



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
CURSO DE ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

TÍTULO

Sarcomas de tejidos blandos del retroperitoneo: Factores pronóstico y patrones de recurrencia. Experiencia de un centro de referencia en México.

TESIS QUE PRESENTA

DR. EDUARDO NAVARRO BAHENA

PARA OBTENER EL GRADO DE

SUBESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

ASESOR

DR. DORIAN YARIH GARCÍA ORTEGA



Ciudad de México, marzo 2020



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.

DOCTOR
EDUARDO CERVERA CEBALLOS
DIRECTOR DE DOCENCIA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

DOCTOR
ÁNGEL HERRERA GÓMEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE SUBESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA
ONCOLÓGICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

DOCTOR
DORIAN YARIH GARCÍA ORTEGA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE PIEL Y PARTES BLANDAS
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

Este trabajo de tesis con **No 2019/0013**, presentado por el alumno Eduardo Navarro Bahena se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la Tesis Dr. Dorian Yarih García Ortega, con fecha 30 de marzo del 2020 para su impresión final.

Dr Eduardo Cervera Cevallos
Director de docencia

Dr Dorian Yarih García Ortega
Investigador Principal

Este trabajo fue realizado en el Instituto Nacional de Cancerología en el servicio de Piel y Partes Blandas bajo la dirección del Dr. Dorian Yarih García Ortega.

DEDICATORIA

A mis padres Dagoberto Navarro Rodriguez y Cecilia Bahena Saldaña quienes me brindaron las herramientas necesarias para salir adelante y su cariño. A mi hermana Karla Navarro Bahena por su gran apoyo incondicional. A Marisol Salinas Ramos por ser mi compañera inquebrantable durante esta gran etapa de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros, amigos y compañeros por todo lo que aprendí y viví con ellos.

RESUMEN

Antecedentes: Los sarcomas de tejidos blandos son un grupo de neoplasias malignas poco frecuentes, representando poco menos del 1% del total de los tumores malignos. La sobrevida general se ve ensombrecida por ciertos factores tales como el tipo histológico y el grado de diferenciación. A lo largo de la historia su tratamiento ha sido modificado. La extensión de la resección ha sido un tema debatido durante los últimos años, debido a que algunos de ellos presentarán recurrencias a distancia mientras que otros de forma locorregional.

Objetivo Principal: Determinar la asociación entre los factores pronóstico de estos tipos de neoplasia y sus patrones de recurrencia.

Material y Métodos: Se presenta un estudio retrospectivo analítico observacional a partir de una base de datos retrospectiva con seguimiento prospectivo de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología (México) con diagnóstico confirmado por estudio histopatológico de sarcoma primario de retroperitoneo en el periodo comprendido del 1 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2017, todos los pacientes incluidos en el estudio fueron valorados por un equipo multidisciplinario de sarcomas y su manejo fue determinado acorde a los hallazgos de los estudios paraclínicos.

Resultados: Se incluyó un total de 156 pacientes con sarcomas del retroperitoneo de los cuales el 57% fueron liposarcomas. Se diagnosticaron con una mediana de tamaño de 23 cm. La mayor parte de los pacientes (67.9%) se reportaron de alto grado. El 95.5% fueron llevados a resección macroscópica completa (R0/1). El 51.9% fue llevado a resección simple, amplia en el 10.9% de los casos y compartamentectomía en un 22.4%. La sobrevida global a 5 años fue de 36%. El estatus de resección (R0/1 vs R2), grado histológico (III vs I/II) y tipo histológico (liposarcoma vs No liposarcoma) fueron factores que afectaron de forma estadísticamente significativa la sobrevida general (HR 2.31, 3.89 y .25). Tumores de grado histológico I/II presentan mayor recurrencia local, a diferencia de los tumores de alto grado quienes recurren de forma sistémica.

