

TUMORES RETROPERITONEALES PRIMARIOS: NUESTRA CASUÍSTICA

J.M. ALAPONT ALACREU, S. ARLANDIS GUZMÁN, J.P. BURGUÉS GASIÓN,
A. GÓMEZ-FERRER, J.F. JIMÉNEZ CRUZ

Servicio Urología. Hospital Universitario "La Fe". Valencia.

PALABRAS CLAVE:
Retroperitoneo. Tumores. Sarcoma.

KEY WORDS:
Retroperitoneum. Tumors. Sarcoma.

Actas Urol Esp. 26 (1): 29-35, 2002

RESUMEN

Los tumores retroperitoneales primarios son muy infrecuentes dentro de la patología urológica. Presentamos un estudio retrospectivo de 64 casos de tumor retroperitoneal primario tratados en nuestro hospital, entre enero de 1974 y octubre de 2000, en el que analizamos su presentación clínica, diagnóstico, tratamiento y evolución.

En nuestra serie 5 tumores eran benignos (7,8%), el resto malignos (92,2%), siendo de estirpe mesodérmica los más frecuentes. Se realizó cirugía en 59 pacientes (92,2%). La resección fue radical en el 100% de los tumores benignos y en el 44,5% de los malignos. En 3 pacientes se realizó radioterapia paliativa como único tratamiento y en otros 2 tratamiento sintomático. Se completó el tratamiento con quimioterapia en 32 casos (50%) y radioterapia en 19 pacientes (29,6%). La supervivencia global de los tumores benignos fue del 100% a los 5 años, siendo la de los tumores malignos del 47,4% al año, del 15,2% a los 3 años y del 10,1% a los 5 años. La supervivencia media fue de 20,15 meses.

La enfermedad tumoral avanzada en el momento del diagnóstico nos hace plantear la cirugía con intención radical como primer peldaño terapéutico. La quimioterapia y radioterapia pueden plantear algún beneficio terapéutico en el pronóstico sombrío que muestran los tumores malignos retroperitoneales.

ABSTRACT

Primary retroperitoneal tumors are a very uncommon group of neoplasias in urology. Sixty-four primary retroperitoneal tumors admitted and treated in our hospital from january 1974 to october 2000 were reviewed retrospectively. Clinical presentation, diagnostic, treatment and evolution are analyzed.

Five cases were benign (7.8%) and the remains malign (92.2%). Mesodermic tumors were the most frequent. Surgery was performed in 59 patients (92.2%). Radical resection was possible in 100% of benign tumors and 44.5% of malignant tumors. Palliative radiotherapy was performed as the only treatment in 3 patients. Two patients received only symptomatic treatment. Adjuvant chemotherapy (32 patients, 50%) and radiotherapy (19 patients, 29.6%) completed the treatment. Benign tumors 5-year global survival was 100%, malignant tumors 1-year survival was 47.4%, 3-year survival 15.2% and 5-year survival 10.1%. Mean survival was 20.15 months.

As it's frequent to find an advanced neoplasm at the diagnostic, surgery must be planned with radical intention. Radiotherapy and chemotherapy could be useful in the therapeutic strategy of these tumors with poor prognosis.

Los tumores retroperitoneales primarios (TRP) constituyen una entidad muy poco frecuente en la patología tumoral (0,07-0,2% de todas las neoplasias del organismo¹⁻³). Son tumores benignos o malignos originados en el espacio retroperitoneal, excluyendo los de los órganos que se encuentran en este espacio (riñón, glándulas suprarrenales...), los linfomas y las metástasis ganglionares. Con mayor frecuencia son malignos (70-80%), lo que condiciona claramente su pronóstico.

Los TRP se caracterizan, además de por su rareza, por sus escasas manifestaciones clínicas. Los síntomas no suelen aparecer hasta fases avanzadas de la enfermedad (dependientes generalmente del gran tamaño tumoral, que provoca síntomas generales y por compresión de órganos vecinos). Por este motivo el diagnóstico suele ser tardío. En la actualidad, con la difusión de la ecografía, TAC y RNM, se ha incrementado el número de diagnósticos casuales, al efectuarse estas exploraciones en el contexto de otras patologías.

El tratamiento de los TRP sigue siendo fundamentalmente quirúrgico, desempeñando la radioterapia y quimioterapia un papel complementario.

El pronóstico de los TRP malignos es infiusto, oscilando la supervivencia media a los 5 años entre el 4 y el 20%^{4,5}.

