

FREDERICO JOSÉ RIBEIRO TEIXEIRA JÚNIOR

**Análise das relações plaqueta/linfócito e
neutrófilo/linfócito como marcadores preditores
de sobrevida livre de recidiva em pacientes com
lipossarcoma de retroperitônio**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Anestesiologia, Ciências
Cirúrgicas e Medicina Perioperatória

Área de Concentração: Cirurgia Translacional

Orientador: Prof. Dr. Edivaldo Massazo Utiyama

**SÃO PAULO
2021**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Teixeira Júnior, Frederico José Ribeiro

Análise das relações plaqueta/linfócito e neutrófilo/linfócito como marcadores preditores de sobrevida livre de recidiva em pacientes com lipossarcoma de retroperitônio / Frederico José Ribeiro Teixeira Júnior -- São Paulo, 2021.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Anestesiologia, Ciências Cirúrgicas e Medicina Perioperatória.

Área de concentração: Cirurgia Translacional.

Orientador: Edivaldo Massazo Utiyama.

Descritores: 1.Lipossarcoma 2.Plaquetas 3.Neurófilo 4.Linfócitos
5.Prognóstico 6.Relação 7.Neoplasias retroperitoneais

USP/FM/DBD-057/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

“O que sabemos é uma gota; o que ignoramos é um oceano.”

Sir Isaac Newton

Dedico aos meus filhos Maria Fernanda e Eduardo que me mostram todos os dias o verdadeiro amor.

Para o amor da minha vida Luciana, minha razão e inspiração, minha parceira hoje e sempre.

AGRADECIMENTOS

O caminho de uma tese não é feito apenas com o nossos passos, é fruto de escolhas árduas, de abdicação e dedicação imensas. É um privilégio poder ter pessoas ao meu lado que sempre somaram e me ajudaram a estar aqui hoje.

Ao Prof. Dr. Edivaldo Utiyama, que me ensinou e ensina até hoje a cuidar do paciente e não da sua doença. Foi aquele em que me espelhei na habilidade e perseverança diante dos obstáculos da cirurgia e da vida.

Ao Dr. Masahiko Akamine, um exemplo de médico e ser humano dedicado, meu eterno sensei que me ensinou o “ikigai”, a razão pela qual nos levantamos, com um propósito, todas as manhãs.

Ao Prof. Dr. Eduardo Akaishi, que esteve presente em toda minha caminhada, mais do que um professor e amigo, um conselheiro que me ensinou a não desistir diante as dificuldades e buscar com capricho o melhor resultado possível em todas as esferas da minha vida.

Ao Prof. Dr. Dario Birolini, agradeço por me mostrar que dentro da medicina o que realmente importa é a segurança e o máximo benefício que podemos oferecer a todos que passam pelo nosso caminho.

Ao meu amigo e médico Prof. Dr. Fábio Ferreira, minha admiração e gratidão por compartilhar conhecimento em muitos dos passos da minha carreira e vida. Uma fonte inesgotável de inspiração.

Ao Prof. Dr. Samir Rasslan, agradeço pelos ensinamentos e exemplos de um médico e professor singular pela sua capacidade de ensinar Cirurgia com os mais elevados conceitos morais e éticos que se pode alcançar.

Aos assistentes e amigos, Tibério, Sérgio e Lenira, nenhum trabalho pode ser realizado na sua plenitude sem uma equipe que você possa confiar e contar todos os dias. Meu muito obrigado por aceitarem estar ao meu lado nessa tarefa tão árdua e desafiadora.

Agradecimento especial à Mariana Arakaki, sem você essa tese não existiria.

Ao Raphael Ritti, meu agradecimento especial por ter feito de forma muito paciente as análises estatísticas.

Agradeço ao Luiz Lima, patologista, que realizou a revisão anatomopatológica do estudo.

A Profa. Dra. Edna Frasson, meu muito obrigado, você deu o incentivo que faltava para que a minha ideia se transformasse em tese.

À enfermeira Toshiko, que me ajudou em muitos dos passos necessários para que o trabalho se concretizasse.

Aos assistentes da III Clínica de Cirurgia Cirúrgica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), meu muito obrigado. Vocês dividiram os ensinamentos que são a minha base, mostraram a importância da responsabilidade, da busca do conhecimento, o aprimoramento da técnica, para que eu pudesse me formar e seguir meu próprio caminho.

Aos residentes que passaram, meu muito obrigado, estar perto de vocês é um desafio constante e um incentivo diário.

Aos pacientes, meu agradecimento mais sincero, vocês dividiram comigo seus problemas, suas aflições e expectativas, obrigada pela sua generosidade.

A todos os profissionais da saúde, que estiveram presentes em minha formação e aqueles que estão presentes em meu cotidiano meu agradecimento pela oportunidade de estarmos juntos.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Para minha mãezinha que me ensinou o sentido maior de viver em família, cultivar o amor e as amizades, meu muito obrigado. Seu caráter e educação sempre nortearam as minhas escolhas e estar ao seu lado nesse momento é um presente.

Aos meus avós Edgard e Ruth (*in memoriam*) que de forma simples e natural me mostraram o que realmente importa na vida. Muito do que eu sou hoje eu devo a vocês, minhas eternas inspirações.

Ao meu irmão Fábio agradeço seu incansável apoio, estando em muitos momentos difíceis ao meu lado e por mim, a segurança da sua presença e do seu amor me fortalecem.

Ao meu pai Frederico, um coração generoso, com o qual aprendi a importância do trabalho e cultivo das amizades verdadeiras.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de quadros	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Anatomia, Definição e Classificação	2
1.1.1 Anatomia do retroperitônio	2
1.1.2 Definição e classificação dos tumores primários de retroperitônio (TPRP)	3
1.2 Fatores Predisponentes	5
1.3 Apresentação Clínica	6
1.4 Diagnóstico.....	7
1.4.1 Métodos radiológicos	8
1.4.2 Biópsia	9
1.5 Classificação, Estadiamento e Gradação.....	10
1.5.1 Classificação	10
1.5.2 Estadiamento	12
1.5.3 Gradação	14
1.6 Histologia e Biologia Molecular	15
1.7 Parâmetros Hematológicos como Biomarcadores.....	20
1.7.1 Linfócitos	20
1.7.2 Neutrófilos	22
1.7.3 Plaquetas	23
1.7.4 Relação Plaqueta/Linfócito e Relação Neutrófilo/Linfócito	26
2 OBJETIVOS	28
3 MÉTODOS	30
3.1 Análise Estatística	33
4 RESULTADOS.....	36
5 DISCUSSÃO	50
6 CONCLUSÕES	62
7 REFERÊNCIAS.....	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC	- <i>American Joint Committee on Cancer</i>
CDK4	- Quinase dependente de ciclina 4 (<i>Cyclin-dependent kinase</i>)
CXCR2	- Receptor de quimiocinas 2
FDG	- 18F-Fluorodeoxyglucose
FISH	- Fluorescência com hibridização <i>in situ</i>
FNCLCC	- Federação Nacional dos Centros Franceses de Luta Contra o Câncer, Grupo do Sarcoma
HCFMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HMGA2	- <i>Highmobility AT-hook 2</i>
ICESP	- Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IHQ	- Imuno-histoquímica
IL	- Interleucina
iNOS	- Oxido nítrico sintase
IRS1	- Receptor do substrato de insulina 1
LPS	- Lipossarcoma
LPSBD	- Lipossarcoma bem diferenciado
LPSCR	- Lipossarcoma de células redondas
LPSDD	- Lipossarcoma desdiferenciado
LPSM	- Lipossarcoma mixoide
LPSP	- Lipossarcoma pleomórfico
LPSRP	- Lipossarcoma de retroperitônio
MDM2	- <i>Murine double minute type 2</i>
MMP9	- Matriz de metaloproteinase 9
NAT	- Neutrófilos associados ao tumor
NCI	- Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos
NNR	- Nitrogênio reativos

NOR	- Neutrófilos oxigênio reativos
OMS	- Organização Mundial de Saúde
PCR	- Reação em cadeia da polimerase
PDGF	- Fator de crescimento derivado de plaquetas
PET-CT	- Tomografia por emissão de pósitrons
PI3K	- Fosfoinositida 3-quinase
PROK2	- Procinética 2
RB1	- Gene retnoblastoma 1
RNL	- Relação neutrófilo-linfócitos
RNM	- Ressonância nuclear magnética
ROC	- <i>Receiver operating curve</i>
RP	- Retroperitônio
RPL	- Relação plaqueta-linfócito
SLR	- Sobrevida livre de recidiva
SPM	- Sarcomas de partes moles
SRP	- Sarcomas de partes moles de retroperitônio
TC	- Tomografia computadorizada
TGFβ	- Fator de transformação do crescimento fração beta
TLA	- Tumor lipomatoso atípico
TLS	- Estruturas linfoides terciárias
TPM	- Tumores de partes moles
TPO	- Trombopoietina
TPRP	- Tumores primários de retroperitônio
TSPAN31	- Tetraspanin 31
VEGFA	- Fator de crescimento endotelial vascular A

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Alterações genéticas predisponentes para sarcomas de partes moles	6
Quadro 2 - Classificação dos subtipos histológicos dos LPS relacionando com a patologia, características moleculares e de imagem de acordo com a OMS	11
Quadro 3 - Estadiamento dos SRP de acordo com a 8ª edição do <i>American Joint Committee on Cancer</i>	13
Quadro 4 - Sistema de graduação para sarcoma de acordo com a classificação da FNCLCC	15
Quadro 5 - Variáveis dependentes, independentes e os possíveis fatores de confusão, categorias e referências que foram utilizadas para a estimativa de probabilidade da amostra	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas descritivas dos pacientes acompanhados nos 5 anos após a ressecção de lipossarcoma de retroperitônio (n=61)	38
Tabela 2 - Características clínicas descritivas dos pacientes com e sem recidiva acompanhados nos 5 anos da coorte (n=60).....	42
Tabela 3 - Análise de regressão de Cox da sobrevida livre de recidiva e sobrevida global após os 5 anos de acompanhamento dos pacientes tratados com ressecção de lipossarcoma de retroperitônio (n=60)	43
Tabela 4 - Análises multivariadas de Cox da associação dos fatores relacionados ao tempo de sobrevida livre de recidiva.....	44
Tabela 5 - Modelos multivariados de Cox para sobrevida global.....	45
Tabela 6 - Características clínicas descritivas dos pacientes acompanhados nos cinco anos após ressecção de LPS de retroperitônio (n=39).....	46
Tabela 7 - Análise de regressão de Cox bruta e ajustada da sobrevida livre de recidiva após os cinco anos de acompanhamento dos pacientes após a exérese de lipossarcoma (n=39)	49
Tabela 8 - Análise de regressão de Cox ajustada da sobrevida global após os cinco anos de acompanhamento dos pacientes após a ressecção de Lipossarcoma de retroperitônio (n=39)	49

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Probabilidade de sobrevida global associada a ressecção de LPSRP	38
Gráfico 2 - Probabilidade de sobrevida global associada à ressecção de lipossarcoma estratificada como presença ou ausência de tumor desdiferenciado ou pleomórfico	39
Gráfico 3 - Probabilidade de sobrevida livre de recidiva após ressecção de LPSRP	40
Gráfico 4 - Probabilidade de sobrevida livre de recidiva por presença (linha contínua) ou ausência (linha tracejada) de tumor desdiferenciado ou pleomórfico, P = 0,018	41
Gráfico 5 - Probabilidade de sobrevida livre de recidiva estratificada por ressecção tipo fragmentada R2 (linha contínua) ou R0/R1 (linha tracejada), P <0,001	41
Gráfico 6 - Probabilidade de sobrevida global livre de recidiva estratificado pela relação plaqueta-linfócito (<235 linha tracejada vs. ≥ 235 linha contínua)	47
Gráfico 7 - Probabilidade de sobrevida livre de recidiva estratificado pela relação neutrófilo-linfócito (< 2,8 linha tracejada vs. ≥ 2,8 linha contínua)	48

RESUMO

Teixeira Júnior FJR. *Análise das relações plaqueta/linfócito e neutrófilo/linfócito como marcadores preditores de sobrevida livre de recidiva em pacientes com lipossarcoma de retroperitônio* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: O lipossarcoma constitui o subtipo histológico mais frequente de sarcoma retroperitoneal. O prognóstico dos sarcomas de partes moles depende das características clínicas e histológicas. Na última década, vários marcadores inflamatórios, como a relação neutrófilos/linfócitos (RNL) e relação plaquetas/linfócitos (RPL) também foram associados ao prognóstico.

Objetivo: O objetivo do presente estudo foi investigar em uma série de pacientes com lipossarcoma retroperitoneal, operados com intenção curativa, a associação de RNL e RPL com a sobrevida global (SG) e sobrevida livre de recidiva (SLR). **Métodos:** Na série foram selecionados 39 pacientes consecutivos com lipossarcoma retroperitoneal primário submetidos à ressecção primária com intenção de cura. **Resultados:** Pacientes com uma PLR ≥ 235 tiveram menor sobrevida livre de recidiva em comparação com pacientes com < 235 (12% - IC95%: 0,01, 0,41 *versus* 35% - 95% IC: 0,08, 0,65), $P = 0,001$. Não houve diferença na RPL e na RNL em relação à sobrevida global. **Conclusão:** Nosso estudo indica que a RPL é um fator prognóstico independente da SLR em pacientes com lipossarcoma retroperitoneal.

Descritores: Lipossarcoma; Plaquetas; Neutrófilo; Linfócitos; Prognóstico; Relação; Neoplasias retroperitoneais.

ABSTRACT

Teixeira Júnior FJR. *Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio in retroperitoneal liposarcoma* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Introduction: Liposarcoma constitute the most frequent histological subtype of retroperitoneal sarcoma. The prognosis of soft tissue sarcomas depends on clinical and histologic characteristics. In the last decade, several inflammatory markers, such as the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelets/lymphocyte ratio (PLR) also have been associated with prognosis.

Objective: The aim of the present study was to investigate the association of peripheral blood PLR and NLR in a series of patients with resected retroperitoneal liposarcoma with overall survival (OS) and recurrence free survival (RFS). **Methods:** The current series was selected from 39 consecutive patients with primary retroperitoneal liposarcoma who underwent resection. **Results:** Patients with a PLR ≥ 235 had a lower recurrence free survival compared to patients with < 235 (12% - 95% CI: 0.01, 0.41 vs. 35% - 95% CI: 0.08, 0.65), $P = 0.001$. There was no difference in platelet-lymphocyte ratio and neutrophil-lymphocyte ratio in overall survival. **Conclusion:** Our study indicates that PLR is an independent prognosis factor of DFS in retroperitoneal liposarcoma patients.

Descriptors: Liposarcoma; Blood platelets; Neutrophile; Lymphocytes; Prognosis; Relationship; Retroperitoneal neoplasms.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Anatomia, Definição e Classificação

1.1.1 Anatomia do retroperitônio

O retroperitônio (RP) é um compartimento complexo composto por planos faciais, espaços e planos interfasciais. O limite anterior do compartimento retroperitoneal é definido pelo peritônio parietal posterior e o limite posterior pela fáscia *transversalis*. O RP é dividido em três compartimentos fundamentais. O compartimento anterior parrarenal, o perirrenal e o espaço pararenal posterior. O espaço pararenal anterior é limitado pelo peritônio parietal posterior e pela fáscia renal posterior. Ele contém parte do cólon ascendente e descendente, a segunda porção do duodeno e o pâncreas. O espaço pararenal posterior é limitado pela fáscia renal posterior e fáscia lateroconal¹.

Este espaço contém tecido adiposo e não contém órgãos viscerais. O espaço perirrenal está localizado entre a fáscia renal anterior e posterior, contém os rins e as glândulas adrenais¹⁻³. No RP também são encontrados grandes vasos abdominais, cisterna do Quilo, nervos, o sistema autonômico (simpático) e o tecido conectivo^{4,5}.

1.1.2 Definição e classificação dos tumores primários de retroperitônio (TPRP)

Tumores primários do retroperitônio por definição são aqueles encontrados no espaço retroperitoneal mas, que não é originário de um órgão retroperitoneal⁶. O primeiro relato de um TPRP foi provavelmente descrito por Giovanni Battista Morgagni, em 1761, em uma paciente de 60 anos, na qual um tumor lipomatoso retroperitoneal foi encontrado⁷. Cerca de três quartos dos tumores primários de retroperitônio são malignos⁵.

Os TPRP são classificados pela sua similaridade com um certo tipo de tecido mesenquimal, sendo dois terços de origem mesodérmica. Mais de 80% dos tumores primários de origem mesodérmica são malignos⁶.