Conclusión: En lo que respecta a los patrones de recurrencia encontramos que los pacientes con tumores de bajo grado la recurrencia es local y en ningún caso a distancia en la primera recurrencia; en las recurrencias subsecuentes el patrón esta determinado por el grado tumoral, en el caso de los pacientes que presentaron recurrencias a distancias fue más frecuente en los pacientes con sarcomas de grado alto y en particular en los pacientes con leiomiomasarcomas.

DATOS DEL ALUMNO:

DR. EDUARDO NAVARRO BAHENA
RESIDENTE DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA, CIUDAD UNIVERSITARIA
MATRICULA UNAM: 517219728
CORREO ELECTRONICO: eduardo.bahena.navarro@gmail.com
TELEFONO: 5576949843

DATOS DEL ASESOR:

DR. DORIAN YARIH GARCÍA ORTEGA
ADSCRITO SERVICIO PIEL Y PARTES BLANDAS
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
CORREO ELECTRONICO: garciadorian@hotmail.com
TELEFONO:
ASESOR CLINICO Y METODOLOGICO

DATOS DE LA TESIS:

TITULO

Sarcomas de tejidos blandos del retroperitoneo: Factores pronóstico y patrones de recurrencia. Experiencia de un centro de referencia en México.

AÑO 2020

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de tejidos blandos (STB) son un grupo de tumores malignos infrecuentes, originados de células con diferenciación mesenquimal, de las cuales existen alrededor de 157 tipos histológicos distintos. Durante en el 2019 se estiman en EE. UU. 12,750 casos nuevos y 5,270 muertes. [1]. La localización por orden de frecuencia es 45-60% en extremidades, 15-20% en retroperitoneo (RTP), 10% en tronco y <5% en cabeza y cuello [2].

El comportamiento que presentan los sarcomas del retroperitoneo (SRP) se ve afectado por factores propios del tumor, del paciente, así como del tratamiento que han recibido [2]. Entre ellos se encuentran edad avanzada del paciente; propios del tumor como histología, grado tumoral, tamaño y multifocalidad; en lo que respecta al tratamiento la resección completa (R1-R0), ruptura quirúrgica y ser tratado en un centro de alto volumen con experiencia en este tipo de neoplasias son los factores pronósticos más importantes [3]. La causa predominante de muerte en SRP es debido a falla en el control local, con un 75% de ellas en ausencia de enfermedad metastásica; en comparación con sarcomas en extremidades, los del RTP tienen peor pronóstico [4].

A lo largo de la historia ha existido inquietud e interés acerca del manejo de estos tumores. La primera descripción en la literatura de los tumores del RTP data de 1761, cuando el anatomista Giovanni Battista Morgani describe durante una autopsia “un gran tumor lipomatoso” en el retroperitoneo [6]. En 1933 Judd y Larson publicaron la primer serie grande de 46 casos, en los cuales destacaron que a pesar de excisiones amplias y resección completa, estos tumores tendía a recurrir localmente, por lo que sugerían el tratamiento adyuvante con radioterapia como estándar del manejo [7].

En el año 2009, Gronchi et al. publicaron en un estudio retrospectivo demostrando mejor control local en pacientes con tumores grado 1-2 llevados a resecciones más agresivas. Por otro lado, tumores grado 3 presentaban mayor número de recurrencias a distancia, por lo cual podrían no verse beneficiados por resecciones extensas. La supervivencia global fue similar en ambos grupos [9]. En el mismo año 2009, Bonvalot et al. publicaron un estudio el que reportaron recurrencia local a 3 años de 10% en pacientes llevados a compartamentectomía, en comparación al 47% reportado en el resto de los pacientes y en el análisis multivariado el único factor pronóstico para la sobrevida general fue el grado histológico [10].

