



Original

Factores de riesgo implicados en la recurrencia precoz del liposarcoma retroperitoneal

Juan Manuel Sánchez-Hidalgo^a, Sebastián Rufián-Peña^a, Manuel Durán-Martínez^{a,*},
Álvaro Arjona-Sánchez^a, Inmaculada Salcedo-Leal^b, Pedro Lopez-Cillero^c
y Javier Briceño-Delgado^c

^a Unidad de Cirugía Oncológica, Unidad de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^b Unidad de Medicina Preventiva, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^c Unidad de Cirugía Hepatobiliar, Unidad de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de febrero de 2018

Aceptado el 3 de junio de 2018

On-line el 24 de julio de 2018

Palabras clave:

Retroperitoneo

Liposarcoma

Recurrencia precoz

Sarcoma

RESUMEN

Introducción: El objetivo de este estudio consistió en identificar los factores asociados a la recurrencia y supervivencia del liposarcoma retroperitoneal primario.

Métodos: Se analizó retrospectivamente una base de datos prospectiva de 35 pacientes con liposarcoma retroperitoneal primario tratados quirúrgicamente entre 2004-2015. Los criterios de exclusión fueron tumores recurrentes y metastásicos. Se analizó la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad. Los datos de los pacientes se compararon entre los pacientes con o sin recurrencia dentro de los 12 meses posteriores a la cirugía. Los factores de riesgo se determinaron mediante análisis de regresión logística.

Resultados: La SG a los 5 años fue del 61,1%. La supervivencia libre de enfermedad al año y a los 3 años fue del 68,6% al año y del 17,1% respectivamente. La SG en el grupo con recurrencia precoz fue del 36,4% a los 5 años frente al 71,3% en el grupo sin recurrencia precoz ($p = 0,011$). La recurrencia precoz se asoció a una disminución de la SG (HR = 4,05; IC95%: 1,27-12,96; $p = 0,018$). La multifocalidad y márgenes quirúrgicos R1 estuvieron asociados a la recurrencia precoz. Los factores asociados a la recurrencia fueron el subtipo histológico, multifocalidad, grado histológico y márgenes quirúrgicos. La cirugía en bloque presentó un efecto protector frente a la recurrencia precoz y estuvo asociada a una mayor supervivencia libre de enfermedad y SG.

Conclusiones: Este estudio pone de manifiesto la importancia del abordaje quirúrgico agresivo en el tratamiento del liposarcoma retroperitoneal, especialmente en aquellos pacientes con características histopatológicas que empobrecen el pronóstico.

© 2018 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: manuduma@hotmail.com (M. Durán-Martínez).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2018.06.002>

0009-739X/© 2018 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Risk factors of early recurrence in retroperitoneal liposarcoma

A B S T R A C T

Keywords:

Retroperitoneum
Liposarcoma
Early recurrence
Sarcoma

Introduction: The aim of this study is to identify factors associated to recurrence and survival in primary retroperitoneal liposarcomas.

Methods: Prospective database of 35 patients with primary retroperitoneal liposarcoma treated 2004-2015 were retrospectively analyzed. Exclusion criteria were recurrent and metastatic tumors. Overall survival (OS) and disease-free survival were reviewed. Patient data were compared between patients with or without recurrence within 12 months after surgery. Risk factors were determined using logistic regression analysis.

Results: Five-year OS was 61.1%. One and three-year disease-free survival were 68.6% and 17.1% respectively. OS in the early recurrence group was 36.4 months compared with 43.2 months in the group without early recurrence ($P = .011$). Early recurrence was associated with a reduction in OS (HR = 4.05; CI95%: 1.27-12.96; $P = .018$). Multifocality and microscopic positive margins R1 were associated with early recurrence. Histologic subtype, margin of resection, histologic grade and multifocality were factors associated with recurrence. Contiguously involved organ resection had a beneficial effect on early recurrence and was associated with an increase in disease-free survival and OS. Adjuvant treatments had no protective effect on recurrence.

Conclusions: This study underlines the crucial role aggressive surgical approach in retroperitoneal Liposarcoma treatment, especially in those patients with histological characteristics that adversely the prognosis.

© 2018 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los tumores sarcomatosos representan el 1% de los tumores en adultos. Únicamente el 12-20% de los casos tienen una localización retroperitoneal¹⁻³. Estos tumores presentan una incidencia de entre 1 y 5 casos por 1.000.000 de habitantes^{3,4}.

El liposarcoma (LPS) es el tipo histológico más frecuente suponiendo alrededor del 50% de los sarcomas retroperitoneales (SRP)¹ y está dividido en los subtipos histológicos bien diferenciado (LPS BD), mixoide/células redondas (LPS Mix), pleomórfico (LPS Pl), desdiferenciado (LPS DD) y mixto⁵.

Desde un punto de vista clínico, estos tumores son difíciles de detectar debido a su crecimiento silente. Así, pueden alcanzar un tamaño desproporcionado, comprimiendo las estructuras vitales cercanas⁶.

La recurrencia locoregional es la principal causa de mortalidad^{4,7}. Las metástasis a distancia en el momento del diagnóstico son raras; con mayor frecuencia se localizan en el pulmón o el hígado y su ocurrencia se ha cifrado en alrededor del 10%⁸.

