

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

# **Abordagem diagnóstica e terapêutica de Sarcomas Retroperitoneais**

Bernardo Teixeira Moreira

**M**

**2020**



# **Abordagem diagnóstica e terapêutica de Sarcomas Retroperitoneais**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

## **Aluno**

Bernardo Teixeira Moreira  
Mestrado Integrado em Medicina  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto  
bernardomoreira1@gmail.com

## **Orientador**

Dr. Vítor Manuel Correia Valente  
Assistente Graduado Sénior de Cirurgia Geral no Centro Hospitalar Universitário do Porto  
Professor Associado Convidado do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

## **Co-orientador**

Professor Doutor Jorge Manuel Nunes dos Santos  
Assistente Graduado Sénior de Cirurgia Geral no Centro Hospitalar Universitário do Porto  
Professor Catedrático Convidado do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Bernardo Teixeira Pereira

Assinatura do Estudante

Dr. Inês Jacinto Correia

Assinatura do Orientador

Assinatura do Co-orientador

15 de junho de 2020

## DEDICATÓRIA

À minha família, especialmente ao meu pai, mãe e irmã, pelo suporte constante e incondicional, por sempre me incentivarem a seguir em frente, não importa as pedras no caminho.

Aos meus amigos e colegas pelo sentimento eterno de companheirismo e pelos momentos inesquecíveis ao longo destes 6 anos.

Dedico especialmente esta dissertação à minha bisavó, Maria de Jesus, porque apesar de não poder estar cá para me ver completar esta etapa como sempre desejou, foi e será uma fonte de inspiração.

## AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Vítor Valente pelo profundo conhecimento e interesse que me despertou a curiosidade por um tema tão peculiar mas tão necessário, e também pela dedicação e prontidão, fundamentais para a elaboração do meu trabalho.

Ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar e ao Centro Hospitalar do Porto por terem sido parte integrante e essencial deste longo percurso, e uma segunda casa.

## RESUMO

**Introdução:** Os sarcomas retroperitoneais são um grupo raro e heterogêneo de tumores. Os sintomas da doença na maioria dos casos são pouco específicos ou mesmo ausentes. Apresentam-se como massas tumorais volumosas. Quando comparados com outros sarcomas, os do retroperitôneo têm pior prognóstico devido à sua localização anatômica e proximidade a estruturas vitais que dificultam a obtenção de ressecções cirúrgicas amplas, um fator fundamental para o tratamento eficaz de quase todos os sarcomas. A ressecção cirúrgica dos sarcomas retroperitoneais é a única opção curativa sendo na maior parte das situações um desafio pela sua magnitude, complexidade e morbidade inerentes. A existência de equipas dedicadas é um fator fundamental para a melhoria dos resultados. A radioterapia, de valor inquestionável nos sarcomas das extremidades, no caso do retroperitôneo, tem limitação de doses pelo perigo de enterite rádica. As indicações para o uso de quimioterapia e outras terapias sistêmicas ainda são controversas. Cientes das dificuldades e porque a patologia é rara, vários grupos têm emanado regras de orientação para a abordagem diagnóstica e terapêutica. As orientações mais seguidas são as do *Trans-Atlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group*, formado em 2013.

**Objetivos:** O objetivo desta revisão bibliográfica é descrever o estado atual da abordagem clínica e diagnóstica dos Sarcomas Retroperitoneais, os vários tratamentos disponíveis e os principais fatores de prognóstico a ter em conta.

**Métodos:** Realização de uma pesquisa recorrendo à base de dados eletrónica PubMed-Medline utilizando as palavras-chave MeSH do *Index Medicus* (Retroperitoneal Sarcoma, Diagnosis, Treatment, Liposarcoma, Leiomyosarcoma, Undifferentiated pleomorphic sarcoma, Solitary fibrous tumor). Foram abrangidos artigos publicados desde o dia 01/01/2014 até ao dia 31/03/2020, escritos em português e inglês, com a versão completa disponível e estudos apenas na espécie humana. Todos os artigos selecionados incluíam os principais tópicos abordados nesta revisão.

**Desenvolvimento:** Os sarcomas retroperitoneais manifestam-se como tumefações abdominais não dolorosas. Podem ser detetadas no exame físico abdominal ou encontrados incidentalmente num estudo imagiológico. Atingem grandes dimensões antes de provocarem sintomas, que geralmente se devem à compressão, desvio ou invasão de órgãos, vasos ou estruturas nervosas vizinhas. A tomografia computadorizada constata o abdómen e região pélvica é o exame auxiliar de diagnóstico mais útil na investigação desta patologia. O diagnóstico de sarcoma retroperitoneal, salvo raras exceções, deve ser feito por biópsia com agulha grossa de forma a

obter informação do subtipo histológico. Este dado assim como o grau histológico são fundamentais para definir o comportamento biológico do tumor, aspeto essencial para propor o estadiamento e o tratamento. Todo o planeamento e discussão deve ser feito no seio de uma consulta multidisciplinar e em centro de referência criado para o tratamento destes tumores. A cirurgia é o único tratamento que pode ser curativo e consiste na ressecção do tumor em bloco com as estruturas adjacentes que estejam envolvidas. Idealmente a ressecção deve ser R0, embora se aceitem ressecções marginais R1. Este princípio também é usado no tratamento das recidivas ressecáveis. A associação da radioterapia à cirurgia provou melhorar a sobrevida global dos doentes quando comparada com o tratamento cirúrgico isolado, principalmente se administrada em ambiente neoadjuvante. O tratamento sistémico é a abordagem de primeira linha em doentes que apresentam doença metastática e, neste contexto, as antraciclinas foram os primeiros fármacos a demonstrar atividade em sarcomas.

**Conclusão:** A colaboração internacional e a referenciação dos doentes para centros especializados em tratamento de sarcomas são fundamentais para aumentar o conhecimento atual sobre os sarcomas retroperitoneais. Aguardam-se mais ensaios clínicos randomizados que permitam definir directrizes mais concretas e generalizadas para este tipo de tumores.

**Palavras-chave:** Retroperitoneal Sarcoma, Diagnosis, Treatment, Liposarcoma, Leiomyosarcoma, Undifferentiated pleomorphic sarcoma, Solitary fibrous tumor

## ABSTRACT

**Background:** Retroperitoneal sarcomas are a rare and heterogeneous group of tumors. The symptoms of this disease in most cases are unspecific or even absent. They present as bulky tumor masses. When compared to other sarcomas, the retroperitoneal sarcomas have a worse prognosis due to their anatomical location and proximity to vital structures. This difficult extensive surgical resections, a fundamental factor for the effectiveness of the treatment of almost all sarcomas. Surgical surgery for retroperitoneal sarcomas is the only curative option, and most situations are challenging due to their inherent magnitude, complexity and morbidity. Existence of expert teams is essential for better outcomes. Despite the unquestionable value of radiotherapy in the sarcomas of extremities, when it comes to the retroperitoneum, it has dosage limitation due to the risk of radiation enteritis. The indications for the use of chemotherapy and other systemic therapies are still controversial. Aware of the difficulties and disease's rarity, several groups have emanated guidelines for the diagnostic and therapeutic approaches. Currently, the most followed guidelines are the ones from Trans-Atlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group, a group created in 2013.

**Objectives:** To describe the current knowledge on clinical and diagnostic approaches to retroperitoneal sarcomas, the existing treatment options and prognosis.

**Methods:** An initial search of articles was conducted on PubMed-Medline's database by using MeSH keywords from the Index Medicus (Retroperitoneal Sarcoma, Diagnosis, Treatment, Liposarcoma, Leiomyosarcoma, Undifferentiated pleomorphic sarcoma, Solitary fibrous tumor). The search covered papers published from 2014/01/01 to 2020/03/31, written in Portuguese and English, with the full-version available and with studies in the human species only. All the articles selected include the main topics pointed out in this review.

**Development:** Retroperitoneal sarcomas manifest as non-painful abdominal swelling. They can be detected on abdominal physical examination or found incidentally in an imaging study. They can reach large dimensions before causing symptoms, which are usually due to compression, deviation or invasion of neighboring organs, vessels or nervous structures. The contrast enhanced computed tomography of the abdominal and pelvic regions is the most useful diagnostic tool. Nevertheless, with rare exceptions, a core needle biopsy must be made in order to establish the definite diagnosis. The histological subtype and grading are crucial to define the biological behavior of the tumor, an essential aspect to propose staging and treatment. All planning and discussion must be done within a multidisciplinary consultation and in a reference center specially

created for the treatment of these tumors. Surgery is the only treatment that can be curative and consists of resection of the tumor, en bloc with the adjacent structures that are involved. Ideally, the resection should be R0 although marginal R1 resections are also accepted. This principle is also applied to resectable recurrences. The association of radiotherapy with surgery has proven to improve the overall survival of patients when compared to surgical treatment alone, especially if administered in a neoadjuvant environment. Systemic treatment is the first-line approach in patients with metastatic disease and, in this context, anthracyclines were the first drugs to demonstrate activity in sarcomas.

**Conclusions:** International collaboration and referencing of patients to specialized sarcoma treatment centers are essential to increase the current knowledge about retroperitoneal sarcomas. More randomized clinical trials are awaited to define more specific and generalized guidelines for this type of neoplasms.

**Keywords:** Retroperitoneal Sarcoma, Diagnosis, Treatment, Liposarcoma, Leiomyosarcoma, Undifferentiated pleomorphic sarcoma, Solitary fibrous tumor

## ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC – American Joint Committee on Cancer  
AML – Angiomiolipoma renal  
BT – Braquiterapia  
EBRT – Radioterapia externa  
ESMO – European Society of Medical Oncology  
FNCLCC – Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer  
IORT – Radioterapia intra-operatória  
LPS – Lipossarcoma  
LPSBD – Lipossarcoma bem diferenciado  
LPSTD – Lipossarcoma desdiferenciado  
LPSRP – Lipossarcoma retroperitoneal  
LMS – Leiomiossarcoma  
MD – Metastização à distância  
ML – Mielolipoma adrenal  
OMS – Organização Mundial de Saúde  
PET – Tomografia por emissão de positrões  
QT – Quimioterapia  
RL – Recorrência Local  
RMN – Ressonância Magnética Nuclear  
RP – Retroperitoneu  
RT – Radioterapia  
SG – Sobrevida Global  
SPI – Sarcoma Pleomórfico Indiferenciado  
SRP – Sarcoma Retroperitoneal  
SS – Sarcoma Sinovial  
STM – Sarcoma de tecidos-moles  
TARPSWG – Trans-Atlantic RPS Working Group  
TC – Tomografia computadorizada  
TMBNP – Tumor Maligno da Bainha dos nervos periféricos  
TFS – Tumor Fibroso Solitário  
VCI – Veia Cava Inferior

# ÍNDICE

|                                                                                               |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| AGRADECIMENTOS.....                                                                           | i    |
| RESUMO .....                                                                                  | ii   |
| ABSTRACT .....                                                                                | iv   |
| ABREVIATURAS E SIGLAS.....                                                                    | vi   |
| LISTA DE TABELAS.....                                                                         | viii |
| LISTA DE FIGURAS.....                                                                         | ix   |
| Introdução.....                                                                               | 1    |
| Objetivos .....                                                                               | 2    |
| Métodos .....                                                                                 | 2    |
| Apresentação Clínica.....                                                                     | 3    |
| Abordagem diagnóstica .....                                                                   | 5    |
| Diagnóstico Diferencial .....                                                                 | 8    |
| Características imagiológicas e anatomo-patológicas dos subtipos histológicos mais comuns.... | 9    |
| Lipossarcoma.....                                                                             | 9    |
| Leiomiossarcoma.....                                                                          | 11   |
| Sarcoma Pleomórfico Indiferenciado.....                                                       | 11   |
| Tumor Fibroso Solitário.....                                                                  | 12   |
| Sistema de Estadiamento e nomogramas.....                                                     | 12   |
| <i>Outcomes</i> e Fatores de prognóstico .....                                                | 14   |
| Abordagem terapêutica .....                                                                   | 16   |
| Tratamento cirúrgico.....                                                                     | 16   |
| Papel da radioterapia e da quimioterapia .....                                                | 18   |
| Tratamento de doença recorrente.....                                                          | 21   |
| Tratamento de doença metastática e localmente avançada.....                                   | 22   |
| Sumário final .....                                                                           | 25   |
| Conclusão .....                                                                               | 26   |
| Anexos.....                                                                                   | 27   |
| Referências bibliográficas .....                                                              | 35   |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela I - Estadiamento de Sarcomas Retroperitoneais segundo a 8ª edição da AJCC..... | 27 |
| Tabela II - Critérios para o grau histológico da FNCLCC .....                         | 28 |

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 – Fluxograma da pesquisa bibliográfica .....                                                                                                       | 29 |
| Figura 2 - Nomograma para prever o risco de morte específico de sarcoma (SSD) a 12 anos após tratamento cirúrgico para um STM primário não metastático..... | 30 |
| Figura 3 – Nomograma de Gronchi para prever a sobrevida global (OS) a 7 anos, em doentes com SRP primário.....                                              | 31 |
| Figura 4 – Nomograma de Gronchi para prever a sobrevivência livre de doença (DFS) a 7 anos, em doentes com SRP primário .....                               | 32 |
| Figura 5 – Nomograma para prever a sobrevivência livre de doença (DFS) a 6 anos, em doentes após a segunda cirurgia por SRP recorrente .....                | 33 |
| Figura 6 – Nomograma para prever a sobrevida global ( <i>Survival</i> ) a 6 anos, em doentes após a segunda cirurgia por SRP recorrente .....               | 34 |

## Introdução

Os sarcomas de tecidos moles (STM) são um grupo bastante heterogêneo de tumores que representa menos de 1% de todos os tumores malignos sólidos na população adulta.<sup>1</sup> Têm origem nos tecidos mesenquimatosos<sup>2</sup>, onde se incluem estruturas como os músculos, tecido adiposo, cartilagem, vasos sanguíneos e nervos.<sup>3</sup> Podem ocorrer em qualquer localização anatômica, sendo a mais frequente nas extremidades. Ocorrem com menor frequência na parede abdominal, no retroperitôneo (RP), na parede torácica e na cabeça e pescoço.<sup>4</sup>

Os sarcomas retroperitoneais (SRP) representam 10 a 15% de todos os STM<sup>5,6</sup> com uma incidência de 0,5 a 1 novos casos por ano em cada 100000 indivíduos.<sup>7</sup>

Uma tumefação abdominal, saciedade precoce, aumento do perímetro abdominal e dor podem ser as principais formas de apresentação. O facto de os sintomas serem, na maioria dos casos, pouco específicos<sup>8</sup> torna o diagnóstico um desafio.

