



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**  
**CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO COMO FACTOR PRONÓSTICO EN**  
**LIPOSARCOMAS RETROPERITONEALES**

**TESIS**  
**PARA OBTENER EL TÍTULO EN**  
**CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**PRESENTA:**

**PONCE HERRERA DAVID**

**TUTOR DE TESIS:**

**DR. GARCÍA ORTEGA DORIAN YARIH**

**CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2021.**



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.

## ÍNDICE

---

I. TÍTULO.....	1
a) Investigadores.....	1
b) Sede.....	1
II. ABREVIATURAS .....	2
III. RESUMEN.....	4
IV. MARCO TEÓRICO .....	5
a) Introducción.....	5
b) Patogénesis .....	5
c) Abordaje diagnóstico.....	7
d) Abordaje terapéutico .....	8
e) Cáncer e inflamación.....	10
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	12
VI. ANTECEDENTES DEL PROYECTO .....	12
VII. OBJETIVOS .....	14
a) Objetivo principal.....	14
b) Objetivos secundarios.....	14
VIII. HIPÓTESIS .....	14
IX. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	14
a) Diseño .....	14
b) Población y muestra .....	14
c) Criterios de selección del estudio .....	15
d) Variables.....	15

X. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	18
XI. RESULTADOS .....	19
XII. DISCUSIÓN .....	24
XIII. CONCLUSIÓN.....	27
XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	28
XV. ANEXO (HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS) .....	34

## I. TÍTULO

---

### ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO COMO FACTOR PRONÓSTICO EN LIPOSARCOMAS RETROPERITONEALES

#### *a) Investigadores.*

**AUTOR:** Ponce Herrera David.

**DIRECTOR DE TESIS:** Dr. García Ortega Dorian Yarih.

#### *b) Sede.*

Instituto Nacional de Cancerología.

**Servicio:** Cirugía Oncológica.

**División:** Piel y Partes Blandas.

## II. ABREVIATURAS

---

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AS	Angiosarcoma
COR	Curva operativa del receptor
CS	Condrosarcoma
CSM	Condrosarcoma mesenquimal
DFSP	Dermatofibrosarcoma protuberans
EC	Etapa clínica
FNCLCC	Federation Nationale des Centers de Lutte Contre le Cancer
FS	Fibrosarcoma
G	Grado histológico
IML	Índice Monocito-Linfocito
INL	Índice Neutrófilo-Linfocito
IPL	Índice Plaqueta-Linfocito
LMS	Leiomiomasarcoma
LS	Liposarcoma
LSBD	Liposarcoma Bien Diferenciado
LSCR	Liposarcoma de Células Redondas
LSDD	Liposarcoma Desdiferenciado
LSM	Liposarcoma Mixoide
LSPL	Liposarcoma Pleomorfo
LSRTP	Liposarcoma Retroperitoneal
M	Metástasis
MFS	Mixofibrosarcoma
N	Estatus ganglionar
OMS	Organización Mundial de la Salud
OS	Osteosarcoma
PCR	Proteína C Reactiva
PET	Tomografía por emisión de positrones
PLE	Periodo libre de enfermedad

QT	Quimioterapia
RL	Recurrencia local
RMN	Resonancia magnética
RMS	Rabdomiosarcoma
RT	Radioterapia
SAPB	Sarcoma alveolar de partes blandas
SEE	Supervivencia enfermedad específica
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SS	Sarcoma sinovial
STB	Sarcomas de tejidos blandos
SPI	Sarcoma pleomorfo indiferenciado
T	Tamano humoral
TARPSWG	Transatlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group
TC	Tomografía computada
TMVNP	Tumor maligno de la vaina del nervio periférico
VSG	Velocidad de sedimentación globular

### III. RESUMEN

---

**INTRODUCCION:** El liposarcoma es el segundo tumor de tejidos blandos más frecuente de los adultos, la localización retroperitoneal representa el 45% de los casos. Se caracterizan por un patrón de crecimiento destructivo, alta tasa de recurrencia y gran potencial metastásico. La resección quirúrgica completa, con márgenes negativos, es la piedra angular del tratamiento curativo. Múltiples estudios sugieren que la respuesta inflamatoria juega un papel decisivo en el desarrollo tumoral. Se han propuesto varios índices inflamatorios pronósticos como son el índice neutrófilo-linfocito (INL), índice plaqueta-linfocito (IPL) e índice linfocito-monocito (ILM).

**OBJETIVO:** Analizar el impacto del índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico en pacientes con liposarcoma retroperitoneal tratados en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

**MÉTODOS:** Estudio retrospectivo que incluyó 89 pacientes con diagnóstico de liposarcoma retroperitoneal, tratados en el Instituto Nacional de Cancerología en el periodo comprendido del 01 de Enero del 2005 al 31 de Diciembre del 2018. Se analizó la relación del índice neutrófilo-linfocito preoperatorio con el periodo libre de enfermedad y la supervivencia global usando curvas de Kaplan-Meier.

**RESULTADOS:** De los 89 pacientes incluidos, 50 (57.5%) fueron hombres y 37 (42.5%) fueron mujeres. La edad media al diagnóstico fue de 53.64 años (DS  $\pm$ 13.18). La media de tamaño tumoral fue de 27.79 cm (DS  $\pm$ 13.48). El subtipo histológico más común fue LSDD en un 49.4% (n = 43) de los casos, seguido de LSBDD en un 44.8% (n = 39). Se aplicaron análisis de la curva operativa del receptor (COR) para el INL con un punto de corte de 2.77. Un INL elevado se asoció a una peor supervivencia global ( $p=0.047$ )

**CONCLUSIONES:** Existe una clara asociación del índice neutrófilo-linfocito preoperatorio  $>2.77$  en pacientes con liposarcoma retroperitoneal como factor pronóstico independiente para supervivencia global, sin encontrar relación con el periodo libre de enfermedad. Esta herramienta es sencilla, reproducible y de bajo costo que podría determinar un factor a considerar al momento de la toma de decisiones terapéuticas, sin embargo, se requieren de estudios prospectivos para validar su reproducción.

## IV. MARCO TEÓRICO

---

### *a) Introducción*

Los sarcomas de tejidos blandos (STB) representan un grupo heterogéneo de neoplasias mesenquimales, originadas del mesodermo,<sup>1-5</sup> con una incidencia anual de 5 por cada 100,000 habitantes, representando el 1.5% de todas las neoplasias sólidas malignas. Se caracterizan por un patrón de crecimiento destructivo, alta tasa de recurrencia y gran potencial metastásico.<sup>1,2,6,7</sup> Se estima un aproximado de 13,130 casos nuevos en los Estados Unidos en 2020, con 7,470 casos diagnosticados en hombres y 5,660 en mujeres; con un estimado de 5.350 muertes (2.870 hombres y 2.480 mujeres)<sup>8</sup>, sin embargo, la frecuencia no ha sido bien estudiada en México.<sup>9</sup>

El género de sarcomas retroperitoneales constituye un grupo de tumores con propiedades de crecimiento local en el espacio retroperitoneal y menos común, la diseminación hematogena. El retroperitoneo se encuentra involucrado como sitio primario en cerca del 15-20%.<sup>5,6</sup> Alrededor del 20-25% de los sarcomas retroperitoneales se presentan con enfermedad metastásica, que resulta en una pobre supervivencia de alrededor de 12 meses.<sup>3</sup> La localización retroperitoneal está asociada a un peor pronóstico comparado con la presentación en extremidades. De hecho, en esta ubicación anatómica, los tumores tienden a alcanzar un tamaño mayor, lo que se asocia con una posibilidad comparativamente menor de lograr una escisión quirúrgica completa.<sup>6</sup>

Factores como la invasión vascular, crecimiento tumoral periférico, tamaño tumoral, crecimiento infiltrativo, necrosis, sitio, tratamiento neoadyuvante, grado y subtipo histológico, han demostrado tener un impacto significativo en la supervivencia.<sup>2,10,11</sup>

### *b) Patogénesis*

El liposarcoma (LS) es derivado de los adipocitos progenitores, es el segundo STB más común que afecta a los adultos, aproximadamente en un 20%<sup>12</sup>, con una tasa de presentación en extremidades y retroperitoneo en aproximadamente 24% y 45% respectivamente.<sup>5,13</sup>

De acuerdo con las características morfológicas y bioquímicas típicas que se presentan en las diferentes etapas de la diferenciación de los adipocitos, los LS se dividen en 3 grupos y 5 tipos según la OMS: liposarcoma bien diferenciados / desdiferenciado (LSBD/LSDD), liposarcoma mixoide / células redondas (LSM/LSCR) y liposarcoma pleomorfo (LSPL). La importancia de la diferenciación de los diferentes tipos de liposarcoma de acuerdo a las características clínicas, fenotípicas, inmunológicas y genómicas, traducen en su comportamiento y entendimiento de su biología tumoral.<sup>14</sup>

