

Centros de referencia en sarcomas. Perspectiva histórica y racional de su existencia

J. MARTÍN-BROTO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. TERABIO. Instituto de Biomedicina de Sevilla, IBIS. Sevilla

RESUMEN

Los sarcomas constituyen una familia de tumores mesenquimales que se caracterizan por ser heterogéneos, de baja incidencia y ubicuos. La heterogeneidad es inherente al hecho de que, bajo el término de sarcomas, englobamos a más de 50 subtipos histológicos malignos. Y esto si nos referimos solo a los sarcomas de partes blandas. La incidencia de 5-6 nuevos casos por 100.000 habitantes y año sitúan a los sarcomas como entidad rara en su conjunto. Si consideráramos cada subtipo estaríamos en cifras mucho más bajas. El hecho de que afecte a cualquier parte del cuerpo añade complejidad en la estrategia diagnóstico-terapéutica. Por todo lo anterior, se requieren centros con capacidad de concentrar un alto volumen de pacientes y con experiencia en trabajo multidisciplinar para poder ofrecer las mejores garantías de curación y de funcionalidad.

Se consideran los artículos más relevantes que analizan el impacto de los centros de referencia en el manejo inicial de los sarcomas, así como el impacto de la inversión diagnóstica. Esta última implica que los sarcomas son tratados en un porcentaje sustancial, sin un previo proceso de diagnóstico y discusión.

La inversión diagnóstica, es decir, iniciar con cirugía no planificada el primer procedimiento sin diagnóstico previo, en un paciente con sarcoma, conlleva siempre mayor morbilidad: mayor índice de amputaciones, de procedimientos de cirugía plástica y de bordes afectados que pueden impactar en una mayor tasa de recaídas locales y a distancia. Los signos de alarma (crecimiento reciente, masas mayores de 5 cm y profundas) han mostrado ser útiles para una derivación precoz a centros de referencia. Hay múltiples estudios que muestran ventajas de ser derivados a centros de referencia ante la sospecha de sarcoma.

Para poder mejorar los resultados de control local, a distancia y de funcionalidad en pacientes con sarcoma, es indispensable poder derivar pacientes a centros de referencia. Es importante que estos centros analicen sus resultados y se controle que mantienen índices de curación y de funcionalidad adecuados.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma. Sarcoma de partes blandas. Osteosarcoma.

ABSTRACT

Sarcomas represent a group of mesenchymal tumors characterized by their heterogeneity, low incidence, and ubiquity. Heterogeneity is inherent in the fact that over 50 malignant histological subtypes may be found under the sarcoma heading. Moreover, this applies only to soft tissue sarcomas. With an incidence of 5-6 new cases per 100,000 population and year sarcomas may be considered rare conditions overall; much lower rates are found for each subtype. The fact that any part of the body may be involved adds complexity to the diagnostic-therapeutic approach. From all the above, centers are required that may handle a high volume of patients, with experience in multidisciplinary team work, in order to offer guarantees of cure and functionality.

Relevant articles discussing the impact of reference sites on the initial management of sarcoma, as well as the impact of diagnosis reversal, were considered. The latter implies that a considerable proportion of sarcomas are treated without prior diagnosis and discussion.

Diagnosis reversal, that is, the submission of patients with sarcoma to initial unscheduled surgery without prior diagnosis always entails greater morbidity – higher rates of amputations, plastic surgery procedures, and affected borders that may lead to higher local and distant recurrence rates. Alarm signs (recent growth, deep masses with recent growth, lumps larger than 5 cm and deep masses) have proven useful to facilitate early referral to reference centers. Multiple studies show the benefits of such referral to reference sites when sarcoma is suspected.

In order to improve local and distant control, as well as functionality, in patients with sarcoma it is key that patients may be referred to reference sites. Importantly, these centers should analyze their results and guarantee adequate sustained cure and functionality rates.

KEY WORDS: Sarcoma. Soft tissue sarcoma. Osteosarcoma.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas constituyen una familia extensa de tumores mesenquimales que pueden afectar a tejidos somáticos, de partes blandas, óseos o viscerales. El término de “sarcoma de partes blandas” (SPB) engloba un grupo heterogéneo de más de 50 subtipos histológicos diferentes, y representa el 2% de todos los tumores sólidos del adulto. La incidencia estimada en Europa es de cinco casos nuevos por 100.000 habitantes y año (1). Estos tumores son ubicuos y pueden emerger de cualquier parte del cuerpo. Las localizaciones de extremidades (55-60%) y retroperitoneo (15%) son las más frecuentes (2,3). Los leiomiomas, sarcomas pleomórficos indiferenciados y liposarcomas son los subtipos más frecuentes (4). Normalmente, entre un 70 y 80% de los SPB se presentan localizados. En esta situación es fundamental la planificación terapéutica con intento curativo. Dada la heterogeneidad de estos tumores y su relativa baja incidencia, es necesario que sean diagnosticados y tratados por equipos multidisciplinares (MTD) expertos (5). En estos centros de referencia (CR) se deben ofrecer a los pacientes con sospecha de sarcoma las mejores opciones funcionales y de supervivencia.

