

Abordaje terapéutico en los sarcomas retroperitoneales

R. ÁLVAREZ¹, A. CALLES¹, G. GARCÍA¹, C. AGRA²

Servicios de ¹Oncología Médica y ²Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

RESUMEN

El 15% de los SPB se asientan en el retroperitoneo, que constituye la segunda localización más frecuente, después de las extremidades. Los sarcomas retroperitoneales (SR) presentan peor pronóstico que el resto de localizaciones porque alcanzan un gran tamaño sin ocasionar síntomas, y esto, asociado a la complejidad anatómica del retroperitoneo, dificulta la cirugía. La resección en bloque del tumor, incluidas las estructuras vecinas, es el único tratamiento curativo. El tratamiento complementario con radioterapia no constituye un estándar, aunque podría ser una opción en pacientes seleccionados con áreas de riesgo de recurrencia bien definidas. La quimioterapia adyuvante/neoadyuvante no debe emplearse rutinariamente debido a la falta de evidencia de beneficio. En los SR son frecuentes las recaídas locales que implican múltiples cirugías a lo largo de la enfermedad. Por todo esto, es imprescindible que los SR se traten en centros con experiencia que dispongan de equipos multidisciplinares, ya que se traduce en una mejor supervivencia.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma retroperitoneal. Retroperitoneo. Cirugía. Quimioterapia. Radioterapia.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de partes blandas (SPB) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias de origen mesenquimal, con la excepción de los tumores de la vaina del nervio periférico de origen ectodérmico, que representan un 0,7% de todos los cánceres, con una incidencia de unos 3-4 casos por cada 100.000 habitantes/año (1-3). Los sarcomas retroperitoneales (SR) constituyen aproximadamente el 15% de todos los SPB. En la actualidad, la población en

ABSTRACT

Up to 15% of the soft tissue sarcomas (STS) arise in the retroperitoneum, comprising the second most frequent location of STS after the extremities. Retroperitoneal sarcomas (RS) have worse prognosis than the rest of the locations of STS. The retroperitoneum offers some conditions that allow sarcomas to grow to a large size without causing symptoms. Together with the anatomical complexity of the retroperitoneum, RS makes surgery of high complexity. En bloc resection of the tumor, including nearby structures, is the only curative treatment. There is no level I evidence for the use of radiotherapy in RS, either preoperative or postoperative, although radiation therapy could be an option in selected patients with well-defined areas at risk of recurrence. Adjuvant or neoadjuvant chemotherapy should not be used routinely due to the lack of evidence of survival benefit. In RS, local relapses are frequent and usually demands from multiple surgeries throughout the disease. For all the mentioned above, it is recommended that RS are managed by a multidisciplinary team at a high-volume center focused on the care of patients with sarcoma, as this ultimately translate in better survival outcomes for patients.

KEY WORDS: Retroperitoneal sarcoma. Retroperitoneum. Surgery. Chemotherapy. Radiotherapy.

España es aproximadamente de 47 millones de habitantes, por lo que se diagnostican al año aproximadamente 1.645 casos nuevos de SPB, de los que 246 estarían localizados en el retroperitoneo. Se trata, por tanto, de una patología muy infrecuente, con alta heterogeneidad en cuanto a su comportamiento biológico (el 50% son tumores de alto grado) e histología (los subtipos más frecuentes son el liposarcoma [40%] y el leiomiomasarcoma [30%]), y sin recomendaciones sólidas en su manejo por la dificultad de adquirir información basada en la evidencia (1-3). Se dis-

pone principalmente de datos basados en estudios retrospectivos de los diferentes tipos de cirugía, asociados o no a radioterapia (RT) en SR resecables. La supervivencia global en los SR es del 50% al 60%, significativamente peor que los que se localizan en las extremidades. Esto se debe no tanto al desarrollo de metástasis, que ocurre en aproximadamente el 10-15% de los casos, sino a la recaída local. En cifras globales, las tasas de recurrencia local para SR resecables varían ampliamente entre las series con un rango del 20% al 90%, y se estima que un 40% de los pacientes que se mantienen libres de enfermedad a 5 años desarrollarán una recurrencia en 10 años (1-5).

CLÍNICA

Los SPB de esta localización no suelen dar sintomatología hasta fases avanzadas de la enfermedad, una vez que han alcanzado un gran tamaño (media de 15 cm de diámetro al diagnóstico). Los síntomas habitualmente se relacionan con la compresión de estructuras vecinas (3). El dolor es el síntoma más frecuente y se produce por compresión de estructuras neurovasculares. Otros síntomas habituales son la distensión abdominal, alteraciones en el ritmo intestinal, sintomatología urológica, etc.

Es excepcional que aparezca clínica en relación con la existencia de enfermedad metastásica, ya que solo el 10% de los SR debutan de forma diseminada. Tampoco son frecuentes los síndromes paraneoplásicos, aunque

han sido descritos algunos típicos, como es el caso del 4% de los tumores fibrosos solitarios y la hipoglucemia en relación a la producción de IGF-II (*insulin-like growth factor II*, síndrome de Doege-Potter).

