se produce la incidencia de cada par de fotones provenientes de una misma interacción para poder así calcular la diferencia temporal de dicha incidencia. En base a esa información es posible determinar el punto de origen de los fotones con relación al centro del campo de detectores de la PET/TC (Figura 25)²⁵⁷. Los tomógrafos PET con tiempo de vuelo proporcionan una mejora significativa en el rendimiento de la detección de lesiones focales con afinidad por la ¹⁸F-FDG en un entorno con bajo contraste fondo/lesión. Se puede esperar que estas mejoras en la calidad de la imagen mejoren la detección de lesiones y la estadificación de la enfermedad²⁶⁸.

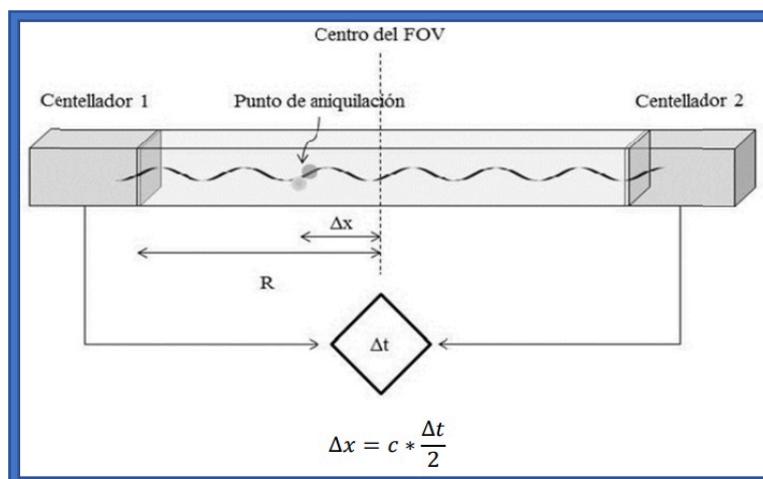


Figura 25. El TOF reduce a un Δx la imprecisión en la posición de los eventos respecto del centro del FOV (*field of view o campo de visión axial*) en cada LOR (*line of response*)²⁵⁷.

Imágenes híbridas, el PET/TC:

Antes de llegar al detector, los fotones atraviesan a su paso tejidos de diferentes densidades, atenuándose, lo cual puede repercutir en la calidad de la imagen. La atenuación y la radiación dispersa, son los factores que más inciden en la degradación de la calidad de las imágenes en medicina nuclear, y deben ser necesariamente corregidos. La corrección de la atenuación es un requisito previo para la determinación de las concentraciones exactas de radioactividad local en la tomografía por emisión de positrones. El efecto de la atenuación se puede corregir adquiriendo un estudio de transmisión adicional mediante un dispositivo emisor externo (^{137}Cs o ^{68}Ge), pero requiere una doble adquisición de imágenes y una doble exposición del paciente, aunque la dosis adicional suele ser una fracción de la recibida en la adquisición del PET. Posteriormente ambas imágenes serán superpuestas por el ordenador para generar una imagen corregida^{248,268}. Esta doble adquisición está en desuso, y la corrección por atenuación se realiza mediante imágenes de TC, posibilidad que permiten los estudios de fusión PET/TC mediante la obtención de una imagen morfológica de alta calidad²⁵⁶. Los dos conjuntos de datos (PET y TC), se almacenan en un formato registrado, lo que permite procesar los cortes correspondientes de las dos modalidades, para su posterior fusión mediante un software de reconstrucción. Los datos de la TC se pueden usar para corregir la atenuación según las densidades de los tejidos, y proporcionan información anatómica que permite localizar con mayor precisión las lesiones. El TC se adquiere en una matriz de mayor resolución que los datos de emisión, por lo cual es necesario disminuir su resolución para que coincida con la de los datos del PET. Adicionalmente, es necesario convertir los datos de atenuación adquiridos con TC, para que coincidan con la energía del radionúclido utilizado en las adquisiciones PET. Esto se hace mediante modelos de algoritmos predeterminados, que cambiarán según la información que suministre el operador al ordenador del tomógrafo antes de la adquisición de las imágenes²⁴⁶. La representación final de las imágenes del PET/TC se realiza en cortes tomográficos (transversales, coronales y sagitales) o mediante proyecciones volumétricas (MIP o maximum intensity projection). Las imágenes se adquieren cuando el radiofármaco alcanza su concentración más alta en la lesión diana, que es aproximadamente a los 45 - 50 minutos en la ^{18}F -FDG, según las recomendaciones de la EANM (European Association of Nuclear Medicine)²⁷⁰. Los estudios de cuerpo completo representan la sumatoria de varias adquisiciones estáticas con una duración total de 10 - 30 minutos, según la capacidad de procesamiento, las características del tomógrafo, y los detectores del PET²⁵⁶.

1.2.5. Adquisición del ^{18}F -FDG PET/TC:

Preparación del paciente:

Según las recomendaciones de las guías EANM 2.0, en caso de sospecha de embarazo este debe confirmarse y considerar el riesgo beneficio. No se aconseja interrumpir la lactancia, sin embargo, se debe evitar el contacto con el lactante hasta pasadas 12 hrs post administración del radiofármaco. Los pacientes no diabéticos deben guardar un ayuno de al menos 4 h con respecto al tiempo de inyección de la ^{18}F -FDG. La medicación de uso diario se puede continuar, y se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones²⁷⁰:

- Prehidratación adecuada (1 Lt de agua 2 hrs previas a la inyección) para asegurar una concentración suficientemente baja de FDG en la orina y una menor irradiación.
- No se recomiendan las bebidas con cafeína ni bebidas con edulcorantes o bajas en azúcar, ya que pueden contener trazas de carbohidratos simples y tienen efecto estimulante.
- Si el nivel de glucosa en plasma es inferior a 200 mg/dL se puede realizar el estudio; si es mayor el estudio debe reprogramarse o excluirse.
- La nutrición parenteral y los líquidos intravenosos que contienen glucosa deben interrumpirse al menos 4 h antes. La prehidratación intravenosa no debe contener glucosa.
- Reposo y silencio durante la inyección de FDG y la adquisición, para minimizar la captación de FDG en los músculos.
- Mantener una temperatura corporal cálida entre 30 y 60 minutos antes de la inyección de FDG y durante la adquisición, para minimizar la acumulación de FDG en la grasa parda.
- Evitar el ejercicio extenuante durante al menos 6 hr antes del estudio (preferiblemente durante 24 hrs).
- Micción inmediatamente antes de la adquisición para reducir la actividad de la vejiga.
- Permanecer inmóvil durante la adquisición, y premedicar si hay claustrofobia.

- Si es posible, poner los brazos sobre la cabeza, y emplear dispositivos de soporte adecuados.
- Si se realiza un TC diagnóstico con contraste intravenoso, deben seguirse indicaciones específicas (proporcionadas por la EANM).
- Aunque no hay datos concluyentes sobre el intervalo óptimo entre la quimioterapia y la PET con ^{18}F -FDG, deben pasar al menos 10 días desde el último tratamiento. Esto se debe al equilibrio entre los posibles efectos sobre el metabolismo del tumor (como el deterioro de los macrófagos) y los efectos sistémicos (como la activación de la médula, que puede o no ser causada por factores de crecimiento). Si no es posible un intervalo de 10 días, debe retrasarse el mayor tiempo posible después de la administración de la quimioterapia previa (es decir, hasta que esté lo más cerca posible del siguiente ciclo de tratamiento). Los efectos de los factores de crecimiento (G-CSF y GM-CSF) sobre la biodistribución de FDG (mayor captación de médula ósea) generalmente duran más de 2 semanas²⁷¹.
- Los efectos de la radioterapia son más duraderos; la investigación en pacientes con carcinomas de cabeza y cuello tratados con RT, ha demostrado que se puede detectar la inflamación inducida por la radiación en las imágenes de PET con ^{18}F -FDG durante 2 a 3 meses después de finalizado el tratamiento. Un intervalo de 3 meses es óptimo entre el final de la RT y el PET^{272,273}.
- En pacientes tratados con cirugía, la captación depende de la extensión, la presencia de infección/inflamación en la herida, y el tiempo transcurrido. Se recomienda posponer la PET con ^{18}F -FDG durante al menos 6 semanas.

Estas indicaciones son de uso general, y existen recomendaciones específicas para casos especiales, como el paciente diabético o con insuficiencia renal, que se encuentran consignadas en las guías de procedimiento para la imagen tumoral con ^{18}F -FDG PET/CT 2.0 de la EANM²⁷⁰. Adicionalmente, la RSNA (Radiological Society of North America) ha establecido unas pautas para la interpretación de las imágenes de medicina nuclear²⁷⁴.

Dosis y actividad administrada recomendada:

La actividad de FDG mínima recomendada y la duración de adquisición del PET, deben ajustarse de modo que el producto de la actividad de FDG y la duración del estudio sea igual o mayor que las especificaciones que se detallan en las guías de la EANM 2.0. De esta forma se puede decidir aplicar una actividad más alta y reducir la duración del estudio o, preferiblemente, usar una actividad

reducida y aumentar la duración del estudio, teniendo en cuenta también los principios de ALARA (As Low As Reasonably Achievable, es decir, tan bajo como sea razonablemente alcanzable)²⁷⁵, y las pautas que ha publicado al respecto el CSN (Consejo de Seguridad Nuclear). Las directrices de la EANM proporcionan dos recomendaciones para determinar la dosis mínima administrada de ¹⁸F-FDG en adultos, que asumen una relación lineal o cuadrática respectivamente, entre el tiempo de adquisición de PET por bed (posición de camilla del tomógrafo PET), el peso del paciente, y la actividad de ¹⁸F-FDG recomendada. En general, se administra una dosis de 185 – 450 MBq, siendo mayor para pacientes con peso superior a 90 Kg (más de 530 MBq)^{270,274}.

Protocolo de adquisición:

Según la EANM²⁷⁰, para la mayoría de las indicaciones oncológicas, el rango de adquisición desde la base del cráneo hasta la mitad del muslo es suficiente (torso imaging). Si es necesario, se puede usar un campo de adquisición más amplio abarcando todo el cuerpo (whole body scan). Las exploraciones de cuerpo completo se realizan en pacientes con tumores que muestran una alta probabilidad de metástasis en cabeza (cráneo, cerebro) y extremidades inferiores. En pacientes con tumores con alto riesgo de metástasis en cráneo y cerebro, pero no en las extremidades inferiores como el cáncer de pulmón, puede ser apropiado realizar una exploración de torso extendido que incluya el cerebro. Se pueden adquirir imágenes centradas en alguna región anatómica en el seguimiento, si la enfermedad está restringida a una región definida, como el nódulo pulmonar solitario y tumores de cabeza y cuello. En general, el paciente debe situarse con los brazos elevados y apoyados sobre la cabeza, para evitar artefactos de endurecimiento del haz en las regiones abdominal y pélvica, así como artefactos causados por truncamiento. Si el paciente no puede mantener los brazos elevados por encima de la cabeza, un brazo puede mantenerse por encima de la cabeza con el otro posicionado a lo largo del cuerpo, o ambos brazos pueden colocarse al lado y cerca del cuerpo.

En términos generales, en la ¹⁸F-FDG PET/TC se utiliza un protocolo que comprende una exploración scout/topograma, y una exploración TC de dosis baja para la corrección de la atenuación (TC-CA) y la correlación anatómica. La TC-CA debe realizarse en respiración espontánea, y en el caso de los TC con seis o menos anillos, se debe considerar un protocolo de apnea en espiración normal durante la exploración del tórax y la parte superior del abdomen. Se puede realizar una TC diagnóstica con medio de contraste si es necesario. Las consideraciones para realizar estos estudios están en las guías de la EANM y escapan al contenido de este trabajo^{270,274}. EL TC puede ser helicoidal, simple o múltiple, y los parámetros de adquisición (corriente del tubo, voltaje, grosor de corte, tiempo de rotación y paso) deben elegirse según objetivo del TC (corrección de atenuación, localización, o diagnóstico radiológico), cumpliendo los límites de dosis locales o nacionales específicos para estos tipos de exámenes. Los parámetros de la TC deben elegirse de modo que la exposición

del paciente se minimice. Las imágenes deben revisarse antes de que el paciente abandone el servicio y evaluar cualquier necesidad de imágenes adicionales o atención urgente. Se debe tener especial cuidado al ingresar los datos de peso, talla, edad, glucemia etc, ya que influyen en la dosis administrada del radiofármaco, y en el cálculo de unidades metabólicas al procesar las imágenes²⁷⁰. Las imágenes adquiridas deben ser transferidas a unidades de almacenamiento dedicadas, para luego ser procesadas en estaciones de trabajo o servidores remotos.

1.2.6. Interpretación y análisis de las imágenes del ¹⁸F-FDG PET/TC:

Biodistribución de la ¹⁸F-FDG:

La FDG se distribuye rápidamente después de la administración intravenosa, y se elimina de la mayoría de los tejidos en 24 horas. Entre el 20 y el 40% de la actividad se encuentra en la orina hasta la 2ª hora post administración, y su biodistribución normal aproximada en el momento de la adquisición es de 7% en el cerebro, 4.5% en hígado, 3.3% en el corazón, 1.7% en médula ósea roja, 1.3% en riñones, 0.9% en pulmones. La corteza cerebral, los ganglios basales y el tálamo (es decir, la materia gris) tienen una alta avidéz por la FDG por su elevada tasa metabólica. El tejido linfoide también es leve a moderadamente hipermetabólico al igual las glándulas salivares. El timo puede tener cierta avidéz por la glucosa al igual que los tejidos linfoides, especialmente en niños y pacientes jóvenes, y tras la QT. La tiroides puede presentar un incremento metabólico moderado. Los músculos mientras estén en reposo, no deben destacar en la imagen adquirida, pero sí lo hacen si están en estado tensional o en hiperinsulinismo. El miocardio normalmente utiliza ácidos grasos libres como su principal sustrato metabólico, sin embargo, en casos de hiperglicemia, hipoxia, o estrés funcional, usa la glucosa y puede tener diversos grados de avidéz por la ¹⁸F-FDG, presentándose hipermetabólico con prevalencia del ventrículo izquierdo sobre el derecho. La aorta y en general los vasos no suelen expresar un elevado consumo de glucosa. En las mujeres jóvenes y postmenopáusicas en terapia hormonal, puede observarse un consumo moderadamente destacado de glucosa en las mamas, que puede ser intensa en la lactancia. La actividad intestinal es variable en intensidad y ubicación, y puede focalizar en el colon, y especialmente en ciego e íleon terminal por la presencia de tejido linfoide, siendo menor en el intestino delgado. La actividad esofágica suele ser uniforme, y puede ser elevada en la mucosa gástrica, especialmente si está contraída. La actividad hepática suele ser heterogénea, igual que en el bazo. La intensa captación en pelvis y cálices renales, uréteres y vejiga, es secundaria a la eliminación fisiológica del radiofármaco, ya que no se reabsorbe en el túbulo contorneado proximal como la glucosa, y es eliminado por vía urinaria. La actividad de los órganos pélvicos y testículos suele ser mínima. Puede aumentar en el útero durante la menstruación. Puede presentarse

hipermetabolismo rectal en su trayecto retro vesical y a nivel presacro. La médula ósea suele tener una actividad similar a la del hígado, pero más homogénea, y discretamente más elevada que el pool vascular; puede estar incrementada en pacientes que reciben factores de crecimiento, o con proliferación de médula ósea por otras razones, como infección, inflamación o anemia, y después del tratamiento con quimioterapia. No se observa captación fisiológica en el propio hueso, o puede ser muy leve, permitiendo distinguir sus límites propios, especialmente en el esqueleto axial. La captación de la grasa parda puede observarse con mayor frecuencia en pacientes jóvenes y cuando la temperatura ambiental es baja (figura 26)^{256,261,270}.

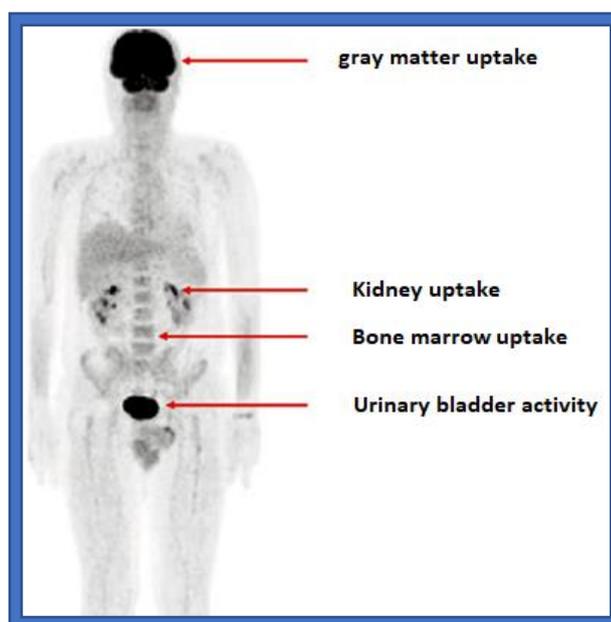


Figura 26. Imagen MIP o proyección de máxima intensidad de un ^{18}F -FDG PET/TC normal²⁶¹.

Análisis e interpretación del ^{18}F FDG PET/TC:

Las imágenes del ^{18}F FDG PET/TC deben evaluarse con y sin corrección de atenuación, utilizando un software que pueda mostrar datos PET, TC, imagen fusionada, y datos de cuantificación metabólica. Los monitores utilizados para la visualización de imágenes deben estar aprobados para uso clínico en radiología y medicina nuclear. Deben almacenarse en un sistema PACS (Picture Archiving and Communication System) aprobado y en formato DICOM (Digital Imaging and Communication On Medicine)^{274,276}. Se debe evaluar la presencia o ausencia de acúmulos ^{18}F -FDG en las imágenes de PET en sitios no fisiológicos, especialmente los focales. De igual forma se debe considerar la intensidad de captación y el tamaño anatómico. La ausencia de acúmulos del radiofármaco en anomalías anatómicas observadas en la TC u otras imágenes, igualmente deber

ser tenida en cuenta. Deben correlacionarse los hallazgos de la ^{18}F -FDG PET/TC con otras pruebas diagnósticas cuando sea posible, e interpretarlas en el contexto de los datos clínicos. Para la evaluación de la respuesta se deben tener en cuenta los estudios basales. Puede ser necesario revisar tanto las imágenes no corregidas como las corregidas por atenuación, para identificar artefactos causados por agentes de contraste, implantes metálicos y/o movimientos del paciente. Igualmente se deben tener en consideración los pitfalls (fuentes de error) propios de la técnica, así como las características histológicas en el caso de lesiones neoproliferativas, ya que de esto puede depender en gran medida la avidéz por el radiofármaco. Para el análisis de las lesiones, puede realizarse una evaluación inicial de forma visual, comparando la actividad de la lesión diana con la actividad del pool vascular o la actividad hepática. Adicionalmente, hay parámetros cuantitativos que permiten realizar mediciones más objetivas. Existen diferentes métodos para medir la tasa y/o la cantidad total de acumulación de ^{18}F -FDG en los tumores. Los escáneres PET están diseñados para medir la concentración de radioactividad in vivo en kBq/ml, medida que está directamente relacionada con la concentración de ^{18}F -FDG, sin embargo, esta medición no permite la comparación entre dos lesiones del mismo tipo de tumor en dos pacientes diferentes, ya que las características de cada individuo, principalmente su peso, y la cantidad inyectada del radiofármaco, producen importantes variaciones²⁷⁷.

Los valores SUV:

Para compensar las variaciones en las mediciones de actividad en el ^{18}F -FDG PET/TC, se han desarrollado métodos estandarizados como medida relativa de la captación de la ^{18}F -FDG, basados en el volumen de distribución del trazador en el organismo. El más utilizado es el SUV (standardized uptake value). Su expresión básica es:

$$\text{SUV} = \frac{r}{(a' / w)}$$

Fórmula 1. SUV, standardized uptake value²⁷⁷.

donde r es la concentración de actividad en kBq/ml, medida por el escáner PET dentro de una región de interés; a' es la actividad inyectada del radiomarcado medido por unidad de volumen en kBq, y corregida por el decay al momento de la adquisición; y w es el peso del paciente, que se utiliza como sustituto del volumen de distribución del trazador. Este modelo compartimental se basa en el supuesto que si todo el ^{18}F -FDG inyectado se retuviera y se distribuyera uniformemente en todo el cuerpo, el SUV en todas partes sería de 1 g/ml, independientemente de la cantidad inyectada o el tamaño del paciente²⁷⁷. Los

SUV son medidas adimensionales bajo el supuesto de que 1 ml de tejido pesa 1 gr. El peso puede ser sustituido por otras medidas tales como la masa magra corporal, aunque la captación tisular relativa de ^{18}F -FDG con respecto al peso es la que ha despertado mayor interés, y es la que ha tenido mayor difusión. Su valor en la práctica clínica en pacientes con SPB es el objeto de estudio de este trabajo.

Comúnmente conocido como análisis semicuantitativo, el valor SUV debe su popularidad a la simplicidad de su cálculo en comparación con otros métodos^{277,278}. El SUV está sujeto a errores causados por varios factores, a considerar: los efectos de volumen parcial y desbordamiento, la corrección de atenuación, el método de reconstrucción, el tamaño de la región o volumen de interés, los parámetros de adquisición, el transporte competitivo de otras moléculas con el radiofármaco, el tamaño corporal, el tiempo desde la inyección a la adquisición, el factor de normalización (peso, masa magra), el tipo y la extensión de la enfermedad, la vascularización, y las características de la población^{278,279}. Todos estos factores han sido objeto de infinidad de publicaciones, cuya finalidad es lograr un método de adquisición uniforme, para disminuir en la mayor medida de las posibilidades las fuentes de error. En términos generales, se deben seguir las guías y recomendaciones de las sociedades científicas, entre ellas, las pautas de procedimiento EANM para la imagen tumoral: versión 2.0²⁷⁰, y las publicadas por la EORTC²⁸⁰, el NCI²⁸¹, y la RSNA²⁸². Se pueden variar los parámetros de medición de la actividad y la magnitud utilizada, obteniendo diferentes tipos de SUV²⁸³:

- *El valor SUV_{max}* : Es el valor medido en el voxel (pixel volumétrico) más alto dentro de una ROI (región de interés), por lo que es independiente de la delimitación de la misma, asumiendo que se incluye el voxel con mayor concentración de actividad, lo cual depende de la persona que lo traza, pero es más susceptible a presentar interferencias por artefactos relacionados con la técnica. El SUV_{max} se mide preferentemente trazando una ROI tridimensional o VOI (volumen de interés) sobre la lesión diana, teniendo cuidado de no incluir zonas de actividad no tumoral (fisiológica o de eliminación, por ejemplo). Se puede medir alternativamente trazando ROIs en dos dimensiones en planos axiales repetidos, para determinar la actividad más alta de la lesión. Actualmente, el SUV_{max} es el valor SUV más difundido, porque es menos dependiente del observador y el más reproducible^{279,284}.
- *El valor SUV_{mean}* : Es el valor medio en todos los vóxeles dentro del VOI. El hecho de incorporar información de múltiples vóxeles, lo hace menos sensible al ruido de la imagen. Sin embargo, variará dependiendo de qué vóxeles se incluyan en el promedio, por lo que es sensible a la definición de los límites del VOI, y está sujeto a la variabilidad intra e inter observador^{279,285}.

- El valor SUV_{peak} : Algunos grupos han difundido un valor SUV que incluye el valor medio de los vóxeles incluidos en una VOI que rodea el voxel con mayor actividad, idea fundamentada en mejorar la reproducibilidad del SUV_{max} , reduciendo el ruido. De esta forma se compensa la mayor probabilidad que tiene el SUV_{max} de incluir actividad fisiológica en lesiones pequeñas, lo cual es menos probable en el SUV_{peak} . es un equivalente aproximado a realizar un suavizado adicional en la imagen, y luego medir el valor de voxel más alto dentro de una VOI^{279,286}.

Parámetros metabólicos del ¹⁸F-FDG PET/TC basados en volumen:

Los parámetros de cuantificación metabólica del ¹⁸F-FDG PET/TC basados en el volumen, son el volumen metabólico tumoral (VMT) y la tasa de glicólisis (TGL), desarrollados para superar las limitaciones del SUV. Algunos estudios han informado sus propiedades pronósticas en términos de respuesta al tratamiento y supervivencia en una gran variedad de tumores sólidos^{287,288,289}. En pacientes con SPB la evidencia clínica es escasa y contradictoria^{290,291}, por lo cual es difícil estandarizar e implementar estas herramientas de cuantificación en el diagnóstico y seguimiento²⁹². A pesar de ser parámetros publicados hace más de 20 años (Larson y colaboradores, 1999)²⁸⁸, su uso se ha extendido en los últimos años, probablemente por la mayor facilidad de cálculo de los ordenadores y software disponibles, y en teoría, deberían reflejar mejor la carga tumoral²⁹³:

- El VMT: Se define como la suma del volumen de los vóxeles con un valor SUV que excede un umbral determinado^{290,294}. Es una medida volumétrica de las células tumorales con la actividad glucolítica más alta, y se obtiene delineando una VOI, que sería el equivalente a una ROI volumétrica, preferiblemente mediante métodos automatizados o semiautomáticos. Esto se hace por cuestiones de reproducibilidad, ya que así se disminuye la variabilidad inter e intraobservador. El método de umbral fijo es el más utilizado, y aplica un umbral basado en un porcentaje (típicamente 41-70%) del SUV_{max} de la lesión. El porcentaje ideal para que el umbral SUV refleje con mayor precisión el tamaño del tumor patológico es inversamente proporcional al SUV_{max} del tumor^{295,296,297}. Sin embargo, este método tiene limitaciones. Primero, el volumen del tumor puede verse afectado significativamente por el ruido, porque, como ya se mencionó, el valor SUV_{max} depende de la cantidad de ruido presente. Una segunda limitación de este método es que, si el porcentaje umbral es muy bajo, se puede incluir erróneamente actividad de fondo o actividad fisiológica elevada (por ejemplo, de eliminación)^{295,298}. Para solucionar estos problemas, el valor del umbral del contorno (del volumen metabólico tumoral), puede basarse en la diferencia entre la actividad del tumor y la actividad de fondo. Este método llamado *umbral adaptativo* es similar al método de umbral fijo, pero ajusta el valor de umbral en relación con el

promedio de la actividad de fondo, corrigiendo así el contraste tumor/lesión^{295,286}. Otros métodos son el de contraste lesión/fondo, que aplica una corrección basada en la media del 70% del SUV_{max} y la actividad de fondo para varios tamaños de VOI, y el método SUV absoluto, que adopta un valor de SUV fijado (por ejemplo, SUV 2.5) que diferenciaría adecuadamente entre lesiones benignas y malignas. Su principal limitación, es que el valor de umbral absoluto es arbitrario^{295,299,300,301}. Pueden utilizarse el pool vascular (actividad mediastínica), y el pool hepático como valores umbral. Se han publicados una gran variedad de métodos además de los ya citados, sin embargo, no hay consenso acerca de cuál es el más indicado^{302,303,304,305}.

- La TGL: Se obtiene al multiplicar el VMT y el SUV promedio. Fue publicado por primera vez en 1999 por Larson y colaboradores²⁸⁸, al comparar su desempeño con la escala de valoración visual de respuesta al tratamiento (visual response score o VRS), en pacientes oncológicos tratados con QT neoadyuvante, con ^{18}F -FDG PET/TC basal y de seguimiento. Larson y su equipo evaluaron la diferencia de la TGL del estudio basal y el de control, nombrando este valor como (δ TLG) ó índice Larson-Ginsberg (Larson-Ginsberg Index ó LGI). Encontraron que la evaluación de los parámetros metabólicos basados en el volumen tumoral son medidas objetivas de la respuesta al tratamiento, al compararlos con la AP²⁸⁸. Los métodos de obtención de la VOI para calcular el VMT fueron mencionados en el apartado anterior. Diversas publicaciones han encontrado que la TGL, que combina índices metabólicos y volumétricos, puede tener un valor predictivo en la supervivencia libre de progresión en SPB, aún mayor que la del VMT y el SUV_{max} , y permite la evaluación preoperatoria de la progresión de la enfermedad, con una precisión comparable a la que utiliza los parámetros clínico-patológicos convencionales^{290,306,307}.

1.2.7. Utilidad clínica del ^{18}F -FDG PET/TC en los SPB:

La exactitud diagnóstica, y la capacidad de la PET/TC con ^{18}F -FDG para valorar la respuesta del tratamiento en los pacientes con SPB, ha sido motivo de controversia. Los factores pronósticos basados en los parámetros metabólicos se han estudiado en muchos tipos de cáncer, y en la mayoría de los casos el SUV_{max} ha contribuido en gran medida al diagnóstico, la evaluación de la respuesta al tratamiento, y la valoración pronóstica. Sin embargo, el uso del SUV_{max} podría complementarse con otros parámetros metabólicos, como los diferentes valores SUV y los valores que dependen del volumen tumoral, que aportan información adicional, ya que el SUV_{max} solamente proporciona el valor de un voxel único. Las mediciones basadas en el volumen podrían indicar el volumen total, y la actividad total de las células tumorales metabólicamente

activas²⁹¹. En general los estudios publicados refieren que la ¹⁸F-FDG PET/TC es útil para determinar la malignidad de una lesión, siendo más relevante en los SPB de alto grado en el estadiaje inicial, en la valoración de la respuesta al tratamiento quimioterápico prequirúrgico, y en la detección de recurrencias³⁰⁸. Nose y colaboradores³⁰⁹ afirman que la ¹⁸F-FDG PET/TC es útil para diferenciar lesiones malignas, con la salvedad que pueden existir diferentes patrones de captación según el tipo histológico. Los valores SUV_{max} en los tumores malignos tuvieron un rango de 0,6 a 14,0 (media: 5,9), mientras que los de las lesiones benignas tuvieron un rango de 1,2 a 6,2 (media: 3,5). La diferencia entre los valores de SUV_{max} en las lesiones malignas de las benignas fue estadísticamente significativa (p< 0.001).

