

Sarcomas Primários do Retroperitônio

Primary Retroperitoneal Sarcomas

Carlos Eduardo Rodrigues Santos¹, Mauro Monteiro Correia¹, Ernesto Maier Rymer¹, Gustavo Stoduto², Rubens Kesley¹, Valter Maluly³,
Louise Dias Gruezo³, Jurandir de Almeida Dias¹

Resumo

Sarcomas de partes moles são tumores raros, sendo 10%-20% destes localizados no retroperitônio. Metástases para linfonodos e a distância são raras. Os sarcomas primários de retroperitônio devem ser considerados em pacientes com dor abdominal, desconforto ou massa palpável no abdome, sendo descobertos pelo exame físico ou como achados incidentais na Tomografia Computadorizada (TC), Ultra-sonografia (USG) ou Ressonância Magnética (RM). Todos os pacientes com sarcoma de retroperitônio com possibilidade de ressecção devem ser submetidos à laparotomia, devendo o planejamento cirúrgico abranger a completa ressecção do tumor, órgãos e estruturas adjacentes infiltradas. A quimioterapia apresenta resultados desanimadores. No entanto, a radioterapia quando empregada no pré-operatório, pode beneficiar o paciente. Sarcomas de retroperitônio tendem a apresentar recorrência local. Logo, deve-se fazer seguimento pós-operatório com história clínica, exame físico, radiografia de tórax, TC de abdome e pelve freqüentes, indicando a reoperação, sempre que possível, em caso de recidiva. A sobrevida global em cinco anos é de 40%-50%, sendo que o diâmetro do tumor, o grau de diferenciação tumoral, a ressecção radical ou paliativa, a necessidade de hemotransfusão durante o ato cirúrgico e a re-ressecção, mesmo que paliativa, nos casos de recidiva ou persistência de doença, são os fatores prognósticos mais importantes.

Palavras-chave: Sarcoma primário de retroperitônio, Tumores raros, Oncologia, Massa abdominal, Cirurgia

¹Seção de Cirurgia Abdominopélvica do Instituto Nacional de Câncer (INCA)

²Programa de Residência em Cirurgia Oncológica do Instituto Nacional de Câncer (INCA)

³Programa de Doutorado em Cirurgia Oncológica do Instituto Nacional de Câncer (INCA)

Endereço para correspondência: Carlos Eduardo Rodrigues Santos. Praça Cruz Vermelha, 23 - 5º andar - Centro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil - CEP: 20230-130. E-mail: carloseduardo@cirurgiaonline.com.br

INTRODUÇÃO

Sarcomas de partes moles são tumores raros que representam 1%-2% de todos os tumores malignos sólidos. Somente 10%-20% destes tumores estão localizados no retroperitônio e a incidência é de 0,3-0,4 casos por 100.000, nos EUA¹. Sarcomas retroperitoneais correspondem a 50% de todos os tumores retroperitoneais². Seu pico de incidência apresenta-se da quinta à sexta década de vida, apesar de ocorrer em qualquer idade.

Não há dados específicos sobre os sarcomas primários do retroperitônio no registro brasileiro de tumores; nos Estados Unidos, 1.000 casos novos de sarcoma de retroperitônio são diagnosticados anualmente.

O Instituto Nacional de Câncer (INCA) apresenta uma casuística de 87 pacientes, em que se obtiveram os seguintes dados: 52 mulheres (60%), 54 brancos (62%), 24 pardos (28%) e 9 negros (10%); idade média de 50 anos; e história familiar de câncer estando presente em 28 casos (32%)^{3,4}.

O objetivo do presente artigo é buscar a atualização terapêutica, a morbimortalidade e a sobrevida dos pacientes portadores de sarcoma de retroperitônio.

Utilizou-se como método de busca a base de dados do Medline em associação aos periódicos disponíveis no portal da Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

Foram incluídos trabalhos a respeito de morbimortalidade, sobrevida e condutas terapêuticas dos sarcomas primários do retroperitônio, apresentados no formato prospectivo ou metanálise, no período de 1967 a 2006.

PATOLOGIA

Em grandes séries de pacientes com neoplasia de retroperitônio, mais de 50% mostraram ser de origem mesenquimal⁵. A biologia desses tumores é semelhante à de outros sarcomas e com grande diferença para os cânceres do trato gastrointestinal. Metástases para linfonodos são muito raras e somente Zorig et al. descreveram este achado em 20% dos casos⁶.

Metástases a distância (pulmão e fígado) são também infreqüentes e ocorrem mais em tumores de alto grau, após um longo tempo de crescimento do tumor primário⁷. Devido à biologia desses tumores e sua localização anatômica, manifestam-se tardiamente e, freqüentemente, com invasão de estruturas retroperitoneais contíguas. Esses fatores podem tornar a ressecção cirúrgica difícil ou até mesmo impossível.

Em adultos, as variedades histológicas mais freqüentes são: lipossarcoma e leiomiossarcoma^{5,8,9-11}, seguidos de fibrossarcoma, Schwannoma e histiocitoma

fibroso maligno, entre outros. Esses dois últimos tipos estão sendo diagnosticados com maior freqüência nos dias atuais⁶. Atualmente, as maiores séries de sarcomas de retroperitônio têm mostrado uma maior incidência de lipossarcomas^{8,9}. Os sarcomas do retroperitônio menos comuns incluem: rabdomiossarcoma, hemangiopericitoma, ganglioneuroblastoma, sarcoma sinovial e outros tumores não classificados. O grau tumoral é baseado na atipia celular, no número de mitoses e na presença de necrose, como em todos os sarcomas. Os graus de diferenciação são: G1 (bem diferenciado), G2 (moderadamente diferenciado), G3 (pouco diferenciado) e G4 (indiferenciado).

