

Artigo de investigação original

Tratamento cirúrgico de lipossarcoma retroperitoneais: análise retrospectiva de fatores de prognóstico

Retroperitoneal liposarcomas surgical treatment: retrospective analysis of prognostic factors

Autores:

Alexandre Sousa, Pedro Martins, Mariana Afonso, Sofia Conde, Ana Ferreira, Marta Soares, José Dinis, Flávio Videira, Jorge Guimarães dos Santos, Augusto Moreira, Matilde Ribeiro, Joaquim Abreu de Sousa

Afiliação:

Alexandre Sousa. Assistente Hospitalar do Serviço de Oncologia Cirúrgica do IPO Porto

Pedro Martins. Assistente Hospitalar do Serviço de Oncologia Cirúrgica do IPO Porto

Mariana Afonso. Assistente Hospitalar do Serviço de Anatomia Patológica do IPO Porto

Sofia Conde. Assistente Hospitalar do Serviço de Radiooncologia do IPO Porto

Ana Ferreira. Assistente Hospitalar do Serviço de Oncologia Médica do IPO Porto

Marta Soares. Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Oncologia Médica do IPO Porto

José Dinis. Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Oncologia Médica do IPO Porto

Flávio Videira - Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Oncologia Cirúrgica do IPO Porto

Jorge Guimarães dos Santos - Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Oncologia Cirúrgica do IPO Porto

Augusto Moreira - Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Oncologia Cirúrgica do IPO Porto

Matilde Ribeiro. Coordenadora da Clínica de Pele, Tecidos Moles e Osso do IPO Porto

Joaquim Abreu de Sousa. Diretor do Serviço de Oncologia Cirúrgica do IPO Porto

Conflitos de interesse e financiamento:

Sem conflitos de interesse a declarar

Financiamento

Sem financiamento externo para a elaboração deste trabalho.

Autor para correspondência:

Alexandre Sousa
Serviço de Oncologia Cirúrgica
Rua Dr. António Bernardino de Almeida
4200-072 PORTO
Email: alexandrempsousa@gmail.com

Resumo

Introdução: Os tumores malignos retroperitoneais do tecido conjuntivo englobam uma grande variedade de entidades histológicas. Contudo, são frequentemente estudados como uma entidade única. Os lipossarcomas são o grupo mais comum. Foi revista uma coorte de doentes com lipossarcoma retroperitoneal de um centro de referência no sentido estabelecer os aspetos demográficos e terapêuticos com influência no prognóstico específicos desta doença.

Métodos: Realizou-se uma análise retrospectiva de uma coorte unicêntrica incluindo doentes submetidos a intervenção cirúrgica, com mais de 18 anos, com diagnóstico de lipossarcoma retroperitoneal diagnosticados e tratados entre 2007 e 2013.

Resultados: Foram incluídos 55 doentes. Trinta e dois eram do sexo feminino (58%). Idade mediana foi de 62 anos (intervalo 19-84). O tamanho médio foi de 26.5 cm sendo a maioria dos doentes sintomáticos ao diagnóstico (76,4%). Os resultados histológicos foram os seguintes: 28 lipossarcomas bem diferenciados, 11 lipossarcomas desdiferenciados, 9 lipossarcomas mixóides e 7 lipossarcomas de alto grau. Tumores bem diferenciados foram mais comuns em mulheres e ocorreram numa idade mais avançada.

Após um seguimento médio de 48 meses, a sobrevivência específica de doença (SED) a 5 anos foi de 63%.

- A histologia, o género, o grau e a invasão de órgãos adjacentes associaram-se ao prognóstico
- Ressecção macroscopicamente completa teve impacto significativo na sobrevivência não se verificando diferenças entre ressecções R0 e R1

Verificaram-se 34 recidivas tendo sido todas reoperadas. Com a reintervenção cirúrgica conseguiu-se resgatar estes doentes não se verificando pior SED nos doentes reoperados. A desdiferenciação na recidiva não se associou a um pior prognóstico.

Conclusões: Este grupo de doentes apresenta-se caracteristicamente com lesões de grandes dimensões. Doentes do género feminino tiveram uma sobrevivência melhor, bem como maior número de lesões de baixo grau.

Relativamente ao tratamento, a ressecção macroscopicamente completa foi o fator mais relevante após o tratamento cirúrgico (ressecção de órgãos adjacentes, se necessário). Os nossos achados suportam a estratégia de ressecção macroscopicamente completa com o recurso à reintervenção, mas novas formas de abordagem são necessárias a fim de melhorar os resultados do tratamento.

Palavras-chave: lipossarcomas retroperitoneais, cirurgia, recidiva

Abstract

Introduction: Retroperitoneal soft tissue sarcomas have a wide range of histologic entities but they are frequently studied as a single disease. Being liposarcomas the most frequent histologic type, we've carried a retrospective analysis from a cohort of patients treated at a referral center to assess prognostic factors associated with demographic and therapeutic characteristics.

Methods: A retrospective analysis of a single center cohort of adult patients who underwent surgical treatment for retroperitoneal liposarcomas between 2007 and 2013 was performed.

Results: Fifty-five patients were included. Thirty-two (58%) were female. Median age was 62 years old (ranging from 19-84). Median size at diagnosis was 26.5 cm and most patients (76.4%) were symptomatic at diagnosis. Histology results were the following: 28 well differentiated liposarcomas, 11 dedifferentiated liposarcomas, 9 myxoid and 7 high grade liposarcomas. Well differentiated histologies were more frequent among women and also occurred at a later age.

Median follow up was 48 months and a specific disease survival (SDS) of 63% at 5 years was obtained.

