

Tumori retroperitoneali giganti: un liposarcoma di 13,5 kg.



Ann. Ital. Chir., 2007; 78: 515-519

Andrea Cavallaro, Vito Catania, Marco Cavallaro**, Davide Di Mauro**,
Alessandro Cappellani*

Università degli Studi di Catania

Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico "Gaspare Rodolico" Catania

Unità operativa di Chirurgia dell'Apparato Digerente

* Unità operativa di Chirurgia Generale e Senologia

** Unità operativa di Radiologia e Radioterapia

Giant retroperitoneal tumors: a 13.5 kg liposarcoma case report.

Retroperitoneal sarcomas (RS) are a rare group of malignant soft-tissue tumors.

They generally grow until they reach large size before becoming symptomatic, often involving surrounding structures.

CASE REPORT: The paper reports the case of a particularly large retroperitoneal liposarcoma (diameter: 48 x 44 x 32 cm, weight: 13.500 kg) surgically treated on a 92-year old woman: the patient tolerated the procedure well and was discharged after a short hospitalization.

The paper, moreover, focuses on the diagnostic and therapeutic aspects of this tumour

The need for radical surgery to remove the entire mass is certain, even if it is particularly large; furthermore, the patient must be carefully monitored since retroperitoneal recurrence is frequent and must be treated, wherever possible, surgically. After a review of the literature there is an evidence that higher tumor grade, non-liposarcoma histology, advanced stage, incomplete surgical resection, and microscopic infiltration of surgery resection margins were found to be significantly negative prognostic factors.

CONCLUSIONS: The study underlines the role of liposarcoma surgery management in order to offer the best chance of long-term survival and, especially on elderly patients, a better quality of life.

KEY WORDS: Giant liposarcoma, Retroperitoneal liposarcoma, Sarcomas.

Il caso clinico

Nell'autunno 2005 viene alla nostra osservazione una donna di anni 92 in buone condizioni generali: deambula spontaneamente, si alimenta regolarmente.

Da circa 2 mesi lamenta la rapida crescita di una massa addominale accompagnata da subocclusione intestinale e difficoltà a defecare.

L'ispezione dell'addome dimostra una voluminosa massa addominale di consistenza parenchimatosa che impedisce qualsiasi forma di palpazione degli organi addominali.

La massa occupa l'addome per intero.

Gli esami di laboratorio condotti routinariamente all'ingresso nella nostra unità operativa sono sorprendentemente nella norma considerata l'età: è evidenziabile soltanto una lieve insufficienza renale ed una altrettanto lieve anemia.

La paziente viene sottoposta a TC senza mdc per via dell'età, (Figg. 1-5) e successivamente alla visita cardiologica che non dimostra significativi problemi fuorché un emblocco di branca dx.

Lo studio TC dimostra una massa di 48 x 44 x 32 cm in sede addominale, la dislocazione massiva della matassa intestinale in sede sovramesocolica e la dislocazione degli organi pelvici inferiormente. Il polo superiore della massa sembra lasciare indenne la confluenza cavale delle vene renali ed i grossi vasi: non si può tuttavia escludere, sebbene il carattere della massa sembri tendenzialmente espansivo, l'infiltrazione dei grossi vasi in sede sottorenale, degli ureteri e dei vasi gonadici lungo il loro decorso.

Pervenuto in Redazione Novembre 2006. Accettato per la pubblicazione Marzo 2007.

Per la corrispondenza: Dott. Andrea Cavallaro, Via Duca degli Abruzzi 193/19, San Giovanni La Punta, 95037 Catania (e-mail: andreacavallaro@triscali.it).