DIAGNÓSTICO

La realización de la tomografía computarizada (TC) toraco-abdomino-pélvica con contraste resulta crucial para determinar el estadio de la enfermedad, estudiar la existencia de enfermedad a distancia y valorar la afectación de estructuras vecinas. También esta técnica es indispensable para la realización de la biopsia dirigida y para la planificación de la cirugía (además de valorar la relación anatómica del tumor con órganos vecinos, nos permite diferenciar el componente de liposarcoma diferenciado [LPSBD] frente al desdiferenciado [LPSDF]). Además, las diferentes histologías tienen comportamientos radiológicos característicos que el TC es capaz de diferenciar (el estroma mixoide, la necrosis) (1-7) (Tabla I).

La resonancia magnética (RM) es una opción especialmente útil en tumores pélvicos, en los que tiene una mayor capacidad que el TC para valorar afectación de estructuras vecinas. También es superior al TC en el estudio de la invasión vascular y raquídea.

El valor del PET-TC en los SR no está definido, aunque podría tener un papel en la evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante y en la discriminación de las recaídas.

TABLA I
IMAGEN RADIOLÓGICA DE LOS SUBTIPOS HISTOLÓGICOS MÁS FRECUENTES EN SR

<i>Diagnóstico</i>	<i>Imagen TC</i>	<i>Imagen RM</i>
Lipoma atípico (LPSBD)	<ul style="list-style-type: none"> - Lesión hipodensa - Similar al lipoma con septos más gruesos e irregulares que realzan con el contraste 	Alta señal T1. Intermedia T2
LPSDF	<ul style="list-style-type: none"> - Heterogéneos: componente graso y sólido con pérdida de definición entre ambos - 30% calcificación (desdiferenciación) 	Intensidad y realce parte sólida variable
LPS mixoide (LPSM)	<ul style="list-style-type: none"> - Hipodensidad heterogénea con valores de atenuación menores que el músculo 	<ul style="list-style-type: none"> - Baja señal T1. Alta T2 - Áreas lineales o amorfas de alta intensidad T1 e intermedia T2 (grasa) - Realce lento progresivo y reticular con contraste (diferencia con quiste)
LPS pleomórfico LPSM cs redondas	<ul style="list-style-type: none"> - Heterogéneos con áreas de necrosis. Indistinguibles de otros tumores sólidos. - Pequeños focos de grasa en el 25% de los casos 	
Leiomioma	<ul style="list-style-type: none"> - Grandes áreas de necrosis y degeneración quística. Calcificación rara - Tumores pequeños: sólidos y homogéneos - Tumores grandes: necrosis y hemorragia 	<ul style="list-style-type: none"> - Intermedia-baja señal T1 - Intermedia-alta T2 - Lesiones hemorrágicas señal mixta
S. Pleomórfico indiferenciado	<ul style="list-style-type: none"> - Imagen inespecífica. Tumores grandes infiltrantes y con realce heterogéneo. - Grandes áreas de necrosis y hemorragia e invasión órganos adyacentes 	

Los hallazgos radiológicos, además de establecer las relaciones anatómicas del tumor con órganos vecinos, nos permiten determinar la existencia o no de criterios de irreseccabilidad (afectación vascular proximal de los vasos mesentéricos, invasión extensa de grandes vasos, invasión medular, sarcomatosis, metástasis a distancia, etc.).

En la actualidad, se considera indispensable en el diagnóstico y abordaje de los SR la realización de una biopsia con aguja gruesa (BAG) guiada por imagen (14-16 Gy) (1,4,6). Esta técnica diagnóstica nos permite realizar el diagnóstico diferencial de tumores benignos (schwannoma, angiomiolipoma), identificar la patología tumoral sensible a la quimioterapia (Sarcoma de Ewing, linfoma), diagnosticar tumores en los que está indicada la terapia neoadyuvante (tumores de células germinales, GIST) y diagnosticar la enfermedad metastásica retroperitoneal. El creciente uso de tratamientos neoadyuvantes en este subgrupo de sarcomas hace que sea crucial obtener un diagnóstico histológico antes de iniciar el tratamiento. Disponer de la histología de forma preoperatoria también puede influir en el enfoque quirúrgico o radicalidad cuando se trate de un tumor benigno. Muchos de estos tumores benignos retroperitoneales (schwannomas, angiomiolipomas renales, tumores desmoides...), que a menudo se descubren como hallazgos radiológicos incidentales, pueden ser manejados con vigilancia radiológica. Por otra parte, el abordaje quirúrgico puede ser mucho más conservador cuando se trata de una lesión benigna conocida en comparación con el enfoque radical, que implica la resección de órganos adyacentes, necesario en un sarcoma retroperitoneal. La BAG debe realizarse vía retroperitoneal con un abordaje posterior para evitar el riesgo de diseminación, y únicamente se realizará una biopsia transperitoneal en aquellos tumores que sean inaccesibles por otra vía (7-9). Es importante señalar que se desaconseja la realización de biopsias por incisión quirúrgica abierta o laparoscópica, ya que requieren una operación innecesaria y pueden producir diseminación tumoral intraperitoneal. Es necesaria la coordinación y colaboración con el equipo quirúrgico para diseñar la vía de abordaje de la BAG para no comprometer la cirugía posterior (7,9).