En este trabajo revisamos nuestra serie de 64 pacientes con TRP y describimos los aspectos relacionados con el diagnóstico, tratamiento y supervivencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Presentamos un estudio retrospectivo de 64 casos de TRP tratados en nuestro Hospital entre enero de 1974 y octubre de 2000.

Características de los pacientes

La edad media de nuestro grupo fue 49 años, con edades comprendidas entre los 11 y 78 años, siendo el número de varones afectados 34 (53,2%), ligeramente superior al de mujeres, que fueron 30 (46,8%).

Clínica

Los síntomas de inicio más frecuentes fueron dolor abdominal (62%) y síndrome paraneoplásico (55%), palpándose masa abdominal en el 75% de los casos en el momento del diagnóstico. En 7 casos (11%) el diagnóstico fue casual al estudiar al paciente por otra patología. Otros síntomas han sido lumbalgia, ciatalgia, dolor óseo, poliuria y polidipsia, fiebre de origen desconocido y adenopatías inguinales. Es frecuente la coexistencia de varios síntomas en un mismo paciente. En un caso se produjo shock hipoglucémico por un liposarcoma productor de sustancia "insulina like".

Diagnóstico

Los hallazgos analíticos fueron generalmente inespecíficos: anemia, aumento de LDH y VSG (reactantes de fase aguda), aumento de creatinina (en casos de compromiso ureteral por compresión extrínseca), etc.

En relación con los métodos de diagnóstico por imagen se practicó:

Radiografía simple de tórax y abdomen en todos los pacientes, siendo ésta última sugestiva de masa retroperitoneal en un 37%.

Enema opaco en 14 casos, siendo orientativo en el 37% (desplazamiento del marco cólico).

Arteriografía en 7 casos, que resultó diagnóstica en 6 de ellos al mostrar neovascularización procedente de las arterias lumbares, y en un caso de la arteria hipogástrica.

Retroneumoperitoneo en dos casos, siendo concluyente en ambos (exploración hoy abandonada, practicada antes de disponer de TAC y ecografía).

Urografía intravenosa en 27 pacientes, siendo sugestiva de masa retroperitoneal en el 92,8% de los casos, al mostrar desplazamientos renouretrales, ureterales y en 3 hidronefrosis por atrapamiento ureteral.

Ecografía abdominal en 43 pacientes, con una efectividad diagnóstica del 66,2% (Fig. 1a). Además se practicó ecografía testicular en las neoplasias germinales para descartar tumor gonadal primario, resultando negativa en todas.

TAC en 44 pacientes, diagnóstica en el 100% de los casos (Figs. 1b y 2), siendo la técnica de imagen más empleada en los últimos años para el diagnóstico de estos tumores. En 4 pacientes se realizó RNM (Fig. 3a), obteniendo los mismos resultados que con la TAC (Fig. 3b).

FIGURA 1. a: Ecografía abdominal que muestra una masa de naturaleza sólida pararrenal derecha; b: la TAC del mismo paciente muestra la presencia de un TRP situado entre la aorta y el riñón derecho que desplaza y comprime la vena cava. La tumoración corresponde a un leiomiosarcoma.

FIGURA 2. TAC que muestra la presencia de una masa heterogénea de gran tamaño ocupando la prácticamente toda la cavidad pélvica y que rechaza las asas intestinales, correspondiendo a un sarcoma de células fusiformes.

FIGURA 3. a: RNM en T1 en la que se aprecia una gran masa de localización retroperitoneal prerrenal izquierda; b: TAC del mismo paciente. La masa corresponde a un sarcoma de células redondas indiferenciadas.

Anatomía patológica

Todos los casos fueron confirmados mediante estudio anatomo-patológico, siendo la mayoría malignos (92,2% frente al 7,8% de benignos). Las variedades histológicas más frecuentes fueron los sarcomas: leiomiosarcoma (10 casos), sarcoma indiferenciado (9) y fibrohistiocitoma maligno (7). En la Tabla I se detallan los tipos histológicos encontrados según la clasificación de Ackerman⁶.