Existem mais de 50 subtipos histológicos de sarcomas<sup>2,4,9-11</sup> e os mais comuns no RP são o lipossarcoma (LPS), o leiomiossarcoma (LMS), o sarcoma pleomórfico indiferenciado (SPI), o tumor fibroso solitário (TFS), o tumor maligno da bainha dos nervos periféricos (TMBNP) e o sarcoma sinovial (SS)<sup>4</sup> (estes subtipos histológicos compõem 90% de todos os SRP<sup>11</sup>). A classificação precisa do tumor é essencial e deve começar com uma história clínica completa e um exame objetivo cuidadoso. Estes dados devem ser integrados com os resultados dos exames de imagem e com análises do produto da biópsia onde devem ser aplicadas técnicas de imunohistoquímica, citogenética e patologia molecular.<sup>1</sup> O subtipo histológico, o grau de diferenciação tumoral, a localização anatômica e o tamanho do tumor afetam a história natural da doença, as taxas de recorrência e a resposta ao tratamento.<sup>4</sup> O crescimento destes tumores é geralmente lento e atingem grandes dimensões. É frequente o envolvimento de estruturas anatómicas locais como os grandes vasos retroperitoneais e mesentéricos, o duodeno, o rim, o cólon, o duodeno e o pâncreas. Os SRP têm pior prognóstico quando comparados com outras localizações (parede torácica e extremidades).<sup>2</sup>

A ressecção cirúrgica completa permanece como o tratamento *standard* e a única opção curativa.<sup>5</sup> A maioria dos SRP estão anatomicamente próximos de estruturas vitais o que obriga a um balanço entre a obtenção de uma margem de segurança livre de tumor e a preservação dessas estruturas.<sup>2</sup> Apesar de abordagens cirúrgicas agressivas, com ressecção em bloco do tumor e órgãos a ele aderentes, a obtenção de margens cirúrgicas negativas é difícil de alcançar, o que é

motivo de recidivas que podem variar entre 40% e 80%.<sup>5</sup> Torna-se assim importante encontrar soluções que permitam a melhoria dos resultados, tais como a realização de cirurgias mais agressivas, ressecções compartmentais e recurso à radioterapia (RT). Contudo, devido ao tamanho dos SRP, são necessários campos mais alargados e doses elevadas de radiação que lesam estruturas radiosensíveis como o intestino delgado, o cólon e outros órgãos intra-abdominais, limitando assim a dose de radiação a ser administrada.<sup>5</sup> O papel da terapia sistémica não está bem definido ainda, pelo facto dos SRP mais prevalentes (LPS e LMS) não serem quimiossensíveis.<sup>12</sup> A RT e a QT ainda não têm indicações precisas, pois até ao momento com o seu uso não se obteve ganhos de sobrevida significativos.<sup>9</sup>

O *Trans-Atlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group* (TARPSWG) foi constituído em 2013 com o objetivo de desenvolver consensos no que toca à abordagem destes tumores raros, reunindo vários centros de referência no tratamento de sarcomas (mais de 35 centros europeus e norte-americanos).<sup>13</sup> Este grupo já emitiu várias normas que orientam o estudo e tratamento destes tumores, à luz da melhor evidência científica atual sobre o assunto.

## Objetivos

O objetivo desta revisão bibliográfica é descrever o estado atual da abordagem dos Sarcomas Retroperitoneais, destacando, os algoritmos de diagnóstico, tendo em conta os achados imagiológicos, a importância da biópsia, os aspetos macro e microscópicos dos subtipos histológicos mais comuns (Lipossarcoma bem diferenciado, Lipossarcoma indiferenciado, Leiomiossarcoma, Sarcoma pleomórfico indiferenciado e Tumor fibroso solitário), o estadiamento destes tumores, as várias opções terapêuticas disponíveis e os factores prognósticos mais relevantes a ser considerados.

## Métodos

Revisão bibliográfica da literatura publicada em revistas indexadas. Para a pesquisa foi utilizada a base de dados eletrónica PubMed-Medline pretendendo-se incluir artigos que contenham as palavras-chave MeSH do *Index Medicus* (Retroperitoneal Sarcoma, Diagnosis, Treatment, Liposarcoma, Leiomyosarcoma, Undifferentiated pleomorphic sarcoma, Solitary fibrous tumor). Foram incluídos artigos publicados desde o dia 01/01/2014 até ao dia 31/03/2020, escritos em português e inglês, que representassem apenas estudos na espécie humana e com a versão completa disponível. Foram incluídos artigos de investigação e revisão sobre lipossarcoma,

leiomiossarcoma de vasos *major*, tumor fibroso solitário e sarcoma pleomórfico indiferenciado, tendo sido selecionados os de maior relevância e rigor científico, principalmente os que referiam novas abordagens a este tipo de tumor retroperitoneal. Foram excluídos todos os relatos de caso clínico, séries de casos clínicos, artigos de opinião individual ou cartas a autores, todos os artigos sobre sarcomas de outras localizações, artigos sobre tumor GIST, leiomiossarcoma uterino, sarcoma de Ewing, rabdomiossarcoma, sarcoma sinovial, tumor maligno da bainha dos nervos periféricos, sarcoma ósseo, carcinossarcoma, carcinoma sarcomatóide e sarcoma induzido por radiação. As referências desses artigos também foram analisadas para possível identificação de outras publicações a serem incluídas na revisão.

Foram selecionados 353 artigos por título e resumo, dos quais 132 preencheram todos os critérios de inclusão. A Figura 1 representa o fluxograma de seleção desses mesmos artigos.

## Apresentação Clínica

O RP não possui limites anatômicos bem definidos, correspondendo, ao espaço posterior à cavidade peritoneal. Representa uma área atravessada por múltiplos órgãos vitais, como a aorta e os seus ramos abdominais, os vasos ilíacos, a veia cava inferior (VCI) e suas tributárias e as raízes do nervo femoral. O pâncreas, o duodeno, os rins e gordura perirrenal, as glândulas suprarrenais e o cólon ascendente e descendente são órgãos do RP. Os tumores primários mais frequentes do RP são os STM primários.<sup>14</sup>

A maioria dos SRP, alguns já com volume considerável, não causa sintomatologia. Quando causam, os sintomas são pouco específicos e tardios e devem-se à compressão de estruturas anatômicas vizinhas ao tumor. O crescimento lento da maior parte dos tumores primários desta região permite um tempo de adaptação, o que pode explicar esta pobreza sintomática. Um exemplo é a compressão da VCI que, por norma, origina edema dos membros inferiores. Tal não acontece com a frequência esperada, uma vez que se desenvolve uma rede venosa colateral que permite a drenagem venosa por vasos alternativos. Já os sinais clínicos podem ser espetaculares, com a observação de massas abdominais de grande volume. Contudo, o mais comum é serem detetadas de forma incidental. Assim, tipicamente, os SRP identificam-se como tumefações não dolorosas detetadas no decurso de um exame físico de rotina ou encontrados incidentalmente num estudo imagiológico com outras indicações.<sup>1,15-18</sup>

A localização profunda é também um motivo pelo qual estes tumores podem atingir grandes dimensões antes mesmo de causarem sintomas e serem detetados.<sup>8,14,18</sup> Metade dos SRP apresenta mais de 10 cm ao diagnóstico.<sup>18,19</sup> Quando sintomáticos, os doentes queixam-se geralmente de dor abdominal,<sup>1,8,15,17,18</sup> dor lombar,<sup>16,18</sup> saciedade precoce<sup>8,16</sup> ou sintomas de obstrução do trato gastrointestinal ou genitourinário.<sup>16-18</sup> Sintomas gerais como febre, suores noturnos ou perda de peso (sintoma de apresentação em alguns casos<sup>1,16</sup>) assim como hematúria podem estar presentes, ainda que apontem inicialmente para outras neoplasias como o linfoma e o carcinoma renal, respectivamente.<sup>16</sup>

Manifestações neurológicas por compressão de estruturas nervosas como o nervo femoral ou nervo obturador ou edema dos membros inferiores podem ocorrer tardiamente.<sup>16,18</sup> A metastização ganglionar dos SRP é uma absoluta raridade daí que a palpação de gânglios inguinais aumentados não é de esperar neste tipo de tumores, apontando-nos para a possibilidade de um linfoma.<sup>16</sup>

## Abordagem diagnóstica

O diagnóstico de um tumor no RP coloca problemas de diagnóstico diferencial. Trata-se de um tumor primário do RP? Ou será da suprarrenal? É benigno ou maligno? Se é um sarcoma, qual o subtipo histológico?

A maioria dos tumores do retroperitонеu, e os sarcomas não são exceção, não têm tradução imagiológica patognomónica, nem muito menos é possível a sua distensão pela apresentação clínica.<sup>14,20</sup> Porém, como sempre em Medicina, a avaliação de um tumor retroperitoneal deve incluir uma história clínica cuidada e um exame físico completo, complementados com a estudo imagiológico abdominal e pélvico para a determinação da extensão da doença.<sup>8</sup> Nas análises laboratoriais podemos encontrar alterações pouco específicas como o aumento dos níveis séricos de proteína C reativa e leucocitose.<sup>17</sup> Em termos imagiológicos, é de esperar grande distorção da anatomia porque o tumor vai deslocar os órgãos vizinhos. A forma como o tumor se comporta na imagem pode ajudar no diagnóstico, daí que o deslocamento anterior do rim é altamente a favor de tumor primário do RP.<sup>21</sup>

A tomografia computadorizada (TC) com contraste vascular do abdómen e região pélvica é o exame auxiliar de diagnóstico mais útil para o estudo desta patologia. Tem grande valor no diagnóstico e na avaliação da extensão da doença, permitindo observar o envolvimento de órgãos adjacentes.<sup>21</sup> Assume-se também como o método *standard* para realizar o estadiamento abdominal da doença.<sup>7,18</sup>

Os pulmões são o local de metastização preferencial dos STM, e os do RP não são exceção. Assim todos os doentes com SRP devem realizar um estudo de imagem torácica aceitando-se um raio-X do tórax nos casos de sarcomas bem diferenciados. Os doentes com sarcomas com alto potencial de metastização pulmonar, como o LMS, devem realizar TC do tórax, aumentando-se, assim, a sensibilidade na deteção de metástases.<sup>16</sup>

A ressonância magnética nuclear (RMN) tem indicações precisas no estudo de doentes com SRP. Está indicada em doentes com sarcomas no contexto de uma síndrome de Li-Fraumeni.<sup>7</sup> Os indivíduos portadores desta síndrome apresentam um risco muito elevado de desenvolver neoplasias induzidas por radiação, impossibilitando, então, a utilização de meios complementares de diagnóstico com recurso a radiações ionizantes como a TC.<sup>22</sup> Outras indicações são a alergia ao contraste iodado intravenoso da TC<sup>23</sup> e a gravidez. A RMN está, ainda, indicada quando se pretende visualizar a extensão do tumor a estruturas do neuroeixo, a locais como os orifícios

vertebrais e espaços intervertebrais e às estruturas ósseas e musculares da parede posterior do RP. Nos casos de sarcomas pélvicos, as imagens multiplanares possíveis na RMN, podem ser úteis na avaliação da extensão do tumor e para o planeamento cirúrgico.<sup>7,21,23,24</sup> Quando há suspeita de envolvimento vascular ou necessidade de definir melhor as relações do tumor com um vaso *major* como a VCI, a RMN assume um papel preponderante pela melhor definição dos tecidos moles.<sup>25</sup> Com alguma frequência também é necessário o uso de ecografia abdominal ou RMN para melhor estudo de nódulos hepáticos encontrados na TC, em que há dúvidas sobre a sua etiologia.<sup>18</sup>

Não se usam por rotina, no estadiamento de sarcomas, exames como a cintigrafia óssea, a TC ou RMN cerebral nem a tomografia por emissão de positrões (PET).<sup>7</sup> Contudo, a PET, mais concretamente a PET com <sup>18</sup>F-Fluoro-2-desoxi-D-glicose (PET <sup>18</sup>F-FDG), está indicada no estudo de nódulos pulmonares suspeitos de metástases e na avaliação da extensão da doença abdominal que se suspeita ser multifocal.<sup>21</sup> Em doentes com Neurofibromatose tipo I, com a PET é possível a identificação dos neurofibromas que evoluíram para TMBNP.<sup>24</sup> Todavia, Liu et al. (2018) concluíram que esta técnica não consegue distinguir tumores benignos de malignos no espaço retroperitoneal.<sup>26</sup>

Há tumores retroperitoneais benignos e malignos que podem ser diagnosticados com base nas imagens da TC como por exemplo o angiomiolipoma renal (AML) e o LPSBD, mas num grande número de situações assim não acontece.<sup>20</sup> Num estudo retrospectivo levado a cabo em 2014 por Morosi et al., foram estudados 291 doentes com tumores retroperitoneais nos quais na TC havia critérios de suspeita de SRP. Após a cirurgia e estudo histológico das peças verificou-se que 21% dessas neoplasias não eram sarcomas.<sup>20</sup> Conclui-se que, baseados só em critérios imagiológicos, é difícil fazer diagnósticos de benignidade/malignidade e saber o tipo de tumor.

Assim sendo, é fundamental realizar uma biópsia tumoral.<sup>7</sup> A biópsia com uma agulha grossa, de 14 ou 16 gauges, percutânea transretroperitoneal é o *gold standard*. A agulha da biópsia deve ser guiada por imagem, ecografia ou TC, para se obter amostras de áreas mais heterogêneas, mais representativas do tumor e evitar zonas com necrose.<sup>27</sup> Em neoplasias de grandes dimensões, palpáveis, pode pôr-se a possibilidade de realizar uma biópsia cega do tumor. Contudo, essa prática deve ser evitada pelo risco acrescido de lesar estruturas vizinhas e o número de resultados insuficientes é maior que os descritos nas biópsias guiadas.<sup>21</sup> Num estudo realizado por Ikoma et al. (2015), não se verificou diferenças significativas na precisão diagnóstica da biópsia quer seja guiada por ecografia ou por TC.<sup>28</sup>

A biópsia é essencial para o diagnóstico diferencial entre sarcomas e outras neoplasias do RP. Quando já se sabe que se trata de sarcoma, pode valer a pena “biopsar” uma área suspeita de desdiferenciação. É também necessária nos casos em que está indicado tratamento neoadjuvante, seja por doença localmente avançada ou tratamento paliativo por doença irresssecável<sup>16</sup> ou para diagnosticar doença metastática que se apresenta como uma tumefação retroperitoneal.<sup>29</sup> A *European Society of Medical Oncology* (ESMO) defende a realização de uma biópsia pré-cirúrgica em todos os casos de SRP, salientando que o conhecimento do subtipo histológico permite otimizar a abordagem cirúrgica e ser mais assertivo na proposta de eventual tratamento neoadjuvante.<sup>30</sup>

Apesar da biópsia por agulha grossa ser segura e confiável,<sup>31</sup> há autores que a dispensam quando as imagens são patognomónicas de um LPSBD ou se não estiver programado tratamento neoadjuvante.<sup>7</sup>

Na biópsia devem ser obtidas 4 a 5 amostras de tecido para evitar erros e permitir uma avaliação histológica e molecular mais fidedigna.<sup>23</sup> A interpretação das biópsias pode ser afetada tanto pela obtenção de amostras limitadas como pela heterogeneidade dos próprios tumores.<sup>32</sup>

A maior preocupação com a biópsia é semear células malignas no trajeto da agulha.<sup>27</sup> Este risco existe, mas é mínimo e largamente compensado pela informação que se obtém.<sup>33-35</sup> A biópsia deve ser executada por via transretroperitoneal, com técnica coaxial,<sup>36</sup> e nunca por via transperitoneal. A citologia aspirativa por agulha fina raramente é útil no diagnóstico de SRP.<sup>24</sup> Uma biópsia incisional, por laparotomia ou laparoscopia, deve ser fortemente desencorajada, uma vez que requer uma intervenção cirúrgica desnecessária, expondo a cavidade peritoneal à contaminação pelas células tumorais, distorce os planos de disseção, coloca em risco estruturas neurovasculares vitais e mesmo assim pode não se obter material tecidual representativo.<sup>7</sup>

Quando numa cirurgia abdominal se encontra um tumor retroperitoneal este não deve ser alvo de qualquer intervenção, nem mesmo biópsia. Esta situação acontece com alguma frequência em contexto de patologia ginecológica anexial. Nesta situação, e no caso de não se encontrar anormalidades no útero, trompas de Falópio ou ovários, mas uma tumefação retroperitoneal pélvica, recomenda-se a conclusão da cirurgia. Os estudos de imagem devem ser revistos ou atualizados para que seja realizada uma biópsia por agulha grossa devidamente orientada. Isto aplica-se a qualquer outro procedimento cirúrgico abdominal, como por exemplo uma reparação de uma hérnia.<sup>7</sup>

O relatório histológico da biópsia de um sarcoma deve obedecer às regras mais recentes propostas pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Deve ser determinado o subtipo e grau histológico e reportadas as características citomorfológicas e arquiteturais, assim como o índice de proliferação. São muitas vezes usados estudos de imunohistoquímica, testes genéticos e moleculares para determinar a linhagem celular do tumor.<sup>19</sup>

### *Diagnóstico Diferencial*

Os sarcomas são os tumores malignos primários mais frequentes do retroperitoneu, quatro subtipos histológicos representam cerca de 80% dos casos.<sup>7,10,37-39</sup> São o LPSBD, o LPSDD, o LMS e o TFS. Outros subtipos menos frequentes são o SPI, o SS, e TMBNP.

