

LINEE GUIDA S.I.O.T.

Coordinatore Responsabile

A. Piccioli

Coordinatori Scientifici

R. Capanna

M. Mercuri



IL TRATTAMENTO DEI SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI

Revisori

E. M. Brach del Prever

E. Gelormino



IL TRATTAMENTO DEI SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI

Coordinatore Responsabile: Andrea Piccioli

**Coordinatori Scientifici: Rodolfo Capanna
Mario Mercuri**

**Revisori: Elena Maria Brach del Prever
Elena Gelormino**

**GRUPPO DI LAVORO SIOT
SULLE LINEE GUIDA IN ORTOPEDIA ONCOLOGICA
IN COLLABORAZIONE CON C.I.O.S.M. “MARIO CAMPANACCI”**

Marco Alberghini
Giovanni Beltrami
Franco Bertoni
Roberto Biagini
Stefano Boriani
Adalberto Maria Brach del Prever
Elena Maria Brach del Prever
Domenico Andrea Campanacci
Rodolfo Capanna
Fabrizio Cigala
Luca Cionini
Paola Collini
Alessandro Comandone
Primo Daolio
Pietro De Biase
Carlo Della Rocca
Vincenzo Denaro
Nicola Fabbri
Carlo Faletti
Flavio Fazioli
Alessandro Franchi
Andrea Gambini
Alessandro Gasbarrini
Elena Gelormino
Franco Gherlinzoni
Gian Carlo Gino
Vincenzo Ippolito
Alessandra Linari
Lorenzo Livi
Alessandro Luzzati
Giulio Maccauro
Marco Manfrini
Sergio Mapelli
Mario Mercuri
Patrizia Olmi
Nicola Papapietro
Antonina Parafioriti
Andrea Piccioli
Michele Attilio Rosa
Giuliana Roselli
Piero Ruggieri
Francesco Saverio Santori

Coordinatore Responsabile A. Piccioli
Coordinatori Scientifici R. Capanna
M. Mercuri

Estensori Marco Alberghini
Giovanni Beltrami
Franco Bertoni
Adalberto Maria Brach del Prever
Elena Maria Brach del Prever
Domenico Campanacci
Rodolfo Capanna
Luca Cionini
Paola Collini
Alessandro Comandone
Primo Daolio
Carlo Della Rocca
Carlo Faletti
Alessandro Franchi
Andrea Gambini
Elena Gelormino
Franco Gherlinzoni
Gian Carlo Gino
Alessandra Linari
Lorenzo Livi
Giulio Maccauro
Sergio Mapelli
Mario Mercuri
Patrizia Olmi
Antonina Parafioriti
Andrea Piccioli
Giuliana Roselli

Collaboratori Ugo Albertini
Elisabetta Armiraglio
Gian Luigi Federico
Michele Gallo
Andrea Palmesi
Raimondo Piana
Michele Rampoldi

Revisori E. M. Brach del Prever
E. Gelormino

PREFAZIONE

Pietro Bartolozzi

Presidente S.I.O.T.

È mia ferma opinione che sia compito delle Società Scientifiche emanare Linee Guida, percorsi diagnostico-terapeutici, forti raccomandazioni su temi importanti e dibattuti. Tutto questo deve essere di ausilio ai Colleghi che sul campo devono operare ed esprimersi.

La SIOT, con il Consiglio Direttivo, si sta impegnando a fondo e finalmente quest'anno potremo contare su di un'intera sessione del Congresso Nazionale di Milano dedicata a questo importante argomento.

Le Linee Guida sui Sarcomi dei Tessuti Molli seguono quelle sul Trattamento delle Metastasi Ossee e precedono quelle sui Sarcomi dell'Osso per completare un tema, quello dell'Ortopedia Oncologica, da sempre caposaldo della Scuola Italiana.

Un ringraziamento va al Coordinatore Responsabile Andrea Piccioli, che ha con capacità e caparbietà portato a termine un lavoro difficile e ristretto nei tempi, e ai Responsabili Scientifici Rodolfo Capanna e Mario Mercuri per aver messo la loro grande esperienza personale e di Scuola al servizio di questa opera.

La revisione di Elena Maria Brach del Prever e della epidemiologa Elena Gellormino è stata puntuale ed attenta ed ha fatto sì che la SIOT possa presentare ora ai suoi Soci un volume completo ed aggiornato.

Grazie, infine, a tutti gli Estensori e Collaboratori che hanno fatto della interdisciplinarietà un valore aggiunto di grande qualità.

Rodolfo Capanna
Coordinatore Scientifico

Cari Colleghi,

è per me grande soddisfazione presentare questo elaborato merito dello sforzo congiunto di vari Centri di Oncologia Ortopedica Italiani con coinvolgimento plurispecialistico e interdisciplinare e riguardante le linee guida per l'inquadramento diagnostico e il trattamento dei Sarcomi delle parti molli degli arti. In passato analogo sforzo era stato fatto per il trattamento delle metastasi ossee, mentre nell'immediato futuro vi sarà il completamento con le linee guida dei tumori primitivi dell'osso.

In quest'epoca mediatica di Internet, dove l'informazione viaggia rapida ma spesso non filtrata e corretta, i dati ottenibili sono spesso incerti e contraddittori. Vi è quindi la necessità per la pratica clinica di avere un riferimento sullo "stato dell'arte" che si basi sui soli dati della letteratura scientifica rivisti e corretti criticamente e imparzialmente con chiara evidenziazione dei livelli di significatività dei risultati raggiunti. Questo permetterà di identificare i risultati e le procedure sicure, da quelle ancora incerte o sperimentali.

Ovviamente tali linee non devono essere interpretate come un "vangelo" ma solo come un punto di riferimento e dovranno essere oggetto di revisioni periodiche, con l'avanzamento delle conoscenze nel campo.

Un ringraziamento particolare va al Prof. Pietro Bartolozzi che come Presidente SIOT ha caldeggiato l'iniziativa, al Dr. Andrea Piccioli che ha saputo riunire e coordinare le varie competenze, alla Prof.ssa Elena Brach del Prever che ne ha curato la rielaborazione editoriale del testo ma soprattutto ai Colleghi ortopedici, oncologi medici, radiologi e radioterapisti che hanno contribuito con entusiasmo e competenza alla stesura di tale elaborato.

Mario Mercuri

Coordinatore Scientifico

I tumori delle parti molli sono un gruppo eterogeneo di rare neoplasie che possono nascere ovunque. I sarcomi delle parti molli sono meno frequenti delle neoplasie benigne con un rapporto di 1/100 ed una incidenza di 3 casi ogni 100,000 individui. Una accurata diagnosi, attraverso una combinazione di aspetti clinici, strumentali ed istologici, è essenziale per ottimizzare i risultati. Il trattamento dei sarcomi delle parti molli presuppone un approccio interdisciplinare, basato sulla stretta collaborazione tra patologo, radiologo, oncologo ed ortopedico con esperienza in oncologia muscoloscheletrica. La problematica maggiore legata alla cura di queste malattie è legata proprio alla loro rarità, e quindi alla difficoltà di formare figure monodisciplinari super-specialistiche. Questo ostacolo può essere superato indirizzando i pazienti affetti da tali patologie verso centri di riferimento o creando una rete di centri in stretta collaborazione.

Le linee guida S.I.O.T sui sarcomi delle parti molli sono state ideate per guidare gli ortopedici che non hanno esperienza in oncologia muscoloscheletrica nella diagnosi e nel trattamento dei pazienti affetti da queste rare neoplasie. Questo manoscritto non ha però solo finalità formative, ma vuole stimolare l'organizzazione sanitaria. Infatti, solamente da un miglioramento del sistema assistenziale si potrà migliorare la cura dei nostri pazienti, specialmente di quelli affetti da tumori rari.

Desidero ringraziare tutti gli autori che hanno collaborato a completare questo progetto, che rappresenta una panoramica completa ed aggiornata dello stato dell'arte sulla diagnosi e la terapia dei sarcomi delle parti molli.

Andrea Piccioli

Coordinatore Responsabile

Siamo a metà dell'opera. Dopo il successo delle Linee Guida SIOT sulle Metastasi Ossee, ecco ora quelle sui Sarcomi dei Tessuti Molli, in attesa del clou sui Sarcomi dell'Osso che troverete al prossimo Congresso SIOT di Roma 2010.

Rispetto alla pubblicazione precedente, questa odierna è stata "raffinata" e resa formalmente e concettualmente più aderente al dettato delle Linee Guida grazie al puntuale lavoro dell'epidemiologa Elena Gelormino che, affiancando nella revisione Elena Maria Brach del Prever, ha incanalato il nostro sforzo in un contesto decisamente più accurato.

Il Gruppo di Lavoro SIOT sulle Linee Guida in Ortopedia Oncologica ha operato con grande costanza, i Colleghi ortopedici sono stati implementati in una interdisciplinarietà che abbiamo ricercato tra i migliori e più esperti Colleghi oncologi, radioterapisti e radiologi.

A mio giudizio, ne viene fuori un elaborato aggiornato e valido per tutti i Soci che vogliano conoscere un argomento spesso al confine tra il nostro mondo e quello dei chirurghi generali ma che, soprattutto grazie all'approccio ricostruttivo attento alle specifiche funzionalità dell'arto interessato, appare di competenza chiaramente ortopedica. Utile quindi a tutti quei Colleghi, ortopedici appunto, ma anche di Medicina Generale, che hanno spesso il primo approccio con questi pazienti spesso scevri da una sintomatologia chiara e che quindi rischiano di giungere dallo Specialista con colpevole ritardo.

L'argomento è complesso, la letteratura scarsa e spesso contraddittoria, ma l'esperienza della Scuola Italiana di Ortopedia Oncologica ha colmato quelle lacune e quei "buchi neri" cui chi ha partecipato a quest'opera spesso si è trovato di fronte. Rodolfo Capanna e Mario Mercuri, con la loro competenza ed esperienza, ci hanno guidato con mano ferma anche attraverso momenti difficili.

Molti dei Colleghi che hanno partecipato alla stesura di questo volume sono membri del C.I.O.S.M., il Club Italiano di Oncologia del Sistema Muscoloscheletrico intitolato a Mario Campanacci, indiscusso Maestro della nostra disciplina: sarei felice di sapere che questo sforzo avrebbe incontrato la sua approvazione.

ACRONIMI

AIRTum	Associazione Italiana dei Registri Tumori
ASSR	Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali (ora divenuta AgeNaSS Agenzia Nazionale Servizi Sanitari)
CEUS	Contrast Enhanced Ultra Sound
DM	Decreto Ministeriale
DRG	Disease Related Group
EBM	Evidence Based Medicine
ESMO	European Society of Medical Oncology
LG	Linea Guida
STIR	Short Tau Inversion Recovery
STS	Soft Tissue Sarcoma

INTRODUZIONE

ASPETTI EPIDEMIOLOGICI

I tumori maligni dei tessuti molli sono patologie rare ed a prognosi grave. Sono caratterizzati da una bassa incidenza (1% di tutte le neoplasie maligne in età adulta), da una grande eterogeneità istopatologica, dalla ubiquitariet  anatomica e da comportamenti che differiscono in rapporto alla sede di insorgenza ed all'et .

Le migliori informazioni disponibili a livello nazionale sulla incidenza di queste patologie sono quelle fornite dall'Associazione Italiana dei Registri Tumori [AIRTum 2007]. La registrazione dei pazienti affetti da tumore attraverso questa via non copre tutta la popolazione italiana, ma esiste una forte disomogeneit  territoriale. Complessivamente circa 17 milioni di italiani vivono in aree coperte da un registro tumori: il 36,8% della popolazione residente al nord, il 25,5% al centro ed il 16,5 al sud e nelle isole.

L'andamento dell'incidenza   piuttosto stabile nel tempo, pur con una modesta tendenza all'aumento nelle donne. L'andamento dell'incidenza in relazione all'et  evidenzia un primo picco in et  pediatrica, poi una tendenza all'aumento dell'incidenza piuttosto costante con l'et  a partire dai 20 anni, con differenze minime tra uomini e donne.

Nel periodo 1998-2002 il tumore dei tessuti molli ha rappresentato lo 0,4% di tutti i tumori diagnosticati sia fra gli uomini sia fra le donne, mentre in termini di mortalit  ha rappresentato lo 0,4% del totale dei decessi neoplastici negli uomini e lo 0,5% nelle donne. Nell'area AIRTum sono stati diagnosticati in media ogni anno 3,3 casi di tumore dei tessuti molli ogni 100.000 uomini e 2,7 ogni 100.000 donne. In Italia, nel 2002, vi sono stati 368 decessi per tumore dei tessuti molli fra i maschi e 334 fra le femmine.

Il rischio di avere una diagnosi di tumore dei tessuti molli nel corso della vita (fra 0 e 74 anni)   di 2,0‰ fra i maschi (1 caso ogni 498 uomini) e di 1,6‰ fra le femmine (1 caso ogni 633 donne), mentre il rischio di morire   di 0,9‰ fra i maschi e 0,6‰ fra le femmine. I tassi di incidenza sono abbastanza omogenei tra le varie aree italiane per gli uomini, mentre per le donne le aree con

i tassi più alti hanno un'incidenza tripla rispetto a quelle con tassi più bassi. Da segnalare che l'incidenza e la mortalità mostrano una tendenza all'aumento nel corso del tempo.

Su tutto il territorio nazionale la sopravvivenza a 5 anni dopo la diagnosi è pari a circa il 60% dei pazienti; sembra esserci un relativo miglioramento dell'andamento storico della sopravvivenza, essendo passati da circa il 50% di sopravvissuti dopo 5 anni dalla diagnosi (nel corso degli anni '80) ad oltre il 60% nei primi anni 2000.

La mobilità sanitaria sul territorio nazionale appare importante, relativamente al ridotto numero di casi/anno. Il DRG chirurgico n.216 (DM 97) "*Biopsie sul sistema muscolo-scheletrico e tessuto connettivo*" nell'anno 2003 risultava attribuito per oltre il 20% a pazienti che hanno effettuato la procedura fuori della propria regione [ASSR 2003].

PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEL PROBLEMA DI SALUTE

Lo stato di patologia rara dei tumori delle parti molli è soprattutto alla base di alcune caratteristiche peculiari che hanno ricadute importanti anche sull'organizzazione dei servizi sanitari e sulla loro performance. Si segnalano in particolare la frequenza elevata di diagnosi tardive, la difficoltà di classificazione istologica, la dispersione dei casi, l'elevata variabilità diagnostico-terapeutica, la frequente inappropriatazza di trattamenti chirurgici iniziali, la relativa scarsa efficacia dei trattamenti per le forme più avanzate.

Le conseguenze di una diagnosi ritardata o errata e di un trattamento inadeguato sono molto rilevanti per il paziente, sia per la vita che per la funzione. Il ritardo della diagnosi, cui si accompagna la crescita della neoplasia, è correlato ad una prognosi peggiore, perché l'aumento delle dimensioni richiede l'asportazione di masse muscolari maggiori, o del fascio vascolo-nervoso (che deve essere sezionato e ricostruito, con aumento della morbilità e della limitazione funzionale), o addirittura l'amputazione dell'arto. Inoltre vi è una proporzionalità diretta tra le dimensioni di un sarcoma e la sua capacità di dare metastasi a distanza, con differenza statisticamente significativa della prognosi *quoad vitam*. Molti pazienti che giungono ad un centro specialistico per un sarcoma dei tessuti molli sono già stati trattati in modo inadeguato in precedenza. Spesso questi devono essere rioperati, spesso amputati o disarticolati. Per queste ragioni è ormai chiaro che è necessario assicurare un approccio interdisciplinare da parte di specialisti con esperienza specifica fin dalle prime fasi della storia clinica, quando possibile attraverso la definizione di centri regionali ad elevata specializzazione, garantire attraverso le linee guida un approccio diagnostico, terapeutico e riabilitativo coerente con le migliori evidenze scientifiche e con l'esperienza, e porre maggiore attenzione agli

aspetti relazionali, migliorando la comunicazione col paziente ed il suo coinvolgimento nelle decisioni.

OBIETTIVI E DESTINATARI DELLE LINEE GUIDA

Obiettivi delle linee guida della SIOT sono rappresentati dalla volontà di favorire una maggiore tempestività ed appropriatezza dell'iter diagnostico e terapeutico e supportare l'attività di valutazione della qualità; favorire l'accesso equo di tutti i pazienti di nuova diagnosi (e in occasione di rivalutazione delle scelte terapeutiche), aumentare la condivisione di conoscenze fra i propri iscritti, individuare nuove opportunità di ricerca scientifica.

Destinatari delle linee guida sono i Medici Specialisti in Ortopedia e Traumatologia.

ARGOMENTI TRATTATI IN QUESTA LINEA GUIDA

La linea guida si occupa dei sarcomi delle parti molli dell'età adulta e pediatrica. Non sono trattati in questa sede i tumori del retroperitoneo.

METODI

Principi di Evidence Based Medicine

La crescita esponenziale dell'informazione biomedica, il limitato trasferimento dei risultati della ricerca all'assistenza sanitaria (ampia variabilità della pratica professionale, persistente utilizzo di trattamenti inefficaci, elevato livello di inappropriata in eccesso, scarsa diffusione di trattamenti efficaci ed appropriati), la crisi economica dei sistemi sanitari, contemporanea alla crescita della domanda e dei costi dell'assistenza, il maggior livello di consapevolezza degli utenti sui servizi e prestazioni sanitarie ed, infine, lo sviluppo delle tecnologie informatiche culminato nell'esplosione di Internet, sono all'origine di una nuova impostazione del pensiero medico, nota come Evidence Based Medicine, cui queste linee guida cercano di ispirarsi.

Sackett D [1996] precisa che “la EBM costituisce un approccio alla pratica clinica dove le decisioni cliniche risultano dall'integrazione tra l'esperienza del medico e l'utilizzo coscienzioso, esplicito e giudizioso delle migliori evidenze scientifiche disponibili, mediate dalle preferenze del paziente”.

Secondo il Programma Nazionale per le Linee Guida (PNLG), “le linee guida sono raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte attraverso un processo sistematico, allo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche” [<http://www.pnlg.it>]. Questa definizione permette di distinguere le linee guida da altri strumenti proposti per migliorare la pratica clinica, come i protocolli, generalmente usati in contesti di ricerca e maggiormente vincolanti, o i percorsi diagnostico-terapeutici, che dovrebbero rappresentare la traduzione operativa in una specifica struttura assistenziale delle raccomandazioni delle linee guida. Le LG non sono direttive che ciascun operatore è vincolato ad applicare ad ogni paziente, ma sono piuttosto una guida elaborata da esperti di diverse discipline sulla base delle migliori prove scientifiche esistenti, in grado di esplicitare i benefici ed i rischi di possibili alternative, lasciando agli operatori ed alle preferenze dei pazienti, opportunamente informati, la responsabilità delle decisioni. In pratica ci si aspetta che un medico responsabile non adotti né un atteggiamento di sistematico scostamento dalle raccomandazioni delle LG, né un atteggiamento di acritica applicazione delle raccomandazioni ad ogni paziente. L'unica accortezza che dovrebbe sempre essere rispettata da parte dei medici, soprattutto quando si prendono decisioni che si discostano dalle raccomandazioni delle linee guida, è quella di esplicitare le motivazioni, di tipo clinico, organizzativo o legate alle preferenze del paziente, che hanno in-

dotto tale scelta. In questo quadro le LG si pongono come uno strumento che promuove una maggiore chiarezza nei rapporti tra servizi, operatori e pazienti.

Elaborazione delle linee guida

Il gruppo di lavoro finale risulta costituito dagli esperti di ogni specialità indicati dalla Società Scientifica, con un coordinamento operativo che ha seguito l'organizzazione del lavoro. La linea guida è stata sviluppata nella sua versione più recente tenendo conto degli analoghi documenti nazionali ed internazionali. La ricerca di studi primari è stata limitata a pochi quesiti non adeguatamente coperti con la strategia sopra descritta. In questi casi non sono state condotte revisioni sistematiche originali. Ulteriori studi sono stati forniti dagli specialisti del gruppo di lavoro. Tutti gli argomenti sono stati sottoposti al parere degli esperti. In questa occasione ogni argomento è stato dapprima valutato dagli specialisti del settore e quindi sottoposto a critiche da parte di tutto il panel di esperti indicato dalla Società Scientifica.

Le evidenze scientifiche e le raccomandazioni di comportamento clinico sono state classificate sulla base del metodo elaborato dal CeVEAS (Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza sanitaria) e adottata dal Piano Nazionale Linee Guida [PNLG 2002].

Livello delle prove di efficacia	
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
V	Prove ottenute da studi di casistica senza gruppo di controllo
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti

Grado delle raccomandazioni	
A	Forte raccomandazione a favore dell'esecuzione di una particolare procedura o terapia
B	Procedura o terapia non sempre raccomandata ma che deve essere attentamente considerata
C	Esiste incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o la terapia
D	La procedura o l'intervento non è raccomandato
E	Si sconsiglia fortemente la procedura o la terapia in quanto non supportata da prove scientifiche

ASPETTI ORGANIZZATIVI

Nella pratica clinica, il riscontro di una tumefazione delle parti molli è frequente, e rappresenta o una condizione non tumorale (es. miosite, ematoma, tendinosi) o un vero e proprio tumore, benigno o maligno. La diagnostica differenziale si affida all'accurata storia clinica del paziente, alla semeiotica, alla specifica valutazione strumentale, ed ognuno di questi elementi è significativo e non trascurabile.

Esiste in genere un lungo tempo di latenza tra la comparsa della neoplasia, la sintomatologia e l'accertamento diagnostico. Il ritardo è dovuto sia alla sottovalutazione da parte del paziente e del medico della massa, che viene in genere attribuita a traumi insignificanti, sia alla rarità di queste neoplasie. Il ritardo nella diagnosi si accompagna ad una prognosi peggiore e alla necessità di una chirurgia più aggressiva.

La diagnosi dei sarcomi delle parti molli è basata nella prima fase sulla collaborazione del medico di famiglia con i centri specialistici periferici, e nella seconda fase di stadiazione e trattamento, sull'invio del paziente ai centri di riferimento. Una adeguata informazione dei medici di base e degli specialisti ortopedici, radiologi e chirurghi (soprattutto generali, vascolari e plastici) è fondamentale per la diagnosi precoce.

Questa situazione ha indotto diversi Paesi alla creazione di strutture specialistiche di riferimento regionale o nazionale. In Scandinavia uno studio retrospettivo ha evidenziato un numero di interventi chirurgici e un tasso di recidive locali più elevato nei pazienti non trattati presso un centro specialistico o in-

viati solo dopo l'intervento [Gustafson 1994]. L'inadeguatezza del trattamento è stata identificata come fattore positivamente associato alle recidive locali, insieme alla profondità della lesione (sede intramuscolare) [Wiklund 1996].

Più recentemente, Gutierrez et al [2007] hanno dimostrato una sopravvivenza significativamente maggiore in pazienti con sarcoma di alto grado trattati in centri con elevati volumi di attività rispetto a quelli trattati in centri a bassi volumi (in media 30 mesi vs 24 p=0.011). Anche le amputazioni erano ridotte nei centri ad elevata specializzazione (9.4% vs 13.8% p=0.048) con trattamenti chemio e radioterapici eseguiti con maggiore frequenza (OR=1.54). All'analisi multivariata, il trattamento presso centri ad elevato volume di attività è significativamente associato ad una sopravvivenza più lunga (OR = 1.292 p=0.047).

Gli svantaggi derivanti dalla effettuazione di una biopsia presso un centro chirurgico non specialistico sono stati documentati chiaramente e principalmente identificati in errori, complicanze e variabilità del percorso terapeutico e prognostico, rispetto a quanto registrato presso i centri specialistici [Mankin 1996]. L'invio prima dell'effettuazione della biopsia comporta tuttavia l'inclusione di lesioni benigne tra i casi sospetti. Poiché il rapporto tra tumori benigni e sarcomi in letteratura è stimato intorno a 1/200, è necessario definire strategie razionali per l'identificazione dei casi da inviare agli accertamenti specialistici.

In Svezia, la dimensione della massa superiore a 5 cm e la localizzazione profonda intramuscolare sono stati identificati quali criteri di selezione dei pazienti da inviare ad un centro regionale ad elevata specializzazione, nel tentativo di individuare una strategia efficace per la centralizzazione dei trattamenti [Rydholm 1997]. I pazienti sottoposti ad intervento in sedi periferiche con un referto istologico sospetto di malignità o francamente maligno devono essere inviati quanto prima a centri con adeguata specializzazione ed esperienza, che abbiano attivato un gruppo interdisciplinare specifico per queste patologie.

Il sistema sanitario nel Regno Unito raccomanda il riferimento dei pazienti con sospetto sarcoma a centri ad elevata specializzazione e ne fa partecipi i cittadini [NICE 2006].

Il gruppo di lavoro interdisciplinare che prende in carico i pazienti dovrebbe essere formato da chirurghi specialisti per la patologia (ortopedici, chirurghi generale, plastici, vascolari, microchirurghi), radiologi, anatomo-patologi, oncologi medici e oncologi pediatri, radioterapisti; quando ritenuto necessario, il gruppo interdisciplinare può accogliere il contributo degli anestesisti infermieri, degli psiconcologi, dei fisiatri e dei fisioterapisti.

Il caso deve essere discusso fra specialisti delle diverse discipline coinvolte:

in base al quadro clinico e strumentale, si definisce la diagnosi, la stadiazione loco-regionale e generale e, d'accordo con il paziente, la strategia terapeutica. La necessità di una decisione interdisciplinare rende indispensabile il trattamento presso centri ad elevata specializzazione. L'opportunità di trattare i pazienti in centri specialistici è conseguente anche alla maggiore propensione ad operare in conformità alle linee guida da parte di gruppi interdisciplinari specialistici [Ray-Coquard 2004].