Santos et al., do Instituto Nacional de Câncer (INCA), relatam que os lipossarcomas e os leiomiossarcomas foram os mais incidentes, juntos representando 57% do total de pacientes. O grau de diferenciação tumoral mais freqüente foi o G3 (34%) e o diâmetro tumoral médio de 20cm^{3,4}.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

Aproximadamente 55% dos tumores retroperitoneais são sarcomas, 40% são linfomas, e o restante são tumores urogenitais, benignos e metástases⁵. Em virtude da localização e da pobreza dos sintomas, os tumores do retroperitônio normalmente apresentam-se como grandes massas (Tabela 1). O sintoma mais freqüente é dor abdominal, desconforto ou massa palpável indolor em abdome^{12,13}. Sinais neurológicos, ascite ou sintomas gastrintestinais são pouco comuns. Em alguns pacientes, febre moderada e discreta leucocitose ocorrem devido à necrose central de grandes tumores¹⁰. Santos et al. relatam as queixas mais comuns como dor abdominal (43% dos pacientes) e massa abdominal (31% dos pacientes)^{3,4}.

A maior parte dos sarcomas de retroperitônio é descoberta ao exame físico. Com o aumento da

Tabela 1. Sinais e sintomas em pacientes com sarcoma de retroperitônio e sua freqüência

Sinal / Sintoma	Freqüência
Tumor abdominal	40%-70%
Aumento do volume abdominal	40%
Desconforto abdominal	40%
Alteração neurológica	30%
Ascite	15%
Alterações gastrintestinais	10%
Febre / Leucocitose	Raro
Hemorragia digestiva	Raro
Hipoglicemia	Raro

Fonte: Johnson LFP, Lopes A (1999)

disponibilidade e difusão dos exames de imagem, os sarcomas de retroperitônio estão sendo descobertos como achados incidentais na Tomografia Computadorizada (TC), Ressonância Magnética (RM) ou Ultra-sonografia (USG). A maioria dos pacientes que apresentam massa retroperitoneal tem diagnóstico diferencial relativamente limitado. Neoplasias de outros órgãos retroperitoneais (incluindo o duodeno, adrenal e rim) são normalmente fáceis de distinguir das massas de partes moles extraviscerais aos exames de imagem. Ocasionalmente, o grande tamanho das lesões retroperitoneais desloca os órgãos de suas localizações anatômicas, fazendo com que fique difícil a sua localização de origem. A maioria das massas primárias únicas, extraviscerais do retroperitônio, é sarcoma. Raramente um tumor primário de célula germinativa, linfoma ou câncer testicular metastático pode ter uma apresentação de massa primária do retroperitônio. A TC de abdome e pelve normalmente fornece uma imagem satisfatória do tumor (RNM ocasionalmente é usada). Estudos radiográficos adicionais, tais como arteriografia ou cavografia, são raramente indicados, sendo utilizados em alguns casos para melhor planejamento do tratamento cirúrgico.

Observa-se atualmente interesse no uso do PET-CT (*positron emission tomography*) para acompanhamento de pacientes com sarcomas de retroperitônio, particularmente para recorrência local e doença metastática. Embora estudos preliminares tenham encorajado seu uso, o custo elevado e a disponibilidade limitada dos PET scanners têm restringido seu uso. Sendo assim, atualmente, o PET-CT pode ser considerado um método investigacional a ser usado quando disponível^{13,14}.

O papel do diagnóstico histológico antes do tratamento é controverso. A avaliação tumoral e da ressecabilidade são feitas através dos exames de imagem. Entretanto, para pacientes com doença localmente avançada ou com lesões irresssecáveis, o diagnóstico histológico pré-operatório pode ser considerado.

ESTADIAMENTO

A classificação TNM do *American Joint Committee on Cancer* possui um valor limitado na avaliação prognóstica em pacientes com sarcoma retroperitoneal, pois, excluindo o grau de diferenciação tumoral e as metástases, todos os outros fatores, nesta classificação, demonstram um papel menos importante em prever a sobrevivência. Isto ocorre, em grande parte, devido à maioria dos sarcomas de retroperitônio, no diagnóstico inicial, apresentar um grande volume e uma localização profunda. Van Dalen et al. propõem, no seu estudo, uma nova classificação pós-operatória para pacientes

com sarcoma primário de retroperitônio (I: baixo-grau/ ressecção completa/ ausência de metástases; II: alto grau/ ressecção completa/ ausência de metástases; III: qualquer grau/ ressecção incompleta/ ausência de metástases e IV: qualquer grau/ qualquer ressecção/ metástases a distância). O valor prognóstico deste sistema de classificação foi analisado em um grupo de pacientes multicêntrico (GPM) com sarcoma primário de partes moles do retroperitônio (n=124) e em uma coorte de pacientes tratados em um único centro de referência terciária (GCU; n=107). Foram obtidos nesse estudo os seguintes resultados: no GCU, as taxas de sobrevivência específica em cinco anos foram 89%, 40%, 26%, e 17% para classes I, II, III, e IV, respectivamente (p<0,001), em comparação com 68%, 46%, 24%, e 0% no GPM (p<0,001). Van Dalen et al. concluíram que a classificação baseada em grau, ressecção completa e metástases a distância oferece uma avaliação prognóstica reproduzível e que pode ser utilizada para avaliar as estratégias de tratamento em pacientes com sarcoma primário de partes moles do retroperitônio¹⁷.