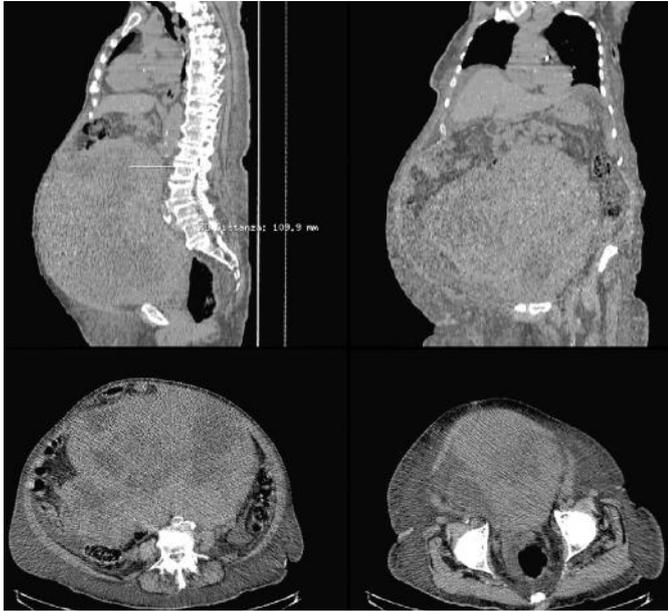


Fig. 1

Dopo accurata valutazione generale anestesiológica, il progredire di sintomi ci spinge al trattamento chirurgico sebbene l'età sembri mettere in dubbio l'opportunità e l'indicazione: si procede pertanto alla richiesta di n.6 sacche di sangue isogruppo a scopo cautelativo e si porta la paziente al tavolo operatorio.

All'apertura del peritoneo si reperta la grande massa con grandi e superficiali circoli di drenaggio venoso, il confine dorsale della quale è difficilmente esplorabile per l'ingombro e la conseguente difficoltà di dislocazione e lussazione.

Si allarga l'incisione per favorire l'aggregabilità: al polo superiore della massa sono tenacemente adesi l'arteria mesenterica superiore con i suoi rami digiunali, ileali, e colici, l'intestino tenue e buona parte del colon trasverso. Si procede alla preparazione ed ove necessario allo sbrigliamento.

Colon sinistro, sigma e retto sono adesi ed intensamente compressi lungo il loro normale decorso.

Si procede pertanto all'isolamento della massa in contatto anteriormente e a destra con la parete addominale. Si procede successivamente al clivaggio della massa dal colon di sinistra e dal sigma.

La porzione posteriore della massa implica notevoli difficoltà e richiede grande cautela per il difficile controllo emostatico e per l'incertezza d'invasione dei grossi vasi. Ciononostante il clivaggio tattile progressivo per via smussa permette il sollevamento della massa dal piano dei grossi vasi dimostrando il mancato coinvolgimento neoplastico.

La massa viene quindi asportata in blocco senza la necessità di violare l'integrità tumorale minimizzando così il rischio chirurgico di recidiva (Fig. 1-3).

La neoplasia asportata pesa circa 13,5 kg.

All'esame istologico il patologo definisce la massa come

liposarcoma gigante capsulato ben differenziato di varietà adipocitica con focali aspetti a cellule fusate: una neoplasia mesenchimale adipocitaria a basso grado di malignità ma con tendenza alla recidiva locale.

Discussione

Note di epidemiologia

I liposarcomi retroperitoneali sono un gruppo eterogeneo di rari e specifici tumori mesenchimali.

Rappresentano lo 0,1-0,2% di tutti i tumori solidi, il 15% dei tumori dei tessuti molli e circa il 40% dei tumori retroperitoneali.

Hanno un picco di incidenza nella quinta-sesta decade di vita, una lieve prevalenza nel sesso maschile e dimostrano spesso la stessa anomalia cromosomica: la presenza di un cromosoma circolare o gigante come conseguenza di una anomalia della regione 12q (13-15).

Negli ultimi 10 anni circa 1200 pazienti affetti da liposarcoma retroperitoneale sono stati riportati in letteratura in 25 grandi casistiche^{1,2}.