La ventaja de la ¹⁸F-FDG PET/TC en comparación con la TC y la RMN, es que proporciona una imagen de todo el cuerpo, determina la viabilidad del tumor, la actividad metabólica del tejido, y detecta la parte más agresiva de la lesión, mostrando de esta forma su comportamiento biológico. Los grados tumorales tienen una estrecha correlación con la captación de glucosa, ya que los tumores benignos tienen tasas de glucólisis más bajas que los tumores malignos. Existen diferencias en la avidéz por la ¹⁸F-FDG entre el las lesiones de grado alto y las de bajo grado, lo cual hace de la ¹⁸F-FDG PET/TC una herramienta valiosa en la estadificación en SPB³¹⁰, aunque aún no hay consenso ni recomendaciones adicionales a las plasmadas en las guías de las principales sociedades científicas^{18,139,140,186,270}. Debido a su mayor sensibilidad para detectar adenopatías y lesiones metastásicas, podría proporcionar información fuera del alcance de otras pruebas de imagen, que cambiarían la estadificación y las opciones de tratamiento en algunos casos^{311,312}. Un metaanálisis (11 estudios y 582 pacientes) estableció que los valores SUV_{max}, VMT y TGL de la ¹⁸F-FDG PET-CT basal, son marcadores pronósticos significativos en la supervivencia global, y pueden ser una herramienta eficaz para identificar a los pacientes con alto riesgo de progresión. Este mismo trabajo sugirió que los pacientes con un valor SUV_{max} alto en el estudio basal, podrían tener una supervivencia más baja. El análisis de los valores SUV_{max} después del tratamiento sugirió que la PET/TC con ¹⁸F-FDG podría ser útil para valorar la respuesta al tratamiento, y como herramienta de seguimiento³¹³. El presente trabajo retoma esta línea de investigación, con la finalidad de esclarecer la aplicabilidad de los valores SUV, frente a los parámetros de cuantificación metabólica basados en el volumen del ¹⁸F-FDG PET/TC, como variables útiles en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con SPB, y su valor pronóstico.

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS:

- Dada la relación previamente establecida entre los valores SUV del ^{18}F -FDG PET/TC, y las características histológicas de las lesiones tumorales, podría existir una relación significativa entre el grado histológico de los SPB según los criterios de la FNCLCC, y el valor SUV_{max} del ^{18}F -FDG PET/TC basal, pudiendo establecerse un punto de corte que discrimine los SPB de alto grado de los de bajo grado.
- Teniendo en cuenta los resultados de diversos trabajos, que sugieren la utilidad del ^{18}F -FDG PET/TC, en la valoración de la respuesta terapéutica en pacientes con SPB tratados con QT neoadyuvante, puede haber una relación entre la disminución de los valores SUV del ^{18}F -FDG PET/TC de seguimiento con respecto al basal, y la supervivencia, en pacientes con SPB independientemente del tratamiento recibido, demostrando así su valor pronóstico.
- Dada la disponibilidad de los parámetros metabólicos basados en el volumen (VMT y TGL) en el ^{18}F -FDG PET/TC basal y de seguimiento, y su capacidad para indicar el volumen total y la actividad total de las células tumorales metabólicamente activas, podrían constituir herramientas útiles en la caracterización inicial de las lesiones, y la evaluación de la respuesta al tratamiento, en pacientes con SPB.

JUSTIFICACIÓN

3. JUSTIFICACIÓN:

Los SPB son un grupo de tumores muy heterogéneo en cuanto a sus características histológicas y su comportamiento biológico, dificultando el diagnóstico y seguimiento, no solo desde el punto de vista anatomopatológico, sino también en el campo de las imágenes diagnósticas, ya que la descripción morfológica muchas veces no es suficiente. La medicina nuclear ha tomado parte en el manejo del paciente oncológico con el desarrollo de la imagen molecular, que proporciona información metabólica como medida indirecta de la función celular, basándose en la interacción de los tejidos con los elementos radiactivos²⁴⁴. Con el desarrollo de la tomografía por emisión de positrones (PET), la imagen híbrida, y la producción en masa de la ¹⁸F-FDG, fue posible combinar imágenes anatómicas y funcionales optimizando el rendimiento de la imagen molecular, lo cual ha repercutido en un aumento progresivo de las indicaciones de la PET/TC en oncología. Existen diferentes métodos para cuantificar la acumulación tisular de la ¹⁸F-FDG, y se han desarrollado modelos compartimentales que permiten calcular la concentración de la actividad en una lesión, con el objetivo de crear un método estándar que permita realizar mediciones comparables. El más utilizado es el valor SUV, también conocido como análisis semicuantitativo^{277,278}. Los SPB en la mayoría de los casos tienen una alta captación de ¹⁸F-FDG, por lo cual la PET ha sido propuesta como método diagnóstico no invasivo, con utilidad clínica en el diagnóstico y seguimiento de los SPB. Su uso ha sido controvertido, y por el momento solo se incluye como recomendación en las guías clínicas, o en apartados abiertos a la discusión. El pilar fundamental en el diagnóstico de los SPB es la anatomía patológica, y el tipo histológico de por sí puede estar relacionado con el comportamiento biológico del tumor. Sin embargo, el tipo histológico no siempre proporciona información suficiente. Se ha comprobado que el grado histológico es el primer factor predictor en el desarrollo de metástasis, y es determinante en la mortalidad específica asociada a la enfermedad^{9,148}. Se han propuesto diferentes sistemas para evaluar el grado histológico, basados en el valor pronóstico de las características anatomopatológicas de los SPB. El sistema propuesto por la FNCLCC es el más documentado y probado, y tiene la menor variabilidad interobservador¹⁵⁹. Muchos estudios han demostrado que los parámetros metabólicos medidos en la ¹⁸F-FDG PET/TC, se correlacionan con el grado histológico. Un metaanálisis de más de 440 pacientes concluyó que los SPB de grado alto pueden identificarse correctamente mediante la PET con ¹⁸F-FDG utilizando el valor SUV_{max}, con un punto de corte de SUV_{max} de 2.0 o superior^{314,315}. Un estudio retrospectivo de más de 900 PET/TC adquiridos con ¹⁸F-FDG, realizados a pacientes con diagnóstico de sarcoma, relacionó los valores de SUV_{max} con el grado histológico, pudiendo diferenciar en la mayoría de los casos, los SPB de alto grado de los de bajo grado. Basándose en la capacidad del SUV_{max} de predecir el grado histológico según la clasificación de la FNCLCC, se ha planteado la posibilidad de incorporarlo en los modelos predictivos, dado que los resultados de la ¹⁸F-FDG PET/TC se correlacionan con el pronóstico en el cáncer de pulmón, el cáncer de esófago y el cáncer anal, lo cual apoya firmemente su utilidad en la práctica clínica^{314,316}.

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS:

Por tanto, en base a todo lo anteriormente expuesto, y con el fin de profundizar en la utilidad clínica del valor SUV en el ^{18}F -FDG PET/TC, y su correlación con el grado histológico según la Federation Nationale des Centers de Lutte Contre le Cancer en sarcomas de partes blandas, en el presente trabajo se han planteado los siguientes objetivos:

Objetivo principal:

- Determinar la correlación entre los valores SUV (SUV_{max} , SUV_{mean} y SUV_{peak}) del ^{18}F -FDG PET/TC basal, y el grado histológico según la clasificación de la FNCLCC en pacientes con sarcomas de partes blandas, y establecer un punto de corte que permita discriminar los SPB de alto grado de los de bajo grado.

Objetivos secundarios:

- Analizar la utilidad de los valores SUV en el ^{18}F -FDG PET/TC basal y de seguimiento, como factores pronósticos relevantes en la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, en pacientes con SPB.
- Analizar la utilidad clínica de los parámetros de cuantificación metabólica basados en el volumen (volumen metabólico tumoral y tasa de glicólisis) del ^{18}F -FDG PET/TC basal y de seguimiento, en pacientes con sarcomas de partes blandas.

MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIALES Y METODOS

5.1. Población a estudio:

Se realizó una búsqueda sistemática de carácter retrospectivo, desde el 1 de enero del 2011 hasta el 31 de diciembre del 2018, utilizando el software RIS (Radiology Information System) del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA). Se seleccionaron los informes de ^{18}F -FDG PET/TC validados, usando la palabra clave: sarcoma. Solamente se tuvieron en cuenta los informes de los estudios realizados a pacientes con SPB, encontrando un total de 681 casos. Se solicitó acceso a los archivos del departamento de Anatomía Patológica del HCUVA, y previa autorización se seleccionaron los informes de AP del mismo periodo con diagnóstico definitivo de SPB, encontrando 475 informes. Se filtraron los informes de ^{18}F -FDG PET/TC y de AP, cruzando la información para descartar casos repetidos. Se seleccionaron los pacientes que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes con SPB diagnosticados durante los años 2011-2018, con informe de AP que permitiera clasificarlos por grado histológico según los criterios de la FNCLCC.
- Se seleccionaron los casos que tuvieran ^{18}F -FDG PET/TC basal, y se tuvieron en cuenta los estudios de seguimiento, en caso de tenerlo.
- Se excluyeron los pacientes con comorbilidad de otros tumores u otras enfermedades que interfirieran en la valoración de la respuesta por medio del ^{18}F -FDG PET/TC.

Se seleccionaron en total 83 pacientes y se recabó la información necesaria teniendo en cuenta los datos disponibles en SELENE[®], software HIS (Hospital Information System) que contiene la historia clínica electrónica en el HCUVA. Se revisaron adicionalmente los datos proporcionados por el visor genérico de historia clínica integrada Ágora[®] del HIS, que reúne la información de los centros de atención primaria y atención hospitalaria de la Región de Murcia. Los datos recolectados fueron los siguientes:

- Datos demográficos: Fecha de nacimiento, edad al diagnóstico, sexo, estado al finalizar el estudio (vivo, muerto, sano, enfermo)

- Datos de identificación: Nombres y apellidos, número de historia clínica del HCUVA.
- Fecha del informe de AP.
- Tipo de tumor según la clasificación de tumores de partes blandas de la OMS 2013.
- Grado histológico de la lesión según la clasificación de la FNCLCC.
- Fecha de realización del ^{18}F -FDG PET/TC basal.
- SUV_{max} de la lesión principal registrada en el informe del ^{18}F -FDG PET/TC.
- Localización de la lesión principal.
- Metástasis (si las hay) en el estudio basal y su localización.
- Fecha del ^{18}F -FDG PET/TC posterior al tratamiento (si lo tuviera), incluyendo el SUV_{max} , y demás parámetros metabólicos de la lesión principal tratada, tipo de tratamiento realizado, y respuesta clínica. Solo se tuvo en cuenta el primer ^{18}F -FDG PET/TC de control realizado.

5.2. El ^{18}F -FDG PET/TC:

Los estudios PET/CT se realizaron en un equipo PET/TC Gemini GXL 16[®] de Philips[®] hasta marzo del 2017, y posteriormente en el equipo Ingenuity TF[®] de Philips[®] hasta finalizar el estudio. El Ingenuity TF[®] PET/TC con Astonish TF[®] y tiempo de vuelo (TOF) tiene un 30% de contraste optimizado, con una mejora significativa en la detección de lesiones, en comparación con los escáneres que no son TOF²⁶⁸. Los equipos se verifican diariamente a las 8:00 hrs, mediante el control de calidad establecido por el fabricante, que incluye ambos componentes, PET y CT. Todos los pacientes ayunaron durante al menos las 4 horas previas al estudio y se monitorizó la glucemia previamente a la administración de la FDG. La dosis de ^{18}F -FDG administrada, se ajustó al peso del paciente, y el tiempo de adquisición del estudio se determinó según las indicaciones de las guías de la EANM¹²⁰. Se verificó la completa administración del radiofármaco vía endovenosa (previamente comprobada por enfermería), y adicionalmente realizando un lavado con suero fisiológico. Primero se adquirió el TC y luego el PET. Los estudios se realizaron desde la región infraorbitaria hasta el tercio superior del muslo, realizando variaciones si era necesario, según la localización de las lesiones a estudiar, siguiendo las recomendaciones de la EANM¹²⁰.

5.3. Post-procesado y cuantificación:

Los estudios ^{18}F -FDG PET/TC basales y de control, fueron valorados en una estación de trabajo con el software IntelliSpace Portal[®] versión 7.0.4.20175 de Phillips Medical Systems[®]. Se generaron reconstrucciones del TC, imágenes con corrección de atenuación, e imágenes de fusión PET/TC. En el post procesado, se obtuvieron los siguientes valores de la lesión principal: SUV_{max} , SUV_{mean} , SUV_{peak} , y VMT, siguiendo los parámetros anatómicos del informe plasmado previamente en el RIS, y se calculó la tasa de glicólisis de cada lesión.

Para medir los valores SUV, se realizó una VOI mediante un método semi automático según lo sugerido por la literatura, ya que la utilización de estas herramientas de post procesado disminuye la variabilidad de las mediciones inter e intra observador, que pueden ir en detrimento de la interpretación diagnóstica inicial del estudio basal, y de la valoración de la respuesta al tratamiento³¹⁷. Se eligió el método semi automatizado *porcentaje de umbral*, utilizando un valor de umbral del 40% (del SUV_{max}) en la lesión de interés, utilizando 5 puntos de referencia para el cálculo (ambos valores por defecto del software de post procesado elegido). Según la literatura, el método para definir las VOI influye directamente en la cuantificación. Los métodos basados en umbrales de dimensión fija son los mejores métodos para definir una VOI por su simplicidad, independencia del usuario, y reproducibilidad y al ser relativamente independientes de los cambios en el tamaño y la geometría de las lesiones, y pueden ser más adecuados para propósitos de monitoreo de respuesta³¹⁸. Se eligió este método teniendo en cuenta la heterogeneidad de captación de ^{18}F -FDG en algunas de las lesiones incluidas en el estudio, característica propia de los SPB, inherente a sus propiedades histológicas.

En nuestro estudio, en las lesiones con SUV_{max} menor de 3, y las que se encontraban en localizaciones adyacentes a actividad fisiológica o de eliminación del radiofármaco (por ejemplo, en mediastino, nasosinusales, paravesicales, suprarrenales), se utilizó un método diferente para delimitar las VOI. Esto debido a la interferencia y posibles errores en la medición, secundarios a la escasa relación señal/fondo, y la posible interferencia de la actividad fisiológica. En estos casos se utilizó el método semi automatizado de *VOI esférico basado en umbral adaptativo*, ajustado a un valor umbral de SUV_{max} de 2, trazando una VOI circular sobre el eje más ancho de la lesión de interés. Se evitaron las zonas de actividad fisiológica o de eliminación del radiofármaco adyacentes a la lesión (en caso de presentarse). Este método delimita con la VOI el área que debe ser tomada en cuenta para los valores umbral y el posterior cálculo del volumen, sin tener en cuenta las mediciones fuera de la VOI³⁰⁰. Una vez medidos los valores SUV_{max} , SUV_{mean} , SUV_{peak} y el VMT (expresado en cm^3), se calculó la TGL^{288,294}. Todos los parámetros medidos fueron tabulados, procediendo a calcular la disminución porcentual (%DISM) de cada uno de ellos en el estudio post tratamiento en caso de tenerlo, mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ DISM} = [(\text{med basal} - \text{med control}) / \text{med basal}] \times 100$$

Fórmula 2. Disminución porcentual (%DISM) de los valores medidos. Si el valor (med basal – med control) es negativo o cero, se tomó un valor de cero para la %DISM.

5.4. Análisis de datos:

Se revisaron las consultas de los departamentos de oncología clínica, oncología radioterápica, traumatología, y el comité de sarcomas, para registrar los datos concernientes al tratamiento y respuesta clínica consensuada tras el ^{18}F -FDG PET/TC post tratamiento. Se clasificaron los estudios de control, en estudios con respuesta clínica favorable al tratamiento (remisión o estabilidad de la enfermedad que permita continuar tratamiento, o respuesta adecuada que permita intervención quirúrgica en caso de tratamiento neoadyuvante) y respuesta clínica no favorable, considerada como progresión, fallo de tratamiento, o expresiones equivalentes. Para el estudio de supervivencia, se utilizó la fecha de realización del ^{18}F -FDG PET/CT basal como fecha del diagnóstico. La fecha de muerte se tomó de la historia clínica electrónica del paciente, en las anotaciones referentes al exitus. En el estudio de supervivencia libre de enfermedad, se tomó la fecha de la primera prueba diagnóstica que informara remisión completa de la enfermedad como fecha inicial, y la fecha de la prueba diagnóstica que indicara recidiva, como la fecha de recaída. Se censuraron los pacientes que no tenían evidencia en la historia clínica electrónica que probara remisión de la enfermedad.

En el análisis estadístico, se realizó un estudio descriptivo plasmando las características de la población. Las variables cualitativas se resumieron como frecuencias y porcentajes, y las numéricas como media y desviación típica. La utilidad de los parámetros de cuantificación metabólica como variables predictoras del grado histológico, se comprobó utilizando curvas ROC, calculando el área bajo la curva con un IC del 95%. Para estudiar las posibles diferencias entre los parámetros de cuantificación metabólica y el grado histológico (FNCLCC), se realizó la prueba T-student. Se realizó un estudio de función de supervivencia mediante el método Kaplan-Meier, calculando la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad. Para valorar la utilidad pronóstica de los valores SUV y los parámetros de cuantificación metabólica basados en el volumen del ^{18}F -FDG PET/CT basal, se realizó un estudio de función de riesgo utilizando el método Log-Rank. Se clasificaron los valores de cada variable medida en el estudio basal, y se estableció la mediana como punto de corte para crear dos grupos (por encima y por debajo del punto de corte). Se elaboraron curvas pareadas para determinar si existían diferencias significativas entre las curvas de SG y SLE de ambos grupos. Para evaluar la utilidad pronóstica de la %DISM de los valores SUV y los parámetros de

cuantificación metabólica basados en el volumen del ^{18}F -FDG PET/TC post tratamiento, se calculó el %DISM de cada estudio según la fórmula ya descrita. Se calculó la mediana de la %DISM de cada variable, y se estableció como punto de corte para crear dos grupos (por encima y por debajo del punto de corte). Se elaboraron curvas pareadas para determinar si existían diferencias significativas entre las curvas de SG y SLE de ambos grupos. Todos los resultados se consideraron estadísticamente significativos para un nivel alfa <0.05 . El análisis se llevó a cabo con el SPSS v.20.0.

RESULTADOS

6. RESULTADOS:

6.1. Características de la población estudiada:

Se analizaron un total 83 pacientes; la distribución por sexos fue de 42 hombres (50,6%) y 41 mujeres (49,4%). En la distribución por edades, la media de edad al diagnóstico fue de 50,62 años, con una mediana de 56 años. El rango de edad al diagnóstico fue de 84 años, (edad mínima de 2 años, edad máxima de 86 años), con un rango intercuartil de 27.5 años, comprendido entre los 37.5 (percentil 25) y los 65 años (percentil 75), en el cual se situó el 50% de la población estudiada (Tabla 31, figura 27).

DISTRIBUCIÓN POR EDAD AL DIAGNÓSTICO				
MIN	Q1	MEDIANA	Q3	MAX
2 años	37,5 años	56 años	65 años	86 años

Tabla 31. Distribución de la población por edad al diagnóstico.



Figura 27. Distribución de la población por edad al diagnóstico.

La distribución de las lesiones por grado histológico según la clasificación de la FNCLCC, fue de 20 pacientes de grado 1 (24.1%), 12 pacientes de grado 2 (14.4%), y 51 pacientes de grado 3 (61.4%), siendo el 76% de los tumores de alto grado (grados 2 y 3), representado en la figura 28.

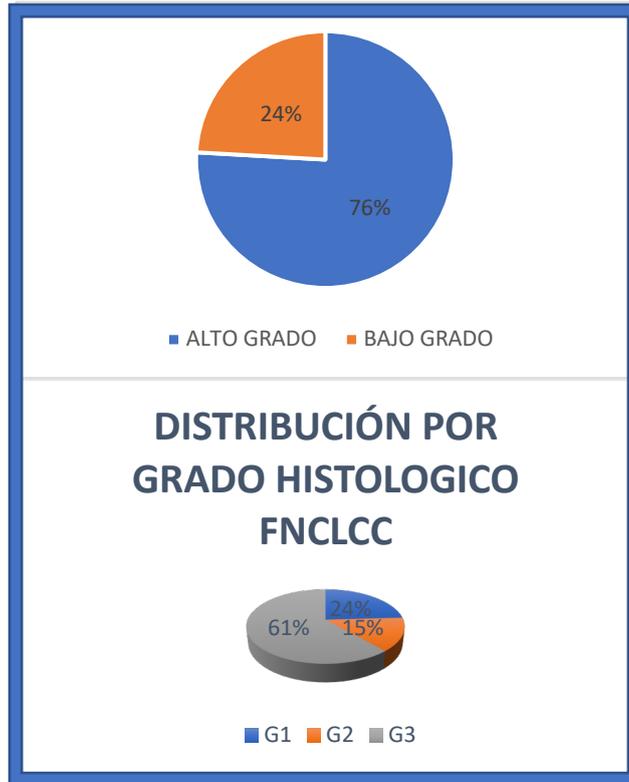


Figura 28. Distribución según grado histológico de la FNCLCC.

Los grupos tumorales más frecuentes según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud del 2013, fueron los tumores adipocíticos (31%), tumores de músculo liso (16%), tumores fibroblásticos/miofibroblásticos (13%), y sarcomas indiferenciados o no clasificados (13%) (figura 29).

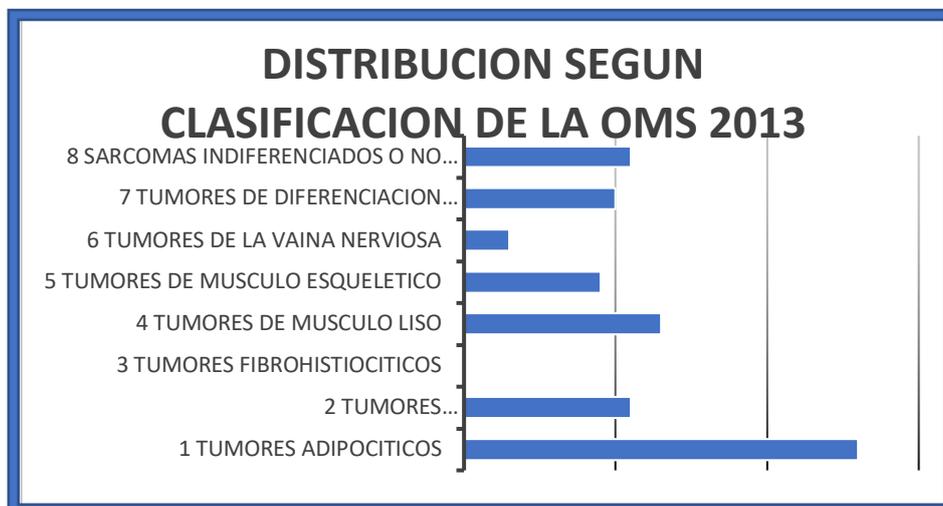


Figura 29. Distribución en grupos según clasificación de tumores de partes blandas y óseas de la OMS 2013.

Los subtipos tumorales más frecuentes fueron los liposarcomas (34%), los leiomiomas (14%), y el sarcoma pleomorfo no diferenciado (12%) (tabla 32). Las localizaciones más frecuentes son los miembros inferiores (45%), abdominopélvicos y retroperitoneo (30%), y las extremidades superiores (12%) (figura 30). A pesar que el rango de edades de la población estudiada es muy amplio (de los 2 a los 86 años), al realizar la distribución por edad al diagnóstico en grupos tumorales según la clasificación de la OMS 2013, encontramos que la población de los rangos intercuartiles por edades es congruente con los tipos de tumor (figura 31), siendo la serie 11 (tumores de diferenciación incierta), la que tiene el rango intercuartil más amplio (36 años, entre los 15 y los 51 años).

TIPOS DE TUMOR OMS 2013			
	TIPO DE TUMOR	NUMERO DE CASOS	PROCENTAJE
1	1.1 LIPOSARCOMA	6	7%
2	1.2 LIPOSARCOMA BIEN DIFERENCIADO	10	12%
3	1.3 LIPOSARCOMA DESDIFERENCIADO	6	7%
4	1.4 TUMOR LIPOMATOSO ATIPICO (ESCLEROSANTE).	2	2%
5	1.5 LIPOSARCOMA MIXOIDE	2	2%
6	1.6 LIPOSARCOMA PLEOMORFICO	5	6%
7	2.1 MIXOFIBROSARCOMA	2	2%
8	2.2 TUMOR FIBROSO SOLITARIO	2	2%
9	2.3 FIBROMATOSIS TIPO DESMOIDE	1	1%
10	2.4 SARCOMA FIBROBLASTICO MIXOINFLAMATORIO	1	1%
11	2.5 FIBROSARCOMA DEL ADULTO	1	1%
12	4.1 LEIOMIOSARCOMA DESDIFERENCIADO	1	1%
13	4.2 LEIOMIOSARCOMA	10	12%
14	4.3 LEIOMIOSARCOMA PLEOMORFICO	1	1%
15	6.1 RABDOMIOSARCOMA EMBRIONARIO	4	5%
16	6.2 RABDOMIOSARCOMA PLEOMORFICO	1	1%
18	7.1 ANGIOSARCOMA	4	5%
19	10.1 TUMOR MALIGNO DE LA VAINA NERVIOSA DEL NERVIO PERIFERICO	3	4%
20	11.1 SARCOMA EPITELOIDE	1	1%
21	11.2 SARCOMA DE EWING EXTRAESQUELETICO	5	6%
22	11.3 SARCOMA SINOVIAL MONOFASICO	1	1%
23	11.4 CONDROSARCOMA MIXOIDE EXTRAESQUELETICO	1	1%
24	11.5 SARCOMA ALVEOLAR	1	1%
25	11.6 SARCOMA SINOVIAL POBREMENTE DIFERENCIADO	1	1%
26	12.1 SARCOMA PLEOMORFICO NO DIFERENCIADO	10	12%
27	12.2 SARCOMA INDIFERENCIADO	1	1%
TOTAL		83	100%

Tabla 32. Distribución según clasificación de tumores de partes blandas y óseos de la OMS 2013.

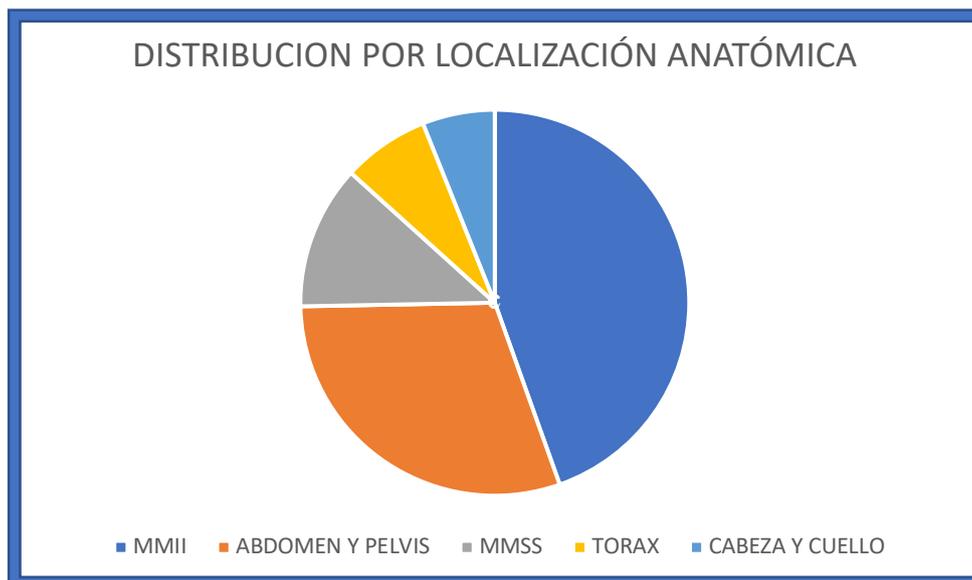


Figura 30. Distribución por localización anatómica

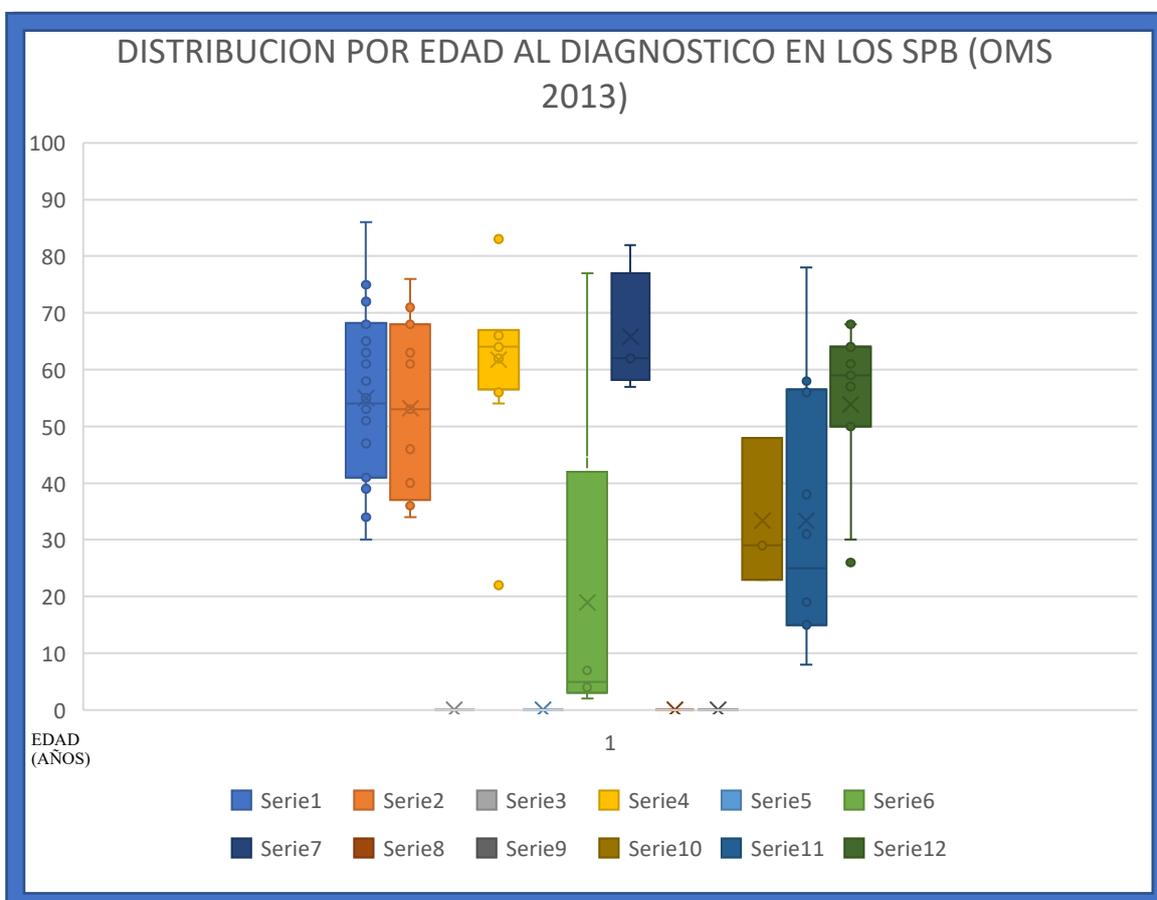


Figura 31. Distribución de la población estudiada por edad al diagnóstico, en los grupos establecidos en la clasificación de tumores de partes blandas y hueso OMS 2013.

