

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Indicaciones de radioterapia y quimioterapia neoadyuvante y adyuvante en pacientes con sarcoma retroperitoneal: revisión no sistemática de la literatura y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Indications for neoadjuvant and adjuvant radiotherapy and chemotherapy in patients with retroperitoneal sarcoma: non-systematic review of the evidence and therapeutic approach at the Instituto Nacional de Cancerología, Colombia

Jorge Campillo-Pardo¹, Andrea Marcela Zuluaga-Liberato², Daniela María Cuadrado-Franco³, Javier Rodríguez-Corredor⁴, Natallie Jurado-Sanabria⁵, Alex Alvarez-Martínez⁶, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo², Fernando Contreras-Mejía², Ricardo Bruges-Maya², Carlos Lehmann-Mosquera⁷, Eduardo Guerrero-Lizcano⁶, Holman Ballesteros-Gómez⁶, Mauricio García-Mora⁷, Javier Ángel-Aristizábal⁷, Iván Mariño-Lozano⁷, Raúl Suárez-Rodríguez⁷, Carlos Alfonso Duarte-Torres⁷, José Alejandro Esguerra-Cantillo⁶, Luis Felipe Torres-Silva⁶, Diego Felipe Ballén-Lozano², Martín Ignacio Zapata-Laguado², Sandra Esperanza Díaz-Casas⁷

- 1 Especialista en entrenamiento de la Especialización en Cirugía Oncológica, convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.
- 2 Unidad de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.
- 3 Especialista en entrenamiento de la Especialización en Cirugía de Mama y Tejidos Blandos, convenio Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.
- 4 Residente de la Especialización en Oncología Radioterápica, convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.
- 5 Especialista en entrenamiento de la Especialización en Oncología Clínica, convenio Universidad El Bosque - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.
- 6 Grupo Área Oncología Radioterápica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.
- 7 Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 08/05/2023

Fecha de aceptación: 07/12/2023

Disponible en internet: 27/03/2024

Citación

Campillo-Pardo J, Zuluaga-Liberato A, Cuadrado-Franco D, Rodríguez-Corredor J, Jurado-Sanabria N, Alvarez-Martínez A, *et al.* Indicaciones de radioterapia y quimioterapia neoadyuvante y adyuvante en pacientes con sarcoma retroperitoneal: revisión no sistemática de la literatura y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia. *Rev Col Cancerol.* 2024;28(1):36-44. <https://doi.org/10.35509/01239015.972>

Conflictos de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Correspondencia

Sandra Esperanza Díaz Casas
Unidad Funcional Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.
Correo electrónico: sdiaz@cancer.gov.co

Abstract

Retroperitoneal sarcomas are a heterogeneous group of pathologies with a low incidence worldwide. Surgery is the mainstay of management; however, local and distant recurrence rates are high in these diseases, which is why the use of neoadjuvant and adjuvant therapies has been proposed to improve the oncological outcomes of these patients. In order to synthesize the scarce evidence available to date, the Functional Unit for Breast and Soft Tissue Tumors, the Clinical Oncology Unit, and the Radiation Oncology Group of the Instituto Nacional de Cancerología (Colombia) conducted a non-systematic literature review, extracting the most relevant evidence available, followed by a discussion in several sessions with the participation of the group of professors and fellows from each Functional Unit to establish indications for the use of neoadjuvant or adjuvant radiotherapy and chemotherapy in patients with retroperitoneal sarcoma.

Keywords: retroperitoneal neoplasms; antineoplastic agents; radiotherapy; chemotherapy, adjuvant; radiotherapy, adjuvant; neoadjuvant therapy; surgical procedures, operative.

Resumen

Los sarcomas retroperitoneales son un grupo heterogéneo de patologías de baja incidencia a nivel mundial. La cirugía constituye el pilar fundamental de manejo, sin embargo, en estas enfermedades las tasas de recurrencia local y a distancia son altas, por lo cual se ha planteado el uso de terapias neoadyuvantes y adyuvantes encaminadas a mejorar los desenlaces oncológicos en estos pacientes. Con el fin de sintetizar la escasa evidencia disponible hasta la fecha, la Unidad Funcional de Seno y Tejidos Blandos, la Unidad de Oncología Clínica y el Grupo Área de Oncología Radioterápica del Instituto Nacional de Cancerología, realizaron una revisión no sistemática de la literatura, extrajeron la evidencia de mayor relevancia disponible y sostuvieron una discusión en varias sesiones, donde participaron el grupo de docentes y los especialistas en entrenamiento de cada grupo para establecer las indicaciones para el uso de radioterapia y quimioterapia neoadyuvante y adyuvante en pacientes con sarcoma retroperitoneal.

Palabras clave: neoplasias retroperitoneales; antineoplásicos; radioterapia; quimioterapia adyuvante; radioterapia adyuvante; terapia neoadyuvante; procedimientos quirúrgicos operativos.

