

Resultados oncológicos de pacientes ancianos sometidos a cirugía por sarcomas retroperitoneales

Dorian Yarih García-Ortega¹, David Israel Méndez-Andrade¹, Claudia Haydee Sarai Caro-Sánchez², Héctor Martínez-Said¹, Kuauhyama Luna-Ortiz³ y Mario Cuéllar-Hubbe¹

¹Cirujano oncólogo, Departamento de Piel y Partes Blandas; ²Patólogo oncólogo, Departamento de Patología; ³Cirujano Oncólogo, Departamento de Cabeza y Cuello. Instituto nacional de cancerología (México), Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: El número de pacientes ancianos con diagnóstico de cáncer se ha incrementado. No existen estudios que valoren los resultados oncológicos en los pacientes ancianos con sarcomas retroperitoneales (SRP). El propósito de este estudio fue definir las características demográficas y factores pronósticos en pacientes ancianos con SRP. **Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo incluyen 25 pacientes ancianos (>65 años) con diagnóstico de SRP en el Instituto Nacional de Cancerología (México). Se analizaron las variables demográficas y los factores pronósticos. **Resultados:** Veinticinco pacientes, 16 hombres (64%) y 9 mujeres (36%), con una mediana de edad de 69.3 años (65-82 años). El tamaño tumoral promedio fue de 24.4 cm (8-61 cm); 19 pacientes (76%) tenían tumores de alto grado, el tipo histológico más frecuente fue el liposarcoma. La supervivencia global (SG) fue de 34.6 meses (IC 95%: 20.86-48.40) para los pacientes con ECOG <1 y de 3.44 meses (IC 95%: 1.68-5.2) para los que tenían ECOG >1. En el análisis multivariable, el estado funcional medido por ECOG ($p < 0.001$), la presencia de comorbilidades ($p = 0.038$) y la presencia de resecciones con enfermedad residual macroscópica ($p < 0.001$) se asociaron a menor SG. **Conclusión:** La edad no debe de ser una limitante para determinar qué grupo de pacientes no se deben de someter a un tratamiento oncológico; el estado funcional y la presencia de comorbilidades son factores pronósticos que deberán de ser considerados en pacientes ancianos con SRP.

Palabras clave: Sarcomas retroperitoneales. Ancianos. Factores pronóstico. Estado funcional.

Oncological results of elderly patients undergoing surgery for retroperitoneal sarcomas

Abstract

Introduction: The number of elderly patients diagnosed with cancer has increased. There are no studies that assess the oncological results in elderly patients with retroperitoneal sarcomas. The purpose of this study was to define the demographic characteristics and prognostic factors in elderly patients with retroperitoneal sarcomas. **Methods:** A retrospective study including 25 elderly patients (>65 years) diagnosed with retroperitoneal sarcomas at the National Institute of Cancerology (Mexico). Demographic variables and prognostic factors were analyzed. **Results:** Twenty-five patients, 16 men (64%) and 9 women (36%) with a median age of 69.3 years (65-82 years). Tumor size average of 24.4 cm (8-61 cm); 19 patients (76%) had high-grade tumors, the most frequent histological type was liposarcoma. Overall-survival was 34.6 months (95% CI: 20.86-48.40) for patients with ECOG <1 and 3.44 months (95% CI: 1.68-5.2) for those with ECOG > 1. In the multivariate

Correspondencia:

*D.Y. García-Ortega
E-mail: dr_doriantgarcia@me.com

Fecha de recepción: 17-10-2017
Fecha de aceptación: 11-07-2018
DOI: 10.24875/j.gamo.18000037

Gac Mex Oncol. 2018;17:182-186
www.gamo-smeo.com

1665-9201/© 2018 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

analysis, the performance status measured by ECOG ($p < 0.001$), the presence of comorbidities ($p = 0.038$) and the presence of resections with macroscopic residual disease ($p < 0.001$) were associated with lower overall-survival. **Conclusion:** Age should not be a limitation to determine which group of patients are those who should not undergo an oncological treatment; performance status and the presence of comorbidities are prognostic factors that should be considered in elderly patients with retroperitoneal sarcomas.

