

**CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
GERENCIA MÉDICA**



PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA

**Código PAC-GM-DDSS-AAIP-PNAPAM-24052023
Versión 01**

**Dirección de Desarrollo de Servicios de Salud
Área Atención Integral a las Personas**

2023

Grupo Desarrollador	<p>Dra. Natalia Jiménez Brenes. Hospital San Vicente de Paúl. Especialista en Oncología Médica y Máster en Tumores Musculoesqueléticos</p> <p>Dr. Ronald Ignacio Badilla González. Hospital Calderón Guardia. Especialista en Medicina Interna y Oncología Médica</p> <p>Dra. Vilma García Camacho. Especialista en Geriatria. Área Atención Integral a las Personas. Dirección Desarrollo de Servicios de Salud (asesora metodológica)</p>
Grupo Validador	<p>Primera revisión:</p> <p>Dr. René Valladares. Especialista en Oncología Médica. Coordinación Técnica del Cáncer</p> <p>Dr. Rigoberto Monestel Umaña. Médico especialista en Oncología. Radioterápica. Coordinación Técnica del Cáncer</p> <p>Dr. Ricardo Pérez Gómez. Jefatura, Area de Medicamentos y Terapéutica Clínica. Dirección de Farmacoepidemiología</p> <p>Validación Delphi</p> <p>-Dr. Rolando Alberto Loría Ruíz. Especialista en Oncología Radioterápica. Hospital México</p> <p>-Dra. Vanessa Ucles Villalobos. Especialista en Medicina Física y Rehabilitación. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia</p> <p>-Dr. Esteban Zamora Estrada. Especialista en Ortopedia y Traumatología. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia</p> <p>-Dra. Natasha Loría Terwes. Especialista en Cirugía General y Oncología Quirúrgica. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia</p> <p>-Dra. María Raquel Rojas Vigot. Especialista en Medicina Interna y Oncología Médica. Hospital México</p> <p>-Dr. Rodolfo Guzmán Cervantes. Especialista en Anatomía Patológica. Hospital San Juan de Dios</p> <p>-Dra. Adriana Cantillo Arrieta. Especialista en Oncología Radioterápica. Hospital México</p> <p>-Dr. Alvaro Carvajal Montoya. Especialista en Ortopedia y Traumatología. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia</p> <p>-Dra. Diana Otero Norza. Especialista en Cirugía general y Oncología Quirúrgica. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia</p> <p>-Dra. Susan Soto Pernudi. Especialista en Cirugía General y Oncología Quirúrgica. Hospital México</p> <p>-Dr. Mauricio Donato Acuña. Médico especialista en Anatomía Patológica Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia</p>
Revisado por	<p>Dr. Jose Miguel Angulo Castro. Jefe Area Atención Integral a las Personas. Dirección Desarrollo de Servicios de Salud-Gerencia Medica</p>
Aprobado por	<p>Dr. Marino Antonio Ramírez Carranza. Gerente. Gerencia Médica</p> <p>Aval en oficio: GM-9226-2023 del 28 de junio de 2023</p>
Fecha de emisión	<p>2023</p>

Fecha de próxima revisión	2027
Observaciones	Este protocolo es una adaptación realizada por la CCSS de las Guías de Práctica Clínica para manejo de Sarcomas de SELNET 2022 Consultas a los correos njimeneb@ccss.sa.cr ribadilla@ccss.sa.cr vgarcia@ccss.sa.cr

INDICE

Presentación.....	6
Introducción.....	7
Estrategia metodológica para la elaboración de este documento.....	8
Abreviaturas	8
Referencias normativas.....	9
Alcance y campo de aplicación	10
Objetivos.....	10
Objetivo general.....	10
Objetivos específicos.....	10
Población diana.....	10
Personal que interviene.....	10
Contenido-intervenciones.....	10
Elementos orientadores para la atención.....	10
Módulo 1. Conformación de equipo multidisciplinario experto en sarcoma (EMS).....	11
Módulo 2. Sarcoma de tejido blando (STB).....	12
2.1 Diagnóstico, patología y biología molecular STB.....	12
2.2 Estadaje y Estratificación de Riesgo de STB.....	13
2.3 Manejo de la enfermedad Local del STB	14
2.4 Manejo de enfermedad avanzada / metastásica de STB	16
2.5 Manejo de presentaciones especiales de Sarcomas.	19
2.5.1 Sarcomas retroperitoneales (SRP).....	19
2.5.2 Sarcomas uterinos.....	19
2.5.3 Fibromatosis profunda/ tumor desmoide.....	19
2.5.4 Tumor de células gigantes tenosiniales (TGCT).....	20
2.5.5 Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)	20
2.6 Seguimiento en STB.....	21
Módulo 3. GIST (tumor del estroma gastrointestinal).....	21
3.1 Incidencia, Diagnóstico y patología / biología molecular GIST.....	21
3.2 Estadaje y evaluación de riesgo en GIST.....	22
3.3 Manejo de GIST localizado.....	22
3.4 Manejo de GIST enfermedad avanzada / metastásica.....	23
Módulo 4. Sarcomas óseos.....	24
4.1 Generalidades de Sarcomas óseos.....	24
4.2 Diagnóstico y patología / biología molecular de sarcomas óseos.....	25
4.3 Estadaje y Evaluación de Riesgo.....	26
4.4 Manejo del Osteosarcoma	26
4.5 Osteosarcoma de bajo grado.....	28
4.6 Osteosarcoma de la mandíbula.....	28
4.7 Tratamiento de osteosarcoma recurrente.....	28
Módulo 5. Sarcoma de Ewing.....	30
5.1 Diagnóstico molecular y estadaje.....	30
5.2 Tratamiento Sarcoma de Ewing.....	31
Módulo 6. Otros tipos de sarcoma óseo.....	32
6.1 Condrosarcoma.....	33
6.2 Tumor óseo de células gigantes.....	33
6.3 Cordoma.....	34
6.4 Seguimiento, implicaciones a largo plazo y sobrevida en sarcomas óseos.....	35
6.5 Seguimiento en sarcomas óseos.....	36
Aspectos bioéticos y de derechos humanos.....	36
Principios bioéticos involucrados.....	36
1.Principio de Autonomía.....	36

1.1. Establecer el proceso de consentimiento informado según el Reglamento de Consentimiento Informado de la CCSS.....	37
1.2. Establecer los elementos necesarios para el respeto a la confidencialidad y la privacidad durante la atención.....	37
2. Beneficencia / no maleficencia.....	38
2.1 Reducir al máximo la variabilidad de la prestación de los servicios de salud.....	38
2.2 Mejorar la calidad de la atención en salud.....	38
2.3 Establecer los procedimientos clínicos a realizar con base en la mejor evidencia científica disponible.....	38
2.4 Identificar beneficios y daños potenciales de los procedimientos clínicos (balance beneficio/riesgo)	38
2.5 Adaptarse a las costumbres socioculturales y condiciones de vulnerabilidad de grupos poblacionales específicos	38
2.6 Establecer procesos de evaluación y crítica sobre resultados del PAC.....	39
3. Justicia.....	39
3.1 Contribuir a guiar decisiones al asignar recursos.....	39
3.2 Incorporar consideraciones de equidad al emitir indicaciones.....	39
3.3 Reconocer poblaciones vulnerables y proponer recomendaciones.....	39
Declaración de intereses.....	39
Herramientas de aplicabilidad.....	39
Validación.....	40
Contacto para consultas.....	40
Monitoreo y auditoria de protocolo de atención.....	40
Anexos.....	41
Anexo 1. Aval de Gerencia Médica.....	41
Anexo 2. Sistema de Clasificación de la Federación Francesa del Grupo de Sarcoma (FNCLCC).....	42
Anexo 3. Clasificación de HUVUS.....	43
Referencias.....	44

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Marco normativo de este documento.....	9
Tabla 2. Opciones de segundas líneas de tratamiento de sarcoma de tejidos blandos.....	18

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Manejo de lesión sospechosa de sarcoma de tejido blando.....	12
Figura 2. Algoritmo para terapia sistémica del sarcoma de tejido blando avanzado.....	17
Figura 3. Algoritmo diagnóstico de sarcomas óseos.....	25
Figura 4. Manejo del osteosarcoma.....	29

PRESENTACIÓN

Los sarcomas son una extensa familia de tumores mesenquimales que pueden afectar al tejido blando somático, el hueso o el tejido visceral.¹

Son clasificados como tumores raros por su baja incidencia y es por la misma razón que en muchas ocasiones su diagnóstico y tratamiento son complejos. Estos tumores se pueden presentar en cualquier parte del cuerpo, siendo las extremidades (55-60%) y el retroperitoneo (15%) las localizaciones más frecuentes.² Se ha reportado hasta un 40% de diagnósticos incorrectos y abordajes terapéuticos inadecuados en 1 de cada 4 pacientes.

En aras de optimizar la atención de las personas con sarcomas se requiere que cada caso sea sometido a una valoración inicial por un equipo multidisciplinario con experiencia en el manejo de esta patología.

Es por ello por lo que este documento “Protocolo clínico para el manejo diagnóstico y terapéutico de tumores tipo Sarcoma”, viene a normalizar y estandarizar el abordaje institucional de estos pacientes, lo cual será de beneficio para la persona y también para la Caja Costarricense de Seguro Social.

La Caja Costarricense de Seguro Social requiere de herramientas que faciliten el “proporcionar los servicios de salud en forma integral al individuo, la familia y la comunidad”. Sobre esta base, el uso de la evidencia científica constituye un insumo fundamental que permite el desarrollo de una gran cantidad de aplicaciones requeridas para el buen devenir de los servicios de salud.³

Dr. Marino Antonio Ramírez Carranza.
Gerente Médico.


INTRODUCCION

Los cánceres raros se asocian con una supervivencia deficiente. Los sarcomas son un grupo heterogéneo de tumores malignos sólidos raros potencialmente mortales que afecta los tejidos blandos y óseos, que representan el 10% de los tumores raros y alrededor del 2% de los tumores adultos^{1,2}

El tratamiento adecuado de los pacientes con sarcoma se ve obstaculizado por la ausencia de políticas de derivación a centros de referencia (RC), diagnóstico incorrecto o tardío, incumplimiento de terapias o las guías de práctica clínica (GPC), lo que aumenta el riesgo de recaída y muerte.

Con este documento de normalización se pretende sistematizar el proceso de diagnóstico y tratamiento de lesiones sospechosas de sarcoma y realizar el abordaje terapéutico de las personas con esta lesión a nivel hospitalario, con ello se espera disminuir la variabilidad en las intervenciones diagnósticas y de tratamiento, optimizando el manejo de esta patología.

Se promueve la evaluación de las personas con estas lesiones por equipo multidisciplinario con experiencia en la evaluación de estos tumores. La evidencia indica que los casos que son valorados y abordados de esta forma obtienen gran beneficio clínico, con mejores resultados quirúrgicos, estéticos, beneficio en funcionalidad de extremidades, disminución del riesgo de recidiva del tumor y mejores sobrevidas.

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 8 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNPAM-24052023

ESTRATEGIA METODOLÓGICA PARA LA ELABORACIÓN DE ESTE DOCUMENTO

En la CCSS existen propuestas para el desarrollo de documentos para la atención de las personas usuarias de los servicios de salud.³ Para la elaboración de este protocolo se utilizan como base las guías de práctica clínica para el sarcoma de tejidos blandos, viscerales y óseos de SELNET, ESMO y EURACAN.^{4,5,6,7, 8} Además, se realizó revisión bibliográfica en Dynamed utilizando los términos: “Clinical guidelines on sarcomas”.

Este documento pretende responder las siguientes preguntas:

- ¿Cuál es la evidencia científica actualizada en el diagnóstico y manejo de sarcomas?
- ¿Cuál es la importancia de orientar y armonizar el manejo terapéutico del paciente con sarcoma?

El documento se construye en acatamiento a lo normado en el Manual Metodológico para la Construcción de un Protocolo de Atención Clínica en la DDSS, Código M.GM. DDSS.010813 Versión 02 2021.

ABREVIATURAS

ALK: Cinasa del Linfoma Anaplásico (del inglés: Anaplastic lymphoma kinase)

CI: Consentimiento informado

EMS: Equipo Multidisciplinario experto en sarcomas

ESS: Sarcoma del estroma endometrial

FNCLCC: (del francés: Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) Federación Nacional Francesa de Centros de Lucha Contra el Cáncer

GIST: Tumor del Estroma Gastrointestinal

GCSF: Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos

MESNA: Mercapto Etiletano Sulfonato de Sodio

NCCN: (del inglés: National Comprehensive Cancer Network) Alianza internacional de centros líderes en el manejo contra el cáncer

NTRK: (del inglés: Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase) Receptor Neurotrófico Tirosina Cinasa

OMS: Organización Mundial de la Salud

PET: Tomografía por Emisión de Positrones

QT: Quimioterapia

RFA: Ablación por radiofrecuencia

RT: Radioterapia

RM: Resonancia Magnética

R0: Resección radical

R1: Resección con margen microscópico comprometido

R2: Cirugía con enfermedad residual macroscópica


SELNET: (de inglés: The Sarcoma European Latin-American Network) Red de Sarcoma Europea-Latinoamericana

STB: Sarcomas de Tejido Blando

SV: Sarcoma Visceral

TAC: Tomografía Axial Computarizada

UFS: Unidad Funcional de sarcomas

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 9 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNPAM-24052023

REFERENCIAS NORMATIVAS

A continuación, se describe el marco normativo que fundamenta la elaboración este documento de normalización técnica.


Tabla 1. Marco normativo de este documento. CCSS 2022		
Número	Referencia Normativa	Año
Normativa Internacional		
NA	Declaración Universal de los Derechos Humanos ⁹	1948
NA	Convención Americana sobre Derechos Humanos ¹⁰	1969
Leyes, Decretos Y Reglamentos Nacionales		
Ley 17	Ley Constitutiva de la Caja Costarricense de Seguro Social ¹¹	1943
NA	Constitución Política de Costa Rica ¹²	1949
Ley 5935	Ley General de Salud ¹³	1973
N.º 7082	Reglamento del Seguro de Salud de la Caja Costarricense de Seguro Social ¹⁴	1996
Ley N° 8239	Ley de Derechos y Deberes de las Personas Usuarias de los Servicios de Salud Pública y Privada ¹⁵	2002
Decreto Ejecutivo N°32612-S	Reglamento de la Ley de derechos y deberes de las personas usuarias de los servicios de salud públicos y privados ¹⁶	2005
NA	Reglamento del Consentimiento Informado en la Práctica Asistencial en la Caja Costarricense De Seguro Social ¹⁷	2012
Normativas institucionales		
NA	Plan Estratégico Institucional 2019-2022 ¹⁸	2019

NA: sin número

Fuente: Elaboración propia

ALCANCE Y CAMPO DE APLICACIÓN

Este protocolo clínico es de carácter obligatorio para todas las unidades hospitalarias institucionales que brinden atención directa a las personas a las que se les diagnostique un sarcoma, para ser utilizado por el personal médico que forme parte de los equipos multidisciplinares de tumores y con la colaboración técnica de los servicios de apoyo en los establecimientos hospitalarios, según la complejidad y función de red establecida tomando en cuenta las necesidades de la persona. Quedan excluidas de la aplicación de este protocolo las unidades que no cuenten con el personal especializado para el desarrollo de esta actividad.

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 10 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNPAPAM-24052023

OBJETIVOS

Objetivo general

- Sistematizar el proceso de evaluación diagnóstica y abordaje terapéutico de tumores tipo sarcoma a nivel hospitalario por los equipos multidisciplinarios de tumores, para mejorar los resultados clínicos de los pacientes con esta patología.

Objetivos específicos

- Definir intervenciones diagnósticas en casos de lesiones sospechosas de sarcoma.
- Establecer las intervenciones terapéuticas de los diferentes subtipos de sarcomas según la evidencia científica disponible.
- Instaurar las recomendaciones del seguimiento de los pacientes con diagnóstico de sarcoma.

POBLACION DIANA

Este documento de normalización técnica se aplicará a las personas atendidas por tumores musculoesqueléticos, en los establecimientos hospitalarios de la CCSS.

PERSONAL QUE INTERVIENE

Personal médico de nivel hospitalario que forme parte de los equipos multidisciplinarios de tumores y que interviene en la atención de personas con sarcoma, incluye las siguientes especialidades como mínimo: oncología médica, oncología quirúrgica, ortopedia, pediatría (si se discuten pacientes pediátricos), geriatría (en casos de personas adultas mayores), radiología, medicina paliativa y de control del dolor, patología, oncología radioterápica. Contarán con el apoyo del especialista en fisioterapia, de las disciplinas de enfermería, trabajo social, psicología, terapias (física, ocupacional, respiratoria entre otras), nutrición y otros servicios de apoyo según las necesidades de las personas con sarcoma.


Los funcionarios responsables de velar por el cumplimiento de este protocolo serán los directores de los establecimientos hospitalarios, de acuerdo con las actividades planteadas dentro de este proceso de atención.

CONTENIDO-INTERVENCIONES

En este apartado, se establecen las intervenciones y el procedimiento a seguir por el personal de salud para la atención hospitalaria de la persona con sarcoma.

ELEMENTOS ORIENTADORES PARA LA ATENCIÓN

A continuación, se exponen algunos elementos orientadores para la atención hospitalaria de las personas con sarcoma, los cuales guiarán al personal de salud para la implementación de este protocolo.

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 11 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNPAPAM-24052023

La atención centrada en la persona

Es una característica esencial de la atención en salud. Se debe proporcionar una mejor respuesta a las necesidades en salud de las personas, que pueden ser multidimensionales, con un abordaje integral e integrado que asegure que sean atendidas con respeto. El enfoque centrado en las personas, por ende, incluye a individuos, familias y comunidades como sujetos de la atención⁸

Abordaje Interdisciplinario

El encuentro y la cooperación entre dos o más disciplinas, las que mantienen sus aspectos teóricos o empíricos respectivos, conservan la especificidad de sus esquemas conceptuales, procedimientos científicos y el respeto mutuo de los objetivos y prácticas

Principios bioéticos²⁰


Se debe informar a la persona sobre su diagnóstico y posibilidades de tratamiento para que tenga una participación en su proceso de atención y se respete su autonomía en la toma de decisiones. Como lo establece el reglamento institucional previamente mencionado en el marco legal de este documento, los médicos tratantes deberán brindar toda la educación y orientación respectiva para la toma de las decisiones que culminen con un acto quirúrgico, tratamiento de quimioterapia, radioterapia o bien un tratamiento conservador y este acto se concrete con la firma del consentimiento informado (CI) institucional vigente.

El profesional a cargo de la atención de la persona debe informar al usuario que el CI podrá ser revocado en cualquier momento sin que ello implique ninguna sanción, medida en su contra o desatención de su salud.