La cirugía es el tratamiento más efectivo en los SRP⁹. Obtener márgenes sin afectación tumoral es el principal objetivo a alcanzar, llegándose a realizar grandes resecciones multiviscerales para garantizar tal fin^{4,10,11}. El tamaño de estos tumores y su relación con las diferentes estructuras de la cavidad abdominal dificultan la escisión total con márgenes libres de afectación tumoral¹⁰.

El uso de la radioterapia no está exento de controversia. Tradicionalmente, se ha considerado útil con el control local asociado a la cirugía; sin embargo, deben desarrollarse estudios prospectivos que respalden su uso¹². La quimioterapia se ha

limitado a tumores recurrentes y metastásicos debido a su efectividad limitada¹³.

El comportamiento de los LPS retroperitoneales está poco estudiado. En la literatura suele incluirse en estudios donde se agrupa, bien con LPS de otra localización, bien con el global de tumores retroperitoneales debido a su baja frecuencia. Este estudio se basó en los resultados obtenidos de un centro de referencia regional para esta enfermedad.

Métodos

Se analizó retrospectivamente una base de datos prospectiva de 40 pacientes con LPS retroperitoneal entre 2004 y 2015.

Los criterios de inclusión fueron: LPS retroperitoneal primario, edad mayor a 18 años, índice Karnofsky mayor del 70%, ASA I, II y III.

Los criterios de exclusión fueron: LPS recurrente o LPS metastásico. Se excluyeron 5 pacientes: un paciente con LPS retroperitoneal metastásico primario y 4 pacientes afectados por LPS recurrente procedentes de otros centros ($n = 35$) (fig. 1).

Para definir las características de los pacientes se utilizaron las variables edad, sexo, índice de masa corporal y sistema de clasificación ASA (tabla 1).

Las variables en relación con el tumor fueron: tamaño (diámetro), multifocalidad, subtipo histológico según las clasificación de las OMS⁵ (LPS BD, LPS Mix, LPS Pl, o LPS DD), grado de desdiferenciación (alto grado: grado 2 o 3 de la FNCLCC; bajo grado: grado 1 de la FNCLCC¹⁴) y estadio según la AJCC 7 th edition¹⁵.

El tratamiento y manejo fueron aprobados por el Comité multidisciplinario de Sarcomas del Hospital.

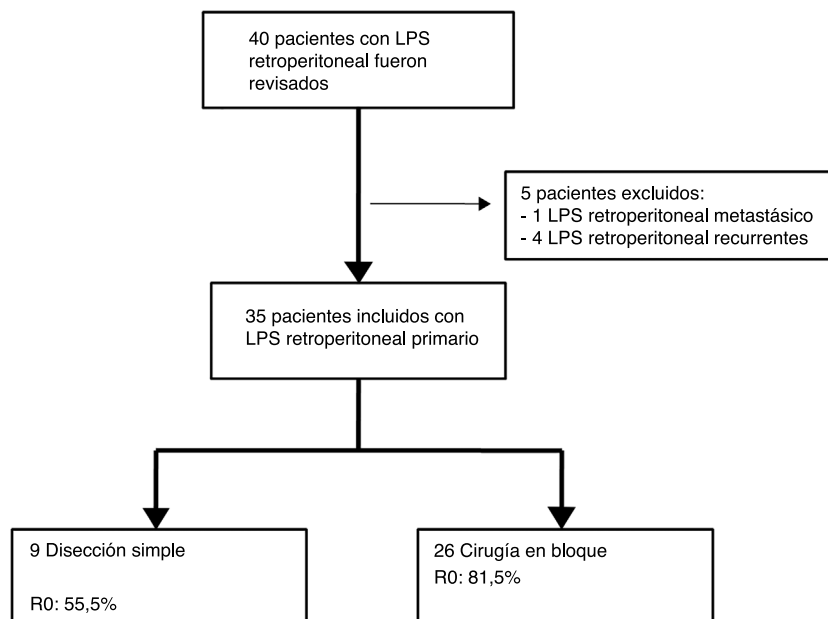


Figura 1 – Análisis retrospectivo de la base de datos prospectiva de 40 pacientes con LPS retroperitoneal entre 2004 y 2015.

La técnica quirúrgica fue definida como disección simple cuando se realizó la disección del plano existente entre el tumor y las vísceras adyacentes. La resección en bloque consistió en una cirugía agresiva con extirpación de órganos (principalmente resección de riñón y del peritoneo adyacente) con el objetivo de obtener un amplio margen de tejido sano rodeando la zona tumoral. Los márgenes fueron considerados R0 cuando no se observó tejido tumoral residual y además existía un margen de tejido sano circundante, la afectación de los márgenes de la pieza quirúrgica por tejido microscópico tumoral se definió como R1 y la presencia de residuo tumoral macroscópico como R2.

Los pacientes no recibieron tratamientos previos.

La quimioterapia adyuvante con régimen de ifosfamida y adriamicina se utilizó de manera aislada o junto a radioterapia adyuvante con dosis medias de 45 Gy en el lecho quirúrgico marcado con grapas.

La morbilidad postoperatoria fue agrupada en la escala de Dindo-Clavien durante los 30 primeros días tras la intervención¹⁶.

Se recolectaron los datos de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE). La recurrencia precoz se definió como la reaparición de la enfermedad dentro de los 12 meses de la cirugía, diagnosticada mediante pruebas radiológicas.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo estándar para definir las características principales del grupo de estudio.

Las curvas para SG y SLE se construyeron utilizando el método de Kaplan-Meier, y se utilizó la prueba de log-rank para el análisis comparativo. Se realizó un análisis univariante para SG y SLE utilizando el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox (HR).