Por otra parte, los sarcomas óseos engloban el osteosarcoma (OS), condrosarcoma, sarcoma de Ewing y otros. El OS es el tumor maligno óseo primario más frecuente, afecta a 4,4, 1,7 y 4,2 casos para los grupos de edad de 0-24, 25-59 y 60-85 años, respectivamente, por millón de habitantes y año (6,7). Los OS se presentan en un 78% localizados en el momento del diagnóstico (8) y el 40% de ellos recurrirán en los siguientes 5 años (9). Estas cifras tanto para SPB como para OS se consiguen con una buena calidad quirúrgica. La aproximación diagnóstico-terapéutica inicial es crucial para obtener buenos resultados y se ha mostrado, de forma consistente, que si se realiza en CR tiene impacto en obtener un mejor control local y supervivencia (10,11).

INVERSIÓN DIAGNÓSTICA

Los SPB son tumores en los que con frecuencia se invierte la secuencia racional en la que primero se diagnostica y después se planifica el tratamiento. El hecho de que haya muchos más tumores benignos de partes blandas y el desconocimiento de los signos de alarma hacen que al menos un 32% de pacientes con SPB mayores de 5 cm en extremidades o pared de tronco hayan sido diagnosticados mediante biopsia escisional, es decir, mediante cirugía no planificada. Este porcentaje sube, de forma notoria, para pacientes con SPB menores de 5 cm.

Varias publicaciones están enfocadas a las consecuencias de practicar cirugías no planificadas en SPB. Hay una clara consecuencia inmediata: una mayor probabilidad de márgenes quirúrgicos afectos y, por lo tanto, una conta-

minación del lecho quirúrgico. La presencia circunscrita y “encapsulada” de los SPB es engañosa, al ofrecer un plano de clivaje fácil justo en la frontera tumoral cuando no hay sospecha prequirúrgica de sarcoma. En realidad, el perímetro tumoral lo forma una pseudocápsula siempre infiltrada por células tumorales. Incluso en un trabajo se advierte la presencia de células tumorales en la zona de edema peritumoral (externa a la pseudocápsula) (12). El número de biopsias escisionales en sarcomas somáticos de extremidades es todavía demasiado alto en nuestro país, con un 46%. Las cifras publicadas oscilan por debajo de ese porcentaje, entre el 26 y 45% (13-15).

Las cirugías no planificadas tienen implicación a corto y medio/largo plazo. A corto plazo generan más morbilidad, ya que requieren reescisión y un campo de irradiación más amplio. Es decir, hay al final una mayor área quirúrgica y de irradiación que supondrá un menoscabo funcional. Sin embargo, esto último, aunque tiene importancia, no es lo más grave, ya que a medio/largo plazo tiene consecuencias más serias. La reescisión se fundamenta en los malos resultados obtenidos cuando se deja el tumor residual en el lecho tumoral. Charoenlap y cols. compararon los resultados en 145 pacientes con cirugías no planificadas de extremidades o pared de tronco, en función de si había tumor residual en la pieza quirúrgica de ampliación. Se encontró tumor residual en 75 casos (53%) y los pacientes con este tumor tuvieron peor supervivencia global a 5 años (68,8% vs. 92%, $p < 0,001$), peor supervivencia libre de metástasis (56% vs. 90%) y mayor índice de amputaciones (18,5% vs. 1,8%) (14). Potter y cols. analizaron 203 pacientes consecutivos con SPB de alto grado, 64 (32%) habían sido sometidos a cirugía no planificada previamente y encontraron un 69% con enfermedad microscópica residual (además de seis pacientes que tuvieron residuo macroscópico). El grupo de pacientes con cirugía no planificada previa tuvo mayor riesgo de tener una recaída local: 34% vs. 6%. Además, los pacientes con cirugía no planificada requirieron más injertos para cobertura cutánea en su cirugía definitiva (30% vs. 5%) (16). Morii y cols. compararon resultados en 46 pacientes sometidos a reescisión respecto a 32 no sometidos a recirugía tras cirugía no planificada. La supervivencia libre de recurrencia local a 5 años fue de 86,7% vs. 50% a favor de la rescisión. Esta es una variable independiente en el análisis multivariante (17).

El tiempo de realización de la reescisión no está definido, y cuando se ha analizado el umbral en 32 días no ha tenido impacto en los resultados (18). También es difícil recomendar un margen en la cirugía de ampliación, ya que tras la cirugía previa hay una distorsión anatómica. Algunos autores indican que 3 cm serían deseables (19), aunque este es un objetivo difícil de alcanzar. La solicitud de pruebas de imagen del tumor primario previas a cualquier maniobra quirúrgica varía entre tipos de centros: es claramente menor en hospitales generales que en centros oncológicos con experiencia (20).

