



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

**FACTORES RELACIONADOS AL DESENLACE ONCOLÓGICO DE LOS PACIENTES  
CON SARCOMAS DE RETROPERITONEO TRATADOS CON RADIOTERAPIA EN  
EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DE MÉXICO DEL 2005 AL 2015**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN RADIO ONCOLOGÍA**

PRESENTA:

**DR. DANIEL RIVERA SÁNCHEZ**

Médico Residente del Quinto Año de la Especialidad en Radio-Oncología  
Instituto Nacional de Cancerología

ASESOR:

**DRA. NORA PATRICIA ÁLVAREZ ÁGUILA**

Médico Adscrito al Servicio de Radioterapia de Tumores de Piel y Partes Blandas  
Instituto Nacional de Cancerología

CO-ASESOR:

**DR. DIDDIER GIOVANNI PRADA ORTEGA**

Investigador en Ciencias Médicas Adscrito a la Subdirección  
de Investigación Básica  
Instituto Nacional de Cancerología

**Ciudad de México. Junio 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*A Lourdes y Javier por su gran amor, esfuerzo y apoyo durante este largo camino,  
a mis abuelitos por haber sido los pilares de la familiar y a quienes siempre recuerdo,  
a toda mi familia por alentarme a seguir adelante,  
a mi hermano Oscar y a todos mis primos,  
a Angie y a todos mis amigos por estar conmigo siempre,  
a quienes han sido mis maestros.*

*Gracias a todos.*

***Daniel Rivera Sánchez***

## Índice del contenido

1.	Introducción.....	1
2.	Antecedentes.....	2
3.	Pregunta de investigación.....	14
4.	Justificación.....	14
5.	Objetivos.....	15
6.	Material y métodos.....	16
7.	Consideraciones éticas.....	20
8.	Análisis estadístico.....	20
9.	Resultados.....	21
10.	Discusión.....	35
11.	Conclusiones.....	39
12.	Referencias bibliográficas.....	40

## **1. INTRODUCCIÓN.**

Los sarcomas de retroperitoneo (SRTP) representan del 10 al 15% de todos los sarcomas de tejidos blandos.<sup>1</sup>

Por lo general, son tumores que aumentan su tamaño durante largo tiempo causando manifestaciones clínicas tardíamente, cuando ya han invadido estructuras adyacentes, por lo que la resección completa es sumamente difícil.<sup>2</sup>

Los SRTP pueden mostrar distinto comportamiento biológico, respuesta al tratamiento y pronóstico, dependiendo del subtipo histológico.<sup>3</sup>

El tratamiento principal consiste en la resección quirúrgica completa con márgenes negativos, la cual brinda la más alta posibilidad de curación y supervivencia a largo plazo. Sin embargo, la resección completa representa un reto quirúrgico difícil de lograr debido a la compleja anatomía del retroperitoneo. Además los SRTP tienen una alta tasa de recurrencia local (RL) cuando se tratan únicamente con cirugía, de entre 40 a 80% en los primeros 5 años.<sup>4,5</sup>

Debido a lo anterior en los últimos años se ha optado por agregar radioterapia (RT) a la cirugía, siendo hasta el momento la combinación de tratamiento que mejores resultados ofrece en relación al control local.<sup>6</sup>

El presente trabajo tiene la finalidad de evaluar los factores de pronóstico y los desenlaces oncológicos de los pacientes con SRTP tratados con radioterapia en un centro oncológico de referencia nacional.

## **2. ANTECEDENTES.**

### **Epidemiología.**

El grupo de neoplasias malignas conocido como sarcomas representa hasta el 1% de todos los tumores sólidos. Los sarcomas originados en el retroperitoneo son un grupo heterogéneo de tumores que constituyen del 10 al 15% de todos los sarcomas, de forma que representan el 0.2 al 0.3% de todas las neoplasias malignas en el adulto. Se ha reportado una incidencia de 0.5 a 1 casos nuevos por cada 100,000 habitantes por año.<sup>1,7-8</sup>

Son tumores que usualmente se presentan en pacientes de la sexta década de la vida (media de 56 años), pero pueden presentarse en cualquier etapa de la vida (2-98 años). Afectan en la misma proporción tanto a hombres como a mujeres.<sup>9</sup>

### **Anatomía del retroperitoneo.**

El RTP es una cavidad virtual potencialmente expandible que contiene importantes estructuras anatómicas como el páncreas, riñones, glándulas supra-renales, parte del duodeno, colon ascendente y descendente, la porción abdominal de la vena cava y de la arteria aorta, red linfática abdominal, nervios y tejido conectivo. Puede dividirse en espacios de acuerdo a la relación anatómica que guarda, espacio perirrenal y espacios para-renales (anterior y posterior).<sup>10</sup>

### **Histopatología.**

Los tumores malignos de retroperitoneo se describieron por primera vez en el siglo XIX por Lobstein y se definen como aquellos tumores que se originan en el espacio retroperitoneal pero que no necesariamente derivan de los órganos que contiene.<sup>9</sup>

Alrededor de tres cuartas partes de las neoplasias del RTP son malignas, derivadas

principalmente del mesodermo. Se clasifican de acuerdo al tejido mesenquimatoso que asemejan en 50 a 60 subtipos de sarcomas de tejidos blandos, derivados del tejido conectivo, adiposo, muscular, vascular, óseo, cartilaginoso y neural.<sup>11-12</sup>

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se basa en los tipos y subtipos histológicos y se divide en cuatro categorías: tumores benignos, intermedios localmente agresivos, intermedios que raramente producen metástasis a distancia y malignos.<sup>13</sup>

De acuerdo a un estudio retrospectivo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) el principal subtipo es el liposarcoma con una prevalencia aproximada de 46%, en segundo lugar el leiomiomasarcoma con 21% (ambos comprenden aproximadamente 75 a 85%) y luego los sarcomas indiferenciados como el antes llamado histiocitoma fibroso maligno y otros.<sup>14</sup>

La OMS clasifica a los liposarcomas en cuatro subtipos: tumor lipomatoso atípico/liposarcoma bien diferenciado (incluyendo el adipocítico, esclerosante, inflamatorio y las variantes de células espiculadas), liposarcoma desdiferenciado, liposarcoma mixoide y el pleomórfico.<sup>13</sup>

Entre el año 2000-2004 se registraron un total de 42 casos de liposarcoma en el Instituto Nacional de Cancerología de México, representando el 0.2% de todas las neoplasias atendidas durante ese periodo.<sup>15</sup>

### **Biología molecular.**

En los liposarcomas bien diferenciados se han identificado alteraciones genéticas caracterizadas por cromosomas que contienen segmentos amplificados en las regiones 12q13-15 donde hay un gran número de proto-oncogenes como MDM2, CDK4, HMGA2, TSPAN31 o SAS. Murine double minute type-2 (MDM2) es el gen más frecuentemente amplificado en casi 100% de los casos, seguido por la Cyclin-dependent Kinase-4 (CDK4) con más del 90%. Es frecuente que exista la co-amplificación de estos dos genes y que funcione como factor iniciador de

tumorigénesis y de proliferación, lo cual resulta en inactivación del TP53 y del ciclo celular por fosforilación de RB1.<sup>16-17</sup>

Las mutaciones del p53 se han descrito en el 16.7% al 60% de los liposarcomas pleomórficos, siendo menos frecuente en los sarcomas bien diferenciados y dediferenciados.<sup>18-19</sup>

### **Factores predisponentes y etiología.**

Por lo general, el cáncer se presenta en personas de edad avanzada pero cuando ocurren en pacientes jóvenes, como en el caso de los sarcomas, sugiere la presencia de factores predisponentes de tipo ambiental, genético, asociados a tratamiento oncológico, entre otros. Se han identificado diferentes factores de riesgo asociados a la aparición de sarcomas de tejidos blandos, sin embargo la gran mayoría son de presentación esporádica (mayor de 88%).<sup>9,20</sup>

El sarcoma es uno de los primeros tumores asociados al uso de la radiación ionizante como medida terapéutica, con un periodo de latencia de hasta 15 años.<sup>21</sup> Aunque la evidencia no es clara, se ha descrito que el riesgo relativo (RR) de desarrollar sarcomas de tejidos blandos en pacientes que recibieron radioterapia durante la infancia con dosis alrededor de 20 Gy es de 3-37.1; y para sarcomas de tejidos blandos el RR es de 6-24.<sup>22</sup>

*Rubino y colaboradores* describieron a un pequeño grupo de mujeres con cáncer de mama que recibieron radioterapia y desarrollaron sarcomas de tejidos blandos y óseas en la región marginal al campo de radiación con una dosis aproximada de 11 Gy.<sup>22</sup>

En una revisión de la base de datos del US Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) se encontró que los pacientes que habían tenido un tumor primario diagnosticado entre los 20-79 años entre 1973 y 2008 presentaron un mayor riesgo de desarrollar sarcomas de tejidos blandos a 15 años cuando recibieron RT con una incidencia de riesgo estandarizada (IRE) de 2.2 comparada con 1.21, en



los que no recibieron RT; y para sarcomas de tejidos óseos fue de, 4.35 vs 0.94, respectivamente.<sup>23</sup>

Existen múltiples alteraciones genéticas hereditarias asociadas a la formación de sarcomas, entre ellas destacan el síndrome familiar de tumores del estroma gastrointestinal conocido como GIST, el de retinoblastoma, Werner, neurofibromatosis tipo 1, síndromes de Costello y Nijmegen.<sup>22</sup>

El síndrome de Li-Fraumeni es una de las alteraciones genéticas más frecuentemente asociadas a la aparición de sarcomas. Se trata de un trastorno autosómico dominante que afecta al cromosoma 17p13.1 y es causado por una mutación germinal en el gen supresor tumoral p53. Tiene una incidencia de 1 caso por cada 5,000 a 20,000 habitantes.<sup>24,25</sup>

La neurofibromatosis tipo 1 es otra de las alteraciones genéticas asociadas a la formación de sarcomas de tejidos blandos. Confiere a los portadores un riesgo del 10% de presentar algún tipo de tumor maligno de la vaina de nervio periférico a lo largo de su vida. Es un trastorno autosómico dominante que afecta al cromosoma 17q11.2 causando una mutación en el gen NF-1 y tiene una incidencia de un caso por cada 2,000 a 4,000 habitantes.<sup>21,24</sup>

Pacientes con el síndrome hereditario relacionado al gen RB-1 o de retinoblastoma tienen una incidencia hasta 500 veces mayor de sarcomas del tejido óseo como osteosarcoma. Es de herencia autosómica dominante y afecta el cromosoma 13q14. Su incidencia es de un caso en 15,000 a 23,000 habitantes.<sup>26</sup>

En el síndrome autosómico dominante de Costello, el cromosoma afectado es el 11p15.5 y existe mutación del HRAS que predispone a rhabdomyosarcoma.<sup>27</sup>

En el caso de mujeres que recibieron tratamiento para cáncer de mama, el linfedema crónico es un factor de riesgo para la aparición de tumores como el angiosarcoma (síndrome de Stewart-Treves).<sup>28</sup>

También se han relacionado los sarcomas de tejidos blandos a la infección por virus Epstein-Barr sobre todo en pacientes portadores del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).<sup>29</sup>

La exposición ocupacional a algunos agentes carcinógenos tales como herbicidas, arsénicos, agentes clorados, dioxinas, fenoles, asbestos, esteroides anabólicos-androgénicos, entre otros, han sido asociados al desarrollo de sarcomas.<sup>30-31</sup>

### **Historia natural de la enfermedad.**

Al ser un grupo muy heterogéneo de tumores, su pronóstico es variable y dependerá de factores propios del tumor como la localización anatómica, tamaño, profundidad, variedad histológica, grado, diseminación linfática o a distancia, si se trata de un tumor primario o recurrente; de factores propios del paciente como la edad; así como factores relacionados al tratamiento, en especial el grado de resección.

