

TREBALL DE RECERCA. DEPARTAMENT DE CIRURGIA

HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL D HEBRON

DIRECTOR DEL TRABAJO: DR G. RASPALL MARTÍN

CO-DIRECTORA DEL TREBALL: DRA C. BESCÓS ATÍN

# SARCOMAS MANDIBULARES: EXPERIENCIA QUIRÚRGICA EN LOS ÚLTIMOS DIEZ AÑOS (2001-2010)

JAVIER GUTIÉRREZ SANTAMARÍA  
MIR CIRUGÍA ORAL Y MAXILOFACIAL  
SEPTIEMBRE 2011

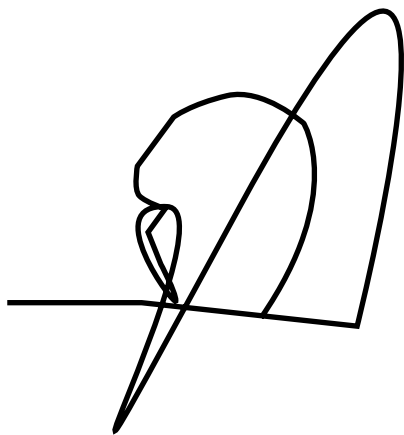


## CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Guillermo Raspall Martín, doctor professor del Departament de Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR:

que el treball titulat **Sarcomas mandibulares: experiencia quirúrgica en los últimos diez años** ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat **Javier Gutiérrez Santamaría**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Cirurgia (curs 2010-2011), a la convocatòria de **setembre**.

A stylized, handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long, sweeping stroke that extends downwards and to the left.

Barcelona, 1 de Agost de 2011

## AGRADECIMIENTOS

A toda mi familia. La de sangre y la que he conocido durante mis años en la Universidad de Navarra y en el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona.

Gracias.

# ÍNDICE

## I. INTRODUCCIÓN.

## II. SARCOMAS DE CABEZA Y CUELLO

1.Epidemiología

2.Clínica

3.Diagnóstico

4.Principios básicos del tratamiento

5.Histopatología: manifestaciones clínicas, tratamiento y factores pronóstico en función de la estirpe

## III. SARCOMAS MANDIBULARES: EXPERIENCIA QUIRÚRGICA EN LOS ÚLTIMOS DIEZ AÑOS

1. Resumen

2.Introducción

3.Pacientes y Métodos

4.Resultados

5.Discusión

6.Conclusiones

## IV. BIBLIOGRAFÍA

# I. INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de cabeza y cuello son tumores relativamente raros, representando un 2% de todos los tumores de cabeza y cuello y un 4-10% del total de los sarcomas<sup>1</sup>. Por tanto los localizados en la mandíbula representan un porcentaje aún menor, no recogidos específicamente en ningún estudio. La histopatología heterogénea y las diversas localizaciones hacen de ellos una entidad difícil de estudiar. En este trabajo de investigación se pretende describir la etiología y comportamiento de los sarcomas de cabeza y cuello y apoyar los resultados de la literatura que promulgan la cirugía como arma terapéutica principal, basándonos en la experiencia del servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Vall de Hebron en los últimos diez años en el manejo del sarcoma mandibular.

## II. SARCOMAS DE CABEZA Y CUELLO

### 1. Epidemiología.

La edad media al diagnóstico oscila entre 35-45 años. Aproximadamente el 30% de los sarcomas ocurren en niños, siendo el rabdomiosarcoma el más frecuente. En el adulto el sarcoma de partes blandas es el de mayor incidencia, presentándose en la 5ª década de la vida. En el anciano la entidad predominante es el angiosarcoma. El predominio por sexos es ligeramente masculino. <sup>2</sup>

Se han postulado diversos factores de riesgo para el desarrollo de esta patología, aunque con ninguno de ellos se ha podido establecer una relación de causalidad. Por ejemplo se ha descrito extensamente la relación entre la radiación y el desarrollo de sarcomas en cabeza y cuello. <sup>3,4,5</sup> Se ha visto que entre 5-20 % de los pacientes diagnosticados de angiosarcoma habían recibido antes tratamiento radioterápico en la región facial o del cuero cabelludo. <sup>6,7</sup> El osteosarcoma es el segundo tumor primario más frecuente durante los 20 años siguientes al tratamiento con radioterapia durante la infancia<sup>8</sup>. La quimioterapia también se ha puesto en relación al desarrollo de sarcomas, sobre todo con agentes alquilantes, pudiendo potenciar el efecto de la radioterapia<sup>9</sup>. Algunos trastornos hereditarios se han relacionado con el desarrollo de sarcomas, como el retinoblastoma hereditario <sup>10</sup> o el síndrome de Li-Fraumeni<sup>11</sup>.

## 2. Presentación clínica:

Lo más habitual es que el paciente acuda a consultas por la aparición de una tumoración (FIGURAS 1 y 2). También pueden presentarse por cambios cutáneos, o síntomas específicos según la localización (alteraciones en la voz si se localizan en la laringe, disfagia si lo hace en orofaringe, epistaxis, obstrucción nasal o déficit neurológico si se sitúan en la base del cráneo).



Figuras 1 y 2: Los sarcomas mandibulares pueden debutar como una tumoración indolora.

La extensión linfática cervical no es habitual, ocurriendo sólo en el 10% de los pacientes, por lo que las adenopatías cervicales no son un síntoma habitual. Los subtipos histológicos que más frecuentemente se extienden a nivel cervical son el rabdomiosarcoma o el angiosarcoma.

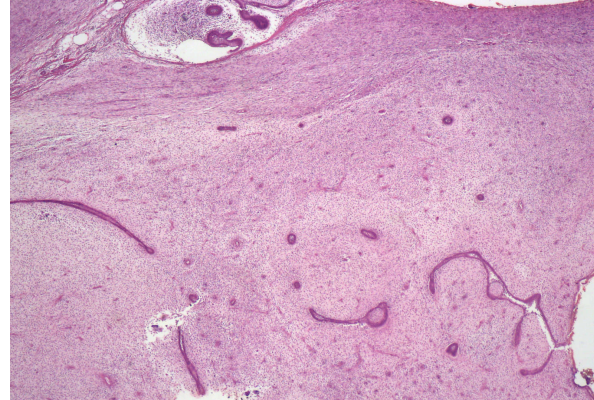
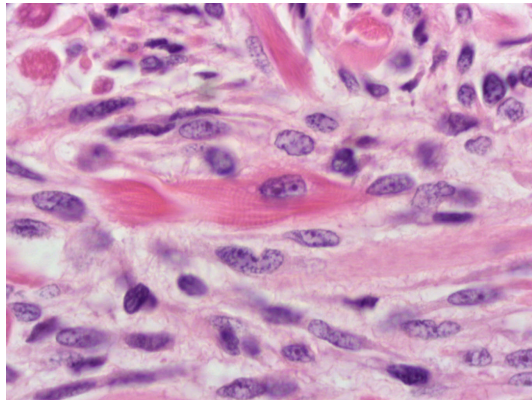


### 3. Diagnóstico:

Se basa en la anamnesis y exploración física. A partir de ahí es necesario el diagnóstico anatomopatológico y el de extensión tumoral mediante las pruebas radiológicas.

La biopsia que determina el subtipo histológico (FIGURAS 3 Y 4) puede ser obtenida mediante punción-aspiración con aguja fina o mediante biopsia incisional de la lesión.

Para el diagnóstico por imagen, además de la ortopantomografía, la resonancia magnética nuclear es la técnica de elección (a excepción de los sarcomas osteogénicos, en los que la tomografía computarizada proporciona mayor información). Algunas guías aconsejan realizar un estudio de extensión que incluya radiografía o tomografía computarizada torácicas, analítica general con pruebas hepáticas y/u óseas. La utilización de la tomografía por emisión de positrones-PET- dependerá de cada caso en concreto.