Prognosis was influenced by histology, gender, tumor grade and invasion of adjacent organ. . Macroscopic complete resection had significant impact on survival with no difference observed between R0 and R1 resections. Thirty-four patients had disease recurrence and all of them were reoperated. Surgical treatment was able to treat effectively these patients since no difference was observed in SDS when comparing patients with one versus multiple surgeries. Dedifferentiation at recurrence was not associated with a worse SDS.

Conclusions: As expected, these patients present with large tumors at diagnosis. Female gender and low grade diseases were associated with a better prognosis. Regarding liposarcoma treatment, a macroscopic complete resection (with organ resection if needed) during the first surgery seems to be the most important therapeutic aspect impacting SDS. Although our results support the need for macroscopic complete resection as well as reoperations when disease recurs, new therapeutic options are needed to improve outcomes.

Keywords: Retroperitoneal liposarcomas, surgery, recurrence

Introdução

O estudo dos sarcomas retroperitoneais encontra-se frequentemente limitado a relatos de caso^{1,2}. Dada a raridade destes tumores (os sarcomas representam 1% dos tumores sólidos e os retroperitoneais representam 15% destes)²⁻⁴ associada à dificuldade em estabelecer estudos prospetivos nesta área, as séries reportadas na literatura são geralmente retrospectivas^{1,5}. Poucos trabalhos se focam a um tipo histológico específico e sendo habitual a revisão de sarcomas retroperitoneais em geral. Todas as conclusões se tornam difíceis de transpor para um tipo específico de sarcoma.

Na abordagem destes doentes, várias dúvidas são levantadas sem uma conclusão definitiva. A necessidade de biopsia pré-operatória⁶, o recurso a tratamento neoadjuvante, a extensão da cirurgia^{2,7-10}, a seleção de doentes para reintervenção cirúrgica⁴

e para tratamentos adjuvantes, de conversão ou paliativos são exemplos de questões em aberto nesta área.

Sendo o lipossarcoma o tipo histológico mais frequente de sarcoma retroperitoneal^{5,11} (35-60%), pretendeu-se analisar esta entidade em particular. Trata-se de um sarcoma adipocítico com uma história natural muito diferente do seu correspondente que ocorre nas extremidades¹². A agressividade do lipossarcoma retroperitoneal não se traduz na sua capacidade metastizante, mas na recidiva frequente^{13,14}.

A revisão recente do "Livro Azul" publicada em 2013 da Organização Mundial de Saúde¹⁵ estabeleceu algumas alterações em relação a esta entidade nomeadamente sublinhando a distinção do subgrupo desdiferenciado e o desaparecimento do subtipo misto.

Pretendemos com este trabalho realizar uma análise da população tratada neste centro com o diagnóstico de lipossarcoma retroperitoneal, com o objetivo de analisar fatores de prognóstico associados à doença e ao resultado da estratégia terapêutica adoptada.

Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo unicêntrico até dezembro 2015 de doentes com lipossarcoma retroperitoneal diagnosticados e tratados entre janeiro 2007 e dezembro de 2013. Foram incluídos os doentes adultos considerados como ressecáveis. A seleção de doentes foi realizada com base no diagnóstico histológico da avaliação da peça operatória, quando disponível, ou de biópsia.

Foram avaliadas as características demográficas, forma de apresentação e estudo pré-operatório realizado. Identificaram-se os subtipos histológicos (bem diferenciado, desdiferenciado, mixoide e alto grau como sinónimo de pleomórfico) e características biológicas e o estadiamento conforme a *American Joint Commission on Cancer* (AJCC) e a *Fédération Nacional de Centres de Lutte Contre le Cancer* (FNCLCC). Foi analisado o tipo de tratamento realizado com particular ênfase nas margens cirúrgicas obtidas, definidas como R0 - margens livres (posteriormente subdivididas em margens livres, margens tangenciais e margens com laceração da pseudocápsula), R1 - envolvimento das margens, mas sem lesão macroscópica evidente intraoperatóriamente e margens R2 - lesão macroscopicamente persistente após a cirurgia. As complicações operatórias foram reportadas de acordo com terceira versão da classificação CTCAE.

O estudo estatístico foi realizado com recurso ao SPSS versão 24 (SPSS INC., Chicago, IL, USA). Dados contínuos são apresentados sob a forma de média ou mediana conforme o tipo de distribuição da amostra, variáveis categóricas são descritas em valores absolutos e respetiva percentagem válida. A avaliação de sobrevivência foi realizada com recurso à representação de curvas de sobrevivência de *Kaplan Meier* e o teste de significância nomeadamente *log rank*, *Breslow* e *Tarone-Ware* conforme indicado na análise de tempo para o evento. Considerou-se existir significado estatístico para um valor de *p* inferior a 0,05.

Resultados

Resultados demográficos e clínicos (Tabela 1):

Foram identificados 55 doentes submetidos a cirurgia por lipossarcoma retroperitoneal de uma base de 104 doentes diagnosticados com sarcomas retroperitoneais e submetidos a intervenção cirúrgica entre janeiro de 2007 e dezembro de 2013.

A população tinha uma mediana de idade de 62 anos ao diagnóstico (19-84 anos). Trinta e dois doentes eram do género feminino (58%). A mediana de idades por género foi de 61 anos para o género feminino e 62 anos para o género masculino.

Dos registos pré-operatórios relativamente à sintomatologia e estudo pré-operatório obteve-se informação relativamente a 46 doentes. Destes, 42 doentes (91%) eram sintomáticos ao diagnóstico sendo a queixa mais frequente o aumento do

Tabela 1. Características demográficas da população e características da neoplasia.