La necessità di centralizzare la cura di queste patologie rare è ancora più importante nel caso di tumori pediatrici.

Livello V

I pazienti, di qualunque età, affetti da sarcoma dei tessuti molli devono essere trattati presso centri specialistici con adeguata esperienza specifica (A)

La centralizzazione dei pazienti così auspicata dovrebbe essere regolata e correttamente guidata per evitare fenomeni di inappropriatazza dei processi diagnostici. Il diagramma di flusso (fig. 1) può aiutare il medico di famiglia e lo specialista a decidere insieme con il paziente la tempistica e le modalità migliori per un trasferimento verso il centro specialistico sede di un gruppo di cura interdisciplinare più vicino.

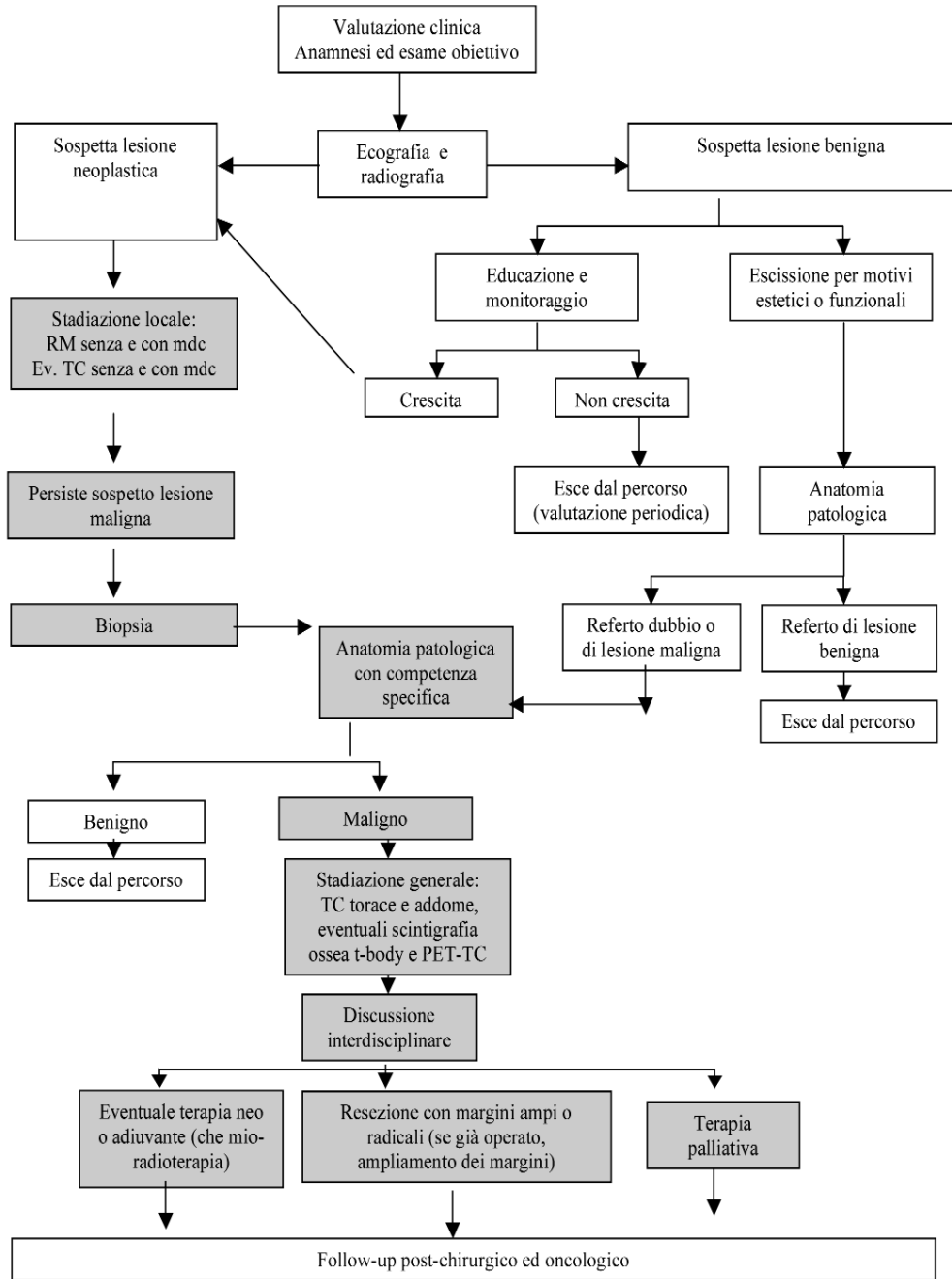
In alcune regioni Italiane il trasferimento dei pazienti è intraregionale, in altre è necessario che il paziente emigri verso regioni dotate di strutture sanitarie dedicate.

La centralizzazione dei pazienti dovrebbe non avvenire a scapito dell'equità del sistema di offerta e della sostenibilità dei costi a carico delle famiglie. Ricoveri presso ospedali molto distanti dalla sede di residenza possono causare disagi profondi e le famiglie socioeconomicamente svantaggiate possono incontrare serie difficoltà nel sostenere il *care giving* di pazienti difficili. Inoltre la rete locale sanitaria d'origine potrebbe non essere in grado di sostenere eventuali problemi successivi al ricovero in mobilità passiva.

Nel nostro Paese i cittadini sono liberi di chiedere cure laddove preferiscono, ma il costo di questo ricade sulla loro regione di residenza. Questo fenomeno è regolato dal punto di vista economico e procedurale dal Testo Unico per la Compensazione Interregionale della Mobilità Sanitaria, approvato dalla Conferenza dei Presidenti delle Regioni e delle Province Autonome [2003]. La migrazione fra regioni ha, dunque, delle conseguenze economiche sui sistemi regionali di partenza e arrivo dei pazienti. Il rimborso dei costi di prestazioni ad elevata specializzazione da alcune regioni ad altre, come attualmente avviene, contribuisce all'ulteriore impoverimento di sistemi sanitari regionali che già dimostrano difficoltà nel rispondere adeguatamente alle domande di sa-

lute dei propri cittadini.

Fig.1. Diagramma di flusso. Che cosa fare quando un paziente ha una massa dei tessuti molli



- Paziente in carico ai servizi territoriali non specialistici (MMG, ospedali non specialistici...)
- Paziente in carico ad un centro con specifica competenza. NB: la stadiazione locale con RM può essere eseguita anche presso un centro periferico che segua il protocollo

PARTE PRIMA

I SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI DELL'ETÀ ADULTA

DIAGNOSI E STADIAZIONE

La clinica

I sarcomi delle parti molli sono caratterizzati da una massa che cresce, localizzata negli arti o nel tronco. Di solito vi è un lungo periodo di latenza tra la comparsa dei sintomi e la diagnosi, perché il paziente non riferisce dolore: la massa, pur crescendo anche molto, ha spazio ove infiltrarsi e disloca i nervi senza comprimerli. Nella maggior parte dei casi il paziente riferisce di essersi accorto della massa palpanola (per esempio lavandosi, o mettendosi una crema ecc), spesso senza altri sintomi (non dolore, non febbre, non arrossamenti cutanei). Solo quando la massa è ormai di grandi dimensioni o è localizzata in punti critici, il paziente riferisce una sensazione di “tensione” nei movimenti. Quando la massa si sviluppa solo in profondità e non è palpabile, il paziente può avere sintomi tardivi causati per esempio dalla compressione della massa sul fascio vascolare con conseguente edema declive, spesso diagnosticato come una semplice tromboflebite.

Il paziente nella maggior parte di casi riferisce nel passato un trauma, spesso più per giustificare il gonfiore che non per averlo realmente subito. Infatti, all'anamnesi, interrogati sulle modalità ed intensità, nessuno riferisce traumi importanti né ecchimosi, ematomi cutanei e profondi, e neppure distrazioni muscolari; inoltre, raramente vi è correlazione temporale tra l'insorgenza della massa ed il trauma stesso. Tuttavia, poiché in molti sarcomi vi è una componente emorragica evidente all'ecografia, spesso la correlazione con il trauma (“trauma contusivo”, “distrazione muscolare”) viene sostenuta sia dal paziente sia dal medico, non solo in assenza del trauma, ma anche del riassorbimento dell'ematoma. Altre volte il paziente giustifica la crescita della massa con l'inizio di un'attività sportiva oppure con sforzi muscolari per l'attività lavorativa.

Il medico deve indagare oltre che sul tempo di comparsa della neoformazione e le eventuali cause traumatiche, anche sull'eventuale incremento del volume e l'intervallo di tempo in cui si è verificato. Si noti che le dimensioni possono essere stabili per anni, oppure aumentare lentamente nel giro di anni o mesi, o ancora aumentare in periodi di settimane-mesi; quando l'aumento delle dimensioni avviene in tempo breve, bisogna considerare la possibilità che vi sia una raccolta emorragica nella massa, causata non da traumi ma dal tumore stesso.

All'esame obiettivo un sarcoma appare solitamente come una massa di consistenza duro-elastica, poco mobile sui piani superficiali e/o su quelli profondi e, raramente, con fenomeni infiammatori perilesionali. Determinante è cercare di valutare la posizione della massa rispetto alla fascia muscolare e le dimensioni.

Livello V

E' bene sospettare una massa di malignità se ha dimensioni superiori a 5 cm ed è superficiale (soprafasciale), oppure se ha dimensioni inferiori a 5 cm, ma è profonda (sottofasciale) (B)

All'anamnesi ed all'esame obiettivo bisogna escludere:

- lesioni post-traumatiche dei tessuti molli da trauma contusivo diretto o indiretto (es. distrazione muscolare) di intensità tale da giustificare la raccolta emorragica, con eventuale ecchimosi cutanea
- raccolte emorragiche dopo traumi anche lievi in pazienti con patologie della coagulazione o in trattamento con anticoagulanti
- lipoma (la maggior parte delle masse palpabili sono "lipomi", sottocutanei, morbidi al tatto, non dolenti) e lipomatosi multipla familiare
- neurofibromatosi (attenzione: i neurofibromi possono degenerare in neurofibrosarcomi)
- borsiti, cisti sinoviali, cisti meniscali, ipertrofie sinoviali in artrosi-artrite
- cellulite

Nel caso all'anamnesi ed esame obiettivo si evidenzino uno o più fattori compatibili con un sospetto di sarcoma dei tessuti molli, o vi sia un dubbio diagnostico, il medico deve procedere con le indagini strumentali di primo livello.

Esami strumentali

Nello studio delle masse dei tessuti molli, ed in particolare dei sospetti sarcomi, le tecniche di *imaging* permettono di identificare la massa, descriverne le caratteristiche, i rapporti con la fascia muscolare e le strutture vascolo-nerve limitrofe, l'estensione e l'eventuale coinvolgimento dei tessuti circostanti. Di seguito si passano in rassegna le metodiche più importanti.

L'**ecografia** è un esame semplice, a basso costo, facilmente eseguibile perché presente nella maggior parte dei centri diagnostici anche periferici. Consente di misurare le dimensioni ed il rapporto con la fascia muscolare superficiale, di valutare il contenuto (liquido, solido, misto, adiposo, fibroso), di valutare il coinvolgimento delle strutture vicine.

Deve essere eseguito con apparecchiatura dotata di trasduttori a scansione elettronica in grado di operare con diversa frequenza per poter studiare nei dettagli sia i tessuti superficiali che profondi compresi nel campo di vista: a tale scopo devono essere impiegate sonde a larga banda e multifrequenza lineari con frequenza da 6 MHz a 18 MHz e convex a larga banda multifrequenza da 2 MHz a 7 MHz. Le apparecchiature ecografiche devono essere dotate di color Doppler e powerDoppler (PD) ad altissima sensibilità per i flussi lenti, perché lo studio è rivolto non soltanto nei confronti dell'ecostruttura della lesione, ma soprattutto al suo contenuto vascolare, che deve essere analizzato in modo dettagliato in termini di sensibilità, morfologia e decorso.

Quando la lesione presenta caratteristiche di sospetta evolutività, oltre allo studio con ecografia basale e PD, è consigliabile procedere all'utilizzo del mezzo di contrasto ecografico (CEUS). Grazie alle caratteristiche tecniche basate sull'utilizzo del basso indice meccanico, oggi presente in tutte le attrezzature di medio-alta fascia, ed alle caratteristiche chimico-fisiche del CEUS di raggiungere le più piccole derivazioni vascolari senza diffusione nei tessuti circostanti, il CEUS consente di studiare in tempo reale le strutture vascolari, in particolare la microneoangiogenesi eventualmente presente nella massa, analizzandone il comportamento in tutte le fasi, da quella arteriosa a quella venosa sino alle fasi tardive, e delineandone la precisa mappa vascolare. Lo studio, oltre a fornire utili informazioni sulla possibile natura benigna o maligna della lesione basata sugli elementi sopradescritti (microneoangiogenesi, diffusione del CEUS in termini sia di quantità che di velocità di flusso) permette inoltre di scegliere l'area più significativa per la successiva biopsia, che dovrà indirizzarsi su di un tessuto vitale, non necrotico, e dovrà evitare le aree non diagnostiche ai fini anatomico-patologici. A tale scopo l'ecografia, grazie a particolari dispositivi applicati alle sonde e alla guida elettronica mirata, presente su tutte le apparecchiature, consente di indirizzare con estrema preci-

sione l'ago nel tragitto prescelto.

Livello VI

Una lesione sospetta deve essere studiata in prima battuta con ecografia con eco Doppler (B)

L'**esame radiografico diretto** del segmento interessato deve essere eseguita in almeno due proiezioni, meglio se con tecnica radiologica digitale, che permette di elaborare l'immagine apportando utili informazioni sull'osso e le parti molli, e consente l'archiviazione con possibile utilizzo delle immagini nei controlli successivi. L'esame radiografico permette di individuare un eventuale coinvolgimento della componente scheletrica (lesioni periostali, alterazioni del profilo, erosioni dello stesso, coinvolgimento della componente midollare), alterazioni di densità dei tessuti molli, presenza di calcificazioni a differente morfologia: dai classici fleboliti nelle lesioni angiomatose alle ossificazioni a guscio della miosite ossificante matura, etc.

Livello VI

Una lesione sospetta deve essere studiata in prima battuta con esame radiografico diretto (B)

24

Nel caso gli esami di primo livello confermino il sospetto di patologia aggressiva evolutiva, oppure permanga il dubbio diagnostico, o ancora la massa abbia dimensioni superiori ai 5cm (a causa del limite di visione panoramica dell'ecografia, più che per un sospetto di malignità legato alle dimensioni), vi è indicazione ad eseguire esami di secondo livello.

Qualora il paziente sia in carico a servizi periferici, a questo punto dell'iter diagnostico è necessario considerare il riferimento a centri specialistici specifici.

Livello V

Il paziente con lesione sospetta di malignità agli esami di primo livello dovrebbe essere sottoposto agli esami di secondo livello o in un centro ad alta specializzazione specifica o in un centro che si attenga al presente protocollo (A)

Una massa delle parti molli deve essere sottoposta a **risonanza magnetica (RM)** se all'esame ecografico dimostra caratteristiche sospette per lesione evolutiva, in base ai parametri sopraddetti, o se presenta dimensioni superiori ai 5 cm circa. La RM consente infatti di esplorare nella sua interezza e in tutti i piani dello spazio la lesione e le strutture anatomiche dell'intero segmento

corporeo, fornendo immagini panoramiche e di elevato interesse anatomico; restringendo il campo di vista e modificando altri parametri tecnici, si possono ottenere immagini mirate sulla lesione.

L'esame RM deve essere condotto prevalentemente con sistemi superconduttivi ad alto campo (almeno 1.0 T) o comunque con elevata potenza di gradiente, che consentano di ottenere immagini caratterizzate da un rapporto segnale/rumore ottimale (indispensabile per ottenere un adeguato dettaglio anatomico), e da alta risoluzione di contrasto (indispensabile per evidenziare l'attività tissutale). Il primo scopo dell'indagine RM è quello di valutare la compartimentalità della lesione; pertanto occorre utilizzare immagini ad elevato dettaglio anatomico del tipo FSE (fast Spin Echo) pesate in T1 e T2/DP, che consentano di visualizzare le logge muscolari, le fasce muscolari, i tendini, il piano cutaneo e sottocutaneo, i nervi, i vasi e le strutture capsulo-legamentose articolari. Fondamentale è delimitare correttamente la massa, distinguendola dall'edema perilesionale, confrontando le sequenze T2 e quelle T1 pesate, soprattutto T1 fat-sat prima e dopo la somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto paramagnetico.

Le caratteristiche di segnale RM della lesione consentono di esprimere un giudizio sul grado di "attività" tissutale della lesione. Tessuti ad elevata attività metabolica ed elevata cellularità presentano un incremento del contenuto di acqua intra ed extracellulare, con conseguente diminuzione del tempo di rilassamento T2, pertanto iperintensità nelle sequenze T2 pesate e nelle STIR. I tumori maligni rientrano nell'ambito dei tessuti ad elevata attività metabolica e cellularità, e sono generalmente caratterizzati da elevato e disomogeneo segnale nelle sequenze T2 e STIR. Tuttavia, anche alcune lesioni benigne altamente vascolarizzate (angiomi, schwannomi, etc) presentano analogo comportamento: saranno altre caratteristiche (clinica, margini, sede, etc) a orientare la diagnosi.

Una particolare raccomandazione è sull'utilizzo della sequenza STIR, caratterizzata da una estrema sensibilità per le molecole di acqua libera. Da ciò deriva la elevata sensibilità di questo tipo di sequenza nell'evidenziare anche solo minime alterazioni di natura edematosa. Le sequenze Gradient Echo sono particolarmente utili nell'evidenziare l'emosiderina nel contesto di focolai di necrosi emorragica.

L'utilizzo del mezzo di contrasto paramagnetico è indispensabile nella diagnosi dei tumori della parti molli. La neoangiogenesi dei tumori maligni è infatti caratterizzata dall'abnorme e anarchica proliferazione di vasi con alterata permeabilità. La conseguente iperintensità in T1 dopo la somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto paramagnetico è dovuta sia alla ricchezza di vasi intralesionali sia al rapido passaggio del mezzo nel compartimento in-

terstiziale attraverso le alterate pareti vascolari. Esso permette inoltre di ben evidenziare aree di necrosi spontanea o post-terapia neoadiuvante.

L'angio-RM, infine, consente di evidenziare le strutture vascolari in fase arteriosa e artero-venosa, grazie all'iniezione a "bolo" del mezzo di contrasto a flusso elevato. L'angio-TC, praticata con apparecchi "multislice", è sicuramente al momento attuale l'indagine meglio codificata per lo studio di un eventuale coinvolgimento dell'asse vascolare da parte della neoplasia. Tuttavia, i più recenti sviluppi tecnico-metodologici in ambito RM (sequenze ultraveloci, utilizzo di iniettori ad alto flusso) e l'utilizzo dei mezzi di contrasto "blood-pool" (che si legano stabilmente con l'albumina plasmatica rimanendo a lungo nel compartimento intravascolare) consentono di ottenere immagini pressoché sovrapponibili all'indagine TC. E' inoltre possibile eseguire una acquisizione "dinamica" delle immagini a partire dai 25" dalla somministrazione endovenosa del mezzo di contrasto mediante sequenze ultrarapide in successione (che generalmente non durano più di 20"), consentendo di ottenere informazioni sulle modalità dell'arrivo del mezzo nel compartimento vascolare arterioso della lesione, del passaggio nel compartimento interstiziale e della sua persistenza più o meno duratura in esso. Ciò permette di costruire delle curve intensità-tempo dai cui parametri (pendenza della curva, tempo di picco, area sotto la curva, etc.) si possono ricavare importanti informazioni sulle caratteristiche della vascolarizzazione della lesione. Le neoplasie maligne tendono a dimostrare curve con picchi elevati e precoci (in fase arteriosa), che si possono ridurre nettamente dopo la terapia neoadiuvante, fornendo importanti informazioni prognostiche correlabili con i dati anatomico-patologici dell'entità della necrosi post-terapia.

Livello V

Le lesioni sospette di malignità agli esami di primo livello devono essere esaminate con risonanza magnetica senza e con mezzo di contrasto (B)

La **tomografia computerizzata (TC)** deve essere necessariamente condotta con tecnica spirale multi banco e con utilizzo del mezzo di contrasto. L'esame così eseguito presenta un elevato contenuto diagnostico circa la compartimentalità e i rapporti fra massa e le strutture ossee e vascolo-nervose, meglio se completato da ricostruzioni nei vari piani dello spazio e 3D. Nelle neoplasie benigne, l'esame TC, condotto nelle sole condizioni basali a strati sottili e con algoritmo di ricostruzione ad elevata risoluzione spaziale specifico per l'osso, viene eseguito se la massa delle parti molli è prossima a una struttura scheletrica (ad esempio deformazione del profilo corticale di una falange in un TGC delle guaine tendinee). Nelle neoplasie maligne l'esame TC viene ese-

guito sia quando la massa è prossima a un segmento scheletrico per valutare l'eventuale distruzione della corticale e della trabecolatura, o è prossima all'asse vascolare per determinarne il coinvolgimento (infiltrazione, compressione e dislocazione).

L'esame TC con queste caratteristiche mantiene tuttora un alto valore diagnostico in assenza di apparecchiatura RM idonea. In caso di presenza di RM, la TC è indagine di secondo livello rispetto a questa ed è essenzialmente di completamento diagnostico e di indirizzo in fase pre-chirurgica.

Naturalmente appare oggi invariato e fondamentale il suo ruolo nella stadiazione di torace ed addome in caso di sarcoma.

Livello V

I pazienti con diagnosi di sarcoma devono eseguire la stadiazione generale con TC del torace e dell'addome (B)

La scintigrafia ossea total body con Tecnezio 99 e bifosfonati è un esame complementare quando il sarcoma è contiguo o infiltra l'osso. La PET-TC può essere utile in casi selezionati.

La biopsia

La **biopsia** è l'ultimo passo nell'iter diagnostico e il primo atto chirurgico. E' una "strategia", non un "intervento di piccola chirurgia". Deve sempre essere preceduta dall'anamnesi, l'esame obiettivo e gli esami strumentali, e non deve essere il primo atto diagnostico "per abbreviare i tempi".

La stadiazione strumentale locale completa è indispensabile per conoscere la sede, l'estensione, il compartimento anatomico e le caratteristiche di segnale correlabili a differenti tessuti. Se si esegue una biopsia senza lo studio con ecografia, RM e/o TC, si possono contaminare più compartimenti e si può prelevare tessuto non idoneo né significativo per la diagnosi. Se si esegue la biopsia escissionale, cioè si asporta la lesione, senza averne studiato la reale estensione, l'escissione chirurgica potrebbe essere marginale o addirittura intralesionale.

La biopsia è il primo atto chirurgico anche quando viene eseguita con un ago tranciante dal radiologo. Una biopsia condotta in modo errato preclude la terapia corretta, portando talvolta al sacrificio dell'arto laddove una biopsia corretta avrebbe potuto salvarlo, aumenta la probabilità di recidiva locale, aumenta il rischio di complicanze postoperatorie, peggiora il risultato funzionale.

Solo ortopedici, radiologi, patologi, oncologi e radioterapisti, che conoscono tutto il caso e collaborano strettamente, possono scegliere ed applicare la corretta strategia diagnostica e terapeutica. In quest'ottica, è indispensabile che il chirurgo e il radiologo, che abbiano eseguito la biopsia, considerino non concluso il proprio lavoro con il prelievo, ma continuino a collaborare con il patologo fino alla definizione della diagnosi istologica. Si sottolinea che tessuti apparentemente simili istologicamente possono appartenere a sarcomi di alto grado oppure a lesioni benigni o similtumorali, quindi a patologie diametralmente opposte; solo se il patologo è perfettamente informato sulla clinica, la sede e le caratteristiche all'*imaging*, potrà porre la diagnosi corretta; l'ortopedico ed il clinico, a cui il paziente si è rivolto, devono collaborare strettamente assicurando tutte le informazioni necessarie.

Livello VI

La biopsia deve essere eseguita secondo tutte le regole chirurgiche oncologiche da medici che ne conoscono tutti i presupposti e le conseguenze (A)

In caso di sospetto sarcoma dell'osso e dei tessuti molli, a causa della rarità della patologia e delle difficoltà e complessità diagnostiche e terapeutiche, tutta la letteratura internazionale è concorde nel suggerire che il paziente sia inviato già nella fase della biopsia presso un centro di riferimento con esperienza nei sarcomi, per evitare errori e perdite di tempo, limitando i costi umani e sanitari.

Livello V

I pazienti con sospetto tumore dei tessuti molli devono essere inviati ad un centro di riferimento per l'esecuzione della biopsia (A)

La biopsia delle masse dei tessuti molli può essere eseguita da chirurghi (ortopedici, generali, plastici, ecc) oppure da radiologi se è eseguita con ago tranciante sotto controllo ecografico o TC. Indipendentemente dalla specialità e dalla tecnica, è indispensabile che il medico esecutore sia strettamente coinvolto nel processo diagnostico e terapeutico: essendo la biopsia l'ultimo atto diagnostico, l'esecutore ed il patologo che la interpreta non possono ignorare la storia clinica, l'esame obiettivo e gli esami strumentali già eseguiti; essendo la biopsia il primo atto chirurgico, l'esecutore ed il patologo devono avere ben presenti tutte le possibili conseguenze terapeutiche. In particolare, l'uno deve conoscere perfettamente la via d'accesso definitiva con cui verrà asportato il tumore, perché tutto il tratto bioptico dovrà essere asportabile in blocco con il

sarcoma; l'altro deve conoscere le conseguenze terapeutiche della diagnosi istologica per dare tutte le informazioni necessarie, utilizzando tutte le metodiche a disposizione.

