



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

COMPARACIÓN DE HISTOGRAMA DOSIS-VOLUMEN Y FACTIBILIDAD DE TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA EN PACIENTES POSOPERADOS DE RESECCIÓN DE SARCOMA RETROPERITONEAL: ESCENARIO PRE Y POSOPERATORIO

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALISTA EN RADIO ONCOLOGÍA**

PRESENTA:

DRA. SANDRA ILEANA PÉREZ ÁLVAREZ

**DRA. NORA PATRICIA ÁLVAREZ AGUILA
DIRECTOR DE TESIS**



CIUDAD DE MÉXICO

JULIO 2017



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.

CONTENIDO

Resumen	1
Introducción	3
Planteamiento del problema	15
Hipótesis	15
Objetivos	16
Justificación	17
Material y métodos	19
Resultados	26
Discusión	33
Conclusiones	34
Bibliografía	35

RESUMEN

PÉREZ ÁLVAREZ SANDRA ILEANA

ASESORES:

Nora Patricia Alvarez Aguila

Médico adscrito del departamento de Radio-Oncología

Flor Peregrina Herrera Martínez

Físico Médico adscrito del departamento de Radio-Oncología

INTRODUCCIÓN

MARCO TEÓRICO

Los sarcomas de tejido blando se originan del tejido mesodérmico de extremidades (50%), tronco (25-30%), retroperitoneo (10-15%), cabeza y cuello (10%).¹ Los sarcomas de tejido blando originados en el compartimiento retroperitoneal e intra-abdominal son un grupo raro de tumores que representan 0.2-0.3% de los tumores malignos del adulto. La incidencia internacional es de 1.8-5 casos por 100,000 habitantes al año.¹ En Estados Unidos de América se estiman 12,390 casos nuevos de sarcoma retroperitoneal y 4,990 muertes durante el 2017.² Generalmente tiende a ocupar el espacio con menor resistencia, por lo que inicialmente se expande para llenar el compartimiento abdominal.³ Por su presentación inicial como tumor grande, por su naturaleza infiltrativa y su patrón irregular, el manejo representa un reto clínico y quirúrgico.⁴

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento principal es la resección quirúrgica completa, confiere un impacto significativo en control local y supervivencia.^{5,6} La extensión de la cirugía depende del subtipo histológico. Sin embargo representa un desafío para el cirujano oncólogo debido a la anatomía compleja y cercanía de estructuras vitales que limitan la posibilidad de lograr

márgenes negativos, comparado con el sarcoma de extremidad.³ La resección completa se logra en un 54-67%.⁶⁻⁸ Para lograr márgenes microscópicos negativos se requiere una resección extensa. Aunque macroscópicamente no se observe infiltración de estructuras adyacentes, la infiltración microscópica se observa hasta en 61% de los casos.⁹⁻¹⁰

Control local y recurrencia locorregional

Los factores pronósticos relacionados al tumor incluyen tamaño, multifocalidad, grado y subtipo histológico.^{8,11-18} Los factores pronósticos relacionados al tratamiento incluyendo resección completa, ruptura tumoral y experiencia del centro, tienen mayor influencia en los resultados oncológicos a largo plazo (supervivencia global y morbilidad y mortalidad perioperatoria reducida).²⁰⁻²⁹ El control local del SRTP es un reto, el pronóstico y la probabilidad de curación a largo plazo depende de la calidad de la cirugía primaria.³⁰⁻³³

La recurrencia local o intraabdominal es común, posterior a una resección primaria ocurre en 45-86% a 5 años.^{6,11,17-19,21,34-35} Incluso puede ocurrir de forma tardía (>5 años).³⁶⁻³⁷ La recaída incrementa la mortalidad enfermedad específica. El Consenso del Trans-Atlantic RPS Working Group determina que en una recurrencia local aislada la resección completa es la única opción curativa.^{12,36,38-40} Para maximizar el intervalo entre resección, las recurrencias de liposarcoma bien diferenciado en la zona de resección previa pueden vigilarse hasta que cursen con incremento de tamaño.^{18,19,39} La supervivencia global de la recurrencia oligometastásica aumenta significativamente después de la metastasectomía.

Adicionalmente, los pacientes con recurrencia abdominal y metástasis a distancia sincrónicas son candidatos a quimioterapia.^{21,38,41}

En un intento por mejorar el control local se ha utilizado radioterapia preoperatoria (RT preOP), intraoperatoria (RTIO) y posoperatoria (RT PO), y quimioterapia adyuvante. Sin embargo, la mayoría de la evidencia es retrospectiva.^{5,6} La radioterapia no es un estándar de tratamiento, incluso con márgenes positivos no existe evidencia nivel I que sugiera mejor control local.⁴ La evidencia de quimioterapia (QT) perioperatoria es escasa. Se reserva para tumores quimiosensibles localmente avanzados potencialmente resecables o cuya histología le confiera riesgo de falla sistémica. La QT preOP se tolera teóricamente mejor y su potencial beneficio radica en pacientes con resección en bloque planeada.⁴²⁻⁴⁸

Tratamiento con radioterapia neoadyuvante, adyuvante e intraoperatoria

Con la RT PO se ha observado mayor tasa libre de recurrencia locorregional y retraso en la recurrencia tumoral local, especialmente con dosis mayores de 55Gy, sin impacto en la SG.⁴⁹⁻⁵¹ La principal toxicidad es gastrointestinal, incluso se ha reportado grado 3-4 en 10-25% de los pacientes.^{7,52-54} A pesar del desarrollo de nuevas técnicas, la RT PO es un reto. Después de la resección quirúrgica del sarcoma, el intestino delgado y grueso tienden a ocupar el área previamente ocupada por el tumor.⁴ Dirigir la dosis de radioterapia al lecho tumoral incrementa la toxicidad y la dosis generalmente está limitada por el intestino (especialmente el delgado).⁵⁵ Las dosis de radioterapia externa utilizadas son 50Gy al lecho quirúrgico marcado con clips y una dosis adicional con radioterapia

intraoperatoria de 10-12.5Gy en márgenes microscópicos positivos y de 15Gy en márgenes macroscópicos positivos. No se recomienda administrar esta dosis adicional con radioterapia externa, pero en caso necesario la dosis para márgenes microscópicos positivos es de 16-18Gy y para márgenes macroscópicos positivos de 20-26Gy.⁵⁶ Sin embargo, se prefiere evitar administrar RT PO y actualmente no se recomienda su administración y se reservar para su administración preoperatoria en el momento de la recurrencia localizada.^{II} Además, aunque existe una relación entre la dosis y el control local, el tratamiento de la cavidad abdominal y el contenido intestinal con dosis altas de RT PO se asocia con una tasa más alta de complicaciones.^{57,58}

La RT preOP en el SRTP no es un estándar de tratamiento y se reserva para casos cuando la probabilidad de margen de resección negativo es baja.^{34-35,59-63} En especial tumores de mayor tamaño o grado. La RT preOP se asocia con mayor tasa de márgenes negativos. Las tasas de SLE y SG son adecuadas, son mejores con dosis ≥ 45 Gy, pero sin diferencia estadísticamente significativa comparada con RT PO.⁶⁴ Es seguro administrar 50-50.4Gy de forma preoperatoria, la toxicidad es menor a la reportada que con RT PO, la mayoría tolera el tratamiento sin hospitalización y la mortalidad asociada a radioterapia es baja.^{34,52,61,65-68} Basado en los resultados de varios estudios que muestran que la administración de RTIO con RT preOP o PO se asocia con menor recurrencia local, menor toxicidad gastrointestinal y menor tasa de complicaciones, se prefiere administrar la dosis adicional de radioterapia con RTIO que con RT externa.^{57,69}

En la RT preOP el tumor desplaza los órganos de riesgo fuera del campo de radioterapia minimizando la toxicidad e incrementando la intensidad de dosis.⁴¹ Dentro de las ventajas potenciales de la RT preOP se incluyen:^{4,70-71}

- Contorneo de volumen macroscópico basado en imagen preoperatorio, permitiendo delineación precisa del volumen blanco.
- Escalamiento de dosis al blanco es segura y con menor probabilidad de causar complicaciones gastrointestinales comparado con escenario posoperatorio.
- El peritoneo intacto sirve como barrera para prevenir diseminación tumoral previo a radioterapia, reduciendo el riesgo de diseminación intraperitoneal.
- El efecto biológico de la radioterapia es mayor en el escenario preoperatorio por la oxigenación tumoral.
- Tumor desplaza órganos de riesgo (intestino, riñón, hígado) fuera del campo de radioterapia minimizando toxicidad y permitiendo incremento de dosis.
- La respuesta histológica a la RT preOP puede constituir un elemento pronóstico

Volúmenes en escenario posoperatorio

En el contexto posoperatorio los volúmenes no están bien definidos. En la mayor parte de la literatura se incluye el lecho quirúrgico con márgenes apropiados para cubrir la enfermedad microscópica evitando estructuras críticas. El GTV y CTV preOP deben definirse basados en la imagen preOP y PO, en especial para definir el involucro posterior de espacio retroperitoneal. El GTV debe incluir tumor residual, grapas y lecho quirúrgico

con mayor riesgo de recurrencia. La superficie retroperitoneal con mayor riesgo de recurrencia (GTV) se define como el área en contacto entre el GTV preOP resecado y los órganos de riesgo adyacentes (músculo psoas y músculos de la pared abdominal posterior ipsilaterales, superficie prevertebral alrededor de grandes vasos).⁷⁰ Se debe considerar que se ha documentado invasión microscópica de estructuras cercanas aunque no exista infiltración macroscópica. Con técnicas 3D-CRT la expansión del lecho tumoral para crear el CTV es de hasta 3-5cm con modificaciones a estructuras de riesgo.⁶⁰ En el contexto posoperatorio el margen de CTV a PTV es mayor e incluye más cavidad intestinal.^{55,72-74}

