



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

**INMUNOEXPRESION MIOGENA COMO FACTOR  
PRONOSTICO EN SARCOMAS RETROPERITONEALES**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**SUBESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

PRESENTA:

**DR. MARIO ENRIQUE ALVAREZ BOJÓRQUEZ**

DR. DORIAN YARIH GARCIA ORTEGA.

DIRECTOR DE TESIS



MÉXICO, D.F.

2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## Tabla de contenido

<b>RESUMEN</b> .....	<b>2</b>
<b>I. MARCO TEORICO</b> .....	<b>3</b>
<b>II. ANTECEDENTES</b> .....	<b>4</b>
CUADRO CLÍNICO.....	4
DIAGNÓSTICO.....	5
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL .....	5
<b>ESTADIFICACIÓN</b> .....	<b>6</b>
<b>TRATAMIENTO</b> .....	<b>6</b>
CIRUGÍA .....	6
RADIOTERAPIA.....	8
QUIMIOTERAPIA .....	8
<b>LIPOSARCOMAS</b> .....	<b>9</b>
LIPOSARCOMAS DESDIFERENCIADOS .....	9
DIFERENCIACIÓN MIOGÉNA.....	11
<b>III. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>12</b>
<b>IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>13</b>
<b>V. OBJETIVO GENERAL</b> .....	<b>14</b>
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	14
<b>VI. HIPÓTESIS</b> .....	<b>15</b>
<b>VII. DISEÑO METODOLÓGICO</b> .....	<b>16</b>
TIPO DE ESTUDIO: .....	16
POBLACIÓN, TAMAÑO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA: .....	16
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN:</b> .....	<b>16</b>
<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:</b> .....	<b>16</b>
<b>CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.</b> .....	<b>17</b>
<b>TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN Y PROCESAMIENTO DE DATOS</b> .....	<b>17</b>
<b>VIII. VARIABLES</b> .....	<b>18</b>
<b>IX. CONSIDERACIONES ETICAS</b> .....	<b>21</b>
<b>X. CRONOGRAMA</b> .....	<b>22</b>
<b>XI. RESULTADOS</b> .....	<b>23</b>
<b>XII. DISCUSIÓN</b> .....	<b>33</b>
<b>XIII. CONCLUSIONES</b> .....	<b>35</b>
<b>XIV. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>36</b>

## RESUMEN

**Introducción:** Los sarcomas retroperitoneales corresponden al 10-15% del total de los sarcomas. Los liposarcomas son más frecuentes en esta localización en un 42%. El pronóstico de los liposarcomas desdiferenciados retroperitoneales es pobre con una recurrencia local del 41%, metástasis a distancia del 17% y mortalidad específica de la enfermedad del 28%. El impacto pronóstico del componente desdiferenciado no ha sido estudiado, sin embargo, la presencia de un componente desdiferenciado miógeno se asocia a un curso más agresivo y peor pronóstico.

**Objetivos:** Determinar si la presencia de un componente desdiferenciado miógeno influye en el pronóstico de los pacientes tratados en el Instituto Nacional de Cancerología del 2005 al 2014.

**Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo, no experimental a través de una base de datos de pacientes con liposarcomas desdiferenciados en el Instituto Nacional de Cancerología. Se obtuvieron medidas de tendencia central y para las variables cualitativas con distribución normal se usó Chi-cuadrada y para las que presentaron distribución no paramétrica exacta de Fisher y se consideró una  $p < 0.05$  como estadísticamente significativa.

**Resultados:** De Enero del 2005 a Diciembre del 2014, se operaron en el Instituto Nacional de Cancerología 143 casos con diagnóstico de sarcoma retroperitoneal, de los cuales 82 casos correspondían a liposarcomas y sólo 38 casos presentaban un liposarcoma desdiferenciado. La inmunoexpresión miógena se documentó en el 18.42%. Al evaluar su impacto en el pronóstico de los pacientes, se detectó que se asociaba de forma significativa con la morbilidad quirúrgica ( $P=0.045$ ), así como reintervención quirúrgica ( $p=0.04$ ) y con la escala de Clavien-Dindo ( $p=0.01$ ). En cuanto a supervivencia la cohorte tuvo una mediana de 40.8 meses y al evaluar el impacto de la desdiferenciación miógena se demostró que afecta de forma negativa la sobrevida.

**Discusión:** En comparación con otros estudios acerca de la presencia de inmunoexpresión miógena en liposarcomas desdiferenciados, nuestra proporción de pacientes es menor con un 18.42% en relación con un 37.5% reportado en otras series. En el estudio se documentó un impacto deletéreo de la inmunoexpresión miógena en cuanto a supervivencia global, en contraste con otros reportes donde se documentó un incremento en la tasa de metástasis a distancia. Ambos resultados pueden estar relacionados con la muestra de pacientes.

**Conclusiones:** La inmunoexpresión miógena tiene un impacto deletéreo en la sobrevida general y se asocia a una mayor posibilidad de presentar morbilidad quirúrgica.

## I. MARCO TEORICO

Los sarcomas de tejidos blandos representan alrededor del 1-2% de los tumores malignos sólidos la localización retroperitoneal representa aproximadamente el 10-20%.<sup>1</sup> Su incidencia es de menos de 1 paciente por 100,000 habitantes. El pronóstico de este grupo de pacientes es pobre, con una supervivencia en general entre 36% hasta 58% a 5 años y con una alta tasa de recurrencias que oscila entre el 50-60%.<sup>2,3</sup>

Dentro de las series más grandes de sarcomas retroperitoneales, la reportada por Lewis et al, con cerca de 500 casos, las histologías más frecuentes fueron los liposarcomas con un 42%, seguido de los leiomiomas en un 23%.<sup>4</sup>

Los liposarcomas en general pueden ser divididos en 3 grupos de acuerdo a sus características clínico-patológicas y sus subgrupos genéticos en: 1) Liposarcoma mixoide/células redondas, 2) Liposarcoma bien diferenciado y dediferenciado, y 3) Liposarcoma pleomórfico.<sup>5</sup>

El liposarcoma dediferenciado fue descrito inicialmente como una neoplasia compuesta por un liposarcoma bien diferenciado con un componente adyacente de un sarcoma no lipogénico de alto grado; este concepto fue ampliado posteriormente en 1997 por Henricks et al, al incluir sarcomas de bajo grado dentro del componente dediferenciado.<sup>6</sup> El componente dediferenciado puede ser observado desde la biopsia inicial, en el espécimen quirúrgico o se puede desarrollar dentro de la recurrencia de un liposarcoma bien diferenciado.<sup>6,7</sup>

Una gran variedad de patrones de crecimiento del componente dediferenciado han sido reportados dentro de la literatura, incluyendo los más frecuentes como el sarcoma pleomorfo indiferenciado, myxofibrosarcoma, osteosarcoma, entre otros. A la vez, otros elementos dediferenciados como miógenos, óseos y cartilaginosos pueden ser observados.<sup>8</sup>

El pronóstico de los liposarcomas dediferenciados retroperitoneales se asocia a una tasa de recurrencia local cercana al 41%, de metástasis a distancia de un 17% y una mortalidad específica de la enfermedad del 28%, mostrando un comportamiento menos agresivo que otros sarcomas de alto grado retroperitoneales.<sup>6,8</sup>

El impacto en el pronóstico del componente desdiferenciado en este grupo de pacientes ha sido evaluado por varios autores, principalmente comparando características como la extensión primaria, el índice mitótico, el tipo de desdiferenciación y otros factores pronósticos en general de los sarcomas retroperitoneales, pero ninguno ha incluido una comparación completa entre los subtipos de desdiferenciación en términos de pronóstico y supervivencia.<sup>9,10</sup> Reportes más recientes, han observado que la presencia de un componente desdiferenciado miogénico se asocian a un curso más agresivo y peor pronóstico en comparación con aquellos que no lo presenta.<sup>10</sup>

## II. ANTECEDENTES

Los sarcomas de tejidos blandos son infrecuentes, representan cerca del 1% de las neoplasias y los localizados en el retroperitoneo, representan cerca del 10-15% de los sarcomas de tejidos blandos.<sup>11,12</sup> Según la base de datos del SEER en Estados Unidos para el 2017 se presentarían una incidencia de 12,390 casos con un total de 4,990 muertes estimadas.<sup>13</sup> Las histologías más comunes de los sarcomas retroperitoneales son los liposarcomas, seguidos de los leiomiomas, sarcoma pleomorfo indiferenciado, entre otros.<sup>14</sup>