Livello VI

E' indispensabile che la biopsia sia eseguita ed interpretata da medici facenti parte di un gruppo interdisciplinare, e sia preceduta e seguita dalla presentazione e discussione del caso in sede comune (A)

Poiché le risorse umane e strumentali non sono illimitate, bisogna tenere conto che i tempi di esecuzione della biopsia dipendono da molti fattori tra cui i tempi di esecuzione degli esami strumentali di stadiazione, la disponibilità del letto e della sala operatoria, l'organizzazione del gruppo interdisciplinare, i problemi del paziente ecc. Tuttavia, poiché la biopsia è parte di una strategia, è fondamentale che l'ortopedico non solo dia l'indicazione alla biopsia, ma provveda anche a stabilirne l'urgenza in base al sospetto diagnostico, e metta in atto un protocollo, anche organizzativo, per realizzarla nei tempi e modi adeguati. Fondamentale è, in tutti i passaggi, l'informazione al paziente ed ai famigliari in modo che, quando la diagnosi istologica arriverà, il paziente e la famiglia siano pronti ad affrontare il lungo e difficile percorso terapeutico.

Livello VI

E' indispensabile che ciascun reparto ortopedico rediga un protocollo attuabile nella propria realtà lavorativa per la realizzazione della "strategia bioptica" (B)

La scelta della sede della biopsia deve tenere conto di tre fattori: 1) le vie chirurgiche d'accesso: la biopsia deve essere eseguita utilizzando la stessa via d'accesso dell'intervento chirurgico definitivo, perché il tratto bioptico dovrà essere successivamente asportato in blocco con il tumore; 2) il compartimento anatomico: la biopsia deve essere eseguita in modo da non contaminare altri compartimenti; 3) le caratteristiche del tessuto patologico individuate dalla diagnostica per immagini: la biopsia deve essere centrata dove vi è tessuto idoneo e rappresentativo, escludendo le aree necrotiche, colliquative e/o emorragiche.

Gli accessi oncologici sono diversi da quelli ortopedici classici e devono essere conosciuti bene da chi si accinge ad eseguire la biopsia.

La biopsia può essere eseguita in due modi: con ago tranciante (*tru-cut*, definita anche *core needle biopsy*) sotto controllo ecografico, oppure mediante in-

cisione chirurgica (biopsia incisionale).

In caso di sospetta lesione sarcomatosa, la terza alternativa, la biopsia ad ago sottile (*Fine Needle Aspiration Cytology*, FNAC) è da eseguirsi solo in casi selezionati e quando il servizio disponga di patologi con grande esperienza, perché dà un prelievo di cellule e non di tessuto: spesso le masse sarcomatose hanno componenti cellulari differenti che, prese separatamente, possono dare diagnosi diametralmente opposte. La diagnosi più adeguata è invece basata soprattutto sullo studio dell'”architettura” del tessuto neoplastico: il tipo e numero di cellule, il numero di mitosi, la matrice, la necrosi e la vascolarizzazione.

La biopsia escissionale, cioè l'asportazione della lesione non preceduta dall'esame istologico, nei sarcomi dei tessuti molli è possibile solo nei seguenti casi: la massa è sottocutanea o intramuscolare, di dimensioni inferiori o uguali a 3 cm, i margini sono ben delimitati, l'escissione in blocco con margini ampi è conservativa, il referto istologico non modificherebbe il trattamento (né il tipo di escissione né i margini), il risultato funzionale è buono.

La biopsia incisionale con esame al congelatore e l'immediato intervento chirurgico ha indicazioni molto limitate: può essere eseguita solo nei sarcomi dei tessuti molli con caratteristiche all'*imaging* omogenee, per sede e caratteristiche non vi è indicazione al trattamento preoperatorio con radio e/o chemioterapia e vi è la possibilità di asportarla chirurgicamente con margini adeguati in modo conservativo. L'esame al congelatore è invece utile per la conferma dell'idoneità del prelievo.

Sia la biopsia con tru-cut che incisionale hanno vantaggi e svantaggi. La scelta tra le due metodiche bioptiche dipende da molti fattori, tra cui l'esperienza del radiologo, del chirurgo e del patologo, la sede ed il tipo di lesione, il tipo di paziente e la sua volontà. In qualunque modo venga eseguita e da chiunque venga eseguita, chirurgo o radiologo, la biopsia deve seguire le regole della chirurgia oncologica per permettere l'asportazione chirurgica corretta ed adeguata del sarcoma quando la diagnosi e la stadiazione permetteranno la terapia.

La **biopsia con ago tranciante** è eseguibile, in un paziente adulto collaborante, in regime ambulatoriale; nelle masse dei tessuti molli, può essere eseguita senza anestesia, avendo l'accortezza di informare il paziente che avvertirà una sensazione dolorosa comparabile ad una iniezione intramuscolo. E' possibile applicare sulla cute un anestetico topico a spruzzo o in crema, avendo l'accortezza di dosarlo ed applicarlo in modo corretto, per evitare la necrosi cutanea da dose concentrata eccessiva.

L'anestesia locale per infiltrazione con anestetico è sconsigliata: è possibile la disseminazione con l'ago di cellule tumorali nei tessuti circostanti ed all'in-

tervento definitivo la zona infiltrata sarà difficilmente identificabile e quindi vi è il rischio di non asportarla in blocco con il tumore.

L'esecuzione sotto guida ecografica o TC permette sia di indirizzare l'ago nelle zone di tessuto con segnale più rappresentativo, evitando il prelievo in aree necrotiche e/o emorragiche, sia di non oltrepassare la massa, disseminando il tumore. Se necessario, è possibile eseguire più prelievi utilizzando sempre lo stesso foro cutaneo di entrata. E' sconsigliabile eseguire il prelievo con ago tranciante a mano libera.

Il grande svantaggio dell'agobiopsia, nonostante la possibile pluralità dei prelievi, è la relativa scarsità del tessuto, per cui talvolta è impossibile avere una diagnosi istologica certa, anche se il prelievo è stato fatto tecnicamente in modo impeccabile ed il patologo è esperto in lesioni sarcomatose. Inoltre, ancora per la scarsità del prelievo, nella maggior parte dei casi è impossibile studiare il tessuto neoplastico con indagini aggiuntive quali la biologia molecolare.

Le complicanze dell'agobiopsia con ago tranciante sotto controllo ecografico o TC sono minime sia come numero che come morbilità, essenzialmente, anche se raramente, l'ematoma post-prelievo (è buona norma eseguire un'ecografia di controllo dopo un'ora dal prelievo, documentando la situazione post-biopsica). Il rischio di infezione dopo l'agobiopsia sia eco che TC guidata, pur possibile, è poco probabile. In letteratura sono stati segnalati rarissimi casi di morte per crisi vagali in pazienti affetti da neurinoma biopsiati con ago sotto controllo ecografico. Poiché talvolta è difficile diagnosticare con la clinica e l'imaging un neurinoma, è buona regola far precedere la biopsia con la "puntura esplorativa" della massa con un ago da spinale; se il paziente non ha reazioni, si può procedere senza problemi. L'alternativa è eseguire il prelievo con un anestesista presente.

Si sottolinea che anche l'agobiopsia deve essere eseguita per la stessa via d'accesso della biopsia incisionale in modo da permettere l'asportazione in blocco del tragitto biopsico con il tumore. Se chi esegue la biopsia con ago è il radiologo, è determinante l'accordo preliminare con il chirurgo, per identificare esattamente la via d'accesso definitiva.

La **biopsia incisionale** richiede l'accesso ad una sala operatoria ed una anestesia almeno loco-regionale. Come già discusso per l'agobiopsia, anche nella biopsia incisionale è sconsigliata l'anestesia locale ottenuta infiltrando i tessuti circostanti l'incisione: vi è il rischio di allargare la zona contaminata da asportare in blocco con il tumore all'intervento definitivo.

Oltre alle normali complicanze di un intervento chirurgico (ematoma, infezione, ritardo di guarigione della ferita, tromboembolia, ecc.), vi è il rischio di prelevare in una zona poco rappresentativa per cui la diagnosi, da cui deriva

la scelta terapeutica, potrebbe non essere corretta. Se vi è il dubbio che il materiale prelevato sia necrotico, e quindi non adatto per la diagnosi, l'esecutore della biopsia deve richiedere l'esame al congelatore per definirne l'idoneità. Si sottolinea che l'esame al congelatore può essere effettuato solo sui tessuti molli, non sull'osso.

E' importante ricordare che una diagnosi istologica è corretta se combacia perfettamente con tutti i dati clinici e strumentali; se un dato non è conforme, sia esso clinico o strumentale o istologico, è indispensabile rivalutare tutti i passaggi e, nel dubbio, anche ripetere la biopsia. La diagnosi, da cui deriva la scelta terapeutica, è corretta se tutti i tasselli del puzzle combaciano.

Livello VI

In caso di discordanza tra i dati clinici, gli esami strumentali ed il referto istologico sul prelievo bioptico, è indispensabile rivalutare tutto il percorso diagnostico e, se necessario, ripetere la biopsia (B)

L'esame istologico

Dal punto di vista anatomopatologico, sotto la denominazione di tumori delle parti molli si intendono tutte le neoplasie non epiteliali a sede extra-scheletrica ed extra-cranica, ad eccezione di quelle derivate dal sistema linfopoietico ed istiocitario-macrofagico. Si tratta di un vasto e alquanto eterogeneo gruppo di lesioni che comprendono proliferazioni di tipo "reattivo" pseudotumorali, neoplasie benigne e maligne (sarcomi), queste ultime con diversi gradi di aggressività e differenti capacità di recidivare e/o metastatizzare. Oggi i tumori delle parti molli sono classificati secondo il concetto di linea differenziativa; in altre parole essi vengono classificati in base alla somiglianza del tessuto prodotto con le controparti normali, non implicando necessariamente la loro derivazioni da queste. Un tumore adiposo è tale perchè produce cellule che somigliano a quelle della linea adiposa, a prescindere dal fatto che insorga in una sede dove è presente o meno il tessuto adiposo stesso. Esistono comunque alcune lesioni che non possono essere assimilate a nessun tessuto normale conosciuto e pertanto vengono definite "a incerta linea differenziativa". Data la complessità dei quadri anatomopatologici, una rassegna dei possibili istotipi e delle loro caratteristiche fondamentali è offerta nell'allegato n. 3. Con il pezzo bioptico, il patologo deve ricevere informazioni esaurienti dal chirurgo sul paziente e l'imaging.

Il frammento bioptico può essere inviato al Patologo in condizioni di sterilità in due modi: 1) "a fresco"; 2) in fissativo.

- 1) Invio a fresco: il tessuto deve essere avvolto in una garza sterile imbibita di fisiologica per evitarne l'essiccamento e deposto in un usuale contenitore per istologico; non deve essere messo direttamente in fisiologica. Inviato al Patologo, deve giungere al servizio di anatomia patologica entro 15'-20' circa dal prelievo; se il tempo di trasporto supera i 15-20 minuti, si mantenga il contenitore refrigerato in una borsa termica o scatola in polistirolo espanso con sacchetto di ghiaccio o altri refrigeranti. In questo modo, il campione non congela e vi sono 4 ore di tempo per farlo pervenire al servizio di anatomia patologica. Il grande vantaggio dell'invio a fresco è la possibilità di eseguire studi biologici e di conservare un frammento a -80°C (banca dei tessuti); lo svantaggio è che richiede un protocollo organizzativo differente dall'invio con normale fissativo.
- 2) Se non è possibile l'invio a fresco, fissare il frammento nel fissativo usuale. E' consigliabile che la procedura con fissativo sia seguita sempre nei prelievi con ago tranciante perché il tessuto è in quantità limitata, facilmente essicabile, e raramente è possibile ricavarne un frammento per la banca dei tessuti. Solo se i prelievi con ago tranciante sono multipli e si decide di dedicarne una parte alla banca dei tessuti, ne è indispensabile l'invio a fresco. Il prelievo deve essere inviato con la richiesta di esame istologico accuratamente compilata, riportando i dati clinici e strumentali. E' buona norma avere già impostato prima della biopsia la richiesta di esame istologico in modo da procedere all'invio immediatamente in caso di esame al congelatore oppure subito dopo il prelievo in caso di invio a fresco, eventualmente dettando all'infermiere (di sala operatoria o della sala ecografica o TC) le osservazioni macroscopiche rilevate.

La biopsia ha due obiettivi: individuare l'istotipo ed il grado della neoplasia, utilizzando classificazioni internazionali e dichiarando quale si adotta.

E' necessario uniformare la classificazione dei sarcomi delle parti molli. Lo schema introdotto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità ha il pregio di essere basata sulla linea differenziativa del tumore, cioè sul tipo di tessuto prodotto dal tumore, non sul tessuto dal quale prende origine il tumore, ed è stata accolta da altre Società Scientifiche [ESMO 2008].

Livello VI

Si raccomanda l'utilizzo della classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (A)

Il "grading" o grado di malignità è il risultato della combinazione di varie ca-

ratteristiche istologiche e varia nei differenti sistemi di stadiazione. Nei sarcomi dei tessuti molli, il sistema della Federazione Francese dei Centri di Cancrologia – FNCLCC, conosciuto anche come sistema Coindre-Trojani, è fra i più usati ed è raccomandato anche dalla ESMO [2008].

Livello VI

Si raccomanda l'utilizzo del sistema di grading FNCLCC (A)

A causa della rarità della patologia, delle difficoltà diagnostiche e dell'importanza di avere una diagnosi corretta per decidere la strategia terapeutica adeguata, se la diagnosi sulla biopsia è di sarcoma o se vi è un dubbio diagnostico, è consigliabile inviare i vetrini istologici con tutti i dati clinici e strumentali presso un centro di riferimento con elevata esperienza nel campo dei sarcomi (si veda il capitolo Aspetti Organizzativi).

È stato calcolato che vi è una discordanza del 26% nella diagnosi istologica dei casi revisionati nei centri ad elevata specializzazione rispetto alla diagnosi eseguita dal centro che ha trattato la tumefazione; il 10% di questi casi non era da considerare sarcoma ed il 16% era classificato erroneamente.

Livello VI

In caso di malignità o di dubbio diagnostico, è consigliabile la consulenza di un servizio di anatomia patologica con elevata esperienza nei sarcomi (B)

L'informazione al paziente e il consenso informato

L'informazione corretta ed adeguata in tutte le fasi permette al paziente di essere informato non solo su che cosa si stia facendo e quali siano i rischi, ma soprattutto sul perché si proceda ad eseguire gli accertamenti e la biopsia. Se il paziente è informato bene, non solo collaborerà e darà il consenso informato, ma quando arriverà il referto istologico sarà pronto ad affrontare con il medico e la famiglia l'eventuale diagnosi di sarcoma.

Sottolineando ancora una volta che in caso di sospetto diagnostico di sarcoma dell'osso o dei tessuti molli gli esami strumentali e la biopsia sono parte di una strategia condotta da un gruppo interdisciplinare, e non sono atti isolati, ogni gruppo deve definire un protocollo di informazione in tutte le fasi diagnostiche e poi terapeutiche, verificando di volta in volta che il paziente abbia capito quanto spiegato ed accetti. Che cosa dire, quando dirlo, come dirlo: è importante non "inventare" nulla, ma modulare le nostre parole in base al paziente, al suo grado di comprensione anche culturale, ed alle sue reazioni.

La comunicazione può avvalersi del modello di Buckman a sei gradini:

- A. preparare il colloquio
- B. capire quanto il paziente già sa
- C. capire che cosa il paziente vuole sapere
- D. condividere l'informazione con il paziente
- E. tener conto delle emozioni
- F. pianificare il procedere

Livello VI

Il paziente deve ricevere l'informazione più completa e corretta possibile, in considerazione del proprio livello di conoscenza e dello stato emotivo del momento (A)

TRATTAMENTO

PRINCIPI GENERALI

Il razionale della chirurgia

La maggior parte dei sarcomi delle parti molli deve essere asportata chirurgicamente in blocco dopo un'accurata analisi della diagnostica per immagini, della funzione residua, delle possibilità ricostruttive, dell'efficacia delle terapie adjuvanti e della volontà del paziente.

In oncologia ortopedica, il chirurgo deve attenersi ad alcune regole fondamentali:

- Escissione in blocco della massa con margini chirurgici adeguati (vedi paragrafi seguenti)
- Accurata emostasi e successivo lavaggio del letto operatorio, per evitare ematomi ed infezioni
- Posizionamento di clips metalliche a livello dei margini di resezione del letto operatorio, con il compito di facilitare il planning di radioterapia adjuvante.
- Assistenza diretta al radioterapista nel caso di posizionamento dei tubicini di plastica per la brachiterapia interstiziale, evitando il contatto diretto di questi con vasi e nervi e identificando i punti di dubbia marginalità per la concentrazione della dose e l'estensione dell'impianto.
- Descrizione accurata dell'intervento chirurgico, delle masse muscolari asportate, delle strutture nobili escisse, delle zone di contiguità o dubbia marginalità.
- Determinazione da parte del chirurgo dei margini chirurgici sul pezzo anatomico, segnalando al patologo, con inchiostro di china o fili di sutura, i margini potenzialmente contaminati o le zone di contiguità di vasi e nervi principali
- Evitare di sezionare il campione in sala operatoria, per non compromettere i reperi sui margini di resezione. La sezione del tumore è un atto che deve essere svolto dal patologo: un taglio non corretto può alterare i rapporti delle parti marginali, con sovvertimento dei punti di reperi necessari per definire i margini di escissione.

- Invio del pezzo “a fresco” ed in condizioni di sterilità, come già esposto nel paragrafo sulla biopsia, per avere la possibilità di eseguire studi biologici; se non è possibile, si consiglia la fissazione del campione operatorio in toto in sala operatoria. In genere la diagnosi istologica di malattia è già stata definita con la biopsia. È tuttavia utile non solo confermare l’istotipo, ma anche verificare che, nel contesto della massa, non esistano aree di grado più elevato. Inoltre, con l’analisi combinata macroscopica e microscopica, l’anatomopatologo deve verificare la qualità dei margini della resezione.

Il tipo di escissione, definita dalla classificazione della Musculoskeletal Tumor Society come intralesionale, marginale, ampia e radicale, condiziona la condotta terapeutica successiva all’intervento. L’esame microscopico della resezione garantisce la definizione precisa dei margini e quindi della qualità e del tipo di escissione. L’individuazione di aree di marginalità e/o contaminazione della resezione è sempre fondamentale, ma soprattutto nelle escissioni cosiddette allargate, laddove l’atto chirurgico ha già asportato tutto ciò che le caratteristiche anatomiche e compartimentali permettevano.

Escissione Intralesionale: è l’asportazione eseguita passando attraverso la massa tumorale, quando la pseudocapsula del tumore è violata dal chirurgo, cosicché parti macroscopicamente visibili di tessuto sarcomatoso rimangono in sede.

Un margine intralesionale può talvolta essere accettato per neoformazioni benigne come un lipoma, se localizzato in prossimità di strutture anatomiche nobili come vasi o nervi principali, il cui sacrificio comporterebbe gravi deficit funzionali.

Anche nelle forme benigne localmente aggressive (es. tumore desmoide), se in contatto con strutture nobili, una marginalità è accettabile se si associa la radioterapia postoperatoria per ridurre la probabilità di recidive locali.

Nei sarcomi ad alto grado, questo tipo di margine è da considerarsi inaccettabile, perché espone il paziente ad una percentuale di recidiva locale di oltre il 90%.

Escissione Marginale: è l’asportazione in blocco della neoplasia attraverso la pseudocapsula reattiva. La pseudocapsula è un’area di tessuto che circonda la neoplasia, potenzialmente contaminata da cellule neoplastiche e/o con digitazioni neoplastiche, e spesso circondata da lesioni “skip”, presenti intorno ad essa. Questa è la ragione per cui l’escissione marginale di un sarcoma ad alto grado espone il paziente ad un rischio di recidiva locale stimato intorno al 40-60%.

In un sarcoma a basso grado e in contiguità con una struttura vascolare o nervosa di rilievo, si può accettare anche una focale marginalità chirurgica se si associa al margine anche il perinevrio o l'avventizia del vaso e si esegue la radioterapia adiuvante.

Una escissione marginale è il trattamento adeguato per la maggior parte dei tumori benigni, dove, se la neoplasia viene escissa in blocco, la recidiva locale è rara. Vi sono alcuni tumori benigni, come la fibromatosi aggressiva o il neurofibroma, che non hanno una vera e propria pseudocapsula ed hanno una crescita caratterizzata da un pattern infiltrativo locale. Per questo motivo il neurofibroma può essere escisso dal nervo di origine solo attraverso l'ausilio di ottiche microchirurgiche.

Escissione Ampia: è l'asportazione in blocco del tumore circondato da tessuto sicuramente sano, non reattivo, all'interno del compartimento anatomico di origine. La qualità del margine è più importante dello spessore: una fascia o un'avventizia rappresentano un margine chirurgico migliore rispetto ad alcuni centimetri di tessuto adiposo o muscolare (1 mm di fascia è più efficace di 2 cm di muscolo).

Questo tipo di escissione non esclude la possibilità di lasciare in situ delle skip metastasi, motivo per il quale la percentuale di recidiva con la sola chirurgia ampia di un sarcoma delle parti molli, si aggira intorno al 20-30%. Per ridurre questa percentuale di recidiva si deve associare la radioterapia (diversamente combinata: preoperatoria, postoperatoria, brachiterapia), che ha portato ad un controllo locale nelle forme ad alto grado compreso tra il 9 ed il 18%.

Escissione Radicale (o compartimentale): è l'asportazione in blocco di tutto il compartimento anatomico, o di tutti i compartimenti anatomici interessati dal tumore, per esempio l'intero quadricipite per la loggia anteriore di coscia. Dopo questo tipo di escissione la recidiva locale è bassa (circa 2%) e spesso non si associa alcun adiuvante locale.

Dal punto di vista oncologico, questa escissione garantisce grandi risultati sul controllo locale, a scapito però della funzione residua dell'arto. Per poter offrire al paziente una qualità funzionale accettabile, è necessario ricorrere ad artifici chirurgici ricostruttivi molto complessi (megaprotesi composite, lembi microchirurgici liberi vascolarizzati ed innervati etc) e molto impegnativi per il paziente, con possibili complicanze della ricostruzione.

E' questo il motivo per cui una escissione radicale è limitata ai pazienti in cui la malattia è localmente avanzata e compartimentale, mentre ad oggi, il golden standard della chirurgia oncologica di un sarcoma o di una lesione benigna aggressiva delle parti molli è la chirurgia ampia, associata o meno alla radioterapia.

Livello VI

I pazienti portatori di sarcoma delle parti molli operabili devono essere sottoposti ad intervento chirurgico di asportazione in blocco con margini radicali o ampi, sulla base della stadiazione, della funzione residua, delle possibilità ricostruttive, dell'efficacia delle terapie adiuvanti e della volontà del paziente (A)

Nel caso in cui un paziente portatore di neoplasia delle parti molli venga operato in un centro non specializzato per la patologia, spesso vengono eseguiti gravi errori sia decisionali che tecnici. Oltre a quelli già esposti nel paragrafo sulla biopsia (inadeguata stadiazione preoperatoria, anestesia locale, vie d'accesso differente da quella necessaria per l'asportazione in blocco), si sottolineano i seguenti errori:

- Agli arti si eseguono vie d'accesso trasversali o più incisioni, che obbligano a grandi sacrifici di cute e tessuti molli
- Non si invia il pezzo operatorio al patologo, o lo si invia in un centro non specialistico, con possibile grave ritardo diagnostico.

Nel caso di trattamento inadeguato, pur in assenza di una franca recidiva locale, è necessario che il paziente sia stadiato con tutte le necessarie tecniche di imaging; il preparato istologico deve essere rivalutato da un patologo di grande esperienza nel settore. Completato questo iter, il paziente deve essere ritrattato con una nuova chirurgia (radicalizzazione), escidendo in blocco la cicatrice chirurgica ed i tessuti contigui per ottenere una radicalità del letto operatorio. La nuova analisi del pezzo operatorio deve essere accurata, con la finalità sia del riscontro di malattia residua sia dei nuovi margini chirurgici. Nelle diverse casistiche, è riportata una persistenza di malattia microscopica o macroscopica variabile dal 35 al 60%. La presenza di cicatrice positiva amplifica la possibilità di recidiva locale da 1.5 a 3 volte rispetto ai pazienti con cicatrice negativa. Nonostante questo, la sopravvivenza complessiva nei due gruppi di pazienti non varia in maniera statisticamente significativa.

Livello VI

Tutti i servizi di chirurgia che operino pazienti portatori di massa delle parti molli devono attenersi alle regole della chirurgia oncologica (A)

Livello V

Gli interventi chirurgici per l'asportazione chirurgica di un sarcoma delle

parti molli non devono essere eseguiti in un centro senza esperienza specifica (D)

Il razionale della radioterapia

Alcuni studi clinici degli anni '80 dimostrarono l'equivalenza in termini di sopravvivenza della combinazione della chirurgia con ampi margini associata alla radioterapia rispetto all'amputazione dell'arto. Le ovvie conseguenze positive di ciò sulla qualità di vita dei pazienti hanno fatto sì che si consolidasse l'utilizzo del trattamento radioterapico nei protocolli di cura dei sarcomi delle parti molli.

