

Sarcoamele de țesuturi moi: Recomandări ESMO pentru diagnostic, tratament și urmărire

P.G. Casali - Department of Cancer Medicine, Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy

L. Jost - Department on Oncology, Kantonsspital, Bruderholz, Switzerland

J. Verweij - Department of Clinical Oncology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

J,-Y. Blay - INSERM U590, Claude Benard University and Department of Oncology, Edouard Herriot Hospital, Lyon, France

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv132-iv136, 2009

doi:10.1093/annonc/mdp153

#### INTRODUCERE

Următoarele recomandări sunt valabile pentru sarcoamele de tip "adult" ale țesuturilor moi dezvoltate la nivelul membrelor și a trunchiului superficial. Recomandările pentru sarcoamele retroperitoneale, fibromatoza de tip desmoid și sarcoamele uterine sunt tratate separat la sfârșitul capitolului, menționându-se aspectele specifice prin care acestea diferă de sarcoamele de țesuturi moi mai frecvente. Principiile fundamentale de diagnostic și tratament sunt aplicabile tuturor sarcoamelor de țesuturi moi, inclusiv celor mai rare forme de prezentare (tumori stromale gastrointestinale, sarcoame ale capului și gâtului), care, din acest motiv, nu vor mai fi tratate separat. Anumite tipuri histologice merită însă o abordare separată, care nu poate fi realizată aici, având în vedere obiectivul acestor recomandări. Tumorile Ewing extrascheletale, rabdomiosarcomul embrionar și cel alveolar vor fi acoperite în alte recomandări clinice ESMO, ele necesitând abordări complet diferite. Aceleași considerente se aplică și în cazul GIST-urilor.

#### INCIDENȚA

Sarcoamele de tip adult ale țesuturilor moi sunt tumori rare, cu o incidență de aproximativ 4/100.000/an în Europa.

#### DIAGNOSTIC

Abordarea standard pentru diagnostic constă în multiple puncții biopsii histologice (de tip "coreneedle"). Totuși, o biopsie excizională poate reprezenta cea mai practică opțiune pentru tumorile superficiale mai mici de 5cm. O biopsie deschisă poate fi în cazuri selecționate, opțiunea corectă. Biopsia trebuie efectuată de un chirurg cu experiență în domeniu, după discuția prealabilă cu radiologul. Ea ar trebui planificată astfel încât traiectul de biopsie și cicatricea să poată fi excizată la intervenția chirurgicală definitivă și trebuie precedată de examene imagistice (RMN cu substanță de contrast fiind metoda de elecție pentru tumorile de membre și superficiale ale trunchiului).

Diagnosticul histologic trebuie făcut conform clasificării Organizației Mondiale a Sănătății. Gradul de malignitate (G) trebuie stabilit în toate cazurile în care este posibil. În Europa este folosit de obicei sistemul de grading al Federației Naționale a Centrelor de Luptă Împotriva Cancerului, care distinge trei grade de malignitate. O puncție biopsie poate subestima gradul de malignitate; atunci când tratamentul preoperator reprezintă o opțiune, examenul imagistic pot oferi clinicianului informații utile în estimarea gradului de malignitate. Diagnosticul anatomo-patologic se bazează pe histologie și imunohistochimie. Acesta ar trebui completat cu histologie moleculară (FISH, RT-PCR), efectuate într-un laborator cu program extern de verificare a calității (mai ales atunci când forma histologica este rar

intalnită sau diagnosticul histologic este în dubiu). Piesa trebuie fixată cu formol (fixarea cu soluție Bouin ar trebui evitată, aceasta putând diminua fezabilitatea analizei moleculare). Colectarea mostrelor de țesut congelate sau a amprentelor tumorale este încurajată, deoarece pot apărea noi metode de analiză histopatologică, ce ar putea fi utilizate în folosul pacientului. Trebuie obținut consimțământul informat al pacientului pentru stocarea probelor în vederea analizei ulterioare și al cercetării, acolo unde legislația și ghidurile naționale o permit.

Localizarea, dimensiunile și adâncimea tumorii (în raport cu fascia musculară) ar trebui notate, ele având, alături de gradul de malignitate, valoare prognostică.