TABLA I

CLASIFICACIÓN DE LOS TIPOS
HISTOLÓGICOS ENCONTRADOS

Histología	Nº de casos
Tumores benignos	5
Lipoma	1
Neurilemoma	1
Schwanoma	3
Tumores malignos	59
<i>Tumores mesodérmicos:</i>	(40)
Rabdomiosarcoma	1
Liposarcoma	
Mixoide	4
Pleomórfico	1
Bien diferenciado	2
Sarcoma indiferenciado	9
Hemangiopericitoma	1
Leiomiosarcoma	10
Fibrohistiocitoma	7
Fibrosarcoma	3
Sarcoma alveolar	1
Xantogranuloma maligno	1
<i>Tumores neuroectodérmicos:</i>	(8)
Ganglioneuroblastoma	1
Paraganglioma	2
Schwanoma maligno	1
Neuroblastoma	1
Neurofibrosarcoma	2
T. neuroepitelial indiferenciado	1
<i>Tumores germinales:</i>	(8)
Disgerminoma	2
Tumor del saco vitelino	1
Tumor del seno endodérmico	1
Teratocarcinoma anaplásico	2
Coriocarcinoma	1
Carcinoma embrionario	1
<i>Otros:</i>	(3)
Plasmocitoma	1
Carcinoma indiferenciado	2

Tratamiento de los TRP benignos

Todos los TRP benignos (5 casos) fueron tratados mediante resección quirúrgica completa, no siendo necesario ningún tratamiento adicional de quimio o radioterapia.

Tratamiento TRP malignos

En la Tabla II resumimos el tratamiento combinado de los TRP malignos.

El tratamiento fue fundamentalmente quirúrgico (91,5%), excepto en 5 pacientes (en 3 se efectuó radioterapia paliativa y en 2 tratamiento sintomático). La resección fue completa en 24

TABLA II

TRATAMIENTO GLOBAL DE LOS TRP MALIGNOS

		<i>Tratamiento adyuvante</i>			
Tipo de cirugía	Sólo cirugía	QT	RT	QT+RT	Total
Radical	8	8	4	4	24
Parcial	1	4	2	3	10
Biopsia	5	9	1	5	20
Total	14	21	7	12	54

Dos pacientes recibieron únicamente tratamiento sintomático; Tres radioterapia paliativa tras biopsia ecodirigida.

pacientes (44,5%), parcial en 10 (18,5%) y se practicó biopsia intraoperatoria (tumor irresecable) en 20 (37%). No se registró mortalidad intraoperatoria.

La mortalidad post-operatoria fue del 5,1% (3 casos de 59 intervenidos, 1 de ellos por abdomen agudo, otro por embolismo pulmonar y el restante por neumonía y fracaso renal).

Se administró poliquimioterapia adyuvante a 33 pacientes (56%). Los regímenes quimioterápicos más empleados fueron CYVADIC (DTIC, vin-cristina, ciclofosfamida y adriamicina) en los tumores mesenquimales, y PVB-BEP (cisplatino, vinblastina y bleomicina) en los germinales. Adriamicina e ifosfamida han sido los agentes más utilizados en la última fase.

La radioterapia se administró como tratamiento complementario al quirúrgico y a la quimioterapia en 19 casos. En otros 3 pacientes en los que se había desestimado el tratamiento quirúrgico por la condición de irresecabilidad tumoral, se aplicó con fines paliativos.

RESULTADOS

Con respecto a los tumores *benignos* (5 casos), la tasa de supervivencia tras la resección quirúrgica fue del 100% a los 5 años.

En los TRP *malignos* se practicó reintervención quirúrgica por recidiva local en 17 (70,8%) de los 24 casos que habían sido sometidos a cirugía radical, siendo la mayoría de éstos de estirpe sarcomatosa.

La tasa de supervivencia global de los TRP malignos fue del 47,4% al primer año, descen-

diendo al 15,2% a los 3 años y al 10,1% a los cinco años. La supervivencia media ligada al cáncer fue 20,1 meses.

En la Figura 4 se muestra la curva de supervivencia (Kaplan-Meier) de los TRP malignos de nuestra serie.

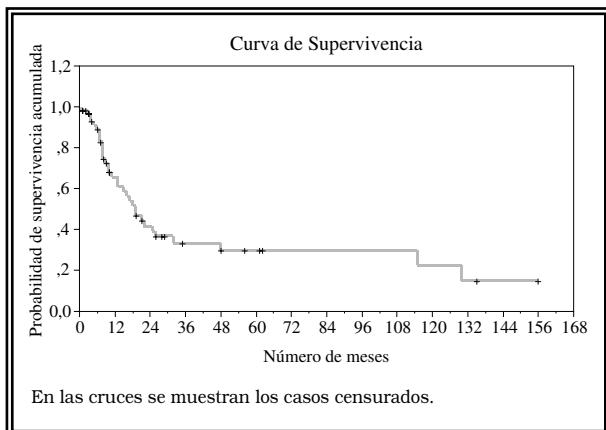


FIGURA 4. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para nuestra serie de tumores retroperitoneales primarios malignos.

