

Istiocitoma fibroso maligno. Caso clinico

A. MORLINO, M.T. ROSSI, T. FABRIZIO¹, F. SCUTARI

RIASSUNTO: Istiocitoma fibroso maligno. Caso clinico.

A. MORLINO, M.T. ROSSI, T. FABRIZIO, F. SCUTARI

L'istiocitoma fibroso maligno è un sarcoma aggressivo dei tessuti molli, che compare più frequentemente nei muscoli degli arti e nella cavità addominale o nel retroperitoneo di giovani adulti. È di difficile diagnosi pre-operatoria e ha una prognosi sfavorevole in alcuni casi. Questo lavoro riporta il caso di un paziente di 94 anni con istiocitoma ad origine cutanea e sottolinea l'importanza della diagnosi precoce ai fini della curabilità.

SUMMARY: Malignant fibrous histiocytoma. Case report.

A. MORLINO, M.T. ROSSI, T. FABRIZIO, F. SCUTARI

Malignant fibrous histiocytoma (MFH) is an aggressive soft tissue sarcoma, that most frequently occurs in the muscles of the extremities and in abdominal or in retroperitoneal space of young adults. It is seldom confined to the skin and subcutaneous tissue. It is rarely diagnosed before excision and pathological exam, and has an unfavorable prognostic in some cases. This work reports the case of a 94 years old patient with originally cutaneous MFH stressing the importance of the early diagnosis.

KEY WORDS: Istiocitoma fibroso maligno - Aspetti istopatologici - Chirurgia.
Malignant fibro-histocytoma - Pathological features - Surgery.

Introduzione

L'istiocitoma fibroso maligno (*malignant fibrous histiocytoma*, MFH) è un tumore la cui genesi rimane ancora oggi sconosciuta. L'origine cellulare e il cambiamento pleiomorfico cellulare verso un'evoluzione maligna non sono stati ancora chiariti. Variabilità degli aspetti istologici sono osservati in molti sarcomi della cartilagine e dell'osso e in alcuni linfomi maligni renali. Questi cambiamenti caratterizzano diversi sottotipi: condrosarcoma, leiomiomasarcoma, raiomomasarcoma e liposarcoma osteogenico. L'MFH è stato considerato pertanto un tumore dalle caratteristiche istopatologiche particolari. Con metodi diagnostici biologici molecolari è possibile valutare le caratteristiche istologiche ed i mutamenti della differenziazione cellulare in molti sarcomi.

La sensibilità del MFH alla radioterapia ed alla chemioterapia è scarsa. Un controllo locale di malattia è possibile nel 70-90% dei casi se una diagnosi corretta ed una estesa resezione vengono effettuate tempestivamente. Per il trattamento dei sarcomi dell'osso e dei tessuti molli una diagnosi e un trattamento precoci sono estremamente importanti.

Il sottotipo istologico, la localizzazione e lo stadio sono fattori prognostici indipendenti. La resezione chirurgica e la radioterapia sono le uniche modalità di trattamento per un significativo risultato sulla sopravvivenza.

Caso clinico

Nel mese di gennaio 2008, presso l'U.O.C. di Chirurgia Generale dell'Azienda Ospedaliera Ospedale "San Carlo" di Potenza, giunge alla nostra osservazione un paziente di 94 anni con di una lesione in regione sovraclaveare destra sulla quale è stata precedentemente eseguita una biopsia diagnostica per istiocitoma.

L'esame obiettivo conferma la presenza della lesione, di circa 5-6 cm di diametro, con ulcerazione centrale, fondo eroso ricoperto da fibrina, margini eritematosi e rilevati (Fig. 1).

Gli esami di laboratorio sono nella norma. I markers tumorali sono negativi. L'esame Rx torace evidenzia ispessimenti fibrotici apico-sottoapicali a destra e una scleroectasia aortica.