Crago realizó un análisis de los estudios previos, enfatizando la importancia de la histología como factor determinante para el tipo de resección. Los Leiomiomas presentan un alto porcentaje de recurrencias a distancia (55%), comparada con la baja probabilidad de recurrencia local (<5%); por lo cual la compartamentectomía no ofrecería ningún beneficio sobre resecciones menos agresivas [12].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante el tiempo han existido controversias sobre el manejo en este tipo de neoplasias. Se ha determinado que la resección macroscópica completa es el factor más importante para disminuir el riesgo de recurrencia. Sin embargo, en oncología, se debe tomar en cuenta que la biología molecular juega un papel de suma importancia en la historia de la enfermedad. Con base a ello la importancia de realizar tratamientos adecuados que nos permitan realizar control de la enfermedad con morbilidad aceptable.

JUSTIFICACIÓN

Existen casos de pacientes llevados a cirugías extensas con márgenes de resección adecuados en los cuales sus patrones de recurrencia se muestran a distancia y no de forma locorregional.

HIPÓTESIS

Existen algunas características propias del tumor que representan un papel importante como factores pronóstico y nos ayudan a establecer su riesgo y patrones de recurrencia de cada una de las neoplasias; con base a ello se podría realizar cirugías menos extensas en paciente con mayor riesgo de recurrencia a distancia con menor morbilidad. Por el contrario, pacientes con mayor riesgo de recurrencia local deben ser sometidos a resecciones mayores (compartamentectomías o resecciones amplias).

OBJETIVO

El objetivo del estudio fue establecer la asociación entre los factores pronósticos mencionados anteriormente y la probabilidad y sitio de recurrencia que presentan los SRP de los pacientes de un centro de referencia en la Ciudad de México.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño: Se realizó un estudio retrospectivo analítico observacional a partir de una base de datos retrospectiva con seguimiento prospectivo.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de sarcoma primario de retroperitoneo.

Criterios de exclusión

- Ninguno.

Criterios de eliminación

- Ninguno.

Pacientes y muestras

Se realizó un estudio retrospectivo analítico observacional a partir de una base de datos retrospectiva con seguimiento prospectivo de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología (México) con diagnóstico confirmado por estudio histopatológico de sarcoma primario de retroperitoneo en el periodo comprendido del 1 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2017, todos los pacientes incluidos en el estudio fueron valorados por un equipo multidisciplinario de sarcomas y su manejo fue determinado acorde a los hallazgos de los estudios paraclínicos. La resección fue clasificada como macroscópicamente completa (R0 o R1) o incompleta (R2).

Los pacientes fueron seguidos prospectivamente por tomografía computarizada del tórax y abdomen cada 4 meses durante los primeros 2 años, luego cada 6 meses para los siguientes 3 años y, posteriormente cada año.

Las variables resultantes valoradas en este estudio fueron la supervivencia general (SG), recurrencia local (RL) y metástasis a distancia (DM). La supervivencia global fue

definida como el tiempo entre la cirugía y la muerte o la fecha del último seguimiento para los pacientes que siguen vivos. Se estimaron las curvas de supervivencia con el método de Kaplan-Meier y estadísticamente comparado con la prueba de log-rank. Se definió como recurrencia a la reaparición de enfermedad confirmada por estudios de imagen e histopatológicos posterior a un periodo de 6 meses o más de periodo libre de enfermedad y se realizó un análisis de las variables tumorales y del paciente contrastándola con la recurrencia y si esta era local o a distancia. La presencia de tumor residual postquirúrgico fue considerado como LR.

Se obtuvieron variables demográficas de las cuales se analizaron medidas de tendencia central y de dispersión para cada variable, se realizó contraste de la recurrencia con las distintas variables para determinar las que tuvieron significancia estadística. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor a 0.05.

El análisis de los datos se realizó en el programa informático SPSS versión 22 (IBM Corporation, New York, New York, EUA).

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se realizó de acuerdo con la normatividad vigente en México, la Declaración de Helsinki y la legislación internacional. Por tratarse de un estudio retrospectivo, no requiere de consentimiento informado, pero si se solicitó autorización al Comité de Ética hospitalaria. La información se manejó de forma confidencial en todo momento y en apego a los lineamientos institucionales y las guías de práctica clínica vigentes.