INTERVENCIONES

MÓDULO 1. CONFORMACIÓN DE EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO EXPERTO EN SARCOMA (EMS)

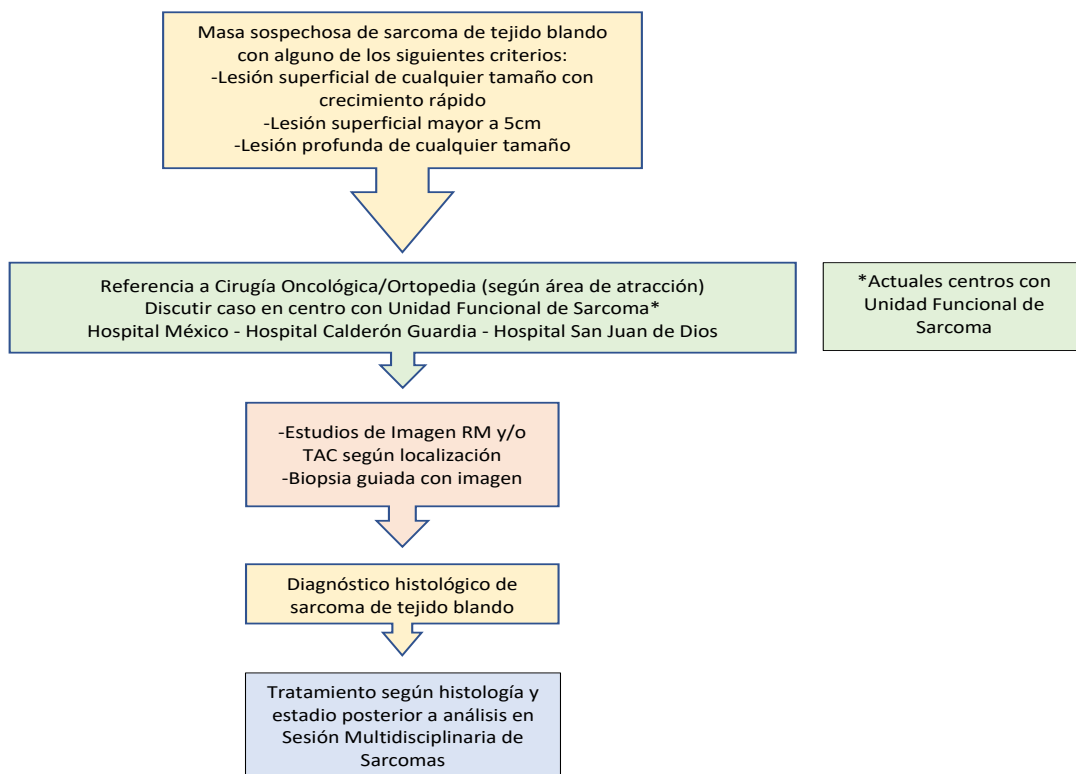
- Cada persona con sospecha de Sarcoma requiere de una valoración inicial por un equipo multidisciplinario experto en Sarcomas. Se han demostrado mejores resultados clínicos si las personas con sarcoma o presunto sarcoma son valoradas y atendidas por un EMS en una Unidad Funcional de Sarcomas (UFS)^{21,22}
- Las Unidades Funcionales de Sarcomas estarán en hospitales designados en la Red de Prestación de Servicios de Salud
- Los EMS deben incluir las siguientes especialidades médicas como mínimo: oncología médica, oncología quirúrgica, ortopedia, pediatría (si se discuten pacientes pediátricos), geriatría (si se discuten casos de personas adultas mayores), radiología, patología y oncología radioterápica. Todos los procedimientos de diagnóstico y las decisiones terapéuticas de un

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 12 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP-PNAPAM-24052023

paciente con sarcoma deben discutirse dentro de un EMS. Estos equipos contarán con la colaboración de los servicios de apoyo en los establecimientos hospitalarios, según las necesidades de la persona.

- El personal especializado de los EMS de las UFS de los hospitales designados debe capacitar al personal de salud de Primer y Segundo Nivel en sospecha y detección de sarcomas y su oportuna referencia.

Figura 1. Manejo de lesión sospechosa de sarcoma de tejido blando




Fuente: Elaboración propia

MÓDULO 2. SARCOMA DE TEJIDO BLANDO (STB)

2.1 Diagnóstico, patología y biología molecular STB


- Antes de realizar la cirugía de un sarcoma, se deben tener imágenes radiológicas y biopsia en lesiones superficiales mayores a 5 cm y lesiones profundas de cualquier tamaño.
- La biopsia se debe realizar con aguja gruesa para el diagnóstico de sarcomas de tejidos blandos o lesiones viscerales mayores a 3 cm.

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 13 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNPAPAM-24052023

- Un procedimiento adecuado para realizar la biopsia debe incluir: orientación por imágenes para evitar toma de biopsia en un área sospechosa de necrosis, uso de agujas G14 o G16 con introductor coaxial, y entre 4 y 6 tomas de biopsia variando el ángulo a través de la misma entrada de piel.
- La revisión de la muestra patológica debe realizarse en una UFS.
- El diagnóstico patológico debe realizarse de acuerdo con la clasificación más reciente de la OMS del 2020.^{23, 24}
- Los casos deben remitirse a pruebas de patología molecular siempre que la patología convencional (morfología e inmunohistoquímica) no sea suficiente para un diagnóstico preciso y / o cuando se requiera información pronóstica o predictiva adicional.
- La asignación del grado histológico debe basarse en el sistema FNCLCC. El grado debe establecerse siempre antes del tratamiento basándose en la biopsia por aguja gruesa y los hallazgos de imagen.²⁵
- Cuando se recibe tratamiento neoadyuvante, los hallazgos patológicos (necrosis, esclerosis, maduración, % de células tumorales residuales) deben cuantificarse y reportarse.²⁶
- El porcentaje de componente de células redondas y maduración adipocítica en caso de liposarcoma mixoide, debe ser reportado.²⁶

2.2 Estadía y Estratificación de Riesgo de STB


- La estratificación del riesgo se evalúa utilizando herramientas compuestas que pueden variar según el sitio primario, la histología, tamaño del tumor, grado, presencia de metástasis o tumor localmente avanzado. Los normogramas están disponibles para muchas ubicaciones (extremidades, tronco, retroperitoneo), pero no para todas.²⁷
- La biopsia de médula ósea no se considera un procedimiento estándar para el sarcoma de Ewing y el rhabdomyosarcoma, pero debe analizarse cada caso en particular.^{28,29}
- Las indicaciones de imagen para estadificación son las siguientes:
 - La resonancia magnética (RM) para la valoración de tumores primarios de la extremidad, la pared del tronco y la pelvis.
 - La tomografía axial computarizada (TAC), para cualquier otro sitio o como una alternativa de RM.^{30,31}

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 14 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNPAM-24052023


- Para evaluar presencia de metástasis pulmonares se realizará la TAC del tórax.
- Se utilizará la TAC abdominal y pélvica para descartar metástasis en subtipos histológicos especiales con alto potencial metastásico (como por ejemplo liposarcoma mixoide, sarcoma epitelioido, angiosarcoma, leiomioma, y sarcomas de células pequeñas).³²
- En pacientes con liposarcoma mixoide se recomienda complementar con RM de la columna vertebral y la pelvis por su posibilidad metastásica a esta zona.
- La RM cerebral se debe considerar en el sarcoma alveolar de tejidos blandos, el angiosarcoma y sarcoma de células claras debido a su alto riesgo de la diseminación al sistema nervioso central.
- La exploración con la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y / o la gammagrafía ósea son opcionales y se recomiendan en caso de imágenes y / o situaciones de diagnóstico dudoso o sospecha clínica de afectación ósea.³³
- La TAC con contraste de abdomen, pelvis y tórax, es la modalidad preferida para los sarcomas retroperitoneales e intraabdominales de tejidos blandos y se puede complementar con RM en caso necesario.

2.3 Manejo de la enfermedad Local del STB

- El manejo de la enfermedad local siempre debe ir precedido de una discusión en un EMS.
- La cirugía es el tratamiento estándar de todos los sarcomas de tejidos blandos en pacientes adultos. La cirugía debe ser realizada por un cirujano específicamente capacitado en el manejo de esta enfermedad.⁶
- El procedimiento quirúrgico estándar es una escisión amplia (resección en bloque) con márgenes negativos (R0) y un procedimiento con conservación de la extremidad siempre que sea posible. En situaciones especiales se debe tener en cuenta la cirugía reconstructiva para facilitar el manejo de resecciones amplias. Cuando a pesar del tratamiento neoadyuvante, no es posible obtener un margen adecuado conservando la funcionalidad de una extremidad, la amputación debe considerarse y discutirse en un EMS.^{34,35}
- Los ganglios linfáticos con confirmación patológica o clínicamente positivos deben tratarse mediante linfadenectomía regional. La disección electiva de ganglios linfáticos no es una indicación.
- Cuando la cirugía se realizó fuera de una UFS y se considera que no se logró una cirugía oncológica la reintervención quirúrgica debe llevarse a cabo en una UFS con un EMS.

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 15 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP-PNAPAM-24052023

- En estos casos se debe re-estadiar la enfermedad, previo a la reintervención quirúrgica. Todo el hematoma postoperatorio se considera contaminación tumoral y debe incluirse en la nueva escisión quirúrgica del lecho tumoral. En el caso de una cirugía con margen tipo R2, la reintervención es obligatoria y se recomienda valorar tratamientos preoperatorios si se considera que no se pueden lograr márgenes oncológicos adecuados, dependiendo del tipo histológico.
- No debe utilizarse la radioterapia (RT) o la quimioterapia (QT) como sustituto de una reintervención ante una cirugía inadecuada.
- Una nueva escisión debe discutirse cuando los márgenes oncológicos no son satisfactorios incluso después de las cirugías planificadas. Sin embargo, si no es posible obtener un margen mayor o mejor, debido a su ubicación anatómica, se debe considerar el uso de radioterapia. Las resecciones tipo R1 pueden ser aceptadas para los tumores lipomatosos atípicos extra compartimentales.
- La escisión quirúrgica amplia es seguida por Radioterapia (RT) como tratamiento estándar considerando los siguientes factores de riesgo: lesiones de alto grado (G2-3), profundas, tamaño > 5 cm. Se puede hacer una excepción después de discutir el caso en un EMS considerando el sitio, las comorbilidades y estado funcional del paciente. La RT puede evitarse en tumores superficiales de las extremidades y la pared del tronco sin factores de riesgo, previa discusión en EMS.^{36,37}
- Se acepta de igual manera la RT preoperatoria o postoperatoria, con diferentes perfiles de efectos secundarios a mediano y largo plazo. Se debe discutir su indicación en un EMS.^{38,39}
- En algunos sitios (por ejemplo, cabeza y cuello), la RT preoperatoria no es la mejor opción. Al igual que la cirugía, la RT preoperatoria siempre debe discutirse en un EMS.
- El período de tiempo entre el final de la RT y la cirugía o la cirugía y el inicio de la RT posoperatoria debe ser de 4 a 6 semanas, aunque pueden necesitarse intervalos más largos en condiciones clínicas como cicatrización tardía de la herida.
- La QT adyuvante no es un tratamiento estándar. No se recomienda en subtipos histológicos que no responden a la quimioterapia (por ejemplo sarcoma alveolar de partes blandas, sarcoma de células claras, liposarcoma bien diferenciado / desdiferenciado).⁴⁰
- La QT adyuvante no es una terapia estandarizada ya que existen reportes discordantes en cuanto a su beneficio. Esto se atribuye principalmente a que en algunos estudios no ha existido una buena selección de pacientes de alto riesgo y al uso inadecuado de la intensidad de la dosis en los regímenes administrados. Así, por ejemplo, el estudio de EORTC 62931 tuvo resultados negativos en cuanto al uso de QT adyuvante, sin embargo, análisis posteriores donde se tomaron los datos de ese estudio y se le aplicaron nomogramas validados prácticamente lo convirtieron en un estudio positivo, mostrando un beneficio significativo en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia general (SG) en la población de alto riesgo.^{41,42}

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 16 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNAPAM-24052023

- En los ensayos aleatorizados que seleccionaron STB de extremidades o paredes del tronco localizados de alto riesgo, utilizando la intensidad de dosis de los dos fármacos más activos (antraciclinas e ifosfamida) mostraron consistentemente una SG de 5 años por encima 70%.^{40,43,44} Un metaanálisis que incorporó estudios comparativos con estos medicamentos encontró un beneficio de supervivencia estadísticamente significativo a favor del brazo de quimioterapia. Sin embargo, este metaanálisis no se basó en estudios individuales.⁴⁵ Por lo tanto, la quimioterapia adyuvante debe considerarse en pacientes de grupos de alto riesgo después de una discusión en un EMS.
- La QT perioperatoria, preferiblemente preoperatoria, debe considerarse en el contexto de pacientes con STB localizado de alto riesgo en las extremidades y la pared del tronco.^{40,43,46}
- El tamaño > 5 cm, G3 y localización profunda son los criterios que se han utilizado para definir alto riesgo. Sin embargo, los nomogramas validados podrían definir con mayor precisión el riesgo alto como un riesgo de muerte superior al 40%.⁴⁷ La combinación de antraciclina e ifosfamida más MESNA con GCSF es el esquema recomendado. En neoadyuvancia el esquema recomendado es de tres ciclos.⁴⁰
- Se recomienda la valoración por el equipo de Rehabilitación para el abordaje de las complicaciones funcionales y secuelas de la enfermedad y sus tratamientos.

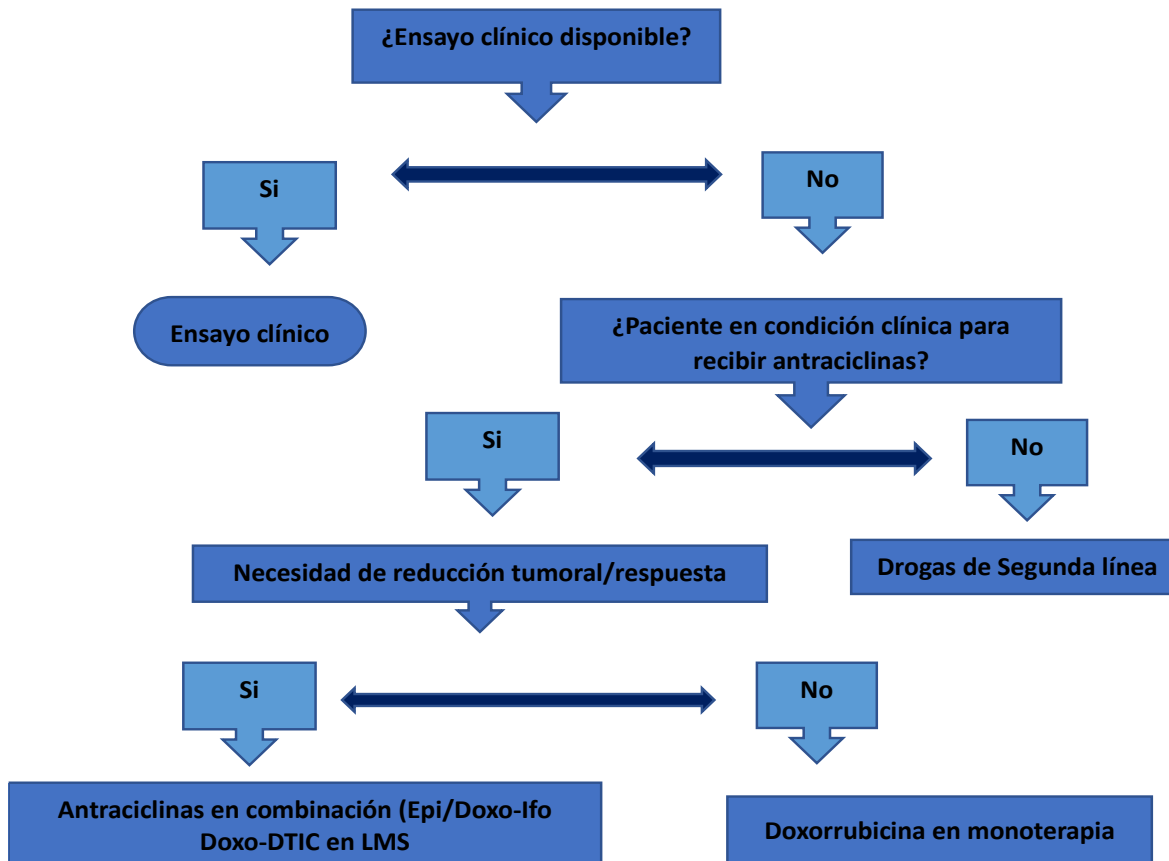
2.4 Manejo de enfermedad avanzada / metastásica de STB

- La presencia de metástasis a distancia es un factor de pronóstico desfavorable para la supervivencia global, que actualmente oscila entre los 18 y 20 meses.⁴⁸ Sin embargo, un grupo de pacientes con sarcoma avanzado pueden presentar una remisión a largo plazo, especialmente aquellos que alcanzan una respuesta completa y algunos de los que obtienen una respuesta parcial con la primera línea de tratamiento en el contexto de la enfermedad avanzada.⁴⁹
- La atención de apoyo y la evaluación de la calidad de vida deben incluirse en el tratamiento. En el abordaje temprano de los pacientes con sarcoma avanzado se deben considerar los cuidados de apoyo integral y la valoración de la calidad de vida.⁵⁰
- En casos con metástasis pulmonares metacrónicas (intervalo libre de enfermedad \geq 1 año), con número limitado de lesiones, sin enfermedad extrapulmonar, se debe considerar la cirugía como tratamiento si es factible la resección completa de todas las lesiones. Eso también podría aplicarse a la enfermedad oligometastásica localizada en otros sitios (hígado, tejidos blandos) después de la discusión en EMS.⁵¹
- En casos seleccionados, la radioterapia estereotáctica también podría recomendarse en este entorno después de la discusión en EMS.⁵²
- El tratamiento estándar con quimioterapia de primera línea se basa en antraciclinas. La quimioterapia con dosis adecuadas de antraciclinas más ifosfamida es el tratamiento recomendado, particularmente en subtipos sensibles a la ifosfamida (sarcoma sinovial, sarcoma

pleomórfico indiferenciado) y / o cuando se considera que una respuesta tumoral es potencialmente ventajosa en pacientes con buen estado funcional.⁵³

- Para el leiomiosarcoma se recomienda el esquema de antraciclina y dacarbazina, en lugar de antraciclina más ifosfamida, ya que esta última podría ser incluso perjudicial en este subtipo específico según comparaciones retrospectivas.^{54,55}
- La combinación de gemcitabina / docetaxel generalmente no se recomienda como terapia de primera línea para pacientes con STB avanzado.⁵⁶

Figura 2. Algoritmo para terapia sistémica en sarcoma de tejido blando avanzado



Fuente: Adaptado de J.Y. Blay, N. Hindi, J. Bollard, et al. SELNET clinical practice guidelines for soft tissue sarcoma and GIST, Cancer Treatment Reviews, Volume 102,2022

Más allá de la primera línea, existen varias opciones de segunda línea (ver cuadro tabla 2)


	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 18 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNPAPAM-24052023

Tabla 2. Opciones de segundas líneas de tratamiento de sarcoma de tejidos blandos


Subtipo histológico	Opciones para segunda línea
Leiomiomasarcoma	-Combinaciones de gemcitabina(*) -Ifosfamida
Sarcoma pleomórfico indiferenciado	-Combinaciones de gemcitabina(*) -Ifosfamida
Sarcoma sinovial	-Altas dosis de ifosfamida(*) -Combinaciones de gemcitabina
Liposarcoma bien diferenciado/desdiferenciado	-Altas dosis de ifosfamida(*) -Combinaciones de gemcitabina
Liposarcoma mixoide	-Combinaciones de gemcitabina -Ifosfamida
Rumor maligno de la vaina nerviosa periférica	-Ifosfamida-etopósido(*) -Altas dosis de ifosfamida(*) -Gemcitabina
Angiosarcoma	-Taxanos(*) -Gemcitabina(*)

(*) Preferida

Fuente: Adaptado de J.Y. Blay, N. Hindi, J. Bollard, et al. SELNET clinical practice guidelines for soft tissue sarcoma and GIST, Cancer Treatment Reviews, Volume 102,2022

Respecto a las indicaciones de segundas líneas:

- La ifosfamida en dosis altas (12-14 g / m² / ciclo, administrada en 6 días o en 14 días con GCSF y MESNA) puede eludir la resistencia tumoral a una dosis moderada de ifosfamida.^{57,58,59,60}
- La combinación de dacarbazina y gemcitabina o gemcitabina y docetaxel son opciones en pacientes tratados previamente con antraciclina, especialmente, pero no de forma exclusiva, en leiomiomasarcoma y sarcoma pleomórfico indiferenciado.^{61,62}
- El Paclitaxel semanal es una opción activa en el angiosarcoma.^{63,64}
- La combinación de propanolol más vinblastina también ha mostrado actividad en el angiosarcoma.⁶⁵
- La gemcitabina ha mostrado actividad al utilizarse como agente único tanto para el angiosarcoma como para el leiomiomasarcoma.⁶⁶ Su uso en monoterapia fue equivalente a la combinación gemcitabina / docetaxel en el leiomiomasarcoma en un ensayo clínico.⁶⁷
- Algunas entidades como el sarcoma alveolar, sarcoma de células claras, Pecoma y dermatofibrosarcoma protuberans son resistentes al tratamiento con quimioterapia convencional.^{68,69,70,71}

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 19 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNAPAM-24052023

- En caso de valorar la prescripción de un fármaco que no está incluido en la LOM (Lista Oficial de Medicamentos de la CCSS) se debe hacer la solicitud respectiva al Comité Central de Farmacoterapia.