Os sarcomas de partes moles (SPM) por sua vez foram definidos por James Stephen Ewing em seu livro *Neoplastic Diseases* em 1919, como “tumores malignos incomuns compostos por células do tecido mesodérmico/conectivo”⁸. Essas doenças representam um grupo heterogêneo de tumores com mais de 75 subtipos diferentes que mimetizam do ponto de vista histológico o tecido adiposo, músculos, tecido conectivo e vascular entre outros^{5,6}.

Os SPM são responsáveis por menos de 1% das neoplasias malignas em adultos com uma incidência estimada de 4-5/100.000/ano na Europa. Nos Estados Unidos, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (*National Cancer Institute*), a incidência de SPM é de aproximadamente 3,4 por 100.000/ano⁹. A verdadeira incidência de SPM é provavelmente um pouco subestimada, pois alguns sarcomas viscerais são contabilizados como tumores provenientes de seus órgãos de origem^{9,10}. No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer, não há estimativa para os SPM¹⁰.

Cerca de 10% a 15% dos SPM se desenvolvem no retroperitônio, uma localização anatômica única que permite que essas lesões cresçam atingindo grandes dimensões antes de seu diagnóstico^{11,12}. A variante mais frequente é o lipossarcoma (LPS) correspondendo de 15% a 20% de todos os SPM. As extremidades representam a localização anatômica mais frequente dos SPM e os LPS respondem por 24% dos casos, enquanto que no RP respondem por 45%^{12,13}.

Os SPM são classificados de acordo com seu subtipo histológico. Como existem vários subtipos histológicos de SPM seu comportamento clínico é heterogêneo com um prognóstico variável¹⁴. A história natural e o resultado do tratamento dos SPM dependem da idade do paciente, localização anatômica do tumor primário, ressecabilidade do tumor assim como seu grau, presença de doença regional (o que é incomum) e presença de metástase à distância¹⁴. A maior parte dos sarcomas de partes moles de retroperitônio (SRP) não metastatizam à distância. Apenas 10 % deles se apresentam como doença metastática à distância, geralmente no pulmão e fígado, no momento do diagnóstico^{5,15}. A presença de disseminação à distância é um fator prognóstico adverso para todos os SPM. No caso dos SPM de RP ela ocorre em até 25% dos pacientes e está relacionada a uma sobrevida mediana de apenas 13 meses¹⁴.

A evolução para disseminação à distância está claramente relacionada ao grau do tumor. Como muitos SPM de RP são inicialmente uma doença de baixo grau, isto explica o fato da disseminação hematogênica ser incomum centralizando o problema clínico no controle local da doença e na sua recorrência¹⁵.

O controle local representa um desafio pela grande dimensão do tumor em uma localização anatômica complexa que contém vários órgãos vitais, tornando a ressecabilidade adequada do tumor difícil^{11,15,16}. Pacientes submetidos a uma ressecção macroscópica completa (R0 ou R1) têm taxas de sobrevida em 5 anos na ordem de 54% a 70%^{15,17,18}. Cerca de 41% a 50% destes pacientes apresentarão recorrência local da doença dentro de 5 anos após a ressecção cirúrgica^{5,11,15}. Após 5 anos de seguimento de uma ressecção macroscópica completa, cerca de 60% a 70% dos pacientes apresentarão recorrência local e esta é a principal causa de morte¹⁷.

1.2 Fatores Predisponentes

A maioria dos SPM e especialmente os SRP não têm uma causa claramente identificada¹⁴. No entanto, alguns fatores predisponentes foram relacionados à sua gênese como alterações genéticas e exposição à radiação ou substâncias químicas. As alterações genéticas específicas e não específicas mais importantes que predispõem ao SPM estão listadas no Quadro 1¹⁹. Esses pacientes geneticamente predispostos apresentam maior risco quando expostos à radiação ionizante. Na população em geral, e especialmente na infância, altas doses de radiação ionizante estão associadas a um maior risco de desenvolver SPM, com uma incidência estimada de 5% após a radiação terapêutica, por exemplo, para câncer de mama, linfoma e câncer pediátrico⁶.

Quadro 1 - Alterações genéticas predisponentes para sarcomas de partes moles

Síndrome Genética	Subtipo histológico do SPM
Neurofibromatose tipo I	Tumor maligno de bainha neural periférico
Li-Fraumeni	Rabdomiossarcoma, Fibrossarcoma, Sarcoma Pleomórfico Indiferenciado, Lipossarcoma e Leiomiossarcoma
Beckwith-Wiedemann	Rabdomiossarcoma Alveolar ou Embrionário
Síndrome de Werner	Vários tipos de SPM
Síndrome De Costelo	Rabdomiossarcoma Embrionário
Síndrome de Nijmegen	Rabdomiossarcoma
Retinoblastoma hereditário	Vários tipos de SPM

SPM: Sarcomas de partes moles

O mecanismo exato de desenvolvimento do SPM após a radioterapia permanece, no entanto, desconhecido¹⁴. A maioria dos SPM associados à radiação é de alto grau, pouco diferenciados com períodos de latência de mais de 8 anos⁶.

1.3 Apresentação Clínica

O SRP pode ocorrer em todas as idades, mas predomina em indivíduos com idade entre 50 e 60 anos (média 56 anos). Supõe-se que a distribuição seja igual entre os gêneros embora algumas séries retrospectivas sugiram uma pequena prevalência no sexo masculino (1,26 homens: 1 mulher)^{14-16,20}.

O RP é um espaço profundo e expansível, repleto de tecidos moles sem muitos limites ósseos. Desta forma, os tumores de crescimento lento podem apresentar grandes dimensões ao diagnóstico, e os sintomas geralmente relacionados a compressão de órgão adjacentes, causando

sintomas gastrointestinais, urológicos, neurológicos ou vasculares. Aproximadamente 60% dos pacientes apresentam massa palpável e dor abdominal no momento do diagnóstico^{5,11,15}. Sendo este um fator preditor independente em relação a sobrevida livre de progressão e doença específica. Em uma série de 24 pacientes com lipossarcoma de retroperitônio (LPSRP) operados com intenção de cura, a presença de sintomas ao diagnóstico foi um fator preditor de menor sobrevida livre de progressão em uma análise multivariada²¹.

SRP são provavelmente os maiores tumores encontrados no corpo humano⁵, os menores que 5 cm são incomuns²². A maior parte deles apresenta mais do que 10 cm de diâmetro no momento do diagnóstico inicial^{23,24} enquanto cerca de 20% deles apresentam mais de 20 cm de diâmetro no momento da ressecção^{25,26}. Em relação especificamente aos LPSRP, a dimensão média dos tumores encontrados varia entre 17 cm e 30 cm²⁷⁻³³.

1.4 Diagnóstico

Não há exames séricos ou marcadores específicos que possam ser utilizados para rastreamento ou diagnóstico dos SPM. Portanto, os exames de imagem são os mais empregados para esta finalidade. Diferentes estudos de imagem podem ser utilizados para a avaliação e biópsia destes tumores. O diagnóstico e tratamento do SPM exige uma abordagem multidisciplinar idealmente realizada em centros de referência^{34,35}.

1.4.1 Métodos radiológicos

Para iniciar a investigação diagnóstica, os exames de imagem são a primeira ferramenta a ser utilizada pois podem caracterizar os tumores, assim como suas relações anatômicas locais, auxiliar no estadiamento e ainda no planejamento da biópsia e ressecção quando indicadas^{34,36}.

As radiografias convencionais do abdome podem mostrar o deslocamento do intestino e sinais de calcificação na massa tumoral, de forma inespecífica e raramente sugerem o diagnóstico⁶. A ultrassonografia é útil como um rápido e primeiro avaliador de queixas abdominais, mas é de valor limitado para avaliação de massas no RP⁶. Quando associada ao doppler pode oferecer informações adicionais sobre a patência dos vasos femorais, ilíacos e da veia cava inferior, especialmente em caso de suspeita de lesão parcial ou completa devido à compressão vascular⁶.

Os exames mais utilizados são os de imagem seccional: tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) do abdome superior e da pelve³⁷. Estes exames fornecem dados como a localização anatômica do tumor, seu tamanho e provável origem, a relação do tumor com estruturas anatômicas adjacentes e órgãos viscerais, estruturas neurovasculares, compressão ou invasão local, e a presença ou ausência de disseminação peritoneal, metástases hepáticas ou pulmonares^{11,36,38}.

Os lipossarcomas de retroperitônio demonstram uma aparência característica na TC e RNM com predomínio do componente gorduroso³⁷. Nos casos de lesões bem diferenciadas apresentam-se como massas lipomatosas encapsuladas, com a presença de septações internas que podem incluir focos nodulares³⁸. A presença destes focos não lipogênicos superiores a um centímetro podem sugerir a presença de um componente desdiferenciado³⁸.

A tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) com 18F-Fluorodeoxyglucose (FDG) pode fornecer informações funcionais e biológicas adicionais, em subtipos específicos de LPS ou ainda, auxiliando na diferenciação entre um SPM de alto grau ou de baixo grau³⁹. Fornece dados para avaliação do estadiamento, na resposta ao tratamento e acompanhamento, detectando massas residuais ou recorrências após tentativa de ressecção radical^{6,39}.

1.4.2 Biópsia

Pacientes com LPSRP apresentam altas taxas de recorrência local e mortalidade câncer específica. Em algumas variantes histológicas de LPS (desdiferenciados, pleomórficos, mixóide com mais de 5% de células redondas), modalidades de tratamento neoadjuvantes podem ser consideradas assim como novos agentes terapêuticos e possibilidade de inclusão de pacientes em estudos clínicos⁴⁰⁻⁴².

Tanto para diagnóstico como para terapia, a obtenção de amostras de tecido por meio de biópsias guiadas por exames de imagem se torna cada vez mais frequente embora, são poucos os estudos que reportam a eficácia desta modalidade de biópsia em pacientes com tumor de RP⁴³.

Em um estudo recente, cento e vinte pacientes com LPSRP foram submetidos a biópsia guiada por imagem. A acurácia geral do diagnóstico do procedimento percutâneo foi de 66%, sendo significativamente maior para identificação de LPS bem diferenciado (85%), do que para LPS desdiferenciado (37%)⁴³.

Este estudo apresentou uma alta taxa de falso negativo para identificação do componente desdiferenciado do tumor podendo comprometer a decisão da equipe multidisciplinar na implementação de um tratamento neoadjuvante. Em outra série que incluiu 239 pacientes com SRP submetidos a biópsia percutânea a concordância entre o resultado da biópsia e a análise patológica final da peça cirúrgica foi de 67,2%. A maior parte das discrepâncias ocorreram nos pacientes portadores de lipossarcoma desdiferenciado (LPSDD) ao falhar no reconhecimento do componente desdiferenciado do LPS⁴⁴.

1.5 Classificação, Estadiamento e Gradação

1.5.1 Classificação

Os tumores de partes moles (TPM) são classificados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em quatro categorias, baseadas no tipo histológico e comportamento clínico. São assim divididas: benigna, de malignidade intermediária pelo comportamento local agressivo do tumor, de malignidade intermediária pelo mínimo risco, porém definitivo de metastatizar à distância e maligna^{45,46}.

Os LPS são definidos pela presença de células malignas mesenquimais compostas por tecido adipocítico com graus variáveis de atipia celular e que podem incluir células sarcomatosas não lipogênicas¹³.

A classificação histológica do LPS evoluiu significativamente ao longo de várias décadas, em grande parte devido aos avanços de nossa compreensão de sua genética molecular. A classificação recentemente

atualizada da OMS reconhece que os LPS representam um grupo heterogêneo de doenças que são classificadas em outros importantes subtipos histológicos listados abaixo⁴⁷:

- Tumor lipomatoso atípico (TLA).
- Lipossarcoma bem diferenciado (LPSBD).
- Lipossarcoma desdiferenciado.
- Lipossarcoma mixoide (LPSM).
- Lipossarcoma de células redondas (LPSCR) (mixoide com mais de 5% de células redondas).
- Lipossarcoma Pleomórfico (LPSP).

Quadro 2 - Classificação dos subtipos histológicos dos LPS relacionando com a patologia, características moleculares e de imagem de acordo com a OMS

Subtipo	Patologia	Características moleculares	Imagem TC/RNM
TLA/LPSBD	Baixo grau, imunohistoquímica positiva para MDM2, CDK4, p16	Amplificação de MDM2 e CDK4	Grande massa lipomatosa encapsulada, (RNM com imagens ponderadas de alto sinal em T1 e T2) com septações internas finas
LPSDD	Alto grau, IHQ positiva para MDM2, CDK4, p16	Amplificação de MDM2 e CDK4	Perda de sinal com saturação de gordura em imagens ponderadas e nódulos focais (>1 cm sugestivo de LPSDD)
LPSM/LPSCR	Baixo grau/alto grau (porcentagem de células redondas importante para a gradação)	Fusão de genes FUSCHOP, mutações de PI3K (20%)	Baixo sinal patognomônico em T1 nas imagens ponderadas e marcante hipersinal em T2 na RNM
LPSP	Alto grau, pleomorfismo celular	Rearranjos estruturais complexos	Massa de partes moles sem características específicas que em geral incluem áreas de necrose e hemorragia

CDK4: Quinase dependente de ciclina 4; IHQ: Imuno-histoquímica; LPSBD: Lipossarcoma desdiferenciado; LPSCR: Lipossarcoma de células redondas; LPSDD: Lipossarcoma desdiferenciado; LPSM: Lipossarcoma mixoide; LPSP: Lipossarcoma pleomórfico; MDM2: Murine double minute type 2; PI3K: Fosfoinositida 3-quinase; RNM: Ressonância nuclear magnética; TC: Tomografia computadorizada; TLA: Tumor lipomatoso atípico.

1.5.2 Estadiamento

O estadiamento dos SPM mudou consideravelmente na 8ª edição do *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*^{48,49}. Pela quantidade de subtipos histológicos diferentes, o estadiamento não pôde ser individualizado e, portanto, foram divididos de acordo com as semelhanças entre si, permitindo uma melhor estratificação do risco de recorrência dentro do grupo⁴⁹. O sistema de estadiamento divide os SRP em estágios de I a IV assim descritos no Quadro 3.

Quadro 3 - Estadiamento dos SRP de acordo com a 8ª edição do American Joint Committee on Cancer

Estadio	Estadiamento	Descrição do estadiamento dos SRP
IA	T1 N0 M0 G1 ou GX	Tumor ≤ 5 cm (T1) Não há doença nos linfonodos regionais (N0) ou à distância (M0). Tumor de Grau 1 (G1) ou o grau não pode ser determinado (GX)
	T2, T3, T4 N0 M0 G1 ou GX	Tumor: 1.5 cm < Tumor < 10 cm (T2) OU 2. 10 cm < Tumor < 15 cm (T3) OU 3. > 15 cm (T4) Não há doença nos linfonodos regionais (N0) ou à distância (M0). Tumor de Grau 1 (G1) ou o grau não pode ser determinado (GX)
II	T1 N0 M0 G2 ou G3	Tumor ≤ 5cm (T1) Não há doença nos linfonodos regionais (N0) ou à distância (M0). Tumor de Grau 2 (G2) ou Grau 3 (G3).
	T2 N0 M0 G2 ou G3	• 5 cm < Tumor < 10 cm (T2). Não há doença nos linfonodos regionais (N0) ou à distância (M0). Tumor de Grau 2 (G2) ou Grau 3 (G3).
III	T3 ou T4 N0 M0 G2 ou G3	• 10 cm < Tumor < 15 cm (T3) OU • > 15 cm (T4) Não há doença nos linfonodos regionais (N0) ou à distância (M0). Tumor de Grau 2 (G2) ou Grau 3 (G3).
	OU Qualquer T N1 M0 Qualquer G	Tumor de qualquer dimensão (Qualquer T) e doença em linfonodos regionais (N1). Não há metástase à distância (M0). Qualquer Grau.
IV	Qualquer T Qualquer N M1 Qualquer G	Tumor de qualquer dimensão (Qualquer T) e doença em linfonodos regionais (N1). Metástase à distância. Qualquer Grau.

As seguintes categorias não estão listadas no quadro:

TX: O tumor principal não pode ser avaliado devido à falta de informação.

T0: Nenhuma evidência de um tumor primário.

NX: Linfonodos regionais não podem ser avaliados devido à falta de informação.

1.5.3 Gradação

O conceito de grau histológico em sarcoma foi introduzido por Broders em 1920 e desde então, vários sistemas de gradação de 2, 3 ou 4 graus foram utilizados⁵⁰. O grau histológico representa o indicador mais importante de risco metastático em adultos com SPM. Um dos principais objetivos do uso da classificação em graus além de fornecer informação prognóstica, é selecionar pacientes para tratamentos neoadjuvantes e adjuvantes⁵¹.