Genetica

I tumori lipomatosi ben differenziati ed i liposarcomi indifferenziati sono caratterizzati dalla amplificazione della regione 12q 13-15: questa caratteristica non appartiene ai lipomi benigni.

Nella regione 12q 13-15 sono localizzati quattro geni che in questi tumori sono frequentemente sede di amplificazione: MDM2, CDK4, SAS, HMGA2.

Il profilo genomico di 12q1 3-15 tipico dei liposarcomi retroperitoneale è sovrapponibile a quello dell'istiocitoma fibroso: entrambi i gruppi mostrano positività per i geni MDM2 e CDK4 ed entrambe le patologie dimostrano spesso la presenza di un largo cromosoma sovrannumerario o di un cromosoma ad anello con alto livello di amplificazione dei geni MDM2 e CDK4 dimostrabile mediante real time PCR^{3,4}.



Fig. 2



Fig. 3

I liposarcomi non differenziati dimostrano un più alto livello di amplificazione dei due geni o una più alta frequenza di coamplificazione.

La real time PCR appare essere un metodo veloce ed efficace per dirimere e caratterizzare lipomi da liposarcomi più o meno differenziati: la quantificazione di MDM2 e CDK4 sui tessuti inclusi in paraffina può essere fondamentale nei casi dubbi ⁵.

Alcuni autori hanno sostenuto l'opportunità a fini clinico-terapeutici di ricercare mediante metodi immunohistochimici la mutazione della tirosinchinasi KIT, nota come responsabile dei tumori gastro intestinali CD 117 positivi spesso presente anche in neoplasie di origine non intestinale.

L'amplificazione mediante PCR e la sequenziazione diretta degli esoni 9, 10-11, 12-13 e 17 hanno dimostrato mutazioni dell'oncogene KIT nella maggioranza dei casi esaminati con la stessa mutazione: una singola base mutata (A >C) nel codone 541 dell'esone 10.

Questa recente scoperta potrebbe avere rilevanti significati prognostico clinici e terapeutici ⁶.

Evoluzione e diagnosi

I liposarcomi hanno un carattere localmente espansivo o, nelle forme meno differenziate, invasivo: diventano col tempo tumori voluminosi ed interessano generalmente il retroperitoneo, la pelvi, e le regioni mesenteriche.

Quelli a localizzazione prevalentemente retroperitoneale crescono lentamente in addome grazie alla capacità della cavità addominale di ospitare queste masse a lenta crescita: non producono sintomi finquando diventano voluminosi e comprimono o invadono significativamente le strutture adiacenti.

I sintomi di queste masse addominali in crescita sono spesso aspecifici e ineriscono problemi addominali nel



Fig. 4

60-70 % dei casi, e la presenza di una massa palpabile nel 70-80%.

Raramente sono associati a sindromi paraneoplastiche con produzione ectopica di AFP ⁷.

La diagnosi è oggi sempre meno affidata alla radiologia tradizionale e sempre più affidata alla TC e alla RM: questi tumori rappresentano generalmente un reperto accidentale nel corso di accertamenti per altra patologia.

Prognosi e trattamento chirurgico con revisione della letteratura

La prognosi è generalmente severa con una sopravvivenza a 5 anni del 15-50%.

La classificazione dei liposarcomi in sottotipi basati su caratteristiche morfologiche e citogenetiche è ormai largamente accettata, purtroppo il principale fattore prognostico in pazienti con tumori dei tessuti molli è il grado istologico della lesione primaria: la stadiazione più comunemente utilizzata è la recente AJCC che assegna gradi da 1 (ben differenziato) a 3 (poco differenziato) ⁸. Il liposarcoma non differenziato è un sarcoma non lipogenico di alto grado che compare nel contesto di un sarcoma ben differenziato preesistente: il fenomeno della perdita di differenziazione è molto probabilmente legato al tempo. Anche i fibrosarcomi a basso grado di differenziazione sono recentemente considerati come una parte dello spettro morfologico dei liposarcomi non differenziati ed hanno aspetti clinico prognostici sovrapponibili ⁹.