Azienda Ospedaliera Ospedale "San Carlo", Potenza
U.O.C. Chirurgia Generale
CROB, Rionero in Vulture (Pz)
¹Chirurgia Plastica

© Copyright 2010, CIC Edizioni Internazionali, Roma



Fig. 1 - Lesione delle dimensioni di 5-6 cm di diametro, con ulcerazione centrale, fondo eroso ricoperto da fibrina, margini eritematosi e rilevati.

L'ecografia delle parti molli descrive una neoformazione necrotica, disomogeneamente vascolarizzata, di circa 5,7x3,5x4,5 cm, nella regione sovraclaveare e nel triangolo cervicale posteriore infiltrante il muscolo trapezio, ma con piani di clivaggio apparentemente conservati con l'asse carotideo-giugulare omolaterale, a circa 1 cm di distanza ed a meno di 5 mm dall'asse succlavio omolaterale.

La TC del collo e del torace è diagnostica per neoformazione con *enhancement* dopo iniezione di mezzo di contrasto (m.d.c.).

La RM della spalla destra, senza e dopo somministrazione di m.d.c., conferma l'infiltrazione del muscolo trapezio e la conservazione dei piani di clivaggi adiposi con l'asse carotido-giugulare omolaterale (Figg. 2 A-B).

Il paziente viene sottoposto ad intervento chirurgico. Si procede ad ampia demolizione della regione claveoascellare destra con sacrificio di alcuni nervi del plesso brachiale. La neoplasia è fortemente adesa alla vena giugulare interna (Fig. 3A), la cui parete viene in parte sacrificata. Si procede ad asportazione di parti infiltrate dei muscoli cleidomastoideo, trapezio, scaleno anteriore con decorticazione periostale della superficie inferiore della clavicola destra (Fig. 3B).

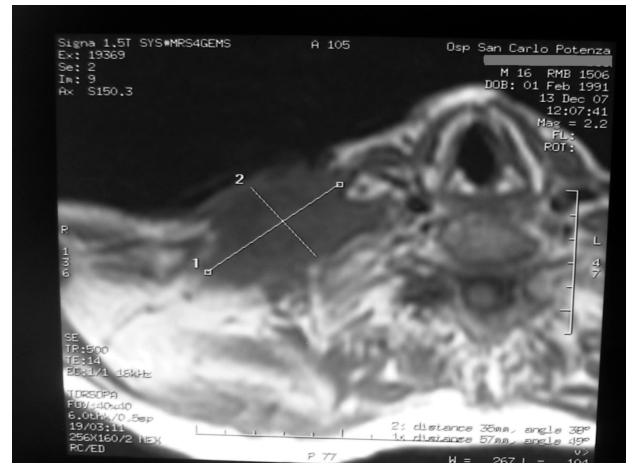


Fig. 2 A-B - RM della spalla destra: infiltrazione del muscolo trapezio; conservazione dell'asse carotido-giugulare.



Fig. 3 A-B - Rapporti tra neoplasia e vena giugulare interna (A) e muscoli (B).



Fig. 4 - Plastica con lembo mio-cutaneo del muscolo pettorale maggiore "ad isole".

piamente accettato come specifico isotipo di sarcoma dei tessuti molli (STS) (5-7).

La descrizione microscopica è stata riconosciuta universalmente come l'esame fondamentale per la diagnosi di MFH, con quattro varianti: mixoide, a cellule giganti, infiammatorio e angiomatoide; le ultime tre sono rare, descritte e morfologicamente definite fra il 1972 e il 1979. Da allora il MFH è stato accettato generalmente come il tipo più comune di STS (8-12).