Atualmente, não há um único sistema de classificação para SPM, entretanto desde os anos 1980, os sistemas propostos pela Federação Nacional dos Centros Franceses de Luta Contra o Câncer, Grupo de Sarcoma (FNCLCC) e do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos da América (NCI) são os sistemas de classificação mais comumente usados (Quadro 4)^{52,53}.

A FNCLCC tornou-se o sistema de classificação preferencial na qual o grau é determinado com base na soma de três parâmetros: diferenciação, contagem mitótica e necrose tumoral. O grau é parcialmente usado para determinar o estadiamento de um sarcoma⁵³.

Cada fator recebe uma pontuação que somadas determinam o grau do SPM. Os sarcomas de baixo grau tendem a ser de crescimento lento, com menor possibilidade de evoluir para doença metastática à distância o que determina um melhor prognóstico⁵³.

Quadro 4 - Sistema de graduação para sarcoma de acordo com a classificação da FNCLCC

Diferenciação do tumor
Score 1: Sarcomas com grande semelhança ao tecido mesenquimal normal.
Score 2 Sarcomas com tipo sub-histológico incerto.
Score 3 Sarcomas indiferenciados e embrionários, sarcoma sinovial e sarcoma com diferenciação incerta.
Contagem Mitótica
Score 1: 0-9 mitoses/10 CGA
Score 2: 10-19 mitoses/ 10 CGA
Score 3: ≥ 20 mitoses/ 10 CGA
Necrose Tumoral
Score 0: sem necrose
Score 1: <50 % necrose tumoral
Score 2: ≥ 50 % necrose tumoral
Grau Histológico (diferenciação do tumor + contagem mitótica + necrose tumoral)
Grau 1 (baixo grau): pontuação total: 2 ou
Grau 2 (grau intermediário): pontuação total: 4 ou 5
Grau 3 (alto grau): pontuação total: 6, 7 ou 8

GX: A nota não pode ser avaliada (devido a informações incompletas).

1.6 Histologia e Biologia Molecular

Um sarcoma de mesmo subtipo histológico poderá ter um prognóstico distinto de acordo com sua localização anatômica. Esta afirmação é particularmente verdadeira em relação aos LPS^{12,54}.

Para demonstrar a relevância da localização anatômica do LPS em relação ao seu prognóstico em 2002, a OMS introduziu o termo tumor lipomatoso atípico, para se referir aos LPSBD localizados nas extremidades e no tronco. Estes tumores são idênticos do ponto de vista histológico aos LPSBD localizados no RP, mediastino e extremidades proximais^{13,45}.

Contudo, a chance de controle cirúrgico de um TLA é maior pela sua localização. LPSBD do RP tendem a recorrer localmente, se desdiferenciar e evoluir para sarcomatose peritoneal, culminando em última instância com óbito do paciente^{54,55}.

Em 2013, a OMS reclassificou os TLA considerando-os agora como doença de malignidade intermediária⁴⁷. Essas informações a respeito do comportamento biológico desta doença têm influenciado os cirurgiões em assumir posturas mais conservadoras em relação à radicalidade cirúrgica ao se defrontar com esse subtipo histológico específico^{12,54}.

Além da dimensão do tumor e localização anatômica, um dos fatores mais significantes para o prognóstico de pacientes com LPS é o subtipo histológico^{12,54}.

É importante salientar que com a evolução da terapia alvo, os testes moleculares são cada vez mais empregados para a orientação estratégica de tratamento individualizado de LPS. Atualmente a avaliação histológica tradicional é realizada em conjunto com a imuno-histoquímica e análises moleculares utilizando fluorescência com hibridização *in situ* (FISH) e reação em cadeia da polimerase (PCR) entre outros^{13,55}.

Os dois subtipos mais comuns de LPSRP são: o LPSBD e LPSDD⁶. O lipossarcoma mixoide primário ocorre predominantemente nos membros inferiores de jovens e adultos de meia-idade e por isso, são extremamente raros no RP, devendo levantar a suspeita de serem lesões metastáticas quando nesta localização, ou ainda LPSBD ou LPSDD com alteração do estroma mixoide⁵⁶.

Contudo, recentemente, um estudo demonstrou que lipossarcomas mixoides primários podem surgir no RP, representando 2,3% dos casos⁵⁷. O lipossarcoma pleomórfico, definido como um sarcoma pleomórfico de alto grau que apresenta graus variáveis de diferenciação lipoblástica, ocorre mais frequentemente nas extremidades de pacientes idosos e menos frequente na localização RP⁵⁸.

O LPSBD representa um grupo geneticamente distinto de neoplasias. Com exceção da variante de células fusiformes, todos os subtipos de LPSBD compartilham a mesma alteração genética, caracterizadas por alteração cromossômica nos segmentos amplificados da região 12q13-15, onde vários proto-oncogenes incluindo *murine double minute type 2* (MDM2), Quinase dependente de ciclina 4 (*cyclin-dependent kinase* [CDK4]), *highmobility AT-hook 2* (HMGA2) e *tetraspanin 31* (TSPAN31) estão localizados⁵⁹.

O MDM2 é o gene amplificado mais frequente, próximo de 100%, e o CDK4 é amplificado em mais de 90% dos casos⁶⁰. A coamplificação de MDM2 e CDK4 é uma característica comum em LPSBD e está relacionado à gênese de tumores adipocíticos com atipia celular, resultando em proliferação celular por meio de efeitos combinados sobre p53 (inativando o TP53) e o ciclo celular (pela fosforilação de RB1), respectivamente. Estudos sugerem que a ausência de CDK4 apresenta prognóstico mais favorável⁵⁹⁻⁶¹.

A amplificação de MDM2, CDK4 e HMGA2 pode ser detectada por técnicas moleculares, incluindo técnicas de FISH e PCR, entre outras⁶²⁻⁶⁵. Mutações em p53 são raramente vistas em LPSBD e LPSDD, mas são comumente encontradas em LPS pleomórficos. Além disso, identificar a

amplificação do MDM2, bem como a superexpressão da proteína MDM2 correspondente por imuno-histoquímica, tem se mostrado uma ferramenta adjunta no diagnóstico de neoplasias lipomatosas, especialmente no diagnóstico de LPSBD, porque a amplificação de MDM2 está ausente em lipomas^{61,66,67}.

Os testes moleculares devem sempre ser considerados para os “lipomas recidivantes”, tumores com atipia citológica questionável (patologistas tendem a superestimar o grau de atipias citológicas) ou para grandes tumores lipomatosos (> 15 cm) sem atipias citológicas diagnósticas⁶⁸.

O LPSBD apresenta morfologia, genética e comportamento clínico que definem uma entidade clinicopatológica distinta dos demais LPS. O termo “desdiferenciação do tumor”, estabelecido em 1971 por Dahlin e Beabout⁶⁹, caracteriza “a progressão morfológica de um tumor de baixo grau para uma neoplasia menos diferenciada com um comportamento mais agressivo”.

O termo LPSDD foi introduzido por Evans em 1979, descrevendo um LPS contendo um componente de LPSBD justaposto a áreas de sarcoma não lipogênico de alto grau e acreditava-se que surgia a partir de LPSBD após vários anos de evolução⁷⁰. O LPSDD tradicionalmente definido como um sarcoma de alto grau em seu componente não lipogênico proveniente de um LPS bem diferenciado e que confere potencial metastático ao tumor⁷¹.

O RP é a localização mais comum do LPSDD⁷². Mais de 90% dos LPSDD surgem *de novo* (síncrônico), enquanto <10% ocorre em recidivas metacrônicas. Áreas desdiferenciadas em LPSDD exibem um amplo espectro morfológico⁷⁰.

Histologicamente, a maioria dos casos mostra áreas de sarcoma pouco diferenciado de alto grau, semelhantes a mixofibrossarcoma de alto grau, fibrossarcoma, tumor fibroso solitário maligno ou sarcoma pleomórfico. Em cerca de 5% a 10% dos casos, o componente desdiferenciado apresenta uma diferenciação divergente com componentes miogênicos, angiossarcomatosos ou osteocondromatosos⁷³.

A maioria dos sarcomas diagnosticados como sarcomas pouco diferenciados e que surgem no RP são, de fato, LPSDD e agora podem ser diagnosticados como tal com base na amplificação da MDM2 mesmo em casos desafiadores de sarcoma indiferenciado não lipogênico sem um componente adipocítico atípico identificado⁷⁴.

Tumor lipomatoso atípico, LPSBD e LPSDD são caracterizados pela presença de alterações cromossômicas contendo amplificados os segmentos da região 12q13-15^{47,59,72,75}.

O conceito de desdiferenciação em LPS modificou nos últimos anos. Assumia-se que todos os tumores desdiferenciados manifestavam-se como um componente de alto grau, como nas lesões do tipo sarcoma indiferenciado, contudo, tem sido cada vez mais reconhecido o conceito de desdiferenciação de baixo grau, com áreas de mixofibrossarcoma de baixo grau, fibromatose tipo desmóide, fibrossarcoma bem diferenciado e até dermatofibrossarcoma protuberans^{47,55,72}.

Os mecanismos responsáveis pela progressão de LPSBD para LPSDD não são completamente compreendidos. As amplificações MDM2 e CDK4 estão presentes em ambos, LPSBD e nos LPSDD, mas a presença destas

amplificações não é o motivo do desencadeamento da desdiferenciação nestes tumores. Como um grupo, LPSDD mostram cromossomos mais complexos do que os LPSBD^{13,76,77}.

1.7 Parâmetros Hematológicos como Biomarcadores

O microambiente imunológico é fator importante no desenvolvimento de neoplasias. As respostas imunes adaptativas têm sido cada vez mais estudadas tanto no papel de vigilância como no da progressão da doença. A importância de marcadores imunológicos e sua correlação clínica tem se destacado consideravelmente⁷⁸.

1.7.1 Linfócitos

Os linfócitos desempenham função relevante relacionado à vigilância imunológica. Em decorrência disso, várias séries têm estudado a relação entre essas células de defesa e seu papel tanto no desenvolvimento quanto no prognóstico de tumores sólidos⁷⁸.

O papel dos linfócitos na carcinogênese é complexo considerando-se a diversidade fenotípica e funcional dos subtipos celulares. Vários fatores podem influenciar o papel das células linfocíticas em tumores sólidos, incluindo tipo e estágio do tumor, a localização, subconjunto e status da ativação das células, assim como a presença de outras células imunes no microambiente da doença⁷⁸.

A presença de infiltrado linfocítico organizado em tumores sólidos está sendo relatada com maior frequência. Essas estruturas, conhecidas como estruturas linfoides terciárias (TLS) mimetizam órgãos linfoides e podem servir para promover resposta imunológica antitumoral. Altas densidades de linfócitos infiltrativos foram associados a bom prognóstico em muitos tipos de tumor. Já a contagem baixa de linfócitos na corrente sanguínea pode relacionar-se a um pior prognóstico⁷⁸⁻⁸⁰.

Dentre os vários tipos de linfócitos, o papel do linfócito T CD4 *helper* ainda não está claro. Alguns estudos mostraram que o aumento destas células em alguns tumores sólidos está correlacionado com mau prognóstico⁷⁸. Outro tipo de linfócito T, os reguladores, podem ser os principais impulsionadores da supressão imunológica mediada por células T também relacionado a um mau prognóstico no câncer⁸¹.

Além das células T, as células B podem estar presentes na infiltração tumoral por células linfocitárias e geralmente estão em maior proporção⁷⁸. Os relatos ainda são conflitantes quanto à capacidade prognóstica destas células provavelmente em decorrência das inúmeras diferenças entre os estudos como tamanho da amostra, métodos de análise multivariada, quantificação e localização de infiltrado de células B, e o marcador utilizado. Portanto ainda não está claro o real papel destes linfócitos como fator prognóstico no câncer^{78,82}.

1.7.2 Neutrófilos

Os neutrófilos são os leucócitos mais abundantes na corrente sanguínea e são considerados a primeira linha de defesa durante infecções e inflamação⁸³. Microorganismos invasivos induzem a uma resposta inflamatória que por sua vez, recrutam neutrófilos da circulação para os tecidos. Os neutrófilos destroem os microorganismos por mecanismos como fagocitose e liberação de substâncias antimicrobianas. Além disso, os neutrófilos são capazes de produzir muitas citocinas que modulam a resposta inflamatória e a resposta imune^{84,85}.

O papel dos neutrófilos no câncer é multifatorial e não completamente compreendido, eles refletem um estado de inflamação no hospedeiro sendo essa a sua principal característica no câncer^{84,85}. Além da atuação no combate a infecção, neutrófilos também são capazes de infiltrar muitos tipos de tumores. Estudos iniciais sugeriram que esses neutrófilos associados ao tumor (NAT) não desempenhavam papel relevante, mas, recentemente, está se tornando mais claro o papel do processo inflamatório no desenvolvimento do câncer^{82,86}.

Ao analisar os vários processos da oncogênese, pode-se identificar a participação de neutrófilos em diferentes estágios incluindo iniciação, crescimento, proliferação ou disseminação metastática do tumor^{87,88}. A iniciação tumoral pode ser promovida pela liberação de neutrófilos oxigênio reativos (NOR) ou nitrogênio reativos (NNR) um importante mecanismo de indução da angiogênese. Fato que pode ser observado quando há depleção de neutrófilos ou o bloqueio do receptor de quimiocinas 2 (CXCR2) há diminuição na formação de vasos⁸⁷.

Alguns dos fatores envolvidos na angiogênese incluem a produção de fator de crescimento endotelial vascular A (VEGFA), enzima procinética 2 (PROK2) ou matrix metallopeptidase 9 (MMP9) entre outros⁸⁸. Neutrófilos podem facilitar a proliferação tumoral atenuando o sistema imunológico. A resposta antitumoral dos Linfócitos T CD8+ pode ser suprimida pela óxido nítrico sintase (iNOS) ou arginase 1 liberados por neutrófilos estimulados pelo fator de transformação do crescimento fração beta (TGFβ)⁸⁹. Ainda produzem MMP9 que apresenta importante papel na iniciação tumoral. A proliferação tumoral pode ser mediada pela degradação do receptor do substrato de insulina 1 (IRS1), ativação da fosfoinositida 3-quinase (PI3K) pela transferência de elastase dos neutrófilos para células cancerosas^{88,89}.

Os neutrófilos podem ainda estimular propagação metastática ao inibir a função das células natural killers facilitando o extravasamento das células tumorais⁹⁰.

O papel dos neutrófilos é tão complexo que alguns estudos têm mostrado que eles podem antagonizar a disseminação metastática como no caso do câncer de pulmão. A diferença de função pode estar correlacionada às diferentes subpopulações de neutrófilos⁸⁷.

1.7.3 Plaquetas

As plaquetas desempenham várias funções fisiológicas, mas também estão envolvidas no comportamento de várias neoplasias malignas. Em 1872, um aumento expressivo do número de plaquetas em pacientes com carcinoma foi descrito por Leopold Riess⁹¹. Esses achados foram

confirmados por Theodor Billroth, o primeiro a relacionar a plaquetas ao crescimento do tumor, e ainda com disseminação metastática. Billroth propôs que a disseminação hematogênica de células cancerígenas pode ser facilitada por células neoplásicas aprisionadas nos trombos hemáticos, e que a metástase do tumor ocorre quando pequenos trombos embolizam favorecendo a disseminação à distância⁹².

O potencial metastático das células tumorais se correlaciona com sua eficácia na indução da agregação plaquetária⁹³. Células tumorais geram trombina, um potente agonista ativador plaquetário por dois mecanismos: contato direto com plaquetas ou indiretamente pela estimulação mediada por fator tissular que ativa o sistema de coagulação gerando trombina dentro do microambiente tumoral⁹⁴.

A ativação plaquetária pelos tumores ao longo de todas as fases do processo metastático leva à liberação de fatores derivados de plaquetas armazenados em seus grânulos que então medeia as atividades inflamatórias, proliferativas e pró-angiogênicas das plaquetas para promover o crescimento do tumor, a invasão do tecido, e metástase⁹⁵.

Por outro lado, as plaquetas ativadas por células tumorais desempenham papéis importantes auxiliando e estimulando a progressão do tumor. As plaquetas podem auxiliar as células tumorais na proteção contra a vigilância imunológica na circulação sanguínea^{95,96}. As plaquetas ativadas podem agir como uma capa protetora para as células tumorais circulantes, protegendo-os das células natural killers. Este processo é mediado por fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e pelo TGF β ⁹³.