Categoria	n	Dados
Género	55	
Feminino		32 (58%)
Masculino		23 (42%)
Mediana de idades (extremos) em anos	55	62 (19-84)
Feminino (anos)		61
Masculino (anos)		62
Sintomático ao diagnóstico	46	42 (91%)
Exame diagnóstico realizado pré-operatoriamente	46	
TAC		42 (91%)
RMN		4 (9%)
Taxa de avaliação diagnóstica		22 (54%)
Biópsia pré-operatória	9	
Taxa de avaliação diagnóstica		5 (56%)
Primeira cirurgia fora da instituição	55	19 (35%)
Número de órgãos ressecados na primeira cirurgia	50	
0		18 (36%)
1-2		23 (46%)
≥ 3		9 (18%)
Complicações na primeira cirurgia	44	
CTCAE 0		39 (88,6%)
CTCAE 1		1 (2,3%)
CTCAE 2		1 (2,3%)
CTCAE 3		1 (2,3%)
CTCAE 5		2 (4,5%)
Margens da primeira cirurgia	48	
R0		37 (77%)
R1		6 (13%)
R2		5 (10%)
Histologia da primeira cirurgia	55	
Bem diferenciado		28 (51%)
Desdiferenciado		11 (20%)
Mixóide		9 (16%)
Alto Grau		7 (13%)

Tabela 1. Continuação.

Categoria	n	Dados
Grau histológico da primeira cirurgia	53	
Gx		4 (8%)
G1		27 (51%)
G2		6 (11%)
G3		16 (30%)
Tamanho histológico da primeira cirurgia	48	
Mediana e extremos em cm		26,5 (10-46)
Superior a 20 cm		36 (75%)
Estadio AJCC da primeira cirurgia	51	
IB		30 (59%)
IIB		4 (8%)
III		16 (31%)
IV		1 (2%)
Classificação da FNCLCC	39	
I		25 (64%)
II		7 (18%)
III		7 (18%)

CTCAE – Common Terminology Criteria; RMN – Ressonância magnética; TAC – Tomografia axial computadorizada.

volume abdominal (54%). O exame complementar mais frequentemente utilizado foi a tomografia axial computadorizada (em 42 doentes – 91% da amostra válida). As lesões tinham uma mediana de 20 cm no exame de imagem realizado. Nove doentes realizaram biópsia pré-operatória que foi diagnóstica em 5 casos.

Resultados de tratamento:

Apenas um doente realizou quimioterapia neoadjuvante. Todos os doentes da amostra foram submetidos a cirurgia, sendo que um doente foi apenas submetido a laparotomia exploradora.

Dezanove doentes (35%) foram operados antes de serem referenciados para este centro.

Em relação aos resultados da primeira cirurgia realizada, 18 doentes (36%) realizaram a ressecção da lesão sem ressecção de órgão em simultâneo, 23 doentes (46%) realizaram ressecção de um ou dois órgãos em simultâneo e em 9 doentes (18%) foi necessária ressecção de 3 ou mais órgãos. O órgão mais frequentemente ressecado foi o cólon (18 doentes) seguido do rim em 12 doentes. Nas peças de ressecção analisadas, verificou-se envolvimento do órgão ressecado em 11 casos. De 16 doentes com lipossarcoma bem diferenciado que realizaram ressecção de órgão, 3 tinham envolvimento do órgão ressecado; dos lipossarcomas indiferenciados, 2 dos 6 doentes com ressecção orgânica tinham invasão do órgão ressecado, dos lipossarcomas mixoides, 4 dos 5 doentes tinham invasão de órgão e 2 dos

3 doentes com lipossarcoma de alto grau também apresentavam invasão de órgão.

No que diz respeito à morbimortalidade pós-operatória foi possível apurar dados em 42 doentes. Destes, 39 (88,9%) não tiveram qualquer tipo de evento pós-operatório, tendo-se verificado dois casos de mortalidade pós-operatória.

Histologicamente, 28 casos correspondiam a lipossarcomas bem diferenciados (50,9%), lipossarcoma indiferenciado em 11 casos (20%), lipossarcoma mixoide em 9 casos (16,4%) e 7 casos (12,7%) de lipossarcoma de alto grau. Os tumores bem diferenciados ocorreram mais frequentemente em mulheres (62,5% versus 34,5% nos homens) e em idades mais avançadas (mediana de 64,5 anos) (Tabela II). Da análise de 48 casos com informação disponível, as lesões tinham uma mediana de 26,5 cm (desde 10 cm a 46 cm), sendo que em 36 doentes a lesão tinha mais de 20 cm (75% da amostra válida).

Vinte e sete tumores eram de grau 1 (49,1%), 6 de grau 2 (10,9%) e 16 de grau 3 (29,1%), não se encontrando referência ao grau nos restantes. A classificação de sarcomas da FNCLCC foi aplicável em 39 doentes (por falta de informação relativamente a percentagem de necrose e número de mitoses nos restantes). De acordo com esta classificação, 25 (64,1%) doentes seriam de grau 1, 7 doentes (12,7%) de grau 2 e 7 de grau 3 (12,7%).

A informação relativa às margens cirúrgicas não é explícita em 7 casos. Dos restantes, 37 casos (67,3%) tiveram margens R0. Destes, as margens eram descritas como tangenciais em

Tabela 2. Distribuição de género e idade pelos subtipos tumorais.

		Dados anatomopatológicos da primeira cirurgia			
		Histologia			
		Bem diferenciado	Desdiferenciado	Mixoide	Alto grau
Género	Masculino n (%)	8 (35%)	6 (26%)	4 (17%)	5 (21%)
	Feminino n (%)	20 (62%)	5 (16%)	5 (16%)	2 (6%)
Idade	Mediana (anos)	64,5	61	64	56
	Extremos (anos)	35-84	30-70	19-72	39-69

13 doentes (36,1%) e com laceração da pseudocápsula em 8 doentes (23,6%). Dos restantes casos, 6 tinham margens R1 (36,1%) e 5 margens R2 (23,6%).