DISCUSIÓN

Los TRP son muy poco frecuentes, por lo que el número de casos en las series publicadas es bajo. Aparecen con mayor frecuencia entre la 4^a y la 6^a década de la vida, sin preferencia por un sexo determinado, coincidiendo nuestra serie con lo publicado en la literatura^{7,8}.

El diagnóstico suele ser tardío^{9,10} ya que la clínica suele ser inespecífica, pues estos tumores crecen en un espacio muy amplio, apareciendo los síntomas como consecuencia de la infiltración tumoral de las estructuras vecinas (tubo digestivo, vías urinarias, vía biliar...). Así, en nuestra serie, al igual que en la mayoría^{11,12}, las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron dolor abdominal, síndrome paraneoplásico y palpación de masa abdominal.

Dado que los hallazgos de laboratorio son inespecíficos, las técnicas radiológicas son fundamentales para llegar al diagnóstico. La radiografía simple de abdomen puede mostrar calcificaciones o más frecuentemente un área radiolúcida que sugiera la presencia de masa ocupante de espacio. La urografía intravenosa ofrece frecuentemente la repercusión del tumor sobre las vías urinarias, mostrando signos indirectos

de la presencia de masa retroperitoneal: desplazamiento renal y ureteral, compresión ureteral extrínseca, con obstrucción parcial o total del mismo, etc.

Entre las técnicas de imagen, la TAC es la exploración más importante en el estudio de estos tumores¹¹, resultando diagnóstica en todos los pacientes en los que fue practicada. Además es importante para conocer la localización, tamaño y relación de la tumoración con los órganos vecinos (datos sobre la resecabilidad tumoral), siendo esencial para el seguimiento de estos tumores (detección de recidivas locales). Con la administración de contraste intravenoso obtenemos información adicional sobre la funcionalidad renal (cuando se prevea nefrectomía por afectación renal tumoral, que sucede hasta en un 25% de estos tumores).

La RNM aporta información muy similar a la de la TAC, aunque con mayor definición y resolución sobre estructuras vasculares (relación del tumor con vena cava y aorta), por lo que puede ser útil para planificar cirugías complejas. En T1 es útil para objetivar la afectación de vísceras sólidas (bazo e hígado), mientras que las imágenes en T2 delimitan la extensión a músculos y columna vertebral¹³.

La ecografía también es una técnica de imagen a tener en cuenta, pues resulta diagnóstica hasta en el 73% de los casos¹⁴ (66,2% en nuestra serie) y permite diferenciar masas líquidas de sólidas, siendo económica, rápida y estando disponible en la mayoría de los centros hospitalarios.

Con respecto al resto de exploraciones complementarias, la arteriografía nos muestra la vascularización del tumor, su origen y estructura, lo que da información indirecta sobre la benignidad o malignidad del proceso aunque no del tipo histológico¹⁵. Desde la utilización asidua de la TAC, no solemos practicar arteriografías en estos tumores, y reservamos esta exploración para los casos complejos que precisen una cirugía muy bien planificada. La punción-aspiración con aguja fina tiene un rendimiento diagnóstico del 70-90%^{16,17} y es fundamental para el diagnóstico diferencial con los linfomas, cuya actitud terapéutica, a diferencia de los TRP, no siempre es quirúrgica. En nuestra casuística se practicó en 4 pacientes (siendo diagnóstica en 3).