La radioterapia può essere somministrata in fase preoperatoria, postoperatoria o esclusiva. Oltre ad essere collocata in modi diversi rispetto alla chirurgia, può essere eseguita con varie modalità. La scelta del timing della radioterapia (pre- o postoperatoria) e delle sue modalità di esecuzione (a fasci esterni, brachiterapia perioperatoria) deve essere affidato alla decisione interdisciplinare del centro di riferimento. Per quanto riguarda la modalità ottimale di associazione fra l'approccio pre e quello postoperatorio, non sono ancora state evidenziate differenze in quanto a controllo locale, incidenza di metastasi a distanza e sopravvivenza.

La **radioterapia a fasci esterni** può essere utilizzata come terapia postoperatoria (o adiuvante) o preoperatoria (o neoadiuvante) rispetto alla chirurgia, allo scopo di ottenere risultati ottimali insieme ad una resezione ampia.

La sua validità è basata su due studi randomizzati e su alcuni studi di ampia casistica di singole istituzioni [Young Jc 1998; Pisters PWT 1996; Suit HD 1994; Barkley HT 1988; Wilson AN 1994; O'Sullivan 2002; O'Sullivan 2005]. La radioterapia migliora il controllo locale della malattia senza impatto sulla sopravvivenza. Il controllo locale della RT preoperatoria e quello ottenuto con RT postoperatoria sono sovrapponibili [O'Sullivan 2005]. Esse si differenziano in termini di complicanze. La tossicità acuta da radioterapia postoperatoria è inferiore a quella della radioterapia preoperatoria in termini di complicanze della ferita chirurgica. Al contrario, la tossicità tardiva (fratture ossee, lindefema, etc.) è superiore nella radioterapia postoperatoria.

E' ragionevole considerare la chirurgia, se adeguata, un trattamento sufficiente, cioè né preceduta né seguita da radioterapia, nei seguenti casi:

- tutti i tumori piccoli, ≤ 5 cm,
- tumori di basso grado, superficiali (sovrafasciali)
- tumori di basso grado, profondi (sottofasciali, intramuscolari) di dimensioni

superiori a 5 cm, che siano stati operati con chirurgia ampia.

Pur essendo sempre necessaria la decisione del team interdisciplinare del centro di riferimento, schematicamente le indicazioni alla **radioterapia preoperatoria** sono le seguenti:

- nelle forme localmente avanzate, nel tentativo di diminuire le dimensioni della massa, di circoscriverla, di formare una pseudocapsula ed un vallo reattivo intorno ad essa, capace di trasformare un intervento demolitivo in uno di salvataggio dell'arto;
- nel caso in cui si programmi l'escissione di un intero compartimento anatomico (es. quadricipite femorale, regione deltoidea, regione estensoria o flessoria di avambraccio o gamba) e vi sia la necessità di utilizzare lembi microchirurgici di copertura (es. gran dorsale o gracile), con anastomosi sia dei vasi che dei rami nervosi motori. In questo caso l'utilizzo della radioterapia neoadiuvante esclude le possibili complicanze di fibrosi del lembo innervato trapiantato.

Altri vantaggi possibili della RT preoperatoria rispetto alla postoperatoria sono legati al fatto che non è condizionata da eventuali ritardi di guarigione della ferita chirurgica, permette un dosaggio minore rispetto alla RT postoperatoria con conseguente maggiore risparmio dei tessuti sani e minori sequele tardive, può ottenere una riduzione di cellule vitali all'interno della lesione neoplastica.

Possibili svantaggi sono dati dalla maggiore incidenza di complicazioni della ferita chirurgica (35% vs 17%) rispetto alla RT postoperatoria [O'Sullivan 2002], soprattutto nell'arto inferiore, e dal rinvio dell'atto chirurgico

Sia la radioterapia preoperatoria che postoperatoria possono essere eseguite in modo concomitante con la chemioterapia. Anche in questo caso la scelta dei farmaci chemioterapici o a bersaglio molecolare e la concomitanza con la radioterapia deve essere oggetto delle scelte interdisciplinari del centro di riferimento

In allegato n. 5 le procedure standard per l'esecuzione di radioterapia a fasci esterni.

La **brachiterapia** interstiziale rappresenta un valido supporto al trattamento, considerando che permette una somministrazione di dosi elevate riducendo al minimo l'esposizione dei tessuti sani. L'associazione alla terapia transcutanea adiuvante trova senso soprattutto quando i margini chirurgici non siano adeguati e non radicalizzabili.

La brachiterapia consiste nel posizionamento di vettori per preparati radioattivi nel letto operatorio dopo l'exeresi chirurgica con inserimento dei preparati radioattivi dopo circa 7 giorni. Tale metodica consente la concentrazione selettiva della dose sul letto tumorale e sulle eventuali zone di incerta radicalità, agisce immediatamente sui possibili focolai microscopici residuati all'intervento, può ridurre i processi di ripopolazione e di invasività, e consente di individuare e proteggere le strutture neurovascolari presenti nel letto operatorio.

Può essere impiegata come trattamento esclusivo postoperatorio, come boost anticipato della ERT (RadioTerapia Esterna) postoperatoria, come boost della ERT preoperatoria, come possibile trattamento di recidive già trattate con ERT e rioperate.

La brachiterapia, purchè geometricamente fattibile, può essere considerata parte integrante del protocollo di trattamento, poiché aumenta nettamente le percentuali di controllo locale, a condizione che venga programmata nell'ambito della decisione interdisciplinare preoperatoria.

Vi sono studi che suggeriscono l'associazione di radioterapia transcutanea e brachiterapia come sovradosaggio su volumi ridotti, che può aumentare le percentuali di controllo locale senza incrementare la tossicità, in particolare modo nel caso di chirurgia con margini non adeguati [Alekhteyar 1996, Beltrami 2008]. In tal caso il tasso di controllo locale sarebbe del 87-90% senza un aumento della tossicità.

Livello III

Nel caso di margini chirurgici non adeguati e non radicalizzabili, la brachiterapia potrebbe essere associata alla radioterapia transcutanea in centri con verificata esperienza (B)

Esistono due modalità tecniche:

Low dose rate (LDR): quando si impiegano preparati radioattivi di bassa attività che erogano un *dose rate* di 10-15 Gy nella 24 ore. L'irradiazione è continuata e richiede la degenza in stanza schermata per alcuni giorni.

High dose rate (HDR): quando si impiegano preparati radioattivi di alta attività che erogano un rateo di dose di circa 1 Gy al minuto. Il trattamento è frazionato e può essere ambulatoriale in un bunker apposito

L'isotopo radioattivo comunemente utilizzato è l'Iridio 192, che ha un tempo di dimezzamento di 72 giorni ed energia di 750 KeV.

In casi particolari può essere impiegato lo iodio 125. In allegato n. 5 le regole

generali per l'impianto

Il razionale della chemioterapia

La chemioterapia adiuvante nei Sarcomi dei Tessuti Molli (STM) è argomento estremamente dibattuto. Convenzionalmente i farmaci ritenuti attivi nei STM sono le Antracicline (Adriamicina e Epirubicina), l'Ifosfamide e la Dacarbazina; infatti da molti anni non sono stati scoperti altri nuovi farmaci attivi per questi tumori. Recentemente sono stati identificati alcuni nuovi farmaci dotati di attività, ma solo su specifici tipi istologici.

I risultati in letteratura della chemioterapia adiuvante nei STM localizzati, dopo chirurgia adeguata, sono stati attentamente analizzati: una prima generazione di studi degli anni '70 e '80, che utilizzavano monochemioterapia a basso dosaggio, sono stati sottoposti a metanalisi [Sarcoma Metanalysis Collaboration 1997]. L'evidenza deriva da 14 studi clinici randomizzati, per un totale di 1568 pazienti, che hanno confrontato chemioterapia adiuvante verso solo controllo dopo chirurgia ed eventuale radioterapia. I 14 studi sottoposti a metanalisi hanno dimostrato un vantaggio del 10% nella sopravvivenza libera da malattia e un vantaggio statisticamente significativo ma esiguo (4%) nella sopravvivenza globale; dall'analisi del sottogruppo dei pazienti con il tumore localizzato alle estremità (886 pazienti), la sopravvivenza a 10 anni sale al 7%.

Studi più recenti, cosiddetti di II generazione, prevedevano aumenti delle dosi di chemioterapia e l'utilizzo dei fattori di crescita; tra questi, uno studio italiano [Frustaci S 2001], che utilizzava Epirubicina, Ifosfamide e G-CSF per 5 cicli, indicava un vantaggio iniziale, sia sulla sopravvivenza libera da malattia (DFS mediana 48 mesi vs 16 mesi), che sulla sopravvivenza globale (OS mediana 75 vs 46 mesi) nei pazienti trattati con chemioterapia adiuvante nel confronto dei pazienti sottoposti a sola chirurgia. Purtroppo tali benefici nel corso del follow-up si sono ridotti sino a perdere di significatività. Recentemente è stata eseguita una seconda metanalisi [Pervaiz N 2008] comprendente anche 4 studi di II generazione (18 studi per 1953 pazienti) che ha evidenziato un vantaggio statisticamente significativo del 6% sulla sopravvivenza globale per i pazienti che hanno eseguito chemioterapia con entrambi i farmaci.

Sulla base di questi risultati vi è consenso sul fatto che la chemioterapia adiuvante possa essere proposta al paziente con STM ad alto rischio all'interno di trial clinici [Casali PG 2008]. Il paziente va informato dell'incertezza del risultato sulla base degli studi sinora disponibili. Si definisce ad alto rischio un STM ad alto grado a cellule fusate o polimorfe, di dimensioni superiori a 5 cm, a sede profonda [Weitz J 2003, Zagars GK 2003]. Il rischio di sviluppare me-

tastasi a distanza in pazienti con lesioni ad alto grado con volume da 5 a 10 cm è del 34%, aumenta al 43% per lesioni di 10-15 cm e al 58% per lesioni > 15 cm. In casi selezionati la chemioterapia può essere anche praticata in fase preoperatoria con finalità neoadiuvanti, per migliorare sia il controllo locale che a distanza, anche se non ci sono ancora risultati sulla sopravvivenza.

Una chirurgia condotta in maniera errata non può essere compensata da una chemioterapia adiuvante.

In conclusione, concordemente con quanto riportato dalle Linee-Guida dell'AIOM, non vi sono evidenze che un uso primario della chemioterapia, in forme aggredibili chirurgicamente, possa offrire un vantaggio sia nel controllo locale sia a distanza. La chemioterapia sicuramente dilaziona la comparsa delle metastasi a distanza, mentre non vi è evidenza scientifica che ne diminuisca statisticamente l'evenienza in modo significativo. L'uso non va considerato uno standard di trattamento e va riservato a pazienti con particolari situazioni cliniche sfavorevoli all'interno di trial clinici multicentrici. L'uso è giustificato solo in pazienti in buone condizioni generali portatori di STM delle estremità ad alto rischio.

Queste linee guida accolgono le raccomandazioni proposte dalla European Society of Medical Oncology (ESMO) [Casali PG 2008]. La lesione primitiva e la recidiva vengono definite come "limitata" o "estesa"

Il paziente con malattia localizzata (o limitata)

Intendiamo per malattia localizzata o limitata un sarcoma dei tessuti molli non metastatico.

La chirurgia di exeresi in blocco con margini chirurgici ampi costituisce il trattamento standard, completata con la somministrazione di radioterapia adiuvante quando la lesione è profonda con diametro >5 cm.

Nelle lesioni profonde, ma più piccole, o in lesioni con referto di basso grado di malignità, la radioterapia può essere evitata.

L'escissione in blocco con margini marginali può essere accettabile in casi molto selezionati (es. tumori lipomatosi atipici extracompartimentali).

La resezione compartimentale (o radicale) di un tumore intracompartimentale non richiede la somministrazione di radioterapia postoperatoria.

La radioterapia preoperatoria è utile nelle forme localmente avanzate per cercare di diminuire le dimensioni della massa e di circoscriverla, trasformando un intervento demolitivo in uno di salvataggio dell'arto. La radioterapia preoperatoria è anche utile nel caso in cui si programmi l'escissione di un intero compartimento anatomico e vi sia la necessità di utilizzare lembi microchi-

rurgici di copertura.

Livello VI

L'exeresi chirurgica in blocco del tumore con margini ampi seguita da radioterapia postoperatoria deve essere considerata il trattamento standard per i pazienti con malattia localizzata (A)

La chemioterapia adiuvante non è da considerarsi trattamento standard in questi pazienti. Solo in casi selezionati, anche in ragione della chemosensibilità dell'istotipo, può essere proposta chemioterapia adiuvante o, meglio da ESMO, neoadiuvante (ADM / epiADM + IFX x 4-6 cicli totali).

Livello I

Nei pazienti con malattia localizzata la chemioterapia con Antraciclina + Ifosfamide può essere proposta in casi selezionati (C)

In caso di exeresi marginale è necessario il reintervento chirurgico di ampliamento dei margini a condizione di potere conseguire margini adeguati con una morbidità limitata, in base alla sede, estensione e tipo istologico. La somministrazione di radioterapia preoperatoria è consigliata se al reintervento non sono possibili margini chirurgici adeguati [Yang JC 1998].

Livello I

La radioterapia postoperatoria è indicata in tutti i casi di exeresi marginale se non sono ottenibili margini adeguati con la riescisione chirurgica (radicalizzazione) (C)

Nei tumori non resecabili o in quelli resecabili solo con l'amputazione di un arto, la chemioterapia e/o la radioterapia, o ancora la perfusione ipertermia dell'arto con TNF alfa e malphalan, possono essere considerate alternative alla chirurgia o se la chirurgia non fosse praticabile o accettata dal paziente. Le recidive locali seguono lo stesso trattamento della malattia primaria, ponendo particolare attenzione alla radioterapia pre o postoperatoria, se non precedentemente somministrata.

Il paziente con malattia estesa

Per malattia estesa si intende quella con presenza di metastasi. In questi casi la chemioterapia può migliorare il decorso e la sopravvivenza [Bramwell VHC 2004]

La chemioterapia standard per questi pazienti è basata sull'utilizzo di antraciline, eventualmente associata ad ifosfamide (ADM / epiADM + IFX x 4-6 cicli totali).

La decisione sul tipo ed il timing del trattamento chirurgico, radioterapico e chemioterapico è sempre affidata alla decisione interdisciplinare.

Livello I

I pazienti con malattia estesa dovrebbero essere trattati con chemioterapia a base di antracicline e ifosfamide (A)

Livello V

Nei pazienti con malattia estesa, la decisione sul tipo ed il timing del trattamento chirurgico, radioterapico e chemioterapico, è affidata alla decisione interdisciplinare (A)

FOLLOW UP

Non ci sono studi che chiariscono se un follow up intensivo, che permetta cioè di diagnosticare ed intervenire sulle riprese di malattia, sia davvero in grado di migliorare la sopravvivenza dei pazienti con sarcoma delle parti molli. Secondo le linee guida ESMO è proponibile il seguente calendario di follow up: i pazienti trattati per sarcoma di grado intermedio-alto dovrebbero essere visitati ogni 3-4 mesi nei primi 2-3 anni dal trattamento, poi due volte all'anno nei successivi tre anni ed infine una volta all'anno. L'ESMO, pur affermando che la RM del segmento trattato e la TC del torace potrebbero identificare tempestivamente la recidiva locale e le metastasi polmonari, consiglia di eseguire solo la visita clinica e la Rx torace ad ogni controllo.

I pazienti trattati per sarcoma di basso grado dovrebbero essere visitati ogni 4-6 mesi nei primi 3-5 anni, poi annualmente, per evidenziare eventuali recidive locali, mentre la radiografia o TC torace possono essere più dilazionate, Secondo l'ESMO, l'esame obiettivo della sede di lesione e la radiografia del torace possono essere considerati sufficienti. L'unica Linea Guida Italiana (Regione Piemonte) aggiunge alla visita clinica il controllo ecografico per evidenziare eventuali recidive locali e, in caso di dubbio, il completamento con RM.

Livello VI

Un regolare follow up è proponibile ai pazienti trattati per sarcoma delle

PARTE SECONDA

I SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI DELL'ETÀ PEDIATRICA

Aspetti epidemiologici

I sarcomi delle parti molli rappresentano circa il 6-8% dei tumori maligni dell'età pediatrica, con un'incidenza annuale di circa 8-12 casi per milione di bambini di età 0-15 anni. Approssimativamente il 50% dei casi è costituito dal rhabdomiosarcoma (RMS), il 15-20% dai tumori neuroectodermici primitivi periferici (pPNET) e la restante parte dai cosiddetti sarcomi delle parti molli non-rhabdomiosarcoma (NRSTS).

Negli ultimi trent'anni, grazie agli sforzi congiunti dei principali centri di oncologia pediatrica, si sono andati formando diversi gruppi cooperativi internazionali per il trattamento dei sarcomi delle parti molli del bambino e dell'adolescente: in Nord-America il gruppo IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study, oggi denominato Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children Oncology Group, COG), in Europa i gruppi SIOP MMT (International Society of Pediatric Oncology – Malignant Mesenchymal Tumor Committee), il CWS (German Soft Tissue Sarcoma Cooperative Study) ed il ICG (Italian Cooperative Study, oggi ridenominato Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica – Soft Tissue Sarcoma Committee, AIEOP-STSC). Recentemente i tre gruppi europei hanno unito le loro forze, dando vita all'EpSSG (European pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group), attivando tre trials clinici per i pazienti rispettivamente con RMS localizzato, con RMS metastatico e con NRSTS localizzato.

Principali caratteristiche del problema di salute

La prognosi dei bambini affetti da rhabdomiosarcoma non metastatico è significativamente migliorata, passando dal 25% dell'inizio degli anni '70 al 70-

75% degli anni più recenti. E' indispensabile un approccio interdisciplinare basato su chirurgia, chemioterapia e radioterapia. Il timing ottimale e l'intensità di questi tre tipi di trattamento devono essere pianificati considerando i fattori prognostici ed i potenziali effetti tardivi delle terapie.

A differenza di quanto osservato per l'adulto, il ruolo della chemioterapia nei sarcomi delle parti molli dell'età pediatrica è oggi ben consolidato, in particolare per quanto riguarda il rhabdomyosarcoma, che ne rappresenta la parte preponderante. E' fondamentale, anche in considerazione della relativa esiguità del numero di casi, che il bambino e l'adolescente affetto da sarcoma dei tessuti molli siano trattati presso centri specialistici con adeguata esperienza.

PERCORSI TERAPEUTICI

Rhabdomyosarcoma localizzato

I pazienti sono stratificati in funzione dei fattori di rischio emersi dall'analisi dei precedenti studi europei, considerando il sottotipo istologico (alveolare vs. non alveolare), lo stadio post-chirurgico (in accordo con la classificazione in gruppi dell'IRS: gruppo I resezione microscopicamente completa, gruppo II residui microscopici, gruppo III residui macroscopici), sede e dimensioni del tumore, interessamento linfonodale ed età del paziente.

Pazienti a basso rischio: istologia favorevole (non alveolare), IRS gruppo I, ogni sede, N0, età favorevole (<10 anni) e dimensioni favorevoli (<5cm): dopo l'asportazione chirurgica, chemioterapia con lo schema VA a 2 soli farmaci (Vincristina e Actinomomicina D) per un breve periodo, non radioterapia.

Pazienti a rischio standard: istologia favorevole, N0, gruppo IRS I ma dimensioni o età sfavorevoli, oppure gruppo IRS II o III ma con sede favorevole (orbita, genito-urinari non vescica o prostata, capo-collo non parameningei), oppure gruppo IRS II o III con sede sfavorevole ma dimensioni ed età favorevoli: per questo gruppo di pazienti si utilizza lo schema IVA (Ifosfamide, Vincristina e Actinomomicina D), evitando l'uso di antracicline cardiotossiche e limitando la dose totale somministrata dell'alchilante Ifosfamide. La radioterapia non viene utilizzata in caso di asportazione chirurgica adeguata.

Pazienti ad alto rischio: gruppo II o III con istologia favorevole ma con sede e dimensioni o età sfavorevoli, oppure gruppo I, II o III, istologia, sede, dimensioni ed età favorevoli ma con N1, oppure pazienti con istologia sfavorevole ma N0: per questo gruppo di pazienti si utilizza lo schema IVA, valutando inoltre se l'eventuale aggiunta dell'Adriamicina sin dall'inizio e di una terapia di mantenimento (gli attuali schemi utilizzano una terapia metronomica con Vinorelbina e Ciclofosfamide per os) possano migliorare la sopravvivenza

libera da eventi. Tutti i pazienti sono sottoposti a radioterapia aggiuntiva (36-50.4 Gy).

Pazienti ad altissimo rischio: istologia sfavorevole (alveolare) ed interessamento linfonodale, indipendentemente dagli altri fattori di rischio: il trattamento chemioterapico si basa su 4 farmaci (Ifosfamide, Vincristina, Actinomomicina D ed Adriamicina), con successiva terapia di mantenimento. Tutti i pazienti sono sottoposti a radioterapia con dosaggi di 36-50.4 Gy in funzione dei margini di resezione e della risposta.

Rabdomiosarcoma metastatico all'esordio

La prognosi delle forme metastatiche permane tuttora sfavorevole, nonostante i vari tentativi effettuati, come ad esempio un recente programma di chemioterapia ad alte dosi sequenziali.

E' stata condotta una metanalisi sui casi trattati dai tre gruppi cooperativi europei, per meglio definire la stratificazione in fasce di rischio. E' stato evidenziato un gruppo di pazienti per i quali la percentuale di guarigione non è molto dissimile da quella dei pazienti con malattia localizzata, come ad esempio i casi di RMS embrionale di età 1-9 anni e metastasi solo polmonari. Per contro i casi con metastasi scheletriche e midollari hanno una prognosi particolarmente infausta, tale da suggerire il ricorso a strategie terapeutiche sperimentali, che prevedano l'aumento della *dose-density* e *dose-intensity*, l'utilizzo di una chemioterapia metronomica di mantenimento con Vinorelbina e Ciclofosfamide orali, di nuovi farmaci antiangiogenici come il Bevacizumab o l'impiego di trapianto di midollo allogenico.

Sarcomi dei tessuti molli non-rabdomiosarcoma

Il gruppo dei NRSTS è costituito da un assortimento eterogeneo di vari istotipi, caratterizzati da differente origine, biologia e storia naturale, molti dei quali più frequenti in età adulta. La maggior parte delle esperienze nel trattamento di queste patologie deriva da quanto osservato nell'adulto e dai principi utilizzati nel rabdomiosarcoma, che è comunque un'entità completamente differente. Per i sarcomi sinoviali e per i sarcomi "adult type" non resecabili sono oggi previsti in Europa due trials clinici prospettici non randomizzati, che rappresentano "raccomandazioni terapeutiche" e non veri e propri trials investigazionali, in cui si vuole valutare il ruolo del regime chemioterapico Ifosfamide-Adriamicina nel migliorare le percentuali di risposta. Per gli altri istotipi sono oggi possibili solo considerazioni generali e suggerimenti terapeutici, con stratificazioni dei pazienti secondo il gruppo post-chirurgico IRS, le dimensioni del tumore ed il grado istologico.

BIBLIOGRAFIA

AIRTum. I tumori in Italia – Rapporto 2007. *Soft Tissue Cancer (ICD10=C47;49)*. *Epidemiologia e Prevenzione* 2007; 31: s1

Alekhteyar KM, et al. The effect of combined external beam radiotherapy and brachytherapy on local control and wound complications in patients with high-grade soft tissue sarcomas of the extremity with positive microscopic margin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 321-4.

ASR Emilia Romagna. Indicazioni all'utilizzo della FDG-PET in oncologia. Dossier 81-2003.

ASSR. Mobilità ospedaliera. Anno 2003. *Monitor* 2005; 14

Ballo MT, Zagars GK, Cormier JN. Interval between surgery and radiotherapy: effect on local control of soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(5): 1461-7.

Barkley HT et al. Treatment of tissue sarcomas by preoperative irradiation and conservative surgical resection *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 14, 693-699.

Bastiaanet E, Groen H, Jager PL. The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and metaanalysis. *Cancer Treatment Reviews* 2004; 30: 83–101.

Beltrami G, Rüdiger HA, Mela MM, Scoccianti G, Livi L, Franchi A, Campanacci DA, Capanna R. Limb salvage surgery in combination with brachytherapy and external beam radiation for high-grade soft tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol*. 2008 Jul; 34(7):811-6.

Bramwell VHC, Anderson D, Churette ML. Doxorubicin based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma. [Systematic Review] *Cochrane Gynaecological Cancer Group Cochrane Database Reviews* 2, 2004.

Campanacci M. *Bone and Soft Tissue Tumours*. Springer-Verlag, 2nd Edition

Carli M et al European intergroup studies (MMT4-89 and MMT4-91) on childhood metastatic rhabdomyosarcoma: final results and analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol*. 2004; 22(23):4787-94.

Casali PG et al. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and

follow-up. *Ann Oncol.* 19 (Supp. 2), 2008.

Casali PG, Jost L, Slejfer S et al. Soft Tissue Sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2008; 19 (2), 89-93.

Comandone A, Brach del Prever E M et al. Guide Lines Soft Tissue Sarcoma 2004, revised 2008 www.reteoncologicapiemontese.it

Crist WM, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol.* 2001; 19(12):3091-102.

Dantonello TM et al. Cooperative trial CWS-91 for localized soft tissue sarcoma in children, adolescents, and young adults. *J Clin Oncol.* 2009; 27(9):1446-55.

Cormier JN, Huang X, Xing Y, et al. Cohort analysis of patients with localized, high risk, extremity soft tissue sarcoma treated at two cancer centers: chemotherapy – associated outcomes. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4567-74.

Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal extremity soft tissue sarcoma treated at two cancer centers: chemotherapy – associated outcomes. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4567-74.

Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Adjuvant Chemotherapy for adult soft-tissue sarcomas of the extremities and girdles: Results of the Italian Randomized Cooperative Trial. *J Clin Oncol.* 2001; 19, 1238-1247.

Grilli R, Magrini N, Penna A, et al. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *Lancet* 2000; 355(9198): 103-6.

Gronchi A, Olmi P, Casali P. www.future-drugs.com, 2007.

Gustafson P, Dreinhofer KE, Rydholm A. Soft tissue sarcoma should be treated at a tumor center. A comparison of quality of surgery in 375 patients. *Acta Orthop Scand* 1994; 65(1): 47-50.

Gutierrez JC, Perez EA, Moffat FL, et al. Should soft tissue sarcoma be treated at high volume centers? An analysis of 4205 patients. *Annals of Surgery* 2007; 245: 952-8.

Innocenti M., Abed Y, Beltrami G. Delcroix L, Balatri A, Capanna R. Quadriceps muscle reconstruction with free latissimus dorsi free flap after oncological resection. *Microsurgery* 2009; 29:189–198.

Ioannidis JP, Lau J. 18F-FDG PET for the diagnosis and grading of soft-tissue sarcoma: a meta-analysis. *J Nucl Med* 2003; 44(5): 717-24.

Kawaguchi et al The concept of curative margin in surgery for bone and soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 2007; 245(6),952-958.

Leibel SA et al. Soft tissue sarcomas of the extremities: survival and patterns of failure with conservative surgery and postoperative irradiation compare to surgery alone. *Cancer* 1982; 50, 1076-1083.

Lindberg RD et al. Conservative surgery and postoperative radiotherapy in 300 adults with soft-tissue sarcomas. *Cancer* 1981; 47, 2391-2397.

Linee-Guida sui Sarcomi dei Tessuti Molli dell'AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica). www.aiom.it

Livi L, Santoni R, Paiar F, Bastiani P, Beltrami G, Caldora P, Capanna R, De Biase P, Detti B, Fondelli S, Meldolesi E, Pertici M, Polli C, Simontacchi G, Biti G. Late treatment-related complications in 214 patients with extremity soft-tissue sarcoma treated by surgery and postoperative radiation therapy. *Am J Surg*. 2006 Feb; 191(2):230-4.

Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazards of the biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society. *J Bone Joint Surg (Am)* 1996; 78(5): 656-63.

Miettinen M: *Diagnostic Soft Tissue Pathology*. Churchill Livingstone, New York, 2003.

Nag S et al. The American Brachytherapy Society: Recommendations for brachytherapy of soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol boil Phys Mar* 2001; 15,49(4): 1033-43.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Health Service for People with sarcoma. Information for the public. 2006.

NCCN Practice Guidelines in Oncology – v.2.2008. Soft Tissue Sarcomas. www.nccn.org

Ninfo V, Chung EB, Cavazzana OA: *Tumours and Tumourlike Lesions of Soft Tissue*. Churchill Livingstone, New York, 1991.

Ognjanovic S, Linabery AM, Charbonneau B, Ross JA. Trends in childhood rhabdomyosarcoma incidence and survival in the United States, 1975-2005. *Cancer* 2009 Sep; 15,115(18):4218-26.

O'Sullivan et al. Five years results of a randomized Phase III trial of pre-operative vs post-operative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 2005; 75 (1) 48-53.

O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9325): 2235-41.

Palomba A, Beltrami G, Campanacci D, Capanna R, Franchi A. Atypical organized haematoma/seroma following treatment for soft tissue sarcoma. *Histopathology*. 2009 Mar; 54(4):505.

Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokyhar F, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008; 113, 573-581.

Pisters PWT et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1996; 14, 859-868.

PNLG – Piano Nazionale Linee Guida. Manuale metodologico. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Istituto Superiore di Sanità 2002.

Ray- Coquard I, Thiesse P, Ranchere-Vince D, et al. Conformity to clinical practice guidelines.

Rosenberg SA et al. The treatment of soft tissue sarcoma of the extremities prospective randomized evaluation of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy *Ann Surg* 1982; 196,305.

Rüdiger HA, Beltrami G, Campanacci DA, Mela MM, Franchi A, Capanna R. Soft tissue sarcomas of the popliteal fossa: outcome and risk factors. *Eur J Surg Oncol*. 2007 May; 33(4):512-7. Epub 2006 Dec 15.

Rydholm A. Centralization of soft tissue sarcoma. The Southern Sweden experience. *Acta Orthoped Scand Suppl* 1997; 273: 4-8.

Sackett DL. Evidence Based Medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312:71-72.

Sarcoma Meta-Analysis Collaboration. Adjuvant Chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma of adults: Meta-Analysis of individual data. *Sarcoma Meta-Analysis Collaboration. Lancet* 1997; 350, 1647-1654.

Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA* 1999; 281(20): 1900-5.

Singer S et al. Management of soft-tissue sarcomas: an overview and update. *Lancet Oncol* 2000; 1: 75-85.

Stevens MC et al. Treatment of nonmetastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: third study of the International Society of Paediatric Oncology—SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. *J. Clin Oncol.* 2005 Apr 20;23(12):2618-28.

Suit HD et al. Preoperative, intraoperative, and postoperative radiation in the treatment of primary soft tissue sarcoma. *Cancer* 1985; 55, 2659-1667.

Suit HD et al. Role of radiation in the management of adult patient with sarcoma of soft tissue. *Semin. Surg Oncol* 1994, 110, 347-356.

Sultan I, Qaddoumi I, Yaser S, Rodriguez-Galindo C, Ferrari A. Comparing adult and pediatric rhabdomyosarcoma in the surveillance, epidemiology and end results program, 1973 to 2005: an analysis of 2,600 patients. *J Clin Oncol.* 2009; 27(20):3391-7.

Weiss SW, Golblum JR. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors 4th ed, Mosby, St Louis, 2001.

Weitz J, Antonescu CR, Brennan MF. Localized extremity soft-tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21, 2719-2725.

WHO Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Soft Tissue and Bone. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens Feds, IARCS, Lyon, 2002

Wiklund T, Huuhtanen R, Blomqvist C, et al. The importance of a multidisciplinary group in the treatment of soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 1996; 32A(2): 269-73.

Wilson AN et al. Local control of soft tissue sarcoma of the extremity: the experience of a multidisciplinary sarcoma group with definite surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer* 1994; 30A,746-751.

Yang JC, et al. Randomized Prospective Study of the Benefit of Adjuvant Radiation Therapy in the Treatment of Soft Tissue Sarcomas of the Extremity. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16: 197-203.

Zagars GK., Ballo MT., Pisters PW., et al. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservative surgery and radiation therapy: an analysis of 225 patients. *Cancer* 2003; 97, 2530-2543.

ALLEGATO N.1

Elementi diagnostici fondamentali

Esame Radiologico:

Tecnica digitale. Almeno due proiezioni ortogonali. Possibilità di archiviazione

Esame Ecografico: Attrezzatura di medio-alta fascia. Utilizzo di sonde multifrequenza con possibilità di PD ed eventuale CEUS. Primo esame (unitamente ad RX) nello studio delle masse < 5cm. Utilizzo per biopsia, meglio se dopo CEUS

Esame RM:

Attrezzatura total body ad alta performance (gradienti, slew-rate, FOV). Apparecchiatura “ideale” superconduttiva da 1.0/1.5 T. Rigoroso rispetto dei tre piani dello spazio (assiale, sagittale, coronale). Esame panoramico sul segmento interessato (skip metastasis) ed eventuali sequenze “mirate” sulla lesione. Primo esame quando la massa è superiore ai 5 cm di diametro. Sempre quando con le altre indagini si sospetta l’attività o l’evoluitività della lesione

Sequenze “base”:
Spin Echo T1 e T2/PD
STIR
Spin Echo T1 con mdc

Sequenze “accessorie”:
Gradient Echo (T2w)
Sequenze angio
Sequenze diffusion
Sequenze “dinamiche”

Esame TC:

Apparecchiatura spirale multi banco. Utilizzo costante del mdc (angioTC). Ricostruzioni multiplanari e 3D. Indagine di completamento dopo RM in casi specifici (interessamento della componente scheletrica) o in fase pre-trattamento.

Indagine di completamento in assenza di RM quando con le altre indagini si sospetta l’attività o l’evoluitività della lesione.

ALLEGATO N. 2

Tecniche bioptiche

Come eseguire il prelievo bioptico con ago tranciante sotto controllo ecografico o TC.

Le regole sono le seguenti:

- Informare il paziente ed ottenerne il consenso informato
- identificare la sede di prelievo in base alle regole già esposte
- eseguire tutte le manovre in modo sterile per prelevare sterilmente il frammento bioptico: lavaggio sterile delle mani e guanti sterili; disinfezione della cute secondo le regole chirurgiche con iodopovidone o clorexidina, lasciando il disinfettante in sede almeno 2 minuti; delimitare il campo con teli sterili; in caso di prelievo sotto controllo ecografico, uso di guaina sterile attorno all'ecografo
- caratteristiche dell'ago tranciante per la biopsia dei tessuti molli sotto controllo ecografico: se possibile, uso di pistola automatica con cannula di lunghezza variabile (da 100 ad almeno 200 mm), ago con punta a trocar ad elevata penetrazione (lunghezza sparo variabile, per esempio tra 13 e 33mm), diametro almeno 18 Gauge (se possibile 14 o 16 GAUGE), monouso. Se non è disponibile la pistola automatica, uso di ago tranciante con punta a trocar di diametro almeno 18 gauge. *Si rammenta che, in Gauge, più è alto il numero, minore è il diametro.*
- valutazione dell'aspetto macroscopico del frammento prelevato; se insufficiente come quantità o qualità (tessuto emorragico e/o colliquativo), ripetere il prelievo, o richiedere un esame al congelatore per valutarne l'idoneità
- invio del prelievo bioptico al patologo (vedi paragrafo)
- identificare in modo indelebile il foro d'entrata dell'agobiopsia in modo che sia visibile ed asportabile in blocco come tramite bioptico all'intervento definitivo
- controllo ecografico o TC dopo il prelievo per escludere complicanze

Che cosa non fare nelle biopsie con ago:

- infiltrare i tessuti con anestetico locale: si disseminano le cellule tumorali e

si allarga la zona da asportare come tramite bioptico, senza avere la certezza dei limiti

- applicare l'anestetico topico causando la necrosi cutanea
- se vi è indicazione al prelievo senza anestesia, dimenticare di dire al paziente che avvertirà una minima sensazione dolorosa, molto breve
- utilizzare la via d'accesso apparentemente più diretta se non sarà quella utilizzabile per l'asportazione in blocco definitiva
- eseguire più biopsie con ago entrando ogni volta da un foro differente e non sulla stessa via d'accesso dell'intervento definitivo: in questo modo, i vari tramiati saranno difficilmente asportabili in blocco con il tumore se non con grande sacrificio dei tessuti ed eventuali problemi di ricostruzione
- eseguire la biopsia nel punto più sporgente della massa, di solito sotto tensione per area emorragica e/o di colliquazione
- aprire l'articolazione: la si contamina
- dimenticare di tatuare il foro di entrata: dopo pochi giorni, non sarà più evidente ed il chirurgo non potrà includerlo nell'asportazione in blocco, con conseguente rischio di residuo di malattia e ripresa di crescita tumorale entro breve tempo
- inviare al patologo il frammento senza porsi la domanda se il tessuto prelevato è idoneo, richiedendo eventualmente il controllo al congelatore
- "inventare" ogni volta una procedura per il prelievo e l'invio al patologo: tutti i casi in tutte le fasi devono essere seguiti secondo un protocollo anche organizzativo concordato, che assicuri il corretto e tempestivo iter diagnostico-terapeutico

Le regole per il prelievo chirurgico bioptico, in base ai principi di chirurgia oncologica, sono le seguenti:

- informare il paziente ed ottenerne il consenso informato
- se possibile, non usare il laccio emostatico: si evita il rischio teorico di liberare emboli di cellule tumorali al momento sia della spremitura con fascia di Esmark che al rilascio del laccio. Se si decide di usarlo, non usare la fascia compressiva in corrispondenza del tumore e sgonfiare il laccio subito dopo il prelievo bioptico per procedere alla coagulazione accurata (vedi

paragrafi seguenti, riguardanti l'importanza della coagulazione per evitare la disseminazione tumorale). Nel dubbio, si può posizionare il laccio senza gonfiarlo, utilizzandolo solo se si verificasse un sanguinamento non controllabile tempestivamente

- se vi sono dubbi sulla localizzazione (alcune masse, specie se con componente angiomatosa, tendono a diminuire improvvisamente di dimensioni in anestesia), identificare con l'ecografo la sede prima di incidere la cute.
- sezionare a "tutto fondo" i piani con un'incisione longitudinale: incidere cute, sottocute e muscolo evitando di scollare il sottocute dalla fascia, la fascia dal muscolo, il muscolo dal periostio ecc. Lo scollamento contamina ed aumenta i tessuti da asportare in blocco all'intervento definitivo.
- Il tumore è sempre delimitato da una pseudocapsula, di solito ricca di vasi: coagularli accuratamente o legarli per diminuire il rischio di sanguinamento quando la si incide. Nel dubbio, applicare un ago ed aspirare per essere sicuri che all'interno non vi sia una raccolta di sangue sotto pressione.
- Incidere la pseudocapsula, se possibile ad H in modo da sollevare i due lembi (suturabili al termine dell'intervento) e procedere, a seconda della consistenza del tessuto patologico, al prelievo di un frammento di circa 1cm³ con pinza e bisturi in modo "atraumatico".
- Valutare l'aspetto macroscopico del frammento prelevato: deve essere un tessuto vitale, non necrotico, né colliquativo né emorragico. In caso di dubbio, si richiede immediatamente l'esame al congelatore per valutare l'idoneità del prelievo e, se necessario, procedere all'ulteriore prelievo. Se la richiesta di esame istologico è già stata impostata prima dell'intervento ed il prelievo viene inviato "a fresco" (vedi capitolo: "L'esame istologico" pag. 32), dettare all'Infermiere di sala le eventuali osservazioni macroscopiche. Inviare il frammento bioptico al servizio di anatomia patologica
- eseguire l'emostasi in modo accurato: bisogna evitare la formazione di un ematoma postoperatorio che, oltre ai comuni problemi, potrebbe disseminare le cellule tumorali nei tessuti circostanti. Se dopo l'emostasi, anche con acqua ossigenata, vi è ancora sanguinamento, posizionare e lasciare in sede spugne o reti emostatiche (esempio: cellulosa ossidata), descrivendo la manovra nella registrazione dell'intervento chirurgico e attaccando nella cartella clinica l'etichetta del materiale impiantato con i dati per la rintracciabilità.

- suturare accuratamente la pseudocapsula e tutti i piani, per evitare la contaminazione, posizionando i punti di sutura vicino ai margini di incisione in modo da diminuire la quantità di tessuti da asportare come tramite bioptico.
- il drenaggio dovrebbe essere utilizzato solo se strettamente necessario. Deve essere posizionato in modo che rimanga intracompartimentale ed esca dalla cute nella direzione e vicino ad un estremo dell'incisione: all'intervento definitivo il tragitto ed il tramite cutaneo dovranno essere asportati in blocco con il tumore
- controllare la guarigione della ferita ed informare il paziente che il riposo funzionale nel postoperatorio diminuisce il rischio di ematoma e di sanguinamento.

Che cosa non fare nelle biopsie incisionali:

- infiltrare i tessuti con anestetico locale: si disseminano le cellule tumorali, si allarga la zona da asportare come tramite bioptico, non si ha la certezza dei limiti
- usare le vie d'accesso ortopediche classiche senza pianificare esattamente la via d'accesso definitiva
- utilizzare la via d'accesso apparentemente più diretta se non sarà quella utilizzabile per l'asportazione in blocco definitiva
- eseguire un'incisione chirurgica trasversa: l'asportazione in blocco dell'accesso bioptico all'intervento definitivo richiederebbe un grave ed esteso sacrificio di tessuti e ricostruzione dei tessuti molli con lembi microchirurgici o tecniche di chirurgia plastica
- eseguire più incisioni parallele: per esempio, per una massa della coscia o un'osteolisi della diafisi omerale passare sia medialmente che lateralmente "per avere più materiale", oppure incisioni diverse in caso di biopsie ripetute: in questo modo, non è più possibile asportare in blocco tutti i trami bioptici se non con grave sacrificio dei tessuti e necessità di ricostruzione con lembi liberi o, purtroppo, sacrificio dell'intero arto
- utilizzare una incisione troppo limitata: i tessuti stirati si necrotizzano, ed il frammento bioptico potrebbe subire danni da prelievo
- "schiacciare" il frammento bioptico con la pinza: si innescano artefatti da schiacciamento che renderebbero più difficile l'interpretazione diagnostica

- eseguire la biopsia nel punto più sporgente della massa, di solito sotto tensione per area emorragica e/o di colliquazione
- aprire l'articolazione: la si contamina
- scollare i piani anatomici per arrivare alla massa tumorale: si aumenta la disseminazione di cellule tumorali
- eccedere nelle dimensioni del prelievo: una grande quantità di tessuto permette la diagnosi con più certezza, ma è anche un "insulto" chirurgico con possibile sanguinamento e formazione di ematoma, con conseguente disseminazione nei tessuti circostanti e maggiori complicanze postoperatorie
- inviare al patologo il frammento senza porsi la domanda se il tessuto prelevato è idoneo, e senza richiedere eventualmente il controllo al congelatore in caso di tessuti molli
- "inventare" ogni volta una procedura per il prelievo e l'invio al patologo, come già scritto per l'agobiopsia

ALLEGATO. 3

Tipi istologici

Tumori e lesioni simil-tumorali a differenziazione fibro-miofibroblastica

FASCITE NODULARE

Definita anche con il termine di pseudosarcoma poiché è una lesione che può simulare un sarcoma in quanto dotata di ricca cellularità, aspetti infiltrativi e attività mitotica. Si tratta in realtà di un processo reattivo costituito da fibroblasti e miofibroblasti e tessuto di granulazione. Ha accrescimento autolimitante. Interessa di solito giovani adulti entro i 40 anni di età. Si localizza più di frequente nelle estremità superiori, ma può osservarsi praticamente in qualsiasi zona.

Quadro macroscopico. Caratteristica clinica saliente della fascite nodulare è la rapida crescita (di solito poche settimane) pur restando di piccole dimensioni di solito di diametro inferiore ai 4 centimetri; appare come un nodulo ben circoscritto di tessuto biancastro, di solito in rapporto con la fascia superficiale.

Quadro microscopico. Istologicamente è costituita da proliferazioni di cellule fusate fibro-miofibroblastiche di solito comprese in uno stroma lasso, talora mixoide; di regola si osservano stravasi di emazie, collagene a bande, piccoli infiltrati linfo-istiocitari e proliferazione vascolare di tipo “reattivo”. L'accrescimento è lungo setti fibrosi dell'ipoderma. Immunoistochimicamente si rileva positività per actina muscolo liscia e per actina muscolo specifica (clone HHF35).

FASCITE PROLIFERATIVA E MIOSITE PROLIFERATIVA

Si tratta di lesioni simili e con lo stesso significato della fascite nodulare dalla quale si differenziano per la presenza di cellule simil-gangliari, con abbondante citoplasma basofilo, nuclei vescicolosi e prominenti nucleoli.

FIBROMA DEI TENDINI

Proliferazione benigna fibroblastica dei tendini (secondo alcuni, variante sede specifica di fascite nodulare). Interessa di solito soggetti nella IV decade di età. Le zone più colpite sono le dita delle mani, ma può essere ubiquitario.

Quadro macroscopico. Piccolo nodulo (inferiore a 3 centimetri), ben circoscritto.

Quadro microscopico. A basso ingrandimento si apprezza architettura multi lobulare. In genere la cellularità è variabile con presenza di fibrosi ed elementi miofibroblastici. Sono presenti vasi a parete sottile d'aspetto curvilineo e fes-

sure stromali. Immunoistochimicamente si riscontra positività per vimentina e actina muscolo liscio (localmente).

ELASTOFIBROMA

Si tratta di un pseudotumore dei tessuti molli a componente fibro-elastica. E' una lesione rara, sebbene sia stata rinvenuta in sede autoptica nel circa 15% dei soggetti anziani. E' pressoché sempre localizzato tra la scapola e la parete toracica; può essere bilaterale

Quadro macroscopico. Nodulo di diametro variabile da 5 a 8 cm che al taglio presenta tessuto fibroso biancastro commisto a tessuto adiposo giallastro.

Quadro microscopico. Commistione di fibre elastiche ondulate, voluminose, frammentate (ben evidenziate dalla colorazione per l'elastina), tessuto fibroso e tessuto adiposo maturo.

MIOFIBROMA/ MIOFIBROMATOSI

Forma solitaria o multicentrica di neoplasia benigne costituite da cellule mioidi, contrattili, disposte attorno a sottili vasi sanguigni. E' una lesione rara che può essere rinvenuta in qualsiasi età, sebbene la maggioranza si riscontri nei primi due anni di vita. Le zone più colpite sono la testa e il collo e, a seguire, il tronco e gli arti.

Quadro macroscopico. Si tratta di noduli di dimensione variabile (0.5 – 7 cm). Sul piano di taglio presentano aspetto solido compatto vagamente fascicolato e colorito grigio-brunastro.

Quadro microscopico. E' una proliferazione nodulare, con distribuzione cellulare differente rispetto alla periferia e al centro del nodulo. Alla periferia si rinvengono mio-fibroblasti globosi fusati aggregati in corti fasci o vortici, il citoplasma è tenuemente eosinofilo e contiene nuclei fusati a cromatina vescicolosa con uno o due piccoli nucleoli. Non è presente atipia nè polimorfismo. La parte centrale dei noduli mostra cellule meno differenziate: cellule rotonde, poligonali o fusate con nuclei voluminosi ipercromici aggregate attorno a vasi a parete sottile di aspetto emangiopericitomatoso. Frequenti sono le aree di ialinosi, calcificazione, necrosi. L'attività mitotica è minima. A volte è apprezzabile accrescimento intra vascolare sottoendoteliale da parte delle cellule sopra descritte. Immunoistochimicamente si riscontra positività per vimentina, actina muscolo liscio e actina muscolo specifica.

FIBROMATOSI

Le fibromatosi costituiscono un gruppo di proliferazioni di elementi fibromiofibroblastici in vari stadi di maturazione, compresi in uno stroma collagene più o meno abbondante, e caratterizzate da crescita infiltrativa, con

margini mal definiti. Esse possono localizzarsi dalla superficie del piano fasciale o più in profondità dal tessuto connettivo che sepimenta i muscoli scheletrici. Per tale motivo si suddividono in superficiali fasciali e profonde.

Fibromatosi superficiali: Sono di solito localizzate in sede palmare (Dupuytren) o plantare (Ledderhose).

Quadro macroscopico. Si tratta di noduli singoli o multipli di dimensione variabile da 0.5 a 2 cm.

Quadro microscopico. Si tratta di lesione con proliferazione fascicolata, monotona di fibroblasti immersi in stroma collagene. Le cellule non presentano caratteri atipici. Lo stroma collagene è abbondante nelle lesioni di lunga durata. Immunoistochimicamente si rileva positività per vimentina localmente per actina muscolo liscio.

Fibromatosi profonde (Fibroma desmoide). Si tratta di una neoplasia mio-fibroblastica benigna, infiltrante, che tende a recidivare ma non metastatizza, sebbene siano descritte trasformazioni maligne. A seconda della localizzazione si distinguono le forme addominale, extra-addominale e intra-addominale di cui la prima interessa quasi esclusivamente il sesso femminile.

Quadro macroscopico. Si tratta di lesioni di dimensione variabile da 5 a 10 cm. Sul piano di taglio: aspetto fascicolato, biancastro, duro al taglio.

Quadro microscopico. Domina architettura fascicolata, costituita da cellule fusate non atipiche. Presenti figure mitotiche, nuclei vescicolosi, con uno o due nucleoli. Tra le cellule è apprezzabile matrice collagena nella quale campeggiano vasi a lume beante. La lesione mostra aspetti infiltrativi alla periferia. A volte si apprezzano focali aree mixoidi. Immunoistochimicamente è presente diffusa positività per l'actina muscolo liscio; varia è l'espressione di desmina e β catenina.

FIBROSARCOMA

Il Fibrosarcoma è una neoplasia maligna a linea differenziativa fibroblastica, può presentarsi in due varianti: infantile o connatale ed adulta con aggressività diversa. Entrambe le varianti istologicamente presentano struttura analoga, costituita da cellule fusate disposte in fasci che si incrociano fra loro in modo tale da configurare immagini a “spina di pesce”.

Fibrosarcoma dell'adulto

Si manifesta nella 4a-6a decade di vita, con predilezione per il sesso maschile. Si localizza per lo più in corrispondenza degli arti inferiori o del tronco e di solito in sede profonda (fasciale-sottofasciale).

Quadro macroscopico. Si tratta di lesione solitaria: 3-8 cm di diametro. Al taglio: aspetto a carne di pesce; possono osservarsi foci di necrosi o emorragia.

Quadro microscopico. Proliferazione uniforme di cellule fusate con scarso citoplasma e nuclei fusati immersi in variabile quantità di stroma collagene. Attività mitotica ben rappresentata. Polimorfismo assente o minimo. Necrosi presente nelle forme ad alto grado. I gradi di malignità variano dal basso all'alto grado. Immunohistochimicamente si rileva positività per vimentina e occasionalmente per actina muscolo liscio.

Sarcoma fibromixoide a basso grado (c.d. Tumore di Evans): rara forma di sarcoma in cui si apprezza varia commistione di aree collagene e mixoidi. Le cellule fusate in genere a basso grado si aggregano in assetto variamente vorticoide attorno a vasi a decorso curvilineo.