La metástasis a ganglios linfáticos es poco frecuente, incluso menor que para sarcomas de tejidos blandos donde se reporta de < 5%.<sup>32</sup>

Alrededor del 10% de los pacientes tiene metástasis a distancia (MD) al diagnóstico, diseminadas principalmente por vía hematológica a pulmón e hígado. Una vez que la enfermedad a distancia se ha documentado, la supervivencia media es de aproximadamente 13 meses. El riesgo de que esto ocurra va en relación directa al grado del histológico.<sup>33-34</sup>

### **Presentación clínica.**

Debido a las características propias del espacio retroperitoneal, los tumores que aquí se presentan tienen un crecimiento lento por lo que logran alcanzar gran tamaño en ausencia de síntomas. El tamaño promedio al diagnóstico es de 20 cm; el 60% son mayores a 10 cm y solo el 6% miden 5 cm o menos. Algunos pacientes pueden presentarse con dolor abdominal inespecífico o una masa abdominal

palpable.<sup>11,35</sup>

### **Estadaje y clasificación por grado.**

Los SRTP se estadifican de acuerdo al sistema de clasificación TNM (Tumor, Lymph Nodes, Metastasis) de los sarcomas de tejidos blandos según la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y está basada en su tamaño, profundidad y grado histológico. Cabe señalar que todos los SRTP se clasifican como profundos. **(Tabla 1 y Tabla 2)**

Para clasificar a los sarcomas de tejidos blandos de acuerdo al grado histológico tradicionalmente se han usado las clasificaciones de cuatro grados o de tres grados como la americana de la AJCC y la europea de la Fédération Nationale des Centres de Lutte le Cancer (FNCLCC). Sin embargo, la clasificación más aceptada en la actualidad es el sistema francés de la FNCLCC, debido a que al comparar los dos sistemas, este último se vio favorecido al tener una mayor capacidad para predecir metástasis a distancia y mortalidad relacionada al tumor.<sup>36-37</sup>

El sistema de clasificación francés de la FNCLCC divide a los sarcomas en tres grados (Grado 1 al 3) y se basa principalmente en la diferenciación del tumor de acuerdo a su tipo histológico, al número de mitosis por campo de alto poder y al porcentaje de necrosis tumoral.<sup>36</sup>

En el 2001, *Coindre y colaboradores* reportaron que para un grupo de 1240 pacientes con sarcomas de tejidos blandos el factor más importante relacionado con la supervivencia libre de metástasis a distancia a 5 años era el grado tumoral: 90.8% para grado 1; 71.4% para grado 2 y 43.5% para grado 3.<sup>38</sup>

**Tabla 1. Clasificación TNM para sarcomas de tejidos blandos.**

<b><i>Tumor primario</i></b>	
TX	Tumor primario que no puede evaluarse
T0	No hay evidencia de tumor primario
T1	Tumor $\leq$ 5 cm en su diámetro mayor
T1a	Tumor superficial
T1b	Tumor profundo
T2	Tumor $>$ 5 cm en su diámetro mayor
T2a	Tumor superficial
T2b	Tumor profundo
<b><i>Nódulos linfáticos regionales</i></b>	
NX	Ganglios linfáticos regionales que no pueden evaluarse
N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Con metástasis en ganglios linfáticos regionales
<b><i>Metástasis a distancia</i></b>	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Con metástasis a distancia
<b><i>Grado histológico</i></b>	
GX	No puede evaluarse el grado
G1	Grado 1
G2	Grado 2
G3	Grado 3

**Tabla 2. Estadiaje de los sarcomas de retroperitoneo de acuerdo a la AJCC (7ª Ed. 2010)**

<i>Estadio clínico para sarcomas de retroperitoneo</i>	
<b>Estadio IA</b>	T1b N0 M0 G1, GX
<b>Estadio IB</b>	T2b N0 M0 G1, GX
<b>Estadio IIA</b>	T1b N0 M0 G2, G3
<b>Estadio IIB</b>	T2b N0 M0 G2
<b>Estadio III</b>	T2b N0 M0 G3 Cualquier T, N1, M0, Cualquier G
<b>Estadio IV</b>	Cualquier T, Cualquier N, M1, Cualquier G

En un análisis retrospectivo de pacientes con SRTP publicado en 2015 por *Gronchi y colaboradores* se encontró que la supervivencia global, la incidencia de recurrencia local y la de metástasis a distancia están en relación al grado histológico con 87%, 18% y 0% para liposarcoma grado 1; 54%, 44% y 9% para grado 2; y 41%, 33% y 44 % para grado 3, respectivamente.<sup>34</sup>

Además se ha identificado que determinados subtipos histológicos confieren un peor pronóstico en cuanto a recurrencia y supervivencia comparados con tumores como liposarcomas bien diferenciados. Un ejemplo de ello es el sarcoma pleomórfico indiferenciado.<sup>39</sup>

### **Abordaje diagnóstico-terapéutico.**

El diagnóstico y tratamiento de los SRTP se deben realizar idealmente en centros de referencia que tengan amplia experiencia en el manejo de este tipo de tumores.

Dentro de los estudios de imagen más útiles se encuentran la tomografía computada (TC) y la imagen de resonancia magnética (IRM), ya que permiten identificar la localización, tamaño, relación con otras estructuras anatómicas,

compresión de estructuras, posible origen del tumor, además de características en la apariencia del tumor como el componente graso de los liposarcomas; la TC permite también determinar la presencia de metástasis a distancia. El USG doppler permite descartar afección a determinados vasos o trombosis. El ultrasonido (USG) abdominal permite descartar otras alteraciones.<sup>40</sup>

## **Tratamiento.**

### ***Cirugía.***

Hasta la actualidad, la cirugía es el único manejo potencialmente curativo para este tipo de tumores, especialmente cuando se logra una resección macroscópica completa con márgenes amplios, ya que están relacionados a un mejor control local. Sin embargo, no siempre puede realizarse una resección de este tipo debido a la anatomía compleja del retroperitoneo.<sup>41-42</sup>

Muchas veces, para lograr el mejor resultado quirúrgico es necesaria la resección de los órganos adyacentes a pesar de no tener evidencia de su invasión, ya que en este tipo de tumores el objetivo principal de la cirugía es alcanzar márgenes patológicos negativos o R0. Para lograr lo anterior se ha descrito la técnica de resección compartamental o en bloque, que consiste en resecar completamente el tumor y las estructuras en contacto, como el colon ipsilateral, riñón y músculo psoas sin importar si están o no infiltradas.<sup>43-44</sup>

En una revisión de 204 pacientes con SRTP llevados a resección completa, el 91% presentó recurrencia local (RL) tras un seguimiento de 10 años.<sup>45</sup>

Existen dos estudios europeos que encontraron que la resección en bloque permite disminuir la RL comparada con la resección completa tradicional (RL de 55% vs 67% y 28% vs 48%, respectivamente), ambos sin beneficio en supervivencia global (SG).<sup>37,46</sup>

A pesar de ser llevados a resección completa, el principal sitio de recurrencia en estos pacientes es a nivel local con una supervivencia libre de falla local a 5 años

(SLFL) de alrededor del 55% y una supervivencia libre de metástasis a distancia (SLMD) a 5 años de 66% a 79%.<sup>41,47</sup>

En un análisis retrospectivo realizado por *Gronchi y colaboradores* de 337 pacientes con SRTP únicamente llevados a cirugía en varios centros de Europa entre el 2002 y 2011 se encontró que la SG a 5 años fue del 64% y la incidencia acumulada de RL y MD fue de 23.6% y 21.9%, respectivamente.<sup>34</sup>

La mortalidad atribuida a los SRTP se debe principalmente a su detección tardía, la alta tasa de recurrencia local (40 al 80%) y el alto riesgo de metástasis a distancia.<sup>48</sup>

### ***Radioterapia.***

Dadas las altas tasas de recurrencia local con cirugía sola, históricamente se ha combinado la cirugía con RT; esta última ha mejorado ampliamente en precisión, evolucionando desde la técnica en 2 dimensiones o 2D, basada en radiografías; planes conformados en base a reconstrucciones tomográficas en tres dimensiones (3D) que permiten determinar adecuadamente los órganos de riesgo y mejorar la dosimetría; técnicas de tratamiento altamente conformada a un volumen blanco conocida como radioterapia de intensidad modulada (IMRT por sus siglas en inglés); técnicas capaces de verificar cada uno de los tratamientos guiado por imagen (IGRT) y que permiten disminuir los errores de colocación; o las más recientes técnicas en cuatro dimensiones (4D) que toman en cuenta el movimiento durante el tratamiento.<sup>49</sup>

### **Radioterapia preoperatoria.**

Se ha descrito que cuando se ofrece RT antes de la cirugía (Radioterapia Preoperatoria o RTPreOp) aumenta la tasa de resección completa debido a la esterilización de la enfermedad microscópica alrededor de tumor, a su citoreducción y al riesgo disminuido de siembra por la manipulación quirúrgica.<sup>50-51</sup>

Otras de las ventajas de la RTPreOp son que el volumen grueso a tratar o GTV

(Gross Tumor Volume) está mejor definido; se pueden evitar tejidos normales debido a que se encuentran desplazados por el tumor; además de una mejor oxigenación del tumor que facilita el daño inducido por radiación sobre las células tumorales.<sup>52-53</sup>

Por dichas razones, cuando se anticipa que el paciente requerirá radioterapia, se prefiere que esta sea preoperatoria y con técnica IMRT para disminuir la toxicidad. Hasta el momento no hay estudios aleatorizados que determinen el valor de la RTpreOp versus posoperatoria, sin embargo, hay varios estudios retrospectivos en los cuales se ha observado que es una opción de tratamiento efectiva, segura y bien tolerada.<sup>54-55</sup>

Por ejemplo, en 2012 *Gronchi y colaboradores* reportaron los resultados de un análisis retrospectivo de 191 pacientes con SRTP, en donde el 70% recibió RTPreOp, con una incidencia acumulada de RL a 5 años de 27.5%, comparada con 49.3% en el grupo que recibió radioterapia postoperatoria (RTPostOp); sin embargo no se encontró una diferencia en supervivencia.<sup>56</sup>

### **Radioterapia intraoperatoria.**

En algunas ocasiones se opta por brindar radioterapia preoperatoria y complementarla con Radioterapia Intraoperatoria (RTIO), que permite irradiar directamente el lecho quirúrgico en el transcurso del evento quirúrgico, disminuyendo sustancialmente la radiación a los órganos adyacentes.<sup>57</sup>

Varios estudios han mostrado una mejoría significativa en control local al utilizar RTPreOp seguida de RTIO, sin mejorar la supervivencia global, comparada con cirugía sola.<sup>58</sup> *Gieschen y colaboradores* reportaron los resultados de un grupo de 37 pacientes tratados con RTpreOp y RTIO complementaria. Después de la RTpreOp se alcanzó una tasa de resección completa del 78%. El control local y la supervivencia fueron superiores cuando los pacientes habían recibido RTIO, 83% vs 60% y 74% vs 30%, respectivamente.<sup>59</sup>