Se compararon todos los parámetros relevantes entre el grupo que experimentó recidiva precoz dentro de los 12 meses tras la cirugía y el grupo que no, y se utilizó la prueba exacta de Fisher de acuerdo con el tamaño de la muestra. Para las variables continuas, se utilizó la prueba t de Student o la prueba de Mann-Whitney, según la distribución de la muestra comprobada mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Los factores que mostraron una $p \leq 0,05$ se incluyeron en un análisis de regresión logística binaria. Además, se realizó un estudio comparativo entre el grupo de disección simple y el grupo de cirugía en bloque.

Todos los contrastes fueron bilaterales y se consideraron como significativos aquellos con $p < 0,05$.

Todos los participantes dieron su consentimiento para ser incluidos en el estudio, y el protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación.

Resultados

Las características principales de nuestra cohorte se resumen en la [tabla 1](#) ($n = 35$).

La SG mediana del grupo fue de 93 meses (IC95%: 44,90-141,02) con una SG a los 5 años del 61,1%. La SLE mediana fue de 22 meses (IC95%: 19,86-41,17). La SLE en el primer año fue de un 85,6% y un 22,2% a los 36 meses. (Los pacientes con márgenes microscópicamente afectados R1 se excluyeron). La tasa de recurrencia precoz fue del 31,4% ([fig. 2](#)).

En el análisis univariante, los factores con efectos negativos sobre la SLE fueron el subtipo histológico no bien diferenciado, alto grado, presencia de tumor multifocal y márgenes R1 ([tabla 1](#)). No hubo pacientes con márgenes R2.

La aplicación de quimioterapia con radioterapia o sin ella en aquellos pacientes con mal pronóstico (tumor desdiferenciado y/o márgenes R1) no mejoró los resultados (SLE y SG) y no tuvo efecto protector en cuanto a la recurrencia precoz ([tabla 1](#)).

Tabla 1 – Características de los pacientes y su influencia en la supervivencia

Variable	Mediana (mín-máx)	Supervivencia libre de enfermedad			Supervivencia global		
		HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
Edad	54 (40-85)	0,517	0,378-1,631	0,517	1,019	0,356-2,915	0,971
≥ 55	17						
Género							
Femenino	24 (68,6%)	1,491	0,689-3,226	0,310	1,396	0,450-4,331	0,564
Masculino	11 (31,4%)						
IMC	26,69 (20,02-35,16)						
≥ 30 kg/m ²	2	0,337	0,043-2,663	0,303	0,042	0,01-133,61	0,441
ASA ≥ 3	13 (37,1%)	0,936	0,841-1,041	0,221	0,892	0,755-1,054	0,181
Subtipo histológico							
LPS BD	10 (28,6%)	3,388	1,269-9,047	0,015	1,673	0,492-5,691	0,410
No bien diferenciados							
LPS Mix	8 (22,9%)						
LPS DD	15 (42,9%)						
LPS Pl	2 (5,7%)						
Grado de tumor							
Alto (grado 2-3) ^a	29 (82,9%)	4,733	1,109-20,201	0,036	1,809	0,396-8,272	0,444
Bajo (grado 1) ^a	6 (17,1%)						
Estadificación AJCC	III-IV	1,499	0,717-3,133	0,282	1,020	0,338-3,077	0,972
Ia	1 (2,9%)						
Ib	6 (17,1%)						
IIa	-						
IIb	12 (34,3%)						
III	16 (45,7%)						
IV	-						
Tamaño (cm)	25 (3-45)						
≥ 25 cm	18 (51,4%)	1,018	0,970-1,068	0,470	0,989	0,927-1,055	0,740
Tumor multifocal	10 (28,6%)	10,446	3,505-31,128	< 0,001	1,232	0,331-4,592	0,755
Cirugía en bloque	26 (74,3%)	0,240	0,101-0,574	0,001	0,320	0,099-0,99	0,05
Órganos incluidos							
Riñón	25 (96,1%)						
Colon	6 (23,1%)						
Psoas	4 (15,4%)						
Duodeno-Páncreas	2 (7,7%)						
Bazo-Cola de páncreas	2 (7,7%)						
Ovario	1 (3,8%)						
Escisión simple	9 (25,7%)						
Márgenes ^b							
R1	8 (22,9%)	9,171	3,243-25,938	< 0,001	0,767	0,168-3,504	0,732
R0	27 (77,1%)						
Terapia adyuvante	8 (22,9%)	2,173	0,942-5,010	0,069	1,835	0,582-5,789	0,300
Dindo-Clavien ≥ III	6 (17,1%)	1,063	0,419-2,697	0,897	1,583	0,474-5,282	0,455

AJCC: American Joint Committee on Cancer; BD: bien diferenciado; DD: desdiferenciado; IMC: índice de masa corporal; LPS: liposarcoma; Mix: mixoide; Pl: pleomórfico.

Análisis univariado realizado mediante la prueba de regresión de Cox. Significación estadística $p < 0,05$.

^a FNCLCC Grade: Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer.

^b R0: Ausencia de tejido tumoral residual y además existía un margen de tejido sano circundante; R1: Afectación de los márgenes de la pieza quirúrgica por tejido microscópico tumoral.

La cirugía en bloque con extirpación de vísceras adyacentes mostró un efecto preventivo en cuanto a la SLE (HR = 0,240; IC95%: 0,101-0,574; $p = 0,001$) y fue el único factor que influyó positivamente en la SG (HR = 0,320; IC95%: 0,099-0,99; $p = 0,05$; [tabla 1](#)).