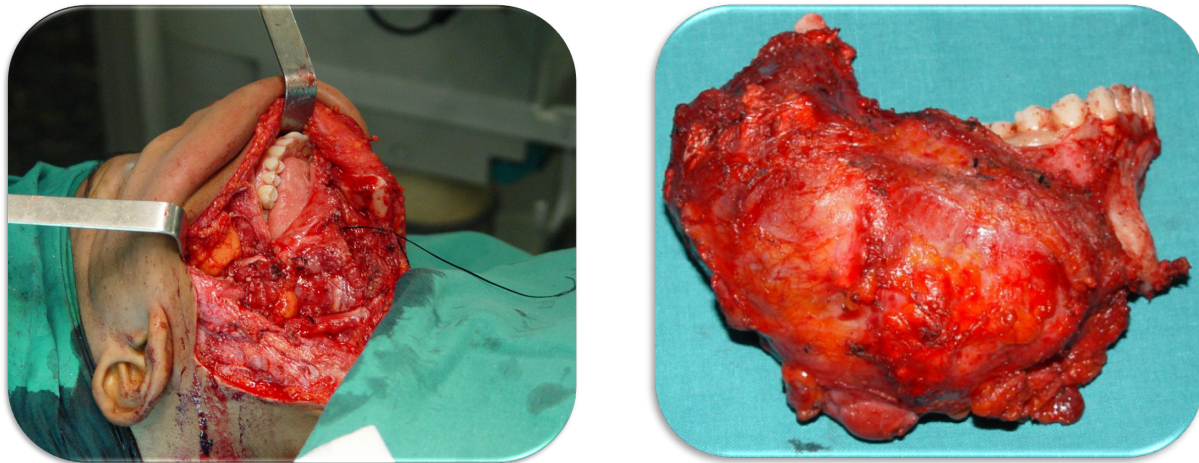


FIGURAS 3-4. Aspecto al microscopio óptico de biopsias diagnósticas (tinción Hematoxilina-Eosina). Rabdomiosarcoma embrionario de células fusiformes (izquierda) y fibrosarcoma ameloblástico (derecha). Departamento de Anatomía Patológica del HUVH.

## 4. Principios básicos del tratamiento:

### 4.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Conseguir unos márgenes quirúrgicos apropiados es misión "complicada" cuando nos encontramos en un territorio como el de la cabeza y el cuello. En este tipo de tumores la no consecución de márgenes libres está asociada con muy mal pronóstico [12,13,14](#). De hecho en análisis multivariantes se postula como el único predictor independiente de mal pronóstico, por lo que la cirugía "agresiva" se hace imprescindible ([FIGURAS 5-6](#)). Algún estudio defiende que la calidad del tejido que hace de margen es un indicador más importante para la recurrencia local que la distancia física al tumor del margen de resección [15](#).



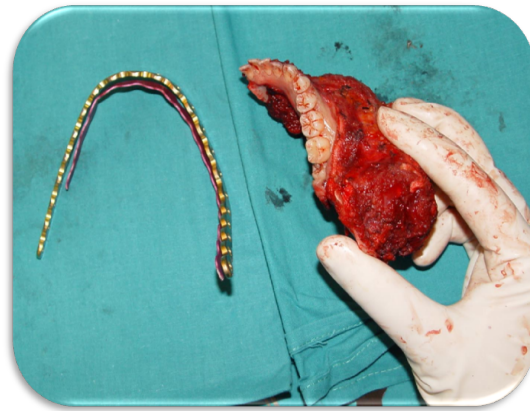
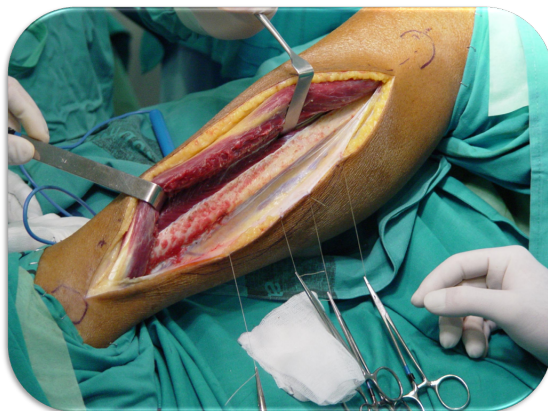
FIGURAS 5-6. Hemimandibulectomía derecha en paciente afecta de rabdomiosarcoma embrionario

Como ya se mencionó anteriormente la disección cervical no está protocolizada, siendo necesario estudiar cada caso individualmente.

#### 4.1.a. Colgajos microvascularizados más empleados:

La reconstrucción con colgajos microvascularizados ha hecho disminuir las deformidades estéticas y mejorar los resultados funcionales.

A) Colgajo de peroné: ideales para pérdidas de hueso importantes (hasta 22cm de longitud). Presentan una reabsorción casi nula y además, al estar vascularizado, es más resistente a la infección. El pedículo de los vasos peroneos es suficientemente largo y fácil de anastomosar. Puede levantarse como colgajo óseo, osteo-muscular, osteocutáneo u osteomiocutáneo. La morbilidad de la zona donante es mínima, siendo posible el cierre primario si la paleta cutánea no es demasiado grande (necesitaría injerto libre cutáneo). Además la monitorización de la evolución de la vitalidad del colgajo es muy asequible a través de la paleta cutánea. Es el colgajo de elección para defectos mandibulares importantes y para el maxilar (FIGURAS 7 Y 8).



FIGURAS 7-8. Abordaje de extremidad inferior para obtención del colgajo de peroné (derecha).

Hemimandibulectomía derecha y modelado de placa de reconstrucción adaptándola al defecto (izquierda)

- B) Colgajo antero-lateral thigh: el aporte vascular proviene de una perforante miocutánea, por lo que el doppler intraoperatorio será de gran ayuda durante la disección del colgajo. Puede ser muscular, fasciocutáneo, miofasciocutáneo o cutáneo. Sobre todo sirve para cubrir grandes defectos de partes blandas. Existen descritas múltiples variantes dependiendo el eje vascular a utilizar.
- C) Colgajo radial o “chino”: proporciona una gruesa capa de grasa subcutánea y piel inervada por los nervios cutáneos antebraquiales lateral o medial. Es muy empleado para la reconstrucción intraoral, para la mejilla o para recubrir una osteotomía mandibular. Es indispensable realizar un test de Allen o una ecografía de los arcos palmares para comprobar la permeabilidad de la arteria radial y cubital.
- D) Colgajo de recto abdominal: para defectos de partes blandas de moderado tamaño que requieran buena vascularización (hasta 20x8cm). Puede ser un colgajo muscular o musculocutáneo. La isla cutánea puede ser orientada de muchas maneras, por lo que resulta muy versátil. La clave para mantener la viabilidad de la paleta cutánea radica en respetar las perforantes largas del recto abdominal, sobre todo alrededor del ombligo. Se realiza a expensas de la vasculatura epigástrica inferior profunda (2-4 mm diámetro y 6-8cm longitud).

## 4.2. TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO.

El papel del tratamiento adyuvante con quimioterapia y/o radioterapia es controvertido. Por ejemplo en el caso del osteosarcoma existe un metaanálisis<sup>16</sup> que muestra mejores resultados en pacientes tratados únicamente con cirugía frente a los que además reciben terapia adyuvante. Los resultados claramente están influenciados por el inadecuado análisis, ya que los tumores que reciben tratamiento adyuvante son de peor pronóstico que los que no lo reciben y por ello obtienen peores tasas de supervivencia. Sin embargo los estudios retrospectivos sugieren claro beneficio del tratamiento adyuvante con radioterapia en pacientes con sarcomas de partes blandas<sup>17</sup>.