Fibrosarcoma sclerosante epitelioidi: variante in cui cordoni o isolotti di cellule tumorali epitelioidi sono immersi in matrice collagena addensata. In aree focali ci possono essere aspetti di fibrosarcoma convenzionale. E' a tratti presente vascolarizzazione tipo emangiopericitoma. Il profilo immunohistochimico è caratterizzato da frequente positività per bcl2

Mixofibrosarcoma: lesione fibroblastica con variabile quantità di stroma mixoide, pleomorfismo nucleare e aspetto vescicolare caratteristico. E' uno dei più frequenti sarcomi delle parti molli nell'anziano. Nelle localizzazioni sottocutanee la lesione è costituita da noduli multipli che al taglio hanno colorito bianco grigiastro lucente. Le lesioni nei tessuti molli profondi sono uniche, a limiti mal definiti, con necrosi ed emorragia.

Evoluzione e prognosi. E' caratterizzata da elevata aggressività con diffusione metastatica per via ematica (ai polmoni e sopravvivenza ai 5 anni, valutabile intorno al 40% dei casi).

Fibrosarcoma infantile. E' spesso congenito e comunque si manifesta entro i primi due anni di vita con discreta prevalenza nel sesso maschile. Nella maggior parte dei casi si localizza in sede distale nelle estremità.

Quadro macroscopico. Massa lobulare a margini indistinti. Diametro dai 5 ai 18 cm.

Quadro microscopico. Lesione alquanto cellulata. Cellule fusate monomorfe sono disposte in fasci tra loro intersecantesi, frequentemente in assetto a lisca di pesce (come nel fibrosarcoma dell'adulto convenzionale). Può essere presente infiltrato linfocitario. E' prominente reticolo vascolare simil-emangiopericitoma. Immunohistochimicamente si rileva positività per vimentina, variabile reattività all'actina muscolo liscio e occasionale positività alla desmina, CD34, S-100, citocheratina.

Va ricordato che questa entità si associa a traslocazione cromosomica t(12;15)(p13;q25). Nella maggior parte dei casi si localizza in sede distale nelle estremità. Al contrario della variante adulta, ha prognosi favorevole con possibile guarigione e con sopravvivenze stimate in oltre il 85/90 % dei casi.

Tumori a differenziazione fibro-istiocitica

TUMORE A CELLULE GIGANTI DELLE GUAINA TENDINEE

Il termine Tumore a Cellule Giganti (TGC) delle guaine tendinee comprende una famiglia di lesioni che spesso originano dalla membrana sinoviale delle articolazioni, delle borse e delle guaine tendinee. Questo tumore è in genere suddiviso in diversi sottotipi che differiscono per caratteristiche cliniche e per comportamento biologico: 1. Intra- o extra-articolare in accordo alla sede di origine, 2. Forma localizzata o forma diffusa in accordo al pattern di crescita

TGC localizzato

Proliferazione circoscritta di cellule mononucleate simil-sinoviali accompagnata da quantità variabile di cellule giganti multinucleate osteoclasti-like, istiociti schiumosi, siderofagi e cellule infiammatorie, che comunemente insorge nelle dita delle mani. Viene denominato anche TCG delle guaine sinoviali, e tenosinovite nodulare localizzata. La forma localizzata è quella più frequente, può colpire qualunque età, ma in genere tra i 30 e i 50 anni con predominanza nelle donne (F:M=2:1). Il TCG localizzato colpisce predominantemente la mano dove rappresenta il tumore più frequente. Circa l'85% di questo tumore si osserva nelle dita, in prossimità delle guaine tendinee o delle articolazioni interfalangee. Raramente queste lesioni erodono l'osso contiguo o coinvolgono la cute sovrastante. Sedi atipiche ma descritte sono anche: polso, caviglia o piede, ginocchio e, ancora più raramente, gomito e anca. Per diversi anni il TCG tenosinoviale è stato visto come un processo infiammatorio più o meno correlato ad una storia di trauma evidente o di microtraumi ripetuti. La scoperta di caratteristiche di aneuploidia in alcuni casi e la dimostrazione di anomalie cromosomiche di tipo clonale supportano, secondo alcuni, l'ipotesi di una natura neoplastica di queste lesioni.

Quadro macroscopico. L'aspetto macroscopico al taglio è di un nodulo piccolo tra 0,5 e 3-4 cm, ben circoscritto e a margini lobulati, costituito da tessuto giallo-brunastro o xantocromico, di consistenza elastico-dura.

Quadro microscopico. Dal punto di vista istomorfologico questi tumori mostrano una variabilità dipendente dalla proporzione tra cellule mononucleate, cellule giganti multinucleate, macrofagi di aspetto schiumoso, siderofagi, accumulo di stroma più o meno denso, che può ricordare la matrice osteoide e depositi di pigmento emosiderinico. Le mitosi sono frequenti e possono variare da 3-5 /10 HPF fino a 15-20/10 HPF. Le cellule mononucleate sono positive per il CD 68 e talvolta è stata riportata positività per desmina e actina muscolo specifica (HHF35). Le cellule giganti multinucleate esprimono CD68, talvolta CD45 e Fosfasi acida tartrato resistente.

Il TCG delle guaine tendinee forma localizzata è un tumore benigno che può recidivare localmente. L'exeresi locale è il trattamento di scelta anche nelle recidive.

TCG di tipo diffuso

Proliferazione distruttiva di cellule mononucleate simil-sinoviali, frammiste a cellule giganti multinucleate, cellule schiumose, siderofagi e cellule infiammatorie in proporzioni variabili.

Ha diversi sinonimi tra cui i più frequenti: Sinovite Villonodulare Pigmentata, Tenosinovite Villonodulare Pigmentata. La forma extra-articolare è definita dalla presenza di una massa con caratteristiche infiltrative nei tessuti molli para-articolari, con o senza coinvolgimento dell'articolazione vicina. Esiste una forma rarissima di TCG delle guaine tendinee maligno. Il TCG di tipo diffuso colpisce soggetti più giovani rispetto alla forma localizzata, con età compresa entro i 40 anni. Prevalde lievemente nel sesso maschile. Nelle forme intra-articolari colpisce frequentemente il ginocchio (75%), l'anca (15%), la caviglia, il gomito e la scapolo-omeroale. Casi eccezionali sono riportati a carico delle articolazioni temporomandibolari e delle faccette articolari del rachide. Nelle forme extra-articolari il tumore coinvolge spesso la regione articolare del ginocchio, della coscia e del piede. Queste forme sono localizzate nei tessuti molli periarticolari, ma possono essere esclusivamente intramuscolari o solo sottocutanei. Per anni queste lesioni sono state considerate reattive o flogistiche, ma attualmente sono da alcuni considerate di origine neoplastica, data la presenza di anomalie clonali nel loro contesto rinvenute in alcuni studi.

Quadro macroscopico. Il TCG forma diffusa ha grosse dimensioni, in genere dai 5-6 cm in poi. Ha un pattern villosa, papillare, che nelle forme extra-articolari è meno visibile perché sono forme più solide, costituite da tessuto giallo-brunastro.

Quadro microscopico. La maggior parte di questi tumori ha un pattern di crescita infiltrativo, con aspetti solidi e proiezioni villose o papillari. La loro cellularità è variabile da aree compatte ad aree cistiche, ad aree completamente scoese con presenza di spazi pseudo vascolari o spazi delineati e rivestiti da elementi sinoviali. Rispetto alla forma localizzata, ha meno cellule giganti, che possono essere talvolta anche assenti. Gli elementi mononucleati sono di due tipi: cellule di piccola taglia, istiocita-like, che sono la popolazione cellulare più rappresentata, e cellule più grandi simildendritiche, con abbondante citoplasma e nucleo indentato o lobulato. Gli istiociti schiumosi sono alla periferia della lesione, dove spesso si osservano anche infiltrati linfoidi. Sono presenti mitosi

in genere non oltre 5/10 HPF. Sono stati riportati in letteratura anche forme maligne e metastatizzanti di TCG di forma diffusa: questi tumori hanno in genere un elevato indice mitotico con oltre 20 mitosi/10 HPF, presentano focolai di necrosi, nuclei dismetrici ed ipercromatici con comparsa di elementi mononucleati fusati ed aree di stroma mixoide. Dal punto di vista immunohistochimico è simile alla forma localizzata di TCG, con positività di CD68 ed altri marcatori macrofagici nelle cellule mononucleate e positività per desmina nella componente mononucleata dendritica.

Nella forma diffusa di TCG la recidiva è frequente e spesso può compromettere la funzionalità articolare. Questo tumore va considerato come una neoplasia localmente aggressiva, ma non metastatizzante in cui il trattamento di scelta è l'exeresi con margini adeguati.

ISTIOCITOMA FIBROSO BENIGNO PROFONDO

Istiocitoma fibroso benigno che si sviluppa e si estende quasi interamente nel tessuto sottocutaneo, nei tessuti molli profondi o nel parenchima di vari organi. L'istiocitoma fibroso benigno profondo (IFBP) è molto raro e rappresenta l'1% dei tumori fibroistiocitici. Può colpire qualsiasi età, anche se comunemente si manifesta dopo i 25 anni in soggetti predominantemente maschi. Arti inferiori, testa e collo sono le regioni più colpite dall' IFBP. In genere cresce e si sviluppa nel sottocute e rari casi sono stati descritti in sede intramuscolare, nel mesentere, nella trachea e nel rene.

Quadro macroscopico. L'IFBP ha margini ben circoscritti, pseudocapsula con occasionali aree emorragiche, con diametro medio di circa 3-4 cm alla diagnosi.

Quadro microscopico. L'IFBP ha un pattern usuale storiforme, talvolta con spazi vascolari emangiopericitoma-like e infiltrati linfoidi maturi. In genere rispetto alla controparte cutanea sono più cellulati, hanno meno cellule giganti e meno istiociti schiumosi. La citologia è blanda senza nuclei pleomorfi, l'indice mitotico non superiore a 4-5/10 HPF. Microfocolai di necrosi e metaplasia ossea matura sono stati descritti. Dal punto di vista immunohistochimico l'IFBP è CD34 negativo, EMA ed S100 negativo e talvolta actina muscolo liscio positivo.

L'IFBP può recidivare localmente se non viene esciso in modo adeguato. Non sono riportate metastasi.

TUMORE FIBROISTIOCITICO PLESSIFORME

Il Tumore Fibroistiocitico Plessiforme (TFP) è una neoplasia mesenchimale dei bambini, degli adolescenti e giovani adulti, caratterizzata da citomorfologia fibroistiocitica e crescita multinodulare, che raramente può metastatizzare.

Il TFP colpisce soggetti giovani con età media di 14-15 anni alla presentazione, con lieve predominanza nel sesso femminile (F:M=2,5:1). Il TFP si localizza prevalentemente agli arti superiori (oltre il 65% dei casi), con polso e mani nel 45% dei casi. Gli arti inferiori sono colpiti in circa il 27% dei casi, mentre rare sono le localizzazioni alla testa ed al collo.

Quadro macroscopico. Il TFP è un nodulo fisso, scarsamente circoscritto, multinodulare, localizzato nel derma o nel sottocute, raramente supera i 3 cm.

Quadro microscopico. Il TFP è composto da piccoli noduli di proliferazione di cellule fusate, allungate, strutturate in caratteristico arrangiamento plessiforme. Tre tipi di cellule sono presenti in proporzione variabile: cellule mononucleate istiociti-like, cellule fusate fibroblasto-simili e cellule giganti multinucleate. Gli aggregati cellulari sono delimitati alla periferia da cellule fusate, che si continuano nei setti che separano i noduli. Possono esserci minime atipie nucleari, scarse mitosi e raramente invasione vascolare, mentre la necrosi è assente. I noduli sono localizzati nel derma profondo, nell'ipoderma e talvolta si estendono al tessuto muscolare scheletrico. Dal punto di vista immunohistochimico, il TFP mostra positività per CD68/KP1 ed actina muscolo liscio.

Il TFP dà recidive locali fino al 37% dei casi. In 3/61 casi con follow-up sono state descritte metastasi ai linfonodi loco-regionali e nella stessa percentuale metastasi al polmone.

TUMORE A CELLULE GIGANTI DEI TESSUTI MOLLI

Il Tumore a Cellule Giganti dei Tessuti Molli (TCG-TM) è un tumore primitivo dei tessuti molli, che è clinicamente ed istologicamente simile al TCG dell'osso. E' un tumore raro e può metastatizzare. Il TCG-TM colpisce maggiormente soggetti in età adulta di circa 50 anni (range di età da 5 a 89 anni) di entrambi i sessi. Il TCG-TM si localizza nei tessuti molli superficiali delle estremità superiori ed inferiori (70%) e meno frequentemente al tronco e nella regione testa-collo.

Quadro macroscopico. Il TCG-TM si presenta in genere come una massa solida, ben circoscritta, che può superare i 10 cm (media 3 cm) nel contesto del derma o del sottocute, raramente in sede sottofasciale. Al taglio è costituito da tessuto grigio-brunastro, solido, carnoso, con occasionali calcificazioni in periferia.

Quadro microscopico. A basso ingrandimento il TCG-TM mostra architettura multinodulare, con noduli separate da setti di fibroconnettivo più o meno spessi, contenenti emosiderina e siderofagi. La componente cellulare è costituita da cellule mononucleate rotondo-ovali frammiste a cellule giganti multinucleate osteoclasta-simili, entrambe disperse in uno stroma vascolare in

proporzioni variabili. I nuclei degli elementi mononucleati e delle cellule giganti sono uguali. L'indice mitotico è generalmente elevato con fino a 25-30 mitosi/10 HPF. Non ci sono atipie, pleomorfismo o necrosi. Nel 50% dei casi si ha una rima periferica di osso maturo metaplastico. Possono esserci aree cistiche o cistico-emorragiche come nelle cisti aneurismatiche e segni di invasione vascolare. Il TCG-TM può recidivare localmente nel 12% dei casi e raramente può dare metastasi a distanza e morte. Il trattamento di scelta è l'exeresi chirurgica in blocco radicale.

ISTIOCITOMA FIBROSO MALIGNO

Anche se per motivi storici è ancora in uso il termine di istiocitoma fibroso maligno, si preferisce attualmente etichettare questa entità come Sarcoma Pleomorfo a grandi cellule. Rappresenta il più frequente sarcoma dell'età adulta-senile. Colpisce di solito le estremità, ma può essere ubiquitario.

Quadro macroscopico. Si tratta di masse tra i 5 e i 10 cm di diametro, di aspetto pseudocapsulato, consistenza duro-elastica e colorito biancastro e/o variegato per la presenza di aree di necrosi ed emorragia.

Quadro microscopico. Morfologicamente si tratta di una proliferazione di cellule fusate commiste ad una componente numericamente variabile di cellule giganti spesso plurinucleate e talora mostruose, elementi xantomatosi e focolai di cellule infiammatorie. Inoltre di regola sono apprezzabili elevato indice mitotico, aree di necrosi, aspetti di anaplasia e pattern storiforme più o meno diffuso. Vengono oggi riconosciuti 4 sottotipi:

Variante polimorfa-storiforme: la più comune, caratterizzata da prevalente polimorfismo e frequente riscontro di pattern storiforme.

Variante mixoide: oggi più comunemente etichettato come mixofibro-sarcoma, è caratterizzato da stroma mixoide riccamente vascolarizzato. Ha prognosi migliore rispetto alle altre varianti con possibilità di lunghe sopravvivenze e tende a recidivare piuttosto che a metastatizzare.

Variante a cellule giganti osteoclasto-simili: è caratterizzato dalla presenza di numerose cellule giganti simil-osteoclastiche e talora da una focale componente osteoide.

Variante infiammatoria: è la più rara e si osserva prevalentemente nella cavità addominale (retroperitoneo) ed è caratterizzato dalla presenza di un ricco infiltrato infiammatorio costituito sia da linfociti che da granulociti, e da una cospicua componente di cellule xantomatose maligne.

E' quasi sempre caratterizzato da elevata aggressività.

Tumori a differenziazione adiposa

LIPOMA

Tumore benigno costituito da adipociti maturi. E' il tumore benigno più frequente dei tessuti molli, predilige l'età adulta (sopra i 30 anni) senza preferenza di sesso. E' ubiquitario, può presentarsi in qualsiasi sede dell'organismo anche se le localizzazioni più frequenti sono il sottocute ed il muscolo scheletrico (lipoma intramuscolare).

Quadro macroscopico. I lipomi sono generalmente ben circoscritti, talora delimitati da una sottile capsula fibrosa. La maggior parte misura meno di 5 cm di diametro, ma possono superare anche i 10 cm. La consistenza è molle ed il colorito giallastro

Quadro microscopico. Istologicamente sono composti da adipociti maturi simili a quelli normali. Esistono diverse varianti morfologiche, per la presenza di componenti tissutali accessorie quali tessuto fibroso (fibrolipoma), ricchezza di vasi (angioliipoma), o aree mixoidi (mixolipoma).

LIPOSARCOMA

Tumore maligno con differenziazione adiposa. E' uno dei più frequenti sarcomi dell'età adulta con massima incidenza fra i 40 e i 60 anni. Le localizzazioni più frequenti sono: le estremità inferiori (35%), tronco (22%) e retroperitoneo (15%).

Quadro macroscopico. Si tratta di masse anche voluminose di aspetto diverso a seconda della variante, da lipoma simile ad aspetti gelatinosi e/o francamente sarcomatosi.

Quadro microscopico. Da molti la caratteristica peculiare del liposarcoma è considerata la presenza del lipoblasto, cellula immatura, caratterizzata da uno o più vacuoli citoplasmatici, contenenti trigliceridi otticamente vuoti, che formano il nucleo intensamente ipercromatico ed atipico. Si descrivono 3 varietà anatomico-cliniche con aspetti morfologici e comportamenti biologici differenti.

Liposarcoma ben differenziato o Liposarcoma Lipoma-like (o da alcuni denominato Lipoma atipico) presenta estrema somiglianza con il lipoma da cui è differenziabile per la presenza di bande di collagene, polimerismo degli adipociti, presenza di elementi fusiformi a nucleo ipercromatico, nonché per la presenza di lipoblasti. Tale istotipo, specie superficiale, è ben curabile, generalmente privo di capacità metastatica, ma con frequenza di recidiva nel 10-15% dei casi. Per tale motivo alcuni Autori preferiscono etichettarlo come lipoma "atipico". Va ricordato che una frazione dei liposarcomi ben differenziati (soprattutto a localizzazione retroperitoneale) va incontro a dedifferenziazione con sviluppo di altre forme sarcomatose all'interno del liposarcoma stesso. Tale evento è gravato dall'acquisizione di potere di metastatizzare a distanza con elevata mortalità (40-50% dei casi) entro i 5 anni.

Liposarcoma mixoide ed a cellule rotonde. Si tratta di un unico istotipo in cui i 2 aspetti (puramente mixoide e/o con cellule rotonde) costituiscono uno spettro evolutivo della stessa neoplasia e ne condizionano anche il diverso grado di aggressività. Le forme puramente mixoidi sono neoformazioni ipocellulari, con ricca componente di capillari ematici, che si biforcano variamente e si intrecciano fra di loro, formando una trama plessiforme compresa in uno stroma mixoide, gelatinoso. Presenti i lipoblasti in numero variabile. Le aree a cellule rotonde sono caratterizzate invece da alta cellularità, con aspetto indifferenziato delle stesse e notevole riduzione della trama vascolare. La quantità di cellule rotonde è variabile, ma può talora occupare l'intera neoplasia. Il comportamento biologico è molto diverso, nel senso che il mixoide "puro" recidiva nel 30-50% dei casi, e solo eccezionalmente metastatizza, mentre quando è presente la componente a cellule rotonde oltre il 25%, le recidive sono più frequenti (85%) e le metastasi la regola.

Liposarcoma polimorfo. E' il più raro delle tre forme ed il più aggressivo; si presenta come un sarcoma ad alto grado con cellule giganti anaplastiche e lipoblasti atipici mostruosi.

La forma mixoide/a cellule rotonde presenta la traslocazione t(12:16)(q13;t11)

Tumori a differenziazione leiomuscolare

LEIOMIOMA

Neoplasia benigna a differenziazione muscolare liscia, che insorge a livello dei tessuti molli profondi o del retroperitoneo.

Relativamente frequenti in sede superficiale, più rari nella forma profonda. Colpiscono tutte le età. Sottocute e tessuti profondi degli arti e più raramente tessuti addominali.

Quadro macroscopico. Si tratta di lesioni ben circoscritte, di consistenza duro-elastica, che al taglio mostrano colore biancastro. Talora le dimensioni possono essere superiori a 10 cm.

Quadro microscopico. La neoplasia è costituita da cellule allungate, con citoplasma intensamente eosinofilo e nucleo ovale a forma di sigaro, disposte ordinatamente in fasci. L'atipia è assente o lieve, e le figure mitotiche sono 1/50 campi a forte ingrandimento nelle lesioni degli arti, mentre in quelle retroperitoneali possono essere presenti fino a 5 mitosi per campo a forte ingrandimento (1-3). La necrosi è assente, mentre in genere si osservano aspetti regressivi quali fibrosi, ialinizzazione e calcificazione. Immunohistochimicamente le cellule neoplastiche sono tipicamente positive in maniera intensa e diffusa per actina muscolo liscio, desmina ed h-caldesmone. Le neoplasie retroperitoneali sono positive per il recettore estrogenico e progesterinico.

LEIOMIOSARCOMA

Neoplasia maligna in cui le cellule neoplastiche mostrano una differenziazione leiomuscolare. Pur essendo la neoplasia maligna più frequente nell'ambito dei grossi vasi (dove predomina nel sesso femminile, insieme alla localizzazione retroperitoneale), complessivamente si tratta di una lesione a scarsa incidenza concentrata soprattutto nell'età media e avanzata. Il leiomiomasarcoma dei tessuti molli insorge sia a livello del retroperitoneo, dove più spesso origina da strutture vascolari di grosso calibro, sia a livello degli arti e del tronco, dove costituisce circa il 15-20% di tutti i sarcomi. Anche a livello degli arti è talora possibile riconoscere un'origine vascolare.

Quadro macroscopico. Si tratta di neoformazioni più spesso di grosse dimensioni, di consistenza molle, di colore bianco-grigiastro, con aree di necrosi centrale, e/o di degenerazione cistico-emorragica.

Quadro microscopico. Il tipico aspetto riconoscibile nelle forme ben differenziate è quello di una proliferazione di cellule fusate, con citoplasma eosinofilo fibrillare, e nucleo "a sigaro". Nelle varietà meno differenziate, sono presenti elementi pleomorfi marcatamente atipici, anche multinucleati. Raramente si riconoscono aspetti epitelioidi. Le cellule sono disposte in fasci variamente intersecantesi, o in architettura vorticoide. In genere non è presente matrice tra le cellule neoplastiche, ma talora possono essere presenti aspetti mixoidi o ialinizzanti. Immunohistochimicamente le cellule neoplastiche sono positive per i marcatori di differenziazione leiomuscolare, quali actina muscolo liscio, h-caldesmone e desmina, anche se nessuno di questi può essere considerato specifico. In alcune neoplasie poco differenziate la positività può essere focale.

Il quadro evolutivo è strettamente sede dipendente, essendo le localizzazioni retroperitoneale e dei grossi vasi quelle con prognosi meno favorevole sia per difficoltà di eradicazione radicale che per potenzialità metastatica.

Tumori a differenziazione raddomuscolare

RABDOMIOMA

Il raddomioma è un tumore mesenchimale benigno a differenziazione muscolare striata di cui si riconoscono una forma cardiaca e una forma extracardiaca. Il tipo extracardiaco, a sua volta, può essere distinto in una forma adulta e una forma fetale. La forma adulta colpisce prevalentemente uomini oltre i 40 anni, mentre la fetale compare nei primi anni di vita. La regione testa-collo è la sede più frequentemente coinvolta sia dal raddomioma di tipo adulto, che può insorgere sia come lesione solitaria, che, più raramente, in forma multinodulare, sia dal raddomioma fetale. Le lesioni possono insorgere sia in sede sottomucosa, che a livello dei tessuti molli.

Quadro macroscopico. Si tratta di noduli di dimensioni variabili da 2 a 5 cm,

circoscritti, di aspetto lobulato e colorito rosso-brunastro in superficie di taglio. **Quadro microscopico.** Il rhabdomioma di tipo adulto è composto da cellule di taglia grande e forma poligonale, con citoplasma intensamente eosinofilo e nucleo centrale. Focalmente si possono osservare elementi striati o contenenti cristalli aghiformi. Il rhabdomioma di tipo fetale è costituito da cellule allungate associate ad elementi tipo miotubi fetali disposti in abbondante matrice mioide. Immunohistochimicamente le cellule sono positive per actina muscolare comune, desmina e mioglobina.

RABDOMIOSARCOMA EMBRIONALE

Sarcoma che ricapitola le caratteristiche morfologiche del muscolo scheletrico embrionale. Comprende le varianti a cellule fusate, botrioide ed anaplastica. E' la neoplasia maligna mesenchimale più frequente dell'adolescenza. Le sedi di insorgenza più frequenti sono la regione testa-collo (orbita, orofaringe, parotide, orecchio medio, tratto naso-sinusale e rinofaringe, cavo orale) ed il tratto genito-urinario (vescica, prostata, e tessuti molli paratesticolari). Più raramente il rhabdmiosarcoma embrionale insorge a livello dei tessuti molli degli arti e del tronco.

Quadro macroscopico. La lesione appare generalmente poco circoscritta, di consistenza molle e colore biancastro. Le forme a cellule fusate hanno consistenza teso-elastica, colore giallastro, e superficie di taglio di aspetto fascicolato. Per definizione, la forma botrioide insorge sotto una superficie epiteliale e si caratterizza per una crescita esofitico-polipoide ed un aspetto multinodulare.