A disseminação hematogênica de células tumorais também pode ser facilitada pelo mimetismo plaquetário, as células tumorais adquirem um fenótipo que se assemelha muito às plaquetas e expressa produtos genéticos das plaquetas/megacariócitos, receptores ativados por protease e de molécula de adesão celular endotelial plaquetária. Além disso, plaquetas, leucócitos e o endotélio vascular podem facilitar o extravasamento de células tumorais por meio de adesão às moléculas P-seletinas e L-seletinas⁹³.

Schumacher *et al.*⁹⁷ mostraram que os nucleotídeos de adenina de plaquetas facilitam a transmigração de células tumorais pelo endotélio através da ativação do receptor endotelial de adenosina trifosfato P2Y2.

Finalmente, para que os tumores alcancem tamanhos maiores do que 2 mm, eles devem estabelecer seu próprio suprimento sanguíneo que ocorre por meio de angiogênese, um processo regulado pelas plaquetas. Em seus grânulos estão contidas proteínas pró-angiogênicas e antiangiogênicas, incluindo mais de 80% do fator de crescimento endotelial vascular circulante⁹⁸.

A produção normal de plaquetas é ativada por várias vias sendo que a principal é a da trombopoietina (TPO) e seus receptores. Altos níveis de TPO desencadeiam uma série de alterações como inflamação crônica que levam a uma reatividade trombocítica. Em geral, a TPO não é superexpressada por tumores sólidos mas uma variedade de outras citocinas incluindo interleucina (IL) 1, IL-3, IL-6, IL-11, entre outras, podem contribuir para a trombopoiese estimulada por tumor⁹⁹.

1.7.4 Relação Plaqueta/Linfócito e Relação Neutrófilo/Linfócito

A relação entre as plaquetas, neutrófilos e o câncer pode ser entendida como um ciclo vicioso no qual o tumor aumenta a contagem de plaquetas, esse aumento induz ao crescimento do tumor, angiogênese e disseminação hematogênica, que por sua vez favorecem o aumento do número de plaquetas. Correlações entre trombocitose e menor tempo de sobrevida foram descritos para a maioria das neoplasias malignas mais prevalentes, incluindo mama, pulmão, cólon, esôfago, estômago, rim e ovário, bem como para melanoma e glioblastoma. A trombocitose é, portanto, considerada um fator prognóstico adverso para os tumores sólidos em geral⁹⁶.

Em decorrência das alterações de contagem de células sanguíneas (neutrófilos, linfócitos e plaquetas) a relação combinada entre elas passou a ser investigada como fator prognóstico para alguns tipos de neoplasia maligna. Recentemente, uma metanálise, compreendendo 13.964 pacientes, concluiu que as altas taxas da relação plaqueta-lymfócito (RPL) foram um fator independente e estão associadas com menor sobrevida global em vários tumores sólidos⁹⁸.

Até o momento, a RPL tem sido identificada como fator prognóstico confiável para pacientes com vários outros tipos de neoplasias malignas como por exemplo, câncer de ovário, câncer colorretal, câncer de mama e câncer de pulmão não-pequenas células¹⁰⁰.

A relação neutrófilo-lymfócitos (RNL) também pode ser usada como um fator prognóstico independente em uma gama variada de neoplasias malignas. Em um estudo recente que incluiu 12.118 pacientes com

diagnóstico de câncer a RNL de 4.1 foi um fator prognóstico independente de menor sobrevida global e câncer específica¹⁰¹.

A RNL e a RPL podem ser consideradas como dois índices representativos de inflamação e utilizadas para prever o desfecho clínico de vários tumores sólidos incluindo os SPM. Poucas séries reportadas na literatura têm relacionado altos níveis de RPL e da RNL com taxas de sobrevida em SPM entretanto não há a estratificação pelos subtipos histológicos ou localização anatômica específica^{100,102}. A identificação de marcadores prognósticos para esses subtipos de SPM pode ser uma importante aliada na orientação estratégica de tratamento desses tumores.

2 OBJETIVOS

Considerando que as plaquetas, linfócitos e neutrófilos e suas relações estão sendo investigadas como fator prognóstico para alguns tipos de tumores os objetivos do presente estudo são:

a) Calcular a RNL e RPL em pacientes no pré-operatório para cirurgia de ressecção de LPSRP e correlacionar com os dados existentes na literatura.

b) Identificar a relação de RPL e RNL com a sobrevida global (SG) em pacientes portadores de LPSRP.

c) Identificar a relação de RPL e RNL com sobrevida livre de recidiva (SLR) em pacientes portadores de LPSRP.

d) Determinar o valor da RPL e RNL e relacionar ao risco de progressão da doença.

e) Identificar se a RPL pode ser considerada um biomarcador para LPSRP.

3 MÉTODOS

O estudo foi realizado no Ambulatório do Grupo de Oncologia Cirúrgica da III Clínica Cirúrgica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e do Grupo de Melanoma/Sarcoma do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), no período de janeiro de 1997 a julho de 2016, após a aprovação do Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (Parecer: 1.754.434).

Foram selecionados 61 pacientes com diagnóstico de lipossarcoma de retroperitônio, que foram submetidos à ressecção cirúrgica com intenção curativa.

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de LPSRP com idade acima de 17 anos, com tumor primário submetidos a ressecção inicial com intenção curativa e pacientes que tiveram ressecções adicionais para tratar doença recorrente, tendo sido submetidos à cirurgia primária tanto no HCFMUSP/ICESP como em outro local e que posteriormente foram encaminhados para o Ambulatório do Grupo de Oncologia Cirúrgica da III Clínica Cirúrgica.

Foram excluídos os pacientes com doença primária considerada irressecável, tanto por extensão da doença locorregional ou pela presença de sarcomatose, comprometimento da artéria ou veia mesentérica superior

ou ainda com doença metastática à distância. Foram excluídos ainda os pacientes que após a inclusão no estudo não se submeteram à cirurgia.

Os dados clínicos foram adquiridos consultando os registros de pacientes e seus prontuários criando do banco de dados que foi atualizado até a inclusão do último paciente. Os dados incluídos no pré-operatório foram: exames laboratoriais, hemograma, análises bioquímicas, exames de imagem como tomografia computadorizadas de tórax, abdome e pelve ou ainda ressonância nuclear magnética para os pacientes que não poderiam realizar a tomografia.

Os dados coletados após o procedimento cirúrgico foram: tipo de operação realizada, nível de ressecção alcançada, R0 (margens cirúrgicas livres de acometimento neoplásico), R1 (margens definidas com exíguas ou coincidentes) ou R2 (macroscopicamente incompleta ou fragmentada), e ainda quais os órgãos adjacentes removidos.

As variáveis clínico-patológicas foram avaliadas em relação ao primeiro procedimento cirúrgico e incluíram idade, sexo, dimensão máxima do tumor, grau do tumor e ressecção de órgãos viscerais. As dimensões e o peso da peça foram obtidos a partir dos registros anatomopatológicos.

A análise histológica foi revisada pelo mesmo patologista em todos os casos, que foram divididos utilizando um sistema de classificação de dois graus (alto grau/baixo grau) e ainda classificados por subtipo histológico em LPSBD, desdiferenciado, mixoide e pleomórfico.

A RPL foi calculada como a contagem absoluta de plaquetas dividida pela contagem absoluta de linfócitos. A RNL foi calculada como a contagem

absoluta de neutrófilos dividida pela contagem absoluta de linfócitos. Ambas as contagens foram obtidas a partir da coleta de amostra de sangue periférico.

Após a alta hospitalar, o acompanhamento foi realizado no ambulatório com retornos em consulta em intervalos de 3 meses por 2 anos, a cada 6 meses pelos próximos 2 anos e, em seguida, anualmente.

A sobrevida global foi medida a partir do momento da primeira operação até a morte ou o último acompanhamento (data da última visita ao ambulatório). A sobrevida livre de recidiva (SLR) foi definida como o intervalo da data do diagnóstico até a data do primeiro evento, como a primeira recidiva para aqueles que tiveram ressecção R0 / R1, data de progressão da doença residual para aqueles que tiveram ressecção R2, data da primeira recorrência à distância se não houve recidiva ou progressão local, ou morte sem evidência de recorrência ou progressão. Foram calculados o tempo para sobrevida livre de recidiva e sobrevida global.

3.1 Análise Estatística

Com a finalidade de responder as perguntas norteadoras, as variáveis principais (relação plaqueta-linfócito e relação neutrófilo-linfócito) foram divididas em tercís. A partir disso, os primeiros e segundos tercís foram tomados como referência em comparação com o terceiro tercil.

Na análise descritiva foram testadas as distribuições e normalidades dos dados por meio da análise de frequências, pela análise do histograma e do teste de Shapiro Wilk, para as variáveis contínuas.

O Quadro 5 demonstra as variáveis dependentes, independentes e possíveis fatores de confusão que foram definidas através dos pressupostos teóricos.

Quadro 5 - Variáveis dependentes, independentes e os possíveis fatores de confusão, categorias e referências que foram utilizadas para a estimativa de probabilidade da amostra

Desfecho	Variáveis independentes	Possíveis fatores de confusão
Sobrevida global:		
Óbito	Relação plaqueta-linfócito	Diâmetro (cm)
Não*	<235*	Grau
Sim	≥235	Baixo grau* Alto grau
Sobrevida livre de recidiva		
Recidiva:	Relação neutrófilo-linfócito	Tumor desdiferenciado ou pleomórfico
Não*	<2,88*	Ausente*
	≥2,88	Presente
		Órgãos ressecados
		Não*
		Sim
		Tipo de ressecção
		R0/R1
		R2 fragmentada*
		Recidiva†
		Não*
		Sim

* Categoria tomada como referência na análise. † Possível fator de confusão utilizado na análise cujo desfecho foi o óbito.

A estimativa das probabilidades de recidiva ou óbito ocorrer após cada tempo foi estratificada e analisada através do Método de Kaplan Meier com intervalo de confiança de 95%. O teste de Log Rank foi utilizado para comparar as curvas estratificadas.

O efeito das variáveis no risco de recidiva e óbito a cada mês bruto e multivariado foi estimado por meio do modelo de Cox. Para a modelagem dos dados foi utilizado o método misto manual (*forward* e *backward*) e como

critério de entrada das variáveis nos modelos foram tomados os pressupostos teóricos. Todas as variáveis utilizadas obedeceram aos pressupostos das referidas análises. O nível de significância adotado foi de $P < 0,05$.

Para as análises estatística foram utilizados os softwares SPSS (versão 20.0) e STATA (versão 13.0).

4 RESULTADOS

No total foram analisados 61 pacientes com LPSRP. A idade mediana dos pacientes foi de 55 anos (variando de 17 a 76 anos) e o sexo feminino foi predominante com 38 pacientes (62,3 %). A Tabela 1 demonstra as características clínicas descritivas da população estudada.

Na presente casuística 68,9% dos pacientes receberam o tratamento inicial no HCFMUSP e ICESP (procedimento cirúrgico para ressecção de lipossarcoma), enquanto 31,1% realizaram a primeira cirurgia em outro hospital ou outra especialidade cirúrgica do complexo do HCFMUSP. Mais da metade dos pacientes apresentaram LPS do subtipo bem diferenciado (50,8%), 32,8% apresentavam subtipo desdiferenciado, 4,9% de células redondas ou mixoides e 11,5% do tipo pleomórfico.

O lipossarcoma de alto grau (G2/G3 - da FNCLCC) foi responsável por 59,6% dos casos e a mediana do maior diâmetro do tumor primário foi de 27 cm, variando de 8 cm a 46 cm. Ressecções dos tipos R0 ou R1 foram alcançadas em 80,4% dos pacientes, e 61,4% dos pacientes necessitaram de ressecção de órgãos *en-block* com o tumor para obter a ressecção completa.

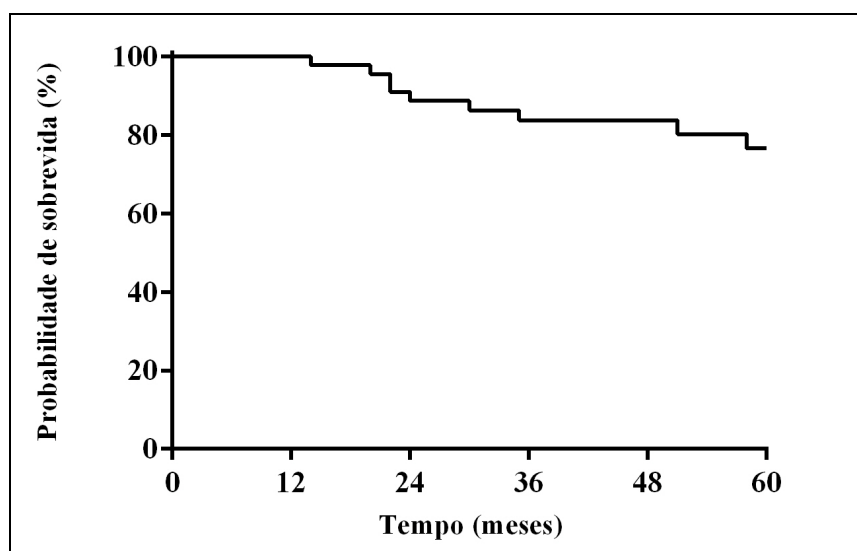
A mediana do seguimento pós-operatório foi de 52 meses. Durante o seguimento de cinco anos, nove pacientes morreram após a ressecção do lipossarcoma.

Tabela 1 - Características clínicas descritivas dos pacientes acompanhados nos 5 anos após a ressecção de lipossarcoma de retroperitônio (n=61)

Variáveis	Sobreviventes (n=52)	Óbito (n=9)	Nível de significância
Idade, anos	54,0 ± 13,1	59,2 ± 10,4	0,191
Sexo, % homens	35,3	50,0	0,481
Alto grau, %	56,2	77,8	0,288
Diâmetro > 25 cm, %	55,1	66,7	0,662
Desdiferenciado ou pleomórfico, %	39,2	70,0	0,092
Tipo de ressecção R2 fragmentada, %	19,6	22,0	1,000
Ressecção multivisceral, %	57,4	80,0	0,287
Recidiva, %	46,0	80,0	0,082

O Gráfico 1 mostra a curva de probabilidade de sobrevida global para a ressecção de LPS. A taxa de probabilidade de sobrevida global em 5 anos de acompanhamento foi de 75,22% (IC 95% 0,58, 0,86).

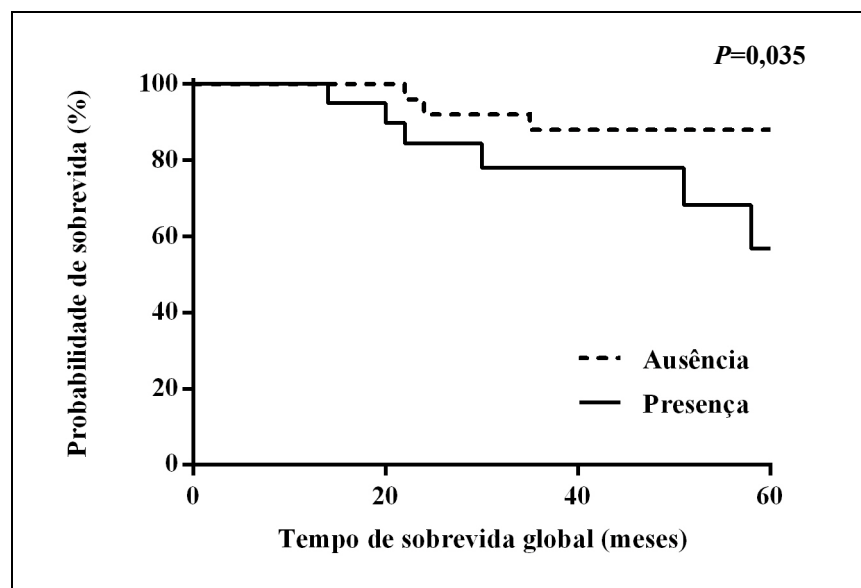
Gráfico 1 - Probabilidade de sobrevida global associada a ressecção de LPSRP



Quando comparadas as curvas de sobrevida global, não houve diferença quanto ao sexo ($P = 0,307$), grau ($P = 0,306$), recidiva ($P = 0,175$), tipo de ressecção ($P = 0,802$) e presença de ressecção visceral ($P = 0,187$).

