

Università degli Studi di Padova

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche

Direttore: Prof. Umberto Cillo

U.O.C. Clinica Ortopedica e Traumatologica

Direttore: Prof. Pietro Ruggieri

TESI DI LAUREA

**Il trattamento dei sarcomi dei tessuti molli degli arti:  
l'esperienza della Clinica Ortopedica di Padova**

Relatore: Chiar.mo Prof. Pietro Ruggieri

Correlatore: Prof.ssa Elisa Pala

Laureando: Federica Guariso

Anno Accademico 2023/2024



Alla mia famiglia



## SOMMARIO

<i>ABSTRACT</i> .....	1
<i>INTRODUZIONE</i> .....	4
<i>MATERIALI E METODI</i> .....	18
DIAGNOSI CLINICA .....	18
DIAGNOSI STRUMENTALE .....	20
ANALISI DELLE TECNICHE BIOPTICHE .....	25
STADIAZIONE .....	26
FOLLOW-UP .....	30
ANALISI CHIRURGICA.....	32
ANALISI STATISTICA .....	37
ANALISI ANATOMOPATOLOGICA .....	37
ANALISI FARMACOLOGICA .....	73
POPOLAZIONE DI STUDIO.....	80
PERCORSI CLINICI DI ALCUNI PAZIENTI DELLA POPOLAZIONE DI STUDIO .....	85
<i>RISULTATI</i> .....	105
RISULTATI ONCOLOGICI.....	105
METASTASI .....	111
RECIDIVA LOCALE .....	115
VOLUME TUMORALE .....	115
NECROSI POST TERAPIA NEOADIUVANTE .....	117
COMPLICAZIONI .....	119
<i>DISCUSSIONE</i> .....	121
SOPRAVVIVENZA GLOBALE E LIBERA DA MALATTIA .....	122

<b>RECIDIVE LOCALI.....</b>	<b>123</b>
<b>CHEMIOTERAPIA .....</b>	<b>126</b>
<b>RADIOTERAPIA .....</b>	<b>134</b>
<b>METASTASI .....</b>	<b>137</b>
<b>VOLUME TUMORALE .....</b>	<b>139</b>
<b>NECROSI POST-TERAPIA NEOADIUVANTE .....</b>	<b>144</b>
<b>COMPLICAZIONI .....</b>	<b>146</b>
<b><i>CONCLUSIONI</i> .....</b>	<b><i>148</i></b>
<b><i>BIBLIOGRAFIA</i> .....</b>	<b><i>149</i></b>

## ABSTRACT

**Background:** i sarcomi dei tessuti molli sono un insieme eterogeneo di neoplasie rare ad origine mesenchimale, frequentemente localizzati alle estremità. Sono neoplasie maligne aggressive che hanno una grande capacità di recidivare localmente e metastatizzare. Il trattamento attualmente più supportato dall'evidenza scientifica è quello multidisciplinare che prevede l'associazione di chirurgia e radioterapia. Per quanto riguarda il ruolo della chemioterapia, in letteratura sono presenti studi contrastanti riguardo ai suoi benefici.

**Scopo dello studio:** analizzare i pazienti trattati per sarcomi dei tessuti molli ad alto grado degli arti, valutando i tipi e l'efficacia del trattamento.

**Materiali e metodi:** sono stati analizzati 96 pazienti (35 femmine e 61 maschi) trattati presso la Clinica Ortopedica di Padova per sarcoma dei tessuti molli degli arti fra il 2015 ed il 2024. L'età media alla diagnosi era di 61 anni e la localizzazione più frequente della neoplasia è stata a livello della coscia (50% dei pazienti).

**Risultati:** analizzando i dati raccolti è emerso che la sopravvivenza globale dei pazienti è stata del 75% sia a 5 sia a 7 anni dalla diagnosi. La sopravvivenza libera da malattia è stata, invece, del 48% a 5 anni e del 20% a 7 anni dalla diagnosi. Dallo studio svolto è emerso che i pazienti, che alla diagnosi presentavano una malattia metastatica, hanno avuto prognosi significativamente peggiore ( $p < 0.0001$ ). Si è notato inoltre che coloro che sono stati sottoposti a terapie adiuvanti hanno avuto una sopravvivenza maggiore (anche se in modo non statisticamente significativo) rispetto a coloro che hanno fatto solamente trattamento chirurgico ( $p = 0.3701$ ). Nella popolazione in analisi, il 17.7% dei pazienti ha sviluppato metastasi, mentre il 14.6% recidiva locale. Nel 34.4% dei casi si sono osservate complicanze post-operatorie di cui il 45.5% sono state infezioni. Con le terapie preoperatorie, il 54.7% dei pazienti ha avuto una riduzione del volume della neoplasia; nello specifico, con la sola radioterapia, si è ottenuta una riduzione del volume nel 30.8% dei casi.