Una consecuencia a medio/largo plazo de la inversión diagnóstica, es decir, de la realización de cirugías no planificadas en SPB, está relacionada con el impacto de los bordes quirúrgicos afectos. Muchos autores han admitido impacto en un menor control local, pero no en supervivencia, y otros, sin embargo, si han encontrado. Intentaremos explicar esta controversia con los datos publicados en la bibliografía (Tabla I).

Stojadinovic y cols. analizaron el impacto pronóstico de márgenes positivos en 2.084 pacientes con SPB localizados y sometidos a cirugía. Un total de 460 (22%) de los casos fueron operados con márgenes quirúrgicos positivos. Las consecuencias de presentar márgenes positivos respecto a márgenes negativos fueron: un riesgo doble para la recidiva local (28% vs. 15%) y un incremento del 60% en el riesgo de morir por sarcoma (29% vs. 18%). La supervivencia libre de recurrencia a distancia fue de 76% vs. 68% ($p < 0,001$) para casos con márgenes quirúrgicos negativos o positivos respectivamente. La mediana de seguimiento de esta serie fue de 50 meses y es interesante porque series con menor seguimiento no son capaces de detectar el impacto negativo de los bordes afectos en la supervivencia global (21). Trovik y cols. analizaron el impacto de márgenes afectos en 559 pacientes intervenidos. Asimismo comunicaron que los márgenes afectos tuvieron un valor pronóstico independiente para mayor recaída local (SLR a 5 años 67% vs. 88%, $p < 0,001$) y que la recaída local era un factor pronóstico independiente con mayor riesgo relativo para supervivencia libre de metástasis: RR 4,4 (2,9-6,8), $p < 0,001$ (22). Gronchi y cols. reportaron impacto en supervivencia libre de recidiva local (90% vs. 74%, $p < 0,001$) y en supervivencia global (71% vs. 62%, $p < 0,001$) en los pacientes con resección R1 (23).

El retraso en la derivación a CR y circuitos de derivación poco claros favorecen a la inversión diagnóstica en sarcomas. En Reino Unido se intentó poner en marcha una derivación ágil en dos semanas para paciente con

sospecha de sarcoma, aunque solo un 15% de los SPB se diagnosticaron por esta vía rápida. La media de retraso en la derivación fue de 14 meses, lejos de los 14 días pretendidos (24). Una de las consecuencias en el retraso de la derivación es el aumento de tamaño que conlleva un peor resultado funcional y de supervivencia (25). Se ha analizado el proceso desde el primer síntoma o signo hasta el momento en el que el paciente es atendido por un especialista en sarcomas, y se ha encontrado que la mediana de retraso es de 40 semanas. Sin embargo, el paciente tardó en consultar solo 1,3 semanas, por lo que el retraso se debe fundamentalmente a los profesionales médicos (26).

SIGNOS DE ALARMA EN SARCOMA DE PARTES BLANDAS. HACIA UNA MEJOR DERIVACIÓN PRECOZ

Uno de los prejuicios relativamente arraigados entre la población es considerar inocua una masa de partes blandas que no ocasione dolor. Sin embargo, la presentación asintomática supera el 80% de los casos de SPB de extremidades y tronco. Esto es así tanto para síntomas locales como sistémicos.

A pesar de que la presentación clínica entre tumores benignos y malignos de partes blandas puede solaparse, hay algunos signos clínicos que ayudarían a discriminar ambas situaciones, como el tamaño y la profundidad de la masa de partes blandas.

Los tumores benignos más frecuentes de partes blandas son los lipomas. Se ha estimado una incidencia para los lipomas de 1/1.000. En 4 de cada 5 lipomas el tamaño es menor a 5 cm. Las localizaciones más frecuentes son la pared de tronco, hombro y extremidad superior. Rydholm encuentra una relativa mayor probabilidad de diagnosticar sarcoma en tumoraciones iguales o mayores a 5 cm o profundas (fijas, ancladas más allá de la fascia muscular superficial) (27).

TABLA I
IMPACTO DE LOS BORDES QUIRÚRGICOS EN PRIMERA CIRUGÍA EN SPB

<i>Autor</i>	<i>n.º</i>	<i>Seguimiento</i>	<i>5 años SLR local</i>	<i>p</i>	<i>5 años S GLOBAL</i>	<i>p</i>
Stojadinovic	2.084	50 m	Neg 82% Pos 65%	< 0,001	Neg 76% Pos 68%	< 0,001
Trovik	559	84 m	Neg 88% Pos 67%	< 0,001		
Gronchi	997	85 m	Neg 90% Pos 74%	< 0,001	Neg 62% Pos 71%	< 0,001
Coindre*	546	60 m	Neg 71% Pos 60%	0,007	Neg 68% Pos 64%	0,35

*Examinó "cirugía adecuada" vs. "cirugía inadecuada" porque los datos de bordes quirúrgicos solo estaban disponibles en 317 casos.