#### STADIALIZARE ȘI EVALUAREA RISCULUI

Examenul histopatologic trebuie să includă o descriere adecvată a limitelor de rezecție (statusul marginilor marcate cu cerneală și distanța dintre tumoră și cea mai apropiată margine marcată cu cerneală). Aceasta permite evaluarea statusului marginilor (dacă marginea este intralezională, minimă sau largă și distanța de țesuturile din jur). Evaluarea histopatologică trebuie realizată în colaborare cu chirurgul.

Protocolul operator trebuie să furnizeze detalii legate de intervenția chirurgicală, cu privire la o posibilă inseminare tumorală (ex. Trebuie să menționeze dacă tumora a fost deschisă, etc.).

Dacă pacientul a urmat tratament preoperator, raportul histopatologic trebuie să includă o evaluare a răspunsului tumoral. Totuși, spre deosebire de osteosarcom și tumorile Ewing, în prezent nu dispunem de un sistem de evaluare validat. Nu a fost stabilit un procent de celule reziduale viabile care să aibă o valoare prognostică specifică. Aceasta depinde de mai mulți factori, incluzând prezența necrozei și sângerării nelegate de tratament și de heterogenitatea modificărilor post-terapeutice. O evaluare multidisciplinară (anatomopatolog și radiolog) este recomandată.

O tomografie computerizată de torace este obligatorie în vederea stadializării. În funcție de tipul histologic și de alte aspecte clinice, stadializarea poate necesita și alte evaluări (ex. evaluarea adenopatiilor regionale pentru sarcomul sinovial sau sarcomul epitelioid, CT-ul abdominal pentru liposarcomul mixoid, etc.). Sistemul de clasificare al American Joint Committee on Cancer (AJCC)/International Union against Cancer (UICC) subliniază importanța gradului de malignitate pentru sarcom. Utilizarea sa în practica clinică este totuși limitată. Pe lângă grading alți factori prognostici sunt dimensiunea și profunzimea tumorii. Rezecabilitatea/nerezecabilitatea tumorii este de asemenea importantă.

#### TRATAMENT

Sarcoamele de țesuturi moi sunt omniprezente ubicuitare și sunt adesea tratate multimodal. Planning-ul multidisciplinar (implicând anatomopatologul, radiologul, radioterapeutul, oncologul medical și oncologul pediatru acolo unde este cazul) al tratamentului este obligatoriu. Aceasta trebuie să aibă loc în centre specializate pentru sarcoame și/sau în cadrul unei rețele dispunând de expertiză multidisciplinară. Aceste centre sunt implicate în studii clinice în care înrolarea pacienților cu sarcoame este puternic încurajată. Îndrumarea către aceste centre de referință ar trebui făcută chiar din momentul apariției suspiciunii diagnostice de sarcom. Practic aceasta presupune trimiterea tuturor pacienților cu tumori profunde de țesuturi moi sau cu leziuni superficiale având diametrul mai mare de 5cm.

#### Boala limitată

Rezecția chirurgicală este tratamentul standard pentru pacienții având boală localizată. Intervenția trebuie efectuată de un chirurg specializat în

tratamentul acestei afecțiuni. Procedeu standard este excizia largă, urmată de radioterapie ca tratament standard pentru tumorile profunde de grad mediu-înalt, cu diametrul mai mic de 5cm [II,A]. Aceasta implică excizia tumorii cu o zonă de țesut normal în jur. În unele studii a fost stabilită o limită de siguranță de 1cm; este important însă de realizat ca aceasta poate fi minimă în cazul existenței unor bariere anatomice precum fascii musculare, periost sau perinerv. O excizie marginală poate fi acceptabilă în cazuri selectate, în special pentru tumorile lipomatoase atipice extracompartimentale.

Deși radioterapia ca tratament adjuvant înaintea intervenției chirurgicale reprezintă un standard pentru tumorile profunde de grad mediu-înalt, cu diametrul mai mare de 5cm, ea este o opțiune și în cazuri selecționate cu leziuni profunde mai mici sau egale de 5cm sau cu tumori având grad scăzut de diferențiere. Rezecția compartimentală în cazul tumorilor intracompartimentale, atunci când este realizată, nu necesită radioterapie adjuvantă. Radioterapia trebuie administrată postoperator, cu cele mai bune echipamente disponibile, doza fiind de 50-60Gy, cu fracțiuni de 1,8-2 Gy, eventual cu boost de până la 66 Gy, în funcție de prezentare și calitatea chirurgiei. Ca alternativă, radioterapia se poate efectua preoperator, de obicei cu o doză de 50 Gy. Radioterapia intraoperatorie (IORT) și brachyterapia pot reprezenta opțiuni terapeutice în cazuri selecționate.