El LSBD es un tumor de bajo grado, compuesto por adipocitos maduros en proliferación y representa el 40-45% de todos los liposarcomas. En el retroperitoneo representa el 25% de los casos, localizándose el resto de predominio en extremidades, seguido del tronco. Su comportamiento agresivo predomina de manera local, por su alta propensión a la recurrencia, con tasas de hasta el 43% a los 8 años. De manera ordinaria, no se desarrollan enfermedad metastásica a distancia. Sin embargo, el 20% de los LSBD se desdiferenciará a un tumor de grado superior, en promedio entre siete y ocho años.<sup>14,15</sup>

El LSDD es un tumor de alto grado, más agresivo, típicamente un sarcoma no-lipogénico con la habilidad de metastatizar. Puede surgir de novo, como una recurrencia de un LSBD o yuxtaponerse a un LSBD. La desdiferenciación es el término utilizado para describir esta progresión morfológica. En relación inversa al LSBD, el 75% de los LSDD son de origen retroperitoneal, presentándose el resto en extremidades.<sup>14,15</sup>

Cerca del 20% de los casos corresponden a LSM, afectando predominantemente las extremidades. Estos tumores pueden ser mixoides puros, clasificados como tumores de bajo grado o contener áreas con mayor celularidad, conocido como desdiferenciación de células redondas, lo que confiere un peor pronóstico. Los LSM primarios de retroperitoneo son raros (2%) y debido a ello, se considera enfermedad metastásica de un primario en extremidades o tronco.<sup>14,15</sup>

El subtipo más raro es el LSPL, representa <5% de los casos. Es más invasivo comparado con los otros tipos de LS, con mayor capacidad de recurrencia local y tasa de enfermedad metastásica a

distancia, lo que traduce un periodo libre de recurrencia y supervivencia global significativamente corta.<sup>14,15</sup>

### *c) Abordaje diagnóstico*

Dentro del abordaje diagnóstico, el estudio de imagen inicial ideal es la TC, ya que permite confirmar el sitio y el origen del tumor y, a menudo, la composición del tejido, es decir, elementos lipomatosos, calcificaciones o elementos mixoides. Particularmente donde los tumores grandes distorsionan la anatomía, la distinción entre tumores peritoneales y retroperitoneales puede ser un desafío, sin embargo, el desplazamiento de los órganos retroperitoneales es un indicador útil de que un tumor es retroperitoneal.<sup>16</sup> La evaluación de la infiltración local de tejidos blandos y la relación con las estructuras neurovasculares críticas y la presencia de la enfermedad metastásica son fundamentales para la planificación quirúrgica. Por lo tanto, la TC con contraste es el estudio de imagen primario más útil con el beneficio adicional de su disponibilidad. Sin embargo, se ha demostrado que, con la excepción del liposarcoma y el angiomiolipoma bien diferenciados, el diagnóstico correcto de un tumor retroperitoneal basada únicamente en las imágenes es sumamente complejo.<sup>17</sup>

La resonancia magnética se reserva para pacientes con alergia a los agentes de contraste yodados o para aquellos casos donde queda duda de la afectación muscular, ósea o del foramen. También puede ser útil para delimitar la enfermedad en la pelvis. Para los pacientes en los que se considera la radioterapia (RT), la resonancia magnética puede ser útil para evaluar la extensión del tumor local y el edema circundante, que se incluye de manera óptima en el volumen de tratamiento.<sup>18</sup>

El uso del PET-CT es controvertido, debido a la variabilidad histológica, sin embargo podría tener un rol de manera inicial en el diagnóstico de enfermedad metastásica.<sup>17</sup> Nuevos estudios reportan un uso para la diferenciación histológica mediante esta técnica para una mejor planeación terapéutica.<sup>19</sup>

La precisión diagnóstica general de la biopsia percutánea para identificar el subtipo de liposarcoma en algunas series es del 62.8%, sin embargo, la precisión para identificar un LPS BD es mayor

(85.1%), comparado con la precisión para identificar un LPS DD (36,5%).<sup>20</sup> Otra serie ha reportado concordancia diagnóstica de la biopsia preoperatoria con el reporte histopatológico postoperatorio en 83% de los casos, además una sensibilidad diagnóstica del 74% para el diagnóstico de LPS DD.<sup>21</sup>

#### *d) Abordaje terapéutico*

Dichos tumores representan un reto en el manejo quirúrgico, y generalmente tienen una pobre respuesta a la terapia sistémica.<sup>15</sup> La resección quirúrgica completa, con márgenes negativos, es la piedra angular del tratamiento curativo<sup>2,22</sup>, con un periodo libre de enfermedad a 5 años y supervivencia global del LSRTTP del 41 – 50% y del 54 – 70% respectivamente<sup>13</sup>. Sin embargo, alrededor del 50% de los pacientes con un adecuado control local desarrollan metástasis a distancia y finalmente mueren a causa de su enfermedad.<sup>23</sup>

Gronchi et al<sup>24</sup> realizaron un análisis retrospectivo de 330 pacientes de su centro que fueron llevados a tratamiento quirúrgico, demostraron un incremento en la SG a 5 años al realizar resecciones más extensas (48% vs 66%), además se asoció a una disminución de la recurrencia local (25% vs 12%), por lo que se propuso adoptar la conducta de resecciones viscerales en bloque y con ello tener un mejor control locorregional de la enfermedad, siendo evidente en pacientes con tumores G1-G2.

Se ha evaluado además el impacto en morbimortalidad al realizar un abordaje quirúrgico más agresivo, demostrado en el estudio de Bonvalot et al, donde el 45% de los pacientes requirieron un procedimiento terapéutico invasivo para resolver la morbilidad quirúrgica, el 12% fueron llevados a una reintervención y el 3% de los pacientes fallecieron a causa de complicaciones postoperatorias. Se demostró que el riesgo de morbilidad incrementa cuando hay una resección de más de tres órganos.<sup>25</sup>

Este tipo histológico de sarcoma no es muy sensible a la quimioterapia (QT), aunque existe evidencia que la respuesta puede variar dependiendo del subtipo y el grado histológico. Los regímenes de primera línea más comunmente usados, independientemente de la ubicación, es

Doxorrubicina con o sin Ifosfamida y doblete de Gemcitabine / Docetaxel, logrando tasas de respuesta de alrededor del 30% y tasas de supervivencia similares a las reportadas para otros sarcomas tratados con estos regímenes (mediana de 12 a 18 meses).<sup>26</sup>

En el estudio de Gronchi et al<sup>27</sup>, en el que se incluyeron 8 centros de Europa y Norteamérica, analizaron 1007 pacientes con sarcomas retroperitoneales y su patrón de recurrencia posterior a resección y tratamiento adyuvante, siendo el subtipo histológico el principal factor desfavorable para el resultado final. En dicho estudio, incluyeron 633 pacientes con LS RTP, de los cuales 370 eran LSBD y 263 LSDD. La media de tamaño tumoral fue de 27 cm. La incidencia acumulada cruda de recurrencia local (RL) en los pacientes tratados con cirugía extendida y RT fue del 5% a 8 años, del 34.8% con cirugía extendida sin administrarse RT y 42.5% donde no se administró RT y además se realizó cirugía limitada. Dentro de sus conclusiones denotan el impacto que tiene en la planeación terapéutica el conocimiento de la extirpe histológica, enfatizando en la biopsia preoperatoria.

El uso de la radioterapia (RT) en el tratamiento de LS RTP es incierto y existe controversia con respecto a su momento óptimo, por ello el Transatlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group (TARPSWG) investigó el efecto de la RT en pacientes con LPS BD y LPS DD primarios de RTP y su asociación con la eventual muerte por sarcoma. En su serie, incluyeron 3 grupos de pacientes: a) LPS BD b) LPS DD G1-2 y c) LPS DD G3. La distribución de paciente en cada grupo fue de 234, 242 y 131 casos respectivamente. La media de tamaño de cada grupo fue de 27, 27 y 22 cm respectivamente. Sólo el 5.1%, 15.3% y 22.1% de los pacientes de cada grupo recibieron QT en alguna de sus modalidades (pre / post / pre y post operatoria), sin embargo, el 19.7%, 34.7% y 35.5% recibieron RT en alguna de las modalidades (pre / post / pre y post operatoria). En relación al manejo quirúrgico el grupo las tasas de R0/R1 en el grupo de LPS BD fue de 95.7%, LPS DD G1-G2 del 95.5% y LPS DD G3 del 88.5%. La tasa de RL según el tipo histológico fue del 22.2%, 29.8% y 32.6% en el subgrupo de cirugía + RT, mientras que en el subgrupo de sólo cirugía fue del 25.5%, 50.6% y 57%. La media de tiempo para la primera recurrencia fue de 34, 16.5 y 20 meses en el subgrupo de cirugía + RT y de 40.5, 21.5 y 11.5 meses en el subgrupo de sólo cirugía. No se encontró significancia estadística en la aparente relación entre la reducción de riesgo de RL y RT. La SG a 5 años en el subgrupo de cirugía + RT fue del 96.8%, 71.4% y 41.3%, mientras que

en el subgrupo de sólo cirugía fue del 87.6%, 67% y 28.7%, sin encontrarse significancia estadística para la SG con el uso de la RT.<sup>28</sup>