Key words: Retroperitoneal sarcomas. Elderly. Prognostic factors. Performance status.

Introducción

El número de pacientes ancianos con diagnóstico de cáncer se ha incrementado drásticamente en los últimos años; esto ha permitido ir incrementando el conocimiento del comportamiento biológico en este grupo particular de la población y mejorando con esto el resultado oncológico¹.

Los sarcomas de tejidos blandos (STB) son tumores relativamente poco frecuentes, que corresponden del 1 al 2% del total de cáncer en el adulto². En los EE.UU. se estima que para 2016 habrá una incidencia de 12,310 nuevos casos, que condicionarán 4,990 muertes³. Aproximadamente un 10-20% ocurren en el retroperitoneo, con una prevalencia de 0.3-0.4 casos/100,000 habitantes⁴. El pronóstico de los pacientes con sarcomas retroperitoneales (SRP) es pobre, con una SG de 30.5% a cinco años y una historia natural de recurrencia de la enfermedad⁵. Se reporta que del total de los STB, un 30-43.5% ocurren en pacientes mayores de 60 años y, de estos, solo el 15% se encuentran localizados en el retroperitoneo⁶.

Debido a la anatomía del retroperitoneo, es frecuente que los pacientes cursen asintomáticos durante periodos prolongados de tiempo. A esto se suma en el anciano el estado funcional y las comorbilidades, que favorecen diagnósticos tardíos que conllevan resultados oncológicos y funcionales adversos. En términos generales, el tamaño tumoral promedio al momento del diagnóstico es de 15-18 cm⁶⁻⁹. La piedra angular del tratamiento se basa en la posibilidad de realizar resecciones con márgenes negativos (actualmente se define R0-R1) aunado al tratamiento adyuvante con radioterapia¹⁰, sin embargo, la cercanía de algunas estructuras, como los grandes vasos, los riñones, el hígado, etc., limita la posibilidad de incrementar los márgenes de resección y la posibilidad de dar tratamiento adyuvante con radioterapia debido a la tolerancia de los órganos riesgo^{8,9}. El uso de tratamiento sistémico se limita a la enfermedad metastásica o algunas histologías, como el sarcoma sinovial¹¹. Uno de los factores pronósticos más importantes en el SRP es el grado

tumoral, dos terceras partes de los pacientes tienden a ser grado intermedio-alto, lo que incrementa el riesgo de recurrencia local y a distancia¹². Los tumores de bajo grado raramente dan metástasis a distancia y cuando recurren tiende a ser localmente^{13,14}.

En la actualidad existe poca información sobre los factores pronóstico de SRP en los ancianos, la mayoría de las conclusiones se basan en resultados extrapolados de otros tumores y/o de sarcomas de extremidades. El objetivo de esta revisión es evaluar los factores pronósticos en términos de periodo libre de enfermedad (PLE) y supervivencia global (SG) en una serie de casos tratados en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

Material y métodos

Estudio retrospectivo, observacional, analítico de pacientes ancianos (>65 años, según la definición de la Organización Mundial de la Salud) con diagnóstico de SRP y tratados en el Instituto Nacional de Cancerología de México en el periodo comprendido del 1 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2014. Se excluyeron del estudio todos aquellos pacientes con diagnósticos de tumores retroperitoneales de origen no mesenquimal (linfoma, tumores germinales y tumores suprarrenales).

Todos los pacientes fueron seguidos posteriormente al último tratamiento oncológico cada 3-4 meses los primeros dos años, posteriormente cada 6 meses hasta los 5 años y después de forma anual; el seguimiento fue realizado mediante exploración física en cada consulta, además de una tomografía computarizada o resonancia magnética cada seis meses o ante la sospecha de recurrencia.

La decisión de tratamiento de nuestros pacientes fue realizada por un equipo multidisciplinario que incluye: cirujano oncólogo, radioterapeuta, oncólogo médico, patólogo oncólogo e imagenólogo. La revisión de los especímenes fue realizada por un grupo de patólogos expertos, el grado tumoral fue determinado de acuerdo con los criterios de la *Fédération Nationale des Centers de Lutte Contre le Cancer*(FNCLCC).