Durante o período de vigilância, foram diagnosticadas 34 recidivas (62%), sendo que 3 doentes foram reoperados imediatamente após referência (podendo corresponder a ressecção macroscopicamente incompleta e não uma verdadeira recidiva). Vinte e três doentes (62,2%) dos 37 com margens R0 recidivaram e todos os doentes com margens R1 recidivaram. A estratégia do tratamento da recidiva incluiu nova cirurgia nos 34 doentes. Três doentes com cirurgia inicial R2 foram reoperados. Dezassete doentes realizaram 2 cirurgias e 20 doentes foram submetidos a mais de 2 reintervenções. Em 15 doentes verificou-se mudança da histologia em relação ao tumor primário, ocorrendo desdiferenciação do lipossarcoma inicial em 8 doentes (53%) (Tabela 3).

Tabela 3. Dados relativos às recidivas e seu tratamento.

Categoria	n	Dados
Recidiva	55	38 (69%)
Local de recidiva	35	
Retroperitoneal		33 (94%)
À distância		2 (6%)
Reoperação	55	37 (67%)
Mudança de histologia na recidiva	35	15 (57%)
Desdiferenciação na recidiva	35	8 (23%)
Margens na última Cirurgia	35	
R0		12 (34%)
R1		11 (32%)
R2		12 (34%)
Número total de cirurgias	55	
1 cirurgia		18 (33%)
2 cirurgias		17 (31,5%)
3 ou mais cirurgias		20 (37%)

Quimioterapia adjuvante foi realizada em 14 doentes (25,5%), 7 com doxorubicina isolada e os restantes com esquemas de ifosfamida ou trabectadina (esta última usada em 3 doentes, num caso como tratamento de primeira linha em doente com contra-indicação para doxorubicina e ifosfamida, no segundo após doxorubicina e no terceiro após esquema com ifosfamida). Radioterapia adjuvante foi realizada em 9 doentes, com uma mediana de 56 Gy.

Resultados de sobrevivência:

Verificou-se um seguimento mediano de 48 meses (desde 2 a 108 meses) após a cirurgia inicial. Obteve-se uma sobrevivência global e específica de doença a 5 anos de 60% e 63%, respetivamente, e uma sobrevivência livre de doença a 5 anos de 53%. Considerando os doentes tratados cirurgicamente com intuito curativo, a SED a 5 anos foi de 80%.

Em análise univariada, a SED é melhor no género feminino ($p < 0,001$) (Figura 1). Os restantes dados pré-operatórios não se relacionaram com a sobrevivência nomeadamente a localização ou a lateralidade da lesão, nem se a doença era sintomática ou não ao diagnóstico.

Relativamente ao impacto da primeira cirurgia no tratamento destes doentes, não se verificou diferença na SED dos doentes com margens R0 ou R1 ($p = 0,644$) mas a cirurgia R2 condicionou um pior prognóstico ($p < 0,001$) (Figura 2). Analisando em particular o subgrupo de doentes R0 com margens livres, margens tangenciais ou quando se verificava laceração da pseudocápsula não se encontraram diferenças na sobrevivência ($p = 0,744$), mesmo em doentes com lesões de alto grau ($p = 0,9$), embora esta análise apenas incluía 9 doentes. Verificou-se que os tumores que envolviam órgãos adjacentes, mesmo quando estes eram ressecados, condicionavam pior SED ($p = 0,022$) (Figura 3). Relativamente às características histológicas, os lipossarcomas bem diferenciados tiveram uma SED a 5 anos superior a 90% e têm o melhor prognóstico dos 4 subtipos. Seguem-se os lipossarcomas mixoides e desdiferenciados, com sobrevivências semelhantes e por último, com pior prognóstico, os lipossarcomas de alto grau com 0% sobrevivência a 5 anos ($p < 0,001$) (Figura 4). O grau histológico também teve impacto ($p = 0,001$), assim como o estadiamento de acordo com a AJCC ($p < 0,001$), mas nem o tamanho superior a 20 cm, nem a classificação da FNCLCC (assim como os seus

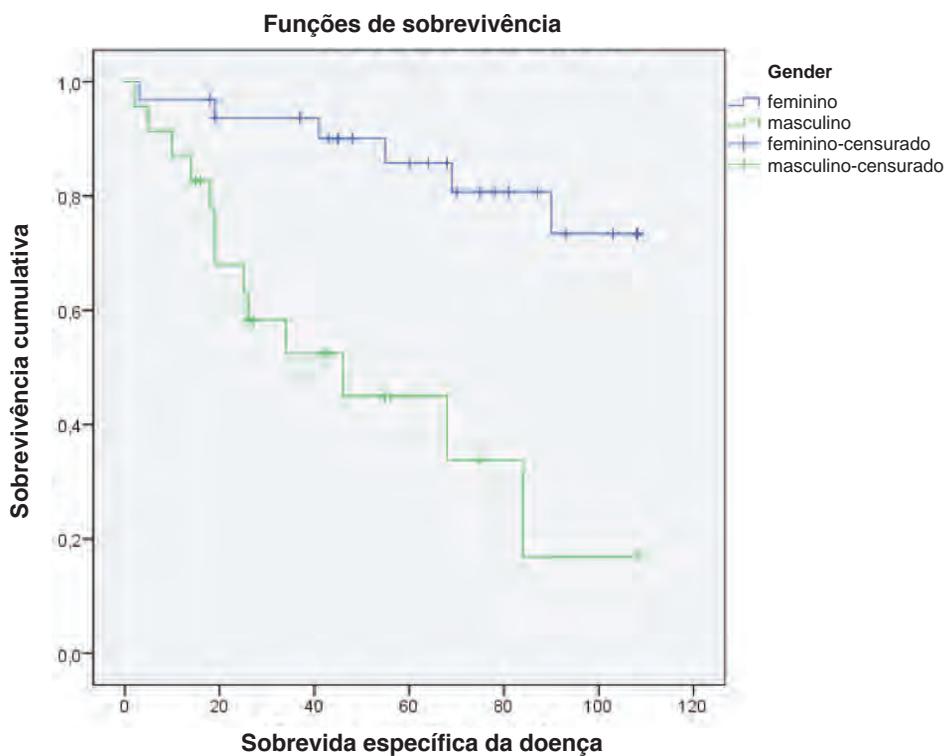


Figura 1. Comparação de sobrevivência global entre género ($p < 0,001$).

