

I liposarcomi retroperitoneali

R. FAMÀ, G. TIRONE*, G. BERLANDA, C. PREZZI, M. SILVESTRI, C. ECCHER

RIASSUNTO: I liposarcomi retroperitoneali.

R. FAMÀ, G. TIRONE, G. BERLANDA, C. PREZZI, M. SILVESTRI,
C. ECCHER

Il liposarcoma è l'istotipo più frequente tra i rari tumori maligni del retroperitoneo. Tale neoplasia ha la spiccata tendenza a recidivare dopo asportazione chirurgica, raramente a metastatizzare. La recidiva mostra generalmente un comportamento più aggressivo della malattia primitiva con maggiore tendenza ad infiltrare gli organi vicini. La sintomatologia compare spesso tardivamente ed il segno di esordio è molto frequentemente la massa addominale palpabile. Lo studio preoperatorio implica l'uso della TC e della RMN.

La terapia vede nelle chirurgia resettiva o citoreduttiva l'unico strumento in grado di modificare la storia naturale in termini di sopravvivenza e di recidiva locale. La prognosi è severa, con una sopravvivenza a 5 anni variabile tra il 12 ed il 50% nelle varie casistiche. Fattori prognostici importanti sono il grado della neoplasia ed il trattamento chirurgico radicale.

Dal 1990 al 2001 sono stati eseguiti presso l'U.O. degli Autori 32 interventi per neoplasie maligne del retroperitoneo su 19 pazienti, in 7 di questi la neoplasia era un liposarcoma (4 uomini e 3 donne). Il numero complessivo di interventi per liposarcoma retroperitoneale è stato di 15. Quattro pazienti sono stati sottoposti ad un secondo intervento per recidiva, di questi 3 ad un terzo intervento ed 1 ad un quarto. In 11 casi su 15 è stata eseguita una exeresi della neoplasia. La sopravvivenza media è stata di 4 anni e 2 mesi. La radioterapia intraoperatoria, eseguita in 3 pazienti, sembra poter offrire dei vantaggi sul controllo locale della malattia e quindi sulla sopravvivenza. Un follow-up precoce con TC e RMN è giustificato dalla possibile reseccabilità delle eventuali recidive.

SUMMARY: Retroperitoneal liposarcomas.

R. FAMÀ, G. TIRONE, G. BERLANDA, C. PREZZI, M. SILVESTRI,
C. ECCHER

Liposarcoma is the most frequent histotype of the rare and malignant retroperitoneal tumours. This neoplasm has a remarkable tendency to recurrence after surgical excision, rarely to metastasize. Recurrence usually shows a more aggressive behaviour than primitive disease with a higher tendency to penetrate into adjacent organs. The symptomatology often appears late and the first sign is frequently a palpable abdominal mass. Preoperative study involves using CT and MRI.

The surgical resection is the only tool able to modify natural history with regard to survival and local recurrence. Prognosis is severe, with a survival of 5 years, variable from 12 to 50% in the different series. A very important prognostic factor is the degree of tumour and radical surgical treatment.

From 1990 to 2001, 32 operations for malignant retroperitoneal tumors were performed by our surgical unit in 19 patients; in 7 of them the tumor was a liposarcoma (4 male and 3 female). Total operations for retroperitoneal liposarcoma were 15, in 4 patients a second operation was performed for recurrence, in 3 a third operation and in 1 a fourth. Eleven cases out of 15 have undergone exeresis of sarcoma. Average survival consisted in 4 years and 2 months. Intraoperative radioterapy, performed in 3 patients, perhaps is able to offer some advantages in relation to local control of the disease and of the survival. A possible resection of eventual recurrence justifies a early follow up with CT and MRI.

KEY WORDS: Tumori retroperitoneali - Liposarcoma.
Retroperitoneal tumors - Liposarcoma.