2.5 Manejo de presentaciones especiales de Sarcomas.

2.5.1 Sarcomas retroperitoneales (SRP)


- Los pacientes con sospecha de este tipo de sarcoma deben ser derivados una UFS para la atención por EMS.⁷²
- El tratamiento de elección es la cirugía, la cual debe ser una resección compartimental o en bloque.^{73,74}
- En la actualidad, no se recomienda RT preoperatoria para los sarcomas retroperitoneales, debido a los resultados del estudio STRASS.⁷⁵ Sin embargo, en el caso específico del liposarcoma de bajo grado el análisis ad-hoc del estudio STRASS encontró beneficio en el control local con la administración de RT preoperatoria.^{76,77} No obstante, otros análisis retrospectivos no encontraron beneficio con el tratamiento de radioterapia perioperatoria en liposarcomas retroperitoneales, incluyendo los de bajo grado.^{78,79} Tampoco se ha documentado beneficio con el uso de la RT posoperatoria, por lo cual no se recomienda este tratamiento.

2.5.2 Sarcomas uterinos.

- Los sarcomas uterinos incluyen varias subentidades (leiomioma, sarcoma del estroma endometrial, sarcoma uterino indiferenciado) con una historia natural completamente diferente, por lo cual se recomiendan exámenes de patología y biología molecular para el adecuado diagnóstico.
- La histerectomía total en bloque es el tratamiento estándar para la enfermedad localizada y debe evitarse la morcelación.^{80,81}
- La RT adyuvante no se recomienda como tratamiento de rutina.⁸²
- La quimioterapia adyuvante tampoco se recomienda como tratamiento de rutina, pero se puede discutir su uso en un EMS en situaciones específicas según el subtipo histológico, la presentación clínica o en caso de fragmentación del tumor.^{83,84}
- Para el sarcoma del estroma endometrial de bajo grado irresecable, se recomienda la terapia endocrina como los inhibidores de la aromatasa como tratamiento de primera línea.^{85,86}

2.5.3 Fibromatosis profunda/ tumor desmoide.

- Se puede recomendar una conducta de vigilancia en pacientes con tumores asintomáticos o que no amenazan la vida, analizados en el EMS.⁸⁷

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 20 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNPAM-24052023


- La cirugía podría estar indicada para casos seleccionados después de la discusión en EMS.
- En pacientes poco sintomáticos o con progresión lenta de la enfermedad, se recomienda tratamiento sistémico con AINES y tamoxifeno.⁸⁸
- Antraciclinas y metotrexate con vinblastina/vinorelbina han mostrado eficacia en reportes de series de pacientes.^{89,90}
- La radioterapia es una opción en pacientes con enfermedad sintomática, principalmente para aquellos que no han respondido al tratamiento sistémico.^{91,92,93}
- Otra opción de tratamiento para control local de la enfermedad es la crioblación, con datos de series pequeñas.^{94,95}
- En caso de valorar la prescripción de un fármaco que no está incluido en la LOM (Lista Oficial de Medicamentos de la CCSS) se debe hacer la solicitud respectiva al Comité Central de Farmacoterapia.

2.5.4 Tumor de células gigantes tenosinoviales (TGCT).

- La cirugía representa el tratamiento estándar en pacientes con TGCT tanto de tipo localizado como difuso.^{96,97}
- En pacientes con TGCT de tipo difuso de rodilla, la recaída local después de la cirugía es común. Se ha observado que la recurrencia se tiende a reducir al realizarse un abordaje de acceso abierto en comparación con la artroscopia, por lo cual la técnica quirúrgica a realizar debe discutirse en un EMS valorando el riesgo beneficio para el paciente.⁹⁸
- Para los pacientes con enfermedad irresecable, asintomáticos o poco sintomáticos, el seguimiento es una opción.
- En caso de valorar la prescripción de un fármaco que no está incluido en la LOM (Lista Oficial de Medicamentos de la CCSS) se debe hacer la solicitud respectiva al Comité Central de Farmacoterapia.

2.5.5 Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)

- La extirpación quirúrgica es el pilar del tratamiento de DFSP. Se recomienda la cirugía de Mohs siempre que sea posible; los tumores grandes pueden requerir una escisión local amplia (márgenes de 3 cm) y reconstrucción.^{99,100}

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 21 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNPAPAM-24052023

- Los DFSP suelen presentar una translocación que involucra un ligando del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDFGR).
- En caso de valorar la prescripción de un fármaco que no está incluido en la LOM (Lista Oficial de Medicamentos de la CCSS) se debe hacer la solicitud respectiva al Comité Central de Farmacoterapia.


2.6 Seguimiento en STB

- El seguimiento debe incluir un examen físico, especialmente del sitio del tumor primario para descartar una recaída local. Los estudios de imagen del sitio local deben ser preferiblemente RM en tumores primarios pélvicos, de la pared del tronco y de las extremidades y TAC en tumores primarios abdominales y pulmonares.
- El sitio principal de metástasis a distancia de STS es el pulmón por lo cual la TAC de tórax es el estudio indicado.
- En subtipos seleccionados (ver sección de estadificación), también se incluye la tomografía computarizada abdominal.
- La conducta de seguimiento recomendada después de la finalización del tratamiento es diferente entre STB de bajo y alto grado. Para STB de alto grado se recomiendan valoraciones cada 3-4 meses durante los primeros 2-3 años, luego cada 6 meses durante el cuarto y quinto año, y luego una vez al año al menos hasta el décimo año. Para los pacientes con STB de bajo grado, el seguimiento se podría realizar cada 6 meses durante 5 años y luego anualmente.

MÓDULO 3. GIST (TUMOR DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL)

3.1 Incidencia, Diagnóstico y patología / biología molecular GIST

- Los GIST son tumores raros, con una incidencia estimada de 1-2,8 casos nuevos / 100 000 habitantes / año en Europa.^{101, 102, 103}
- El GIST es el sarcoma más frecuente en el tracto gastrointestinal, siendo predominante en estómago (50-60%), seguido del íleon y yeyuno (20-30%), duodeno (3-5%), recto-ano (2-4,4 %) y otros sitios (<2%). Los casos de GIST extra-gastrointestinales se han descrito de forma anecdótica.¹⁰⁴
- En pacientes con nódulos sospechosos de GIST esofagogástricos o duodenales < de 2 cm el abordaje consiste en el seguimiento con ultrasonido endoscópico. Si ésta no es accesible, se debe realizar el seguimiento por tomografía computarizada. La excepción es el GIST rectal, en el que siempre se debe considerar la biopsia y tratamiento local, independientemente del tamaño.⁸

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 22 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNPAPAM-24052023


- La biopsia (con microbiopsia transparietal) o escisión es el método estándar para los tumores de tamaño ≥ 2 cm.¹⁰⁵
- El recuento mitótico (expresado si es posible como el número de mitosis por 5 mm²), el tamaño, el sitio y la ruptura del tumor intraabdominal deben evaluarse e incluirse en el informe patológico para la estratificación del riesgo.⁸
- La determinación de la mutación en el gen KIT y el análisis mutacional del factor de crecimiento alfa derivado de plaquetas (PDGFRA) siempre deben considerarse especialmente para pacientes en tratamiento o candidatos a terapia sistémica.^{105, 106, 107}

3.2 Estadíaje y evaluación de riesgo en GIST

- Se recomienda el ultrasonido endoscópico para la valoración inicial de los nódulos esofagagástricos y duodenales.
- La resonancia magnética se recomienda para GIST de pelvis, recto y para las formas raras de GIST esofágico.
- Se debe realizar la TAC de abdomen y pelvis y una radiografía o TAC de tórax. Se recomienda TAC de tórax (además de la TAC abdominal) en caso de GIST sindrómico.
- El PET puede estar indicado en casos de personas con metástasis de GIST de primario desconocido, o imágenes ambiguas por TAC o resonancia.
- Debe tenerse en cuenta el peor impacto pronóstico de algunos tipos de mutación (deleciones que involucran 557 y / o 558 en el exón 11 del gen KIT).¹⁰⁸

3.3 Manejo de GIST localizado


- El tratamiento estándar de los GIST localizados es la escisión quirúrgica completa de la lesión (resección en bloque sin ruptura), sin disección de ganglios linfáticos clínicamente negativos. Siempre que sea posible, se recomienda la cirugía conservadora.
- Si un equipo quirúrgico experto planifica la escisión laparoscópica, la técnica debe seguir los principios de una cirugía oncológica.^{109, 110}
- El imatinib neoadyuvante es el tratamiento estándar para los GIST localmente avanzados en los que no se puede evitar la cirugía inicial con secuelas importantes y / o la cirugía R0 no es factible. La recomendación del tratamiento neoadyuvante varía entre 6 y 12 meses. Se recomienda una vigilancia estrecha de la respuesta para evitar el retraso de la terapia local.^{111, 112, 113} En caso de haber utilizado imatinib neoadyuvante se debe utilizar imatinib adyuvante (postoperatorio) para lograr una duración total de tratamiento de 3 años.

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 23 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNPAM-24052023

- La terapia adyuvante con imatinib durante 3 años mejora la supervivencia de los pacientes con un riesgo significativo de recaída.^{114,115}
- La resección completa es el objetivo recomendado, sin embargo, cuando la cirugía R0 implica secuelas funcionales mayores y el tratamiento médico preoperatorio no es efectivo, se puede tomar la decisión con el paciente de aceptar una posible resección R1. No hay evidencia que una resección R1 esté asociada con peor pronóstico.¹¹⁶
- En caso de un resultado de resección R0, la reintervención quirúrgica no se recomienda de rutina. Un margen quirúrgico positivo no se debería utilizarse por sí mismo para indicar tratamiento adyuvante.¹¹⁶
- Los GIST de tipo silvestre (wild type), GIST mutado en PDGFRA D842V, GIST deficiente en succinato deshidrogenasa (SDH) y GIST relacionado con neurofibromatosis (NF-1) no han demostrado experimentar beneficio del tratamiento adyuvante con imatinib. Por tanto, debe evitarse el imatinib adyuvante en estos contextos.^{117,118}
- La ruptura capsular es un factor pronóstico adverso importante. Se refiere al derrame en la cavidad abdominal, resección en fragmentos, biopsia incisional (laparoscópica o por laparotomía), perforación gastrointestinal a la cavidad abdominal, infiltración microscópica transperitoneal de estructuras vecinas y ascitis hemorrágica. Por el contrario, no se consideran rupturas del tumor otras condiciones como biopsia por aguja, penetración tumoral peritoneal, laceración superficial capsular iatrogénica y márgenes microscópicos positivos; la evolución en estos casos se ha reportado similar a la resección completa intacta.^{119,120,121}
- La ruptura capsular coloca al paciente en alto riesgo de recurrencia y por lo tanto se debe considerar el tratamiento con imatinib.¹²²
- El tratamiento estándar neoadyuvante/adyuvante es con imatinib 400mg/día VO. En pacientes con mutación del exón 9 de KIT podría considerarse una dosis de imatinib 800 mg/día extrapolándose a estudios en enfermedad avanzada, donde esa dosis es la que ha probado utilidad, sin embargo, en el contexto de adyuvancia, solo se ha probado de forma prospectiva una dosis de 400 mg / día, por tanto, debe discutirse dentro de un EMS y con el paciente, explicando los pro y contras de prescribir 800 mg /día.

3.4 Manejo de GIST en enfermedad avanzada / metastásica

- Se recomienda el genotipado del tumor para detectar alteraciones moleculares causantes de la enfermedad (al menos de KIT y PDGFRA).^{8,110}
- El imatinib, en dosis de 400 mg al día, es el tratamiento inicial estándar de la enfermedad metastásica e inoperable localmente avanzada.^{123,124} El imatinib también es el tratamiento

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 24 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNPAM-24052023


estándar para pacientes con enfermedad metastásica completamente reseca, aunque no se recomienda la cirugía como un abordaje primario en el contexto metastásico.

- El tratamiento estándar de los pacientes con mutación del exón 9 de KIT es 800 mg diarios de imatinib.¹²⁵
- En el contexto metastásico, el tratamiento con imatinib debe continuarse indefinidamente hasta la progresión, intolerancia o a solicitud de interrupción por parte del paciente.¹²⁶
- Deben explorarse reducciones de dosis (es decir, 300 mg o incluso 200 mg / día) en el contexto de intolerancia. En caso de interrupción del imatinib por cualquier causa, se puede considerar la utilidad del rescate quirúrgico de la enfermedad metastásica residual. La resección completa de la enfermedad residual se ha relacionado con beneficio clínico, aunque esto no se ha demostrado de forma prospectiva.^{127, 128, 129}
- Las técnicas intervencionistas (radiocirugía, ablación por radiofrecuencia) son opciones en casos seleccionados para el control de enfermedad metastásica.^{130,131}
- En el caso de progresión tumoral con 400 mg de imatinib, la dosis puede aumentarse a 600-800 mg diarios (con la excepción de mutaciones insensibles).^{132,133}
- En el caso de progresión confirmada o intolerancia rara al imatinib, el tratamiento estándar de segunda línea es sunitinib (50 mg / día, 4 semanas de tratamiento / 2 semanas de descanso).¹³⁴ La dosificación continua de 37,5 mg / d es una opción, aunque no existe una comparación prospectiva formal con la dosificación intermitente.¹³⁵
- Se puede intentar la reintroducción de tratamiento con imatinib luego de la progresión con otros inhibidores de tirosina quinasa.^{136,137,138}
- En caso de valorar la prescripción de un fármaco que no está incluido en la LOM (Lista Oficial de Medicamentos de la CCSS) se debe hacer la solicitud respectiva al Comité Central de Farmacoterapia.

MÓDULO 4. SARCOMAS ÓSEOS

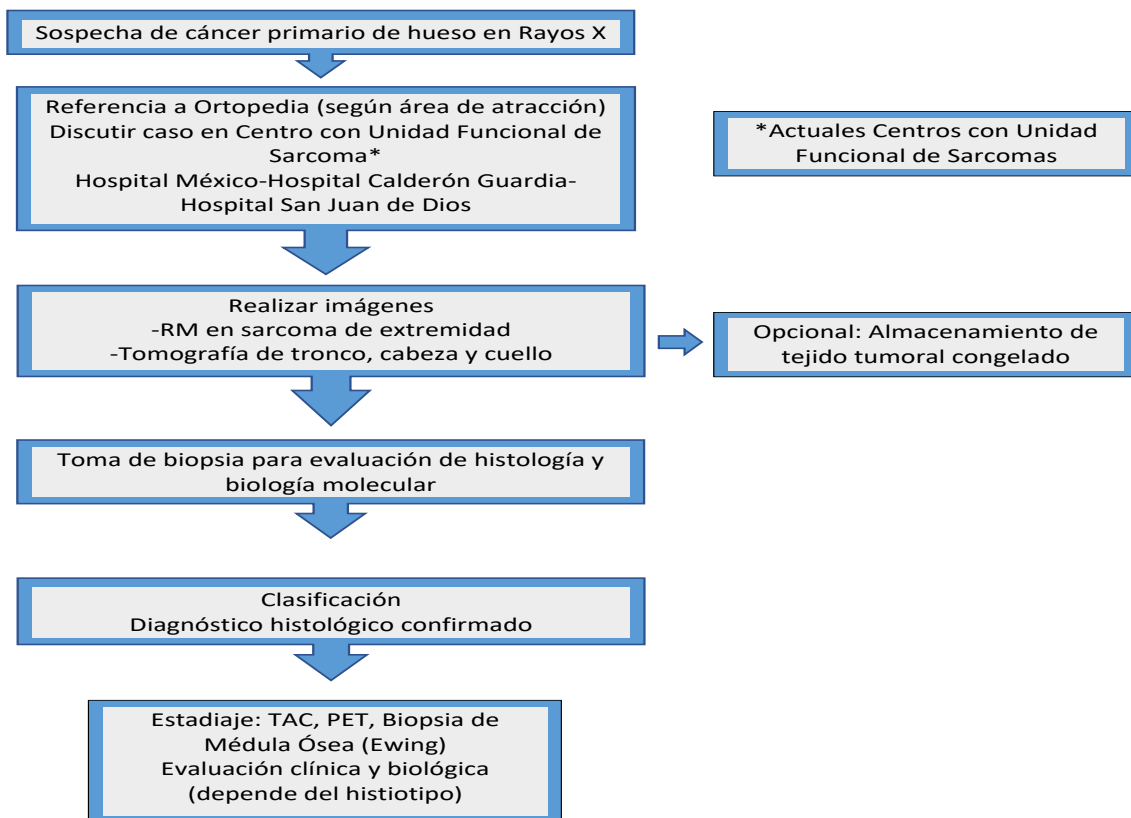
4.1 Generalidades de Sarcomas óseos

- Los sarcomas óseos constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias raras, que representan aproximadamente el 10% de todos los sarcomas.¹³⁹
- El osteosarcoma y el sarcoma de Ewing tienen una mayor incidencia en adolescentes y adultos jóvenes con predominio en hombres.^{140, 141} Por el contrario, el cordoma y el condrosarcoma son más frecuentes en la población de edad avanzada.^{142,143}

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 25 de 63
	PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA	FECHA DE EMISIÓN: 2023 CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP-PNAPAM-24052023

- La presentación del caso en una UFS es obligatoria, antes de tomar la biopsia y del inicio del tratamiento.^{144,145}
- Los procedimientos de diagnóstico son idénticos para todos los sarcomas óseos. (Figura 3)
- Se recomienda discutir estrategias de preservación de fertilidad en pacientes en edades fértiles y su tutor legal (en caso de menores de edad), con enfermedad localizada, cuando se considera el tratamiento sistémico en patologías como el osteosarcoma y el sarcoma de Ewing.⁷


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de sarcomas óseos



Fuente: Adaptado de: Blay J, Palmerini E, Bollard J, et al. SELNET clinical practice guidelines for bone sarcoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2022. Doi: 10.16/j.critrevonc.2022. 103685.Epub2022

4.2 Diagnóstico y patología / biología molecular de sarcomas óseos.

- Ante la sospecha de un tumor óseo en una radiografía de las extremidades, el estudio de imagen recomendado para mejor caracterización de ésta es la resonancia magnética de todo el compartimento y las articulaciones cercanas.¹⁴⁶ Se recomienda también el estudio de TAC y angio TAC ya que aportan información importante de ciertos aspectos para el abordaje operatorio.