**Conclusioni:** è fondamentale un centro specializzato per trattare i pazienti con sarcomi dei tessuti molli; sono necessari, infatti, un approfondito processo di diagnosi ed una terapia multidisciplinare per garantire la miglior prognosi. Le variazioni dei volumi neoplastici, che si osservano tra prima e dopo le terapie, spesso sono limitate e da attribuire principalmente ai fenomeni di necrosi e edema

a cui va incontro la massa trattata. La chirurgia con margini ampi e la radioterapia restano il gold standard per il trattamento di queste patologie. Attualmente si tendono ad utilizzare i medesimi farmaci chemioterapici per quasi tutti gli istotipi, aspetto che sembra impattare negativamente sulla loro efficacia. Sono necessari ulteriori studi per riuscire ad individuare delle terapie farmacologiche specifiche per i diversi istotipi di sarcoma da trattare.

## ABSTRACT

**Background:** soft tissue sarcomas are a heterogeneous group of uncommon neoplasms of mesenchymal origin with a frequently changing localization (usually they arise in the extremities). They are malignant and aggressive neoplasms that can cause distant metastasis and local recurrence. Nowadays, the multidisciplinary treatment that comprehends surgery and radiotherapy is the gold standard. In literature, there are studies with contrasting results about the effectiveness of chemotherapy.

**Purpose of the study:** the goal of the study was to analyze patients treated for high grade soft tissue sarcomas of the limbs to assess the different protocols of treatment and their effectiveness.

**Materials and methods:** the study involved 96 patients (35 females and 61 males) treated at the Orthopedic Department of Padova for soft tissue sarcomas of the limbs between 2015 and 2024. The average age at diagnosis was 61 years and the tumor grew most frequently in the thigh (50% of patients).

**Results:** Analyzing the gathered data, it was found that, after 5 and 7 years from the diagnosis, patients had an overall survival rate of 75%. They had a disease-free survival rate of 48% after 5 years and of 20% after 7 years from the diagnosis. The study showed that patients who had a metastatic disease since the diagnosis usually had a worse prognosis (with statistical significance:  $p < 0.0001$ ). It also emerged that patients who were treated with adjuvant therapies had a better survival (not with statistical significance:  $p = 0.3701$ ) then the ones who were only treated surgically. In the analyzed population, 17.7% of patients developed distant metastases after the

diagnosis and 14.6% developed a local recurrence instead. 34.4% of patients had post-operative complications of which 45.5% were infections. 54.7% of patients had a shrinkage of the tumor after the preoperative therapies. Specifically, the 30.8% of the ones who were only treated with radiotherapy had a shrinkage.

**Conclusions:** it's crucial to treat patients with soft tissue sarcomas in specialized Centers. These patients need a careful diagnostic process and a multidisciplinary approach to have the best chances of survival. The variations in tumor volume, before and after the therapies, are usually small and are mostly due to necrosis and aedema. The gold standard treatment for soft tissue sarcomas includes surgery with wide surgical margins and radiotherapy. Nowadays the same chemotherapy drugs are used in all patients, but this strategy lessens the effectiveness of the treatment. It is necessary to conduct more studies to develop different pharmacological treatments for different histotypes of soft tissue sarcomas.

## INTRODUZIONE

I sarcomi sono tumori maligni che vengono suddivisi in due categorie in base alla loro origine: i sarcomi dell'osso e i sarcomi dei tessuti molli. I primi risultano essere molto meno frequenti dei secondi, tanto che il rapporto tra le loro incidenze è di 1:4. Dal punto di vista clinico-patologico con il termine "tessuti molli" si intendono tessuti non epiteliali con esclusione dello scheletro, delle articolazioni, del sistema nervoso centrale e dei tessuti linfoide ed emopoietico (1,2).

I sarcomi dei tessuti molli hanno un'incidenza stimata di 5 casi su 100.000 abitanti/anno, e rappresentano l'1% dei tumori dell'adulto. Comprendendo tutti gli stadi di malattia, i pazienti dimostrano una sopravvivenza globale a 5 anni del 55%. In Italia, nel 2020, erano 28.800 le persone in vita dopo aver sviluppato un sarcoma dei tessuti molli (17.000 uomini e 11.800 donne) (3).

I sarcomi dei tessuti molli sono un eterogeneo gruppo di neoplasie maligne e rare che originano dal tessuto mesenchimale e che sono caratterizzate da un variabile grado di differenziazione delle cellule neoplastiche che le compongono. Sebbene tali cellule possano mostrare una differenziazione che le rende simili a cellule normali mature o embrionali, si ritiene che i sarcomi dei tessuti molli derivino dalle cellule staminali mesenchimali pluripotenti che risiedono nei tessuti molli stessi. La classificazione dei sarcomi dei tessuti molli (che li raggruppa in fibroblastici, adipocitici, vascolari, perivascolari, muscolari, delle guaine nervose periferiche, fibroistiocitici ed a differenziazione incerta) è basata proprio sulla valutazione di quali cellule normali siano più simili a quelle neoplastiche. Anche i tumori dei nervi periferici e altri tumori con differenziazione neuroectodermica vengono inclusi nella categoria dei sarcomi dei tessuti molli. Attualmente, però, non tutte queste lesioni possono essere agevolmente classificate in funzione della loro linea di differenziazione (4).