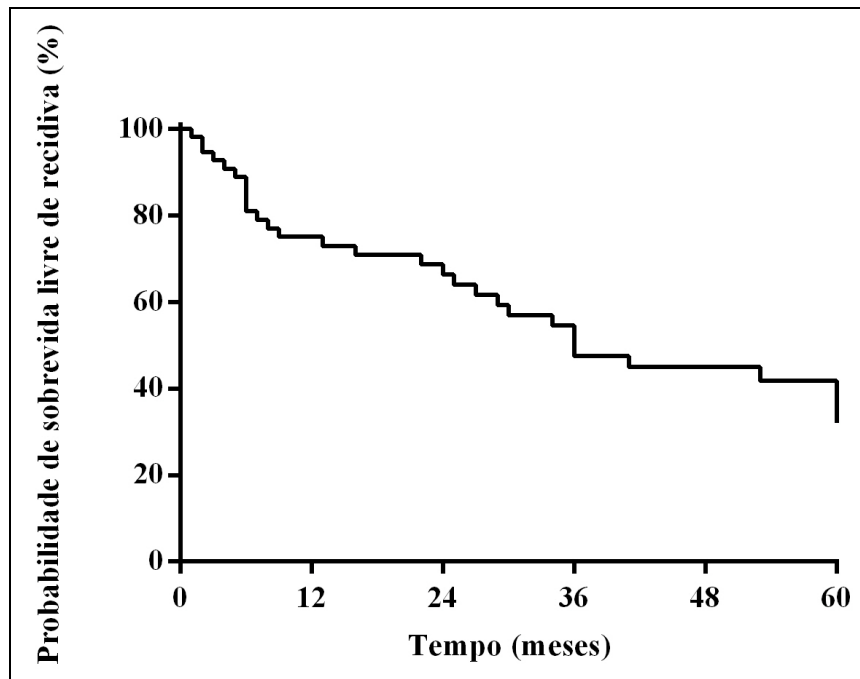
O Gráfico 2 mostra a comparação da curva de sobrevida global de pacientes com LPSDD e LPSP em comparação com os LPSBD. Pacientes com LPSDD e LPSP apresentaram uma menor taxa de sobrevida (55% - IC95%: 0,24, 0,77 vs. 88% - 95% IC: 0,67, 0,96), $P = 0,035$.

Gráfico 2 - Probabilidade de sobrevida global associada à ressecção de lipossarcoma estratificada como presença ou ausência de tumor desidiferenciado ou pleomórfico



Durante o seguimento de cinco anos, 31 pacientes apresentaram LPS recorrente. O Gráfico 3 mostra a curva de probabilidade de SLR que foi nos 5 anos de acompanhamento de 26,04% (IC 95% 0,11, 0,44).

Gráfico 3 - Probabilidade de sobrevida livre de recidiva após ressecção de LPSRP



Ao comparar as curvas de sobrevida livre de recidiva, não houve diferença quanto ao sexo ($P = 0,579$), grau ($P = 0,147$) e presença de ressecção visceral ($P = 0,941$). O Gráfico 4 mostra a comparação da curva de sobrevida livre de recidiva em pacientes com LPSDD/LPSP e outros subtipos histológicos. Pacientes com LPSDD/LPSP apresentaram uma menor SLR (11% - 95% CI: 0,01, 0,46 vs. 35% - 95% CI: 0,14, 0,56), $P = 0,018$. O Gráfico 5 mostra a comparação da curva SLR de acordo com o tipo de ressecção. Pacientes com ressecção R0/R1 tiveram maior SLR quando comparados com pacientes com ressecção R2 (35% - 95% CI: 0,14, 0,56 vs. 11% - 95% CI: 0,01; 0,46), $P < 0,001$.

Gráfico 4 - Probabilidade de sobrevida livre de recidiva por presença (linha contínua) ou ausência (linha tracejada) de tumor desdiferenciado ou pleomórfico, $P = 0,018$

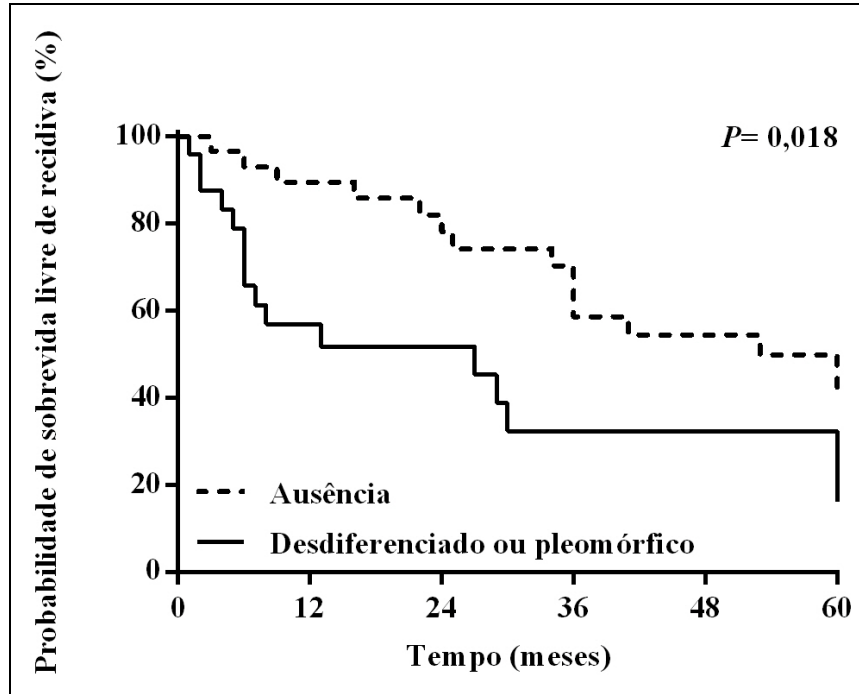
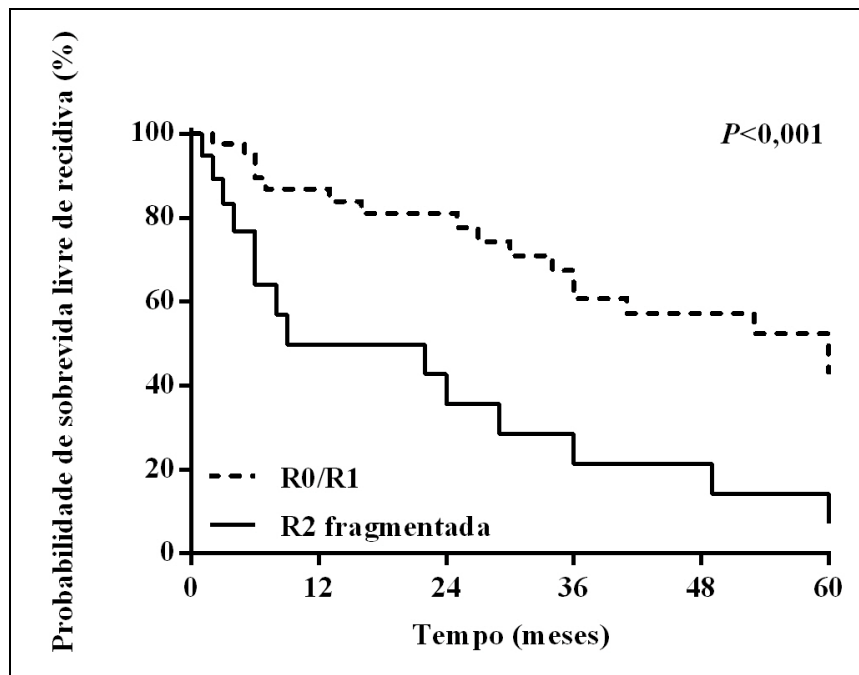


Gráfico 5 - Probabilidade de sobrevida livre de recidiva estratificada por ressecção tipo fragmentada R2 (linha contínua) ou R0/R1 (linha tracejada), $P < 0,001$



Nos 5 anos de acompanhamento 31 pacientes tiveram recidiva do LPS. Na Tabela 2 estão descritas as características da amostra comparando-se os pacientes que tiveram presença ou ausência de recidiva, acompanhados pelo período de cinco anos do estudo. A presença da ressecção tipo R2 fragmentada foi maior nos pacientes com recidiva (37,9%) quando comparado aos pacientes sem recidiva (0%), $P < 0,001$.

Tabela 2 - Características clínicas descritivas dos pacientes com e sem recidiva acompanhados nos 5 anos da coorte (n=60)

Variáveis	Sem recidiva (n=29)	Recidiva (n=31)	Nível de significância
Idade, anos	54,0 ± 13,2	59,2 ± 10,4	0,905
Sexo, % homens	34,5	38,7	0,734
Alto grau, %	53,6	67,9	0,274
Diâmetro > 25cm, %	48,1	57,1	0,799
Desdiferenciado ou pleomórfico, %	37,9	51,6	0,287
Tipo de ressecção R2 fragmentada, %	0,0	37,9	<0,001
Ressecção multivisceral, %	62,1	60,7	0,916

Na Tabela 3 está descrita a análise de regressão de Cox quanto à SLR e SG dos pacientes após a ressecção do LPSRP. Quando relacionadas as características com a sobrevida livre de recidiva foram significantes a presença de LPSDD/LPSP ($P = 0,023$) e o tipo de ressecção do tumor ($P < 0,001$).

Tabela 3 - Análise de regressão de Cox da sobrevida livre de recidiva e sobrevida global após os 5 anos de acompanhamento dos pacientes tratados com ressecção de lipossarcoma de retroperitônio (n=60)

Variáveis	Sobrevida livre de recidiva			Sobrevida global		
	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	P
Idade (anos)	1,012	0,98;1,04	0,425	1,044	0,99;1,10	0,137
Diâmetro (cm)	1,023	0,98;1,07	0,283	1,004	0,94;1,08	0,919
Sexo			0,586			0,317
Masculino	1,227	0,59;2,56		1,885	0,55;6,52	
Feminino	ref			ref		
Grau			0,157			0,320
Alto grau	1,794	0,80;4,03		2,220	0,46;10,70	
Baixo grau	ref			ref		
Desdiferenciado ou pleomórfico			0,023			0,051
Presente	2,347	1,13;4,90		3,884	1,00;15,14	
Ausente	ref			ref		
Ressecção multivisceral			0,942			0,207
Sim	0,972	0,45;2,10		2,714	0,58;12,79	
Não	ref			ref		
Tipo de ressecção			<0,001			0,803
R2 fragmentado	5,298	2,42;11,60		1,218	0,26;5,75	
R0/R1	ref			ref		
Recidiva						0,195
Sim				2,789	0,59;13,16	
Não				ref		

Na Tabela 4 estão apresentadas as análises multivariadas de associação dos fatores relacionados ao tempo de recidiva. Os resultados evidenciaram que o tumor desdiferenciado ou pleomórfico e o tipo de ressecção R2 fragmentada foram associadas com o tempo de recidiva após ajuste pelas variáveis de confusão.

Tabela 4 - Análises multivariadas de Cox da associação dos fatores relacionados ao tempo de sobrevida livre de recidiva

Variáveis	Modelo 1			Modelo 2		
	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	P
Idade (anos)	1,005	0,98; 1,04	0,728			
Diâmetro (cm)	1,023	0,98; 1,08	0,273	1,037	0,99; 1,09	0,147
Sexo			0,240			
Masculino	1,917	0,65; 5,67				
Feminino	ref					
Grau			0,701			0,867
Alto grau	1,257	0,39; 4,04		0,916	0,33; 2,55	
Baixo grau	ref			ref		
Desdiferenciado ou pleomórfico			0,030			0,011
Sim	3,187	1,12; 9,08		3,741	1,36; 10,32	
Não	ref			ref		
Órgãos ressecados			0,701			0,478
Sim	0,818	0,39; 4,04		0,736	0,32; 1,72	
Não	ref			ref		
Tipo de ressecção			<0,001			<0,001
R2 fragmentado	19,696	5,30; 73,14		16,204	4,71; 55,75	
R0/R1	ref			ref		
Likelihood-ratio test		X ² :30,4			X ² :28,9	
P		<0,001			<0,001	

Modelo 1 - ajustado por idade, diâmetro, sexo, grau, tipo de tumor, presença de órgãos removidos e tipo de ressecção.
 Modelo 2 - ajustado por diâmetro, grau, tipo de tumor presença de órgãos removidos e tipo de ressecção.

Na Tabela 5 estão apresentadas as análises multivariadas de associação dos fatores relacionados ao tempo de SG. Os resultados da análise multivariada evidenciaram que o tipo de ressecção R2 fragmentado foi associado com o tempo de sobrevida após ajuste por diâmetro, grau, tipo de tumor, presença de órgãos removidos e recidiva. Além disso, no modelo final a presença de recidiva e órgão removidos apresentaram tendência ($p < 0,10$) em estarem associados com o tempo de SG.

Tabela 5 - Modelos multivariados de Cox para sobrevida global

Variáveis	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	P
Idade (anos)	1,038	0,95; 1,13	0,386	1,050	0,96; 1,15	0,290			
Diâmetro (cm)	0,900	0,78; 1,04	0,159	0,907	0,79; 1,04	0,154	0,940	0,85; 1,04	0,247
Sexo			0,206			0,312			
Masculino	4,512	0,44; 46,55		2,737	0,39; 19,31				
Feminino	ref			Ref					
Grau			0,716			0,823			0,608
Alto grau	1,586	0,13; 19,06		1,336	0,11; 16,93		1,768	0,20; 15,65	
Baixo grau	ref			ref			ref		
Desdiferenciado ou pleomórfico			0,070			0,065			0,038
Sim	27,016	0,76; 961,47		24,368	0,82; 725,09		7,483	1,12; 49,85	
Não	ref			ref			ref		
Órgãos ressecados			0,094			0,130			0,096
Sim	8,502	0,69; 104,35		6,0030	0,59; 61,00		7,015	0,71; 69,35	
Não	ref			ref			ref		
Tipo de ressecção			0,356						
R2 fragmentado	3,040	0,29; 32,30							
R0/R1	ref								
Recidiva			0,120			0,065			0,066
Sim	9,297	0,56; 154,77		12,719	0,85; 189,49		8,445	0,87; 82,00	
Não	ref			ref			ref		
Likelihood-ratio test		χ^2 : 17,29			χ^2 : 16,82			χ^2 : 14,10	
P		0,027			0,019			0,015	

Modelo 1 - ajustado por idade, diâmetro, sexo, grau, tipo de tumor presença de órgãos removidos, tipo de ressecção e recidiva. Modelo 2 - ajustado por idade, diâmetro, grau, tipo de tumor, presença de órgãos removidos e recidiva. Modelo 3 - ajustado por diâmetro, grau, tipo de tumor, presença de órgãos removidos e recidiva.

Após a primeira avaliação, da amostra global de 60 pacientes, foram selecionados 39 para análise da RPL e da RNL. O número da amostra se refere aos indivíduos cujos exames pré-operatórios estavam em acordo com os critérios previamente estabelecidos, os demais foram excluídos desta análise quando não completaram estes critérios. A análise demográfica deste subgrupo e as características do tumor estão listadas na Tabela 6.

Tabela 6 - Características clínicas descritivas dos pacientes acompanhados nos cinco anos após ressecção de LPS de retroperitônio (n=39)

Variáveis	Valores
Idade, anos	54,4 (14,5)
Sexo, % homens	41,0
Alto grau, %	57,9
Diâmetro, cm	24,4 (8,7)
Desdiferenciado ou pleomórfico, %	38,5
Tipo de recessão R2 fragmentada, %	13,2
Ressecção multivisceral, %	61,5
Recidiva, %	41,0
Óbito, %	12,8

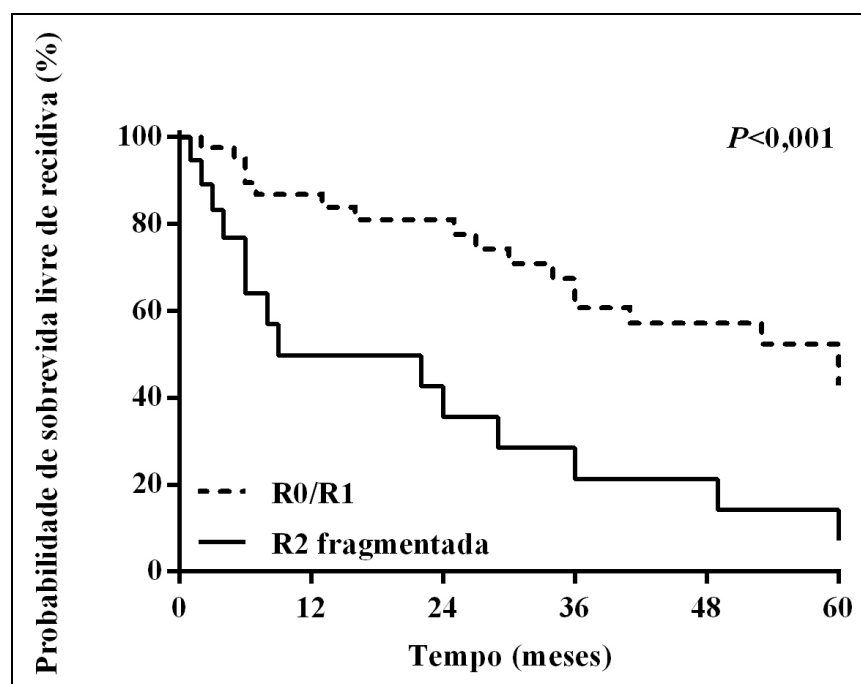
A mediana de idade foi de 54 anos (17 a 76 anos), com leve predominância feminina (59%). A dimensão média do tumor foi 24,4 cm. As lesões de baixo grau (G1) responderam por 42,1% e alto grau (G2/G3) 57,9%. As características histológicas de alto grau estavam presentes em todos os subtipos desdiferenciados e pleomórficos e representam 38,5% da população estudada. As ressecções R0 / R1 foram obtidas em 86,8% dos pacientes.