Au fost prezentate date conform cărora chimioterapia adjuvantă poate reduce (sau cel puțin întârzie apariția...) riscul recidivei locale și la distanță la pacienții cu risc crescut. O meta-analiză recentă a evidențiat un beneficiu limitat atât în termeni de supraviețuire și de supraviețuire liberă de recidivă. Studiile sunt totuși contradictorii; o demonstrație irefutabilă a eficienței chimioterapiei nu este încă disponibilă. Deasemenea nu se cunosc beneficii specifice unor subgrupuri terapeutice.

Ca urmare, chimioterapia adjuvantă nu reprezintă un standard terapeutic în sarcoamelor de țesuturi moi de tip adult; poate fi propusă ca opțiune pacienților cu risc înalt (tumoră G2-3, profundă, cu diametrul mai mare de 5cm), pentru decizie comună (medic-pacient) în condiții de incertitudine [IIC]. Tipul histologic poate fi luat în considerație în luarea deciziei, unele tipuri fiind mai chimiosensibile decât altele. Dacă se decide pentru chimioterapie, aceasta ar trebui efectuată, măcar în parte, preoperator. Ar putea fi obținut un beneficiu local, care să ușureze intervenția chirurgicală. Într-un amplu studiu randomizat de fază a III-a (pentru pacienți cu sarcoame G2-3, profunde cu diametrul mai mare de 5 cm), hipertermia locală în asociere cu chimioterapia sistemică a fost asociată cu o îmbunătățire a supraviețuirii totale.

Reintervenția chirurgicală ar trebui luată în considerare, dacă limitele de siguranță pot fi realizate fără morbidități majore, luând în considerație extensia tumorală și biologia tumorală (de exemplu, poate fi omisă în tumorile lipomatoase atipice intracompartimentale). În cazul intervențiilor R2, reintervenția este obligatorie, eventual cu tratament preoperator dacă limitele de siguranță nu pot fi obținute sau dacă intervenția chirurgicală ar fi prea mutilantă. În acest ultimul caz, utilizarea tratamentului multimodal, urmat de intervenție chirurgicală mai puțin radicală necesită luarea unei decizii comune (medic-pacient) în condiții de incertitudine. Când sunt necesare chirurgia plastică și grefele vasculare trebuie utilizate, pacientul trebuie îndrumat către specialiști de domeniu dacă este nevoie. Radioterapia va urma exciziilor marginale R1-R2, dacă acestea nu pot fi corectate prin reintervenție.

În cazul tumorilor nerezecabile sau acelor excizabile doar prin intervenții mutilante (caz în care decizia trebuie luată împreună cu pacientul), opțiunile sunt reprezentate de chimioterapie +/-radioterapie sau perfuzii hipertermice izolate ale membrilor (dacă boala este limitată la un

membru) cu factor de necroză tumorală alfa (TNFa) + melphalan, sau chimioterapie combinată cu hipertermie regională.

Metastazele limfoganglionare regionale trebuie diferențiate de metastazele de țesuturi moi implicând limfoganglionii. Sunt rare și reprezintă un factor de prognostic negativ pentru sarcoamele adult-type de țesuturi moi. Există percepția ca la acești pacienți ar trebui planificat un tratament mai agresiv, deși nu există dovezi care să arate ca aceasta ar ameliora rezultatele. Pentru histologiile sensibile, intervenția chirurgicală cu excizie largă (intervențiile mutilante sunt foarte rar indicate ținând cont de prognosticul acestor pacienți) trebuie asociată cu radioterapia adjuvantă și chimioterapia adjuvantă (standard de tratament). Chimioterapia poate fi administrată preoperator cel puțin în parte. Aceste metode de tratament nu ar trebui privite ca "adjuvante", contextul fiind în realitate cel al unei boli sistemice. Într-un amplu studiu radomizat de faza a III-a (incluzând pacienți tumorile profunde de grad mediu-înalt, cu diametrul mai mare de 5 cm), hipertermia regională adăugată chimoterapiei a fost asociată cu ameliorarea controlului local și a supraviețuirii libere de boală. Perfuzia izolată a membrului poate fi o opțiune pentru această populație în asociere cu chimioterapia și radioterapia.