Quadro microscopico. Si riconoscono diversi tipi cellulari, che corrispondono alle diverse fasi della miogenesi. Le cellule di aspetto stellato e fusato, con nucleo ovale e citoplasma anfifilo rappresentano gli elementi più indifferenziati, mentre la presenza di elementi più allungati, con citoplasma eosinofilo, di aspetto talora aracneiforme, esprime una maggiore differenziazione in senso rhabdomuscolare, fino ad arrivare a cellule con citoplasma intensamente eosinofilo e striato che mimano l'aspetto del miotubo. A livello architetturale si riconoscono un alternarsi di aree di aspetto mioide e paucicellulari, con aree più densamente cellulari. Nel rhabdmiosarcoma botrioide il chorion subepiteliale è occupato da aggregati lineari di cellule neoplastiche (strato cambiale), mentre nel rhabdmiosarcoma a cellule fusate le cellule neoplastiche, di forma allungata, si dispongono in fasci variamente intersecantesi. Nella variante anaplastica si riconoscono elementi cellulari di taglia grande, marcatamente atipici, che possono essere presenti come elementi singoli dispersi nella neoplasia (anaplasia focale) o in gruppi (anaplasia diffusa). Immunohistochimicamente le cellule neoplastiche sono positive in ma-

niera variabile e correlata al grado di differenziazione a marcatori muscolari, quali la actina muscolare comune, la desmina, la mioglobina, e la miosina, ma il marcatore più specifico e sensibile per la diagnosi su campioni in paraffina è rappresentato dalla miogenina, che peraltro nelle forme embrionali può essere espresso solo focalmente.

L'evoluzione è dipendente essenzialmente dal tipo istologico, dall'età dell'assistito, dallo stadio e dalla sede di origine. Le forme embrionali in età pediatrica hanno la prognosi migliore, mentre le forme fusate e anaplastiche nell'adulto la peggiore, ferma comunque restando la natura sarcomatosa della lesione, che ne caratterizza la potenzialità alta di recidiva e di metastasi a distanza.

RABDOMIOSARCOMA ALVEOLARE

Sarcoma a cellule rotonde, con parziale differenziazione muscolare scheletrica. Può colpire qualsiasi età, ma predilige i giovani adulti. Insorge preferenzialmente a livello degli arti, sebbene sia stato descritto in molte altre sedi, compresa la regione testa-collo.

Quadro macroscopico. Si tratta di neoplasie a crescita rapida, di consistenza molle e colore grigiastro.

Quadro microscopico. Le cellule neoplastiche hanno un aspetto linfocito-simile e mostrano differenziazione in senso rbdomuscolare. Nelle forme tipiche le cellule si dispongono in nidi separati da setti fibrosi, nel cui centro gli elementi neoplastici appaiono discoesi. Sono in genere presenti elementi di taglia grande di aspetto rbdomioblastico. Nella variante solida mancano i setti fibrosi e la neoplasia ha un'architettura diffusa, mentre nella forma mista alveolare-embrionale coesistono i caratteri di ambedue le forme.

Immunoistochimicamente l'immunofenotipo è sovrapponibile a quello del rbdomiosarcoma embrionale, ma la positività per miogenina è diffusa.

Il rbdomiosarcoma alveolare presenta una traslocazione specifica che nella maggior parte dei casi è $t(2;13)(q35;q14)$ ed in un minor numero di casi è $t(1;13)(p36;q14)$. Queste traslocazioni portano alla fusione dei geni PAX3 o PAX7 situati rispettivamente sul cromosoma 2 ed 1, con il gene FKHR situato sul cromosoma 13. Dal 10 al 30% delle neoplasie non presenta però alcuna di queste traslocazioni. La prognosi è peggiore di quella del rbdomiosarcoma embrionale ed è strettamente dipendente dallo stadio.

RABDOMIOSARCOMA PLEOMORFO

Il rbdomiosarcoma pleomorfo è un sarcoma di alto grado costituito da elementi cellulari bizzarri poligonali, rotondi e fusati, con differenziazione rbdomuscolare. Colpisce soprattutto adulti di sesso maschile con prevalenza

intorno ai 60 anni. Insorge prevalentemente nei tessuti molli profondi degli arti.

Quadro macroscopico. Appare come una lesione a rapida crescita, di dimensioni solitamente superiori ai 10 cm., ben circoscritta per la presenza di una pseudo-capsula. La superficie di taglio mostra aspetto variegato per la presenza di aree di necrosi ed emorragia.

Quadro microscopico. La neoplasia è costituita da una commistione di cellule di aspetto fusato, poligonale, rotondo, spesso con presenza di elementi giganti multinucleati, che mostrano ampio citoplasma eosinofilo. Immunoistochimicamente il profilo immunoistochimico è identico a quello degli altri raddomiosarcomi, compresa la positività per miogenina, che in genere è espressa solo focalmente.

È il peggiore dei raddomiosarcomi in quanto a prognosi con mortalità precoce in circa i $\frac{3}{4}$ degli assistiti.

Tumori a differenziazione vascolare

I tumori vascolari comprendono un'ampia varietà di diversa natura: lesioni reattive, lesioni amartomatoso-malformative, lesioni neoplastiche benigne e maligne. Comprendono alcuni fra i tumori benigni più frequenti e comuni, gli angiomi, mentre le varianti maligne sono fra le più rare e sono spesso caratterizzate da alta aggressività.

IPERPLASIA PAPILLARE ENDOTELIALE (EMANGIOENDOTELIOMA VEGETANTE INTRAVASCOLARE, ANGIOMATOSI INTRAVASCOLARE)

Proliferazione intravascolare endoteliale che può mimare per certi aspetti un angiosarcoma. Descritta la prima volta da Masson come entità neoplastica, attualmente è considerata una forma organizzata di trombo. Colpisce qualsiasi età, anche se di solito si rinviene negli adulti. Si reperta più spesso nella testa e nel collo, nel tronco e nelle dita.

Aspetto macroscopico. Generalmente nella sua forma pura è una lesione piccola, multicistica, contenente coaguli, e contenuta entro una pseudocapsula fibrosa.

Aspetto microscopico. I vasi di piccole dimensioni sono marcatamente dilatati, e a volte vanno incontro a rottura con emorragia nel tessuto circostante. Nella forma matura miriadi di piccole papille sporgono nel lume dei vasi dilatati, e questo aspetto può simulare un angiosarcoma. Con l'evoluzione della lesione le papille tendono a fondersi tra loro. L'indagine ultrastrutturale dimostra una certa eterogeneità delle cellule e quindi la natura reattiva della lesione.

La prognosi di queste lesioni è eccellente.

ANGIOMA

Lesione, anche di natura malformativa, che rappresenta il 7% dei tumori benigni dei tessuti molli. L'angioma può appalesarsi con diversi aspetti istologici, a seconda dei quali è classificato, che hanno anche peculiarità epidemiologiche e clinico-patologiche che verranno brevemente ricordate.

Angioma capillare: prevalentemente congenito o presente nei primi mesi di vita con l'eccezione degli angiomi a ciliegia, che spesso sono senili; predilige le mucose, la cute del volto e del collo e la regione parotidea. In rari casi c'è familiarità legata a mutazioni sul cromosoma 5. Macroscopicamente, in genere, sono rossastri e leggermente rilevati, mentre microscopicamente sono costituiti da vasi capillari rivestiti da endotelio appiattito. L'architettura è spesso globulare. Quelli congeniti tendono a sparire spontaneamente (in due terzi dei casi ciò avviene entro i primi sette anni di vita). L'angioma capillare può anche presentarsi in una variante cosiddetta immatura, ed in questi casi si presenta come una lesione riccamente cellulare caratterizzata da endoteli proliferanti, con spazi vascolari abbozzati e quindi soltanto parzialmente riconoscibili.

Angioma cavernoso: si sviluppa di solito durante l'età infantile o giovanile-adulta, interessa preferibilmente il derma cutaneo e si localizza prevalentemente nella parte superiore del corpo (testa, collo, torace, braccia). È meno frequente dell'angioma capillare e microscopicamente è composto da strutture vascolari dilatate, per lo più ripiene di abbondante materiale ematico rivestite da endotelio appiattito. Queste strutture possono assumere un aspetto organoide oppure essere caotiche e disorganizzate. Diverse sindromi sono collegate alla presenza di angiomi cavernosi:

- **Sindrome di Kasabach-Merrit** (emangiomi giganti e porpora trombocitopenica). L'insorgenza della porpora è preannunciata dall'aumento di dimensioni del tumore: i pazienti sviluppano numerose petecchie ed ecchimosi non solo sulla cute, ma anche in organi interni, a causa di coagulazione intravascolare e sequestro di piastrine all'interno del tumore
- **Blue rubber bleb nevus syndrome**
- **Sindrome di Maffucci** (discondroplasia con amartomi vascolari). Nel 20% di questi pazienti le lesioni benigne vascolari e cartilaginee si possono trasformare nelle loro controparti maligne sia vascolari che cartilaginee.

Angioma lobulare superficiale (c.d. granuloma piogenico): è uno fra i più comuni tumori vascolari; si presenta come un nodulo esofitico spesso ulcerato, che può comparire in tutte le età e in qualsiasi parte del corpo, anche se in elevata percentuale occorre in corrispondenza delle dita delle mani e nella mucosa

labiale, del cavo orale. E' tipico delle giovani donne durante il periodo di gravidanza, nelle quali si localizza a livello gengivale. Clinicamente appare come una lesione solitaria, sessile, di colore rossastro che all'esame mostra istologicamente pattern lobulare con agglomerati di capillari neoformati spesso rivestiti da endotelio prominente, commiste per lo più ad infiltrato infiammatorio. **Angioma epitelioido:** è così etichettato per l'aspetto "epitelioido" che assumono gli endoteli che tappezzano i lumi vasali neoformati. Si localizza quasi esclusivamente in corrispondenza della regione della testa e del collo a sede dermica, ed interessa l'età giovanile adulta. In alcuni casi la neoformazione vascolare si accompagna ad una ricca componente infiammatoria composta da numerosi linfociti e granulociti eosinofili (per tale motivo la neoplasia è stata anche denominata come iperplasia angiolinfoide con eosinofilia).

Di particolare interesse per le finalità dell'attuale inquadramento appaiono alcune localizzazioni degli angiomi.

Angioma intramuscolare. E' il più frequente angioma profondo, ma in assoluto è raro. Generalmente si verifica in giovani adulti e costituisce lo 0,8% dei tumori vascolari benigni. L'80-90% dei casi si manifesta prima dei 30 anni. Si pensa che molte di queste lesioni siano congenite e che crescano molto lentamente negli anni prima di manifestarsi clinicamente. Entrambi i sessi sono ugualmente colpiti. La maggior parte di queste lesioni sono localizzate nelle estremità inferiori, in particolare nei muscoli della coscia. Da un punto di vista clinico vi può essere una leggera discromia della cute sovrastante, la presenza di fleboliti visibile alla radiografia standard l'arteriografia mostra una massa con una fase venosa precoce. Da un punto di vista istologico possono essere capillari, cavernosi o misti. Quelli di tipo capillare sono più frequenti nella testa e nel collo. Sono anche quelli che più facilmente vengono scambiati per un tumore maligno. La dignosi differenziale deve essere fatta principalmente con l'angiosarcoma, ma in genere quest'ultimo è raro in sede intramuscolare. L'altra patologia da prendere in considerazione è l'angiomatosi, che però in genere è congenita e si manifesta nei bambini.

Angioma sinoviale. Entità ben descritta, ma rara. Teoricamente può originare da ogni superficie sinoviale, quindi anche dalle guaine tendinee. Generalmente si tratta di tumori intra-articolari, che coinvolgono quasi invariabilmente l'articolazione del ginocchio. Da un punto di vista sintomatologico il quadro si manifesta con dolore, gonfiore e versamenti. Istologicamente queste lesioni sono angiomi cavernosi. La sinovia soprastante spesso forma villi ipertrofici, che devono essere considerati cambiamenti secondari. Si tratta, probabilmente, di lesioni di natura reattiva, e non tumorale.

Angioma dei nervi periferici. Si tratta di lesioni rare. Dei pochi casi descritti in letteratura, soltanto pochi sono primitivi del nervo. Spesso si verifica in pa-

zienti sotto i 40 anni. La sintomatologia principale è il dolore che coinvolge il distretto di innervazione del nervo interessato. Da un punto di vista istologico si tratta di emangiomi cavernosi. In genere la rimozione di queste lesioni è difficoltosa senza il sacrificio del nervo coinvolto.

ANGIOMATOSI (EMANGIOMA DIFFUSO)

Lesione vascolare benigna che interessa segmenti corporei multipli spesso contigui. La corrente definizione e il corretto inquadramento è di tipo clinico-patologico e deve rispettare due condizioni: 1) devono essere presenti lesioni vascolari benigne e 2) devono coinvolgere segmenti contigui del corpo. Il coinvolgimento può essere di due tipi: verticale, cioè con crescita in profondità su diversi tessuti, od orizzontale su tessuti analoghi. Quasi sempre diviene evidente durante l'infanzia. Queste lesioni probabilmente iniziano durante la vita intrauterina. Spesso i pazienti si presentano nelle prime due decadi di vita

Aspetto macroscopica. Raramente è presente ipertrofia, gigantismo e disscromia del segmento corporeo colpito.

Aspetto microscopica Istologicamente l'angiomatosi può assumere 2 aspetti diversi. Il più frequente è costituito da vasi ectasici cavernosi e capillari frammentati tra loro. Il secondo pattern, molto più raro, è virtualmente identico a quello degli emangiomi capillari, eccetto che per la presenza di noduli multipli che infiltrano le parti molli circostanti.

Nel 90% dei casi si ha recidiva dopo escissione. Questo contrasta con la percentuale di recidiva degli emangiomi intramuscolari, che è del 50% circa. La diagnosi differenziale tra queste due entità è piuttosto clinica che anatomopatologica.

EMANGIOENDOTELIOMA EPITELIOIDE

Lesione vascolare per lungo tempo considerata a "malignità intermedia", ma che oggi è da considerarsi francamente maligna, stante la potenzialità di recidivare e di metastatizzare ben accertata. Non ha predilezione di sesso e colpisce in prevalenza l'età adulta. È una neoplasia ubiquitaria con possibilità di localizzazione in svariati distretti dell'organismo (cute, sottocute, l'apparato scheletrico, fegato e polmone).

Aspetto macroscopico. Solitamente è una massa fusiforme intravascolare che simula un trombo tranne che per la sua tenace fissità alla parete che infiltra.

Aspetto microscopico. Istologicamente è costituito da un insieme di strutture vascolari di piccolo calibro, bordate da cellule endoteliali epitelio-simili con citoplasma eosinofilo spesso vacuolato e talora occupato da emazie.

La lesione recidiva e/o metastatizza nel 25-50% dei casi.

SARCOMA DI KAPOSÌ

È tumore che, molto raro in Europa fino a 10-15 anni fa, ha avuto un incremento della sua frequenza con l'avvento dell'AIDS. Oggigiorno si distinguono quattro forme cliniche.

Classico (sporadico): colpisce l'età avanzata e si localizza alla cute delle estremità distali, in unica o multipla presentazione;

Linfoadenopatico: endemico dell'Africa equatoriale, colpisce l'età giovanile con interessamento dei linfonodi cervicali, inguinali e dell'ilo del polmone.

Associato a terapia immunosoppressiva: colpisce soggetti immunodepressi per trattamento iatrogeno;

AIDS correlato: è caratteristicamente cutaneo e multiplo, ma di frequente coesistono anche lesioni viscerali, del tratto digerente e dei linfonodi.

Aspetto macroscopico. Si tratta di placche, papule o noduli di aspetto emorragico che possono essere di minime dimensioni fino ad alcuni centimetri

Aspetto microscopico. Il quadro è sovrapponibile nelle diverse varianti ed è caratterizzato da crescita nodulare di cellule endoteliali fusate con presenza di spazi fissuriformi a ricco contenuto di emazie .

Sono strettamente dipendenti dalla variante, essendo gli immunodepressi più sfavoriti. L'interessamento diffuso cutaneo e viscerale presenta la prognosi peggiore.

ANGIOSARCOMA

È il più aggressivo fra i tumori a linea differenziativa endoteliale. Interessa in maggioranza l'età avanzata. Si localizza principalmente a livello cutaneo e nei tessuti molli, specie negli arti inferiori; più raramente è presente a livello delle braccia, del tronco e della testa e collo in tale ordine di frequenza.

Aspetto macroscopico. Si tratta di masse emorragiche multinodulari che raggiungono anche i 10 centimetri.

Aspetto microscopico. Istologicamente è costituito da fessure vascolari irregolari rivestite da elementi rotondo-polygonali atipici frequentemente in mitosi. La prognosi è infausta nella maggior parte dei casi in un arco di tempo di circa 5 anni.

Tumori a differenziazione neurale

Si intendono in questo gruppo raccolte le seguenti due tipologie di neoplasie: **Tumori delle Guaine Nervose Periferiche**: neoplasie composte da elementi cellulari della guaina dei nervi periferici (cellule di Schwann, cellule perineurali, tessuto connettivo);

Tumori neuroectodermici primitivi periferici (noti comunemente come

PNET dall'acronimo inglese): tumori a piccole cellule rotonde con scarsa differenziazione, che presentano caratteri morfologici (formazione di rosette di Homer-Wright), ultrastrutturali (presenza di granuli neurosecretori) ed immunofenotipici tipici del neuroectoderma primitivo.

NEURINOMA (SCHWANNOMA BENIGNO)

Tumore benigno che spesso si sviluppa in rapporto con i nervi periferici. Si tratta di un tumore relativamente comune. Interessa qualsiasi età con massimo picco di incidenza fra la 3a e la 6a decade. Le sedi maggiormente colpite sono testa-collo e le superfici flessorie dell'estremità.

Aspetto macroscopico. Sono in genere formazioni ovalari di 2-4 cm di diametro, capsulate e di consistenza fibrosa. In superficie di taglio hanno colore bianco-grigiastro con possibili zone emorragiche e/o cistiche.

Aspetto microscopico. Istologicamente sono costituiti da fasci di cellule fusiformi, con nuclei ripiegati e/o a contorno ondulato e frequente disposizione, cosiddetta, "a palizzata". Immunistochemicalmente caratteristica è la positività per S100.

NEUROFIBROMA

Il neurofibroma è una neoplasia neurale benigna con componente mista fibrosa e delle guaine dei nervi. Può essere isolato o multiplo nei casi di Neurofibromatosi multipla, tipo 1 (NF1), o morbo di Von Recklinghausen. La forma isolata colpisce tutte le età, mentre la forma multipla si evidenzia spesso nel giovane. Nei casi isolati il neurofibroma presenta lenta crescita e piccole dimensioni (da 1 a 2 cm) e predilige la sede cutanea. Nella neurofibromatosi multipla, invece, si osservano oltre a numerosi noduli cutanei, spesso a profilo polipoide, anche neurofibromi, talora di notevoli dimensioni, in corrispondenza dei tessuti molli profondi ed in stretto rapporto con tronchi nervosi.

Aspetto microscopico. Istologicamente agli aspetti descritti per il neurinoma si associano aspetti tipici di proliferazione fibrocitica anche con aree di rarefazione cellulare e di deposizione di collagene.

Il neurofibroma singolo ha prognosi eccellente, mentre bisogna tenere presente che il neurofibroma multiplo ha elevata potenzialità di trasformarsi in Tumore Maligno delle Guaine Nervose Periferiche, tanto che viene valutato che il 50-55% di questi originano in soggetti con neurofibromatosi multipla.

TUMORE MALIGNO DELLE GUAINA NERVOSE PERIFERICHE (TMGNO O MPNST dall'acronimo anglo-sassone)

Neoplasia considerata ad elevata malignità, può causare notevoli difficoltà diagnostiche per la varietà di aspetti morfologici che può assumere. Generalmente criteri diagnostici rilevanti sono dati dall'evidenza di origine da un

tronco nervoso periferico; dalla presenza di aspetti di residui di neurofibroma; dall'insorgenza della neoplasia in soggetti con neurofibromatosi, da un quadro morfologico simile ai precedenti con presenti positività alla proteina S-100 in una quota anche minima delle cellule tumorali. I TMGNP colpiscono i soggetti fra i 20 e i 50 anni di età e prediligono il sesso femminile.

Aspetto macroscopico. Sono masse di dimensioni anche voluminose, aspetto francamente sarcomatoso, di sovente in continuità con un tronco nervoso.

Aspetto microscopico. Istologicamente si distinguono: la variante convenzionale a cellule fusate, la variante epitelioida, la variante con componente eterologa (tessuto osseo e/o cartilagineo, elementi rabdomioblastici) e la variante con strutture epiteliali-ghiandolari. La variante convenzionale, che è la più frequente, istologicamente si presenta come un sarcoma con pattern fascicolato, costituito da cellule fusate, con nuclei a profilo ondulato o ripiegato su se stesso e alternanza di aree ipo ed ipercellulari.

La prognosi è generalmente infausta stante l'alta potenzialità metastatica.

TUMORI NEUROECTODERMICI PRIMITIVI PERIFERICI (PNET)

Si intendono compresi in questa definizione il cosiddetto Neuroepitelioma Periferico oggi comunemente etichettato PNET ed il Sarcoma di Ewing (SE) extraosseo. Oggi si ritiene che SE e PNET costituiscano espressione morfologica e fenotipica di una stessa entità, il tumore neuroectodermico primitivo. A sostegno di tale affermazione, oltre che le affinità cito-morfologiche reiteratamente riscontrate a livello strutturale e ultrastrutturale, c'è la condivisione nel 98% dei casi di una tipica anomalia genetica, la traslocazione reciproca del braccio lungo dei cromosomi 11 e 22 : t(11;22) (q24; q12). Per quanto detto, oggi ci si riferisce a tali lesioni con l'unica denominazione di Sarcoma di Ewing / Tumore neuroectodermico primitivo (PNET). Si può presentare in realtà in qualsiasi età della vita, con predilezione per i giovani adulti di sesso maschile. Le sedi più comuni sono il tronco, le estremità ed il retroperitoneo.

Aspetto macroscopico. Si tratta di solito di masse anche di voluminose dimensioni di colorito grigio-brunastro con presenza di aree necrotiche ed emorragiche.

Aspetto microscopico. Istologicamente è formato da piccole cellule rotonde, con scarso citoplasma, con occasionale presenza di immagini a rosetta o pseudorosette. Alto è l'indice mitotico e frequenti sono le aree di necrosi. Immunistochemicalmente le cellule risultano positive alla ricerca della vimentina, del CD99 ed in una piccola parte dei casi della citocheratina.

Caratteristica è la già ricordata traslocazione reciproca del braccio lungo tra i cromosomi 11 e 22. Si tratta di un tumore ad alto grado di aggressività con mortalità di oltre il 60-70% dei casi ai 5 anni.

Tumori a incerta linea differenziativa

SARCOMA SINOVIALE

Il sarcoma sinoviale (SS) è un tumore mesenchimale a cellule fusate, che mostra variabile differenziazione epiteliale, inclusa la possibile formazione di ghiandole. E' più frequente in maschi giovani adulti. Insorge più frequentemente nei tessuti molli profondi degli arti, specialmente il ginocchio. Rappresenta il 5-10% dei sarcomi dei tessuti molli. Il SS è un tumore ubiquitario, non solo localizzato nei tessuti molli. Non origina dalla sinovia né ha differenziazione sinoviale, nonostante il nome.

Aspetto macroscopico. Il SS è rappresentato da un nodulo ben circoscritto se cresciuto lentamente, oppure presenta crescita infiltrativa. Può essere multinodulare e multicistico. Può presentare aree calcifiche.

Aspetto microscopico. Microscopicamente il SS viene suddiviso in:

tipo monofasico: rappresentata solo la componente a cellule fusate

tipo bifasico: rappresentata la componente a cellule fusate e la componente epiteliale

tipo poco differenziato: presenza di elevato indice mitotico e necrosi, con morfologia a piccole cellule tipo Ewing o a grandi cellule.

Tipici marcatori immunofenotipici sono, oltre la vimentina, le cheratine, EMA CD99 e bcl2 in assenza di CD34. Il SS è caratterizzato dalla traslocazione t(X;18) (p11;q11), con generazione dei trascritti di fusione SYT-SSX1,2 e 4. Circa il 40% dei SS metastatizza ai polmoni, osso, e anche ai linfonodi. Una percentuale più elevata e di una più precoce metastatizzazione si hanno nel tipo poco differenziato.

SARCOMA EPITELIOIDE

Particolare sarcoma ad incerta istogenesi che mostra una citomorfologia prevalentemente epitelioide. Questo tumore può essere erroneamente diagnosticato come lesione benigna, specialmente come processo granulomatoso benigno. Insorge in giovani adulti (media 26 anni), soprattutto maschi. Le sedi più frequenti sono le superfici flessorie di dita, mani, polsi e avambracci, seguiti da ginocchio e parte inferiore della gamba.

Aspetto macroscopico. Quando è superficiale il sarcoma epitelioide (SE) è di solito costituito da piccoli noduli duri, che crescono lentamente, o da placche, solitari o multipli, in sede dermica o sottocutanea, e che possono ulcerare la cute. Se profondo, può coinvolgere tendini, guaine tendinee e aponeurosi, e mostrare necrosi.

Aspetto microscopico. Microscopicamente, tipicamente il SE presenta cellule epitelioide e fusate in un tipico pattern pseudogranulomatoso di crescita

nodulare con necrosi centrale. In questa forma simula un processo granulomatoso benigno. Frequentemente, specialmente nelle forme profonde, può mostrare diffusione perineurale e vascolare. L'immunofenotipo è caratteristico, con espressione di vimentina, citocheratine, EMA e CD34.