Otro estudio realizado por el TARPSWG, evaluó el curso de la enfermedad en pacientes que presentaron una segunda RL o a distancia posterior a la resección completa de la primer RL. De los 567 pacientes incluidos en el estudio, los subtipos histológicos predominantes fueron el LPS BD y el LPS DD, representando el 31% y 46.1% respectivamente. Siendo las principales variables asociadas con una peor SG: el tiempo transcurrido entre la segunda cirugía y la segunda recurrencia y si fueron llevados o no a cirugía para la segunda recurrencia.<sup>29</sup>

El seguimiento de los pacientes posterior a resección quirúrgica es comúnmente realizado con TC, sin embargo, los hallazgos diversos que pudieran corresponder con cambios postquirúrgicos o lesiones de sospecha en incremento resultan en una tarea difícil para la toma de decisiones. Rhu et al<sup>30</sup> diseñaron un estudio para determinar la duración máxima óptima para retrasar la cirugía de rescate cuando se sospecha de recurrencia de LPS RTP en la TC postoperatoria. Incluyeron 74 pacientes, 56.8% eran hombres y la media de edad fue de 55.3 años. La media de tiempo entre la primera cirugía y la recurrencia fue de 12.9 meses (RIC 27.47 meses). Se demostró que los pacientes que fueron llevados a cirugía de rescate después de 3 meses de que se sospechó/demostró la recurrencia, tuvieron peor supervivencia libre de enfermedad (HR 2.724, CI 1.391–5.337,  $p = 0.003$ ). Otros autores proponen el tratamiento quirúrgico si se presenta duplicación del volumen tumoral en tiempo corto (media 98 días, rango de 46 – 151 días)<sup>31</sup> o si la tasa de crecimiento es mayor a 0.9 cm por mes, encontrando una mediana de supervivencia de 13 meses a diferencia de aquellos que su tasa de crecimiento es menor, con una mediana de supervivencia de 65 meses.<sup>32</sup>

### *e) Cáncer e inflamación*

La inflamación es una característica conocida propia del cáncer<sup>2,33,34</sup>, sin embargo, sus implicaciones clínicas con respecto a la enfermedad son variables. Además, la respuesta inmunitaria es considerada pro-oncogénica, debido a que apoya la activación de factores de transcripción pro-tumorales, mejora la angiogénesis y dirige la migración celular (enfermedad metastásica). A diferencia de la respuesta inmune adaptativa, modula la respuesta local por

secreción de citocinas, que puede resultar en el aumento de marcadores inflamatorios innatos, como los neutrófilos.<sup>2,4,7,11,33</sup>

Sin embargo, múltiples estudios sugieren que la respuesta inflamatoria juega un papel decisivo en el desarrollo tumoral en los diferentes estadios, incluyendo iniciación, promoción, invasión y metástasis.<sup>35</sup> Dicho proceso inflamatorio en el microambiente tumoral, promueve la angiogénesis, invasión tumoral y capacidad metastásica, alterando la respuesta inmunológica innata y adaptativa, incrementando la supervivencia y proliferación de células tumorales.<sup>11</sup>

La carcinogénesis es un proceso de varios pasos durante el cual las células experimentan varios cambios. Esto dará como resultado una proliferación excesiva, seguida de una vigilancia de escape por parte del sistema inmunológico y metástasis.<sup>36</sup> Virchow fue el primero en observar un vínculo entre la inflamación y el crecimiento tumoral en 1881, describiendo los infiltrados de leucocitos dentro de los tumores.<sup>37</sup> En el año 2000 se propusieron seis características distintivas: 1) autosuficiencia en las señales de crecimiento, 2) insensibilidad a las señales de anti-crecimiento, 3) capacidad de evadir la apoptosis, 4) potencial de replicación ilimitado, 5) angiogénesis sostenida e 6) invasión de tejidos y metástasis. Posteriormente en el 2011 se propusieron cuatro nuevas características: 1) vías metabólicas anormales, 2) evasión del sistema inmunológico, 3) inestabilidad genómica e 4) inflamación.<sup>38</sup>

La inflamación relacionada con el cáncer incluye la modulación de células inflamatorias y mediadores como citocinas y quimiocinas. Los niveles sistémicos de citocinas y quimiocinas no se miden de manera rutinaria, al contrario de los cambios directos que desencadenan, lo que proporciona un marcador indirecto-directo de expresión. Se han propuesto varios índices pronóstico basados en cambios en estos niveles celulares, incluido el índice de pronóstico de Glasgow modificada, el índice neutrófilo-linfocito (INL), índice plaqueta-linfocito (IPL) e índice linfocito-monocito (ILM)<sup>37</sup>

## V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los principales factores pronósticos en los pacientes con sarcomas retroperitoneales son el tipo y grado histológico, el tamaño tumoral al diagnóstico además de los factores relacionados con el tratamiento quirúrgico, principalmente los márgenes negativos. Se han evaluado los marcadores inflamatorios como factor pronóstico en sarcomas en general y pocos son los estudios específicos en liposarcomas retroperitoneales. Por ello, es importante realizar más estudios para evaluar el impacto pronóstico de dichos marcadores inflamatorios para poder establecer un modelo pronóstico de bajo costo y reproducible.

## VI. ANTECEDENTES DEL PROYECTO

De manera reciente, se ha evaluado los marcadores inflamatorios [índice neutrófilos/linfocitos (INL), índice plaquetas/linfocitos (IPL), entre otros] como una prueba factible, por ser económica y reproducible, para evaluar el pronóstico de la enfermedad, siendo los parámetros principalmente evaluados, el periodo libre de enfermedad (PLE) y la supervivencia global (SG).<sup>1,2,4,5,13</sup>

Pocos son los estudios que evalúan en específico el tipo histológico y subtipo específico de Liposarcoma retroperitoneal.<sup>2,13,39</sup> con resultados similares, sin embargo, esto no ha sido evaluado en nuestra población como posible predictor y pronóstico de la enfermedad.

En el estudio de Netanyahu et al<sup>2</sup> evaluaron 78 pacientes, tomaron como punto de corte del INL en 2.1 para dicotomizar la población. Del total de pacientes evaluados, 28 fueron LSBD y 33 LSDD. Se demostró que los pacientes del grupo de INL bajo tenían mejor supervivencia global comparados con el grupo de INL alto. Sin embargo, el INL no se asoció de forma independiente con la SG en el análisis multivariado.

Luo et al<sup>13</sup> realizaron uno de los pocos estudios específicos para la extirpe histológica de LS y en localización retroperitoneal. En su serie incluyeron 100 pacientes que fueron llevados a resección

radical en el periodo del 2004 al 2017. Cuarenta y ocho fueron hombres, la media de edad fue de 50 años (rango de 27 – 78 años), 58 pacientes fueron recibidos con tumor primario, mientras que el resto tenían enfermedad recurrente. La media de tamaño tumoral fue de 18 cm. Se dividieron en 5 grupos histológicos, de los cuales predominaron el LSBD con 39 casos y LSDD con 51 casos, el resto estaban distribuidos en LS M, LS CR y LS PL. De acuerdo al análisis de la curva COR, el valor de corte para los índices inflamatorios INL, IPL, ILM, e IPM fue de 2.74, 212, 3, y 610 respectivamente. La SLE y SG a 5 años fueron de 20.4% y 64.7% respectivamente, con una media de SLE y SG de 27 y 86 meses respectivamente. A pesar de que el INL es el marcador inflamatorio, en esta cohorte no se observó ninguno efecto significativo. Dentro del análisis multivariado el único marcador inflamatorio que tuvo impacto fue el ILM bajo (SG: HR, 2.897, IC 95%, 1.059 – 3.463,  $p=0.002$ ; SLE: HR, 2.854, IC 95%, 1.392 – 5.851,  $p= 0.004$ ).

El segundo estudio que incluyó específicamente a pacientes con LS RTP es el realizado por Yali et al<sup>39</sup>, el cual incluyó a 109 pacientes en un periodo comprendido del 2000 al 2016. En dicha serie, se evaluó el marcador inflamatorio tomado una semana previa al procedimiento quirúrgico, tomando como punto de corte según la curva COR un INL de 2.78 para dicotomizar la muestra. Su serie demostró en los resultados que las tasas de SG a 5 años en el grupo de INL alto y bajo fueron de 50% y 84,6%, respectivamente, dicha diferencia con significancia estadística ( $p= 0.016$ ). Otro punto a evaluar fueron las características de los tumores en los pacientes con INL elevado, los cuales confieren peor pronóstico (Ki-67 elevado, predominio de subtipo LSDD).