Todavia, dois terços de todos os tumores retroperitoneais não são sarcomas<sup>16,21</sup>, neles se incluem tumores benignos neurogênicos, tumores epiteliais do rim como o carcinoma renal, tumores da suprarrenal como o feocromocitoma e o carcinoma adrenocortical, o adenocarcinoma do duodeno e o carcinoma do pâncreas, a metastização retroperitoneal de tumores primários com localização desconhecida (tumores de células germinativas e melanomas<sup>29</sup>), paragangliomas e linfomas.

Os schwannomas são os tumores benignos do sistema nervoso periférico mais comuns no RP, apresentam-se sob a forma de nódulos arredondados bem delimitados, com degeneração cística central<sup>29</sup>, aspeto importante no diagnóstico diferencial com o TMBNP. Os TMBNP's costumam invadir estruturas locais, caracterizam-se por um crescimento rápido e sintomatologia dolorosa. Os neurofibromas, com muita frequência, assumem-se como lesões em ampulheta nos espaços intervertebrais.<sup>21</sup>

Em doentes jovens do sexo masculino com tumefação abdominal na linha média e história prévia de malignidade deve ser considerado o diagnóstico de um tumor de células germinativas extragonadal ou uma metástase retroperitoneal de um tumor testicular.<sup>14</sup> Nestes casos deve ser sempre excluída uma neoplasia testicular primária pela palpação do saco escrotal e a realização de uma ecografia testicular.<sup>24</sup> Os valores séricos elevados de gonadotrofina coriônica humana ( $\beta$ -hCG) e/ou  $\alpha$ -fetoproteína (AFP) ajudam a confirmar o diagnóstico.<sup>15</sup>

Os paragangliomas ou feocromocitomas extra-adrenais ocorrem com mais frequência no RP, localizam-se adjacentes à aorta ou na bifurcação aórtica. No caso de paragangliomas

funcionantes, os doentes apresentam hipertensão, palpitações, hipersudorese e cefaleias, associadas à elevação de metanefrinas urinárias.<sup>14</sup>

A maioria dos sarcomas não metastiza para os gânglios linfáticos, daí que a presença de adenomegalias retroperitoneais direcione o diagnóstico para uma possível doença metastática ou linfoma.<sup>24</sup> O linfoma retroperitoneal apresenta-se como uma massa homogénea, sem áreas necróticas, que envolve e desloca da sua posição anatómica os vasos sanguíneos, sem os invadir.<sup>15,21,29</sup> Clinicamente podem ocorrer sintomas de febre, sudorese noturna e perda de peso e um aumento dos níveis séricos de LDH.<sup>15</sup>

Apesar de rara, deve incluir-se nos diagnósticos diferenciais a fibrose retroperitoneal, especialmente se se verificar envolvimento simétrico dos ureteres.<sup>15</sup> Usualmente ocorre como uma massa peri-aórtica circunferencial ou quase circunferencial, centrada em L4, que não desloca a aorta abdominal ou artérias ilíacas comuns. Resulta de processos inflamatórios e fibróticos do tecido adiposo retroperitoneal<sup>40</sup> secundários à toma de certos fármacos, infeções, neoplasias, cirurgias prévias e radioterapia. Os doentes queixam-se de dor abdominal e lombar muitas vezes relacionada com a compressão dos ureteres a que se associa a perda de peso, astenia e anorexia. Os níveis IgG4 podem estar elevados assim como os marcadores inflamatórios (velocidade de sedimentação e proteína C reativa).<sup>40</sup> Em estadios mais avançados pode surgir insuficiência renal pós-renal por obstrução ureteral.

Na região perirrenal, o mielolipoma adrenal (ML) e o AML, embora tumores benignos, entram no diagnóstico diferencial com o LPSBD.<sup>16</sup>

### *Características imagiológicas e anatomo-patológicas dos subtipos histológicos mais comuns*

#### **Lipossarcoma**

O LPS é o sarcoma mais prevalente no RP. Como é de esperar observa-se na TC a presença de gordura como elemento tecidual dominante. Dentro deste subtipo histológico, a variante bem diferenciada, o LPSBD, é uma massa tumoral que nas imagens da TC é homogénea, com atenuação completa de gordura por toda a lesão e septos finos. Já a variante desdiferenciada, o LPSDD, pode ser identificado como uma massa em que o conteúdo não lipomatoso é predominante, os septos são espessos e há elementos sólidos que captam contraste, no interior, adjacente ou abrangendo uma conglomeração de tecido adiposo.<sup>18</sup> Os principais diagnósticos

diferenciais a colocar com o LPSBD são o AML e o ML, ambos tumores benignos de tecido adiposo que têm origem no rim e na glândula adrenal, respetivamente.<sup>21</sup> O envolvimento do córtex renal por uma massa heterogénea com opacidades em vidro fosco mais densas que a gordura, mas menos densas que o músculo, com septos espessados e vasos intralesionais confirmam a origem renal de um AML. O ML apresenta características radiológicas comuns com o LPSBD, só podendo ser diferenciado pelo exame histológico.<sup>20</sup>

Os achados morfológicos que apoiam o diagnóstico de LPSBD incluem a proliferação de adipócitos maduros com variação no tamanho das células. Por outro lado, o LPSDD contém componentes de LPSBD justaposto a áreas de sarcoma não lipogénico de baixo ou alto grau (desdiferenciação). O componente desdiferenciado pode exibir uma grande variedade morfológica.<sup>41</sup> Nos estudos de imunohistoquímica, as expressões de MDM2 e CDK4 estão presentes na maioria dos casos e estão de acordo com a amplificação da região cromossómica 12q13-q15. A positividade de p16 aumenta a sensibilidade e especificidade na identificação e diagnóstico diferencial entre LPSBD, LPSDD e tumores adipocíticos benignos.<sup>42</sup> Kammerer-Jacquet et al. (2017) demonstraram que todos tumores MDM2 + / p16 + eram LPSBD enquanto que os tumores MDM2 - / p16 - eram todos tumores de adipócitos benignos. Todos os tumores MDM2 + / CDK4 + / p16 + revelaram ser LPSDD.<sup>32</sup> Wu et al. (2018) avaliaram alguns marcadores comuns para investigar características clínico-patológicas e comportamento biológico na análise imunohistoquímica de Lipossarcoma retroperitoneal (LPSRP) como o S-100, a vimentina e o índice proliferativo Ki-67. A expressão da vimentina e Ki-67 demonstrou maior sensibilidade para o diagnóstico de LPSRP em comparação com a proteína S-100, que estava presente predominantemente em LPSBD.<sup>43</sup>

Outros aspetos a ter em consideração na avaliação histopatológica dos LPS são o grau de esclerose e a expressão de marcadores miogénicos. Doentes com tumores com menos esclerose, têm sobrevida livre de recorrência e sobrevida global (SG) superiores<sup>44</sup> quando comparados com os que têm tumores mais escleróticos. A expressão de marcadores miogénicos, (anticorpos contra  $\alpha$ -actina do músculo liso, desmina e miogenina), está associada a um maior risco de metastização à distância (MD).<sup>45</sup> Porém Ishi et al. (2017) não encontraram, nos casos dos LPSDD, diferença prognóstica entre os tumores com diferenciação miogénica e sem diferenciação miogénica.<sup>46</sup>

## Leiomiossarcoma

Os LMS são tumores malignos de tecido muscular liso. Ocorrem com mais frequência no RP, no útero e nas extremidades. Worhunsky et al. (2015) concluíram que os LMS de diferentes locais anatómicos são tumores com comportamento biológico análogo.<sup>47</sup> No RP, originam-se muitas vezes na parede de grandes vasos. A imagem típica é a de uma massa tumoral heterogênea com captação forte de contraste na TC e que envolve a VCI.<sup>20</sup> Os LMS retroperitoneais surgem mais na VCI, mas também surgem na parede de vasos menores, como as veias renais, ou, menos frequentemente, nas veias gonadais.<sup>21</sup> Os LMS não associados à VCI apresentam-se, geralmente num estadio mais avançado. Estes tumores têm a possibilidade crescer no espaço retroperitoneal e deslocar órgãos adjacentes sem apresentar sinais, como a trombose venosa, frequentemente associada aos LMS da VCI, e que pode ser um motivo de diagnóstico da doença em fases mais precoces.<sup>25</sup> Ao corte histológico, os LMS têm uma aparência esbranquiçada ou acinzentada (carne de peixe), com necrose mínima e uma ausência total de gordura interna. Anticorpos contra a  $\alpha$ -actina do músculo liso, a desmina e caldesmon são positivos nestes tumores.<sup>41</sup> Alguns LMS podem ser positivos para o oncogene MDM2.<sup>46</sup> González-Alonso et al. (2015) encontraram uma mutação nos recetores de HER3 (oncogenes cujas mutações estão associadas a mau prognóstico em vários tipos de tumores sólidos), não descrita anteriormente, em doentes com LMS retroperitoneais.<sup>48</sup>

## Sarcoma Pleomórfico Indiferenciado

O SPI, anteriormente designado por histiocitoma fibroso maligno, apresenta-se como uma massa de grande volume, heterogênea, com necrose e hemorragia intratumoral, geralmente com morfologia lobulada e margens bem definidas devido à presença de uma pseudocápsula. São sarcomas agressivos sem linhagem celular identificável quando baseados na morfologia e na imunofenotipagem.<sup>42</sup> Em qualquer doente com suspeita de SRP concomitante com um hematoma espontâneo deve ser considerado o diagnóstico de SPI, visto estes tumores serem muito propensos a hemorragia. A histologia deste tipo tumores é variável e pode revelar vários padrões morfológicos sendo necessário recorrer a testes de imunohistoquímica, não para confirmar SPI, mas antes para excluir outros tumores pleomórficos. Assim, o diagnóstico de SPI é um diagnóstico de exclusão após se eliminarem outros diagnósticos.<sup>41</sup> Na suspeita de um LMS com marcadores de tecido muscular negativos, a expressão da proteína SRC pode ser útil como marcador diagnóstico de um SPI.<sup>49</sup> Na distinção entre um LPSDD e um SPI, a ausência de amplificação 12q13-q15 e da expressão MDM2 e CDK4 na imunohistoquímica são sugestivas de SPI.<sup>50</sup>

## Tumor Fibroso Solitário

O TFS, anteriormente designado por hemangiopericitoma, é um tumor mesenquimatoso fibroblástico. São tumores sólidos, de grandes dimensões, bem circunscritos e hipervascularizados à periferia.<sup>21,41</sup> Na histologia, a aparência é variável. Alguns tumores são hipercelulares, outros densamente hialinizados e alguns hipocelulares (estes com áreas mixóides). Existe uma variante de TFS que é rica em adipócitos maduros e pode ser confundida com um LPSBD.<sup>21,41</sup> O comportamento de um TFS é imprevisível, varia desde as formas mais indolentes e benignas, até às mais agressivas, com taxas elevadas de recidiva local e metastização à distância (MD).<sup>51,52</sup> Na literatura é reconhecida a relação desta neoplasia com a fusão recorrente do gene NAB2-STAT6, no cromossoma 12q13, sendo provavelmente um dos principais contribuintes para a sua patogénese.<sup>51-53</sup> Ullman et al. (2019) descobriram que a presença de anticorpos policlonais para PAX8 na imunohistoquímica era característica de TFS. A avaliação histológica apoiada pela análise molecular para a fusão do gene MDM2 pode ser necessária em alguns casos para diferenciar o TFS do LPS com desdiferenciação fibroblástica.<sup>54</sup>

### *Sistema de Estadiamento e nomogramas*

O estadiamento de SRP é feito com TC do tórax, do abdómen e da região pélvica.<sup>7</sup> Torna-se de extrema relevância principalmente em doentes com LMS, em que 50% exibem metástases pulmonares na apresentação.<sup>24</sup> Nos casos de sarcomas de baixo grau, ou bem diferenciados, em que o risco de MD é praticamente inexistente pode ser suficiente um raio-X do tórax com duas incidências.<sup>13</sup> O sistema mais actualizado para o estadiamento de STM e sarcomas ósseos é o proposto na 8ª edição do Manual de Estadiamento do Cancro da *American Joint Committee on Cancer / Union for International Cancer Control* (AJCC/UICC).<sup>55,56</sup> Ao contrário dos sistemas de estadiamento para outros tipos de cancros que têm em conta 3 fatores, o T para o tamanho do tumor primário (maior diâmetro) ou camadas da parede do órgão invadidas, o N para a metastização em gânglios linfáticos e o M para a MD, o sistema para STM e sarcomas ósseos inclui o G que representa o grau histopatológico do tumor.<sup>56</sup> Isto deveu-se ao facto dos 3 fatores em conjunto não refletirem devidamente o valor prognóstico de todos os tipos de sarcomas considerados na classificação da OMS e porque os STM, principalmente os mais comuns, raramente apresentam invasão de nódulos linfáticos, o que limitava o estadiamento a dois fatores.<sup>56</sup> As grandes mudanças trazidas pela 8ª edição em 2017 (ver Tabela 1) em relação às anteriores, no que concerne aos STM, foram <sup>55</sup>:

- Descrição do estadiamento separadamente de acordo com a localização:
  - Tronco e extremidades;
  - Retroperitoneu;
  - Cabeça e pescoço;
  - Abdómen e sistema esplâncnico.
- Classificação em 3 graus histopatológicos, baseado no sistema proposto pela *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer* (FNCLCC) em 2013 (ver Tabela 2), que calcula *scores* tendo em conta a diferenciação tumoral, a contagem mitótica e o grau de necrose tumoral<sup>30,57</sup>:
  - Grau 1 – Baixo grau;
  - Grau 2 e 3 – Alto grau.
- Para sarcomas retroperitoneais, um tumor anyTN1M0anyG é considerado do estadio IIIB;
- O T (tamanho do tumor) é dividido em 4 categorias:
  - T1: ≤5cm;
  - T2: >5 cm e ≤10cm;
  - T3: >10cm e ≤15cm;
  - T4: >15cm.
    - No T, a relação do tumor com a fáscia superficial (profundidade do tumor) já não é considerada.