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 26 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNPAPAM-24052023


- Se debe realizar una tomografía computarizada en caso de sospecha de sarcoma óseo del tronco, la cabeza y el cuello.^{7, 147}
- Se recomienda la biopsia preoperatoria. Se prefiere la biopsia con aguja gruesa a la biopsia incisional, pero ambas son válidas cuando se realiza por un equipo de expertos, con el objetivo de obtener suficiente material para un diagnóstico correcto. Un aspirado con aguja fina generalmente es inadecuado para hacer un diagnóstico de sarcoma, aunque puede ser útil para confirmar la recurrencia o metástasis.^{7,145}
- Se recomienda la revisión de la patología en un centro con UFS, con caracterización molecular de acuerdo con la disponibilidad de recursos.¹⁴⁸

4.3 Estadía y Evaluación de Riesgo


- La estadificación inicial para descartar metástasis a distancia requiere una TAC de tórax, abdomen y pelvis.¹⁴⁷
- Como alternativa, para la estadificación del osteosarcoma y la Enfermedad de Ewing, la gammagrafía ósea es adecuada si no se dispone de PET-CT o RM de cuerpo entero para excluir la afectación ósea. El estudio PET o la RM de cuerpo entero pueden ser útiles para fines de estadificación si están disponibles, previa discusión de un EMS.¹⁴⁹
- Los factores de pronóstico adverso para el osteosarcoma convencional localizado incluyen tamaño grande del tumor (hay diferentes puntos de corte que se pueden utilizar, por ejemplo, mayor a un tercio del diámetro total del hueso; o 15 cm; o 150 ml en estudios que consideran el volumen), sitio del tumor (localización axial o localización proximal de una extremidad son de peor pronóstico), fosfatasa alcalina (AP) o lactato deshidrogenasa (LDH) elevadas sobre el basal y edad avanzada (mayores de 15 años y en otros estudios principalmente mayores de 40 años).^{150,151,152}
- Otro factor pronóstico independiente es la respuesta histológica deficiente después de la quimioterapia neoadyuvante ($\geq 10\%$ de células tumorales viables).¹⁵³

4.4 Manejo del Osteosarcoma de alto grado

- El osteosarcoma convencional es siempre de alto grado
- La quimioterapia (QT) es un componente clave de la terapia multimodal del osteosarcoma de alto grado y se asocia con un aumento de la supervivencia libre de enfermedad (del 20% a $> 60\%$) y en la supervivencia global en comparación con la cirugía sola.¹⁵⁴
- El tratamiento debe iniciarse lo antes posible, idealmente dentro de los 15 a 30 días posteriores a la toma de la biopsia. El tratamiento sistémico debe ser el mismo en caso de enfermedad localizada o metastásica (en términos de intensidad y dosis).¹⁵⁵

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 27 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNAPAM-24052023

- La quimioterapia neoadyuvante se recomienda para el osteosarcoma de grado alto.^{151, 152}
- El régimen MAP (doxorrubicina / cisplatino / metotrexate en dosis altas) se usa con mayor frecuencia en niños y adultos jóvenes.^{156, 157, 158, 159, 160}
- Las dosis altas de metotrexate son más difíciles de manejar en adultos > de 40 años.^{161, 162}
- Las combinaciones de doxorrubicina, cisplatino e ifosfamida, pueden usarse como alternativa en aquellos pacientes con contraindicaciones a dosis altas de metotrexate (> de 8 gr/m²). En pacientes > de 40 años el uso con precaución de metotrexate a 8 g/m² (menos que la dosis estándar de altas dosis 12 g/m²) ha mostrado ser factible y la combinación de cisplatino, doxorrubicina e ifosfamida es una opción.¹⁶³
- Por lo general, se recomiendan dos ciclos de MAP como tratamiento neoadyuvante antes de la cirugía del tumor primario. Es importante programar la cirugía después de la recuperación hematológica (generalmente 3-4 semanas después del último ciclo) y reprogramar la continuación de la quimioterapia adyuvante después de la recuperación de la herida quirúrgica (generalmente 2-3 semanas).^{158, 160, 164}
- La resección quirúrgica amplia (con márgenes negativos) es el tratamiento estándar después del tratamiento neoadyuvante, con salvamento de la extremidad siempre que sea posible. Si no se pueden lograr márgenes amplios o una función adecuada, incluso después de la reconstrucción ósea y de tejidos blandos, se debe considerar la amputación. Siempre se debe proporcionar la opción terapéutica oncológica curativa. En caso de que el paciente no acepte un procedimiento de amputación y previa discusión en un EMS, se valorará el tratamiento con radioterapia +/- quimioterapia. En la resección quirúrgica se debe incluir el trayecto de biopsia con aguja gruesa preoperatoria.¹⁶⁵
- Los márgenes quirúrgicos deben reportarse de acuerdo con el sistema de Enneking adoptado por MSTs (Musculoskeletal Tumor Society)¹⁶⁶ o los sistemas R0 / R1 y ser anotados en el informe de patología. El porcentaje de células tumorales residuales después de la quimioterapia neoadyuvante es un factor pronóstico importante y debe incluirse en el informe.
- Se debe administrar quimioterapia postoperatoria utilizando los mismos fármacos prescritos durante la neoadyuvancia por al menos 2 ciclos. En los pacientes con respuesta deficiente a la quimioterapia neoadyuvante (grado 1 o grado 2 según clasificación de HUVUS), no hay consenso en cuanto a cambiar el régimen de quimioterapia en el entorno adyuvante.^{160, 167}
- En caso de cirugía no planificada o inadecuada, se debe considerar la reintervención. Si el resultado es una resección R1 y no hay opción de reintervención, se debe considerar la RT adyuvante después de la discusión en el EMS.
- Una respuesta macroscópica completa debe ser el objetivo del tratamiento en el osteosarcoma tanto metastásico como no metastásico.¹⁶⁷ Para el osteosarcoma metastásico de alto grado, se

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 28 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP-PNAPAM-24052023

recomienda la resección del tumor primario y la resección o ablación de las metástasis (p. e. radioterapia estereotáctica).¹⁶⁸ El osteosarcoma es relativamente resistente a la radiación por lo que se recomienda valorar la radioterapia a dosis altas en caso de ser posible.

- Con el fin de controlar los efectos secundarios cardíacos y renales, se debe realizar una determinación de la Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo (FEVI) y un análisis del aclaramiento de creatinina antes de la prescripción de la quimioterapia sistémica. Las mediciones de ECG / QTc se pueden realizar durante la terapia.⁷
- Se recomienda la valoración por el equipo de Rehabilitación para el abordaje de las complicaciones funcionales y secuelas de la enfermedad y sus tratamientos

4.5 Osteosarcoma de bajo grado

- El osteosarcoma de bajo grado incluye el osteosarcoma central de bajo grado, el osteosarcoma parosteal y el osteosarcoma periostal. La inmunohistoquímica (IHC) y / o la hibridación fluorescente in situ (FISH) son útiles para confirmar la amplificación de MDM2 en el contexto del osteosarcoma central de bajo grado y el osteosarcoma parosteal. Para los osteosarcomas de bajo grado, la resección quirúrgica amplia sin tratamiento sistémico es el abordaje estándar. La resección marginal es aceptable en casos seleccionados.^{169,170,171} El uso de quimioterapia se podría discutir en un EMS en los casos con componente de alto grado.¹⁷²

4.6 Osteosarcoma de la mandíbula

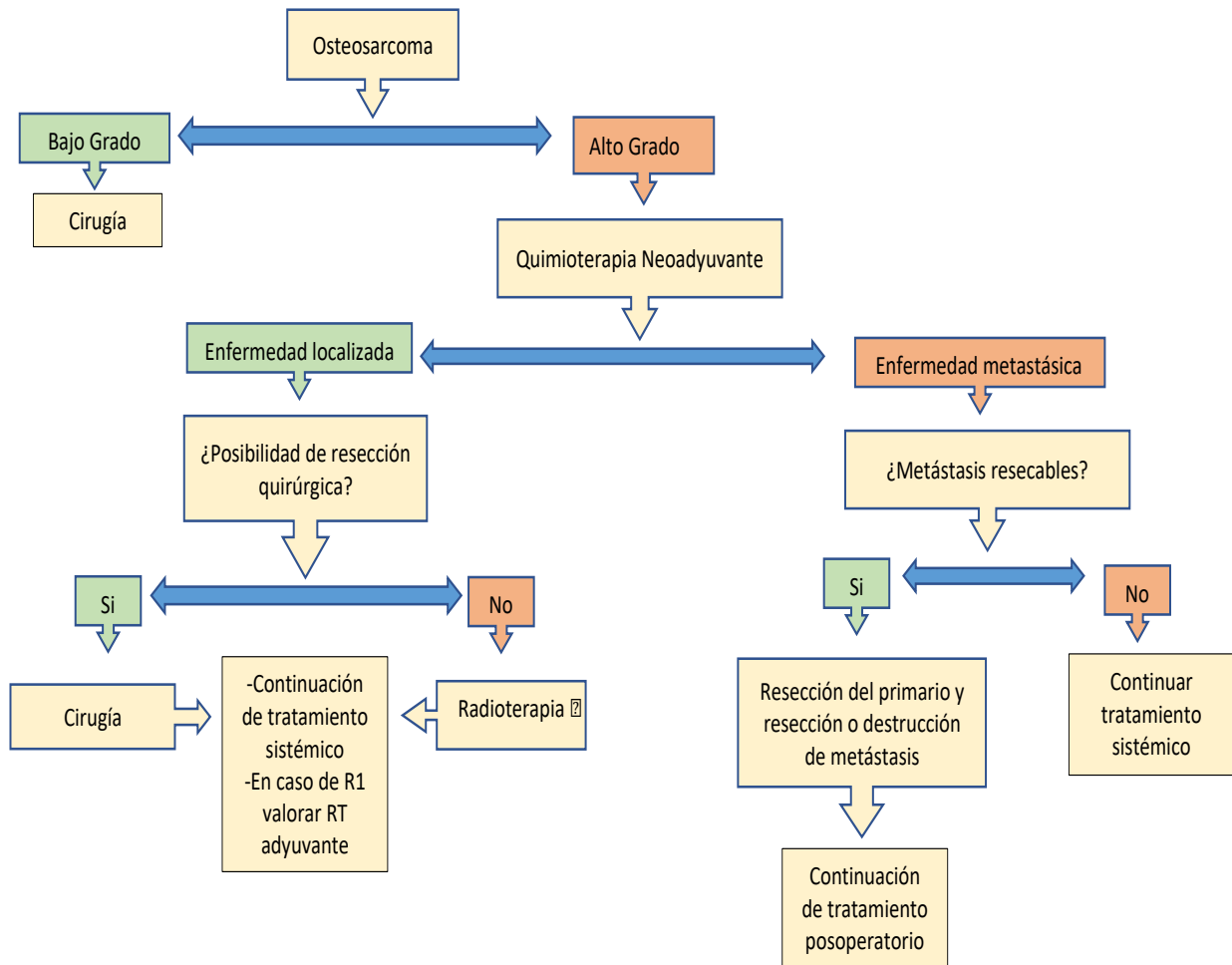
- El procedimiento habitual para los osteosarcomas de alto grado de la mandíbula es quimioterapia neoadyuvante, resección amplia y quimioterapia adyuvante. El osteosarcoma craneofacial de alto grado debe tratarse de la misma manera que los osteosarcomas de alto grado en otras localizaciones. La RT de dosis alta se puede usar cuando la cirugía completa (R0) no es factible, al final de la quimioterapia.^{173,174,7}

4.7 Tratamiento de osteosarcoma recurrente


- Para el tratamiento del osteosarcoma recurrente se debe tener en cuenta el momento de la recurrencia, el número y ubicación de las metástasis. El número y la bilateralidad de las metástasis pulmonares, el patrón metastásico y el intervalo libre de enfermedad (mayor o menor a 2 años) son factores pronósticos conocidos para el osteosarcoma recurrente.¹⁶⁷
- En caso de pacientes con un número de metástasis pulmonares limitadas potencialmente resecables, debe intentarse la resección quirúrgica completa, con RT estereotáctica como opción para los pacientes no aptos para la cirugía.^{168,175}

- El papel de la terapia sistémica de segunda línea no está bien definido. Entre las opciones se incluyen:
 - a) La ifosfamida o ciclofosfamida con etopósido y/o carboplatino.^{176,177}
 - b) Altas dosis de ifosfamida.¹⁷⁸
 - c) La combinación de gemcitabina y docetaxel.¹⁷⁹
- En caso de valorar la prescripción de un fármaco que no está incluido en la LOM (Lista Oficial de Medicamentos de la CCSS) se debe hacer la solicitud respectiva al Comité Central de Farmacoterapia.

Figura 4. Manejo del Osteosarcoma




Fuente: Adaptado de: Blay J, Palmerini E, Bollard J, et al. SELNET clinical practice guidelines for bone sarcoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2022. Doi: 10.16/j.critrevonc.2022. 103685.Epub2022

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 30 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNPAM-24052023

MODULO 5. SARCOMA DE EWING


5.1 Diagnóstico molecular y estadiaje

- El Sarcoma de Ewing es siempre un tumor de alto grado y se define por fusiones TET-ETS (FET), que generalmente involucran el gen EWSR1 en el cromosoma 22, en una translocación recíproca t (11; 22) (q24; q12).^{180,181}
- En los últimos años, se han reconocido nuevas entidades de sarcoma de células pequeñas y redondas con translocaciones novedosas y que anteriormente se consideraba que pertenecían a la familia de los sarcomas de Ewing. Recientemente la nueva clasificación de sarcomas de la OMS incorporó un capítulo identificado como sarcomas indiferenciados de células pequeñas redondas de hueso y tejido blando. En esta nueva sección se encuentran tres subconjuntos de sarcomas de células redondas diferentes al sarcoma de Ewing:^{23,181,182,183,184}
 - 1- Sarcomas de células redondas con fusión del gen EWSR1 y un gen diferente a la familia ETS
 - 2- Sarcomas con reordenamiento de CIC
 - 3- Sarcomas con reordenamiento de BCOR
- La mayoría de los tumores de Ewing o tumores similares a Ewing pueden reconocerse o sospecharse con tinción clásica de hematoxilina y eosina e IHC, pero se deberían realizar las pruebas moleculares para el diagnóstico confirmatorio y diferencial con otros sarcomas de células pequeñas redondas mencionados anteriormente.^{182,185,186}
- El abordaje del riesgo incluye volumen del tumor primario (<200 mL vs ≥ 200 mL), enfermedad localizada vs metastásica, metástasis pulmonares vs extrapulmonares y respuesta a la quimioterapia de inducción.^{187,188,189}
- La enfermedad metastásica al momento del diagnóstico es el factor predictivo de sobrevida más importante.⁰⁷
- Un factor pronóstico independiente es la respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante. La valoración histológica luego de quimioterapia neoadyuvante en Sarcoma de Ewing se valora según mapa de necrosis con el Sistema de Bolonia (Picci) que es cualitativo (respuesta completa, residual microscópico o residual macroscópico). Hay autores que definen como una buena respuesta entre 90-100% de necrosis, fibrosis y calcificación.^{190,191}
- La biopsia de médula ósea ilíaca no es actualmente un estudio estándar aceptado universalmente en el sarcoma de Ewing, ya que el porcentaje de compromiso óseo detectado exclusivamente por este método es extremadamente bajo (<0,5%). Dicho procedimiento se puede obviar si se cuenta con estudios de imágenes de cuerpo entero sin enfermedad metastásica.^{192,193}

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 31 de 63
	PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA	FECHA DE EMISIÓN: 2023 CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNPAM-24052023

5.2 Tratamiento Sarcoma de Ewing.


- La estrategia general para el tratamiento del Sarcoma de Ewing incluye quimioterapia neoadyuvante, luego el tratamiento del tumor primario con resección quirúrgica amplia y / o RT, seguido de quimioterapia adyuvante.
- En caso de enfermedad metastásica, además de la terapia sistémica, se debe intentar tratar todos los sitios de metástasis con radioterapia y / o cirugía.
- La quimioterapia neoadyuvante está recomendada para todos los sarcomas de Ewing. El estudio INT-0091 demostró beneficio clínico del esquema de quimioterapia VAC/IE alternante (comparado con VAC sin alternancia con IE) en enfermedad localizada, pero no en enfermedad metastásica.¹⁹⁴
- Intervalos de aplicación más cortos (cada 2 semanas) han demostrado mejoría en supervivencia global al compararse con los ciclos estándar de aplicación cada 3 semanas para el régimen VDC/IE.¹⁹⁵
- El esquema de quimioterapia se basa en combinaciones de cinco a seis fármacos que incluyen doxorubicina (A), ciclofosfamida (C), ifosfamida (I), vincristina (V), dactinomicina (D) y etopósido (E). La combinación de VDC/IE (VAC/IE) alternante, es más activa que VIDE / VAI según el Ensayo EuroEwing 2012 y es el régimen recomendado estándar.¹⁹⁶
- Los ensayos actuales utilizan 6-9 ciclos de quimioterapia de inducción, seguidos del tratamiento local y luego 5-8 ciclos de quimioterapia adyuvante cada 2-3 semanas.
- Se recomienda la resección quirúrgica amplia como tratamiento local de la enfermedad. En los casos de sarcoma de Ewing óseo los cirujanos deben considerar el volumen inicial de la enfermedad en la planeación de la resección quirúrgica.^{197,198}
- Se recomienda la radioterapia (45-70 Gy, según la ubicación) como tratamiento adyuvante después de la cirugía, en particular cuando no es posible la escisión completa, los márgenes son positivos, el volumen inicial del componente de la parte blanda no se puede reseca por completo o en casos con mala respuesta patológica. La RT puede administrarse al tumor primario antes o después de la cirugía y se recomienda como procedimiento de tratamiento local único cuando no es posible la escisión quirúrgica.^{197,199}
- Los tumores del sacro parecen tener mejor pronóstico que en otras localizaciones pélvicas.²⁰⁰ Se debe considerar la radioterapia adyuvante en los tumores pélvicos no sacros independientemente de la respuesta a la neoadyuvancia o de los márgenes, ya que se ha reportado mejor control local y supervivencia al comparar con sólo cirugía como abordaje local.²⁰¹
- Los principios de tratamiento para el sarcoma de Ewing extraesquelético son los mismos que para el sarcoma de Ewing esquelético.