### Cuadro clínico

Los sarcomas retroperitoneales presentan pocos síntomas hasta que comprimen o invaden estructuras adyacentes. La mayor parte de los casos son identificados de forma incidental como un tumor asintomático, o en su defecto presentan un gran tumor abdominal. Sintomatología como plenitud abdominal, saciedad temprana, pérdida de peso, edema de miembros pélvicos o dolor se presenta cuando existe compromiso de estructuras adyacentes.<sup>15</sup> En comparación con series europeas donde la media en promedio del tamaño tumoral es de 18cm, en nuestro medio la media es de 23.7cm.<sup>1,15</sup>

## Diagnóstico

El estudio de imagen de elección para la evaluación y estadificación los sarcomas retroperitoneales es la tomografía axial computarizada (TAC) que incluya cortes de tórax, abdomen y pelvis. A través de este método, se puede evaluar fácilmente el tamaño tumoral, localización, involucro orgánico, así como la presencia de enfermedad metastásica. Entre sus principales ventajas, se encuentra la accesibilidad, rapidez y mejor resolución en comparación con la resonancia magnética nuclear, la cual se utiliza principalmente en pacientes con alergia al contraste yodado o con compromiso vascular y nervioso.<sup>16,17,18</sup>

El papel del PET/CT dentro de la evaluación de los sarcomas retroperitoneales no está definido. Su papel se limita principalmente ante la sospecha de enfermedad metastásica, y existen algunos estudios que muestran que tiene capacidad para predecir el grado histológico de los sarcomas de tejidos blandos.<sup>18,19,20</sup>

La biopsia preoperatoria es altamente recomendada por el Grupo Transatlántico para el manejo de sarcomas retroperitoneales, con el objetivo de obtener un diagnóstico previo al tratamiento, excepto en los casos donde la imagen sea altamente sugestiva de un liposarcoma bien diferenciado o no se planea tratamiento preoperatorio. Se sugiere realizar un muestreo de la zona donde se observe mayor parte del componente sólido. El riesgo de siembra de enfermedad en el trayecto de la biopsia es mínimo y esta no es una razón justificada para no realizarla.<sup>21</sup>

## Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de los sarcomas retroperitoneales incluye a los tumores de tejidos blandos benignos, linfomas, así como tumores germinales. Por lo tanto, asociado a un estudio de imagen inicial como una tomografía abdominal, se debe evaluar la posibilidad de realización de marcadores tumorales como la fracción beta de

la gonadotropina coriónica humana y la alfa feto proteína, o en la evaluación clínica descartar presencia de síntomas B. <sup>22</sup>

## Estadificación

La octava edición del manual para estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) publicada en Enero del 2017, ha establecido el nuevo sistema de clasificación para sarcomas retroperitoneales, que difiere de las previas ediciones y de los sarcomas localizados en otros sitios. (Ver anexo). El sistema consiste en la creación de etapas clínicas a partir del tamaño tumoral, grado histológico, la presencia de metástasis linfáticas o a distancia, el cual difiere de previas ediciones donde se toma en cuenta otras características como la profundidad. <sup>23</sup>

## Tratamiento

### Cirugía

La cirugía continúa siendo la piedra angular en la terapia curativa de los sarcomas retroperitoneales. El control local es crítico para completar este objetivo, sin embargo, esto no es posible de forma inicial en cerca de 50% de los pacientes. En comparación con los sarcomas originados en otros sitios, existe limitación para obtener márgenes amplios en el retroperitoneo, por lo cual las recurrencias locales son más frecuentes. <sup>24</sup>

El grupo transatlántico para el manejo de sarcomas retroperitoneales, menciona que La Cirugía inicial nos determina el mayor potencial de curación y se debe determinar un tratamiento individualizado de acuerdo a histología y los hallazgos en estudios de imagen. El objetivo es la resección macroscópica completa, donde se busca minimizar el riesgo de márgenes microscópicamente positivos y esto se basa en la resección en bloque de los órganos involucrados, así como las estructuras en contacto, mas no

infiltradas, tomando en cuenta la biología tumoral. La experiencia del cirujano es muy importante en el manejo de los sarcomas retroperitoneales, dado que en gran parte de las ocasiones, se requiere considerar el respetar o reseca ciertas estructuras críticas, donde se pone en práctica el juicio clínico, técnica quirúrgica y conocimiento de la biología tumoral. Se debe evitar a como dé lugar las resecciones R2, las cuales son deletéreas para el pronóstico de los pacientes.<sup>21, 24</sup>

La resección completa (R0) mejora la sobrevida global y el periodo libre de enfermedad. Dos estudios han valorado el impacto de una política más agresiva de resección de sarcomas retroperitoneales, principalmente al reseca órganos cercanos al tumor. El primero de ellos publicado en 2009 por el Gronchi et al, destaca la disminución en cuanto a las tasa de recurrencia local a 5 años a un 29% con resecciones más agresivas, en comparación con un 48% cuando se llevaban a cabo resecciones más limitadas y una tendencia hacia el incremento de la sobrevida en general, pero no estadísticamente significativa.<sup>25</sup>

El estudio realizado por Bonvalot et al, clasifica las resecciones de tumores retroperitoneales en cuanto a la extensión en: 1) Resección simple (marginal), 2) Resección amplia (órganos con involucro macroscópico) y 3) Resección compartamental (resección sistemática de órganos contiguos no involucrados). En el análisis multivariado, se observó que los factores como tumor de alto grado, ruptura tumoral, enfermedad residual macroscópica y márgenes positivos se asociaban a decremento en la sobrevida en general, mientras que una resección compartamental se asociaba una disminución de 3.29 veces la tasa de recurrencia local en comparación con los otros tipos de resección.<sup>26</sup>

Otro estudio realizado por el grupo de Gronchi et al, demuestra que al comparar el tipo de resección realizada por grado histológico, se encuentra un beneficio en aquellos pacientes tratados con resección más agresivas (compartamentales) en sarcomas G1 y G2, al compararlos en cuanto a sobrevida general a 5 años (90.7% vs 72.6% en G1, 74.1% vs 37.7% en G2), y menor tasa de recurrencia local (28% vs 29%).<sup>27</sup>

## Radioterapia

En los sarcomas retroperitoneales el papel de la radioterapia es más limitado en comparación con los originados en las extremidades. En general se acepta que la radioterapia reduce la recurrencia local. La modalidad preferida es la radioterapia preoperatoria, ya que reduce la posibilidad de siembra tumoral durante la cirugía, se puede precisar la planeación del tratamiento y dirigirlo alrededor del tumor, así como disminuir la toxicidad del tratamiento; sin embargo, no existen estudios aleatorizados que confirmen estas afirmaciones.<sup>28, 29</sup>

En cuanto a la radioterapia postoperatoria, no existen estudios aleatorizados que comparen su uso junto a la cirugía. La mayoría de la evidencia proviene de series retrospectivas, donde la radioterapia postoperatoria disminuye la tasa de recurrencia local y amplía el periodo libre de recurrencia. La mayor serie de una sola institución, procede del grupo de Stoeckle et al, donde los pacientes que recibieron radioterapia postoperatoria presentaron un periodo libre de recurrencia mayor en comparación con los que no la recibieron (55% vs 23% respectivamente).<sup>30</sup>

## Quimioterapia

La información acerca del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en sarcomas retroperitoneales es limitada y controversial, ya que la mayor parte de la evidencia es aportada por series de casos o estudios retrospectivos pequeños, donde se ha observado que no ofrece beneficio en cuanto a la sobrevida específica de la enfermedad.<sup>31</sup> El estudio realizado por Meric et al, demostró que la quimioterapia neoadyuvante puede ofrecer respuesta parcial en cerca de 34% de los casos y puede ser suficiente para disminuir el tamaño tumoral.<sup>32</sup>

En cuanto a la quimioterapia adyuvante, esta modalidad no se considera un estándar de tratamiento. El beneficio de su uso sigue siendo controverisal, un meta-análisis de estudios aleatorizados acerca del uso de quimioterapia adyuvante en sarcomas

localizados y resecables, demostró un beneficio marginal en cuanto a recurrencia local, a distancia, y sobrevida en general. <sup>33</sup>

## Liposarcomas

La clasificación de la OMS de los liposarcomas incluye cuatro tipos histológicos: 1) Liposarcoma bien diferenciado, 2) Liposarcoma Desdiferenciado, 3) Liposarcoma mixoide y 4) Liposarcoma pleomórfico.<sup>34</sup> En cuanto a los localizados en el retroperitoneo, una serie de 177 pacientes con liposarcoma retroperitoneal presento un 56% del tipo bien diferenciado, 37% desdiferenciado y 7% mixoide. <sup>35</sup>

### Liposarcomas Desdiferenciados

Los liposarcomas bien diferenciados por lo general son localmente agresivo y con una tasa baja de metástasis a distancia, se caracterizan por una tasa de recurrencia local entre 40-60%. La sobrevida en general a 5 años de los pacientes con liposarcomas bien diferenciados es cercana al 80%. Los liposarcomas desdiferenciados, al contrario del subtipo previo, son localmente agresivos y tiene potencial de metástasis a distancia, su tasa de recurrencia local y de metástasis a distancia varia entre un 40-80% y 15-20% respectivamente. El sitio más común de metástasis es el pulmón y su tasa de sobrevida en general a 5 años varia entre un 44% a 53%. <sup>34</sup>

La revisión de la clasificación de los liposarcomas realizada por Evans en 1979, fue donde se plasma por primera vez en la literatura, la presencia de un sarcoma pleomórfico o de un componente de células fusiformes dentro de áreas de un liposarcoma bien diferenciado sin evidenciar áreas de reconocibles de lipogénesis. Estos hallazgos fueron clasificados como liposarcomas desdiferenciados en analogía con los condrosarcomas desdiferenciados. El componente desdiferenciado por lo general tenía un parecido a un sarcoma pleomorfo indiferenciado, antes llamado histiocitoma fibroso maligno). El cambio de un liposarcoma bien diferenciado con el

componente no lipogénico se presenta dentro del análisis histológico con un cambio abrupto sin zona de transición entre ambos.