O grau histológico deve ser calculado antes de iniciar qualquer tratamento sistémico ou radioterapia.<sup>30</sup>

Em 2017, Cates, numa coorte de 3703 doentes com SRP pertencentes à base de dados SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), avaliou a acuidade prognóstica da 7ª e 8ª edições, tendo demonstrado que a mais recente, ao subdividir o tamanho do tumor em quatro classificações T, não melhorou essa acuidade pois deixa de parte fatores como o subtipo histológico, multifocalidade e a extensão do tumor a estruturas vizinhas.<sup>58</sup> Neste sentido foram criados os nomogramas. Estes geram uma 'pontuação de risco' para cada doente individualmente com base em parâmetros específicos do modelo. Em 2002, foi elaborado um dos primeiros nomogramas para STM que previa o risco de morte a 12 anos após tratamento cirúrgico para um tumor primário não metastático (figura 2), segundo a sua localização.<sup>59</sup> Anos mais tarde, em 2013, Gronchi propôs nomogramas para SRP onde se pode prever a 7 anos, a SG (figura 3) e a sobrevivência livre de doença (figura 4) em doentes com SRP primário. Estão incluídos fatores

como o subtipo histológico e a multifocalidade.<sup>11</sup> Raul et al. (2016) testaram a validade deste nomograma e concluíram que fornecia uma estimativa mais individualizada e relevante da SG em comparação com a classificação do AJCC, podendo ser generalizado para doentes submetidos a cirurgia para SRP em centros especializados.<sup>60</sup> Em 2019, o TARPSWG desenvolveu nomogramas para prever, num período de 6 anos, a sobrevivência livre de doença (figura 5) e a SG (figura 6), para doentes submetidos a ressecção de SRP localmente recorrente. Nestes nomogramas está incluído o número de órgãos ressecados na primeira cirurgia.<sup>61</sup>

### *Outcomes e Fatores de prognóstico*

Quando comparados com sarcomas de outras localizações, os doentes com SRP têm tumores de maiores dimensões, maior frequência de margens cirúrgicas positivas, maior variabilidade de subtipos histológicos, taxas mais elevadas de recorrência local e pior SG.<sup>62</sup>

A SG de um doente com SRP é influenciada pelo *status* funcional, sexo, estadió do AJCC, grau tumoral, subtipo histológico, tamanho do tumor e extensão da ressecção. A sobrevida livre de progressão depende também do estadió do AJCC, grau e extensão da ressecção.<sup>63-65</sup> Os principais fatores preditivos para uma melhor sobrevida são o baixo grau tumoral, idade mais jovem, tumores de menores dimensões e a histologia ser LPS.<sup>66</sup> A idade do doente, superior a 55 anos, ao diagnóstico parece diminuir a sua taxa de sobrevivência em 5 anos (89,59% vs. 63,1%).<sup>67</sup> O grau do tumor FNCLCC<sup>68</sup> foi o fator de prognóstico com mais impacto na sobrevivência livre de MD na coorte de Chou et al. (2016).<sup>69</sup>

O subtipo histológico é o fator de prognóstico mais importante a ser considerado nos SRP.<sup>37,38</sup> O risco de haver invasão de órgãos vizinhos pode ser antecipada pelo conhecimento do subtipo histológico do SRP. Quando existe invasão há diminuição da SG.<sup>9</sup> Na literatura existem inúmeros trabalhos de investigação na determinação da SG, do risco de RL e de MD em doentes com SRP. Para os subtipos histológicos mais frequentes de SRP, a SG variou entre 57% e 67% a 5 anos.<sup>10,38,63</sup>

Um dos mais importantes estudos realizados neste âmbito, decorreu em 2016 e envolveu 1007 doentes de 8 centros de referência no tratamento de sarcomas europeus e norte-americanos.<sup>10</sup> Num período de 8 anos, o LPSBD apresentou valores de SG acima de 80%, com um terço dos tumores a recorrer localmente, com uma taxa de MD de praticamente 0%. Por outro lado, a maioria das mortes por LMS estavam relacionadas com doença metastática, a taxa de metastização foi de 50% aos 8 anos. A SG ronda os 40% e um risco de RL a rondar os 10%. A

frequência da MD parece diminuir após 5 anos da ressecção, podendo-se afirmar que um indivíduo sem doença ao fim de 8 anos está curado. No meio do espectro encontram-se o TFS e o LPSDD apresentando uma taxa de sobrevida a 8 anos, de 75% e 43,9%, respetivamente. O TFS está associado a baixas taxas de RL e MD. Já os doentes com LPSDD têm percentagens de RL e MD de 40% e de 20% respetivamente. O LPSDD de grau II foi associado a uma SG de 8 anos de 50%, quase exclusivamente relacionado ao risco de RL (que era de aproximadamente 50%, comparado com um risco de DM inferior a 10%). Os padrões foram semelhantes ao LPSBD, embora os intervalos da doença tenham sido mais curtos e a probabilidade de morte no período de 8 anos foi maior. O LPSDD de grau III foi associado a uma SG de 30% em 8 anos, o pior de todo o grupo de SRP.<sup>10</sup>

Keung et al. (2018) demonstraram que os LPSBD retroperitoneais com critérios descritivos anatomopatológicos de atipia citológica, áreas mixóides, inflamatórias ou escleróticas comportam-se de forma mais agressiva do que os tumores típicos (tumor lipomatoso atípico). Têm taxas de recorrência local mais elevadas (83,3% vs. 38,5%) e SG inferior.<sup>70</sup> O TFS tem um curso indolente. Poucas RL e DM foram observadas a 5 anos, uma vez que a variante clássica, a com melhor prognóstico, é a mais comum no RP.<sup>38</sup> Os SPI's encontram-se no extremo no que concerne ao comportamento biológico, uma vez que apresentam uma SG de 2,8 anos e um tempo livre de doença até à recorrência de 1 ano.<sup>71</sup>

Tseng et al (2014) demonstraram que a doença locorregional multifocal não afeta uniformemente a SG em indivíduos com LPSRP. Em doentes com LPSBD de novo, ou com LPSDD recorrente, a presença de dois ou mais tumores não parece influenciar a SG em comparação com a presença de apenas um tumor.<sup>72</sup> Outro fator de prognóstico identificado na literatura, a ter em conta nos SRP, é o índice proliferativo ki-67. Índices proliferativos elevados estão associados a uma SG pior.<sup>73</sup>

*Outcomes* e fatores de prognóstico, relativos ao tratamento cirúrgico, em doença primária ou recorrente e à terapia adjuvante (RT e QT) serão discutidos na secção “Abordagem terapêutica”.

## Abordagem terapêutica

Antes de iniciar qualquer tratamento, um doente com diagnóstico ou suspeita de SRP deve ser avaliado num centro de referência e por uma equipa multidisciplinar. Esta deve incluir radioncologistas, patologistas, cirurgiões oncológicos e oncologistas especializados.<sup>7,74,75</sup> Os cuidados anestésicos e cirúrgicos evoluíram nas últimas décadas permitindo diminuir a morbilidade e a mortalidade inerentes à ressecção de grandes massas tumorais, muitas vezes alargada a outros órgãos e vasos. Quando realizada em centros com muita experiência, a cirurgia dos tumores retroperitoneais é segura e associada a taxas de mortalidade peri-operatória inferiores a 5%.<sup>76</sup> A centralização da abordagem de tumores raros como os SRP associa-se a taxas mais elevadas de ressecabilidade tumoral e a maior número de ressecções multiviscerais, fator decisivo para a obtenção de margens cirúrgicas R0, sem comprometer a mortalidade peri-operatória.<sup>6</sup> Estas cirurgias são normalmente realizadas em hospitais de grande volume, ou académicos, que têm mais recursos e onde é mais fácil constituir equipas multidisciplinares e contabilizar experiência cirúrgica, um importante fator de prognóstico.<sup>77,78</sup>

A ressecção cirúrgica primária é o único tratamento curativo disponível para todos os subtipos histológicos de SRP.<sup>79</sup> Os doentes não selecionados para ressecção apresentam doença metastática à distância ou doença intra-abdominal multifocal.<sup>80</sup>

Os SRPs são considerados irresssecáveis quando invadem ou envolvem completamente os principais vasos. Nestes incluem-se a artéria mesentérica superior, a veia mesentérica superior, o tronco celíaco ou quando há invasão extensa de múltiplos órgãos. O estado geral do doente e as comorbilidades são fatores a ter em conta na decisão de operar ou não o doente.<sup>81</sup>

### *Tratamento cirúrgico*

A ressecção do tumor com margens cirúrgicas negativas é o objetivo principal da cirurgia. A ressecção R0 tem grande impacto na RL e na SG.<sup>82,83</sup> A ressecção cirúrgica incompleta é assim um dos fatores de risco com forte impacto na recidiva precoce e baixa sobrevida em indivíduos com SRP.<sup>57</sup> Há dificuldade em conseguir margens negativas á volta tumores de grandes dimensões o que resulta na presença de margens microscópicas positivas (R1).<sup>84</sup> Sobre o impacto das margens Stahl et al. (2017), numa coorte de 4015 doentes, observaram que os indivíduos com ressecções cirúrgicas R0 apresentavam um tempo de sobrevida livre de doença superior face aos sujeitos com ressecção cirúrgica R1 (92 meses contra 70 meses).<sup>66</sup>

O acesso para a cirurgia dos SRP é geralmente por laparotomia mediana, com uma incisão que permita uma exposição adequada de forma a proceder à remoção do tumor, respeitando as regras de ressecção oncológica (não romper o tumor e não desfazer aderências). Na realidade, é difícil saber se existe uma verdadeira invasão tumoral ou uma simples aderência inflamatória. Contudo, a abordagem cirúrgica é a mesma: não desfazer.<sup>2</sup> Assim, não é de admirar que a ressecção multivisceral seja prática corrente na cirurgia dos tumores retroperitoneais e frequentemente necessária para atingir margens negativas.<sup>68</sup>

O produto de ressecção deve ser uma única peça. A opção mais aceite é a ressecção em bloco: tumor e órgãos/estruturas (gordura, músculo) a ele aderentes. Outra opção é a cirurgia compartimental: remoção do tumor e de todos os tecidos e órgãos aderentes e não aderentes. Esta segunda opção é defendida por autores Italianos e franceses, porque, na sua experiência, os doentes apresentavam taxas de recidiva local menores quando comparados com a ressecção em bloco, sem aparente alteração da SG dos doentes.<sup>79,81</sup> Nesta técnica, o RP é visto como um compartimento, à semelhança do que acontece nas extremidades. O tumor é completamente excisado em bloco com o cólon, rim e toda a gordura perirrenal e retroperitoneal e músculo psoas ipsilaterais, independentemente do seu envolvimento.<sup>85</sup> A definição de compartimento é fácil em tumores lateralizados no RP, o mesmo não se passa nos tumores de localização mais central. A ressecção concomitante de órgãos contíguos invadidos, ou não, pelo tumor, nas mãos de cirurgiões oncológicos experientes, proporciona melhores resultados em termos de controlo tumoral local, sem aumento significativo da morbimortalidade.<sup>82,86,87</sup>

As taxas de sobrevivência livres de recidiva local aos 5 anos são na ressecção em bloco de 42% a 59% (taxas de recidiva altas), o que estimulou a necessidade de uma abordagem mais agressiva, compartimental, com taxas de recidiva 3 vezes menores. O TARPSWG reportou uma diminuição significativa da recidiva local com a cirurgia compartimental, mas com aumento da morbilidade e sem alteração da SG.<sup>10,39</sup> Em 2017, o TARPSWG não encontrou associação entre a morbilidade cirúrgica e a taxa de SG dos doentes. Ressecções conhecidas por implicarem maior morbilidade, como as que envolvem uma pancreatectomia caudal, esplenectomia, ressecções vasculares *major* ou pancreatoduodenectomia, devem ser realizadas somente após consideração cuidadosa dos riscos relativos.<sup>39</sup> Ikoma et al. (2017) verificaram que, no caso dos LPSBD, a ressecção concomitante de órgãos não se associou a melhoria da SG nem do tempo livre de doença. A invasão local é rara e a ressecção concomitante de órgãos foi associada a um risco aumentado de complicações pós-operatórias.<sup>88</sup> Mantém-se por isso a controvérsia sobre o grau de agressividade cirúrgico mais aconselhado nos SRP.<sup>81</sup>

Alguns autores propõem uma abordagem individualizada em função do subtipo histológico, dado ser o fator que mais influencia os padrões de recidiva. Assim, para os LPSBD, que têm um risco elevado de recidiva local e um risco quase nulo de MD, é aconselhada uma abordagem menos agressiva. Já os LPSDD apresentam altas taxas de recidiva tanto locais e como à distância, justificando-se uma cirurgia mais agressiva, compartimental.<sup>2</sup>

Os órgãos com mais frequência sacrificados na cirurgia dos SRP são o cólon e o rim. É frequente também a ressecção e reconstrução vasculares, mais vezes da VCI.<sup>89</sup> A função renal pós nefrectomia mantém-se estável para a maioria dos doentes, sem progressão de uma possível doença renal crónica de base ou necessidade de terapia de substituição renal.<sup>90,91</sup> Quando se prevê a realização de uma nefrectomia, deve ser efectuado o estudo funcional do rim contralateral para avaliar a sua função antes da cirurgia.<sup>92</sup>

Não é demais insistir que a ressecção fragmentada do tumor ou ressecções R2 (margens cirúrgicas macroscópicas positivas), a fim de preservar órgãos como o rim e outros, não devem ser realizadas.<sup>93</sup> A tentativa peri-operatória de esclarecer se há uma verdadeira invasão pode levar à rotura do tumor, sementeira de células e disseminação peritoneal.<sup>94</sup> Após uma ressecção cirúrgica primária inadequada de um SRP (especialmente se for LPS), Nizri et al. (2019) mostraram que se for possível uma re-intervenção que permita ressecção R0, os *outcomes* a curto e longo prazo são semelhantes aos de uma ressecção primária bem-sucedida.<sup>95</sup>

Uma das estruturas frequentemente implicada na ressecção em bloco de um SRP é a VCI. O seu envolvimento por LPS geralmente ocorre por invasão local. O LMS, por outro lado, cresce diretamente do músculo liso da parede do vaso. A ressecção e reconstrução vasculares são seguras e viáveis em SRP.<sup>96</sup> O tipo de abordagem cirúrgica da reconstrução vascular não parece ter influência na sobrevida dos indivíduos.<sup>97</sup>

### *Papel da radioterapia e da quimioterapia*

A alta taxa de recidiva local após o tratamento cirúrgico levou a que se investigasse a utilidade da RT no tratamento dos SRP.

Com a associação da RT à cirurgia, houve um aumento da SG dos doentes quando comparada com o tratamento cirúrgico isolado,<sup>64,67,98,99</sup> principalmente nos casos de SRP de alto grau e de grandes dimensões,<sup>100</sup> e uma diminuição da taxa de RL.<sup>68,98</sup> O TARPSWG, em 2019, publicou os resultados de um estudo sobre o impacto da RT nos LPSRP localizados. A incidência de

RL aos 8 anos nos doentes tratados com cirurgia mais RT *versus* apenas cirurgia foi de 11,8% e 39,2%, respectivamente.<sup>101</sup>

A toxicidade da radiação a curto prazo inclui fadiga, eritema e descamação da pele, além da toxicidade específica do local irradiado.<sup>92</sup> Com a utilização de um expansor de tecidos é possível afastar o intestino delgado, prevenindo enterites rádicas, e garantir doses de radiação mais elevadas com melhor efeito terapêutico e com toxicidade aceitável.<sup>102</sup> Bishop et al. (2015) verificaram que a taxa de complicações devidas à RT foram mais elevadas quando se administrou RT pós-operatória e em doses pós-operatórias superiores a 60 Gy. Recomendaram, então, que, caso haja indicação para RT, esta seja pré-operatória e em doses de 50,4 Gy, em 28 frações diárias.<sup>63</sup>

Embora a RT neoadjuvante seja um tratamento estabelecido para uma variedade de outras entidades tumorais, as evidências sobre o tratamento pré-operatório nos casos de SRP ainda são indeterminadas e são necessários mais estudos randomizados para avaliar a sua real eficácia e segurança.<sup>103</sup> A RT pré-operatória está associada a um aumento da probabilidade de ressecções cirúrgicas R0.<sup>66</sup> Possui várias vantagens: o volume do tumor pode ser claramente demarcado; a própria massa atua como um expansor de tecido, deslocando o tecido normal adjacente, incluindo o intestino delgado que pode estar no campo de tratamento.<sup>104,105</sup> Verificou-se que a RT neoadjuvante diminui os riscos de sarcomatose peritoneal<sup>106</sup> e esteriliza a pseudocápsula tumoral, que também fica mais espessa, facilitando a dissecação cirúrgica. Esta modalidade pode induzir uma redução do volume tumoral, permitindo a ressecção de um tumor previamente considerado irressecável.<sup>104,105</sup> O estudo STRASS, randomizado de fase III, organizado pela *European Organization for Research and Treatment of Cancer*, encontra-se a decorrer para definir o papel da RT neoadjuvante no tratamento de SRP.<sup>107</sup>

A radioterapia intra-operatória (IORT) é a administração de RT durante a cirurgia. Tem a vantagem de as estruturas limitadoras de dose de radiação adjacentes ao tumor, como o intestino, poderem ser deslocadas para longe do leito do tumor e protegidas. O tratamento com cirurgia, IORT e radioterapia externa (ERBT) neoadjuvante é viável e associa-se a um bom controlo local e SG, com morbilidade aceitável.<sup>69,108</sup> O objetivo da associação de IORT com EBRT é por este último abranger não apenas o tumor primário, mas também tecidos adjacentes que podem potencialmente abrigar doença microscópica.<sup>92</sup> Na série retrospectiva de Lane et al. (2015), a RT peri-operatória é um preditor independente de melhoria da SG e da sobrevida livre de recorrência, principalmente em doença recorrente.<sup>109</sup>

A radioterapia adjuvante é usada quando a morbilidade da ressecção em bloco é considerada significativa ou tecnicamente não foi possível garantir margens livres de tumor. Isto acontece na proximidade de corpos vertebrais, grandes vasos e musculatura da parede abdominal e a forma de obter controlo local da doença é com RT. Todo o esforço deve ser no sentido de diminuir os campos a irradiar e usar doses adequadas.<sup>110,111</sup> Com a RT com protões (os feixes de protões não espalham a radiação no trajeto) é possível realizar uma terapêutica mais dirigida, com menor efeito lesivo no intestino, permitindo o aumento da dose em função do volume do tumor.<sup>110</sup> No entanto, a RT pós-operatória apresenta uma alta toxicidade visceral, particularmente intestinal.<sup>104</sup> Numa análise do banco de dados SEER, publicada em 2015, só 30% dos doentes que receberam RT adjuvante no pós-operatório apresentaram melhoria da sobrevida, mais expressiva nos casos de SRP de alto grau.<sup>110</sup>

Também foi explorada a possibilidade do uso da Braquiterapia (BT). Lu et al. (2017) verificaram que a ablação com microondas combinada com BT com radioisótopo <sup>125</sup>I se mostrava eficaz no controlo local da doença em LPSRP com uma tolerância aceitável, por parte dos doentes.<sup>112</sup> Não foram, ainda, definidas as suas indicações.