Introducción

Los sarcomas retroperitoneales constituyen un grupo heterogéneo de patologías con una incidencia que oscila entre 0,5-1/100 000 habitantes por año, dentro de los cuales se reconocen hasta 140 subtipos histológicos diferentes, correspondiendo cuatro de estas histologías al 89% de los casos: liposarcoma bien diferenciado (LSBD) 24%, liposarcoma desdiferenciado (LSDD) 40%, leiomiomasarcoma (LMS) 20% y tumor fibroso solitario (TFS) 5% (1).

Por tratarse de tumores con baja incidencia, la evidencia existente sobre la efectividad de las diferentes terapias oncológicas para el manejo de esta enfermedad es escasa y de baja calidad. Específicamente en el contexto de neoadyuvancia y adyuvancia, los estudios de radioterapia (RT) y quimioterapia (QMT) han demostrado resultados controvertidos sobre su efectividad en el control local y su beneficio en la supervivencia libre de recurrencia a distancia de la enfermedad (1).

Al tener en cuenta el alto volumen de pacientes con diagnóstico de sarcoma retroperitoneal que ingresan a la Unidad Funcional (UF) de Seno y Tejidos Blandos del Instituto Nacional de Cancerología (INC), se tomó la decisión en conjunto con el Grupo Área de Oncología Radioterápica y la Unidad de Oncología Clínica de revisar la evidencia científica disponible a diciembre del año 2022 y así establecer un flujograma de manejo con las indicaciones para el uso de QMT y RT en los escenarios neoadyuvante y adyuvante para los pacientes con sarcomas retroperitoneales en el INC.

Objetivos

- Revisar la evidencia científica disponible sobre el uso de RT o QMT neoadyuvante o adyuvante para el tratamiento de los sarcomas retroperitoneales.
- Establecer las indicaciones de QMT o RT neoadyuvante para el tratamiento de los sarcomas retroperitoneales.
- Establecer las indicaciones de QMT adyuvante para el tratamiento de los sarcomas retroperitoneales.

Justificación

Los sarcomas retroperitoneales son tumores que se originan en un espacio virtual y que usualmente están en estrecho contacto con estructuras vitales que dificultan su resección con márgenes oncológicos adecuados (2). En la actualidad, el único tratamiento curativo existente para los sarcomas retroperitoneales primarios es la cirugía, sin embargo, las tasas de recurrencia local y regional son altas (superiores al 60% en algunos casos) (2). Adicionalmente, existe una amplia variabilidad en el comportamiento biológico, la respuesta a los tratamientos y el patrón de recidiva local y a distancia de estos tumores, según el subtipo histológico al que pertenezcan (3). Debido lo anterior, la evidencia acerca del rol de la RT y la QMT en sarcomas retroperitoneales en los escenarios neoadyuvante y adyuvante es muy escasa, y ha sido mayormente extrapolada de la experiencia en sarcomas de extremidades (4).

Al tener en cuenta que el INC es el principal centro de referencia para sarcomas en Colombia, con un promedio de 28 casos nuevos por año según el anuario estadístico del INC del año 2021 (5), se propone realizar esta revisión no sistemática de la literatura para unificar las conductas y proponer un flujograma de manejo según la evidencia disponible.

Conceptos clave

Sarcoma retroperitoneal: neoplasia maligna de línea mesenquimal o ectodérmica originada en los tejidos del espacio retroperitoneal (1).

Radioterapia neoadyuvante: terapia administrada antes del tratamiento quirúrgico que utiliza altas dosis de energía (radiación), con el fin de mejorar el control local de la enfermedad (6).

Quimioterapia neoadyuvante: terapia citotóxica administrada antes del tratamiento quirúrgico, con el fin de lograr una reducción de volumen tumoral y controlar la enfermedad micrometastásica (6).

Quimioterapia adyuvante: terapia citotóxica administrada después del tratamiento quirúrgico, con el objetivo de lograr un mejor control sistémico de la enfermedad y disminuir la probabilidad de recaída local (RL) y a distancia (7).

Recidiva tumoral: documentación de una lesión tumoral previamente no visualizada, después de haber recibido un tratamiento quirúrgico con intención curativa (8).

Metodología

Se realizó una revisión no sistemática de la literatura, para lo cual se conformó un grupo compuesto por especialistas en cirugía de seno y tejidos blandos, oncología radioterápica y oncología clínica, y especialistas en formación en estas mismas especialidades, así como por epidemiólogos clínicos que realizaron la búsqueda, la selección, la extracción, la clasificación y la síntesis de la evidencia.

Búsqueda de la información

Para la búsqueda se utilizaron dos bases de datos bibliográficas como fuentes de información: Pubmed/Medline y Embase. Los filtros aplicados fueron literatura publicada y disponible desde el año 1980

hasta enero del año 2023, en idiomas español o inglés, que incluyeran términos MeSH (*Medical Subject Headings*), Emtree o de texto libre, los cuales se articularon usando etiquetas de campo, operadores de proximidad y operadores booleanos.

Las palabras clave utilizadas fueron: *retroperitoneal neoplasms; antineoplastic agents; radiotherapy; chemotherapy, adjuvant; radiotherapy, adjuvant; neoadjuvant therapy y surgical procedures*, y de esta búsqueda se obtuvieron un total de 516 artículos.