En esta descripción inicial, se observó que el componente desdiferenciado por lo general sólo es visto dentro de las recurrencias, sugiriendo su desarrollo lento dentro del liposarcoma bien diferenciado.<sup>36</sup>

La desdiferenciación ocurre en cerca de 10% de los liposarcomas bien diferenciados, esta puede identificarse dentro de las recurrencias o durante el diagnóstico inicial. Los liposarcomas desdiferenciados presentan de forma característica anomalías genéticas que involucran el cromosoma 12q14-15, así como amplificaciones de los oncogenes MDM2 y del CDK4, y otras aberraciones genéticas. Por lo general, se presentan como tumores grandes (>10cm), de aspecto multinodular, lobulados, pálidos y con un área asociada de liposarcoma bien diferenciado.<sup>37</sup>

Posteriormente, Hernicks et al, en 1997 realizaron un análisis de 155 casos de pacientes con liposarcoma desdiferenciado, donde se documentó una tasa de recurrencia local mayor al 40%, así como una tasa de mortalidad específica de la enfermedad del 28%, documentando un comportamiento más agresivo en los originados en el retroperitoneo, con una tasa de desarrollo de metástasis del 18% y mortalidad del 34% en comparación con los originados en otros sitios que presentaron una tasa de 15% y 11% de forma respectiva. En su serie, se observó la presencia de una coexistencia de áreas de alto y bajo grado en el componente desdiferenciado y en cerca del 10% de los casos sólo había un componente de bajo grado. El comportamiento de los liposarcomas desdiferenciado con un componente de bajo fue el de una neoplasia agresiva, que tenían un comportamiento poco relacionado con un liposarcoma bien diferenciado, ya que 25% de los pacientes presentaron metástasis a distancia y un 17% murió de la enfermedad. A partir de esta observación la definición de los liposarcomas desdiferenciados fue expandida para incluir tanto aquellos con un componente de alto y bajo grado.<sup>38</sup>

## Diferenciación miogéna

Estudios más recientes como el de Gronchi et al, demuestran que un patrón de diferenciación miogénico o rabdomioblástico en los liposarcomas desdiferenciados se asocia a peor pronóstico, estos patrones se identificaron en 15% de los liposarcomas bien diferenciados, 48% de los liposarcomas desdiferenciados y el patrón rabdomioblástico en 8% de los liposarcomas desdiferenciados. Las tasas de supervivencia a 5 años de 42% en los casos con patrón miogénico, 29% en aquellos con rabdomioblástico, en comparación con una tasa de 75% de los liposarcomas desdiferenciados sin algún tipo de diferenciación miogénica. <sup>10</sup>

### III. JUSTIFICACIÓN

Los sarcomas retroperitoneales, aun siendo neoplasias con una incidencia baja dentro de nuestra población (<1%), presentan un pobre pronóstico en general a pesar del manejo otorgado. Por lo tanto, el identificar factores pronóstico dentro de los diferentes grupos y subgrupos histológicos nos permite estratificar el riesgo de los pacientes y a la vez individualizar el tratamiento.

Desde su definición original, los liposarcomas desdiferenciados han sido objeto de estudio, específicamente en el impacto del componente desdiferenciado. Esta definición ha sido ampliada en múltiples ocasiones, siendo la más importante la realizada por Henricks et al en 1997, donde incluyó patrones de desdiferenciación de bajo grado dentro del concepto de liposarcoma desdiferenciado. Una gran variedad de patrones de crecimiento han sido descritos en la literatura, sin embargo el que ha presentado mayor impacto en el pronóstico ha sido la diferenciación miogénica.

Otros factores asociados al pronóstico dentro de este grupo de pacientes son la extensión primaria, índice mitótico, entre otros; sin embargo, pocos han logrado demostrar un verdadero impacto en cuanto a la sobrevida y curso de la enfermedad.

Con este estudio pretendemos determinar si en los pacientes con diagnóstico primario de liposarcoma desdiferenciado retroperitoneal, el componente desdiferenciado miogénico tiene impacto en el pronóstico. Con el objetivo de justificar el uso de estudios de inmunohistoquímica de forma rutinaria en este grupo de pacientes, con el fin de hacer una adecuada estratificación del riesgo y considerarlos como candidatos a un manejo más agresivo.

#### IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el valor pronóstico de la inmunexpresión miógena del liposarcoma dediferenciado en los pacientes del Instituto Nacional de Cancerología del 2005 al 2014?

## V. OBJETIVO GENERAL

Determinar si la presencia de inmunexpresión miógena en el componente desdiferenciado que presentan los pacientes con liposarcomas desdiferenciados retroperitoneales influye en el periodo libre de enfermedad y supervivencia global en los pacientes tratados en el Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo del 2005-2014.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Caracterizar sociodemográficamente la población de estudio
- Determinar las características clínico-patológicas de la población en estudio.
- Determinar la etapa clínica del liposarcoma desdiferenciado retroperitoneal y su relación con el tratamiento administrado.
- Definir los tipos más frecuentes de desdiferenciación de los liposarcomas desdiferenciados retroperitoneales en el Instituto Nacional de Cancerología.
- Determinar el valor pronóstico de la inmunexpresión miógena en cuanto a supervivencia global y periodo libre de recurrencia.
- Identificar relación entre las características clínico-patológicas de los pacientes y el componente desdiferenciado.

## VI. HIPÓTESIS

La inmunexpresión miógena en liposarcomas retroperitoneales desdiferenciados es un factor pronostico adverso en los pacientes tratados en el instituto nacional de cancerología (México)

## VII. DISEÑO METODOLÓGICO

### Tipo de Estudio:

- ✓ Por el área de estudio: Clínico
- ✓ Por el diseño: Correlación
- ✓ Por la maniobra de intervención: No experimental
- ✓ Por seguimiento en temporalidad: Retrospectivo
- ✓ Por tipo de recolección de datos: Retrospectivo

### Población, tamaño y selección de la muestra:

Se llevo a cabo en el Instituto Nacional de Cancerología, de una base de datos de liposarcomas desdiferenciados retroperitoneales que comprende el archivo clínico de un periodo de 01 de Enero del 2005 a 31 de Diciembre del 2014.

### Criterios de Inclusión:

Expedientes clínicos que incluyeron.

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de liposarcoma desdiferenciado retroperitoneal, diagnosticados y tratados en el periodo comprendido de 01 de Enero del 2005 a 31 de Diciembre del 2014.
- Expedientes clínicos completos que consten de historia clínica, nota de pre-consulta, nota inicial del servicio de sarcomas y notas de seguimiento, así como, reportes quirúrgicos y reportes histopatológicos.

### Criterios de Exclusión:

Expedientes clínicos que incluyeron.

- Pacientes menores de 18 años de edad.
- Paciente fuera del periodo establecido dentro de los criterios de inclusión.

- Pacientes con liposarcomas desdiferenciados originados en otra localización distinta al retro peritoneo.
- Pacientes con seguimientos incompletos.
- Pacientes con expedientes clínicos incompletos.
- Paciente que cursen con histologías distintas a liposarcoma retroperitoneal como son: Tumor del estroma gastrointestinal, tumor de células germinales, linfoma, dermatofibrosarcoma protuberans, tumores óseos, etc.

### Criterios de Eliminación.

Expedientes clínicos que incluyeron.