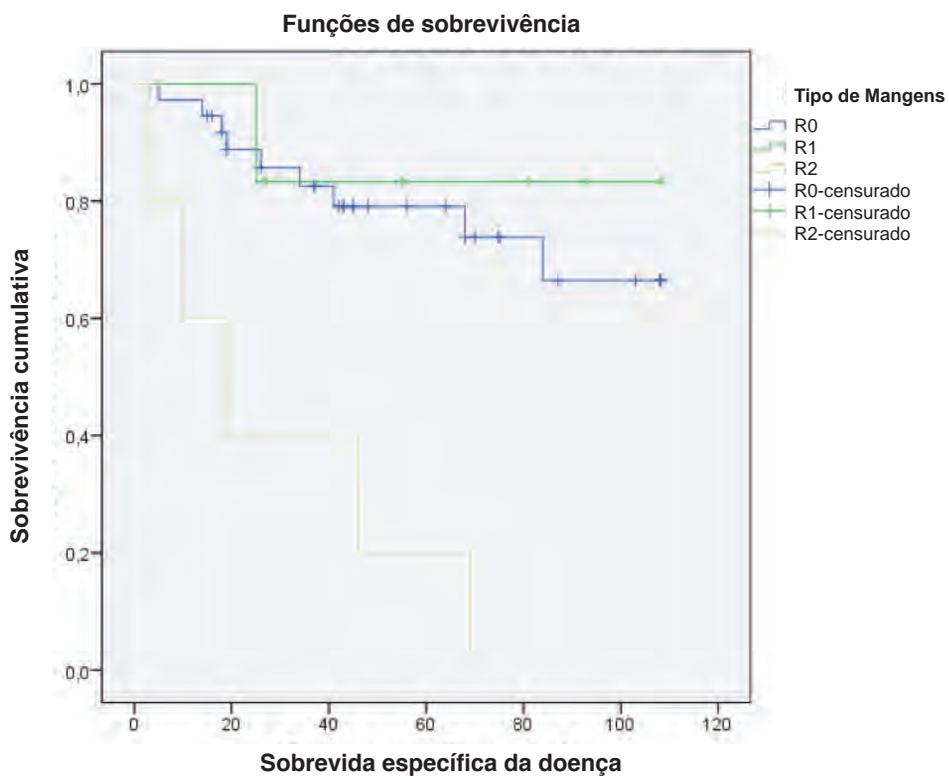


Figura 2. Sobrevivência global comparando margens cirúrgicas da primeira cirurgia R0 vs R1 vs R2 $p < 0,001$.

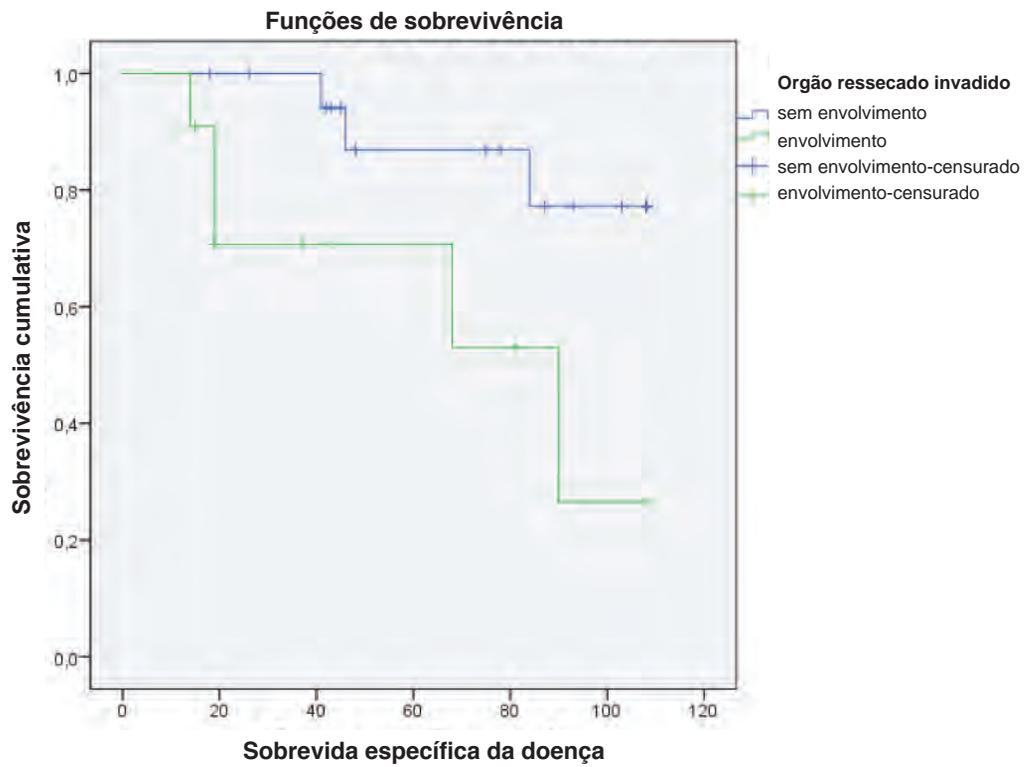


Figura 3. Sobrevivência global comparando doença com e sem envolvimento de órgãos adjacentes $p = 0,022$.