GRUPOS TUMORALES SEGUN CLASIFICACION DE TUMORES DE PARTES BLANDAS Y OSEOS (OMS 2013)	MEDIANA DE EDAD AL DIAGNOSTICO
SERIE 1 TUMORES ADIPOCITICOS	54 años
SERIE 2 TUMORES FIBROBLASTICOS/MIOFIBROBLASTICOS	53 años
SERIE 3 TUMORES FIBROHISTIOCITICOS	0
SERIE 4 TUMORES DE MUSCULO LISO	64 años
SERIE 5 TUMORES PERICITICOS	0
SERIE 6 TUMORES DE MUSCULO ESQUELETICO	5 años
SERIE 7 TUMORES VASCULARES	62 años
SERIE 8 TUMORES CONDROIDES OSEOS	0
SERIE 9 TUMORES GASTROINTESTINALES	0
SERIE 10 TUMORES DE LA VAINA NERVIOSA	29 años
SERIE 11 TUMORES DE DIFERENCIACION INCIERTA	25 años
SERIE 12 SARCOMAS INDIFERENCIADOS O NO CLASIFICADOS	59 años

Complemento Figura 31. Grupos tumorales según clasificación de tumores de partes blandas y óseos (OMS 2013).

El 40% de los pacientes presentaron metástasis en el ^{18}F -FDG PET/CT basal (33 pacientes), y de estos, el 75.76% fueron de grado 3, el 12,12% de grado 2, y el 12,12% restante de grado 1, según la clasificación de la FNCLCC. Un total de 87.88% de los que presentaron metástasis fueron de alto grado histológico (grado 2 y 3 de la FNCLCC) (figura 32).

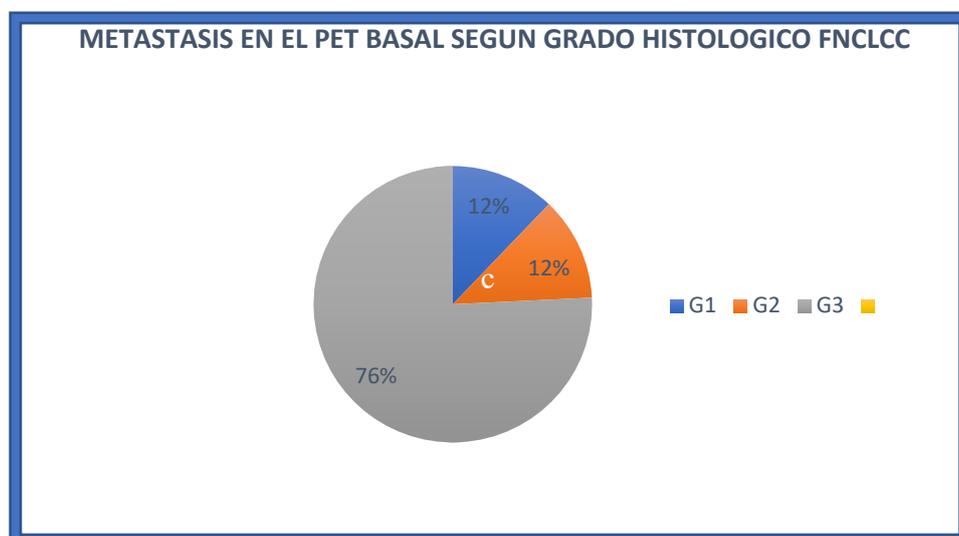


Figura 32. ^{18}F -FDG PET/CT basales con metástasis, distribuidos por grado histológico (FNCLCC).

6.2. Análisis de los valores SUV del ^{18}F -FDG PET/TC basal y el grado histológico:

La distribución de los valores SUV (SUV_{max} , SUV_{mean} y SUV_{peak}), en el ^{18}F -FDG PET/CT basal, se muestran en la figura 33 y la tabla 33. Al ordenar los valores según su grado histológico (alto y bajo grado), se puede observar que las medianas de los valores SUV son más altas en el grupo de los tumores de alto grado, que en los de bajo grado (Tabla 34, figura 34).

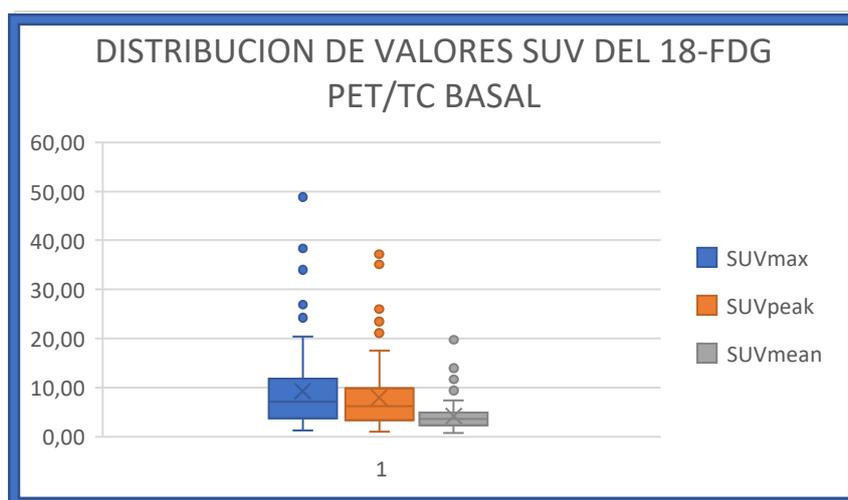


Figura 33. Distribución de los valores SUV del ^{18}F -FDG PET/CT basal.

	SUV_{max}	SUV_{mean}	SUV_{peak}
MEDIA	9,30	4,20	7,92
MEDIANA	7,10	3,65	6,15

Tabla 33. Distribución de los valores SUV del ^{18}F -FDG PET/CT basal.

GRADO	MEDIANAS		
	SUV_{max}	SUV_{mean}	SUV_{pico}
BAJO GRADO	3,32	2,04	2,73
ALTO GRADO	8,80	3,99	7,17

Tabla 34. Medianas de los valores SUV del ^{18}F -FDG PET/CT basal según el grado histológico.

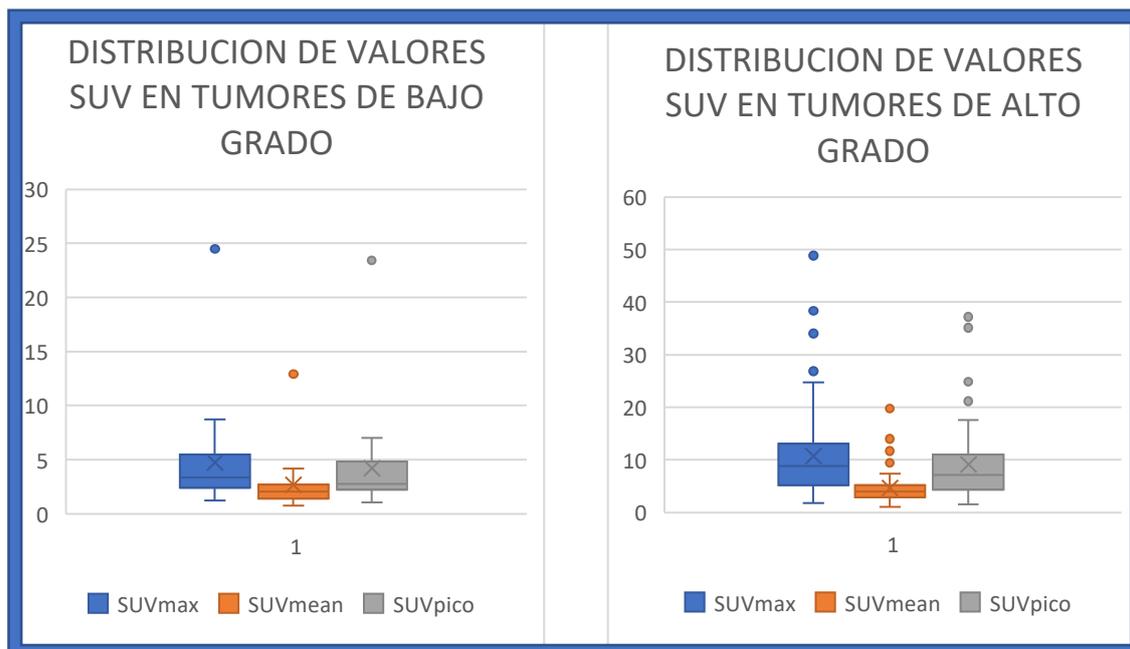


Figura 34. Distribución de los valores SUV del ^{18}F -FDG PET/CT basal según el grado histológico.

Para determinar la utilidad de los valores SUV_{max} , SUV_{mean} y SUV_{peak} en el ^{18}F -FDG PET/CT basal para discriminar los SPB de alto grado de los de bajo grado, se realizaron curvas ROC (receiver operating characteristic), obteniendo los siguientes resultados:

- *Para el valor SUV_{max} :* El valor SUV_{max} 3,9 fue el punto de corte óptimo para discriminar los SPB de alto grado de los de bajo grado con un AbC (Área bajo la curva) de 0,824 (IC del 95% 0,717 – 0,931), sensibilidad: 84%, especificidad: 30%. (tabla 35, figura 35).
- *Para el valor SUV_{mean} :* El valor SUV_{mean} 2,5 fue el punto de corte óptimo para discriminar los SPB de alto grado de los de bajo grado con un AbC de 0,798 (IC del 95% 0,682 – 0,914), sensibilidad: 81%, especificidad: 30% (tabla 36, figura 36).
- *Para el valor SUV_{peak} :* El valor SUV_{peak} 3,73 fue el punto de corte óptimo para discriminar los SPB de alto grado de los de bajo grado con un AbC de 0.817 (IC del 95% 0.708 – 0.926), con una sensibilidad 81%, especificidad: 30% (tabla 37, figura 37).

Area	Error tip.	Sig. asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,824	,055	,000	,717	,931

Tabla 35. Análisis de curva ROC de la capacidad del valor SUV_{max} del ^{18}F -FDG PET/CT basal, para discriminar SPB de alto grado de los de bajo grado.

Area	Error tip.	Sig. asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,798	,059	,000	,682	,914

Tabla 36. Análisis de curva ROC. Capacidad del valor SUV_{mean} del ^{18}F -FDG PET/CT basal, para discriminar SPB de alto grado de los de bajo grado.

Area	Error tip.	Sig. asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,817	,055	,000	,708	,926

Tabla 37. Análisis de curva ROC de la capacidad del valor SUV_{peak} del ^{18}F -FDG PET/CT basal, para discriminar SPB de alto grado de los de bajo grado.

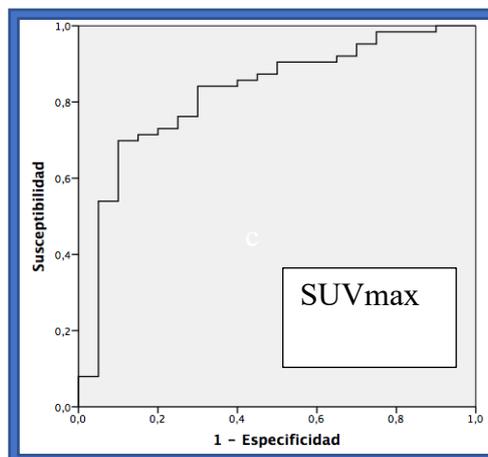


Figura 35. Curva ROC. Capacidad del valor SUV_{max} del ^{18}F -FDG PET/CT basal, para discriminar SPB de alto grado de los de bajo grado.

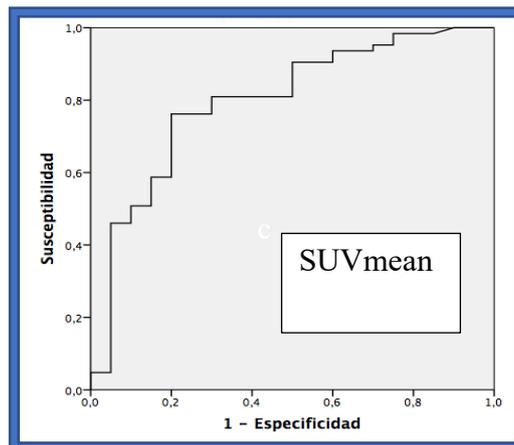


Figura 36. Curva ROC. Capacidad del valor SUV_{mean} del ^{18}F -FDG PET/CT basal, para discriminar SPB de alto grado de los de bajo grado.

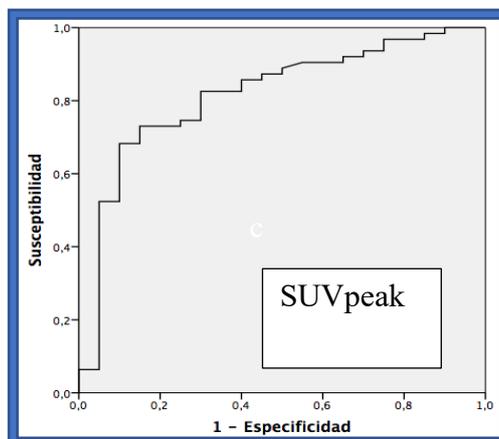


Figura 37. Curva ROC de la capacidad del valor SUV_{peak} del ^{18}F -FDG PET/CT basal, para discriminar SPB de alto grado de los de bajo grado.

Para determinar la asociación entre el grado histológico (alto grado vs. bajo grado) y los valores SUV (SUV_{max} , SUV_{mean} , SUV_{peak}) del ^{18}F -FDG PET/CT basal, se realizó la prueba T-student. Se obtuvieron los siguientes resultados:

- *Para el valor SUV_{max} :* En los SPB de alto grado se obtuvo una media del valor SUV_{max} de 10,7. Los SPB de bajo grado tuvieron una media del valor SUV_{max} de 4,72. Al realizar la prueba T-student entre la variable SUV_{max} y la variable grado histológico (del ^{18}F -FDG PET/CT basal), se encontró que la diferencia entre las medias de ambos grupos no es debida al azar, estableciendo una relación estadísticamente significativa entre dichas variables, $p=0.04$ (IC del 95% -10,12 a -1,93) (Tabla 38).

- *Para el valor SUV_{mean} :* Los SPB de alto grado tuvieron una media del valor SUV_{mean} de 4,69; los SPB de bajo grado tuvieron una media del valor SUV_{mean} de 2,66. Al realizar la prueba T-student entre la variable SUV_{mean} y la variable grado histológico (del ^{18}F -FDG PET/CT basal), se encontró una relación estadísticamente significativa, $p=0.01$ (IC del 95% -3,62 a -0,42) (Tabla 39).
- *Para el valor SUV_{peak} :* Los SPB de alto grado tuvieron una media del valor SUV_{peak} de 9,1; los SPB de bajo grado tuvieron una media del valor SUV_{peak} de 4,2. Al realizar la prueba T-student entre la variable SUV_{peak} y la variable grado histológico (del ^{18}F -FDG PET/CT basal), se encontró una relación estadísticamente significativa, $p=0.006$ (IC del 95% -8,35 a -1,44) (Tabla 40).

	ALTOGRADO	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	
SUVmax	0	20	4,7240	5,01800	1,12206	
	1	63	10,7522	8,74165	1,10134	
Prueba T para la igualdad de medias						
t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
					Inferior	Superior
-2,927	81	,004	-6,02822	2,05964	-10,12625	-1,93019

Tabla 38. Resultados de la prueba T-student comparando las medias de los valores SUV_{max} del ^{18}F -FDG PET/CT basal, entre los SPB de alto grado y los de bajo grado.

	ALTOGRADO	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	
SUVmean	0	20	2,6660	2,59639	,58057	
	1	63	4,6922	3,28227	,41353	
Prueba T para la igualdad de medias						
T	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
					Inferior	Superior
-2,518	81	,014	-2,02622	,80459	-3,62711	-,42534

Tabla 39. Resultados de la prueba T-student comparando las medias de los valores SUV_{mean} del ^{18}F -FDG PET/CT basal, entre los SPB de alto grado y los de bajo grado.

Prueba T para la igualdad de medias						
t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
					Inferior	Superior
-2,825	81	,006	-4,90025	1,73486	-8,35209	-1,44842
	ALTOGRADO	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	
SUVpico	0	20	4,2080	4,78215	1,06932	
	1	63	9,1083	7,25836	,91447	

Tabla 40. Resultados de la prueba T-student comparando las medias de los valores SUV_{peak} del ¹⁸F-FDG PET/TC basal, entre los SPB de alto grado y los de bajo grado.

6.3. Análisis de los parámetros de cuantificación metabólica basados en el volumen del ¹⁸F-FDG PET/TC basal y el grado histológico:

La distribución de los parámetros de cuantificación metabólica basados en el volumen del ¹⁸F-FDG PET/CT basal (VMT y TGL), se pueden observar en la tabla 41 y la figura 38.

	VMT	TGL
MEDIA	250,920	1291,5
MEDIANA	102,523	335,07

Tabla 41. Distribución de los valores de los parámetros de cuantificación metabólica basados en el volumen del ¹⁸F-FDG PET/TC basal.

Los resultados se ordenaron según el grado histológico de las lesiones principales (alto y bajo grado). Posteriormente se calcularon las medianas de cada parámetro (tabla 42). La mediana de la TGL es mayor en los SPB de alto grado que en los de bajo grado, similar a lo que ocurre con los valores SUV. En el caso del VMT, se encontró una mediana más baja en los SPB de alto grado que en los de bajo grado. (Figura 39).

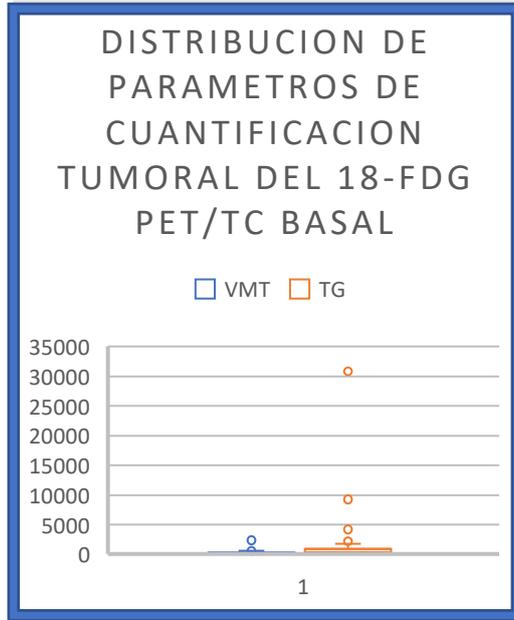


Figura 38. Distribución de los valores de los parámetros de cuantificación metabólica basados en el volumen del ^{18}F -FDG PET/TC basal.

GRADO	MEDIANAS	
	VMT	TGL
BAJO	141,18	250,60
ALTO	86,83	336,03

Tabla 42. Medianas de los parámetros de cuantificación metabólica basados en el volumen del ^{18}F -FDG PET/CT basal según el grado histológico.

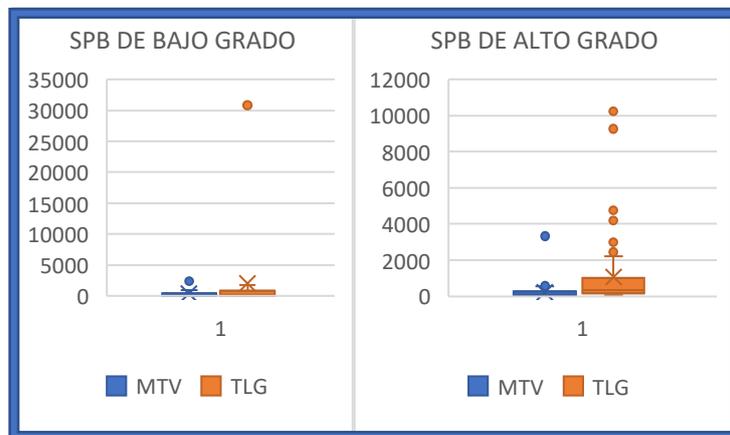


Figura 39. Distribución de los parámetros de cuantificación metabólica basados en el volumen del ^{18}F -FDG PET/CT basal según el grado histológico.

Para determinar la utilidad de los parámetros de cuantificación metabólica del ^{18}F -FDG PET/CT basal (VMT y TGL) para discriminar los SPB de alto grado de los de bajo grado, se realizaron curvas ROC, obteniendo los siguientes resultados:

- *Para el VMT:* No se encontró un valor óptimo como punto de corte para discriminar los SPB de alto grado de los de bajo grado; AbC de 0,474 (IC del 95% 0,307 – 0,641). (tabla 43, figura 40).
- *Para la TGL:* No se encontró un punto de corte óptimo para discriminar los SPB de alto grado de los de bajo grado; AbC de 0.599 (IC del 95% 0,441 – 0,757).

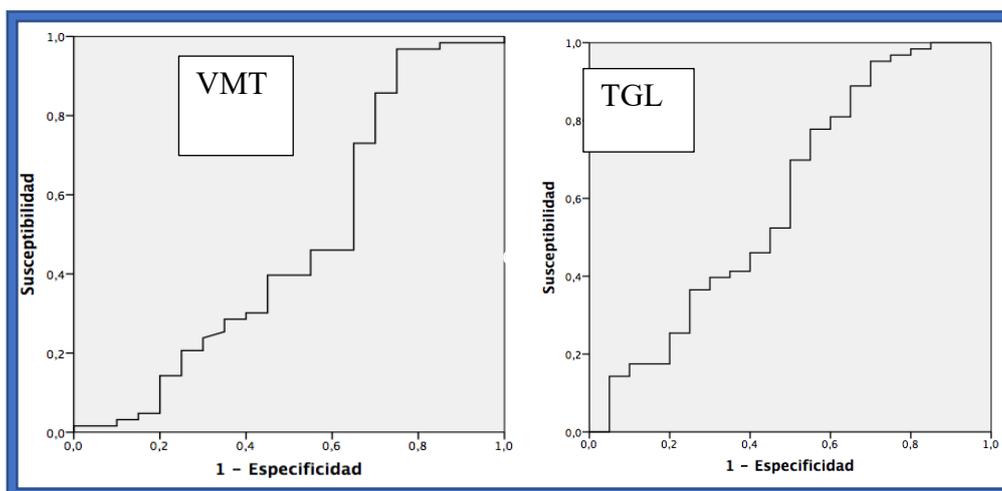


Figura 40. A. Curva ROC de la capacidad del VMT en el ^{18}F -FDG PET/CT basal, para discriminar SPB de alto grado de los de bajo grado. B. Curva ROC de la capacidad de la TGL del ^{18}F -FDG PET/CT basal, para discriminar SPB de alto grado de los de bajo grado.

Area	Error típ.	Sig. asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,474	,085	,729	,307	,641

Tabla 43. Análisis ROC. Capacidad del valor del VMT en el ^{18}F -FDG PET/CT basal, para discriminar SPB de alto grado de los de bajo grado.

Area	Error típ.	Sig. asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,599	,081	,183	,441	,757

Tabla 44. Análisis ROC. Capacidad del valor de la TGL del ¹⁸F-FDG PET/CT basal, para discriminar SPB de alto grado de los de bajo grado.

Para determinar la asociación entre el grado histológico (alto grado y bajo grado) y las variables VMT y TGL del ¹⁸F-FDG PET/CT basal, se realizó la prueba T-student. Se obtuvieron los siguientes resultados:

- *Para el valor VMT:* No se encontró una relación estadísticamente significativa ($p=0.36$) (Tabla 45).
- *Para el valor TGL:* No se encontró una relación estadísticamente significativa entre el grado de los SPB y el valor TGL, $p=0.34$ (Tabla 46).

	ALTOGRADO	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	
VMT	0	20	333,2146	545,92489	122,07252	
	1	63	224,7947	436,42297	54,98413	
Prueba T para la igualdad de medias						
t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
					Inferior	Superior
,910	81	,366	108,41986	119,19995	-128,75064	345,59037

Tabla 45. Resultados de la prueba T-student comparando las medias del VMT en el ¹⁸F-FDG PET/CT basal, entre los SPB de alto grado y los de bajo grado.

	ALTOGRADO	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	
TGL	0	20	1979,23	6813,53	1523,55	
	1	63	1073,15	1924,16	242,42	
Prueba T para la igualdad de medias						
t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
					Inferior	Superior
,953	81	,343	906,08	950,7971999	-985,70	2797,87

Tabla 46. Resultados de la prueba T-student comparando las medias de la TGL en el ¹⁸F-FDG PET/CT basal, entre los SPB de alto grado y los de bajo grado.

6.4. Análisis del ¹⁸F-FDG PET/TC de seguimiento:

De los 83 pacientes analizados, a 38 se les realizó ¹⁸F-FDG PET/TC post tratamiento (o de seguimiento). Para el análisis estadístico no se tuvieron en cuenta los pacientes con estudios de seguimiento que fueron dados como falsos negativos. En total se descartaron 7 estudios por este motivo (por presencia de nódulos pulmonares que no tienen avidéz por la ¹⁸F-FDG). Tampoco se tuvieron en cuenta dos estudios que presentaron metástasis hepáticas en el seguimiento. Solo se tuvo en cuenta para el análisis estadístico el primer ¹⁸F-FDG PET/TC realizado después del tratamiento.

Entre el estudio basal y el primer ¹⁸F-FDG PET/TC de seguimiento, hubo una media de 9 meses (mediana de 5 meses). La distribución de las mediciones SUV (SUV_{max} SUV_{mean}, SUV_{peak}), y los parámetros de cuantificación metabólica basados en el volumen (TGL y VMT) del ¹⁸F-FDG PET/TC control, se muestran en la tabla 47.

	SUVmax	SUVmean	SUVpeak	VMT	TGL
MEDIA	3,6506897	1,81	3,0027586	104,64	283,29
MEDIANA	2,85	1,85	2,5	40,32	117,25

Tabla 47. Distribución de mediciones SUV y los parámetros de cuantificación TGL y VMT metabólica del ¹⁸F-FDG PET/TC control.

Se calculó el porcentaje de disminución (% DISM) de cada una de las mediciones del ¹⁸F-FDG PET/TC control, teniendo en cuenta la diferencia entre las mediciones realizadas en el estudio basal y las realizadas en el control, usando la fórmula: % DISM= [(med basal – med control)/med basal] x 100. Se tabularon los resultados, asignando el valor 0% a las diferencias que tuvieran valor negativo (por incremento de alguna de las mediciones en el estudio de control).

La media y la mediana del porcentaje de disminución de cada parámetro fueron calculadas, obteniendo los siguientes resultados (Tabla 48):

% DISM VALORES 18F-FDG PET/TC DE SEGUIMIENTO					
	SUVmax	SUVmean	SUVpeak	VMT	TGL
MEDIA	57,11%	53,88%	57,04%	52,38%	61,51%
MEDIANA	52,26%	47,70%	49,59%	57,63%	72,61%

Tabla 48. Disminución porcentual (%DISM) de valores SUV y parámetros de cuantificación metabólica del ¹⁸F-FDG PET/TC de seguimiento.

6.5. Análisis de la Supervivencia:

Se realizó un estudio de función de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier, excluyendo los pacientes con causas de muerte diferentes al SPB (en nuestro caso, un paciente con linfoma en tratamiento con QT, un paciente con mieloma múltiple y otro con cáncer de pulmón). La media de seguimiento fue de 30 meses (mediana de 22 meses), con un total de 21 pacientes fallecidos. El tiempo medio de supervivencia global fue de 55,2 meses (error típico de 4,4, IC del 95% de 46,5 - 64, mediana 60 meses) (Figura 41, tabla 49).

Estimación	Error típico	Media		Mediana Estimación
		Intervalo de confianza al 95%		
		Límite inferior	Límite superior	
55,26	4,46	46,50	64,01	60,00

Tabla 49. Supervivencia global.

En el estudio de supervivencia libre de enfermedad (SLE), un total de 49 pacientes fueron documentados como libres de enfermedad en algún momento del estudio, de los cuales, 17 presentaron recaída. El tiempo medio de supervivencia sin recaída fue de 47,9 meses (error típico de 5,5, IC del 95% de 36,9 – 58,8). (Figura 42, tabla 50).

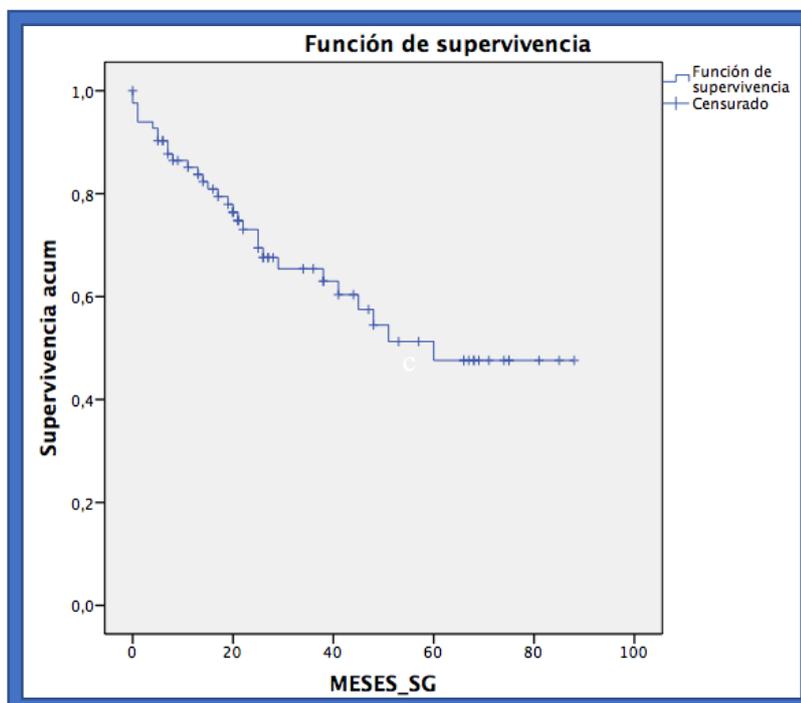


Figura 41. Supervivencia Global.