### **Radioterapia postoperatoria.**



Históricamente se ha utilizado la radioterapia postoperatoria (RTPostOp), sin embargo no existen estudios aleatorizados que avalen claramente su utilidad. Por otro lado, existe el inconveniente de una mayor toxicidad sobre los órganos vecinos tales como riñones, intestino y médula espinal.<sup>60</sup>

*Catton y colaboradores* reportaron los resultados de un estudio retrospectivo de 104 pacientes tratados con radioterapia adyuvante, con la cual se observó una tendencia al retraso en la aparición de la recurrencia de 103 meses comparada con 30 meses con los pacientes que no lo recibieron.<sup>61</sup>

El grupo francés de sarcomas publicó los resultados de un estudio retrospectivo con 165 pacientes que recibieron radioterapia postoperatoria, estos presentaron mayor supervivencia libre de recurrencia, 55% comparada con 23% de los que no la recibieron; además de que encontraron que recibir RTpostOp es un factor pronóstico positivo para el control local.<sup>62</sup>

### ***Quimioterapia.***

En general los SRTP tienen poca respuesta al tratamiento con quimioterapia, por lo que su papel se limita a pacientes con enfermedad avanzada o metastásica. La sensibilidad a la quimioterapia depende del tipo histológico y el grado. Los principales agentes sistémicos son las antraciclinas y la ifosfamida. *Jones y colaboradores* encontraron que la respuesta al tratamiento era de 48% en liposarcoma mixoide comparada con 25% de liposarcomas desdiferenciados. Debido a lo anterior se han utilizado terapias como inhibidores de tirosina-cinasa o biológicos dirigidos contra blancos moleculares como MDM2 o CDK4; sin embargo, aún se encuentran en fase de experimental.<sup>9,63</sup>

Hasta no contar con evidencia de estudios prospectivos aleatorizados, en la práctica clínica diaria seguirá utilizándose la evidencia disponible y la experiencia clínica para guiar el manejo de los pacientes con SRTP.

### **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuál es el beneficio de agregar radioterapia perioperatoria en el tratamiento de los sarcomas de retroperitoneo tratados entre los años 2005 al 2015 en el Instituto Nacional de Cancerología de México?

### **4. JUSTIFICACIÓN.**

La piedra angular en el tratamiento de los sarcomas del retroperitoneo es quirúrgico, especialmente en el que se alcanza una resección completa. A pesar de lograr márgenes quirúrgicos negativos, existe una alta probabilidad de recurrencia.

Con la finalidad de disminuir el porcentaje de fallas, históricamente se ha utilizado radioterapia antes, durante o después de la cirugía. El tratamiento combinado ha logrado aumentar el éxito de la cirugía y disminuir significativamente las tasas de falla local y a distancia. Sin embargo, el uso de la radioterapia puede causar efectos adversos en los pacientes y hasta el momento no se han observado beneficios en la supervivencia. En la actualidad la mayoría de los centros oncológicos a nivel mundial prefieren ofrecer radioterapia antes de la cirugía si se considera que el paciente es candidato a la misma.

Dadas las diferentes opciones de tratamiento combinado y al hecho de que no contamos con la suficiente evidencia para determinar la mejor estrategia de manejo con radioterapia, consideramos de gran utilidad realizar un análisis de los pacientes con sarcomas de retroperitoneo tratados con radioterapia en nuestra institución evaluando sus características, la forma en que se realiza y si los resultados oncológicos concuerdan con los que reportan en la literatura.

Los resultados nos permitirán identificar factores relacionados con el pronóstico

de la enfermedad, diferencias y similitudes con el tratamiento ofrecido en otros centros para poder así determinar la mejor estrategia de tratamiento con radioterapia en los pacientes de nuestro medio; además servirá de base para futuros ensayos clínicos prospectivos que evalúen la utilidad de la radioterapia.

## **5. OBJETIVOS.**

### ***Objetivo principal.***

- Determinar el beneficio en control local (CL), supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) en los pacientes con sarcomas de retroperitoneo tratados con radioterapia entre los años 2005-2015 en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

### ***Objetivos secundarios.***

- Conocer las características particulares (edad, género) de los pacientes con sarcomas de retroperitoneo tratados con radioterapia entre los años 2005-2015 en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

- Conocer las características propias del tumor (primario o recurrente, histología, tamaño, grado histológico, etapa clínica) en los pacientes con sarcomas de retroperitoneo tratados con radioterapia entre los años 2005-2015 en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

- Conocer las características de la radioterapia (tipo de radioterapia: neoadyuvante, intraoperatoria, adyuvante; tiempo entre el evento quirúrgico y el inicio de radioterapia, dosis total, fraccionamiento, protracción, técnica, equipo de tratamiento, energía y toxicidad asociada) en los pacientes con sarcomas de retroperitoneo tratados con radioterapia entre los años 2005-2015 en el Instituto

Nacional de Cancerología de México.

- Conocer las características del tipo de tratamiento quirúrgico (tipo de cirugía y estado de los márgenes) en los pacientes con sarcomas de retroperitoneo tratados con radioterapia entre los años 2005-2015 en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

- Conocer las características de la recurrencia (tipo de recurrencia: local o sistémica; sitio de la recurrencia, tiempo de aparición desde el término del tratamiento, tratamiento recibido) en los pacientes con sarcomas de retroperitoneo tratados con radioterapia entre los años 2005-2015 en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **Diseño del estudio.**

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, analítico y longitudinal.

### **Universo del estudio.**

Todos los pacientes con diagnóstico de sarcoma de retroperitoneo que hayan recibido radioterapia entre el 1º de enero del 2005 al 30 de septiembre del 2015 en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

### **Tamaño de la muestra.**

Muestra por conveniencia de todos los pacientes con diagnóstico de sarcomas de retroperitoneo que hayan recibido radioterapia entre el 1º de enero del 2005 al 30 de septiembre del 2015 en el Instituto Nacional de Cancerología de México y que

cuenten con expediente clínico electrónico y físico completo.

### **Criterios de selección.**

#### ***Criterios de inclusión.***

Todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histopatológico confirmado de sarcoma de retroperitoneo que hayan recibido radioterapia preoperatoria, intraoperatoria, postoperatoria o definitiva del Instituto Nacional de Cancerología de México y que cuenten con expediente clínico electrónico y físico completo entre el 1º de enero del 2005 al 30 de septiembre del 2015.

#### ***Criterios de exclusión.***

Pacientes menores a 18 años, que no cuenten con diagnóstico histopatológico confirmado de sarcoma de retroperitoneo o que no hayan recibido radioterapia.

### **Procedimiento.**

Identificación de pacientes que cumplan los criterios de elegibilidad en las hojas de productividad diaria de la preconsulta con los diagnósticos iniciales de tumor de retroperitoneo, tumor abdominal o pélvico, sarcoma o liposarcoma de abdomen, pelvis o retroperitoneo; en la hoja de programación quirúrgica diaria; en la libreta de registro de pacientes tratados con radioterapia. Revisión de expedientes físicos, electrónicos incluyendo las hojas amarillas de tratamiento de radioterapia y archivos del departamento de Física Médica para almacenar la información obtenida en la base de datos electrónica.

### **Definición de variables.**

- Datos de filiación: número de expediente clínico en el Instituto Nacional de Cancerología de México (INCan).
- Edad: edad al diagnóstico y por grupo etáreo.

- Género: masculino o femenino.
- Fecha de primera vez: fecha de la primera valoración en el INCan.
- Fecha de diagnóstico: fecha del reporte confirmatorio de sarcoma de retroperitoneo obtenido posterior a revisión de laminillas, biopsia o cirugía.
- Presentación del tumor al diagnóstico: diagnóstico de tumor de novo versus recurrente.
- Tipo histológico: reporte histopatológico en el expediente clínico del paciente de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.
- Etapa clínica: definición del tumor de acuerdo a la clasificación TNM de la AJCC.
- Tamaño del tumor: dimensión del tumor expresada en centímetros referida en el reporte histopatológico y con la cual se pueda definir su diámetro mayor y volumen.
- Fecha de cirugía: fecha en la que se realizó el procedimiento quirúrgico con intento oncológico.
- Tipo de cirugía: tipo de cirugía o resección reportada en la hoja de procedimiento quirúrgico del expediente clínico. Se considera una resección quirúrgica completa cuando después de la resección el cirujano no observa evidencia macroscópica de tumor (independientemente si existen márgenes microscópicos negativos o R0 o márgenes microscópicos positivos o R1); o resección incompleta en caso de existir tumor residual macroscópico (R2). Resección simple cuando se realizó únicamente la escisión del tumor o en bloque cuando se también fueron resecados los órganos adyacentes.
- Márgenes: estado de los márgenes o bordes quirúrgicos del reporte histopatológico; calificados como positivos, negativos, y no valorables o no definidos.
- Grado histológico: la clasificación se realiza de acuerdo al sistema francés de la Fédération Nationale des Centres de Lutte le Cancer, FNCLCC que incluye grado 1 o bajo, grado 2 o intermedio y grado 3 o alto.
- Fecha de primera vez en radioterapia: definida por la fecha de la primera consulta de valoración en consulta externa u hospitalización con la finalidad de decidir si el paciente es o no candidato a recibir radioterapia.
- Tipo de radioterapia: modalidad de radioterapia recibida con relación al tiempo respecto a la cirugía; neoadyuvante o preoperatoria, intraoperatoria, y adyuvante

o posoperatoria.

- Dosis total: dosis final de radioterapia recibida, incluye la dosis de todas las fases o tipos tratamientos; se expresa en Gray (Gy).

- Fracciones: número total de sesiones de radioterapia externa recibidas.

- Fecha de inicio: fecha en que inicia el tratamiento con radioterapia externa.

- Fecha de término: fecha en que se completa la dosis total de radioterapia externa.

- Protracción: diferencia de días entre las fechas de inicio y término de radioterapia.

- Tiempo entre cirugía e inicio de radioterapia: número de días naturales transcurridos entre la fecha de la cirugía y la fecha de inicio de radioterapia.

- Técnica: técnica empleada en la planeación del tratamiento de radiación. Puede ser 3-D con disposición de campos opuestos anterior-posterior, 3-D conformada al Planning Target Volume (PTV) u otra.

- Equipo: equipo de radioterapia en el cual fue tratado el paciente. En el INCan se cuenta con equipos de radioterapia externa o aceleradores lineales marca Varian modelos C-iX, C-2100, Unique y C-600; además de equipo Theratron-1000 que en la actualidad ya no se tiene disponible. Equipo de radioterapia intraoperatoria LIAC. De acuerdo al tipo acelerador lineal, cada uno dispone de diferentes energías: C-iX y C-2100 (6 y 15 MV), C-600 y Unique (6 MV), Theratron- 1000 (1.25 MV), LIAC (4, 6, 8, 10 y 12 MeV).

- Toxicidad: define si existió o no toxicidad aguda o crónica, tipo de síntoma y grado de acuerdo a la clasificación de la Radiation Therapy Oncology Group (RTOG).

- Recurrencia: define si existió o no recaída de la enfermedad después de haber concluido el tratamiento hasta la última visita.

- Sitio de recurrencia: sitio anatómico en la cual se documentó la recaída de la enfermedad después de haber concluido el tratamiento, hasta la última revisión.

- Evento: define si existió persistencia o progresión de la enfermedad durante el seguimiento y hasta la última revisión.

- Fecha de recurrencia: define la fecha en que fue documentada la recurrencia.

- Fecha de evento: define la fecha en que fue documentada la persistencia o progresión.

- Tratamiento de la recurrencia: tipo de tratamiento oncológico de la recurrencia.