Abordarea standard pentru recidiva locală este asemănătoare cu abordarea bolii inițiale, exceptând o mai mare utilizare a radioterapiei pre- sau postoperatorie (dacă aceasta nu a fost deja efectuată).

#### Boala extinsă

În cazul metastazelor pulmonare sincrone fără afectare extrapulmonară, tratamentul standard este reprezentat de chimioterapie [IV,B]. Excizia metastazelor pulmonare complet rezecabile trebuie propusă pacienților, mai ales la cei chimoresponsivi. Cazurile cu metastazele pulmonare metacrone rezecabile și cu extensie rezonabilă sunt tratate prin excizia tuturor leziunilor vizibile (standard de tratament) [IV,B]. Chimioterapia poate fi adăugată ca opțiune, ținând seama de factorii de prognostic (un interval scurt până la recădere și un număr mare de leziuni sunt factori de prognostic negativi, încurajând introducerea chimioterapiei), deși nu există încă o demonstrație concludentă a beneficiului acestei abordări. Chimioterapia se administrează de preferință preoperator, pentru a evalua răspunsul terapeutic și astfel să permită modularea duratei tratamentului.

Afectarea extrapulmonară este tratată cu chimioterapie ca tratament standard [I,A]. În cazuri înalt selecționate, rezecția metastazelor responsive, pulmonare sau extrapulmonare, poate fi propusă, luând în considerare localizarea lor și evoluția naturală a bolii în cazul respectiv.

Chimioterapia standard este bazată pe antracicline în prima linie de tratament [I,A]. Nu există date clare care să ateste superioritatea asocierilor medicamentoase fără de monochimioerapia cu doxorubicin. Totuși, conform mai multor studii, deși nu toate randomizate, pentru anumite tipuri histologice rata de răspuns este mai mare.

Astfel, polichimioterapia cu doxorubicin și ifosfamidă ar putea fi tratamentul de elecție, mai ales atunci când un răspuns tumoral poate oferi un avantaj și statusul de performanță este bun. Dacarbazina poate fi adăugată la această schemă de tratament. În cazul angiosarcoamelor taxanii pot reprezenta o opțiune alternativă, ținând cont de activitatea antitumorală mai mare în acest tip histologic [IV,B]. Evident, taxanii pot reprezenta o opțiune pentru a doua linie de tratament în acest subtip. Imatinib -ul reprezintă terapia standard pentru acele rare cazuri de dermatomiofibrosarcom protuberans care nu sunt rezecabile sau cu metastaze ce necesită tratament [IV,B].

Pacienții care au primit deja chimioterapie pot fi tratați cu ifosfamidă, dacă nu a fost inclusă în tratamentul anterior. Doze mari de ifosfamidă

reprezintă o alternativă pentru pacienții care au primit anterior doze standard [IV,C]. Trabectedin-ul este o opțiune pentru linia a 2-a de tratament. S-a dovedit eficient în tratamentul leiomiosarcomului și liposarcomului. În liposarcomul mixoid a fost raportat un pattern specific de răspuns, cu o fază inițială de modificări tisulare ce precede scăderea masei tumorale. S-au obținut răspunsuri și în alte tipuri histologice, inclusiv în sarcomul sinovial. Studii randomizate au arătat că asocierea gemcitabină + docetaxel este mai eficientă decât monoterapia cu gemcitabină în a doua linie de chimioterapie [II,D]. Gemcitabina a dovedit acțiune antitumorală în monoterapie și în tratamentul leiomiosarcomului. Dacarbazinul prezintă oarecare acțiune antitumorală ca tratament de linia a doua în special în leiomiosarcoame). Tratamentul paleativ reprezintă o opțiune pentru pacienții pretratați cu boală avansată, în special cand anterior au fost încercate mai multe linii de tratament.