Selección, calificación y síntesis de la evidencia

Tres autores (Campillo-Pardo, Zuluaga-Liberato, Rodríguez-Corredor) revisaron de forma independiente todos los estudios y utilizaron los siguientes criterios para la selección de los resúmenes de interés: estudios que incluyeran pacientes mayores de edad, con diagnóstico de sarcoma retroperitoneal y que hubieran recibido QMT o RT neoadyuvante o QMT adyuvante como tratamiento adicional al manejo quirúrgico; también se realizó la selección de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y no aleatorizados de fases II y III, así como guías de práctica clínica y metaanálisis, según los mismos criterios mencionados previamente, y de este proceso clasificaron 36 artículos.

Posteriormente, se extrajeron los datos más relevantes de los estudios seleccionados y se eligieron solamente siete que trataban los ejes temáticos de la revisión. La extracción de los datos se efectuó bajo la supervisión de uno de los docentes del servicio (Zuluaga-Liberato), quien indicó cómo consolidar información sobre el diseño de los estudios, los objetivos, los resultados y el análisis de los subgrupos, así como las recomendaciones del Grupo Trasatlántico de Sarcomas.

Análisis, discusión y establecimiento de indicaciones para el abordaje terapéutico

Los especialistas en entrenamiento (Campillo-Pardo y Rodríguez-Corredor) presentaron los resultados de la revisión narrativa en una reunión en conjunto con los grupos involucrados (Seno y Tejidos Blandos, Oncología Radioterápica y Oncología Clínica). En esta sesión estuvieron presentes especialistas de los tres campos, así como otros especialistas en entrenamiento. La discusión incluyó la experiencia institucional en el manejo de esta patología y, como resultado de la

discusión abierta basada en la evidencia disponible para el tratamiento multidisciplinario de los STB retroperitoneales, se establecieron las indicaciones para el uso de QMT o RT neoadyuvantes y para QMT en el escenario adyuvante.

Síntesis de la evidencia

Resumen para RT neoadyuvante

En 2014, un estudio de fases I y II del año 2014 (9) evaluó la efectividad de la radioterapia neoadyuvante de intensidad modulada (IMRT, según sus siglas en inglés) asociada al uso de radioterapia intraoperatoria (RIO), en 27 pacientes con sarcomas retroperitoneales primarios o recidivantes que fueran mayores a 5 cm y resecables. Los investigadores utilizaron dosis de 45-56 Gy en 25 sesiones, seguidas de una cirugía asociada al uso de RIO en dosis de 10-12 Gy. En esta investigación, el seguimiento promedio de los pacientes fue de 33 meses, donde se evidenció como resultado principal la resección completa del tumor en todos los pacientes excepto en uno, pero con una tasa de resección R0 de únicamente el 22% y en R1 del 75%.

Durante el seguimiento se documentaron siete recurrencias locales y se estimó un control local a 3 y 5 años del 72%, mientras que la recurrencia a distancia se documentó en ocho pacientes y se estimó una tasa de control a distancia a 3 y 5 años del 63%. Como complicaciones asociadas a la terapia, se documentó toxicidad severa (grado 3) en cuatro pacientes (15%) y mortalidad posoperatoria en dos de ellos. De este estudio, los autores concluyeron que la combinación de IMRT asociada al uso de RIO es posible con una toxicidad aceptable y con buenos resultados en términos de control local y supervivencia global (SG), en pacientes con sarcomas retroperitoneales de alto riesgo, sin embargo, consideraron que es necesario realizar seguimientos a largo plazo dada la alta tasa de recurrencias tardías.

Posteriormente, en el año 2014, Cospes *et al.* (10) evaluaron de forma retrospectiva la eficacia de la RT perioperatoria en un grupo de 30 pacientes con sarcoma retroperitoneal en un único centro, con un tiempo promedio de seguimiento de 36 meses (intervalo de seguimiento desde 1,4 meses y hasta 112 meses). Las histologías predominantes en este estudio fueron el LMS y el liposarcoma (LS) de los pacientes estudiados, donde el 37% recibió RT preoperatoria y el 63% posoperatoria, logrando un control local de la enfermedad a tres años del

84%, supervivencia libre de progresión a distancia a tres años del 64% y SG a tres años del 68%. Como complicaciones, los autores reportaron un evento de toxicidad aguda de grado 3 y una toxicidad tardía (grado no reportado), por lo que concluyeron que la RT perioperatoria se asoció con un mejor control local de la enfermedad a cinco años ($p=0,010$) y que fue del 100%. Además, al realizar el análisis univariado no se evidenció una mejoría de la SG relacionada con la administración de QMT, el tiempo de la RT o la histología tumoral, por lo que en el estudio se afirmó que los pacientes con sarcoma retroperitoneal, tratados con RT de intensidad modulada en el periodo perioperatorio, tuvieron un excelente control local y una baja incidencia de toxicidad.