Incluye tratamiento quirúrgico, sistémico, radioterapia, mejor soporte médico, cuidados paliativos o ninguno.

- Quimioterapia: define si el paciente recibió o no tratamiento sistémico. Incluye concomitante con radioterapia o solo de forma paliativa.

-Esquema de quimioterapia: agente o agentes de quimioterapia utilizados.

- Fecha de última revisión: fecha en que el paciente fue valorado por última vez en cualquier servicio médico del hospital.

- Status: estado clínico del paciente y de la enfermedad documentado en la fecha de última revisión, definido como vivo o no, y con o sin enfermedad.

## **7. CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

De acuerdo a la Secretaría de Salud y al reglamento de la Ley General de Salud en su título segundo, de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos en su artículo No. 17, esta investigación es considerada de riesgo mínimo, por lo cual no se requirió de la firma de consentimiento informado.

## **8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó un análisis de regresión logística univariado y de regresión de Cox con todas las variables colectadas en relación a supervivencia y recurrencia. Posteriormente se realizaron las curvas de Kaplan y Meier tanto para supervivencia como para recurrencia. Para determinar las diferencias se llevó a cabo la prueba de log Rank test. El análisis estadístico fue hecho a través del programa R software (R Project for Statistical Computing, Wien).



## 9. RESULTADOS

Se identificaron en total 51 pacientes con SRTP que habían recibido radioterapia. De los cuales 29 (56.8%) fueron mujeres y 22 hombres. Las edades oscilaron entre 20-74 años con una media de 45.9 años (desviación estándar  $\pm$  12.9).

Treinta y tres (64.7%) con presentación de novo y dieciocho pacientes (35.3%) con tumor recurrente al diagnóstico.

El diámetro mayor de los tumores se documentó entre un rango de 4-55 cm con una media de 21.2 cm. Cuarenta y cinco (88.2%) eran mayores a 5 cm. Solo tres pacientes (5.9%) tenían tumores menores o iguales a 5 cm. En 3 no pudo identificarse el tamaño.

La etapa clínica de presentación más frecuente fue la III con diecinueve pacientes (37.3%), seguida de la etapa clínica IB con siete pacientes (13.7%) y en tercer lugar la etapa clínica IIB con cinco pacientes (9.8%). En veinte pacientes (39.2%) no se pudo identificar la etapa clínica ya que eran tumores recurrentes o tratados previamente en otra institución. No se documentaron pacientes que hayan recibido radioterapia y que hayan tenido ganglios positivos o metástasis a distancia.

El tipo histológico más frecuente fue el liposarcoma con 33 de 51 de los casos (64.7%), seguido del leiomiomasarcoma 8/51 (15.6%), sarcoma fusocelular 5/51 (9.8%), dos sarcomas sinoviales (3.9%), un sarcoma pleomorfo, un sarcoma pleomórfico indiferenciado y un sarcoma neurogénico. Las características generales de los pacientes se muestran en la **Tabla 3**.

El grado histológico más frecuente fue el grado 3 o alto con veintisiete de 51 de los tumores analizados (53%) , dieciocho (35.3%) de grado 1 y seis (11.7%) de grado 2.

**Tabla 3. Características generales de 51 pacientes con diagnóstico de sarcoma de retroperitoneo tratados con radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología del 2005 al 2015.**

<i>Variable</i>	<b>Todos los pacientes (n=51) Valor o número. (%)</b>
<i>Edad (años)</i>	
Media	45.9
Rango	20-74
<i>Género</i>	
Masculino	22 (43.2)
Femenino	29 (56.8)
<i>Presentación</i>	
De novo	33 (64.7)
Recurrente	18 (35.3)
<i>Diámetro mayor (cm)</i>	
Media	21.2
Rango	4-55
<i>Tamaño del tumor (cm)</i>	
≤ 5	3 (5.9)
> 5	45 (88.2)
Desconocido	3 (5.9)
<i>Grado</i>	
Bajo	18 (35.3)
Intermedio	6 (11.7)
Alto	27 (53)
<i>Histopatología</i>	
Liposarcoma	33 (64.7)
Leiomiomasarcoma	8 (15.6)
Sarcoma fusocelular	5 (9.8)
Sarcoma sinovial	2 (3.9)
Otros	3 (6)
<i>Tipo de resección</i>	
Simple completa	27 (53)
Simple incompleta	2 (3.9)
En bloque completa	17 (33.4)
En bloque incompleta	2 (3.9)
Otra	1 (1.9)
<i>Márgenes</i>	
Positivos	24 (47)
Negativos	6 (11.8)
No valorables o no referidos	21 (41.2)
<i>Quimioterapia</i>	
QTRT	2 (3.9)
Paliativa	8 (15.7)

De los treinta y tres liposarcomas identificados, diecisiete (51.5%) de ellos fueron indiferenciados y el resto (48.5%) bien diferenciados. Dieciseis (48.5%) fueron liposarcomas de tipo esclerosante, cuatro (12.1%) de tipo mixoide y tres (9.1%) tipo pleomórfico. El resto (30.3%) con componente mixto o no referido.

En cuanto al grado de los liposarcomas identificados, los de grado 1 y 3 tuvieron la misma proporción 15/33 (45.5%, respectivamente); solo 3/33 (9%) fueron de grado intermedio.

Respecto al tratamiento quirúrgico ofrecido a los 51 pacientes, uno de ellos se consideró irreseccable durante el procedimiento por lo que solo se realizó laparotomía y biopsia (1.9%). A veintisiete pacientes (53%) se les realizó una resección simple completa; a dos (3.9%) resección simple incompleta; a diecisiete (33.4%) una resección en bloque completa; y 2 (3.9%) fueron llevados a resección en bloque incompleta. En 2 pacientes (3.9%) no se tuvo información acerca del tipo de resección ya que fueron operados fuera de nuestra institución.

Únicamente en seis (11.8%) casos los márgenes de resección en el reporte histopatológico se reportaron como negativos, veinticuatro (47%) fueron positivos y veintiuno (41.2%) no valorables o no referidos.

La mayor parte de los pacientes analizados recibió RTpostOp, 50 de 51 pacientes (98%), tres de ellos la recibieron fuera del Instituto y solo tres pacientes (5.9%) la recibieron combinada con IORT seguida de radioterapia externa adyuvante. Únicamente un paciente (2%) recibió radioterapia externa preoperatoria. Las características de la radioterapia se muestran en la **Tabla 4**.

La dosis total media de radioterapia externa fue de 53.3 Gy (30-66.6 Gy) con una desviación estándar de  $\pm 6.95$ , dividida en 10-37 fracciones. El fraccionamiento más frecuentemente utilizado fue el de 1.8 Gy/fracción. En el caso de la IORT, se brindó tratamiento en el equipo LIAC (Info and Tech, Roma, Italia), 2 de ellos con dosis de 12.5 Gy y uno con 15 Gy, la energía utilizada fue de 6 u 8 MeV.

El tiempo promedio de protracción fue de 49 días (14-88 días) con una desviación estándar de  $\pm 11.96$  días.

El tiempo transcurrido entre la cirugía y el inicio de la radioterapia adyuvante osciló entre 33-202 días con una media de 85.2 días.

**Tabla 4. Características de la radioterapia recibida en 51 pacientes con diagnóstico de sarcoma de retroperitoneo tratados en el Instituto Nacional de Cancerología del 2005 al 2015.**

<i>Característica</i>	<b>Todos los pacientes (n=51) Valor o número. (%)</b>
<i>Tipo de radioterapia</i>	
Preoperatoria	1 (2)
Postoperatoria	50 (98)
<i>Radioterapia intraoperatoria + externa</i>	3 (5.9%)
<i>Dosis de radioterapia (Gy)</i>	
Media	53.3
Rango	30-66.6
Desviación estándar	± 6.95
<i>Protracción (días)</i>	
Media	49
Rango	14-88
Desviación estándar	± 11.96
<i>Tiempo entre cirugía y radioterapia (días)</i>	
Media	85.2
Rango	33-202
Desviación estándar	± 35.73
<i>Equipos de radioterapia externa</i>	
Theratron-1000	1 (1.9)
Clinac-600	8 (15.7)
Unique	1 (1.9)
Clinac-2100	18 (35.3)
Clinac-iX	17 (33.3)
Se desconoce	6 (11.9)
<i>Técnica</i>	
3D AP-PA	33 (64.7)
3D Conformada	13 (25.5)
Se desconoce	5 (9.8)
<i>Energía (MV)</i>	
1.25	1 (1.9)
6	9 (11.7)
15	32 (62.7)
6 y 15	3 (5.9)

Los pacientes recibieron radioterapia externa en aceleradores lineales de Varian Medical Systems, Palo Alto, California con la siguiente distribución: dieciocho pacientes (35.3%) en Clinac-2100; diecisiete (33.3%) en Clinac-iX; ocho (15.7%) en Clinac-600; uno (1.9%) en el acelerador lineal Unique y uno más en el Theratron-1000 (Theratronics International Ltd, Kanata, Canadá).

A excepción de un paciente (1.9%) tratado con energía de 1.25 MV, la energía utilizada en los equipos de tratamiento fue de 6 y 15 MV. Treinta y dos de los

tratamientos (62.7%) utilizaron 15 MV. Nueve pacientes fueron tratados con energía de 6 MV (11.7%) y tres con energías combinadas de 6 y 15 MV (5.9%).

A todos los pacientes se les realizó simulación por tomografía. La técnica de radioterapia más utilizada fue en 3D con dos campos opuestos anterior-posterior en treinta y tres casos (64.7%), seguida por 13 casos (25.5%) con técnica 3D conformada al volumen de tratamiento. No se conoció la técnica empleada en los casos tratados fuera de nuestra institución (9.8%).

En seis pacientes no se pudo documentar la técnica de colocación de campos, el equipo de tratamiento ni la energía utilizada.

En total, diez de los 51 pacientes (19.6%) recibieron en algún momento tratamiento sistémico con quimioterapia. Dos (3.9%) de forma concomitante con radioterapia a base de adriamicina. Ocho (15.7%) con finalidad paliativa como tratamiento de la persistencia, recurrencia o progresión de la enfermedad. Para 41 pacientes (78.4%), la quimioterapia no formó parte del tratamiento.

Los esquemas utilizados fueron 4 de ellos con la combinación de adriamicina e ifosfamida; 5 con adriamicina sola; uno con ifosfamida sola.

La media de seguimiento fue de 2.56 años (935.9 días) con un rango entre 1 mes a 9.8 años (30-3579 días).

Durante el seguimiento se documentó recurrencia en veintiseis de 51 pacientes (51.1%); veintidos de tipo local (84.6%) y cuatro (15.4%) sistémica.

Catorce pacientes de los 51 pacientes analizados (27.4%) se mantuvieron sin datos de enfermedad recurrente durante el seguimiento. En seis pacientes (11.8%) no se pudo documentar si existió recurrencia debido a que continuaron su seguimiento fuera de nuestra institución.

Se documentaron cuatro pacientes (7.8%) con progresión de la enfermedad (3 a nivel intraabdominal y una a pulmón). Uno de 51 pacientes (1.9%) presentó persistencia de la enfermedad a nivel retroperitoneal después del tratamiento.

La media de supervivencia libre de enfermedad para todos los pacientes fue de 1.66 años (608 días o 19.9 meses).

Los sitios de recurrencia fueron once de veintiseis (42.3%) a nivel retroperitoneal. Ocho (30.8%) a nivel intraabdominal. Dos (7.7%) en ganglios inguinales. Una (3.8%) en ganglios pélvicos y cuatro (15.4%) a nivel pulmonar.