Volúmenes en escenario preoperatorio

Cuando se planea la RT preOP, el GTV se expande de 1.5-2.5cm de forma circunferencial para crear el CTV, dependiendo de su localización en abdomen superior o inferior. Existen diversas recomendaciones para el contorno, en las cuales se deben incluir las áreas de alto riesgo de recaída local.⁷⁰ Las recomendaciones de los volúmenes utilizados en estudios fase II (TOMOREP)⁷⁵ y fase III (STRASS)⁶⁷⁻⁶⁸ se basan en el Consenso Preliminar Internacional de Expertos de las guías de tratamiento con radioterapia preoperatoria del sarcoma retroperitoneal.⁷⁶ En el protocolo de la EORTC se hace una expansión de 5-6mm alrededor del GTV para obtener el CTV, por otro lado, el consenso de Baldini et al. indica que el CTV corresponde a una expansión isotrópica del GTV de 1.5cm. Si existe edema perilesional se debe incluir en el CTV, pero no es necesario incluir el trayecto de la biopsia.⁷⁷

Recientemente el grupo belga evaluó una forma de RT preOP donde el volumen blanco se consideró como el área en contacto del tumor con la pared abdominal posterior. La toxicidad reportada utilizando estos volúmenes fue baja. Todos, excepto uno, fueron resecaados de forma completa. La recurrencia se observó en 2 pacientes (1 en el campo y 1 como pérdida marginal). Sin embargo, este grupo es el único que utiliza esta técnica.⁶⁶

Volúmenes de órganos de riesgo⁷⁸

Saco peritoneal (bolsa intestinal)	Inferiormente desde el asa de intestino delgado o grueso más inferior. Si cuando se siguen las asas, el recto se encuentra en el mismo corte axial debe incluirse como parte del saco. Excluir músculos y huesos. Es posible contornear intercalado si no existen grandes cambios entre cortes y posteriormente interporlar y editar según sea necesario. Excluir cualquier estructura no gastrointestinal que se superpone.
Recto	Inferior: nivel más bajo de las tuberosidades isquiáticas. Superior: cuando el recto pierde su forma redonda en el plano axial y se conecta con el sigmoides.
Vejiga	Inferior: desde la base Superior: hasta el domo.
Ovario	Seguir desde inserción *****
Bulbo peneano	Porción de bulbo esponjoso del pene inmediatamente inferior al

	diafragma genito-urinario. Sin extender estructura anteriormente hasta la porción péndula del pene. Se identifica como una estructura redonde en resonancia magnética (hiperintenso en T2) o en tomografía cuando existe contraste uretra.
Fémur proximal	Superior: borde superior de cabeza femoral, incluyendo tuberosidades isquiáticas. Inferior: borde inferior de tuberosidad isquiática.

Dosis de restricción

Los campos de tratamiento generalmente son extensos por que los tumores son de gran tamaño. La tolerancia a la radiación en el SRTP está limitada por órganos radiosensibles, principalmente intestino delgado y médula espinal. El estudio EORTC 62092, actualmente en curso, aleatoriza pacientes con SRTP a cirugía sola versus radioterapia preoperatoria 50.4Gy seguida de cirugía, utiliza las dosis de restricción de tumores ginecológicos y gastrointestinales.⁶⁷⁻⁶⁸

La toxicidad gastrointestinal aguda se ha estudiado en tumores gastrointestinales y ginecológicos. Las dosis de restricción para el espacio peritoneal (bolsa intestinal) asociadas a toxicidad grado 3 en menos del 10% son V15 (volumen que recibe 15Gy) <830mL, V25 <650mL y V45 <195mL.⁷⁹⁻⁸¹ En el RTOG 0124 se trataron pacientes con quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía con RT preOP o PO y RTIO. Las dosis

restricción utilizadas fueron que dos tercios de un riñón debe recibir menos de 20Gy y la mitad del hígado no debe recibir 30Gy.⁸²

Para mostrar la falta de parámetros establecidos y los diferentes criterios de dosis de restricción, en la tabla 2 se comparan las dosis limitantes de los principales órganos de riesgo en el tratamiento de SRTP que se utilizan en tres estudios.^{67-68,75-76}

	TOMOREP⁷⁵	STRASS⁶⁷⁻⁶⁸	Baldini⁷⁶
Riñón contralateral	D2 <12Gy Mediana <26Gy	V18 ≤66% Mediana ≤26Gy	V18 <15% Mediana <26Gy
Estomago / duodeno	-	-	V45 <100% V50 <50% Máxima <56Gy
Médula espinal	D2 <45Gy	D2 <50Gy 2cm <45Gy	Maxima <50Gy
Cavidad peritoneal	D200cm ³ <50Gy V45 <33% V20 <50%	V45Gy <2cm ³	V15 <830cm ³ V45 <195cm ³
<p>Vx <x%: volumen que recibe x Gy debe ser < x%</p> <p>D2: dosis en 2% del volumen</p> <p>D200cm³: dosis en volumen de 200cm³</p>			

Histograma dosis-volumen en sarcoma retroperitoneal

El histograma es la gráfica donde se detalla la dosis volumen de los volúmenes de planeación de tratamiento y órganos de riesgo. Es la dosis en Grays en función del porcentaje en volumen del tejido comprometido.⁸³⁻⁸⁵

Debido al beneficio del escalamiento de dosis, las dosis aceptadas continúan estudiándose. Sin embargo, el estándar comúnmente aceptado son dosis de RT preOP (y en menor grado PO) entre 50-50.4Gy en 25 a 28 fracciones. La evaluación de la cobertura del volumen blanco se realiza de acuerdo al ICRU 50, 62 y 83, donde al menos 95% del volumen blanco de planeación (PTV) debe recibir una dosis mayor de 95% de la dosis prescrita. Otro parámetro para considerar una cobertura adecuada establece que el PTV que recibe más de 107% de la dosis prescrita no debe ser mayor del 10%.⁸³⁻⁸⁵

No se han reportado dosis limitantes para SRTP y los estudios prospectivos en curso han extrapolado las dosis de restricción de tumores ginecológicos y gastrointestinales. Mak et al.⁸⁶ reportó una mediana de volumen de saco intestinal irradiado mayor en pacientes con toxicidad grado ≥ 2 (13,343mL) que en pacientes con toxicidad grado 0-1 (8,104mL, $p=0.001$). La mediana de dosis máxima al saco intestinal fue de 53.6Gy (24.8-62.6Gy). La mediana del V15 y V25 del saco intestinal fue de 1,375mL y 1,083mL, el doble al reportado en otros tumores abdominales donde corresponde a <830mL y <650mL. En 75% de los pacientes el V15 fue >830mL y en 68% de los pacientes el V25 fue >650mL. La mediana del V45 del saco intestinal fue de 575mL, casi 3 veces el publicado de <195mL, y en 82% de los pacientes el V45 fue >195mL.⁸⁶ En el estudio se estableció el V30 como el

mejor predictor de toxicidad grado ≥ 2 ,⁸⁶ en otros estudios las dosis limitantes con mayor sensibilidad son V15 y V25.^{80,87-90} Estos resultados indican que las dosis limitantes aceptables en RT preOP para SRTP son mayores que las publicadas para tumores ginecológicos y gastrointestinales.^{79-81,86}

La toxicidad gastrointestinal grado ≥ 3 se reportó en 5%, comparado con tasas de 16-28% en otros tumores abdominales. La menor tasa reportada en SRTP posiblemente se deba a la ausencia de uso de quimioterapia concomitante.^{80-81,86,90-91} La toxicidad de la RT PO en SRTP parece ser mayor a mediano y largo plazo.⁷⁷ Además, existen reportes de menor toxicidad gastrointestinal con RT preOP vs RT PO en cáncer de recto.⁹²⁻⁹³ Los factores asociados con toxicidad grado ≥ 2 son mayor volumen irradiado de saco intestinal, tamaño tumoral y el V30 de saco intestino.⁸⁶

Se prefiere contornear la bolsa intestinal porque considera la mayor parte del movimiento intestinal y es un equivalente del contorneo de asas intestinales individuales.⁹⁴ Sin embargo, las dosis limitantes son diferentes. En estos estudios un V15 $< 830\text{mL}$ y un V25 $< 630\text{mL}$ se asocia con toxicidad grado ≥ 3 en $< 10\%$ de los pacientes. Cuando se contornean las asas individuales generalmente se utiliza un V15 $< 120-150\text{mL}$.^{90-91,95}

Calidad y cobertura de los planes

Existen varios indicadores utilizados para describir la calidad de los planes de

acuerdo al Grupo de Radioterapia Oncológico (RTOG). Los dos más importantes son el índice de conformidad y el índice de homogeneidad. *Yoon M 2007*

El índice de conformidad (*IC*) se define por la ecuación: $IC = V_T / V_{PTV}$, donde V_T es el volumen tratado y V_{PTV} es el volumen del PTV. Un índice de conformidad igual a 1 corresponde a una conformación ideal; cuando es superior a 1 indica que el volumen irradiado es mayor que el volumen blanco e incluye los tejidos u órganos sanos; y cuando el índice de conformidad es menor a 1 se establece que el volumen blanco es sólo parcialmente radiado. Los rangos de valores de índice de conformidad se han definido para determinar la calidad de la conformación, rara vez se obtiene un valor de 1. Cuando el índice se encuentra entre 1 y 2 se considera que se cumple con el plan de tratamiento; si el índice se encuentra entre 2 y 2.5 o 0.9 y 1 se considera que la violación del protocolo es pequeña y aceptable. Sin embargo, cuando el índice es menor a 0.9 o mayor a 2.5 el protocolo se viola por completo y es inaceptable.

El índice de homogeneidad (*IH*) se define por la ecuación: $IH = D_{max} / D_{pres}$, donde D_{max} es la dosis máxima en el blanco y D_{pres} es la dosis prescrita. Mide las diferencias de dosis dentro del blanco tumoral y depende de la dosis máxima. El valor óptimo se encuentra entre 0.7 y 1. Cuando el índice de homogeneidad es igual o menor a 2 el tratamiento cumple con el protocolo. Si el índice se encuentra entre 2 y 2.5 se considera una violación menor aceptable del protocolo. Cuando el índice es superior a 2.5 la violación del protocolo es completa e inaceptable.