Essi possono svilupparsi in qualsiasi sito anatomico anche se prediligono le aree a maggiore componente di tessuto connettivo come tessuto adiposo, muscolare, nervoso, fibroso e vascolare. I più comuni siti in cui si può formare il tumore primitivo comprendono: le estremità (60%), il tronco (19%), il retroperitoneo

(15%) e la testa e il collo (9%). Conoscere la localizzazione primitiva di queste neoplasie è fondamentale perché influenza fortemente la scelta del trattamento e l'outcome oncologico. I sarcomi dei tessuti molli delle estremità, nello specifico, si manifestano con più di 80 istotipi diversi e spesso sono letali. Sebbene al riscontro di una massa durante l'esame obiettivo la probabilità che essa sia benigna è trecento volte maggiore di quella che sia maligna, è fondamentale riconoscere precocemente e correttamente questi ultimi casi per evitare esiti infausti come la perdita dell'arto o addirittura della vita. Solitamente le neoformazioni più sospette di malignità sono quelle caratterizzate dal riscontro clinico di:

- diametro superiore a 5 cm;
- localizzazione profonda a livello della fascia;
- rapido accrescimento;
- dolore (5,6).

Considerate la rarità e la variabilità di tali neoplasie non è sorprendente che la loro escissione sia spesso portata avanti senza il sospetto che possa trattarsi di un tumore maligno, perciò senza un appropriato imaging preoperatorio, senza una biopsia e di conseguenza di una stadiazione e senza particolare attenzione ai margini di resezione. Tali procedure sono definite come escissioni non pianificate o "whoops procedures" (7).

I sarcomi dei tessuti molli sono tumori che possono svilupparsi lungo tutto l'arco della vita, ma si riconoscono tre picchi di incidenza: nell'infanzia, nell'età giovane adulta (18-30 anni) e negli anziani (oltre i 65 anni) (8).

Nella popolazione pediatrica il 12% dei casi di tumore maligno è da attribuire a sarcoma dei tessuti molli (9). I vari istotipi di sarcoma dei tessuti molli hanno diversa biologia, diverso comportamento clinico, diversa risposta ai trattamenti e alcuni di essi tendono a colpire principalmente i bambini, mentre altri sono poco frequenti in tale fascia d'età (10).

Ad esempio, il rhabdomyosarcoma, il sarcoma di Ewing, i tumori neuroectodermici primitivi ed il tumore desmoplastico a piccole cellule rotonde sono molto più frequenti nella popolazione pediatrica rispetto a quella adulta. Ad ogni modo la

mortalità e la morbilità risultano maggiori negli adulti affetti da un sarcoma pediatrico (11). Il rabdomiosarcoma è uno dei tumori tipici dell'infanzia e dell'adolescenza dato che è responsabile di più del 50% delle diagnosi di sarcoma dei tessuti molli in tali fasce d'età. La sua incidenza annuale è di 4.3 casi per milione di persone di età inferiore ai 20 anni. La maggior parte dei casi si verifica comunque al di sotto dei dieci anni d'età (12).

Tra gli adulti, invece, gli istotipi più frequenti di sarcoma dei tessuti molli delle estremità sono: il sarcoma pleomorfo indifferenziato (precedentemente detto istiocitoma fibroso maligno), il liposarcoma ed il leiomiomasarcoma (13). Nei giovani adulti risultano più frequenti il sarcoma sinoviale ed il fibrosarcoma, mentre negli adulti di età più avanzata prevalgono il liposarcoma ed il sarcoma pleomorfo indifferenziato (14).

La maggior parte dei sarcomi dei tessuti molli sono idiopatici e costituiscono l'unico tumore primario del paziente. In una minoranza dei casi, invece, si può riscontrare un'associazione tra la presenza di alcuni fattori di rischio genetici o ambientali e lo sviluppo della neof ormazione. Considerando i fattori di rischio genetici, si sono identificate una serie di sindromi che sono collegate ad un maggior rischio di sviluppare sarcomi. È il caso del retinoblastoma ereditario causato dalla presenza di mutazioni del gene RB, della sindrome di Li-Fraumeni conseguente a mutazioni dell'oncosoppressore p53, della Neurofibromatosi di tipo 1 dove si assiste ad un aumento del 10% del rischio di sviluppare MPNST, della sindrome di Gardner e della sindrome DICER1. Per quanto riguarda i fattori ambientali, invece, ad avere un importante impatto sull'aumento del rischio sono agenti chimici come i pesticidi ed il cloruro di vinile, virus come HHV-8 ed EBV ed il linfedema cronico. Anche alcuni farmaci, tra cui gli immunosoppressori ed altri trattamenti per il cancro, sono associati ad un aumento del rischio di sviluppare sarcoma. Attualmente però è l'esposizione a radiazioni ionizzanti ad essere considerata la più importante causa di trasformazione neoplastica (15,16).