TRATAMENTO

CIRURGIA

Todos os pacientes com sarcoma de retroperitônio com possibilidade de ressecção devem ser submetidos à laparotomia. Uma ampla incisão mediana ou transversa com o paciente em posição supina é a abordagem mais utilizada para a ressecção tumoral. Para sarcomas em quadrantes superiores, uma incisão tóraco-abdominal oferece uma excelente abordagem e exposição do tumor. Outras abordagens menores no flanco (lombar ou retroperitoneal posterior) podem ser usadas em sarcomas pequenos e localizados.

Segundo Pisters et al., o tratamento eficaz de pacientes com sarcoma primário de retroperitônio deve ser baseado na cirurgia radical, com ressecção em bloco se necessário, para minimizar o risco de margens positivas. Nos pacientes de alto risco (margens cirúrgicas positivas, envolvimento bilateral ou alto grau histológico FNCLCC, *French Federation of Cancer Center Sarcoma Group*), em um seguimento de perto é imperativo oferecer procedimentos cirúrgicos subsequentes eficazes. Além disso, uma abordagem terapêutica multidisciplinar pode ser necessária¹⁸⁻²⁰.

Entretanto, a ressecção total é freqüentemente problemática devido ao grande tamanho do tumor quando o diagnóstico é feito, à dificuldade da localização central e à comum infiltração para os órgãos adjacentes. Todos esses fatores aumentam a taxa de recorrência, mesmo depois da ressecção radical²¹.

O rim, a adrenal, o cólon, o pâncreas e o baço são os

Quadro 1. Estadiamento TNM de sarcomas de partes moles (2002)

Classificação Clínica					
T: Tumor primário					
TX: O tumor primário não pode ser avaliado					
T0: Não há evidência de tumor primário					
T1: Tumor ≤5 cm em sua maior dimensão					
T1a: tumor superficial*					
T1b: tumor profundo*					
T2: Tumor >5 cm em sua maior dimensão					
T2a: tumor superficial*					
T2b: tumor profundo*					
N: Linfonodos regionais					
NX: Os linfonodos regionais não podem ser avaliados					
N0: Ausência de metástase em linfonodos regionais					
N1: Metástase em linfonodos regionais					
M: Metástase a distância					
MX: A presença de metástase a distância não pode ser avaliada					
M0: Ausência de metástase a distância					
M1: Metástase a distância					
Grau Histopatológico					
TNM – com duas graduações	Sistema com três graduações		Sistema com quatro graduações		
baixo grau	grau 1		grau 1		
			grau 2		
alto grau	grau 2		grau 3		
	grau 3		grau 4		
Estadiamento por Grupo					
Estadiamento	Ia	T1a	N0	M0	baixo grau
		T1b	N0	M0	baixo grau
Estadiamento	Ib	T2a	N0	M0	baixo grau
		T2b	N0	M0	baixo grau
Estadiamento	IIa	T1a	N0	M0	alto grau
		T1b	N0	M0	alto grau
Estadiamento	IIb	T2a	N0	M0	alto grau
Estadiamento	III	T2b	N0	M0	alto grau
Estadiamento	IV	Qualquer T	N1	M0	Qualquer grau
		Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer grau

* O tumor superficial é localizado exclusivamente acima da fáscia superficial, sem invasão desta. O tumor profundo é localizado ou exclusivamente sob a fáscia superficial ou superficialmente à fáscia, com invasão ou penetração total desta. Os sarcomas retroperitônio, mediastinal e pélvico são classificados como tumores profundos.

órgãos mais comumente removidos, simultaneamente, quando se resseca o sarcoma retroperitoneal¹¹.

Em sarcomas do retroperitônio de grande tamanho com componente cístico importante, uma descompressão intra-operatória usando aspiração pode reduzir o tamanho do tumor e facilitar a dissecação. Deve-se estar atento para a não-contaminação tumoral da cavidade neste procedimento. Se o aparelho de ultrasonografia intra-operatório (UIO) estiver disponível na sala de cirurgia, será de grande ajuda não somente para avaliar a relação entre o tumor e as estruturas adjacentes, mas também para diagnosticar a presença de metástases

hepáticas. A aplicação da UIO é particularmente importante nas relações anatômicas (especialmente na localização dos vasos) que sofrem uma mudança considerável em sua anatomia habitual devido ao volume tumoral⁷. A abordagem cirúrgica apropriada é a ressecção em bloco dos órgãos invadidos pelo tumor (estômago, intestino, pâncreas, fígado, baço etc.). Quando houver infiltração da veia cava, esta poderá ser ressecada sem necessidade de reconstrução, caso seja abaixo das veias renais e a invasão vascular pelo tumor tenha resultado no desenvolvimento de uma rede externa de veias colaterais.

O conceito básico chamado de ressecção local alargada com uma margem de tecido normal (cirurgia compartimental) é difícil de ser atingido no espaço retroperitoneal, especialmente em grandes tumores que sejam infiltrantes. Re-ressecções para recorrência tumoral podem ser realizadas várias vezes, por anos, com bom resultados em longo prazo e aumento na sobrevida. Em ressecções incompletas ou parciais, re-ressecções são fortemente recomendadas^{22,23}. Alguns autores sugerem que as ressecções para sarcomas de crescimento rápido G3 (especialmente na recorrência) possuam alto risco intra-operatório de disseminação tumoral e maior probabilidade de produzir metástases a distância⁶.