Además, antes de planificar la cirugía deberemos realizar una valoración funcional del riñón contralateral mediante TAC con contraste o renograma.

CLASIFICACIÓN

Aunque potencialmente en esta localización podría asentarse cualquier subtipo histológico, la mayoría de los SR corresponden a LPS y LMS. Otros tipos que pueden localizarse son el rhabdomyosarcoma pleomórfico, tumor maligno de la vaina del nervio periférico, tumor fibroso solitario, etc. Aproximadamente el 50% de los SR son de alto grado, aunque es variable en función de la histología.

Así, la mayoría de los LPS retroperitoneales son de grado bajo o intermedio (3,8).

El LPSBD, también denominado lipoma atípico, es un tumor indolente con agresividad locoregional, que muestra diferenciación lipogénica y amplificación del gen MDM2 (12q13-15). Aparece en un 25% de los casos en retroperitoneo, suele presentar una primera etapa de crecimiento lento y progresivo a lo largo de años y prácticamente carece de potencial metastásico. Debido a esto, el pronóstico tras la cirugía es mejor que en otros histotipos (recidiva local [RL] a 5 años del 18-47%). El riesgo de RL persiste a lo largo del tiempo, incluso años después de la resección quirúrgica. Esta historia natural hace que, con frecuencia, los pacientes sean sometidos a múltiples cirugías en un intento de controlar mejor la enfermedad. En un 20% de los casos *de novo* y en un 40% de las recurrencias aparecen áreas de diferenciación no lipomatosa de mayor grado histológico (LPSDF) que conllevan la capacidad de desarrollar metástasis (3,8).

El LPSDD se localiza en un 75% de los casos en el retroperitoneo. En la mayoría de los casos también existe amplificación de MDM2 y CDK4 y se caracteriza por un patrón bifásico con áreas de tumor lipomatoso atípico y otras de sarcoma lipogénico de alto grado. El componente de alto grado puede parecerse al pleomórfico indiferenciado, aunque existen otras líneas de diferenciación heteróloga (osteosarcoma, LMS, etc.), sin que este aspecto afecte fundamentalmente al pronóstico. No ocurre así en los LPSDD y diferenciación rhabdomioblástica, en los que sí que parece asociarse con un peor pronóstico. Este subtipo se caracteriza por un alto riesgo de RL (40-100%) y un mayor riesgo de desarrollo de metástasis a distancia en comparación con el LPSBD (20-30%) (3,8).

El LPS mixoide aparece muy rara vez en el retroperitoneo, donde es más habitual que se encuentre como metástasis de otro origen. El LPS mixoide de alto grado presenta un componente de células redondas superior al 5% y necrosis y se asocia con un peor pronóstico. A nivel molecular presenta translocaciones típicas: FUS-CHOP y EWS-CHOP. Dada su rareza en retroperitoneo es importante descartar que el origen retroperitoneal sea metastásico y realizar técnicas de biología molecular (FISH FUS-CHOP o EWS CHOP y MDM2) para descartar un área de diferenciación mixoide en el seno de un LPSDD (Fig. 1).

El LPS pleomórfico constituye el 5% de todos los LPS, y en raras ocasiones se asienta en el retroperitoneo.

El LMS es un sarcoma con diferenciación muscular lisa cuya localización más frecuente es el retroperitoneo, incluyendo la pelvis. El pronóstico del LMS en esta localización es fatal, ya que alcanza un gran tamaño y tiene una alta tasa de desarrollo de metástasis a 5 años de > 50%. No es rara la presencia de afectación pulmonar al diagnóstico o poco tiempo después de este. La RL sin afectación a distancia es rara (3,8).