L'originale classificazione OMS (19) dei tumori fibroistiocitici del 2005 è riportata nella Tabella 1. Tuttavia, per anni, ci sono state discussioni circa l'istogenesi o la linea di differenziazione mostrata dal MFH (13-15). Tra le varie teorie che sono state proposte, ci sono quelle di un tumore fibroblastico o di un tumore doppio fibroblastico-istiocitario o di origine dalle cellule mesenchimali primitive capaci di grande variabilità di dif-

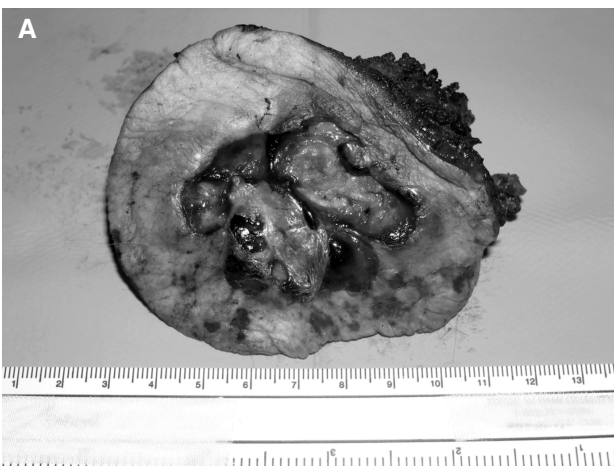


Fig. 5 A-B - Aspetto anteriore (A) e posteriore (B) della neoformazione asportata.

Si confezionò plastica con lembo mio-cutaneo del muscolo pettorale maggiore "ad isole" (Fig. 4). Vengono posizionati due drenaggi in aspirazione, successivamente rimossi rispettivamente in 4ª giornata ed in 5ª giornata post-operatoria. Il decorso è senza complicanze ed il paziente viene dimesso in 9ª giornata.

L'esame istologico definitivo conferma la diagnosi di istiocitoma fibroso maligno pleomorfo/sarcoma pleomorfo indifferenziato di alto grado con ulcerazione dell'epidermide, infiltrante l'ipoderma e localmente fasci di fibre muscolari (Fig. 5), con estese aree di necrosi e 5 linfonodi con iperplasia linfonodale; i margini laterali sono indenni da neoplasia.

Discussione

L'istiocitoma fibroso maligno (MFH) è stato descritto per la prima volta nel 1960 (1-3). Dopo la pubblicazione di Kempson e Kyriakos del 1972 (4), l'MFH è stato am-

ferenziato. Nessuna di queste teorie è stata accettata universalmente malgrado la vasta applicazione di metodi diagnostici, compresi la microscopia elettronica, l'istochimica, immunohistochemica e la citogenetica.

Uno studio retrospettivo americano pubblicato nel 2001 (16) ed eseguito su 100 pazienti affetti da MFH ha dimostrato come il più comune istiocitoma fibroso maligno può essere subclassificato secondo diversi criteri e che tale "tipizzazione" è clinicamente importante. Infatti i risultati presentati nel lavoro americano hanno confermato che il STS pleomorfo miogenico è il più aggressivo.

Un altro studio giapponese eseguito su 25 pazienti di età superiore a 65 anni ha dimostrato come nei pazienti anziani il trattamento chirurgico deve essere effettuato con più ampi margini di resezione e preferibilmente per neoplasie di basso grado. Infatti questi tumori,

TABLE 1 - CLASSIFICAZIONE WHO 2005 DEI TUMORI FIBROISTIOCITICI (in originale).

Benign
1. Fibrous histiocytoma (FH), synonym: dermatofibroma (DF)
1a. Cellular fibrous histiocytoma (CFH)
1b. Atypical (pseudosarcomatous) fibroushistiocytoma (APFH)
1c. Aneurysmatic (also termed hemosiderotic) fibrous histiocytoma (AFH)
1d. Epithelioid fibrous histiocytoma (EFH)
2. Dermatofibroma (synonym: plaque-like dermal fibromatosis) (DMF)
3. Benign (juvenile) xanthogranuloma (XG)
Intermediate
4. Plexiform fibrohistiocytic tumor
5. Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)
6. Atypical fibroxanthoma (AFX)
Malignant
7. Malignant fibrous histiocytoma (MFH)

sia di basso che di alto grado, devono essere escissi completamente per evitare recidive e quindi ulteriori trattamenti chirurgici (17).