A ressecabilidade não mudou significativamente nos últimos vinte anos^{8,9,24-26} e os melhores resultados de ressecabilidade da última década estão entre 50%-90%, comparados com taxas de 38%-73%, de 1980. Nas últimas três décadas, as taxas de radicalidade variaram de 32% a 80% (Tabela 2).

Na casuística do Instituto Nacional de Câncer (INCA), a taxa de ressecabilidade do tumor foi 72% e radicalidade de 56% entre os ressecados; 50% dos pacientes foram ressecados com ressecções de órgãos associados, totalizando 97 órgãos ressecados em associação, mas somente 43% destes órgãos estavam realmente invadidos na análise histopatológica, o que não impactou na sobrevida da série estudada, sugerindo que se deva deixar a ressecção dos órgãos adjacentes em grandes massas para os casos em que haja grande suspeita de invasão tumoral direta. A duração média das cirurgias foi de quatro horas. Em 43% das ressecções, houve hemotransfusão (média de 1184ml);

a mortalidade foi de 2,35% e a morbidade de 20%^{3,4}.

QUIMIOTERAPIA

Os resultados com a quimioterapia são desanimadores. Na década de 1980, alguns autores publicaram suas experiências com quimioterapia neo-adjuvante¹⁰ e adjuvante³³. Nenhum benefício na sobrevida foi relatado. Dados mais recentes não permitiram mudanças neste ponto de vista. Tucci et al.³⁴ descreveram dois casos de remissão completa com o uso de adriamicina e ciclofosfamida com um acompanhamento prolongado. Sugarbaker³⁵ relatou que adriamicina intraperitoneal pode aumentar a sobrevida e diminuir a recidiva dos sarcomas retroperitoneais. Outros autores têm sugerido uma influência negativa na sobrevida em regimes quimioterápicos³⁶.

Pacientes que recebem quimioterapia pré ou pós-operatória tiveram um risco aumentado de morte de 3 a 4,6 vezes, quando comparados com pacientes sem um tratamento semelhante. No entanto não foram encontrados na literatura estudos clínicos randomizados com um número de pacientes razoável que avaliem o papel da quimioterapia neo-adjuvante ou adjuvante para sarcomas de retroperitônio, sendo necessários estudos clínicos futuros, preferencialmente de fase III e multicêntricos, para definir seu real papel³⁷. Nos casos de rhabdomyosarcoma e do GIST de retroperitônio, a quimioterapia apresenta algum resultado.

RADIOTERAPIA

Pisters e O'Sullivan relatam que a radioterapia pré-operatória possui algumas vantagens quando comparada

Tabela 2. Séries de sarcomas de partes moles do retroperitônio comparando ressecção completa e sobrevida em 5 anos

Autores	Ano	Número de pacientes	Ressecção completa	Sobrevida em 5 anos	Localidade Instituição
Kinne ²³	1973	34	32	41	US, MH
Cody ²²	1981	158	49	40	US, MSKCC
McGrath ²⁷	1984	47	38	70	US, MCV
Karakousis ²⁸	1985	68	27	64	US, RPC
Kinsella ²⁹	1988	35	60	40	US, NCI
Jaques ³⁰	1990	114	69	74	US, MSKCC
Zorig ⁶	1992	51	59	35	Alemanha
Karakousis ³¹	1995	88	95	66	US, RPC
Kilkenny ³²	1996	63	78	56	US, UF
Lewis ⁸	1998	500	80	70	US, MSKCC
Santos ^{3,4}	2005	87	41	48	Brasil, INCA
Herman ⁷	1999	70	67	40	Polônia

MH=Memorial Hospital, New York; MSKCC=Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York; MCV=Medical College of Virginia; RPC=Roswell Park Center, Buffalo; NCI=National Cancer Institute; UF=University of Florida College of Medicine, Gainesville; INCA=Instituto Nacional de Câncer

à pós-operatória, por algumas razões: (1) A margem tumoral é melhor definida, sendo possível um melhor planejamento terapêutico; (2) O tumor desloca as alças intestinais para fora do campo terapêutico, minimizando a exposição visceral a doses tóxicas; (3) Baseado nos princípios tradicionais em radioterapia para sarcomas, a dose de radiação necessária para ser biologicamente efetiva é menor quando usada no pré-operatório. Além disso, o tumor é tratado *in situ* antes da possível contaminação neoplásica da cavidade abdominal, que pode ocorrer durante a cirurgia³⁸.

São encontrados alguns relatos na literatura de ressecção combinada com radioterapia. Diferentemente do que ocorre com os sarcomas de extremidades, a radioterapia externa pós-operatória, nos casos de sarcomas retroperitoneais, não tem mostrado impacto significativo na sobrevida ou na taxa de recorrência em análises retrospectivas^{22,30,33}. Segundo o *guideline* de 2006 do grupo francês *Radiotherapie Cancer*, não existe prova da eficácia da radioterapia pós-operatória³⁹. Isso pode ser devido às baixas doses de radiação utilizadas, limitadas pela toxicidade. Semelhantemente, estudos randomizados recentes com radioterapia intra-operatória, combinada com radioterapia externa pós-operatória com doses superiores a 60Gy não demonstraram benefícios para os pacientes⁴⁰.