Gli studi su serie più o meno estese hanno sempre dimostrato come oltre al grado differenziativo istologico anche l'incompleta resezione chirurgica sia un importante fattore prognostico per la sopravvivenza.

Uno dei più importanti studi prospettici in letteratura di Singer S, Antonescu CR et al inerente casi trattati al

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, dal 1982 al 2002 valuta ben 177 casi di liposarcomi retroperitoneali. Di questi 99 ben differenziati, 65 non differenziati, 9 mixoidi e 4 a cellule rotonde.

Il diametro mediano si è attestato a 26 cm. Il tempo medio di follow up è stato di 37 mesi.

L'83 % dei tumori non differenziati hanno dimostrato una o più recidive locali ed il 30% ha generato una metastasi a distanza.

Dall'analisi multivariata appare che i tumori non differenziati hanno un rischio di morte di ben 6 volte più alto rispetto a quelli differenziati.

Gli autori concludono che il subtype istologico, la resezione incompleta, l'infiltrazione di organi contigui, e l'età sono fattori prognostici importanti nella sopravvivenza.¹⁰

Un altro studio eseguito nella stessa struttura (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) allarga la casistica di più unità operative a 354 pazienti con liposarcoma retroperitoneale curati in 20 anni.

Lo studio individua sette pazienti con metastasi (4 al polmone, 2 ai tessuti somatici, 1 al fegato). Dei sette pazienti cinque dimostrano istologia mixofibrosarcomatosa.

L'intervallo libero da malattia medio è stato 48 mesi.

Gli autori concludono che il rischio metastatico dei sarcomi differenziati è strettamente correlato all'istologia non differenziata che costituisce in questi casi una parte preminente della massa tumorale.

I tumori con componente mixoide sono da considerarsi particolarmente aggressivi: andrebbero pertanto valutati attentamente indipendentemente dal grado di differenziazione¹¹.

La chirurgia gioca un ruolo dominante nel trattamento iniziale e nel follow up del liposarcoma retroperitoneale.

Un importante studio del Royal Marsden Hospital valuta i pazienti trattati dal 1990 al 2000.

Di 72 pazienti sottoposti a chirurgia circa il 50% ha subito la resezione di un organo contiguo. Il 50% di questi pazienti non ha avuto recidiva locale lungo il follow up di 2 anni.

Prolungando il follow up oltre i due anni 47 pazienti (65%) sono stati rioperati e la sopravvivenza mediana tra recidiva ed exitus è stata di 27 mesi.

Dallo studio si evince che i tumori a basso grado e la asportazione primaria ed ampia di malattia sono significativamente correlati ad una riduzione del rischio di recidiva locale e ad un incremento della sopravvivenza¹².

Dello stesso parere sono Gronchi A, Casali PG et al.¹³ autori di un importante studio retrospettivo inerente 167 pazienti negli ultimi 20 anni.

La sopravvivenza media a 10 anni si è attestata al 27% e la sopravvivenza libera da malattia al 16%.

La sopravvivenza è inferiore nel sottogruppo di pazienti trattati per una recidiva.

Soltanto una minoranza di pazienti ha sviluppato una metastasi¹³.

Approccio multidisciplinare e ruolo della chirurgia palliativa

Uno studio retrospettivo di Luo Y, Chen ZD valuta i dati clinici relativi a 184 pazienti divisi in 3 gruppi: pazienti sottoposti a chirurgia, pazienti sottoposti a chirurgia e radioterapia, pazienti sottoposti a chirurgia più chemioterapia. La sopravvivenza nel gruppo sottoposto a radioterapia postoperatoria è significativamente più alta in relazione agli altri due gruppi suggerendo un ruolo importante della radioterapia focale nell'incrementare la sopravvivenza a 5 anni¹⁴.