O papel da QT, seja em tratamento neoadjuvante ou adjuvante da ressecção cirúrgica, não se encontra totalmente esclarecido. Existem poucos ensaios randomizados, e mesmo os estudos retrospectivos já publicados são pouco consistentes e não permitem retirar conclusões sobre a eficácia e segurança da sua administração. O seu uso não é recomendado fora do contexto de ensaios clínicos. Vários estudos têm sido realizados, ensaiando esquemas terapêuticos, mas de momento os resultados são pouco promissores.

Em 2015, Miura et al. levaram a cabo um estudo com 8653 doentes com o objetivo de perceber o impacto da QT na sobrevivência de doentes com SRP submetidos a ressecção cirúrgica. Foram selecionados para tratamento adjuvante os doentes com fatores de mau prognóstico: ressecção R2, sarcomas de alto grau e sarcomas com mais de 10 centímetros. Concluíram que não houve melhoria da sobrevida a longo prazo.<sup>113</sup>

Também em 2015, Jakob et al., avaliaram a eficácia e segurança da combinação de um agente antiangiogénico, o sunitinib, com RT como terapêutica neoadjuvante em SRP. Verificou-se efeito sinérgico entre o antiangiogénico e a RT. Os investigadores concluíram que a associação é segura e tolerável, sem influenciar a morbilidade pós-operatória. Não houve, no entanto, avaliação de impacto na sobrevida, nem o efeito sobre a taxa de ressecabilidade, mas daí saíram linhas de investigação cujo resultado ainda se desconhecem.<sup>114</sup>

Adicionalmente, Datta et al. (2017), nos Estados Unidos, reviram uma base de dados com 3982 doentes operados por SRP e verificaram que só 10% foram tratados com QT adjuvante. Foram incluídos para QT doentes com tumores G2 e G3, tumores maiores que 10 cm de todos os subtipos histológicos e doentes em que as margens cirúrgicas foram positivas. Após um seguimento médio de 52 meses, não houve melhoria da SG dos doentes, exceto nos que tinham SS, embora sem atingir significado estatístico.<sup>115</sup>

Decorre desde 2017 um estudo de fase II em que se pretende avaliar a eficácia do uso isolado de nivolumab (anti-PD1) ou em associação com o ipilimumab (anti-CTLA4) e RT como tratamento neoadjuvante de SPI ou LPSDD. Resultados preliminares apontam para efeitos terapêuticos promissores, particularmente em doentes com SPI.<sup>116</sup>

Um segundo estudo randomizado está, em preparação: o estudo STRASS 2 – EORTC-1809-STBSG, destinado a ser um estudo internacional randomizado, multicêntrico e aberto de fase 3, com estratificação por histologia tumoral específica e incluindo apenas LPSDD de alto grau e LMS. O objetivo é avaliar se a QT neoadjuvante seguida de cirurgia *versus* cirurgia isolada reduz o desenvolvimento de MD.<sup>117</sup>

### *Tratamento de doença recorrente*

A recorrência após a ressecção de um SRP primário ocorre em mais de metade dos doentes. Independentemente das margens obtidas na primeira ressecção, a recorrência é igualmente distribuída entre loco-regional e à distância. A recorrência leva a uma redução significativa da SG dos indivíduos.<sup>71</sup> A possibilidade de cura em doentes após RL é baixa e por isso, torna-se importante considerar a potencial morbilidade de uma nova cirurgia.<sup>118</sup> As recorrências são geralmente nos dois primeiros anos após a cirurgia primária. O seguimento destes doentes deve ser exaustivo neste período, até porque recorrências menores são mais fáceis de ressecar, mas também mais difíceis de localizar.<sup>119</sup> Recomenda-se a realização de um TC toracoabdominopélvico de 6 em 6 meses, nos primeiros 2 anos. Se for encontrada uma lesão suspeita de recidiva deve ser alvo de biópsia.<sup>119-121</sup> Os doentes com doença ressecável devem ser operados com mais celeridade se for previsível que um aumento de tamanho, ainda que ligeiro, possa tornar a doença irressecável.<sup>119</sup> É importante ter em conta que em SRP não lipomatosos e nos doentes em que as margens cirúrgicas não puderem ser adequadamente estabelecidas na análise histopatológica da peça cirúrgica, deve-se oferecer um *follow-up* mais apertado de modo a detetar mais precocemente recidivas e permitir um início precoce do tratamento.<sup>83</sup>

A cirurgia das recidivas dos SRP deve ser mais conservadora, consistindo na remoção do tumor e dos órgãos invadidos diretamente, em vez de realizar uma excisão mais ampla, como está preconizado para os SRP primários.<sup>38,118</sup> Em RL's de LPSBD de baixo grau assintomáticos com crescimento lento (menos de 1 cm por mês), pode optar-se por um período de vigilância inicial, sem compromisso da SG.<sup>119</sup> Rhu et al. (2019) tentaram perceber qual seria a duração máxima ideal para retardar a ressecção cirúrgica na suspeita de recorrência de um LPSRP. A cirurgia podia ser protelada até 3 meses, uma vez que intervalos mais curtos não se associaram a melhoria na sobrevida livre de doença. Porém, em períodos superiores, os resultados foram piores.<sup>122</sup> Num outro trabalho, os mesmos autores estudaram o fenómeno de hibernação tumoral (tumores que não crescem durante um certo período de tempo) e os doentes com tumores suspeitos de RL que não cresceram durante um certo período de tempo apresentaram um prognóstico mais favorável.<sup>120</sup>

A cirurgia das recorrências é tecnicamente mais difícil devido à perda de planos de disseção originais e à distorção das relações anatómicas.<sup>121</sup> A taxa de ressecção completa diminui significativamente a cada RL subsequente,<sup>123</sup> com diminuição progressiva da importância da histologia na predição de sobrevida.<sup>119</sup> O número de lesões diagnosticadas na altura da deteção da recidiva influencia o tratamento e tem impacto no pronóstico.<sup>72</sup>

O tratamento sistémico e a RT podem nalgumas situações aumentar a ressecabilidade dos tumores recorrentes, por diminuírem o tamanho das massas tumorais.<sup>119</sup>

### *Tratamento de doença metastática e localmente avançada*

Existem poucas opções para o tratamento de SRP metastáticos. A melhor possibilidade de sobrevivência a longo prazo de um doente com SRP metastático envolve a ressecção do tumor primário e a metastasectomia. É considerada a estratégia de tratamento preferida para a doença oligometastática em doentes adequadamente selecionados. O tumor primário e as metástases devem ser completamente ressecáveis e controláveis com terapias ablativas como radiofrequência ou ablação por microondas e os doentes devem apresentar um bom estado geral.<sup>124</sup> A função pulmonar deve ser otimizada antes da metastasectomia pulmonar. Estes doentes devem fazer provas de função respiratória pré-operatórias.<sup>125</sup> Em indivíduos com metástases hepáticas de grande volume, a quimioembolização transarterial pode ser uma opção.<sup>126</sup> Raramente está indicada cirurgia paliativa para alívio sintomático.<sup>127</sup>

O tratamento sistémico deve ser usado em primeira linha, em doentes que apresentam doença primária com metástases síncronas ou na doença metastática irresecável.<sup>124</sup> As antraciclinas foram os primeiros agentes quimioterápicos a demonstrar atividade em STM. A doxorubicina representa a primeira linha de tratamento na doença metastática. A maioria dos estudos sobre o uso da QT em STM envolve sarcomas das extremidades ou da parede torácica. Colocam-se algumas dúvidas se é possível extrapolar esses resultados para tumores retroperitoneais.<sup>4</sup>

Em vários ensaios randomizados, os esquemas combinados de antraciclinas e de agentes alquilantes demonstraram uma maior frequência de eventos adversos face ao uso de antraciclinas isoladamente.<sup>128,129</sup> Contudo, comparando o uso isolado da doxorubicina com a administração conjunta de doxorubicina e ifosfamida como tratamento de 1ª linha, o tempo livre de progressão da doença foi 2 a 8 meses maior para a modalidade combinada.<sup>129</sup> Demetri et al. (2016), num estudo comparativo entre a trabectedina e a dacarbazina, em doentes tratados previamente com uma antraciclina, mostraram um benefício significativo para a trabectedina, com redução de 45% do risco de progressão da doença e morte em comparação com a dacarbazina. Os efeitos adversos mais comuns da trabectedina foram a mielossupressão e a elevação transitória das transaminases.<sup>130</sup> Noutro estudo randomizado, Schöffski et al. (2016) pretenderam comparar a SG em doentes com LPS e LMS que receberam eribulina com a dos doentes que receberam dacarbazina, tratamento de segunda linha em STM metastáticos. Obteve-se um maior aumento da SG com a eribulina, que com a dacarbazina.<sup>131</sup>

A doença metastática nos SRP deve-se predominantemente aos LMS, para os quais foram desenvolvidas várias linhas de quimioterapia e agentes biológicos ativos. Já nos LPS, embora tipicamente mais associados a RL, as opções para tratamento sistémico disponíveis são menores e menos eficazes, pois, por norma, os LPS são quimiorresistentes.<sup>118</sup> Alguns dados retrospectivos indicaram que, em doentes com LPSDD de alto grau, a administração contínua com uma bomba perfusora de ifosfamida se associava a menos efeitos alterais, quando comparado com a administração de ifosfamida fracionada em altas doses.<sup>132</sup> O SS (o subtipo histológico de SRP mais quimiossensível) é particularmente sensível a agentes alquilantes (ifosfamida), especialmente em administração neoadjuvante. Outros SRP como o TFS, o SPI e o TMBNP são quimiorresistentes.<sup>133</sup> A gemcitabina e o docetaxel são utilizados para o SPI e a gemcitabina e dacarbazina para LMS.<sup>4</sup> Existe um interesse crescente em terapias direcionadas anti-angiogénicas, como o sunitinib e o pazopanib, no cenário metastático de um TFS, por ser caracteristicamente muito vascularizado.<sup>52</sup>

As análises moleculares e genéticas permitirão a diferenciação entre os doentes que provavelmente vão responder à QT, e aqueles em que isso não vai acontecer, facilitando uma abordagem progressivamente mais individualizada.<sup>4</sup> O olaratumab, um anticorpo monoclonal contra o recetor- $\alpha$  do fator de crescimento plaquetário, quando associado à doxorrubicina, permitiu aumentar a eficácia desta, em LPS.<sup>12</sup> Outros agentes sob avaliação são os inibidores de MDM2 ou CDK4 (palbociclib), que demonstraram alguma eficácia em LPS.<sup>12,134</sup>

## Sumário final

Os SRP são tumores raros, a sua abordagem é complexa e requiere a intervenção de uma equipa multidisciplinar, de preferência, em centros de referência.

Estes tumores, pela pobreza sintomática a que estão associados, são diagnosticados tardiamente quando já são muito volumosos, o que coloca problemas de abordagem terapêutica.

O estudo inicial recomendado deve ser levado a cabo com um TC abdominopélvico e biópsia transretroperitoneal de agulha grossa.

A ressecção cirúrgica dos SRP é o único tratamento que pode ser curativo, mas para isso a ressecção deve ser completa (R0).

Metade dos doentes operados com intensão curativa vão recidivar localmente ou à distância, acontecimentos que tornam o prognóstico mais sombrio.

Os subtipos histológicos mais frequentes são o LPS e o LMS. Cada subtipo tem um comportamento biológico diferente, sendo fundamental o seu conhecimento para planear, não só o tratamento, mas também o seguimento, pois o tipo de recidiva é diferente.

A ideia de tratamento individualizado em SRP tem ganho adeptos. Os progressos com os estudos de imunohistoquímica, moleculares e genéticos têm permitido determinar, com cada vez mais acuidade o subtipo histológico e, dentro de cada subtipo, variantes com comportamento biológico diferente, que convém conhecer para se poderem tratar de forma individualizada.

A radioterapia quando estiver indicada deve ser neoadjuvante. Radioterapia adjuvante não deve ser usada nos casos de SRP bem diferenciados. Em tumores de grau intermédio ou alto deve ser ponderado o seu uso assim como nos casos de ressecção R2.

A quimioterapia adjuvante não está indicada no tratamento de SRP. É o tratamento de 1ª linha em SRP metastáticos ou localmente avançados. A modalidade neoadjuvante ainda não se provou completamente eficaz, mesmo em associação com a RT.

## Conclusão

Apesar de alguns avanços científicos sobre o assunto SRP, a conclusão mais frequente da maior parte dos artigos revistos ainda é: “...MAIS ESTUDOS SÃO NECESSÁRIOS!”. Mantém-se, portanto, a procura de respostas.

A solução começa pela referência dos doentes para centros especializados em tratamento de sarcomas para haver casuística. Assim, aumenta-se a experiência e a possibilidade de realizar ensaios clínicos mais consistentes. Parece fácil, mas não é, porque na realidade todos os cirurgiões querem ter uma cirurgia de um SRP, nem que seja uma de 10 em 10 anos, referenciando pouco.

Outra parte da solução parece estar na colaboração entre os vários centros de referência e em auditorias para avaliar o trabalho produzido, pois só assim se estimula a excelência, permitindo a elaboração de *guidelines* específicas para este tipo de sarcoma e, desta forma, melhorar os *outcomes* destes doentes.

Mas o problema está longe de estar resolvido!