I sarcomi dei tessuti molli indotti da radiazioni (RIS) sono una complicanza tardiva e devastante della radioterapia. Si tratta di tumori molto rari ma che hanno un'incidenza in continuo aumento a causa della più prolungata sopravvivenza dei

pazienti oncologici e dell'uso più esteso della radioterapia in tali soggetti. I RIS tipicamente si presentano con neoformazioni voluminose, di alto grado e con peggiori outcome oncologici se confrontati agli altri sarcomi dei tessuti molli. La loro gestione, invece, è molto simile. L'istotipo di più frequente riscontro tra i RIS è il sarcoma pleomorfo indifferenziato, seguito dall'angiosarcoma. Ciò è rilevante perché nei RIS è stata dimostrata un'associazione tra l'istotipo del tumore e la prognosi del paziente. Vari studi hanno concluso infatti che il sarcoma pleomorfo indifferenziato ed il tumore maligno delle guaine nervose periferiche radioindotti hanno peggiore outcome oncologico rispetto ai leiomiomasarcomi, ai fibrosarcomi e ai mixofibrosarcomi. Infine, si è individuata un'associazione anche tra istotipo tumorale e tempo di latenza che trascorre tipicamente prima della comparsa del sarcoma (17).

Non c'è stato ancora alcun riscontro che sussista un'associazione tra i traumi subiti e l'aumento del rischio di sviluppare sarcomi dei tessuti molli. È appurato però che i traumi possano portare più precocemente all'attenzione del medico un paziente con preesistente neoplasia. Non esiste nemmeno un'associazione con l'esercizio fisico (18).

Nei pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli, come principali fattori prognostici negativi si devono considerare: il grado e lo stadio del tumore, il suo istotipo, la localizzazione anatomica della massa, la sua profondità e il suo volume, la comparsa di metastasi a distanza ed il tipo di margine chirurgico ottenuto (cioè l'appropriatezza dell'intervento) (19).

Un sarcoma dei tessuti molli in un primo momento potrebbe non causare alcun sintomo. Con l'aumento del volume della neoplasia, potrebbero comparire: dolore (quando la massa comprime i nervi o i vasi circostanti) e tumefazione visibile e palpabile nella zona colpita (20).

In un primo momento, la diagnosi di sarcoma dei tessuti molli si basa sull'ecografia della neoformazione poiché si tratta di un esame di imaging facilmente accessibile e poco costoso. Essa permette di definire le dimensioni della lesione ed i suoi rapporti con la fascia. A volte si può distinguere già a questo punto la presenza di

ematomi, ascessi o cisti. Sfruttando il metodo doppler, inoltre, si può valutare la vascolarizzazione della lesione. La tecnica gold standard per la diagnosi dei sarcomi dei tessuti molli delle estremità è però la risonanza magnetica. Essa, infatti, rispetto alla TC, permette una più agevole distinzione dei diversi tessuti, ad esempio definendo chiaramente i diversi compartimenti muscolari. L'importanza delle radiografie tradizionali in questo contesto è principalmente legata alla loro capacità di identificare delle aree calcificate o ossificate nella massa oppure delle zone di coinvolgimento osseo. Tutti i test di imaging dovrebbero sempre essere interpretati tenendo conto della clinica con cui si presenta il paziente per ponderare la necessità di fare una biopsia della neoformazione.

È indispensabile, poi, svolgere una biopsia con lo scopo di definire con precisione l'istologia della lesione e poter orientare di conseguenza il trattamento. Si possono svolgere biopsie con ago grosso, incisionali od escissionali. Solitamente le prime sono le più comuni dato che sono poco invasive e possono essere svolte in anestesia locale. In tutti i casi, ci sono una serie di regole da seguire quando si fa una biopsia, prima tra tutte quella di evitare il più possibile le contaminazioni dei tessuti circostanti accertandosi però di prelevare sufficiente e vitale tessuto tumorale.

Se si dovesse diagnosticare un sarcoma si renderebbe necessario approfondire il quadro con una TC torace e addome per escludere la presenza di metastasi (21).