Media			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
55,261	4,467	46,507	64,016

Tabla 50. Supervivencia libre de enfermedad.

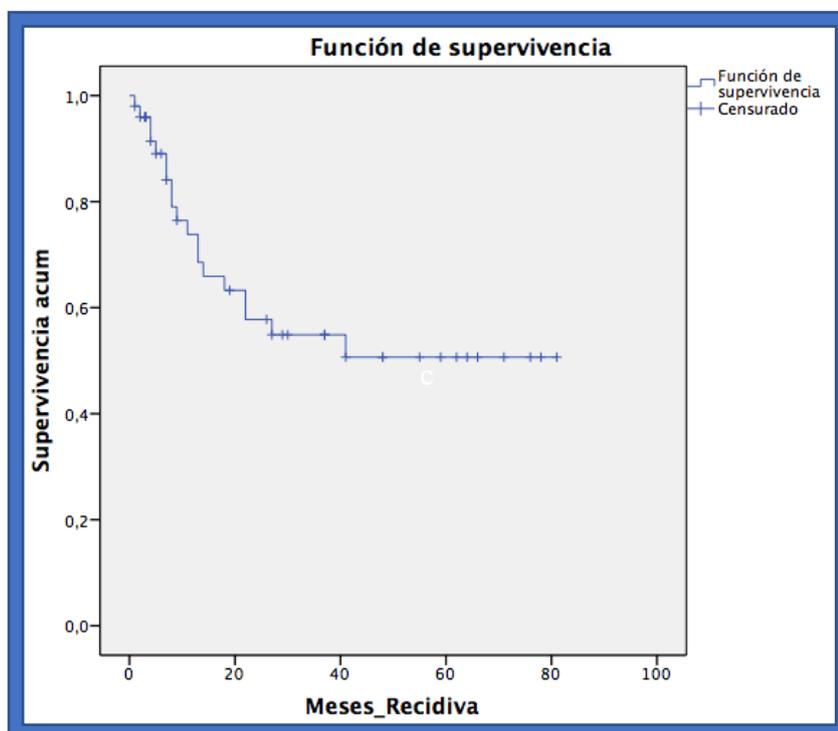


Figura 42. Supervivencia libre de Enfermedad.

6.6. Utilidad pronóstica de los valores SUV (SUV_{max} , SUV_{mean} y SUV_{peak}) y los parámetros de cuantificación metabólica basados en el volumen (TGL y VMT) del ^{18}F -FDG PET/TC basal:

Se clasificaron los valores de cada variable medida en el ^{18}F -FDG PET/TC basal en dos grupos, teniendo en cuenta la mediana como punto de corte (un grupo conformado por los pacientes con un valor por encima del punto de corte, y el otro con valores por debajo del punto de corte). Se realizó un estudio de función de riesgo utilizando el método Log-Rank, elaborando curvas pareadas, para determinar si existían diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de SG y SLE de ambos grupos, y así establecer el valor pronóstico de los valores SUV del ^{18}F -FDG PET/TC basal. Se obtuvieron los siguientes resultados:

- *Para el valor SUV_{max}* : La mediana del valor SUV_{max} del ^{18}F -FDG PET/TC basal fue de 7,1 (punto de corte); de los 83 pacientes, 42 tenían valores de SUV_{max} superiores al punto de corte y 41 inferiores a él. Las curvas de supervivencia global de ambos grupos mostraron una clara separación entre ellas (Figura 43). El análisis mediante el método Log-Rank confirmó una diferencia estadísticamente significativa en la SG de los grupos establecidos, con una $p=0.037$ (IC 95% 12,5 – 69,4).

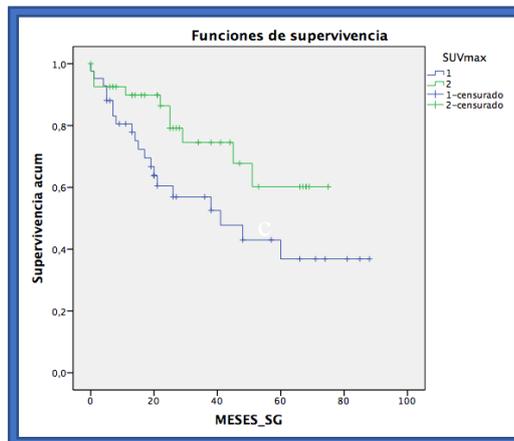


Figura 43. Curvas de SG según los valores SUV_{max} en el ^{18}F -FDG PET/TC basal.

- *Para el valor SUV_{mean}* : La mediana del valor SUV_{mean} del ^{18}F -FDG PET/TC basal fue de 3,6. De los 83 pacientes, 41 tenían valores de SUV_{mean} superiores al punto de corte. Las curvas de supervivencia global de ambos grupos no mostraron una clara separación entre ellas (Figura 44). En el análisis Log-Rank no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la SG de los grupos establecidos ($p=0.141$).

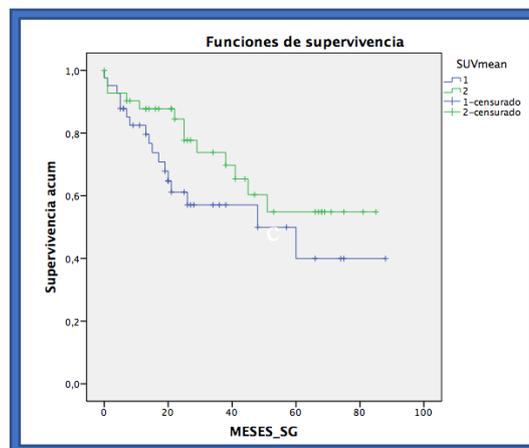


Figura 44. Curvas de SG según los valores SUV_{mean} en el ^{18}F -FDG PET/TC basal.

- *Para el valor SUV_{peak}* : La mediana del valor SUV_{peak} del ^{18}F -FDG PET/TC basal fue de 6,1; de los 83 pacientes, 43 tenían valores de SUV_{peak} superiores al punto de corte. Las curvas de supervivencia global de ambos grupos mostraron una clara separación entre ellas (Figura 45). El análisis Log-Rank confirmó que hay una diferencia estadísticamente significativa en la SG de los grupos establecidos, $p=0.05$ (IC 95% 13,1 – 68,8).

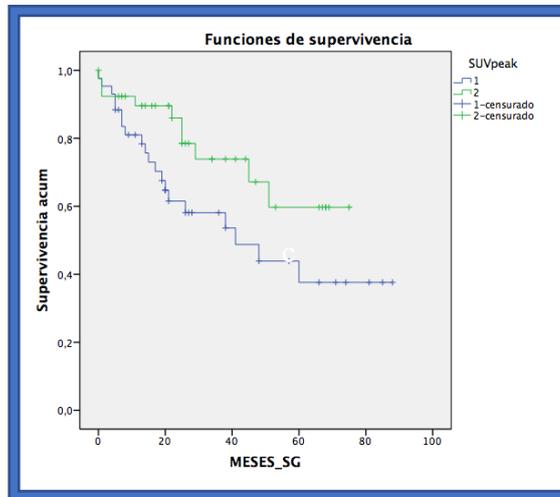


Figura 45. Curvas de SG según los valores SUV_{peak} en el ^{18}F -FDG PET/TC basal.

- *Para el valor VMT*: La mediana del VMT del ^{18}F -FDG PET/TC basal fue de 102,5 cm^3 ; de los 83 pacientes, 41 tenían valores de VMT superiores al punto de corte. Las curvas de supervivencia global de ambos grupos mostraron una clara separación entre ellas (Figura 46). El análisis mediante el método Log-Rank confirmó una diferencia estadísticamente significativa en la SG de los grupos establecidos, $p=0.022$ (IC 95% 7,8 – 74,1).

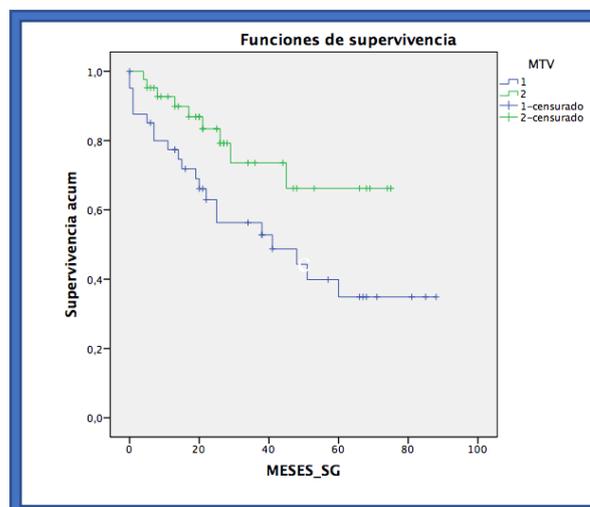


Figura 46. Curvas de SG según los valores del VMT en el ^{18}F -FDG PET/TC basal.

- *Para el valor TGL:* La mediana de la TGL del ^{18}F -FDG PET/TC basal fue de 335,07 (punto de corte); de los 83 pacientes, 42 tenían valores de TGL superiores al punto de corte y 41 inferiores a él. Las curvas de supervivencia global de ambos grupos mostraron una clara separación entre ellas (Figura 47). El análisis mediante el método Log-Rank confirmó una diferencia estadísticamente significativa en la SG de los grupos establecidos, con una $p=0.022$ (IC 95% 30,9 – 59).

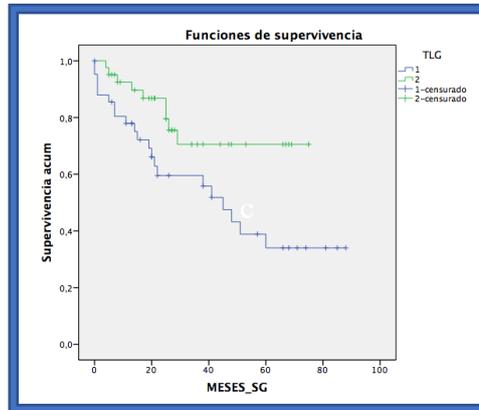


Figura 47. Curvas de SG según los valores de la TGL en el ^{18}F -FDG PET/TC basal.

El análisis Log-Rank en los valores SUV y los parámetros de cuantificación metabólica del ^{18}F -FDG PET/TC basal, no mostró una diferencia significativa en la SLE (SUV_{max} $p=0,51$ (figura 48), SUV_{mean} $p=0,74$ (figura 49), SUV_{peak} $p=0,60$ (figura 50), VMT $p=0,91$ (figura 51), TGL: $p=0,19$ (figura 52).

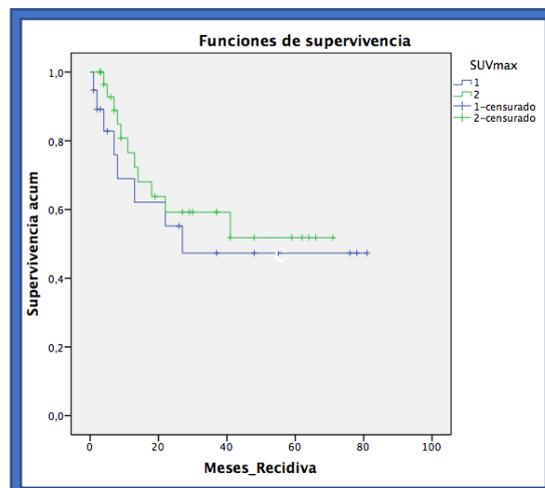


Figura 48. Curvas de SLE según los valores del SUV_{max} en el ^{18}F -FDG PET/TC basal.

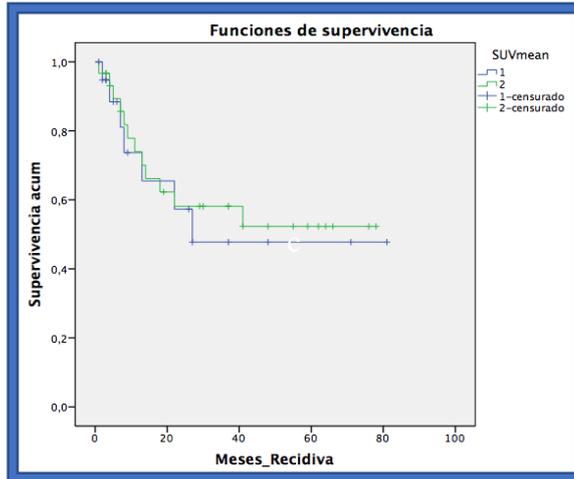


Figura 49. Curvas de SLE según los valores del SUV_{mean} en el ^{18}F -FDG PET/TC basal.

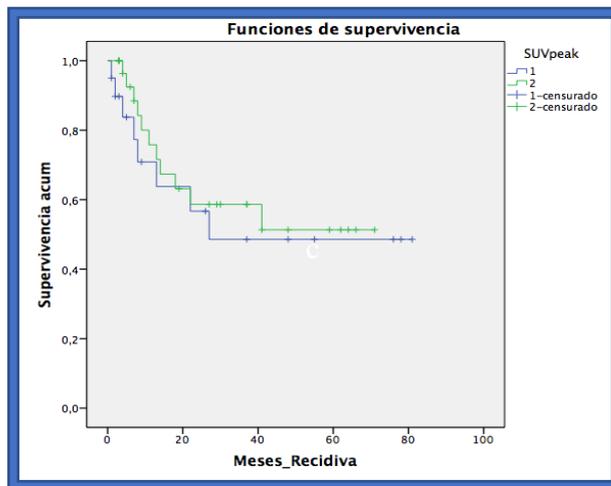


Figura 50. Curvas de SLE según los valores del SUV_{peak} en el ^{18}F -FDG PET/TC basal.

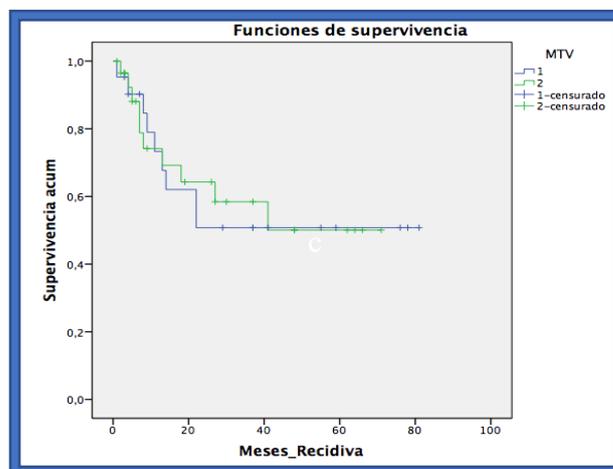


Figura 51. Curvas de SLE según los valores del VMT en el ^{18}F -FDG PET/TC basal.

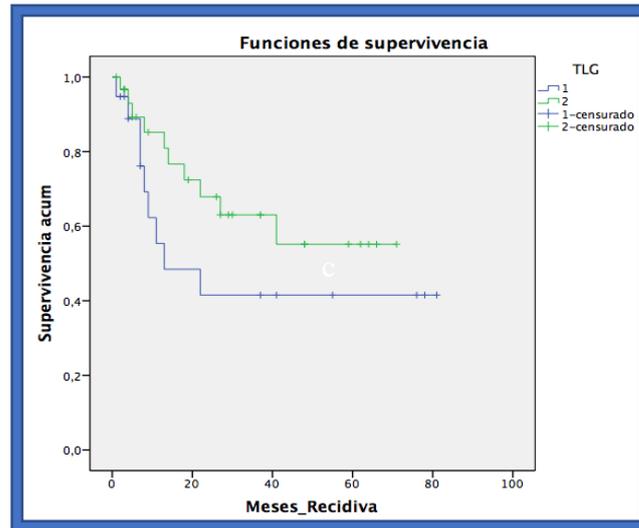


Figura 52. Curvas de SLE según los valores de la TGL en el ^{18}F -FDG PET/TC basal.

6.7. *Utilidad pronóstica de la %DISM (disminución porcentual) de los valores SUV (SUV_{max} , SUV_{mean} y SUV_{peak}) y los parámetros de cuantificación metabólica basados en el volumen (TGL y VMT) del ^{18}F -FDG PET/TC de seguimiento:*

Se calculó la disminución porcentual (%DISM) de los valores SUV y los parámetros de cuantificación metabólica basados en el volumen ^{18}F -FDG PET/TC de seguimiento con respecto al basal. Se calculó la mediana de la %DISM de cada variable, y se clasificaron los pacientes en dos grupos, teniendo en cuenta la mediana como punto de corte (el primer grupo de pacientes con un %DISM por encima de la mediana y el segundo con un %DISM por debajo de ella). Se realizaron las curvas de supervivencia (SG y SLE) de cada grupo, y mediante el método Log-Rank se determinó si existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, para establecer el valor pronóstico de la disminución en los valores medidos en el ^{18}F FDG PET/TC en pacientes con SPB.

- *Para el valor SUV_{max} :* La mediana de la %DISM del valor SUV_{max} en el ^{18}F -FDG PET/TC de seguimiento, fue de 52,26% (punto de corte); de los 29 pacientes, 15 tenían una %DISM superiores al punto de corte y 14 inferiores a él. Las curvas de supervivencia global de los grupos mostraron una clara separación entre ellas (Figura 53). El análisis mediante el método Log-Rank confirmó una diferencia estadísticamente significativa en la SG [$p=0,006$ (IC 95% 15,7 – 42,2)].

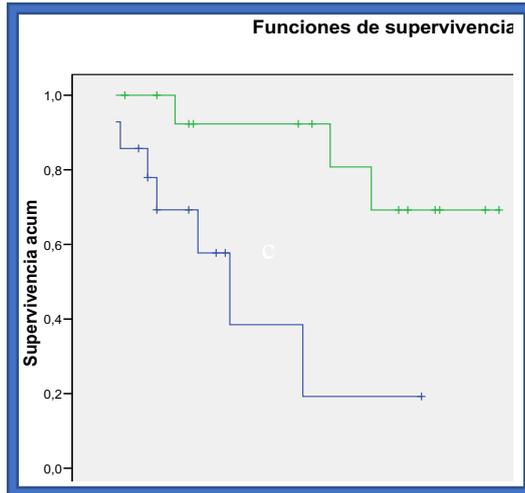


Figura 53. Curvas de SG según los valores de la %DISM del SUV_{max} en el ¹⁸F-FDG PET/TC de control post tratamiento.

- *Para el valor SUV_{mean} :* La mediana de la %DISM del valor SUV_{mean} en el ¹⁸F-FDG PET/TC de seguimiento fue de 47,7%. De los 29 pacientes, 15 tuvieron un %DISM superior a la mediana. Las curvas de supervivencia global de los grupos mostraron una clara separación entre ellas (Figura 54). El análisis Log-Rank confirmó una diferencia estadísticamente significativa en la SG de ambos grupos, $p=0,003$ (IC 95% 11,6 – 32,33).

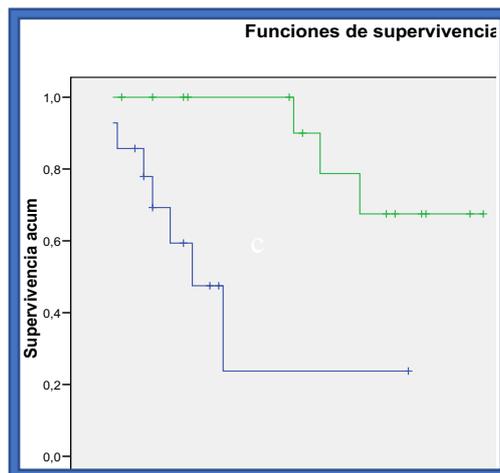


Figura 54. Curvas de SG según los valores de la %DISMN del SUV_{mean} en el ¹⁸F-FDG PET/TC control.

- *Para el valor SUV_{peak} :* La mediana de la %DISM del valor SUV_{peak} en el ¹⁸F-FDG PET/TC control fue de 49,59%; de los 29 estudios, 15 tenían una %DISM superiores al punto de corte. Las curvas de supervivencia global mostraron una clara separación entre ellas (Figura 55). El análisis Log-Rank confirmó una diferencia estadísticamente significativa en la SG de ambos grupos, con una $p=0,006$ (IC 95% 15,7 – 42,2).

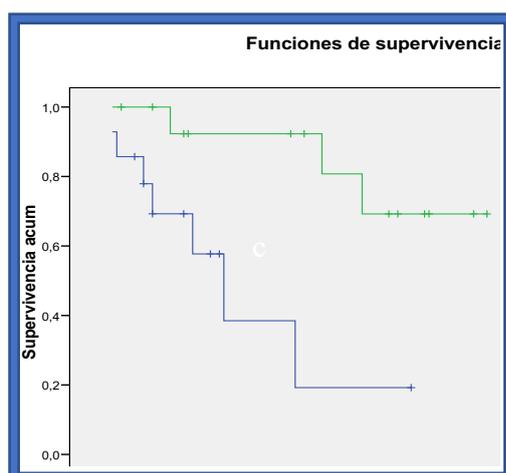


Figura 55. Curvas de SG según los valores de la %DISM del SUV_{peak} en el ^{18}F -FDG PET/TC de seguimiento.

- *Para el valor VMT:* La mediana de la %DISM del VMT en el ^{18}F -FDG PET/TC de seguimiento fue de 57,63%. De los 29 estudios, 15 tenían una %DISM superiores al punto de corte y 14 inferiores a él. El análisis Log-Rank confirmó una diferencia estadísticamente significativa en la SG de ambos grupos (figura 56), con una $p=0,006$ (IC 95% 15,8 – 42,09).

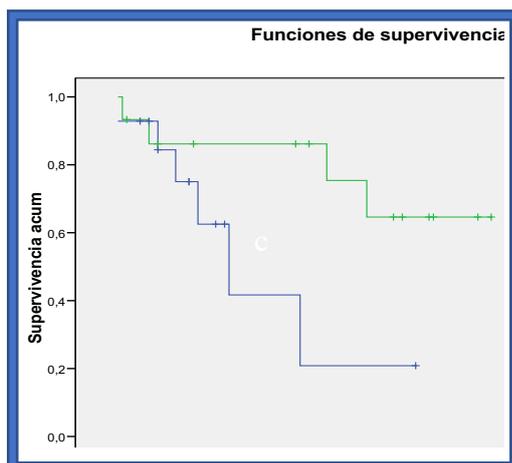


Figura 56. Curvas de SG según los valores de la %DISM del VMT en el ^{18}F -FDG PET/TC control.

- *Para la TGL:* La mediana de la %DISM de la TGL en el ^{18}F -FDG PET/TC control fue de 72,61%; de los 29 estudios, 15 tenían una %DISM superiores al punto de corte y 14 inferiores a él. Las curvas de supervivencia global comparada entre los grupos mostraron una clara separación entre ellas (Figura 57). El análisis mediante el método Log-Rank confirmó una diferencia estadísticamente significativa en la SG de ambos grupos, con una $p=0,003$ (IC 95% 11,9 – 32).

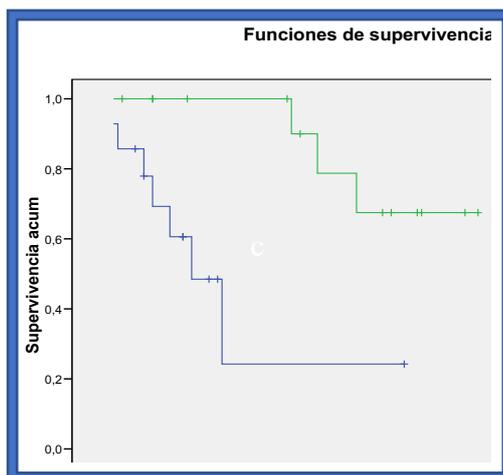


Figura 57. Curvas de SG según los valores de la %DISM de la TGL en el ^{18}F -FDG PET/TC control.

Al realizar las curvas de SLE comparativas y el análisis Log-Rank en la %DISM de los valores SUV y los parámetros de cuantificación metabólica (VMT y TG) del ^{18}F -FDG PET/TC control, solo se confirmó una diferencia estadísticamente significativa en las curvas de SLE del VMT, con una $p=0,003$ (IC 95% 4,7 – 13,2). (Figura 58).

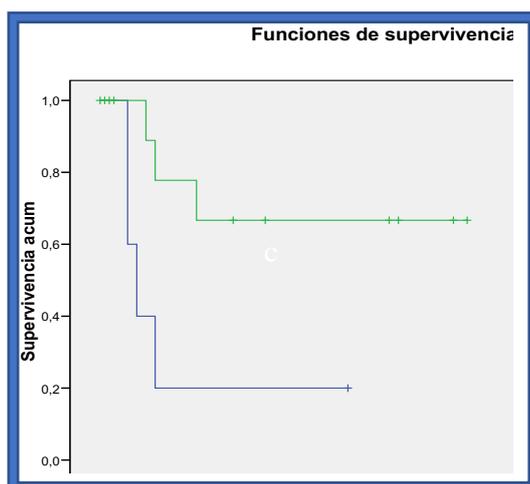


Figura 58. Curvas de SLE según la %DISM del VMT en el ^{18}F -FDG PET/TC control.

No se pudo establecer una diferencia estadísticamente significativa entre las curvas de SLE de los demás parámetros ^{18}F -FDG PET/TC control. Se obtuvieron los siguientes resultados: SUV_{max} : $p=0,16$ (figura 59), SUV_{mean} : $p=0,54$ (figura 60), SUV_{peak} : $p=0,16$ (figura 61), TGL: $p=0,16$ (figura 62).

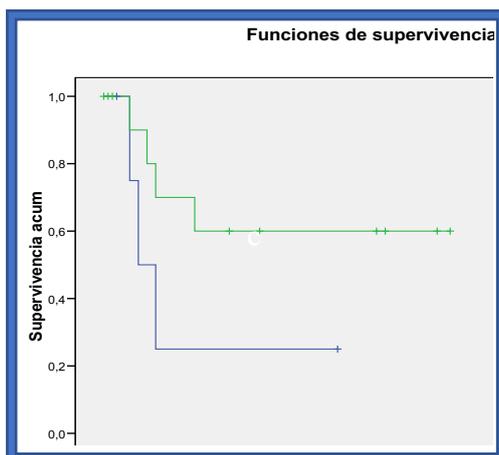


Figura 59. Curvas de SLE según la %DISM del SUV_{max} en el ^{18}F -FDG PET/TC control.

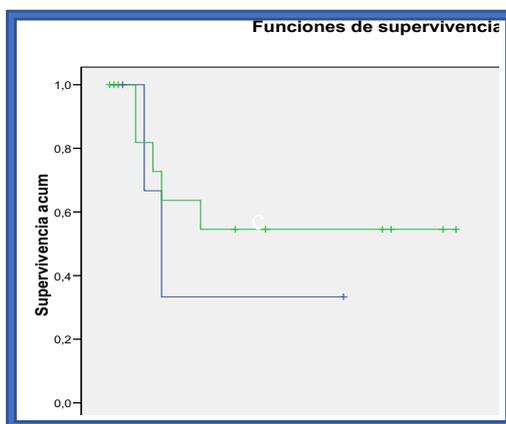


Figura 60. Curvas de SLE según la %DISM del SUV_{mean} en el ^{18}F -FDG PET/TC control.

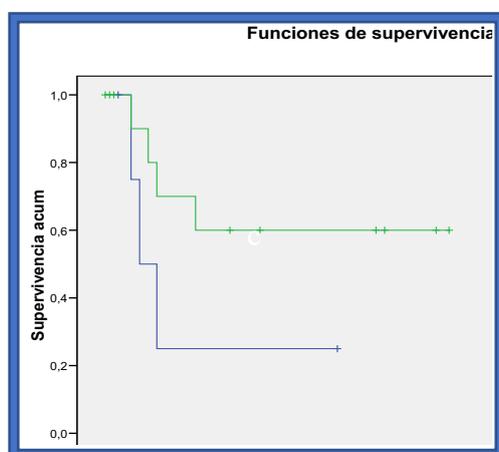


Figura 61. Curvas de SLE según la %DISM del SUV_{peak} en el ^{18}F -FDG PET/TC control.

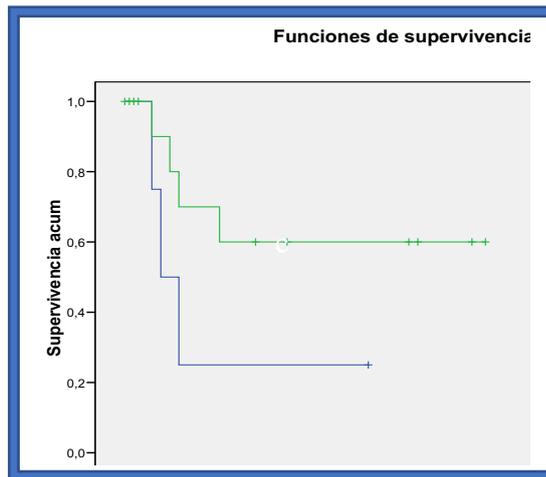


Figura 62. Curvas de SLE según la %DISM de la TGL en el ^{18}F -FDG PET/TC control.

DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN:

Los sarcomas de partes blandas son un grupo de tumores heterogéneo en cuanto a sus características y comportamiento biológico, lo cual dificulta su diagnóstico, y, por lo tanto, su estadificación. Los sistemas de estadificación de los SPB, están basados principalmente en la anatomía y en la patología, y constituyen criterios sólidos y reproducibles, críticos en el manejo de los tumores en general. Permiten realizar evaluaciones pronósticas relevantes en la elección del tratamiento, y comparar experiencias clínicas. Se utilizan varios sistemas para estadificar los SPB; el más aceptado es el sistema publicado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union against Cancer (IUCC)¹⁹¹.