Nei pazienti con tumori metastatici l'associazione di gemcitabina e docetaxel rappresenta un trattamento che aumenta le possibilità terapeutiche in campo oncologico (18).

La radioterapia adiuvante, dopo terapia chirurgica, dovrebbe essere somministrata nei pazienti affetti da

MFH ma uno studio eseguito su 133 pazienti non ha confermato l'effettivo beneficio (22).

Il tasso di recidiva locale in letteratura è compreso tra il 16% ed il 51% dei casi mentre il tasso di sopravvivenza a 5 anni è compreso tra il 59% ed il 66,7% (23).

La gentamicina a dosaggi di 10 mg/m(2)/min per oltre 100 min. mostra una buona tollerabilità ma una modesta attività su istotipi non selezionati. Tuttavia un interessante controllo sulla crescita è stato osservato in specifiche varianti (es. leiomiomasarcoma) confermando i dati di recenti studi clinici controllati (24).

Recente è la prova che un fattore che induce ipossia cellulare, detto 1-alfa (HIF), risulta espresso nel MFH e quindi rappresenta un marker biochimico prognostico (25). La proliferazione cellulare di MFH è anche inibita selettivamente dall'imatinib mesilato, un inibitore della tirosin-chinasi (27). Tra le recenti tecniche chirurgiche la crioablazione, praticata da chirurghi californiani su 38 pazienti, ha determinato la devitalizzazione delle cellule tumorali con risultati soddisfacenti (28).

Conclusioni

In conclusione si può affermare che la chirurgia escisionale, più ampia possibile, è il mezzo terapeutico più idoneo per la cura definitiva e la prevenzione delle recidive del MFH, recidive che si presentano con alta incidenza se l'exeresi primaria è incompleta.

Bibliografia

- Kauffman SL, Stout AP: Histiocytic tumors (fibrous xanthoma and histiocytoma) in children. *Cancer* 1961;14:469-482.
- Ozzello L, Stout AP, Murray MR: Cultural characteristics of malignant histiocytomas and fibrous xanthomas. *Cancer* 16:331-344,1963
- O'Brien JE, Stout AP: Malignant fibrous xanthomas. *Cancer* 1964;17:1445-1455.
- Kempson RL, Kyriakos M: Fibroxanthosarcoma of the soft. Tissues: A type of malignant fibrous histiocytoma. *Cancer* 1972;29:961-976.
- Weiss SW, Enzinger FM: Malignant fibrous histiocytoma: An analysis of 200 cases. *Cancer* 1978; 41:2250-2266.
- Weiss SW, Enzinger FM: Myxoid variant of malignant fibrous histiocytoma. *Cancer* 39:1672-1685, 1977
- Weiss SW: Malignant fibrous histiocytoma: A reaffirmation. *Am J Surg Pathol* 1982;6:773-784.
- Gustafson P: Soft tissue sarcoma: Epidemiology and prognosis in 508 patients. *Acta Orthop Scand* 1994;65:1-31, (suppl 259)
- Singer S, Corson JM, Gonin R, et al: Prognostic factors predictive of survival and local recurrence for extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg* 1994;219:165-173.
- Tanabe KK, Pollock RE, Ellis LM, et al: Influence of surgical margins on outcome in patients with preoperatively irradiated extremity soft tissue sarcomas. *Cancer* 1994;73:1652-1659.
- Enzinger FM, Weiss SW: *Soft Tissue Tumors* (ed 3). St Louis, MO, Mosby, 1995.
- Coindre JM, Terrier P, Bui NB, et al: Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma: A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1996;14:869-877.
- Fletcher CDM: Malignant fibrous histiocytoma? *Histopathology* 1987;11:433-437.
- Dehner LP: Malignant fibrous histiocytoma: Nonspecific morphologic pattern, specific pathologic entity or both? *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:236-237.
- Fletcher CDM: Pleomorphic malignant fibrous histiocytoma: Fact or fiction? A critical reappraisal based on 159 tumors diagnosed as pleomorphic sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1992;16:213-228.
- Christopher D.M. Fletcher, Pelle Gustafson, Anders Rydholm,