RESULTADOS

De un total de 156 pacientes atendidos 78 correspondieron al género masculino y 78 al género femenino con una relación 1:1, la edad media de presentación fue de 49 años (18-82 años), el síntoma más frecuente fue la presencia de tumor abdominal en

el 31% de los casos, seguido de dolor abdominal en el 23.1 % de los casos y con un tiempo promedio de síntomas de 6.8 meses y un promedio de 4.2 valoraciones previas al diagnóstico y un tamaño tumoral de 23.1 cm (4-61cm) y un total de 26.3 % de pacientes fueron operados con resecciones parciales y referidos a nuestro centro; la histología más frecuente fue liposarcoma 57.1% de los casos (tabla 1).

Tabla 1. Variables demográficas Sarcomas retroperitoneales		
	N	%
Femenino	78	50
Masculino	78	50
Tamaño tumoral cm (mediana IQR)	23.1 (4-61)	
FNCLCC		
I	43	27.6
II	7	4.5
III	106	67.9
Liposarcoma	89	57.1
Leiomiomasarcoma	26	16.7
Sarcoma pleomorfo indiferenciado	7	4.5
Tumor maligno de la vaina del nervio periférico	14	9
Otros	21	
Extensión de la resección		
Completa (R0/R1)	149	95.5
Incompleta R2	7	4.48
Órganos resecados		
Ninguno	84	53.8
1	32	20.5
>1	40	25.6
RT posoperatoria		
Si	41	26.3
No	115	73.7
Quimioterapia adyuvante		
Si	22	14.1
No	134	85.9

El tratamiento al que fueron sometidos los pacientes fue, resección simple en 81 casos (51.9%), Resección amplia 17 casos (10.9%), resección compartamental 35 casos (22.4%); solamente en 9 casos se realizó algún tratamiento preoperatorio, la resecabilidad fue de R0/R1 149 (95.5%) y en 7 casos el tumor fue irresecable o tuvo enfermedad macroscópica. El tiempo quirúrgico tuvo una mediana de 186.2 min (60-540 min) y un sangrado transoperatorio de 1460 ml (10-8000 ml).

Supervivencia global. Un total de 93 pacientes murieron durante el seguimiento, la supervivencia global a 5 años fue 36% [Intervalo de confianza 95 % (CI) 0.25-0.46]. La mediana de tiempo a la muerte fue de 37.2 meses; el tamaño tumoral, el grado y tipo histológico fueron las variables asociadas a pronóstico adverso. (tabla 2)

Recurrencia local. 64 pacientes presentaron recurrencia local, en 46 casos fue en una sola ocasión. 8 dos y más de tres recurrencias en 6 casos. La recurrencia local a 5 años fue 48.7% [IC 95% 0.397- 0.562] la mediana de recurrencia local fue 48 meses. Los factores asociados a recurrencia local fueron la extensión de la cirugía, el grado tumoral y el tipo histológico. (tabla 2)

Metástasis a distancia. 13 pacientes presentaron recurrencia a distancia, el sitio más frecuente de esta fue pulmonar (10) seguida de hepática (3).

El tratamiento a la primera recurrencia fue evaluado por el equipo multidisciplinario del servicio de sarcomas donde se tomaron en consideración la edad del paciente, el tipo histológico, el tratamiento inicial, el periodo libre de recurrencia, el estatus del paciente incluyendo su estado nutricional y se realizó a 50 pacientes resección simple seguida de radioterapia, 12 pacientes quimioterapia paliativa, 19 pacientes mejor soporte médico, 2 pacientes a radioterapia paliativa.