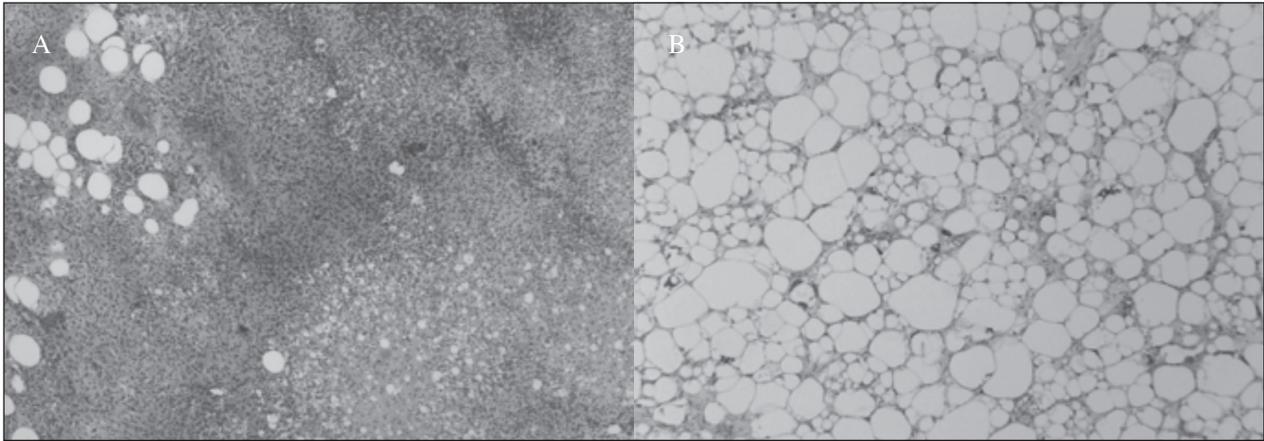


Fig. 1. Liposarcoma (A). HE 20x. LPS mixoide. Tumor lipomatoso con áreas mixoides y abundantes vasos curvilíneos (B). HE 20x. LPSBD. Tumor adiposo con variabilidad celular y núcleos pleomórficos y lipoblastos.

El tumor fibroso solitario (TFS) clásico es un tumor de bajo grado que generalmente se cura después de la cirugía, pero una minoría de tumores (aproximadamente el 10%) demuestra un comportamiento más agresivo (8).

Los sarcomas pleomórficos retroperitoneales se consideran la ruta final común de distintos tumores que experimentan una evolución progresiva hacia la dediferenciación. Muchos de estos se diagnostican actualmente como LPSDD gracias al avance en los métodos de caracterización fenotípica y molecular, como la positividad para MDM2 (3,8) (Tabla II).

PRONÓSTICO

Además del subtipo histológico (como se ha descrito previamente), el tamaño, el grado histológico, el estado de los márgenes, la multifocalidad y la integridad de la resección quirúrgica del tumor se relacionan con el riesgo de RL (10-12).

Los SR se han clasificado clásicamente mediante el sistema TNM utilizado en el resto de SPB. Actualmente

está en vigor la octava edición del sistema de estadificación AJCC, en la que la clasificación T se ha ampliado en 4 categorías, lo que podría mejorar su capacidad de pronóstico. Sin embargo, en los SR la correlación pronóstica no es tan precisa como en otras localizaciones, ya que podemos encontrarnos con tumores de gran tamaño bien diferenciados con supervivencias muy prolongadas que no se correlacionan con las esperadas por el TNM (3,8).

Con el objetivo de mejorar esta previsión pronóstica, se desarrolló una clasificación alternativa por el Memorial Sloan Cancer Kettering Center que se basa en estos factores pronósticos (grado y tipo de resección quirúrgica), además de en la presencia de metástasis a distancia. Aunque es más precisa, su incorporación a la práctica clínica no ha sido generalizada (3,8) (Tabla III).

En este contexto, herramientas como los nomogramas son útiles en la predicción pronóstica. Existen cuatro nomogramas fundamentales en los que se observa variabilidad en la predicción, quizás debido a una mejor comprensión de esta localización y a la variación de estrategias quirúrgicas en los diferentes intervalos de tiempo reflejados en los estudios individuales analizados (13-17).

TABLA II

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS SR

Liposarcomas
– Tumor lipomatoso atípico
– LPS dediferenciado
– LPS mixoide
– LPS pleomórfico
Leiomioma
Sarcoma pleomórfico indiferenciado
Otros: rhabdomioma pleomórfico, TMVNP, TFS, etc.

TABLA III

CLASIFICACIÓN DE LOS SR DUTCH/MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER

Clasificación de los sarcomas retroperitoneales

Etapas I	Bajo grado, resección completa, sin metástasis
Etapas II	Alto grado, resección completa, sin metástasis
Etapas III	Cualquier grado, resección incompleta, sin metástasis
Etapas IV	Cualquier grado, cualquier resección, metástasis a distancia

Los 4 nomogramas toman en consideración la histología tumoral como una covariable, pero, aunque los nomogramas de Gronchi *et al.* y Tan *et al.* usan 7 categorías (14,15), el modelo de Anaya *et al.* adopta una clasificación de 3 categorías más limitada (LPSBD frente a LPSDD frente a otros) (17). El grado tumoral, un factor pronóstico bien establecido en pacientes con SR, se considera solo en el nomograma por Gronchi *et al.* (14), mientras que el nomograma de Tan *et al.* (15) distingue LMS y LPS de “grado bajo” y “alto grado”. El tamaño tumoral (considerado en todos los estudios), se modela como una variable continua en los nomogramas de Ardoino *et al.* y Gronchi *et al.* (14,16). En estos se describe cómo el aumento del tamaño se asocia a peor pronóstico, pero esta tendencia se invierte en los tumores de > 30 centímetros. Esto se explicaría porque para que los tumores más grandes (típicamente LPSBD) persistan y alcancen ese tamaño, tendrían que tener un comportamiento biológico más indolente. En los 4 nomogramas específicos de SR, el grado tumoral y el subtipo histológico parecen ser los predictores más importantes de pronóstico (13). En cuanto a qué nomograma considerar en un SR primario, hasta la fecha solo el nomograma de Gronchi *et al.* (14) ha sido validado externamente en 3 series independientes y ha sido respaldado por la 8.ª edición del sistema de estadificación AJCC para SR. Mediante este nomograma somos capaces de predecir la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE). El nomograma de Anaya *et al.* (17) es útil para pacientes con SR recurrente y el nomograma de Tan *et al.* (15) es capaz de predecir específicamente el riesgo de metástasis y RL hasta 10 años después de la cirugía.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA RESECABLE

