



**LA VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE
DEI CASI DI SARCOMA
DEL RETROPERITONEO (SRP)**

LA VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE DEI CASI DI SARCOMA DEL RETROPERITONEO (SRP)

Coordinatore:

Sergio Sandrucci (Torino)

Estensori:

Patrizia Lista (Torino)

Giovanni Grignani (Candiolo)

Michele De Simone (Candiolo)

Sergio Sandrucci (Torino)

Il documento è stato valutato e validato da tutto

il gruppo di studio sui tumori rari e sarcomi così composto:

Gianluca Aimaretti, Sandra Aliberti, Francesco Ardisson, Emanuela Arvat, Nadia Birocco, Antonella Boglione, Elena Brach del Prever, Virginia Caliendo, Lorenzo Capussotti, Caterina Casadio, Antonio Cavallo, Alessandro Comandone, Maria Fabia Cosimi, Lucia Crocella, Paolo De Paolis, Michele De Simone, Giuseppe Fasolis, Pierluigi Filosso, Dario Fontana, Paola Franzone, Danilo Galizia, Diego Galliano, Marco Gallo, Ferdinando Garetto, Carlo Graziani, Giovanni Grignani, Federica Grosso, Alessandra Linari, Patrizia Lista, Giuseppe Macripò, Enrica Milanese, Alessandra Mosca, Marcella Occelli, Mauro Papotti, Francesco Pia, Raimondo Piana, Franco Picciotto, Elisa Piovano, Alessandro Piovesan, Enrico Pira, Alberto Pisacane, Agostino Ponzetti, Ottavio Rena, Giuseppe Riva, Enrico Ruffini, Sergio Sandrucci, Matteo Sensini, Salvatore Simeone, Guido Valente, Marco Volante, Paolo Zola.

LA VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE DEI CASI DI SARCOMA DEL RETROPERITONEO (SRP)

Indice

Premessa	pag. 4
1. La Biopsia	pag. 4
2. Il trattamento chirurgico	pag. 5
3. La radioterapia (RT)	pag. 7
3.1 La RT pre-operatoria/IORT	pag. 8
3.2 La RT post-operatoria	pag. 8
4. La chemioterapia	pag. 8
Conclusioni	pag. 9
Bibliografia	pag. 10

LA VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE DEI CASI DI SARCOMA DEL RETROPERITONEO (SRP)

Premessa

Lo scopo di questo documento è quello di definire gli argomenti a favore di una valutazione multidisciplinare iniziale nei casi di sarcomi del retroperitoneo. Per redigere questo documento sono stata valutata la bibliografia allegata e le seguenti linee guida:

- Soft tissue sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up - 2010 (LG-ESMO)
- NCCN clinical practice guidelines in Oncology - Soft Tissue Sarcomas - 2012 (LG-NCCN)
- Guidelines for the management of soft tissue sarcomas - British Sarcoma Group - 2010 (LG-BSG).

Sono state valutate le evidenze riguardo la biopsia pre-operatoria, la chirurgia, la radioterapia e la chemioterapia.

1. LA BIOPSIA

Le LG-BSG non discutono la procedura; le LG- NCCN raccomandano la biopsia nei pazienti in cui vi siano dubbi diagnostici o si preveda un trattamento pre-chirurgico.

Secondo LG-ESMO la biopsia con ago grosso (Core Needle Biopsy) è da considerare una procedura standard per la diagnosi delle masse retro peritoneali: può essere evitata nei casi di lesioni lipomatose ben differenziate, o in cui non sia previsto un trattamento pre chirurgico. Per evitare disseminazioni la biopsia deve essere eco o TC guidata, la via di accesso deve essere la più breve e se possibile il punto cutaneo di introduzione dell'ago ed il tragitto di entrata dello stesso devono cadere nella zona di accesso chirurgico per permetterne la successiva asportazione. L'ago deve penetrare in tessuto chiaramente patologico evitando zone necrotiche o colliquate, anche se poste in posizione facilmente accessibili. In nessun caso l'ago biotico deve accedere alla massa attraverso il peritoneo, e devono essere evitati gli accessi ripetuti. E' indispensabile la presenza del patologo per valutare l'adequatezza del prelievo.