A continuación se exponen diferentes combinaciones quimioterápicas propuestas en los últimos años para el manejo de los sarcomas de partes blandas. La periodicidad coincide para los autores, administrándose cada 3 semanas siempre que el paciente lo tolere adecuadamente (se muestran dosis totales por cada ciclo):

- LeCesne A (2000): Doxorrubicina (50-75mg/m<sup>2</sup>) + Ifosfamida (5g/m<sup>2</sup>) + MESNA (2.5g/m<sup>2</sup> junto a Ifosfamida ó 1.25g/m<sup>2</sup> 12h después de Ifosfamida)
- Hensley M (2002), Leu K (2004): Gemcitabina (675mg/m<sup>2</sup>, en días 1 y 8) + Docetaxel (100mg/m<sup>2</sup> el día 8)
- De Laney T (2003): Doxorrubicina (20mg/m<sup>2</sup> días 1 y 4) + Ifosfamida (2g/m<sup>2</sup> días 1 y 3) + Dacarbazina (250mg/m<sup>2</sup> días 1 y 4) + MESNA (2.5g/m<sup>2</sup> días 1 y 4)



- Worden F (2005): Doxorubicina (20mg/m<sup>2</sup> días 1,2,3) + Ifosfamida (1.5g/m<sup>2</sup> días 1 y 4) + MESNA ( 225mg/m<sup>2</sup> días 1 y 4; añadir G-CSF 5mcg/kg/día a partir del 5º)
- Dileo P (2007): Vinorelbine (25mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8) + Gemcitabina (800mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8).

## **5. Histopatología: manifestaciones clínicas, tratamiento y factores pronóstico en función de la estirpe**

Existen infinidad de sarcomas en función de su origen. A modo de resumen se describen en la siguiente lista. Después se realiza una descripción breve de las estirpes más importantes.

### **5.1. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS SARCOMAS DE PARTES BLANDAS (Organización Mundial de la Salud. Clasificación de Tumores. Genética y Patología de tumores óseos, de partes blandas y del sistema nervioso . Lyon. IARC. 2000)**

**TUMORES DEL TEJIDO ADIPOSO:**

Benignos: Lipoma, Angiolipoma, Lipoblastoma, Hibernoma, Miolipoma, Angiomiolipoma.

Intermedios (localmente agresivos): Lipoma atípico, Liposarcoma muy bien diferenciado.

Malignos: Liposarcoma indiferenciado, Liposarcoma mixoide/pleomorfo/de células redondas/tipo mixto

**TUMORES FIBRHISTOCITARIOS:**

Benignos: Tumor de células gigantes de la vaina tendinosa, Tumor de células gigantes difuso, Histiocitoma fibroso profundo benigno.

Intermedio (metástasis raras): Tumor fibrohistiocitario plexiforme, Tumor de células gigantes de partes blandas.

Malignos: Histiocitoma pleomorfo fibroso maligno (MFH), MFH células gigantes, MFH inflamatorio

**TUMORES DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO:**

Benignos: Rabdomioma

Maligno: Rabdomiosarcoma

**TUMORES DEL MÚSCULO LISO:**

Benignos: Leiomioma profundo, Leiomioma genital, Angioleiomioma.

Malignos: Leiomiosarcoma

**TUMORES PERIVASCULARES:**

Benignos: Tumor del glomus

Maligno: Tumor maligno del glomus.

**TUMORES DE VASOS SANGUÍNEOS O LINFÁTICOS:**

Benignos: Hemangioma, Hemangioma epiteliode, Linfangioma, Angiomatosis

Intermedios (agresivos localmente): Hemangioendoelioma kaposiforme

Intermedios (metástasis raras): Hemangioendotelioma, Angioendotelioma intralinfático papilar, Sarcoma de Kaposi

Malignos: Angiosarcoma, Hemangioendotelioma epiteliode.

### **TUMORES FIBROBLÁSTICOS Y MIOFIBROBLÁSTICOS:**

Benignos: Fascitis nodular /proliferativa, Miositis osificante, Elastofibroma, Fibromatosis hialina juvenil /de cuerpos de inclusión, Fibroma de la vaina tendinosa, Fibroblastoma desmoplástico, Miofibroblastoma tipo mamario, Fibroma de Gardner, Tumor fibroso calcificante, Angofibroma celular.

Intermedios (localmente agresivos): Fibromatosis superficial /desmoide, Lipofibromatosis.

Intermedios (metástasis raras): Tumor fibroso solitario, Sarcoma miofibroblástico de bajo grado, Sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio, Fibrosarcoma infantil

Malignos: Fibrosarcoma del adulto, Mixofibrosarcoma, Sarcoma fibromixoiide de bajo grado, Fibrosarcoma epiteliode esclerosante.

### **TUMORES NERVIOSOS O DE PARES CRANEALES:**

Benignos: Neuroma, Ganglión de la vaina nerviosa, Hamartoma neuromuscular (Triton benigno), Schwannoma, Neurofibroma, Ganglioneuroma.

Malignos: Tumor de la vaina nerviosa periférico maligno, Tumor de Triton maligno, Tumor de células granulares maligno, Tumor de nervio autonómico gastrointestinal, Tumor neuroectodérmico primitivo.

### **TUMORES CARTILAGINOSOS EXTRAESQUELÉTICOS Y EXTRAÓSEOS:**

Benignos: Condroma de partes blandas

Malignos: Condrosarcoma mesenquimal, Osteosarcoma extraesquelético

### **TUMORES DE HISTOLOGÍA INCIERTA:**

Benignos: Mixoma intramuscular /yuxtaarticular, Angiomixoma profundo, Tumor angiectásico hialinizante pleomórfico, Timoma hamartomatoso ectópico.



Intermedios (metástasis raras): Histiocitoma fibroso angiomatoide, Tumor fibromixoide osificante, Paracordoma/ Mioepitelioma

Malignos: Sarcoma sinovial, Sarcoma epitelioides, Sarcoma alveolar de partes blandas, Sarcoma de partes blandas de células claras, Condrosarcoma mixoide extraesquelético, Tumor desmoplásico de células redondas pequeñas, Tumor rabdoide extrarrenal, Mesenquimoma maligno, Neoplasias con diferenciación celular epitelioides perivascular, Sarcoma de la íntima.

## **5.2. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES ÓSEOS PRIMARIOS MALIGNOS (American Joint Committee on Cancer, Cancer Staging Manual, 6th Edition, 2002, New York)**

### **OSTEOSARCOMA**

Intramedular de alto grado (osteoblástico, condroblástico, fibroblástico, mixto, de células pequeñas, otros)

Intramedular de bajo grado

Yuxtacortical de alto grado

Yuxtacortical de grado intermedio condroblástico

Yuxtacortical de bajo grado

### **CONDROSARCOMA**

Intramedular

Yuxtacortical

### **TUMORES NEUROECTODÉRMICOS PRIMITIVOS/ SARCOMA DE EWING**

**ANGIOSARCOMA**

Convencional

Hemangioendotelioma epitelióide

**FIBROSARCOMA / HISTIOCITOMA FIBROSO MALIGNO**

**CORDOMA**

Convencional

Indiferenciado

**ADAMANTINOMA**

Convencional

Bien diferenciado-displasia osteofibrótica-like

**OTROS**

Liposarcoma

Leiomioma sarcoma

Tumor maligno de la vaina nerviosa periférica

Rabdomiosarcoma

Mesenquimoma maligno

Hemangiopericitoma maligno

**5.3. OSTEOSARCOMA:**

El osteosarcoma es el tumor óseo más frecuente que existe, aunque es muy raro encontrarlo en cabeza o cuello, donde, aproximadamente, el 40% se localiza en la

mandíbula, otro 40% en el maxilar y el 20% restante en otras zonas<sup>18</sup>. Este tipo de tumor suele presentarse como una masa o inflamación en la mejilla o la mandíbula, a veces, con dolor y rara vez con sintomatología dental. La edad media al diagnóstico es de 36 años. La radiografía simple suele mostrar destrucción ósea con lesiones líticas, escleróticas o mixtas.