Premessa

I tumori retroperitoneali primitivi sono neoplasie rare con un'incidenza variabile in letteratura dallo 0,01% allo 0,2% di tutti i tumori (1, 2). Sono costi-

tuiti da un gruppo eterogeneo di neoplasie tra le quali l'istotipo più frequente è il liposarcoma, con un'incidenza oscillante nelle varie casistiche tra il 25% ed il 64% (3-7). Tale neoplasia raramente tende a metastatizzare ma, sottoposta a trattamento chirurgico, ha un'elevata tendenza alla recidiva locoregionale.

Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari - Provincia Autonoma di Trento
Ospedale di Trento - Presidio Ospedaliero S.Chiara
U.O. Chirurgia Generale II Divisione
con Sezione di Chirurgia Toracica
(Direttore: Prof. C. Eccher)
*Regione Marche-Azienda Sanitaria Locale n° 11
Ospedale di Fermo
U.O. Chirurgia Generale
(Direttore: Dott. G. Tirone)

© Copyright 2003, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Casistica

Dal 1990 al 2001 sono stati eseguiti nelle nostra U.O. 32 interventi per neoplasie maligne del retroperitoneo su 19 pazienti;

in 7 di questi la neoplasia era una liposarcoma, in 4 uno schwannoma maligno, in 3 un leiomiomasarcoma, in 2 un fibromiosarcoma, in 2 un condrosarcoma, in uno un sarcoma di Ewing (Tab. 1).

TABELLA 1 - ISTOLOGIA DEI TUMORI RETROPERITONEALI.

<i>Istologia</i>	<i>Pazienti</i>	<i>%</i>
Liposarcoma	7	36.8
Schwannoma	4	21.1
Leiomiomasarcoma	3	13.8
Fibrosarcoma	2	10.5
Condrosarcoma	2	10.5
Sarcoma di Ewing	1	5.3
<i>Totale</i>	<i>19</i>	<i>100</i>

Dei 7 pazienti con liposarcoma, 4 erano uomini e 3 donne. L'età media è stata di 67 anni (da 46 a 86). Tutti questi pazienti sono giunti alla nostra osservazione per dolore addominale e/o massa addominale palpabile (Tab. 2).

TABELLA 2 - SINTOMATOLOGIA DEI LIPOSARCOMI NELLA PRESENTE CASISTICA.

<i>Sintomi</i>	<i>%</i>
Massa addominale palpabile	85
Dolore addominale	71
Febbre	28
Perdita di peso	28

La diagnosi è stata sempre fatta con la TC o la RMN.

Complessivamente sono stati eseguiti 15 interventi per liposarcoma retroperitoneale, di questi 4 per recidiva, 3 per seconda recidiva ed 1 per terza recidiva. In 11 casi è stato possibile eseguire un'exeresi completa della neoplasia, in 2 casi una riduzione di massa, in 2 casi soltanto una laparotomia esplorativa. Il primo intervento è stato una exeresi della neoplasia in 6 casi ed una laparotomia esplorativa in un caso. In 4 pazienti su 6 sottoposti ad intervento radicale si è manifestata una recidiva. Tutti sono stati sottoposti ad exeresi della recidiva e, di questi, 3 hanno manifestato a distanza una seconda recidiva trattata con una exeresi, una riduzione di massa ed una laparotomia esplorativa. Il paziente sottoposto ad exeresi ha manifestato una terza recidiva trattata con una riduzione di massa. In un caso è stato necessario eseguire una resezione di colon, in un altro una ovariectomia, in un altro ancora una orchietomia (nei primi due casi per infiltrazione diretta, nel terzo caso per infiltrazione del funicolo spermatico).

In 3 pazienti è stata associata all'exeresi chirurgica della neoplasia la radioterapia intraoperatoria (IORT) da 15 a 20 Gy.

Non si sono registrate significative complicanze chirurgiche postoperatorie. Un solo paziente è deceduto circa 20 giorni dopo l'intervento per recidiva a causa di complicanze respiratorie.

Il tempo medio di manifestazione della prima recidiva (4 casi) è stato di 24 mesi (da 8 a 48 mesi), della seconda recidiva (3 casi) di 18 mesi (da 14 a 24 mesi), del caso di terza recidiva di 62 mesi.