Técnicas de planeación de radioterapia

Comparado con técnicas convencionales, la radioterapia conformal tridimensional (3DCRT)¹⁰⁰⁻¹⁰¹ muestra mejor distribución de dosis en el volumen blanco y permite un análisis de la distribución en los tejidos normales mediante el uso de histograma dosis-volumen.¹⁰²⁻¹⁰⁵ Con la 3DCRT la morbilidad¹⁰⁶⁻¹⁰⁷ y complicaciones tardías como enteritis, perforación, fístula, obstrucción intestinal o falla renal son menos frecuentes.^{53,108-109}

La 3DCRT se considera la técnica estándar mínima para el tratamiento de SRTP.¹¹⁰ La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) permite una conformidad y mejor homogeneidad de la distribución de la dosis que la 3DCRT.^{77,100} La comparación de tratamientos ha mostrado reducción en la dosis a órganos sanos con IMRT o tomoterapia comparado con 3DCRT.¹¹¹⁻¹¹³ Los reportes que comparan toxicidad gastrointestinal aguda con técnicas de 3DCRT y IMRT no han mostrado diferencia significativa en cáncer rectal ni pancreático.¹¹⁴⁻¹¹⁵

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el escenario posoperatorio de un SRTP, el volumen necesario a tratar es muy extenso e implica la radiación de un gran volumen de saco peritoneal y otros órganos como riñón, hígado, médula, vejiga, recto, entre otros, e incluso muchas veces sin lograr una cobertura adecuada del volumen con mayor riesgo de recurrencia. La evidencia extrapolada de estudios fase III de sarcoma de extremidades y la evidencia retrospectiva e institucional de SRTP apoya el uso de radioterapia preoperatoria para tener mejores resultados oncológicos en control local, mejorar la distribución de dosis en el volumen a tratar y reducir la dosis a órganos sanos que se traduciría en menor tasa de morbilidad y complicaciones. Actualmente las guías internacionales de radioterapia en SRTP recomiendan su manejo en centros especializados, no consideran la RT PO como opción de tratamiento, pero recomiendan usar RT preOP si existe riesgo de márgenes positivos. Sin embargo, no existe evidencia nivel I que apoye el uso de RT preOP en SRTP y la evidencia dosimétrica que apoye una mejor cobertura y una reducción de las dosis que reciben los órganos de riesgo es muy limitada y en su mayoría solo es teórica.

HIPÓTESIS

H0: El plan de radioterapia preoperatorio en pacientes con SRTP no tiene mejor cobertura al volumen blanco ni reduce la dosis órganos de riesgo comparado con el plan posoperatorio.

H1: El plan de radioterapia preoperatoria en pacientes con SRTP ofrece mejor cobertura al volumen blanco y reduce la dosis órganos de riesgo que el plan posoperatorio.

OBJETIVOS

Objetivo primario

- ✓ Basado en comparación de dosimetrías determinar la factibilidad de poder administrar un tratamiento con radioterapia en el escenario preoperatorio y posoperatorio.
- ✓ Determinar el porcentaje de aprobación de un plan de tratamiento con radioterapia en el escenario preoperatorio y posoperatorio basado en el cumplimiento de cobertura y dosis de restricción.

Objetivos secundarios

- ✓ Determinar y comparar la cobertura (índice de conformidad y homogeneidad) de los planes de radioterapia en la tomografía preOP y en la tomografía PO de pacientes con SRTP.
- ✓ Describir y comparar el tamaño en centímetros cúbicos del volumen blanco de planeación en la TC preOP y en la TC PO.

- ✓ Describir la dosis a órganos de riesgo: media, máxima y dosis que recibe cierto porcentaje de órgano de médula espinal, pulmón, corazón, hígado, estómago, intestino, riñones, vejiga, recto, testículos, cabezas femorales.
- ✓ Describir el porcentaje de planes de tratamiento con radioterapia que cumplieron con cobertura y dosis de restricción usando técnicas tridimensionales conformales.

JUSTIFICACIÓN

Theoretically, preoperative RT in RPS could be beneficial as it is applied while the primary tumour is still displacing the adjacent healthy tissue beyond the radiation field. This is advantageous as it limits the radiation dose to abdominal viscera, which generally have low radiation tolerance. The dose-limiting organs at risk combined with large target volumes often preclude the administration of higher doses than 50 Gy. Only four patients in the current study had doses > 50 Gy. Among the four patients that had doses < 50 Gy, one patient chose to terminate the treatment and in another patient RT was discontinued because of renal failure. **Adjuvant radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. A Scandinavian Sarcoma Group study of 97 patients** Linn H. Trovik, Kjell Ovrebo, Martin Almquist, Hans Kristian Haugland, Pehr Rissler, Johan Eide, Jacob Engellau, Odd R. Monge, Anniken B. Nyhus, Ingvild K. Elde & Nina L. Jebsen

La radioterapia preoperatoria en SRTP no es un estándar de tratamiento y se reserva para casos cuando la probabilidad de margen de resección negativa sea baja. En el sarcoma de tejidos blandos de extremidad, existe un claro beneficio e indicaciones de radioterapia preoperatoria. En pacientes con SRTP, existe poca información de las ventajas dosimétricas (en cobertura de volumen blanco y reducción de dosis a órganos de riesgo) entre la radioterapia en el escenario preoperatorio comparado con el posoperatorio. En ocasiones las dosis que reciben los órganos de riesgos en pacientes posoperados de resección de sarcoma retroperitoneal, rebasan las dosis limitantes, lo que impide administrar la radioterapia posoperatoria, debido al riesgo de toxicidad aguda y crónica o por la necesidad de comprometer la cobertura al volumen blanco.^{13,35}

Mediante el estudio, se busca identificar si la RT preOP ofrece mejor cobertura del volumen blanco con un cumplimiento adecuado de las dosis de restricción a órganos de riesgo comparado con la RT PO. Se utilizará dicha información para determinar el porcentaje de planes que será posible administrar en el mismo paciente en el escenario preOP y PO. De esta manera se busca demostrar que la posibilidad de administrar un plan de radioterapia de forma preOP es mayor que en el escenario PO. Además, se podrán implementar estudios prospectivos para incluir pacientes con SRTP con la finalidad de evaluar otros desenlaces oncológicos que pudieran tener impacto al usar RT preOP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio analítico, observacional, retrospectivo y comparativo de cohorte.

Se realizará el análisis de la cobertura del volumen blanco de planeación (PTV) con parámetros como índice de homogeneidad e índice conformacional; y el análisis de la dosis a los principales órganos de riesgo (médula espinal, riñones, hígado, estómago, intestino delgado, corazón, vejiga, recto, cabezas femorales, testículos) en la TC diagnóstica preOP y TC de simulación PO en pacientes con sarcoma de retroperitoneo posoperados candidatos a radioterapia por factores de riesgo.

Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años de edad.
- Confirmación histopatológica, por el departamento de patología del Instituto Nacional de Cancerología, de sarcoma retroperitoneal.
- Pacientes con tomografía simple preoperatoria disponible en el sistema PACS del INCan y/o en el sistema ECLIPSE de VARIAN.

- Pacientes con tomografía simple posoperatoria disponible en el sistema PACS del INCan y/o en el sistema ECLIPSE de VARIAN.
- Tomografía preoperatoria y posoperatoria con formato disponible para su importación, contorno y planeación en el sistema ECLIPSE de VARIAN.

Criterios de exclusión

- Pacientes sin tomografía preoperatoria o posoperatoria disponible para realizar contorno o que no sea posible realizar importancia al sistema ECLIPSE.
- Pacientes con tomografía con formato no compatible con el sistema ECLIPSE de VARIAN para su importación, contorno o planeación.

Población estudiada

Usando la base de datos del archivo clínico del Instituto Nacional de Cancerología se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes (físico y electrónico) de pacientes con reporte histológico de sarcoma con localización en retroperitoneo diagnosticado entre el período de 2005-2016 en el INCan y sometidos a resección quirúrgica con intención curativa. Se identificaron a los pacientes con SRTP candidatos a RT PO por factores de riesgo y características histopatológicas que contaran con tomografía diagnóstica preoperatoria en el sistema PACS o de simulación preoperatoria en el sistema ECLIPSE y

tomografía diagnóstica posoperatoria en el sistema PACS o de simulación posoperatoria en el sistema ECLIPSE. Se seleccionaron para el análisis final sólo a los pacientes que contaran con tomografía preoperatoria y posoperatoria disponible para su importación, contorneo y planeación en el sistema ECLIPSE de VARIAN.

Después del contorneo del volumen blanco y órganos de riesgo se obtuvieron los datos y cálculo de la TC preOP y de la TC PO. Se analizaron los índices de cobertura del volumen blanco y las dosis a órganos de riesgo en cada plan de la tomografía preOP y PO de cada paciente. Se reportó el índice de conformidad y de homogeneidad, y se registraron las dosis de restricción (dosis mínima, máxima, mediana, porcentaje de volumen de órgano de riesgo que recibe cierta dosis) y el factor de cobertura (proporción de PTV que recibe $\geq 95\%$ de la dosis prescrita).

Volúmenes utilizados en escenario preoperatorio

Volumen	Descripción
Bajo anillo pélvico	
GTV preoperatorio	Volumen macroscópico visible en TC simple y contrastada
CTV preoperatorio	GTV + 1.5cm circunferencial → editar interfaces <ul style="list-style-type: none"> • 0mm: compartimiento RTP, hueso, hígado, riñón • 5mm: intestino y cavidad con aire • 5mm: bajo piel

- Si se extiende a canal inguinal: expandir CTV 3cm inferior

PTV preoperatorio CTV + 5mm

Volumen **Descripción**

Abdomen superior

GTV preoperatorio Volumen macroscópico visible en TC simple y contrastada

CTV preoperatorio GTV + 2-2.5cm en dirección cefalo-caudal y 1.5-2cm en dirección radial → editar interfases

- **0mm**: compartimiento RTP, hueso, hígado, riñón
- **5mm**: intestino y cavidad con aire
- **5mm**: bajo piel
- Si se extiende a canal inguinal: expandir CTV 3cm inferior

PTV preoperatorio CTV + 5mm

Volúmenes utilizados en escenario posoperatorio

Volumen **Descripción**

GTV posoperatorio Grapas, residual, zona de lecho con alta probabilidad de recurrencia por cercanía de tumor original.