Se analizaron las variantes demográficas sexo y edad, las comorbilidades, el estado funcional valorado por la escala diseñada por Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), la sintomatología, el tipo histológico, el grado tumoral, el estadio clínico usando la etapificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC 8a edición), el tipo de tratamiento, las complicaciones, el PLE y la SG. Se estimó la SG mediante Kaplan-Meier y se compararon el tamaño tumoral, el estado funcional, las comorbilidades, el grado tumoral y el estado de la resección usando *log-rank*; se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico SPSS® v.22.0.

Resultados

Se obtuvieron 25 pacientes, 16 hombres (64%) y 9 mujeres (36%), con una mediana de edad de 69.3 años (rango: 65-82 años). El síntoma más frecuente fue la presencia de tumoración abdominal palpable, en 11 casos (44%), seguido de dolor abdominal y malestar abdominal inespecífico (20 y 24% respectivamente). La presencia de los síntomas y el inicio de tratamiento fue de 6 meses (rango: 1-36 meses). Ningún paciente presentó enfermedad metastásica al momento del diagnóstico. El estado funcional valorado por ECOG fue 0 en 10 casos (46%), 1 en 6 (24%) y 2 en 9 (36%). Todos los pacientes fueron sometidos a laparotomía exploradora con intento curativo; 10 (40%), resección simple, 9 resección amplia (36%) y 6 (24%) se consideraron irresecables.

La resección completa (sin enfermedad macroscópica) fue obtenida en 19 casos (74%), en nueve casos (36%) se realizó resección multivisceral; el órgano que se resecó con mayor frecuencia fue el riñón, en seis casos (24%), seguido del colon en cinco casos (20%) y el bazo en tres casos (12%); en seis casos se resecaron más de dos órganos (Tabla 1). Cuatro pacientes recibieron radioterapia adyuvante, dos quimioterapia y radioterapia, y uno quimioterapia; el resto se dejó en vigilancia. La mediana de tamaño tumoral fue de 24.4 cm (8-61 cm). La histología más frecuente fue liposarcoma; el 80% de los casos fueron tumores de alto grado y el 76% de los casos fueron estadio clínico III (AJCC 2010); nueve casos tuvieron recurrencia local y ningún paciente tuvo recurrencia a distancia. La mediana de seguimiento fue de 18.7 meses (1-74 meses). La SG a un año fue del 52%, a tres años del 19 % y a los cinco años fue del 12% (Fig. 1). La SG fue de 34.6 meses (20.86-48.40 meses) para los pacientes con ECOG <1 y de 3.44

Tabla 1. Características demográficas sarcomas retroperitoneales en el anciano

Características	N (%)
Género	
Masculino	16 (64)
Femenino	9 (36)
Estadio	
IB	4 (16)
IIB	2 (8)
III	19 (76)
Grado (FNCLCC)	
Grado 1	4 (16)
Grado 2	2 (8)
Grado 3	19 (76)
Histología	
Liposarcoma	17 (68)
TMVNP	3 (12)
Leiomiomasarcoma	2 (8)
Sarcoma pleomorfo indiferenciado	2 (8)
Otros	1 (4)
ECOG	
≤1	16 (64)
>1	9 (36)
Comorbilidad	
HT	8 (32)
DM2	6 (24)
HT/DM2	6 (24)
Neumopatía	1 (4)
Ninguna	4 (16)
Resección	
Marginal	10 (40)
Amplia*	9 (36)
Irresecable	6 (24)
No órganos resecados	
1	3 (12)
2	4 (16)
3	1 (4)
4	1 (4)
Órgano resecado	
Riñón	6 (24)
Colon	5 (20)
Bazo	3 (12)
Páncreas	2 (8)
Íleon	1 (4)
Adyuvancia	
No	18 (72)
RT	4 (16)
QT	1 (4)
QT/RT	2 (8)
Recurrencia	
Sí	9 (36)
No	16 (64)