La sopravvivenza media è stata di 4 anni e 2 mesi, superiore a quella ottenuta negli altri tipi istologici di tumore retroperitoneale maligno (Tab. 3).

TABELLA 3 - SOPRAVVIVENZA MEDIA NEI TUMORI RETROPERITONEALI MALIGNI.

<i>Istologia</i>	<i>Casi</i>	<i>Sopravvivenza</i>
Liposarcoma	7	50
Leiomiomasarcoma	3	38
Fibrosarcoma	2	24
Schwannoma	4	21
Condrosarcoma	2	15

La sopravvivenza media è risultata più elevata nei 5 casi di liposarcoma a bassa malignità (5 anni e 2 mesi) rispetto a quelli ad alta malignità (1 anno e 9 mesi). Inoltre quella dei pazienti sottoposti ad exeresi più IORT è stata di 5 anni e 10 mesi, superiore a quella dei pazienti sottoposti alla sola exeresi che è stata di 3 anni e 10 mesi.

Discussione e conclusioni

I liposarcomi retroperitoneali presentano una maggiore incidenza tra la quarta e la sesta decade di vita, con picco nella quinta e maggior frequenza nel sesso maschile. Sono caratterizzati da un'elevata tendenza alla recidiva locoregionale ma raramente metastatizzano. In letteratura la percentuale di recidiva locale dopo chirurgia radicale è segnalata tra il 35% e l'85% (3, 5, 6, 9, 10). Pur presentando lo stesso istotipo del tumore originario, la recidiva risulta biologicamente più aggressiva mostrando una maggiore tendenza all'infiltrazione (8, 9).

Dal punto di vista anatomopatologico i liposarcomi vengono generalmente suddivisi in:

- liposarcomi ben differenziati;
- liposarcomi mixoidi;
- liposarcomi a cellule rotonde;
- liposarcomi pleomorfi (altamente indifferenziati ed anaplastici).

I liposarcomi ben differenziati ed i mixoidi presentano generalmente invasività localizzata e tendono a dare recidive locali, ma raramente metastatizzano. Le recidive possono svilupparsi anche dopo anni. Al contrario, i liposarcomi a cellule rotonde e quelli pleomorfi possono essere altamente aggressivi, caratterizzati da recidive locoregionali più frequenti e talvolta da metastasi a distanza. Un'altra classificazione molto seguita divide i liposarcomi come gli altri sarcomi retroperitoneali in basso (I) e medio - alto (II/III) grado di malignità (5). Spesso sono presenti più isotipi nello stesso tumore, specie quando questo è di dimensioni notevoli.

Tali neoplasie sono spesso formite di pseudocapsula, anche se è possibile che l'infiltrazione tumorale la superi.

Questi tumori possono rimanere a lungo asintomatici, espandendosi nel tessuto retroperitoneale e manifestandosi in fase avanzata come massa "addominale" palpabile. Possono quindi raggiungere imponenti dimensioni prima di dar luogo ad una sintomatologia variegata, correlata alla occupazione di spazio ed alla

compressione, dislocazione e talora infiltrazione degli organi vicini. Si possono avere disturbi gastroenterici, come alterazioni dell'alvo e vomito (8,13), o sintomi urinari, come disuria o ematuria, epatomegalia, edema agli arti inferiori da compressione cavale, vaghi dolori addominali e segni di neuropatia periferica legati principalmente a compressione dei plessi lombari o pelvici. Il dolore è il sintomo che più frequentemente accompagna tali neoplasie ed è correlato alle loro dimensioni. Altri sintomi possono essere febbricola, anemia calo ponderale ed astenia.

Essendo i sintomi aspecifici, spesso vi è un discreto lasso di tempo tra l'inizio della sintomatologia e la diagnosi, stimato da alcuni Autori tra le 3 settimane ed un anno (8).