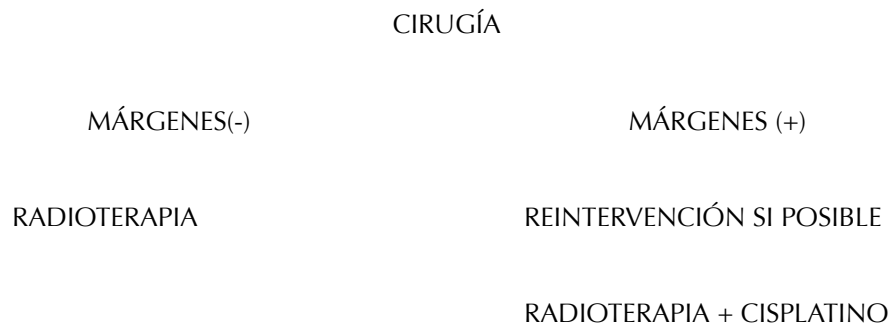
Dependiendo de la localización el pronóstico cambia, puesto que depende fundamentalmente de la consecución de márgenes libres. Por tanto los localizados en mandíbula o maxilar suelen tener mejor pronóstico que los de senos paranasales o en calota. Desde que se ha instaurado el tratamiento multimodal las tasas de supervivencia han mejorado, hasta conseguir el 80% de supervivencia a tres años y 73% de supervivencia libre de recurrencia<sup>19</sup>. La recurrencia local es frecuente (50%), aunque no necesariamente letal. Las metástasis a distancia son menos frecuentes (35-50%).

La dificultad de conseguir márgenes libres limita las tasas de supervivencia. Los márgenes en las partes blandas pueden ser comprobados mediante biopsias intraoperatorias. Sin embargo los márgenes óseos no pueden comprobarse intraoperatoriamente. La reconstrucción con colgajo microvascularizado de peroné es muy útil en defectos mandibulares y de partes blandas. Para el maxilar el colgajo microvascularizado de peroné o tipo ALT/recto abdominal es muy utilizado.

El tratamiento con radioterapia adyuvante incrementa las tasas de supervivencia en pacientes con márgenes afectos, tumores de gran tamaño (T4), infiltración de partes blandas o invasión linfovascular<sup>20</sup>. También se ha visto que la quimioterapia neo/

adyuvante con cisplatino parece mejorar el pronóstico en series de casos no controladas<sup>21</sup>.

Como protocolo de tratamiento podría utilizarse el siguiente:



### 5.4.CONDROSARCOMA:

En la región que nos compete son más raros aún que los osteosarcomas. Hay diversos subtipos histopatológicos, aunque los más frecuentes son el convencional, el mixoide y el mesenquimal.

El tratamiento habitualmente consiste en la resección quirúrgica. Por su localización frecuente en la base del cráneo la cirugía resulta muy mutilante, ya que se han de sacrificar pares craneales o los grandes vasos, con la comorbilidad que esto implica. La mayoría de estos tumores son de bajo grado, por lo que pueden conseguirse mediante una cirugía adecuada tasas de supervivencia a largo plazo: 87% y 71% de intervalo libre de enfermedad a 5 y 10 años<sup>22</sup>. Peor es el pronóstico para el subtipo mesenquimal. Con los tumores de alto grado también las tasas de supervivencia caen hasta el 20% a 5 años, debido a las metástasis a distancia. El tratamiento combinado con radioterapia ayuda a mejorar estas tasas. No se han publicado estudios con los efectos de la quimioterapia adyuvante.

### 5.5. RABDOMIOSARCOMA:

De predominio durante la infancia. En cabeza y cuello representa el 40% de todos los rabdomiosarcomas. La mediana de edad al diagnóstico es de 5 años, con ligero predominio masculino.

Los dos subtipos principales son el embrionario y el alveolar. En la órbita predomina el embrionario. Existe una forma única de RMS embrionario, el carcinoma botrioides, que suele aparecer casi exclusivamente en la infancia en la vejiga o la vagina, aunque en niños algo mayores suele hacerlo en nasofaringe.

Las localizaciones más frecuentes en cabeza y cuello son<sup>23</sup>: ceja/órbita (10%), parameningeo (15%, incluyendo senos paranasales, nasofaringe, cavidad nasal,

oído medio, mastoides, fosa infratemporal) y otras (10%, cuello, cara, parótida, orofaringe o laringe). Según la localización la sintomatología difiere.

Para el estadiaje de este tipo de carcinoma es fundamental realizar un estudio de extensión preciso: la resonancia magnética nuclear es preferible al escáner para estudiar el tumor primario y la posible extensión linfática cervical. El escáner diagnosticará las metástasis pulmonares mientras que el PET puede emplearse para evaluar el hueso, partes blandas y órganos parenquimales. Las metástasis cerebrales son raras. No así las metástasis a base de cráneo, por lo que la punción lumbar puede ser de utilidad para los tumores parameningeos.

Existen diferentes sistemas para estadificar los RMS:

A) El empleado por el Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) y el Children's Oncology Group (COG), para estimar el pronóstico y el tratamiento a realizar. Distingue cuatro categorías basadas en la diseminación del tumor en el momento del diagnóstico y la cantidad de tumor residual después de la cirugía inicial:

Estadío I: A: tumor localizado, confinado al lugar de origen, completamente resecado. B: tumor localizado, infiltrando lugar de origen, completamente resecado

Estadío II: A: tumor localizado, resecado totalmente, aunque con enfermedad residual microscópica. B: tumor localmente extendido (a ganglios linfáticos locorregionales), completamente resecado. C: tumor localmente extendido (a ganglios linfáticos locorregionales), resecado completamente, aunque con micrometástasis residual.

Estadío III: A: tumor localizado o localmente extendido, con enfermedad residual después de únicamente una biopsia. B: tumor localizado o localmente extendido, con enfermedad residual después de una resección mayor (>50% debulking)

Estadío IV: tumor de cualquier tamaño, con o sin extensión linfática locorregional, con metástasis a distancia, independientemente del manejo quirúrgico.

B) El sistema Tumor-Node-Metastasis (TNM), acompañado del subtipo histológico y la edad.

En este tipo de tumores la quimioterapia ha resultado fundamental para el tratamiento. Antes de 1970 las cifras de curación resultaban desalentadoras, por debajo del 20%. Con la inclusión de los protocolos quimioterápicos las tasas varían entre el 50-80%, dependiendo de la localización<sup>24</sup>.

El pronóstico depende, como hemos dicho, de la localización y de la edad. Los niños con primarios en la región cervical tienen peor pronóstico que en cualquier otra localización, con una tasa mayor de recurrencia local y a distancia. Peor es el pronóstico para los adultos, donde suelen debutar con una enfermedad más avanzada (en un estudio de 26 adultos con rabdomiosarcoma, casi el 70% tenían un estadio III-IV al diagnóstico y la supervivencia a 5 años era menos del 10%<sup>25</sup>)

Es destacable lo publicado al respecto de la morbilidad del tratamiento que reciben los pacientes de tan corta edad: estatura baja, asimetría facial, alteraciones de la dentición, alteraciones visuales/auditivas y /o del aprendizaje<sup>26</sup>.

El tratamiento habitualmente engloba la cirugía, radioterapia y poliquimioterapia. La cirugía con márgenes libres es complicada de conseguir por la localización. La disección cervical tampoco ha de realizarse de forma protocolizada. El COG ha desarrollado protocolos para la radioterapia y la quimioterapia adyuvante, ajustados al riesgo de morbilidad.

#### **5.6.ANGIOSARCOMA:**

Son tumores originados a partir de células de los vasos sanguíneos o linfáticos. De todos los sarcomas de cabeza y cuello representan el 15% <sup>2,4</sup>. Suele tratarse de un tumor propio de pacientes añosos (65-70 años), con un ratio 2:1 para el varón<sup>27</sup>.

La localización más habitual es la facial o en cuero cabelludo. No se ha demostrado la relación causal entre la exposición solar y el desarrollo de este tipo de tumor, aunque sí se ha visto que en 5-20% de los pacientes existe historia de exposición a radioterapia<sup>28</sup>.

Típicamente los pacientes acuden a consultas por una lesión azulada o violácea en la región facial o en el cuero cabelludo, tipo mácula, nódulo o placa, de meses de evolución ( si se detectan en estadio avanzado suelen presentar ulceración o hemorragia). Sólo el 10% se presentan con linfadenopatías cervicales<sup>29</sup>.



Se trata de un tumor agresivo, con una supervivencia a cinco años menor del 40%<sup>28, 30</sup>. Principalmente suelen presentar diseminación local, aunque un tercio de los pacientes sufre metástasis a distancia<sup>31</sup>.

Los factores más importantes para la supervivencia son, de nuevo, el tamaño y la capacidad para su resección completa. Si es menor de 5cm tienen mayor supervivencia y menor probabilidad de presentar metástasis a distancia. La estirpe celular epitelióide es la de peor pronóstico<sup>32</sup>.