Al tratarse de una patología infrecuente, heterogénea y de difícil manejo, se recomienda que los pacientes sean remitidos a centros de referencia, en los que cada caso debe de ser valorado por un comité multidisciplinar que establezca el plan terapéutico más adecuado (1-6). Esto es importante, ya que la mejor oportunidad de curación se obtiene con la primera cirugía tras el debut de la enfermedad y son excepcionales los casos curados tras una cirugía de recidiva. El diagnóstico de los SR es habitualmente tardío, la tumoración alcanza un gran tamaño y en ocasiones afecta a las estructuras vecinas. La cirugía de resección en bloque es de una alta complejidad y en muchos casos requiere de la experiencia del equipo quirúrgico multidisciplinar (cirujanos generales, torácicos, vasculares, ortopédicos...) en la resección de vasos y colocación de prótesis vasculares, etc. Una de las consecuencias claras de operar una masa de partes blandas sin una sospecha clínica de SPB o de forma inadecuada es la contaminación del lecho tumoral y la resección con bordes quirúrgicos infiltrados.

CIRUGÍA

La cirugía deberá ser compartimental “en bloque” e incluir estructuras vecinas no afectas con el objetivo de obtener márgenes negativos (cirugía R0). Este es el único tratamiento potencialmente curativo, similar para los diferentes tipos histológicos, pero dada su agresividad no está exento de una importante morbimortalidad, con tasas de complicaciones mayores (en torno al 30%) y mortalidad en primera cirugía de aproximadamente el 5%, incluso mayor en cirugías sucesivas (18,19).

La presencia de bordes quirúrgicos negativos es el primer factor pronóstico en SR, pues al contrario de lo que ocurre en SPB de extremidades, la mayoría de los pacientes con SR fallecen por recurrencia local en ausencia de metástasis a distancia. Por lo tanto, el control local implica un valor pronóstico fundamental (18-20). El gran volumen tumoral que alcanzan habitualmente estos procesos en fase asintomática limita de inicio la resección quirúrgica y, por tanto, el control local y la supervivencia. Criterios habituales de irreseccabilidad son la afectación vascular extensa (compromiso de los vasos mesentéricos en su raíz, aorta, vena cava y/o vasos ilíacos), la infiltración ósea y/o afectación de la médula espinal, la sarcomatosis peritoneal, las metástasis a distancia o la imposibilidad de mantener una función renal correcta tras la resección del riñón afecto, entre otros (21). En ausencia de estos criterios, el tratamiento estándar actual es la resección completa. Siguiendo estas consideraciones, en centros de referencia se consiguen cirugías óptimas (R0, R1) en el 80%-97% de los casos (18,22).

RADIOTERAPIA (RT)

Los SR presentan una gran complejidad anatómica que, en muchas ocasiones, hace que el tratamiento quirúrgico óptimo no sea posible (12-58% de pacientes con bordes microscópicos afectados en series recientes). El tratamiento con RT complementaria podría mejorar la tasa de control local en estos tumores (23).

Existen pocos ensayos clínicos que evalúen el papel de la RT en el tratamiento de los SR. A pesar de esto, existen numerosos estudios retrospectivos que describen un aumento del control local con la administración de RT y otros recientemente publicados en los que, además, se objetivó un aumento de la supervivencia global tanto con RT adyuvante (24) como con RT externa en combinación con RT intraoperatoria (RIO) (25).

Aunque el uso de RT posoperatoria permite la selección de pacientes de mayor riesgo de recurrencia según el margen alcanzado con la cirugía, hay numerosas razones por las que el tratamiento preoperatorio parece preferible.

Las ventajas del empleo de la RT preoperatoria incluyen un menor riesgo de lesiones radioinducidas sobre

tejidos normales, especialmente el intestino delgado, que estará desplazado por el propio tumor, que actúa alejándolos del campo de irradiación. Por otro lado, la mejor oxigenación del lecho tumoral preoperatorio es un conocido factor de mayor sensibilidad de los tumores al daño producido por las radiaciones ionizantes. Además, el campo de irradiación puede definirse con mayor precisión preoperatoriamente debido, precisamente, a la presencia del tumor.