I sarcomi dei tessuti molli delle estremità possono generare delle recidive locali o delle metastasi a distanza come conseguenza della capacità di alcune cellule tumorali vitali, sfuggite ai trattamenti, di riprodurre il tumore. La circolazione sanguigna venosa è la principale via di diffusione di tali neoplasie e la localizzazione più comune delle metastasi è quella polmonare (52% dei casi). È raro (meno del 3% dei casi) che si verificano localizzazioni linfonodali ad eccezione dei rhabdomyosarcomi, dei sarcomi sinoviali e dei sarcomi epitelioidi dove l'incidenza arriva al 15%. Sarcomi come il dermatofibrosarcoma protuberans hanno invece la tendenza a recidivare ripetutamente ma senza causare metastasi a distanza. I sarcomi dei tessuti molli possono dare origine, infine, a delle skip metastases cioè delle isole tumorali localizzate nello stesso compartimento anatomico del tumore

primitivo, ma completamente separate da esso che si formano per diffusione delle cellule neoplastiche nella circolazione venosa.

Il 14% dei pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli presenta già al momento della diagnosi metastasi a distanza. Il 35%, invece, nonostante un'ottimale gestione locale della neoplasia primitiva, sviluppa metastasi a distanza entro 5 anni dalla diagnosi. In genere la prognosi di un paziente affetto da malattia metastatica risulta essere fortemente compromessa (14,22,23).

### **Obiettivi**

Con questo studio ci si è proposti di analizzare i pazienti trattati per sarcomi dei tessuti molli ad alto grado degli arti presso la Clinica Ortopedica di Padova, ponendo particolare attenzione sui tipi di trattamento attualmente a disposizione e sulla loro efficacia. In particolare, si sono definite la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da malattia dei pazienti e si è approfondito l'impatto della chirurgia, della chemioterapia e della radioterapia sulla loro sopravvivenza libera da malattia. Si sono valutate, inoltre, l'incidenza di recidive locali, metastasi e complicanze post-operatorie, la variazione del volume della neoformazione all'imaging in funzione delle terapie svolte e la formazione di aree necrotiche nell'ambito della massa neoplastica dopo trattamenti neoadiuvanti.

### **Chirurgia**

La chirurgia costituisce il trattamento standard per tutti i pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli delle estremità di tipo adulto e localizzati. Essa (eventualmente associata alla radioterapia) ha come scopo il controllo locale della malattia, che oggi si raggiunge nel 90% dei casi a 5 anni. L'intervento dovrebbe essere sempre praticato da un chirurgo adeguatamente formato sul trattamento dei sarcomi. L'approccio chirurgico si propone di escidere completamente il tumore con adeguati margini di tessuto sano limitando contemporaneamente i danni funzionali ed estetici.

L'escissione chirurgica deve essere guidata dai principi della chirurgia oncologica e deve tenere in considerazione la localizzazione del tumore, la sua istologia e le conseguenze in termini funzionali della resezione. La qualità della chirurgia

effettuata è definita in base al margine peggiore ottenuto che deve essere sempre valutato istologicamente dal patologo che colora con inchiostro di china le aree sospette per marginalità sul pezzo di resezione.

In alcuni rari casi l'amputazione costituisce l'opzione chirurgica più appropriata per ottenere il controllo locale della malattia e offrire le migliori possibilità di cura. Nell'ambito della chirurgia con conservazione dell'arto (*limb-sparing surgery*), al momento della ricostruzione spesso è necessario fare ricorso alla chirurgia plastica per il confezionamento di innesti di cute, lembi locali o lembi liberi. L'utilizzo dei lembi consente di ridurre il rischio di deiscenza della ferita post-radioterapia fino al 30%. L'obiettivo del trattamento ricostruttivo microchirurgico, dopo il tempo demolitivo, è quello di ottenere: una copertura della ferita, una sutura senza tensione, la restituzione della forma e della funzione e un risultato estetico soddisfacente. Inoltre, vi è la necessità di una buona guarigione della ferita chirurgica, che permetta una tempestiva somministrazione di radioterapia e chemioterapia adiuvanti. Questa collaborazione tra ortopedico e chirurgo plastico viene in gergo definita "ortoplastica" (16,24–26).

Una particolare procedura chirurgica, la *Isolated limb perfusion (ILP)*, si è dimostrata utile nel trattamento dei sarcomi dei tessuti molli delle estremità in stadio avanzato e spesso non elegibili per la resezione chirurgica. Essa prevede la somministrazione di elevati dosaggi di chemioterapico direttamente e solamente nell'arto colpito. Nonostante si tratti di una tecnica descritta più di 60 anni fa, solamente pochi centri la praticano. Inizialmente veniva somministrata come agente chemioterapico la Doxorubicina, ma successivamente è stato stabilito che il Melphalan garantiva una maggiore efficacia ed una minore tossicità. Attualmente esso viene utilizzato in combinazione con il  $TNF\alpha$  che intacca la neovascolarizzazione del tessuto tumorale aumentando la permeabilità dei vasi e la diffusione del Melphalan. È necessario che sia attuato un attento monitoraggio di eventuali spandimenti di questi farmaci assicurando il loro effettivo isolamento per evitare che causino una severa tossicità sistemica (27).