Las imágenes diagnósticas juegan un papel relevante en la caracterización morfológica de las lesiones, y constituyen una herramienta básica en su estadificación. Según las recomendaciones de las principales guías de práctica clínica, la RM y la TC son las principales modalidades radiológicas para el diagnóstico y seguimiento para los SPB. Proporcionan datos de importancia pronóstica, determinante al momento de elegir el tipo de abordaje quirúrgico, tales como localización, tamaño, límites anatómicos, ubicación (superficial o profunda; compartimental o extra compartimental), relación con estructuras neurovasculares, patrón de realce (contraste), y sugerencias para la toma de biopsia¹⁴⁰.

La descripción morfológica muchas veces no es suficiente, por lo cual la imagen molecular, y particularmente, el ¹⁸F-FDGPET/TC, han tomado parte en el manejo del paciente oncológico, ya que proporciona información metabólica como medida indirecta de la función celular, basándose en la interacción de los tejidos con elementos radiactivos²⁴⁴. Los SPB en la mayoría de los casos tienen una alta captación de ¹⁸F-FDG, principio en el que se basa la utilidad del ¹⁸F-FDG-PET/TC como método no invasivo, en el diagnóstico y seguimiento de los SPB. Aún no se usa como prueba de rutina, pero, en términos generales, ha demostrado mayor utilidad que la TC en la detección de enfermedad metastásica oculta. Proporciona un valor adicional significativo a las imágenes de TC, porque los cambios en la actividad metabólica tumoral a menudo preceden a los cambios anatómicos, y se puede usar para clarificar los hallazgos ambiguos de la TC o la RM, o para evaluar la enfermedad metastásica compleja en pacientes que requieren cirugía¹⁸⁶. Puede usarse en pacientes con alergia al contraste intravenoso, y en pacientes con enfermedad peritoneal. Puede tener utilidad pronóstica; y en la estadificación, clasificación y determinación de la respuesta a la quimioterapia. Se han desarrollado modelos compartimentales que permiten calcular la concentración de la actividad en una lesión, con el objetivo de crear un método estándar, de los cuales el más utilizado el SUV. El valor SUV_{max} se correlaciona con el grado tumoral y tiene valor pronóstico, siendo un factor predictor independiente en la supervivencia y progresión de la enfermedad. Schuetze y colaboradores¹⁸⁷ concluyeron que el SUV_{max} del ¹⁸F-FDG-PET/TC basal, y la disminución del SUV_{max} después de la quimioterapia preoperatoria,

identificaron de forma independiente a pacientes con alto riesgo de recurrencia, de forma significativamente más precisa que los criterios RECIST.

El pilar fundamental en el diagnóstico de los SPB es la anatomía patológica, y el tipo histológico de por sí puede estar relacionado con el comportamiento biológico del tumor. Sin embargo, el tipo histológico no siempre proporciona información suficiente. Se ha comprobado que el grado histológico es el primer factor predictor en el desarrollo de metástasis y es determinante en la mortalidad específica asociada a la enfermedad^{9,148}. Se han propuesto diferentes sistemas para evaluar el grado histológico, basados en el valor pronóstico de las características anatomopatológicas de los SPB. El sistema propuesto por la FNCLCC es el más documentado y probado, y tiene la menor variabilidad interobservador¹⁵⁹. Muchos estudios han demostrado que los parámetros metabólicos medidos en la ¹⁸F-FDG PET/TC, se correlacionan con el grado histológico. Basándose en la capacidad del SUV_{max} de predecir el grado histológico según la clasificación de la FNCLCC, se ha planteado la posibilidad de incorporarlo en los modelos predictivos, dado que los resultados de la ¹⁸F-FDG PET/TC se correlacionan con el pronóstico en el cáncer de pulmón, el cáncer de esófago y el cáncer anal, lo cual apoya firmemente su utilidad en la práctica clínica^{314,316}. El presente trabajo retoma esta línea de investigación, con la finalidad de esclarecer la aplicabilidad de los valores SUV del ¹⁸F-FDG PET/TC como un criterio útil en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con SPB, y su valor pronóstico.

Realizamos un estudio retrospectivo en 83 pacientes con SPB, con diagnóstico confirmado por anatomía patológica que incluyera el grado histológico según los criterios de la FNCLCC, y que contaran con ¹⁸F-FDG PET/TC basal. La distribución por sexos fue del 50,6 % en hombres y 49,4% mujeres, y la mediana de edad al diagnóstico fue 56 años. Según los datos epidemiológicos publicados por la NCBDB en U.K y la NCHS en U.S.A, la proporción de SPB es similar en ambos sexos con un valor aproximado del 51% en hombres y 49% en mujeres^{13,16}. En las estadísticas del NCI la mediana de edad al diagnóstico es entorno a los 60 años¹³. Los grupos tumorales más frecuentes en nuestro estudio fueron los tumores adipocíticos (31%), tumores de músculo liso (16%), tumores fibroblásticos/miofibroblásticos (13%), y sarcomas indiferenciados o no clasificados (13%). Los subtipos tumorales más frecuentes fueron los liposarcomas (34%), leiomiomas (14%), y el sarcoma pleomorfo no diferenciado (12%). Según el estudio RARECARE en Europa los tipos de SPB más frecuentes son el leiomioma (20%), sarcomas NOS (18%), y el liposarcoma (10%)⁵. La American Cancer Society establece que los tipos más comunes de SPB son el sarcoma pleomórfico indiferenciado, el liposarcoma y el leiomioma¹⁵. La distribución por grado histológico en nuestra población evidenció el predominio de las lesiones de alto grado (grado 2 y 3 de la FNCLCC), constituyendo el 75,8% de la muestra. El 87,88% de los pacientes que desarrollaron metástasis a distancia durante el seguimiento fueron de alto grado histológico. Según las bases de datos del Memorial Sloan-Kettering y la EORT, la incidencia de metástasis se correlaciona con el grado tumoral de cada grupo histológico; el 90% de los SPB que desarrollan metástasis pulmonares son

de alto grado^{319,320}. Las localizaciones más frecuentes de los SPB en nuestro estudio fueron los miembros inferiores (45%), abdomen y pelvis (30%), y las extremidades superiores (12%). Según el NCIN y el estudio RARECARE, en el Reino Unido y en la Unión Europea las extremidades son la localización más frecuente de los SPB^{5,13}. En U.S.A el 40% de los SPB se localizan en las extremidades, y el 38% en abdomen y pelvis, resultados que varían según el tipo histológico. Al analizar la distribución de los valores SUV (SUV_{max} , SUV_{mean} y SUV_{peak}) en el PET/TC basal, encontramos que las medianas de los valores SUV fueron más altas en los SPB de alto grado que en los de bajo grado. Un metaanálisis de Ioannidis y colaboradores³¹⁵ que incluyó 15 estudios, evaluó el rendimiento del PET/CT en el diagnóstico y clasificación por grado histológico en pacientes con SPB, encontrando que los SPB grado 2 y 3 (FNCLCC) tienen valores SUV más altos que los de grado 1. Macpherson y colaboradores³¹⁶ realizaron un estudio retrospectivo que incluyó más de 900 pacientes, concluyendo que en los sarcomas de alto grado se asocian a valores SUV_{max} más altos que los de bajo grado, especialmente en el sarcoma pleomórfico indiferenciado y el leiomioma^{310,316}. En términos generales la literatura establece que los SPB de bajo grado tienen valores SUV más bajos^{314,321,322,323}, sin embargo, el tipo histológico puede influir en el rendimiento diagnóstico del PET/TC para discriminar el grado histológico; según Sambri y colaboradores³²¹, la utilidad de la prueba disminuye en el liposarcoma mixoide y el sarcoma sinovial.

Al realizar un análisis de curvas ROC en nuestra población, para establecer la utilidad de los valores SUV, el VMT, y la TGL del PET/TC basal en la determinación del grado histológico en pacientes con SPB, encontramos que el valor SUV_{max} 3,9 es el punto de corte óptimo para discriminar los SPB de alto grado de los de bajo grado [AbC 0,824 (IC del 95% 0,717 – 0,931), sensibilidad: 84%, especificidad: 30%]; el punto de corte en el valor SUV_{mean} fue 2,5 [AbC 0,798 (IC del 95% 0,682 – 0,914) sensibilidad: 81%, especificidad: 30%], y en el valor SUV_{peak} 3,73 [AbC de 0.817 (IC del 95% 0.708 – 0.926), sensibilidad 81%, especificidad: 30%]. No se encontró un valor óptimo para discriminar los SPB de alto grado histológico de los de bajo grado para el VMT (AbC 0.474) ni para la TGL (AbC 0.59). En la literatura generalmente se utiliza el SUV_{max} como referente para determinar el grado histológico en SPB, debido a su uso más extendido, y se ha establecido en diversos estudios que valores SUV_{max} por encima de 1.6 - 6.5 podrían corresponder a SPB de alto grado^{315,324,325,326}. Según Ioannidis y colaboradores³¹⁵ un valor SUV_{max} 2 podría discriminar los SPB de alto de los de bajo grado; para Benz y colaboradores³²⁴ un valor SUV_{max} 5,2 sería el punto de corte óptimo (sensibilidad: 74%, especificidad: 91%, AbC: 0.85). En contraparte Choi y colaboradores²⁹⁰ concluyeron que la TGL tiene una mayor exactitud en cuanto a discriminar los SPB de alto grado (AbC 0.802) que el SUV_{max} (AbC 0.726), y el VMT (AbC 0.681). Al realizar la prueba T-student, encontramos una relación estadísticamente significativa entre el grado histológico de los SPB según los criterios de la FNCLCC y los valores SUV_{max} [$p=0.04$ (IC del 95% -10,12 a -1,93)], SUV_{mean} [$p=0.01$ (IC del 95% -3,62 a -0,42)] y SUV_{peak} [$p=0.006$ (IC del 95% -8,35 a -1,44)] el ¹⁸F-FDG PET/TC basal. Massardo y colaboradores³²⁷ analizaron más de 200 pacientes con sarcomas a los que se

les realizó PET/TC basal, concluyendo que el valor SUV_{max} está relacionado con el grado histológico del tumor, la actividad mitótica y la celularidad, entre otros parámetros histológicos con utilidad pronóstica. Otros autores igualmente han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los valores SUV_{max} de los SPB de alto grado y los de bajo grado, independientemente del subtipo histológico^{316,328}, sugiriendo una relación entre ambas variables. En un estudio realizado en la universidad de Heidelberg (Alemania), la media del valor SUV_{max} en los SPB de grado 1 fue de 1.3 (rango de 0.37 – 1.9). En los SPB de grado 2 la media fue de 2.7 (rango de 1.2 – 6), y en los de grado 3 fue 4.5 (rango de 1.4 - 9.1), existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ellas ($p < 0.001$). Estos resultados permiten inferir que el SUV_{max} del PET/TC basal puede ser útil en la clasificación de los SPB, ya que aumenta con el grado tumoral, aunque no con el tamaño de los mismos, independientemente del tipo histológico³⁰⁸. Rakheja y colaboradores³²⁹ estudiaron la relación entre la actividad metabólica de los sarcomas y sus características histopatológicas, encontrando una correlación estadísticamente significativa entre el grado tumoral y el valor SUV_{max} [($p < 0.0001$); en SPB grado 1 la media de SUV_{max} fue 3.0, en los de grado 2 la media del SUV_{max} fue 5.2, y en los de grado 3 media SUV_{max} de 10.0,].

Los valores SUV evalúan una parte específica de la lesión que corresponde al tejido incluido en un volumen de interés delimitado por el operador. Se han estudiado parámetros que tienen en cuenta el volumen total del tumor, desarrollados hace varias décadas y reintroducidos en los últimos años en la mayoría de las estaciones de trabajo, seguramente por la mayor capacidad computacional de la que se dispone en la actualidad. Larson publicó en 1999 los parámetros volumétricos más conocidos, siendo estos el volumen metabólico tumoral (VMT) y la tasa de glicólisis (TGL)^{288,294}. Al analizar los parámetros VMT y TGL del PET/CT basal en nuestra población, encontramos que la mediana de la TGL fue mayor en los SPB de alto grado que en los de bajo grado, similar a lo que ocurre con los valores SUV; en el caso del VMT la mediana fue más baja en los SPB de alto grado que en los de bajo grado. Al realizar un análisis mediante curvas ROC, no encontramos un valor óptimo para el VMT [AbC de 0,474 (IC del 95% 0,307 – 0,641)] ni para la TGL [AbC de 0.599 (IC del 95% 0,441 – 0,757)] como puntos de corte para discriminar los SPB de alto grado de los de bajo grado. Tampoco encontramos una asociación estadísticamente significativa entre el grado histológico y las variables VMT ($p: 0.36$) y TGL ($p: 0.34$) del PET/CT basal. Estos hallazgos podrían explicarse en el contexto de los resultados obtenidos por Schwarzbach y colaboradores³⁰⁸, según los cuales hay una relación estadísticamente significativa entre la actividad metabólica del tumor y el grado histológico independiente del tamaño, ya que el valor SUV aumenta con el grado histológico (FNCLCC) y no con las dimensiones de la lesión.

En el estudio de función de supervivencia (Kaplan-Meier) la media de seguimiento fue de 30 meses (mediana de 22 meses), con un total de 21 pacientes fallecidos. El tiempo medio de SG fue de 55,2 meses (error típico de 4,4, IC del 95% de 46,5 – 64, mediana de 60 meses), y la media de supervivencia

libre de enfermedad de 47,9 meses (error típico de 5,5, IC del 95% de 36,9 – 58,8). Según el Atlas de Mortalidad por Cáncer y otras Causas en España (1978-1992), las tasas de mortalidad ajustadas por 100.000 habitantes de tumores asociados al tejido conectivo, fue de 0,78 en hombres y 0.54 en mujeres, con una media de edad al diagnóstico fue 53,82 años en hombres y de 56,62 en mujeres. El porcentaje de riesgo acumulado de muerte desde el nacimiento hasta los 75 años fue de 0.06 en hombres y 0.04 en mujeres²². La Asociación Española contra el Cáncer (AECC), publica en su página web los datos del Instituto Nacional de Estadística (España), cifrando en 650 los fallecimientos por SPB en 2017. En Alemania la mediana de SG en los años 2003 - 2012 en pacientes con SPB fue de 69.96 meses (IC 95% 5.50 – 6.08)²⁰. En términos generales los datos de supervivencia publicados indican una gran variabilidad en relación al tipo histológico; según la NCBd, los resultados de supervivencia más favorables son para el dermatofibrosarcoma NOS (supervivencia a 5 años del 92%), seguido del liposarcoma bien diferenciado (84%), y los menos favorables son para el rabdomiosarcoma NOS (24%), el condrosarcoma desdiferenciado (19%), y el rabdomiosarcoma pleomórfico (27%)¹⁴.

Para establecer el valor pronóstico de los valores SUV, el VMT, y la TGL medidos en el PET/TC basal, realizamos un estudio de función de riesgo (Log-Rank). Se clasificaron los valores de cada uno de los parámetros metabólicos medidos en el PET/TC basal en dos grupos, teniendo en cuenta la mediana como punto de corte. La mediana del valor SUV_{max} en el PET/TC basal fue de 7.1, para el valor SUV_{mean} fue 3.6, y para el valor SUV_{peak} 6.1. El análisis Log-Rank confirmó una diferencia estadísticamente significativa en la SG de los grupos establecidos para el valor SUV_{max} [$p=0.037$ (IC 95% 12,5 – 69,4)] y para el valor SUV_{peak} [$p=0.05$ (IC 95% 13,1 – 68,8)]. Para el valor SUV_{mean} no hubo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.141$). La mediana del VMT en el PET/TC basal fue de 102,5 cm^3 , y la de la TGL 335,07. El análisis Log-Rank confirmó una diferencia estadísticamente significativa en la SG entre los grupos establecidos para el VMT [$p=0.022$ (IC 95% 7,8 – 74,1)] y para la TGL [$p=0.022$ (IC 95% 30,9 – 59)]. El análisis univariante no estableció una diferencia estadísticamente significativa en la SLE en ninguna de las variables estudiadas (SUV_{max} : $p=0,51$, SUV_{mean} : $p=0,74$, SUV_{peak} : $p=0,60$, VMT: $p=0,91$, TGL: $p=0,19$). Estos resultados sugieren que los valores SUV_{max} , SUV_{peak} , VMT y TGL del PET/TC basal, pueden ser variables predictoras de la SG en pacientes con SPB. Según Hong y colaboradores²⁹¹ el SUV_{max} ($p=0.008$) y el SUV_{mean} ($p=0.032$) de la lesión primaria son factores predictores independientes de SG en pacientes con SPB; en sus resultados los parámetros metabólicos basados en el volumen (VMT y TGL) no proporcionaron información pronóstica adicional. Un metaanálisis publicado por Chen y su equipo³¹³ concluyó que el SUV_{max} , el VMT y la TGL del PET/TC basal tienen un valor pronóstico significativo en la SG de los pacientes con SPB, por lo cual pueden ser útiles en la identificación de pacientes de alto riesgo. Otro metaanálisis (Li y colaboradores)³³⁰ refiere que el SUV_{max} , el VMT y la TGL podrían tener significancia pronóstica en la SG y SLE en pacientes con sarcomas. Los resultados de Kubo y colaboradores³³¹ igualmente sugieren que valores SUV_{max} elevados en el PET/TC basal se relacionan con una SG más corta ($p=0.004$) en pacientes con SPB. En un metaanálisis realizado en China

por el laboratorio principal estatal de bioterapias (SKLB, State Key Laboratory of Biotherapy), los valores SUV_{max} , VMT y TGL del PET/TC basal tuvieron un valor pronóstico significativo para la SG y la supervivencia libre de progresión (SLP) de forma general³³². Según estos resultados, los pacientes con valores elevados de SUV_{max} , VMT y TGL pueden estar relacionados con una menor supervivencia, y podrían ser útiles para identificar pacientes con alto riesgo de progresión.

En nuestra población 29 pacientes con PET/TC de seguimiento fueron analizados. Entre el estudio basal y el de seguimiento hubo una mediana de 5 meses (media de 9 meses). Se calculó la disminución porcentual (%DISM) de los valores SUV y los parámetros de cuantificación metabólica basados en el volumen (VMT y TGL) del PET/TC de seguimiento con respecto al basal, y se clasificaron los pacientes en dos grupos teniendo en cuenta la mediana de la %DISM como punto de corte. Por medio de un análisis Log-Rank se estableció si existían diferencias estadísticamente significativas en la SG entre los grupos. Las medianas de la %DISM fueron: para el SUV_{max} 52,26%, para el SUV_{mean} 47,7%, para el SUV_{peak} 49,59%, 57,63% para el VMT y 72,61% para la TGL. El análisis Log-Rank confirmó una diferencia estadísticamente significativa en la SG en los grupos establecidos, para la %DISM del valor SUV_{max} [$p=0,006$ (IC 95% 15,7 – 42,2)], la %DISM del SUV_{mean} : [$p=0,003$ (IC 95% 11,6 – 32,33)], la %DISM del SUV_{peak} [$p=0,006$ (IC 95% 15,7 – 42,2)], la %DISM del VMT [$p=0,006$ (IC 95% 15,8 – 42,09)], y para la %DISM de la TGL [$p=0,003$ (IC 95% 11,9 – 32)]. Solo se confirmó una diferencia estadísticamente significativa entre las curvas de SLE de la %DISM del VMT, con una $p=0,003$ (IC 95% 4,7 – 13,2). No se pudo establecer una diferencia estadísticamente significativa entre las curvas de SLE de la %DISM en los otros parámetros medidos en el PET/TC de seguimiento (%DISM SUV_{max} : $p=0,16$, %DISM SUV_{mean} : $p=0,54$, SUV_{peak} : $p=0,16$, %DISM TGL: $p=0,16$). La mayoría de los estudios publicados con respecto a la utilidad pronóstica del PET/TC en la valoración de la respuesta al tratamiento en pacientes oncológicos, tienen como referencia el valor SUV_{max} . Se ha sugerido que la disminución del valor SUV en el PET/TC de seguimiento (o post tratamiento) podría tener utilidad para valorar la respuesta terapéutica en pacientes con adenocarcinoma gastroesofágico^{333,334}, cáncer de esófago^{335,336}, mama^{337,338,339} pulmón^{340,341,342}, y linfomas^{343,344,345,346} entre otros, aunque la mayoría de los estudios publicados hacen referencia al tratamiento quimioterápico. La disminución en los valores SUV después de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con SPB se ha asociado a una respuesta favorable, que puede variar según la histología del sarcoma^{238,239}. Según Evilevitch y colaboradores²⁴⁰, la diferencia entre los valores SUV del estudio basal y post tratamiento, es más preciso para evaluar la respuesta tumoral que la presencia de necrosis o los criterios RECIST en pacientes con SPB de alto grado. Un metaanálisis publicado por Chen y colaboradores³¹³ concluyó que los valores SUV_{max} , VMT y TGL de la ^{18}F -FDG PET-CT basal, son marcadores pronósticos significativos en la supervivencia global, constituyendo una herramienta eficaz para identificar a los pacientes con alto riesgo de progresión. Según sus resultados, los pacientes con un valor SUV_{max} elevado podrían estar relacionados con una menor supervivencia. En su análisis de los valores SUV_{max} después del tratamiento, sugieren que la PET/TC con ^{18}F -FDG puede ser útil

para valorar la respuesta terapéutica y como herramienta de seguimiento en pacientes con SPB. El grupo GEIS en una de sus actividades de divulgación científica (Sarconnect 2018: Abordaje del tratamiento de SPB) propone el PET/TC como una herramienta útil para valorar la respuesta a tratamiento, estableciendo que una disminución de los valores SUV o SUL del 75% o un foco con menor actividad que el hígado son criterios de buena respuesta terapéutica³⁴⁷. Schuetze y colaboradores¹⁸⁷ analizaron 46 pacientes con SPB de alto grado localizados en extremidades superiores tratados con QT neoadyuvante; en el análisis de supervivencia mediante el método Kaplan-meier, hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de recaída ($p=0.01$) y en la supervivencia global ($p=0.02$) en los pacientes con una disminución porcentual de más del 40% del valor SUV_{max} tras el tratamiento, al compararlos con los pacientes no respondedores. También encontraron diferencias significativas en la supervivencia libre de recurrencia ($p=0.004$) y en la SG ($p=0.05$), en los pacientes que adicionalmente tuvieron un valor SUV_{max} menor de 6 en el estudio basal. Un estudio realizado en la Universidad de California, encontró que la disminución del valor SUV_{peak} mayor al 26% tras el primer ciclo de terapia neoadyuvante ($p=0.041$; HR, 0.27; IC95% 0.08-0.93), y mayor al 57% al finalizar el tratamiento ($p=0.045$; HR, 0.32; IC95% 0.10-0.98) fueron factores predictores de supervivencia significativos en pacientes con SPB³⁴⁸. Un metaanálisis que analizó 63 estudios, encontró una relación estadísticamente significativa entre el valor SUV_{max} del PET/TC post tratamiento y los resultados de supervivencia (SG y SLP) en pacientes con SPB³³².

Los resultados obtenidos con respecto al porcentaje de disminución del valor SUV_{max} en el PET/TC post tratamiento son congruentes con los criterios de respuesta metabólica para los tumores evaluados con ^{18}F -FDG-PET/TC publicados por la EORTC, basados en los resultados publicados por Young y colaboradores¹⁸⁹. Estos definen la respuesta metabólica completa, respuesta metabólica parcial, enfermedad metabólica estable, o progresión metabólica de la enfermedad. Si trasladamos nuestros resultados a los criterios EORTC, los pacientes con mejores resultados de SG y SLE basados en la %DISM del ^{18}F -FDG PET/TC post tratamiento, entrarían en las categorías de respuesta metabólica parcial (una reducción de un mínimo de $15 \pm 25\%$ en el SUV tumoral después de un ciclo de quimioterapia, y más del 25% después de más de un ciclo de tratamiento) y respuesta metabólica completa (resolución completa de la captación dentro del volumen del tumor, de modo que no se distinguiera del tejido normal circundante). Se debe tener en cuenta que los criterios de Young están basados en el valor SUV normalizado con el área de superficie corporal en m^2 . Wahl y colaboradores³⁴⁹ introdujeron en el 2009 los criterios PET de respuesta para tumores sólidos (PERCIST 1.0, Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors), describiendo los métodos y condiciones para la valoración de la respuesta al tratamiento con PET/TC en pacientes con cáncer (indistintamente al tipo de tratamiento). Se ha descrito que existe una relación entre la respuesta metabólica tumoral según los criterios PERCIST, y los resultados clínicos en pacientes con diferentes tipos de cáncer, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, colorrectal, LNH, cáncer de esófago, y sarcoma de Ewing³⁵⁰. Si encuadramos nuestros resultados en los criterios

PERCIST 1.0, los pacientes con mejores resultados de SG y SLE con respecto a la %DISM del valor SUV_{max} en el PET/TC post tratamiento, corresponderían a las categorías de respuesta completa (completa resolución de la captación de FDF o menor que la media hepática e indistinguible de la actividad circundante), y respuesta metabólica parcial (una disminución mayor o igual al 30%, entre otras consideraciones). Se debe tener en cuenta igualmente que los criterios PERCIST se basan en los valores SUL (standardized uptake value corrected for lean body mass) corregidos por unidades de masa corporal magra y no por peso.

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio, dado su carácter retrospectivo y la baja incidencia de los SPB, es la heterogeneidad de la muestra en relación a sus características demográficas, las características propias de la lesión, y el tratamiento recibido. La limitación de la muestra determinó igualmente la imposibilidad de discriminar los datos obtenidos según los diferentes tipos de SPB, realizando un análisis global independientemente del tipo histológico. En términos generales, nuestros resultados sugieren que los valores SUV (SUV_{max} , SUV_{mean} y SUV_{peak}) del ^{18}F -FDG PET/TC basal son útiles para discriminar los SPB de los de bajo grado, y al comparar el AbC del análisis ROC entre los valores SUV, se evidencia una mayor capacidad discriminativa del valor SUV_{max} seguido del SUV_{peak} , siendo el SUV_{mean} el parámetro menos sensible. También encontramos una relación estadísticamente significativa entre el grado histológico de los SPB según los criterios de la FNCLCC y los valores SUV. Nuestros resultados también sugieren que el ^{18}F -FDG PET/TC basal puede identificar pacientes con alto riesgo de presentar metástasis, ya que la mayoría de los pacientes que desarrollaron metástasis durante el seguimiento fueron grado de 2 y 3 según la FNCLCC, que a su vez asocian los valores SUV más elevados. Los parámetros metabólicos basados en el volumen (VMT y TGL) no fueron útiles para discriminar los SPB de alto grado de los de bajo grado, y no encontramos una relación estadísticamente significativa con el grado histológico. Al analizar el porcentaje de disminución (%DISM) de los valores SUV (SUV_{max} , SUV_{mean} y SUV_{peak}) y los parámetros metabólicos basados en el volumen (VMT y TGL) del ^{18}F -FDG PET/TC de seguimiento (post tratamiento), encontramos que hubo diferencias estadísticamente significativas en la SG de los pacientes con una mayor disminución porcentual de los valores SUV_{max} , SUV_{peak} , VMT y TGL, lo cual establece su valor pronóstico. El análisis univariante no mostró relación entre el %DISM del valor SUV_{mean} y la SG. Solamente hubo diferencias estadísticamente significativas en las curvas de SLE de la %DISM del VMT medido en el estudio de seguimiento. Nuestros resultados apoyan la importancia del ^{18}F -FDG PET/TC como herramienta útil en la estadificación y seguimiento de pacientes con SPB, y esperamos que contribuya a la integración del ^{18}F -FDG PET/TC en los esquemas de diagnóstico, estadificación y seguimiento de los SPB.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES:

- Los valores SUV (SUV_{max} , SUV_{mean} y SUV_{peak}) del ^{18}F -FDG PET/TC basal son útiles para discriminar los SPB de alto grado de los de bajo grado, existiendo además una relación estadísticamente significativa entre el grado histológico (FNCLCC) y los valores SUV.
- No existe una relación significativa entre los parámetros metabólicos basados en el volumen del ^{18}F -FDG PET/TC basal y el grado histológico de los SPB según los criterios de la FNCLCC, y no son útiles para discriminar los SPB de alto grado de los de bajo grado.
- El porcentaje de disminución de los valores SUV_{max} , SUV_{peak} , VMT y TGL en el ^{18}F -FDG PET/TC post tratamiento, tienen valor pronóstico para la SG en pacientes con SPB. El porcentaje de disminución del valor SUV_{mean} en el ^{18}F -FDG PET/TC post tratamiento no tiene valor pronóstico para la SG en pacientes con SPB.
- El porcentaje de disminución de VMT en el ^{18}F -FDG PET/TC post tratamiento, tiene valor pronóstico para la SLE en pacientes con SPB. El porcentaje de disminución de los valores SUV_{max} , SUV_{mean} , SUV_{peak} , y TGL en el ^{18}F -FDG PET/TC post tratamiento, no tienen valor pronóstico para la SLE en pacientes con SPB.
- El ^{18}F -FDG PET/TC es una herramienta útil en la estadificación y seguimiento de pacientes con SPB, con valor pronóstico en la SG y SLE.

PUBLICACIONES Y CONGRESOS

9. PUBLICACIONES Y CONGRESOS:

- 36° Congreso SEMNIM. Mayo 2017. Mallorca. Correlación entre el fenotipo glicolítico y el grado tumoral mediante ^{18}F -FDG PET/CT en sarcomas de partes blandas (SPB) y su utilidad en el manejo del paciente.
- 37° Congreso SEMNIM. Junio 2018. Utilidad del ^{18}F -FDG PET-CT en la estadificación y seguimiento de sarcomas de tejidos blandos (SPB).
- Congreso EANM 2018. Dusseldorf. Role of ^{18}F -FDG PET-CT in the staging and follow-up of soft tissue sarcoma (STS).
- Congreso EANM 2018. Dusseldorf. Role of (F-18) Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (^{18}F -FDG PET-CT) SUV_{max} as a Predictor of histological grade according the Federation Nationale des Centers de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) grading system, in Soft Tissue Sarcoma (STS).
- Congreso EANM 2019. Barcelona. Utility of the SUV (SUV_{max} , SUV_{mean} and SUV_{peak}) values measured on a baseline ^{18}F -FDG PET/CT to discriminate between histological high-grade and low-grade soft tissue sarcomas (STS).

BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA:

1. Beckingsale TB, Shaw C. Epidemiology of bone and soft-tissue sarcomas. *Orthopaedics and Trauma* (2017). <http://dx.doi.org/10.1016/j.mporth.2017.03.005>
2. Sheikhabahaei S, Marcus C, Hafezi-Nejad N, Taghipour M, Subramaniam RM. Value of FDG PET/CT in patient management and outcome of skeletal and soft tissue sarcomas. *PET Clinics*. 2015 Jul 1;10(3):375-393. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2015.03.003>
3. Burningham Z, Hashibe M, Spector L, Schiffman JD. The epidemiology of sarcoma. *Clin Sarcoma Res*. 2012 Oct 4;2(1):14. doi: 10.1186/2045-3329-2-14. PubMed PMID:23036164; PubMed Central PMCID: PMC3564705.
4. García del Muro Javier. Sarcomas – Partes Blandas. Información sobre el Cáncer. Febrero 2017. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/sarcomas-partes-blandas>
5. C.A. Stiller, A. Trama, D. Serraino, S. Rossi, C. Navarro, M.D. Chirlaque, P.G. Casali. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: Report from the RARECARE project. *European Journal of Cancer*. Volume 49, Issue 3, 2013. Pages 684-695. ISSN 0959-8049. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.09.011>.
6. Fletcher CD, Hogendoorn P, Mertens F, Bridge J. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th ed. Lyon, France:IARC Press; 2013.
7. Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas: review and update. *Arch Pathol Lab Med*. 2006 Oct;130(10):1448-53. Review. PubMed PMID: 17090186.
8. Trojani M., Contesso G., Coindre JM., Rouesse J-, Bui NB., de Mascarel A., Goussot JF., David M., Bonichon F., Lagarde C.. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer*. 1984 Jan 15;33(1):37-42. PubMed PMID: 6693192.
9. Villalobos León, M. L. (2013). Sarcoma de partes blandas. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(27), 1659–1668. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(13\)70520-1](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(13)70520-1)
10. Criterios revisados, acordados por el Consejo Interterritorial, que deben cumplir los CSUR para ser designados como de referencia del Sistema Nacional de Salud, actualizados según los criterios homologados por el Consejo Interterritorial. Sarcomas en la Infancia. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/CriteriosCSUR.htm>
11. Proyecto de Acciones para que el Gobierno actúe sobre el Sarcoma (plan 2019-2020). Grupo GEIS. Disponible en: <http://www.grupogeis.org/es/noticias/914-proyecto-de-acciones-para-que-el-gobierno-actue-sobre-el-sarcoma-plan-2019-2020>
12. Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R and Ferlay J, editors (2017) *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI* (electronic version). Lyon: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://ci5.iarc.fr>, accessed [date]. The printed version of this volume (IARC Scientific Publication No. 166) will be available for download in PDF format at the IARC Publications website (<http://publications.iarc.fr/>) in 2019.
13. Francis M., Dennis N., Charman J., Lawrence G., and Grimer R.: Bone and soft tissue sarcomas. UK incidence and survival: 1996 to 2010. Version 2.0. National Cancer Intelligence Network, November 2013. Copyright © PHE Knowledge & Intelligence Team (West Midlands) 2013.
14. Corey RM, Swett K, Ward WG. Epidemiology and survivorship of soft tissue sarcomas in adults: a national cancer database report. *Cancer Med*. 2014 Oct;3(5):1404-15. doi: 10.1002/cam4.288. Epub 2014 Jul 8. PubMed PMID: 25044961

15. Howlader N., Noone AM., Krapcho M., Neyman N., Aminou R., Waldron W., Altekruse SF., Kosary CL., Ruhl J., Tatalovich Z., Cho H., Mariotto A., Eisner MP., Lewis DR., Chen HS., Feuer EJ., Cronin KA., Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2008, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/, based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2011.
16. Key Statistics for Soft Tissue Sarcomas. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2019. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2019. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/soft-tissue-sarcoma/about/key-statistics.html#references>
17. Guerra Merino, Isabel. Libro Blanco de la Anatomía Patológica en España (2017). 5a edición (2017). Sociedad Española de Anatomía Patológica Gráficas Dosbi, S. L. ISBN 978-84-697-3704-0. URL: www.seap.es/libros-blancos.
18. López-Pousa A., Martín Broto J., Martínez Trufero J., Sevilla I., Valverde C., Alvarez R., Carrasco Alvarez JA., Cruz Jurado J., Hindi N., García del Muro. SEOM Clinical Guideline of Management of soft-tissue sarcoma (2016). *Clin Transl Oncol*. 2016 Dec;18(12):1213-1220. PubMed PMID: 27905051; PubMed Central PMCID: PMC5138243.
19. Brennan MF., Antonescu CR., Moraco N., Singer S. Lessons learned from the study of 10,000 patients with soft tissue sarcoma. *Ann Surg*. 2014 Sep;260(3):416-2 discussion 421-2. doi: 10.1097/SLA.0000000000000869. PubMed PMID: 25115417.
20. Catherine W. Saltus, Brian Calingaert, Sean Candrilli, et al., "Epidemiology of Adult Soft-Tissue Sarcomas in Germany," *Sarcoma*, vol. 2018, Article ID 5671926, 11 pages, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/5671926>.
21. National Cancer Society (NCS): How Are Soft Tissue Sarcomas Staged? Available at: <http://www.cancer.org/cancer/sarcoma-adultsofttissuecancer/detailedguide/sarcoma-adult-soft-tissue-cancer-staging>. Accessed February 16, 2015.
22. Nandra, R., Hwang, N., Matharu, G. S., Reddy, K., & Grimer, R. (2015). One-year mortality in patients with bone and soft tissue sarcomas as an indicator of delay in presentation. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 97(6), 425-33.
23. Abente Ortega, Pollán Santamaría, Escolar Pujolar, Errezola Saizar, Abaira Santos. Atlas de Mortalidad por Cáncer y otras Causas en España 1978-1992. Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España, 2001. ISBN: 84-922023-0-0.
24. Mito, jeffrey k. Et al. Radiation-associated sarcomas. *Surgical pathology clinics*, volume 12, issue 1, 139 – 148
25. Perthes G. Zur frage der roentgentherapie des carcinomas. *Archiv fur klinische chirurgie* 1904; 74: 400e5.
26. Samartzis, D., Nishi, N., Cologne, J., Funamoto, S., Hayashi, M., Kodama (2013). Ionizing Radiation Exposure and the Development of Soft-Tissue Sarcomas in Atomic-Bomb Survivors. *JBJS*, 95(3). Retrieved from https://journals.lww.com/jbjsjournal/Fulltext/2013/02060/Ionizing_Radiation_Exposure_and_the_Development_of.5.aspx
27. Jenkinson, H. C., Winter, D. L., Marsden, H. B., Stovall, M. A., Stevens, M. C. G., Stiller, C. A., & Hawkins, M. M. (2007). A study of soft tissue sarcomas after childhood cancer in Britain. *British Journal Of Cancer*, 97, 695. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603908>
28. Virtanen A, Pukkala E, Auvinen A. Incidence of bone and soft tissue sarcoma after radiotherapy: a cohort study of 295,712 Finnish cancer patients. *Int J Cancer*. 2006 Feb 15;118(4):1017-21. PubMed PMID: 16152578.
29. Hui, J. Y. C. (2016). Epidemiology and Etiology of Sarcomas. *Surgical Clinics*, 96(5), 901–914. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2016.05.005>

30. Mery, C. M., George, S., Bertagnolli, M. M. and Raut, C. P. (2009), Secondary sarcomas after radiotherapy for breast cancer. *Cancer*, 115: 4055-4063. doi:10.1002/cncr.24462
31. Rubino, C., Shamsaldin, A., Lê, M.G. et al. *Breast Cancer Res Treat* (2005) 89: 277. <https://doi.org/10.1007/s10549-004-2472-8>
32. Menu-Branthomme A, Rubino C, Shamsaldin A, Hawkins MM, Grimaud E, Dondon MG, Hardiman C, Vassal G, Campbell S, Panis X, Daly-Schweitzer N, Lagrange JL, Zucker JM, Chavaudra J, Hartman O, de Vathaire F. Radiation dose, chemotherapy and risk of soft tissue sarcoma after solid tumours during childhood. *Int J Cancer*. 2004 May 20;110(1):87-93. PubMed PMID: 15054872.
33. McKillop JH, Doig JA, Kennedy JS, Thomson JA, Greig WR. Laryngeal malignancy following iodine-125 therapy for thyrotoxicosis. *Lancet*. 1978 Dec 2;2(8101):1177-9. PubMed PMID: 82143.
34. Van Kaick G, Lieberman D, Lorenz D, et al. Recent results of the German thorotrast study. Epidemiologic results and dose effect relationships in thorotrast patients. *Health Phys* 1983;44:299-306.
35. Tortajada F., Ortega G., López A., García I., Berbel T., Llinares R., Aliaga V., Factores de riesgo asociados a sarcomas de partes blandas pediátricos. *Revista Española de Pediatría* 2001;57(5): 445-457.
36. Hardell L, Sandström A. Case-control study: soft-tissue sarcomas and exposure to phenoxyacetic acids or chlorophenols. *Br J Cancer*. 1979 Jun;39(6):711-7. PubMed PMID: 444410
37. Helman LJ, Meltzer P. Mechanisms of sarcoma development. *Nature Reviews Cancer*. 2003 Sep;3(9):685-694.
38. Oda Y, Yamamoto H, Kohashi K, Yamada Y, Iura K, Ishii T, Maekawa A, Bekki H. Soft tissue sarcomas: From a morphological to a molecular biological approach. *Pathol Int*. 2017 Sep;67(9):435-446. doi: 10.1111/pin.12565. Epub 2017 Jul 31. Review. PubMed PMID: 28759137.
39. Peschansky VJ, Wahlestedt C. Non-coding RNAs as direct and indirect modulators of epigenetic regulation. *Epigenetics*. 2014 Jan;9(1):3-12. doi:10.4161/epi.27473. Review. PubMed PMID: 24739571; PubMed Central PMCID: PMC3928183.
40. Siddiqi S, Mills J, Matushansky I. Epigenetic remodeling of chromatin architecture: exploring tumor differentiation therapies in mesenchymal stem cells and sarcomas. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2010 Mar;5(1):63-73. Review. PubMed PMID:19807660; PubMed Central PMCID: PMC2842459.
41. Alava, E. de. Patología Molecular de los sarcomas. *Oncología (Barc.)*, v. 28, n. 9, p. 22-38, sept. 2005.
42. Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH; National Cancer Institute. Division of Cancer Prevention, Community Oncology and Prevention Trials Research Group. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes – second edition. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2008;(38):1-93. doi:10.1093/jncimonographs/ign001. PubMed PMID: 18559331.
43. Berbel Tornero, O., Ferrís i Tortajada, J., Donat Colomer, J., Ortega García, J. A., & Verdeguer Miralles, A. (2006). Factores de riesgo asociados a los tumores neonatales. Experiencia de una unidad de salud medioambiental pediátrica (PEHSU-Valencia). *Anales de Pediatría*, 64(5), 439–448. <https://doi.org/10.1157/13087871>
44. Soini Y. Epigenetic and genetic changes in soft tissue sarcomas: a review. *APMIS*. 2016 Nov;124(11):925-934. doi: 10.1111/apm.12600. Epub 2016 Sep 27. Review. PubMed PMID: 27670825.
45. Pérot G, Chibon F, Montero A, et al. Constant p53 pathway inactivation in a large series of soft tissue sarcomas with complex genetics. *Am J Pathol*. 2010;177(4):2080-90.
46. Kalebic, T., Blakesley, V., Slade, C., Plasschaert, S., Leroith, D. and Helman, L. J. (1998), Expression of a kinase-deficient IGF-I-R suppresses tumorigenicity of rhabdomyosarcoma cells constitutively

- expressing a wild type IGF-I-R. *Int. J. Cancer*, 76: 223-227. doi:10.1002/(SICI)1097-0215(19980413)76:2<223:AID-IJC9>3.0.CO;2-Z
47. Höppener JW, Mosselman S, Roholl PJ, et al. Expression of insulin-like growth factor-I and -II genes in human smooth muscle tumours. *EMBO J.* 1988;7(5):1379-85.
 48. Lee SB, Kolquist KA, Nichols K, Englert C, Maheswaran S, Ladanyi M, Gerald WL, Haber DA. The EWS-WT1 translocation product induces PDGFA in desmoplastic small round-cell tumour. *Nat Genet.* 1997 Nov;17(3):309-13. PubMed PMID: 9354795.
 49. McGary EC, Weber K, Mills L, Doucet M, Lewis V, Lev DC, Fidler IJ, Bar-Eli M. Inhibition of platelet-derived growth factor-mediated proliferation of osteosarcoma cells by the novel tyrosine kinase inhibitor STI571. *Clin Cancer Res.* 2002 Nov;8(11):3584-91. PubMed PMID: 12429650.
 50. Kövecsi A, Jung I, Szentirmay Z, et al. PKC θ utility in diagnosing c-KIT/DOG-1 double negative gastrointestinal stromal tumors. *Oncotarget.* 2017;8(34):55950-55957. Published 2017 Jul 8. doi:10.18632/oncotarget.19116
 51. Ahmed A, Gilbert-Barnes E, Lacson A. Expression of c-kit in Ewing family of tumors: a comparison of different immunohistochemical protocols. *Pediatr Dev Pathol.* 2004 Jul-Aug;7(4):342-7. Epub 2004 Jun 17. PubMed PMID: 15383930.
 52. Juan Du, Yuanyuan Wang, Lian Meng, Yang Liu, Yuwen Pang, Wenwen Cui, Liang Zhang, Zhenzhen Li, Qianqian Liu, Hao Shang, Chunxia Liu, Feng Li: c-MET expression potentially contributes to the poor prognosis of rhabdomyosarcoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2018;11(8):4083-4092
 53. Yamada S, Imura Y, Nakai T, Nakai S, Yasuda N, Kaneko K, Outani H, Takenaka S, Hamada K, Myoui A, Araki N, Ueda T, Itoh K, Yoshikawa H, Naka N. Therapeutic potential of TAS-115 via c-MET and PDGFR α signal inhibition for synovial sarcoma. *BMC Cancer.* 2017 May 16;17(1):334. doi: 10.1186/s12885-017-3324-3. PubMed PMID:28511645; PubMed Central PMCID: PMC5434537.
 54. Nicolas Penel, Jessica Grosjean, Yves Marie Robin, Luc Vanseymortier, Stéphanie Clisant, and Antoine Adenis, "Frequency of Certain Established Risk Factors in Soft Tissue Sarcomas in Adults: A Prospective Descriptive Study of 658 Cases," *Sarcoma*, vol. 2008, Article ID 459386, 6 pages, 2008. <https://doi.org/10.1155/2008/459386>.
 55. Valdez, J. M., Nichols, K. E. and Kesserwan, C. (2017), Li-Fraumeni syndrome: a paradigm for the understanding of hereditary cancer predisposition. *Br J Haematol*, 176: 539-552. doi:10.1111/bjh.14461
 56. Kleihues P, Schäuble B, zur Hausen A, Estève J, Ohgaki H. Tumors associated with p53 germline mutations: a synopsis of 91 families. *Am J Pathol.* 1997 Jan;150(1):1-13. Review. PubMed PMID: 9006316; PubMed Central PMCID: PMC1858532.
 57. Ognjanovic S, Olivier M, Bergemann TL, Hainaut P. Sarcomas in TP53 germline mutation carriers: a review of the IARC TP53 database. *Cancer.* 2012 Mar 1;118(5):1387-96. doi: 10.1002/cncr.26390. Epub 2011 Aug 11. Review. PubMed PMID:21837677.
 58. Moll AC, Imhof SM, Bouter LM, Tan KE. Second primary tumors in patients with retinoblastoma. A review of the literature. *Ophthalmic Genet.* 1997 Mar;18(1):27-34. Review. PubMed PMID: 9134547.
 59. Rodríguez-Cruz, Maricela, del Prado, Martha, & Salcedo, Mauricio. (2005). Perspectivas en la genómica del retinoblastoma: Implicaciones del gen supresor de tumor RB1. *Revista de investigación clínica*, 57(4), 572-581. Recuperado en 28 de febrero de 2019, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762005000400011&lng=es&tlng=es
 60. Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971 Apr;68(4):820-3. PubMed PMID: 5279523; PubMed Central PMCID: PMC389051.
 61. Kleinerman, R. A., Tucker, M. A., Tarone, R. E., Abramson, D. H., Seddon, J. M., Stovall, M., ... Fraumeni, J. F. (2005). Risk of New Cancers After Radiotherapy in Long-Term Survivors of

- Retinoblastoma: An Extended Follow-Up. *Journal of Clinical Oncology*, 23(10), 2272–2279. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.054>
62. Kleinerman RA, Schonfeld SJ, Tucker MA. Sarcomas in hereditary retinoblastoma. *Clin Sarcoma Res*. 2012;2(1):15. Published 2012 Oct 4. doi:10.1186/2045-3329-2-15
 63. Wong FL, Boice JD Jr, Abramson DH, Tarone RE, Kleinerman RA, Stovall M, Goldman MB, Seddon JM, Tarbell N, Fraumeni JF Jr, Li FP. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *JAMA*. 1997 Oct 15;278(15):1262-7. PubMed PMID: 9333268.
 64. Korf, B. R. (2013). Chapter 39 - Neurofibromatosis. In O. Dulac, M. Lassonde, & H. B. B. T.-H. of C. N. Sarnat (Eds.), *Pediatric Neurology Part I* (Vol. 111, pp. 333–340). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52891-9.00039-7>
 65. Brems H, Beert E, de Ravel T, Legius E. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncol*. 2009 May;10(5):508-15. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70033-6. Review. PubMed PMID: 19410195.
 66. Matsui I, Tanimura M, Kobayashi N, Sawada T, Nagahara N, Akatsuka J. Neurofibromatosis type 1 and childhood cancer. *Cancer*. 1993 Nov 1;72(9):2746-54. PubMed PMID: 8402499.
 67. Gurbuz, A. K., Giardiello, F. M., Petersen, G. M., Krush, A. J., Offerhaus, G. J., Booker, S. V., Kerr, M. C., ... Hamilton, S. R. (1994). Desmoid tumours in familial adenomatous polyposis. *Gut*, 35(3), 377-81.
 68. Sinha, A. , Tekkis, P. P., Gibbons, D. C., Phillips, R. K. and Clark, S. K. (2011), Risk factors predicting desmoid occurrence in patients with familial adenomatous polyposis: a meta-analysis. *Colorectal Disease*, 13: 1222-1229. doi:10.1111/j.1463-1318.2010.02345.x
 69. Galletto, P., Leoz, M. L., Castells, A., & Balaguer, F. (2013). Tumores desmoides intraabdominales en la poliposis adenomatosa familiar. *Gastroenterología y Hepatología*, 36(9), 580–586. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2012.12.005>
 70. Lotfi AM, Dozois RR, Gordon H, Hruska LS, Weiland LH, Carryer PW, Hurt RD. Mesenteric fibromatosis complicating familial adenomatous polyposis: predisposing factors and results of treatment. *Int J Colorectal Dis*. 1989;4(1):30-6. PubMed PMID: 2540254.
 71. Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med*. 1994 Dec 22;331(25):1694-702. PubMed PMID: 7969362.
 72. Carlos Sánchez-Montenegro, Alejandra Vilanova-Sánchez, Saturnino Barrena-Delfa, et al., “Costello Syndrome and Umbilical Ligament Rhabdomyosarcoma in Two Pediatric Patients: Case Reports and Review of the Literature,” *Case Reports in Genetics*, vol. 2017, Article ID 1587610, 13 pages, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/1587610>.
 73. Versteeg, M. , Yntema, H. G., Nillesen, W. M., Ligtenberg, M. J., van Kessel, A. G., Kuiper, R. P. and Hoogerbrugge, N. (2010), Noonan syndrome, the *SOS1* gene and embryonal rhabdomyosarcoma. *Genes Chromosom. Cancer*, 49: 635-641. doi:10.1002/gcc.20773
 74. Smith AC, Squire JA, Thorner P, Zielenska M, Shuman C, Grant R, Chitayat D, Nishikawa JL, Weksberg R. Association of alveolar rhabdomyosarcoma with the Beckwith-Wiedemann syndrome. *Pediatr Dev Pathol*. 2001 Nov-Dec;4(6):550-8. PubMed PMID: 11826361.
 75. David a. Savitz, howard wachtel, frank a. Barnes, esther m. John, jiri g. Tvrdik; Case-control study of childhood cancer and exposure to 60-hz magnetic fields, *American Journal of Epidemiology*, Volume 128, Issue 1, 1 July 1988, Pages 21–38, <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114943>
 76. J. Ferrís i Tortajada, J.A. Ortega García, O.P. Soldin, E.A. Navarro Camba, J. Garcia i Castell, J.L. Fuster Soler; Efectos en la salud pediátrica de la radiación electromagnética de frecuencias extremadamente bajas, *REV ESP PEDIATR* 2010; 66(3): 151-161, http://www.pehsu.org/az/pdf/cem_pehsu.pdf

77. Tynes T, Andersen A, Langmark F. Incidence of cancer in Norwegian workers potentially exposed to electromagnetic fields. *Am J Epidemiol.* 1992 Jul 1;136(1):81-8. PubMed PMID: 1415133.
78. Tavani A, Pregnolato A, Negri E, Franceschi S, Serraino D, Carbone A, La Vecchia C. Diet and risk of lymphoid neoplasms and soft tissue sarcomas. *Nutr Cancer.* 1997;27(3):256-60. PubMed PMID: 9101555.
79. Serraino D, Franceschi S, Talamini R, Frustaci S, La Vecchia C. Non-occupational risk factors for adult soft-tissue sarcoma in northern Italy. *Cancer Causes Control.* 1991 May;2(3):157-64. PubMed PMID: 1873445.
80. Grufferman S, Wang HH, De Long ER, et al. Environmental factors in the etiology of rhabdomyosarcoma in child- hood. *J Natl Cancer Int* 1982;68:107-13.
81. Zahm SH, Blair A, Holmes FF, et al. A case-control study of soft tissue sarcoma. *Am J Epidemiol* 1989;130: 665-74.
82. Gurney JG, Young JL Jr, Roffers SD, et al. Soft tissue sarcomas. En: Rier LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL Jr, Bunin JG, eds. *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-95.* National Cancer Institute, SEER Pro- gram. NIH Pub No 99-4649. Bethesda MD. 1999.
83. Grufferman S, Schwartz AG, Ruyman FB, et al. Parent's use of cocaine and marihuana and increased risk of rhabdomyosarcoma in their children. *Cancer Causes Control* 1993;4:217-24.
84. Comba, P., Ascoli, V., Belli, S., Benedetti, M., Gatti, L., Ricci, P., & Tieghi, A. (2003). Risk of soft tissue sarcomas and residence in the neighbourhood of an incinerator of industrial wastes. *Occupational and environmental medicine*, 60(9), 680-3.
85. Fingerhant MA, Helperin WE, Marlow DA, et al. Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodiben- cezo-p-dioxin. *N Engl J Med* 1991;324:212-8.
86. Saracci R, Kogevinas M, Bertazzi PA, et al. Cancer mortality in workers esposed to chlorophenoxy and chlorophenols. *Lancet* 1991;338:1027-32.
87. Mc Connell R, Anderson K, Russell W, et al. Angiosarco- ma porphyria cutanea tarda and probably chloracne in a worker exposed to waste oil contaminated with 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Br J Ind Med* 1993;50: 699-703.
88. Falk H, Caldwell GG, Ishak KG, et al. Arsenic related hepatic angiosarcoma. *Am J Ind Med* 1981;2:43-50.
89. Ham JM, Pirola RC, Crouch RL. Hemangioendothelial sarcoma of the liver associated with long-term estrogen therapy in a men. *Diges Dis Sci* 1980;25:879-83.
90. Falk H, Thomas LB, Popper H, et al. Hepatic angiosarcoma associated with androgenic-anabolic steroids. *Lancet* 1979;2:1120-3.
91. Klepp O, Dahl O, Stenwig JT. Association of Kaposi's sarcomas and prior immunosuppressive therapy. *Cancer* 1978;42:2626-30.
92. Halperin EL, Greenberg MS, Suit HD. Sarcoma of bone and soft tissue following treatment of Hodgkin's disease. *Cancer* 1984;53:232-6.
93. Hartley AL, Birch JM, McKinney PA, Blair V, Teare MD, Carrette J, Mann JR, Stiller CA, Draper GJ, Johnston HE, et al. The Inter-Regional Epidemiological Study of Childhood Cancer (IRESCC): past medical history in children with cancer. *J Epidemiol Community Health.* 1988 Sep;42(3):235-42. PubMed PMID: 3251004; PubMed Central PMCID: PMC1052732.
94. Zaloudek C., and Hendrickson M.R.: Mesenchymal tumors of the uterus. In Kurman RJ (eds): *Blaustein's pathology of the female genital tract.* New York: Springer-Verlag, Inc., 2004. pp. 578-583

95. Ioffe YJ, Li AJ, Walsh CS, et al. Hormone receptor expression in uterine sarcomas: prognostic and therapeutic roles. *Gynecol Oncol* 2009; 115: 466e71.
96. Leitao, M. M., Hensley, M. L., Barakat, R. R., Aghajanian, C., Gardner, G. J., Jewell, E. L., ... Soslow, R. A. (2012). Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors and outcomes in patients with newly diagnosed uterine leiomyosarcoma. *Gynecologic Oncology*, 124(3), 558–562. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.11.009>
97. Engels EA, Biggar RJ, Marshall VA, Walters MA, Gamache CJ, Whitby D, Goedert JJ. Detection and quantification of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus to predict AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 2003 Aug 15;17(12):1847-51. PubMed PMID: 12891072.
98. Franceschi S, Serraino D. Risk factors for adult soft tissue sarcoma in northern Italy. *Ann Oncol*. 1992 Apr;3 Suppl 2:S85-8. PubMed PMID: 1622876.
99. Weiss, R. A., & Vogt, P. K. (2011). 100 years of Rous sarcoma virus. *The Journal of experimental medicine*, 208(12), 2351-5.
100. Ilden RV, Rabin H. Mechanisms of viral tumorigenesis. *Adv Virus Res*. 1982;27:281-334. Review. PubMed PMID: 6293289.
101. Wolfe LG, Deinhardt F. Overview of viral oncology studies in *Saguinus* and *Callithrix* species. *Primates Med*. 1978;10:96-118. Review. PubMed PMID: 205860.
102. Schüz J, Forman MR. Birthweight by gestational age and childhood cancer. *Cancer Causes Control*. 2007 Aug;18(6):655-63. Epub 2007 May 15. PubMed PMID:17503007.
103. Smith A, Lightfoot T, Simpson J, Roman E; UKCCS investigators. Birth weight, sex and childhood cancer: A report from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Cancer Epidemiol*. 2009 Nov;33(5):363-7. doi: 10.1016/j.canep.2009.10.012. Epub 2009 Nov 22. PubMed PMID: 19932649.
104. O'Neill KA, Murphy MF, Bunch KJ, Puumala SE, Carozza SE, Chow EJ, Mueller BA, McLaughlin CC, Reynolds P, Vincent TJ, Von Behren J, Spector LG. Infant birthweight and risk of childhood cancer: international population-based case control studies of 40 000 cases. *Int J Epidemiol*. 2015 Feb;44(1):153-68. doi:10.1093/ije/dyu265. Epub 2015 Jan 27. PubMed PMID: 25626438.
105. Spector LG, Puumala SE, Carozza SE, Chow EJ, Fox EE, Horel S, Johnson KJ, McLaughlin CC, Reynolds P, Behren JV, Mueller BA. Cancer risk among children with very low birth weights. *Pediatrics*. 2009 Jul;124(1):96-104. doi:10.1542/peds.2008-3069. PubMed PMID: 19564288; PubMed Central PMCID: PMC2704984.
106. Von Behren, J., Spector, L. G., Mueller, B. A., Carozza, S. E., Chow, E. J., Fox, E. E., Horel, S., Johnson, K. J., McLaughlin, C., Puumala, S. E., Ross, J. A., ... Reynolds, P. (2010). Birth order and risk of childhood cancer: a pooled analysis from five US States. *International journal of cancer*, 128(11), 2709-16.
107. Schüz J, Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, Michaelis J. Association of childhood cancer with factors related to pregnancy and birth. *Int J Epidemiol*. 1999 Aug;28(4):631-9. PubMed PMID: 10480689.
108. Johnson KJ, Carozza SE, Chow EJ, Fox EE, Horel S, McLaughlin CC, Mueller BA, Puumala SE, Reynolds P, Von Behren J, Spector LG. Parental age and risk of childhood cancer: a pooled analysis. *Epidemiology*. 2009 Jul;20(4):475-83. doi:10.1097/EDE.0b013e3181a5a332. PubMed PMID: 19373093; PubMed Central PMCID:PMC2738598.
109. Ognjanovic S, Carozza SE, Chow EJ, Fox EE, Horel S, McLaughlin CC, Mueller BA, Puumala S, Reynolds P, Von Behren J, Spector L. Birth characteristics and the risk of childhood rhabdomyosarcoma based on histological subtype. *Br J Cancer*. 2010 Jan 5;102(1):227-31. doi: 10.1038/sj.bjc.6605484. Epub 2009 Dec 8. PubMed PMID: 19997102; PubMed Central PMCID: PMC2813761.
110. Hajdu, S. I. (2007). Soft tissue sarcomas. *Cancer*, 109(9), 1697–1704. <https://doi.org/10.1002/cncr.22608>

111. Varrall, R., & Welch, E. (2013). Bone and soft tissue tumours. *InnovAiT*, 6(11), 694–699. <https://doi.org/10.1177/1755738013496229>
112. Ilaslan H, Schils J, Nageotte W, Lietman SA, Sundaram M. Clinical presentation and imaging of bone and soft-tissue sarcomas. *Cleve Clin J Med*. 2010 Mar;77 Suppl 1:S2-7. doi: 10.3949/ccjm.77.s1.01. Review. PubMed PMID: 20179183.
113. Molina Bermejo, M. S., Ciria de Pablo, C., & Tirado Errazquin, A. M. (2005). Eritema indurado de Bazin: ¿una forma de tuberculosis? *Medicina de Familia. SEMERGEN*, 31(4), 187–188. [https://doi.org/10.1016/S1138-3593\(05\)72910-5](https://doi.org/10.1016/S1138-3593(05)72910-5)
114. A. Vicente Bartulos, O. M. Sanz de León, V. Garcia Blazquez, D. Lourido García, I. Mota Goitia, R. Jover Diaz. Papel de la 18FDG PET-TC en la evaluación de los sarcomas. *SERAM 2012. Presentación Electrónica Científica*. S-0183. DOI: 10.1594/seram2012/S-0183. Disponible en: https://posterng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing_poster&task=&pi=111133
115. Johnson CJD, Pynsent PB, Grimer RJ. Clinical features of soft tissue sarcomas. *Ann R Coll Surg Engl*. 2001;83(3):203–5.
116. Sinha S, Peach AH. Diagnosis and management of soft tissue sarcoma. *BMJ*. 2010 Dec 29;341:c7170. doi: 10.1136/bmj.c7170. Review. PubMed PMID: 21190968.
117. Suspected cancer: recognition and referral NICE Guidance NG12 June 2015, Section 1.11. <http://www.nice.org.uk/guidance/ng12>.
118. Dangoor A, Seddon B, Gerrand C, Grimer R, Whelan J, Judson I. UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Clin Sarcoma Res*. 2016 Nov 15;6:20. eCollection 2016. Review. PubMed PMID: 27891213; PubMed Central PMCID: PMC5109663.
119. George A, Grimer R. Early symptoms of bone and soft tissue sarcomas: could they be diagnosed earlier? *Ann R Coll Surg Engl*. 2012 May;94(4):261-6. doi:10.1308/003588412X13171221590016. PubMed PMID: 22613305; PubMed Central PMCID: PMC3957506.
120. Grimer RJ, Briggs TW. Earlier diagnosis of bone and soft-tissue tumours. *J Bone Joint Surg Br*. 2010 Nov;92(11):1489-92. doi: 10.1302/0301-620X.92B11.24326. PubMed PMID: 21037340.
121. A. A. Bhangu, J. A. S. Beard, and R. J. Grimer, "Should Soft Tissue Sarcomas be Treated at a Specialist Centre?," *Sarcoma*, vol. 8, no. 1, pp. 1-6, 2004. <https://doi.org/10.1080/13577140410001679185>.
122. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Improving Outcomes for People with Sarcoma: the Manual. NICE Guidance on Cancer Services: Developed by the National Collaborating Centre for Cancer, 2006:142.
123. Vilanova, J. C. (2017). WHO Classification of Soft Tissue Tumors. In *Imaging of Soft Tissue Tumors* (pp. 187–196). https://doi.org/10.1007/978-3-319-46679-8_11
124. Doyle LA. Sarcoma classification: an update based on the 2013 World Health Organization Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. *Cancer*. 2014 Jun 15;120(12):1763-74. doi: 10.1002/cncr.28657. Epub 2014 Mar 19. Review. PubMed PMID: 24648013.
125. Brooks JS, Lee S. Contemporary diagnostics: sarcoma pathology update. *J Surg Oncol*. 2015 Apr;111(5):513-9. doi: 10.1002/jso.23853. Epub 2015 Feb 17. Review. PubMed PMID: 25689920.
126. Soft Tissue Sarcoma. *Oncohemakey*. Fastest Oncology & Hematology Insight Engine. <https://oncohemakey.com/soft-tissue-sarcoma-3/>
127. Fletcher CD. The evolving classification of soft tissue tumours - an update based on the new 2013 WHO classification. *Histopathology*. 2014 Jan;64(1):2-11. doi: 10.1111/his.12267. Epub 2013 Oct 25. Review. PubMed PMID: 24164390.