Radioterapia intra-operatória é uma técnica que a maioria dos radioterapeutas acredita ser adequada ao retroperitônio, pois uma única fração de alta dose (maior do que 25Gy) pode ser feita diretamente em uma região específica, após o posicionamento das vísceras adjacentes fora do campo terapêutico.

Provavelmente, doses superiores a 55Gy seriam essenciais para atingir o controle local. Em muitos centros, a braquiterapia intra-operatória associada à radioterapia externa pós-operatória, utilizando um mecanismo de exclusão intestinal para reduzir a toxicidade intestinal, é recomendada⁴¹. Entretanto, a morbidade relacionada à radioterapia foi relativamente alta⁴².

O RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) está concluindo um estudo multicêntrico fase II com modalidade terapêutica combinada à quimioterapia pré-operatória para pacientes com sarcomas de retroperitônio de grau intermediário e alto grau. Este protocolo envolve doxorubicina e ifosfamida no pré-operatório, seguido por radioterapia externa pré-operatória, associada à ressecção cirúrgica com radioterapia intra ou pós-operatória. Esse trabalho será responsável pela descrição da praticabilidade e toxicidade desta abordagem terapêutica num estudo multiinstitucional³⁸.

Segundo o recente estudo de Bobine et al., a

associação da IORT (*Intraoperative electron beam radiotherapy*) com a EBRT (*External beam radiotherapy*) é uma técnica promissora para evitar recorrências locais do sarcoma de partes moles, junto com a cirurgia radical (R0). Porém, são necessários mais estudos para esclarecer o papel da IORT e da EBRT para o controle local e taxas de sobrevida⁴³.

SEGUIMENTO

O objetivo da detecção precoce da recidiva tumoral incide no fato de que seu reconhecimento e tratamento (local ou a distância) podem prolongar a sobrevida. Pacientes com sarcomas de retroperitônio possuem uma tendência à recorrência local tão frequente quanto metástases a distância.

A maioria das recidivas dos sarcomas de retroperitônio ocorre durante os dois primeiros anos após o término da terapêutica. Sendo assim, os pacientes podem ser acompanhados com uma história clínica e um exame físico completo a cada três meses e uma radiografia de tórax e TC de abdome e pelve de 6 em 6 meses durante esse período de risco. Caso a radiografia de tórax revele um nódulo suspeito, deve-se solicitar uma tomografia computadorizada (TC) para uma avaliação adicional. O intervalo de acompanhamento pode ser prolongado para cada seis meses, com a solicitação de exames de imagem (radiografia de tórax e TC de abdome) anualmente do 3º ao 10º ano de seguimento.

PROGNÓSTICO

A sobrevida global em cinco anos varia segundo a série descrita (Tabela 3), girando em torno de 40%-50%. Taxas de recorrência local podem chegar até 68%²⁵ naqueles pacientes acompanhados por mais de 10 anos, dependendo de serem tumores primários ou recorrentes na apresentação inicial. A diferença mostrada provavelmente relaciona-se com o período em que os pacientes foram operados, já que, em séries recentes, as taxas de sobrevida têm aumentado, assim como as de ressecabilidade.

Em um estudo com 500 pacientes do *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC), a média de sobrevida foi de 72 meses para pacientes com apresentação primária da doença, 28 meses para pacientes com recorrência local e 10 meses para pacientes com doença metastática⁴⁴.

A recorrência local oferece uma chance renovada de tratamento curativo em pacientes com sarcoma retroperitoneal de partes moles, enquanto que metástases a distância frequentemente tornam impossível qualquer

Tabela 3. Sobrevida global em pacientes com sarcomas de retroperitônio ressecados

Autores	Nº de pacientes	Sobrevida em 5 anos	Sobrevida em 10 anos
Storm (1981) ¹⁰	54	33%	10%
McGrath (1984) ²³	47	33%	-
Karakousis (1985) ³⁰	68	34%	-
Dalton (1989) ¹³	116	40%	22%
Bevilacqua (1990) ⁴⁵	80	53%	-
Santos (2005) ^{3,4}	87	25%	-
Karakousis (1995) ⁴⁶	90	63%	46%

tratamento paliativo. Na casuística de Van Dalen et al., a recorrência limitada a um local no retroperitônio foi um fator prognóstico favorável ($p=0,01$) assim como a ressecção radical de todas as recorrências locais do sarcoma ($p=0,04$)⁴⁷.

Os fatores que interferem de forma dominante no resultado são: a habilidade do cirurgião e a possibilidade de ressecar o tumor completamente^{22,24,45}. Apesar de os sarcomas do retroperitônio terem geralmente um prognóstico ruim, a sobrevida a longo prazo é alcançada em mais da metade dos pacientes após a ressecção do tumor. Dados coletados por Storm et al.¹⁰, que avaliaram séries acumuladas ($n=204$), revelam que a incidência de recorrência local após ressecção completa foi de 40% após 2 anos, 72% após 5 anos e 91% após 10 anos. A disseminação hematogênica do sarcoma do retroperitônio não é muito freqüente¹⁶, na qual somente 1/3 dos pacientes desenvolvem metástases a distância (sendo a maioria para o pulmão e fígado).