- Pacientes que presentaron abandono de tratamiento durante el periodo comprendido al estudio.
- Pacientes que fallecieron por causas ajenas al problema oncológico (Infarto agudo al miocardio, enfermedad vascular cerebral, etc)

### Técnica de recolección de la información y procesamiento de datos

La información fue recolectada a través de una base de datos estructurada para este fin, que fue llenada a partir de los expedientes clínicos obtenidos por servicio de archivo y visualizados en programa Incanet en el Instituto Nacional de Cancerología, donde se realizó la investigación.

## VIII. VARIABLES

<b>VARIABLE</b>	<b>TIPO DE VARIABLE Y DEFINICIÓN</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>
Edad	variable cuantitativa continua: se registrará como la fecha del nacimiento del paciente a la fecha del análisis estadístico o censura en el mismo.	Años
Tipo de resección	variable nominal politómica: se registrará como el tipo de resección de acuerdo a márgenes de resección.	R0 (sin residual). R1 (residual microscópico). R2 (residual macroscópico).
T	variable nominal politómica. Escala de medición: nominal. Se considerará el estadio T de acuerdo a la clasificación de la AJCC octava edición para sarcomas retroperitoneales	T1 T2 T3 T4
Tamaño tumoral	Variable cuantitativa continua: Extensión del tumor medido en centímetros en la pieza quirúrgica.	Centímetros
N	variable nominal dicotómica. Escala de medición: nominal. Se considerará el estadio N de acuerdo a la clasificación de la AJCC octava edición para sarcomas retroperitoneales	N0 N1
M	variable nominal dicotómica. Escala de medición: nominal. Se considerara el estadio M de acuerdo a la clasificación de la AJCC octava edición para sarcomas retroperitoneales	M0 M1
Etapa clínica	Variable nominal politómica: Estadio clínico determinado por la clasificación de la AJCC octava edición.	EC IA. EC IB. EC II. EC III A. EC III B. EC IV.

Sexo	variable nominal dicotómica	Masculino femenino
Multifocalidad	Variable cualitativa nominal dicotómica: Presencia de más de 1 tumor no contiguo en el retroperitoneo.	Presente. Ausente.
Sarcomatosis	Variable cualitativa nominal dicotómica: Extensión transcelomica de la enfermedad en el abdomen.	Presente. Ausente.
Tratamiento administrado	Variable cualitativa politómica: Tratamiento utilizado de acuerdo a etapa clínica del sarcoma retroperitoneal	Cirugía. Cirugía + RT. Cirugía + QT. Cirugía + QT/RT.
Tipo de Cirugía	Variable cualitativa politómica: Clasificación de la cirugía de acuerdo a la extensión, contigüidad y/o involucro orgánico.	Resección simple. Resección amplia. Resección compartamental.
Irresecabilidad	Condicion inherente al tumor que no permite su escision completa durante la cirugia por el involucro directo de organos vitales.	Presente. Ausente.
Seguimiento	variable cuantitativa continua: se realizará cómputo de tiempo para fines del análisis, se consignarán fechas de primera consulta, cirugia, re intervenciones, así como todas las consultas consignadas en el expediente.	Meses
Muerte	variable cualitativa, nominal, dicotómica. Se registrará la presencia de defunción, así como su fecha.	Presente Ausente Meses
Recurrencia	variable nominal dicotómica: Se define como la identificación clínica o a través de estudios de imagen de enfermedad.	Presente ausente
Progresión	variable nominal dicotómica: se define como aumento en tamaño en más del 20% o la presencia de nuevas lesiones	Presente ausente

Sitio de recurrencia	variable nominal politómica. Se considera la región anatómica de recurrencia en caso de existir	Local Regional Distancia
Lugar de recurrencia	variable nominal politómica. Se considera el sitio anatómico de recurrencia en caso de existir.	Pulmón SNC Hueso Pulmón y SNC Ganglionar Local Pulmón e hígado.
Periodo libre de enfermedad	variable cuantitativa continua: se considera desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de recurrencia (en caso de existir) o la última consulta libre de enfermedad	Meses
Supervivencia global	variable cuantitativa continúa, se considera desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de última consulta consignada en el expediente electrónico.	Meses
Fecha de fin de tratamiento	variable cuantitativa discreta. Se considera como la fecha de finalización de tratamiento para el tumor primario, sin considerar los tratamientos para los casos en los que existe recurrencia.	Meses
Inmunoexpresión miógena.	variable nominal dicotómica: presencia de marcadores de inmunohistoquímica positivos para diferenciación miogénica.	Presente ausente

## IX. CONSIDERACIONES ETICAS

Para poder llevar a cabo este proyecto de investigación se deberá contar con el consentimiento del Comité de Ética del Instituto Nacional de Cancerología, y al ser considerada una investigación de riesgo mínimo por la Secretaría de Salud y su 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. Por el empleo de métodos de recolección retrospectivos a través del expediente clínico, esta investigación no requiere de consentimiento informado por parte del paciente.

Por el tipo de nuestra investigación, se deberá ejercer el hecho de que el expediente clínico es propio del paciente y resguardado por el hospital, por lo tanto todos los datos obtenidos a través de estos, serán utilizados de forma estrictamente confidencial y sin riesgo de filtración de datos personales de los pacientes, al no utilizarlos dentro de los objetivos de nuestro análisis.

El investigador se compromete a manejar toda la información recopilada de este estudio de forma confidencial, sin registrar en ningún documento el nombre o datos personales de los pacientes, así como también a publicar los resultados obtenidos de forma veraz.

Por todo lo antes expuesto queda de manifiesto que serán respetados los principios contenidos en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki, la enmienda de Tokio, el Informe de Belmont, el Código de Reglamentos Federales de los Estados Unidos y en las normas mexicanas basándose en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, específicamente en: 1) Artículo 16: El cual habla acerca de la protección de la privacidad del individuo sujeto a investigación, y 2) Artículo 17: En donde se establece lo referente a las investigaciones sin riesgo; en las cuales se emplearán técnicas y métodos de investigación documental, retrospectivos y aquellas en las que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participarán en el estudio; ya que no son los sujetos del estudio sino la percepción de una intervención realizada en ellos, entre los que se consideraron: listas de cotejo, cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta

## X. CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	Enero 2018	Febrero 2018	Marzo 2018	Abril 2018	Mayo 2018	Junio 2018	Julio 2018
Identificación del problema Consulta Bibliográfica Construcción del marco teórico	X						
Protocolo terminado		X					
Aprobación del protocolo			X				
Recolección de datos, procesamiento de los mismos y análisis final			X	X	X	X	
Presentación del estudio e informe final							X

## XI. RESULTADOS

Del primero de Enero del 2005 al 31 de Diciembre del 2014, en el Instituto Nacional de Cancerología se operaron 143 casos con diagnóstico de Sarcoma Retroperitoneal (Figura 1), de los cuales 82 casos correspondían a liposarcomas. Dentro de este subgrupo de pacientes, 38 casos representaban subtipo liposarcoma desdiferenciado y los 44 casos restantes otros tipos. Dentro del subgrupo de pacientes con diagnóstico de liposarcomas desdiferenciados se realizó la búsqueda de la inmunexpresión miogena.

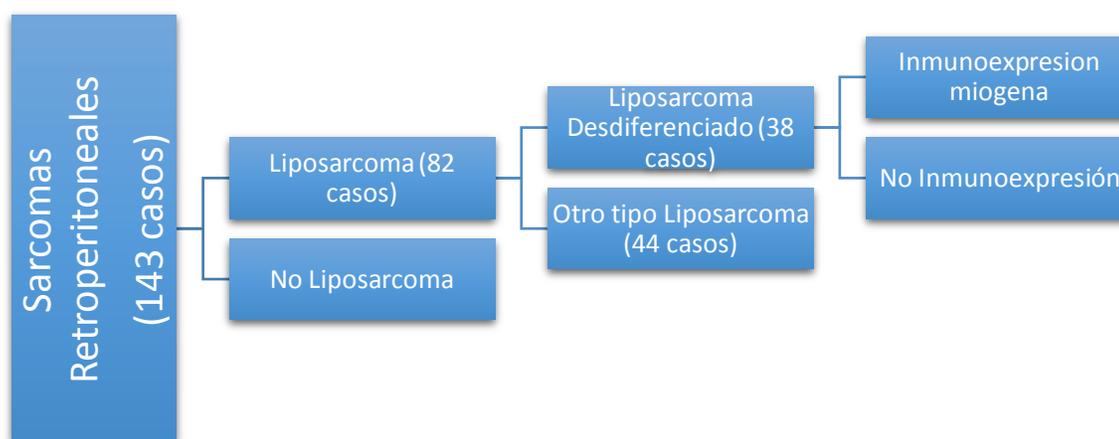


Figura 1. Distribución de casos con sarcomas retroperitoneales en el Instituto Nacional de Cancerología.