De las 26 recurrencias presentadas, diecisiete (65.4%) se trataron con re-resección quirúrgica. Cuatro (15.4%) con tratamiento sistémico. En dos (7.7%) se optó por solo brindar mejor soporte médico o cuidados paliativos. Dos (7.7%) no recibieron ningún tipo de tratamiento. En un paciente (3.8%) no se tuvo registro del manejo. Ninguno recibió radioterapia como parte de este tratamiento de la recurrencia.

Para la última consulta de seguimiento habían veintitres pacientes (45%) vivos sin enfermedad. Veintidos vivos con enfermedad (43.1%). Se documentó un total de seis muertes, dos pacientes (3.9%) habían muerto sin enfermedad y cuatro a causa de la enfermedad (8%).

En el análisis de regresión logística univariado ninguno de los factores evaluados se relacionó de forma estadísticamente significativa a recurrencia o supervivencia. Los resultados se muestran en las **Tablas 5 y 6**.

**Tabla 5. Análisis de regresión logística univariado para factores potencialmente relacionados a supervivencia en 51 pacientes con diagnóstico de sarcoma de retroperitoneo tratados con radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología del 2005 al 2015.**

<i>Variable</i>	<b>Estimado</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Valor de p</b>
<i>Edad</i>	-0.01	0.03	0.73
<i>Género (Hombre vs Mujer)</i>	0.27	0.88	0.75
<i>Márgenes (Positivo vs Negativo)</i>	0.17	1.01	0.86
<i>Presentación (Recurrente vs de novo)</i>	-1.34	1.14	0.24
<i>Resección (simple vs en bloque)</i>	0.05	0.41	0.91
<i>Grado (alto vs intermedio vs bajo)</i>	16.69	2624	0.99
<i>Tamaño (<math>\leq 5</math> cm vs <math>&gt; 5</math> cm)</i>	15.86	2797	0.99
<i>Histología (liposarcoma vs no lipo)</i>	-1.55	0.94	0.09
<i>Dosis de RT (&lt;53.3 Gy vs &gt; 53.3 Gy)</i>	-0.05	0.06	0.37
<i>Tiempo entre Qx y RT</i>	0.01	0.01	0.14
<i>Protracción</i>	-0.05	0.04	0.24
<i>Técnica de RT (3D APPA vs 3D Conformada)</i>	-0.63	1.16	0.59
<i>Energía (6 vs 15 MV)</i>	-0.44	0.69	0.52
<i>QTRT (si vs no)</i>	-15.83	2797	0.99
<i>Periodo libre de enfermedad</i>	0.01	0.01	0.53
<i>Sitio de recaída (local vs distancia)</i>	-18.31	3242	0.99
<i>Tratamiento de recurrencia (otro vs Qx)</i>	-0.51	1.08	0.64

**Tabla 6. Análisis de regresión logística univariado para factores potencialmente relacionados a recurrencia en 51 pacientes con diagnóstico de sarcoma de retroperitoneo tratados con radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología del 2005 al 2015.**

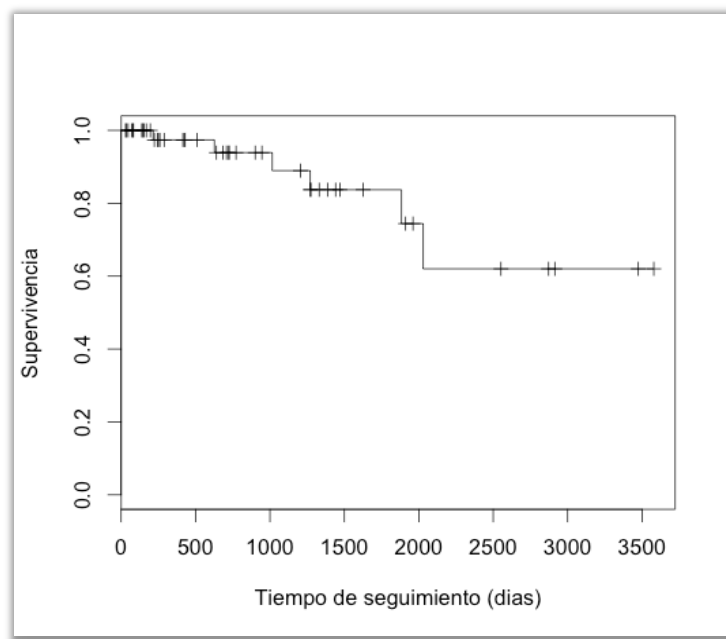
<i>Variable</i>	<b>Estimado</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Valor de p</b>
<i>Edad</i>	-0.01	0.03	0.59
<i>Género (Hombre vs Mujer)</i>	1.14	0.76	0.13
<i>Márgenes (Positivos o no valorables vs Negativo)</i>	-1.13	0.76	0.14
<i>Presentación (Recurrente vs de novo)</i>	0.28	0.68	0.68
<i>Resección (simple vs en bloque)</i>	-0.57	0.33	0.08
<i>Resección (completa o incompleta)</i>	-16.03	2399	0.99
<i>Grado (alto vs intermedio vs bajo)</i>	0.25	0.34	0.47
<i>Tamaño (<math>\leq 5</math> cm vs <math>&gt; 5</math> cm)</i>	-0.04	1.27	0.97
<i>Histología (liposarcoma vs no lipo)</i>	0.41	0.71	0.56
<i>Dosis de RT (&lt;53.3 Gy vs &gt; 53.3 Gy)</i>	0.07	0.05	0.19
<i>Tiempo entre Qx y RT</i>	-0.01	0.01	0.67
<i>Protracción</i>	0.02	0.03	0.57
<i>Técnica de RT (3D APPA vs 3D Conformada)</i>	-0.92	0.78	0.24
<i>Energía (6 vs 15 MV)</i>	0.76	0.59	0.20
<i>QTRT (si vs no)</i>	15.91	2399	0.99

En la **Figura 1** se muestra la curva de supervivencia global para el total de la muestra analizada, la cual estuvo conformada por un total de 51 pacientes con diagnóstico de sarcoma de retroperitoneo tratados con radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2005 al 2015.

No se encontró una relación estadísticamente significativa para la supervivencia global con respecto a la dosis de radioterapia recibida ( $\leq 53.3$  Gy vs  $>53.3$  Gy;  $p=0.737$ ). (**Figura 2**).

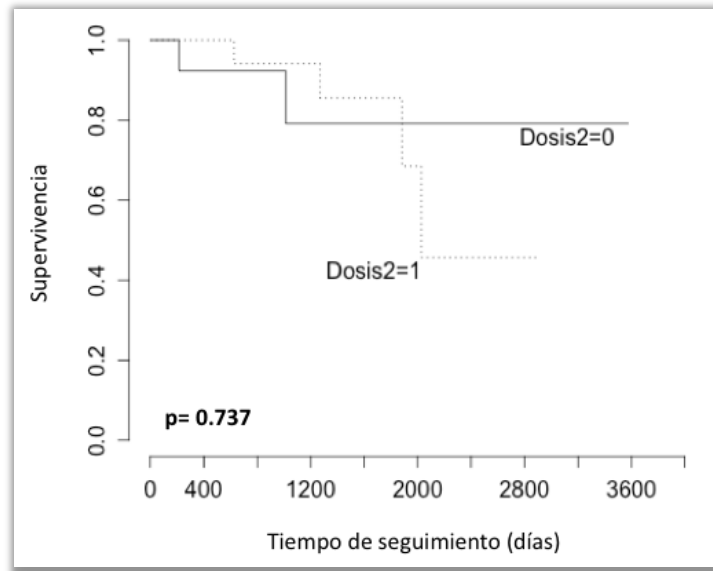
Tampoco se encontró relación estadísticamente significativa al relacionar la combinación de presentación del tumor con el tipo de resección (Tumor recurrente con resección completa vs Tumor recurrente con resección incompleta vs Tumor de novo con resección completa vs Tumor de novo con resección incompleta;  $p=0.722$ ). (**Figura 3**)

**Figura 1. Curva de supervivencia global en 51 pacientes con diagnóstico de sarcoma de retroperitoneo tratados con radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología.**

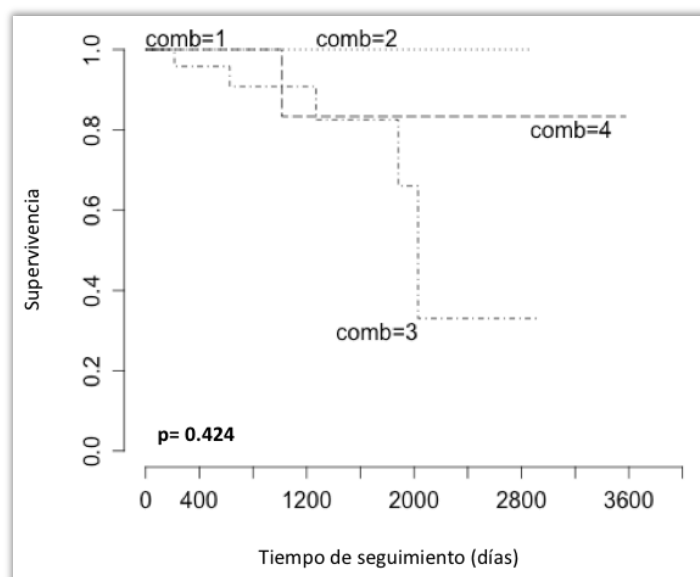




**Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global en 51 pacientes con diagnóstico de sarcoma de retroperitoneo tratados con radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología con relación a la *dosis de radioterapia*  $\leq 53.3$  Gy (=0) versus  $> 53.3$  Gy(=1).**



**Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global en 51 pacientes con diagnóstico de sarcoma de retroperitoneo tratados con radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología con relación a la *combinación tumor recurrente con resección completa* (=1) vs *tumor recurrente con resección incompleta* (=2) vs *tumor de novo con resección completa* (=3) vs *tumor de novo con resección incompleta* (=4).**

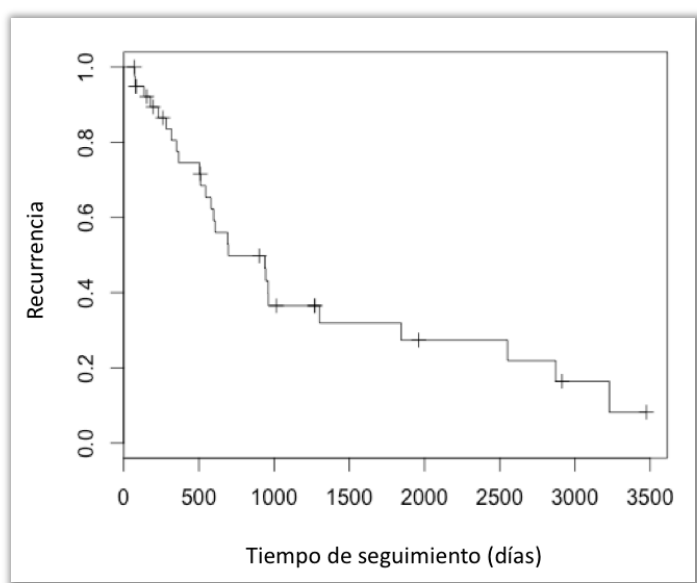


En la **Figura 4** se muestra el comportamiento de la curva de supervivencia libre de recurrencia. De los 51 pacientes analizados, 26 presentaron algún tipo de recurrencia durante el seguimiento.