Tabla 2. Resultado del análisis multivariable Cox									
Variable	OS			LR			DM		
	HR	CI 95%	P	HR	CI 95%	P	HR	CI 95%	P
Estatus de resección R0/R1 vs R2	2.31	1.54-3.47	<0.001	0.487	0.064-0.431	<0.001	2.05		0.002
Grado FNCLCC III vs I,II	3.89	2.46-6.15	<0.001	0.620	0.419-0.916	0.016			0.017
Histología Liposarcoma vs No liposarcoma	3.25	1.99-5.31	<0.001			0.6			0.171
Radioterapia	3.61	2.046-6.38	0.075			0.935			0.974
Quimioterapia									

HR hazard ratio, CI confidence interval, OS overall survival, LR local recurrence, DM distant metastases.

DISCUSIÓN

En la presente serie en la que incluimos un total de 156 pacientes de pacientes tratados quirúrgicamente con sarcoma retroperitoneal en un solo centro de referencia de sarcomas en un periodo de 12 años se realizó un análisis de los patrones de recurrencia local y a distancia a 1, 3 y 5 años, 13%, 25% y 67% y 5 %, 15% y 37% respectivamente con un periodo libre de enfermedad de 48 meses y una supervivencia global de 37.2 meses a 5 años similar a la reportada la cuál se encuentra entre el 40 y 60% [5].

Las histologías que presentamos en nuestra serie fue liposarcoma 57.1 %, leiomiomasarcoma 16.7 %, tumor maligno de la vaina del nervio periférico 9% y sarcoma pleomorfo indiferenciado en un 4.5%, muy similar a la reportada dónde los liposarcomas representan cerca del 50%, seguidos por los Leiomiomasarcoma en 20%, tumor fibroso solitario el 6% y los TMVNP con un 3%[2];

En una serie de poco más de 1000 pacientes con SRP primarios tratados en centros de alto volumen el subtipo histológico influyó significativamente en el patrón de recurrencia y en la supervivencia global [2]. Siendo demostrado que los sarcomas de bajo grado y en particular el liposarcoma bien diferenciado presenta una supervivencia global a 8 años del 80%, con un riesgo prácticamente nulo de recurrencia a distancia, por lo que la mortalidad en este tipo de patologías se debe en gran parte a la recurrencia local, lo cual constatamos en nuestra serie observando una clara diferencia entre este subgrupo de pacientes de la misma forma al comparar los liposarcomas sin importar el subtipo contra los no liposarcomas existe una clara diferencia en términos de supervivencia global y periodo libre de enfermedad. Por lo que se considera que este tipo de tumores se benefician de resecciones agresivas, en nuestra institución a partir del año 2015 se ha optado por una política más agresiva con la finalidad de incrementar los periodos libres de enfermedad en este grupo de pacientes. En contraste los leiomiomas presentados en nuestra serie presentan una supervivencia global menor al reportado esto mucho por el pequeño número de pacientes que reciben tratamiento adyuvante a pesar de ser sarcomas de alto riesgo esto debido a bajos ingresos económicos lo que lleva a presentar recaídas sistémicas arriba del 50%.

La extensión de cirugía ha sido controversial en los últimos años, aunque cada vez queda más claro el impacto en términos oncológicos; estas se clasifican en 3 tipos de resecciones. Resección simple o marginal, la cual consiste en la resección únicamente del tumor. Resección extendida en la cual se resecan el tumor y los órganos con afectación macroscópica. Compartamentectomía que consiste en resección del tumor y órganos dentro del compartimento aun sin que demuestren evidencia macroscópica de infiltración con el objetivo de obtener márgenes microscópicos. Gronchi et al. demostraron mejor control local en pacientes con tumores grado 1-2 llevados a resecciones más agresivas. Por otro lado, tumores grado 3 presentaban mayor número de recurrencias a distancia, por lo cual podrían no verse beneficiados por resecciones extensas, en el mismo año 2009, Bonvalot et al. reportaron un estudio en el que incluyeron 374 pacientes, de los cuales 65 fueron sometidos a resección simple, 130