Una diagnosi corretta e precoce all'esordio permette una chirurgia radicale ed evita le recidive, che tendono a propagarsi lungo i piani fasciali e le guaine tendinee e nervose. Metastasi si sviluppano nel 40% dei casi e coinvolgono i polmoni, ed anche i linfonodi, osso ed encefalo. Particolarmente aggressiva la variante prossimale.

SARCOMA ALVEOLARE DELLE PARTI MOLLI

Si tratta di un tumore raro che colpisce soprattutto adolescenti e giovani adulti. E' un sarcoma raro, che rappresenta meno dell'1% della totalità dei sarcomi. E' più comune fra 15 e 35 anni. Coinvolge soprattutto le estremità, in particolare i tessuti molli profondi della coscia. In età pediatrica è più frequente in sede testa-collo.

Aspetto macroscopico. Sono masse mal-definite di colorito grigio-giallastro e frequente necrosi.

Aspetto microscopico. Ha una morfologia caratteristica. Nei bambini tende ad avere un aspetto solido. E' formato da grandi cellule epitelioidi con abbondante citoplasma eosinofilo granulare in nidi solidi o strutture alveolari, separati da vasi sinusoidi sottili. Non ha un immunofenotipo caratteristico. La maggioranza dei casi mostra immunoreattività nucleare per TFE3.

E' caratterizzato dalla traslocazione che fonde TFE3 (Xp11) con ASPL (17q25). Metastatizza precocemente, e frequentemente esordisce con le metastasi a polmone o encefalo.

ALLEGATO N.4

Norme di chirurgia oncologica

L'obiettivo primario del chirurgo oncologo ortopedico è quello di eseguire una escissione ampia della neoplasia. La necessità di dover eseguire una escissione radicale demolitiva (es. scapulectomia, miectomia totale, resezione extra-articolare) è evenienza rara.

Durante una escissione, vi sono delle linee guida comportamentali a cui bisogna attenersi rigorosamente:

- avere una visione tridimensionale del campo operatorio, pianificando l'accesso chirurgico ed i piani di dissezione sulla base dell'imaging e dell'anatomia del paziente
- palpare i limiti della massa neoplastica con delicatezza, evitando di esporre la pseudo capsula
- modificare immediatamente il piano di dissezione chirurgico se si entra inavvertitamente nella pseudocapsula o nell'edema perilesionale
- suturare con punti serrati e lavare accuratamente con lavaggio pulsante il campo operatorio nell'eventualità di una contaminazione oncologica del campo, cambiando subito lo strumentario chirurgico e segnalando l'accaduto al patologo
- includere nel pezzo di resezione una barriera anatomica efficace (periostio, fascia, corticale ossea etc) per aumentare il margine di resezione
- cercare di portare via quanto più tessuto sano si possa a copertura della neoplasia, in presenza di barriere poco efficaci o inefficaci (grasso, muscolo, spongiosa etc)
- avere la prontezza, la flessibilità e la capacità di modificare il planning chirurgico se si verifica l'inadeguatezza dello stesso e la maggiore estensione clinica del tumore
- escidere in blocco il tramite bioptico con un margine di cute sana
- aumentare il margine profondo, tagliando il sottocute in maniera obliqua
- utilizzare il piano fasciale come piano profondo in caso di lesioni sottocutanee
- sezionare il piano muscolare cercando di mantenere un margine di almeno

2-3 cm dalla pseudocapsula della lesione, eseguendo uno split del muscolo sano nelle forme a basso grado di malignità, una escissione allargata in caso di forme ad alto grado.

Nella maggior parte dei casi l'escissione chirurgica di un sarcoma delle parti molli non richiede alcuna procedura ricostruttiva. Vi sono invece casi nei quali, per ottenere margini ampi o radicali, si è costretti a sacrificare importanti strutture anatomiche, che devono essere accuratamente ricostruite.

Osso

Quando il tumore della parti molli è mobile sui piani profondi, non è in contiguità con l'osso e dall'imaging appare che ci sia un margine di sicurezza tra le due strutture, non vi è nessuna necessità di rimuovere l'osso.

Quando il tumore è in contiguità con l'osso, ma la massa è clinicamente mobile e la scintigrafia ossea è negativa, si deve associare all'escissione anche uno stripping del periostio con scollaperiostio o bisturi elettrico, mantenendo lo stesso come margine profondo di resezione. Questa accortezza tecnica da un lato evita la necessità di eseguire una ostectomia, con indubbi vantaggi per il paziente, dall'altra espone lo stesso alla possibilità di fratture patologiche dopo radioterapia adiuvante, essendo il periostio una barriera efficace alla osteonecrosi da radioterapia. Questo è il motivo per cui a volte, in caso di asportazione del periostio dalla diafisi delle ossa lunghe, è necessario associare una osteosintesi preventiva dell'intero segmento [Livi et al., 2006].

Quando oltre alla contiguità ossea vi è un'augmentata captazione alla scintigrafia, questo è indice di una attivazione periosteale da parte della pseudocapsula. In questo caso si deve eseguire una resezione tangenziale dell'osso ed una sua ricostruzione con allograft o autograft. Se si programma di eseguire una radioterapia adiuvante, è necessario ricorrere ad innesti autologhi, con maggior resistenza e capacità biologica, supportati da una osteosintesi preventiva stabile (placche lunghe o chiodo endomidollare).

Se la massa è fissa ed adesa al piano osseo, la scintigrafia ossea è francamente positiva e le immagini TC e RMN evidenziano una chiara invasione corticale della neoplasia, è necessario eseguire una escissione in blocco della neoplasia e dell'intero segmento osseo adiacente, con conseguente ricostruzione dell'osso con protesi, innesti, spaziatori con chiodo o cemento etc. La stessa procedura di ostectomia totale è consigliata quando la scintigrafia è francamente positiva, l'imaging non mostra una sicura infiltrazione, ma la massa circonda per oltre i 2/3 l'osso.

In questi casi di ostectomia totale e ricostruzione con innesti o protesi, è sempre utile eseguire un trattamento neo-adiuvante, al fine di evitare di dover irradiare nel postoperatorio la ricostruzione ossea.

Inoltre, una importante accortezza tecnica in caso di osteotomia ossea e ricostruzione con allograft, è quella di sezionare il periostio oltre la linea osteotomica, in modo che questi possa essere ribattuto sulla osteotomia per permetterne la guarigione.

Vasi

Il rapporto tra massa neoplastica e vasi deve essere sempre valutato con attenzione.

L'angio-RM e l'angio-TC hanno ridotto il ruolo dell'arteriografia, prima utilizzata di routine. Infatti queste metodiche meno invasive spesso sono sufficienti a visualizzare correttamente i rapporti col fascio vascolare, ritagliando all'arteriografia ruoli di diagnostica superselettiva o di embolizzazione preoperatoria in casi selezionati.

Quando durante l'escissione si riscontra un vaso principale in contiguità col tumore, se questo è da esso facilmente dissociabile per via smussa, si deve procedere con l'isolamento del tronco vascolare principale e la legatura delle collaterali.

Se vi è una contiguità maggiore, è utile associare al margine chirurgico anche l'avventizia del vaso principale.

Se si deve eseguire una dissezione tra massa e vaso con tagliente, questa è indice di una permeazione del tumore ed è l'indicazione al sacrificio dell'asse vascolare principale.

In questi casi, la ricostruzione dell'asse arterioso principale è obbligatoria, con ricostruzioni biologiche (*autograft* venosi es. di safena) qualora non sia necessaria la radioterapia postoperatoria, con bypass sintetici armati dove è programmata una terapia adiuvante.

La ricostruzione di un asse venoso profondo può non essere necessaria se il letto venoso superficiale è stato risparmiato, mentre è consigliata se è programmata una radioterapia postoperatoria. In questi casi, pur nella consapevolezza che il bypass possa ostruirsi dopo la terapia, la presenza di uno scarico venoso attivo è utile a diminuire l'ingorgo venoso e l'edema dell'arto nel postoperatorio, facilitando l'inizio della terapia adiuvante.

Nervi

Il nervo è difficilmente invaso da un sarcoma, perché l'epinevrio è una barriera anatomica veramente efficace. In caso di contiguità anatomica con una massa neoplastica, è spesso sufficiente eseguire una neurolisi del tronco nervoso principale, affrontando la struttura nervosa dalla parte opposta della zona di contiguità, sezionando longitudinalmente l'epinevrio, e lasciando questi a copertura del margine, salvando i fascicoli neurali.

Questa tecnica è applicabile solo nelle lesioni vergini e mai operate in precedenza: infatti, in presenza di cicatrice e fibrosi reattiva (come nelle recidive locali o nei pazienti irradiati), è impossibile riconoscere e eseguire la neurolisi delle strutture nervose.

Questa metodica, che risparmia la funzione del nervo, è però gravata dalla possibilità di neuriti post attiniche secondarie, anche a distanza di anni.

Nel caso in cui la neoplasia avvolga interamente l'asse nervoso principale o nei casi di tumore primitivo delle guaine nervose, si deve procedere alla resezione in blocco del nervo. La ricostruzione di questi è possibile con greffes nervose autologhe, con tecnica microchirurgica. In questi casi, prima della resezione del nervo, bisogna mappare con l'elettrostimolatore il livello prossimale e distale dello stesso, per differenziare le fibre nervose da quelle sensitive. Questa accortezza tecnica migliora la qualità della ricostruzione e favorisce la rigenerazione neurale.

Questa metodica è sconsigliata nei pazienti anziani o con scarsa compliance rigenerativa, nelle resezioni del tronco comune dello sciatico, nei difetti maggiori di 10 cm, o quando alla chirurgia deve seguire la radioterapia adiuvante. Nei casi dove non si può procedere alle greffes nervose, si deve considerare la possibilità di eseguire trasposizioni tendinee o artrodesi delle articolazioni interessate dal danno funzionale.

Una possibilità ricostruttiva molto più ambiziosa e complessa è rappresentata dai lembi muscolari innervati, liberi o di rotazione.

Articolazioni

Un sarcoma delle parti molli può occasionalmente estendersi in prossimità di un'articolazione e solo raramente nascervi all'interno di essa.

Quando la lesione delle parti molli è contigua alla superficie articolare, ma la massa è coperta da un margine di tessuto osseo o da una membrana sinoviale, o quando la capsula ed i legamenti appaiono solo in parte interessati, è possibile eseguire una escissione intra-articolare, sezionando capsula e legamenti rasenti al bordo articolare opposto. Questa è ricostruibile utilizzando innesti massivi, megaprotesi o protesi composite. Nel caso di ricostruzioni con innesti massivi, è necessario salvare una parte delle strutture capsulo-legamentose da suturare all'innesto. In caso di sacrificio dell'intero comparto capsulo-legamentoso, l'utilizzo di protesi vincolate semplifica la ricostruzione.

Quando la RMN e la PET dimostrano la contaminazione dell'articolazione in toto, si deve procedere ad una resezione extra-articolare in blocco od a una amputazione.

In caso di resezione extra-articolare, la ricostruzione ossea è molto complessa, e può essere costituita o da un'artrodesi (con chiodo e cemento, con un inne-

sto massivo, con un perone vascolare, con protesi intercalare) , o da una protesi composita (innesto massivo e protesi speciale biarticolare vincolata).

Lembi

I sarcomi delle parti molli superficiali, che spesso tendono ad ulcerarsi ed hanno una importante estensione sottocutanea, e le forme di recidive con pregresse incisioni cutanee multiple, necessitano spesso di escissioni ampie con difficile possibilità di copertura. Lo stesso dicasi per i sarcomi delle estremità (mani e piedi), magari più piccoli dei precedenti, ma in distretti anatomici qualitativamente poveri di tessuti di copertura. In questi pazienti si ha la necessità di eseguire lembi microchirurgici di copertura, che possono essere o liberi o di rotazione.

Il vantaggio dell'utilizzo di un lembo libero rispetto ad un lembo peduncolato è quello di:

- “aggiungere” tessuto sano in un territorio malato, magari irradiato, con deficit qualitativo e quantitativo di parti molli.
- poter eseguire l'intervento in contemporanea, attraverso le 2 équipes, oncologica e microchirurgica, con strumentari dedicati
- lavorare a distanza dal letto di escissione del tumore, senza possibile contaminazione oncologica della sede di prelievo.

Gli svantaggi principali sono rappresentati da:

- un secondo accesso chirurgico nella sede di prelievo del lembo, con possibili complicanze e danni locali (che si sommano a quelli della zona di resezione oncologica)
- allungamento dei tempi chirurgici ed anestesiolgici per eseguire le anastomosi vascolari
- aumento della complessità chirurgica e le possibili complicanze (revisione delle anastomosi, infezioni etc).

In mani esperte però, attraverso una attenta programmazione preoperatoria ed utilizzando la radio e la chemioterapia pre-operatoria, è possibile ottenere brillanti risultati anche in presenza di lembi molto complessi.

Nel caso del sacrificio di un intero compartimento, come ad esempio quello deltoideo, con il sacrificio del nervo circonflesso e la perdita della funzione abduzione della spalla, è possibile eseguire un trapianto di unità motoria del gran

dorsale, trasposto e ruotato sul suo peduncolo vascolare e ruotato a coprire la perdita di sostanza muscolo-cutanea-funzionale del deltoide.

Qualora sia sacrificato l'intero compartimento del quadricipite, con la perdita della estensione contro resistenza, è possibile trasferire il gran dorsale libero posizionandolo al posto del quadricipite e garantendo il mantenimento della sua funzione contrattile attraverso la neurorrafia del suo nervo motore con una branca del nervo femorale.

La stessa procedura può essere utilizzata anche per ricostruire la loggia estensoria o flessoria della gamba (con microanastomosi della branca del tibiale posteriore o dello sciatico popliteo esterno).

Il compartimento flessorio o estensorio dell'avambraccio possono invece essere ricostruiti con un lembo libero di gracile, anch'esso vascolarizzato e innervato.

Tali metodiche, assolutamente complesse sia per la parte demolitiva che per quella ricostruttiva e microchirurgica, offrono al paziente la capacità di ottenere, oltre ad una copertura vascolarizzata della perdita di sostanza, anche la ripresa funzionale e l'articolarietà contro resistenza dell'arto.

AMPUTAZIONI

Grazie al miglioramento delle tecniche di imaging, sistemiche e chirurgiche, la chirurgia di salvataggio degli arti è oggi possibile in oltre il 90% dei pazienti affetti da sarcomi delle parti molli. Per quanto sopra detto sulle notevoli possibilità ricostruttive dei gaps vascolari con by pass, delle resezioni nervose con greffes autologhe, delle perdite di sostanza ossea con protesi, innesti massivi o trapianti autologhi, delle perdite di sostanza cutanea e muscolare con lembi microchirurgici (di copertura o funzionali), i pazienti che devono essere amputati si sono ridotti drasticamente.

Questo tipo di intervento demolitivo è quindi stato relegato solo a pochi casi, ed in particolare le nostre attuali indicazioni sono:

- Pazienti in scadenti condizioni generali, che non siano in grado di sopportare interventi ricostruttivi lunghi, complessi, con perdita ematica e tempi anestesiológicos di molte ore
- Pazienti con interessamento simultaneo di vasi e nervi, ai quali non sia possibile garantire una funzione dell'arto soddisfacente dopo la resezione oncologica ed una eventuale ricostruzione microchirurgica. In questi casi la funzione offerta da una protesi esterna è superiore rispetto ad arti inutili e complicati.
- Sarcomi delle parti molli con lesioni a skip multiple nel contesto dello stesso arto, ai quali non è possibile garantire un soddisfacente controllo locale.
- Recidive locali di ricostruzioni complesse e lembi, nelle quali non vi sia più

spazio o possibilità per nuovi artifici chirurgici.

- Pazienti con forme localmente avanzate, che per motivi di altre patologie associate non siano in grado di tollerare una radioterapia o chemioterapia sistemica preoperatoria, o pazienti che non rispondono alla perfusione in ipertermia con antiblastici.

E' comunque importante sottolineare che, se non si esegue una accurata valutazione strumentale preoperatoria ed una accurata metodica chirurgica, anche interventi demolitivi, come amputazioni e disarticolazioni, possano essere marginali o intralesionali. E' quindi necessario pianificare attentamente l'intervento demolitivo, utilizzando anche, in casi estremi e selezionati, lembi di copertura del moncone, liberi o di rotazione.

Infine bisogna cercare di evitare interventi demolitivi in pazienti con malattia localmente avanzata associata a malattia sistemica evoluta. Questi pazienti devono essere trattati con cure palliative sistemiche e locali, ad eccezione che non presentino masse ulcerate ed infette, o complicate da emorragia, o compressioni neurologiche gravemente sintomatiche.

ALLEGATO N. 5

Tecniche di radioterapia

Radioterapia a fasci esterni

Procedure RT Esterna

1) TC pianificazione e Immobilizzazione

Dislocazione arto dal tronco e immobilizzazione conseguente (cuscini ex vacuum, cunei scanalati, scatole personalizzate con schiuma poliuretana etc..)

Filo radiopaco su cicatrice

Identificazione eventuali clips

Scansioni TC con passo 0,3-0,5-0,8

Contornamento Volumi di Interesse (VOI) su tutte le scansioni.

2) Volume

RT preoperatoria

In cranio-caudale: Gross Tumor Volume (GTV) + espansione di 1 cm per il Clinical Target Volume (CTV) + espansione di 2 cm per il Planned Target Volume (PTV)

In latero-laterale: GTV + espansione di 0,5 cm per il CTV + espansione di 1 cm per il PTV

RT postoperatoria*

In cranio-caudale: CTV1 comprendente la cicatrice chirurgica (salvo casi eccezionali) + 3 cm di espansione dalle estremità della cicatrice per PTV1. CTV2 sulla sede del pregresso T + 1-2 cm di espansione per PTV2

In latero-laterale: CTV1 comprendente la sede del pregresso T (loggia muscolare quando identificabile) + 1 cm di espansione per PTV1. CTV2 comprendente la sede del pregresso T + 0,5 cm di espansione per PTV2

*Nei casi ad alto rischio per recidive plurime o chirurgia R1 o R2 non ulteriormente operabile l'espansione dei CTV e PTV deve essere ritagliata caso per caso

3) Tecnica:

Si riportano le definizioni inserite nel nomenclatore della radioterapia della regione Lombardia recepite in data 30-3-2009 (Deliberazione N.VIII/9173). Radioterapia conformazionale 3 dimensionale (3DCRT): pratica standard eseguita per i trattamenti di media ed alta complessità. Tecniche di radioterapia esterna eseguite con acceleratore lineare, con pianificazione TC e tutte le seguenti caratteristiche: separazione fra le sezioni TC ≤ 10 mm, calcolo con al-

goritmo 3D, produzione di istogrammi dose volume per il target (PTV) e per gli organi a rischio, sagomatura dei fasci quando necessario.

Radioterapia con Intensità Modulata (IMRT): Tecnica con modulazione di fluena del fascio che necessita di hardware e di software dedicati, riservata a trattamenti di alta complessità laddove la modulazione d'intensità consente di modellare la distribuzione di dose su bersagli con forme geometriche complesse.

4) Dose Totale:

RT preoperatoria (\pm CT)

PTV1 50 Gy seguita da chirurgia. Nel caso di margini positivi può essere previsto un sovradosaggio postoperatorio:

Se R1 di 10-16 Gy con scelta di modalità idonea. Se R2 di 20- 26 Gy con scelta di modalità idonea

RT postoperatoria (\pm CT)

CTV1 50 Gy. CTV2 10-16 Gy

Se R1 o R2 sovradosaggio di 20 -24 Gy

5) Frazionamento

Convenzionale con 2.0 Gy per seduta per giorno (salvo studi clinici). Può essere previsto uso del Simoultaneus Integrated Boost (SIB) quando si usi la tecnica IMRT

6) Timing

Nel caso di RT preoperatoria la chirurgia deve essere fatta 4-5 settimane dalla fine della RT

Se CT concomitante: 3 cicli con EPI/ADM + IFX di cui 1 ciclo iniziale e 2 concomitanti alla RT (1-21gg)

Nel caso di RT postoperatoria questa deve essere iniziata entro massimo 90 gg dalla chirurgia

In caso di CT adiuvante la radioterapia può essere concomitante

Possibile uso del Nomogramma per sarcomi (10) per probabilità a 4,8,12 anni della sopravvivenza malattia-specifica

Regole generali per l'impianto brachiterapico

- compresenza del radioterapista all'atto chirurgico
- opportuno inserire clips per la definizione dei margini del CTV sull'area lesionale dopo la rimozione

- il vettore più laterale deve distare 1-2 cm dal margine laterale del CTV
- le estremità dei vettori devono distare 3-5 cm dal margine del CTV
- l'ingresso degli aghi nella cute deve assicurare almeno 1 cm di margine dall'estremità del preparato radioattivo
- evitare il contatto diretto con strutture neurovascolari (frapporre un lembo muscolare)
- valutare lo stato di tensione della cute alla sutura
- valutare possibili spostamenti durante la sutura della ferita chirurgica (simulare la chiusura dei bordi durante l'impianto)
- disporre i vettori paralleli a distanza omogenea di 1-1.8 cm a seconda della lunghezza dell'impianto
- fissare i vettori con punti riassorbibili se esiste il rischio di spostamenti
- far passare i vettori attraverso un template preventivamente forato (ad es un deflussore di fleboclisi) per assicurare il mantenimento del parallelismo ed evitare il contatto dei bottoni di bloccaggio con la cute
- posizionare il drenaggio sopra il piano dell'impianto
- proteggere il punto di ingresso dei vettori plastici con garze, evitando di appoggiarvi cerotti
- controllo del posizionamento sia radiologico che con TC
- caricamento dei vettori non prima di 5 giorni dopo rimozione del drenaggio
- attendere ulteriormente se persiste la presenza di raccolte sierose od ematiche
- rimuovere l'impianto e rinunciare al trattamento nel caso di evidenza di sofferenza trofica della cute o cattivo attecchimento di eventuale lembo plastico

Trattamento esclusivo postoperatorio

Indicazioni:

- G2-3
- R0
- diametro ≥ 5 cm

- buono stato di trofismo della cute
- possibilità di posizionare i vettori su un piano distante > 15 mm dal piano cutaneo
- possibilità di coprire con margine adeguato (vedi) tutto il CTV
- elettiva per localizzazione primitiva nello spessore della parete toracica o addominale

Volume

- definizione margini CTV durante l'intervento con clip metalliche
- 2 cm oltre i margini laterali della lesione
- 3-5 cm oltre i margini longitudinali

Dose (calcolata secondo il Sistema di Parigi)

- LDR: 60 Gy
- HDR: 350 cGy x2 frazioni giornaliere fino alla dose totale di 35 Gy
- Boost anticipato di ERT postoperatoria a fasci esterni con intervallo di 3-4 settimane [Ballo 2004]

Indicazioni

- G2-3 , R0, diametro ≥ 5 cm
- R1,R2, qualsiasi G, qualsiasi T
- rischio di contaminazione (iniziale intervento intralesionale)

Volume

- definizione margini CTV durante l'intervento con clip metalliche
- 2 cm oltre i margini laterali della lesione
- 3-5 cm oltre i margini longitudinali

Dose (calcolata secondo il Sistema di Parigi)

- LDR: 15-25 Gy (+ 45 Gy ERT)

- HDR: 300-350 cGy x2 / die, 15-21 Gy (+ 45 Gy ERT)

Intervallo Boost - inizio ERT

- non dovrebbe superare la 3 settimane

Boost dopo ERT preoperatoria

Indicazioni

- exeresi R2

Volume

- definizione sede residuo durante l'intervento con clip metalliche
- sede residuo + 2 cm in tutte le direzioni

Dose (calcolata secondo il Sistema di Parigi)

- LDR: 15-20 Gy (+ 45 Gy ERT)
- HDR: 300 cGy x2 / die, 12-15 Gy (+ 45 Gy ERT)
- caricamento non prima di 7 gg

Recidiva dopo exeresi chirurgica in paziente già irradiato

Indicazioni

- nel caso di cute ulcerata o fortemente fibrotica possibilità di rimozione e copertura con lembo plastico
- possibilità di distanziare adeguatamente (≥ 2 cm) il piano dell'impianto dalla cute già irradiata

Volume

- definizione con adeguato *imaging* della recidiva (MR - PET)
- CTV + 2 cm in tutte le direzioni

Dose (calcolata secondo il Sistema di Parigi)

- LDR: 36-45 Gy
- HDR: 300 cGy x2 / die, fino alla dose di 24-28 Gy

**PER LA STESURA E LA PUBBLICAZIONE
DI QUESTE LINEE GUIDA SIOT
NON SI È AVUTO ALCUN FINANZIAMENTO ESTERNO.**

INDICE

PREFAZIONE	Pag. 5
-------------------------	--------

INTRODUZIONE

Aspetti epidemiologici.....	» 11
Principali caratteristiche del problema di salute	» 12
Obiettivi e destinatari delle linee guida	» 13

METODI

Principi di Evidence Based Medicine.....	» 15
Elaborazione delle linee guida.....	» 16
Aspetti organizzativi	» 17

PRIMA PARTE

SARCOMI DELLE PARTI MOLLI DELL'ETÀ ADULTA

Diagnosi e Stadiazione

La clinica.....	» 21
Esami strumentali.....	» 23
La biopsia	» 27
L'esame istologico	» 32
L'informazione al paziente ed il consenso informato	» 34

TRATTAMENTO

Principi generali

Il razionale della chirurgia	» 37
Il razionale della radioterapia.....	» 41
Il razionale della chemioterapia	» 44