CTV posoperatorio GTV + 3 cm de margen longitudinal y 1.5-2cm de margen radial
Límite anterior: tubo digestivo, peritoneo parietal
Límite posterior: pared abdominal posterior

Límite superior: diafragma (izquierda) o hígado (derecho)

Límite inferior: piso pélvico, región crural.

PTV posoperatorio	CTV + 0.5cm de margen
--------------------------	-----------------------

Dosis de restricción utilizadas

Órgano de riesgo	Dosis de restricción
Médula espinal	Dosis máxima: 50Gy
Riñón (1 será resecado)	V18 <15% (riñón residual)
Riñón (ambos)	V18 <50%
	Dosis media: <15Gy
Hígado	Dosis media: <26Gy al hígado residual
Estómago y duodeno	V45 <100%; V50 <50%
	Dosis máxima: 56Gy
Intestino delgado + grueso (saco)	V15 <830cm ³
	V45 ≤195cm ³
Corazón	
Vejiga	V50 ≤100% (si necesario)
Recto	V50 <50%
Cabezas femorales	Dosis media: <37Gy
	Dosis máxima: <50Gy
	V40 <64%

Perineo (ano / vulva)	V30 <50%
Ovarios	Dosis máxima: <3Gy para preservar fertilidad
Testículos	V3 <50% para preservar fertilidad Dosis máxima: <18Gy

Variables analizadas

Variables calculadas mediante estadística descriptiva.

Medidas de tendencia central: medias y mediana.

Medidas de dispersión: desviación estándar e intervalos de confianza.

Estadística

Se analizaron las medidas de tendencia central y rangos del tamaño y volumen tumoral, así como las de las medidas de cobertura y dosis de restricción. Las medidas de cobertura (según ICRU), índice de homogeneidad y conformidad se calcularon según lo previamente mencionado en el marco teórico.

Las variables continuas se expresaron como medianas y desviación estándar; las variables categóricas se presentaron como porcentaje y con intervalo de confianza del 95%. El valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo (prueba de dos colas).

La prueba de asociación estadística de las variables cuantitativas se realizó mediante la prueba de t-student. Se realizó análisis multivariado, para obtener la relación entre el escenario y volumen preoperatorio o posoperatorio y las dosis de restricción a los diferentes órganos. Para el análisis multivariado se utilizó la prueba de regresión logística.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa estadístico computacional SPSS Statistics Version 22 (SPSS Inc, Chicago, IL).

RESULTADOS

Revisión retrospectiva de los casos de sarcoma de retroperitoneo desde el 1 enero de 2000 hasta diciembre de 2016 con identificación de los pacientes con reporte histopatológico de sarcoma de retroperitoneo. Se encontraron 56 casos de pacientes que cumplen con las características. Se logró conseguir la tomografía preoperatoria y posoperatoria (incluyendo aquellas tomografías de simulación de pacientes tratados con radioterapia) en 20 pacientes. Se realizó contorneo de tomografía preoperatoria y posoperatoria con cortes de 2mm, incluyendo los órganos de riesgo y los volúmenes de tratamiento (GTV preOP, CTV preOP, PTV preOP, GTV PO, CTV PO, PTV PO).

CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO

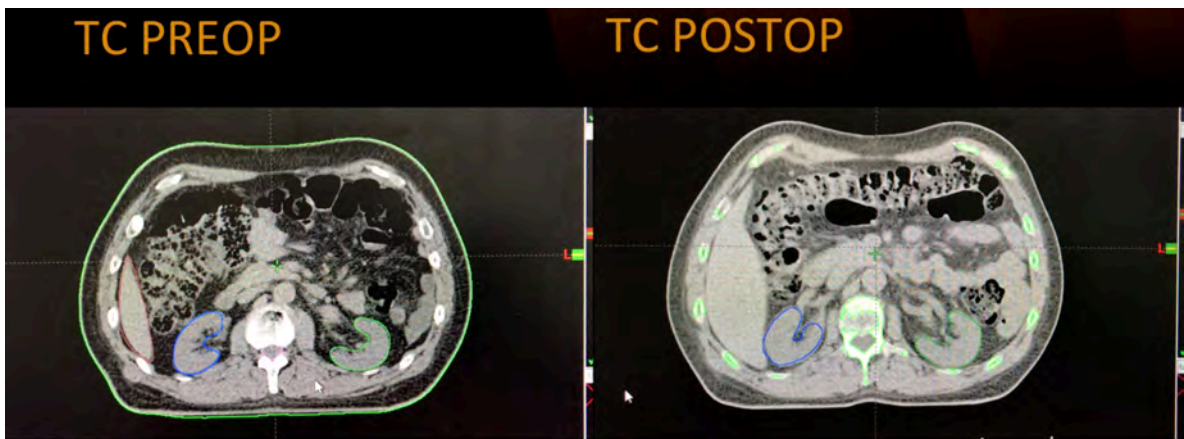
En los 20 pacientes el volumen de tratamiento fue mayor en el escenario preoperatorio, versus posoperatorio, siendo estadísticamente significativa la diferencia. Sin embargo, el volumen radiado de saco intestinal, riñón, hígado y estómago fue mayor en el escenario posoperatorio versus preoperatorio, debido a que el volumen de tratamiento ahora estaba ocupado por órganos sanos.

La cobertura fue similar en ambos escenarios, encontrado que en la mayoría de las cosas >95% del volumen recibe >95% de la dosis. Sin embargo, el índice de conformidad y

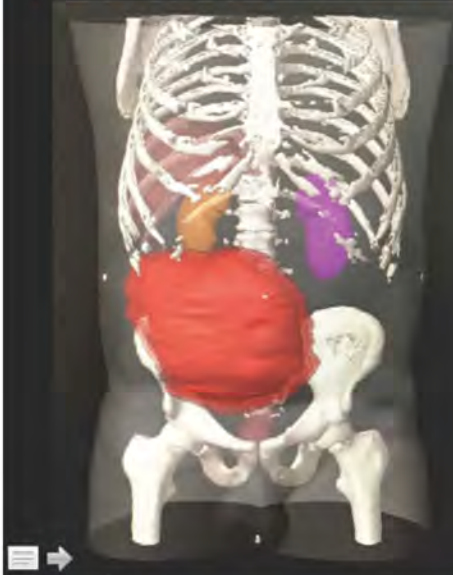
homogeneidad fue mejor en el escenario preoperatorio versus posoperatorio.

Se encontró mayor dosis a órganos de riesgo (médula espinal, saco intestinal, vejiga, recto, riñón, hígado, estómago, cabezas femorales) en los pacientes tratados de forma preoperatoria versus posoperatoria.

En las siguientes imágenes se presentan dos casos: tomografía preoperatoria versus posoperatoria; campos de tratamiento; unidades monitor administradas; volúmenes preoperatorios versus posoperatorios; histograma dosis-volumen preoperatorio versus postoperatorio haciendo diferencia en la cobertura de dosis; dosis de restricción (mediana, máxima y el volumen respectivo de órgano que recibe cierta dosis) de médula espinal, bolsa peritoneal, vejiga, recto, riñones, entre otros.