La biopsia a cielo aperto può essere un'opzione in casi selezionati ovvero quando la biopsia percutanea sia difficile o rischiosa . Anche per la biopsia a cielo aperto valgono le stesse regole sopra citate.

2. IL TRATTAMENTO CHIRURGICO

La chirurgia dei SRP è per definizione ampia o marginale , non essendo possibile condurre una asportazione compartimentale per l'assenza di un vero e proprio compartimento anatomico delimitato da fasce o guaine.

Nonostante ciò la chirurgia è da considerare il trattamento di scelta per i SRP e la sua qualità è determinante per il potenziale intento curativo. Questo concetto deve confrontarsi con il tasso di resezioni complete ottenibili nei SRP primitivi, che oscilla in letteratura tra il 53 ed il 67%.

I sarcomi retroperitoneali spesso coinvolgono per contiguità strutture viscerali (nel 75% dei casi sono coinvolti almeno due organi) e questo pone problemi per il controllo locale di malattia, cruciale dal punto di vista prognostico, soprattutto per quanto riguarda i sarcomi retroperitoneali di grado basso o intermedio (il 75% dei SRP). Mussi et al , hanno riscontrato che il 60% degli organi contigui ad un SRP hanno dimostrato una infiltrazione microscopica da parte della neoplasia.

L'obiettivo della chirurgia dei SRP primitivi è di ottenere un ampio margine microscopico lungo la massima parte delle superfici ricorrendo alla resezione di organi facilmente resecabili restringendo l'intento chirurgico all'ottenimento di una resezione marginale in adiacenza di strutture critiche.

Non esistono evidenze di grado univoco relativamente alla corretta condotta chirurgica sugli organi contigui alla neoplasia in quanto le esperienze in letteratura sono globalmente retrospettive; la bassa incidenza della malattia in esame (<0.5/100.000/anno) impedisce di fatto la realizzazione di trials prospettici randomizzati, soprattutto se condotti per sottogruppi.

La crescita dei SRP primitivi è in linea di massima di tipo_espansivo e la infiltrazione macroscopica organi contigui è relativamente rara. Più frequente è invece l'inglobamento di strutture per lo più vascolari (*encasement*) e l'eventuale crescita della neoplasia al di fuori dello spazio retroperitoneale attraverso forami naturali (otturatorio, inguinale, vertebrale, diaframmatico). Tale comportamento non rappresenta una controindicazione alla chirurgia compatibilmente con il rispetto dei margini macroscopici e della vascolarizzazione di organi contigui: l' *encasement* della mesenterica superiore e delle vene sovraepatiche rappresenta per lo più una controindicazione assoluta alla chirurgia .

La scelta relativa all'estensione dell'intervento deve essere guidata dalla *intention to treat* e dal rapporto tra morbidità potenzialmente indotta dalla resezione multiorgano, l'aspettativa di vita e il verosimile intervallo libero da malattia, desumibile dall'istotipo e dal grading.

La chirurgia dei SRP viene classificata in base al risultato ottenibile in: macroscopicamente e

microscopicamente completa (R0) microscopicamente incompleta (R1) , e macroscopicamente incompleta (R2), intendendo come tale anche la rottura intraoperatoria della massa tumorale.

Non essendo possibile in alta percentuale di casi ottenere una resezione ampia, è preferibile aderire al principio della resezione marginale programmata: nell'ipotesi di un intervento nel quale sia prevedibile il margine positivo in adiacenza di una struttura critica, esiste evidenza riguardo al preferibile ottenimento di ampi margini negativi al di fuori della prevista marginalità/residuo rispetto ad ottenere una resezione globalmente marginale con eventuali foci tumorali residui disseminati lungo i margini chirurgici.

Gli organi e strutture *facilmente resecabili* (ovvero resecabili con una morbidità relativamente bassa) sono colon, psoas (parziale), diaframma (parziale) rene, coda-corpo del pancreas e milza. In questi casi la sola adiacenza della neoplasia alla struttura ne giustifica la resezione.