Por otro lado, en el estudio de Gronchi *et al.* del año 2016 (3), se analizó retrospectivamente a 1007 pacientes con sarcomas retroperitoneales manejados en seis centros europeos y dos de América del Norte, donde se evaluaron los desenlaces, las modalidades de tratamiento y los factores de riesgo de recurrencia. Este análisis evidenció que los principales factores que afectaron los desenlaces oncológicos fueron el tamaño y el grado tumoral, el subtipo histológico, la multifocalidad y los márgenes de resección. Respecto al impacto de la RT, se evidenció que esta influyó la supervivencia libre de recaída (SLR) en el grupo de los pacientes con LS, pero no así a los pacientes con LMS. Otro hallazgo importante de este estudio fue el impacto respecto al tipo de cirugía, es decir, cuando los pacientes eran llevados a una cirugía extendida (resección compartimental) versus una cirugía limitada (marginal), así como el recibir o no RT. En el grupo de LS bien diferenciados, la RL a ocho años fue del 5% para el grupo de RT + cirugía extendida, del 35% para cirugía extendida sola y del 42% para cirugía limitada sola, donde lo anterior llevó a los autores a concluir que los resultados oncológicos en pacientes con sarcoma retroperitoneal dependieron de las características del paciente y del tumor, y que se pudo haber dado un beneficio de la RT neoadyuvante en los LS bien diferenciados.

Posteriormente, en el año 2019, el Grupo de Trabajo Transatlántico de Sarcoma Retroperitoneal realizó un reporte acerca del papel de la RT neoadyuvante, específicamente en el grupo de los LS (4). En este estudio retrospectivo se incluyó a 807 pacientes divididos en tres grupos:

1. Liposarcoma bien diferenciado (LSBD)
2. Liposarcoma desdiferenciado (LSDD) grados 1 y 2
3. Liposarcoma desdiferenciado (LSDD) grado 3

Estos pacientes fueron llevados a resección quirúrgica entre enero del año 2002 y diciembre del año 2011 con o sin RT neoadyuvante y en sus casos se analizaron factores asociados como el tamaño tumoral, la edad, el grado de resección, la multifocalidad y la ruptura tumoral. Los resultados evidenciaron que en el grupo global de LSBD, la RL a cinco años fue del 22,2% y, de estos pacientes, 4 (8,7%) correspondieron al grupo de RT + cirugía y 48 (25,5%) al grupo de cirugía sola ($p=0,011$). De igual manera, en el grupo de LSDD de grados 1 y 2, la RL a cinco años fue del 29,0% en el grupo de RT + cirugía y del 48,0% en el grupo de cirugía sola ($p=0,008$). Finalmente, en el grupo global de LSDD de grado 3 hubo un mayor grado de recaídas a distancia (12,0%) comparado con los tumores de menor grado, siendo mayor la RL en el grupo de cirugía sola (43,7%) vs. 22,8% en el grupo de RT + cirugía ($p=0,025$).

En el estudio mencionado previamente (4), llamó la atención que en el análisis multivariado y en el modelo de regresión de Cox, los beneficios observados en el grupo de RT perdieron significancia estadística, por lo que se concluyó que se trató de grupos heterogéneos en los cuales la terapia fue administrada de manera dispar, por lo que probablemente otras variables llevaron a los pacientes de mejor pronóstico a recibir RT. Por lo anterior, los autores determinaron que el beneficio de la RT en el control local de la enfermedad no pudo ser demostrado y se requieren de estudios prospectivos adicionales para aclarar este punto.

Más adelante, en el año 2021 se publicaron los resultados del estudio STRASS (11), siendo el primero de fase 3 controlado y aleatorizado que evaluó el beneficio de la RT preoperatoria en el sarcoma retroperitoneal reseccable. Este estudio incluyó a 266 pacientes con sarcomas retroperitoneales que se aleatorizaron para recibir RT preoperatoria (50,4 Gy) y posteriormente cirugía extendida vs. cirugía de resección como terapia inicial. El desenlace primario era la tasa libre de recurrencia abdominal, donde los resultados mostraron que no había diferencia en SLR abdominal, SG o metástasis a distancia a tres años entre los dos grupos de tratamiento, así como no hubo diferencia en las tasas de reoperación o reseccabilidad. Al realizar un análisis *post hoc* del subgrupo de los LS, se observó una tendencia en beneficio de la SLR con la adición de la RT neoadyuvante, separándose las curvas de Kaplan-Meier entre los dos tratamientos de una forma temprana y, aunque actualmente no

hay una diferencia estadísticamente significativa, el resultado sugirió que con un mayor seguimiento podría existir un beneficio en este subgrupo específico, por lo que los autores concluyeron que la SLR abdominal y la SG son similares con o sin RT preoperatoria en sarcoma retroperitoneal operable y que no se debe considerar como un estándar de manejo, sin embargo, resaltaron que puede existir un beneficio en la RL abdominal en los LS y los sarcomas de bajo grado.

Finalmente, en el año 2022, se publicó el análisis de la cohorte denominada STREXIT (12), la cual estuvo compuesta por los pacientes que fueron tratados en los centros de investigación del estudio STRASS (11) en el mismo periodo de tiempo de reclutamiento de este estudio, pero que no fueron incorporados a esta cohorte a pesar de cumplir con los criterios de inclusión (727 pacientes). Así, en esta nueva oportunidad, se les realizó un análisis pareado por propensión entre las dos cohortes con el mismo desenlace primario como objetivo de estudio, donde los resultados evidenciaron que la RT mejoró la SLR abdominal en el subgrupo de LSBD y LSDD de grados 1 y 2 ($HR=0,63$; $IC_{95\%}=0,40-0,97$), sin mejoría en el grupo de LSDD de grado 3 ni el grupo de LMS.