VOLUMEN PREOP



VOLUMEN POSTOP



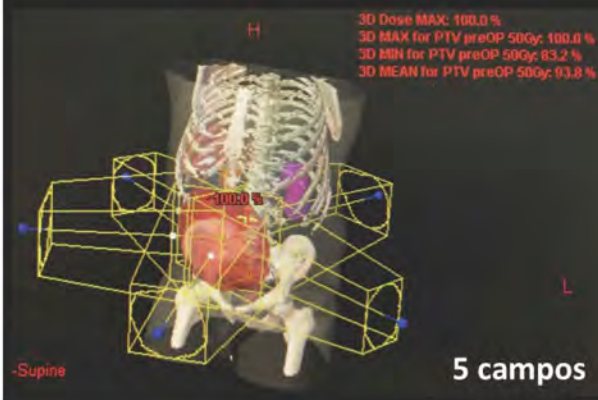
TÉCNICA RT PREOP

- C2100
- Conformal
- Médula máximo: 32Gy

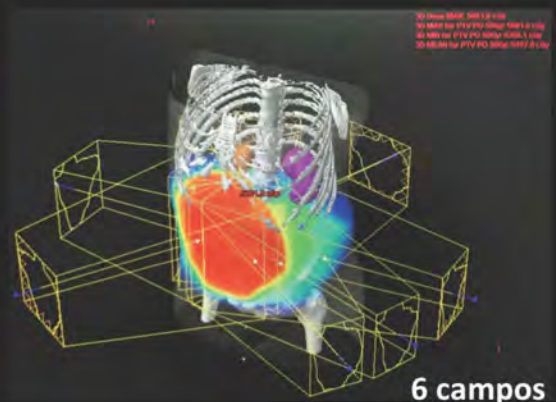
TÉCNICA RT POSTOP

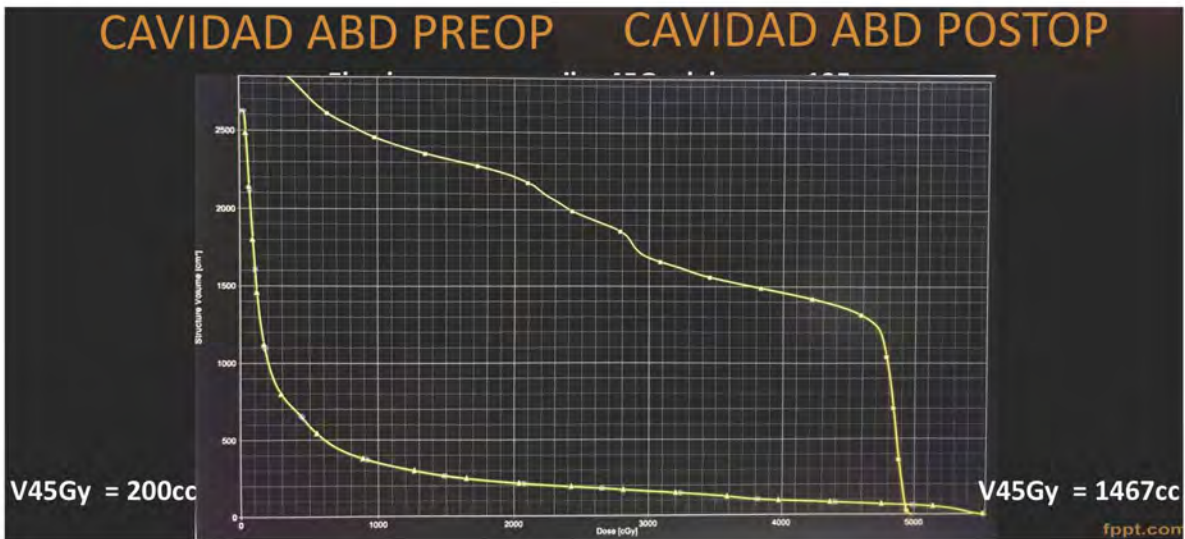
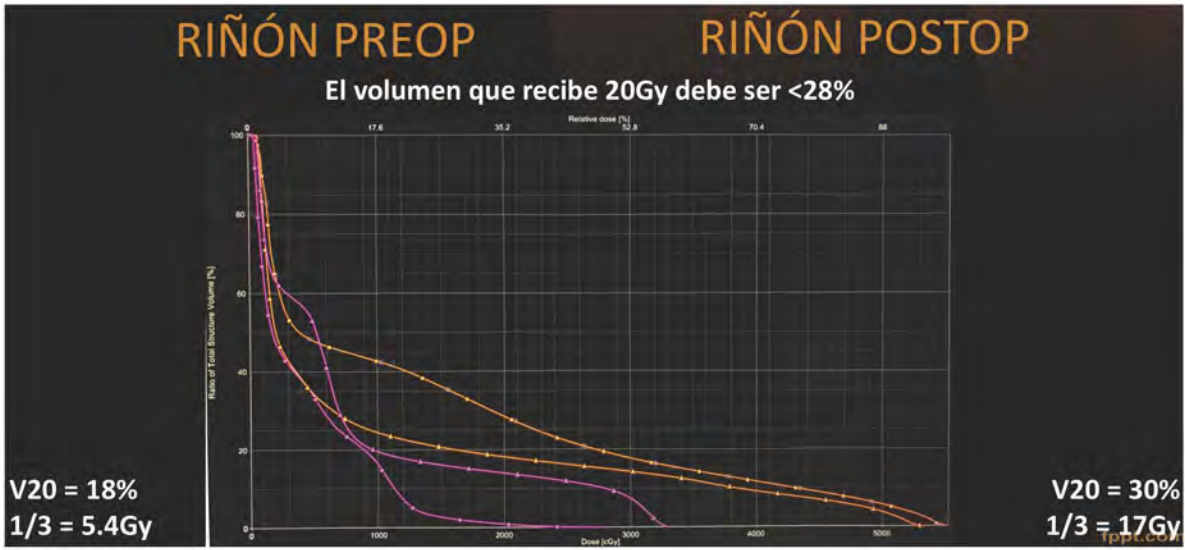
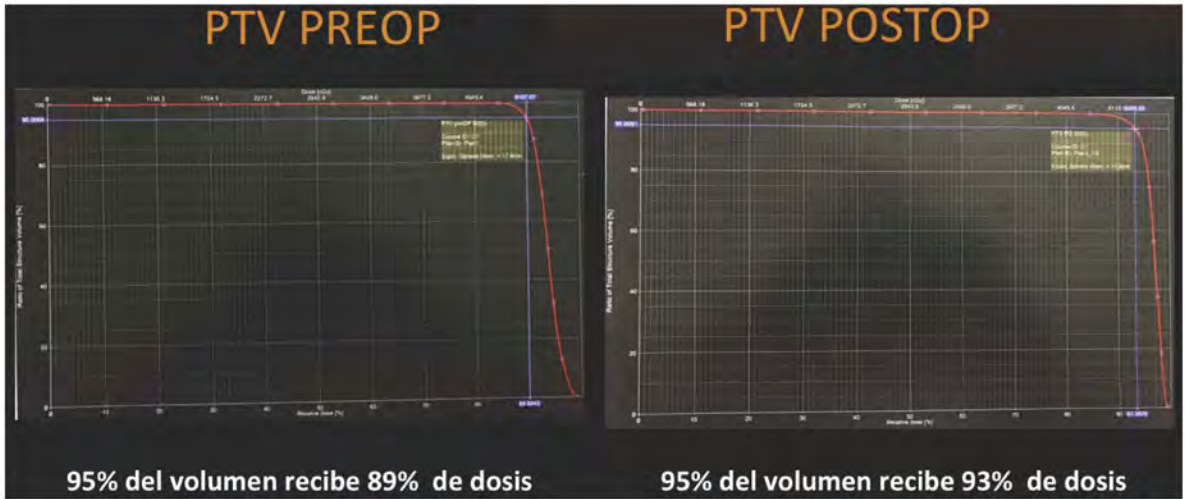
- C2100
- Compensador
- Médula máximo: 33Gy

CAMPOS PREOP

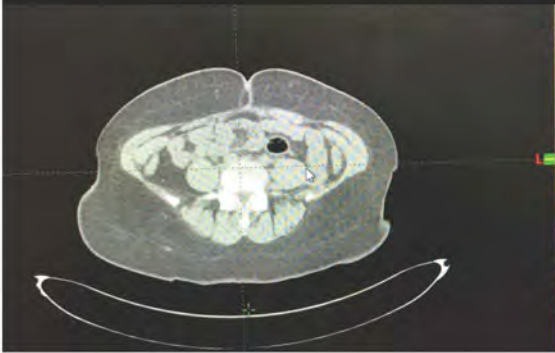


CAMPOS POSTOP





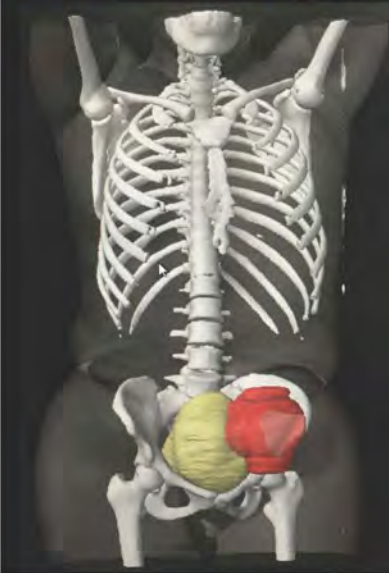
TC PREOP



TC POSTOP



VOLUMEN PREOP



VOLUMEN POSTOP

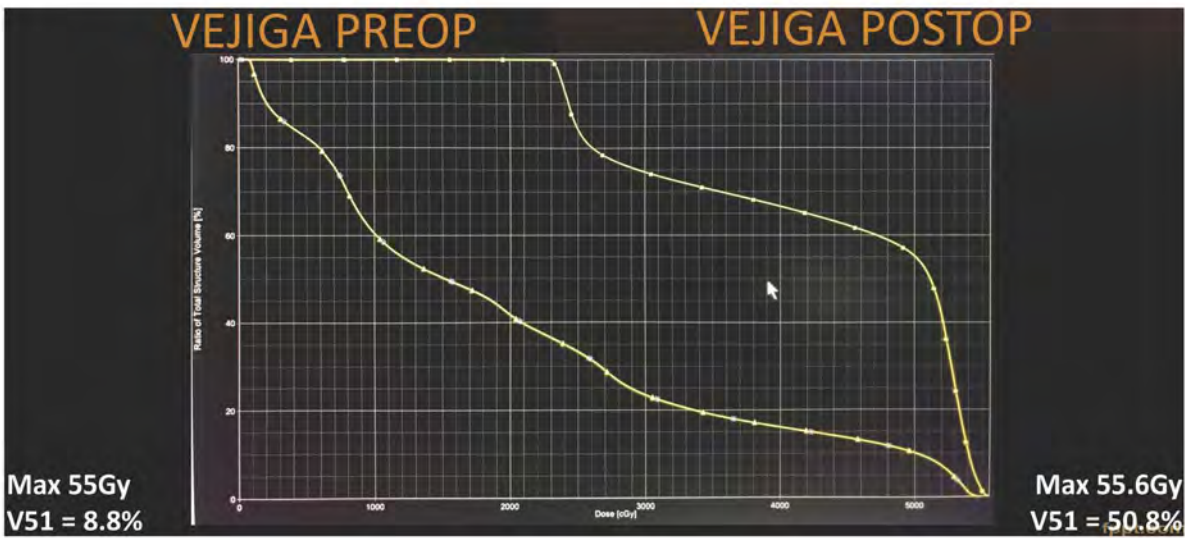
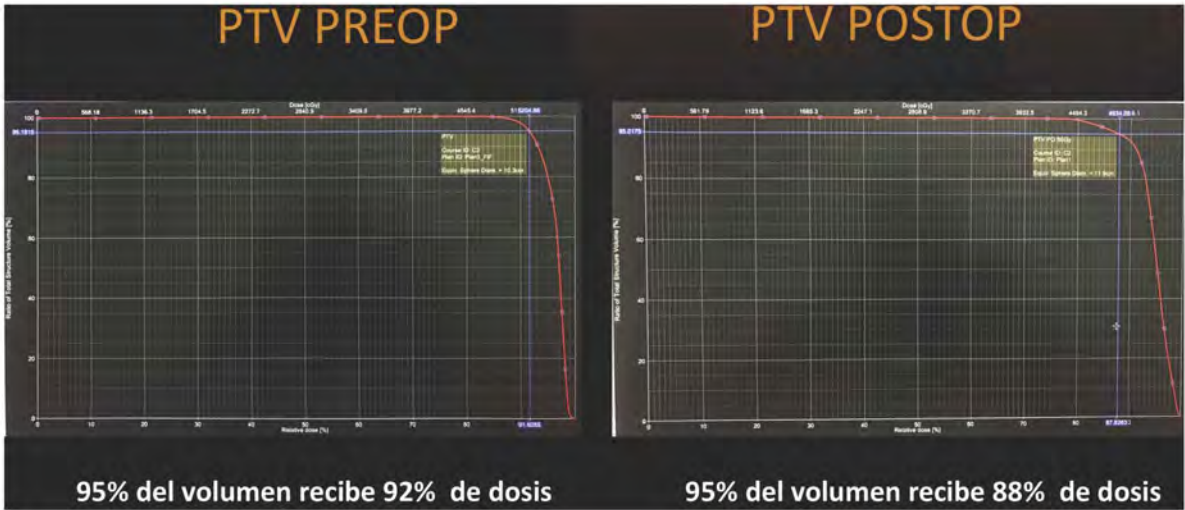
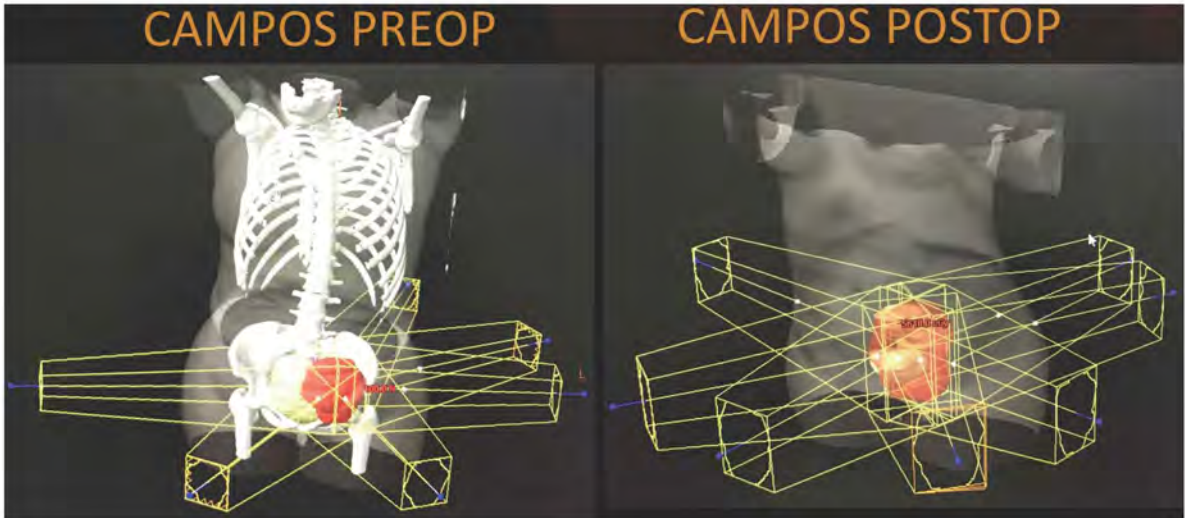