El incremento del tamaño de una masa de partes blandas y el dolor, además del tamaño mayor de 5 cm y la profundidad, fueron signos clínicos analizados por Johnson y cols. en 526 pacientes remitidos a un CR en Birmingham (28). Posteriormente, se ha ampliado esta serie a 1.100 pacientes, y se confirmó que el mayor predictor de malignidad/benignidad es el incremento de tamaño de la masa de partes blandas. La profundidad y el dolor presentaron unos valores menores de sensibilidad y especificidad que el trabajo previo. El corte del tamaño más discriminatorio se fijó en 8 cm y se añadió la edad como variable clínica (29). Los síntomas o signos de alarma tienen que ir de la mano de políticas de referencia precoz por medio de vías clínicas desde atención primaria a especializada. En Dinamarca se ha analizado qué porcentaje de pacientes fueron referidos tras síntomas o signos de alarma (tumores > 5 cm, o profundos, o en crecimiento reciente rápido; tumor óseo palpable; dolor profundo óseo), y se comprobó que en un tercio de los pacientes el diagnóstico fue incidental. Encontraron que el tamaño mayor de 5 cm para partes blandas y el dolor óseo persistente para tumores óseos fueron los de mayor sensibilidad y valor predictivo positivo (30). Por otra parte, cuando se ha analizado la referencia en un año a un CR en Dinamarca, sobre 545 pacientes consecutivos, 102 pacientes (18,7%) tuvieron sarcoma y 68 (12,5%) tuvieron otros tumores malignos. El mayor retraso en la derivación se acumuló en atención primaria (31).

RELEVANCIA DE CENTROS DE REFERENCIA EN SARCOMAS

La supervivencia a 5 años de tumores malignos raros respecto a la de tumores malignos frecuentes es de 49% y 63% respectivamente (32). Al margen de diferencias biológicas, otros factores influyen especialmente cuando se trata de tumores heterogéneos, con afectación en cualquier parte del cuerpo o cualquier edad, como es el caso de los sarcomas.

En todas las guías de práctica clínica se recomienda que pacientes con sospecha de sarcomas sean derivados a CR (5,33-36). De esta manera se evitan cirugías no planificadas con las consecuencias deletéreas que se han comentado antes. La recomendación por algunos países europeos es que CR en sarcomas deben disponer un MTD experto en esta patología y atender a una población de 2-3 millones de habitantes para SPB y entre 7-8 millones para sarcomas óseos.

Es importante que los equipos estén organizados para que el comité orbite alrededor del paciente y no al revés. Para ello debe haber una organización exquisita y coordinada entre distintos especialistas del MDT y la existencia de un comité semanal operativo donde se puedan discutir los casos de forma multidisciplinar.

Los pioneros en poner en marcha CR en sarcomas han sido los países escandinavos, donde es obligatorio (no

hay reembolso si no se deriva a CR) desde la década de los 80. Además, mediante un registro de base poblacional se ha medido el impacto en mejora de resultados desde la incorporación de CR (37).

Respecto al impacto en el resultado clínico obtenido si el paciente está manejado en un centro de referencia o no, además de lo señalado, disponemos de información analizada por el NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) británico, quien realizó un exhaustivo análisis para determinar factores pronósticos relacionados con el tratamiento de sarcomas de partes blandas en centros especializados por equipos multidisciplinarios y el momento de llegada al centro del paciente, antes o después de la cirugía (38).

Existen varios estudios observacionales empleados para el análisis de la relevancia de los centros de referencia, cuatro de ellos (dos escandinavos [10,39], uno canadiense [40] y uno británico) (41) incluyeron sarcomas de extremidades, cintura pélvica o tronco. Un estudio francés (42) incluyó pacientes con sarcomas de partes blandas de cualquier ubicación; y un holandés (43) solo reclutó casos de sarcomas retroperitoneales. Otro estudio holandés (44) analizó el número de pacientes que recibía cada centro y el grado de cumplimiento de las guías de práctica clínica.

Los dos estudios que analizaron supervivencia global (SG) (40,41) y los cuatro que valoraron supervivencia libre de enfermedad (SLE) (10,39,41,42) hallaron diferencias significativas a favor del tratamiento de pacientes en centros de referencia con equipos multidisciplinarios y comités especializados (Tabla II).