Análisis SLE detallado ([fig. 3](#)):

A) Los pacientes con LPS retroperitoneales de bajo grado presentaron una SLE a los 5 años del 66,7%; sin embargo, en aquellos con LPS de alto grado fue inferior al 10% ($p = 0,016$).

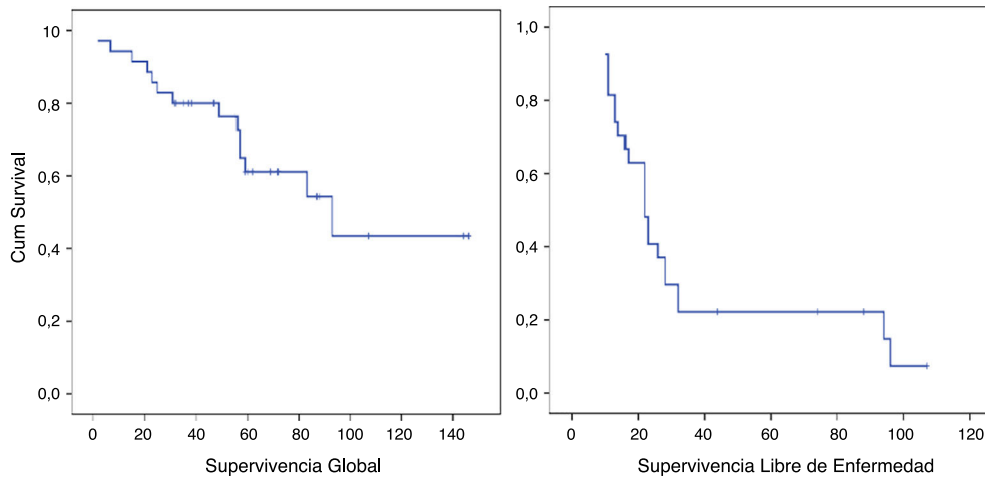


Figura 2 – Supervivencia global (SG) mediana y supervivencia libre de enfermedad (SLE) mediana.

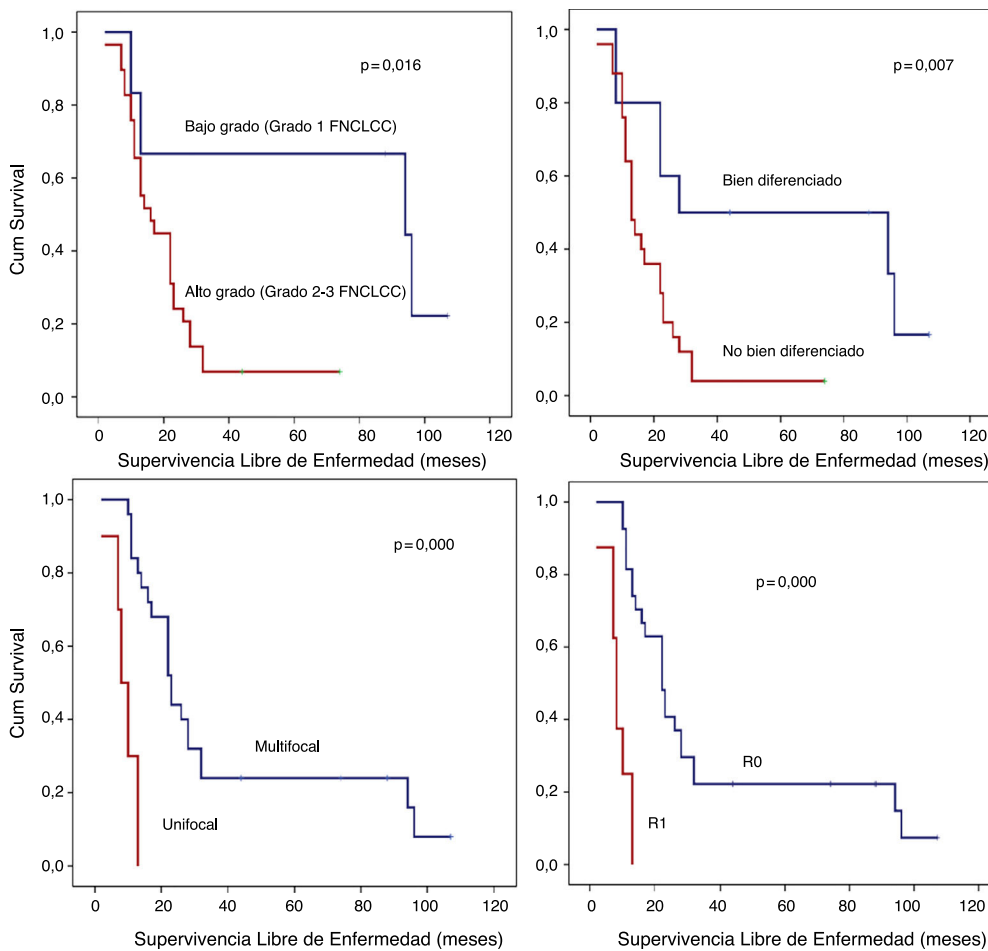


Figura 3 – Análisis de supervivencia libre de enfermedad (SLE) detallado.