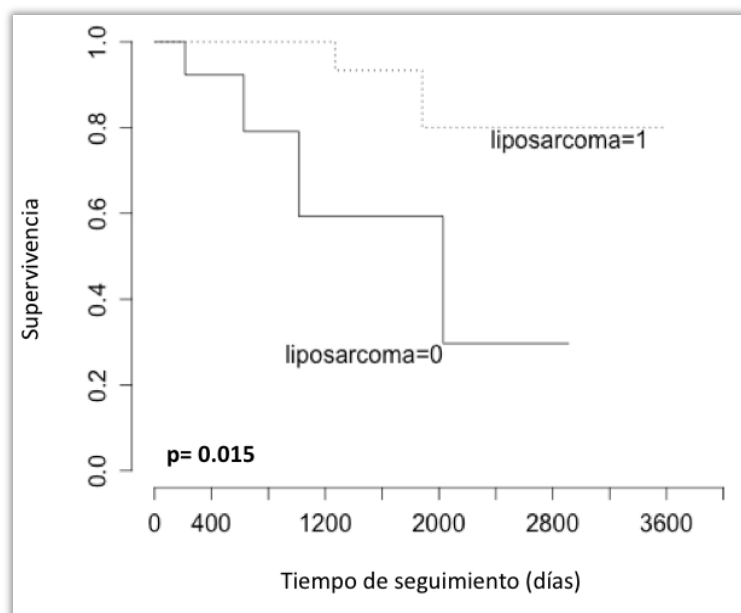
Las curvas de Kaplan-Meier a través de la prueba de Log-rank permitieron identificar que existe una diferencia estadísticamente significativa en supervivencia libre de recurrencia de acuerdo al tipo histológico (liposarcoma vs no liposarcoma;  $p=0.015$ ) que favorece al grupo de liposarcomas. (**Figura 5**)

La presentación del tumor (de novo vs recurrente;  $p=0.195$ ), el grado histológico (grado 1 y 2 vs grado 3;  $p=0.0875$ ), el tipo de resección (completa vs incompleta;  $p=0.464$ ) ni la dosis de radioterapia ( $\leq 53.3$  Gy vs  $> 53.3$  Gy;  $p=0.299$ ) fueron factores que influyeran en la supervivencia libre de recurrencia. (**Figuras 6-9**)

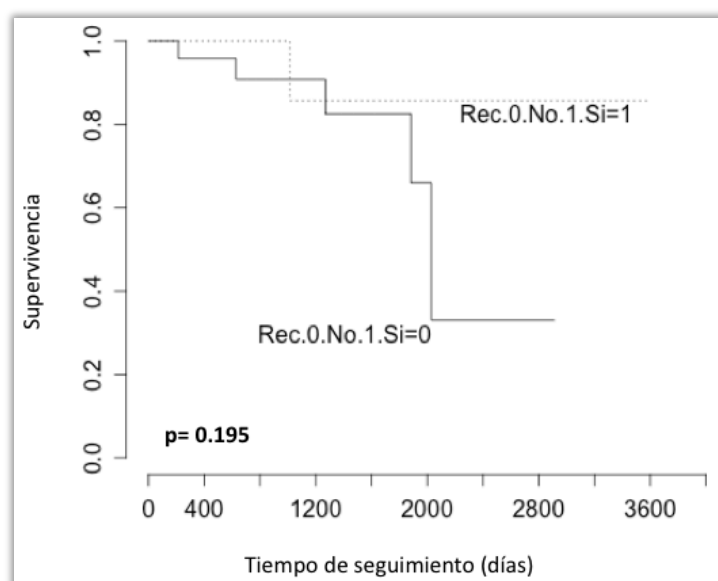
**Figura 4. Curva de supervivencia libre de recurrencia en 51 pacientes con diagnóstico de sarcoma de retroperitoneo tratados con radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología.**



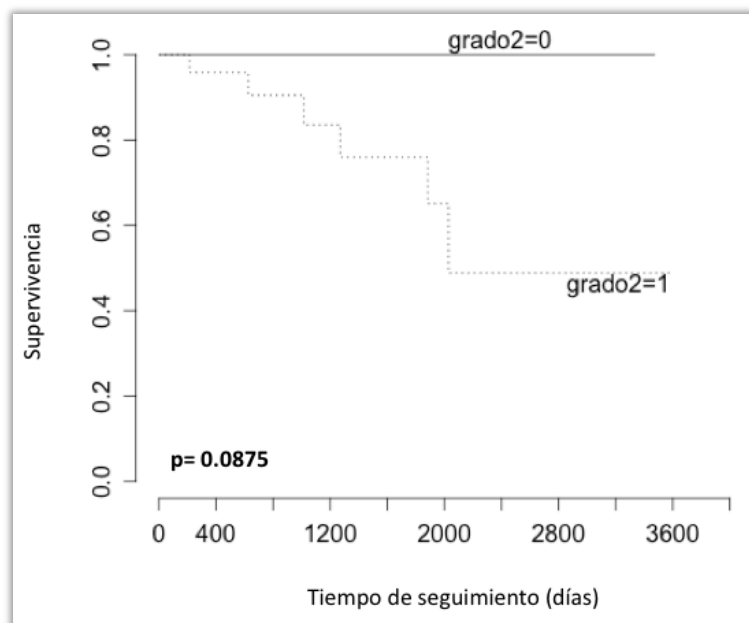
**Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de recurrencia en 51 pacientes con diagnóstico de sarcoma de retroperitoneo tratados con radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología comparando estirpe histológica: *liposarcoma (=1) versus no liposarcoma (=0)*.**



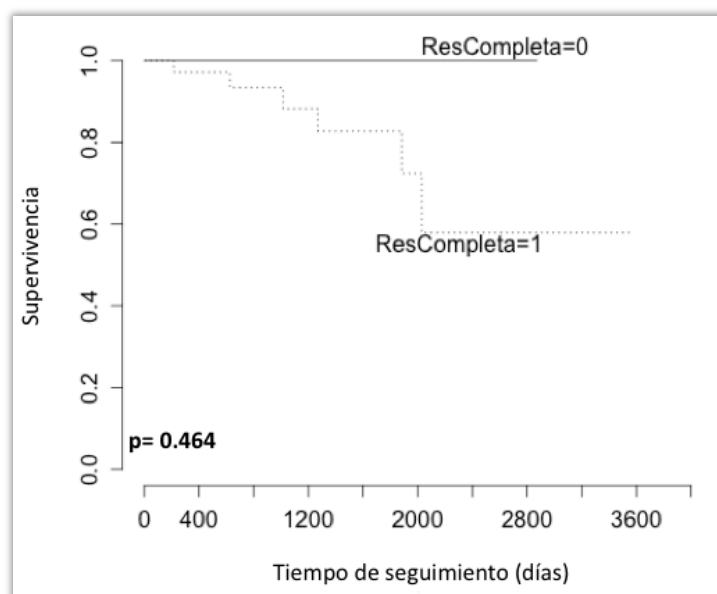
**Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de recurrencia en 51 pacientes con diagnóstico de sarcoma de retroperitoneo tratados con radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología con relación a la *presentación del tumor: de novo (=1) versus recurrente (=0)*.**



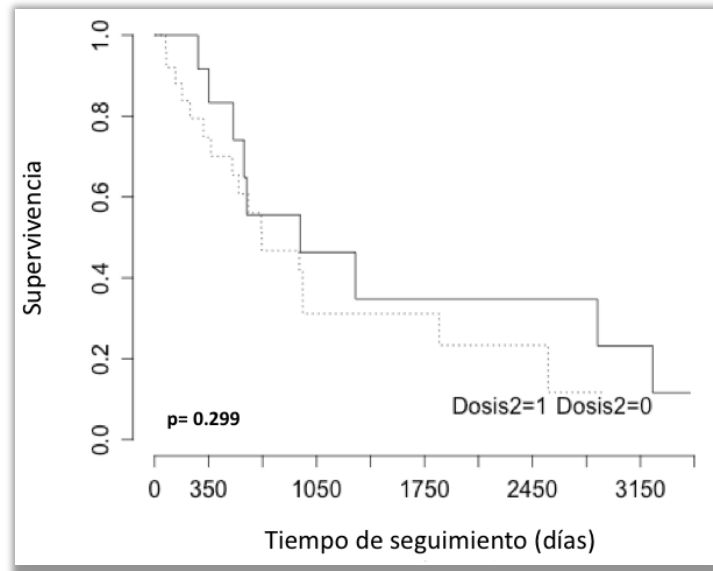
**Figura 7. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de recurrencia en 51 pacientes con diagnóstico de sarcoma de retroperitoneo tratados con radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología con relación al *grado histológico 1 y 2 (=0) versus grado 3 (=1)*.**



**Figura 8. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de recurrencia en 51 pacientes con diagnóstico de sarcoma de retroperitoneo tratados con radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología con relación al tipo de resección: *completa (=0) versus incompleta (=1)*.**



**Figura 9. Curvas de Kaplan y Meier para supervivencia libre de recurrencia en 51 pacientes con diagnóstico de sarcoma de retroperitoneo tratados con radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología con relación a la dosis de radioterapia  $\leq 53.3$  Gy (=0) versus  $> 53.3$  Gy (=1).**



En la **Tabla 7** se muestran los resultados del análisis de regresión logística multivariado, en donde el único factor que tuvo un impacto significativo sobre la supervivencia global fue el tipo histológico (liposarcoma vs no liposarcoma) con un riesgo de muerte de 0.143 ( $p= 0.033$ ) para los liposarcomas, lo que se traduce como menor riesgo de mortalidad cuando esta histología se presenta comparada con los no liposarcomas.

El género (hombre vs mujer;  $p=0.821$ ) y la edad ( $p= 0.903$ ) no influyeron sobre la supervivencia global.

**Tabla 7. Análisis de regresión logística multivariado para factores potencialmente relacionados supervivencia global en 51 pacientes con diagnóstico de sarcoma de retroperitoneo tratados con radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología.**

<i>Variable</i>	<b>Coficiente</b>	<b>Exp (coeficiente)</b>	<b>Error estándar (coeficiente)</b>	<b>Valor de p</b>
<i>Histología (liposarcoma vs no liposarcoma)</i>	-1.948	0.143	0.910	0.033
<i>Edad</i>	0.005	1.005	0.042	0.903
<i>Género (Hombre vs Mujer)</i>	0.199	1.220	0.882	0.821

Se documentó toxicidad por radioterapia externa en treinta y cinco pacientes (68.6%). Diez pacientes (19.6%) no presentaron toxicidad durante el tratamiento y en seis casos (11.8%) no fue registrada en el expediente.

La toxicidad aguda más frecuentemente documentada (96%) fue de tipo gastrointestinal (náuseas, vómito o diarrea). No se registró ningún evento grave o de grado 4.

Con respecto a la toxicidad crónica, sólo fue reportada en un paciente que presentó toxicidad grado 2 de tipo renal confirmada por disminución de la tasa de filtración glomerular por medio de gammagrama renal; en el resto no fue registrada o no se presentó.

La frecuencia y grado de toxicidad aguda y crónica de acuerdo a la clasificación de la RTOG se muestran en la **Tabla 8**.