## Anexos

Tabela I - Estadiamento de Sarcomas Retroperitoneais segundo a 8ª edição da AJCC

ADAPTADO DE Tanaka K, Ozaki T. *New TNM classification (AJCC eighth edition) of bone and soft tissue sarcomas: JCOG Bone and Soft Tissue Tumor Study Group. Jpn J Clin Oncol. Feb 1 2019;49(2):103-107*<sup>56</sup>

### Definição do Tumor Primário (T)

| Categoria | Critérios                               |
|-----------|-----------------------------------------|
| TX        | O tumor primário não pode ser avaliado  |
| T0        | Sem evidência de tumor                  |
| T1        | Tumor ≤5 cm de maior dimensão           |
| T2        | Tumor >5 cm e ≤10 cm de maior dimensão  |
| T3        | Tumor >10 cm e ≤15 cm de maior dimensão |
| T4        | Tumor >15 cm de maior dimensão          |

### Definição de Nódulo linfático regional (N)

| Categoria | Critérios                                           |
|-----------|-----------------------------------------------------|
| N0        | Sem metastização linfática regional ou desconhecido |
| N1        | Metastização linfática regional                     |

### Definição de Metastização à distância (M)

| Categoria | Critérios                    |
|-----------|------------------------------|
| M0        | Sem metastização à distância |
| M1        | Metastização à distância     |

### Definição do Grau (G): Grau histológico do FNCLCC

| Categoria | Critérios                  |
|-----------|----------------------------|
| GX        | Grau não pode ser avaliado |
| G1        | Score de 2 ou 3            |
| G2        | Score de 4 ou 5            |
| G3        | Score de 6, 7 ou 8         |

### Estadios do AJCC para sarcomas de tecidos moles do retroperitoneu

| Estadio | Tumor Primário (T) | Nódulo linfático regional (N) | Metastização à distância (M) | Grau histológico (G) |
|---------|--------------------|-------------------------------|------------------------------|----------------------|
| IA      | T1                 | N0                            | M0                           | G1, GX               |
| IB      | T2, T3, T4         | N0                            | M0                           | G1, GX               |
| II      | T1                 | N0                            | M0                           | G2, G3               |
| IIIA    | T2                 | N0                            | M0                           | G2, G3               |
| IIIB    | T3, T4             | N0                            | M0                           | G2, G3               |
|         | Qualquer T         | N1                            | M0                           | Qualquer G           |
| IV      | Qualquer T         | Qualquer N                    | M1                           | Qualquer G           |

Tabela II - Critérios para o grau histológico da FNCLCC

ADAPTADO DE *Group ESESNW. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. Sep 2014;25 Suppl 3:iii102-112.*<sup>30</sup>

| Diferenciação Tumoral                                                     | Necrose (macro e micro) | Contagem mitótica (por campo de alta resolução) |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------|
| 1: Bem                                                                    | 0: Ausente              | 1: n <10                                        |
| 2: Moderada                                                               | 1: <50%                 | 2: 10-19                                        |
| 3: Mal                                                                    | 2: ≥50%                 | 3: n ≥20                                        |
| A soma das pontuações dos três critérios determina o grau de malignidade: |                         |                                                 |
| Grau 1: 2 e 3                                                             |                         |                                                 |
| Grau 2: 4 e 5                                                             |                         |                                                 |
| Grau 3: 6, 7 e 8                                                          |                         |                                                 |

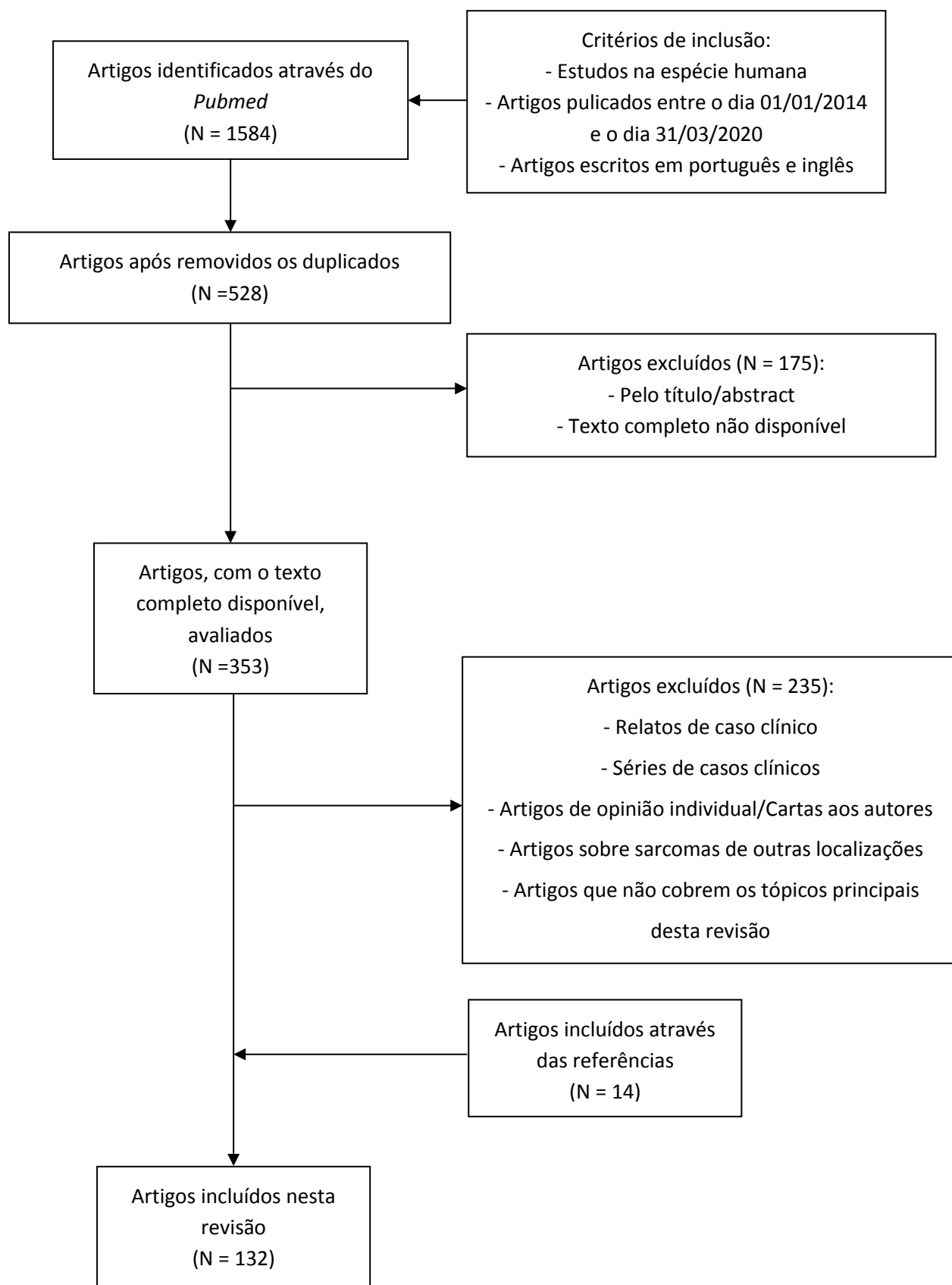


Figura 1 – Fluxograma da pesquisa bibliográfica

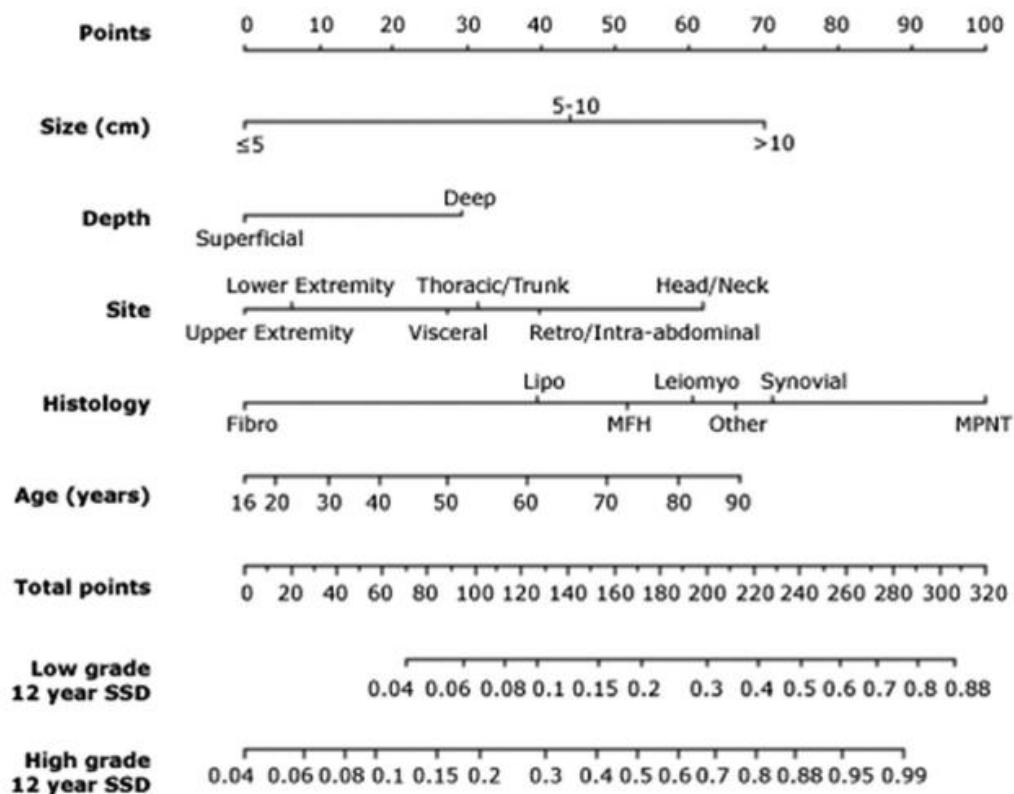


Figura 2 - Nomograma para prever o risco de morte específico de sarcoma (SSD) a 12 anos após tratamento cirúrgico para um STM primário não metastático.<sup>59</sup>

**Modo de utilização do nomograma:** Localiza-se o tamanho do tumor no eixo respectivo e traça-se uma linha vertical até ao 1º eixo para determinar a pontuação referente. Repete-se o processo para todas as covariáveis e somam-se as pontuações. A partir desse valor, desenha-se uma linha vertical desde o eixo dos pontos totais até ao eixo da SSD para encontrar a probabilidade prevista.

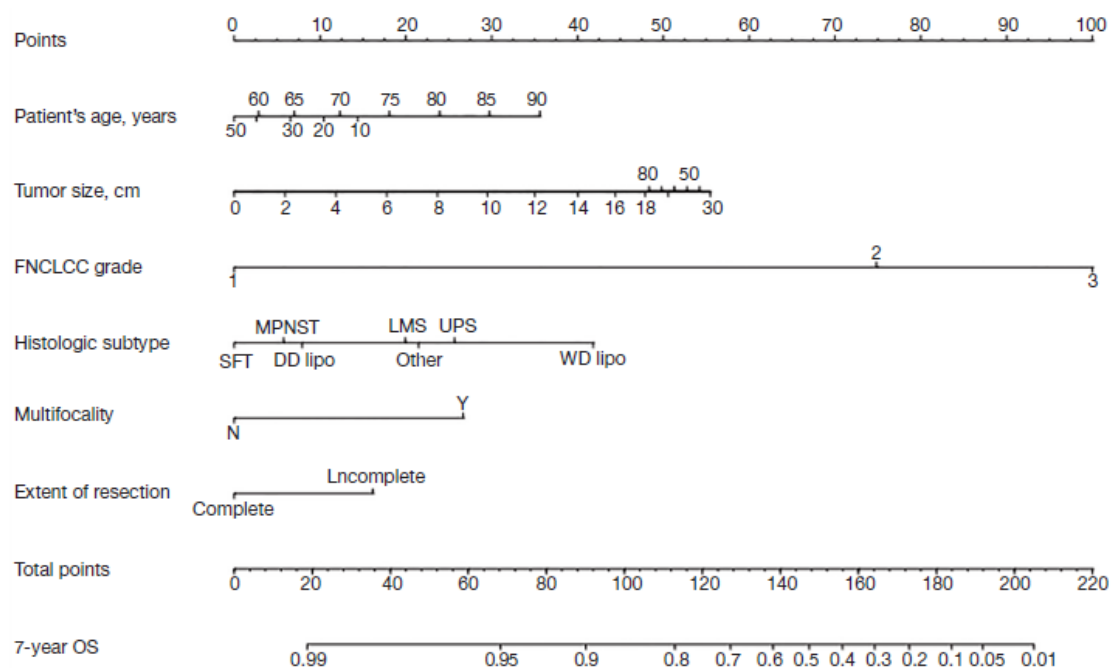


Figura 3 – Nomograma de Gronchi para prever a sobrevida global (OS) a 7 anos, em doentes com SRP primário.<sup>11</sup>

**Modo de utilização do nomograma:** Localiza-se a idade do doente no eixo respectivo e traça-se uma linha vertical até ao 1º eixo para determinar a pontuação referente. Repete-se o processo para todas as covariáveis e somam-se as pontuações. A partir desse valor, desenha-se uma linha vertical desde o eixo dos pontos totais até ao eixo da OS para encontrar a probabilidade prevista.

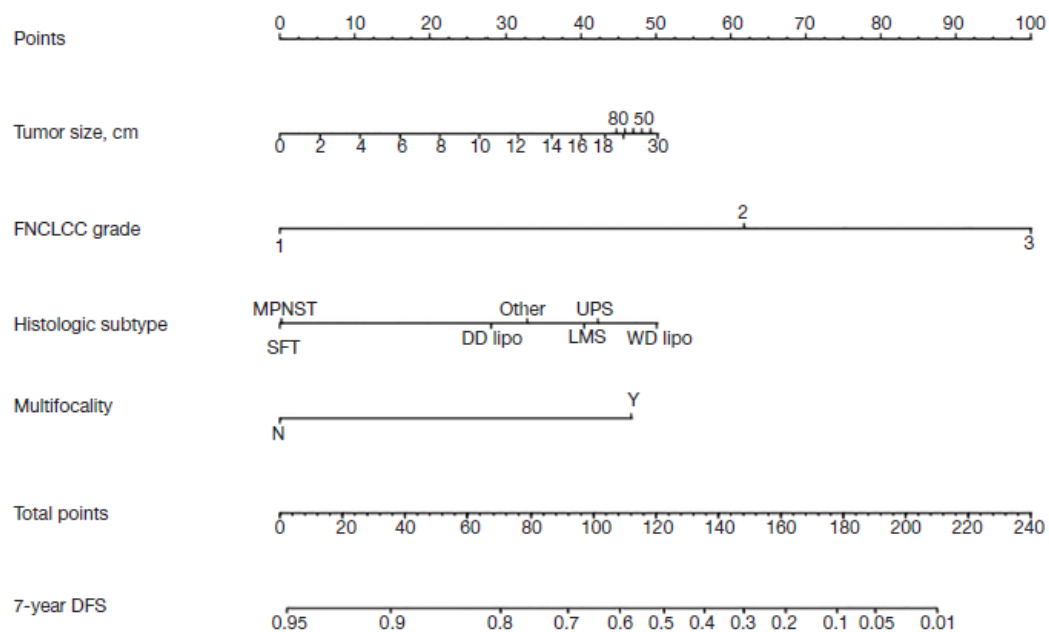


Figura 4 – Nomograma de Gronchi para prever a sobrevivência livre de doença (DFS) a 7 anos, em doentes com SRP primário.<sup>11</sup>

**Modo de utilização do nomograma:** Localiza-se o tamanho tumoral no eixo respectivo e traça-se uma linha vertical até ao 1º eixo para determinar a pontuação referente. Repete-se o processo para todas as covariáveis e somam-se as pontuações. A partir desse valor, desenha-se uma linha vertical desde o eixo dos pontos totais até ao eixo da DFS para encontrar a probabilidade prevista.

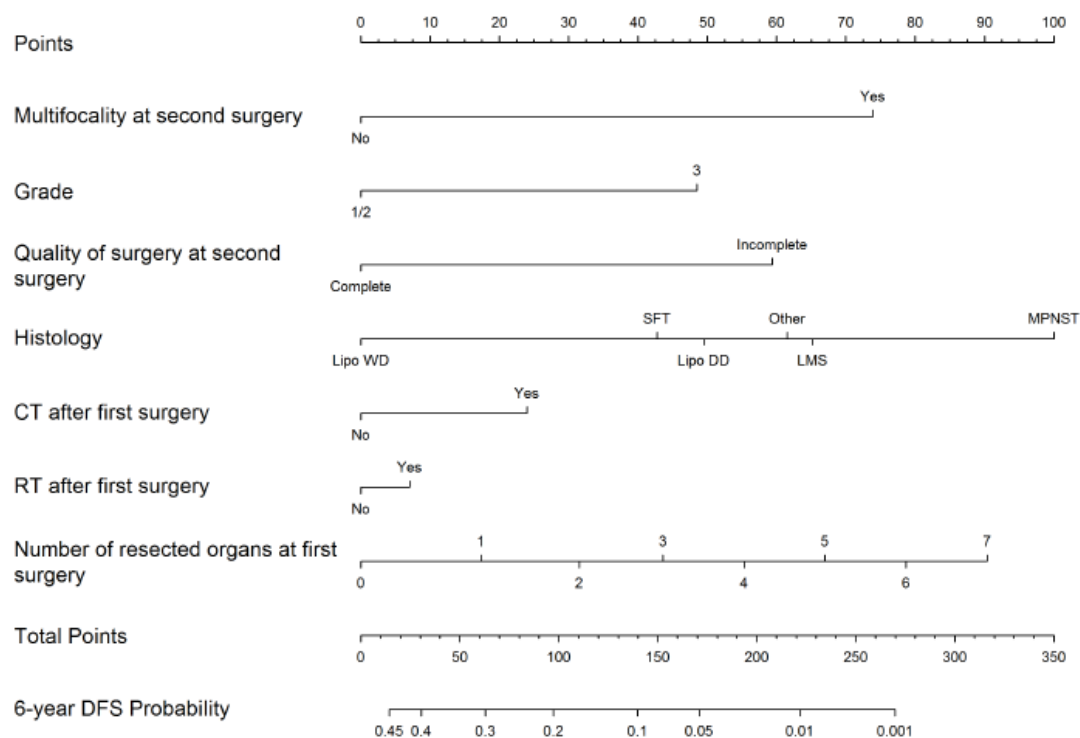


Figura 5 – Nomograma para prever a sobrevivência livre de doença (DFS) a 6 anos, em doentes após a segunda cirurgia por SRP recorrente.<sup>61</sup>

**Modo de utilização do nomograma:** Localiza-se a multifocalidade na 2ª cirurgia no eixo respectivo e traça-se uma linha vertical até ao 1º eixo para determinar a pontuação referente. Repete-se o processo para todas as covariáveis e somam-se as pontuações. A partir desse valor, desenha-se uma linha vertical desde o eixo dos pontos totais até ao eixo da DFS para encontrar a probabilidade prevista.