*Se incluyen resecciones multiviscerales y compartamentectomías.
FNCLCC: *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer*; TMVNP: Tumor maligno de la vaina del nervio periférico; HT: hipertensión arterial; DM2: diabetes mellitus tipo 2; RT: radioterapia; QT: quimioterapia.

meses (1.68-5.2 meses) para los que tenían ECOG >1. En el análisis multivariante el estado funcional

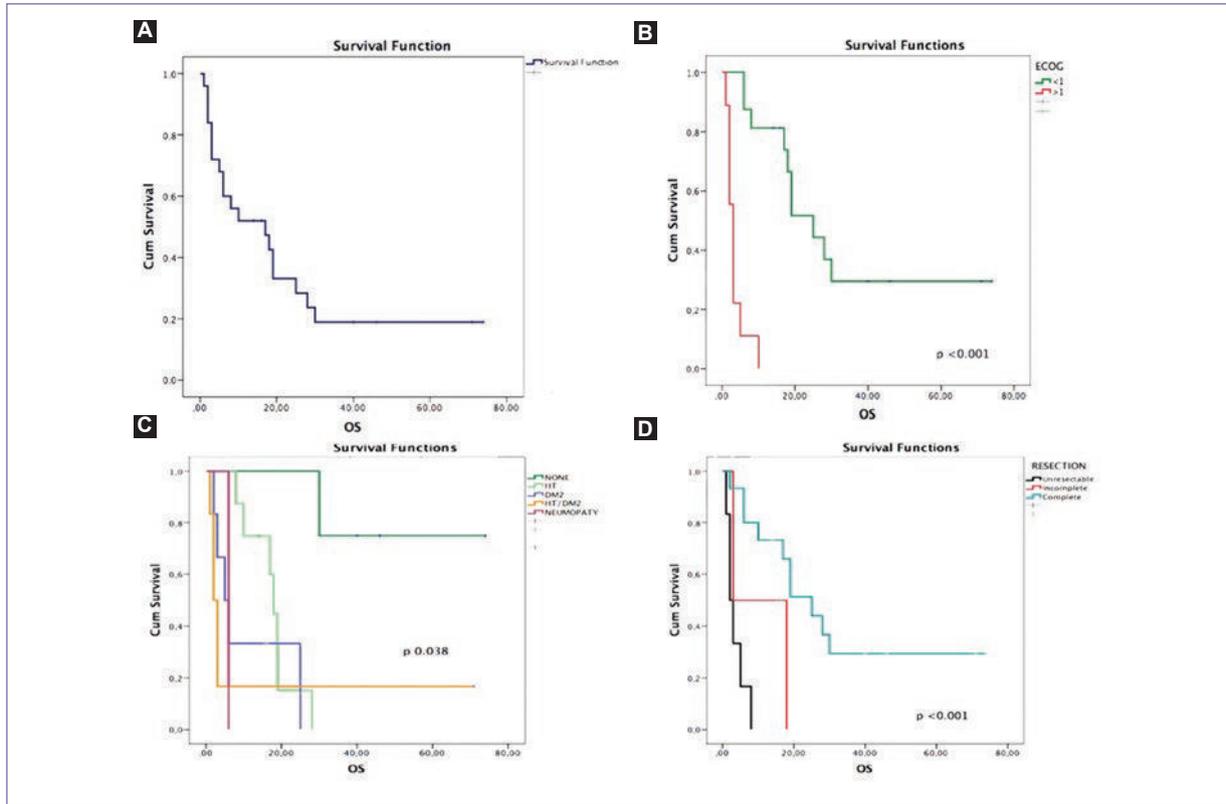


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (A), ECOG (B), comorbilidades (C) y estado de la resección (D).

medido por ECOG, la presencia de comorbilidades y el estado de la resección se asociaron a menor SG, no así el grado tumoral (Tabla 2).