## **Chemioterapia**

Il trattamento sistemico con chemioterapici citotossici e agenti a target molecolare costituisce una delle principali possibilità terapeutiche per i pazienti affetti da una malattia in stadio avanzato o metastatica. I farmaci chemioterapici possono essere somministrati come terapia neoadiuvante (prima dell'intervento chirurgico) o come terapia adiuvante (dopo l'intervento chirurgico) al fine di trattare eventuali micrometastasi e prevenire lo sviluppo di metastasi a distanza. Possono infine essere utilizzati anche a scopo palliativo nei casi più avanzati. L'efficacia della chemioterapia neoadiuvante e adiuvante è oramai stata appurata per la gestione dei sarcomi pediatrici. Il suo ruolo nel trattamento dei sarcomi degli adulti, al contrario, è tuttora controverso nonostante negli ultimi anni si siano moltiplicati i dati che la supportano (28). La chemioterapia dovrebbe essere considerata come possibilità terapeutica per quei pazienti che presentano tumori caratterizzati da un livello di rischio alto e che presentano gli istotipi più sensibili come il liposarcoma mixoide a cellule rotonde, il sarcoma sinoviale, ed i tumori desmoplastici a piccole cellule rotonde.

È utile somministrare la chemioterapia adiuvante in quelle situazioni in cui una recidiva locale sarebbe intrattabile o in cui non è possibile impostare un'adeguata radioterapia a causa della presenza di strutture sensibili vicine. In pazienti in buone condizioni generali permette di ottenere un vantaggio del 5% sulla sopravvivenza globale e del 10% sulla sopravvivenza libera da malattia. La chemioterapia adiuvante rimane dunque un'opzione valida nei pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli ad alto rischio, cioè ad alto grado e di diametro maggiore più grande di 10 cm se superficiale o 5 se profondo.

Non ci sono invece tuttora studi randomizzati che dimostrino che il trattamento con la chemioterapia neoadiuvante sia superiore alla chirurgia immediata nei pazienti operabili. Di conseguenza non si può somministrare rutinariamente a tutti i pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli, ma solamente ad alcuni attentamente selezionati. Possono beneficiarne coloro che hanno tumori voluminosi, ad alto grado, localizzati alle estremità e che sono giovani ed in buone condizioni generali (3,16).

Per selezionare i pazienti a cui proporre una chemioterapia neoadiuvante o adiuvante, oggi si utilizza la soglia della sopravvivenza prevista <60% a 10 anni, considerazione che si può però applicare solo ai seguenti istotipi: sarcoma polimorfo indifferenziato, leiomiomasarcoma, tumore maligno delle guaine nervose periferiche, sarcoma sinoviale, liposarcoma mixoide. Questi tumori rappresentano complessivamente l'80% delle lesioni ad alto rischio che si formano negli arti e nel tronco superficiale (24).

Convenzionalmente i farmaci ritenuti efficaci nella gestione dei sarcomi dei tessuti molli sono le antracicline (Doxorubicina ed Epirubicina), l'Ifosfamide e la Dacarbazina. In particolare, si è osservato che la combinazione di un'antraciclina con l'Ifosfamide aumenta la risposta tumorale del 50% rispetto al trattamento con la sola antraciclina. È stato dimostrato anche che il trattamento può limitarsi all'erogazione di 3 soli cicli di terapia, purché siano svolti a dosi piene. In questo modo si può concentrare la tossicità in un periodo di tempo più breve e massimizzare il bilancio tra gli effetti collaterali ed i benefici del trattamento (24,26,29).

Sebbene le antracicline (come la Doxorubicina) e l'Ifosfamide rimangano il cardine della chemioterapia, si stanno cercando delle alternative che permettano di compensare la loro limitata efficacia. In particolare, sono emersi riscontri sulla diversa sensibilità ai trattamenti dei vari istotipi tumorali. Attualmente, infatti, molti studi si propongono di definire dei protocolli chemioterapici specifici per ciascun istotipo di sarcoma dei tessuti molli e per ora quella più fortemente guidata dall'istologia è la seconda linea di terapia. Il liposarcoma dimostra una migliore risposta alla chemioterapia rispetto agli altri istotipi di sarcoma tanto che la prima linea di trattamento per le forme avanzate o metastatiche è bastata sulle antracicline. Alcuni studi traslazionali hanno dimostrato che l'espressione dell'oncoproteina FUS-DDIT3, che tipicamente è responsabile dello sviluppo del liposarcoma mixoide, è associata ad una maggiore sensibilità alla Trabectedina. Un altro chemioterapico efficace nei casi di liposarcoma è l'Eribulina. Essa è indicata nello specifico per la gestione delle neoplasie in stadio avanzato precedentemente trattate con antraciclina (28,30,31).