Otro beneficio adicional, apuntado por Gronchi *et al.* (26), sería que la pseudocápsula tumoral puede endurecerse con el tratamiento radioterápico, y este efecto puede facilitar la disección quirúrgica y disminuir el riesgo de diseminación local (por ejemplo, diseminación peritoneal). Finalmente, el tumor puede presentar una respuesta objetiva, facilitando de esta forma la cirugía.

Con la utilización de nuevas técnicas de RT, como la RT de intensidad modulada (IMRT), así como la RT con haz de protones, podríamos disminuir las principales complicaciones de la RT adyuvante (27).

En cuanto a la RIO, puede tener especial utilidad en pacientes con alto riesgo de recaída en los que la dosis necesaria de RT externa excedería la dosis tolerada por los tejidos sanos, pero su uso en el momento actual es controvertido y debemos tener especial precaución con la aparición de lesiones radioinducidas tras su uso, especialmente de neuropatía periférica (28). En un ensayo se evaluó la adición de RIO a la RT externa con mejor tasa de control locorregional en el grupo de RIO sin beneficios en la supervivencia (29).

A pesar de que existen trabajos que describen la eficacia de la RT complementaria, su naturaleza retrospectiva hace que en la actualidad este tratamiento no pueda considerarse estándar (24). Por los motivos descritos previamente, cuando decidamos realizarlo, la administración preoperatoria es de elección sobre la RT posoperatoria (1,2,6). Estamos a la espera de los resultados del estudio STRASS, estudio fase III, aleatorizado y multicéntrico, que estudia el papel de la radioterapia preoperatoria en el tratamiento de los SR localizados (30). Hasta entonces, valoraremos la administración de RT de forma individualizada en función de las características del tumor, del riesgo de recidiva y del tipo de paciente.

QUIMIOTERAPIA (QMT)

El papel de la quimioterapia en el tratamiento de los sarcomas retroperitoneales resecables aún no está establecido y no se recomienda fuera de ensayos clínicos (1-4,6).

En cuanto a la QMT neoadyuvante, la experiencia actual sugiere que es un tratamiento seguro y capaz de inducir respuestas que, en ocasiones, pueden facilitar la cirugía o, más rara vez, posibilitar la cirugía de tumores inoperables (31). En el momento actual existen serias

dudas sobre la indicación de la QMT neoadyuvante, pues no existen estudios que la evalúen y comparen con pacientes que van directamente a cirugía (32,33). También se desconocen los esquemas de tratamiento óptimos, que deberán ser seleccionados atendiendo a las diferentes histologías.

Con respecto a la QMT adyuvante, se desconoce el beneficio de la combinación de Adriamicina e Ifosfamida a altas dosis. El metaanálisis que mostró beneficios en la supervivencia con estos dos agentes infrarrepresentaba o excluía a pacientes con SR. Por otro lado, es bien conocido que la biología e histología de los SR difiere sustancialmente del resto de SPB, con lo que no pueden extrapolarse estos resultados obtenidos a partir de pacientes con SPB (34,35).

Por ello, en el momento actual, la QMT adyuvante no debe emplearse de manera sistemática. Sin embargo, existen herramientas, como los nomogramas, que predicen el riesgo de recidiva en función de la histología, del tamaño, del grado, etc., que pueden ayudarnos a seleccionar la indicación de quimioterapia adyuvante en cada caso y siempre de manera individualizada (13-17).

TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA LOCAL

Una vez que se produce la recaída, el ritmo de crecimiento por mes (medido en centímetros) constituye uno de los principales factores pronósticos. Algunos estudios no recomiendan realizar un rescate quirúrgico si el crecimiento es mayor de 0,9 cm/mes, ya que el riesgo de recaída precoz es muy alto (36).

Sin embargo, en aquellos tumores con un intervalo libre de enfermedad razonable (en torno a los 12 meses), particularmente en enfermedad de bajo grado o que tuvieron una buena respuesta al tratamiento sistémico, la cirugía de la recurrencia local puede ser una opción de tratamiento razonable y debe ser considerada (37,38).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA

TRATAMIENTO ENFERMEDAD LOCALIZADA IRRESECABLE

Las estrategias de manejo de la enfermedad irreseccable son la cirugía *debulking*, la radioterapia o la quimioterapia paliativa cuando las previas no están indicadas. Solo en aquellos casos muy respondedores a estas dos últimas, este planteamiento deriva en una neoadyuvancia *de facto* al abrirse una posibilidad de resección en un escenario previo adverso para este planteamiento (1-3).

Shibata *et al.* y otros autores han estudiado el papel de la resección incompleta en SR y consideran que el *debulking* tumoral puede ser beneficioso en pacientes seleccionados con enfermedad irreseccable primaria, en especial en lesiones sintomáticas de bajo grado (39).