Gli organi *critici* (per estensione del gesto chirurgico e relativa morbidità) sono i grossi vasi, il nervo femorale, il diaframma, il duodeno, la testa del pancreas, il fegato ed i corpi vertebrali. In questi casi la resezione è giustificata solo dalla effettiva infiltrazione viscerale.

Analogamente a quanto accade per i sarcomi delle estremità, la resezione subavventiziale dei grossi vasi è sufficiente in caso di contiguità, mentre la resezione con sostituzione protesica è obbligatoria in caso di infiltrazione. Lo stesso discorso è applicabile per quanto riguarda i nervi (resezione sub-perinevrile) e le ossa (resezione sub-periosteale).

La chirurgia dei SRP recidivi è meno codificata e deve essere programmata valutando con attenzione il bilancio tra ampiezza della resezione, prognosi, morbidità postoperatoria immediata e tardiva e qualità di vita residua. Nei SRP recidivi l'infiltrazione viscerale o vascolare è frequente, come pure la multifocalità. I fattori prognostici più accreditati sono l'istotipo, il grading istologico, la dimensione e la sede della recidiva; irrilevante al contrario l'intervallo tra la chirurgia e la comparsa della recidiva. La percentuale di recidive post chirurgiche è in questi casi maggiore rispetto alla malattia primitiva, anche se la sopravvivenza globale può non esserne influenzata.

Il rapido incremento dimensionale di un SRP deve fare considerare l'approccio chirurgico come potenzialmente palliativo. Park et al hanno recentemente dimostrato che un tasso di crescita documentato superiore a 0.9 cm/mese è associato ad una significativa influenza negativa sulla sopravvivenza globale (mediana OS 13 mesi vs 65 per le recidive a crescita lenta), al punto tale che esplorazione o resezione dimostrano risultati sovrapponibili per tassi di crescita superiori a 0,9 cm/mese.

Il ruolo della chirurgia citoriduttiva è tuttora controverso, anche se alcuni report suggeriscono in casi selezionati, a basso rischio di morbidità ed a istologia favorevole un vantaggio in termini di palliazione dei sintomi e di sopravvivenza della chirurgia di debulking rispetto alla sola esplorazione, in assenza di terapie alternative.

Grading, invasione delle strutture adiacenti ed istotipo hanno un impatto significativo sulla prognosi post chirurgica, ove il liposarcoma ha un comportamento migliore degli altri istotipi. In particolare, la forma ben differenziata dimostra, in caso di chirurgia efficace, una sopravvivenza intorno al 90% a 5 anni, con un tasso di recidive locali del 50% dopo un intervallo medio di 50 mesi. La forma dedifferenziata, al contrario, dimostra un tasso di recidive locali sostanzialmente sovrapponibile dopo un intervallo medio di 13 mesi, ed una sopravvivenza a 5 anni del 7%. La dimensione del tumore non ha, al contrario di quanto accade per i sarcomi delle estremità e di quanto indicato dal TNM, alcuna valenza prognostica.

La classificazione TNM si dimostra inadeguata alla valutazione prognostica post chirurgica dei sarcomi retroperitoneali, essendo basata sul solo grading tumorale e sulla completezza della resezione, intendendo per completa una resezione con margini macroscopicamente indenni. La determinante prognostica principale nei SRP è invece rappresentata dalla recidiva locale e non dalle metastasi a distanza, come invece avviene per i sarcomi delle parti molli genericamente considerati.

Alcuni autori hanno concepito una stratificazione prognostica post chirurgica da proporre in alternativa al TNM, che si basa su quattro classi di rischio:

Classe I : basso grado/resezione completa/no metastasi

Classe II : alto grado/resezione completa/no metastasi

Classe III : ogni grado/resezione incompleta/no metastasi

Classe IV : ogni grado/ogni resezione / metastasi

La sopravvivenza globale a 5 anni di follow-up per ogni classe di rischio è pari al 70-90 % per la classe I, 40- 46 % per la classe II, 24 -26 % per la classe III e 0 – 17% % per la IV.