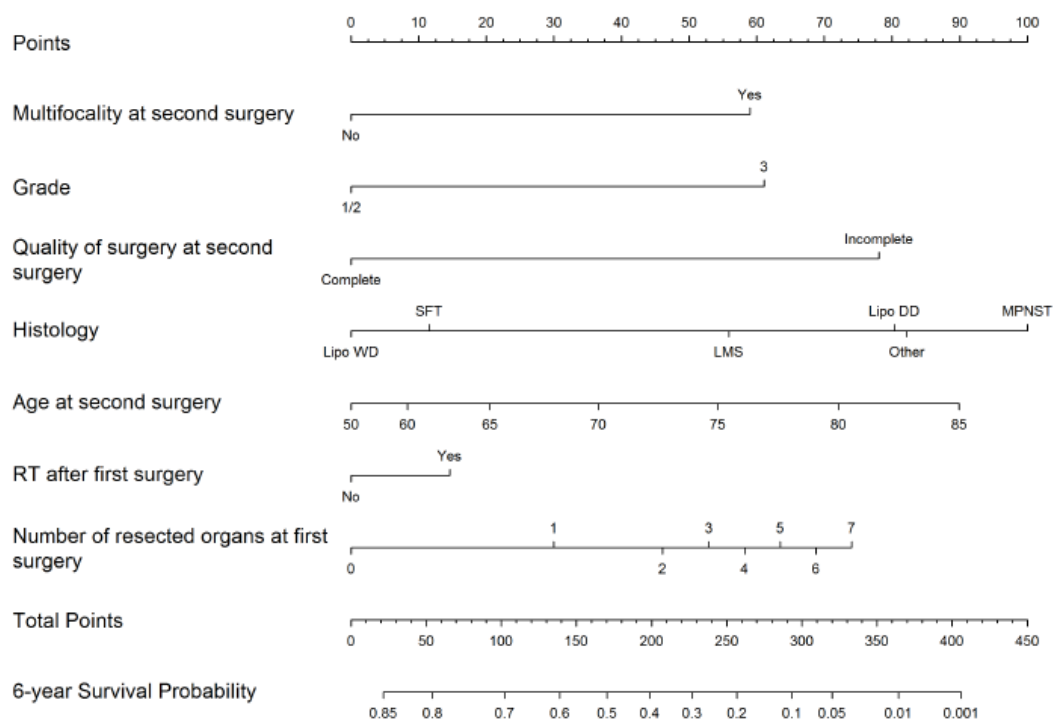


Figura 6 – Nomograma para prever a sobrevida global (*Survival*) a 6 anos, em doentes após a segunda cirurgia por SRP recorrente.<sup>61</sup>

**Modo de utilização do nomograma:** Localiza-se a multifocalidade na 2ª cirurgia no eixo respectivo e traça-se uma linha vertical até ao 1º eixo para determinar a pontuação referente. Repete-se o processo para todas as covariáveis e somam-se as pontuações. A partir desse valor, desenha-se uma linha vertical desde o eixo dos pontos totais até ao eixo *Survival* para encontrar a probabilidade prevista.

## Referências bibliográficas

1. Renne SL, Iwenofu OH. Pathology of retroperitoneal sarcomas: A brief review. *J Surg Oncol*. Jan 2018;117(1):12-24.
2. Fairweather M, Gonzalez RJ, Strauss D, et al. Current principles of surgery for retroperitoneal sarcomas. *J Surg Oncol*. Jan 2018;117(1):33-41.
3. Schaefer IM, Fletcher CD. Diagnostically Challenging Spindle Cell Neoplasms of the Retroperitoneum. *Surg Pathol Clin*. Sep 2015;8(3):353-374.
4. Almond LM, Gronchi A, Strauss D, et al. Neoadjuvant and adjuvant strategies in retroperitoneal sarcoma. *Eur J Surg Oncol*. May 2018;44(5):571-579.
5. Cheng H, Miura JT, Lalehzari M, et al. Neoadjuvant radiotherapy for retroperitoneal sarcoma: A systematic review. *J Surg Oncol*. May 2016;113(6):628-634.
6. Kalaiselvan R, Malik AK, Rao R, et al. Impact of centralization of services on outcomes in a rare tumour: Retroperitoneal sarcomas. *Eur J Surg Oncol*. Feb 2019;45(2):249-253.
7. Trans-Atlantic RPSWG. Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol*. Jan 2015;22(1):256-263.
8. Porpiglia AS, Reddy SS, Farma JM. Retroperitoneal Sarcomas. *Surg Clin North Am*. Oct 2016;96(5):993-1001.
9. Fairweather M, Wang J, Jo VY, et al. Incidence and Adverse Prognostic Implications of Histopathologic Organ Invasion in Primary Retroperitoneal Sarcoma. *J Am Coll Surg*. May 2017;224(5):876-883.
10. Gronchi A, Strauss DC, Miceli R, et al. Variability in Patterns of Recurrence After Resection of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS): A Report on 1007 Patients From the Multi-institutional Collaborative RPS Working Group. *Ann Surg*. May 2016;263(5):1002-1009.
11. Tattersall HL, Callegaro D, Ford SJ, et al. Staging, nomograms and other predictive tools in retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Chin Clin Oncol*. Aug 2018;7(4):36.
12. Constantinidou A, Jones RL. Systemic therapy in retroperitoneal sarcoma management. *J Surg Oncol*. Jan 2018;117(1):87-92.
13. Zaidi MY, Canter R, Cardona K. Post-operative surveillance in retroperitoneal soft tissue sarcoma: The importance of tumor histology in guiding strategy. *J Surg Oncol*. Jan 2018;117(1):99-104.
14. Lubner MG, Hinshaw JL, Pickhardt PJ. Primary malignant tumors of peritoneal and retroperitoneal origin: clinical and imaging features. *Surg Oncol Clin N Am*. Oct 2014;23(4):821-845.
15. Marko J, Wolfman DJ. Retroperitoneal Leiomyosarcoma From the Radiologic Pathology Archives. *Radiographics*. Sep-Oct 2018;38(5):1403-1420.
16. Olimpiadi Y, Song S, Hu JS, et al. Contemporary Management of Retroperitoneal Soft Tissue Sarcomas. *Curr Oncol Rep*. Aug 2015;17(8):39.
17. Thway K. Well-differentiated liposarcoma and dedifferentiated liposarcoma: An updated review. *Semin Diagn Pathol*. Mar 2019;36(2):112-121.
18. Vijay A, Ram L. Retroperitoneal liposarcoma: a comprehensive review. *Am J Clin Oncol*. Apr 2015;38(2):213-219.
19. Singapore Cancer Network Sarcoma W. Singapore Cancer Network (SCAN) Guidelines for the Initial Evaluation, Diagnosis and Management of Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma. *Ann Acad Med Singapore*. Oct 2015;44(10):484-491.
20. Morosi C, Stacchiotti S, Marchiano A, et al. Correlation between radiological assessment and histopathological diagnosis in retroperitoneal tumors: analysis of 291 consecutive patients at a tertiary reference sarcoma center. *Eur J Surg Oncol*. Dec 2014;40(12):1662-1670.

21. Messiou C, Moskovic E, Vanel D, et al. Primary retroperitoneal soft tissue sarcoma: Imaging appearances, pitfalls and diagnostic algorithm. *Eur J Surg Oncol*. Jul 2017;43(7):1191-1198.
22. LFSA. TREATMENT AND PREVENTIVE SCREENING | LI-FRAUMENI SYNDROME ASSOCIATION. <https://www.lfsassociation.org/what-is-lfs/treatment-preventive-screening/>. (Acedido a 14 de novembro de 2019)
23. Dumitra S, Gronchi A. The Diagnosis and Management of Retroperitoneal Sarcoma. *Oncology (Williston Park)*. Sep 15 2018;32(9):464-469.
24. Messiou C, Morosi C. Imaging in retroperitoneal soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol*. Jan 2018;117(1):25-32.
25. Cooley CL, Jagannathan JP, Kurra V, et al. Imaging features and metastatic pattern of non-IVC retroperitoneal leiomyosarcomas: are they different from IVC leiomyosarcomas? *J Comput Assist Tomogr*. Sep-Oct 2014;38(5):687-692.
26. Liu DN, Li ZW, Wang HY, et al. Use of 18F-FDG-PET/CT for Retroperitoneal/Intra-Abdominal Soft Tissue Sarcomas. *Contrast Media Mol Imaging*. 2018;2018:2601281.
27. Gladdy RA, Gupta A, Catton CN. Retroperitoneal Sarcoma: Fact, Opinion, and Controversy. *Surg Oncol Clin N Am*. Oct 2016;25(4):697-711.
28. Ikoma N, Torres KE, Somaiah N, et al. Accuracy of preoperative percutaneous biopsy for the diagnosis of retroperitoneal liposarcoma subtypes. *Ann Surg Oncol*. Apr 2015;22(4):1068-1072.
29. Miah AB, Hannay J, Benson C, et al. Optimal management of primary retroperitoneal sarcoma: an update. *Expert Rev Anticancer Ther*. May 2014;14(5):565-579.
30. Group ESESNW. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. Sep 2014;25 Suppl 3:iii102-112.
31. Almond LM, Tirota F, Tattersall H, et al. Diagnostic accuracy of percutaneous biopsy in retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg*. Mar 2019;106(4):395-403.
32. Kammerer-Jacquet SF, Thierry S, Cabillic F, et al. Differential diagnosis of atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma and dedifferentiated liposarcoma: utility of p16 in combination with MDM2 and CDK4 immunohistochemistry. *Hum Pathol*. Jan 2017;59:34-40.
33. Hwang SY, Warriar S, Thompson S, et al. Safety and accuracy of core biopsy in retroperitoneal sarcomas. *Asia Pac J Clin Oncol*. Mar 2016;12(1):e174-178.
34. Berger-Richardson D, Swallow CJ. Needle tract seeding after percutaneous biopsy of sarcoma: Risk/benefit considerations. *Cancer*. Feb 15 2017;123(4):560-567.
35. Wilkinson MJ, Martin JL, Khan AA, et al. Percutaneous core needle biopsy in retroperitoneal sarcomas does not influence local recurrence or overall survival. *Ann Surg Oncol*. Mar 2015;22(3):853-858.
36. Van Houdt WJ, Schrijver AM, Cohen-Hallaleh RB, et al. Needle tract seeding following core biopsies in retroperitoneal sarcoma. *Eur J Surg Oncol*. Sep 2017;43(9):1740-1745.
37. Tan MC, Brennan MF, Kuk D, et al. Histology-based Classification Predicts Pattern of Recurrence and Improves Risk Stratification in Primary Retroperitoneal Sarcoma. *Ann Surg*. Mar 2016;263(3):593-600.
38. Gronchi A, Miceli R, Allard MA, 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*. May 2015;22(5):1447-1454.
39. MacNeill AJ, Gronchi A, Miceli R, et al. Postoperative Morbidity After Radical Resection of Primary Retroperitoneal Sarcoma: A Report From the Transatlantic RPS Working Group. *Ann Surg*. May 2018;267(5):959-964.
40. Cohan RH, Shampain KL, Francis IR, et al. Imaging appearance of fibrosing diseases of the retroperitoneum: can a definitive diagnosis be made? *Abdom Radiol (NY)*. May 2018;43(5):1204-1214.

41. Pham V, Henderson-Jackson E, Doecker MP, et al. Practical Issues for Retroperitoneal Sarcoma. *Cancer Control*. Jul 2016;23(3):249-264.
42. Kang Y, Horvai AE. p16 Immunohistochemistry is Less Useful Than MDM2 and CDK4 to Distinguish Dedifferentiated Liposarcomas From Other Retroperitoneal Mimics. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. Jan 2017;25(1):58-63.
43. Wu YX, Liu JY, Liu JJ, et al. A retrospective, single-center cohort study on 65 patients with primary retroperitoneal liposarcoma. *Oncol Lett*. Feb 2018;15(2):1799-1810.
44. Chrisinger JSA, Al-Zaid T, Keung EZ, et al. The degree of sclerosis is associated with prognosis in well-differentiated liposarcoma of the retroperitoneum. *J Surg Oncol*. Sep 2019;120(3):382-388.
45. Gronchi A, Collini P, Miceli R, et al. Myogenic differentiation and histologic grading are major prognostic determinants in retroperitoneal liposarcoma. *Am J Surg Pathol*. Mar 2015;39(3):383-393.
46. Ishii T, Kohashi K, Ootsuka H, et al. Comparison between retroperitoneal leiomyosarcoma and dedifferentiated liposarcoma. *Pathol Res Pract*. Jun 2017;213(6):634-638.
47. Worhunsky DJ, Gupta M, Gholami S, et al. Leiomyosarcoma: One disease or distinct biologic entities based on site of origin? *J Surg Oncol*. Jun 2015;111(7):808-812.
48. Gonzalez-Alonso P, Chamizo C, Moreno V, et al. Pyrosequencing-Based Assays for Rapid Detection of HER2 and HER3 Mutations in Clinical Samples Uncover an E332E Mutation Affecting HER3 in Retroperitoneal Leiomyosarcoma. *Int J Mol Sci*. Aug 17 2015;16(8):19447-19457.
49. Villacis RA, Silveira SM, Barros-Filho MC, et al. Gene expression profiling in leiomyosarcomas and undifferentiated pleomorphic sarcomas: SRC as a new diagnostic marker. *PLoS One*. 2014;9(7):e102281.
50. Le Guellec S, Chibon F, Ouali M, et al. Are peripheral purely undifferentiated pleomorphic sarcomas with MDM2 amplification dedifferentiated liposarcomas? *Am J Surg Pathol*. Mar 2014;38(3):293-304.
51. Thway K, Ng W, Noujaim J, et al. The Current Status of Solitary Fibrous Tumor: Diagnostic Features, Variants, and Genetics. *Int J Surg Pathol*. Jun 2016;24(4):281-292.
52. Pasquali S, Gronchi A, Strauss D, et al. Resectable extra-pleural and extra-meningeal solitary fibrous tumours: A multi-centre prognostic study. *Eur J Surg Oncol*. Jul 2016;42(7):1064-1070.
53. Yoshida A, Tsuta K, Ohno M, et al. STAT6 immunohistochemistry is helpful in the diagnosis of solitary fibrous tumors. *Am J Surg Pathol*. Apr 2014;38(4):552-559.
54. Ullman D, Gordetsky J, Siegal GP, et al. PAX8 Expression in Solitary Fibrous Tumor: A Potential Diagnostic Pitfall. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. Mar 2019;27(3):195-202.
55. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. Mar 2017;67(2):93-99.
56. Tanaka K, Ozaki T. New TNM classification (AJCC eighth edition) of bone and soft tissue sarcomas: JCOG Bone and Soft Tissue Tumor Study Group. *Jpn J Clin Oncol*. Feb 1 2019;49(2):103-107.
57. von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, et al. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. Jun 2016;14(6):758-786.
58. Cates JMM. Performance Analysis of the American Joint Committee on Cancer 8th Edition Staging System for Retroperitoneal Sarcoma and Development of a New Staging Algorithm for Sarcoma-Specific Survival. *Ann Surg Oncol*. Dec 2017;24(13):3880-3887.
59. Kneisl JS, Coleman MM, Raut CP. Outcomes in the management of adult soft tissue sarcomas. *J Surg Oncol*. Oct 2014;110(5):527-538.
60. Raut CP, Miceli R, Strauss DC, et al. External validation of a multi-institutional retroperitoneal sarcoma nomogram. *Cancer*. May 1 2016;122(9):1417-1424.