En el análisis de regresión logística univariado no se identificó que la dosis de radioterapia ( $\leq 53.3$  Gy vs  $> 53.3$  Gy;  $p= 0.20$ ), el tiempo de protracción ( $\leq 49$  días vs  $> 49$  días;  $p= 0.43$ ), la técnica de radioterapia (3D APPA vs 3D Conformada;  $p= 0.38$ ), el tiempo entre la cirugía y el inicio de radioterapia ( $\leq 85$  días vs  $> 85$  días;  $p= 0.63$ ) ni el tamaño del tumor ( $\geq 5$  cm vs  $> 5$  cm;  $p= 0.10$ ) estuvieran relacionadas a mayor toxicidad aguda. (**Tabla 9**)

**Tabla 8. Distribución del número de pacientes que presentaron toxicidad de acuerdo a la RTOG de los 51 pacientes con sarcomas de retroperitoneo tratados con radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología.**

Tipo de toxicidad	Grado 1 (no. de casos)	Grado 2 (no. de casos)	Grado 3 (no. de casos)	Grado 4 (no. de casos)
<u>Aguda</u>				
<i>Gastrointestinal</i>				
Náuseas	11	2	-	-
Vómito	4	2	-	-
Diarrea	16	9	5	-
<i>Piel</i>				
Radioepitelitis	10	-	-	-
<u>Crónica</u>				
Renal		1		

**Tabla 9. Análisis de regresión logística univariado para factores potencialmente relacionados a toxicidad aguda en 51 pacientes con diagnóstico de sarcoma de retroperitoneo tratados con radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología.**

<i>Variable</i>	<b>Estimado</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Valor de p</b>
<i>Dosis (<math>\leq 53.3</math> Gy vs <math>&gt; 53.3</math> Gy)</i>	-1.09	0.86	0.20
<i>Protracción (<math>\leq 49</math> días vs <math>&gt; 49</math> días)</i>	0.57	0.73	0.43
<i>Técnica (3D APPA vs 3D Conformada)</i>	-0.65	0.75	0.38
<i>Tiempo entre Qx y RT (<math>\leq 85</math> días vs <math>&gt; 85</math> días)</i>	0.34	0.73	0.63
<i>Tamaño del tumor (<math>\geq 5</math> cm vs <math>&gt; 5</math> cm)</i>	2.11	1.29	0.10

## 10. DISCUSIÓN.

Al ser un estudio retrospectivo, tenemos en cuenta que la población es sumamente heterogénea a causa del sesgo natural que ocurre en la selección de los pacientes y en el tratamiento recibido. Además de que existen importantes limitaciones debido al pequeño tamaño de la muestra, conformada únicamente por los pacientes que recibieron radioterapia y que no representa a toda la población de pacientes con sarcomas de retroperitoneo tratados en nuestra Institución.

En cuanto al grupo de edad más frecuentemente afectado y a la proporción de afección por género, nuestros resultados tuvieron el mismo comportamiento que en otros estudios, afectando casi por igual tanto a hombres como a mujeres con una relación de 1.3 mujeres por cada hombre. La mayoría en edad productiva de 30 a 59 años de edad con el 35.3% en la quinta década de la vida.<sup>9</sup>

De la misma forma que lo describe la literatura y como lo describió *Gyorky et al* del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, los tumores más frecuentes en nuestro estudio fueron el liposarcoma y en segundo lugar el leiomioma (64.7% y 15.6%, respectivamente); en su mayoría de alto grado (53%).<sup>14</sup>

Los tumores tratados en nuestro centro son de tamaño muy grande (media 21.2 cm, rango 4-55 cm) y en donde sólo el 5.8% fueron menores a 5 cm,

correspondiente con lo reportado (alrededor del 6%). El grupo chino de Yee-Lee et al reportó tumores con diámetro mayor de 43 cm, con hasta casi la mitad (42.9%) de más de 20 cm.<sup>64-65</sup>

Según la AJCC, la medida de 5 cm corresponde a la medida que permite discriminar a los sarcomas de retroperitoneo entre diferentes estadios clínicos con diferente pronóstico.<sup>7</sup> Los resultados de nuestro estudio no encontraron diferencia con respecto a supervivencia o recurrencia con respecto al tamaño menor o mayor a 5 cm.

Es muy importante mencionar que hasta el momento, la piedra angular del tratamiento de los sarcomas es la cirugía, idealmente con resección completa. Antes de recibir radioterapia, los pacientes en su mayoría habían sido resecados completamente como lo indica el grupo Trans-Atlántico.<sup>3</sup> De estos solo el 12% fueron negativos en el reporte final, el resto fueron positivos o no valorables. A comparación de otros estudios<sup>4,8,41-48</sup> en el nuestro no observamos una diferencia estadísticamente significativa en supervivencia según el tipo de resección, los márgenes quirúrgicos, ni tampoco el tiempo transcurrido entre la cirugía y el inicio de la radioterapia.

El hallazgo más importante de nuestro estudio fue la relación que existe entre la supervivencia global y la supervivencia libre de recurrencia con el tipo histológico del tumor. Observamos en las curvas de Kaplan-Meier ( $p= 0.015$ ) y en el análisis multivariado (riesgo de muerte de 0.14;  $p= 0.033$ ) que los liposarcomas tienen mejor pronóstico comparados con los tumores de histología no liposarcoma. Esta misma asociación ha sido previamente identificada en múltiples análisis retrospectivos de otros centros internacionales y está teóricamente relacionada a las características radiobiológicas de los SRTP, definidas principalmente por el tipo histológico del liposarcoma que le confieren mayor sensibilidad a la radiación comparada con los no liposarcoma y que se traduce como mejor control local y supervivencia.<sup>4,8,48,69</sup>



A comparación de otros estudios retrospectivos<sup>4,8,70,71</sup> en donde la edad, el género, el tipo de presentación del tumor y grado histológico influyeron en el desenlace oncológico, nuestro estudio aparentemente no tuvo el suficiente número de pacientes para poder demostrar una relación estadísticamente significativa relacionada con estos factores.

El beneficio de la radioterapia para el manejo de los SRTP no está sustentado en estudios prospectivos y en la actualidad se prefiere que esta se administre preferentemente antes de la cirugía con la finalidad de evitar complicaciones por toxicidad; existen varios estudios que utilizan RTpostOp como parte del tratamiento.<sup>4,66-67</sup>

En nuestro estudio el 98% de los pacientes recibieron RTpostOp y únicamente un paciente recibió radioterapia antes de la cirugía, por lo que probablemente estemos limitando las ventajas en toxicidad que en teoría provee la radioterapia antes de la cirugía.<sup>50-56</sup> Bishop et al evaluó la toxicidad en 121 pacientes tratados con cirugía y radioterapia en el MD Anderson Cancer Center, encontrando que la tasa de complicaciones fue mayor con radioterapia postoperatoria comparada con radioterapia preoperatoria (20% vs 0%;  $P < 0.001$ ).<sup>4</sup>

Nuestro estudio identificó que la toxicidad aguda fue del 68%, siendo en su mayoría a nivel gastrointestinal. No se reportó toxicidad grado 4. Este resultado es similar o incluso menor a la reportada en otras series tratadas con radioterapia 3D conformada.<sup>72</sup> Sin embargo, es importante señalar que en el 10% de los casos no fue reportada la toxicidad aguda y que la toxicidad crónica solo se reportó en un paciente; por lo que probablemente la toxicidad real sea mayor.

Estudios previos han demostrado mayor morbi-mortalidad con dosis de radioterapia postoperatoria mayores a 50-55 Gy.<sup>73-74</sup> No encontramos relación significativa entre la dosis de radioterapia, el tiempo de prostración, la técnica de radioterapia, el tiempo entre la cirugía y el inicio de la RT, ni el tamaño del tumor que estuviera relacionada a la toxicidad.

El uso de IMRT ha permitido la administración de dosis altas de radiación al retroperitoneo, manteniendo un adecuado índice terapéutico con control local a 2 años de hasta 57%, toxicidad aguda grado 1-2 del 33% y toxicidad crónica del 24%.<sup>68</sup> Debido a la alta toxicidad que presentan los pacientes con SRTP, en la actualidad se prefiere que el tratamiento se brinde idealmente con IMRT. Ningún paciente de nuestro estudio recibió tratamiento con esta técnica; todos fueron tratados con la modalidad de 3D conformada o 3D con campos anterior-posterior opuestos.

El pobre acceso a técnicas altamente conformadas puede estar relacionado a la poca disponibilidad de equipos de tratamiento en nuestro centro; solo un tercio de los pacientes se trató en el acelerador lineal Clinac-iX; aunado al prolongado tiempo entre la cirugía y el inicio de la radioterapia (media de 85 días). A pesar de esto, el tiempo de prostración (media  $49 \pm 12$  días) es adecuado en nuestros pacientes, así como la dosis administrada, con una media de 53.3 Gy.

Cuando se combina el tratamiento quirúrgico con la radioterapia, la mayoría de las series reportan una tasa de recurrencia a 5 años del 40 al 80%.<sup>4-5</sup> En nuestro estudio se encontró que a 2.5 años de seguimiento la tasa de recurrencia fue del 51%, la supervivencia libre de enfermedad tuvo una media de 1.6 años (19.9 meses) y una supervivencia global del 88%. Estos resultados son discretamente menores a los reportados en estudios retrospectivos realizados en centros de reconocimiento internacional como el MD Anderson Cancer Center en donde *Bishop et al* se reportó a 5 años un control local del 56% y una supervivencia global del 57%.<sup>4,8</sup>

Es importante señalar que en esos centros el número de pacientes y los años de seguimiento fueron mucho mayores, además de que el tratamiento de radioterapia se ofreció principalmente de forma preoperatoria y con técnicas como IMRT.

A pesar de las limitaciones, nuestro estudio permitió identificar las principales características de los pacientes, los tumores, del manejo con radioterapia y la relación de algunos de estos factores con la recurrencia y la supervivencia.

## **11. CONCLUSIONES.**

El tipo histológico liposarcoma logró mayor supervivencia global y libre de recurrencia en los pacientes con sarcomas de retroperitoneo tratados con radioterapia posoperatoria en el Instituto Nacional de Cancerología. No se lograron identificar otros factores relacionados a los desenlaces oncológicos de estos pacientes.

A pesar de que no existe evidencia basada en estudios prospectivos para utilizar la radioterapia como parte fundamental del tratamiento de los sarcomas de retroperitoneo, se ha demostrado que la radioterapia disminuye la recurrencia local, beneficiando principalmente a pacientes sometidos a resección completa.

Este estudio permite conocer las características de los pacientes tratados con radiación en nuestro centro, así como identificar elementos susceptibles de mejorar para ofrecer un tratamiento multidisciplinario de mayor calidad: adoptar técnicas más modernas que disminuyan la toxicidad por radioterapia como la IMRT y aumentar el número de pacientes que reciban la radioterapia en forma preoperatoria.

Es necesario un estudio prospectivo, aleatorizado, con seguimiento a largo plazo en nuestro centro, que permita evaluar la radioterapia preoperatoria, utilizando técnicas de radioterapia más precisas que permitan una mayor conformación del volumen a tratar y aumento de la dosis, con menor toxicidad.