## **VII. OBJETIVOS**

---

### ***a) Objetivo principal***

Analizar el impacto del índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico en pacientes con liposarcoma retroperitoneal tratados en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

### ***b) Objetivos secundarios***

Analizar el impacto pronóstico (supervivencia global y periodo libre de enfermedad) de otros marcadores tumores, tales como índice plaquetas-linfocitos, índice linfocito-monocitos, en pacientes con liposarcoma retroperitoneal tratados en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

## **VIII. HIPÓTESIS**

---

El índice neutrófilo-linfocito elevado en pacientes con liposarcoma retroperitoneal es un factor pronóstico que impacta en la supervivencia global y periodo libre de enfermedad

## **IX. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

---

### ***a) Diseño***

1. Cohorte retrospectiva, observacional, longitudinal, analítica.

### ***b) Población y muestra***

1. Base de datos del Servicio de Piel y Partes Blandas del Instituto Nacional de Cancerología del periodo comprendido del 01 de Enero del 2005 al 31 de Diciembre del 2018 con confirmación histológica de Liposarcoma

Retroperitoneal que hayan recibido tratamiento quirúrgico con intención curativa.

**c) Criterios de selección del estudio**

1. Inclusión

- i. Expedientes de pacientes con edad de 18 a 65 años.
- ii. Expedientes de pacientes con diagnóstico histopatológico de Liposarcoma y localización Retroperitoneal tratados con cirugía con intento curativo del 01 de Enero del 2005 al 31 de Diciembre del 2018.

2. Exclusión

- i. Expedientes de pacientes sin confirmación histológica de Liposarcoma.
- ii. Expedientes de pacientes con Liposarcoma Mixoide (aquellos pacientes con dicha histología, la lesión retroperitoneal se consideró metástasis de una lesión primaria de otro sitio).
- iii. Expedientes de pacientes que no cuenten con información completa para su clasificación / estadificación.
- iv. Expedientes de pacientes que fallecieron dentro de los primeros 30 días del postoperatorio

**d) Variables**

#	Variable	Definición y tipo de variable	Escala de medición
1	Genero	Variable nominal dicotómica	Masculino / femenino
2	Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico Variable cuantitativa continua	Años
3	Subtipo histológico	Reporte de patología emitido por servicio de Patología del Instituto Variable nominal politómica	De acuerdo a la clasificación de la OMS

4	Tratamiento fuera del INCan	Modalidad terapéutica recibida previo a su ingreso al instituto. Variable nominal politómica	Cirugía ± QT ± RT
5	Tratamiento INCan	Modalidad terapéutica otorgada dentro del instituto. Variable nominal politómica	Cirugía ± QT ± RT
6	Estatus resección	Márgenes quirúrgicos en la resección tumoral Variable nominal politómica	R0 / R1 / R2
7	Adyuvancia	Tratamiento adicional que se administra posterior a un tratamiento primario (cirugía) Variable nominal politómica	QT ± RT
8	Recurrencia	Recidiva tumoral posterior al tratamiento primario Variable nominal dicotómica	Si / No
9	Periodo libre de enfermedad	Periodo de tiempo transcurrido desde la resección quirúrgica hasta la evidencia clínica o de imagen de recidiva tumoral . Variable cuantitativa continua	Meses
10	Tamaño tumoral cuantitativo	Medida máxima del tumor en su eje largo. Variable cuantitativa continua	Centímetros
11	Tamaño tumoral (T)	De acuerdo a la AJCC 8va edición. Variable nominal politómica.	T1 / T2 / T3 / T4
12	Estatus ganglionar (N)	De acuerdo a la AJCC 8va edición. Variable nominal dicotómica.	N0 / N1
13	Metástasis (M)	De acuerdo a la AJCC 8va edición. Variable nominal dicotómica.	M0 / M1
14	Grado tumoral (G)	De acuerdo con la FNCLCC. Variable nominal politómica.	G1 / G2 / G3

15	Etapa clínica (EC)	Grupo pronóstico de acuerdo a la AJCC 8va edición. Variable nominal politómica	IA / IB / II / IIIA / IIIB / IV
16	Tiempo de seguimiento	Periodo de tiempo transcurrido desde la primera consulta hasta la última consulta consignada o fallecimiento. Variable cuantitativa continua.	Meses (Máximo 60)
17	Supervivencia global	Periodo de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la última consulta consignada o fallecimiento. Variable cuantitativa continua	Meses (Máximo 60)
18	Índice Neutrófilo-Linfocito preoperatorio	Cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos. Variable cuantitativa continua.	Numérico
19	Índice Plaqueta-Linfocito preoperatorio	Cociente entre el número absoluto de plaquetas y el número absoluto de linfocitos. Variable cuantitativa continua.	Numérico
20	Índice Linfocito-Monocito preoperatorio	Cociente entre el número absoluto de linfocitos y el número absoluto de monocitos. Variable cuantitativa continua.	Numérico

## X. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

---

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 26. Se realizó un análisis descriptivo de las variables, además de medidas de tendencia central y de dispersión según su tipo de distribución. Se realizaron curvas COR para determinar el punto de corte para el Índice Neutrófilo-Linfocito y el resto de índices inflamatorios y con ello dicotomizar la población. Se catalogaron con índices elevados o bajos y se analizaron con  $\chi^2$ . Se aplicaron pruebas de T de Student para las variables independientes. Se realizó un análisis de supervivencia mediante pruebas de log rank y gráfica de Kaplan-Meier respectivamente.

## XI. RESULTADOS

---

Se realizó una revisión de la base de datos del servicio de Piel y Partes Blandas del Instituto Nacional de Cancerología en el periodo comprendido del 01 de Enero del 2005 al 31 de Diciembre del 2015.

Se obtuvieron un total de 103 pacientes con diagnóstico de Liposarcoma Retroperitoneal. Ochenta y siete pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales 50 (57.5%) fueron hombres y 37 (42.5%) fueron mujeres. La edad media al diagnóstico fue de 53.64 años (DS  $\pm$ 13.18). En la Tabla 1 se muestran las características demográficas de nuestra cohorte.

La media de tamaño tumoral fue de 27.79 cm (DS  $\pm$ 13.48). El subtipo histológico más común fue LSDD en un 49.4% (n = 43) de los casos, seguido de LSBDD en un 44.8% (n = 39). El 80.5% (n = 70) se presentó como T4 y sólo 3 casos (3.4%) como enfermedad metastásica de inicio. Ningún paciente fue diagnosticado en EC IA y II, 33 de ellos (37.9%) fueron EC IB, un paciente (1.1%) en EC IIIA, 50 pacientes (57.5%) en EC IIIB y sólo 3 pacientes (3.4%) en EC IV. Ningún caso se presentó con enfermedad ganglionar.

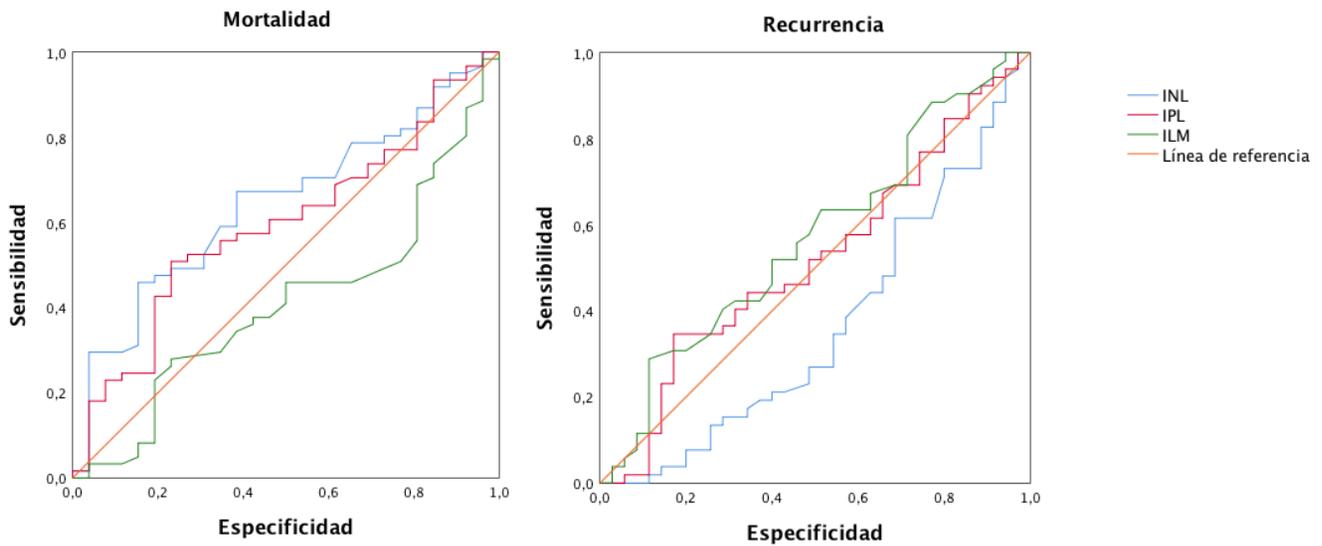
Al ingreso al Instituto, 60 pacientes eran vírgenes a tratamiento, mientras que el 27.6% (n = 24), habían sido tratados con cirugía, 2 casos con cirugía y RT y 1 caso con cirugía y QT. Posterior al tratamiento quirúrgico, sólo 30 pacientes recibieron algún tipo de adyuvancia. La principal modalidad de tratamiento adyuvante administrada fue la RT en 22 de los casos recibieron, 5 casos recibieron QT y sólo 3 casos recibieron ambas modalidades de tratamiento.