Ressecções multiviscerais foram necessárias em 61,5% para alcançar o status de ressecções macroscópicas completas (R0/R1). O seguimento médio foi de 48 meses.

Nos 5 anos de acompanhamento cinco pacientes foram a óbito após a ressecção de LPSRP. A probabilidade de sobrevida global da amostra foi de 79,63% (IC 95%: 0,56; 0,92). A probabilidade de sobrevida livre de recidiva foi de 25,80% (IC 95%: 0,07; 0,51).

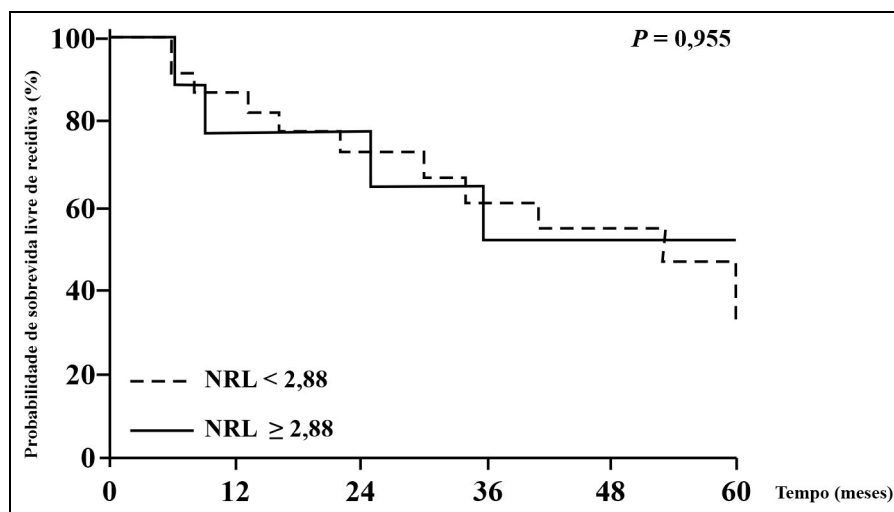
No Gráfico 6 está demonstrada a comparação da curva de sobrevida livre de recidiva dos pacientes com relação plaqueta/linfócito (<235 vs. \geq 235). Os pacientes com a relação \geq 235 tiveram uma sobrevida menor quando comparado aos pacientes com relação <235 (12% - IC95%: 0,01; 0,41 vs. 35% - IC95%: 0,08; 0,65), $P=0,001$. Quando comparadas as curvas de sobrevida livre de recidiva, não houve diferença quanto à relação neutrófilo-linfócito (<2,88 vs. \geq 2,88, $P=0,120$).

Gráfico 6 - Probabilidade de sobrevida livre de recidiva estratificado pela relação plaqueta-linfócito (<235 linha tracejada vs. \geq 235 linha contínua)



No Gráfico 7 observamos que quando comparadas as curvas de sobrevida livre de recidiva, não houve diferença quanto aos valores da RPL (< 235 vs. ≥ 235 , $P = 0,575$) e RNL ($< 2,8$ vs. $\geq 2,8$, $P = 0,485$).

Gráfico 7 - Probabilidade de sobrevida livre de recidiva estratificado pela relação neutrófilo-linfócito ($< 2,8$ linha tracejada vs. $\geq 2,8$ linha contínua)



Na Tabela 7 está descrita a análise de regressão de Cox bruta e ajustada quanto à sobrevida livre de recidiva dos pacientes após o procedimento cirúrgico. É possível observar que a relação plaqueta-linfócito ≥ 235 é um preditor independente da sobrevida livre de recidiva, $P = 0,005$. A relação neutrófilo-linfócito não teve associação significativa, $P = 0,246$.

Tabela 7 - Análise de regressão de Cox bruta e ajustada da sobrevida livre de recidiva após os cinco anos de acompanhamento dos pacientes após a exérese de lipossarcoma (n=39)

Variáveis	Análise bruta			Análise ajustada*		
	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	P
Plaqueta-linfócito						
≥235	5,522	1,74; 17,48	0,004	8,422	1,88; 37,64	0,005
<235	ref			ref		
Neutrófilo-linfócito						
≥2,88	1,817	0,674; 4,897	0,238	0,539	0,13; 2,21	0,390
<2,88	ref			ref		

*Modelo ajustado por diâmetro, grau, presença de tumor desdiferenciado ou pleomórfico, ressecção visceral e tipo de ressecção (R0/R1 vs R2).

Na Tabela 8 está descrita a análise de regressão de Cox bruta e ajustada quanto à sobrevida global dos pacientes após a ressecção de LPSRP. Não foi possível observar associação entre relação plaqueta-linfócito e a relação neutrófilo-linfócito com sobrevida global, $P > 0,573$ e $P > 0,145$, respectivamente.

Tabela 8 - Análise de regressão de Cox ajustada da sobrevida global após os cinco anos de acompanhamento dos pacientes após a ressecção de Lipossarcoma de retroperitônio (n=39)

Variáveis	Análise bruta			Análise ajustada		
	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	P
Plaqueta-linfócito						
≥235	1,663	0,28; 10,02	0,579	0,569	0,08; 4,06	0,573
<235	ref			ref		
Neutrófilo-linfócito						
≥2,88	2,364	0,39; 14,27	0,348	7,722	0,50; 120,33	0,145
<2,88	ref					

Modelo ajustado por diâmetro, grau, presença de tumor desdiferenciado ou preomórfico, ressecção de órgãos, tipo de ressecção e recidiva.

5 DISCUSSÃO

Os LPSRP representam um grupo de tumores heterogêneos e raros que são tipicamente tratados da mesma maneira. A maioria das séries relatadas incluem os LPSRP em conjunto com outros tipos de SRP, da mesma forma que outros estudos especificamente sobre LPS incluem lesões de outras localizações anatômicas^{14,25,26,34}.

Os LPSRP respondem por aproximadamente 45% dos sarcomas de retroperitônio, não há divisão clara entre os gêneros e a maior parte é diagnosticado na sexta década de vida. Na presente amostra estes dados são concordantes com as poucas séries semelhantes publicadas²⁷⁻³³.

LPSRP em geral são notórios por sua alta taxa de recorrência local e este é um dos fatores de risco que mais influenciam o resultado do tratamento^{30-33,103,104}. Singer *et al.*³³ e Neuhaus *et al.*¹⁰³ em estudos prévios, enfatizaram a importância da recorrência local para o prognóstico, impactando na SLR e na SG, da mesma forma que o subtipo histológico e o grau do tumor.

Quando se relaciona a taxa de sobrevida global em 5 anos e o tipo de ressecção realizada, pode-se observar no presente estudo que em 80% das ressecções R0/R1 a SG é de 78%, o que demonstra a importância da qualidade da ressecção cirúrgica. A importância da ressecção macroscópica completa está bem estabelecida sendo comumente necessária a ressecção de órgãos contíguos com objetivo de reduzir a taxa de recorrência

local^{30,31,33,105}. Isto acontece especialmente em decorrência da localização anatômica e da dimensão do tumor ao diagnóstico.

A dimensão média dos tumores reportados é superior a 20 cm²⁸⁻³³. Neste trabalho a maior parte apresentava-se com diâmetro médio de 27cm. Singer *et al.*³³ em uma série de 177 pacientes com LPSRP também encontraram tumores com dimensão média de 26 cm. No presente estudo foi atribuído este maior diâmetro ao atraso no diagnóstico do tumor, ocorrendo na maior parte das vezes na presença de sintomas e com menor frequência durante exames de rotina. É plausível acreditar também que na casuística deste trabalho outros fatores além das dificuldades relacionadas ao diagnóstico definitivo possam ter influenciado como a demora no acesso a um centro especializado e o tempo decorrido até o início do tratamento definitivo.

Assim, pela localização e diâmetro, as ressecções multiviscerais ocorreram na maior parte dos nossos pacientes, enfatizando que 80% dos indivíduos que evoluíram para o óbito foram submetidos a ressecções mais ampliadas.

Durante o intraoperatório, as massas de LPS são semelhantes ao tecido adiposo encontrado do RP, o que dificulta para um cirurgião inexperiente diferenciar áreas de tecido neoplásico da gordura normal. A ressecção completa de qualquer tecido adiposo retroperitoneal é recomendada sempre que possível^{20,106}.

Gronchi *et al.*¹⁰⁷ avaliaram os resultados da ressecção cirúrgica de portadores de sarcoma de retroperitônio comparando um período inicial de

sua casuística com um período mais recente em que foi implementado ressecções mais ampliadas (compartimentais) removendo órgãos definitivamente envolvidos pela doença e órgão adjacentes à doença. Cerca de 60% destes pacientes eram portadores de LPSRP, e nesta análise de subgrupo a taxa de recorrência local em 5 anos foi de 36% para as ressecções limitadas versus 61% para as ressecções compartimentais ($p=0,007$).

Deve-se considerar os limites deste resultado retrospectivo ao selecionar os pacientes para ressecções mais ampliadas.

O grupo francês de sarcoma também comparou seus resultados de ressecção limitada versus compartimental que compreendeu 50% de pacientes com LPSRP (28% LPSBD, 22% LPSM ou LPS indiferenciado). Esse grupo teve uma taxa de recorrência local e/ou peritoneal 3,3 vezes inferior nos pacientes submetidos a ressecção compartimental¹⁷.

Entretanto, dentro do universo dos LPS existem vários subtipos histológicos com comportamento biológico distinto e potencial de influenciar significativamente no resultado do tratamento operatório³⁰.

Para melhor análise histológica, na presente casuística, foi realizada uma revisão sistemática das amostras obtidas a partir da ressecção cirúrgica pelo mesmo patologista especializado em tumores de partes moles reclassificando o LPSRP de acordo com a versão atual da OMS⁴⁷. Foi importante esta análise mais pormenorizada para classificação dos diferentes subtipos de LPSRP por causa de sua influência no prognóstico e resultado do tratamento. Os tumores de alto grau (LPSDD e LPSP)

representaram 42,6% do total dos casos, um pouco abaixo da porcentagem demonstrada por outras séries retrospectivas que apresentavam em mais de 50% dos casos o LPSDD^{29,30}. Apesar de discordante dos dados da literatura, não foi encontrado motivo plausível para esta diferença percentual.

Existe uma diferença entre a soma de porcentagens dos subtipos pleomórfico e desdiferenciado versus a porcentagem de sarcomas considerados de alto grau de acordo com a classificação da FNCCL⁵³. Essa discrepância foi encontrada nesse estudo e em outras séries da literatura, Em geral, sarcomas desdiferenciados são tumores de alto grau, contudo é possível observar doença de baixo grau no componente desdiferenciado, sendo assim, o patologista pode superestimar a presença das características histopatológicas que definem o grau da lesão.

Outro ponto importante a ser considerado é a porcentagem de pacientes com recidiva local *versus* subtipo histológico. Na amostra deste estudo a taxa de recidiva foi de 80% nos pacientes com os subtipos desdiferenciado ou pleomórfico que são histologicamente mais agressivos algo confirmado em outras séries reportadas na literatura^{33,103,104,108}. A sobrevida livre de recorrência foi de 26% em toda casuística, sem diferença entre sexo ou necessidade de ressecção multivisceral enquanto os subtipos histológicos mais agressivos tiveram uma sobrevida livre de recorrência significativamente menor quando comparados aos pacientes com LPSBD. Este resultado era esperado e está de acordo com estudos prévios^{30,33,103,104,108,109}. O status pós ressecção (R0/R1 versus R2), também influenciaram de forma significativa na SLR. No presente estudo estas

variáveis não se relacionaram com a sobrevida global. Contudo, o subtipo histológico influenciou as taxas de SG em outros estudos. Lahat *et al.*³⁰ estudaram 135 pacientes com LPSRP e demonstraram que os que pacientes portadores de LPSDD tiveram menor sobrevida quando comparados aos pacientes com LPSBD, demonstrando que o tratamento deveria ser individualizado de acordo com as variantes biológicas de cada tumor. Yi-Wu *et al.*¹⁰⁴ avaliaram 65 pacientes com LPS primários de RP e da mesma forma encontraram uma relação entre o grau histológico e o subtipo patológico em uma menor sobrevida doença específica.

As altas taxas de recidiva observadas por nós nos doentes com neoplasias mais agressivas (LPSDD/LPSP) também foram demonstradas por Keung *et al.*³¹ que revelaram que 84% dos pacientes operados com LPSDD com intenção de cura apresentaram recidiva e destes, 92% ocorreram no RP. Como a recorrência local é um evento chave na evolução clínica, é desejável reunir ferramentas que possam auxiliar no reconhecimento precoce dos fatores de risco, antes do tratamento cirúrgico, uma vez que, as características patológicas do tumor serão devidamente identificadas apenas após o tratamento cirúrgico definitivo.

Uma variedade de parâmetros hematológicos está associada ao processo inflamatório que pode influenciar no desenvolvimento e progressão de neoplasias malignas resultando em mau prognóstico. A inflamação é um evento relacionado ao câncer e muitas vezes há uma complexa relação tumor-hospedeiro demonstrada pela presença de células e mediadores inflamatórios em seu microambiente^{107,110}.

As plaquetas são o principal componente celular sanguíneo responsáveis por manter a integridade do sistema cardiovascular via hemostasia e fazem parte da resposta inflamatória¹¹¹. As alterações de número e função plaquetária contribuem para uma ampla gama de condições patológicas, como sangramento ou trombose, mas alterações plaquetárias também são observadas em alguns pacientes portadores de neoplasias malignas¹¹².

Sabe-se que as plaquetas interagem diretamente com as células tumorais e contêm fatores que contribuem para o crescimento, invasão e angiogênese do tumor¹¹³. As plaquetas podem proteger o tumor de lise celular mediada por células natural killer, facilitando assim o desenvolvimento de metástase¹⁰².

Já foi reconhecido que o efeito estimulador das plaquetas na proliferação de células neoplásicas pela via do TGF β ¹¹⁴.

No processo neoplásico, os neutrófilos têm importante papel pró-inflamatório e atuam como promotores da disseminação neoplásica. Os neutrófilos agem produzindo um microambiente favorável para um comportamento neoplásico mais agressivo facilitando a instabilidade genômica e favorecendo o crescimento, disseminação e em última instância, a progressão da doença¹⁰².

Assim como os neutrófilos e plaquetas, os linfócitos são um parâmetro significativo no sangue periférico e no microambiente neoplásico e estão relacionados à vigilância imunológica. A densidade do infiltrado linfocitário está associada à maior taxa de sobrevida e resposta superior a terapia

sistêmica, enquanto a contagem baixa de linfócitos no sangue periférico está relacionada ao mau prognóstico do câncer com menor sobrevida¹⁰⁰.

A relação entre estas células podem ser facilmente obtida no sangue periférico a partir da análise do hemograma. A avaliação da RNL tem sido utilizada em uma gama variada de tumores sólidos¹⁰¹. Em uma meta-análise recente, Templeton *et al.*¹¹⁵ demonstraram a relação entre uma RPL elevada e um pior prognóstico em uma gama variada de neoplasias sólidas.

Tanto a RPL quanto a RNL podem ser consideradas como dois índices representativos de inflamação sistêmica relacionados ao câncer. Nós utilizamos estes parâmetros para prever resultados clínicos em pacientes com LPSRP operados com intenção curativa.

Existem alguns estudos que da mesma forma confirmaram que a RPL e RNL são fatores prognósticos para populações dos mais diversos tumores sólidos em cenários específicos^{100,115,116}. Até o momento, os estudos sobre o papel prognóstico da RPL e RNL em SPM incluem diferentes subtipos histológicos e localizações anatômicas. Não há estudo específico em pacientes portadores de LPSRP.