Discusión

El envejecimiento se ha asociado con un incremento de enfermedades neoplásicas, lo que aunado a un deterioro en el estado funcional conlleva un pronóstico sombrío. Actualmente, con la mejoría en el diagnóstico y tratamiento del cáncer vemos con más frecuencia un grupo de pacientes ancianos con SG y PLE más prolongados; sin embargo, solo representan una minoría. Se ha explorado poco cuáles son los factores pronósticos que impactan con mayor fuerza en este grupo de pacientes. En nuestra serie de casos encontramos que la presencia de estado funcional bajo, las comorbilidades y la irresecabilidad se asociaron a un peor pronóstico, no así algunos factores que son frecuentes en la población más joven, como el grado tumoral, el tamaño y el estadio clínico.

La resección quirúrgica sigue siendo el pilar de tratamiento en los SRP, asegurando márgenes de resección libres de neoplasia siempre y cuando las estructuras a reseñar puedan ser sacrificadas, con la menor

Tabla 2. Análisis multivariable sarcoma retroperitoneal en el anciano.

Variable	Media (meses)	IC 95%	p
Estado funcional			
ECOG < 1	34.63	20.86-48.4	<0.001
ECOG > 1	3.44	1.68-5.2	
Comorbilidades			
Ninguna	63	44.3-81.6	0.038
HT	17.4	12.7-22.01	
DM2	11	2.06-19.93	
HT/DM2	13.66	0.0-34.19	
Grado FNCLCC			
G1	8.6	0.0-17.7	NS
G2	26	0.0-53.7	
G3	23.86	12.08-35.6	
Resección			
Irresecable	3.5	1.42-5.57	<0.001
Completa	33.4	19.19-47.66	

FNCLCC: *Fédération Nationale des Centers de Lutte Contre le Cancer*, HT: hipertensión arterial; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

morbilidad posible. Este punto tiene gran importancia en los ancianos, debido a que en ellos la conjunción de edad y comorbilidades ya ha dejado secuelas funcionales como la disminución de la filtración glomerular y

alteraciones en la motilidad y la absorción intestinal, entre otras. Estos factores siempre son importantes al momento de tomar la decisión sobre el tratamiento, dado que si la resección empeorará el estado funcional o será incompatible con la vida, a pesar de que la lesión sea susceptible a la resección quirúrgica deberá de optarse por mejor soporte médico. Es importante siempre tomar en cuenta que debido a todo esto el paciente anciano tiende a tener estancias intrahospitalarias más prolongadas y, por consiguiente, aumento en el riesgo de adquisición de enfermedades infecciosas intrahospitalarias y alteraciones neuropsiquiátricas como *dellirium*, etc. Todos estos factores deben de ser tomados en cuenta para valorar el tratamiento. Dentro del grupo de pacientes que evaluamos podemos ver que la presencia de un estado funcional bajo preoperatorio y las comorbilidades están íntimamente relacionadas con un pobre pronóstico^{7,15,16}.

La mayor parte de los estudios en la literatura han demostrado que los pacientes que fueron llevados a resección completa (R0/R1) presentan mejores SG y PLE sin importar la edad, como se demuestra en nuestra serie, estableciéndola como factor pronóstico al compararla con resecciones donde se observaba enfermedad macroscópica residual¹²⁻¹⁷.

Se ha observado que las principales variables asociadas a la disminución en la SG son la edad, el género masculino, el grado, la afección a órganos adyacentes y el grado tumoral; aunque en nuestro estudio no demostraron significancia estadística. Otro punto importante es la adyuvancia, particularmente la radioterapia, que ha demostrado prolongar los PLE, aunque en nuestro estudio, probablemente por la pequeña cantidad que recibieron, la adyuvancia no tuvo impacto¹⁷⁻²¹.

Nosotros enfatizamos que el estado funcional bajo y la presencia de comorbilidades se relacionan con un peor pronóstico a los pacientes ancianos con SRP. El presente estudio cuenta con varias limitaciones, como el pequeño tamaño de la muestra (debido a la baja incidencia de la enfermedad). Se trata de un estudio retrospectivo, lo que dará pie a realizar estudios prospectivos sobre el tema.