El estudio de Banghu y cols. detectó diferencias significativas en el control local de la enfermedad a favor de los centros especializados (tasa de recurrencia local a 5 años: 39 vs. 19%); a pesar de que el 45% de los tumores tratados en centros especializados eran grandes, profundos y de alto grado y tan solo el 24% de los no referidos a centros multidisciplinarios experimentados cumplían estas características de alto riesgo (41).

Paszat y cols. analizaron el impacto del retraso hasta el hospital donde se practicó la cirugía definitiva dentro del plan terapéutico inicial en pacientes con SPB. Los pacientes del estudio canadiense que tuvieron un retraso medio superior a los 3 meses en ser atendidos en CR sufrieron más amputaciones (40).

El estudio de Ray-Coquard y cols. analizó la adherencia a las guías de práctica clínica en sarcomas en una región de Francia. En el análisis multivariante, el hecho de discutirse en equipo MTD previamente a la cirugía y el tratamiento del paciente dentro de CR o dentro de red de centros fueron factores independientes de una mayor adherencia a las guías de práctica clínica (42).

Bauer y cols. (39) y Trovik y cols. (37), mediante el uso de datos del registro de países escandinavos, han constatado las ventajas de referir pacientes a CR con datos del registro de base poblacional como herramienta.

TABLA II
IMPACTO DE LOS CENTROS DE REFERENCIA EN LOS RESULTADOS CLÍNICOS

<i>Estudio</i>	<i>Año</i>	<i>Objetivos</i>	<i>n</i>	<i>Resultados</i>	<i>Consejo</i>
Bhanghu y cols. (Reino Unido)	2004	Specialist Center vs. General Hospital	263	RFS 5a: 39% vs. 19% OS: HR 0,59 in HRisk	Centralisation improves LC and OS in some
Paszat y cols. (Canadá)	2002	Search a surrogate for expertise centers after a population based case series	1467	Risk for die: x1,4 and for amputation x3 if no treated in SC in the first 3 m	Advisable to refer patients with STS within first 3 m
Ray-Coquard y cols. (Francia)	2004	To assess the conformity of medical practice to CG	100	Presurgery MDT and management in SC: predicted conformity and better LC	Treatment strategy within MDT: improves clinical outcome
Bauer y cols. (Suecia)	2001	Report from Scandinavian Registry	1851	CT/MRI preS: 35 vs. 80% Wide margin: 11 vs. 66% LR: 0,7 vs. 0,2	Improving outcome with referring policies
Wiklund y cols. (Finlandia)	1996	Compare results after an MDT fo STS	134	LR: 48 vs. 13% DFS: 36 vs. 69%	Improved results are seen in that institution with that MDT

Los estudios más recientes señalan que la referencia a CR ha pasado del 52% en los primeros 5 años del registro (se inició en 1986) al 70% en los últimos 5 años. La supervivencia libre de metástasis ha pasado del 67 al 73%.

Otras diferencias encontradas entre el tratamiento de pacientes por especialistas de referencia o no fueron el mayor cumplimiento de las guías de práctica clínica, el mayor número de biopsias preoperatorias y el mayor uso de técnicas de imagen preoperatorio en los CR.

Adicionalmente, se ha comprobado que la mayor adherencia a las guías de práctica clínica por los CR supone una ventaja en coste-efectividad con un ahorro de unos 4.000 euros (de 27.313 a 23.571) como promedio por caso (45).

En nuestro país se acreditan, por ahora, mediante Audit del Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad, cinco CSUR (centros, servicios y unidades de referencia del SNS [Sistema Nacional de Salud]) para la atención de pacientes con diagnóstico de sarcoma (46). Algunos de los criterios consensuados que debieron cumplir los centros para ser considerados CR fueron:

- En cuanto al volumen de casos anual, un mínimo de 70 pacientes nuevos, > 14 años con diagnóstico de sarcoma de partes blandas (excluidos los retroperitoneales) fueron revisados en el comité de sarcomas/tumores musculoesqueléticos y tratados en la unidad

en el año, de media en los tres últimos años. Además, 10 pacientes nuevos > 14 años con diagnóstico de tumor óseo primario maligno (sarcoma) –excluidas las metástasis óseas– fueron revisados en el comité de sarcomas/tumores musculoesqueléticos y tratados en la unidad en el año, de media en los tres últimos años. Se exige un mínimo de 70 intervenciones quirúrgicas en pacientes > 14 años con sarcomas de partes blandas y óseos (exéresis tumoral, no biopsias, excepto tumores de órbita y SNC, metástasis óseas y sarcomas retroperitoneales), realizadas en la unidad en el año, de media en los tres últimos años. Asimismo, un mínimo de 10 intervenciones quirúrgicas fueron realizadas en pacientes > 14 años con sarcomas retroperitoneales (exéresis tumoral, no biopsias), revisados en el comité de sarcomas/tumores musculoesqueléticos, en el año, de media en los tres últimos años.