Que *et al.*⁹⁸, em análise de 222 pacientes com SPM de várias localizações anatômicas e subtipos histológicos, demonstraram que a RPL e RNL elevadas estavam significativamente associadas à redução da SG. Na análise multivariada a RPL foi identificada como preditora independente de desfecho. Uma menor SG foi encontrada no grupo de pacientes com alta RPL. O valor da RPL neste estudo foi de 133.915 enquanto a NRL de foi de 2,5. Os valores elevados de RPL e RNL foram ambos significativamente associados a uma menor SLR.

Szkandera *et al.*¹⁰² estudaram a significância prognóstica (SLR e SG) da RPL em 340 pacientes com SPM e encontraram associações estatisticamente significativas de que a alta RNL pré-operatória foi um fator prognóstico independente.

Atualmente, a forma mais adequada para o cálculo da mediana dos valores da relação é feita por meio de cálculos estatísticos o que faz com que os dados sejam variáveis para cada amostragem. Para RPL, alguns estudos usaram de 150 até 300 como pontos de corte¹⁰⁰, enquanto outros identificaram que para o cálculo do valor de corte ideal deve-se aplicar a curva *Receiver operating curve* (ROC)⁹⁸.

No entanto, estes estudos usaram diferentes populações de pacientes com neoplasia maligna, diferentes valores de corte de RPL e RNL, e coortes de pacientes de uma idade mediana diferente do nosso estudo, o que pode dificultar a comparabilidade entre os resultados. Neste estudo os valores da RPL e RNL foram de 235 e 2,88, respectivamente. Pela ausência de trabalhos específicos relacionando estes índices com os LPSRP não pudemos estabelecer uma correlação entre os nossos dados com os dados da literatura.

Além disso, esses parâmetros hematológicos inflamatórios podem ser afetados por diversos fatores como história de tabagismo e outras comorbidades.

O presente estudo indica que a RPL é um fator prognóstico independente da SLR em pacientes com LPSRP como demonstrado anteriormente na literatura com diferentes subtipos histológicos de SPM em

diferentes localizações anatômicas. É crucial entender os mecanismos biológicos que contribuem para a progressão do tumor e identificar novos marcadores prognósticos para gerar tratamento individualizado.

Atualmente, não existe um consenso em relação à sequência de tratamento de pacientes com LPSRP. Para lesões com maior risco de recorrência como no caso do LPSDD pode-se considerar tratamento neoadjuvante baseado em radioterapia com o objetivo de reduzir o risco de recorrência local e ganho e sobrevida global.

Em uma análise baseada em um registro de banco de dados que incluiu 2082 pacientes com LPSRP submetidos a ressecção com intenção de cura, apenas 174 receberam radioterapia neoadjuvante. O tratamento neoadjuvante esteve associado a uma maior sobrevida no subgrupo de pacientes que apresentavam características patológicas como doença de alto grau e invasão de órgãos adjacentes¹¹⁷.

Aguiar *et al.*¹¹⁸ demonstraram que pacientes com sarcoma de alto grau de extremidades respondedores a quimioterapia neoadjuvante apresentavam uma via de sinalização regulada por TGF β .

Contudo nem sempre é possível em uma avaliação pré-operatória identificar estas variáveis a fim de selecionar o doente para o tratamento neoadjuvante, tornando necessária a identificação de biomarcadores que se relacionam ao maior risco de recorrência.

Outro debate sobre o tratamento dos SRP diz respeito a extensão da ressecção cirúrgica com o objetivo de reduzir o risco de recorrência local. Alguns grupos sugerem que ressecções ampliadas aumentariam a SLR^{17,109}.

Estes estudos, contudo, têm limitações por não declarar especificamente qual o critério de seleção foi utilizado para selecionar os pacientes candidatos a ressecções ampliadas¹⁸. Deve-se ainda levar em consideração que o comportamento biológico do tumor pode ser o fator determinante da recorrência mais do que a extensão da ressecção¹¹.

O presente estudo tem algumas limitações. Dado que a instituição é um centro de referência para o sarcoma, as proporções de pacientes com doença ressecável podem não ser representativas da distribuição observada na comunidade. Pela raridade da doença o número de casos é pequeno. Os parâmetros dos valores tanto da RPL como da RNL são variáveis na literatura o que dificulta a comparação de dados entre as demais séries.

Como sempre existiram falhas no estadiamento dos SRP, os nomogramas sarcomas-específicos são utilizados há mais de uma década e tornaram-se métodos adjuntos ao sistema de estadiamento TNM para melhor esclarecimento do prognóstico^{105,117,119}. Estes nomogramas não incluem biomarcadores em sua análise.

Pela raridade e heterogenicidade biológica dos SRP existe uma carência de estudos que descrevam uma estratégia efetiva de seguimento pós-operatório. As recomendações de seguimento pós-operatório não são idênticas entre as diferentes sociedades médicas^{34,35}.

O encontro de biomarcadores para os LPSRP poderia então auxiliar nas diversas decisões clínicas e informações prognósticas além de ajudar nas estratégias de seguimento pós-operatório. Além disso, a RPL e RNL podem ser avaliadas a partir de exames de sangue periférico que estão

rotineiramente disponíveis, sem acrescentar alto custo e podendo contribuir para informações quanto ao prognóstico.

Ainda é precoce considerar que um parâmetro hematológico possa influenciar nas decisões em relação ao tratamento adjuvante ou mesmo na tática e técnica cirúrgica empregada. Contudo, se outros estudos futuros vierem a confirmar a relevância destes parâmetros hematológicos em relação ao risco de recorrência local, é plausível considerar que estes possam ajudar a nortear tratamentos e seguimentos clínicos.

6 CONCLUSÕES

a) Não é possível correlacionar os valores de RNL e RPL encontrados no trabalho com os dados da literatura pela escassez de dados em pacientes com LPSRP.

b) Não identificamos uma relação de valores de RNL e RPL e sobrevida global.

c) Não há relação entre valores de RNL e a sobrevida livre de recidiva, entretanto observamos que a RPL é um fator prognóstico independente da SLR quando apresenta ≥ 235 .

d) Na literatura os pacientes estudados são portadores de diferentes tipos de neoplasia com diferentes valores de corte de RPL e RNL e não é possível determinar os valores de cada uma das relações.

e) A RPL pode ser considerada um biomarcador para LPSRP.

7 REFERÊNCIAS

1. Osman S, Lehnert BE, Elojeimy S, Cruite I, Mannelli L, Bhargava P, Moshiri M. A comprehensive review of the retroperitoneal anatomy, neoplasms, and pattern of disease spread. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2013;42(5):191-208.
2. Burkill GJC, Healy JC. Anatomy of the retroperitoneum. *Imaging.* 2000;12(1):10-20.
3. Tirkes T, Sandrasegaran K, Patel AA, Hollar MA, Tejada JG, Tann M, Akisik FM, Lappas JC. Peritoneal and retroperitoneal anatomy and its relevance for cross-sectional imaging. *Radiographics.* 2012r;32(2):437-51.
4. Mirilas P, Skandalakis JE. Surgical anatomy of the retroperitoneal spaces - Part I: embryogenesis and anatomy. *Am Surg.* 2009;75(11):1091-7.
5. Liles JS, Tzeng CW, Short JJ, Kulesza P, Heslin MJ. Retroperitoneal and intra-abdominal sarcoma. *Curr Probl Surg.* 2009;46(6):445-503.
6. Matthyssens LE, Creytens D, Ceelen WP. Retroperitoneal liposarcoma: current insights in diagnosis and treatment. *Front Surg.* 2015;2:4.

7. Morgagni J. De sedibus, et causis morborum per anatomen indagatis. *Libri quinque*. 1761.
8. Ewing J. *Neoplastic diseases: a text-book on tumors*. Philadelphia: W. B. Saunders, 1919.
9. Hui JY. Epidemiology and etiology of sarcomas. *Surg Clin North Am*. 2016;96(5):901-14.
10. Brasil. INCA- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil*. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
11. Thomas JM. Retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg*. 2007;94(9):1057-8.
12. Henze J, Bauer S. Liposarcomas. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;27(5):939-55.
13. Lee ATJ, Thway K, Huang PH, Jones RL. Clinical and molecular spectrum of liposarcoma. *J Clin Oncol*. 2018 Jan 10;36(2):151-9.
14. Brennan MF, Antonescu CR, Maki RG. *Management of soft tissue Sarcoma*. New York: Springer, 2013. 358 p.
15. 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.

16. MacNeill AJ, Gronchi A, Miceli R, Bonvalot S, Swallow CJ, Hohenberger P, Van Coevorden F, Rutkowski P, Callegaro D, Hayes AJ, Honoré C, Fairweather M, Cannell A, Jakob J, Haas RL, Szacht M, Fiore M, Casali PG, Pollock RE, Barretta F, Raut CP, Strauss DC. Postoperative Morbidity After Radical Resection of Primary Retroperitoneal Sarcoma: A Report From the Transatlantic RPS Working Group. *Ann Surg*. 2018;267(5):959-64.
17. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, Stoeckle E, Le Cesne A, Blay JY, Laplanche A. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):31-7.
18. Gronchi A, Bonvalot S, Le Cesne A, Casali PG. Resection of uninvolved adjacent organs can be part of surgery for retroperitoneal soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(12):2106-7.
19. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol*. 2005;23(2):276-92.
20. Bonvalot S, Gronchi A, Hohenberger P, Pollock RE, Raut CP, Rutkowski P, Strauss D, Swallow CJ, Van Coeveorden F. Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(1):256-63.

21. Taguchi S, Kume H, Fukuhara H, Morikawa T, Kakutani S, Takeshima Y, Miyazaki H, Suzuki M, Fujimura T, Nakagawa T, Ishikawa A, Igawa Y, Homma Y. Symptoms at diagnosis as independent prognostic factors in retroperitoneal liposarcoma. *Mol Clin Oncol*. 2016;4(2):255-260.
22. Ferrario T, Karakousis CP. Retroperitoneal sarcomas: grade and survival. *Arch Surg*. 2003;138(3):248-51.
23. Anaya DA, Lahat G, Liu J, Xing Y, Cormier JN, Pisters PW, Lev DC, Pollock RE. Multifocality in retroperitoneal sarcoma: a prognostic factor critical to surgical decision-making. *Ann Surg*. 2009;249(1):137-42.
24. Stoeckle E, Coindre JM, Bonvalot S, Kantor G, Terrier P, Bonichon F, Nguyen Bui B; 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.
25. Strauss DC, Hayes AJ, Thway K, Moskovic EC, Fisher C, Thomas JM. Surgical management of primary retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg*. 2010;97(5):698-706.
26. Ardoino I, Miceli R, Berselli M, Mariani L, Biganzoli E, Fiore M, Collini P, Stacchiotti S, Casali PG, Gronchi A. Histology-specific nomogram for primary retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2010;116(10):2429-36.

27. Lee HS, Yu JI, Lim DH, Kim SJ. Retroperitoneal liposarcoma: the role of adjuvant radiation therapy and the prognostic factors. *Radiat Oncol J*. 2016;34(3):216-22.
28. Lee SY, Goh BK, Teo MC, Chew MH, Chow PK, Wong WK, Ooi LL, Soo KC. Retroperitoneal liposarcomas: the experience of a tertiary Asian center. *World J Surg Oncol*. 2011;9:12.
29. Fabre-Guillevin E, Coindre JM, Somerhausen Nde S, Bonichon F, Stoeckle E, Bui NB. Retroperitoneal liposarcomas: follow-up analysis of dedifferentiation after clinicopathologic reexamination of 86 liposarcomas and malignant fibrous histiocytomas. *Cancer*. 2006;106(12):2725-33.
30. Lahat G, Anaya DA, Wang X, Tuvin D, Lev D, Pollock RE. Resectable well-differentiated versus dedifferentiated liposarcomas: two different diseases possibly requiring different treatment approaches. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(6):1585-93.
31. Keung EZ, Hornick JL, Bertagnolli MM, Baldini EH, Raut CP. Predictors of outcomes in patients with primary retroperitoneal dedifferentiated liposarcoma undergoing surgery. *J Am Coll Surg*. 2014;218(2):206-17. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.10.009.

32. Tseng WW, Madewell JE, Wei W, Somaiah N, Lazar AJ, Ghadimi MP, Hoffman A, Pisters PW, Lev DC, Pollock RE. Locoregional disease patterns in well-differentiated and dedifferentiated retroperitoneal liposarcoma: implications for the extent of resection? *Ann Surg Oncol*. 2014;21(7):2136-43.
33. Singer S, Antonescu CR, Riedel E, Brennan MF. Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg*. 2003;238(3):358-70.
34. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Brodowicz T, Broto JM, Buonadonna A, De Álava E, Dei Tos AP, Del Muro XG, Dileo P, Eriksson M, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Ferrari S, Frezza AM, Gasperoni S, Gelderblom H, Gil T, Grignani G, Gronchi A, Haas RL, Hassan B, Hohenberger P, Issels R, Joensuu H, Jones RL, Judson I, Jutte P, Kaal S, Kasper B, Kopeckova K, Krákorová DA, Le Cesne A, Lugowska I, Merimsky O, Montemurro M, Pantaleo MA, Piana R, Picci P, Piperno-Neumann S, Pousa AL, Reichardt P, Robinson MH, Rutkowski P, Safwat AA, Schöffski P, Sleijfer S, Stacchiotti S, Sundby Hall K, Unk M, Van Coevorden F, van der Graaf WTA, Whelan J, Wardelmann E, Zaikova O, Blay JY; ESMO Guidelines Committee and EURACAN. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv51-iv67.

35. von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, Boles S, Bui MM, Ganjoo KN, George S, Gonzalez RJ, Heslin MJ, Kane JM, Keedy V, Kim E, Koon H, Mayerson J, McCarter M, McGarry SV, Meyer C, Morris ZS, O'Donnell RJ, Pappo AS, Paz IB, Petersen IA, Pfeifer JD, Riedel RF, Ruo B, Schuetze S, Tap WD, Wayne JD, Bergman MA, Scavone JL. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(5):536-63.
36. Hughes TM, Spillane AJ. Imaging of soft tissue tumours. *Br J Surg*. 2000;87(3):259-60.
37. Zhu Z, Zhao X, Zhao Y, Yang L, Zhao J, Dai J, Zhou C. Evaluation of CT findings for the differentiation of benign from malignant primary retroperitoneal tumors. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(1):114-9.
38. Murphey MD, Arcara LK, Fanburg-Smith J. From the archives of the AFIP: imaging of musculoskeletal liposarcoma with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2005;25(5):1371-95.
39. Kitajima K, Kono A, Konishi J, Suenaga Y, Takahashi S, Sugimura K. ¹⁸F-FDG-PET/CT findings of retroperitoneal tumors: a pictorial essay. *Jpn J Radiol*. 2013;31(5):301-9.

40. Bonvalot S, Gronchi A, Le Péchoux C, Swallow CJ, Strauss D, Meeus P, van Coevorden F, Stoldt S, Stoeckle E, Rutkowski P, Rastrelli M, Raut CP, Hompes D, De Paoli A, Sangalli C, Honoré C, Chung P, Miah A, Blay JY, Fiore M, Stelmes JJ, Dei Tos AP, Baldini EH, Litière S, Marreaud S, Gelderblom H, Haas RL. Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1366-77.
41. Gronchi A, Palmerini E, Quagliuolo V, Martin Broto J, Lopez Pousa A, Grignani G, Brunello A, Blay JY, Tendero O, Diaz Beveridge R, Ferraresi V, Lugowska I, Merlo DF, Fontana V, Marchesi E, Braglia L, Donati DM, Palassini E, Bianchi G, Marrari A, Morosi C, Stacchiotti S, Bagué S, Coindre JM, Dei Tos AP, Picci P, Bruzzi P, Casali PG. Neoadjuvant Chemotherapy in High-Risk Soft Tissue Sarcomas: Final Results of a Randomized Trial From Italian (ISG), Spanish (GEIS), French (FSG), and Polish (PSG) Sarcoma Groups. *J Clin Oncol.* 2020 ;38(19):2178-86.
42. Gahvari Z, Parkes A. Dedifferentiated Liposarcoma: Systemic Therapy Options. *Curr Treat Options Oncol.* 2020 5;21(2):15.
43. Ikoma N, Torres KE, Somaiah N, Hunt KK, Cormier JN, Tseng W, Lev D, Pollock R, Wang WL, Feig B. Accuracy of preoperative percutaneous biopsy for the diagnosis of retroperitoneal liposarcoma subtypes. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(4):1068-72.