Alcuni studi suggeriscono un ruolo importante della chirurgia palliativa nel migliorare la qualità di vita.

Un interessante lavoro di Shibata D, Lewis JJ et al valuta l'evoluzione clinica di 55 pazienti non trattati o trattati con escissione incompleta per valutare il beneficio e l'influenza sull'evoluzione clinica di un intervento palliativo. La sopravvivenza media in questo gruppo è stata di 10 mesi. L'asportazione parziale ha prolungato la sopravvivenza a 26 mesi contro 4 dei pazienti solo esplorati o sottoposti a semplice biopsia.

Anche in questa serie i pazienti con recidiva non resecabile hanno una sopravvivenza peggiore rispetto ai pazienti con malattia primaria non resecabile (17 vs 46 mesi) suggerendo la recidiva come un forte fattore prognostico negativo.

Tuttavia secondo gli autori più del 75% dei pazienti sintomatici hanno beneficiato dell'intervento palliativo per il miglioramento della qualità di vita suggerendo il ruolo ancora oggi importante della chirurgia palliativa¹⁵.

Prospettive

Lo studio più accurato della chinasi KIT e della sua tenace relazione con i liposarcomi potrebbe avere nei prossimi anni rilevanti significati prognostico clinici e terapeutici con l'avvento di una chemioterapia selettiva alla stregua dei tumori stromali del tratto gastrointestinale^{16,17}.

Conclusioni

Sebbene la chirurgia rappresenti il trattamento di scelta è documentata una discreta frequenza di recidive della malattia. Le recidive locali sono frequenti specie nei primi tre anni, anche in assenza di metastasi.

La percentuale di recidiva varia in letteratura dal 41 al 52%, mentre solo il 15% dei tumori danno metastasi a distanza.

Nel trattamento dei sarcomi del retroperitoneo o del tratto genitourinario la chemioterapia convenzionale non sembra avere una significativa efficacia; la radioterapia ha invece dimostrato un incremento se pur limitato della sopravvivenza a 5 anni.

Gli studi su casistiche più o meno estese dimostrano con uniformità come il grado differenziativo, il sottotipo istologico e l'incompleta resezione o la necessità di resezione di un organo contiguo siano i più importanti fattori prognostici per il controllo della sopravvivenza e dell'intervallo libero da malattia: la chirurgia gioca pertanto un ruolo dominante nel trattamento iniziale e nel follow up della patologia.

Riassunto

I Sarcomi retroperitoneali sono un gruppo di rari tumori maligni dei tessuti molli.

Crescono fino a raggiungere dimensioni considerevoli prima di diventare sintomatici e spesso coinvolgono le strutture adiacenti.

Gli autori riportano il caso di un liposarcoma retroperitoneale inusualmente grande (diametro 48 x 44 x 32 cm, peso 13.500 kg) trattato chirurgicamente in una donna di 92 anni: la paziente ha tollerato bene la procedura ed è stata dimessa in pochi giorni.

Vengono inoltre presi in esame gli aspetti diagnostici, prognostici e terapeutici di queste neoplasie.

La necessità di una chirurgia radicale accurata con la finalità di asportare la massa nella sua integrità è un obiettivo da perseguire con fermezza e il paziente deve essere sottoposto ad un accurato follow-up per prevenire la recidiva la quale va anch'essa, ove possibile, trattata chirurgicamente.

La letteratura dimostra come la presenza di un tumore ad altro grado di malignità, l'istologia non liposarcomatosa, lo stadio avanzato, la resezione chirurgica incompleta e l'infiltrazione microscopica dei margini di sezione chirurgica siano stati indicati come i principali fattori prognostici sfavorevoli.

Lo studio sottolinea il ruolo del trattamento chirurgico del liposarcoma per garantire le migliori opportunità di sopravvivenza a lungo termine e, specialmente nei pazienti anziani, una migliore qualità di vita.