- El centro debe disponer de docencia posgrado acreditada con unidades o dispositivos docentes acreditados para oncología médica y radioterápica, traumatología y ortopedia, rehabilitación y anatomía patológica, cirugía general y del aparato digestivo, angiología y cirugía vascular, radiodiagnóstico y cirugía plástica, estética y reparadora.

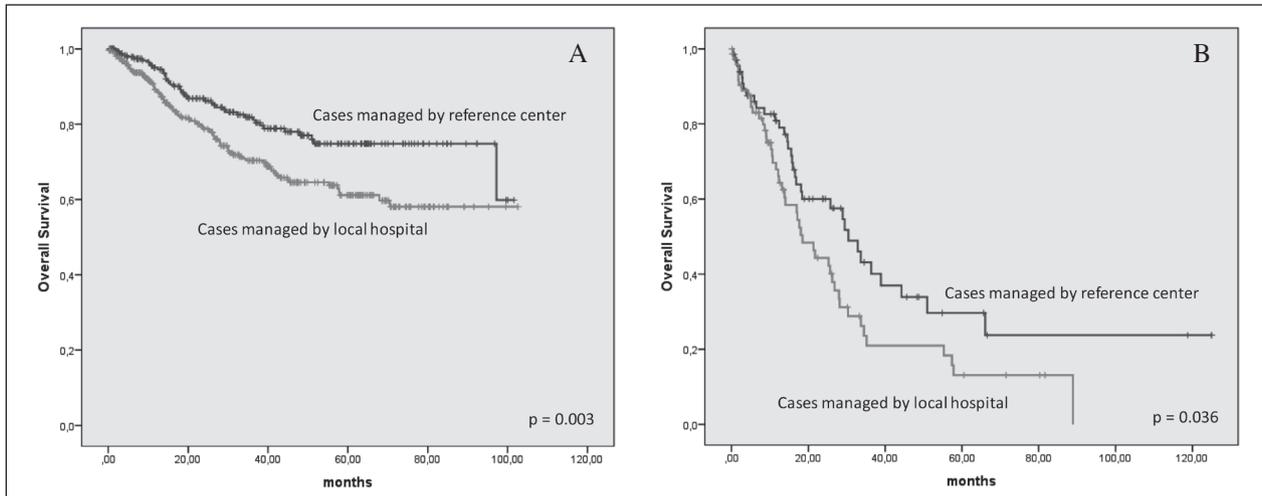


Fig. 1. Curvas Kaplan-Meier para supervivencia de pacientes con sarcomas somáticos localizados (A) y metastáticos (B) en función del sitio de tratamiento: centro de referencia u otro hospital.

- Participación en proyectos de investigación en este campo en Institutos de Investigación acreditados por el Instituto Carlos III.
- Otros: programas de formación continua, etc.
- Disponibilidad de comité de sarcomas en el que participen patólogos, radiólogos, oncólogos médicos, oncólogos radioterápicos, traumatólogos, cirujanos generales y del aparato digestivo, cirujanos plásticos, cirujanos vasculares y especialistas en medicina nuclear, con una antigüedad mínima de cinco años.

Está prevista la revisión cada tres años de los datos de cada CSUR, que se enfocan no solo en cantidad sino en calidad de resultados clínicos. Por otra parte, a nivel europeo se han acreditado centros de referencia en sarcomas dentro de la red ERN-EURACAN desde 2016. Esta plataforma está pensada para dar cobertura en tumores raros dentro de la Unión Europea (UE) (47).

En nuestro país se ha evaluado recientemente el impacto de centros de referencia en los resultados de salud de pacientes con sarcoma con un análisis en 622 pacientes. Algunos datos relevantes derivados de este estudio fueron una mejor supervivencia global en paciente tratados por CR, 82% (95% CI 74-90) respecto a los tratados por hospitales locales, 70,4% (95% CI 64,7-76,1), $p = 0,003$. Además, en CR se obtuvo una mejor supervivencia global también en paciente con estadio IV respecto a hospitales locales, 30,4 m (95% CI 22,5-38,3) vs. 18.5 m (95% CI 13,3-23,6), $p = 0,036$ (Figura 1).

CONCLUSIONES

Hay un notable número de publicaciones que muestran ventajas en resultados de salud si los pacientes con sospecha de sarcoma son manejados en CR. Todos los

países de nuestro entorno europeo han puesto medidas de referencia y han apoyado decididamente, con políticas de referencia activas, la derivación de pacientes con tumores raros. Los sarcomas constituyen un porcentaje relevante dentro de los tumores raros. La pericia quirúrgica, anatomopatológica, radiológica y oncológica se mantiene con un volumen de casos mínimo indispensable para asegurar la suficiente calidad asistencial e investigacional en los equipos multidisciplinares. En nuestro país se han dado algunos pasos, pero hay que avanzar más para que ningún paciente con sarcoma se quede sin ser discutido por un comité MTD antes de cualquier decisión terapéutica. Todavía la derivación precoz está lejos de los CSUR, y se ha de seguir legislando y convenciendo de la necesidad de una centralización temprana. El Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS) sigue realizando una labor de difusión en comunidades autónomas, ministerio y proveedores de salud para mejorar en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con sospecha de sarcoma.