128. Wei S, Henderson-Jackson E, Qian X, Bui MM. Soft Tissue Tumor Immunohistochemistry Update: Illustrative Examples of Diagnostic Pearls to Avoid Pitfalls. *Arch Pathol Lab Med.* 2017 Aug;141(8):1072-1091. doi:10.5858/arpa.2016-0417-RA. Review. PubMed PMID: 28745570.
129. Toguchida J, Nakayama T. Molecular genetics of sarcomas: applications to diagnoses and therapy. *Cancer Sci.* 2009;100:1573-80.
130. Kawamura-Saito M, Yamazaki Y, Kaneko K et al. Fusion between CIC and DUX4 up-regulates PEA3 family genes in Ewing-like sarcomas with t(4;19)(q35;q13) translocation. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 2125–37.
131. Puls F, Niblett A, Marland G et al. BCOR-CCNB3 (Ewing-like) sarcoma: A clinicopathologic analysis of 10 cases, in comparison with conventional Ewing sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 1307–18.
132. Altomare DA, Testa JR. Perturbations of the AKT signaling pathway in human cancer. *Oncogene* 2005; 24: 7455–64.
133. Hennessy BT, Smith DL, Ram PT, Lu Y, Mills GB. Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 988–1004.
134. Thway K, Ng W, Noujaim J, Jones RL, Fisher C. The current status of solitary fibrous tumor: Diagnostic features, variants, and genetics. *Int J Surg Pathol* 2016; 24: 281–92.
135. Maekawa A, Kohashi K, Kuda M et al. Prognostic significance of FOXM1 expression and antitumor effect of FOXM1 inhibition in synovial sarcomas. *BMC Cancer* 2016; 16: 511.
136. Lai JP, Robbins PF, Raffeld M et al. NY-ESO-1 expression in synovial sarcoma and other mesenchymal tumors: Significance for NY-ESO-1-based targeted therapy and differential diagnosis. *Mod Pathol* 2012; 25: 854–8.
137. Pollack SM, Jungbluth AA, Hoch BL et al. NY-ESO-1 is a ubiquitous immunotherapeutic target antigen for patients with myxoid/round cell liposarcoma. *Cancer* 2012; 118: 4564–70.
138. Hemminger JA, Ewart Toland A, Scharschmidt TJ et al. The cancer-testis antigen NY-ESO-1 is highly expressed in myxoid and round cell subset of liposarcomas. *Mod Pathol* 2013; 26: 282–8.
139. P G Casali, N Abecassis, S Bauer, R Biagini, S Bielack, S Bonvalot, I Boukovinas, J V M G Bovee, T Brodowicz, J M Broto, A Buonadonna, E De Álava, A P Dei Tos, X G Del Muro, P Dileo, M Eriksson, A Fedenko, V Ferraresi, A Ferrari, S Ferrari, A M Frezza, S Gasperoni, H Gelderblom, T Gil, G Grignani, A Gronchi, R L Haas, A Hannu, B Hassan, P Hohenberger, R Issels, H Joensuu, R L Jones, I Judson, P Jutte, S Kaal, B Kasper, K Kopeckova, D A Krákorová, A Le Cesne, I Lugowska, O Merimsky, M Montemurro, M A Pantaleo, R Piana, P Picci, S Piperno-Neumann, A L Pousa, P Reichardt, M H Robinson, P Rutkowski, A A Safwat, P Schöffski, S Sleijfer, S Stacchiotti, K Sundby Hall, M Unk, F Van Coevorden, W Van der Graaf, J Whelan, E Wardelmann, O Zaikova, J Y Blay, ESMO Guidelines Committee and EURACAN, Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue Supplement_4, October 2018, Pages iv51–iv67, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy096>
140. Garcia del Muro X, de Alava E, Artigas V, Bague S, Braña A, Cubedo R, Cruz J, Mulet-Margalef N, Narvaez JA, Martinez Tirado O, Valverde C, Verges R, Viñals J, Martin-Broto J; Spanish Group for Research on Sarcoma. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of patients with soft tissue sarcoma by the Spanish group for research in sarcomas (GEIS). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016 Jan;77(1):133-46. doi: 10.1007/s00280-015-2809-5. Epub 2015 Nov 12. PubMed PMID: 26563256; PubMed Central PMCID: PMC4706580.
141. Adams SC, Potter BK, Pitcher DJ, Temple HT. Office-based core needle biopsy of bone and soft tissue malignancies: an accurate alternative to open biopsy with infrequent complications. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468:2774
142. Walker JB, Stockwell E, Worhacz K, Kang P, Decomas A. Safety and Accuracy of Core Needle Biopsy for Soft Tissue Masses in an Ambulatory Setting. *Sarcoma.* 2018 Jun 12;2018:1657864. doi:

10.1155/2018/1657864. eCollection 2018. PubMed PMID:30008580; PubMed Central PMCID: PMC6020496.

143. Barrientos-Ruiz, I., Ortiz-Cruz, E. J., Serrano-Montilla, J., Bernabeu-Taboada, D., & Pozo-Kreilinger, J. J. (2016). Are Biopsy Tracts a Concern for Seeding and Local Recurrence in Sarcomas?. *Clinical orthopaedics and related research*, 475(2), 511–518. doi:10.1007/s11999-016-5090-y
144. Exner, G. U., Kurrer, M. O., Mamisch-Saupe, N., & Cannon, S. R. (2017). The tactics and technique of musculoskeletal biopsy. *EFORT open reviews*, 2(2), 51–57. doi:10.1302/2058-5241.2.160065
145. Enneking WF, Spanier SS, Goodman M. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clinical Orthop Rel Res*. 1980;153:106–20.
146. Royal College of Pathologists Dataset for cancer histopathology reports on soft tissue sarcomas (3rd edition). <https://www.rcpath.org/uploads/assets/uploaded/53df8971-fd1b-4dcf-af6cd67f64edeb14.pdf>. Ultimo acceso: agosto 2018.
147. Stöckle, E. (1997). Nouvelles techniques chirurgicales des sarcomes des tissus mous. *Cancer/Radiothérapie*, 1(5), 453–456. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1278-3218\(97\)89576-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1278-3218(97)89576-5)
148. Fletcher CD, Unni KK, Mertens F., eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*. Lyon: IARC Press; 2002.
149. Broders A, Hargrave R, Meyerding H. Pathological features of soft tissue fibrosarcoma with special reference to the grading of its malignancy. *Surg Gynecol Obstet* 1939;69:267–280.
150. Costa J, Wesley RA, Glatstein E, et al. The grading of soft tissue sarcomas. Results of a clinicohistopathologic correlation in a series of 163 cases. *Cancer*1984;53:530–541.
151. Hajdu, S.I., Shiu, M.H. & Brennan, M.F. The Role of the Pathologist in the Management of Soft Tissue Sarcomas. *World J. Surg.* (1988) 12: 326. <https://doi.org/10.1007/BF01655665>.
152. Van Unnik JA, Coindre JM, Contesso C, et al. Grading of soft tissue sarcomas: experience of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 1993; 29:2089–2093.
153. Oliveira AM, Nascimento AG. Grading in soft tissue tumors: principles and problems. *Skeletal Radiol*. 2001 Oct;30(10):543-59. Review. PubMed PMID: 11685477.
154. Khoury, J. D., Coffin, C. M., Spunt, S. L., Anderson, J. R., Meyer, W. H., & Parham, D. M. (2010). Grading of nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma in children and adolescents: a comparison of parameters used for the Fédération Nationale des Centers de Lutte Contre le Cancer and Pediatric Oncology Group Systems. *Cancer*, 116(9), 2266–2274. doi:10.1002/cncr.24929.
155. Parham DM, Webber BL, Jenkins JJ 3rd, Cantor AB, Maurer HM. Nonrhabdomyosarcomatous soft tissue sarcomas of childhood: formulation of a simplified system for grading. *Mod Pathol*. 1995 Sep;8(7):705-10. PubMed PMID:8539226.
156. Guillou, L., Coindre, J. M., Bonichon, F., Nguyen, B. B., Terrier, P., Collin, F., ... Costa, J. (1997). Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *Journal of Clinical Oncology*, 15(1), 350–362. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.1.350>
157. Alvegard TA, Berg NO. Histopathology peer review of high-grade soft tissue sarcoma: the Scandinavian Sarcoma Group experience. *J Clin Oncol* 1989;7:1845–1851.
158. Coindre J, Trojani M, Contesso G, et al. Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft-tissue sarcoma. *Cancer* 1986;58:306–309.
159. Baig, Mirza Asif. Evaluation of performance of various histological grading systems of soft tissue sarcomas and the prognosis (metastatic risk and survival rate). *International Journal of Research in Medical Sciences*, [S.l.], v. 3, n. 9, p. 2394-2401, jan. 2017. ISSN 2320-6012. Available at:

<<https://www.msjonline.org/index.php/ijrms/article/view/1731>>. Date accessed: 11 mar. 2019. doi:<http://dx.doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20150637>.

160. Antonescu CR, Tschernyavsky SJ, Decuseara R, et al. Prognostic impact of P53 status, TLS-CHOP fusion transcript structure, and histological grade in myxoid liposarcoma: a molecular and clinicopathologic study of 82 cases. *Clin Cancer Res* 2001;7:3977–3987.
161. Tateishi, U., Hasegawa, T., Beppu, Y., Kawai, A., & Moriyama, N. (2003). Prognostic significance of grading (MIB-1 system) in patients with myxoid liposarcoma. *Journal of clinical pathology*, 56(8), 579-82.
162. Weitz, J., Antonescu, C. R., & Brennan, M. F. (2003). Localized Extremity Soft Tissue Sarcoma: Improved Knowledge With Unchanged Survival Over Time. *Journal of Clinical Oncology*, 21(14), 2719–2725. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.02.026>
163. Levine EA. Prognostic factors in soft tissue sarcoma. *Semin Surg Oncol* 1999; 17:23–32.
164. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer*. 2001;91:1914–1926.
165. Sampo, M., Tarkkanen, M., Tukiainen, E., Popov, P., Gustafson, P., Lundin, M., ... Lundin, J. (2012). A web-based prognostic tool for extremity and trunk wall soft tissue sarcomas and its external validation. *British Journal of Cancer*, 106, 1076. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.48>
166. Gustafson P, Akerman M, Alvegård TA, Coindre JM, Fletcher CD, Rydholm A, Willén H. Prognostic information in soft tissue sarcoma using tumour size, vascular invasion and microscopic tumour necrosis-the SIN-system. *Eur J Cancer*. 2003 Jul;39(11):1568-76. PubMed PMID: 12855264.
167. Carneiro A, Bendahl PO, Engellau J, Domanski HA, Fletcher CD, Rissler P, Rydholm A, Nilbert M. A prognostic model for soft tissue sarcoma of the extremities and trunk wall based on size, vascular invasion, necrosis, and growth pattern. *Cancer*. 2011 Mar 15;117(6):1279-87. doi: 10.1002/cncr.25621. Epub 2010 Nov 8. PubMed PMID: 21381015.
168. Andreou, D., Werner, M., Pink, D., Traub, F., Schuler, M., Gosheger, G., ... Tunn, P. U. (2014). Prognostic relevance of the mitotic count and the amount of viable tumour after neoadjuvant chemotherapy for primary, localised, high-grade soft tissue sarcoma. *British journal of cancer*, 112(3), 455–460. doi:10.1038/bjc.2014.635
169. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind CH (eds). *TNM Classification of Malignant Tumours* (8th edition). Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2017.
170. UICC. Union for International Cancer Control. *Global Cancer Control. TNM Classification of Malignant Tumours. Glossary*. https://www.uicc.org/sites/main/files/private/Glossary_0.pdf
171. Astudillo A. Grupo GEIS. Grupo Español de investigación en Sarcomas. SARCONNECT. Octubre 2018. Santiago de Compostela. ¿En que conceptos histológicos temenos dificultad los patólogos para catalogar un subtipo de sarcomas de partes blandas?. Disponible en: http://www.grupogeis.org/1700_Sarconnect_Santiago-Astudillo_contextos-patologicos.pdf
172. Hasegawa T. Histological grading and MIB-1 labeling index of soft-tissue sarcomas. *Pathol Int*. 2007 Mar;57(3):121-5. Review. PubMed PMID: 17295643.
173. Ramos R. Grupo GEIS. Grupo Español de investigación en Sarcomas. SARCONNECT. Palma de Mallorca, Octubre 2018. Dificultades Diagnósticas en Sarcomas. *Anatomía Patológica*. Disponible en: http://www.grupogeis.org/01_Sarconnect_Palma-Dr%20Ramos_pathology.pdf
174. Walker EA, Salesky JS, Fenton ME, Murphey MD (2011) Magnetic resonance imaging of malignant soft tissue neoplasms in the adult. *Radiol Clin North Am* 49(6):1219–1234
175. White LM, Wunder JS, Bell RS et al (2005) Histologic assessment of peritumoural edema in soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:1439–1445

176. Ishii T, Ueda T, Myoui A, Tamai N, Hosono N, Yoshikawa H (2003) Unusual skeletal metastases from myxoid liposarcoma only detectable by MR imaging. *Eur Radiol* 13(Suppl 4): L185–L191
177. King DM, Hackbarth DA, Kilian CM, Guillermo F, Carrera MD. Soft-tissue sarcoma metastases identified on abdomen and pelvis CT imaging. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467(11):2832–44.
178. Seo SW, Kwon JW, Jang SW, Jang SP, Park YS. Feasibility of whole-body MRI for detecting metastatic myxoid liposarcoma: a case series. *Ortho- pedics*. 2011;34(11):e748–54.
179. Gorelik, N., Reddy, S.M.V., Turcotte, R.E. et al. Early detection of metastases using whole-body MRI for initial staging and routine follow-up of myxoid liposarcoma. *Skeletal Radiol* (2018) 47: 369. <https://doi.org/10.1007/s00256-017-2845-9>
180. Tao, X., Hou, Z., Wu, Z., Hao, S., & Liu, B. (2017). Brain metastatic alveolar soft-part sarcoma: Clinicopathological profiles, management and outcomes. *Oncology letters*, 14(5), 5779–5784. doi:10.3892/ol.2017.6941
181. Roberge D, Vakilian S, Alabed YZ, Turcotte RE, Freeman CR, Hickeson M. FDG PET/CT in initial staging of adult soft-tissue sarcoma. *Sarcoma*. 2012;2012:960194. doi:10.1155/2012/960194.
182. Federico SM, Spunt SL, Krasin MJ, Billup CA, Wu J, Shulkin B, Mandell G, McCarville MB. Comparison of PET-CT and conventional imaging in staging pediatric rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(7):1128–34.
183. Garcia, J. R., Castañeda, A., Morales, A., Bassa, P., Soler, M., & Riera, E. (2018). Staging and follow-up of a Ewing sarcoma patient using ¹⁸F-FDG PET/CT. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)*, 37(6), 387–389. <https://doi.org/10.1016/j.remnie.2017.10.010>
184. Eary, J. F., Hawkins, D. S., Rodler, E. T., & Conrad, E. U., 3rd (2011). (18)F-FDG PET in sarcoma treatment response imaging. *American journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 1(1), 47–53.
185. Brahmi M, Thiesse P, Ranchere D, Mognetti T, Pinson S, Renard C, Decouvelaere AV, Blay JY, Combemale P. Diagnostic accuracy of PET/CT-guided percutaneous biopsies for malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1 patients. *PLoS ONE*. 2015;10(10):e0138386. doi:10.1371/journal.pone.0138386 (eCollection 2015).
186. Von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, Boles S, Bui MM, Ganjoo KN, George S, Gonzalez RJ, Heslin MJ, Kane JM 3rd, Keedy V, Kim E, Koon H, Mayerson J, McCarter M, McGarry SV, Meyer C, Morris ZS, O'Donnell RJ, Pappo AS, Paz IB, Petersen IA, Pfeifer JD, Riedel RF, Ruo B, Schuetze S, Tap WD, Wayne JD, Bergman MA, Scavone JL. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 May;16(5):536-563. doi: 10.6004/jnccn.2018.0025. PubMed PMID: 29752328.
187. Schuetze SM, Rubin BP, Vernon C, Hawkins DS, Bruckner JD, Conrad EU 3rd, Eary JF. Use of positron emission tomography in localized extremity soft tissue sarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2005 Jan 15;103(2):339-48. PubMed PMID: 15578712.
188. Tateishi U, Hosono A, Makimoto A, et al. Comparative study of FDG PET/CT and conventional imaging in the staging of rhabdomyosarcoma. *Ann Nucl Med* 2009;23:155-161. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19225939>.
189. Young H, Baum R, Cremerius U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group *Eur J Cancer* 1999;35:1773-1782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10673991>.
190. Kotilingam D, Lev DC, Lazar AJ, Pollock RE. Staging soft tissue sarcoma: evolution and change. *CA Cancer J Clin*. 2006 Sep-Oct;56(5):282-91; quiz 314-5. Review. PubMed PMID: 17005597.

191. Cates JMM. The AJCC 8th Edition Staging System for Soft Tissue Sarcoma of the Extremities or Trunk: A Cohort Study of the SEER Database. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Feb;16(2):144-152. doi: 10.6004/jnccn.2017.7042. PubMed PMID:29439175.
192. Kazuhiro Tanaka, Toshifumi Ozaki, New TNM classification (AJCC eighth edition) of bone and soft tissue sarcomas: JCOG Bone and Soft Tissue Tumor Study Group, *Japanese Journal of Clinical Oncology*, Volume 49, Issue 2, February 2019, Pages 103–107, <https://doi.org/10.1093/jjco/hyy157>
193. Huggett BD, Cates JMM. The Vanderbilt staging system for retroperitoneal sarcoma: a validation study of 6857 patients from the National Cancer Database. *Mod Pathol*. 2019 Apr;32(4):539-545. doi: 10.1038/s41379-018-0166-8. Epub 2018 Nov 5. PubMed PMID: 30397260.
194. Malik F, Clay MR. Staging - sarcomas with unusual histologies and sites. PathologyOutlines.com website. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/softtissuestagingunusual.html>. Accessed April 18th, 2019.
195. Clark, M. A., Fisher, C., Judson, I., & Thomas, J. M. (2005). *Soft-Tissue Sarcomas in Adults*. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMra041866>
196. Roth JA, Putnam JB Jr, Wesley MN, Rosenberg SA: Differing determinants of prognosis following resection of pulmonary metastases from osteogenic and soft tissue sarcoma patients. *Cancer* 1985;55:1361–1366.
197. Marulli, G., Mammana, M., Comacchio, G., & Rea, F. (2017). Survival and prognostic factors following pulmonary metastasectomy for sarcoma. *Journal of thoracic disease*, 9 (Suppl 12), S1305–S1315. doi:10.21037/jtd.2017.03.177
198. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018.
199. Weitz J, Antonescu CR, Brennan MF. Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. *J Clin Oncol*. 2003 Jul 15;21(14):2719-25. PubMed PMID: 12860950.
200. Torosian MH, Friedrich C, Godbold J, et al: Soft-tissue Sarcoma: initial characteristics and prognostic factors in patients with and without metastatic disease. *Semin Surg Oncol* 1988;4:13–19.
201. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, et al: Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1996;14:1679–1689.
202. Oualla K, Mellas N, El'mrabet F, Arifi S, Amarti A, et al. (2014) Adult Head and Neck Sarcomas: Rare Localization with Difficult Therapeutic Management. *J Cancer Sci Ther* 6:052-055. doi:10.4172/1948-5956.1000248
203. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS. Surgical margins and reresection in the management of patients with soft tissue sarcoma using conservative surgery and radiation therapy. *Cancer*. 2003 May 15;97(10):2544-53. PubMed PMID: 12733154.
204. Stojadinovic, A., Leung, D. H., Hoos, A., Jaques, D. P., Lewis, J. J., & Brennan, M. F. (2002). Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Annals of surgery*, 235(3), 424–434.
205. Rydholm, A., & Gustafson, P. (2003). Should tumor depth be included in prognostication of soft tissue sarcoma?. *BMC cancer*, 3, 17. doi:10.1186/1471-2407-3-17
206. Goss, G., & Demetri, G. (2000). Medical management of unresectable, recurrent low-grade retroperitoneal liposarcoma: integration of cytotoxic and non-cytotoxic therapies into multimodality care. *Surgical Oncology*, 9(2), 53–59. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0960-7404\(00\)00023-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0960-7404(00)00023-2)

207. Billingsley KG, Lewis JJ, Leung DH, et al.: Multifactorial analysis of the survival of patients with distant metastasis arising from primary extremity sarcoma. *Cancer* 1999, 85:389–395.
208. Hoos A, Lewis JJ, Brennan MF. [Soft tissue sarcoma: prognostic factors and multimodal treatment] *Chirurg.* 2000 Jul;71(7) 787-794. doi:10.1007/s001040051137. PMID: 10986600.
209. Bjerkehagen B, Smeland S, Walberg L, Skjeldal S, Hall KS, Nesland JM, Småstuen MC, Fosså SD, Saeter G. Radiation-induced sarcoma: 25-year experience from the Norwegian Radium Hospital. *Acta Oncol.* 2008;47(8):1475-82. doi:10.1080/02841860802047387. PubMed PMID: 18607853.
210. Engellau J, Bendahl PO, Persson A, Domanski HA, Akerman M, Gustafson P, Alvegård TA, Nilbert M, Rydholm A. Improved prognostication in soft tissue sarcoma: independent information from vascular invasion, necrosis, growth pattern, and immunostaining using whole-tumor sections and tissue microarrays. *Hum Pathol.* 2005 Sep;36(9):994-1002. PubMed PMID: 16153463.
211. Maretty-Nielsen K. Prognostic factors in soft tissue sarcoma. *Dan Med J.* 2014 Nov;61(11):B4957. Review. PubMed PMID: 25370967.
212. Katja Maretty-Nielsen, Ninna Aggerholm-Pedersen, Akmal Safwat, Steen Baerentzen, Alma B. Pedersen & Johnny Keller (2014) Prevalence and prognostic impact of comorbidity in soft tissue sarcoma: A population-based cohort study, *Acta Oncologica*, 53:9,1188-1196, DOI: 10.3109/0284186X.2014.888494
213. Clasby R, Tilling K, Smith MA, Fletcher CD. Variable management of soft tissue sarcoma: regional audit with implications for specialist care. *Br J Surg.* 1997 Dec;84(12):1692-6. PubMed PMID: 9448617.
214. Clement S Trovik, Pelle Gustafson, Henrik C F Bauer, Gunnar Saeter, Ragnhild Klepp, Örjan Berlin, Martin Erlanson, Ola Wahlström & Nils Raabe (2000) Consequences of local recurrence of soft tissue sarcoma: 205 patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register, *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 71:5, 488-495, DOI: 10.1080/000164700317381199
215. Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazards of the biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society. *J Bone Joint Surg Am.* 1996 May;78(5):656-63. PubMed PMID: 8642021.
216. Martin-Broto J, Hindi N, Cruz J, Martinez-Trufero J, Valverde C, De Sande LM, Sala A, Bellido L, De Juan A, Rubió-Casadevall J, Diaz-Beveridge R, Cubedo R, Tendero O, Salinas D, Gracia I, Ramos R, Bagué S, Gutierrez A, Duran-Moreno J, Lopez-Pousa A. Relevance of Reference Centers in Sarcoma Care and Quality Item Evaluation: Results from the Prospective Registry of the Spanish Group for Research in Sarcoma (GEIS). *Oncologist.* 2018 Nov 8. pii: theoncologist.2018-0121. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0121. [Epub ahead of print] PubMed PMID:30409793.
217. Italiano A, Di Mauro I, Rapp J, Pierron G, Auger N, Alberti L, Chibon F, Escande F, Voegeli AC, Ghnassia JP, Keslair F, Laé M, Ranchère-Vince D, Terrier P, Baffert S, Coindre JM, Pedeutour F. Clinical effect of molecular methods in sarcoma diagnosis (GENSARC): a prospective, multicentre, observational study. *Lancet Oncol.* 2016 Apr;17(4):532-538. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00583-5. Epub 2016 Mar 10. PubMed PMID: 26970672.
218. Peng X, Chen Z, Farshidfar F, Xu X, Lorenzi PL, Wang Y, Cheng F, Tan L, Mojumdar K, Du D, Ge Z, Li J, Thomas GV, Birsoy K, Liu L, Zhang H, Zhao Z, Marchand C, Weinstein JN; Cancer Genome Atlas Research Network, Bathe OF, Liang H. Molecular Characterization and Clinical Relevance of Metabolic Expression Subtypes in Human Cancers. *Cell Rep.* 2018 Apr 3;23(1):255-269.e4. doi:10.1016/j.celrep.2018.03.077. PubMed PMID: 29617665; PubMed Central PMCID:PMC5916795.
219. Knebel, C., Lenze, U., Pohlig, F., Lenze, F., Harrasser, N., Suren, C., ... Mühlhofer, H. (2017). Prognostic factors and outcome of Liposarcoma patients: a retrospective evaluation over 15 years. *BMC cancer*, 17(1), 410. doi:10.1186/s12885-017-3398-y
220. Chibon, F, Lesluyes, T, Valentin, T, Le Guellec, S. CINSARC signature as a prognostic marker for clinical outcome in sarcomas and beyond. *Genes Chromosomes Cancer.* 2019; 58: 124 – 129. <https://doi.org/10.1002/gcc.22703>

221. Valentin T, Lesluyes T, Le Guellec S, Chibon F. Chemotherapy in localized soft tissue sarcoma: will we soon have to treat grade 1 tumours? An update of CINSARC performances. *Ann Oncol*. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy465>.
222. Colaboración de Metanálisis de Sarcomas (Sarcoma Meta-analysis Collaboration, SMAC)* (ver sección de "Agradecimientos" para la lista de autores en SMAC). Quimioterapia adyuvante para el sarcoma de partes blandas resecable localizado en adultos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.biblioteca-cochrane.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
223. Pasquali, S., & Gronchi, A. (2017). Neoadjuvant chemotherapy in soft tissue sarcomas: latest evidence and clinical implications. *Therapeutic advances in medical oncology*, 9(6), 415–429. doi:10.1177/1758834017705588
224. Loong HH, Wong K, Tse T. Controversies and consensus of neoadjuvant chemotherapy in soft-tissue sarcomas *ESMO Open* 2018;3:e000293. doi: 10.1136/esmopen-2017-000293
225. Stephen R Grobmyer, MD; Murray F Brennan, MD; Predictive variables detailing the recurrence rate of soft tissue sarcomas. *Current Opinion in Oncology* 2003; 15(4): 319-326.
226. Callegaro D, Miceli R, Mariani L, Raut CP, Gronchi A. Soft tissue sarcoma nomograms and their incorporation into practice. *Cancer*. 2017 Aug 1;123(15):2802-2820. doi: 10.1002/cncr.30721. Epub 2017 May 10. Review. PubMed. PMID: 28493287.
227. Callegaro D, Miceli R, Bonvalot S, et al. Development and external validation of two nomograms to predict overall survival and occurrence of distant metastases in adults after surgical resection of localised soft-tissue sarcomas of the extremities: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2016;17:671-680
228. Cahlon O, Brennan MF, Jia X, Qin LX, Singer S, Alektiar KM. Apostoperative nomogram for local recurrence risk in extremity soft tissue sarcomas after limb-sparing surgery without adjuvant radiation. *Ann Surg*. 2012;255:343-347.20.
229. Huth JF, Mirra JJ, Eilber FR: Assessment of in vivo response to preoperative chemotherapy and radiation therapy as a predictor of survival in patients with soft-tissue sarcoma. *Am J Clin Oncol* 1985, 8:497–503.
230. Eilber FC, Rosen G, Eckardt J, et al.: Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2001, 19:3203–3209.
231. Mullen JT, Hornicek FJ, Harmon DC, et al. Prognostic significance of treatment induced pathologic necrosis in extremity and truncal soft tissue sarcoma after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Cancer* 2014; 120: 3676–3682.
232. MacDermid DM, Miller LL, Peabody TD, et al. Primary tumor necrosis predicts distant control in locally advanced soft tissue sarcomas after preoperative concurrent chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 1147–1153.
233. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, 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: 205–216.
234. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1753–1759.
235. Stacchiotti S, Collini P, Messina A, 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: 447–456.