Uma vez realizada a ressecção completa, o grau histológico passa a ser o determinante de recorrência e sobrevida^{45,46}. O tipo histológico não tem sido considerado como fator prognóstico independente em relação à sobrevida ou recorrência, assim como a idade, o sexo e o quadro clínico⁴⁵. A análise multivariada da sobrevida específica da doença, no MSKCC8, em 278 pacientes com sarcoma primário de retroperitônio, mostrou que alto grau histológico ($p=0,001$), tumores com mais de 10cm ($p=0,02$), tumores irresssecáveis

($p=0,001$) e ressecção incompleta ($p=0,001$) foram fatores prognósticos independentes para a morte específica da doença.

Recorrência local é a causa mais freqüente de falha terapêutica. Até que o tratamento sistêmico ofereça maior benefício para esses pacientes, a ressecção de metástases a distância e das recidivas locais continua sendo a melhor forma de prolongar a sobrevida.

Alguns dados indicam sobrevida após três anos de acompanhamento diante de uma segunda ressecção do tumor. A sobrevida global e a sobrevida livre de doença variam de acordo com o grau de diferenciação tumoral. Alto grau ou grau intermediário é associado com um aumento independente do risco de morte de 3-6 vezes^{7,36}, comparado com baixo grau histológico (Tabela 4). Alguns autores mostram que doença macroscópica residual e margens comprometidas têm um valor significativo. Zorig et al.⁶ demonstraram a presença de metástases para linfonodos como fator prognóstico isolado.

Outros fatores têm sido estudados como fatores prognósticos nos últimos anos, mas não especificamente para sarcomas de retroperitônio. Wurl et al.⁴⁹ correlacionaram em 198 pacientes (incluindo pacientes com sarcomas de retroperitônio) cinco anticorpos para pesquisa imunoistoquímica de p53 e concluíram que em três deles havia relação com sobrevida. Além do p53, existem estudos mostrando que a fração da fase-S do ciclo celular, determinada através de citometria de fluxo de DNA, também se correlaciona com a sobrevida,

Tabela 4. Grau de diferenciação tumoral e sobrevida em estudos de sarcomas do retroperitônio

Autores/Ano	Número de pacientes	5 anos de sobrevida Grau 1	5 anos de sobrevida Graus 2, 3
Zorig (1992) ⁶	51	69%	16%
Singer (1995) ³⁶	83	92%	46%
Karakousis (1996) ⁴⁸	87	88%	48%
Santos (2005) ^{3,4}	87	74%	31%
Herman (1998) ⁷	70	62%	30%

Fonte: Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF (1998)

sendo menor quando esta se encontra acima de 4%⁵⁰. A atividade de proliferação celular determinada através de Ki-67 e Ki-S1 provavelmente será um fator adicional para a determinação do prognóstico, considerando pior prognóstico aqueles tumores com altos índices proliferativos⁴⁴.

Apesar da identificação dos fatores prognósticos, as sobrevidas livre de doença e global só serão melhoradas após o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, que complementem o tratamento cirúrgico⁴⁴.

Na análise univariada do estudo realizado no Instituto Nacional de Câncer (INCA)^{3,4}, não foi demonstrada significância estatística quanto a: sobrevida global, presença de história familiar positiva para câncer, sintomas iniciais serem dor ou massa, idade maior ou menor do que a mediana (50 anos), sexo, raça branca ou não, realização de tratamento adjuvante (radioterapia e/ou quimioterapia), tipo histológico e ressecção associada de outros órgãos. Já o diâmetro do tumor (≥ 12 cm), o grau de diferenciação tumoral [(G1+G2) X (G3+G4)], a ressecção radical (R0) ou paliativa (R1+R2), a hemotransfusão no ato operatório, e a re-ressecção, mesmo que paliativa, nos casos de recidiva ou persistência de doença foram significativos ($p=0,0267$, $0,048$, $0,0001$, $0,022$ e $0,0003$, respectivamente). Não houve fator independente na análise multivariada.

CONCLUSÃO

As baixas taxas de controle e o caráter recidivante dos sarcomas deixam claro que o tratamento cirúrgico exclusivo não é suficiente para garantir uma sobrevida a longo prazo, mesmo após cirurgias radicais na série estudada.

Nesta revisão, não se encontrou vantagem em se ressecar órgãos adjacentes ou na cirurgia compartimental, devendo ser esta realizada em grandes massas somente quando houver forte suspeita de invasão tumoral direta, com comprometimento da radicalidade da cirurgia⁵⁰.

Essas análises sugerem que, no momento, somente a associação do diagnóstico precoce, da cirurgia radical R0, da ausência de hemotransfusão intra-operatória e da ressecção nos casos de recidiva ou persistência de doença darão a possibilidade de uma sobrevida a longo prazo.