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 32 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNAPAM-24052023

- El sarcoma de Ewing cutáneo y subcutáneo tiene un pronóstico favorable por lo que la duración del tratamiento adyuvante se debe discutir individualmente en un EMS.²⁰²
- Los casos con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico se tratan de la misma manera que los casos con enfermedad localizada, intentando tratar todos los sitios de metástasis con radioterapia y / o cirugía. El tratamiento local cuando hay respuesta de la enfermedad metastásica, se asocia con beneficio clínico.²⁰³
- La irradiación de todo el pulmón es una opción para considerar y a discutir en un EMS, para los pacientes con metástasis pulmonares.^{204,205}
- La enfermedad recurrente (local o a distancia) se considera de mal pronóstico. El principal factor pronóstico es el tiempo para la recaída (> de 2 años vs < de 2 años desde el diagnóstico inicial).²⁰⁶
- Los regímenes de tratamiento para la enfermedad refractaria o recurrente incluye agentes alquilantes (como ifosfamida y ciclofosfamida) en combinación con inhibidores de topoisomerasa (como etopósido y topotecán), irinotecan con temozolamida, gemcitabina con docetaxel, altas dosis de ifosfamida y carboplatino con etopósido.^{207,208,209,210,211}
- El estudio fase II/III rEECur evaluó los esquemas con docetaxel-gemcitabina vs irinotecan-temozolamida vs ifosfamida-topotecan vs ifosfamida a altas dosis en la enfermedad refractaria/recurrente. En relación con la eficacia se encontró: docetaxel-gemcitabina < irinotecan-temozolamida < ciclofosfamida-topotecan < ifosfamida a altas dosis.^{212,213,214}
- Para dosis altas de ifosfamida se utilizan 2 esquemas: administración durante 5 días cada 3 semanas (12 a 15 g / m²) o infusión durante 14 días cada 4 semanas mediante bombas elastoméricas (14 g / m²).^{211,215}
- Actualmente, no hay datos claros que apoyen un tratamiento de primera línea diferente para los sarcomas con reordenamiento de CIC o BCOR que el utilizado para los Sarcomas de Ewing clásicos.²¹⁶
- En caso de valorar la prescripción de un fármaco que no está incluido en la LOM (Lista Oficial de Medicamentos de la CCSS) se debe hacer la solicitud respectiva al Comité Central de Farmacoterapia.

MODULO 6. OTROS TIPOS DE SARCOMA ÓSEO

- Cualquier diagnóstico de sarcomas óseos indiferenciados de alto grado en una biopsia por aguja gruesa, debe integrarse en el contexto clínico-radiológico, con el fin de descartar otras entidades con componentes indiferenciados.


	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 33 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNPAM-24052023

6.1 Sarcoma óseo fusocelular/pleomórfico de alto grado

- La estrategia de tratamiento para estos tipos de sarcomas es similar a la del osteosarcoma, con resección quirúrgica amplia incluyendo cualquier componente de tejido blando y valoración de tratamiento sistémico con quimioterapia. Este grupo de tumores es menos sensible a la quimioterapia y en general se recomiendan los regímenes de quimioterapia basados en doxorubicina, ifosfamida y platino. El papel de MTX a altas dosis en estos tumores no está bien establecido, así como tampoco el beneficio de los compuestos de platino.^{217,218}
- El tratamiento con radioterapia se puede considerar en los casos con enfermedad no resecable. La radioterapia adyuvante puede valorarse en lesiones con resección quirúrgica R1 o en caso de recurrencia local que haya sido resecada.

6.2 Condrosarcoma

- La mayoría de los condrosarcomas son de grado 1. Cuando el condrosarcoma grado 1 se localiza en las extremidades se puede utilizar el término tumor cartilaginosa atípico, mientras que en las lesiones del tronco, cabeza y cuello se mantiene la nomenclatura de condrosarcoma grado 1.²¹⁹
- La mayoría de los condrosarcomas convencionales (bajo y alto grado) son primarios por lo que provienen de la médula ósea (condrosarcoma central). Un subgrupo puede ser secundario a un encondroma (condrosarcoma secundario central) o tener origen en la superficie ósea en un osteocondroma previo (condrosarcoma secundario periférico). Raras veces el condrosarcoma se origina del periostio (condrosarcoma periostal).⁷
- La mayoría son solitarios pero pueden ser múltiples en el contexto de síndromes que predisponen a encondromatosis y diversos condrosarcomas.⁷
- La evaluación del grado en el condrosarcoma puede ser difícil y requiere una correlación estrecha entre los estudios radiológicos y el estudio histológico.^{220, 221,222}
- El dolor en una lesión cartilaginosa puede ser un síntoma para sospechar de malignidad.²²¹
- El condrosarcoma convencional en ocasiones se puede desdiferenciar y originar un condrosarcoma desdiferenciado que es de alto grado y muy agresivo. Otros subtipos raros son el condrosarcoma mesenquimal y condrosarcoma de células claras.^{23, 223}
- El diagnóstico del condrosarcoma se basa en la morfología. El estudio de mutaciones de IDH podría considerarse una opción cuando se sospecha de diagnóstico de condrosarcoma, pero el análisis molecular no se requiere de forma rutinaria. Cerca del 50% de los condrosarcomas centrales tienen las mutaciones IDH1 o IDH2.^{224,225}
- Los tumores cartilaginosos atípicos (huesos largos de extremidades) pueden tratarse con curetaje extendido intralesional (ventana cortical grande, trépano de alta velocidad) con o sin terapia adyuvante local como fenol, crioterapia y reconstrucción con cemento o injerto óseo. Los


	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 34 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNAPAM-24052023

condrosarcomas pélvicos de grado 1 deben resecarse por completo, pero los márgenes pueden ser intralesionales si la resección en bloque no es factible.^{226,227} De forma alternativa, algunos centros de referencia recomiendan vigilancia activa de las lesiones asintomáticas, lo que requiere monitoreo clínico y radiológico estricto.²²⁸

- Para los condrosarcomas periféricos de bajo grado que provienen de osteocondromas se recomienda resección quirúrgica, incluyendo el tejido normal circundante de ser posible.⁷
- Los condrosarcomas de grado 2 y 3 y todos los condrosarcomas de la pelvis o del esqueleto axial, independientemente del grado, deben extirparse quirúrgicamente con márgenes amplios.²²⁹
- En el tratamiento del condrosarcoma de alto grado localmente avanzado, inoperable, se puede proponer tratamiento con RT, con la técnica a utilizar según disponibilidad de la misma.²³⁰
- El condrosarcoma desdiferenciado es una entidad muy agresiva y se recomienda tratar como un sarcoma óseo de alto grado, con quimioterapia adaptada a la edad del paciente. Cuando no se pueden lograr márgenes amplios con salvamento de la extremidad, se debe considerar la amputación. Las opciones de quimioterapia incluyen cisplatino, doxorubicina, ifosfamida o combinaciones de gemcitabina más docetaxel.^{231, 232,233,234}
- Para el condrosarcoma mesenquimal debe considerarse como tratamiento adyuvante o neoadyuvante un régimen de quimioterapia como el utilizado para el sarcoma tipo Ewing.^{235, 236}

6.3 Tumor óseo de células gigantes

- El tumor de células gigantes (TCG) de hueso es un tumor localmente agresivo y rara vez produce metástasis. La mayoría de los casos presentan mutaciones en el gen H3F3A.^{237,238}
- Las opciones de tratamiento incluyen resección quirúrgica y curetaje extenso intralesional con terapia adyuvante, como fenol, cemento y crioterapia en casos cuidadosamente seleccionados. Algunos autores recomiendan con preferencia el curetaje extenso intralesional y la perforación de alta velocidad con tratamiento adyuvante local que incluye fenol, alcohol o nitrógeno líquido, y el relleno de cavidades con injerto óseo y / o polimetilmetacrilato (PMMA).^{239, 240}
- Se debe considerar el denosumab para los TCG irreseccables o metastásicos. El papel del denosumab neoadyuvante se puede considerar para facilitar el procedimiento quirúrgico, en casos seleccionados y previa discusión en EMS, como por ejemplo tumores con componente importante de tejido blando.^{241,242}
- Se deben monitorear los efectos secundarios del denosumab, incluida la osteonecrosis de la mandíbula y las fracturas atípicas. Se recomienda la coadministración de calcio y vitamina D durante el tratamiento con denosumab. La duración del tratamiento está relacionada con el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula. La duración óptima del tratamiento con denosumab para los TCG no resecables quirúrgicamente no está determinada. El denosumab no se ha relacionado con


	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 35 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP-PNAPAM-24052023

transformación maligna.^{243,244} Luego de la resolución de una osteonecrosis de mandíbula se puede valorar la reintroducción de tratamiento con denosumab.²⁴⁵

- La función de la RT en TCG es limitada debido al riesgo de transformación maligna.²⁴⁶

6.4 Cordoma

- El Cordoma es un tumor óseo extremadamente raro con diferenciación notocordal. Se presenta en la columna no sacral (20%), sacro (50%) y base del cráneo (30%).⁷
- Se recomienda la realización de inmunohistoquímica para brachyury (expresión nuclear) para confirmar el diagnóstico de cordoma tipo convencional.^{23,247}
- Los cordomas desdiferenciados son más agresivos, representan menos del 5% de todos los casos y la expresión de brachyury suele perderse en su componente de alto grado.⁷
- El cordoma pobremente diferenciado, se presenta principalmente en edad pediátrica, tiene un comportamiento agresivo y se caracteriza por marcada positividad de brachyury y pérdida de SMARCB1.^{23,247}
- El tratamiento del tumor primario depende de la localización y debe ser discutido por un equipo multidisciplinario de tumores.²⁴⁷
- Se recomienda la biopsia preoperatoria. Para los cordomas de la base del cráneo la biopsia preoperatoria no es obligatoria si la lesión no es de fácil acceso o si hay alto riesgo de diseminación con el procedimiento.²⁴⁷
- La resección en bloque R0 es el tratamiento estándar, cuando es factible.
- La cirugía es la primera opción para los tumores sacros ubicados por debajo del nivel de S4 (nervio espinal sacro 4). Se pueden considerar enfoques alternativos para los tumores que se originan por encima de S3 (nervio espinal sacro 3), debido al riesgo de secuelas neurológicas relacionadas con la cirugía. Se debe considerar la RT adyuvante en caso de resección R1.^{7,247}
- Las indicaciones para la RT definitiva incluyen enfermedad irresecable, pacientes no candidatos a una cirugía y riesgo de secuelas neurológicas no aceptables por el paciente.
- Para el cordoma de la base del cráneo y del tracto cervical superior, la cirugía (incluyendo una R1) y luego RT es el tratamiento de elección.⁷
- La elección del tratamiento para la recaída local puede incluir cirugía y / o RT y / o tratamiento sistémico.⁷

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 36 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNAPAM-24052023

- En caso de valorar la prescripción de un fármaco que no está incluido en la LOM (Lista Oficial de Medicamentos de la CCSS) se debe hacer la solicitud respectiva al Comité Central de Farmacoterapia

6.5 Seguimiento en sarcomas óseos

- El seguimiento de los tumores óseos de alto grado debe incluir un examen físico del sitio del tumor y una evaluación de la función y las posibles complicaciones de los tratamientos. Se sugieren imágenes locales y radiografía / TAC de tórax.⁷
- Para los tumores de alto grado, se recomienda un seguimiento cada 3-4 meses durante los primeros 2-3 años, luego cada 6 meses hasta el quinto año y luego anualmente hasta el décimo año. Para los tumores de bajo grado, se recomiendan valoraciones cada 6 meses durante 2 a 5 años y luego anualmente. En sarcoma de Ewing, la gammagrafía ósea se puede utilizar además de las imágenes de rayos X, pero debe sopesarse con el riesgo de exposición a la radiación. La PET/CT o la resonancia magnética de cuerpo entero son otras opciones.⁷
- La vigilancia de los efectos tardíos debe continuarse incluso durante los 10 años posteriores a haber completado el tratamiento.⁷
- Se recomienda realización de ecocardiograma cada 2 años para los pacientes que recibieron antraciclinas y evaluación del nivel de creatinina anualmente.²⁴⁸


ASPECTOS BIOÉTICOS Y DE DERECHOS HUMANOS¹

Principios bioéticos involucrados

Los principios Bioéticos y los Derechos Humanos son inherentes a los procesos de atención en salud. Su reconocimiento es base primordial para garantizar la dignidad humana de las personas que son atendidas en los centros de la Caja Costarricense de Seguro Social. En esa línea la atención de personas con sospecha de tumores tipo Sarcoma enmarcada dentro de los servicios de salud que brinda la Institución, debe ser accesible, oportuna, continua y segura, con pertinencia cultural e inclusiva; así las cosas, esta atención se debe desarrollar de acuerdo con los principios que se detallan en los siguientes apartados.

1.Principio de Autonomía: Durante el proceso de atención, se desarrollarán actividades educativas grupales o individuales dirigidas a las personas usuarias y sus cuidadores/familiares sobre el manejo de su condición, manejo de los medicamentos y cuidados en el hogar, promoción y prevención

¹ Este apartado se construye siguiendo las indicaciones emitidas en CCSS (2022). Instrucción de trabajo para la redacción de los aspectos Bioéticos y Derechos Humanos en Protocolos de Atención Clínica.
Código: IT.GG.CENDEISSS-AB.28.04.2021V3

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 37 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNAPAM-24052023

primaria, secundaria y terciaria de la salud/enfermedad. La educación será integral, por lo que incluirá aspectos biológicos y psicológicos relacionados con el procedimiento clínico

La información comprenderá elementos relacionados con la planificación anticipada de decisiones clínicas; es decir, (identificar los momentos idóneos para la toma de decisiones entre el profesional y el paciente), que pueden presentarse durante el proceso de atención en salud. Entre las personas usuarias que acudan al Servicio de Oncología se divulgarán los derechos y deberes que les asisten y los mecanismos administrativos de reclamación de estos derechos. Asimismo, se hará de su conocimiento la existencia de la Junta de Salud como órgano de representación de las personas usuarias, para fomentar el principio de participación y democracia sanitaria.


1.1. Establecer el proceso de consentimiento informado según el Reglamento de Consentimiento Informado de la CCSS

El profesional en salud a cargo del proceso de CI, en la consulta de Oncología, de manera oportuna, propondrá a la persona usuaria el o los procedimientos o intervenciones a realizar, según el caso, a fin de que autorice la intervención propuesta, firmándose el formulario de CI general código 4-70-03-0560, en ese momento o cuando se estime oportuno. En personas menores de edad mayores de 12 años, el proceso de consentimiento informado incluirá además el asentimiento informado, y el en caso de las personas con discapacidad la información que se brinde se ajustará a la condición de la persona, con la colaboración de quien ejerza como “garante”.

En las consultas sucesivas se deberá corroborar la anuencia de la persona usuaria de continuar con la intervención (si aplica al tipo de intervención que se realiza), anotando en el expediente de salud dicha anuencia; asimismo, se debe brindar la información pertinente según sea la evolución. En caso de revocatoria, se deberá completar la sección del formulario de CI correspondiente a ese aspecto. El profesional en salud debe informar al usuario que el CI podrá ser revocado en cualquier momento sin que ello implique ninguna sanción, medida en su contra o desatención de su salud. De producirse una posible “tensión” entre seguir las recomendaciones del profesional de la salud versus los deseos de la persona usuaria, se puede solicitar la asesoría del Comité de Bioética Clínica (CBC) del centro, utilizando el formulario ACA-I o el formulario de interconsulta

1.2. Establecer los elementos necesarios para el respeto a la confidencialidad y la privacidad durante la atención.

La jefatura del servicio de Oncología, responsable de efectuar el procedimiento clínico recomendado por el especialista tratante, mediante recordatorio deberá comunicar a los funcionarios del servicio la prohibición de compartir información y datos sensibles con terceras personas no relacionadas con la atención de la persona usuaria, así como de capturar imágenes, fotografías o videos sin el consentimiento previo de la persona usuaria; en su defecto, estas últimas solo se podrán realizar con fines de atención clínica, académicos, de investigación biomédica o judiciales.

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 38 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNPAM-24052023

2. Beneficencia / no maleficencia

Las acciones dirigidas al resguardo de estos dos principios son: 2.1. Reducir al máximo la variabilidad de la prestación de los servicios de salud. 2.2. Mejorar la calidad de la atención en salud. 2.3. Establecer los procedimientos clínicos a realizar con base en la mejor evidencia científica disponible. 2.4. Identificar beneficios y daños potenciales de los procedimientos clínicos (balance beneficio/riesgo). 2.5. Adaptarse a las costumbres socioculturales y condiciones de vulnerabilidad de grupos poblacionales específicos. 2.6. Establecer procesos de evaluación y crítica sobre resultados del PAC.

2.1 Reducir al máximo la variabilidad de la prestación de los servicios de salud

La jefatura de servicio de oncología deberá divulgar el PAC entre el personal a su cargo, de acuerdo con la estrategia institucionalmente definida para ese propósito. Será también el responsable de que el personal a su cargo reciba la capacitación referente a dicho protocolo. Asimismo, deberá implementar los mecanismos de control y seguimiento de la aplicación del protocolo conforme a los instrumentos definidos en este PAC y analizar junto con el equipo de trabajo los indicadores de cumplimiento establecidos en este documento.