La historia natural de los sarcomas de tejidos blandos presenta dos problemas para cualquier planteamiento terapéutico: 1) su agresivo comportamiento local, con gran invasividad de estructuras vecinas y migración por planos aponeuróticos, vasos, nervios y haces musculares, lo que condiciona un alto índice de recidiva local, y 2) su capacidad de diseminación hematogena precoz, especialmente a pulmón. Así pues, desde el punto de vista terapéutico todas las series coinciden en que la cirugía es el tratamiento de elección en los TRP, tanto benignos como malignos, y que debe de practicarse la exéresis radical siempre que sea posible, siendo necesaria en ocasiones una cirugía ampliada a otros órganos infiltrados por el tumor. El índice de resecabilidad oscila entre un 11% y un 75%^{5,9,12,18,19} para los tumores malignos, aunque la mayoría la cifran alrededor del 50% (44,5% en nuestra serie) y sobre un 70% para los benignos¹¹ (100% en nuestra serie). Esta amplia diferencia de porcentajes en la resecabilidad de los tumores malignos entre las distintas series publicadas podría explicarse porque el concepto de "radicalidad" está determinado por la subjetividad y el optimismo del cirujano²⁰. Es frecuente la necesidad de incluir órganos vecinos durante la resección del tumor, eventualidad ante la cual debe estar preparado el cirujano. Es obligatoria la preparación intestinal pre-quirúrgica del paciente. La vía de abordaje viene determinada por la localización tumoral, su tamaño y la afectación de órganos vecinos, siendo el más utilizado la laparotomía media suprainfraumbilical, que permite un acceso amplio a los grandes vasos e identificación rápida de los órganos peritoneales y retroperitoneales afectados por el tumor, y que en caso necesario puede ampliarse a una toracofrenolaparotomía.

Cuando se reúnan criterios que desaconsejen la resección completa (afectación de los grandes vasos, metástasis hepáticas no detectadas previamente, infiltración de la raíz del mesenterio o implantes peritoneales múltiples), hay que intentar una resección parcial. En los casos de exéresis parcial (conseguida en el 18,5% de nuestra serie) la cirugía está justificada porque la disminución de la masa mejora los síntomas del paciente y facilita el efecto del tratamiento posterior con quimioterapia y/o radioterapia (casi siempre discreto).

La quimioterapia desempeña un papel fundamental en aquellos TRP de origen germinal, con resultados buenos y equiparables a los tumores testiculares de la misma estirpe. Sin embargo, no podemos decir lo mismo de otras formas histológicas, en las que sólo se obtiene respuesta en aquellas que presentan una alta actividad mitótica¹¹.

Con respecto a la radioterapia, los tumores derivados de restos embrionarios son radiosensibles, especialmente el coriocarcinoma, pero el resto de tumores son radiorresistentes, aunque dosis de 40-50 Gy pueden reducir las recidivas locales¹¹.

En nuestra serie la quimioterapia se empleó en más de la mitad de los casos (56%) y la radioterapia se aplicó a 22 pacientes, con finalidad paliativa en 3 casos (disminución del dolor) y adyuvante en el resto (disminución de la masa tumoral residual).

El seguimiento de estos tumores ha de ser estricto por el alto índice de recidivas, efectuando TAC o RMN cada 6 meses durante los primeros 3 años.

En nuestra serie la respuesta de los TRP benignos a la cirugía fue excelente, con una supervivencia del 100% a los 5 años de seguimiento. Sin embargo en los malignos fue necesario asociar quimioterapia o radioterapia en más de la mitad de los casos, siendo la supervivencia a los cinco años mucho más baja (10,1%).

Ante el escaso número de pacientes no podemos extraer conclusiones separadas para cada tipo histológico. La decisión de efectuar radioterapia o quimioterapia adyuvante se individualizó en cada enfermo, ya que no existen protocolos específicos diseñados para este tipo de tumores, por su escasa frecuencia.

CONCLUSIONES

Los TRP son infrecuentes y su clínica inespecífica (dolor abdominal, masa y síndrome constitucional) condicionan un diagnóstico tardío en la mayoría de los casos. El tipo histológico más frecuente es el sarcoma (62% de nuestra serie). Las técnicas de imagen juegan un papel fundamental en el diagnóstico, siendo hoy en día esenciales la ecografía y la TAC. En cuanto al tratamiento éste debe ser individualizado, jugando un papel pri-

mordial la cirugía radical, siendo la quimioterapia y radioterapia tratamientos adyuvantes. La radiotherapy puede utilizarse de forma paliativa en tumores irresecables. Así pues, el pronóstico viene condicionado por la histología y por la resecabilidad tumoral, siendo el pronóstico de los TRP malignos muy malo, con tasas de supervivencia global del 10% a los 5 años. Hoy, incrementar esta supervivencia es claramente dependiente de un diagnóstico precoz y de nuevas terapias adyuvantes que complementen la cirugía.