I leiomiiosarcomi dimostrano moderata sensibilità alla chemioterapia. Doxorubicina ed Ifosfamide hanno presentato tassi di risposta tra il 10% ed il 25% quando somministrati come agenti singoli. La combinazione di Doxorubicina e Dacarbazina attualmente è utilizzata nella pratica clinica sebbene non sia ancora stata approvata con uno studio apposito. Come terapia di seconda linea si può utilizzare la Trabectedina che ha dimostrato un tasso di risposta globale del 7.5% (32,33).

I pazienti affetti da sarcoma pleomorfo indifferenziato avanzato beneficiano di terapie a base di antracicline, Ifosfamide e Gemcitabina associata a Docetaxel (34).

Il sarcoma sinoviale, infine, è noto per essere uno degli istotipi di sarcoma più sensibili alla chemioterapia. Risponde soprattutto agli agenti alchilanti come l'Ifosfamide ed alle antracicline come la Doxorubicina. Altri chemioterapici che si sono dimostrati utili nella sua gestione sono stati la Trabectedina ed il Pazopanib (35,36).

### **Terapie con target molecolare**

Negli scorsi due decenni si sono concretizzati significativi avanzamenti nell'uso delle terapie target per la gestione dei sarcomi dei tessuti molli delle estremità. La possibilità di studiare i vari marker cellulari e le pathway correlate alla sarcomagenesi ha portato alla creazione ed approvazione di molteplici terapie innovative (37). Alcune delle terapie target attualmente approvate dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento dei sarcomi dei tessuti molli sono:

- Pazopanib: inibitore delle tirosinchinasi di VEGFR, PDGFR, c-kit, FGFR e c-fms. È efficace in tutti gli istotipi di STS tranne che nelle varianti adipocitiche. Nei pazienti affetti da STS non adipocitico che presentavano progressione di malattia nonostante la chemioterapia standard, la somministrazione di Pazopanib ha permesso di ottenere una progression free survival (PFS) media di 4.6 mesi contro gli 1.6 mesi dei pazienti che ricevevano un placebo. Nello specifico, il Pazopanib ha dimostrato di essere efficace nel contrastare la progressione dei tumori desmoidi metastatici, dei

sarcomi alveolari dei tessuti molli metastatici e dei tumori fibrosi solitari tipici metastatici o non resecabili (38–40).

- Imatinib: inibitore multichinasico sviluppato per agire sull'oncoproteina BCR-ABL. Solo in un secondo momento è stata scoperta anche la sua azione contro PDGFR e c-kit. Il suo uso è stato approvato per il trattamento di pazienti adulti affetti da dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) non resecabile, recidivante o metastatico (41,42).
- Crizotinib: inibitore delle tirosinchinasi di c-Met, ALK e ROS1. È stato approvato per il trattamento dei tumori infiammatori miofibroblastici pediatrici e dell'adulto non resecabili, recidivanti o refrattari ed ALK-positivi (43,44).
- Tazemetostat: inibitore di EZH2 utilizzato nel trattamento dei pazienti dai 16 anni d'età affetti da sarcoma epitelioide metastatico o localmente avanzato e non elegibile per la resezione completa (45).
- Olaratumab: è un anticorpo monoclonale diretto contro il PDGF-alfa; questo farmaco, approvato per la gestione dei sarcomi dei tessuti molli metastatici, associato alla Doxorubicina ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza libera da malattia e soprattutto la sopravvivenza globale rispetto alla sola Doxorubicina (46).

### **Radioterapia**

In passato sono stati svolti vari studi che hanno permesso di affermare che la chirurgia con margini ampi associata alla radioterapia permette una sopravvivenza equivalente all'amputazione dell'arto (47).

La radioterapia ha come scopo il controllo locale della malattia di grado intermedio o alto e può essere eseguita in fase preoperatoria, come avviene più di frequente, o postoperatoria. Nonostante ciò, la radioterapia non può mai sanare un intervento chirurgico inadeguato, ma va impiegata a completamento di una chirurgia oncologicamente corretta. In genere se si fa diagnosi di un sarcoma di alto grado o a sede profonda o di dimensioni >5 cm, la chirurgia va completata dalla radioterapia locale. Una chirurgia ampia associata a radioterapia determina un controllo locale simile alla resezione radicale.