Dada la pobre representación de otras histologías menos frecuentes en los estudios, no hubo evidencia suficiente para dar una recomendación acerca del beneficio de la RT neoadyuvante en estos pacientes; por lo anterior, en estos casos se deberá individualizar cada paciente y definir el manejo en una junta multidisciplinaria.

Resumen en QMT neoadyuvante y adyuvante

La cirugía es el estándar de tratamiento en sarcomas retroperitoneales y, aunque la QMT en el contexto neoadyuvante o adyuvante se usa frecuentemente en la práctica clínica, no tiene estudios de fase III que soporten su uso rutinario, sin embargo, la evidencia existente proviene de estudios de cohortes retrospectivas y estudios de bases de datos que sugieren ciertos escenarios clínicos en los que podría haber un beneficio para la terapia sistémica neoadyuvante, como histologías quimiosensibles (sarcoma sinovial, LMS de alto grado y LSDD), tumores de alto grado con gran riesgo de recaída a distancia y pacientes con tumores con reseccabilidad limitrofe (13).

Debido a la baja incidencia de la enfermedad, la mayoría de los estudios que han evaluado la efectividad de la QMT neoadyuvante o adyuvante han incluido a pocos pacientes con sarcomas retroperitoneales o los han excluido, lo que asociado a las diferentes histologías en ensayos clínicos, las diversas respuestas al tratamiento, los distintos patrones de recurrencia local y a distancia, obligan a realizar una mayor investigación para determinar el mejor escenario para el uso de la terapia sistémica y, por esta razón, es ideal incluir a estos pacientes en estudios clínicos (1, 13).

Por su parte, también se ha considerado que la QMT neoadyuvante tiene ventajas como: favorecer el control de la enfermedad micrometastásica; minimizar la recurrencia a distancia; aumentar la posibilidad de tener una respuesta patológica; reducir el tamaño tumoral al proporcionar un mejor control de síntomas, y la posibilidad de realizar cirugías menos radicales, más seguras y con mejores márgenes quirúrgicos (13). En este contexto, el esquema de manejo quimioterapéutico más utilizado es el basado en antraciclinas, extrapolado principalmente de los estudios de sarcomas de tejidos blandos de extremidades (1).

Actualmente está en curso un estudio de fase III (STRASS 2 EORTC 1809) que inició reclutamiento en el año 2020 y que planea finalizar en el año 2024 (14), el cual evaluará el beneficio en supervivencia libre de enfermedad (SLE) del uso de QMT neoadyuvante en 250 pacientes con sarcomas retroperitoneales de alto riesgo resecables, como LSDD y LMS, utilizando esquemas basados en antraciclinas según la histología (por ejemplo, combinación con ifosfamida para LS y combinación con dacarbacina para LMS) y esperando resolver las preguntas respecto a los desenlaces asociados a la terapia sistémica en sarcomas retroperitoneales.

Aunque también hay otros estudios previos que brindan información valiosa, por ejemplo, el estudio EORTC-62961 de fase III que evaluó la QMT neoadyuvante con o sin terapia hipertérmica regional asociada, donde el esquema de QMT utilizado fue el EIA (etopósido, ifosfamida y doxorubicina) y los criterios de inclusión fueron pacientes con sarcomas de alto riesgo, incluyendo localización en extremidades o no extremidades (abdominal, pélvico, pared torácica), ≥ 5 cm, de grados 2 o 3 de la *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC)* y profundos a la fascia (15). En el estudio EORTC-62961, la combinación de hipertermia y QMT mejoró a

cinco años la supervivencia libre de progresión local (56% vs. 45%, $p=0,044$) y la SLE (34% vs. 27%, $p=0,040$), en el subgrupo de pacientes con sarcomas retroperitoneales y abdominales que fueron llevados a resección completa sin aumentar las complicaciones quirúrgicas; aunque como limitantes del estudio estuvo que la mayoría de los pacientes recibieron RT adyuvante, la mediana de seguimiento fue inicialmente de 36 meses (la cual fue aumentada a 99 meses en la última publicación), el protocolo de QMT utilizado no fue “estándar” para todos los pacientes y la hipertermia no fue una terapia ampliamente disponible, lo cual limitó la interpretación y la extrapolación de estos datos a la práctica clínica.