Debido a la tendencia a la infiltración local la cirugía suele ir combinada en casi todos los casos con radioterapia neo/adyuvante. Existen varios estudios no randomizados que muestran los beneficios de este tratamiento combinado<sup>28,29</sup>.

El papel de la quimioterapia es incierto, aunque las últimas tendencias apuntan al multitratamiento con quimioterapia, radioterapia y cirugía<sup>33</sup>. Se han propuesto diferentes combinaciones de antraciclinas, ifosfámidas y taxanos para el tratamiento del angiosarcoma diseminado. Parece ser que este tumor es muy quimiosensible a taxanos<sup>34</sup>. Además otras drogas como bevacizumab, sunitinib, sorafenib, interferon e interleukina-2 pueden contribuir al mejor control de estas lesiones<sup>33</sup>.

### **5.7. TUMORES DESMOIDES y DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS:**

Son tumores localmente muy agresivos. Los tumores desmoides (“fibromatosis agresiva”) son benignos, de lento crecimiento, que emergen de elementos

fibroblásticos estromales. No tienen capacidad para metastatizar a distancia. Suelen ser letales en algunas localizaciones, tal como la cavidad abdominal.

El dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) es un sarcoma cutáneo de bajo-intermedio grado, caracterizado por la translocación genética del cromosoma 17 al 22. Suelen presentarse como un nódulo de entre 2 y 5 cm de diámetro, firme, único, de lento crecimiento. El cuero cabelludo y la fosa supraclavicular son los sitios del territorio craneocervical donde más frecuentemente aparecen. Pese a su tendencia a la diseminación local tienen tasas de supervivencia elevadas<sup>2,4</sup>. La extensión metastásica es menor del 6% de los pacientes. Las edades más frecuentes entre las que aparecen son entre los 20 y los 30 años, aunque también se han descrito en niños.

El tratamiento de elección para el DFSP es la resección quirúrgica con márgenes de seguridad (se consideran los 3cm como margen mínimo si es posible). El 33-50% presentan después de la cirugía una recidiva local, a menudo en menos de tres años tras el tratamiento<sup>35</sup>. La microcirugía de Mohs permite un mejor control local con una menor cantidad de tejido sano sacrificado<sup>36</sup>.

El DFSP es un tumor radiosensible, aunque no suele emplearse como tratamiento primario. La quimioterapia con Imatinib parece obtener resultados alentadores. Se trata de un inhibidor de la Tirosin-kinasa que bloquea el PDGFR, impidiendo la translocación cromosómica.

### **5.8. OTROS SARCOMAS DE PARTES BLANDAS EN PACIENTES ADULTOS:**

Aproximadamente el 40% de todos los sarcomas no encajan en ninguna de las categorías hasta ahora descritas. Existen gran cantidad de histología (fibrosarcoma, liposarcoma, sarcoma sinovial, etc). La mayoría causan la muerte por recurrencia local.

El tratamiento quirúrgico es el arma terapéutica inicial (se han propuesto los márgenes de 2cm siempre que sea posible<sup>37</sup>). Parece que la radioterapia neoadyuvante disminuye la tasa de complicaciones quirúrgicas y reduce la dosis de radioterapia adyuvante tras la cirugía<sup>38</sup>.

### **5.9. SARCOMA DE EWING:**

En realidad deberíamos referirnos a ellos como tumores de la familia del sarcoma de Ewing (EFT), puesto que incluyen el neuroblastoma del adulto, el tumor de Askin (tumor maligno de células pequeñas del área toracopulmonar), el tumor paravertebral de células pequeñas y el sarcoma de Ewing atípico. Parecen tener un origen neuroectodérmico, a partir de la cresta neural.

Pueden desarrollarse a partir de cualquier hueso o tejido blando, pero la localización más típica es en los huesos planos o largos (sobre todo en la columna vertebral), manifestándose como inflamaciones dolorosas de semanas de evolución.

Casi el 80% de las metástasis a distancia suelen ser al pulmón. A pesar que en el momento del diagnóstico menos del 25% presentan metástasis a distancia, se da

por hecho que el 80-90% de los pacientes tienen metástasis subclínicas o las presentarán. Por tanto la quimioterapia es fundamental para el manejo terapéutico.

Los EFT tienen en común la translocación del gen EWSR1, que parecen mediar procesos de la recombinación del DNA, implicando el control de la proliferación celular. Estas translocaciones son específicas de los tumores de la familia del sarcoma de Ewing y hacen de su detección el elemento diagnóstico principal (también se han descrito en otros tumores de tejido blando, como el melanoma maligno de partes blandas, el sarcoma de células claras, el liposarcoma mixoide, etc). La hibridación in situ por fluorescencia (FISH) y la reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa reversa (RT-PCR) son las dos técnicas de inmunogenética más empleadas para su diagnóstico. Las mutaciones más frecuentemente encontradas son: t(11;22)(q24;q12), t(11;22)(q22;q12), t(7;22)(p22;q12), t(17;22)(q21;q12) y t(2;22)(q33;q12).

Radiológicamente son muy características la reacción perióstica en capas de cebolla o el **triángulo de Codman**, por la cortical ósea expandida y el periostio desplazado.

Como factores pronóstico se incluyen: la presencia de metástasis (el más importante), la localización del tumor primario (peor los localizados axiales que los de extremidades), el tamaño (menores de 100ml), la edad (peor a mayor edad), la respuesta al tratamiento y la presencia de translocaciones cromosómicas.

Como ya hemos dicho antes el tratamiento combinado mediante cirugía, radioterapia y quimioterapia es esencial para el manejo de este tipo de tumor. Para el manejo de la enfermedad locorregional contamos con la cirugía y la radioterapia. Y para la enfermedad a distancia se han propuesto infinidad de protocolos poliquimioterápicos basados en vincristina, fosfamidas, doxorubicina e incluso platinos. En muchos protocolos se realizan varias sesiones de quimioterapia previamente a la cirugía, consiguiendo mejoría en las tasas de supervivencia.

### III. SARCOMAS MANDIBULARES: EXPERIENCIA QUIRÚRGICA DEL SERVICIO DE CIRUGÍA ORAL Y MAXILOFACIAL DEL HOSPITAL VALL DE HEBRON EN LOS ÚLTIMOS DIEZ AÑOS (2001-2010)

#### 1. RESUMEN:

Presentamos la experiencia del servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Vall de Hebron de Barcelona en los últimos 10 años (2001-2010) en el manejo de los sarcomas mandibulares, realizando una revisión retrospectiva de 12 casos de pacientes afectados por este tipo de tumor. La técnica más utilizada para la

reconstrucción fue el colgajo microvascularizado (hueso peroné: 8/12), recibiendo tratamiento adyuvante (quimioterapia y/o radioterapia) el 82% de los pacientes. Como resultados cinco pacientes fallecieron (42%), dos se encuentran con progresión de la enfermedad (16%) y 5 sobreviven libres de enfermedad (42%) hasta la finalización del seguimiento. Nuestra serie se asemeja a los datos obtenidos en la revisión bibliográfica en cuanto a supervivencia y factores pronósticos (infiltración de márgenes quirúrgicos, histopatología), pese a no existir series de lesiones mandibulares como entidad aislada. Los pacientes libres de enfermedad han obtenido un resultado estético aceptable, con rehabilitación implantológica del hueso injertado e irradiado.

## 2. INTRODUCCIÓN:

El sarcoma de cabeza y cuello supone el 2% de los tumores de esta zona, representando el 4% de todos los sarcomas<sup>39,40</sup>. Existe una gran variedad histológica, con diferente comportamiento en función de la misma. El más prevalente en la infancia es el rabdomiosarcoma, siendo en el paciente adulto el de partes blandas y el angiosarcoma en el anciano<sup>41</sup>. Históricamente representan una entidad de difícil estudio y la heterogeneidad en la recogida de datos es frecuente. No existen publicadas grandes series de pacientes con sarcomas localizados exclusivamente en mandíbula.