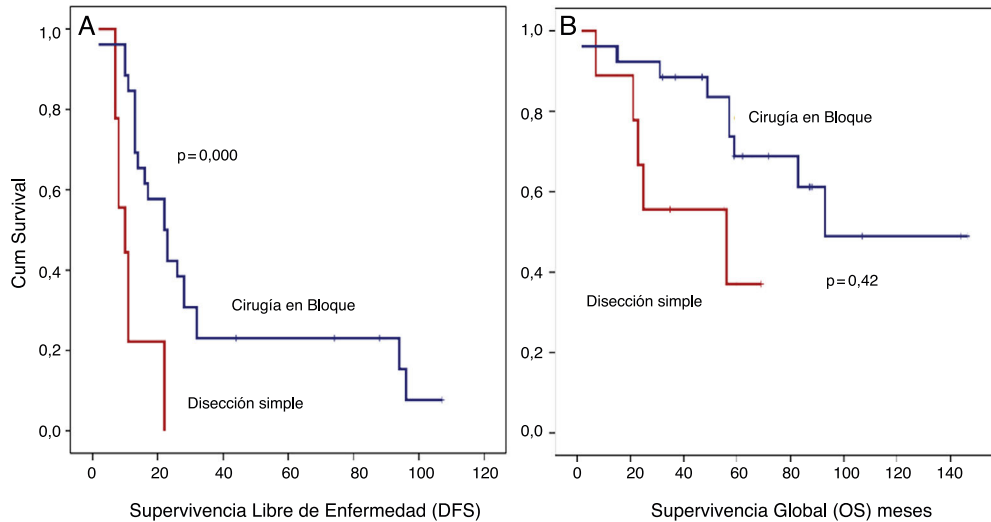


Figura 4 – Análisis de supervivencia libre de enfermedad (SLE) detallado.

- B) Los pacientes con LPS retroperitoneales no bien diferenciados (LPS Mix, LPS DD o LPS Pl) presentaron un pronóstico precario en términos de la SLE a 5 años (< 10%) en comparación con aquellos con LPS retroperitoneales bien diferenciados (50%; $p = 0,007$).
- C) Otro punto de interés histopatológico en términos de SLE fue la multifocalidad. El grupo de pacientes sin tumor multifocal presentaron una SLE a un año del 84% y una SLE a los 5 años del 24%. Sin embargo, el grupo con LPS retroperitoneales multifocales presentaron una SLE a un año del 30% y una SLE a 5 años del 0% ($p = 0,001$).
- D) Cuando se logró un margen R0, la SLE a un año fue casi del 81%, sin embargo, en el caso de márgenes R1, fue aproximadamente del 25% ($p = 0,001$).

Análisis SLE detallado (fig. 4):

Los pacientes tratados con disección simple presentaron una SLE a 5 años del 0%, mientras que en el grupo tratado mediante cirugía en bloque fue del 23,1% ($p = 0,001$). El grupo tratado con disección simple presentó una SG a 5 años cercana al 37%, mientras que el grupo tratado mediante cirugía en bloque presentó una SG a 5 años cercana al 70% ($p = 0,042$) (fig. 4). No se observaron diferencias en el análisis comparativo entre ambos grupos. Se obtuvieron márgenes R0 en el grupo tratado mediante cirugía en bloque en 21 pacientes (81%) y en 5 pacientes (55,5%) cuando se realizó una disección simple.

Otro punto de interés fue la influencia de diferentes factores clínicos en la recurrencia precoz (tabla 2).

Tabla 2 – Factores implicados en la recurrencia precoz del liposarcoma retroperitoneal

Variable	Recurrencia precoz (< 12 meses) (n = 11)	Recurrencia > 12 meses o no recurrencia (n = 24)	p	Recurrencia precoz. Análisis univariante		
				OR	IC95%	p
Edad	54,09 (DE 8,191)	58,29 (DE 14,713)	0,146	0,268	0,057-1,269	0,097
> 55 años	3 (27,3%)	14 (58,3%)				
Género (femenino)	7 (63,6%)	17 (70,8%)	0,709	1,388	0,306-6,290	0,671
IMC	28,14 (DE 2,870)	26,08 (DE 3,657)	0,536	2,300	0,130-40,545	0,569
> 30	1 (9,1%)	1 (4,2%)				
ASA ≥ 3	5 (45,5%)	8 (33,3%)	0,708	1,793	0,660-4,873	0,253
Subtipo bien diferenciado	2 (18,2%)	8 (33,3%)	0,447	2,250	0,390-12,968	0,364
Alto grado (2-3 FNCLCC)	10 (90,9%)	19 (79,2%)	0,640	2,632	0,269-25,715	0,405
Estadio AJCC III-IV	5 (45,5%)	11 (45,8%)	1	0,985	0,235-4,127	0,983
Tamaño (cm)	24,64 (DE 9,069)	25,17 (DE 8,651)	0,725	0,705	0,168-2,995	0,633
> 25 cm	5 (45,5%)	13 (52,4%)				
Multifocal	7 (63,6%)	3 (12,5%)	0,004	12,25	2,185-68,692	0,004
Cirugía en bloque	4 (36,4%)	22 (91,7%)	0,001	0,052	0,008-0,347	0,002
Márgenes R1	6 (54,5%)	2 (8,3%)	0,006	13,2	2,031-85,805	0,007
Terapia adyuvante	4 (36,5%)	4 (16,7%)	0,226	2,857	0,559-14,603	0,207
Dindo-Clavien $\geq III$	3 (27,3%)	3 (12,5%)	1	1,111	0,171-7,215	0,912

Comparación de las variables continuas mediante la prueba t de Student y la U de Mann-Whitney. Comparación de las variables cualitativas mediante la prueba de Fisher. Análisis univariante realizado mediante análisis de regresión logística binaria.