La diagnosi strumentale viene solitamente fatta con la TC, che è in grado di valutare l'estensione ed i rapporti della neoformazione (11). La neoplasia appare come massa eterogenea, caratterizzata dall'alternarsi di aree a densità adiposa con aree a densità elevata e talora sepimenti. La RMN può apportare qualche dato per una migliore definizione della massa e dei suoi rapporti con gli organi vicini.

Il trattamento è essenzialmente chirurgico. Poca rilevanza sembrano avere, dai dati di letteratura, la chemioterapia e la radioterapia esterna (12, 13).

Raramente tali pazienti muoiono per metastasi a distanza, più frequentemente per avanzamento loco-regionale della neoplasia. I principali fattori che influenzano la frequenza e la precocità della recidiva sono costituiti in primo luogo dal grado di differenziazione e quindi dalla radicalità dell'intervento chirurgico (2). La prognosi è molto severa, con una sopravvivenza a 5 anni compresa tra il 12% ed il 50% dopo asportazione chirurgica radicale e che scende intorno al 5% se l'exeresi non è stata radicale (3, 5, 14). Le neoplasie ad alto grado di malignità presentano una sopravvivenza a 5 anni pari al 25% contro quelle a

basso grado di malignità pari al 64% (6, 8, 13).

Numerosi fattori limitano spesso la possibilità di eseguire una chirurgia radicale. Tra questi i più importanti:

- i liposarcomi si presentano più frequentemente come grandi masse a causa del ritardo con cui vengono di solito diagnosticati;
 - queste masse contraggono rapporti di stretta contiguità ed anche di continuità con gli organi retroperitoneali, e talvolta intraperitoneali, che possono obbligare a resezioni allargate;
 - la loro tendenza ad infiltrare il retroperitoneo rende spesso difficile ottenere margini di resezione indenni.
- Tutti questi caratteri contribuiscono alla spiccata tendenza di queste neoplasie alla recidiva locale.

Qualora non sia possibile procedere ad un'exeresi radicale, è comunque indicata una demolizione a scopo citoreducitivo, associata spesso a miglioramento della sintomatologia e della prognosi (8, 15). La comparsa di recidiva deve essere trattata chirurgicamente come la malattia primaria (15).

Particolarmente interessante appare il ruolo della radioterapia intraoperatoria, di cui alcuni studi riportano un effetto favorevole sia in termini di sopravvivenza che in termini soprattutto di controllo locale della malattia, con il pregio di evitare gli effetti tossici della radioterapia esterna postoperatoria (16, 26). Anche nella nostra limitata esperienza sembrerebbe esserci una migliore sopravvivenza nei pazienti sottoposti ad exeresi della neoplasia e IORT.

La storia naturale di tale patologia rende ragione dei ripetuti interventi chirurgici tesi all'asportazione delle recidive con l'intento di migliorare la sopravvivenza. A tal fine deve quindi essere effettuato uno stretto follow-up con TC o RMN, ogni 6 mesi per i primi 2 anni e successivamente ogni anno.

Bibliografia

1. Armstrong JR, Cohn I: Primary malignant retroperitoneal tumors. *Am J Surg* 1996;110:937.
2. Bengmark S, Kafstrom L et al.: Retroperitoneal sarcoma treated by surgery. *J Surg Oncol* 1980; 14: 307.
3. Alvarenga JC, Ball AB, Fisher C, Fryatt I, Jones L, Thomas JM: Limitations of surgery in the treatment of retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg* 1991; 78(8): 912-916.
4. Binder SC: Retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg* 1978; 187-259.
5. van Doorn RC, Gallee MP, Hart AA, Gortzak E, Rutgers EJ, van Coevorden F, Keus RB, Zoetmulder FA: Resectable retroperitoneal soft tissue sarcomas. The effect of extent of resection and postoperative radiotherapy on local tumor control. *Cancer* 1994; 73(3): 637-642.
6. Bautista N, Su W, O'Connell TX: Retroperitoneal soft-tissue sarcomas: prognosis and treatment of primary and recurrent disease. *Am Surg* 2000; 66(9): 832-836.
7. Heslin MJ, Lewis JJ, Nadler E, Newman E, Woodruff JM, Casper ES, Leung D, Brennan MF: *J Clin Oncol* 1997; 15(8): 2832-2839.
8. Lauretti S, Cappa M et al.: Liposarcoma del retroperitoneo. *Min Chir* 1998; 53:77-81.
9. Zanon G, Ficarra V et al.: Trattamento chirurgico di un voluminoso liposarcoma mixoide retroperitoneale plurirecidivo. *Acta Chir It* 1997; 53: 390-396.
10. Jaques DP, Coit DG, Hajdu SI, Brennan MF: Management of primary and recurrent soft-tissue sarcoma of the retroperitoneum. *Ann Surg* 1990; 212(1): 51-59.