resección extendida y 120 compartamentectomía. Reportaron recurrencia local a 3 años de 10% en pacientes llevados a compartamentectomía, en comparación al 47% reportado en el resto de los pacientes [10,11], en nuestra serie no encontramos dicha asociación, sin embargo esto puede estar explicado por que las políticas de tratamiento que empleábamos eran menos agresivas y un porcentaje alto de los pacientes incluidos en la serie se realizaron resecciones simples (60.9%), pero la presencia de márgenes negativos (R0/R1) sí se asoció a incremento de la supervivencia global, periodo libre de enfermedad local y periodo libre de recurrencia a distancia.

En la mayoría de los estudios el factor pronóstico más importante para la supervivencia global es el grado histológico [10], en nuestra serie no es la excepción aunque sí llama la atención la presencia de grados tumorales más altos en nuestra serie 67.9% vs 27.4 %

En diversos estudios se han propuestos factores pronósticos del tumor, del paciente y de la terapéutica empleada [16-19]. Dentro de los factores del tumor destacan el grado y subtipo histológico, el tamaño, y la multifocalidad, en esta serie el grado tumoral, el subtipo histológico y el status de resección fueron los factores más importantes.

En cuanto al uso alternativo o conjunto de otras modalidades de tratamiento, se han propuesto manejo neo- y adyuvante con quimioterapia (QT) para tipos histológicos específicos, sin embargo, los resultados no han sido concluyentes y aún no está claro su papel [21-23]. También se ha demostrado que el uso de radioterapia (RT) se ha relacionado con mejores tasas de control local (CL), no obstante la comunicación reciente del estudio STRASS no demostró beneficio [24]. En nuestro centro el manejo está sustentado en la posibilidad de resección completa con márgenes negativos, si esta es factible el paciente es sometido a procedimiento quirúrgico y posteriormente después de la valoración por el equipo multidisciplinario se adiciona radioterapia, y en los casos en la que la cirugía no es factible se emplea quimioterapia o quimio

radioterapia de inducción y posteriormente se revalora el caso para resección quirúrgica.

En lo que respecta a los patrones de recurrencia encontramos que los pacientes con tumores de bajo grado la recurrencia es local y en ningún caso a distancia en la primera recurrencia; en las recurrencias subsecuentes el patrón esta determinado por el grado tumoral, en el caso de los pacientes que presentaron recurrencias a distancias fue más frecuente en los pacientes con sarcomas de grado alto y en particular en los pacientes con leiomiomas.

La presente serie tiene algunas limitantes como tratarse de una cohorte retrospectiva en un solo centro y que hemos tenido una evolución en el manejo y hasta hace poco tiempo hemos empleado políticas mas agresivas de tratamiento, sin embargo si aporta información que confirma algunas publicaciones además de presentar el perfil epidemiológico de un centro de referencia de sarcomas en América Latina.

CONCLUSIONES

En paciente con histologías de bajo grado debe realizar resecciones amplias o extendidas para asegurar margen R0, debido a que este tipo de neoplasias presenta mayor riesgo de recurrencia local/regional. En histologías de alto grado debe resecarse la neoplasia y órganos afectados macroscópicamente sin llevar a cabo resecciones no justificadas como compartamentectomías, las cuales se asocian a mayor número de complicaciones, teniendo en cuenta que la recurrencia se presenta a principalmente a distancia.