En un estudio de fases I/II del doctor Gronchi y el grupo italiano de sarcomas (*ISG*, según sus siglas en inglés) (16), se evaluó el uso de altas dosis de ifosfamida (14 g/m²) concomitante con RT en 83 pacientes con resultados poco alentadores, ya que si bien el 72% de la población completó el protocolo neoadyuvante propuesto y se observó una SLR a tres años del 56% versus el histórico reportado del 40%, no fue posible establecer a cuál de las dos intervenciones se atribuye este efecto ni tampoco se pudo dar una conclusión acerca de su eficacia, dado el número reducido de pacientes y la ausencia de un grupo comparador. Además, tampoco existen estudios que comparen la eficacia de la QMT neoadyuvante vs. la adyuvante en sarcomas retroperitoneales, sin embargo, al tener en cuenta que el 55% de los pacientes requiere de una nefrectomía durante la resección en bloque del sarcoma, esto indica que podría existir un mayor riesgo de nefrotoxicidad con la administración de ifosfamida en el escenario adyuvante, además, el estado funcional preoperatorio es mejor que el posoperatorio y no hay evidencia de que la QMT afecte de forma negativa en la cicatrización (3). Por lo anterior, se considera que el momento ideal para la administración de QMT sería en el contexto neoadyuvante (17).

Según esta idea, un metaanálisis que incluyó 15 estudios que evaluaron la terapia adyuvante en sarcomas retroperitoneales (21538 pacientes recibieron solo cirugía y 9281 recibieron algún tipo de terapia adyuvante incluida RT o QMT) concluyó que la RT adyuvante ofreció una mejoría en la RL (HR=0,31; IC_{95%}=0,13-0,71), la SLR (HR=0,61; IC_{95%}=0,47-0,79) y la SG (HR=0,80; IC_{95%}=0,76-0,84) vs. la cirugía sola; por el contrario, la QMT adyuvante no mostró beneficio en SG o SLR, y aunque las antraciclinas han sido el primer grupo de agentes

sistémicos en mostrar actividad en sarcomas de tejidos blandos, con doxorubicina como su mayor representante, no hay evidencia de estudios de fase II o estudios clínicos que avalen esta práctica en adyuvancia (18).

Un estudio retrospectivo de 3892 pacientes de la base de datos americana de cáncer (NCDB, según sus siglas en inglés), publicado en el año 2017, mostró que la adyuvancia con antraciclinas (monoterapia o terapia combinada) en sarcoma retroperitoneal se asoció con una peor supervivencia a largo plazo (HR=1,30; IC_{95%}=1,05-1,61; p=0,017), incluso en poblaciones de alto riesgo (tumores de alto grado, márgenes positivos o enfermedad localmente avanzada) (19); por lo anterior, no se aconseja el uso de QMT adyuvante en este escenario (18).

Por su parte, las guías de práctica clínica de la NCCN (20), la *European Society for Medical Oncology* (17) y el reporte del Grupo de Trabajo Trasatlántico de Sarcoma Retroperitoneal (1) coinciden en que la QMT sistémica en sarcomas de tejidos blandos retroperitoneales no es una práctica estándar y se debe individualizar para cada caso, prefiriendo su uso en pacientes de alto riesgo y con resección quirúrgica limítrofe.

Además, las terapias dirigidas tampoco tienen una indicación establecida en el contexto neoadyuvante para los sarcomas retroperitoneales y, aunque la mayoría de estudios clínicos en curso evalúan su aplicación en el escenario metastásico (1), hay dos estudios en fase II en curso que valoran el uso de QMT neoadyuvante + retifanlimab (anti-PD-L1) en sarcoma retroperitoneal (estudio TORNADO) (21) o la combinación de inmunoterapia con nivolumab +/- ipilimumab neoadyuvante en sarcomas retroperitoneales, tipo LSDD y sarcomas pleomórficos indiferenciados (22).

Abordaje terapéutico adoptado por la UF de Seno y Tejidos Blandos, el Grupo Área de Oncología Radioterápica y la Unidad de Oncología Clínica del INC