TRATAMIENTO ENFERMEDAD METASTÁSICA

En los tumores definitivamente irreseccables y en los metastásicos, el tratamiento quimioterápico se plantea con carácter paliativo. En la mayoría de los pacientes no se ha demostrado beneficio en la supervivencia con el uso de tratamiento sistémico. La actitud expectante es una opción válida para tumores de lenta evolución (histologías de bajo grado, tumores pequeños, pacientes asintomáticos o paucisintomáticos, ancianos, etc.).

El tratamiento sistémico es similar al realizado en los SPB metastásicos de otras localizaciones y la selección del régimen va a depender de una serie de factores como la histología, el estado del paciente y el uso de quimioterapia previa (1-5,40). Existen diferencias en actividad de la quimioterapia en función de la histología. Así, por ejemplo, los liposarcomas mixoides son variedades con alta quimiosensibilidad y alta tasa de respuestas a la Adriamicina. Por el contrario, los liposarcomas de bajo grado o los liposarcomas desdiferenciados son tumores caracterizados por su quimiorresistencia, y los leiomiomas muestran patrón de respuesta intermedio.

De forma generalizada debemos considerar a la Doxorubicina como el tratamiento estándar de primera línea, con una tasa de respuestas objetivas de en torno al 25% (1-3). Recientemente se ha aprobado en primera línea el tratamiento combinado de Doxorubicina y Olaratumab tras publicarse los resultados de un estudio fase II aleatorizado que muestra un beneficio de la SG frente a la Doxorubicina en monoterapia (41).

No existen opciones de tratamiento estándar tras progresión a Adriamicina o una secuencia de tratamiento óptima. Una excepción sería el caso del liposarcoma mixoide, que presenta una alta sensibilidad con alta tasa de respuestas a la trabectedina. En el resto de las histologías existen varias opciones de tratamiento, como son la trabectedina, las combinaciones de Gemcitabina con Dacarbazina o Docetaxel, el Pazopanib en histología diferente a liposarcoma y la Eribulina en liposarcomas (1-3,40).

SEGUIMIENTO

Los pacientes intervenidos de SR tienen un alto riesgo de recidiva y se recomienda realizar una valoración clínica del paciente y una TC que incluya tórax-abdomen-pelvis (TAP) cada 3-6 meses los dos primeros años, posteriormente cada 6 meses hasta completar los cinco años y después del quinto año con una periodicidad anual. Este riesgo persiste en el tiempo incluso transcurridos 15-20 años desde la cirugía, por lo que estos pacientes deben ser valorados indefinidamente mediante la realización de una TC TAP (1-5).

CORRESPONDENCIA:

Rosa Álvarez
Servicio de Oncología Médica
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
C/ Doctor Esquerdo, 46
28007 Madrid
e-mail: rosa.alvarez.al@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- López-Pousa A, Martín Broto J, Martínez Trufero J, et al. SEOM Clinical Guideline of management of soft-tissue sarcoma (2016). *Clin Transl Oncol* 2016;18:1213-20. DOI: 10.1007/s12094-016-1574-1
- García del Muro X, de Álava E, Artigas V, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of patients with soft tissue sarcoma by the Spanish group for research in sarcomas (GEIS). *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;77:133-46. [Published online 2015 Nov 12]. doi: 10.1007/s00280-015-2809-5
- Martín J, Cruz J, Valverde C, et al. En: Martín B. Tratado de Sarcoma de Partes Blandas. Capítulos 15-17. Madrid: Nature Publishing Group Iberoamérica; 2015.
- The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014;25(Suppl. 3):102-12. DOI:10.1093/annonc/mdu25
- Von Mehren M, Lor Randall R, Benjamin RS, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Soft Tissue Sarcoma. Version 1; 2018.
- Bonvalot S, Gronchi A, Hohenberger P, et al. Management of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: A Consensus Approach From the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol* 2015;22:256-63. DOI 10.1245/s10434-014-3965-2
- Miah AB, Hannay J, Benson C, et al. Optimal management of primary retroperitoneal sarcoma: An update. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014;14:565-79.
- Mullen JT, DeLaney TF. Clinical features, evaluation, and treatment of retroperitoneal soft tissue sarcoma; 2018. www.uptodate.com
- Wilkinson MJ, Martin JL, Khan AA, et al. Percutaneous Core Needle Biopsy in Retroperitoneal Sarcomas Does Not Influence Local Recurrence or Overall Survival. *Ann Surg Oncol* 2015;22:853-8. DOI 10.1245/s10434-014-4059-x
- Stoeckle E, Coindre JM, Bonvalot S, et al. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *Cancer* 2001;92:359-68.
- Gronchi A, Casali PG, Fiore M, et al. Retroperitoneal soft tissue sarcomas: patterns of recurrence in 167 patients treated at a single institution. *Cancer* 2004;100(11):2448-55.
- Gronchi A, Strauss DC, Miceli R, et al. Variability in Patterns of Recurrence After Resection of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS). A Report on 1007 Patients From the Multi-institutional Collaborative RPS Working Group. *Ann Surg* 2016;263:1002-9.
- Callegaro D, Miceli R, Mariani L, et al. Soft Tissue Sarcoma Nomograms and Their Incorporation Into Practice. *Cancer* 2017;123(Suppl. 3). DOI 10.1002/cncr.30721
- Gronchi A, Miceli R, Shurell E, et al. Outcome Prediction in Primary Resected Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma: Histology-Specific Overall Survival and Disease-Free Survival Nomograms Built on Major Sarcoma Center Data Sets. *J Clin Oncol* 2013;31:1649-55.
- Tan MC, Brennan MF, Kuk D, et al. Histology-based classification predicts pattern of recurrence and improves risk stratification in primary retroperitoneal sarcoma. *Ann Surg* 2016;263:593-600.
- Ardoino I, Miceli R, Berselli M, et al. Histology-specific nomogram for primary retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Cancer* 2010;116:2429-36.