-
44. Almond LM, Tirota F, Tattersall H, Hodson J, Cascella T, Barisella M, Marchianò A, Greco G, Desai A, Ford SJ, Gronchi A, Fiore M, Morosi C. Diagnostic accuracy of percutaneous biopsy in retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg*. 2019;106(4):395-403.
 45. Fletcher CDM, Unni K, Mertens F. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC Press: Lyon, 2002.
 46. Jo VY, Doyle LA. Refinements in Sarcoma Classification in the Current 2013 World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25(4):621-43.
 47. World Health Organization. *Classification of tumours of soft tissue*. 5th Ed. Vol. 46: Soft Tissue and Bone. 2013. p. 10-12.
 48. Fisher SB, Chiang YJ, Feig BW, Cormier JN, Hunt KK, Torres KE, Roland CL. An Evaluation of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging System for Retroperitoneal Sarcomas Using the National Cancer Data Base (NCDB): Does Size Matter? *Am J Clin Oncol*. 2019;42(2):160-5.
 49. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, Sullivan DC, Jessup JM, Vrierley JD, Gaspar LE, Schilsky RL, Balch CM, Winchester DP, Asare EA, Madera M, Gress DM, Meyer LR. *AJCC cancer staging manual*. xxx: Springer International Publishing, 2017.

50. Broders AC. Squamous cell epithelioma of the lip. A study of 537 cases. *JAMA*. 1920;74:656-64.
51. Neuville A, Chibon F, Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas: from histological to molecular assessment. *Pathology*. 2014;46(2):113-20.
52. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, de Mascarel A, Goussot JF, David M, Bonichon F, Lagarde C. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer*. 1984;33(1):37-42.
53. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Nguyen BB, Terrier P, Collin F, Vilain MO, Mandard AM, Le Doussal V, Leroux A, Jacquemier J, Duplay H, Sastre-Garau X, Costa J. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*. 1997;15(1):350-62.
54. Nassif NA, Tseng W, Borges C, Chen P, Eisenberg B. Recent advances in the management of liposarcoma. *F1000Res*. 2016;5:2907.
55. Dei Tos AP. Liposarcomas: diagnostic pitfalls and new insights. *Histopathology*. 2014;64(1):38-52.
56. de Vreeze RS, de Jong D, Tielen IH, Ruijter HJ, Nederlof PM, Haas RL, van Coevorden F. Primary retroperitoneal myxoid/round cell liposarcoma is a nonexisting disease: an immunohistochemical and molecular biological analysis. *Mod Pathol*. 2009 Feb;22(2):223-31.

57. Setsu N, Miyake M, Wakai S, Nakatani F, Kobayashi E, Chuman H, Hiraoka N, Kawai A, Yoshida A. Primary retroperitoneal myxoid liposarcomas. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(9):1286-90.
58. Wang L, Ren W, Zhou X, Sheng W, Wang J. Pleomorphic liposarcoma: a clinicopathological, immunohistochemical and molecular cytogenetic study of 32 additional cases. *Pathol Int*. 2013;63(11):523-31.
59. Italiano A, Bianchini L, Keslair F, Bonnafous S, Cardot-Leccia N, Coindre JM, Dumollard JM, Hofman P, Leroux A, Mainguené C, Peyrottes I, Ranchere-Vince D, Terrier P, Tran A, Gual P, Pedeutour F. HMGA2 is the partner of MDM2 in well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas whereas CDK4 belongs to a distinct inconsistent amplicon. *Int J Cancer*. 2008;122(10):2233-41.
60. Louis-Brennetot C, Coindre JM, Ferreira C, Pérot G, Terrier P, Aurias A. The CDKN2A/CDKN2B/CDK4/CCND1 pathway is pivotal in well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma oncogenesis: an analysis of 104 tumors. *Genes Chromosomes Cancer*. 2011;50(11):896-907.
61. Lee SE, Kim YJ, Kwon MJ, Choi DI, Lee J, Cho J, Seo SW, Kim SJ, Shin YK, Choi YL. High level of CDK4 amplification is a poor prognostic factor in well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma. *Histol Histopathol*. 2014;29(1):127-38.

62. Sirvent N, Coindre JM, Maire G, Hostein I, Keslair F, Guillou L, Ranchere-Vince D, Terrier P, Pedeutour F. Detection of MDM2-CDK4 amplification by fluorescence in situ hybridization in 200 paraffin-embedded tumor samples: utility in diagnosing adipocytic lesions and comparison with immunohistochemistry and real-time PCR. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(10):1476-89.
63. Creytens D, van Gorp J, Ferdinande L, Speel EJ, Libbrecht L. Detection of MDM2/CDK4 amplification in lipomatous soft tissue tumors from formalin-fixed, paraffin-embedded tissue: comparison of multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) and fluorescence in situ hybridization (FISH). *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2015;23(2):126-33.
64. Shimada S, Ishizawa T, Ishizawa K, Matsumura T, Hasegawa T, Hirose T. The value of MDM2 and CDK4 amplification levels using real-time polymerase chain reaction for the differential diagnosis of liposarcomas and their histologic mimickers. *Hum Pathol.* 2006;37(9):1123-9.
65. Weaver J, Downs-Kelly E, Goldblum JR, Turner S, Kulkarni S, Tubbs RR, Rubin BP, Skacel M. Fluorescence in situ hybridization for MDM2 gene amplification as a diagnostic tool in lipomatous neoplasms. *Mod Pathol.* 2008;21(8):943-9.

66. Binh MB, Sastre-Garau X, Guillou L, de Pinieux G, Terrier P, Lagacé R, Aurias A, Hostein I, Coindre JM. MDM2 and CDK4 immunostainings are useful adjuncts in diagnosing well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma subtypes: a comparative analysis of 559 soft tissue neoplasms with genetic data. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(10):1340-7.
67. Zhang H, Erickson-Johnson M, Wang X, Oliveira JL, Nascimento AG, Sim FH, Wenger DE, Zamolyi RQ, Pannain VL, Oliveira AM. Molecular testing for lipomatous tumors: critical analysis and test recommendations based on the analysis of 405 extremity-based tumors. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(9):1304-11.
68. Thway K, Flora R, Shah C, Olmos D, Fisher C. Diagnostic utility of p16, CDK4, and MDM2 as an immunohistochemical panel in distinguishing well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas from other adipocytic tumors. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(3):462-9.
69. Dahlin DC, Beabout JW. Dedifferentiation of low-grade chondrosarcomas. *Cancer.* 1971;28(2):461-6.
70. Evans HL. Liposarcoma: a study of 55 cases with a reassessment of its classification. *Am J Surg Pathol.* 1979;3(6):507-23.

71. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Le Doussal V, Collin F, Ranchère D, Sastre X, Vilain MO, Bonichon F, N'Guyen Bui B. 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(10):1914-26.
72. Coindre JM, Pédeutour F, Aurias A. Well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas. *Virchows Arch*. 2010;456(2):167-79.
73. Evans HL, Khurana KK, Kemp BL, Ayala AG. Heterologous elements in the dedifferentiated component of dedifferentiated liposarcoma. *Am J Surg Pathol*. 1994;18(11):1150-7.
74. Coindre JM, Hostein I, Maire G, Derré J, Guillou L, Leroux A, Ghnassia JP, Collin F, Pedeutour F, Aurias A. Inflammatory malignant fibrous histiocytomas and dedifferentiated liposarcomas: histological review, genomic profile, and MDM2 and CDK4 status favour a single entity. *J Pathol*. 2004;203(3):822-30.
75. Dei Tos AP, Doglioni C, Piccinin S, Sciot R, Furlanetto A, Boiocchi M, Dal Cin P, Maestro R, Fletcher CD, Tallini G. Coordinated expression and amplification of the MDM2, CDK4, and HMGI-C genes in atypical lipomatous tumours. *J Pathol*. 2000;190(5):531-6.

-
76. Barretina J, Taylor BS, Banerji S, Ramos AH, Lagos-Quintana M, Decarolis PL, Shah K, Socci ND, Weir BA, Ho A, Chiang DY, Reva B, Mermel CH, Getz G, Antipin Y, Beroukhim R, Major JE, Hatton C, Nicoletti R, Hanna M, Sharpe T, Fennell TJ, Cibulskis K, Onofrio RC, Saito T, Shukla N, Lau C, Nelander S, Silver SJ, Sougnez C, Viale A, Winckler W, Maki RG, Garraway LA, Lash A, Greulich H, Root DE, Sellers WR, Schwartz GK, Antonescu CR, Lander ES, Varmus HE, Ladanyi M, Sander C, Meyerson M, Singer S. Subtype-specific genomic alterations define new targets for soft-tissue sarcoma therapy. *Nat Genet.* 2010;42(8):715-21.
77. Kanojia D, Nagata Y, Garg M, Lee DH, Sato A, Yoshida K, Sato Y, Sanada M, Mayakonda A, Bartenhagen C, Klein HU, Doan NB, Said JW, Mohith S, Gunasekar S, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Myklebost O, Yang H, Dugas M, Meza-Zepeda LA, Silberman AW, Forscher C, Tyner JW, Ogawa S, Koeffler HP. Genomic landscape of liposarcoma. *Oncotarget.* 2015;6(40):42429-44
78. Flynn NJ, Somasundaram R, Arnold KM, Sims-Mourtada J. The Multifaceted Roles of B Cells in Solid Tumors: Emerging Treatment Opportunities. *Target Oncol.* 2017;12(2):139-152.
79. Ishihara Y, Iijima H, Matsunaga K. Contribution of cytokines on the suppression of lung metastasis. *Biotherapy.* 1998;11(4):267-75.

80. Ishihara Y, Fujii T, Iijima H, Saito K, Matsunaga K. The role of neutrophils as cytotoxic cells in lung metastasis: suppression of tumor cell metastasis by a biological response modifier (PSK). *In Vivo*. 1998;12(2):175-82.
81. Beyer M, Schultze JL. Regulatory T cells: major players in the tumor microenvironment. *Curr Pharm Des*. 2009;15(16):1879-92.
82. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436-44.
83. Borregaard N. Neutrophils, from marrow to microbes. *Immunity*. 2010;33(5):657-70.
84. Tecchio C, Scapini P, Pizzolo G, Cassatella MA. On the cytokines produced by human neutrophils in tumors. *Semin Cancer Biol*. 2013;23(3):159-70.
85. Scapini P, Lapinet-Vera JA, Gasperini S, Calzetti F, Bazzoni F, Cassatella MA. The neutrophil as a cellular source of chemokines. *Immunol Rev*. 2000;177:195-203.
86. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
87. Ocana A, Nieto-Jiménez C, Pandiella A, Templeton AJ. Neutrophils in cancer: prognostic role and therapeutic strategies. *Mol Cancer*. 2017;16(1):137.

88. Shojaei F, Singh M, Thompson JD, Ferrara N. Role of Bv8 in neutrophil-dependent angiogenesis in a transgenic model of cancer progression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(7):2640-5.
89. Ruffell B, DeNardo DG, Affara NI, Coussens LM. Lymphocytes in cancer development: polarization towards pro-tumor immunity. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010;21(1):3-10.
90. Liang Y, Wang W, Li J, Guan Y, Que Y, Xiao W, Zhang X, Zhou Z. Combined Use of the Neutrophil-Lymphocyte and Platelet-Lymphocyte Ratios as a Prognostic Predictor in Patients with Operable Soft Tissue Sarcoma. *J Cancer*. 2018;9(12):2132-2139.
91. Riess L. Zur pathologischen anatomie des blutes. *Arch Anat Phys*. 1872;39:113-256.
92. Billroth T. *Lectures on surgical pathology and therapeutics: a handbook for students and practitioners*. London: The New Sydenham Society; 1878.
93. Karpatkin S, Pearlstein E. Role of platelets in tumor cell metastases. *Ann Intern Med*. 1981;95(5):636-41.
94. Lin RJ, Afshar-Kharghan V, Schafer AI. Paraneoplastic thrombocytosis: the secrets of tumor self-promotion. *Blood*. 2014;124(2):184-7.
95. Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(2):123-34.

96. Buergy D, Wenz F, Groden C, Brockmann MA. Tumor-platelet interaction in solid tumors. *Int J Cancer*. 2012;130(12):2747-60.
97. Schumacher D, Strilic B, Sivaraj KK, Wettschureck N, Offermanns S. Platelet-derived nucleotides promote tumor-cell transendothelial migration and metastasis via P2Y2 receptor. *Cancer Cell*. 2013;24(1):130-7.
98. Que Y, Qiu H, Li Y, Chen Y, Xiao W, Zhou Z, Zhang X. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is superior to neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor for soft-tissue sarcoma. *BMC Cancer*. 2015;15:648.
99. Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care*. 2003;48(8):783-5.
100. Zhou X, Du Y, Huang Z, Xu J, Qiu T, Wang J, Wang T, Zhu W, Liu P. Prognostic value of PLR in various cancers: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(6):e101119.
101. Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, Fletcher CD, Horgan PG, Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br J Cancer*. 2012;107(4):695-9.
102. Szkandera J, Gerger A, Liegl-Atzwanger B, Stotz M, Samonigg H, Friesenbichler J, Stojakovic T, Leithner A, Pichler M. The derived neutrophil/lymphocyte ratio predicts poor clinical outcome in soft tissue sarcoma patients. *Am J Surg*. 2015;210(1):111-6.

103. Neuhaus SJ, Barry P, Clark MA, Hayes AJ, Fisher C, Thomas JM. Surgical management of primary and recurrent retroperitoneal liposarcoma. *Br J Surg*. 2005;92(2):246-52.
104. Wu YX, Liu JY, Liu JJ, Yan P, Tang B, Cui YH, Zhao YL, Shi Y, Hao YX, Yu PW, Qian F. A retrospective, single-center cohort study on 65 patients with primary retroperitoneal liposarcoma. *Oncol Lett*. 2018;15(2):1799-810.
105. Ikeguchi M, Urushibara S, Shimoda R, Saito H, Wakatsuki T. Surgical treatment of retroperitoneal liposarcoma. *Yonago Acta Med*. 2014;57(4):129-32.
106. Luo P, Cai W, Yang L, Wu Z, Chen Y, Zhang R, Yan W, Shi Y, Wang C. Retroperitoneal dedifferentiated liposarcoma: Analysis of 61 cases from a large institution. *J Cancer*. 2018;9(21):3831-8.
107. Gronchi A, Lo Vullo S, Fiore M, Mussi C, Stacchiotti S, Collini P, Lozza L, Pennacchioli E, Mariani L, Casali PG. 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.
108. Dalal KM, Kattan MW, Antonescu CR, Brennan MF, Singer S. Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk. *Ann Surg*. 2006;244(3):381-91.

109. Mansfield SA, Pollock RE, Grignol VP. Surgery for Abdominal Well-Differentiated Liposarcoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(1):1.
110. Ecker BL, Peters MG, McMillan MT, Sinnamon AJ, Zhang PJ, Fraker DL, Levin WP, Roses RE, Karakousis GC. Preoperative radiotherapy in the management of retroperitoneal liposarcoma. *Br J Surg*. 2016;103(13):1839-46.
111. Kattan MW, Leung DH, Brennan MF. Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific death. *J Clin Oncol*. 2002;20(3):791-6.
112. Gronchi A, Miceli R, Shurell E, Eilber FC, Eilber FR, Anaya DA, Kattan MW, Honoré C, Lev DC, Colombo C, Bonvalot S, Mariani L, Pollock RE. Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific overall survival and disease-free survival nomograms built on major sarcoma center data sets. *J Clin Oncol*. 2013;31(13):1649-55.
113. 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*. 2018;117(1):99-104.
114. Cho MS, Bottsford-Miller J, Vasquez HG, Stone R, Zand B, Kroll MH, Sood AK, Afshar-Kharghan V. Platelets increase the proliferation of ovarian cancer cells. *Blood*. 2012;120(24):4869-72.

115. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, Leibowitz-Amit R, Sonpavde G, Knox JJ, Tran B, Tannock IF, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(6):dju124.
116. Luo P, Cai W, Yang L, Chen S, Wu Z, Chen Y, Zhang R, Shi Y, Yan W, Wang C. Prognostic significance of pretreatment lymphocyte/monocyte ratio in retroperitoneal liposarcoma patients after radical resection. *Cancer Manag Res.* 2018;10:4727-34.
117. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2005;91(3):181-4.
118. Aguiar S Jr, da Cunha IW, Lopes A. Genomic expression, chemotherapy response, and molecular targets in soft tissue sarcomas of the extremities: promising strategies for treatment selection. *J Surg Oncol.* 2010;101(1):92-6.
119. Qiang G, Liang C, Xiao F, Yu Q, Wen H, Song Z, Tian Y, Shi B, Guo Y, Liu D. Prognostic significance of platelet-to-lymphocyte ratio in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2016;9:869-76.