El 69.0% (n = 53) presentó algún tipo de recurrencia (local o a distancia). La mediana de periodo libre de enfermedad fue de 17 meses (RIC 8 – 35). El 70.1% de los casos (n = 61) fallecieron durante el periodo de seguimiento de 60 meses, con una mediana de supervivencia global de 36 meses (RIC 17 - 60).

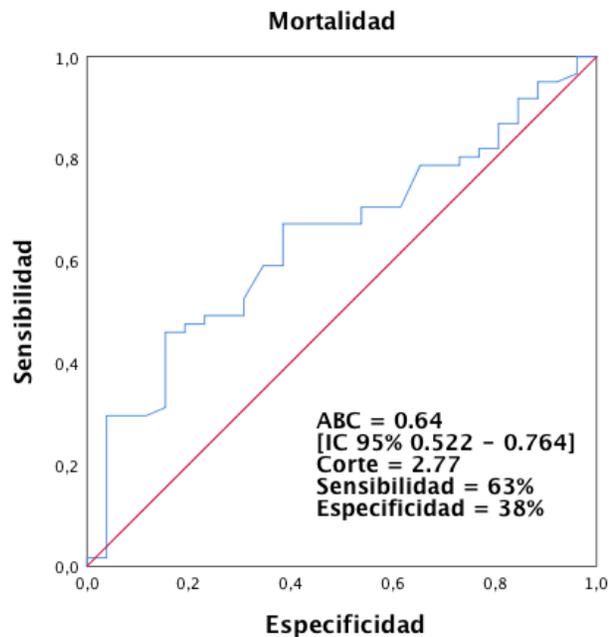
Características clínicas y demográficas				
	TOTAL N=87	INL <2.77 N=38	INL >2.77 N=49	<i>p</i>
Edad	53.64 (±13.18)	52.34 (±12.56)	54.65 (±13.69)	0.421
Masculino:Femenino	50:37 (57.5:42.5%)	17:21 (44.7:55.3%)	33:16 (67.3:32.7%)	0.034
Tamaño tumoral	27.79 (±13.48)	25.22 (±12.64)	29.77 (±13.90)	0.123
Subtipo histológico				0.003
LSBD	39 (44.8%)	25 (65.8%)	14 (28.6%)	
LSDD	43 (49.4%)	11 (28.9%)	32 (65.3%)	
LSCR	1 (1.1%)	1 (2.6%)	0	
LSPL	4 (4.6%)	1 (2.6%)	3 (6.1%)	
T <sup>a</sup>				0.007
T1	0	0	0	
T2	7 (8.0%)	7 (18.4%)	0	
T3	10 (11.5%)	4 (10.5%)	6 (12.2%)	
T4	70 (80.5%)	27 (71.1%)	43 (87.8%)	
N <sup>b</sup>				
N0	-	-	-	
N1				
M <sup>c</sup>				0.121
M0	84 (96.6%)	38 (100%)	46 (93.9%)	
M1	3 (3.4%)	0	3 (6.1%)	
G <sup>d</sup>				0.001
G1	32 (36.8%)	22 (57.9%)	10 (20.4%)	
G2	12 (13.8%)	5 (13.5%)	7 (14.3%)	
G3	43(49.4%)	11 (28.9%)	32 (65.3%)	
EC <sup>e</sup>				0.002
IA	0	0	0	
IB	33 (37.9%)	22 (57.9%)	11 (22.4%)	
II	0	0	0	
IIIA	1 (1.1%)	1 (2.6%)	0	
IIIB	50 (57.5%)	15 (39.5%)	35 (71.4%)	
IV	3 (3.4%)	0	3 (6.1%)	
Recurrencia				0.207
No	34 (39.1%)	12 (31.6%)	22 (39.1%)	
Si	53 (60.9%)	26 (68.4%)	27 (55.1%)	
Muerte				0.028
No	26 (29.9%)	16 (42.1%)	10 (20.4%)	
Si	61 (70.1%)	22 (57.9%)	39 (79.6%)	

**Tabla 1.** Características clínicas y demográficas. <sup>a</sup> Tumor Primario. <sup>b</sup> Ganglios linfáticos regionales. <sup>c</sup> Metástasis. <sup>d</sup> Grados basados en el grupo de la Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). <sup>e</sup> Etapa clínica basada en el sistema de estadificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Se aplicaron análisis de la curva operativa del receptor (COR) para los tres índices inflamatorios (Gráfica 1), tanto para PLE y SG , siendo únicamente significativo para el estudio, el INL con un punto de corte de 2.77 y con ello se discriminó entre dos grupos (Gráfica 2).

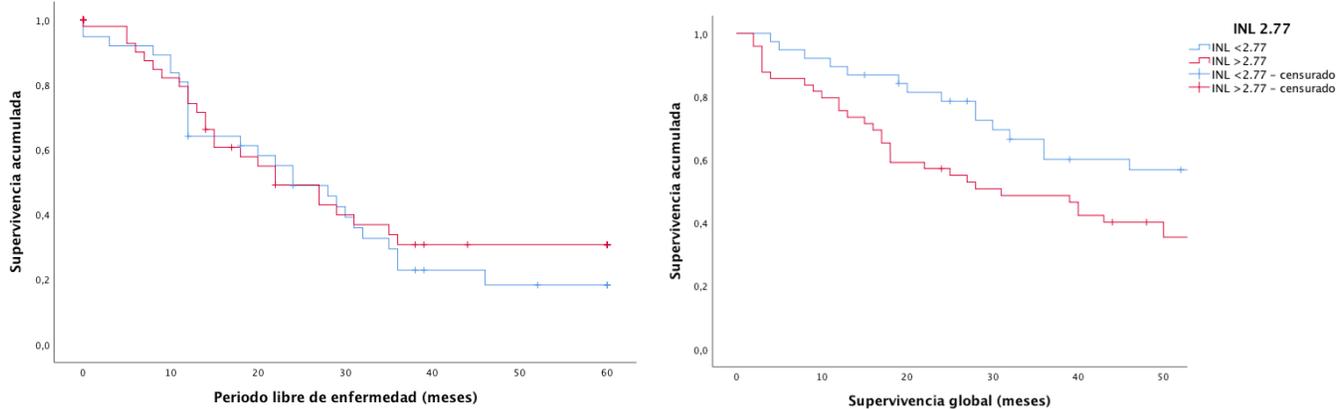


**Gráfica 1.** Curvas COR para los 3 índices inflamatorios en mortalidad y recurrencia.



**Gráfica 2.** Curvas COR para INL en mortalidad. ABC = Área bajo la curva.

Se realizó el análisis estadístico de las curvas de Kaplan Meier comparando el INL alto o bajo tanto para recurrencia como para mortalidad, con una media de periodo libre de enfermedad y supervivencia global de 30.3 (IC 95% 23.4 – 37.3  $p=0.593$ ) y 33.9 (IC 95% 27.5-40.2  $p=0.047$ ) respectivamente.



**Gráfica 3.** Período libre de enfermedad y supervivencia global por índice neutrófilo-linfocito.

En la Tabla 2 se comparan nuestros resultados con los estudios clínicos que evalúan marcadores inflamatorios como factor pronóstico en pacientes con sarcomas.

Autor Año	n	Histología	EC	Índices	Punto de corte	Análisis	Resultado INL
Estudio actual 2021	87	LS RTP	I – IV	NLR	2.77	SG PLE	$p=0.047$ $p=0.593$
Chan <sup>40</sup> 2018	712	SPI – LS – LMS – AS – SS – MFS - Otros	I – IV	NLR PLR LMR	2.4 182 2.4	SG SLR	HR 1.53 (IC 95% 1.10-2.13 $p=0.011$ ) HR 1.41 (IC 95% 1.08-1.85 $p=0.012$ )
Cheng <sup>1</sup> 2019	103	SS	I - IV	NLR PLR LMR	2.70 154.99 4.16	SLP SG	HR 3.36 (IC 95% 0.80-14.10 $p=0.098$ ) HR 0.280 (IC 95% 0.07-1.03 $p=0.027$ )
Choi <sup>41</sup> 2014	162	LS – SPI – SS - LMS	I - III	NLR PCR VSG	2.50 0.20 10.0	SEE RL	OR 1.32 (IC 95% 0.55-3.21 $p=0.096$ ) $p = 0.570$
García-Ortega <sup>42</sup> 2018	169	SS	II - IV	NLR	3,5	SG	HR 2.3 (IC 95% 1.8-2.76 $p=0.002$ )
Idowu <sup>43</sup> 2012	83	LS – FS – LMS - SPI	NR	NLR	5	SG SLR	HR 5.12 (IC 95% 1.24-21.08 $p=0.024$ ) HR 4.04 (IC 95% 0.96-16.98 $p=0.056$ )
Jiang <sup>44</sup> 2015	142	SPI – LSDD – LMS – LSM – SS – RMS – TMVNP – FS – CSM	IV	NLR	>1	SLP SG	HR 1.53 (IC 95% 1.03-2.26 $p=0.033$ ) HR 2.47 (IC 95% 1.42-4.31 $p=0.001$ )