En el grupo afectado por recurrencia precoz, la multifocalidad fue más frecuente (63,6%) que en el grupo opuesto, donde los tumores multifocales estuvieron presentes solo en el 12,5% de los casos ($p = 0,004$). Otras características del tumor como el tamaño, el subtipo histológico y el grado no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

El grupo tratado mediante cirugía en bloque mostró un índice de recurrencia precoz más bajo que el otro grupo de tratamiento (36,4 vs. 91,7%; $p = 0,001$). La tasa de recurrencia precoz fue mayor en el grupo con márgenes R1 que en el grupo R0 (91,7 vs. 45,5%; $p = 0,006$). La morbilidad asociada a la cirugía (Dindo-Clavien > 3) no influyó en la tasa de recurrencia ($p > 0,05$).

Ni la quimioterapia ni la radioterapia mejoraron la tasa de recurrencia precoz.

En el análisis univariado (tabla 2), la presencia de tumores multifocales y márgenes R1 se asoció con recurrencia temprana. Por otro lado, la resección de órganos contiguamente involucrada demostró ser efectiva contra la recurrencia temprana (OR = 0,052; IC95%: 0,008-0,347; $p = 0,002$).

La SG mediana en el grupo que presentó una recurrencia precoz fue de 42,2 meses (IC95%: 26,6-57,8) en comparación con la SG mediana de 105,7 meses en el grupo que no la presentó (IC95%: 84,1-127,3) ($p = 0,011$). Las tasas de SG a 3 y 5 años en el grupo de recurrencia precoz fueron de un 54,5 y 36,4% respectivamente, en comparación con un 91,7 y 71,3% en el grupo sin recurrencia precoz.

La recurrencia precoz se asoció a una disminución de la supervivencia global (HR = 4,05; IC95%: 1,27-12,96; $p = 0,018$).

Discusión

Las características demográficas en esta cohorte de participantes fueron similares a las de un grupo previamente estudiado^{4,7,17-20}.

La recurrencia precoz (< 12 meses) tras la cirugía se estableció como un factor de riesgo relacionado con SG (HR = 4,05; IC95%: 1,27-12,96; $p = 0,018$). El grupo de pacientes afectados por recurrencia precoz presentó una SG a los 5 años del 36,4%, en comparación con el 71,3% del grupo no afectado. Estas diferencias ponen de manifiesto el impacto de la recurrencia precoz en el pronóstico vital de los pacientes ($p = 0,011$).

El subtipo histológico LPS DD fue el más común ($\approx 43\%$) en nuestra muestra, difiriendo de los datos publicados por Singer et al.⁷ y Bonvalot et al.⁴ donde el LPS BD fue el más común. Nuestros datos tienen especial relevancia ya que se ha demostrado que la probabilidad de no recurrencia es mayor con el subtipo LPS BD (69%) que con LPS Mix⁷. Esto tiene gran importancia al evaluar la SG y la SLE en nuestra muestra debido a que los subtipos histológicos agresivos confieren un peor pronóstico.

El principal problema relacionado con estos tumores es la elevada frecuencia de recurrencias locorregionales y el impacto de estas en el pronóstico vital de los pacientes⁷.

Se ha demostrado previamente la relación entre un mayor grado de desdiferenciación y una disminución en SLE y SG en

los SRP^{4,8,21,22}. Nuestro trabajo muestra que el 90% de los pacientes afectados por recurrencia precoz presentaban tumores con grado de la FNCLCC 2-3, en contraste con el 79,2% entre aquellos pacientes sin recurrencia precoz; Sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa. Anteriormente se ha observado que los LPS grado 3 de la FNCLCC se asociaron con una tasa de recurrencia local del 20% durante los 12 primeros meses posteriores a la cirugía¹³. La presencia de tumores grado 2-3 de la FNCLCC ha demostrado estar relacionada con una disminución en la SLE en estudios similares de SRP^{7,23-26}. Sin embargo, en este estudio no se ha observado una asociación entre la desdiferenciación y la disminución de la SG. Esta relación se ha demostrado con anterioridad en otros estudios de SRP^{7,23-26}. En el trabajo de Gronchi et al.³, la SG en aquellos pacientes con LPS BD grado 1 de la FNCLCC fue del 92,9%, mientras que entre aquellos con grado 2 LPS DD fue del 56,5% y del 21,2% entre aquellos con LPS DD grado 3. De forma similar, hemos observado que la SG a 5 años fue del 100% para los LPS grado 1 de la FNCLCC y del 53,7% para los LPS grados 2 y 3. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, probablemente debido al pequeño tamaño de la muestra.

La presencia de multifocalidad al diagnóstico se asoció a la recurrencia precoz ($p = 0,004$). Probablemente, esta relación entre la recurrencia precoz y la multifocalidad se justifica por la gran dificultad para obtener una extirpación completa con márgenes R0 en estos casos; al estudiar este fenómeno, en el caso de tumores unifocales se obtuvo R0 en el 96%, mientras que en el grupo con tumores multifocales los márgenes R0 supusieron el 30% ($p = 0,001$). Además, la multifocalidad se ha establecido como un factor de riesgo estadísticamente significativo relacionado con una disminución de la SLE. Esto también se ha demostrado en el estudio realizado por el Multi-Institutional Collaborative RPS Working Group en 2015¹³. Aunque no hemos encontrado relación entre la multifocalidad y la SG, otros estudios han demostrado esta relación mostrando una disminución en la SG de los SRP^{13,17,23}. Además, la multifocalidad ya se incluyó en el Multi-Institutional Retroperitoneal Sarcoma Nomogram²⁷.