REFERENCIAS

1. BRAASCH JW, MON AB.: Primary retroperitoneal tumors. *Surg Clin North Am* 1967; **47**: 663-678.
2. RUSSEL W, COHEN G, ENZINGER F et al.: A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. *Cancer* 1977; **40**: 1.562-1.570.
3. METLLIN C, PRIORE R, RAO U et al.: Results of the national soft-tissue sarcoma registry. *J Surg Oncol* 1982; **19**: 224-227.
4. BUDA F, BUDA C, LA TORRE F et al.: Contibutto clínico alla conoscenza dei tumori retroperitoneali dello scavo pélvico. *Minerva Chir* 1990; **45**: 705-710.
5. CODY HS, TURNBULL AD, FORTNER JG, HADJU SI.: The continuing challenge of retroperitoneal sarcomas. *Cancer* 1981; **47**: 2.147-2.152.
6. ACKERMAN LV.: Atlas of tumor pathology, sección VI. Fascículos 23 y 24: tumores del retroperitoneo, mesenterio y peritoneo. Washington DC, Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas, 1954: 12-13.
7. MELICOW M.: Primary tumors of the retroperitoneum: a clinicopathologic analysis of 162 cases. *Jour Int Col Surg* 1953; **19**: 401-449.
8. PARKINSON MC, CHABREL CM.: Clinicopathological features of retroperitoneal tumors. *Br J Urol* 1984; **56**: 17-23.
9. KAIRALUOMA MI, KRAUSE-MAEKITALO B, POKE-LAR R et al.: Primary retroperitoneal tumours in adults. *Ann Chir Gynaecol* 1984; **73**: 313-318.
10. KARAKOUSIS CP, VELEZ AF, EMRICH LJ.: Management of retroperitoneal sarcomas and patient survival. *Am J Surg* 1985; **150**: 376-380.
11. SÁNCHEZ BUENO S, PARRILLA PARICIO P, SORIA-NO GIRONA H, GARCÍA MARCILLA JA, PONCE MARCO JL, ROBLES CAMPOS R.: Tumores retroperitoneales primarios. Presentación de 62 casos. *Cir Esp* 1987; **42**: 655-665.
12. NAVARRO PIÑEIRO A, SUÁREZ MUÑOZ MA, LAGE GALLE JM.: Tumores retroperitoneales. Nuestra experiencia. *Cir Esp* 1987; **41**: 962-968.
13. HERMAN K, KUSY T.: Retroperitoneal sarcoma - the continued challenge for surgery and oncology. *J Surg Oncol* 1999; **7**: 77-81.
14. HITA VILLAPLANA G, HITA ROSINO E, LÓPEZ CUBILLANA P, ASENSIO EGEA L, RIGABERT M, PÉREZ ALBACETE M.: Tumores retroperitoneales primarios. Comentarios sobre 22 casos. *Actas Urol Esp* 1996; **20**: 806-811.
15. DAMASCCELLI B, MUSOMEKI R, FOTT BOTTURI M, PETRILLO R, SPAGNOLI I.: Angiography of retroperitoneal tumors. A review. *Amer J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1975; **124**: 565-570.
16. AYUSO MC, BRU C, FAUS R et al.: La punción aspirativa con aguja fina bajo control ecográfico en el diagnóstico de tumores hepáticos y retroperitoneales. Revisión de 176 casos. *Gastroenterol y Hepatol* 1985; **8**: 36-45.
17. HARTER LP, MOSS AA, GOLDBERG HI, GROSS BA.: CT guided fine needle aspiration for diagnosis of benign and malignant disease. *AJR* 1983; **140**: 363-367.
18. BRYANT RL, STEVENSON DR, HUNTON DW et al.: Primary malignant retroperitoneal tumors. *Current management Am J Surg* 1982; **144**: 646-649.
19. ADAM YG, OLAND J, HALEVY A, REIF R.: Primary retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *J Surg Oncol* 1984; **25**: 8-11.
20. DEL PINO PORRES FJ, BENITO RUIZ J, FERRER RIQUELME R, HERRERO BERNABEU C, CARBONELL TATAY F, SANCHO RODRÍGUEZ-FORNÓS S.: Tumores retroperitoneales primarios. Revisión de 34 casos. *Rev Clin Esp* 1990; **186**: 221-223.

Dr. J.M. Alapont Alacreu
C/ Cristo del Refugio, 29
46026 Valencia

(Trabajo recibido el 3 septiembre de 2001)