Kobayashi <sup>45</sup> 2017	25	SPI – LSDD – LMS – LSM – SS – RMS – TMVNP – FS – CSM	III - IV	NLR PLR LMR	3.8 230 2.4	SLP SG	HR 0.07 (IC 95% 0.01-0.34 <i>p</i> =0.001) HR 0.17 (IC 95% 0.04-0.60 <i>p</i> =0.006)
Liang <sup>7</sup> 2018	310	SPI – FS – SS - LS	I - IV	NLR PLR CNP	2.51 191.1 1 / 2	SG SLE	HR 2.22 (IC 95% 1.49-3.33 <i>p</i> = 0.000) HR 1.77 (IC 95% 1.27-2.48 <i>p</i> =0.001)
Liu <sup>46</sup> 2016	162	OS	I - IV	NLR PLR LMR	2.57 123.5 4.73	SG	HR 2.09 (IC 95% 1.20-3.65 <i>p</i> =0.009)
Luo <sup>13</sup> 2018	100	LS RTP	I - III	NLR PLR LMR PMR AGR	2.74 212 3 610 1.55	SG SLE	HR 1.67 (IC 95% 0.82–3.38 <i>p</i> =0.151) HR 1.44 (IC 95% 0.85–2.42 <i>p</i> =0.166)
Mahyudin <sup>47</sup> 2020	80	SS – RMS – SPI – OS – LMS – MFS – TMVNP – LSDD - Otros	II - III	NLR	5	SG	HR 1.027 (IC 95% 0.96-1.10 <i>p</i> =0.439)
Nakamura <sup>48</sup> 2013	142	LS – SPI – MFS – LMS – TMVNP – DFSP – CS – SS - Otros	I - IV	NLR PCR	2.3 0.3	SEE SLR	HR 1.342 (IC 95% 0.51-3.48 <i>p</i> =0.55) HR 0.702 (IC 95% 0.28-1.70 <i>p</i> =0.44)
Netanyahu <sup>2</sup> 2020	78	LSBD – LSDD – LMS – TMVNP	NR	NLR PCR	2.1 29.8	SLP SG	HR 4.1 (IC 95% 1.1-15.2 <i>p</i> =0.3) HR 2.3 (IC 95% 0.47-11.31 <i>p</i> =0.3)
Park <sup>49</sup> 2019	99	SPI – LSM – SS – LSDD – MFS – FS – TMVNP – PNET – SE	NR	NLR PCR VSG	1.95 0.14 15	SG SLE	<i>p</i> =0.054 <i>p</i> =0.174
Que <sup>50</sup> 2015	222	SPI – FS – LSBD – LSPL – LMS – RMS – SS – AS – SAPB – TMVNP – PNET	I - IV	NLR PLR	2.5 133.915	SG SLE	HR 1.06 (IC 95% 0.52-2.16 <i>p</i> =0.881) HR 0.83 (IC 95% 0.48-1.44 <i>p</i> =0.516)
Schwartz <sup>5</sup> 2020	409	LS – LMS – SPI – CS – MFS – RMS – AS – SS - TMVNP	I - III	NLR PLR	0.97 50.9	SLR	HR 0.64 (IC 95% 0.43-0.97 <i>p</i> =0.003)
Seo <sup>51</sup> 2019	142	NR	NR	NLR MLR	3.43 3.43	SG	HR 1.87 (IC 95% 1.17-2.99 <i>p</i> =<0.01)
Strong <sup>52</sup> 2020	714	SPI – LS – MFS – SS – LMS – AS - Otros	I - III	NLR	4.5	SG SLR	HR 1.258 (IC 95% 0.86-1.82 <i>p</i> =0.224) HR 0.97 (IC 95% 0.69-1.36 <i>p</i> =0.86)
Szkandera <sup>53</sup> 2013	260	MFS – LS – LMS – SS – TMVNP - Otros	I - IV	NLR	3.58 OS	SG RL	HR 1.88 (IC 95% 1.14-3.12 <i>p</i> =0.014) HR 1.98 (IC 95% 1.05-3.71 <i>p</i> =0.035)
Szkandera <sup>54</sup> 2015	340	MFS – LS – LMS – SS – TMVNP - Otros	NR	NLR	2,39	SG SLE	HR 1.60 (IC 95% 1.07-2.40 <i>p</i> =0.022) HR 1.54 (IC 95% 0.95-2.51 <i>p</i> =0.082)
Viñal <sup>35</sup> 2020	79	SPI – SS – LS – LMS - Otros	II - IV	NLR PLR LMR	2.83 174.05 3.25	SG SLR	HR 1.80 (IC 95% 1.35-2.41 <i>p</i> =0.000) HR 0.58 (IC 95% 0.36-0.94 <i>p</i> =0.02)
Xia <sup>55</sup> 2016	359	OS	I - IV	NLR PLR	3.43 122	SG SLP	HR 1.80 (IC 95% 1.35-2.41 <i>p</i> =0.000) HR 1.65 (IC 95% 1.26-2.15 <i>p</i> =0.000)
Yali <sup>39</sup> 2019	109	LS RTP	NR	NLR	2.78	SG	<i>p</i> =0.016
Yanagisawa <sup>56</sup> 2018	98	SPI – LS – LMS – Otros	II - III	NLR PCR	NR	SG SLR	HR 0.97 (IC 95% 0.89-1.05 <i>p</i> =0.40) HR 1.08 (IC 95% 0.96-1.22 <i>p</i> = 0.20)

**Tabla 2.** Resumen de los resultados de los estudios clínicos sobre los marcadores inflamatorios en pacientes con sarcomas.

## XII. DISCUSIÓN

---

Discriminar entre los factores de riesgo para un peor pronóstico en los pacientes con liposarcoma retroperitoneal más allá de las características propias del tumor y con ello determinar la agresividad del tratamiento, es un reto. En nuestro estudio, el índice neutrófilo-linfocito preoperatorio como factor de riesgo aislado, está asociado a una disminución en la supervivencia global.

De manera general, la mayor parte de los estudios reportados en la literatura que han utilizado marcadores inflamatorios como predictores de mortalidad, mezclan diferentes tipos de localización y extirpe histológica, lo que confiere un sesgo debido al comportamiento tumoral. Sólo dos estudios analizan población específica de liposarcomas retroperitoneales.<sup>13,39</sup> Hasta el momento, este es el primer estudio realizado específicamente en pacientes con liposarcoma retroperitoneal de un solo centro de alto volumen de Latinoamérica.

Comparado con lo reportado en el estudio de Luo et al<sup>13</sup>, la distribución por género y edad fue similar, al igual que las principales extirpes histológicas siendo la más frecuente el LSDD seguido del LSB, sin embargo, en nuestro estudio reportamos una media de tamaño tumoral mayor (27.8 cm vs 18 cm) y una menor tasa de supervivencia global a 5 años (29.9% vs 64.7%). El punto de corte para el valor óptimo del INL lo reportan en 2.74, similar al reportado en nuestro estudio (2.77), sin embargo, en su estudio no tuvo significancia estadística (INL curva COR ABC 0.548 IC 95% 0.434-0.658  $p=0.46$ ). A diferencia de este estudio donde el ILM tuvo impacto pronóstico, nuestros resultados no fueron significativos en el periodo libre de enfermedad ni en la supervivencia global con el resto de marcadores inflamatorios.

El segundo estudio en el que estudiaron de manera específica liposarcomas retroperitoneales y el impacto pronóstico de marcadores inflamatorios es el realizado por Yali et al<sup>39</sup>, sin mayor relevancia en las características demográficas comparadas con nuestro estudio, dentro del análisis de la curva operativa del receptor para el INL, su punto de corte no difiere del nuestro (2.78 vs 2.77). De igual manera, nuestra supervivencia global a 5 años en pacientes con INL elevado fue menor comparada con la reportada en su estudio (50% vs 29.9%)

Dentro de nuestro estudio, correlacionamos las características de peor pronóstico (grado tumoral y subtipo histológico). En el análisis por grupos dependiendo del INL, en el grupo de índice elevado, se presentan mayor número de pacientes con factores de peor pronóstico, por ejemplo, hay mayor número de LSDD y mayor casos de tumores G3 (65.3% vs 28.9%). De igual manera la tasa de tamaño tumoral es 4 cm mayor en el grupo de INL >2.77, sin tener significancia estadística ( $p=0.123$ ).

El manejo de los sarcomas involucra un reto terapéutico. Requiere de un manejo multimodal y en el caso de las lesiones retroperitoneales, la planeación preoperatoria y el diagnóstico correcto, es fundamental para mejorar el desenlace oncológico. El pilar del tratamiento es la cirugía, con impacto primordial para recurrencia y supervivencia, el tener márgenes negativos y la no-fragmentación de la pieza quirúrgica.