El 30% se desarrolla en niños (rabdomiosarcomas). La edad media al diagnóstico varía entre los 35-40años, con un predominio masculino. Tradicionalmente se ha

relacionado su aparición con la radiación terapéutica, aunque no se ha podido demostrar mediante estudios correctamente diseñados. Clínicamente suelen manifestarse como una inflamación indolora . Otros síntomas que lo acompañan son la patología dental, parestesia en el territorio del nervio mentoniano, dolor o trismo.

Como factores pronósticos los márgenes quirúrgicos libres se postulan como el más importante (predictor independiente para supervivencia en análisis multivariante<sup>40</sup>), destacando sobre el subtipo histológico, el grado de diferenciación o el tamaño<sup>42</sup>.

Se han aplicado diversos tratamientos para su manejo. En la antigüedad la cirugía era el único arma, con alta tasa de recurrencias secundarias a la dificultad de obtener márgenes libres. En la actualidad el uso de la radioterapia y/o la quimioterapia adyuvantes o neoadyuvantes ha incrementado las tasas de supervivencia global y libre de enfermedad.

### **3. PACIENTES Y MÉTODOS**

Se revisaron los historiales médicos de los archivos de nuestro hospital, realizándose una selección de pacientes mayores de 16 años, diagnosticados como sarcomas mandibulares, con seguimiento mínimo de 6 meses e intervenidos quirúrgicamente por nuestro servicio entre Enero de 2001 y Diciembre de 2010, resultando 12 pacientes en total.

El sexo fue predominantemente masculino ( 8/12). La mediana de edad fue de 30.5años.

Para la recogida de datos se tuvieron en cuenta el diagnóstico de presunción por biopsia incisional o punción-aspiración con Aguja Fina, la fecha de intervención , el tipo de intervención y reconstrucción, el diagnóstico histopatológico definitivo, el tratamiento complementario / neoadyuvante y las complicaciones post-quirúrgicas inmediatas / evolutivas, así como el estado en Diciembre de 2010

Todas las biopsias y piezas quirúrgicas fueron remitidas al servicio de Anatomía Patológica de nuestro hospital. La decisión acerca del tratamiento de los pacientes se tomó mediante consenso en un comité formado por cirujanos, oncólogos, patólogos y radiólogos, de acuerdo a los protocolos de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial. Los pacientes siguieron controles conjuntos con el servicio de Oncología y con nuestro servicio, utilizándose la Resonancia Magnética (+/- Tomografía Axial Computarizada con ventana ósea y tomografía por Emisión de Positrones) como prueba de elección para el diagnóstico y seguimiento (FIGURA 9).

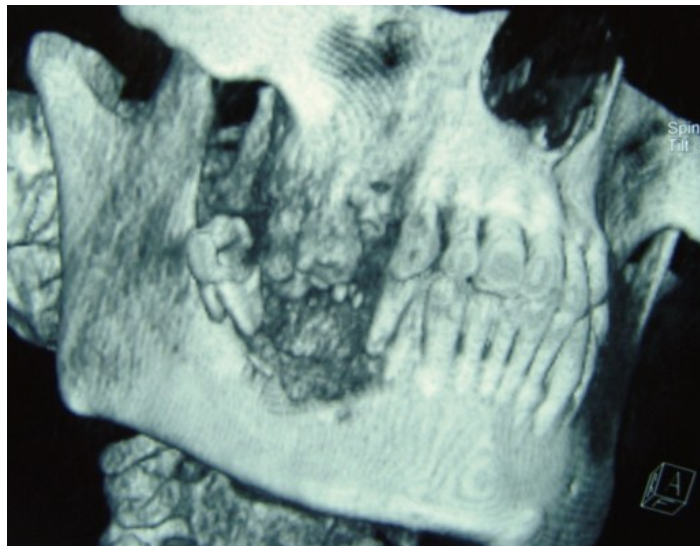




Figura 9: El scanner se postula como una prueba fundamental para el diagnóstico de este tipo de lesiones.

No se realizaron estudios estadísticos, limitando el artículo a la descripción de los casos debido al tamaño muestral pequeño (12 casos).

4. RESULTADOS:

La histología de los diferentes sarcomas correspondió a dos pacientes con sarcoma de Ewing, dos con condrosarcoma, cuatro con osteosarcoma ( uno de ellos odontogénico: fibrosarcoma ameloblástico), uno con sarcoma de bajo grado, uno con sarcoma sinovial y dos con rabdomiosarcoma embrionario (TABLA 1).

TABLA 1: Análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica y el estado actual de cada paciente.

Paciente	Histología	Grado diferenciación	Tamaño (cm)	Margen quirúrgico	Estado actual
1	Sarcoma de Ewing		8x4.5x4	Libres	EX
2	Condrosarcoma ATM	Bajo grado	4.5x2.5x2.	Libres	LE
3	Rabdomiosarcoma embrionario	Bajo grado	8x7x3.	Infiltrados	EX
4	Condrosarcoma	Alto grado	6x4x4	Infiltrados	M1
5	Osteosarcoma osteoblástico		14x5x3	Libres	LE

## SARCOMAS MANDIBULARES

6	Fibrosarcoma ameloblástico		7cm	Libres	EX
7	Sarcoma de Ewing		No tumor		LE
8	Osteosarcoma	Bajo grado	7x4x4	Libres	LE
9	Osteosarcoma condroblástico		4.5x4x3.5.	Libres	M1
10	Osteosarcoma osteoblástico		9x4.5x4	Libres	LE
11	Sarcoma Sinovial ATM		7x5x5	Libres	EX
12	Rabdomiosarcoma embrionario	Grado intermedio	5x5x4	Libres	EX

EX= Éxito. LE= Libre de Enfermedad. M1= Metástasis. ATM= articulación temporo-mandibular

A destacar que los márgenes quirúrgicos libres de tumor fue el objetivo de la cirugía, estableciéndose 1 centímetro como la distancia mínima para considerarlo negativo. Como técnicas quirúrgicas la reconstrucción microquirúrgica con colgajo peroneo fue empleada en 8 pacientes . En dos optamos por reconstruir utilizando colgajo de músculo temporal (por su localización condilar) y en dos pacientes se decidió en comité no emplear reconstrucción, dado el avanzado estadiaje de las lesiones.

El vaciamiento ganglionar no se empleó como procedimiento profiláctico, dada la escasa tendencia a la metástasis locorregional ganglionar de este tipo de tumores. Tan solo se llevó a cabo en dos pacientes (y a un tercero se lo habían realizado en

el centro desde el que fue derivado), debido a la estirpe histológica (fibrosarcoma ameloblástico y rabdomiosarcoma embrionario).

Se precisó de quimioterapia o radioterapia neoadyuvante en tres pacientes( dos de ellos con diagnóstico de sarcoma de Ewing). Se practicó radioterapia adyuvante en 8 pacientes (dosis media de 60Gy) y quimioterapia adyuvante en 9 pacientes.

De los 12 pacientes 5 de ellos fallecieron (42%), correspondiendo a diferentes estirpes histológicas: 3 rabdomiosarcomas embrionarios (metástasis pulmonares y extensión local), fibrosarcoma ameloblástico (debido a enfermedad a distancia) y sarcoma de Ewing (secundaria a sepsis tras inmunodepresión yatrogénica).

Dos pacientes (16%) se encuentran con progresión de la enfermedad: el paciente afecto de un condrosarcoma presenta metástasis en pulmón y un segundo tumor primario (adenocarcinoma pulmonar). El otro paciente diagnosticado de condrosarcoma también tiene metástasis pulmonares (además de una osteorradionecrosis mandibular).

5 pacientes a fecha de 31 de Diciembre se encuentran libres de enfermedad (42%). Como complicaciones en dos se ha retirado el material de osteosíntesis tras exposición del mismo (secundaria a irradiación) y otro ha presentado un fracaso del primer colgajo con peroné, requiriendo una segunda intervención para anastomosis del contralateral. En dos de ellos ya se ha realizado rehabilitación dental protésica implantosoportada. (TABLA 2)

TABLA 2. Descripción individual del tratamiento recibido por cada paciente , las complicaciones desarrolladas durante el seguimiento, el estado actual y la supervivencia y el intervalo libre de enfermedad.