CORRESPONDENCIA:

Javier Martín-Broto
 Servicio de Oncología Médica
 Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)
 Laboratorio 215
 Avenida Manuel Siurot, s/n
 41013 Sevilla
 e-mail: jmartin@mustbesevilla.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirilaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in

- Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer* 2013;49(3):684-95.
2. Lawrence W Jr, Donegan WL, Natarajan N, Mettlin C, Beart R, Winchester D. Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1987;205(4):349-59.
 3. Wibmer C, Leithner A, Zielonke N, Sperl M, Windhager R. Increasing incidence rates of soft tissue sarcomas? A population-based epidemiologic study and literature review. *Ann Oncol* 2010;21(5):1106-11.
 4. Toro JR, Travis LB, Wu HJ, Zhu K, Fletcher CD, Devesa SS. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001: an analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer* 2006;119(12):2922-30.
 5. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii102-12.
 6. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer* 2009;115(7):1531-43.
 7. Bielack S, Carrle D, Casali PG. Osteosarcoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20 Suppl 4:137-9.
 8. Marko TA, Diessner BJ, Spector LG. Prevalence of metastasis at diagnosis of osteosarcoma: an international comparison. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(6):1006-11.
 9. Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M, Bertoni F, Picci P, Tienghi A, et al. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol* 2003;21(4):710-5.
 10. Wiklund T, Huuhtanen R, Blomqvist C, Tukiainen E, Virolainen M, Virkkunen P, et al. The importance of a multidisciplinary group in the treatment of soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 1996;32A(2):269-73.
 11. Gustafson P, Dreinhöfer KE, Rydholm A. Soft tissue sarcoma should be treated at a tumor center. A comparison of quality of surgery in 375 patients. *Acta Orthop Scand* 1994;65(1):47-50.
 12. White LM, Wunder JS, Bell RS, O'Sullivan B, Catton C, Ferguson P, et al. Histologic assessment of peritumoral edema in soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1439-45.
 13. Morii T, Aoyagi T, Tajima T, Yoshiyama A, Ichimura S, Mochizuki K. Unplanned resection of a soft tissue sarcoma: clinical characteristics and impact on oncological and functional outcomes. *J Orthop Sci* 2015;20(2):373-9.
 14. Charoenlap C, Imanishi J, Tanaka T, Slavin J, Ngan SY, Chander S, et al. Outcomes of unplanned sarcoma excision: impact of residual disease. *Cancer Med* 2016;5(6):980-8.
 15. Zacherl M, Kastner N, Glehr M, Scheipl S, Schwantzer G, Koch H, et al. Influence of prereferral surgery in soft tissue sarcoma: 10 years' experience in a single institution. *Orthopedics* 2012;35(8):e1214-20.
 16. Potter BK, Adams SC, Pitcher JD Jr, Temple HT. Local recurrence of disease after unplanned excisions of high-grade soft tissue sarcomas. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466(12):3093-100.
 17. Morii T, Yabe H, Morioka H, Anazawa U, Suzuki Y, Toyama Y. Clinical significance of additional wide resection for unplanned resection of high grade soft tissue sarcoma. *Open Orthop J* 2008;2:126-9.
 18. Han I, Kang HG, Kang SC, Choi JR, Kim HS. Does delayed reexcision affect outcome after unplanned excision for soft tissue sarcoma? *Clin Orthop Relat Res* 2011;469(3):877-83.
 19. Sugiura H, Takahashi M, Katagiri H, Nishida Y, Nakashima H, Yonekawa M, et al. Additional wide resection of malignant soft tissue tumors. *Clin Orthop Relat Res* 2002;(394):201-10.
 20. Glencross J, Balasubramanian SP, Bacon J, Robinson MH, Reed MW. An audit of the management of soft tissue sarcoma within a health region in the UK. *Eur J Surg Oncol* 2003;29(8):670-5.
 21. Stojadinovic A, Leung DH, Hoos A, Jaques DP, Lewis JJ, Brennan MF. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 2002;235(3):424-34.
 22. Trovik CS, Bauer HC, Alvegard TA, Anderson H, Blomqvist C, Berlin O, et al. Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically-treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Eur J Cancer* 2000;36(6):710-6.
 23. Gronchi A, Lo Vullo S, Colombo C, Collini P, Stacchiotti S, Mariani L, et al. Extremity soft tissue sarcoma in a series of patients treated at a single institution: local control directly impacts survival. *Ann Surg* 2010;251(3):506-11.
 24. Pencavel TD, Strauss DC, Thomas GP, Thomas JM, Hayes AJ. Does the two-week rule pathway improve the diagnosis of soft tissue sarcoma? A retrospective review of referral patterns and outcomes over five years in a regional sarcoma centre. *Ann R Coll Surg Engl* 2010;92(5):417-21.
 25. Grimer RJ. Size matters for sarcomas! *Ann R Coll Surg Engl* 2006;88(6):519-24.
 26. Johnson GD, Smith G, Dramis A, Grimer RJ. Delays in referral of soft tissue sarcomas. *Sarcoma* 2008;2008:378574.
 27. Rydholm A. Management of patients with soft-tissue tumors. Strategy developed at a regional oncology center. *Acta Orthop Scand Suppl* 1983;203:13-77.
 28. Johnson CJ, Pynsent PB, Grimer RJ. Clinical features of soft tissue sarcomas. *Ann R Coll Surg Engl* 2001;83(3):203-5.
 29. Kulkarni A GR, Pynsent P, Carter SR, Tillman RM, Abudu A. When is a lump a sarcoma? An analysis of 1100 lumps. Barcelona: CTOS 9th Annual Meeting;2003:177.
 30. Dyrop HB, Vedsted P, Safwat A, Maretty-Nielsen K, Hansen BH, Jorgensen PH, et al. Alarm symptoms of soft-tissue and bone sarcoma in patients referred to a specialist center. *Acta Orthop* 2014;85(6):657-62.
 31. Buvarp Dyrop H, Vedsted P, Raedkjaer M, Safwat A, Keller J. Routes to diagnosis for suspected sarcoma: the impact of symptoms and clinical findings on the diagnostic process. *Sarcoma* 2016;2016:8639272.
 32. Gatta G, Capocaccia R, Botta L, Mallone S, De Angelis R, Ardanaz E, et al. Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet-a population-based study. *Lancet Oncol* 2017;18(8):1022-39.
 33. Lopez-Pousa A, Martin Broto J, Martinez Trufero J, Sevilla I, Valverde C, Alvarez R, et al. SEOM Clinical Guideline of management of soft-tissue sarcoma (2016). *Clin Transl Oncol* 2016;18(12):1213-20.
 34. Garcia del Muro X, de Alava E, Artigas V, Bague S, Brana A, Cubedo R, et al. 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;77(1):133-46.
 35. Redondo A, Bague S, Bernabeu D, Ortiz-Cruz E, Valverde C, Alvarez R, et al. Malignant bone tumors (other than Ewing's): clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up by Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;80(6):1113-31.
 36. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii113-23.
 37. Trovik C, Bauer HCF, Styring E, Sundby Hall K, Vult Von Steyern F, Eriksson S, et al. The Scandinavian Sarcoma Group Central Register: 6,000 patients after 25 years of monitoring of referral and treatment of extremity and trunk wall soft-tissue sarcoma. *Acta Orthop* 2017;88(3):341-7.
 38. National Institute for Health an Clinical Excellence. Improving outcomes for people with sarcomas. NICE cancer service guidance; 2006. Available from: www.nice.org.uk.
 39. Bauer HC, Trovik CS, Alvegard TA, Berlin O, Erlanson M, Gustafson P, et al. Monitoring referral and treatment in soft tissue sarcoma: study based on 1,851 patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Acta Orthop Scand* 2001;72(2):150-9.