Se han evaluado múltiples factores que tienen impacto en la evolución de la enfermedad, más allá de las maniobras dependientes del cirujano. Muchas de ellas ya han sido estudiadas y reportadas, como lo son la extirpe histológica, el grado histológico y la etapa clínica.

Se han desarrollado nuevas herramientas, tanto para sarcomas de extremidades como lo es el Sarculator<sup>57</sup>, sin embargo los dos primeros nomogramas desarrollados para pacientes con sarcomas retroperitoneales fueron desarrollados en el Instituto Nazionale Tumori (INT), Milán, Italia y en el M.D. Anderson Cancer Center, Houston, USA.<sup>58,59</sup>. El modelo italiano es un nomograma específico de histología capaz de predecir la SG a 5 y 10 años después de la cirugía en un paciente con sarcoma RTP. Los factores pronósticos incluidos son edad, tamaño tumoral, grado, subtipo histológico y estatus de la resección quirúrgica. El segundo nomograma incluye la edad, tipo de presentación (primario o recurrente), tamaño tumoral (variable binominal con un corte de 15 cm), número (único o multifocal), estatus de resección quirúrgica y subtipo histológico (LSBD vs LSDD vs otros) y estratifica os pacientes por la probabilidad de SG, sin embargo, ninguno de los dos nomogramas consideran el riesgo de recurrencia local y/o a distancia, además que ninguno de los dos se encuentran validados para su aplicabilidad fuera de su centro de desarrollo.<sup>60</sup> Posteriormente, en el 2017, se desarrolla el modelo PERSARC<sup>10</sup>, como herramientas basadas en

un modelo pronóstico para predecir la respuesta, supervivencia global y la incidencia acumulada de recurrencia local comparando diferentes modalidades de tratamiento.

Cabe mencionar que ninguno de los nomogramas previamente comentados, incluye el uso de marcadores inflamatorios como parte de sus variables pronósticas. Los marcadores inflamatorios pueden ser una herramienta útil, sencilla, económica y fácilmente reproducible, que pudieran formar parte en un nomograma predictor de la respuesta, supervivencia y recurrencia.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones, la primera por ser un estudio retrospectivo de un solo centro. Segundo, la variedad de situaciones al ingreso al instituto (tratamientos recibidos previamente). Tercero, la ventana de tiempo del estudio, ya que durante el desarrollo del estudio se observó una mejora en la tasa de resecciones completas (R0-R1) y menos incidencia de fragmentación tumoral. Sin embargo, se requieren estudios prospectivos, multicéntricos para evaluar de mejor manera la sensibilidad y especificidad de la prueba como predictor pronóstico.

### XIII. CONCLUSIÓN

---

Existe una clara asociación del índice neutrófilo-linfocito preoperatorio  $>2.77$  en pacientes con liposarcoma retroperitoneal como factor pronóstico independiente para supervivencia global, sin encontrar relación con el periodo libre de enfermedad. Esta herramienta es sencilla, reproducible y de bajo costo que podría determinar un factor a considerar al momento de la toma de decisiones terapéuticas, sin embargo, se requieren de estudios prospectivos para validar su reproducción.

#### XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Cheng Y, Mo F, Pu L, Li Q, Ma X. Pretreatment inflammatory indexes as prognostic predictors of survival in patients suffering from synovial sarcoma. *Front Oncol.* 2019;9(SEP):1-10. doi:10.3389/fonc.2019.00955
2. Netanyahu Y, Gerstenhaber F, Shamai S, et al. Innate inflammatory markers for predicting survival in retroperitoneal sarcoma. *J Surg Oncol.* 2020;(May). doi:10.1002/jso.26178
3. Dancsok AR, Setsu N, Gao D, et al. Expression of lymphocyte immunoregulatory biomarkers in bone and soft-tissue sarcomas. *Mod Pathol.* 2019;32(12):1772-1785. doi:10.1038/s41379-019-0312-y
4. Park G, Song SY, Ahn JH, et al. The pretreatment erythrocyte sedimentation rate predicts survival outcomes after surgery and adjuvant radiotherapy for extremity soft tissue sarcoma. *Radiat Oncol.* 2019;14(1):1-8. doi:10.1186/s13014-019-1331-z
5. Schwartz PB, Poultsides G, Roggin K, et al. PLR and NLR Are Poor Predictors of Survival Outcomes in Sarcomas: A New Perspective From the USSC. *J Surg Res.* 2020;251:228-238. doi:10.1016/j.jss.2020.01.008
6. Sbaraglia M, Colombo P, Dei Tos AP. The pathology of retroperitoneal 2 sarcomas. *Updates Surg.* 2019;9-19. doi:10.1007/978-88-470-3980-3\_2
7. Liang Y, Wang W, Li J, et al. Combined use of the neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as a prognostic predictor in patients with operable soft tissue sarcoma. *J Cancer.* 2018;9(12):2132-2139. doi:10.7150/jca.24871
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30. doi:10.3322/caac.21590
9. García-Ortega DY, Clara-Altamirano MA, Martín-Tellez KS, et al. Epidemiological profile of soft tissue sarcomas of the extremities: Incidence, histological subtypes, and primary sites. *J Orthop.* 2021;25(February):70-74. doi:10.1016/j.jor.2021.03.021
10. van Praag VM, Rueten-Budde AJ, Jeys LM, et al. A prediction model for treatment decisions in high-grade extremity soft-tissue sarcomas: Personalised sarcoma care (PERSARC). *Eur J Cancer.* 2017;83:313-323. doi:10.1016/j.ejca.2017.06.032
11. Li LQ, Bai ZH, Zhang LH, et al. Meta-Analysis of Hematological Biomarkers as Reliable Indicators of Soft Tissue Sarcoma Prognosis. *Front Oncol.* 2020;10(January):1-12.

doi:10.3389/fonc.2020.00030

12. Thway K. Well-differentiated liposarcoma and dedifferentiated liposarcoma: An updated review. *Semin Diagn Pathol.* 2019;36(2):112-121. doi:10.1053/j.semdp.2019.02.006
13. Luo P, Cai W, Yang L, et al. Prognostic significance of pretreatment lymphocyte/monocyte ratio in retroperitoneal liposarcoma patients after radical resection. *Cancer Manag Res.* 2018;10:4727-4734. doi:10.2147/CMAR.S171602
14. Yang L, Chen S, Luo P, Yan W, Wang C. Liposarcoma: Advances in cellular and molecular genetics alterations and corresponding clinical treatment. *J Cancer.* 2020;11(1):100-107. doi:10.7150/jca.36380
15. Tyler R, Wanigasooriya K, Taniere P, et al. A Review of Retroperitoneal Liposarcoma Genomics. *Cancer Treat Rev.* 2020:102013. doi:10.1016/j.ctrv.2020.102013
16. Tirkes T, Sandrasegaran K, Patel AA, et al. Peritoneal and Retro - peritoneal Anatomy and Its Relevance for Cross-. *RadioGraphics.* 2012;32(451):437-452.
17. Messiou C, Morosi C. Imaging in retroperitoneal soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol.* 2018;117(1):25-32. doi:10.1002/jso.24891
18. White LM, Wunder JS, Bell RS, et al. Histologic assessment of peritumoral edema in soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(5):1439-1445. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.08.036
19. Li CP, Liu DN, Zhou NN, et al. Prediction of Histologic Subtype and FNCLCC Grade by SUVmax Measured on 18F-FDG PET/CT in Patients with Retroperitoneal Liposarcoma. *Contrast Media Mol Imaging.* 2021;2021. doi:10.1155/2021/7191363
20. Ikoma N, Torres KE, Somaiah N, et al. Accuracy of Preoperative Percutaneous Biopsy for the Diagnosis of Retroperitoneal Liposarcoma Subtypes. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(4):1068-1072. doi:10.1245/s10434-014-4210-8
21. Tirota F, Morosi C, Hodson J, et al. Improved Biopsy Accuracy in Retroperitoneal Dedifferentiated Liposarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(11):4574-4581. doi:10.1245/s10434-020-08519-1
22. Fiore M, Brunelli C, Miceli R, et al. A Prospective Observational Study of Multivisceral Resection for Retroperitoneal Sarcoma: Clinical and Patient-Reported Outcomes 1 Year After Surgery. *Ann Surg Oncol.* 2020. doi:10.1245/s10434-020-09307-7
23. Maretty-Kongstad K, Aggerholm-Pedersen N, Keller J, Safwat A. A Validated Prognostic