#### URMĂRIREA PACINTULUI

Nu există date publicate care să sprijine anumite strategii pentru urmărirea pacienților cu boala localizată tratați chirurgical. Cele mai frecvente recidive apar la nivel pulmonar. Gradul de malignitate influențează viteza cu care apare recidiva. Evaluarea riscului de recidivă, bazată pe gradul de diferențiere, dimensiunile și localizarea tumorii poate ghida alegerea strategiei de urmărire. Pacienții cu risc înalt recidivează în general în primii 2-3 ani, în timp ce pacienții cu risc scăzut pot recidiva mult mai târziu, deși este puțin probabil. Descoperirea precoce a recidivei pulmonare poate avea implicații prognostice, metastazele pulmonare fiind asimptomatice în stadiile în care sunt rezecabile. Astfel, investigațiile de control se pot concentra pe aceste situsuri de recidivă. Nu a fost stabilită cea mai bună metodă de urmărire. Deși utilizarea RMN-ului (pentru detectarea recidivei locale) și a CT-ului (pentru metastazelor pulmonare) pot depista recidivele mai devreme, rămâne încă de demonstrat beneficiul clinic și în termeni de raport cost/eficiență comparativ cu evaluarea clinică a situsului primar și radiografiile pulmonare periodice.

Pacienții cu grad mediu/înalt tratați chirurgical pot fi urmăriți prin controale periodice la 3-4 luni în primii 2-3 ani, apoi de două ori pe an până la 5 ani și o dată pe an după aceea. Pacienții cu sarcom cu grad scăzut pot fi verificați pentru recidivă locală la 4-6 luni, cu radiografia pulmonare sau CT toracic la intervale mai lungi timp de 3-5 ani, apoi anual.

#### PREZENTARI ȘI ENTITĂȚI SPECIALE

##### Sarcoame retroperitoneale

Procedura standard de diagnostic este reprezentată de biopsia de tip "core-needle". O biopsie deschisă poate reprezenta o opțiune în anumite cazuri. În ambele cazuri traiectul biopsiei trebuie atent planificat pentru a evita contaminarea și complicațiile. Totuși, investigațiile imagistice pot fi suficiente pentru diagnosticarea tumorilor lipomatoase, dacă se ia în discuție tratament preoperator. Tratamentul standard pentru boala localizată este reprezentat de intervenția chirurgicală, care este cel mai bine realizată printr-o rezecție compartimentală retroperitoneală (excizia completă a tumorii, împreună cu rezecție viscerală în bloc) [IV.D]. Tratamentul preoperator poate reprezenta o opțiune, încuzând radioterapia, chimioterapia, radiochimioterapia, hipertermia regională în asociere cu chimioterapia. Chimioterapia adjuvantă reprezintă o opțiune de tratament pentru pacienții cu formă localizată cu risc înalt de sarcoame de tesuturi moi ale membrilor și tumorilor superficiale ale trunchiului.

#### Sarcoamele uterine

Acest grup include leiomiiosarcoamele, sarcoamele stromale endometriale, sarcoamele endometriale nediferențiate și sarcoamele heterologe pure. Carcinosarcoamele (tumorile maligne Mulleriene mixte) sunt neoplasme mixte epiteliale și mezenchimale, al caror tratament trebuie să țină seama de natura lor în principal epitelială.

Tratamentul standard pentru toate aceste tumori, atunci când sunt localizate, este reprezentat de histerectomia totală, deși, pentru sarcoamele stromale endometriale se practică salpingooforectomia bilaterală (dat fiind hormomosensibilitatea acestor tumori), iar limfadenectomia poate reprezenta o opțiune, datorită probabilității crescute de afectare ganglionară [IV,D]. În ceea ce privește leiomiiosarcomul și sarcoamele nediferențiate anexectomia bilaterală, mai ales la femeile în premenopauză, precum și limfadenectomia nu și-au demonstrat eficiență în lipsa invaziei macroscopice. Radioterapia nu a influențat supraviețuirea totală sau supraviețuirea liberă de boală în studiile randomizate, deși unele studii retrospective au sugerat o posibilă diminuare a recidivelor locale. Astfel, radioterapia adjuvantă poate reprezenta o opțiune numai în cazuri selecționate, ca decizie luată împreună cu pacientul [III,C]. Tratamentul sistemic al bolii metastatice se bazează pe sensibilitatea hormonală a acestora [V,D]. De aceea în general sunt utilizate progestativele, împreună cu un analog Gn-RH și inhibitori de aromatază. Sunt contraindicate tamoxifenul și tratamentul hormonal de substituție cu estrogeni. Tratamentul chirurgical al metastazelor pulmonare reprezintă o opțiune, ținând cont de evoluția naturală a bolii. Tratamentul sistemic al leiomiiosarcomului, sarcomului endometrial nediferențiat și al sarcomului heterolog pur este asemănător celui al sarcomelor de țesuturi moi de tip adult.