## 12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Raut CP, Pisters PW. Retroperitoneal sarcomas: combined modality treatment approaches. *J Surg Oncol*. 2006;94:81-7.
2. Bremjit PJ, Jones RL et al. A Contemporary Large Single-Institution Evaluation of Resected Retroperitoneal Sarcoma. *Ann Surg Oncol* (2014) 21:2150-2158.
3. Trans-Atlantic RPS Working Group. Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: A consensus approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol* 2014;22:256- 263.
4. Bishop AJ, Zagars GK et al. Combined Modality Management of Retroperitoneal Sarcomas: A Single-Institution Series of 121 Patients. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2015;93(1):158-165.
5. Heslin MJ, Lewis JJ, Nadler E, et al.: Prognostic factors associated with long-term survival for retroperitoneal sarcoma: Implications for management. *J Clin Oncol* 1997;15:2832-2839.
6. Olimpiadi Y, Song S, Hu JS, et al.: Contemporary management of retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Curr Oncol Rep* 2015;17:39.
7. Singer S, Maki RG, O'Sullivan B. Soft tissue sarcoma. En: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer: principles and practice of oncology*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 1533-77.
8. Trovik LH, Ovrebo K et al. Adjuvant radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. A Scandinavian Sarcoma Group study of 97 patients. *Acta Oncologica*, 2014; 53: 1165-1172.
9. Matthyssens LE, Creytens D et al. Retroperitoneal liposarcoma: current insights in diagnosis and treatment. *Front.Surg. 2:4. doi: 10.3389/fsurg.2015.00004*
10. Mirilas P, Skandalakis JE. Surgical anatomy of the retroperitoneal spaces-part I: embriogénesis and anatomy. *Am Surg* 2009;75(11):1091-7.
11. Liles JS, Tzeng CWD, et al. Retroperitoneal and intra-abdominal sarcoma. *Curr Probl Surg* 2009;46(6):445-503.
12. Taylor BS, Barretina J et al. Advances in sarcoma genomics and new therapeutic targets. *Nature Review Cancer* 2011;11:541-557.
13. Fletcher CDM, Unni KK et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press (2002).
14. Gyorky D, Brennan MF. Management of Recurrent Retroperitoneal Sarcoma. *Journal of Surgical Oncology* 2014;109:53-59.
15. Rizo et al. Registro hospitalario de cáncer: compendio de cáncer 2000-2004. *Cancerología* 2007;2:203-287.
16. Sirvent M, Coindre JM et al. Detection of MDM2-CDK4 amplification by fluorescente in situ hybridization. *Am J Surg Pathol* 2007;31(10):1476-89.
17. Brennetot L, Coindre JM et al. The CDKN2/CDKN2B/CDK4/CCND1 pathway is pivotal in well differentiated and dedifferentiated liposarcoma oncogenesis: análisis of 104 tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2011;50(11):896-907.

18. Barretina J, Taylor BS et al. Subtype-specific genomic alterations defines new targets for soft tissue sarcoma Nat Genet 2010;42(8):715-21.
19. Ghamidi MP, Liu P et al. Pleomorphic liposarcoma: clinical observations and molecular variables. Cancer 2011;117(23):5359-69.
20. Gonin-Laurent N, Gibaud A et al. Specific TP53 mutation pattern in radiation induced sarcomas. Carcinogenesis 2006;27(6):1266-1272.
21. Clark MA, Fisher C et al. Soft-Tissue Sarcomas in Adults. N Engl J Med 2005;353:701-11.
22. Rubino C, Shamsaldin A et al. Radiation dose and risk of soft tissue and bone sarcoma after breast cancer treatment. Breast Cancer Res Treat 2005;89(3):277-288.
23. Surveillance Research Program, National Cancer Institute SEER Stat Software ([www.seer.cancer.gov/seerstat](http://www.seer.cancer.gov/seerstat)) version 7.0.4.
24. D`Orazio JA. Inherited cancer syndromes in children and young adults. J Pediatr Hematol Oncol 2010;32(3):195-228.
25. Thomas DM, Savage SA et al. Hereditary and enviromental epidemiology of sarcomas. Clinical Sarcoma Research 2012;2:13.
26. Kleinerman RA, Schonfeld SJ et al. Sarcomas in hereditary retinoblastoma. Clinical Sarcoma Research 2012;2:15.
27. Hennekam RCM. Costello syndrome: an overview. Am J Med Genet C Semin 2003;117(3):142-8.
28. Berebichez-Fridman R et al. Stewart-Treves Syndrome. Case Rep Oncol 2016;9:205.211.
29. Soriano V, Barreiro P. Non-human cancers in AIDS patients. AIDS Rev 2015;17(4):238-9.
30. Brown T et al. The burden of occupational cancer in Great Britain. Soft tissue sarcoma. Health and Safety Executive. 2012.
31. Lahat G, Lazar A, Lev D. Sarcoma epidemiology and etiology: potencial enviromental and genetic factors. Surg Clin North Am 2008; 88(3):451-81.
32. Cornier JN, Pollock RE. Soft tissue sarcomas. CA Cancer J Clin 2004;54:94-109.
33. Thomas JM. Retroperitoneal sarcoma. Br J Surg 2007;84(9):1057-810.
34. Gronchi A, Miceli R et al. Personalizing the Approach to Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma: Histology-specific Patterns of Failure and Postrelapse Outcome after Primary Extended Resection. Ann Surg Oncol 2015;22:1447-1454.
35. Gronchi A, Strauss DC, 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 Transatlantic RPS Working Group [published online ahead of print December 31, 2015]. Ann Surg.
36. Coindre JM. Grading of Soft Tissue Sarcomas. Review and Update. Arch Pathol lab Med 2006;130:1448-1453.
37. Guillou L, Coindre JM et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group Trading Systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. J Clin Oncol 1997;15(1):350-62.
38. Coindre JM, Terrier P et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main

histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer* 2001;91:1914-1926.

39. Delisca GO, Mesko NW, Alamanda VK, et al.: MFH and high-grade undifferentiated pleomorphic sarcoma-what's in a name? *J Surg Oncol* 2014;111:173-177.

40. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. *Ann Oncol* 2012;23(7):vii92-9.

41. Gronchi A, Miceli R, Shurell E, et al. Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: Histology-specific overall survival and disease-free survival nomograms built on major sarcoma center data sets. *J Clin Oncol* 2013;31:1649-1655.

42. Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, et al. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: Analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg* 1998;228:355-365.

43. 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.

44. Gonzalez-López JA, Artigas-Raventós V, Rodríguez-Blanco M et al. Diferencias entre cirugía en bloque y enucleación en el tratamiento del sarcoma retroperitoneal. *Cir Esp* 2014;92(8):525-531.

45. Storm FK, Mahvi DM: Diagnosis and management of retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *Ann Surg* 1991;214:2-10.

46. Gronchi A, Lo Vullo S, Fiore M, et al.: Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol* 2009;27:24-30.

47. Mussi C, Colombo P, Bertuzzi A, et al.: Retroperitoneal sarcoma: Is it time to change the surgical policy? *Ann Surg Oncol* 2011;18:2136-2142.

48. Bremjit PJ, Jones RL et al. A Contemporary Large Single-Institution Evaluation of Resected Retroperitoneal Sarcoma. *Ann Surg Oncol* (2014) 21:2150-2158.

49. El-Bared N, Wong P, Wang D. Soft Tissue Sarcoma and Radiation Therapy Advances, Impact on Toxicity. *Curr. Treat. Options in Oncol* 2015;16:19.

50. Ballo MT, Zagars GK, Pollock RE, et al. Retroperitoneal soft tissue sarcoma: An analysis of radiation and surgical treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:158-163.

51. Jones JJ, Catton CN, O'Sullivan B et al. Initial results of a trial of preoperative external-beam radiation therapy and postoperative brachytherapy for retroperitoneal sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(4):346-54.

52. Tuan J, Vitolo V, Vischioni B, et al. Radiation therapy for retroperitoneal sarcoma. *Radiol Med* 2014;119:790-802.

53. Baldini EH, Wang D et al. Treatment Guidelines for Preoperative Radiation Therapy for Retroperitoneal Sarcoma: Preliminary Consensus of an International Expert Panel. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2015;92(3):602-612.

54. Nussbaum DP, Speicher PJ, Gulack BC, et al. The effect of neoadjuvant radiation therapy on perioperative outcomes among patients undergoing resection of retroperitoneal sarcomas. *Surg Oncol* 2014; 23:155-160.

55. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma. Version 2.2016.

56. Gronchi A, Miceli R, Colombo C, Stacchiotti S, Collini P, Mariani L, et al. Frontline extended surgery is associated with improved survival in retroperitoneal low to intermediate-grade soft tissue sarcomas. *Ann Oncol.* 2012;23(4):1067–73.
57. Koshy M, Landry JC, Lawson JD, et al.: Intensity modulated radiation therapy for retroperitoneal sarcoma: A case for dose escalation and organ at risk toxicity reduction. *Sarcoma* 2003; 7:137–148.
58. Stucky CC, Wasif N, Ashman JB, et al.: Excellent local control with preoperative radiation therapy, surgical resection, and intraoperative electron radiation therapy for retroperitoneal sarcoma. *J Surg Oncol* 2014;109:798–803.
59. Gieschen HL, Spiro I et al. Long-Term results of intraoperative electron beam radiotherapy for primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(1):127-131.
60. Bartlett E, Yoon SS: Current treatment for the local control of retroperitoneal sarcomas. *J Am Coll Surg* 2011;213:436–446.
61. Catton CN, O'Sullivan B, Kotwall C, et al.: Outcome and prognosis in retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:1005–1010.
62. Stoeckle E, Coindre JM, et al. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *Cancer* 2001;92:359–368.
63. Jones RL, Fischer C et al. Differential sensitivity of liposarcoma subtypes to chemotherapy. *Eur J Cancer* 2005;41(18):2853-60.
64. Yee-Lee S, Poh-Goh B et al. Retroperitoneal liposarcomas: the experience of a tertiary Asian center. *World Journal of Surgical Oncology* 2011;9(12): DOI 10.1186/1477-7819-9-12.
65. Gronchi A, Strauss DC, 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 Transatlantic RPS Working Group [published online ahead of print *Ann Surg* 2016;263(5):1002-9.
66. Tuan J, Vitolo V, Vischioni B, et al. Radiation therapy for retroperitoneal sarcoma. *Radiol Med* 2014;119:790-802.
67. Nussbaum DP, Speicher PJ, Gulack BC, et al. The effect of neoadjuvant radiation therapy on perioperative outcomes among patients undergoing resection of retroperitoneal sarcomas. *Surg Oncol* 2014;23:155-160.
68. El-Bared N, Taussky D, Mehiri S et al. Preoperative intensity modulated radiation therapy for retroperitoneal sarcoma. *Technology in Cancer Research and Treatment* 2014;13(3):211-217.
69. Chung PW, Dehesi BM, Ferguso PC et al. Radiosensitivity translates into excellent local control in extremity myxoid liposarcoma. *Cancer* 2009;115:3254-61.
70. Zhao X, Li P, Huang X, Chen L, Liu N, She Y. Prognostic Factors Predicting the Postoperative Survival Period Following Treatment for Primary Retroperitoneal Liposarcoma. *Chin Med J* 2015;128:85-90.
71. Smith MJF, Ridgway PF, Catton CN. Combined management of retroperitoneal sarcoma with dose intensification radiotherapy and resection: Long-term results of a prospective trial. *Radiotherapy and Oncology* 2014;110:165–171.
72. Zlotecki RA, Katz TS, Morris CG, Lind DS, Hochwald SN. Adjuvant radiation therapy for resectable retroperitoneal soft tissue sarcoma: the University of Florida experience. *Am J Clin Oncol.*

2005;28(3):310-6.

73. Sindelar WF, Kinsella TJ, ChenPW, DeLaney TF, Tepper JE, Rosenberg SA, et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized, clinical trial. Arch Surg.1993;128(4):402-10.

74. Perera GB, Wilson SE, Barie PS, Butler JA. Duodenocaval fistula: a late complication of retroperitoneal irradiation and vena cava replacement. Ann Vasc Surg. 2004;18(1):52-8.