Bibliografia

- 1) Erzen D, Sencar M, Novak J.: *Retroperitoneal sarcoma: 25 years of experience with aggressive surgical treatment at the Institute of Oncology, Ljubljana*. J Surg Oncol. 2005; 91(1):1-9.
- 2) Nascimento AG: *Dedifferentiated liposarcoma*. Semin Diagn Pathol, 2001; 18(4):263-66.
- 3) Coindre JM, Hostein I, Maire G, Derre 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.
- 4) Hostein I, Pelmus M, Aurias A, Pedeutour F, Mathoulin-Pelissier S, Coindre JM : *Evaluation of MDM2 and CDK4 amplification by real-time PCR on paraffin wax-embedded material: a potential tool for the diagnosis of atypical lipomatous tumours/well-differentiated liposarcomas*. J Pathol, 2004; 202(1):95-102.
- 5) Perucca-Lostanlen D, Rostagno P, Grosgeorge J, Marcie S, Gaudray P, Turc-Carel C: *Distinct MDM2 and P14ARF expression and centrosome amplification in well-differentiated liposarcomas*. Genes Chromosomes Cancer, 2004; 39(2):99-109.
- 6) Tayal S, Classen E, Bemis L, Robinson WA: *C-kit expression in dedifferentiated and well-differentiated liposarcomas; immunohistochemistry and genetic analysis*. Anticancer Res, 2005; 25(3B):2215-220.
- 7) Bosco M, Allia E, Coindre JM, Odasso C, Pagani A, Pacchioni D: *Alpha-fetoprotein expression in a dedifferentiated liposarcoma*. Virchows Arch, 2006.
- 8) Pascual Samaniego M, Gonzalez Fajardo JA, Fernandez de la Gandara F, Calleja Escudero J, Sanz Lucas FJ, Fernandez Del Busto E: *Giant retroperitoneal liposarcoma*. Actas Urol Esp, 2003; 27(8): 640-44.
- 9) Nishizawa K, Kanno T, Takahashi T, Nishiyama H, Ito A, Ito N, Yamamoto S, Kamoto T, Ogawa O, Kotani H, Adachi Y, Sakurai T, Manabe T: *A case of retroperitoneal dedifferentiated liposarcoma initially diagnosed as malignant fibrous histiocytoma: a case report*. Hinyokika Kyo, 2006; 52(1):11-14.
- 10) 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; discussion 370-71.
- 11) Huang HY, Brennan MF, Singer S, Antonescu CR: *Distant metastasis in retroperitoneal dedifferentiated liposarcoma is rare and rapidly fatal: a clinicopathological study with emphasis on the low-grade myxofibrosarcoma-like pattern as an early sign of dedifferentiation*. Mod Pathol. 2005 Jul;18(7):976-84.
- 12) 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.
- 13) Gronchi A, Casali PG, Fiore M, Mariani L, Lo Vullo S, Bertulli R, Colecchia M, Lozza L, Olmi P, Santinami M, Rosai J: *Retroperitoneal soft tissue sarcomas: patterns of recurrence in 167 patients treated at a single institution*. Cancer, 200; 100(11):2448-455.
- 14) Luo Y, Chen ZD, Hu BQ: *The analysis of different treatment methods for 184 cases of soft tissue sarcoma*. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2004; 26(8):502-04.
- 15) Shibata D, Lewis JJ, Leung DH, Brennan MF: *Is there a role for incomplete resection in the management of retroperitoneal liposarcomas?* J Am Coll Surg, 2001;193(4):373-79.
- 16) Murphy CG, Winter DC, Broe PJ: *Giant mixed type retroperitoneal liposarcoma*. Ir Med J, 2004; 97(6):178-79.
- 17) Inoue K, Higaki Y, Yoshida H: *Giant retroperitoneal liposarcoma*. Int J Urol. 2005; 12(2):220-22.