Conclusión

El incremento de la esperanza de vida de la población mundial y, por consiguiente, el aumento de la incidencia de cáncer en poblaciones ancianas, y en particular los SRP, nos obliga a determinar qué grupo de pacientes se benefician del tratamiento multimodal frente al mejor

soporte médico. Nosotros sugerimos que todos aquellos pacientes con estado funcional bajo o comorbilidades descontroladas no se benefician del tratamiento multimodal. Asimismo, consideramos que para mejorar resultados se requiere adicionar a los equipos multimodales de tratamiento oncológico unidades de oncogeriatría.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

- Garbay D, Maki RG, Blay JY, Isambert N, Neumann SP, Blay C, et al. Advanced soft-tissue sarcoma in elderly patients: patterns of care and survival. *Ann Oncol*. 2013 Jul;24(7):1924-30.
- WHO classification of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC; 2013.
- Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7-30.
- Mettlin C, Priore R, Rao U. Results of the national soft tissue sarcoma registry. *J Surg Oncol*. 1982;19:224-7.
- García-Ortega DY, Villa-Zepeda O, Martínez-Said H, Cuéllar-Hübbe M, Luna-Ortiz K. (2016). Oncology outcomes in Retroperitoneal sarcomas: Prognostic factors in a retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2016;32:45-9.
- Porter G, Baxter N, Pisters P. Retroperitoneal sarcoma: a population-based analysis of epidemiology, surgery and radiotherapy. *Cancer*. 2006;106:1610-6.
- Gronchi A, Lo Vullo S, Fiore M, Mussi C, Stacchiotti S, Collini P, et al. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):24-30.
- Bonvalot S, Miceli R, Berselli M, Causeret S, Colombo C, Mariani L, et al. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):31-7.
- Chun-qiu C, Lu Y, Cheng-hong P, Yong C, Ya-fen L, Ren Z, et al. Prognostic factors of retroperitoneal soft tissue sarcomas: analysis of 132 cases. *Chin Med J*. 2007;120:1047-50.
- Gronchi A, De Paoli A, Dani C, Merlo DF, Quagliuolo V, Grignani G, et al. Preoperative chemo-radiation therapy for localised retroperitoneal sarcoma: a phase II study from the Italian Sarcoma Group. *Eur J Cancer*. 2014;50(4):784-92.
- Mullinax J, Zager J, González R. Current diagnosis and management of retroperitoneal sarcoma. *Cancer Control*. 2011;18:177-87.
- Schuetz S, Patel S. Should patients with high-risk soft tissue sarcoma receive adjuvant chemotherapy? *Oncologist*. 2009;14:1003-12.
- Ardoino I, Miceli R, Berselli M, Mariani L, Biganzoli E, Fiore M, et al. Histology-specific nomogram for primary retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2010;116:2429-36.
- Gronchi A, Collini P, Miceli R, Valeri B, Renne SL, Dagrada G, et al. Myogenic differentiation and histologic grading are major prognostic determinants in retroperitoneal liposarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(3):383-9.
- Bonvalot S, Miceli R, Berselli M, Causeret S, Colombo C, Mariani L, et al. Aggressive surgery in retroperitoneal soft tissue sarcoma carried out at high-volume centers is safe and is associated with improved local control. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1507-14.
- Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Le Doussal V, Collin F, Ranchère D, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas. A study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer*. 2001;91:1914-26.
- Callegaro D, Miceli R, Brunelli C, Colombo C, Sanfilippo R, Radaelli S, et al. Long-term morbidity after multivisceral resection for retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg*. 2015;102(9):1079-87.
- Olimpiadi Y, Song S, Hu JS, Matcuk GR, Chopra S, Eisenberg BL, et al. Contemporary management of retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Curr Oncol Rep*. 2015;17(8):39.
- Trovik LH, Ovrebø K, Almquist M, Haugland HK, Rissler P, Eide J, et al. Adjuvant radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. A Scandinavian Sarcoma Group study of 97 patients. *Acta Oncol*. 2014;53(9):1165-72.
- Bartlett EK, Roses RE, Meise C, Fraker DL, Kelz RR, Karakousis GC. Preoperative Radiation for retroperitoneal sarcoma is not associated with increased early postoperative morbidity. *J Surg Oncol*. 2014;109:606-11.
- Lewis J, Leung D, Woodruff J, Brennan M. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg*. 1998;228:355-65.