11. Alfidi BL. Wechsler computed tomography of the retroperitoneal space. *Radiol Clin North Am* 1977; 15: 377.
12. Singer S, Corson JM, Demetri GD, Healey EA, Marcus K, Eberlein TJ: Prognostic factors predictive of survival for truncal and retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *Ann Surg* 1995; 221(2): 185-195.
13. Storm FK, Mahvi DM: Diagnosis and management of retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *Ann Surg* 1991; 214(1): 2-10.
14. Jenkins MP, Alvaranga JC, Thomas JM: The management of retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 1996; 32A(4): 622-626.
15. Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF: Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patient treated and followed at a single Institution. *Ann Surg* 1998; 228(3): 355-365
16. Pelton JJ, Lanciano RM et al.: The influence of surgical margins on advanced cancer treated with intraoperative radiation therapy and surgical resection. *J Surg Oncol* 1993; 53(1): 30-35.
17. Bussiers E, Stockle EP, Richaud PM, Avril AR, Kind MM, Kantor G, Coindre JM, Nguyen Bui B: Retroperitoneal soft-tissue sarcomas: a pilot study of intraoperative radiation therapy. *J Surg Oncol* 1996; 62(1): 49-56.
18. Clark JA, Tepper JE. Role of radiation therapy in retroperitoneal sarcomas. *Oncol* 1996; 10(12): 1867-1872.
19. Willett CG, Suit HD, Tepper JE, Mankin HJ, Convery K, Rosenberg AL, Wood WC: *Cancer* 1991; 68(2): 278-283.
20. Willeke F, Eble MJ, Lehnert T, Schwarzbach M, Hinz U, Wannemacher M, Herfarth C: Intraoperative radiotherapy within the treatment concept of retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Chirurg* 1995; 66(9): 899-904.
21. Sindlar WF, Kinsella TJ, Chen PW, DeLaney TF, Tepper JE, Rosenberg SA, Glatstein E: Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized, clinical trial. *Arch Surg* 1993; 128(4): 402-410.
22. Alektiar KM, Hu K, Anderson L, Brennan MF, Harrison LB: High-dose-rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) for retroperitoneal sarcomas. *Int J Radit Oncol Biol Phys* 2000; 47(1): 157-163.
23. Petersen IA, Haddock MG, Donohue JH, Nagorney DM, Grill JP, Sargent DJ, Gunderson LL: Use of intraoperative electron beam radiotherapy in the management of retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Int J Radit Oncol Biol Phys* 2002; 52(2): 469-475.
24. Gieschen HL, Spiro IJ, Suit HD, Ott MJ, Rattner DW, Ancukiewicz M, Willett CG: Long-term results of intraoperative electron beam radiotherapy for primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Int J Radit Oncol Biol Phys* 2001; 50(1): 127-131.
25. Lehnert T, Schwarzbach M, Willeke F, Treiber M, Hinz U, Wannemacher MM, Herfarth C: *Eur J Surg Oncol* 2000; 26 Suppl A: S21-24.
26. Dubois JB, Debrigode C, Hay M, Gely S, Rouanet P, Saint-Aubert B, Pujol H: Intraoperative radiotherapy in soft tissue sarcomas. *Radiother Oncol* 1995; 34(2): 160-163.