Se recabaron las características generales de los 38 pacientes con diagnóstico de liposarcoma desdiferenciado que fueron llevados a cirugía, los resultados se muestran en la tabla 1.

<b>Sexo</b>	
• <b>Masculino</b>	21 (55.3 %)
• <b>Femenino</b>	17 (44.7%)
<b>Edad</b>	54.05 (27-79 años)
<b>Tamaño</b>	28 cm (13-56 cm)
<b>Tiempo</b>	3.25 hrs (1-9 hrs)
<b>Sintomatología:</b>	
• <b>Tumor abdominal</b>	20 (52.6%)
• <b>Malestar inespecífico</b>	6 (15.8%)
• <b>Dolor</b>	4 (10.5%)
• <b>Hallazgo</b>	3 (7.9%)

Tabla 1. Características generales de pacientes con diagnóstico de liposarcoma desdiferenciado.

El 55.3% de los pacientes correspondía al sexo masculino y 44.7% al femenino. La distribución por edades fue desde los 27 hasta 59 años con una media de 54.05 años. El tiempo quirúrgico promedio de la cirugía fue de 3.25 horas (1-9horas). Los principales síntomas referidos en la valoración inicial de los pacientes fue la presencia de un tumor abdominal en 52.6% (52.6%), seguido de malestar inespecífico en 15.8% (6 pacientes). En relación con las características del tumor primario el tamaño promedio fue de 28cm con un rango desde los 13cm hasta los 56cm, siendo la mayor proporción T4 con un 86.8% (33 pacientes) de acuerdo a la AJCC octava edición (tabla 2) y solamente el 7.9% (3 pacientes) presentaron involucro vascular. Sólo el 2.6% de los pacientes presentaban enfermedad a distancia. Se valoró el grado tumoral de las biopsias iniciales y el 84.2% (32 pacientes) presentaban un alto grado (G3) al momento del diagnóstico, mientras que un 13.2% y 2.6% presentaban un bajo y moderado grado de forma respectiva. De acuerdo a la los grupos pronósticos de la AJCC octava edición la estadificación inicial de los pacientes se distribuyó de la siguiente forma: 1) Etapa

clínica IB, el 13.2% (5 pacientes), 2) EC IIIB, el 84.2% (32 pacientes) y 3) Etapa clínica IV, el 2.6% (1 paciente). Se encontraron datos de multifocalidad del tumor primario en 12 pacientes (31.6%) de los pacientes y de sarcomatosis al momento del diagnóstico inicial o en la recurrencia en 3 pacientes (7.9%).

<b>Tamaño tumoral:</b>	<b>0</b>
• T1	<b>0</b>
• T2	<b>5 (13.2%)</b>
• T3	<b>33 (86.8%)</b>
• T4	
<b>Metástasis a distancia:</b>	
• M0	37 (97.4%)
• M1	1 (2.6%)
<b>Grado tumoral:</b>	
• G1	5 (13.2%)
• G2	1 (2.6%)
• G3	32 (84.2%)
<b>Etapa clínica:</b>	
• IB	5 (13.2%)
• IIIB	32 (84.2%)
• IV	1 (2.6%)

Tabla 2. Características de los pacientes con liposarcoma desdiferenciado según la AJCC 8va. Edición.

La tabla 3 enumera los resultados de la terapéutica primaria utilizada en los pacientes con liposarcomas desdiferenciados retroperitoneales. En cuanto al tratamiento quirúrgico que se les ofreció a los pacientes, se utilizó la clasificación propuesta por Bonvalot en 2009 para resección de sarcomas retroperitoneales.<sup>26</sup> Dentro de los 38 pacientes con liposarcomas desdiferenciados el 44.7% (17 pacientes) se llevó a una resección simple del tumor, en el 15.8% (6 pacientes) se realizó una resección amplia y en el 39.5% (15 pacientes) se practicó una resección compartamental y se puede apreciar la distribución en la figura 2.

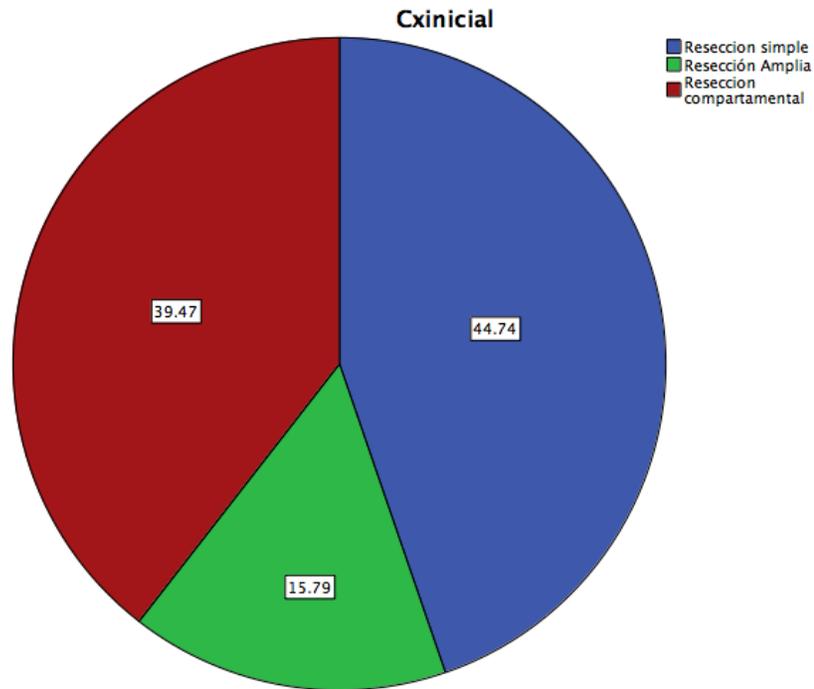


Figura 2. Distribución de acuerdo al tipo de resección empleada para manejo quirúrgico.

En cuanto a los márgenes de resección, se logró una resección completa (R0) en 73.68% de los casos (28 pacientes), una resección con residual microscópico en 7.89% (3 pacientes) y con residual macroscópico en 18.42% (7 pacientes) y se muestra en la figura 3.

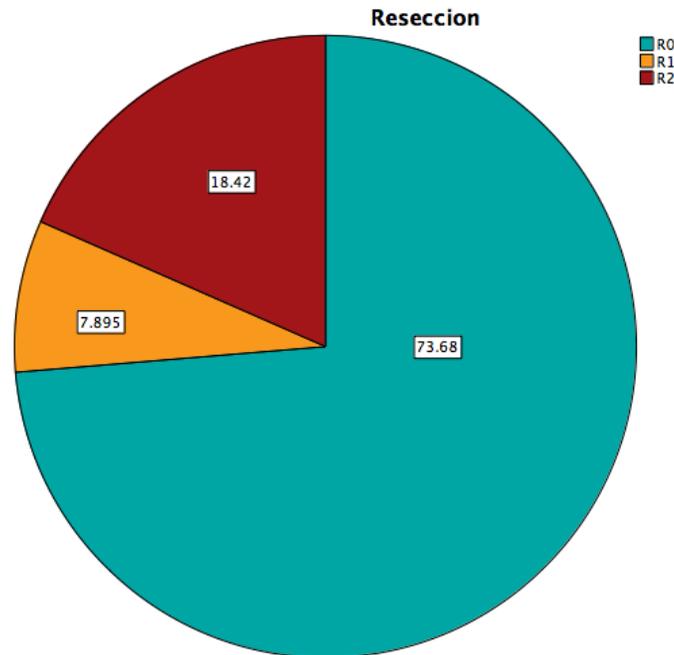


Figura 3. Distribución por márgenes quirúrgicos.

Se llevó a una resección multivisceral al 34.2% de los casos, siendo los principales órganos resecados el riñón en un 36.8%, seguido del colon en 28.9% y el bazo en 10.5%. Se presentó algún tipo de morbilidad postoperatoria en 34.2% de los casos (13 pacientes) y mortalidad del 5.3% (2 casos). La morbilidad postoperatoria se agrupó de acuerdo a la clasificación de Clavien-Dindo y se distribuyó de la siguiente manera: 1) Tipo I en 63.2%, 2) Tipo II en 2.6%, 3) Tipo IIIa en 2.6%, 4) Tipo IIIb en 21.1%, 5) Tipo IVa en 5.3%, 6) Tipo IVb en 2.6% y 7) Tipo V en 2.6%. Se les ofreció tratamiento adyuvante solamente a 14 pacientes, de los cuales el 23.7% recibió únicamente radioterapia, seguido del 7.9% que se llevó a quimioradioterapia concomitante y el 5.3% a quimioterapia por sí sola, tal y como se muestra en la figura 4.