3. LA RADIOTERAPIA

Il ruolo della terapia nel trattamento dei SRP è controverso. Non vi sono evidenze di livello 1 sull'utilità della radioterapia nel trattamento dei SRP, per la frammentarietà dei dati delle varie casistiche e la mancanza di adeguati studi randomizzati.

3.1 La radioterapia (RT) pre-operatoria/IORT

Vista la modalità di crescita dei SRP, espansiva e con dislocazione degli organi addominali, fino a volumi anche molto notevoli, il principale razionale del trattamento radioterapico pre-operatorio è basato sulla possibilità di somministrare le radiazioni direttamente sul tumore, che funge da spaziatore, limitando l'irradiazione degli organi addominali e l'estensione del campo irradiato. Può essere associata a chemioterapia: tuttavia la chemioterapia concomitante alla radioterapia aumenta la tossicità attesa e può essere utilizzata nel contesto di studi clinici e/o scelte condivise con il paziente in relazione alla presentazione clinica ed istotipo. Non è verosimile che possa modificare l'estensione della resezione.

La IORT consente di somministrare selettivamente dosi aggiuntive di RT sul letto tumorale e sui margini considerati più a rischio, risparmiando gli organi addominali. Secondo LG-ESMO è da considerare come opzione senza ulteriori specificazioni. Secondo LG-NCCN la RT pre-operatoria +/- IORT è un'alternativa alla chirurgia in prima battuta nei SRP diagnosticati anche mediante biopsia (evidenza IIb), mentre la LG-BSG ritiene sia da preferire al trattamento post-operatorio per i motivi sopra indicati.

3.2 La RT post-operatoria

Generalmente, la RT post-operatoria può essere difficile da somministrare per gli effetti tossici sull'intestino, stomaco, fegato e midollo spinale che limitano l'estensione del campo di applicazione e la dose (< 50 Gy). Varie casistiche riportano sia benefici in termini di controllo locale sia nessuno beneficio e aumento della tossicità ().

Secondo LG-ESMO è da considerare come opzione in casi selezionati e sedi anatomiche percepite come ad alto rischio; secondo LG-NCCN è da considerare nei pazienti non sottoposti a RT pre-operatoria o come integrazione in quelli già sottoposti (evidenza IIb) mentre secondo le LG-BSG è da considerare nei casi in cui si identificano margini ad alto rischio.

4. LA CHEMIOTERAPIA (CT)

Non vi sono evidenze sull'utilità del trattamento chemioterapico adiuvante nei SRP, al di fuori di studi clinici. Alcuni istotipi sono scarsamente chemiosensibili (liposarcoma lipoma-like) mentre vi è evidenza negli ultimi anni dell'efficacia di trabectedina in altri (liposarcoma mixoide, leiomiomasarcoma).

Non vi sono evidenze sull'utilità del trattamento chemioterapico adiuvante nei SRP, al di fuori di studi clinici. I farmaci utilizzati sono antracicline (adriamicina/epirubicina) e ifosfamide. Alcuni istotipi sono scarsamente chemiosensibili (liposarcoma lipoma-like) mentre vi è evidenza negli ultimi anni dell'efficacia di trabectedina in altri (liposarcoma mixoide, leiomiomasarcoma). Nelle fasi avanzate di malattia si utilizzano anche ifosfamide in infusione continua, gemcitabina, dacarbazina, taxani; vi sono evidenze di maggior efficacia di alcuni farmaci in alcuni istotipi.

Secondo le LG-ESMO la CT neoadiuvante (con o senza RT) è un'opzione, in casi selezionati accertati mediante biopsia, mentre non è stabilito il suo valore come adiuvante.

Secondo le LG-NCCN la CT neoadiuvante è da considerare come alternativa alla chirurgia (+/-IORT) in prima battuta, in casi selezionati, accertati mediante biopsia.

Secondo le LG-BSG non vi sono evidenze che supportino l'utilizzo di CT (neo)adiuvante nei SRP.