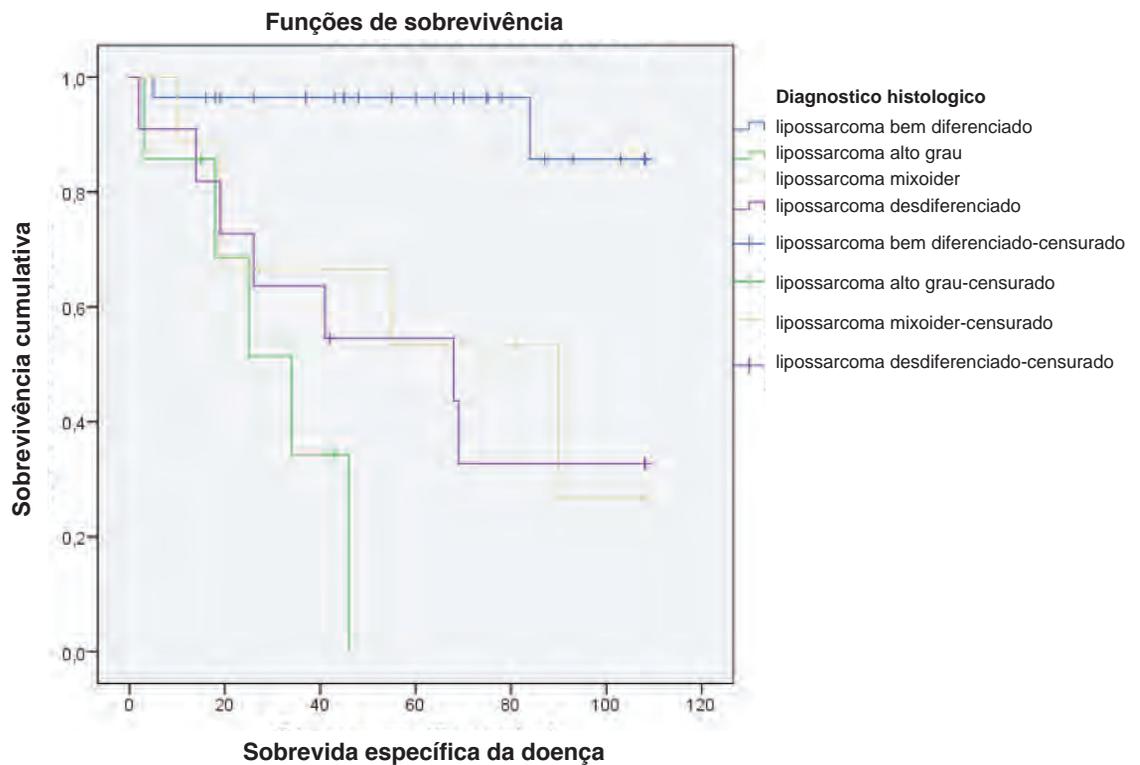


Figura 4. Diferença de sobrevivência entre subtipos histológicos de lipossarcomas $p < 0,001$.

fatores: grau de necrose e número de mitoses) se mostraram preditivos de sobrevivência.

Histologicamente também se verificou melhor prognóstico nos tumores bem diferenciados, comparando com lipossarcomas mixoides ou desdiferenciados ($p = 0,003$), contudo, nem a mudança no subtipo histológico após a recidiva ($p = 0,877$) nem a desdiferenciação da recidiva relativamente ao lipossarcoma primário ($p = 0,817$) tiveram impacto na sobrevivência.

Em relação ao tratamento cirúrgico, os doentes que foram submetidos a uma, duas e três ou mais cirurgias não tiveram diferença significativa na sobrevivência global ($p = 0,325$).

Nos doentes que realizaram quimioterapia adjuvante, verificou-se uma pior SED ($p = 0,02$). A análise do impacto dos diferentes esquemas de quimioterapia adjuvante não foi realizada pelo baixo número de doentes nesta condição, assim como pela dificuldade em padronizar grupos para comparação.

Discussão

A raridade desta patologia associada à sua heterogeneidade, variabilidade histológica e de comportamento biológico, justifica o facto de esta série com 55 doentes ser a maior coorte nacional de lipossarcoma retroperitoneais do conhecimento dos autores. Pretendeu-se analisar um grupo de doentes que se apresentasse o mais próximo possível do estado atual do tratamento, selecionando-se assim um conjunto de doentes tratados recentemente. Contudo, este período inclui a nova classificação da Organização Mundial de Saúde, o que pode levar a um viés na classificação histopatológica desta entidade.

Como seria esperado³, os doentes apresentam-se ao diagnóstico com lesões volumosas (mediana de 20 cm). Verificou-se, contudo, uma dificuldade em obter um diagnóstico preciso no pré-operatório mesmo quando se recorreu à caracterização por biópsia destas lesões. Tanto do ponto de vista imagiológico como na tentativa de caracterização histológica, apenas se conseguiu o diagnóstico em pouco mais de metade dos doentes. Este facto não deixa de ser surpreendente uma vez que o lipossarcoma tem características imagiológicas muito próprias⁶ e sustenta a metodologia usada pelos autores, de apenas considerar como “diagnóstico” os relatórios imagiológicos que explicitamente consideravam o lipossarcoma como a hipótese de diagnóstico mais provável. O Grupo Transatlântico de Investigação de Sarcomas Retroperitoneais¹² recomenda a realização de biópsia nestes doentes. O nosso grupo defende que a utilidade da biópsia pré-operatória está reservada a dois cenários: na necessidade em distinguir lesões de origem linfóide ou germinativas dos tumores de tecido conjuntivo e nas situações de lesões irresssecáveis ou no limite da ressecabilidade, quando se pretende realizar tratamentos paliativos ou neoadjuvantes, respetivamente. Não sendo uma população que reflita unicamente a nossa conduta clínica uma vez que os doentes podem ter sido avaliados inicialmente noutros centros, estes dados não nos permitem recomendar a caracterização histológica pré-operatória por rotina. O principal desafio para o médico que gere estes doentes passa pela avaliação da ressecabilidade dos tumores.