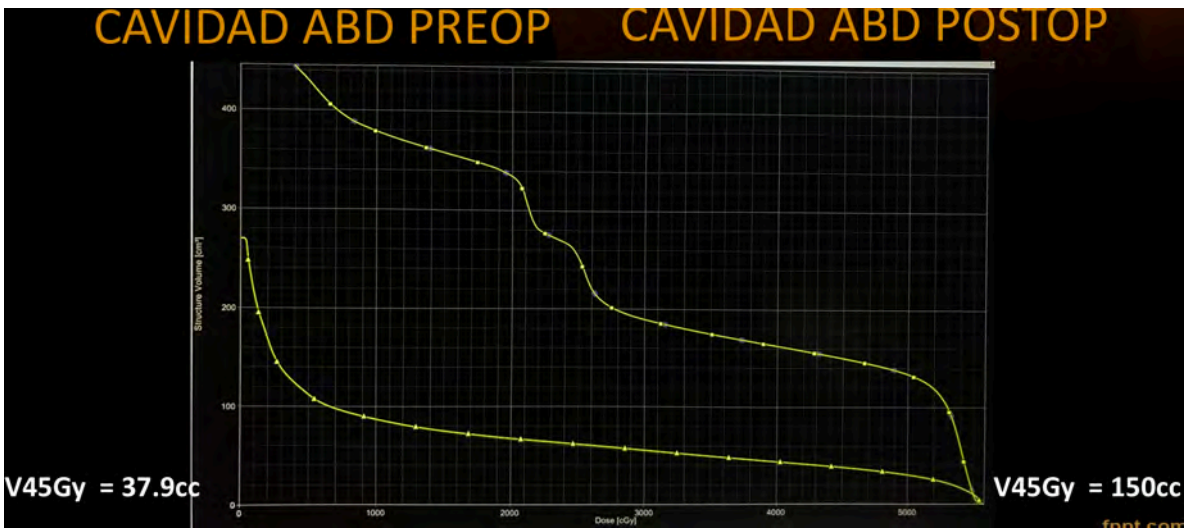
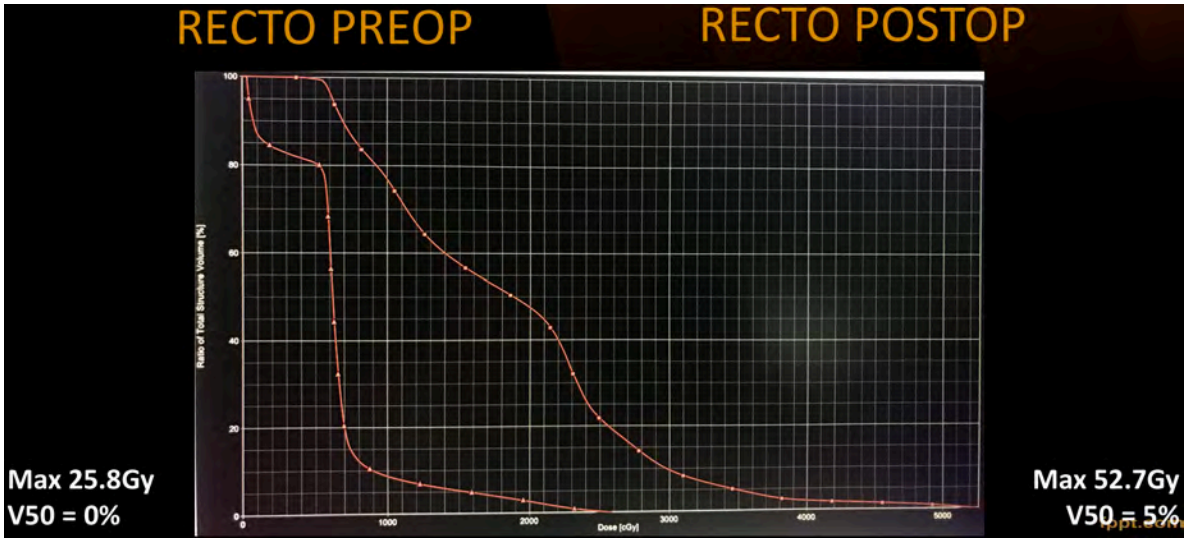
TÉCNICA RT PREOP

- C2100
- Conformal

TÉCNICA RT POSTOP

- C2100
- Compensador





DISCUSIÓN

La radioterapia preoperatoria en SRTP no es un estándar de tratamiento y se reserva para casos cuando la probabilidad de margen de resección negativa sea baja. En el sarcoma de tejidos blandos de extremidad, existe un claro beneficio e indicaciones de radioterapia preoperatoria. En pacientes con SRTP, existe poca información de las ventajas dosimétricas (en cobertura de volumen blanco y reducción de dosis a órganos de riesgo) entre la radioterapia en el escenario preoperatorio comparado con el posoperatorio. En ocasiones las dosis que reciben los órganos de riesgos en pacientes posoperados de resección de sarcoma retroperitoneal, rebasan las dosis limitantes, lo que impide administrar la radioterapia posoperatoria, debido al riesgo de toxicidad aguda y crónica o por la necesidad de comprometer la cobertura al volumen blanco. En el estudio de Mak se reportó una mediana del diámetro máximo del tumor de 13.8cm (0.8-35.9cm).⁸⁶ Se demuestra que la cobertura y dosis de restricción son menores y se cumplen con más frecuencia en el escenario preoperatorio. Además, la posibilidad de administrar un tratamiento con radioterapia es mayor también en el contexto preoperatorio.

CONCLUSIONES

Actualmente la radioterapia no es un estándar de tratamiento en el SRTP. La realización de un consenso sobre la radiación en SRTP (volumen, dosis, técnica) es indispensable para homogeneizar las prácticas internacionales. De esta forma, se podría determinar si el uso de radioterapia tendría impacto en desenlaces oncológicos y esto a su vez haría su práctica estándar. A pesar de tratarse de un estudio retrospectivo, se comparó el escenario de un mismo paciente tratado con radioterapia preoperatoria y posoperatoria, obteniendo la cobertura del volumen blanco y las dosis de restricción a los órganos de riesgo. Con las bases dosimétricas que demuestran que la RT preOP tiene una mejor cobertura del blanco y menor dosis a órganos de riesgo, la factibilidad de administrar el tratamiento de forma preOP es mayor que PO, por lo que se apoya la implementación de RT preOP en estudios prospectivos observacionales o aleatorizados.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2017. Atlanta, Ga: American Society 2017.
2. Wibmer C, Leithner A, Zielonke N, et al. **Increasing incidence rates of soft tissue sarcomas?** A population-based epidemiologic study and literature review. *Ann Oncol* 2010;21(5):1106-1111.
3. Ford SJ, Almond LM, Gronchi A. **Overview. An Update on Non-extremity Soft Tissue Sarcomas.** *Clinical Oncology* 2017:1-12
4. Bernstein KA, Delaney TF. **Role of Radiation Therapy for Non-Extremity Soft Tissue Sarcomas.** *J Surg Oncol* 2015;111:604-614.
5. Strauss DC, Hayes AJ, Thomas JM. **Retroperitoneal tumours: review of management.** *Ann R Coll Surg Engl* 2011;93:275-280.
6. 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
7. Stoeckle E, Coindre JM, 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;92:359-368.
8. van Dalen T, Plooiij JM, van Coevorden F, et al. **Dutch Soft Tissue Sarcoma Group: Long-term prognosis of primary retroperitoneal soft tissue sarcoma.** *Eur J Surg Oncol* 2007;33:234-238.
9. 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.