CONCLUSIONI

Il trattamento dei SRP è complesso e articolato. Si basa sicuramente su una chirurgia ottimale, volta ad ottenere per quanto possibile la resezione *en bloc* della massa, eventualmente con gli organi addominali adiacenti, ma può giovare di trattamenti complementari che, se indicati, è generalmente preferibile somministrare in ambito neoadiuvante.

Questo è particolarmente vero per quanto riguarda la RT, perché il trattamento pre-operatorio, pur non impattando sull'estensione della chirurgia, è associato a minore tossicità sugli organi addominali. La valutazione radioterapica pre-chirurgia consente di offrire al paziente l'opzione della IORT già al primo intervento.

La CT neoadiuvante può essere indicata quando la morfologia, la clinica e quindi l'esame bioptico fanno presupporre la eventuale chemosensibilità della lesione e la intention to treat chirurgica è dubbia in senso curativo per non resecabilità o la forte probabilità di una resezione R2 su margini ampi.

Questi elementi, uniti alla bassa incidenza e prevalenza dei SRP, suggeriscono l'opportunità di riferire tali patologie a centri di alto volume in cui esista una documentata esperienza di trattamento multidisciplinare in cui siano coinvolti nella decisione del percorso terapeutico chirurgo, radiologo, oncologo medico e radioterapista oncologo.

BIBLIOGRAFIA

D Shibata, JJ Lewis, D Leung , et al. Is there a role for incomplete resection in the management of retroperitoneal liposarcomas? J Am Coll Surg (2001);193:373–9.

MW Kattan, DH Leung, MF Brennan. Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific death. J Clin Oncol. (2002); 20:791–796.

T van Dalen, A Hennipman, F van Coevordenn Evaluation of a Clinically Applicable Post-Surgical Classification System for Primary Retroperitoneal Soft-Tissue Sarcoma. Ann Surg Oncol (2004) 11(5):483–490

M. Schwarzbach, Y Hormann, U Hinz et al Clinical results of surgery for retroperitoneal sarcoma with major blood vessel involvement J Vasc Surg (2006);44:46-55

T. Lehnert , S. Cardona , U. Hinz et al: Primary and locally recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcoma: Local control and survival EJSO 35 (2009) 986-993

Nathan H, Raut CP, Thornton K et al: Predictors of Survival After Resection of Retroperitoneal Sarcoma: A Population-Based Analysis and Critical Appraisal of the AJCC Staging System. Ann Surg . (2009) 250(6): 970–976.

JO Park, L Xuan Qin, FP Prete Predicting Outcome by Growth Rate of Locally Recurrent Retroperitoneal Liposarcoma: “The One Centimeter per Month Rule”. Ann Surg (2009) 250(6): 977–982.

R Grimer, I Judson, D Peake, B Seddon Guidelines for the Management of Soft Tissue Sarcomas. Sarcoma (2010) 2010/506182

CE Rodriguez Santos, M Monteiro Correia, LC Santos Thuler Compartment Surgery in Treatment Strategies for Retroperitoneal Sarcomas: A Single-center Experience. World J Surg (2010) 34:2773–2781

Gronchi A, Pollock R Surgery in Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma: A Call for a Consensus Between Europe and North America. Ann Surg Oncol (2011) 18:2107–2110

Kumarasamy NA, Gayer G. Retroperitoneal sarcomas. Semin Ultrasound CT MR. (2011) 32(5):422-32.

C. Mussi, P. Colombo, A. Bertuzzi et al: Retroperitoneal Sarcoma: Is It Time to Change the Surgical Policy? Ann Surg Oncol (2011) 18:2136–2142

S. Bonvalot, CP Raut, RE Pollock et al: Technical Considerations in Surgery for Retroperitoneal Sarcomas: Position Paper from E-Surge, a Master Class in Sarcoma Surgery, and EORTC–STBSG Ann Surg Oncol. (2012) 19:2981-91

A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. Pervaiz N. Colterjohn N. Farrokhyar F. Tozer R. Figueredo A. Ghert M. Cancer. 113(3):573-81, 2008 Aug 1.

Metastatic soft tissue sarcoma chemotherapy: an opportunity for personalized medicine. [Review] Reed D. Altiock S. Cancer Control. 18(3):188-95, 2011 Jul.