2.2 Mejorar la calidad de la atención en salud

El PAC identifica el/los procedimientos(s) que contribuyen a dar tratamiento, rehabilitar o brindar cuidados paliativos), orientando, estandarizando, resolviendo los problemas de variabilidad y disminuyendo los riesgos, a fin de mejorar la calidad de la atención en salud que se brinda a las personas usuarias.

2.3 Establecer los procedimientos clínicos a realizar con base en la mejor evidencia científica disponible.


Se recomienda el procedimiento clínico, con base en la evidencia científica disponible, según se indicó en el apartado de Metodología de este documento

2.4 Identificar beneficios y daños potenciales de los procedimientos clínicos (balance beneficio/riesgo)

Se le explicará al paciente los beneficios del tratamiento o procedimiento clínico que se va a utilizar y los principales riesgos que se pueden presentar.

2.5 Adaptarse a las costumbres socioculturales y condiciones de vulnerabilidad de grupos poblacionales específicos

Este protocolo está centrado en la persona, con enfoque de derechos, por lo que las intervenciones deben adaptarse a las costumbres socioculturales y condiciones de vulnerabilidad de grupos poblacionales específicos, en la medida de lo posible

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 39 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNPAPAM-24052023

2.6 Establecer procesos de evaluación y crítica sobre resultados del PAC

Periódicamente, cada 4 años, el equipo redactor someterá a los usuarios(as) del PAC a una encuesta de opinión, con el fin de establecer posibles puntos de mejora o de actualización del documento. En cualquier momento, los usuarios(as) del PAC podrán dirigir recomendaciones, críticas o propuestas de actualización al PAC, a los correos electrónicos: najime22@gmail.com; njimeneb@ccss.sa.cr; badilla.ronald@yahoo.com; ribadilla@ccss.sa.cr; con el fin de mantener el análisis continuo sobre su aplicación.

Según el contexto clínico del paciente, el profesional a cargo gozará de “libertad de acción”, de forma tal que podrá establecer otras medidas o intervenciones de manera justificada que no se contemplen en el PAC. Sin embargo, deberá comunicarlas oportunamente a la jefatura inmediata y al responsable del seguimiento del PAC (Ronald Ignacio Badilla González, Natalia Jimenez Brenes) para que analice la pertinencia de actualizar el documento.

3. Justicia

3.1 Contribuir a guiar decisiones al asignar recursos

Las intervenciones incluidas en este documento han sido seleccionadas tomando en cuenta la evidencia disponible.

La priorización de las personas usuarias para recibir uno u otro procedimiento incluido en este documento estará determinada por los criterios clínicos anotadas en cada módulo.

3.2 Incorporar consideraciones de equidad al emitir indicaciones.


El equipo desarrollador en conjunto con la Coordinación Técnica del Cáncer debe llevar un control de los indicadores con lo que se evaluará el impacto de este PAC. Si uno de estos indicadores oscila sin justificación ética, se deberá informar a la Gerencia Médica con el propósito de establecer medidas correctivas

3.3 Reconocer poblaciones vulnerables y proponer recomendaciones

En el caso de los centros que no poseen los recursos necesarios para efectuar el/los procedimientos clínicos requeridos para atender la condición del paciente, este se deberá referir/derivar al centro correspondiente en la Red de Servicios de Salud, según lo establecido en este PAC.

DECLARACIÓN DE INTERESES

Los autores de este documento declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en su realización. Que no poseen relación directa con fines comerciales con la industria sanitaria en dicho tema, no han recibido dinero procedente de la investigación o promoción de dicho tema. Además, declaran no haber recibido ninguna directriz de parte del solicitante o pagador (CCSS) para variar técnicamente los resultados presentados en este documento. Cada colaborador llenó su respectivo formulario de declaración de intereses, el cual fue analizado por el equipo técnico elaborador.

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 40 de 63
	PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA	FECHA DE EMISIÓN: 2023 CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP-PNAPAM-24052023

HERRAMIENTAS DE APLICABILIDAD

- Consentimiento informado
- Evolución, indicaciones y tratamiento
- Nota operatoria
- Requisitos preoperatorios
- Referencia contrarreferencia. Se utilizará el formulario oficial de la institución

Si bien se mencionan los formularios físicos, la información se registra en el Sistema Integrado de Expediente en Salud en EDUS.

Las atenciones en salud deben completarse con su respectivo código CIE 10. Esta codificación no excluye el agregar otros códigos dependiendo de la condición particular

VALIDACION

Se realiza un proceso de validación en que se les envió el documento a los especialistas (anotados en la contraportada como validadores) y una plantilla para que realizaran sus comentarios. Además se realizó una validación por el método Delphi.


CONTACTO PARA CONSULTAS

- Dra Natalia Jimenez Brenes. Medica especialista en oncología médica. Hospital San Vicente de Paúl. njimeneb@ccss.sa.cr
- Dr Ronald Badilla Gonzales. Médico especialista en oncología médica. Hospital Dr. Rafael Angel Calderon Guardia ribadilla@ccss.sa.cr
- Área de Bioética, CENDEISS. Teléfono 2519-3044; correo electrónico: bioetica@ccss.sa.cr
Horario de trabajo: de lunes a jueves de 7:00 am a 4:00 pm y viernes de 7:00 am a 3:00 pm
- El contacto de los Comités de Bioética Clínica de los distintos centros de salud se encuentra disponible en la dirección electrónica: <https://www.cendeiss.sa.cr/wp/index.php/comites-de-bioetica-clinica-cbc>

MONITOREO Y AUDITORIA DE PROTOCOLO DE ATENCION


Criterios.


- Que los casos de sarcoma sean discutidos en un equipo multidisciplinario de sarcomas.
- Registro del caso discutido y del plan de manejo terapéutico.

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 41 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNAPAM-24052023

ANEXOS

Anexo 1. Aval de Gerencia Médica

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Gerencia Médica Teléfono: Directo 2539-0921 - 25390000 ext. 7600 / 8253 Correo electrónico: coincss@ccss.sa.cr
GM-9226-2023 28 de junio de 2023	
Doctor José Miguel Ángulo Castro, Jefe Área de Atención Integral a Las Personas DIRECCIÓN DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD - UP2904	
Estimado señor:	
ASUNTO: AVAL PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA.	
Reciba un cordial saludo. En atención a lo requerido mediante oficio DDSS-AAIP-0575-2023, me permito comunicarle que este Despacho avala el protocolo clínico de atención a personas con sospecha de tumores tipo sarcoma.	
Se le solicita realizar las acciones para la socialización de dicho documento técnico con las dependencias institucionales pertinentes para su puesta en práctica.	
Atentamente,	
GERENCIA MÉDICA MARINO RAMIREZ CARRANZA (FIRMA). Fecha: 03/07/2023 02:43:10 PM	
Dr. Marino Ramírez Carranza Gerente a.i.	
MRC/AJNR/JMAC/Kattia Estudio y redacción: Dr. José Miguel Ángulo Castro. Revisión técnica: Dra. Ana Jéssica Navarro Ramirez	
C: Dr. Gonzalo Azúa Córdova, Director Ejecutivo Proyecto de Fortalecimiento de la Atención Integral del Cáncer- Coordinación Técnica del Cáncer Dr. Ricardo Pérez Gómez, Jefatura Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica-Dirección de Farmacoepidemiología Dra. Natalia Jiménez Brenes, Hospital San Vicente de Paul Dr. Ronald Ignacio Badilla González, Hospital Dr. Calderón Guardia Dr. Shang Chieh Wu Hsieh, Área de Atención Integral a las Personas Dr. Erick Calvo Carranza, Dirección Desarrollo de Servicios de Salud Dra. Vilma García Camacho, Programa Normalización de la Atención a la Persona Adulta Mayor Lic. Juan Pablo Mora Molina, Jefe SAGAL-DDSS Archivo	
Referencia: (2901-21065-23)	
<hr/> "La CAJA es una"	
Página 1 de 1	

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 42 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNPAM-24052023

Anexo 2. Sistema de Clasificación de la Federación Francesa del Grupo de Sarcoma (FNCLCC)

GRADO HISTOLÓGICO

Suma de la puntuación de diferenciación más la puntuación del recuento mitótico más la puntuación de necrosis tumoral con un rango de puntuación de 2 a 8.

Grado 1 (G1) - puntuación total 2-3

Grado 2 (G2) - puntuación total 4-5

Grado 3 (G3) - puntuación total 6-8

DIFERENCIACIÓN TUMORAL

1: Sarcomas que se asemejan mucho al tejido mesenquimatoso normal del adulto y son potencialmente difíciles de distinguir del tumor benigno homólogo (por ejemplo, liposarcoma bien diferenciado, leiomioma bien diferenciado)

2: Sarcomas para los que la tipificación histológica es segura (por ejemplo, liposarcoma mixoide, leiomioma convencional y tumor maligno convencional de la vaina del nervio periférico)

3: Sarcomas embrionarios e indiferenciados, sarcomas sinoviales o sarcomas de tipo incierto, que incluyen liposarcoma mixoide de alto grado, liposarcoma pleomórfico, leiomioma pleomórfico / pobremente diferenciado, tumor de la vaina del nervio maligno poco diferenciado y sarcoma pleomórfico indiferenciado

RECUENTO MITÓTICO

(por campo de alta potencia (HPF) (1 HPF = 0,1734 mm²))

1 - 0-9 mitosis / 10 HPF

2 - 10-19 mitosis / 10 HPF


3 -> 19 mitosis / 10 HPF

NECROSIS TUMORAL

0 - sin necrosis

1 - <50% de necrosis tumoral

2 - ≥ 50% de necrosis tumoral

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 43 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNAPAM-24052023

Anexo 3. Clasificación de Huvos

Sistema utilizado para calificar el efecto de la quimioterapia preoperatoria (Clasificación de Huvos)


Describe cuatro grados según la necrosis observada:

Grado 1: Necrosis menor del 50%

Grado 2: Necrosis mayor del 50% y menor del 90%


Grado 3: Necrosis mayor del 90%

Grado 4: Necrosis del 100%


	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 44 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNPAM-24052023

REFERENCIAS


- 1 Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirlaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer* 2013;49(3):684-95 do 10.1016/j.ejca.2012.09.0112
- 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. *Annals of surgery* 1987;205(4):349-59
- 3 Caja Costarricense de Seguro Social/Grupo de trabajo de Guías Institucionales. Propuesta para el Desarrollo de Guías Clínicas Institucionales. CCSS (2006). San José, Costa Rica
- 4 Blay J-Y, N. Hindi, J. Bollard, et al. SELNET clinical practice guidelines for soft tissue sarcoma and GIST. *Cancer Treat Rev* 2022;102:102312
- 5 Blay J-Y, Palmerini E, Bollard J, et al. SELNET clinical practice guidelines for bone sarcoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2022;174:103685
- 6 Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.006>
- 7 Strauss SJ, Frezza AM, Abecassis N, et al. Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1995>
- 8 Casali PG, Blay JY, Abecassis N, et al. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.005>
- 9 Naciones Unidas. Declaración Universal Derechos Humanos. Asamblea General. (1948). <https://un.org/es/about-us/universal-declaration-of-human-rights>
- 10 Organización de Estados Americanos. Convención Americana Sobre Derechos Humanos (Pacto de San José). Suscrita en la Conferencia Especializada Interamericana Sobre Derechos Humanos (B-32). Departamento de Derecho Internacional. OEA (1969)
- 11 Asamblea Legislativa. Ley Constitutiva de la Caja Costarricense de Seguro Social. N 17. Procuraduría General de la República, Gobierno de Costa Rica. San José. Costa Rica . (1943)
- 12 Asamblea Legislativa. Constitución Política de Costa Rica. San José. Costa Rica. Costa Rica (1949)
- 13 Asamblea Legislativa. Ley General de Salud. N 5935. Procuraduría General de la República. Gobierno de Costa Rica. San José. Costa Rica. (1973)

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 45 de 63
	PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA	FECHA DE EMISIÓN: 2023
		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP-PNAPAM-24052023


-
- 14 Junta Directiva CCSS. Reglamento del Seguro de Salud de la Caja Costarricense de Seguro Social. N 7082. Gobierno de Costa Rica. Presidencia ejecutiva CCSS. San José. Costa Rica. (1996)
- 15 Asamblea Legislativa. Ley de derechos y deberes de las personas usuarias de los servicios de salud públicos y privados. Procuraduría General de la República. Gobierno de Costa Rica. San José. Costa Rica. (2002)
- 16 Asamblea Legislativa. Reglamento a la Ley de Derechos y Deberes de las personas usuarias de los servicios de salud públicos y privados. Decreto Ejecutivo N 32612-S. Procuraduría General de la República. Gobierno de Costa Rica. San José. Costa Rica. (2005)
- 17 Caja Costarricense del seguro Social. Reglamento del Consentimiento Informado en la Práctica Asistencial en la Caja Costarricense de Seguro Social. (2012)
- 18 Caja Costarricense. Plan Estratégico Institucional 2019-2022. Gobierno de Costa Rica. San José. Costa Rica. (2019)
- 19 Caja Costarricense del Seguro Social. Fortalecimiento de la Prestación de Servicios de Salud. Propuesta ajustada a la prueba de campo. San José.(2016)
- 20 Caja Costarricense del Seguro Social. Aspectos Bioéticos y Derechos Humanos del Manual Metodológico para construcción de un protocolo de atención clínica en la DDSS. San Jose. (2021)
- 21 Blay J-Y, Soibinet P, et al. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *Ann Oncol* 2017;28(11):2852-2859
- 22 Martín Broto J. Advancing towards Better Cooperation for Better Sarcoma Prognoses. *Oncology* 2018; 95 (suppl 1): 5-10
- 23 WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, 5th ed. Lyon, France: IARC Press; 2020
- 24 Sbaraglia M, Bellan E, Dei Tos AP. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives. *Pathologica* 2021;113(2): 70-84
- 25 Sastre-Gerau X, Costa J. 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. *J Clin Oncol* 1997; 15(1): 350-362
- 26 Wardelmann E, Haas RL, Bovee JV et al. Evaluation of response after neoadjuvant treatment in soft tissue sarcomas; the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG) recommendations for pathological examination and reporting. *Eur J Cancer* 2016; 53: 84-95

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 46 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNAPAM-24052023


- ²⁷ 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
- ²⁸ Kopp LM, Hu C, Roza B, White-Collins A, et al. Utility of bone marrow aspiration and biopsy in initial staging of Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2015 Jan;62(1):12-15
- ²⁹ Cesari M, Righi A, Colangeli M, et al. Bone marrow biopsy in the initial staging of Ewing sarcoma: Experience from a single institution. *Pediatr Blood Cancer* 2019 ;66(6):e27653
- ³⁰ Bathey A, O'Malley R, Kim S, et al. Soft-Tissue Sarcomas: An Update for Radiologists Based on the Revised 2013 World Health Organization Classification. *Am J Roentgenol* 2016; 206(5): 924-932
- ³¹ Caracciolo J, Letson G. Radiologic Approach to Bone and Soft Tissue Sarcomas. *Surg Clin N Am* 2016; 96 :963–976
- ³² Rosenthal J, Cardona K, Sayyid S, et al. Nodal metastases of soft tissue sarcomas: risk factors, imaging findings, and implications. *Skeletal Radiol* 2020;49(2):221-229
- ³³ Annovazzi A, Rea S, Zoccali C, et al. Diagnostic and Clinical Impact of 18F-FDG PET/CT in Staging and Restaging Soft-Tissue Sarcomas of the Extremities and Trunk: Mono-Institutional Retrospective Study of a Sarcoma Referral Center. *J Clin Med* 2020;9(8):2549
- ³⁴ McKee M, Liu D, Brooks J, et al. The prognostic significance of margin width for extremity and trunk sarcoma. *J Surg Oncol* 2004; 85:68–76
- ³⁵ Endo M, Lin P. Surgical margins in the management of extremity soft tissue sarcoma. *Chin Clin Oncol* 2018;7(4):37-50
- ³⁶ Beane J, Yang J, White D, et al. Efficacy of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcoma of the extremity: 20-year follow-up of a randomized prospective trial. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:2484–2489
- ³⁷ Yang J, Chang A, Baker A, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998; 16:197–203
- ³⁸ Yang X, Zhang L, et al. Oncologic outcomes of pre- vs post-operative radiation in resectables of tissue sarcoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol* 2020; 15(1):158
- ³⁹ O'Sullivan B, M Davis A, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2235-2241

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 47 de 63
	PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA	FECHA DE EMISIÓN: 2023 CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP-PNAPAM-24052023


- ⁴⁰ Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M et al. Short, full-dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2012; 30: 850-856
- ⁴¹ Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, Bonvalot S, Azzarelli A, Hoekstra HJ, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(10):1045–1054
- ⁴² Pasquali S, Pizzamiglio S, Touati N, Litiere S, Marreaud S, Kasper B, et al. The impact of chemotherapy on survival of patients with extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: revisiting the results of the EORTC-STBSG 62931 randomised trial. *Eur J Cancer Oxf Engl* 2019;109:51–60
- ⁴³ Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, Bonetti M, Azzarelli A, Comandone A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 2001;19 (5):1238–1247
- ⁴⁴ Gronchi A, Palmerini E, Quagliuolo V, Martin Broto J, Lopez Pousa A, Grignani G, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in High-Risk Soft Tissue Sarcomas: Final Results of a Randomized Trial From Italian (ISG), Spanish (GEIS), French (FSG), and Polish (PSG) Sarcoma Groups. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2020;38 (19):2178–2186
- ⁴⁵ Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008;113(3): 573–581
- ⁴⁶ Hindi N, Martin-Broto J. What is the standard indication of adjuvant or neoadjuvant chemotherapy in localized soft-tissue sarcoma? *Curr Opin Oncol* 2021;33:329-335
- ⁴⁷ Pasquali S, Palmerini E, Quagliuolo V, et al. Neoadjuvant chemotherapy in high-risk soft tissue sarcomas: A Sarculator-based risk stratification analysis of the ISG-STG 1001 randomized trial. *Cancer* 2022;128(1):85-93
- ⁴⁸ Italiano A, Mathoulin-Pelissier S, Cesne A, et al. Trends in survival for patients with metastatic soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2011; 117: 1049-1054
- ⁴⁹ Blay J, van Glabbeke M, Verweij J, et al. Advanced soft-tissue sarcoma: a disease that is potentially curable for a subset of patients treated with chemotherapy. *Eur J Cancer* 2003; 39: 64-69
- ⁵⁰ Hudgens S, Forsythe A, Kontoudis I, et al. Evaluation of Quality of Life at Progression in Patients with Soft Tissue Sarcoma. *Sarcoma* 2017; 2017: 2372135
- ⁵¹ Blackmon S, Shah N, Roth J, et al. Resection of pulmonary and extrapulmonary sarcomatous metastases is associated with long-term survival. *Ann Thorac Surg* 2009;88(3):877-885