- Helena Wille'n, and Måns Åkerman Clinicopathologic Re-Evaluation of 100 Malignant Fibrous Histiocytomas: Prognostic Relevance of Subclassification *J Clin Oncol* 19:3045-3050. American Society of Clinical Oncology 2001.
17. S Osaka, H Sugita, E Osaka, Y Yoshida, J Ryu. Surgical management of malignant soft tissue tumours in patients aged 65 years or older. *J Journal of Orthopaedic Surgery* 2003; 11(1): 28–33.
 18. Robert G. Maki. Gemcitabine and Docetaxel in Metastatic Sarcoma: Past, Present, and Future. *The Oncologist* 2007;12: 999–1006 .
 19. Heino Hügel. Fibrohistiocytic skin tumors. *JDDG* 2006;4:544–555.
 20. Roberta Cardoso de Siqueira1 Márcio Lobo Jardim2 Valdir Bandeira3 Rosana Maria de Cássia X. das Chagas Ferreira1 Luciano Tavares Montenegro3 Patrícia Guimarães1 Virgínia Batista1. Malignant fibrous histiocytoma of the extremity: a case report. *Anais Brasileiros de Dermatologia. An. Bras. Dermatol* 2004;79,5.
 21. Gan To Kagaku Ryoho. Current topics in the diagnosis and treatment of malignant fibrous histiocytoma 2003;30(5):626-33.
 22. Khanfir K, Alzieu L, Terrier P, Le Péchoux C, Bonvalot S, Vanel D, Le Cesne A. Does adjuvant radiation therapy increase loco-regional control after optimal resection of soft-tissue sarcoma of the extremities? *Eur J Cancer Sep.* 2003;39(13):1872-80
 23. Hakan Atalar , Kerem Basarir, Yusuf Yildiz, Yener Saglik. Prognostic factors in patients with malignant fibrous histiocytoma of the extremities. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007; 41(4):271-276.
 24. Ferraresi V, Ciccarese M, Cercato MC, Nuzzo C, Zeuli M, Di Filippo F, Giannarelli D, Cognetti F. Gemcitabine at fixed dose-rate in patients with advanced soft tissue sarcomas: a mono-institutional phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* Mar 2008.
 25. Shintani K, Matsumine A, Kusuzaki K, Matsubara T, Satonaka H, Wakabayashi T, Hoki Y, Uchida A. Expression of hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha as a biomarker of outcome in soft-tissue sarcomas. *Virchows Arch.* 2006;449(6):673-81.
 26. Gutierrez JC, Perez EA, Franceschi D, Moffat FL Jr, Livingstone AS, Koniaris LG. Outcomes for soft-tissue sarcoma in 8249 cases from a large state cancer registry. *J Surg Res* 2007;141(1): 105-14.
 27. Irsan I, Akisue T, Hara H, Fujimoto T, Imabori M, Doita M, Kuroda R, Fujioka H, Kawamoto T, Yamamoto T, Kurosaka M. Imatinib mesylate inhibits tumorigenicity of malignant fibrous histiocytoma cells in vivo. *Anticancer Res* 2007;27(1A):423-9.
 28. Ahlmann ER, Falkenstein Y, Fedenko AN, Menendez LR. Cryoablation and resection influences patient survival for soft tissue sarcomas: impact on survivorship and local recurrence. *Clin Orthop Relat Res* 2007;459:174-81.
-