17. Anaya DA, Lahat G, Wang X, et al. Postoperative nomogram for survival of patients with retroperitoneal sarcoma treated with curative intent. *Ann Oncol* 2010;21:397-402.
18. Gronchi A, Lo Vullo S, Fiore M, et al. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol* 2009;27:24-30.
19. 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;17:1507-14.
20. Keung EZ, Hornick JL, Bertagnolli MM, et al. Predictors of outcomes in patients with primary re-troperitoneal dedifferentiated liposarcoma undergoing surgery. *J Am Coll Surg* 2014;218(2):206-17.
21. Bonvalot S, Raut CP, Pollock RE, et al. Technical considerations in surgery for retroperitoneal sarcomas: position paper from E-Surge, a master class in sarcoma surgery, and EORTC- STBSG. *Ann Surg Oncol* 2012;19(9):2981-91.
22. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, et al. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol* 2009;27(1):31-7.
23. Alford S, Choong P, Chander S, et al. Outcome of preoperative radiotherapy and resection of retroperitoneal sarcoma. *ANZ J Surg* 2013;83:336-41.
24. Nussbaum DP, Rushing CN, O Lane W, 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;17:966-75.
25. Kelly KJ, Yoon SS, Kuk D, et al. Comparison of Perioperative Radiation Therapy and Surgery Versus Surgery Alone in 204 Patients with Primary Retroperitoneal Sarcoma: A Retrospective 2-Institution Study. *Ann Surg* 2015;262:156.
26. Gronchi A, De Paoli A, Dani C, et al. Preoperative chemoradiation therapy for localized retroperitoneal sarcoma: a phase I-II study from the Italian Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2014;50:784-92.
27. Alektiar KM, Hu K, Anderson L, et al. High-dose-rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) for retroperitoneal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:157-63.
28. Gieschen HL, Spiro IJ, Suit HD, et al. Long-term results of intraoperative electron beam radiotherapy for primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:127-31.
29. Sindelar WF, Kinsella TJ, Chen PW, et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized, clinical trial. *Arch Surg* 1993;128:402-10.
30. A phase III randomized study of preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with Retroperitoneal sarcomas (RPS)-STRASS [accessed 26 April 2016]. Available in: <http://www.eortc.be/protocol/details.asp?protocol=62092>
31. Eilber FC, Rosen G, Eckardt J, et al. Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2001;19:3203-9.
32. Almond LM, Gronchi A, Strauss D, et al. Impact of chemotherapy on survival in surgically resected retroperitoneal sarcoma. *EJSO* 2015;41:1386e1392.
33. Almond LM, Gronchi A, Strauss D, et al. Neoadjuvant and adjuvant strategies in retroperitoneal sarcoma. Available on line in: *EJSO* February 9, 2018. In Press Corrected Proof. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.02.001>.
34. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al. A systematic metaanalysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008;113:573-81.
35. Sarcoma Meta-analysis Collaboration (SMAC). Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001419.
36. Park JO, Qin LX, Prete FP, et al. Predicting Outcome by Growth Rate of Locally Recurrent Retroperitoneal Liposarcoma: "The One Centimeter per Month Rule". *Ann Surg* 2009;250(6):977-82.
37. Trans-Atlantic RPS Working Group Management of Recurrent Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: A Consensus Approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3531-40. DOI: 10.1245/s10434-016-5336-7
38. Feig B, Benjamin R. Guidelines for the Treatment of Recurrent Retroperitoneal Sarcoma: Are we Trying to Fit a Square Peg into a Round Hole? *Ann Surg Oncol* 2016;23(11):3440-3. DOI: 10.1245/s10434-016-5344-7
39. Shibata D, Lewis JJ, Leung DH, Brennan MF. Is there a role for incomplete resection in the management of retroperitoneal liposarcomas? *J Am Coll Sug* 2001;193(4):373-9.
40. MacNeil AJ, Van Houdt WJ, Swallow CJ, et al. Management of metastatic retroperitoneal sarcoma: a consensus approach from the Transatlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group (TARPSWG). *Ann Oncol* 2018. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/annonc/mdy052
41. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet* 2016;388(10043):488-97. [Epub 2016 Jun 9]. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30587-6