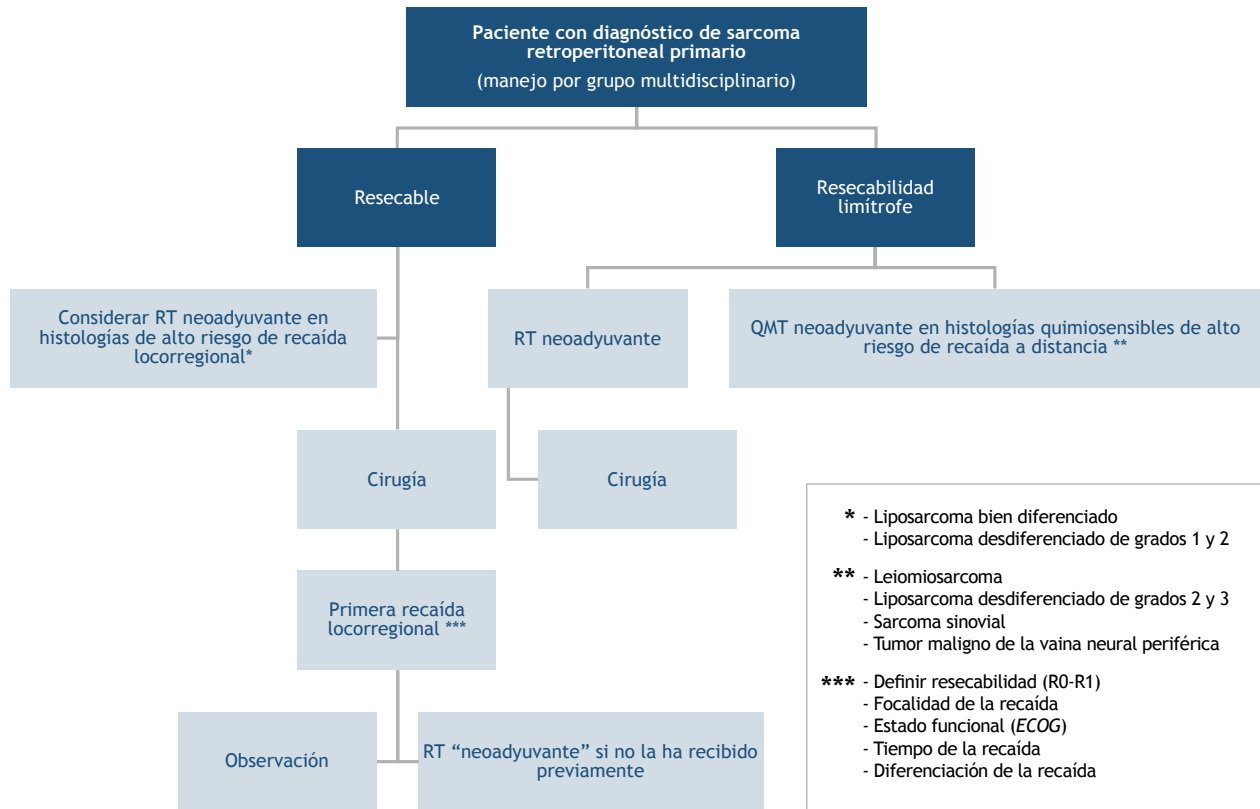
- Los pacientes con sarcomas retroperitoneales deben tener una biopsia con estudio completo de inmunohistoquímica e imágenes adecuadas (tomografía axial computarizada de abdomen contrastado y para los tumores pélvicos resonancia nuclear magnética con gadolinio) antes de definir su abordaje

terapéutico en la junta multidisciplinaria y, para su estadificación, se debe tener también una tomografía de tórax.

- Los pacientes con tumores considerados resecables deben ser llevados a resección completa en bloque como terapia inicial. Se puede considerar la RT neoadyuvante en aquellas histologías con mayor riesgo de recaída locorregional (LSBD y LSDD de grados 1 y 2).
- Los pacientes con resecabilidad limítrofe deben recibir RT neoadyuvante y aquellos con histologías de alto riesgo de recaída a distancia (LMS, LSDD G3, sarcoma sinovial y tumor maligno de la vaina neural periférica) deben recibir QMT neoadyuvante con doxorubicina e ifosfamida por tres o cuatro ciclos y, posteriormente, recibir RT y manejo quirúrgico.
- La cirugía se debe realizar entre cuatro y ocho semanas después de finalizada la RT neoadyuvante, previa valoración con imágenes de la respuesta paraclínica.
- En pacientes con márgenes de resección R1 planeados, se debe considerar la RIO como complemento a la RT neoadyuvante.
- No hay evidencia para recomendar el uso de RT adyuvante en sarcomas retroperitoneales, esto en parte debido a la dificultad técnica presentada, dado que el espacio de la masa resecada es comúnmente ocupado por los órganos intraperitoneales, principalmente las asas intestinales, lo que dificulta alcanzar una dosis óptima de RT por la toxicidad presentada en estas estructuras.
- En pacientes con una primera o segunda recaída locorregional, se debe tener en cuenta el tipo de cirugía previa (R0/R1 o R2), la histología, el grado de diferenciación, el estado funcional del paciente y sus comorbilidades, para definir en una junta multidisciplinaria el manejo a seguir entre las siguientes opciones:

- Observación clínica cada cuatro meses con seguimiento de imágenes para evaluar crecimiento de la lesión.
- RT “neoadyuvante”, en caso de no haberla recibido antes.
- Cirugía como terapia primaria.

El abordaje terapéutico propuesto por estos grupos de trabajo se expone en la [figura 1](#).



ECOG: escala *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*; QMT: quimioterapia; R0: resección con márgenes microscópicos negativos; R1: resección con márgenes microscópicos positivos; RT: radioterapia.

Figura 1. Flujograma para el abordaje de sarcomas retroperitoneales

Limitaciones del estudio

- Al tratarse de una revisión no sistemática de la literatura, hay una alta probabilidad de sesgos de diferentes tipos, por lo que las recomendaciones propuestas en este artículo deben ser tomadas únicamente como una guía.
- El nivel de evidencia de los estudios evaluados es bajo, pues se trata principalmente de estudios retrospectivos y series de casos.
- La heterogeneidad de los trabajos evaluados conlleva a que el flujograma de abordaje terapéutico propuesto corresponda únicamente a una guía y que, por lo tanto, cada caso deba ser individualizado y abordado por un grupo multidisciplinario.

Declaración de conflictos de interés

El grupo elaborador y los integrantes de la actualización de la evidencia no declaran conflictos de interés.