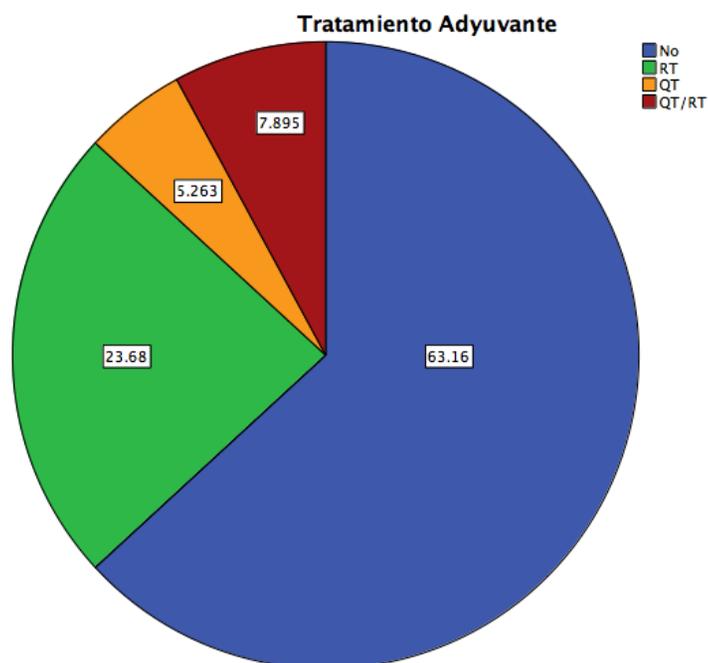


Figura 3. Distribución de acuerdo al tratamiento adyuvante otorgado posterior a la resección quirúrgica.

Tratamiento quirúrgico:

- **Resección simple**                    **17 (44.7%)**
- **Resección amplia**                    **6 (15.8%)**
- **Resección compartamental**                    **15 (39.5%)**

Órganos resecaados	
• 0	14 (36.8%)
• 1	11 (28.9%)
• 2	9 (23.7%)
• 3	3 (7.9%)
• >4	1 (2.6%)
Resección:	
• R0	28 (73.7%)
• R1	3 (7.9%)
• R2	7 (18.4%)
Reintervención:	
• Si	10 (26.3%)
• No	28 (73.7%)
Nefrectomía	14 (36.8%)
Esplenectomía	4 (10.5%)
Colectomía	11 (28.9%)
Pancreatectomía	2 (5.3%)
Gastrectomía	1 (2.6%)
Resección vascular	1 (2.6%)
Orquiectomía	3 (7.9%)
Morbilidad:	
• Si	13 (34.2%)
• No	25 (65.8%)

Mortalidad operatoria:	
• <b>Si</b>	2 (5.3%)
• <b>No</b>	36 (94.7%)
Tratamiento adyuvante:	
• <b>RT</b>	9 (23.7%)
• <b>QT</b>	2 (5.3%)
• <b>QT/RT</b>	3 (7.9%)
• <b>Ninguno</b>	24 (63.2%)
Clavien -Dindo:	
• <b>I</b>	24 (63.2%)
• <b>II</b>	1 (2.6%)
• <b>IIIa</b>	1 (2.6%)
• <b>IIIb</b>	8 (21.1%)
• <b>IVa</b>	2 (5.3%)
• <b>IVb</b>	1 (2.6%)
• <b>V</b>	1 (2.6%)
Resección multivisceral	
• <b>No</b>	25 (65.8%)
• <b>Si</b>	13 (34.2%)

Tabla 3. Resultados del tratamiento primario de los pacientes con liposarcomas desdiferenciados retroperitoneales.

Durante el seguimiento de este grupo de pacientes, se presentaron recurrencias en 24 pacientes (63.15%) de los cuales, 14 pacientes presentaron una recurrencia, 6 pacientes dos recurrencias y 4 pacientes más de tres recurrencias. Sólo el 5.2% de los pacientes presentaron recurrencia a distancia (2 pacientes). En cuanto a las opciones de tratamiento que se utilizaron para este subgrupo de pacientes, fueron las siguientes: 1) Cirugía, en 17 pacientes (44.7%); 2) Quimioterapia, en 2 pacientes (5.3%); 3) Cirugía y quimioterapia, en 1 paciente (2.6%); y 4) Mejor soporte médico en 6 pacientes (15.8%).

Se valoró el tipo de desdiferenciación en los 38 pacientes con diagnóstico de liposarcomas desdiferenciados, valorando la presencia del componente desdiferenciado y sus características dentro de otro subgrupo de sarcomas, siendo el sarcoma pleomorfo indiferenciado el que presentó la mayor proporción de los casos (76.3%), seguido del tumor maligno de la vaina de nervio periférico (5.3%), así como el fibrosarcoma (5.3%) y liposarcoma con metaplasia ósea (5.3%), el resto de las desdiferenciaciones presentadas, se exhiben en la tabla 4.

Tabla 4. Tipo de desdiferenciación en liposarcomas desdiferenciados retroperitoneales.	
Sarcoma pleomorfo indiferenciado	29 pacientes (76.3%)
Fibrosarcoma	2 pacientes (5.3%)
Liposarcoma con metaplasia ósea	2 pacientes (5.3%)
Tumor maligno de la vaina de nervio periférico	2 pacientes (5.3%)
Osteosarcoma	1 paciente (2.6%)
Miofibroblástico	1 paciente (2.6%)
Sarcoma pleomorfo indiferenciado mixofibrosarcoma	1 paciente (2.6%)

La inmunoexpresión miógena se buscó en los 38 casos con diagnóstico de liposarcoma desdiferenciado, siendo presente en 7 casos (18.42%), tal y como se muestra en la siguiente figura:

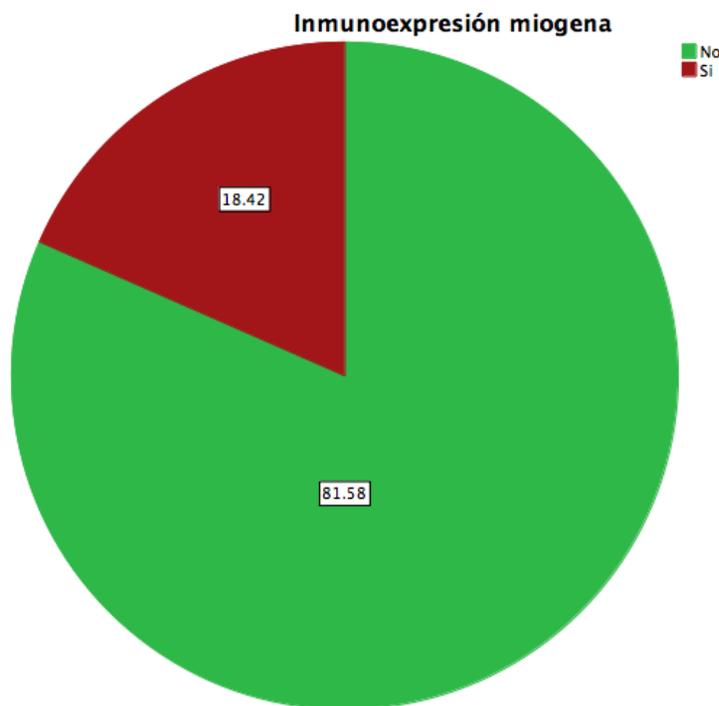
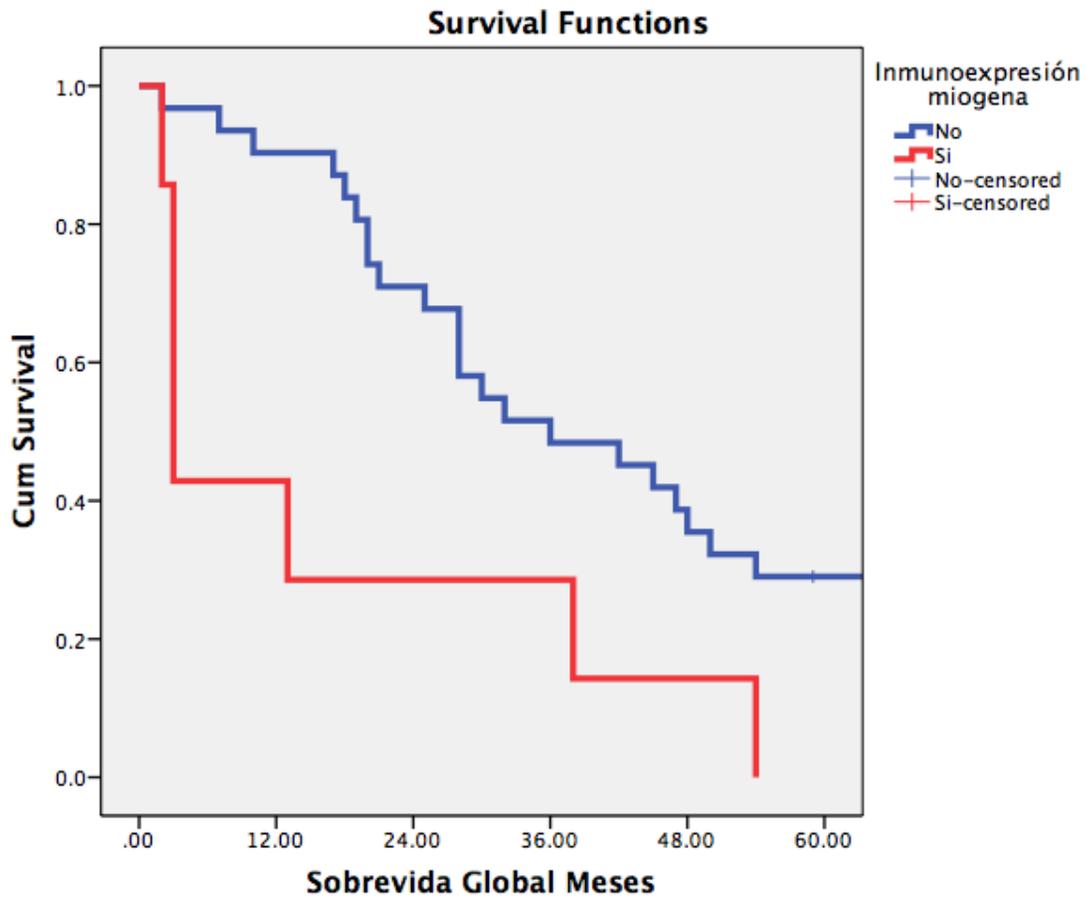