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 48 de 63
	PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA	FECHA DE EMISIÓN: 2023
		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP-PNAPAM-24052023


- 52 Falk A, Moureau-Zabotto L, Ouali M, et al. Effect on survival of local ablative treatment of metastases from sarcomas: a study of the French sarcoma group. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015; 27: 48-55
- 53 Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 415-423
- 54 Penel N, Italiano A, Isambert N, et al. Factors affecting the outcome of patients with metastatic leiomyosarcoma treated with doxorubicin-containing chemotherapy. *Ann Oncol* 2010;21:1361-1365
- 55 D'mbrosio L, Touati N, Blay J, et al. Doxorubicin plus dacarbazine, doxorubicin plus ifosfamide, or doxorubicin alone as a first-line treatment for advanced leiomyosarcoma: a propensity score matching analysis from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Cancer* 2020;126(11): 2637-2647
- 56 Seddon B, Strauss S, Whelan J, et al. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(10):1397-410
- 57 Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M, Le Chevalier T, Brain E, Toussaint C, et al. High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1995;13(7):1600-1608
- 58 Meazza C, Casanova M, Luksch R, et al. Prolonged 14-day continuous infusion of high-dose ifosfamide with an external portable pump: feasibility and efficacy in refractory pediatric sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55(4):617-620
- 59 Carter T, Milic M, McDerra, et al. Continuous 14 Day Infusional Ifosfamide for Management of Soft-Tissue and Bone Sarcoma: A Single Centre Retrospective Cohort Analysis. *Cancers (Basel)* 2020;12(11):3408
- 60 Palumbo R, Palmeri S, Antimi M, et al. Phase II study of continuous-infusion high-dose ifosfamide in advanced and/or metastatic pretreated soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 1997;8(11):1159-62
- 61 García-Del-Muro X, López-Pousa A, Maurel J et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2528-2533
- 62 Maki R, Wathen J, Patel S, 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 [corrected]. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2755-2763
- 63 Penel N, Buy B, Bay J, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol* 2008;26:5269-5274

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 49 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNPAM-24052023


-
- 64 Skubitz K, Haddad P. Paclitaxel and pegylated-liposomal doxorubicin are both active in angiosarcoma. *Cancer* 2005;104(2):361-366
- 65 Pasquier E, André N, Street J, et al. Effective Management of Advanced Angiosarcoma by the Synergiastic Combination of Propanolol and Vinblastine-based Metronomic Chemotherapy: a Bench to Bedside Study. *EBioMedicine* 2016;6:87-95
- 66 Stacchiotti S, Palassini E, Sanfilipo R, et al. Gemcitabine in advanced angiosarcoma: a retrospective case series analysis from the Italian Rare Cancer Network. *Ann Oncol* 2012;23(2): 501-508
- 67 Pautier P, Floquet A, Penel N, et al. randomized multicenter and stratified phase II study of gemcitabine alone versus gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic or relapsed leiomyosarcomas: a Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) French Sarcoma Group Study (TAXOGEM study). *Oncologist* 2012;17:1213-1220
- 68 Chang X, Li Y, Xue X, et al. The current management of alveolar soft part sarcomas. *Medicine* 2021;100:31(e26805)
- 69 Smrke A, Frezza A, Giani C, et al. Systemic treatment of advanced clear cell sarcoma: results from a retrospective international series from the World Sarcoma Network. *ESMO Open*. 2022 Jun;7(3):100522
- 70 Bourgmayer A, Nannini S, Bonjean P, et al. Natural History and Treatment Strategies of Advanced PEComas: A Systematic Review. *Cancers (Basel)* 2021;13(20):5227
- 71 Rutkowski P, Debiec-Rychter M. Current treatment options for dermatofibrosarcoma protuberans. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015;15(8):901-909
- 72 Gronchi A, Strauss D, Miceli R, et al. Variability in Patterns of Recurrence After Resection of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS): A Report on 1007 Patients From the Multi-institutional Collaborative RPS Working Group. *Ann Surg* 2016;263:1002-1009
- 73 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: 31-37
- 74 Gronchi A, Miceli R, Colombo C et al. Frontline extended surgery is associated with improved survival in retroperitoneal low- to intermediate-grade soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 2012; 23: 1067-1073
- 75 Bonvalot S, Gronchi A, Pechoux CL et al. Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with retroperitoneal sarcoma. (EORTC-62092:STRASS): a multicenter , open label, randomized, phase III trial. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1366-1377

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 50 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNPAM-24052023


- ⁷⁶ Callegaro D, Raut C, Ajayi T, et al. Preoperative Radiotherapy in Patients With Primary Retroperitoneal Sarcoma: EORTC-62092 Tial (STRASS) Versus Off-trial (STREXIT) results. *Ann Surg* 2022. Doi: 10.1097/SLA.0000000000005492
- ⁷⁷ Faraoqi A, Guadagnolo B, Mitra D, et al. Radiation Therapy for Retroperitoneal Sarcomas: A Strass-Ful Sitution. *Curr Oncol* 2023;3(30):598-609
- ⁷⁸ Haas R, Bonvalot S, Miceli R, et al. Radiotherapy for retroperitoneal liposarcoma: A report from Transatlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group. *Cancer* 2019;125(8):1290-1300
- ⁷⁹ Erstad D, Chiang Y, Witt R, et al. Clinical Impact of External Beam Radiotherapy for Surgically Resected Primary Retroperitoneal Liposarcoma. *Ann Surg Oncol* 2023;30(2):926-940
- ⁸⁰ Kho KA, Nezhat CH. Evaluating the risks of electric uterine morcellation. *Jama* 2014; 311: 905-906
- ⁸¹ Raspagliesi F, Maltese G, Bogani G et al. Morcellation worsens survival outcomes in patients with undiagnosed uterine leiomyosarcomas: A retrospective MITO group study. *Gynecol Oncol* 2017; 144: 90-95
- ⁸² Reed NS, Mangioni C, Malmström H et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer* 2008; 44: 808-818
- ⁸³ Hensley ML, Ishill N, Soslow R et al. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 563-567
- ⁸⁴ Hensley ML, Wathen JK, Maki RG et al. Adjuvant therapy for high-grade, uterus-limited leiomyosarcoma: results of a phase 2 trial (SARC 005). *Cancer* 2013; 119: 1555-1561
- ⁸⁵ Rauh-Hain JA, del Carmen MG. Endometrial stromal sarcoma: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 676-683
- ⁸⁶ Dahhan T, Fons G, Buist MR et al. The efficacy of hormonal treatment for residual or recurrent low-grade endometrial stromal sarcoma. A retrospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 144: 80-84
- ⁸⁷ Kasper B, Baumgarten C, Garcia J et al. An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European Consensus Initiative between Sarcoma PATients EuroNet (SPAEN) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *Ann Oncol* 2017; 28: 2399-2408

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 51 de 63
	PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA	FECHA DE EMISIÓN: 2023 CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP-PNAPAM-24052023


- 88 Kasper B, Baumgarten C, Garcia J et al. An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European Consensus Initiative between Sarcoma PATients EuroNet (SPAEN) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *Ann Oncol* 2017; 28: 2399-2408
- 89 De Camargo VP, Keohan ML, D'Adamo DR et al. Clinical outcomes of systemic therapy for patients with deep fibromatosis (desmoid tumor). *Cancer* 2010; 116: 2258-2265
- 90 Palassini E, Frezza AM, Mariani L et al. Long-term Efficacy of Methotrexate Plus Vinblastine/Vinorelbine in a Large Series of Patients Affected by Desmoid-Type Fibromatosis. *Cancer J* 2017; 23: 86-91
- 91 Kriz J, Eich HT, Haverkamp U, et al. Radiotherapy is effective for desmoid tumors (aggressive fibromatosis) - long-term results of a German multicenter study. *Oncol Res Treat.* 2014; 37(5): 255-260
- 92 Bates JE, Morris CG, Iovino NM, et al. Radiation Therapy for Aggressive Fibromatosis: The Association Between Local Control and Age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018; 100(4): 997-1003
- 93 Bishop AJ, Zarzour MA, Ratan R, et al. Long-Term Outcomes for Patients With Desmoid Fibromatosis Treated With Radiation Therapy: A 10-Year Update and Re-evaluation of the Role of Radiation Therapy for Younger Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019; 103(5): 1167-1174
- 94 Schmitz J, Schmit G, Atwell T, et al. Percutaneous Cryoablation of Extraabdominal Desmoid Tumors: A 10-Year Experience. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 207: 190-195
- 95 Redifer Tremblay K, Lea WB, Neilson JC et al. Percutaneous cryoablation for the treatment of extra-abdominal desmoid tumors. *J Surg Oncol* 2019; 120: 366-375
- 96 Verspoor F, Mastboom M, Hannink G et al. The effect of surgery in tenosynovial giant cell tumours as measured by patient-reported outcomes on quality of life and joint function. *Bone Joint J* 2019; 101-b: 272-280
- 97 Mastboom M, Staals E, Verspoor F, et al. Surgical Treatment of Localized-Type Tenosynovial Giant Cell Tumors of Large Joints: A Study Based on a Multicenter-Pooled Database of 31 International Sarcoma Centers. *J Bone Joint Surg Am* 2019; 101: 1309-1318
- 98 Quaresma MB, Portela J, Brito JSd. Open versus arthroscopic surgery for diffuse tenosynovial giant-cell tumours of the knee: a systematic review. *EFORT Open Reviews* 2020; 5:339-346
- 99 Foroozan M, Sei J, Amini M, et al. Efficacy of Mohs micrographic surgery for the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans: systematic review. *Arch Dermatol* 2012; 148:1055-1063
- 100 Kimmel Z, Ratner D, Kim J, et al. Peripheral excision margins for dermatofibrosarcoma protuberans: a meta-analysis of spatial data. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2113-2120

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 52 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNPAM-24052023


-
- 101 Rubio J, Marcos-Gragera R, Ortiz MR et al. Population-based incidence and survival of gastrointestinal stromal tumours (GIST) in Girona, Spain. *Eur J Cancer* 2007; 43: 144-148
- 102 Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103: 821-829
- 103 Cuccaro F, Burgio Lo Monaco M, Rashid I, et al. Population-based incidence of gastrointestinal stromal tumors in Puglia. *Tumori* 2020; 300891620931944
- 104 Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23: 70-83
- 105 Ford S, Gronchi A. Indications for surgery in advanced/metastatic GIST. *Eur J Cancer* 2016; 63: 154-167
- 106 Fletcher C, Berman J, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-465
- 107 Rizzo A, Pantaleo M, Astolfi A, et al. The Identity of PDGFRA D842V-Mutant Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). *Cancers (Basel)* 2021; 13(4):705. doi: 10.3390/cancers13040705
- 108 Martin J, Poveda A, Llombart-Bosch A, et al. Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). *J Clin Oncol* 2005; 23: 6190-6198
- 109 Ohtani H, Maeda K, Noda E, et al. Meta-analysis of laparoscopic and open surgery for gastric gastrointestinal stromal tumor. *Anticancer Res* 2013; 33: 5031-5041
- 110 Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8 Suppl 2: S1-41; quiz S42-44
- 111 Kalkmann J, Zeile M, antoch G, et al. Consensus report on the radiological management of patients with gastrointestinal stromal tumours (GIST): recommendations of the German GIST Imaging Working Group. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc* 2021;12(1):126-135
- 112 Rutkowski P, Gronchi A, Hohenberger P, et al. Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): the EORTC STBSG experience. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2937-2943
- 113 Eisenberg B, Harris J, Blanke C, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol* 2009; 99: 42-47

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 53 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNAPAM-24052023


- 114 Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K et al. Adjuvant Imatinib for High-Risk GI Stromal Tumor: Analysis of a Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 244-250
- 115 Dematteo R, Ballman K, Antonescu C, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1097-1104
- 116 Gronchi A, Bonvalot S, Poveda V, et al. Quality of surgery and outcome in localized gastrointestinal tumors treated within an international intergroup randomized clinical trial of adjuvant imatinib. *JAMA Surg* 2020;155(6):e200397
- 117 Joensuu H, Wardelmann E, Sihto H, et al. Effect of KIT and PDGFRA Mutations on Survival in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors Treated With Adjuvant Imatinib: An Exploratory Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 602-609
- 118 Corless C, Ballman K, Antonescu C, et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32:1563-1570
- 119 Hølmekjær T, Hompland I, Bjerkehagen B, et al. Definition and clinical significance of tumor rupture in gastrointestinal stromal tumours of the small intestine. *Br J Surg* 2016;103(6):684-691
- 120 Boye K, Berner J, Hompland I, et al. Genotype and risk of tumor rupture in gastrointestinal stromal tumour. *Br J Surg* 2018;105(2):e169-e175
- 121 Hølmekjær T, Hompland I, Bjerkehagen B, et al. Recurrence-free survival after resection of gastric gastrointestinal stromal tumors classified according to a strict definition of tumor rupture: a population-based study. *Ann Surg Oncol* 2018;25(5):1133-1139
- 122 Hohenberger P, Ronellenfitsch U, Oladejoo O, et al. Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. *Br J Surg* 2010;97(12):1854-1859
- 123 Blanke C, Rankin C, Demetri G, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008;26:626-632
- 124 Verweij J, Casali P, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004;364:1127-1134
- 125 Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol* 2010; 28:1247-1254
- 126 Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui B, et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:942-949

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 54 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNPAM-24052023


-
- 127 Raut C, Posner M, Desai J, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006;24:2325-2331
- 128 Bauer S, Rutkowski P, Hohenberger P, et al. Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib – analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG Collaborative Study). *Eur J Surg* 2014; 40:412-419
- 129 Mussi C, Ronellenfitsch U, Jacobo J, et al. Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST: is it worthwhile in all patients? *Ann Oncol* 2010;21(2);403-408
- 130 Yoon I, Shin J, Han K, et al. Ultrasound-Guided intraoperative Radiofrequency Ablation and surgical Resection for Liver Metastasis from Gastrointestinal Stromal Tumors. *Korean J Radiol* 2018;19:54-62
- 131 Jung J, Won H, Shin Y, et al. Efficacy of Radiofrequency Ablation for Hepatic Metastases from Gastrointestinal Stromal Tumor. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26:1797-1802
- 132 Zalcborg J, Verweij J, Casali P, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005;41:1751-1757
- 133 Casali P, Zalcborg J, Le Cesne A, et al. Ten-Year Progression-Free Survival in Patients With Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumors: Long-Term Analysis of the European organization for Research and Treatment of Cancer, Italian Sarcoma Group, and Australasian Gastrointestinal Trials Group Intergroup Phase III Randomized Trial on Imatinib at Two Dose Levels. *J Clin Oncol* 2017;35:1713-1720
- 134 Demetri G, van Oosterom A, Garrett C, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1329-1338
- 135 George S, Blay J, Casali P, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer* 2009;45:1959-1968
- 136 Kang Y, Ryu M, Yoo C, et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1175-1182
- 137 Sawaki A, Kanda T, Komatsu Y, et al. Impact of rechallenge with imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal failure of imatinib and sunitinib. *Gastroenterol Res Pract* 2014;2014:342986

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 55 de 63
	PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA	FECHA DE EMISIÓN: 2023
		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP-PNAPAM-24052023


- 138 Vicenzi B, Nannini M, Badalamenti G, et al. Imatinib rechallenge in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors following progression with imatinib, sunitinib and regorafenib. *Ther Adv Med Oncol* 2018;10:1758835918794623
- 139 Stiller C, Trama A, Serraino D, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer* 2013;49:684-695
- 140 Mirabello L, Troisi R, Savage S. International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages and elderly persons. *Int J Cancer* 2009;125:229-234
- 141 Jawad M, Cheung M, Min E, et al. Ewing sarcoma demonstrate racial disparities in incidence - related and sex-related differences in outcome: an analysis of 1631 cases from the SEER database, 1973-2005. *Cancer* 2009;115:3526-3536
- 142 Valery P, Laversanne M, Bray F. Bone cancer incidence by morphological subtype: a global assessment. *Cancer Causes Control* 2015; 26:1127-1139
- 143 Yu E, Koffer P, DiPetrillo T, et al. Treatment, and Survival Patterns for Sacral Chordoma in the United States, 1974-2011. *Front Oncol* 2016;6:203
- 144 Andreou D, Bielack S, Carrle D, et al. The influence of tumour-and treatment-related factors on the development of local recurrence in osteosarcoma after adequate surgery. An analysis of 1355 patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma study Group protocols. *An Oncol* 2011;22:1228-1235
- 145 Blay J, Soibinet P, Penel N, et al. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *Ann Oncol* 2017;28:2852-2859
- 146 Blay J, Honoré c, Stoeckle E, et al. Surgery in reference centers improves survival of sarcoma patients: a nationwide study. *Ann Oncol* 2019;30 (7): 1143-1153
- 147 Rana K, Meyer J, Ibrahim S, et al. The role of imaging of malignant bone tumors in children and young adults. *Curr Probl Cancer* 2013;37:181-191
- 148 Abdul-Karim, Bauer T, Kilpatrick S, et al. Recommendations for the reporting of bone tumors. Association of directors of anatomic and surgical pathology (Pathology, A. of D. of A. and S.). *Hum Pathol* 2004; 35:1173-1178.
- 149 Hurley C, McCarville M, Shulkin B, et al. Comparison of (18)F-FDG-PET-CT and Bone Scintigraphy for Evaluation of Osseous Metastases in Newly Diagnosed and Recurrent Osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63:1381-1386
- 150 Basile P, Greengard E, Weigel B, et al. Prognostic factors for development of subsequent metastases in localized osteosarcoma: a systematic review and identification of literature gaps. *Sarcoma* 2020,7431549

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 56 de 63
	PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA	FECHA DE EMISIÓN: 2023 CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP-PNAPAM-24052023


- 151 Bielack s, Kempf-Bielack. B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,720 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002;20:776-790
- 152 Bramer J, van Linge J, Grimer R, et al. Prognostic factors in localized extremity osteosarcoma: a systematic review. *Eur J Surg* 2009;35:1030-1036
- 153 Picci P, Sangiorgi L, Rougaff B, et al. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1994;12:2699-2705
- 154 Bernthal N, Federman N, Eilber F, et al. long-term results (>25 years) of a randomized, prospective clinical trial evaluating chemotherapy in patients with high-grade, operable osteosarcoma. *Cancer* 2012; 118:5888-5893
- 155 Lewis I, Nooij M, Whelan J, et al. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Natl Cancer* 2007; 99:112-128
- 156 Ferrari S, Bielack S, Smeland M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with high-dose Ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: a joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol* 2005;23:8845-8852
- 157 Bielack S, Smeland S, Whelan J, et al. Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin (MAP) Plus Maintenance Pegylated Interferon Alfa-2b Versus MAP Alone in Patients With Resectable High-Grade Osteosarcoma and Good Histologic Response to Preoperative MAP: First Results of the EURAMOS-1 Good Response Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2015;33:2279-2287
- 158 Whelan J, Bielack S, Marina N, et al. EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. *Ann Oncol* 2015;26:407-414
- 159 Whelan J, Davis L. Osteosarcoma, Chondrosarcoma, and Chordoma. *J Clin Oncol* 2018; 36:188-193
- 160 Marina N, Smeland S, Bielack S, et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1396-1408
- 161 Bajpai J, Chandrasekharan A, Talreja V, et al. Outcomes in non-metastatic treatment naive extremity osteosarcoma patients treated with a novel non-high dose methotrexate -based, dose-dense combination chemotherapy regimen OGS-12. *Eur J Cancer* 2017;85:49-58
- 162 Piperno-Newman S, Ray-Coquard I, O'cean B, et al. Results of API-AI based regimen in osteosarcoma adult patients included in the French OS2006/Sarcome-09 study. *Int J Cancer* 2020;146(2):413-423