40. Paszat L, O'Sullivan B, Bell R, Bramwell V, Groome P, Mac-killop W, et al. Processes and outcomes of care for soft tissue sarcoma of the extremities. *Sarcoma* 2002;6(1):19-26.
41. Bhangu AA, Beard JA, Grimer RJ. Should soft tissue sarcomas be treated at a specialist centre? *Sarcoma* 2004;8(1):1-6.
42. Ray-Coquard I, Thiesse P, Ranchere-Vince D, Chauvin F, Bobin JY, Sunyach MP, et al. Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management and outcome of treatment for soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 2004;15(2):307-15.
43. van Dalen T. Management of soft tissue sarcoma in the retro-peritoneal space: a population based study in the Netherlands. University of Utrecht; 2000.
44. Nijhuis PH, Schaapveld M, Otter R, Hoekstra HJ. Soft tissue sarcoma--compliance with guidelines. *Cancer* 2001;91(11):2186-95.
45. Perrier L, Buja A, Mastrangelo G, Vecchiato A, Sandona P, Ducimetiere F, et al. Clinicians' adherence versus non adherence to practice guidelines in the management of patients with sarcoma: a cost-effectiveness assessment in two European regions. *BMC Health Serv Res* 2012;12:82.
46. Centros, Servicios y Unidades de Referencia en el Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/home.htm>
47. ERN-EURACAN. European network for Rare adult solid Cancer. Available from: <http://euracan.ern-net.eu/es/inicio/>