Figura 4. Distribución de inmunoexpresión miógena en pacientes con liposarcomas desdiferenciados

Posteriormente, se valoró si la presencia de la inmunoexpresión miógena dentro del componente desdiferenciado tenía alguna implicación dentro del pronóstico de este subgrupo de pacientes. Se realizó el análisis estadístico utilizando la prueba exacta de Fisher, al valorar la presencia de la inmunoexpresión miógena y la morbilidad quirúrgica

que presentaron los pacientes, esta se asociaba de forma significativa ( $p=0.045$ ) por lo que aquellos con la presencia de esta característica presentaron una tendencia a presentar algún tipo de morbilidad quirúrgica como las descritas previamente. La inmunoexpresión miógena tuvo a su vez una relación significativa con la reintervención quirúrgica ( $p=0.04$ ) y con la clasificación de morbilidad según la escala de Clavien-Dindo ( $p=0.001$ ). Lo anterior implica que este subgrupo de pacientes presentó una tendencia mayor a presentar reintervenciones quirúrgicas y morbilidades más graves en comparación con el subgrupo de pacientes que no presentaban la inmunoexpresión miógena. Se valoraron otras variables como la edad ( $p=0.21$ ), muerte operatoria ( $p=0.26$ ) y la presencia de sarcomatosis ( $p=0.46$ ) en búsqueda de una relación con la inmunoexpresión miógena y ninguna de ellas mostraron asociación.

En cuanto al análisis de supervivencia, la cohorte de pacientes con diagnóstico de liposarcoma desdiferenciado tuvo una mediana de 40.8 meses de supervivencia general (2-129 meses) y una mediana de periodo libre de enfermedad de 26.6 meses (0-127 meses). Se realizó un análisis para determinar si existe una asociación entre la presencia de la inmunoexpresión miógena y la supervivencia general, se demostró que la presencia de esta característica afecta de forma negativa a la supervivencia, tal y como se muestra en la siguiente figura:



### Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6.700	1	.010

Test of equality of survival distributions for the different levels of Inmunoexpresión miogena.

## XII. DISCUSIÓN

Los sarcomas constituyen un espectro de neoplasias muy heterogéneo con diferentes características clínicas y patológicas que influyen tanto en su pronóstico como en sus opciones de tratamiento. Los sarcomas retroperitoneales abarcan cerca del 10-20% del total de los sarcomas y tienen un curso clínico en el cual la tendencia es hacia la recurrencia.<sup>1</sup>

Se han valorado diferentes factores pronósticos dentro este subgrupo de sarcomas y en varias series como la reportada por Hassan et al en 2004, se documentó que el subtipo histológico es un factor pronóstico para la sobrevida, donde se comparó que los pacientes con una histología diferente a liposarcoma tenían un decremento en sobrevida general.<sup>39</sup>

En este estudio, se valoró a los 44 pacientes que se documentaron con diagnóstico de liposarcomas desdiferenciado en el Instituto Nacional de Cancerología del periodo del 2005-2016, dentro de los cuales se observó que el 18.42% presentó inmunexpresión miógena, al compararlos con la serie publicada por Gronchi et al, donde se incluyeron 144 pacientes, la proporción que presenta inmunexpresión miógena era mayor (37.5%) al compararla con nuestra serie.<sup>10</sup> La diferencia entre ambas proporciones pudiera ser explicado por la diferencia entre el número de pacientes que se analizaron en ambos estudios.

Cuando se realiza la comparación de los pacientes con diagnóstico de liposarcoma desdiferenciado en subgrupos de acuerdo a la presencia o ausencia de la inmunexpresión miógena, sólo se observó una diferencia importante en la sobrevida general, al ser esta un factor pronóstico negativo para estos pacientes y que ya había sido reportado previamente por el grupo de Gronchi et al.<sup>20</sup> La principal diferencia entre nuestro estudio y el mencionado previamente en cuanto al pronóstico de los pacientes, es que nosotros no logramos encontrar una asociación entre la inmunexpresión miógena y la presencia de metástasis a distancia, que a su vez puede ser debido a la pequeña cantidad de pacientes que se logró recolectar en el periodo de 10 años en el Instituto Nacional de Cancerología. Al encontrar una asociación que va directamente en detrimento de la sobrevida general por la inmunexpresión miógena, nos hace documentar que este subgrupo de pacientes tiene una enfermedad con

comportamiento biológico más agresivo y se podría justificar incluirlos en ensayos clínicos donde se pueda valorar el impacto otras opciones terapéuticas diferentes a la cirugía.

Nuestro estudio tiene varias limitantes como son tratarse de un estudio retrospectivo, y la pequeña proporción de pacientes que se incluyeron para este estudio que tiene relación con el tipo de cáncer que se está evaluando, al ser los sarcomas neoplasias raras que abarcan el 1-2% de todos los cánceres y en especial los de presentación retroperitoneal que llegan a tener tasas de prevalencia de 0.3-0.4 casos por 100,000 habitantes.<sup>40</sup> Por lo tanto, es difícil realizar un estudio prospectivo donde se pueda evaluar el impacto de factores como la inmunexpresión miógena en comparación de otros y de diferentes alternativas terapéuticas.

Es importante recalcar que la mayor proporción de pacientes con diagnóstico de liposarcomas desdiferenciados en nuestra institución fueron llevados a una resección simple del tumor primario en relación con lo que se ha establecido en estudios previos, donde sólo los pacientes con sarcomas retroperitoneales G1 o G2 se benefician de resecciones más amplias.<sup>27</sup>

### XIII. CONCLUSIONES

Nuestro estudio, junto con el publicado previamente por Gronchi et al, subdivide a los liposarcomas desdiferenciados en dos grupos de riesgos basados en la presencia de la inmunexpresión miógena.<sup>10</sup> Se observó que esta característica tiene repercusión no solamente en la sobrevida en general, ya que nuestro estudio demostró que también existe una tendencia a que el subgrupo de pacientes con inmunexpresión miógena presentará mayor morbilidad quirúrgica respecto a los demás.

El estratificar a los pacientes con diagnóstico de liposarcoma desdiferenciado retroperitoneal en grupos de riesgo basados en la inmunexpresión miógena, nos permite seleccionar a los pacientes en los cuales se puede requerir un tratamiento más agresivo incluyendo opciones como terapia sistémica o radioterapia en sus diferentes modalidades. No sólo el tratamiento puede influir de acuerdo al grupo de riesgo, ya que el seguimiento y la vigilancia de este subgrupo de pacientes debe ser más estrecho con el objetivo de detectar una recurrencia más tempranamente.