En el análisis multivariante realizado por Gronchi et al.¹³, los márgenes histológicos R0/R1 se han relacionado con un mejor pronóstico en el caso de los SRP (SG y SLE) en comparación con los márgenes R2. En nuestro estudio, los márgenes R1 se asociaron con una disminución en la SLE y con la recurrencia precoz. Cuando hubo márgenes R1, la SLE a un año estuvo cerca del 25%, mientras que en el caso de los márgenes R0 fue de cerca del 81%; se debe considerar que este 75% de las recaídas en el primer año probablemente estén relacionadas con una persistencia de la enfermedad y resalta la implicación de los márgenes R1 en la recurrencia precoz. Nuestros datos respaldan el análisis multivariante realizado por Bonvalot et al.⁴, que encontraron una relación entre los márgenes histológicos afectados, la recurrencia (HR = 1,88; IC95%: 1,18-2,98; $p = 0,008$) y una disminución de la SG (HR = 1,70; IC95%: 1,07-2,72; $p = 0,03$). Se ha demostrado con anterioridad que la presencia de márgenes R1 (microscópico positivo) o R2 (enfermedad residual macroscópica) y la técnica quirúrgica son factores importantes para la recurrencia^{4,13}.

Aunque la cirugía está establecida como principal tratamiento para estos tumores, aún no se ha determinado la extensión de tejido a extirpar. En consecuencia, existen diferencias significativas entre los diferentes centros quirúrgicos, incluso en aquellos de referencia internacional¹³. El objetivo de las resecciones extensas que incluyen órganos no afectados es obtener márgenes sin células tumorales residuales microscópicas y, en consecuencia, mejorar la SLE. Sin embargo, la anatomía retroperitoneal complica la realización de este complejo procedimiento quirúrgico. En un número considerable de centros se realiza un abordaje altamente agresivo denominado «complete compartmental resection». Esta técnica utilizada en el tratamiento de SRP incluye la resección de colon en el frente, músculo psoas en la zona posterior y el riñón incluido en la pieza^{4,7,23}, logrando una tasa de recurrencia local a los 3 años del 10% sin mejoría en la SG. En nuestro estudio, la cirugía en bloque fue un factor protector relacionado con la SLE y la SG, y disminuyó la recidiva precoz (OR = 0,052; IC95%: 0,008-0,347; p = 0,002) con tasas de morbilidad similares a las de otros estudios⁴, lo que relaciona una mayor supervivencia global tras la cirugía en bloque, contrariamente a lo observado en estudios previos^{4,10,11}.

En Miura et al.²⁸, la quimioterapia demostró no tener un efecto significativo sobre la SG en los SRP, como se había observado en otros estudios previos^{13,19}. En nuestro estudio, la terapia adyuvante se indicó en aquellos pacientes cuyo pronóstico se vio negativamente afectado por factores como la cirugía subóptima por la presencia de márgenes R1 o debido a subtipos histológicos agresivos, sin mostrar mejoría en cuanto a la recidiva precoz, SLE y SG.

Anteriormente, un número importante de estudios ha mostrado un impacto positivo de la radioterapia adyuvante en el control de la recidiva local en SRP^{4,13,28}. Actualmente, se está llevando a cabo el ensayo clínico multicéntrico EORTC, ahora en fase III, que compara el efecto de la radioterapia adyuvante y la cirugía versus la cirugía como única terapia. Las conclusiones de este estudio serán especialmente valiosas para determinar la efectividad de cada una de estas estrategias en el tratamiento de los SRP. Por otro lado, la radioterapia intraoperatoria ha demostrado su efectividad reduciendo la recaída local²⁹.

Nuestros resultados deben interpretarse con cautela en vista del pequeño tamaño de la muestra. Además, el reducido número de pacientes incluidos en este estudio no permitió realizar un análisis multivariante.

En conclusión, la recurrencia precoz se asocia fundamentalmente a una cirugía subóptima con márgenes afectados por el tumor incluso microscópicos. La relación entre la multifocalidad y la recurrencia temprana probablemente se deba a la dificultad de obtener márgenes amplios libres de células tumorales.

En el LPS retroperitoneal, las características del tumor como el subtipo histológico, el grado de desdiferenciación y la multifocalidad han demostrado ser importantes factores relacionados con la SLE. Los márgenes R1 se han asociado con una disminución de la SLE.

Este estudio subraya el papel crucial de un abordaje quirúrgico agresivo en el tratamiento de los LPS retroperitoneales debido a la importancia de obtener márgenes R0. La cirugía en bloque ha demostrado ser una medida preventiva

eficaz frente a la recurrencia precoz, y se ha relacionado con un aumento de la SLE y de la SG.