236. Marten K, Auer F, Schmidt S, et al. Inadequacy of manual measurements compared to automated CT volumetry in assessment of treatment response of pulmonary metastases using RECIST criteria. *Eur Radiol* 2006;16:781-790.
237. Fendler WP, Lehmann M, Todica A, et al. PET response criteria in solid tumors predicts progression-free survival and time to local or distant progression after chemotherapy with regional hyperthermia for soft-tissue sarcoma. *J Nucl Med* 2015; 56: 530–537.
238. Tateishi U, Kawai A, Chuman H, et al. PET/ CT allows stratification of responders to neoadjuvant chemotherapy for high-grade sarcoma: a prospective study. *Clin Nucl Med* 2011; 36: 526–532.
239. Evilevitch V, Weber WA, Tap WD, 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.
240. Peñafiel Ramirez Alberto. Historia de la Medicina Nuclear. Medicina Balear, ISSN-e 2255-0569, Vol. 11, N°. 1, 1996, pag. 19-22. Disponible en: http://ibdigital.uib.es/greenstone/collect/medicinaBalear/import/1996_v11_n1/Medicina_Balear_1996v11n1p019.pdf
241. Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular, SEMNIM. Que es la medicina nuclear. Disponible en: <https://www.semnim.es/pages/que-es-la-medicina-nuclear>
242. The Editors of Encyclopaedia Britannica. Georg Charles von Hevesy. HUNGARIAN-SWEDISH CHEMIST. Enciclopedia Británica, version online. Disponible en: <https://www.britannica.com/biography/Georg-Charles-von-Hevesy>
243. The History of Nuclear Medicine. University of Bristol. School of chemistry. Web projects 2002. Disponible en: <http://www.chm.bris.ac.uk/webprojects2002/wrigglesworth/background.htm>
244. Hervás Benito Isabel, Martí Vidal José. La Tomografía de emisión de positrones (PET) y la PET-TAC. Dos apuestas seguras para un futuro próximo. Monográfico. Radiología digital. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario “La Fe”. Valencia. España. Disponible en: http://www.conganat.org/SEIS/is/is45/IS45_74.pdf
245. Caicoya, Martín. EL PET. La historia de la introducción de una tecnología. E-notas. Editorial. 14-04-2014. Disponible en: <https://www.enotas.es/?articulo=el-pet-la-historia-de-la-introduccion-de-una-tecnologia>
246. Nutt, R. (2002). The History of Positron Emission Tomography. *Molecular Imaging & Biology*, 4(1), 11–26. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1095-0397\(00\)00051-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1095-0397(00)00051-0)
247. Vandenberghe, S., Mikhaylova, E., D'Hoe, E., Mollet, P., & Karp, J. S. Recent developments in time-of-flight PET. *EJNMMI physics*, 3(1), 3. doi:10.1186/s40658-016-0138-3
248. A. Patton, J. (2010). History and Principles of Hybrid Imaging. In *Hybrid PET/CT and SPECT/CT Imaging: A Teaching File* (pp. 3–33). https://doi.org/10.1007/978-0-387-92820-3_1
249. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000 Jan 7;100(1):57-70. Review. PubMed PMID: 10647931.
250. Sanchez, C. (2013). Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. *Revista Médica Clínica Las Condes* (Vol. 24). [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70659-X](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70659-X)
251. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013. Review. PubMed PMID:21376230.
252. R.J. DeBerardinis, C.B. Thompson. Cellular metabolism and disease: what do metabolic outliers teach us? *Cell*, 148 (2012), pp. 1132-1144.

253. Koglin, N., Mueller, A., Berndt, M., Schmitt-Willich, H., Toschi, L., Stephens, A.W., Gekeler, V., Friebe, M., and Dinkelborg, L.M. (2011). Specific PET imaging of xC- transporter activity using a ¹⁸F-labeled glutamate derivative reveals a dominant pathway in tumor metabolism. *Clin. Cancer Res.* 17, 6000–6011.
254. Qu, W., Zha, Z., Ploessl, K., Lieberman, B.P., Zhu, L., Wise, D.R., Thompson, C.B., and Kung, H.F. (2011). Synthesis of optically pure 4-fluoro-glutamines as potential metabolic imaging agents for tumors. *J. Am. Chem. Soc.* 133, 1122–1133.
255. Peñuelas Sánchez, I. (2001). Radiofármacos PET. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*, 20(6), 477–498. Retrieved from <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-medicina-nuclear-e-125-articulo-radiofarmacos-pet-13018738> ER
256. Gámez Cenzano, C., Cabrera Villegas, A., Sopena Monforte, R., & García Velloso, M. J. (2002). La tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología (Parte I). *Revista Española de Medicina Nuclear*, 21(1), 41–60. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0212-6982\(02\)72033-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0212-6982(02)72033-8)
257. Illanes L, Etcheverry ME. Física de la medicina nuclear. Introducción al control y verificación de los equipos. Una guía práctica [internet]. Argentina: Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (EDULP); 2016. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10915/52723>
258. Weber G, Cantero A. Glucose-6-phosphatase activity in normal, precancerous and neoplastic tissues. *Cancer Res* 1955;15:105-8.
259. Hamacher K, Coenen HH, Stöcklin G. Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution. *J Nucl Med.* 1986 Feb;27(2):235-8. PubMed PMID:3712040.
260. Kobayashi, E. (2018). Special Issue: Carotid Artery Plaque Diagnosis Diagnosis of Carotid Plaque Using FDG-PET. *Journal of Neuroendovascular Therapy.* <https://doi.org/10.5797/jnet.ra.2018-0064>
261. Tumor imaging with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG). *NucMedTutorials.com*. Online continuing education for nuclear medicine. Disponible en: <https://nucmedtutorials.files.wordpress.com/2018/03/tumor-imaging-with-f-18-fluorodeoxyglucose-fdg1.pdf>
262. Kubota K, Yamada S, Kubota R, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by micro-autoradiography. *J Nucl Med* 1992;33:1972- 80.
263. Avril N, Menzel M, Dose J, Schelling M, Weber W, Janicke F, et al. Glucose metabolism of breast cancer assessed by ¹⁸F-FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis. *J Nucl Med* 2001;42:9-16.
264. Clavo AC, Brown RS, Wahl RL. Fluorodeoxyglucose uptake in human cancer cell lines is increased by hypoxia. *J Nucl Med.* 1995 Sep;36(9):1625-32. PubMed PMID:7658223.
265. Viglianti BL, Wong KK, Wimer SM, Parameswaran A, Nan B, Ky C, Townsend DM, Rubello D, Frey KA, Gross MD. Effect of hyperglycemia on brain and liver (¹⁸F)-FDG standardized uptake value (FDG SUV) measured by quantitative positron emission tomography (PET) imaging. *Biomed Pharmacother.* 2017 Apr;88:1038-1045. doi: 10.1016/j.biopha.2017.01.166. Epub 2017 Feb 7. PubMed PMID: 28192877; PubMed Central PMCID: PMC5553544.
266. Ishizu K, Nishizawa S, Yonekura Y, Sadato N, Magata Y, Ta- maki N, et al. Effects of hyperglycemia on FDG uptake in hu- man brain and glioma. *J Nucl Med* 1994;35:1104-9.
267. Quirce Pisano R, Banzo Marraco I, Jiménez-Bonilla JF, Martínez-Rodríguez I, Sainz Esteban A, Carril Carril JM. [Potential sources of diagnostic pitfall and variants in FDG-PET/CT]. *Rev Esp Med Nucl.* 2008 Mar-Apr;27(2):130-59. Spanish. PubMed PMID: 18367053.
268. Kadmas DJ, Casey ME, Conti M, Jakoby BW, Lois C, Townsend DW. Impact of time-of-flight on PET tumor detection. *J Nucl Med.* 2009 Aug;50(8):1315-23. doi:10.2967/jnumed.109.063016. Epub 2009 Jul

17. PubMed PMID: 19617317; PubMed Central PMCID: PMC2786272. 2. Conti M. Focus on time-of-flight PET: the benefits of improved time resolution. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Jun;38(6):1147-57. doi:10.1007/s00259-010-1711-y. Epub 2011 Jan 13. Review. Erratum in: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Jun;38(6):1171. PubMed PMID: 21229244.
269. Ostertag H, Kübler WK, Doll J, Lorenz WJ. Measured attenuation correction methods. *Eur J Nucl Med*. 1989;15(11):722-6. PubMed PMID: 2583200.
270. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, Verzijlbergen FJ, Barrington SF, Pike LC, Weber WA, Stroobants S, Delbeke D, Donohoe KJ, Holbrook S, Graham MM, Testanera G, Hoekstra OS, Zijlstra J, Visser E, Hoekstra CJ, Pruim J, Willemsen A, Arends B, Kotzerke J, Bockisch A, Beyer T, Chiti A, Krause BJ; European Association of Nuclear Medicine (EANM). FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Feb;42(2):328-54. doi: 10.1007/s00259-014-2961-x. Epub 2014 Dec 2. PubMed PMID: 25452219; PubMed Central PMCID: PMC4315529.
271. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(1): 181–200.
272. Andrade RS, Heron DE, Degirmenci B, et al. Posttreatment assessment of response using FDG-PET/CT for patients treated with definitive radiation therapy for head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(5):1315–22.
273. Kawabe J, Higashiyama S, Yoshida A, Kotani K, Shiomi S. The role of FDG PET-CT in the therapeutic evaluation for HNSCC patients. *Jpn J Radiol*. 2012;30(6):463–70.
274. Rathan Subramaniam, MD, PhD, MPH; John Sunderland, PhD; Scott Wollenweber, PhD. RSNA Staff Support: Julie LisieckiRSNA. RSNA. FDG-PET Biomarker Ctte. Disponible en: http://qibawiki.rsna.org/index.php/FDG-PET_Biomarker_Ctte
275. CSN. Consejo de Seguridad Nuclear. Red ALARA. Disponible en: <https://www.csn.es/proteccion-radiologica/trabajadores/red-alara>
276. Quantitative Imaging Biomarkers Alliance. FDG-PET/CT Technical Committee. FDG-PET/CT as an imaging biomarker measuring response to cancer therapy, version 1.05, Publicly Reviewed Version. Quantitative Imaging Biomarkers Alliance; 2013. http://www.rsna.org/uploadedfiles/rsna/content/science_and_education/qiba/qiba_fdg-pet_profile_v105_publicly_reviewed_version_final_11dec2013.pdf
277. Kinahan, P. E., & Fletcher, J. W. (2010). Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*, 31(6), 496–505. doi:10.1053/j.sult.2010.10.001
278. Thie JA. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. *J Nucl Med*. 2004 Sep;45(9):1431-4. PubMed PMID: 15347707.
279. Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ. A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Aug;195(2):310-20. doi: 10.2214/AJR.10.4923. Review. Erratum in: *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Oct;195(4):1043. PubMed PMID: 20651185.
280. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, Pruim J, Price P. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer*. 1999;35:1773–1782.
281. Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, Graham MM, Karp J, Lammertsma AA, Larson S, Mankoff DA, Siegel BA, Van den Abbeele A, Yap J, Sullivan D; National Cancer Institute. Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. *J Nucl Med*. 2006;47:1059–1066.

282. FDG-PET/CT Technical Committee. FDG-PET/CT as an Imaging Biomarker Measuring Response to Cancer Therapy, Quantitative Imaging Biomarkers Alliance, Version 1.12, Publicly Reviewed Version. QIBA, November 14, 2016. Available from: RSNA.ORG/QIBA.
283. Niñerola Baizán, Aida & Ros Puig, Domènec & Pavia Segura, Javier. (2018). Evolution of quantification methods in oncologic 18 F-FDG PET studies. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)*. 37. 203-204. 10.1016/j.remnie.2018.06.001.
284. Benz MR, Evilevitch V, Allen-Auerbach MS, et al. Treatment monitoring by 18F-FDG PET/CT in patients with sarcomas: interobserver variability of quantitative parameters in treatment-induced changes in histopathologically responding and nonresponding tumors. *J Nucl Med* 2008; 49: 1038–1046
285. Lucignani G. SUV and segmentation: pressing challenges in tumour assessment and treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36:715–720
286. Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OS, Lammertsma AA. Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study. *J Nucl Med* 2004; 45: 1519–1527
287. Andersen, K. F., Fuglo, H. M., Rasmussen, S. H., Petersen, M. M., & Loft, A. (). Volume-Based F-18 FDG PET/CT Imaging Markers Provide Supplemental Prognostic Information to Histologic Grading in Patients With High-Grade Bone or Soft Tissue Sarcoma. *Medicine*, 94(51), e2319. doi:10.1097/MD.0000000000002319
288. Larson SM, Erdi Y, Akhurst T, et al. Tumor treatment response based on visual and quantitative changes in global tumor glycolysis using PET-FDG imaging. The visual response score and the change in total lesion glycolysis. *Clin Positron Imaging*. 1999;2: 159–171.
289. Zhang H, Wroblewski K, Liao S, et al. Prognostic value of metabolic tumor burden from F-FDG PET in surgical patients with non-small-cell lung cancer. *Acad Radiol*. 2013;20:32–40.
290. Choi ES, Ha SG, Kim HS, et al. Total lesion glycolysis by 18F-FDG PET/CT is a reliable predictor of prognosis in soft-tissue sarcoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:1836–1842.
291. Hong SP, Lee SE, Choi YL, et al. Prognostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with soft tissue sarcoma: comparisons between metabolic parameters. *Skeletal Radiol*. 2014;43:641–648.
292. Casali PG, Blay JY. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl 5):v198–v203.
293. Biehl KJ, Kong FM, Dehdashti F, Jin JY, Mutic S, El Naqa I, et al. 18F-FDG PET definition of gross tumor volume for radiotherapy of non-small cell lung cancer: is a single standardized uptake value threshold approach appropriate? *J Nucl Med*. 2006;47:1808–12.
294. Mucientes J, Calles L, Rodríguez B, Mitjavila M. Parameters of metabolic quantification in clinical practice. Is it now time to include them in reports? *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2018 Jul - Aug;37(4):264-270. doi: 10.1016/j.remnm.2017.12.001. Epub 2018 Feb 1. Review. English, Spanish. PubMed. PMID: 29358053.
295. Moon, S. H., Hyun, S. H., & Choi, J. Y. (2013). Prognostic significance of volume-based PET parameters in cancer patients. *Korean journal of radiology*, 14(1), 1–12. doi:10.3348/kjr.2013.14.1.1
296. Zhong X, Yu J, Zhang B, Mu D, Zhang W, Li D, et al. Using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to estimate the length of gross tumor in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:136-141
297. Hyun SH, Choi JY, Shim YM, Kim K, Lee SJ, Cho YS, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume measured by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with esophageal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17:115-122

298. Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med* 2007;48:932-945
299. Paulino AC, Koshy M, Howell R, Schuster D, Davis LW. Comparison of CT- and FDG-PET-defined gross tumor volume in intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1385-1392
300. Cheebsumon P, Yaqub M, van Velden FH, Hoekstra OS, Lammertsma AA, Boellaard R. Impact of [18F]FDG PET imaging parameters on automatic tumour delineation: need for improved tumour delineation methodology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:2136-2144
301. Meng X, Sun X, Mu D, Xing L, Ma L, Zhang B, et al. Noninvasive evaluation of microscopic tumor extensions using standardized uptake value and metabolic tumor volume in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:960-966
302. Moon SH, Choi JY, Lee HJ, Son YI, Baek CH, Ahn YC, Park K, Lee KH, Kim BT. Prognostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with squamous cell carcinoma of the tonsil: comparisons of volume-based metabolic parameters. *Head Neck*. 2013 Jan;35(1):15-22. doi: 10.1002/hed.22904. Epub 2012 Feb 6. PubMed PMID: 22307893.
303. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:571-578
304. Le Roux PY, Gastinne T, Le Gouill S, Nowak E, Bodet-Milin C, Querellou S, et al. Prognostic value of interim FDG PET/CT in Hodgkin's lymphoma patients treated with interim response- adapted strategy: comparison of International Harmonization Project (IHP), Gallamini and London criteria. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1064-1071
305. de Jong PA, van Ufford HM, Baarslag HJ, de Haas MJ, Wittebol SH, Quekel LG, et al. CT and 18F-FDG PET for noninvasive detection of splenic involvement in patients with malignant lymphoma. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:745-753
306. Abd El-Hafez YG, Moustafa HM, Khalil HF, Liao CT, Yen TC. Total lesion glycolysis: a possible new prognostic parameter in oral cavity squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2013 Mar;49(3):261-8. doi:10.1016/j.oraloncology.2012.09.005. Epub 2012 Oct 1. PubMed PMID: 23036774.
307. Chen, L., Wu, X., Ma, X., Guo, L., Zhu, C., & Li, Q. (). Prognostic value of 18F-FDG PET-CT-based functional parameters in patients with soft tissue sarcoma: A meta-analysis. *Medicine*, 96(6), e5913. doi:10.1097/MD.0000000000005913
308. Schwarzbach MH, Dimitrakopoulou-Strauss A, Willeke F, et al. Clinical value of [18-F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in soft tissue sarcomas. *Ann Surg*. 2000;231:380-6.
309. Nose H, Otsuka H, Otomi Y, Terazawa K, Takao S, Iwamoto S, Harada M. Correlations between F-18 FDG PET/CT and pathological findings in soft tissue lesions. *J Med Invest*. 2013;60(3-4):184-90. PubMed PMID: 24190034.
310. Németh Z, Boér K, Borbély K. Advantages of (18)F FDG-PET/CT over Conventional Staging for Sarcoma Patients. *Pathol Oncol Res*. 2019 Jan;25(1):131-136. doi:10.1007/s12253-017-0325-0. Epub 2017 Oct 9. PubMed PMID: 28994004.
311. Volker T, Denecke T, Steffen I et al (2007) Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol* 25(34):5435-5441
312. David Roberge, Siavosh Vakilian, Yazan Z. Alabed, Robert E. Turcotte, Carolyn R. Freeman, and Marc Hickeson, "FDG PET/CT in Initial Staging of Adult Soft-Tissue Sarcoma," *Sarcoma*, vol. 2012, Article ID 960194, 7 pages, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/960194>.
313. Chen L, Wu X, Ma X, Guo L, Zhu C, Li Q. Prognostic value of 18F-FDG PET-CT-based functional parameters in patients with soft tissue sarcoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017

Feb;96(6):e5913. doi: 10.1097/MD.0000000000005913. PubMed PMID: 28178131; PubMed Central PMCID: PMC5312988.

314. Rakheja, Rajan and Stephan Michael Probst. "Is it time to incorporate fludeoxyglucose PET/CT markers into sarcoma prediction models?". *Imaging in Medicine* (2013) Volume 5, Issue 4. Disponible en: <https://www.openaccessjournals.com/articles/is-it-time-to-incorporate-fludeoxyglucose-petct-markers-into-sarcoma-prediction-models.html>
315. Ioannidis JP, Lau J. 18F-FDG PET for the diagnosis and grading of soft-tissue sarcoma: a meta-analysis. *J Nucl Med*. 2003 May;44(5):717-24. PubMed PMID:12732672.
316. Macpherson, R. E., Pratap, S., Tyrrell, H., Khonsari, M., Wilson, S., Gibbons, M., ... Hassan, A. B. (2018). Retrospective audit of 957 consecutive 18F-FDG PET–CT scans compared to CT and MRI in 493 patients with different histological subtypes of bone and soft tissue sarcoma. *Clinical Sarcoma Research*, 8(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s13569-018-0095-9>
317. Vanderhoek M, Perlman SB, Jeraj R. Impact of different standardized uptake value measures on PET-based quantification of treatment response. *J Nucl Med*. 2013 Aug;54(8):1188-1194. 2.de Langen AJ, Vincent A, Velasquez LM, van Tinteren H, Boellaard R, Shankar LK, Boers M, Smit EF, Stroobants S, Weber WA, Hoekstra OS. Repeatability of 18F-FDG uptake measurements in tumors: a metaanalysis. *J Nucl Med*. 2012;53:701-708.
318. Krak NC, Boellaard R, Hoekstra OS, Twisk JW, Hoekstra CJ, Lammertsma AA. Effects of ROI definition and reconstruction method on quantitative outcome and applicability in a response monitoring trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005; 32:294-301.
319. Chao C, Goldberg M. Surgical treatment of metastatic pulmonary soft-tissue sarcoma. *Oncology (Williston Park)*. 2000 Jun;14(6):835-41; discussion 842-4, 847. Review. PubMed PMID: 10887634.
320. Billingsley KG, Burt ME, Jara E, et al: Pulmonary metastases from soft-tissue sarcoma. *Ann Surg* 229:602-612, 1999.
321. Sambri A, Bianchi G, Longhi A, Righi A, Donati DM, Nanni C, Fanti S, Errani C. The role of 18F-FDG PET/CT in soft tissue sarcoma. *Nucl Med Commun*. 2019 Jun;40(6):626-631. doi: 10.1097/MNM.0000000000001002. PubMed PMID: 30908341.
322. Stroblel, K., Fischer, D., Strumpe K., Schulthess, G. Imaging primary musculoskeletal tumors: Role of 18F-FDG PET/TC. Review Article - *Imaging in Medicine* (2010) Volume 2, Issue 1.
323. Etchebere, E. C., Hobbs, B. P., Milton, D. R., Malawi, O., Patel, S., Benjamin, R. S., & Macapinlac, H. A. (2016). Assessing the role of ¹⁸F-FDG PET and ¹⁸F-FDG PET/CT in the diagnosis of soft tissue musculoskeletal malignancies: a systematic review and meta-analysis. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 43(5), 860–870. doi:10.1007/s00259-015-3242-z.
324. Benz, M. R., Dry, S. M., Eilber, F. C., Allen-Auerbach, M. S., Tap, W. D., Elashoff, D., ... Czernin, J. (2010). Correlation between glycolytic phenotype and tumor grade in soft-tissue sarcomas by 18F-FDG PET. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 51(8), 1174–1181. doi:10.2967/jnumed.109.074229.
325. Adler LP, Blair HF, Makley JT, Williams RP, Joyce MJ, Leisure G, al-Kaisi N, Miraldi F. Noninvasive grading of musculoskeletal tumors using PET. *J Nucl Med*. 1991 Aug;32(8):1508-12. PubMed PMID: 1869970.
326. Charest M, Hickeson M, Lisbona R, et al. FDG PET/ CT imaging in primary osseous and soft tissue sarcomas: a retrospective review of 212 cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(12):1944–51.
327. Massardo, Teresa, Jofré, María Josefina, Sierralta, María Paulina, Canessa, José, Castro, Gabriel, Berrocal, Isabel, & Gallegos, Iván. (2012). Utilidad del estudio PET con FDG en la evaluación de sarcomas de diverso origen y de tumores no sarcoma-no epiteliales. *Revista médica de Chile*, 140(9), 1116-1125. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872012000900003>

328. Bastiaannet E, Groen H, Jager PL, Cobben DC, van der Graaf WT, Vaalburg W, Hoekstra HJ. The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2004 Feb;30(1):83-101. Review. PubMed PMID: 14766127.
329. Rakheja R, Makis W, Skamene S, Nahal A, Brimo F, Azoulay L, Assayag J, Turcotte R, Hickeyson M. Correlating metabolic activity on 18F-FDG PET/CT with histopathologic characteristics of osseous and soft-tissue sarcomas: a retrospective review of 136 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Jun;198(6):1409-16. doi: 10.2214/AJR.11.7560. PubMed PMID: 22623556.
330. Li YJ, Dai YL, Cheng YS, Zhang WB, Tu CQ. Positron emission tomography (18)F-fluorodeoxyglucose uptake and prognosis in patients with bone and soft tissue sarcoma: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2016 Aug;42(8):1103-14. doi:10.1016/j.ejso.2016.04.056. Epub 2016 May 3. Review. PubMed PMID: 27189833.
331. Kubo T, Furuta T, Johan MP, Ochi M. Prognostic significance of (18)F-FDG PET at diagnosis in patients with soft tissue sarcoma and bone sarcoma; systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2016 May;58:104-11. doi:10.1016/j.ejca.2016.02.007. Epub 2016 Mar 15. Review. PubMed PMID: 26990930.
332. Chen L, Wu X, Ma X, Guo L, Zhu C, Li Q. Prognostic value of 18F-FDG PET-CT-based functional parameters in patients with soft tissue sarcoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Feb;96(6):e5913. doi:10.1097/MD.0000000000005913. PubMed PMID: 28178131; PubMed Central PMCID:PMC5312988.
333. Javeri H, Xiao L, Rohren E, Lee JH, Liao Z, Hofstetter W, Maru D, Bhutani MS, Swisher SG, Macapinlac H, Wang X, Ajani JA. The higher the decrease in the standardized uptake value of positron emission tomography after chemoradiation, the better the survival of patients with gastroesophageal adenocarcinoma. *Cancer.* 2009 Nov 15;115(22):5184-92. doi: 10.1002/cncr.24604. PubMed PMID: 19685531.
334. Wieder HA, Beer AJ, Lordick F, Ott K, Fischer M, Rummeny E et al. Comparison of changes in tumor metabolic activity and tumor size during chemotherapy of adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *J Nucl Med* 2005; 46:2029-2034.
335. Westerterp M, Van Westreenen HL, Reitsma JB, Hoekstra OS, Stoker J, Fockens P et al. Esophageal cancer: CT, endoscopic US, and FDG PET for assessment of response to neoadjuvant therapy--systematic review. *Radiology* 2005; 236:841-851.
336. Levine EA, Farmer MR, Clark P, Mishra G, Ho C, Geisinger K et al. Predictive value of 18-fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography (18F-FDG-PET) in the identification of responders to chemoradiation therapy for the treatment of locally advanced esophageal cancer. *Ann Surg* 2006; 243:472-478.
337. Burcombe RJ, Makris A, Pittam M, Lowe J, Emmott J, Wong WL. Evaluation of good clinical response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer using [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur J Cancer* 2002; 38:375-379.
338. Kim SJ, Kim SK, Lee ES, Ro J, Kang SH. Predictive value of [18F]FDG PET for pathological response of breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2004; 15:1352-1357.
339. Schelling M, Avril N, Nahrig J, Kuhn W, Römer W, Sattler D et al. Positron emission tomography using [18F]fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:1689-1695.
340. Vansteenkiste J, Fischer BM, Dooms C, Mortensen J. Positron-emission tomography in prognostic and therapeutic assessment of lung cancer: systematic review. *Lancet Oncol* 2004; 5:531-540.
341. Cerfolio RJ, Ojha B, Mukherjee S, Pask AH, Bass CS, Katholi CR. Positron emission tomography scanning with 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose as a predictor of response of neoadjuvant treatment for non-small cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:938-944.

342. Choi NC, Fischman AJ, Niemierko A, Ryu JS, Lynch T, Wain J et al. Dose-response relationship between probability of pathologic tumor control and glucose metabolic rate measured with FDG PET after preoperative chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:1024-1035.
343. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:579-586.
344. Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, Graham MM, Karp J, Lammertsma AA et al. Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute trials. *J Nucl Med* 2006; 47:1059-1066.
345. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:571-578.
346. Kirby AM, Mikhaeel NG. The role of FDG PET in the management of lymphoma: what is the evidence base-. *Nucl Med Commun* 2007;28:335-354.
347. Saborido A. MC. Grupo GEIS. Grupo Español de investigación en Sarcomas. SARCONNECT. Valoración radiológica de la respuesta de los sarcomas al tratamiento sistémico. Santiago de Compostela, Octubre 2018. Dificultades Diagnósticas en Sarcomas. Anatomía Patológica. Disponible en: http://grupogeis.org/1845_Sarconnect_Santiago_Saborido-respuesta-radiologica.pdf
348. Herrmann K, Benz MR, Czernin J, Allen-Auerbach MS, Tap WD, Dry SM, Schuster T, Eckardt JJ, Phelps ME, Weber WA, Eilber FC. 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 Apr 1;18(7):2024-31. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2139. Epub 2012 Feb 14. PubMed PMID: 22338012; PubMed Central PMCID: PMC3431618.
349. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50 (Suppl 1):122S–150S.
350. O JH, Lodge MA, Wahl RL. Practical PERCIST: A Simplified Guide to PET Response Criteria in Solid Tumors 1.0. *Radiology*. 2016 Aug;280(2):576-84. doi: 10.1148/radiol.2016142043. Epub 2016 Feb 24. Review. PubMed PMID: 26909647; PubMed Central PMCID: PMC4976461.