El pequeño número de pacientes que se lograron incluir en este estudio, puede crear un sesgo en los resultados, por lo cual es importante continuar estudiando en una población más grande si la inmunexpresión miógena pudiera tener un impacto en el periodo libre de enfermedad o en la sobrevida libre de metástasis a distancia. Un estudio prospectivo sería la forma ideal de evaluar estas asociaciones, sin embargo dado a la naturaleza epidemiológica y heterogénea de la neoplasia en estudio sería difícil incluir a un gran número de pacientes.

#### XIV. BIBLIOGRAFÍA

1. Garcia-Ortega DY, Villa-Zepeda O, Martinez-Said H, Cuellar-Hübbe M, Luna-Ortiz K. Oncology outcomes in Retroperitoneal sarcomas: Prognostic factors in a Retrospective Cohort study. *Int J Surg.* 2016 Aug;32:45-9.
2. De Sanctis R, Giordano L, Colombo C, De Paoli A, Navarra P, Sangalli C, Buonadonna A, Sanfilippo R, Bertola G, Fiore M, Marrari A, Navarra F, Bertuzzi A, Casali PG, Basso S, Santoro A, Quagliuolo V, Gronchi A. Long-term Follow-up and Post-relapse Outcome of Patients with Localized Retroperitoneal Sarcoma Treated in the Italian Sarcoma Group-Soft Tissue Sarcoma (ISG-STS) Protocol 0303. *Ann Surg Oncol.* 2017 Dec;24(13):3872-3879. doi: 10.1245/s10434-017-6105-y
3. Porter GA, Baxter NN, Pisters PW. Retroperitoneal sarcoma: a population-based analysis of epidemiology, surgery, and radiotherapy. *Cancer.* 2006 Apr 1;106(7):1610-6.
4. Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg.* 1998 Sep;228(3):355-65.
5. Dalal KM, Kattan MW, Antonescu CR, Brennan MF, Singer S. Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk. *Ann Surg.* 2006 Sep;244(3):381-91
6. Henricks WH, Chu YC, Goldblum JR, Weiss SW. Dedifferentiated liposarcoma: a clinicopathological analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation. *Am J Surg Pathol.* 1997 Mar;21(3):271-81.
7. Thway K, Jones RL, Noujaim J, Zaidi S, Miah AB, Fisher C. Dedifferentiated Liposarcoma: Updates on Morphology, Genetics, and Therapeutic Strategies. *Adv Anat Pathol.* 2016 Jan;23(1):30-40.
8. Makise N, Yoshida A, Komiyama M, Nakatani F, Yonemori K, Kawai A, Fukayama M, Hiraoka N. Dedifferentiated Liposarcoma With Epithelioid/Epithelial Features. *Am J Surg Pathol.* 2017 Jul 20.

9. Mussi C, Collini P, Miceli R, Barisella M, Mariani L, Fiore M, Casali PG, Gronchi A. The prognostic impact of dedifferentiation in retroperitoneal liposarcoma: a series of surgically treated patients at a single institution. *Cancer*. 2008 Oct 1;113(7):1657-65.
10. Gronchi A, Collini P, Miceli R, Valeri B, Renne SL, Dagrada G, Fiore M, Sanfilippo R, Barisella M, Colombo C, Morosi C, Stacchiotti S, Casali PG, Dei Tos AP, Pilotti S. Myogenic differentiation and histologic grading are major prognostic determinants in retroperitoneal liposarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2015 Mar;39(3):383-93.
11. Raut CP, Pisters PW. Retroperitoneal sarcomas: Combined-modality treatment approaches. *J Surg Oncol*. 2006 Jul 1;94(1):81-7.
12. Hui JY. Epidemiology and Etiology of Sarcomas. *Surg Clin North Am*. 2016 Oct;96(5):901-14. doi: 10.1016/j.suc.2016.05.005
13. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan;67(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21387
14. Brennan MF, Antonescu CR, Moraco N, Singer S. Lessons learned from the study of 10,000 patients with soft tissue sarcoma. *Ann Surg*. 2014 Sep;260(3):416-21.
15. Lewis J, Leung D, Woodruff J, Brennan M. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg*. 1998 Sept; 228(3): p. 355-65
16. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, Stoeckle E, Cesne A, Blay J, et al. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 1; 27(1): p. 31-7
17. Tzeng CW, Smith JK, Heslin MJ. Soft tissue sarcoma: preoperative and postoperative imaging for staging. *Surg Oncol Clin N Am*. 2007 Apr;16(2):389-402.
18. Jagannathan JP, Tirumani SH, Ramaiya NH. Imaging in Soft Tissue Sarcomas: Current Updates. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016 Oct;25(4):645-75.
19. Caracciolo JT, Letson GD. Radiologic Approach to Bone and Soft Tissue Sarcomas. *Surg Clin North Am*. 2016 Oct;96(5):963-76.

20. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Schwarzbach M, Burger C, Heichel T, Willeke F, Mechttersheimer G, Lehnert T. Dynamic PET 18F-FDG studies in patients with primary and recurrent soft-tissue sarcomas: impact on diagnosis and correlation with grading. *J Nucl Med*. 2001 May;42(5):713-20
21. 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.
22. Bartlett E, Yoon S. Current treatment for the local control of retroperitoneal sarcomas. *J Am Coll Surg*. 2011 sep; 213(3): p. 436-46.
23. American Joint Committee on Cancer Staging Manual. 2017. Eight Edition. Springer.
24. Gronchi A, Pollock RE. Quality of local treatment or biology of the tumor: which are the trump cards for loco-regional control of retroperitoneal sarcoma? *Ann Surg Oncol*. 2013 Jul;20(7):2111-3.
25. Gronchi A, Lo Vullo S, Fiore M, Mussi C, Stacchiotti S, Collini P, Lozza L, Pennacchioli E, Mariani L, Casali PG. 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
26. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, Stoeckle E, Le Cesne A, Blay JY, Laplanche A. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 1;27(1):31-7.
27. Gronchi A, Miceli R, Colombo C, Stacchiotti S, Collini P, Mariani L, Sangalli C, Radaelli S, Sanfilippo R, Fiore M, Casali PG. 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.
28. Tzeng CW, Fiveash JB, Popple RA, Arnoletti JP, Russo SM, Urist MM, Bland KI, Heslin MJ. Preoperative radiation therapy with selective dose escalation to the margin at risk for retroperitoneal sarcoma. *Cancer*. 2006 Jul 15;107(2):371-9.
29. Nussbaum DP, Rushing CN, Lane WO, et al. Preoperative or postoperative radiotherapy versus surgery alone for retroperitoneal sarcoma: a case-control, propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database. *Lancet Oncol* 2016; 17:966.

30. Stoeckle E, Coindre JM, Bonvalot S, Kantor G, Terrier P, Bonichon F, Nguyen Bui B; French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *Cancer*. 2001 Jul15;92(2):359-68.
31. 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 Aug15;116(16):3883-91.
32. Meric F, Hess KR, Varma DG, Hunt KK, Pisters PW, Milas KM, Patel SR, Benjamin RS, Plager C, Papadopoulos NE, Burgess MA, Pollock RE, Feig BW. Radiographic response to neoadjuvant chemotherapy is a predictor of local control and survival in soft tissue sarcomas. *Cancer*. 2002 Sep 1;95(5):1120-6
33. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer*. 2008 Aug 1;113(3):573-81
34. Singer S, Antonescu CR, Riedel E, Brennan MF. Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg*. 2003;238:358–370. discussion 70-1.
35. Bagaria SP, Gabriel E, Mann GN. Multiply recurrent retroperitoneal liposarcoma. *J Surg Oncol*. 2017 Dec 19.
36. Evans HL. Liposarcoma: a study of 55 cases with a reassessment of its classification. *Am J Surg Pathol*. 1979 Dec;3(6):507-23.
37. Thway K, Jones RL, Noujaim J, Zaidi S, Miah AB, Fisher C. Dedifferentiated Liposarcoma: Updates on Morphology, Genetics, and Therapeutic Strategies. *Adv Anat Pathol*. 2016 Jan;23(1):30-40.
38. Henricks WH, Chu YC, Goldblum JR, Weiss SW. Dedifferentiated liposarcoma: a clinicopathological analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation. *Am J Surg Pathol*. 1997 Mar;21(3):271-81.

39. Hassan I, Park SZ, Donohue JH, Nagorney DM, Kay PA, Nascimento AG, Schleck CD, Ilstrup DM. Operative management of primary retroperitoneal sarcomas: a reappraisal of an institutional experience. *Ann Surg.* 2004 Feb;239(2):244-50
40. Mettlin C, Priore R, Rao U, Gamble D, Lane W, Murphy P. Results of the national soft-tissue sarcoma registry. *J Surg Oncol.* 1982 Apr;19(4):224-7.