10. Russo P, Kim Y, Ravindran S, Huang W, Brennan MF. **Nephrectomy during operative management of retroperitoneal sarcoma.** *Ann Surg Oncol* 1997;4:421-424.
11. Singer S, Antonescu CR, Riedel E, et al. **Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma.** *Ann Surg* 2003;238:358-370.
12. Anaya DA, Lahat G, Liu J, et al. **Multifocality in retroperitoneal sarcoma: a prognostic factor critical to surgical decision-making.** *Ann Surg* 2009;249:137-142.
13. 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.
14. Bremjit PJ, Jones RL, Chai X, et al. **A contemporary large single-institution evaluation of resected retroperitoneal sarcoma.** *Ann Surg Oncol* 2014;21:2150-2158.
15. Gronchi A, Casali PG, Fiore M, et al. **Retroperitoneal soft tissue sarcomas: patterns of recurrence in 167 patients treated at a single institution.** *Cancer* 2004;100:2448-2455.
16. Gronchi A, Lo VS, 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.
17. Gronchi A, Miceli R, Colombo C, et al. **Frontline extended surgery is associated with improved survival in retroperitoneal low- to intermediate-grade soft tissue sarcomas.** *Ann Oncol* 2012;23(4):1067-1073.

18. Gronchi A, Miceli R, Allard MA, 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.
19. 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;263:1002-1009.
20. Tan MC, Brennan MF, Kuk D, et al. **Histology-based classification predicts pattern of recurrence and improves risk stratification in primary retroperitoneal sarcoma.** *Ann Surg* 2016;263:593-600.
21. Toulmonde M, Bonvalot S, Meeus 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;25:735-742.
22. Anaya DA, Lev DC, Pollock RE. **The role of surgical margin status in retroperitoneal sarcoma.** *J Surg Oncol* 2008;98:607-610.
23. Keung EZ, Hornick JL, Bertagnolli MM, Baldini EH, Raut CP. **Predictors of outcomes in patients with primary retroperitoneal dedifferentiated liposarcoma undergoing surgery.** *J Am Coll Surg* 2014;218:206-217.
24. Miah AB, Hannay J, Benson C, et al. **Optimal management of primary retroperitoneal sarcoma: an update.** *Expert Rev Anticancer Ther* 2014;14:565-579.
25. Strauss DC, Hayes AJ, Thway K, Moskovic EC, Fisher C, Thomas JM. **Surgical management of primary retroperitoneal sarcoma.** *Br J Surg* 2010;97:698-706.

26. Gutierrez JC, Perez EA, Moffat FL, Livingstone AS, Franceschi D, Koniaris LG. **Should soft tissue sarcomas be treated at high-volume centers? An analysis of 4205 patients.** *Ann Surg* 2007;245:952-958.
27. van Dalen T, Hennipman A, van Coevorden F, et al. **Evaluation of a clinically applicable post-surgical classification system for primary retroperitoneal soft-tissue sarcoma.** *Ann Surg Oncol* 2004;11:483e490.
28. Anaya DA, Lahat G, Wang X, et al. **Establishing prognosis in retroperitoneal sarcoma: a new histology-based paradigm.** *Ann Surg Oncol* 2009;16:667-675.
29. Callegaro D, Fiore M, Gronchi A. **Personalizing surgical margins in retroperitoneal sarcomas.** *Expert Rev Anticancer Ther* 2015;15:553-567.
30. Hassan I, Park SZ, Donohue JH, et al. **Operative management of primary retroperitoneal sarcomas: a reappraisal of an institutional experience.** *Ann Surg* 2004;239:244-250.
31. Lehnert T, Cardona S, Hinz U, et al. **Primary and locally recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcoma: local control and survival.** *Eur J Surg Oncol* 2009;35:986-993.
32. Pasquali S, Vohra R, Tsimopoulou I, Vijayan D, Gourevitch D, Desai A. **Outcomes following extended surgery for retro- peritoneal sarcomas: results from a UK referral centre.** *Ann Surg Oncol* 2015;22:3550-3556.
33. Radaelli S, Fiore M, Colombo C, et al. **Vascular resection en- bloc with tumor removal and graft reconstruction is safe and effective in soft tissue sarcoma (STS) of the extremities and retroperitoneum.** *Surg Oncol* 2016;25:125-131.
34. Pisters PW, Ballo MT, Fenstermacher MJ, et al. **Phase I trial of preoperative concurrent doxorubicin and radiation therapy, surgical resection, and**

- intraoperative electron-beam radiation therapy for patients with localized retroperitoneal sarcoma.** J Clin Oncol 2003;21:3092e3097.
35. Petersen IA, Haddock MG, Donohue JH, et al. **Use of intraoperative electron beam radiotherapy in the management of retroperitoneal soft tissue sarcomas.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52:469-475
36. **Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group.** Ann Surg Oncol 2015;22:256-263.
37. 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.
38. Yang JY, Kong SH, Ahn HS, et al. **Prognostic factors for reoperation of recurrent retroperitoneal sarcoma: the role of clinicopathological factors other than histologic grade.** J Surg Oncol 2015;111:165-172
39. **Management of recurrent retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group.** Ann Surg Oncol 2016;23:3531-3540
40. Lochan R, French JJ, Manas DM. **Surgery for retroperitoneal soft tissue sarcomas: aggressive re-resection of recurrent disease is possible.** Ann R Coll Surg Engl 2011;93:39-43.
41. MacNeill AJ, Miceli R, Strauss DC et al. **Post-relapse outcomes after primary extended resection of retroperitoneal sarcoma: a report from the Trans-Atlantic**

- RPS Working Group (TARPSWG).** Cancer 2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.30572>
42. Canter RJ, Qin LX, Maki RG, et al. **A synovial sarcoma-specific preoperative nomogram supports a survival benefit to ifosfamide-based chemotherapy and improves risk stratification for patients.** Clin Cancer Res 2008;14:8191-8197.
 43. Gronchi A, De Paoli A, Dani C, et al. **Preoperative chemo-radiation therapy for localized retroperitoneal sarcoma: a phase I-II study from the Italian Sarcoma Group.** Eur J Cancer 2014;50:784e792.
 44. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. **Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial.** J Clin Oncol 2002;20:2824-2831.
 45. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. **Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected].** J Clin Oncol 2007;25:2755-2763.
 46. Paryani NN, Zlotecki RA, Swanson EL, et al. **Multimodality local therapy for retroperitoneal sarcoma.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:1128e1134.
 47. Pautier P, Floquet A, Penel N, et al. **Randomized multicenter and stratified phase II study of gemcitabine alone versus gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic or relapsed leiomyosarcomas: a Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) French Sarcoma Group Study (TAXOGEM study).** Oncologist 2012;17:1213-1220.
 48. Vlenterie M, Litiere S, Rizzo E, et al. **Outcome of chemotherapy in advanced synovial sarcoma patients: review of 15 clinical trials from the European**

- Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; setting a new landmark for studies in this entity.** Eur J Cancer 2016;58:62-72.
49. Le Pechoux C, Musat E, Baey C, et al. **Should adjuvant radiotherapy be administered in addition to front-line aggressive surgery (FAS) in patients with primary retroperitoneal sarcoma?** Ann Oncol. 2013;24(3):832–7.
50. Zhou Z, McDade TP, Simons JP, et al. **Surgery and radiotherapy for retroperitoneal and abdominal sarcoma: both necessary and sufficient.** Arch Surg. 2010;145(5):426-431.
51. Choi AH, Barnholtz-Sloan JS, Kim JA. **Effect of radiation therapy on survival in surgically resected retroperitoneal sarcoma: a propensity score-adjusted SEER analysis.** Ann Oncol. 2012;23(9):2449–57.
52. 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;9:346-354
53. 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.
54. Fein DA, Corn BW, Lanciano RM, et al. **Management of retroperitoneal sarcomas: Does dose escalation impact on locoregional control?** Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31: 129–134.
55. Gilbeau L, Kantor G, Stoeckle E, Lagarde P, Thomas L, Kind M, et al. **Surgical resection and radiotherapy for primary retroperitoneal soft tissue sarcoma.** Radiother Oncol 2002;65:137-143

56. **Soft Tissue Sarcoma.** NCCN Guidelines Version 2.2017
57. Sindelar WF, Kinsella TJ, Chen PW, et al. **Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective randomized, clinical trial.** Arch Surg 1993;128:402-410
58. Tepper JE, Suit HD, Wood WC, et al. **Radiation therapy of retroperitoneal soft tissue sarcomas.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 10:825-830, 1984.
59. Ballo MT, Zagars GK, Pollock RE. **Retroperitoneal soft tissue sarcoma: an analysis of radiation and surgical treatment.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:158-163.
60. Feng M, Murphy J, Griffith KA, et al. **Long-term outcomes after radiotherapy for retroperitoneal and deep truncal sarcoma.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:103-110.
61. Pawlik TM, Pisters PW, Mikula L, et al. **Long-term results of two prospective trials of preoperative external beam radiotherapy for localized intermediate- or high-grade retroperitoneal soft tissue sarcoma.** Ann Surg Oncol 2006;13: 508e517.
62. Smith MJ, Ridgway PF, Catton CN, et al. **Combined management of retroperitoneal sarcoma with dose intensification radiotherapy and resection: long-term results of a prospective trial.** Radiother Oncol 2014;110:165e171.
63. Gieschen HL, Spiro IJ, Suit HD, 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;50:127-131
64. Bonvalot S, Litiere S, Nzokirantevye A, et al. **A phase III randomized study of preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with**