61. Raut CP, Callegaro D, Miceli R, et al. Predicting Survival in Patients Undergoing Resection for Locally Recurrent Retroperitoneal Sarcoma: A Study and Novel Nomogram from TARPSWG. *Clin Cancer Res*. Apr 15 2019;25(8):2664-2671.
62. Zhao R, Yu X, Feng Y, et al. The influence of anatomic location on outcomes in patients with localized primary soft tissue sarcoma. *Jpn J Clin Oncol*. Sep 1 2018;48(9):799-805.
63. Bishop AJ, Zagars GK, Torres KE, et al. Combined Modality Management of Retroperitoneal Sarcomas: A Single-Institution Series of 121 Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Sep 1 2015;93(1):158-165.
64. Giuliano K, Nagarajan N, Canner JK, et al. Predictors of improved survival for patients with retroperitoneal sarcoma. *Surgery*. Dec 2016;160(6):1628-1635.
65. Nathenson MJ, Barysaukas CM, Nathenson RA, et al. Surgical resection for recurrent retroperitoneal leiomyosarcoma and liposarcoma. *World J Surg Oncol*. Oct 11 2018;16(1):203.
66. Stahl JM, Corso CD, Park HS, et al. The effect of microscopic margin status on survival in adult retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol*. Jan 2017;43(1):168-174.
67. Hager S, Makowiec F, Henne K, et al. Significant benefits in survival by the use of surgery combined with radiotherapy for retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Radiat Oncol*. Jan 26 2017;12(1):29.
68. Ng DWJ, Tan GHC, Chia CS, et al. Tumor biology remains the main determinant of prognosis in retroperitoneal sarcomas: a 14-year single-center experience. *Asia Pac J Clin Oncol*. Oct 2017;13(5):e458-e465.
69. Chou YS, Liu CY, Chang YH, 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*. Mar 2016;113(4):355-360.
70. Keung EZ, Ikoma N, Benjamin R, et al. The clinical behavior of well differentiated liposarcoma can be extremely variable: A retrospective cohort study at a major sarcoma center. *J Surg Oncol*. Jun 2018;117(8):1799-1805.
71. Chouliaras K, Senehi R, Ethun CG, et al. Recurrence patterns after resection of retroperitoneal sarcomas: An eight-institution study from the US Sarcoma Collaborative. *J Surg Oncol*. Sep 2019;120(3):340-347.
72. Tseng WW, Madewell JE, Wei W, et al. Locoregional disease patterns in well-differentiated and dedifferentiated retroperitoneal liposarcoma: implications for the extent of resection? *Ann Surg Oncol*. Jul 2014;21(7):2136-2143.
73. Morizawa Y, Miyake M, Shimada K, et al. Extended resection including adjacent organs and Ki-67 labeling index are prognostic factors in patients with retroperitoneal soft tissue sarcomas. *World J Surg Oncol*. Feb 24 2016;14(1):43.
74. von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, et al. Soft tissue sarcoma, version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw*. Apr 2014;12(4):473-483.
75. Ford SJ, Almond LM, Gronchi A. An Update on Non-extremity Soft Tissue Sarcomas. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. Aug 2017;29(8):516-527.
76. Tseng WW, Seo HJ, Pollock RE, et al. Historical perspectives and future directions in the surgical management of retroperitoneal sarcoma. *J Surg Oncol*. Jan 2018;117(1):7-11.
77. Adam MA, Moris D, Behrens S, et al. Hospital Volume Threshold for the Treatment of Retroperitoneal Sarcoma. *Anticancer Res*. Apr 2019;39(4):2007-2014.
78. Maurice MJ, Yih JM, Ammori JB, et al. Predictors of surgical quality for retroperitoneal sarcoma: Volume matters. *J Surg Oncol*. Nov 2017;116(6):766-774.
79. Wang J, Grignol VP, Gronchi A, et al. Surgical management of retroperitoneal sarcoma and opportunities for global collaboration. *Chin Clin Oncol*. Aug 2018;7(4):39.
80. Hamilton TD, Cannell AJ, Kim M, et al. Results of Resection for Recurrent or Residual Retroperitoneal Sarcoma After Failed Primary Treatment. *Ann Surg Oncol*. Jan 2017;24(1):211-218.

81. van Houdt WJ, Zaidi S, Messiou C, et al. Treatment of retroperitoneal sarcoma: current standards and new developments. *Curr Opin Oncol*. Jul 2017;29(4):260-267.
82. Gonzalez Lopez JA, Artigas Raventós V, Rodríguez Blanco M, et al. Differences Between En Bloc Resection and Enucleation of Retroperitoneal Sarcomas. *Cirugía Española (English Edition)*. 2014;92(8):525-531.
83. Garcia-Ortega DY, Villa-Zepeda O, Martinez-Said H, et al. Oncology outcomes in Retroperitoneal sarcomas: Prognostic factors in a Retrospective Cohort study. *Int J Surg*. Aug 2016;32:45-49.
84. Bremjit PJ, Jones RL, Chai X, et al. A contemporary large single-institution evaluation of resected retroperitoneal sarcoma. *Ann Surg Oncol*. Jul 2014;21(7):2150-2158.
85. Abdelfatah E, Guzzetta AA, Nagarajan N, et al. Long-term outcomes in treatment of retroperitoneal sarcomas: A 15 year single-institution evaluation of prognostic features. *J Surg Oncol*. Jul 2016;114(1):56-64.
86. Petrou A, Constantinidou A, Kontos M, et al. Comprehensive Surgical Treatment as the Mainstay of Management in Retroperitoneal Sarcomas: Retrospective Study from Two Non-sarcoma Specialist Centers. *Anticancer Res*. Apr 2017;37(4):2025-2031.
87. Smith HG, Panchalingam D, Hannay JA, et al. Outcome following resection of retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg*. Dec 2015;102(13):1698-1709.
88. Ikoma N, Roland CL, Torres KE, et al. Concomitant organ resection does not improve outcomes in primary retroperitoneal well-differentiated liposarcoma: A retrospective cohort study at a major sarcoma center. *J Surg Oncol*. May 2018;117(6):1188-1194.
89. Judge SJ, Lata-Arias K, Yanagisawa M, et al. Morbidity, mortality and temporal trends in the surgical management of retroperitoneal sarcoma: An ACS-NSQIP follow up analysis. *J Surg Oncol*. Sep 2019;120(4):753-760.
90. Cho CW, Lee KW, Park H, et al. Clinical benefit and residual kidney function of en bloc nephrectomy for perirenal retroperitoneal sarcoma. *Asia Pac J Clin Oncol*. Oct 2018;14(5):e465-e471.
91. Kim DB, Gray R, Li Z, et al. Effect of nephrectomy for retroperitoneal sarcoma on post-operative renal function. *J Surg Oncol*. Mar 2018;117(3):425-429.
92. Larrier NA, Czito BG, Kirsch DG. Radiation Therapy for Soft Tissue Sarcoma: Indications and Controversies for Neoadjuvant Therapy, Adjuvant Therapy, Intraoperative Radiation Therapy, and Brachytherapy. *Surg Oncol Clin N Am*. Oct 2016;25(4):841-860.
93. Toulmonde M, Bonvalot S, Meeus P, 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*. Mar 2014;25(3):735-742.
94. Wang Z, Wu J, Lv A, et al. Infiltration characteristics and influencing factors of retroperitoneal liposarcoma: Novel evidence for extended surgery and a tumor grading system. *Biosci Trends*. May 13 2018;12(2):185-192.
95. Nizri E, Fiore M, Colombo C, et al. Completion surgery of residual disease after primary inadequate surgery of retroperitoneal sarcomas can salvage a selected subgroup of patients-A propensity score analysis. *J Surg Oncol*. Mar 2019;119(3):318-323.
96. Bertrand MM, Carrere S, Delmond L, et al. Oncovascular compartmental resection for retroperitoneal soft tissue sarcoma with vascular involvement. *J Vasc Surg*. Oct 2016;64(4):1033-1041.
97. Blair AB, Reames BN, Singh J, et al. Resection of retroperitoneal sarcoma en-bloc with inferior vena cava: 20 year outcomes of a single institution. *J Surg Oncol*. Jul 2018;118(1):127-137.
98. Albertsmeier M, Rauch A, Roeder F, et al. External Beam Radiation Therapy for Resectable Soft Tissue Sarcoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. Mar 2018;25(3):754-767.
99. Nussbaum DP, Rushing CN, Lane WO, et al. Preoperative or postoperative radiotherapy versus surgery alone for retroperitoneal sarcoma: a case-control, propensity score-

- matched analysis of a nationwide clinical oncology database. *The Lancet Oncology*. 2016;17(7):966-975.
100. Nazzani S, Bandini M, Marchioni M, et al. A contemporary analysis of radiotherapy effect in surgically treated retroperitoneal sarcoma. *Radiother Oncol*. May 2018;127(2):318-325.
  101. Haas RLM, Bonvalot S, Miceli R, et al. Radiotherapy for retroperitoneal liposarcoma: A report from the Transatlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group. *Cancer*. Apr 15 2019;125(8):1290-1300.
  102. Yu JI, Lim DH, Park HC, et al. Effectiveness and Safety of Tissue Expander for Adjuvant Helical Tomotherapy in Curatively Resected Retroperitoneal Sarcoma. *Anticancer Res*. Apr 2018;38(4):2447-2453.
  103. Malinka T, Nebrig M, Klein F, et al. Analysis of outcomes and predictors of long-term survival following resection for retroperitoneal sarcoma. *BMC Surg*. Jun 10 2019;19(1):61.
  104. Reid J, Smith R, Borg M, et al. Feasibility of spacers to facilitate postoperative radiotherapy for retroperitoneal sarcomas. *J Med Imaging Radiat Oncol*. Dec 2017;61(6):812-818.
  105. Gronchi A, De Paoli A, Dani C, et al. Preoperative chemo-radiation therapy for localised retroperitoneal sarcoma: a phase I-II study from the Italian Sarcoma Group. *Eur J Cancer*. Mar 2014;50(4):784-792.
  106. Kelly KJ, Yoon SS, Kuk D, et al. Comparison of Perioperative Radiation Therapy and Surgery Versus Surgery Alone in 204 Patients With Primary Retroperitoneal Sarcoma: A Retrospective 2-Institution Study. *Ann Surg*. Jul 2015;262(1):156-162.
  107. EORTC. A phase III randomized study of preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with retroperitoneal sarcomas (RPS): STRASS. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01344018?term=STRASS&recr=Open&rank=1>. (Acedido a 20 de fevereiro de 2020)
  108. Roeder F, Alldinger I, Uhl M, et al. Intraoperative Electron Radiation Therapy in Retroperitoneal Sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Feb 1 2018;100(2):516-527.
  109. Lane WO, Cramer CK, Nussbaum DP, et al. Analysis of perioperative radiation therapy in the surgical treatment of primary and recurrent retroperitoneal sarcoma. *J Surg Oncol*. Sep 2015;112(4):352-358.
  110. Bates JE, Dhakal S, Mazloom A, et al. The Benefit of Adjuvant Radiotherapy in High-grade Nonmetastatic Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma: A SEER Analysis. *Am J Clin Oncol*. Mar 2018;41(3):274-279.
  111. Baldini EH, Bosch W, Kane JM, 3rd, et al. Retroperitoneal sarcoma (RPS) high risk gross tumor volume boost (HR GTV boost) contour delineation agreement among NRG sarcoma radiation and surgical oncologists. *Ann Surg Oncol*. Sep 2015;22(9):2846-2852.
  112. Lu M, Yao W, Zhang T, et al. Feasibility and Efficacy of Microwave Ablation Combined with Iodine-125 Seed Implantation in Local Control of Recurrent Retroperitoneal Liposarcomas: Initial Clinical Experience. *Oncologist*. Dec 2017;22(12):1500-1505.
  113. Miura JT, Charlson J, Gamblin TC, et al. Impact of chemotherapy on survival in surgically resected retroperitoneal sarcoma. *Eur J Surg Oncol*. Oct 2015;41(10):1386-1392.
  114. Jakob J, Simeonova A, Kasper B, et al. Combined radiation therapy and sunitinib for preoperative treatment of soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol*. Sep 2015;22(9):2839-2845.
  115. Datta J, Ecker BL, Neuwirth MG, 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*. Jun 2017;26(2):117-124.
  116. Keung EZ, Lazar AJ, Torres KE, et al. Phase II study of neoadjuvant checkpoint blockade in patients with surgically resectable undifferentiated pleomorphic sarcoma and dedifferentiated liposarcoma. *BMC Cancer*. Sep 24 2018;18(1):913.

117. van Houdt WJ, Raut CP, Bonvalot S, et al. New research strategies in retroperitoneal sarcoma. The case of TARPSWG, STRASS and RESAR: making progress through collaboration. *Curr Opin Oncol*. Jul 2019;31(4):310-316.
118. MacNeill AJ, Miceli R, Strauss DC, et al. Post-relapse outcomes after primary extended resection of retroperitoneal sarcoma: A report from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Cancer*. Jun 1 2017;123(11):1971-1978.
119. Honore C, Faron M, Mir O, et al. Management of locoregional recurrence after radical resection of a primary nonmetastatic retroperitoneal soft tissue sarcoma: The Gustave Roussy experience. *J Surg Oncol*. Dec 2018;118(8):1318-1325.
120. Rhu J, Lee KW, Park JB, et al. Hibernation of masses suspected to be remnant tumors after surgical resection of retroperitoneal liposarcoma is related to improved overall survival. *Int J Clin Oncol*. Aug 2018;23(4):765-774.
121. Trans-Atlantic RPSWG. Management of Recurrent Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: A Consensus Approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol*. Oct 2016;23(11):3531-3540.
122. Rhu J, Cho CW, Lee KW, et al. Optimal maximum duration for delaying salvage operation when recurrence of retroperitoneal liposarcoma is suspected: a single-center study. *Int J Clin Oncol*. May 2019;24(5):583-589.
123. Bagaria SP, Gabriel E, Mann GN. Multiply recurrent retroperitoneal liposarcoma. *J Surg Oncol*. Jan 2018;117(1):62-68.
124. Trans-Atlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group . Electronic address ambbc. Management of metastatic retroperitoneal sarcoma: a consensus approach from the Trans-Atlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group (TARPSWG). *Ann Oncol*. Apr 1 2018;29(4):857-871.
125. Keung EZ, Fairweather M, Raut CP. Surgical Management of Metastatic Disease. *Surg Clin North Am*. Oct 2016;96(5):1175-1192.
126. Chapiro J, Duran R, Lin M, et al. Transarterial chemoembolization in soft-tissue sarcoma metastases to the liver - the use of imaging biomarkers as predictors of patient survival. *Eur J Radiol*. Mar 2015;84(3):424-430.
127. Zerhouni S, Van Coevorden F, Swallow CJ. The role and outcomes of palliative surgery for retroperitoneal sarcoma. *J Surg Oncol*. Jan 2018;117(1):105-110.
128. Ryan CW, Merimsky O, Agulnik M, et al. PICASSO III: A Phase III, Placebo-Controlled Study of Doxorubicin With or Without Palifosfamide in Patients With Metastatic Soft Tissue Sarcoma. *J Clin Oncol*. Nov 10 2016;34(32):3898-3905.
129. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Apr 2014;15(4):415-423.
130. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol*. Mar 10 2016;34(8):786-793.
131. Schoffski P, Chawla S, Maki RG, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. Apr 16 2016;387(10028):1629-1637.
132. Sanfilippo R, Bertulli R, Marrari A, et al. High-dose continuous-infusion ifosfamide in advanced well-differentiated/dedifferentiated liposarcoma. *Clin Sarcoma Res*. 2014;4(1):16.
133. Cananzi FCM, Ruspi L, Sicoli F, et al. Did outcomes improve in retroperitoneal sarcoma surgery? *Surg Oncol*. Mar 2019;28:96-102.
134. Dickson MA, Schwartz GK, Keohan ML, et al. Progression-Free Survival Among Patients With Well-Differentiated or Dedifferentiated Liposarcoma Treated With CDK4 Inhibitor Palbociclib: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. Jul 1 2016;2(7):937-940.