Financiación

Los autores declaran que no han recibido ninguna financiación para completar este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med*. 2005;353:701-11.
- Porter GA, Baxter NN, Pisters PW. Retroperitoneal sarcoma: A population-based analysis of epidemiology, surgery, and radiotherapy. *Cancer*. 2006;106:1610-6.
- Gronchi A, Collini P, Miceli R, Valeri B, Renne SL, Dagrada G, et al. Myogenic differentiation and histologic grading are major prognostic determinants in retroperitoneal liposarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2015;39:383-93.
- Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, Stoeckle E, Le Cesne A, Blay JY, et al. Primary retroperitoneal sarcomas: A multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol*. 2009;27:31-7.
- Jo VY, Fletcher CD. WHO classification of soft tissue tumours: An update based on the 2013 (4 th) edition. *Pathology*. 2014;46:95-104.
- Chiappa A, Zbar AP, Biffi R, Bertani E, Biella F, Viale G, et al. Effect of resection and outcome in patients with retroperitoneal sarcoma. *ANZ J Surg*. 2006;76:462-6.
- Singer S, Antonescu CR, Riedel E, Brennan MF. Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg*. 2003;238:358-70. discusión 70-1.
- Matthyssens LE, Creytens D, Ceelen WP. Retroperitoneal liposarcoma: Current insights in diagnosis and treatment. *Front Surg*. 2015;2:4.
- Marin-Gomez LM, Vega-Ruiz V, Garcia-Urena MA, Navarro-Pinero A, Calvo-Duran A, Diaz-Godoy A, et al. [Retroperitoneal sarcomas. Report of five new cases and review of the current situation]. *Cir Esp*. 2007;82:172-6.
- Gronchi A, lo Vullo S, Fiore M, Mussi C, Stacchiotti S, Collini P, 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.
- Gonzalez Lopez JA, Artigas Raventos V, Rodriguez Blanco M, Lopez-Pousa A, Bague S, Abellan M, et al. Differences between en bloc resection and enucleation of retroperitoneal sarcomas. *Cir Esp*. 2014;92:525-31.
- Trovik LH, Ovrebø K, Almquist M, Haugland HK, Rissler P, Eide J, et al. Adjuvant radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. A Scandinavian Sarcoma Group study of 97 patients. *Acta Oncol*. 2014;53:1165-72.
- Gronchi A, Strauss DC, Miceli R, Bonvalot S, Swallow CJ, Hohenberger P, 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.

14. Gronchi A, Casali PG, Fiore M, Mariani L, Io Vullo S, Bertulli R, et al. Retroperitoneal soft tissue sarcomas: Patterns of recurrence in 167 patients treated at a single institution. *Cancer*. 2004;100:2448-55.
15. Edge SB, Bird DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *Soft tissue sarcoma*. En: *AJCC Staging Manual* 7th ed. New York: Springer. 2010.
16. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240:205-13.
17. Toulmonde M, Bonvalot S, Meeus P, Stoeckle E, Riou O, Isambert N, et al. Retroperitoneal sarcomas: Patterns of care at diagnosis, prognostic factors and focus on main histological subtypes: A multicenter analysis of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol*. 2014;25:735-42.
18. Pierie JP, Betensky RA, Choudry U, Willett CG, Souba WW, Ott MJ. Outcomes in a series of 103 retroperitoneal sarcomas. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:1235-41.
19. Italiano A, Toulmonde M, Cioffi A, Penel N, Isambert N, Bompas E, et al. Advanced well-differentiated/dedifferentiated liposarcomas: Role of chemotherapy and survival. *Ann Oncol*. 2012;23:1601-7.
20. An JY, Heo JS, Noh JH, Sohn TS, Nam SJ, Choi SH, et al. Primary malignant retroperitoneal tumors: Analysis of a single institutional experience. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33:376-82.
21. Perez EA, Gutierrez JC, Moffat FL Jr, Franceschi D, Livingstone AS, Spector SA, et al. Retroperitoneal and truncal sarcomas: Prognosis depends upon type not location. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:1114-22.
22. Stoeckle E, Coindre JM, Bonvalot S, Kantor G, Terrier P, Bonichon F, 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.
23. Gronchi A, Miceli R, Allard MA, Callegaro D, le Pechoux C, Fiore M, et al. Personalizing the approach to retroperitoneal soft tissue sarcoma: Histology-specific patterns of failure and postrelapse outcome after primary extended resection. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:1447-54.
24. Chou YS, Liu CY, Chang YH, King KL, Chen PC, Pan CC, et al. Prognostic factors of primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: Analysis from a single Asian tertiary center and external validation of gronchi's nomogram. *J Surg Oncol*. 2016;113:355-60.
25. Van Dalen T, Plooij JM, van Coevorden F, van Geel AN, Hoekstra HJ, Albus-Lutter C, et al. Long-term prognosis of primary retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33:234-8.
26. Abdelfatah E, Guzzetta AA, Nagarajan N, Wolfgang CL, Pawlik TM, Choti MA, et al. Long-term outcomes in treatment of retroperitoneal sarcomas: A 15 year single-institution evaluation of prognostic features. *J Surg Oncol*. 2016;114:56-64.
27. Raut CP, Miceli R, Strauss DC, Swallow CJ, Hohenberger P, van Coevorden F, et al. External validation of a multi-institutional retroperitoneal sarcoma nomogram. *Cancer*. 2016;122:1417-24.
28. Miura JT, Charlson J, Gamblin TC, Eastwood D, Banerjee A, Johnston FM, et al. Impact of chemotherapy on survival in surgically resected retroperitoneal sarcoma. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41:1386-92.
29. Sindelar WF, Kinsella TJ, Chen PW, DeLaney TF, Tepper JE, Rosenberg SA, et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized, clinical trial. *Arch Surg*. 1993;128:402-10.