- Biomarker Score for Adult Patients with Nonmetastatic Soft Tissue Sarcomas of the Trunk and Extremities. *Transl Oncol.* 2017;10(6):942-948. doi:10.1016/j.tranon.2017.09.002
24. 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. doi:10.1093/annonc/mdr323
  25. Bonvalot S, Miceli R, Berselli M, et al. Aggressive surgery in retroperitoneal soft tissue sarcoma carried out at high-volume centers is safe and is associated with improved local control. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1507-1514. doi:10.1245/s10434-010-1057-5
  26. Constantinidou A, Jones RL. Systemic therapy in retroperitoneal sarcoma management. *J Surg Oncol.* 2018;117(1):87-92. doi:10.1002/jso.24933
  27. 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(5):1002-1009. doi:10.1097/SLA.0000000000001447
  28. Haas RLM, Bonvalot S, Miceli R, et al. Radiotherapy for retroperitoneal liposarcoma: A report from the Transatlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group. *Cancer.* 2019;125(8):1290-1300. doi:10.1002/cncr.31927
  29. van Houdt WJ, Fiore M, Barretta F, et al. Patterns of recurrence and survival probability after second recurrence of retroperitoneal sarcoma: A study from TARPSWG. *Cancer.* 2020;126(22):4917-4925. doi:10.1002/cncr.33139
  30. Rhu J, Cho CW, Lee KW, Park JB, Kim SJ. Optimal maximum duration for delaying salvage operation when recurrence of retroperitoneal liposarcoma is suspected: a single-center study. *Int J Clin Oncol.* 2019;24(5):583-589. doi:10.1007/s10147-018-01383-w
  31. Eun YK, Kim SJ, Choi D, et al. Recurrence of retroperitoneal liposarcoma: Imaging findings and growth rates at follow-up CT. *Am J Roentgenol.* 2008;191(6):1841-1846. doi:10.2214/AJR.07.3746
  32. Park JO, Qin LX, Prete FP, Antonescu C, Brennan MF, Singer S. Predicting outcome by growth rate of locally recurrent retroperitoneal liposarcoma: The one centimeter per month rule. *Ann Surg.* 2009;250(6):977-982. doi:10.1097/SLA.0b013e3181b2468b
  33. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: Links to genetic instability. *Carcinogenesis.* 2009;30(7):1073-

1081. doi:10.1093/carcin/bgp127
34. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436-444. doi:10.1038/nature07205
  35. Viñal D, Martinez D, Garcia-Cuesta JA, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and other inflammatory markers in patients with high-risk soft tissue sarcomas. *Clin Transl Oncol*. 2020;(0123456789). doi:10.1007/s12094-020-02324-8
  36. Merlo LMF, Pepper JW, Reid BJ, Maley CC. Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(12):924-935. doi:10.1038/nrc2013
  37. Dupré A, Malik HZ. Inflammation and cancer: What a surgical oncologist should know. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(5):566-570. doi:10.1016/j.ejso.2018.02.209
  38. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
  39. Yali FU, Shiwen MEI, Xing WEI, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Retroperitoneal Liposarcoma and Other Prognostic Factors. 2019;46(02):811-815. doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1096
  40. Chan JY, Zhang Z, Chew W, et al. Biological significance and prognostic relevance of peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in soft tissue sarcoma. *Sci Rep*. 2018;8(1):1-9. doi:10.1038/s41598-018-30442-5
  41. Choi ES, Kim HS, Han I. Elevated preoperative systemic inflammatory markers predict poor outcome in localized soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(3):778-785. doi:10.1245/s10434-013-3418-3
  42. García-Ortega DY, Álvarez-Cano A, Sánchez-Llamas LA, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is associated with survival in synovial sarcoma. *Surg Oncol*. 2018;27(3):551-555. doi:10.1016/j.suronc.2018.07.012
  43. Idowu OK, Ding Q, Taktak AFG, Chandrasekar CR, Yin Q. Clinical implication of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in soft tissue sarcoma. *Biomarkers*. 2012;17(6):539-544. doi:10.3109/1354750X.2012.699554
  44. Jiang L, Jiang S, Situ D, et al. Prognostic value of monocyte and neutrophils to lymphocytes ratio in patients with metastatic soft tissue sarcoma. *Oncotarget*. 2015;6(11):9542-9550. doi:10.18632/oncotarget.3283
  45. Kobayashi H, Okuma T, Oka H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio after pazopanib

- treatment predicts response in patients with advanced soft-tissue sarcoma. *Int J Clin Oncol*. 2018;23(2):368-374. doi:10.1007/s10147-017-1199-6
46. Liu B, Huang Y, Sun Y, et al. Prognostic value of inflammation-based scores in patients with osteosarcoma. *Sci Rep*. 2016;6(600):1-9. doi:10.1038/srep39862
  47. Mahyudin F, Edward M, Basuki MH, Basrewan Y, Hernugrahanto KD, Wahyudiputra AG. Analysis of prognostic factors in soft tissue sarcoma: Cancer registry from a single tertiary hospital in Indonesia. A retrospective cohort study. *Ann Med Surg*. 2020;57(July):257-263. doi:10.1016/j.amsu.2020.07.053
  48. Nakamura T, Matsumine A, Matsubara T, Asanuma K, Uchida A, Sudo A. The combined use of the neutrophil-lymphocyte ratio and C-reactive protein level as prognostic predictors in adult patients with soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol*. 2013;108(7):481-485. doi:10.1002/jso.23424
  49. Park G, Song SY, Ahn JH, et al. The pretreatment erythrocyte sedimentation rate predicts survival outcomes after surgery and adjuvant radiotherapy for extremity soft tissue sarcoma. *Radiat Oncol*. 2019;14(1):1-8. doi:10.1186/s13014-019-1331-z
  50. Que Y, Qiu H, Li Y, et al. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is superior to neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor for soft-tissue sarcoma. *BMC Cancer*. 2015;15(1):1-11. doi:10.1186/s12885-015-1654-6
  51. Teck Seo S, Singh VA, Yasin NF. Preoperative lymphocyte count in relation to sarcoma prognosis. *J Orthop Surg*. 2019;27(2):1-7. doi:10.1177/2309499019854957
  52. Strong EA, Park SH, Ethun CG, et al. High neutrophil-lymphocyte ratio is not independently associated with worse survival or recurrence in patients with extremity soft tissue sarcoma. *Surg (United States)*. 2020;168(4):760-767. doi:10.1016/j.surg.2020.06.017
  53. Szkandera J, Absenger G, Liegl-Atzwanger B, et al. Elevated preoperative neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor prognosis in soft-tissue sarcoma patients. *Br J Cancer*. 2013;108(8):1677-1683. doi:10.1038/bjc.2013.135
  54. Szkandera J, Gerger A, Liegl-Atzwanger B, et al. The derived neutrophil/lymphocyte ratio predicts poor clinical outcome in soft tissue sarcoma patients. *Am J Surg*. 2015;210(1):111-116. doi:10.1016/j.amjsurg.2014.10.021
  55. Xia WK, Liu ZL, Shen D, Lin QF, Su J, Mao WD. Prognostic performance of pre-

- treatment NLR and PLR in patients suffering from osteosarcoma. *World J Surg Oncol*. 2016;14(1):1-8. doi:10.1186/s12957-016-0889-2
56. Yanagisawa M, Gingrich AA, Judge S, et al. Serum c-reactive protein and neutrophil/lymphocyte ratio after neoadjuvant radiotherapy in soft tissue sarcoma. *Anticancer Res*. 2018;38(3):1491-1497. doi:10.21873/anticancerres.12376
57. Pasquali S, Colombo C, Bottelli S, et al. The sarculator predicted risk of distant metastasis and overall survival in patients with high-risk soft tissue sarcoma treated with perioperative chemotherapy in a randomised controlled trial. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(10):e2. doi:10.1016/j.ejso.2018.07.012
58. Ardoino I, Miceli R, Berselli M, et al. Histology-specific nomogram for primary retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2010;116(10):2429-2436. doi:10.1002/cncr.25057
59. Anaya DA, Lahat G, Wang X, et al. Postoperative nomogram for survival of patients with retroperitoneal sarcoma treated with curative intent. *Ann Oncol*. 2010;21(2):397-402. doi:10.1093/annonc/mdp298
60. Spolverato G, Callegaro D, Gronchi A. Defining Which Patients Are at High Risk for Recurrence of Soft Tissue Sarcoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2020;21(7). doi:10.1007/s11864-020-00753-9

## XV. ANEXO (HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS)

---

1. **Edad:** Años
2. **Sexo:** (Masculino / Femenino)
3. **Expediente:**
4. **Subtipo histológico de Liposarcoma:** Bien Diferenciado, Desdiferenciado, Células Redondas, Pleomorfo, Otros (Mixoide).
5. **Tratamiento fuera del INCan:** Cirugía ± Quimioterapia ± Radioterapia
6. **Tratamiento INCan:** Cirugía ± Quimioterapia ± Radioterapia
7. **Estatus de Resección:** R2, R1, R0
8. **Adyuvancia:** Si - No
9. **TNM:** T            N            M
10. **Grado tumoral:** G1, G2, G3
11. **Etapas clínicas:** IA, IB, II, IIIA, IIIB, IV
12. **Recurrencia:** Si - No
13. **Periodo libre de enfermedad:** Meses
14. **Tamaño tumoral cuantitativo:** cm
15. **Tiempo de seguimiento:** Meses
16. **Supervivencia global:** meses
17. **Estatus final de seguimiento:** Muerto – Vivo
18. **Índice neutrófilo-linfocito preoperatorio**
19. **Índice plaqueta-linfocito preoperatorio**
20. **Índice linfocito-monocito preoperatorio**