O tratamento principal consiste na possibilidade de resseção cirúrgica completa. Esta série reflete os doentes selecionados para cirurgia, tendo apenas um doente realizado quimioterapia neoadjuvante. Apesar da terapêutica neoadjuvante estar descrita na literatura¹⁶, estas experiências estão restritas a pequenas séries analisadas retrospectivamente dificilmente generalizáveis ou protocoláveis para permitir estudos prospectivos. Estas limitações dificultam a implementação de linhas de orientação e justificam o baixo uso pelo nosso grupo da quimioterapia/radioterapia perioperatória. Aguardam-se os resultados do ensaio STRASS que poderá esclarecer em definitivo o papel da radioterapia neoadjuvante neste contexto, que terminou recrutamento em dezembro 2016¹⁷.

Enfatiza-se a procura de determinantes genéticos para esta entidade nomeadamente o CDK4, MDM2 e HMGA2 associados a amplificações do cromossoma 12q, permitindo o desenvolvimento de agentes terapêuticos específicos, como inibidores do CDK4 e antagonistas do MDM2, nomeadamente a nutlina-3a¹¹.

A estratégia cirúrgica constitui o principal foco deste trabalho uma vez que atulamente constitui a única modalidade terapêutica curativa. Persistem dúvidas relativamente à extensão da cirurgia necessária. Alguns estudos favorecem a resseção compartimental, mesmo em doenças de baixo grau. O nosso grupo mantém a abordagem cirúrgica clássica nesta patologia, respeitando os limites da neoplasia, evitando a violação tumoral e ressecando órgãos que macroscopicamente se apresentem envolvidos pela neoplasia, com ênfase na resseção macroscopicamente completa. Esta estratégia condicionou a necessidade de resseção de órgãos em 41 (65%), doentes só se comprovando esta invasão em 11 doentes, que é concordante com a bibliografia¹⁸. Esta avaliação intraoperatória, consolidada pela experiência dos cirurgiões dedicados a esta área, é fundamental uma vez que ficou demonstrado que a invasão de estruturas adjacentes condiciona um pior prognóstico. Destes resultados ressaltam duas informações relevantes: a invasão de órgãos adjacentes é pouco frequente em lipossarcomas bem diferenciados, comparando com os restantes grupos; e a avaliação intraoperatória pode sobrevalorizar esta extensão extratumoral. Parece-nos, contudo, difícil reduzir o número de ressecções multiviscerais uma vez que a resseção orgânica não é só levada a cabo quando existe invasão direta, mas também quando a tentativa de disseção do órgão adjacente possa pôr em causa a qualidade das margens. Por outro lado, aliando estes resultados ao facto dos doentes com ressecções macroscopicamente completas terem o mesmo resultado independentemente de margens R0, margens tangenciais, violação da pseudocápsula e até mesmo R1, leva-nos a concluir que adotar ressecções compartimentais como estratégia cirúrgica mínima poderá ser uma medida exagerada em muitos doentes. Ressalva-se, contudo, que todos os doentes R1 na nossa série recidivaram e que a ausência de impacto na sobrevivência global e específica de doença pode prender-se com o volume de doentes assim como da necessidade de maior tempo de *follow-up*. A resseção compartimental pode permitir cirurgias R0 em até 90%, dos doentes enquanto que a abordagem clássica se fica pelos 60%¹².

Sabemos também que as margens R1 numa primeira cirurgia aumentam a probabilidade de recidiva. Contudo desconhece-se se este evento tem impacto na sobrevivência global.

Classicamente os lipossarcoma eram descritos em 3 grupos: bem diferenciados, mixoides e de alto grau. Dentro do grupo dos lipossarcomas bem diferenciados surge a classificação dos lipossarcomas desdiferenciados. Múltiplos autores vêm a diferenciar 4 grupos criando a classe própria dos lipossarcoma desdiferenciados. Conforme foi observado, a histologia é um fator de prognóstico importante e poderá condicionar diferenças na agressividade local. Verificámos, de facto, uma maior percentagem de envolvimento de órgãos adjacentes no lipossarcomas desdiferenciados, mixoides e de alto grau comparativamente aos bem diferenciados. Tanto a diferença na sobrevivência como o diferente comportamento local levam-nos a considerar a quarta classe – lipossarcoma desdiferenciados – como distinta dos lipossarcoma bem diferenciados o que também é suportado por estudos prévios⁷.

Verificou-se igualmente uma diferença marcada de SED entre géneros, associado a uma maior incidência de casos bem diferenciados na mulher. Dada a origem lipomatosa destas lesões, a interação hormonal poderá ter um papel importante no desenvolvimento de uma doença mais indolente e menos agressiva na mulher que no género masculino¹⁹.

O tratamento da recidiva também é fonte de discussão atual. Alguns autores⁴ sugerem vigiar a recidiva imagiologicamente respeitando o limite de crescimento até 9 mm por mês como indicação cirúrgica, considerando a razão de crescimento superior a 10 mm indicação para tratamento paliativo, outros grupos advogam que a reoperação não tem papel no tratamento destes doentes¹². Tanto os nossos resultados como os que foram publicados por Damas et al. em 2011¹³ não conferem pior prognóstico aos doentes reoperados, nem se verificou um pior prognóstico nos doentes reoperados cujas recidivas eram acompanhadas por desdiferenciação do sarcoma inicial.