Referencias

1. Swallow C, Strauss D, Bonvalot S, Rutkowski P, Desai A, Gladdy R, *et al.* Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: an updated consensus approach from the Transatlantic Australasian RPS Working Group. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(12):7873-88. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-09654-z>
2. Bonvalot S, Raut C, Pollock R, Rutkowski P, Strauss D, Hayes A, *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. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2342-2>
3. Gronchi A, Strauss D, Miceli R, Bonvalot S, Swallow C, 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(5):1002-9. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001447>
4. Haas R, Bonvalot S, Miceli R, Strauss D, Swallow C, Hohenberger P, *et al.* Radiotherapy for retroperitoneal liposarcoma: a report from the Transatlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group. *Cancer.* 2019;125(8):1290-300. <https://doi.org/10.1002/cncr.31927>

5. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Anuario estadístico 2021. Bogotá; 2022. Disponible en: <https://www.cancer.gov.co/conozca-sobre-cancer-1/publicaciones/anuario-estadistico-2021>
6. Trimble E, Ungerleider R, Abrams J, Kaplan R, Feigal E, Smith M, *et al.* Neoadjuvant therapy in cancer treatment. *Cancer*. 1993;72(S11):3515-24. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19931201\)72:11+%3C3515::AID-CNCR2820721619%3E3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19931201)72:11+%3C3515::AID-CNCR2820721619%3E3.0.CO;2-A)
7. Dong P, Gewirtz D. Editorial: risks and benefits of adjuvants to cancer therapies. *Front Oncol*. 2022;12:913626. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.913626>
8. National Cancer Institute. Recurrent cancer: when cancer comes back. Estados Unidos: NIH; 2020 [citado 2022 dic 12]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/recurrent-cancer>
9. Roeder F, Ulrich A, Habl G, Uhl M, Saleh-Ebrahimi L, Huber P, *et al.* Clinical phase I/II trial to investigate preoperative dose-escalated intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and intraoperative radiation therapy (IORT) in patients with retroperitoneal soft tissue sarcoma: interim analysis. *BMC Cancer*. 2014;14(1):1-12. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-617>
10. Cospser P, Olsen J, DeWees T, Van Tine B, Hawkins W, Michalski J, *et al.* Intensity modulated radiation therapy and surgery for management of retroperitoneal sarcomas: a single-institution experience. *Radiat Oncol*. 2017;12(1):198. <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0920-y>
11. Bonvalot S, Gronchi A, Le Péchoux C, Swallow C, Strauss D, Meeus P, *et al.* Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1366-77. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30446-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30446-0)
12. Callegaro D, Raut C, Ajayi T, Strauss D, Bonvalot S, Ng D, *et al.* Preoperative radiotherapy in patients with primary retroperitoneal sarcoma: EORTC-62092 trial (STRASS) versus off-trial (STREXIT) results. *Ann Surg*. 2022;278(1):127-34. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005492>
13. Istl A, Gronchi A. Neoadjuvant therapy for primary resectable retroperitoneal sarcomas-looking forward. *Cancers*. 2022;14(7):1831. <https://doi.org/10.3390/cancers14071831>
14. EORTC. Surgery with or without neoadjuvant chemotherapy in high risk retroperitoneal sarcoma (STRASS2). Bélgica: EORTC; 2019. [citado 2023 mzo. 18]. <http://dx.doi.org/10.31525/ct1-nct04031677>
15. Issels R, Lindner L, Verweij J, Wust P, Reichardt P, Schem B-C, *et al.* Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol*. 2010;11(6):561-70. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70071-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70071-1)
16. Gronchi A, De Paoli A, Dani C, Merlo D, Quagliuolo V, Grignani G, *et al.* Preoperative chemo-radiation therapy for localised retroperitoneal sarcoma: a phase I-II study from the Italian Sarcoma Group. *Eur J Cancer*. 2014;50(4):784-92. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.11.021>
17. Gronchi A, Miah A, Dei Tos A, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, *et al.* Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(11):1348-65. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.006>
18. Li X, Wu T, Xiao M, Wu S, Min L, Luo C. Adjuvant therapy for retroperitoneal sarcoma: a meta-analysis. *Radiat Oncol*. 2021;16(1):196. <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01774-w>
19. Datta J, Ecker B, Neuwirth M, Geha R, Fraker D, Roses R, *et al.* Contemporary reappraisal of the efficacy of adjuvant chemotherapy in resected retroperitoneal sarcoma: Evidence from a nationwide clinical oncology database and review of the literature. *Surg Oncol*. 2017;26(2):117-24. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2017.01.008>
20. von Mehren M, Kane J, Agulnik M, Bui M, Carr-Ascher J, Choy E, *et al.* Soft tissue sarcoma, version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(7):815-33. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0035>
21. Italiano A, Mathoulin-Pelissier S. Neoadjuvant chemotherapy and retifanlimab in patients with selected sarcomas (TORNADO). Francia: Institute Bergonié; 2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04968106>
22. Keung E, Lazar A, Torres K, Wang W-L, Cormier J, Guadagnolo B, *et al.* Phase II study of neoadjuvant checkpoint blockade in patients with surgically resectable undifferentiated pleomorphic sarcoma and dedifferentiated liposarcoma. *BMC Cancer*. 2018;18(1):913. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4829-0>