REFERÊNCIAS

- Mettlin C, Priore R, Rao U, Gamble D, Lane W, Murphy P. Results of the national soft-tissue sarcoma registry. *J Surg Oncol.* 1982;19(4):224-27.
- Bonvalot S, Vanel D, Le Cesne A, Terrier P, Le Pechoux C. Surgery of retroperitoneal sarcomas. *Cancer Radiother.* 2006;10(1-2):41-49.
- Santos CER, Vieira OM, Correa MM, Carvalho GSS, Manzani F, Dias JA. Surgical morbimortality, survival and prognostic factors of patients with primary retroperitoneal sarcomas. *Rev Col Bras Cir.* 2005;32(5):251-55.
- Santos CER. Estudo da morbimortalidade cirúrgica, da sobrevida e dos fatores prognósticos dos pacientes portadores de sarcomas primários do retroperitônio. [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2004.
- Arlen M, Marcove RC. Retroperitoneal sarcomas. In: Arlen M, Marcove RC (eds). *Surgical management of soft tissue sarcomas.* Philadelphia: W.B. Saunders; 1987:220.
- Zornig C, Weh HJ, Krull A, Schwarz R, Dieckmann J, Rehpenning W, et al. Retroperitoneal sarcoma in a series of 51 adults. *Eur J Surg Oncol.* 1992;18(5):475-80.
- Herman K, Kusy T. Retroperitoneal sarcoma-the continued challenge for surgery and oncology. *Surg Oncol.* 1998;7(1-2):77-81. Review.
- Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg.* 1998;228(3):355-65. Review.
- Stoeckle E, Coindre JM, Bonvalot S, Kantor G, Terrier P, Bonichon F, et al and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *Cancer.* 2001;92(2):359-68.
- Storm FK, Eilber FR, Mirra J. Retroperitoneal sarcomas: a reappraisal of treatment. *J Surg Oncol.* 1981;17(1):1-7.
- Mendenhall WM, Zlotecki RA, Hochwald SN, Hemming AW, Grobmyer SR, Cance WG. Retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Cancer.* 2005;104(4):669-75.
- Braasch JW, Mon AB. Primary retroperitoneal tumors. *Surg Clin North Am.* 1967;47:663-78.
- Dalton RR, Donohue JH, Mucha Jr P, van Heerder JA, Heiman HM, Shen SP. Management of retroperitoneal sarcomas. *Surgery.* 1989;106:725-33.
- Johnson LFP, Lopes A. Sarcomas de retroperitônio. In: Lopes A. *Sarcomas de partes moles.* Rio de Janeiro: Medsi; 1999:345-52.
- Kole AC, Nieweg OE, Van Ginkel RJ, Pruijm J, Hoekstra HJ, Paans AM, et al. Detection of local recurrence of soft tissue sarcoma with positron emission tomography using fluorodeoxyglucose. *Ann Surg Oncol.* 1997;4:57-63.
- Mirald F, Adler LP, Faulhaber P. PET imaging in soft tissue sarcomas. *Cancer Treat Res.* 1997;91:51-64.
- Van Dalen T, Hennipman A, Van Coevorden F, Hoekstra HJ, van Geel BN, Slootweg P, et al. Evaluation of a clinically applicable post-surgical classification system for primary retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol.*