Paciente	Reconstrucción	VGC	Neo/ adyuvancia	Complicaciones	Estado actual	SPV / ILE
1	Peroné	No	nQT+nRT QT+RT	Aplasia medular. OM	EX	48m / 18m
2	Temporal	No	No		LE	74m / 74m
3	No	Sí	QT+RT	EL	EX	21m / 7m
4	Peroné	No	RT+QT		M1	37m / 20m
5	Peroné	No	QT		LE	41m / 41m
6	Peroné	Sí	RT	ORN	EX	25m / 18m
7	Peroné	No	nQT+QT+RT	Necrosis peroné	LE	50m / 41m
8	No	No	RT		LE	72m / 72m
9	Peroné	Sí *	QT	OM. ED	M1	76m / 48m
10	Peroné	No	nQT+QT	EICH. LMA	LE	64m / 61m
11	Pectoral	No	QT+RT	Sd doloroso ATM	EX	29m / 6m
12	Peroné	No	QT+RT		EX	6m / 2m

VGC= Vaciamiento Ganglionar Cervical. SPV= Supervivencia. ILE= Intervalo Libre de Enfermedad. nQT= Quimioterapia neoadyuvante. QT= Quimioterapia. nRT= Radioterapia neoadyuvante. RT= Radioterapia. EX= Éxito. LE= Libre de Enfermedad. M1= Metástasis. OM= Osteomielitis. EL=Extensión local. ORN= Osteorradionecrosis. ED= Enfermedad Diseminada. EICH= Enfermedad Injerto Contra Huésped. LMA= Leucemia Mieloide Aguda. ATM= Articulación Temporo-Mandibular.

## 5. DISCUSIÓN:

Los sarcomas de cabeza y cuello son un grupo heterogéneo de tumores de diversos orígenes, por lo que los estudios con gran número de pacientes y largo tiempo de

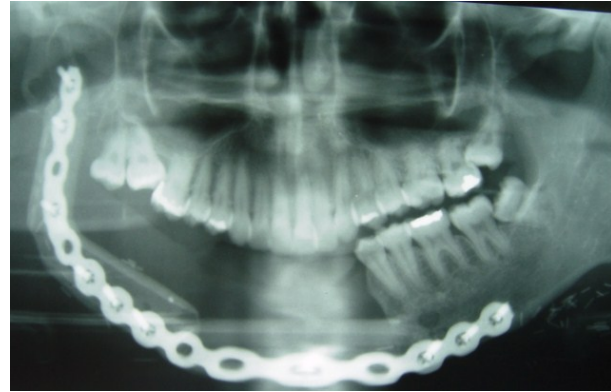
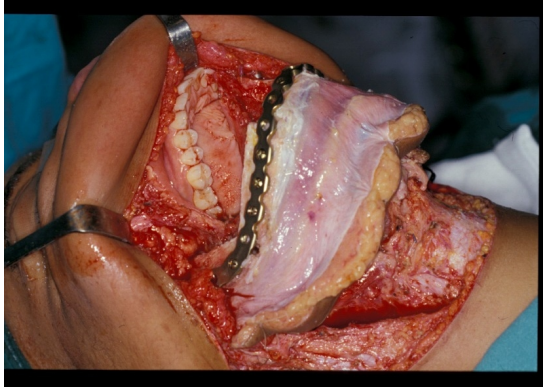
seguimiento son escasos. Atendiendo a esto hemos comparado nuestros datos con sarcomas en cabeza y cuello, por lo que las diferencias o semejanzas no son extrapolables. Encontramos cierta similitud atendiendo a los factores pronósticos<sup>15,17,43</sup>:

- Afectación de márgenes quirúrgicos en dos pacientes: un éxito y otro con enfermedad en progresión.
  - Tamaño > 5cm: 8 pacientes, de los cuales tres fueron éxitos y dos se encuentran con enfermedad a distancia)
  - Grado diferenciación: alto grado (1 paciente, con metástasis pulmonares)
  - Histología (Rabdomiosarcoma = éxito; Fibrosarcoma= éxito; Sarcoma sinovial = éxito; Sarcoma de Ewing = éxito; condrosarcoma/osteosarcoma condroblástico= metástasis a distancia)

En términos de supervivencia el 42%(5/12) se encuentran libres de enfermedad. Uno de ellos presentó una recidiva dos años después del tratamiento con quimioterapia y radioterapia, motivo por el cual fue intervenido. El 25%(3/12) presentó enfermedad metastásica. Y el 42% (5/12) fallecieron (menos de 12 meses tras intervención).

Coincidimos en que la cirugía radical es el tratamiento de elección. La técnica que más hemos utilizado y que mejores resultados nos ha proporcionado ha sido el colgajo microvascularizado con hueso peroné (FIGURAS 10 y 11), apoyada por el

tratamiento complementario. El momento para la quimioterapia es controvertido, especialmente para el osteosarcoma<sup>44</sup>



Figuras 10 y 11: La reconstrucción con colgajo microvascularizado de peroné es la técnica reconstructiva de elección para las lesiones que ocupan gran parte de la mandíbula: imagen intraoperatoria del colgajo y la placa de reconstrucción (4) y ortopantomografía de control en el post-operatorio inmediato (5).

Asleigh B et al<sup>45</sup> publicaron en 2007 119 casos de osteosarcomas mandibulares y de la región craneofacial (desde 1960), con una supervivencia y un intervalo libre de enfermedad a cinco años del 63% y 59% respectivamente. Gil Z et al<sup>40</sup> hicieron lo mismo con sarcomas en región anterior de base de cráneo, con 146 casos desde 1956 hasta el 2000, con tasas del 62 y 57%. Le Qx et al<sup>46</sup> describieron 65 casos de sarcomas de partes blandas de cabeza y cuello entre 1961 y 1993, con supervivencias del 66% a cinco años y un intervalo libre de enfermedad del 77%. (TABLA 3). Se trata de series de pacientes con sarcomas de cabeza y cuello, no sólo mandibulares. Además el seguimiento que realizan es de un período mayor de 30 años. Por tanto nuestros datos no son comparables a los suyos, pues estaríamos cayendo en conclusiones erróneas.

TABLA 3. Comparación de las diferentes series publicadas con casos de sarcomas en región de cabeza y cuello a lo largo de los últimos 50 años. En la primera columna se han añadido los datos de nuestro estudio con propósitos simplemente comparativos (no significado estadístico).

	<b>VALL D HEBRON (2001-2010; n= 12)</b>	<b>ASLEIGH B ET AL.8 ( 1960-2007; n=119)</b>	<b>GIL Z ET AL.2 (1956-2000; n=146)</b>	<b>LE QX ET AL.9 (1961-1993; n=65)</b>
<b>Mediana seguimiento</b>	45 meses	70 meses	34 meses	64 meses
<b>Reconstrucción</b>	75%	42%	77.4%	49%
<b>Metástasis locorregional</b>	0%	0%	2%	3%
<b>RT / QT</b>	58%/83%	23% / 53%	69% / 52%	78% / 21%
<b>Márgenes libres</b>	83%	68%	77%	35%
<b>SPV global(5 a)</b>	67%	63%	62%	66%
<b>ILE (5 a)</b>	75%	59%	57%	77%

TABLA 3. Comparación de diferentes estudios publicados acerca del sarcoma de cabeza y cuello durante el pasado siglo . A modo ilustrativo se muestra la serie de nuestro servicio.

## 6. CONCLUSIONES:

Con este estudio pretendemos mostrar los resultados obtenidos por nuestro servicio en una patología tan agresiva como el sarcoma mandibular. Aportamos 12 casos a la literatura, estableciendo una serie con una localización concreta, no antes reflejada de una manera específica. El manejo llevado a cabo se adecúa a los

protocolos de tratamiento de las sociedades americana y europea, sin aportar novedades importantes en el manejo de la patología. Consideramos los márgenes quirúrgicos libres como un factor pronóstico fundamental para la supervivencia, por lo que promulgamos la cirugía “agresiva”. El colgajo que mejores resultados nos ha proporcionado ha sido el microvascularizado de peroné. Los resultados obtenidos en términos de supervivencia e intervalos libres de enfermedad se asemejan a los descritos en la bibliografía. Los pacientes libres de enfermedad han conseguido un resultado estético aceptable (FIGURAS 12 y 13), permitiéndoles su reintegración a la vida social en un período razonable de tiempo.