#### Fibromatoza agresivă de tip desmoid

Tratamentul standard pentru boala primară este excizia largă, atunci când aceasta poate fi efectuată fără pierderi funcționale semnificative. În acele cazuri în care se poate realiza numai o excizie marginală, radioterapia postoperatorie este o opțiune, după o consultare cu pacientul, ținând cont de posibila apariție a sarcoamelor cu grad înalt radioinduse, în condiții de boală nemetastatică. Simpla supraveghere poate reprezenta o opțiune în anumite cazuri, ținând cont de evoluția naturală a bolii.

În cazul în care intervenția chirurgicală ar putea provoca lezări funcționale semnificative opțiunile terapeutice sunt reprezentate de excizie largă, alături de radioterapie, observație, perfuzia izolată a unui membru - ILP (în cazul în care boala este limitată la un membru) sau tratamentsistemic [V,D].

Aceleași considerente se aplică și în cazul recidivelor. În cazul bolii irezecabile radioterapia, ILP și terapia sistemică pot fi luate în considerație, alături de supraveghere [V,D]. Terapia sistemică include: tratament hormonal (Tamoxifen, Toremifene, analogi de Gn-RH); antiinflamatorii nesteroidiene; chimioterapia cu doze mici, precum methotrexat + vinblastin sau methotrexat + vinorelbine; interferon în doze mici; imatinib; chimioterapia cu doze complete (scheme active în sarcoame). Este recomandabilă utilizarea tratamentelor mai puțin toxice înaintea celor cu toxicitate mai ridicată, într-un tratament în trepte.

#### NOTE

Nivelurile de evidență [I-V] și Gradul de recomandare [A-D] așa cum sunt utilizate de American Society of Clinical Oncology sunt trecute în paranteze pătrate. Afirmatiile fara gradări sunt considerate standarde de practică clinică de către experți și de Facultatea ESMO.

Aceste recomandări clinice le completează pe cele din 2008 în urma unui eveniment comun organizat de ESMO în Lugano în octombrie 2007. Update-ul din 2009 și evenimentul precedent au implicat aceeași experți din Comunitatea Europeană a grupurilor de cercetare a sarcomului și din unele centre de cercetare din afara Europei. Acest text reflectă un consens între aceștia, deși fiecare poate să nu îl considere în deplin acord cu propriile opinii.

#### Lista de consens

Paolo G. Casali, Milano, Italy (coordinating author); Jean-Yves Blay, Lyon, France (autor coordinator).