Bibliografía

- 1.- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2019). Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*, 69(1), 7-34.
- 2.- 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 RPS working group. *Ann Surg* 2016;263:1002-9.
- 3.- Maurice MJ, Yih JM, Ammori JB, Abouassaly R. Predictors of surgical quality for retroperitoneal sarcoma: Volume matters. *J Surg Oncol*. 2017 Nov;116(6):766-774.
- 4.- MacNeill A., Miceli R., Strauss DC, et al. Post-relapse outcomes after primary extended resection of Retroperitoneal Sarcoma: report from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Cancer*. 2017 Jun 1;123(11):1971-1978.
- 5.- Porter G., Baxter N., Pisters P. Retroperitoneal sarcoma: a population-based analysis of epidemiology, surgery and radiotherapy. *Cancer* 106 (2006) 1610-1616.
- 6.- Tseng WW, Seo HJ, Pollock RE, Gronchi A. Historical perspectives and future directions in the surgical management of retroperitoneal sarcoma. *J Surg Oncol*. 2018 Jan;117(1):7-11.
- 7.- Judd ESLL. Retroperitoneal tumors. *S Clin North America*. 1933;823.
- 8.- Bonvalot S., Raut C.P., Pollock R.E., et al. Technical Considerations in Surgery for Retroperitoneal Sarcomas: Position Paper from E-Surge, a Master Class in Sarcoma Surgery, and EORTC-STBSG. *Ann Surg Oncol*. 2012 Sep;19(9):2981-91.
- 9.- Gronchi A1, 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 Jan 1;27(1):24-30.
- 10.- 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 Jan 1;27(1):31-7.
- 11.- Gronchi A., Miceli R., Colombo C., et al. Frontline extended surgery is associated with improved survival in retroperitoneal low- to intermediate-grade soft tissue sarcomas. *Ann Oncol*. 2012 Apr;23(4):1067-73.
- 12.- Crago A. Extended surgical resection and histology in retroperitoneal sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2015 May;22(5):1401-3.
- 13.- 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*. 2015 Jan;22(1):256-63.
- 14.- Strauss D., Hayes A., Thomas J. Preoperative core needle biopsy is safe and does not affect oncological outcome in retroperitoneal sarcoma. Poster HH, p. 112, CTOS 17th Annual Meeting, November 2012. *Ann Surg Oncol*. 2015 Mar;22(3):853-8.
- 15.- Trans-Atlantic RPS Working Group. Management of Recurrent Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: A Consensus Approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol*. 2016 Oct;23(11):3531-3540

- 16.- Gronchi A., Miceli R., Allard M., 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 May;22(5):1447-54.
- 17.- Toulmonde M., Bonvalot S., Méeus P., et al. Retroperitoneal sarcomas: patterns of care at diagnosis, prognostic factors and focus on main histological subtypes: a multicenter analysis of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol*. 2014 Mar;25(3):735-42.
- 18.- Stoeckle E., Coindre J., Bonvalot S., 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 Jul 15;92(2):359-68.
- 19.- García D, Martínez H, Cuellar M, et al. Oncology outcomes in Retroperitoneal sarcomas: Prognostic factors a Retrospective Cohort study. *Int J Surg*. 2016 Aug;32:45-9.
- 20.- Tattersall H., Callegaro D., Ford S., Gronchi A. Staging, nomograms and other predictive tools in retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Chin Clin Oncol*. 2018 Aug;7(4):36.
- 21.- Pervaiz N., Colterjohn N., Farrokhyar F., et al. A systematic metaanalysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer*. 2008 Aug 1;113(3):573-81.
- 22.- Woll P., Reichardt P., Le Cesne A., et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:1045–54. *Lancet Oncol*. 2012 Oct;13(10):1045-54.
- 23.- George S., Wagner A. Low Levels of Evidence for Neoadjuvant Chemotherapy to Treat Soft-Tissue Sarcoma. *JAMA Oncol*. 2018 Sep 1;4(9):1169-1170
- 24.- Bonvalot S, Haas R, et al. Surgery With or Without Radiation Therapy in Untreated Nonmetastatic Retroperitoneal Sarcoma (STRASS). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01344018>
- 25.- MacNeill A, Gronchi A, Miceli R, et al. Postoperative Morbidity After Radical Resection of Primary Retroperitoneal Sarcoma: A Report From the Transatlantic RPS Working Group. *Ann Surg*. 2018 May;267(5):959-964.