- retroperitoneal sarcomas. Brussels, Belgium: EORTC.** Available at <http://www.eortc.be/protoc/details.asp?protocol=62092>
65. Olimpiadi Y, Song S, Hu JS, et al. **Contemporary management of retroperitoneal soft tissue sarcomas.** *Curr Oncol Rep* 2015; 17:39.
 66. Bossi A, De Wever I, Van Limbergen E, et al. **Intensity modulated radiation-therapy for preoperative posterior abdominal wall irradiation of retroperitoneal liposarcomas.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:164-170
 67. European Organisation for Research and Treatment for Cancer. **A phase III randomized study of preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with retroperitoneal sarcomas (RPS) - STRASS.** Available at: <http://www.eortc.be/protoc/Details.asp?Protocol=62092>. Accessed May 29, 2015
 68. Bonvalot S, Haas RLM. **Surgery with or without radiation therapy in treating patients with previously untreated nonmetastatic retroperitoneal soft tissue sarcoma (STRASS).** Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2011. Identificación NLM: NCT01841047 ; disponible en línea en: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01344018>
 69. Krempien R, Roeder F, Oertel S, et al. **Intraoperative electron-beam therapy for primary and recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcoma.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:773-779
 70. Tuan J, Vitolo V, Vischioni B, et al. **Radiation therapy for retroperitoneal sarcoma.** *Radiol med* 2014;119:790-802
 71. Donahue TR, Kattan MW, Nelson SD, Tap WD, Eilber FR, Eilber FC. **Evaluation of neoadjuvant therapy and histopathologic response in primary, high-grade**

- retroperitoneal sarcomas using the sarcoma nomogram.** *Cancer* 2010;116:3883–3891
72. Fuks D, Verhaeghe JL, Marchal F, et al. **Surgery and postoperative radiation therapy in primary retroperitoneal sarcomas: experience of the cancer centre Alexis-Vautrin.** *Cancer Radiother.* 2012;16(3):194-200.
73. Lee HJ, Song SY, Kwon TW, et al. **Treatment outcome of postoperative radiotherapy for retroperitoneal sarcoma.** *Radiat Oncol J.* 2011;29(4):260-268
74. Musat E, Kantor G, Caron J. **Étude théorique d'une radiothérapie postopératoire avec modulation d'intensité d'un sarcome rétropéritonéal.** *Cancer/Radiothérapie* 2004;8:255-261
75. Kantor G. **Assessment of helical tomotherapy radiotherapy (54 Gy) followed by surgery in retroperitoneal liposarcoma (TOMOREP).** Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2012. Identificación NLM: NCT01841047; disponible en línea en: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01841047>
76. Baldini EH. **Treatment Guidelines for Preoperative Radiation Therapy for Retroperitoneal Sarcoma: Preliminary Consensus of an International Expert.** *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2015;92(3):602-612
77. Sargos P, Stoeckle E, de Figueiredo BH, Antoine M, Delannes M, et al. **Place de la radiothérapie dans la prise en charge des sarcomes rétropéritonéaux.** *Cancer/Radiothérapie* 2016;20(6-7):677-684
78. Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, Bosch WR, El Naqa I, et al. **Pelvic Normal Tissue Contouring Guidelines for Radiation Therapy: A Radiation Therapy Oncology Group Consensus Panel Atlas.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(3):e353-362

79. Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, et al. **Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:S101-S107.
80. Banerjee R, Chakraborty S, Nygren I, Sinha R. **Small bowel dose parameters predicting grade ≥ 3 acute toxicity in rectal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiation: An independent validation study comparing peritoneal space versus small bowel loop contouring techniques.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85:1225-1231.
81. Roeske JC, Bonta D, Mell LK, Lujan AE, Mundt AJ. **A dosimetric analysis of acute gastrointestinal toxicity in women receiving intensity-modulated whole-pelvic radiation therapy.** *Radiother Oncol.* 2003;69:201-207.
82. Pisters P, Petersen IA, Patel S, Nascimento A. **RTOG S-0124. A phase II study of multimodality therapy for primary and recurrent retroperitoneal sarcomas.**
83. Anon. **ICRU Report 50. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy.** *JICRU* 1993;os26:1-72.
84. Anon. **ICRU Report 62. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy** (supplement to ICRU Report 50). *JICRU* 1999;os32:1-52.
85. Anon. **ICRU Report 83: prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT).** *JICRU* 2010;10:1-106.
86. Mak KS, Phillips JG, Barysaukas CM, Lee LK, Mannarino EG, et al. **Acute gastrointestinal toxicity and bowel bag dose-volume parameters for preoperative radiation therapy for retroperitoneal sarcoma.** *Practical Rad Onc* 2016;6(5):360-366
87. Myerson RJ, Valentini V, Birnbaum EH, et al. **A phase I/II trial of three-dimensionally planned concurrent boost radiotherapy and protracted venous**

- infusion of 5-FU chemotherapy for locally advanced rectal carcinoma.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;50: 1299-1308.
88. Chen RC, Mamon HJ, Ancukiewicz M, et al. **Dose-volume effects on patient-reported acute gastrointestinal symptoms during chemoradiation therapy for rectal cancer.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;83:e513-e517.
89. Reis T, Khazzaka E, Welzel G, Wenz F, Hofheinz RD, Mai S. **Acute small-bowel toxicity during neoadjuvant combined radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: Determination of optimal dose-volume cut-off value predicting grade 2-3 diarrhoea.** Radiat Oncol. 2015;10:30.
90. Baglan KL, Frazier RC, Yan D, et al. **The dose-volume relationship of acute small bowel toxicity from concurrent 5-FU-based chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;52:176-183.
91. Robertson JM, Sohn M, Yan D. **Predicting grade 3 acute diarrhea during radiation therapy for rectal cancer using a cutoff-dose logistic regression normal tissue complication probability model.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;77:66-72.
92. Robertson JM, Lockman D, Yan D, Wallace M. The dose-volume relationship of small bowel irradiation and acute grade 3 diarrhea during chemoradiotherapy for rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;70:413-418.
93. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med. 2004;351:1731-1740.
94. Dominello MM, Nalichowski A, Paximadis P, et al. Limitations of the bowel bag contouring technique in the definitive treatment of cervical cancer. Pract Radiat Oncol. 2014;4:e15-e20.

95. Gunnlaugsson A, Kjellen E, Nilsson P, Bendahl PO, Willner J, Johnsson A. **Dose-volume relationships between enteritis and irradiated bowel volumes during 5-fluorouracil and oxaliplatin based chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer.** Acta Oncol. 2007;46:937-944.
100. Swanson EL, Indelicato DJ, Lous D. **Comparison of Three-Dimensional (3D) Conformal Proton Radiotherapy (RT), 3D Conformal Photon RT, and Intensity-Modulated RT for Retroperitoneal and Intra-Abdominal Sarcomas.** Int J Radiation Oncol Biol Phys. 2012;83(5):1549-1557
101. Shaffer R, Vollans E, Vellani R, et al. **A Radiotherapy Planning Study of RapidArc, Intensity Modulated Radiotherapy, Three-Dimensional Conformal Radiotherapy, and Parallel Opposed Beams in the Treatment of Pediatric Retroperitoneal Tumors.** Pediatr Blood Cancer 2011;56:16-23
102. Nevinny-Stickel M, Seppi T, Poljanc K, Forthuber BC, Posch A, Lechner J, et al. **Competing irradiation techniques for para-aortic lymph nodes: dose distribution and NTCP for the kidney.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63(4):1206-13.
103. Yovino S, Poppe M, Jabbour S, David V, Garofalo M, Pandya N, et al. **Intensity-modulated radiation therapy significantly improves acute gastrointestinal toxicity in pancreatic and ampullary cancers.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 79(1): 158-62.
104. Gearheart DM, Walker P, Colleti BS, Modur RS. **An improved approach to external beam radiation therapy for intra-abdominal cavity lesions for rural cancer centers.** Med Dosim 2007; 32(4): 271-7.

105. Paulino AC, Ferenci MS, Chiang KY, Nowlan AW, Marcus RB Jr. **Comparison of conventional to intensity modulated radiation therapy for abdominal neuroblastoma.** *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46(7):739-44.
106. Purdy JA. **Dose to normal tissues outside the radiation therapy patient's treated volume: a review of different radiation therapy techniques.** *Health Phys.* 2008;95(5):666-76.
107. DeLaney TF, Trofimov AV, Engelsman M, Suit HD. **Advanced-technology radiation therapy in the management of bone and soft tissue sarcomas.** *Cancer Control.* 2005;12(1):27-35
108. Dawson LA, Kavanagh BD, Paulino AC, Das SK, Miften M, Li XA, et al. **Radiation- associated kidney injury.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S108-15.
109. Kepka L, DeLaney TF, Suit HD, Goldberg SI. **Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(3):852-9
110. Weltman E, Marta GN, Baraldi HS, Pimentel L, Castilho M, et al. **Treatment of abdominal tumors using radiotherapy.** *Rev Assoc Med Bras* 2015;61(2):108-113
111. Koshy M, Landry JC, Lawson JD, et al. **Potential for toxicity reduction using intensity modulated radiation therapy (IMRT) for retroperitoneal sarcoma.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(2 suppl):S448-S449.
112. Sargos P, Dejean C, de Figueiredo BH, Brouste V, Nguyen BB, Italiano A, et al. **High-dose preoperative helical tomotherapy (54Gy) for retroperitoneal liposarcoma.** *Radiat Oncol* 2012;7:214.

113. Pezner RD, Chunhui Han AL, Chen YJ, Schultheiss TE, Wong JYC. **Dosimetric comparison of helical tomotherapy treatment and step-and-shoot intensity-modulated radiotherapy of retroperitoneal sarcoma.** *Radiother Oncol* 2006;81:81-87
114. Parekh A, Truong MT, Pashtan I, et al. **Acute gastrointestinal toxicity and tumor response with preoperative intensity modulated radiation therapy for rectal cancer.** *Gastrointest Cancer Res.* 2013;6:137-143.
115. Ling TC, Slater JM, Mifflin R, et al. **Evaluation of normal tissue exposure in patients receiving radiotherapy for pancreatic cancer based on RTOG 0848.** *J Gastrointest Oncol.* 2015;6:108-114.