- 2004;11(5):483-90.
18. Pisters PWT, Ballo MT, Fenstermacher MJ, Feig BW, Hunt KK, Raymond KA, et al. Phase I trial of preoperative concurrent doxorubicin and radiation therapy, surgical resection, and intraoperative electron-beam radiation therapy for patients with localized retroperitoneal sarcoma. *J Clin Oncol.* 2003;21:3092-3097.
 19. Avancès C, Mottet N, Mahatmat A, Chapuis E, Serre I, Culine S. Prognostic factors for first recurrence in patients with retroperitoneal sarcoma. *Urol Oncol.* 2006;24(2):94-96.
 20. Chiappa A, Zbar AP, Biffi R, Bertani E, Biella F, Viale G, et al. Effect of resection and outcome in patients with retroperitoneal sarcoma. *ANZ J Surg.* 2006;76(6):462-66.
 21. Mäkelä J, Kiviniemi H, Leitinen S. Prognostic factors predicting survival in the treatment of retroperitoneal sarcoma. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26(6):552-55.
 22. Cody HS, Turnbull AD, Fortner JG, Hajdu SI. The continuing challenge of retroperitoneal sarcomas. *Cancer.* 1981;47:2147-152.
 23. Kinne DW, Chu FC, Huvos AG, Yagoda A, Fortner JG. Treatment of primary and recurrent retroperitoneal liposarcoma: 25 years experience at Memorial Hospital. *Cancer.* 1973;31:53-64.
 24. Storm FK, Mahvi DM. Diagnosis and management of retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *Ann Surg.* 1991;214:2-10.
 25. Heslin MJ, Lewis JJ, Nadler E, Newman E, Woodruff, Casper ES, et al. Prognostic factors associated with long-term survival for retroperitoneal sarcoma: Implications for management. *J Clin Oncol.* 1997;15:2832-839.
 26. Karakousis CP, Velez AF, Gerstenbluth R, Driscoll DL. Resectability and survival in retroperitoneal sarcomas. *Ann Surg Oncol.* 1996;3:150-58.
 27. McGrath PC, Niefeld JP, Lawrence Jr W, DeMay RM, Kay S, Horsley III JS, et al. Improved survival following complete excision of retroperitoneal sarcomas. *Ann Surg.* 1984;200:200-204.
 28. Karakousis CP, Velez AF, Emrich LJ. Management of retroperitoneal sarcomas and patient survival. *Am J Surg.* 1985;97:376-80.
 29. Kinsella TJ, Sindelar WF, Lack E. Preliminary results of a randomized study of adjuvant radiation therapy in resectable adult retroperitoneal soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol.* 1988;6:18-25.
 30. Jaques DP, Coit DG, Hajdu SI, Brennan MF. Management of primary and recurrent soft-tissue sarcoma of the retroperitoneum. *Ann Surg.* 1990;212:51-59.
 31. Karakousis CP, Kontzoglou K, Driscoll DL. Resectability of retroperitoneal sarcomas: a matter of surgical technique? *Eur J Surg Oncol.* 1995;21:617-22.
 32. Kilkenny JW, Bland KI, Copeland EM. Retroperitoneal sarcoma: the University of Florida experience. *J Am Coll Surg.* 1996;182:329-39.
 33. Glenn J, Sindelar WF, Kinsella T. Results of multimodality therapy of respectable soft tissue sarcomas of the retroperitoneum. *Surgery.* 1985;97:316-25.
 34. Tucci E, Leoncini L, Pirtoli L, Guarnieri A. Unresectable retroperitoneal malignant fibrous histiocytoma: prolonged complete remission following chemotherapy. *J Surg Oncol.* 1988;38:160-64.
 35. Sugarbaker PH. Early postoperative intraperitoneal adriamycin as an adjuvant treatment for visceral and retroperitoneal sarcoma. *Cancer Treat Res.* 1996;81:7-14.
 36. Singer S, Corson JM, Demetri GD, Healey EA, Marcus K, Eberlein TJ. Prognostic factors predictive of survival for truncal and retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *Ann Surg.* 1995;221:185-95.
 37. Feig BW. Retroperitoneal sarcomas. *Surg Oncol Clin North Am.* 2003;12:369-437.
 38. Pisters PWT, O'Sullivan B. Retroperitoneal sarcomas: combined modality treatment approaches. *Curr Opin Oncol.* 2002;14(4):400-405. Review.
 39. Le Pechoux C, Pautier P, Dellanes M, Bui BN, Bonichon F, Bonvalot S, et al. Clinical practice guidelines: 2006 update of recommendations for the radiotherapeutic management of patients with soft tissue sarcoma (sarcoma of the extremity, uterine sarcoma and retroperitoneal sarcoma. *Cancer Radiother.* 2006;10(4):185-207.
 40. Kinsella TJ, Sindelar WF, Lack E. Preliminary results of a randomized study of adjuvant radiation therapy in resectable adult retroperitoneal soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol.* 1988;6:18-25.
 41. Fein DA, Corn BW, Lanciano RM, Hebert SH, Hoffman JP, Coia LR. Management of retroperitoneal sarcomas: does dose escalation impact on locoregional control? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:129-34.
 42. Bussières E, Stockle EP, Richaud PM, Avril AR, Kind MM, Kantor G, et al. Retroperitoneal soft tissue sarcomas: a pilot study of intraoperative radiation therapy. *J Surg Oncol.* 1996;62:49-56.
 43. Bobin JY, Al-Lawati T, Granero LE, Adham M, Romestaing P, Chapet O, et al. Surgical management of retroperitoneal sarcomas associated with external and intraoperative electron beam radiotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(8):676-81.
 44. Johnson LFP, Lopes A. Sarcomas de retroperitônio. In: Lopes A. *Sarcomas de partes moles.* Rio de Janeiro: Medsi; 1999:345-52.
 45. Bevilacqua RG, Rogatko A, Hajdu SI, Brennan MF. Prognostic factors in primary retroperitoneal soft-tissue sarcomas. *Arch Surg.* 1991;214:328-34.
 46. Karakousis CP, Gerstenbluth R, Kontzoglou K, Driscoll DL. Retroperitoneal sarcomas and their management. *Arch Surg.* 1995;130(10):1104-109.
 47. van Dalen T, Hoekstra HJ, van Geel AN, van Coevorden F, Albus-Lutter C, Slootweg PJ, et al. Locoregional recurrence of retroperitoneal soft tissue sarcoma: second chance of cure for selected patients. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27(6):564-68.

48. Karakousis CP, Velez AF, Gerstenbluth R, Driscoll DL. Resectability and survival in retroperitoneal sarcomas. *Ann Surg Oncol.* 1996;3:150-58.
49. Wurl P, Taubert H, Meye A, Berger D, Lautenschlager C, Holzhausen HJ, et al. Prognostic value of immunohistochemistry for p53 in primary soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of five antibodies. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1997;123:502-508.
50. Collin F, Chassevent A, Bonichon F, Bertrand G, Terrier P, Coindra JM. Flow cytometric DNA content analysis of 185 soft tissue neoplasms indicates that S-phase fraction is a prognostic factor for sarcomas. *Cancer.* 1997;79:2371-379.

Abstract

Soft tissue sarcomas are rare tumors, 10-20% of which are located in the retroperitoneum. Primary retroperitoneal sarcoma should be considered in patients presenting with abdominal pain, discomfort, or palpable abdominal mass, discovered on physical examination or as incidental findings in CT, US, or MRI. All patients presenting retroperitoneal sarcoma with the possibility of resection should undergo laparotomy, and the surgical plan should include complete resection of the tumor and adjacent infiltrated organs and structures. Chemotherapy shows discouraging results, however preoperative radioterapy may benefit the patient. Retroperitoneal sarcoma tends to present local recurrence, so postoperative follow-up is necessary with detailed clinical history, physical examination, chest X-ray, and abdominal and pelvic CT, and new surgical intervention when possible if recurrence is confirmed. Overall 5-year survival is 40-50%, and the most important prognostic factors are tumor size, degree of differentiation, radical or palliative resection, need for intra-operative blood transfusion, and re-resection even in palliative cases.

Key words: Primary sarcoma, Retroperitoneum, Rare tumors, Abdominal mass, Surgery, Oncology