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 57 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNAPAM-24052023

-
- 163 Ferrari S, Bielack S, Smeland S, et al. EURO-B.O.S.S. : A European study on chemotherapy in bone-sarcoma patients aged over 40: Outcome in primary high-grade osteosarcoma. *Tumori* 2018;104:30-36
- 164 Bielack S, Machatschek J, Flege S, et al. Delaying surgery with chemotherapy for osteosarcoma of the extremities. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:1243-1256
- 165 Rose P. What's new in musculoskeletal tumor surgery. *J Bone Joint Surg Am* 2020; 102:2111-2119
- 166 Enneking W. A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop Relat Res* 1986;204:9-24
- 167 Lewis I, Nooij M, Whelan J, et al. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:112-128
- 168 Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M, et al. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol* 2003;21:710-715
- 169 Cesari M, Alberghini M, Vanel D, et al. Periosteal osteosarcoma: a single-institution experience. *Cancer* 2011; 117:1731-1735
- 170 Grimer R, Bielack S, Flege S, et al. Periosteal osteosarcoma: a European review of outcome. *Eur J Cancer* 2005; 41:2806-2811
- 171 Laitinen M, Parry M, Albergio J, et al. The prognostic and therapeutic factors which influence the oncological outcome of parosteal osteosarcoma. *Bone Joint J* 2015;97-B:1698-1703
- 172 Ruengwanichayakun P, Gambarotti M, Frisoni T, et al. Parosteal osteosarcoma: a monocentric retrospective analysis of 195 patients. *Hum Patol* 2019;91:11-18
- 173 Ferrari D, Moneghini L, Allevi F, et al. Osteosarcoma of the Jaw: Classification, Diagnosis and Treatment. *Osteosarcoma - Biology, Behavior and Mechanisms* 2017. doi: 10.5772/67564
- 174 Frezza A, Beale T, Bomanji J, et al. Is [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography of value in the management of patients with craniofacial bone sarcomas undergoing neo-adjuvant treatment? *BMC Cancer* 2014;14:23
- 175 Yu W, Liu Z, Tang L, et al. Efficacy and safety of stereotactic radiosurgery for pulmonary metastases from osteosarcoma: experience in 73 patients. *Sci Rep* 2017;7(1),17480
- 176 Berger M, Massimo B, Grignani g, et al. Phase 2 trial of two courses of cyclophosphamide and etoposide for relapsed high-risk osteosarcoma patients. *Cancer* 2009;115:2980-2987

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 58 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNPAM-24052023

-
- 177 Gentet J, Brunat-Mentigny M, Demaille M, et al. Ifosfamide and etoposide in childhood osteosarcoma. A phase II study of the French Society of Paediatric Oncology. *Eur J Cancer* 1997; 33:232-237
- 178 Fagioli F, Aglietta M, Tienghi A. High-dose chemotherapy in the treatment of relapsed osteosarcoma: an Italian sarcoma group study. *J clin Oncol* 2002; 20:2150-2156
- 179 Palmerini E, Jones R, Marchesi E, et al. Gemcitabine and docetaxel in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma and spindle cell sarcoma of bone. *BMC Cancer* 2016;16,280
- 180 Aurias A, Rimbaut c, Buffe D, et al. Translocation involving chromosome 22 in Ewing's sarcoma. A cytogenetic study of four fresh tumours. *Cancer Genet Cytogenet* 1984;12:21-25
- 181 Riggi N, Suvà M, Stamenkovic I, et al. Ewing's sarcoma. *N Engl J Med* 2021;384(2):154-164
- 182 Antonescu C, Owosho A, Zhang L, et al. Sarcomas With CIC-rearrangements Are a Distinct Pathologic Entity with Aggressive Outcome: A Clinicopathological and Molecular Study of 115 Cases. *Am J Surg Pathol* 2017; 41:941-949
- 183 Kao Y, Owosho A, Sung Y, et al. BCOR-CCNB3 Fusion Positive Sarcomas: A Clinicopathologic and Molecular Analysis of 36 Cases with Comparison to Morphologic Spectrum and Clinical Behavior of Other Round Cell Sarcomas. *Am J Surg Pathol* 2018; 42:604-615
- 184 Shulman D, Whittle S, Surdez D, et al. An international working group consensus report for the prioritization of molecular biomarkers for Ewing sarcoma. *NPJ Precis Onol* 2022;6(1):65
- 185 Machado I, Noguera R, Pellin A, et al. Molecular diagnosis of Ewing sarcoma family of tumours: a comparative analysis of 560 cases with FISH and RT-PCR. *Diagn Mol Pathol* 2009;18:189-199
- 186 Gaspar N, Hawkins D, Dirksen U, et al. Ewing Sarcoma: Current Management and Future Approaches Through Collaboration. *J clin Oncol* 2015;33:3036-3046
- 187 Bacci G, Forni C, Longhi A, et al. Long-term outcome for patients with non-metastatic Ewing's sarcoma treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapies. 402 patients treated at Rizzoli between 1972 and 1992. *Eur J Cancer* 2004; 40:73-83
- 188 Cotterill S, Ahrens s, Paulussen M, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18:3108-3114
- 189 Leavey P, Collier A. Ewing sarcoma: prognostic criteria, outcomes and future treatment. *Expert RevAnticancer Ther* 2008;8:617-624

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 59 de 63
	PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA	FECHA DE EMISIÓN: 2023
		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP-PNAPAM-24052023

¹⁹⁰ Akerman M. Tumour necrosis and prognosis in Ewing's sarcoma. Acta Orthop Scand Suppl 1997;273:130-132

¹⁹¹ Righi A, Pacheco M, Palmerini E, et al. Histological response to neoadjuvant chemotherapy in localized Ewing sarcoma of the bone: a retrospective analysis of available scoring tools. Eur J Surg Oncol 2021;47(7):1778-1783

¹⁹² Cesari M, Righi A, Colangeli M, et al. Bone marrow biopsy in the initial staging of Ewing sarcoma: Experience from a single institution. Pediatr Blood Cancer 2019;66(6),e27653

¹⁹³ Newman E, Jones R, Hawkins D, et al. An evaluation of [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography, bone scan, and bone marrow aspiration/biopsy as staging investigations in Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer 2013;60(7):1113-1117

¹⁹⁴ Grier H, Krailo M, Trbell N, et al. Additio of ifosfamide and atoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. N Engl J Med 2003;348:694-701

¹⁹⁵ Womer R, West D, Krailo M, et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2012;30:4148-4154

¹⁹⁶ Brennan B, Kirton L, Marec-Berard P, et al. Comarison of two chemotherapy regimens in newly diagnosed Ewing sarcoma (EE2012): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 2022;400(10362):1513-1521


¹⁹⁷ Schuk A, Ahrens S, Paulssen M, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. Int J Radiat oncol Biol Phys 2003;55(1):168-177

¹⁹⁸ DuBois S, Krailo M, Gebhardt M, et al. Comparative evaluation of local control strategies in localized Ewing sarcoma of bone: a report from Children's Oncology Group. Cancer 2015;121(3):467-475


¹⁹⁹ Shuck A, Ahrens S, von Schorlemer I, et al. Radiotherapy in Ewing tumors of the vertebrae: treatment results and local relapse analysis of CESS 81/86 and EICESS 92 trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63(5):1562-1567

²⁰⁰ Hesla a, Tsagozis P, Jebesen N, et al. Improved prognosis for patients with Ewing sarcoma in the sacrum compared with the innominate bones: the Scandinavian Sarcoma Group Experience. J Bone Joint Surg Am 2016;98:199-210


²⁰¹ Andreou D, Ranft A, Gosheger G, et al. Which factors are associated with local control and survival of patients with localized pelvic Ewing's sarcom? A retrospective analysis of data from the Euro-EWING99 trial. Clin Orthop Relat 2020;478(2):290-302

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 60 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNPAPAM-24052023

- 202 Tavakkoli M, Mueller L. Cutaneous Ewing Sarcoma and Ewing Sarcoma of the Bone: Distinct Diseases? Case Report Oncol 2018; 11:729-734
- 203 Burdach S, van der Berg T, et al. The value of local treatment in patients with primary, disseminated, multifocal Ewing sarcoma. Cancer 2010; 116:443-450
- 204 Bölling N, Sshuck A, Paulussen M, et al. Whole lung irradiation in patients with exclusively pulmonary metastases of ewing sarcoma tumors. Toxicity analysis and treatment results of the EICESS-92 trial. Strahlenther Onkol 2008;184:193-197
- 205 Ronchi B, Buwenge M, Cortesi A, et al. Whole lung irradiation in patients with osteosarcoma and Ewing sarcoma. Anticancer res 2018;38(9):4977-4985
- 206 Stahl M, Ranft A, Paulussen M, et al. Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer 2011;57(4):549-553
- 207 Saylor R, Stine K, Sullivan J, et al. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study (Pediatric Oncology Group). J Clin Oncol 2001; 19:3463-3469
- 208 Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, et al. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. Pediatr Blood Cancer 2006;47(6):795-800
- 209 Fox E, Patel S, Wathen J, et al. Phase II study of sequential gemcitabine followed by docetaxel for recurrent Ewing sarcoma, osteosarcoma, or unresectable or locally recurrent chondrosarcoma: results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration study 003. Oncologist 2012;17:321
- 210 Casey D, Wexler L, Merchant M, et al. Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the memorial Sloan-Kettering experience. Pediatr Blood Cancer 2009;53(6):1029-1034
- 211 Ferrari S, del Prever A, Palmerini E, et al. Response to high-dose ifosfamide in patients with advanced/recurrent Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer 2009;52:581-584
- 212 McCabe M, Moroz V, Khan M, et al. Results of the first interim assessment of rEECur, an international randomized controlled trial of chemotherapy for the treatment of recurrent and primary refractory Ewing sarcoma. J Clin Oncol 2019;37:11007
- 213 McCabe M, Kirton L, Khan M, et al. Results of the second interim assessment of rEECur, an international randomized controlled trial of chemotherapy for the treatment of recurrent and primary refractory Ewing sarcoma (RR-ES). J Clin Oncol 2020; 38 (suppl 15):11502
- 214 McCabe, Kirton L, Khan M, et al. Phase III assessment of topotecan and cyclophosphamide and high-dose ifosfamide in rEECur: An international randomized controlled trial of chemotherapy for the treatment of recurrent and refractory Ewing sarcoma (RR-ES). J Clin Oncol 2022;40(suppl 17): LBA2

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 61 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNPAM-24052023

- 215 Meazza C, Casanova M, Luksc r, et al. Prolonged 14-day continuous infusion of high-dose ifosfamide with an external portable pump: feasibility and efficacy in refractory pediatric sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55(4): 617-620
- 216 Palmerini E, Righi A, Staals E. Rare Primary Malignant Bone Sarcomas. *Cancers (Basel)* 2020;12(11):3092
- 217 Bramwell V, Steward W, Nooij M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin and cisplatin in malignant fibrous histiocytoma of bone: A European Osteosarcoma Intergroup study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3260-3269
- 218 Nooij M, Whelan J, Bramwell V, et al. Doxorubicin and cisplatin chemotherapy in high-grade spindle cell sarcomas of the bone, other than osteosarcoma or malignant fibrous histiocytoma: a European Osteosarcoma Intergroup Study. *Eur J Cancer* 2005; 41: 225-230
- 219 Bovee J, Bloem J, Flanagan A, et al. Central atypical cartilaginous tumors/chondrosarcoma, grade 1. In: WHO Classification of Tumours 5th Edition. Soft Tissue and Bone Tumours. International Agency for Research on Cancer, Lyon, pp. 370-372
- 220 Eefting D, Schrage Y, Geirnaerd M, et al. Assessment of interobserver variability and histologic parameters to improve reliability in classification and grading of central cartilaginous tumors. *Am J Surg Pathol* 2009;33:50-57
- 221 Ferrer-Santacreu E, Ortiz-Cruz E, Diaz-Almiron M, et al. Enchondroma versus Chondrosarcoma in Long Bones of Appendicular Skeleton: Clinical and Radiological Criteria-A Follow-Up. *J Oncol* 2016; 2016: 8262079
- 222 Gelderblom H, Hogendoorn P, Dijkstra S, et al. The clinical approach towards chondrosarcoma. *Oncologist* 2008; 13: 320-329
- 223 Schneiderman B, kliethermes S, Nystrom L. Survival in mesenchymal chondrosarcoma varies based on age and tumor location: a survival analysis of the SEER database. *Clin Orthop Relat Res* 2017;475(3):799-805
- 224 Amary M, Bacsı K, Maggiani F, et al. IDH1 and IDH2 mutations are frequent events in central chondrosarcoma and central and periosteal chondromas but not in other mesenchymal tumors. *J Pathol* 2011;224(3):334-343
- 225 Vuong H, Ngo T, Dunn I, et al. Prognostic importance of IDH mutations in chondrosarcoma: An individual patient data meta-analysis. *Cancer Med* 2021;10(13): 4415-4423
- 226 Chen X, Yu L, Peng H, et al. Is intralesional resection suitable for central grade 1 chondrosarcoma: A systematic review and updated meta-analysis. *Ejso* 2017; 43: 1718-1726

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 62 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNAPAM-24052023

²²⁷ Leerapun T, Hugate R, Inwards C, et al. Surgical management of conventional grade I chondrosarcoma of long bones. Clin Orthop Relat Res 2007; 463: 166-172

²²⁸ Omlor G, Lohnherr V, Lange J, et al. Outcome of conservative and surgical treatment of enchondromas and atypical cartilaginous tumors of the long bones: retrospective analysis of 228 patients. BMC Musculoskelet Disord 2019;20(1): 134

²²⁹ Fiorenza F, Abudu A, Grimer R, et al. Risk factors for survival and local control in chondrosarcoma of bone. J Bone Joint Surg Br 2002; 84: 93-99

²³⁰ Noel G, Feuvret L, Ferrand R et al. Radiotherapeutic factors in the management of cervical-basal chordomas and chondrosarcomas. Neurosurgery 2004; 55(6):1252-1260; discussion 1260-1262

²³¹ Dickey I, Rose P, Fuchs B, et al. Dedifferentiated chondrosarcoma: the role of chemotherapy with updated outcomes. J Bone Joint Surg Am 2004; 86: 2412-2418

²³² Grimer R, Gosheger G, Taminiau A, et al. Dedifferentiated chondrosarcoma: prognostic factors and outcome from a European group. Eur J Cancer 2007; 43:2060-2065

²³³ Italiano A, Mir O, Cioffi A, et al. Advanced chondrosarcomas: role of chemotherapy and survival. Ann Oncol 2013; 24:2916-2922

²³⁴ Hompland I, Ferrari S, Bielack S, et al. Outcome in dedifferentiated chondrosarcoma for patients treated with multimodal therapy: Results from the EUROpean Bone Over 40 Sarcoma Study. Eur J Cancer 2021;150-158


²³⁵ Dantonello T, Int-Veen C, Leuschner I, et al. Mesenchymal chondrosarcoma of soft tissues and bone in children, adolescents, and young adults: experiences of the CWS and COSS study groups. Cancer 2008; 112:2424-2431

²³⁶ Frezza A, Cesari M, Baumhoer D, et al. Mesenchymal chondrosarcoma: prognostic factors and outcome in 113 patients. A European Musculoskeletal Oncology Society study. Eur J Cancer 2015; 51:374-381

²³⁷ Amelio J, Rockberg J, Hernandez R, et al. Population-based study of giant cell tumour of bone in Sweden (1983-2011). Cancer Epidemiol 2016; 42:82-89

²³⁸ Behjati S, Tarpey P, Presneau N, et al. Distinct H3F3A and H3F3B driver mutations define chondroblastoma and giant cell tumour of bone. Nat Genet 2013; 45:1479-1482

²³⁹ Gouin F, Dumaine V. French Sarcoma and Bone Tumor Study GFS-GETO. Local recurrence after curettage treatment of giant cell tumors in peripheral bones: retrospective study by the GFS-GETO (French Sarcoma and Bone Tumor Study Groups). Orthop Traumatol Surg Res 2013;99(6 Suppl):S313-8

	CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL GERENCIA MÉDICA DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS	Página 63 de 63
		FECHA DE EMISIÓN: 2023
PROTOCOLO CLÍNICO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON SOSPECHA DE TUMORES TIPO SARCOMA		CÓDIGO PAC.GM-DDSS-AAIP- PNPAPAM-24052023

²⁴⁰ van der Heijden L, Dijkstra S, van de Sande M, et al. Current concepts in the treatment of giant cell tumour of bone. *Curr Opin Oncol* 2020;32:332-338

²⁴¹ Rutkowski P, Gaston L, Borkowska A, et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumour of bone - Multicentre analysis outside clinical trial. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44:1384-1390

²⁴² van der Heijden L, Dijkstra P, Blay J, et al. Giant cell tumour of bone in the denosumab era. *Eur J Cancer* 2017; 77:75-83

²⁴³ Chawla S, Henshaw R, Seeger L, et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14:901-908

²⁴⁴ Palmerini E, Seeger L, Gambarotti M, et al. Malignancy in giant cell tumor of bone: analysis of an open-label phase 2 study of denosumab. *BMC Cancer* 2021;21:89

²⁴⁵ Raimondi A, Simeone N, Guzzo M, et al. Rechallenge of denosumab in jaw osteonecrosis of patients with unresectable giant cell tumour of bone: a case series analysis and literature review. *ESMO open* 2020;5(4):e000663

²⁴⁶ Shi W, Indelicato D, Reith J, et al. Radiotherapy in the management of giant cell tumour of bone. *Am J Clin Oncol* 2013;36:505-508

²⁴⁷ Stacchiotti S, Sommer J. Chordoma Global Consensus Group. Building a global consensus approach to chordoma: a position paper from the medical and patient community. *Lancet Oncol* 2015;16(2): e71-83

²⁴⁸ Henson K, Reulen R, Winter D, et al. Cardiac Mortality Among 200 000 Five-Year Survivors of Cancer Diagnosed at 15 to 39 Years of Age: The Teenage and Young Adult Cancer Survivor Study. *Circulation* 2016; 134:1519-1531