As terapêuticas adjuvantes são instituídas de forma individualizada com ponderação de grau histológico e subtipo histológico. Consideramos realizá-la nos casos de doença biologicamente mais agressiva. Tanto na nossa série como no trabalho de Miura et al.²⁰ não existe evidência que suporte o uso da quimioterapia adjuvante neste contexto tendo em conta os piores *outcomes* observados.

Neste grupo, o género, o subtipo histológico, o grau tumoral e a invasão de órgãos adjacentes foram identificados como fatores biológicos determinantes no prognóstico ressaltando-se a impossibilidade de realizar a análise multivariada nesta coorte pelo volume limitado de doentes. Cabe à equipa multidisciplinar selecionar os doentes capazes de tolerar uma cirurgia em que seja possível realizar uma resseção macroscopicamente completa^{11,12}, que é, atualmente, a única garantia de cura.

Conclusões

Este grupo raro de doentes levanta várias questões em relação à orientação clínica. Com base nestes resultados, continua-se a defender uma primeira abordagem baseada no estudo

imagiológico de qualidade, colocando-se em dúvida a necessidade da caracterização histológica universal neste grupo de doentes que sejam elegíveis para resseção cirúrgica. O principal objetivo de uma primeira abordagem cirúrgica deve consistir na resseção macroscopicamente completa associada a resseção multiorgânica caso a violação tumoral seja posta em causa. A resseção compartimental poderá não ser o novo paradigma na abordagem cirúrgica em todos os doentes, embora se admita que alguns possam vir a beneficiar desta abordagem. A recidiva tumoral é um evento frequente e que na nossa experiência deve ser abordada cirurgicamente mantendo-se esta como a única hipótese curativa.

Referências

1. Bishop AJ, Zagars GK, Torres KE, et al. Combined modality management of retroperitoneal sarcomas: a single-institution series of 121 patients. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2015;93(1):158-165.
2. Poster GA, Baxter NN, Pister PWT. Retroperitoneal sarcomas a population based analysis of epidemiology surgery and radiotherapy. *Cancer.* 2006;106:1610-1616.
3. Bremjit PJBS, Jones RL, Chai X, et al. A contemporary large single-institution evaluation of resected retroperitoneal sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:2150-2158.
4. Park JO, Qin L, Prete F, et al. Predicting outcome by growth rate of locally recurrent retroperitoneal lipossarcoma – the one centimeter per month rule. *Ann Surg.* 2009;250:977-982.
5. Nathan H, Raut CP, Thornton K, et al. Predictor of survival after resection of retroperitoneal sarcoma. A population-based analysis and critical appraisal of the AJCC staging system. *Ann Surg.* 2009;250:970-976.
6. Fiore M. Distinguishing between well-differentiated and dedifferentiated retroperitoneal lipossarcomas in the pre-operative setting: a work in progress in the era of precision medicine. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:1055-1056.
7. Toulmonde M, Bonvalot S, Coquard IR, et al. Retroperitoneal sarcomas: patterns of care in advanced stages, prognostic factors and focus on main histological subtypes: a multicenter analysis of the French sarcoma group. *Annals of Oncol.* 2014;25:730-734.
8. Gronchi A, Micelli R, Allard MA, et al. Personalizing the approach to retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific patterns of failure and post relapse outcome after primary extended resection. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(5):1447-1454.
9. Mussi C, Colombo P, Bertuzzi A, et al. Retroperitoneal Sarcoma: is it time to change the surgical policy? *Ann Surg Oncol.* 2011;18:2136-2142.
10. Raut CP, Swallow CJ. Are radical compartmental resections for retroperitoneal sarcomas justified? *Ann Surg Oncol.* 2010;17:1481-1484.
11. Brennan MF, Antonesco CR, Moraco N, Singer S. Lessons learned from the study of 10000 patients with soft tissue sarcoma. *Ann Surg.* 2014;260(3):416-422.

- ¹² Trans-Atlantic RPS Working Group. Management of primary retroperitoneal sarcomas (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(1):256-263.
- ¹³ Damas C, Farricha V, Abecassis N, Mendes Almeida C. Abordagem terapeutica dos sarcomas restroperitoneais – experiência de 10 anos num centro de referência. *Rev Port Cirurgia.* 2011;16:7-11.
- ¹⁴ Crago AM. Extended surgical resection and histology in retroperitoneal sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:1401-1403.
- ¹⁵ Fletcher CDM, Hogendoorn PCW, Mertens F, Bridge J WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. WHO 2013
- ¹⁶ Sanfilippo R, Bertulli R, Marrari A, et al. High-dose continuous infusion ifosfamide in advanced well-differentiated/dedifferentiated lipossarcoma. *Clin Sarcoma Res.* 2014;4:16.
- ¹⁷ European Organisation for Research and treatment of cancer – EORTC (2012). A phase III randomized study of preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with retroperitoneal sarcomas (RPS): STRASS. <http://www.eortc.be/clinicaltrials/details.asp?protocol=62092> acedido a 31 Agosto 2016
- ¹⁸ Pasquali S, Vohra E, Tsimopoulou I, et al. Outcomes following extended surgery for retroperitoneal sarcomas: Results from a UK referral center. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(11):3550-3556.
- ¹⁹ Ingram DR, Dillon LM, Lev DC, et al. Estrogen receptor alfa and androgen receptor are commonly expressed in well-differentiated lipossarcoma. *BMC Clinical Pathology.* 2014; 14:42.
- ²⁰ Miura JT, Charlson J, Gamblin TC, et al. Impact of chemotherapy on survival in surgically resected retroperitoneal sarcoma. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(10):1386-1392.