Figura 12-13: Aspecto en visita de control de dos pacientes libres de enfermedad un año después de terminar el tratamiento.



Se ha de reconocer que en una serie tan corta, con tan pocos años de seguimiento y siendo comparada con series de tumores de diferente localización, no es posible extrapolar los datos con los ya publicados en la literatura.

Pensamos que sería importante desarrollar estudios prospectivos randomizados que incluyan únicamente sarcomas mandibulares para evaluar el rol de la cirugía, quimioterapia y radioterapia y el mejor momento para aplicarla, así como para estudiar el comportamiento de cada estirpe histológica.

## IV. BIBLIOGRAFÍA

1. Kraus DH et al. Prognostic factors for recurrence and survival in head and neck soft tissue sarcomas. Cancer.1994; 74:697.
- 2.Freedman AM, Reiman HM, Woods JE. Soft-tissue sarcomas of the head and neck. Am J Surg. 1989; 158:367.
3. Eeles RA et al. Head and neck sarcomas: prognostic factors and implication for treatment. Br J Cancer 1993; 68:201.

4. Weber RS et al. Soft tissue sarcomas of the head and neck in adolescents and adults. Am J Surg. 1986; 152:386.
5. Sale KA, Wallace DI, Girod DA, Tsue TT. Radiation induced malignancy of the head and neck. Otolaryngol Head Neck Surg. 2004; 131:643.
6. Lydiatt WM, Shaha AR, Shah JP. Angiosarcoma of the head and neck. Am J Surg. 1994; 168:451.
7. Mark RJ et al. Angiosarcoma of the head and neck. The UCLA experience 1955 through 1990. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993; 119: 973.
8. Le Vu B et al. Radiation dose, chemotherapy and risk of osteosarcoma after solid tumors during childhood. Int J Cancer. 1998; 77:370.
9. Hawkins MM et al. Radiotherapy, alkilating agents and risk of bone cancer after childhood cancer. J National Cancer Inst. 1996; 88:270.
10. Wong FI et al. Cancer incidence retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. JAMA. 1997; 278: 1262.
11. Li FP et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. Cancer Res 1988; 48: 5358.

12. Wanebo HJ et al. Head and neck sarcoma: report of the Head and Neck Sarcoma Registry. Society of Head and Neck Surgeons Committee on Research. Head Neck.1992; 14:1.
13. Kowalski LP, San CI. Prognostic factors in head and neck soft tissue sarcomas: analysis of 128 cases. J Surg Oncol. 1994; 56:83.
14. Tran LM. Sarcomas of the head and neck. Prognostic factors and treatment strategies. Cancer. 1992; 70:169.
15. Rydholm A. Surgical margins for soft tissue sarcoma. Acta Orthop Scand Suppl. 1997; 273:81.
16. Kassir RR et al. Osteosarcoma of the head and neck: meta-analysis of non-randomized studies. Laryngoscope. 1997; 107:56.
17. Mendenhall WM et al. Adult head and neck soft tissue sarcomas. Head Neck. 2005;27:916.
18. Unni KK. Osteosarcoma. In: Dahlin's Bone Tumours. 5th edition. General aspects and data on 11087 cases. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996.
19. Patel SG et al. Improved outcomes in patients with osteogenic sarcoma of the head and neck. Cancer. 2003; 98:1670.

20. Guadagnolo BA et al. Osteosarcoma of the jaw/craniofacial region: outcomes after multimodality treatment. *Cancer*. 2009; 115:3262
21. Smeele LE, Kostense PJ, VdWal I, Snow GB. Effect of chemotherapy on survival of craniofacial osteosarcoma: a systematic review of 201 patients. *J Clin Oncol*. 1997, 15: 363.
22. Koch BB. National Cancer Database report on chondrosarcoma of the head and neck. *Head Neck*. 2000; 22: 408.
23. Crist W. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol*. 1995; 13: 610.
24. Blank LE et al. The AMORE protocol for advanced-stage and recurrent nonorbital rhabdomyosarcoma in the head and neck region of children: a radiation oncology view. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 74:1555.
25. Nayar RC et al. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in adults: a study of 26 patients. *Laryngoscope*. 1993; 103:1362.
26. Raney RB et al. Late complications of therapy in 213 children with localized, non orbital soft tissue sarcoma of the head and neck: a descriptive report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies (IRS)-II and III. IRS Group of the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *Med Pediatr Oncol*. 1999;33:362.

27. Fury MG et al. A 14-year retrospective review of angiosarcoma: clinical characteristics, prognostic factors and treatment outcomes with surgery and chemotherapy. *Cancer*. 2005; 11:241.
28. Lydiatt WM, Shaha AR, Shah JP. Angiosarcoma of the head and neck. *Am J Surg*. 1994; 168:451.
29. Morrison WH et al. Cutaneous angiosarcoma of the head and neck. A therapeutic dilemma, *Cancer*. 1995; 76:319.
30. Maddox JC, Evans LH. Angiosarcoma of skin and soft tissue: a study of forty-four cases. *Cancer*. 1981; 48:1907.
31. Holden CA, Spittle mF, Jones EW. Angiosarcoma of the face and scalp, prognosis and treatment. *Cancer*. 1987; 59:1046.
32. Lahat G et al. Angiosarcoma: clinical and molecular insights. *Ann Surg*. 2010; 251: 1098.
33. Young RJ et al. Angiosarcoma. *Lancet*. 2010; 11:983.
34. Penel N et al. Phase II trial of weekly Paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX study. *J Clin Oncol* 2008; 26:5269.
35. Mark RJ et al. Dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck. A report of 16 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993; 119: 891.

36. Tom WD, Hybarger CP, Rasgon BM. Dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck: treatment with Moh's surgery using inverted horizontal paraffin sections. *Laryngoscope*. 2003; 113: 1289.
37. Balm AJ et al. Report of a symposium on diagnosis of adult soft tissue sarcomas in the head and neck. *Eur J Surg Oncol*. 1995; 21:287.
38. O'Sullivan B et al. Preoperative radiotherapy for adult head and neck soft tissue sarcoma: assessment of wound complications rates and cancer outcome in a prospective series. *World J Surg*. 2003; 27:875.
39. Hoffman HT, Robinson RA, Spiess JL, Buatti J. Update in management of head and neck sarcomas. *Curr Opin Oncol*. 2004; 16: 333.
40. Gil Z, Patel SG, Singh B et al. Analysis of prognostic factors in 146 patients with anterior skull base sarcoma: an international collaborative study. *Cancer*. 2007; 110: 1033.
41. Wanebo HJ, Koness RJ, McFarlane JK et al. Head and neck sarcoma: report of the Head and Neck sarcoma Registry. Society of Head and Neck Surgeons Committee on Research. *Head Neck*. 1992; 14(1).
42. Zagars G, Ballo M, Pisters P, et al. Prognostic factors of disease-specific survival after first relapse of soft tissue sarcoma: analysis of 402 patients with disease relapse after initial conservative surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 57: 739-744. .

- 43.Strander H, Turesson I, Cavallin-Stahl E. A systemic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas. *Acta Oncol.* 2003; 42: 516-531.
44. Ketabchi A, Kalavrezos B, Newman B. Sarcomas of the head an neck: a 10 year retrospective of 25 pacientes to evaluate treatment modalities, function and survival. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 49: 116-120.
- 45.Asleigh B, Zagars G, Raymond A, Benjamin R, Sturgis E. Osteosarcoma of the jaw/craniofacial region. *Cancer.* 2009; 115 (14): 3262-3270.
- 46.Le QX, Fu KK, Kroll S, Fitts L, Massullo V, Ferrell L, Kaplan MJ, Phillips TL. Prognostic factors in adult soft-tissue sarcomas of the head and neck. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 1997; 37: 979-984.