Massimo Aglietta, Torino, Italy; Thor Alvegard, Lund, Sweden; Larry Baker, Ann Arbor, USA; Robert Benjamin, Houston, USA; Martin Blackstein, Toronto, Canada; Sylvie Bonvalot, Paris, France; Ioannis Boukovinas, Thessaloniki, Greece; Binh Bui, Bordeaux, France; Angela Buonadonna, Aviano, Italy; Paola Collini, Milano, Italy; Alessandro Comandone, Torino, Italy; Enrique de Alava, Salamanca, Spain; Maria Debiec-Rychter, Leuven, Belgium; Angelo Paolo Dei Tos, Treviso, Italy; George D. Demetri, Boston, USA; Palma Dileo, Milano, Italy; Mikael Eriksson, Lund, Sweden; Andrea Ferrari, Milano, Italy; Stefano Ferrari, Bologna, Italy; Sergio Frustaci, Aviano, Italy; Xavier Garcia-Del-Muro, Barcelona, Spain; Robert Grimer, Birmingham, UK; Alessandro Gronchi, Milano, Italy; Federica Grosso, Milano, Italy; Pancras Hogendoorn, Leiden, the Netherlands; Peter Hohenberger, Mannheim, Germany; Rolf Issels, Munich, Germany; Svetlana Jezdic, Lugano, Switzerland; Heikki Joensuu, Helsinki, Finland; Lorenz Jost, Bruderholz, Switzerland; Ian Judson, London, UK; Michael Leahy, London, UK; Serge Leyvraz, Lausanne, Switzerland; Axel Le Cesne, Paris, France; Robert Maki, New York, USA; Javier Martin, Mallorca, Spain; Joan Maurel, Barcelona, Spain; Pierre Meeus, Lyon, France; Michael Montemurro, Lausanne, Switzerland; Patrizia Olmi, Milano, Italy; Shreyas Patel, Houston, USA; Piero Picci, Bologna, Italy; Andres Poveda, Valencia, Spain; Peter Reichardt, Berlin, Germany; Martin H. Robinson, Sheffield, UK; Piotr Rutkowski, Warsaw, Poland; Marcus Schlemmer, M<sup>n</sup>chen, Germany; Patrick Schoffski, Leuven, Belgium; Stefan Sleijfer, Rotterdam, the Netherlands; Kirsten Sundby Hall, Oslo, Norway; Elena Tamborini, Milano, Italy; Jonathan Trent, Houston, USA; Frits Van Coevorden, Amsterdam, the Netherlands; Martine Van Glabbeke, Brussels, Belgium; Allan Van Oosterom, Leuven, Belgium; Jaap Verweij, Rotterdam, the Netherlands; Eva Wardelmann, Bonn, Germany; John Zalcborg, Melbourne, Australia.

#### BIBLIOGRAFIE

1. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol* (1993) 11:1276-1285. [Abstract/Free Full Text]
2. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, et al. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol* (2009) 27:3137. [Abstract/Free Full Text]
3. Eggermont AMM. Isolated limb perfusion in the management of locally advanced extremity soft tissue sarcoma. *Surg Oncol Clin N Am* (2003) 12:469-483. [CrossRef][Medline]
4. Fata F, O'Reilly E, Ilson D, et al. Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer* (1999) 86:2034-2037. [CrossRef][ISI][Medline]
5. Garcia-Carbonero R, Supko JG, Manola J, et al. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. *J Clin Oncol* (2004) 22:1480-1490. [Abstract/Free Full Text]

6. Gronchi A, Lo Vullo S, Fiore M, et al. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol* (2009) 27:24-30.[Abstract/Free Full Text]
7. Grosso F, Jones RL, Demetri GD, et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol* (2007) 8:595602.[CrossRef][ISI][Medline]
8. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* (2002) 20:28242831.[Abstract/Free Full Text]
9. Hensley ML, Blessing JA, Mannel R, Rose PG. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol Oncol* (2008) 109:329-334.[CrossRef][ISI][Medline]
10. Issels RD, Lindner LH, Wust P, et al. Regional hyperthermia (RHT) improves response and survival when combined with systemic chemotherapy in the management of locally advanced, high grade soft tissue sarcomas (STS) of the extremities, the body wall and the abdomen: A phase III randomised prospective trial (EORTC-ESHO Intergroup trial) ASCO Ann Meet Proc Part I. *J Clin Oncol* (2007) 25(Suppl 18). 10009.
11. Janinis J, Patriki M, Vini L, et al. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. *Ann Oncol* (2003) 14:181-190.[Abstract/Free Full Text]
12. Kanjeeval S, Chambers A, Fung MF, Verma S. Systemic therapy for advanced uterine sarcoma: a systematic review of the literature. *Gynecol Oncol* (2005) 97:624637.[CrossRef][ISI][Medline]
13. Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M, et al. High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* (1995) 13:16001608.[Abstract/Free Full Text]
14. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. *J Clin Oncol* (2007) 25:2755-2763.[Abstract/Free Full Text]
15. Pastorino U, McCormack PM, Ginsberg RJ. A new staging proposal for pulmonary metastases. The results of analysis of 5206 cases of resected pulmonary metastases. *Chest Surg Clin N Am* (1998) 8:197-202.[Medline]
16. Penel N, Bui BN, Bay JO, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol* (2008) 26:5269-5274.[Abstract/Free Full Text]
17. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* (2008) 113:573-581.[CrossRef][ISI][Medline]
18. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: metaanalysis of individual data. *Lancet* (1997) 350:1647-1654.[CrossRef][ISI][Medline]