La radioterapia preoperatoria consente di irradiare volumi più limitati rispetto alla postoperatoria, in cui tutti i tessuti manipolati dal chirurgo devono essere trattati. Dopo il termine della radioterapia è raccomandato attendere tra le 4 e le 8 settimane prima di procedere chirurgicamente. La radioterapia preoperatoria è utile se si prevede di dover fare ricostruzioni o anastomosi vascolari che potrebbero essere vulnerabili alla radioterapia postoperatoria. Essa può determinare un ispessimento e una migliore definizione della pseudocapsula reattiva intorno alla neoplasia, ciò facilita una successiva resezione adeguata e induce una riduzione delle cellule vitali all'interno della lesione neoplastica. Inoltre, utilizza dosi totali inferiori rispetto alla radioterapia postoperatoria (50 Gy in 25 frazioni anziché 60-66 Gy in 30-33 frazioni). La radioterapia preoperatoria è indicata particolarmente nei casi in cui alla diagnosi non sia possibile eseguire un intervento chirurgico conservativo, soprattutto in caso di lesioni di grandi dimensioni, o di lesioni in stretta vicinanza a strutture critiche quali vasi o nervi. La radioterapia preoperatoria nei tumori radiosensibili come il liposarcoma mixoide, quando dovessero essere giudicati borderline per la resezione, ha il vantaggio di poter indurre un ridimensionamento della massa per facilitare l'intervento e renderlo più efficace. Il trattamento radioterapico preoperatorio però determina la necessità di ritardare l'intervento chirurgico ed una maggiore morbilità post-intervento, fattore che però si sta riuscendo a limitare sempre più con le tecniche più moderne.

La radioterapia adiuvante deve essere svolta entro 30 giorni dall'intervento chirurgico ed è raccomandata per neoformazioni di alto grado, profonde, con il diametro maggiore di dimensioni superiori ai 5 cm, dopo resezione marginale o dopo radicalizzazione in caso di chirurgia primitiva inadeguata. Permette un'immediata escissione del tumore ma è caratterizzata anche da una maggiore tossicità tardiva.

La brachiterapia (posizionamento intraoperatorio di cateteri guida con trattamento perioperatorio), così come la radioterapia intraoperatoria (IORT), rappresenta una procedura per mezzo della quale è possibile somministrare alti dosaggi di radiazioni mantenendo bassissimo il coinvolgimento dei tessuti sani circostanti. Si può associare alla radioterapia a fasci esterni per migliorare il controllo locale della

malattia. Sono metodiche ad oggi poco diffuse per la loro complessità e per l'assenza di un'effettiva conferma della loro efficacia.

Sia la radioterapia preoperatoria che quella postoperatoria possono essere eseguite in modo concomitante o embricato con la chemioterapia. Nel setting neoadiuvante, un trattamento integrato radio-chemioterapico può essere considerato soprattutto in pazienti con sarcomi ad alto grado, localmente avanzati e localizzati agli arti. Qualora venga adottato un trattamento sequenziale, lo schema più comunemente utilizzato prevede: tre cicli di chemioterapia di induzione (rappresentata da una combinazione di un'antraciclina ed Ifosfamida) seguita da trattamento radiante con dose convenzionale di 50 Gy in frazioni giornaliere da 2 Gy, seguita eventualmente dalla chirurgia. Qualora si opti, invece, per il trattamento concomitante, il regime più comunemente utilizzato nel periodo preoperatorio prevede l'uso della radioterapia a partire dal primo o secondo ciclo chemioterapico, a dosi comprese tra 44 e 50 Gy in 25 frazioni giornaliere di 2 Gy.

L'integrazione della chemioterapia alla radioterapia nel periodo postoperatorio può essere considerata in pazienti con sarcomi ad alto rischio di recidiva locale o a distanza (cioè di diametro maggiore più grande di 5 cm, di alto grado e profondi) (16,24,26,48).

C'è la possibilità, infine, di somministrare la protonterapia, cioè un trattamento radiante di precisione che sfrutta i protoni per irradiare le cellule tumorali con elevati dosaggi, minimizzando al contempo la tossicità tardiva sui tessuti sani. Risulta particolarmente utile nella gestione di pazienti pediatrici o giovani adulti (49).

### **Follow up**

Viste la complessità della diagnosi e le possibili differenti scelte terapeutiche, i casi dei pazienti con STS dovrebbero essere discussi in un ambito pluridisciplinare, da un gruppo composto da: radiologo, chirurgo ortopedico, anatomopatologo, oncologo e radioterapista all'interno o in collaborazione con Centri di riferimento (3). Durante il follow up i pazienti vengono monitorati con: risonanza magnetica del sito tumorale e tomografia computerizzata o radiografia del torace. La risonanza

magnetica cerebrale e la TC dell'addome invece non sono raccomandate a meno che il paziente non sia sintomatico essendo le metastasi in tali sedi più rare.

Per gli STS di basso grado le linee guida suggeriscono di svolgere test di imaging e valutazione clinica dei pazienti ogni 6 mesi per i primi 5 anni per proseguire poi con cadenza annuale fino ai 10 anni. Per gli STS di alto grado invece è raccomandato monitorare i pazienti ad intervalli di 3 mesi per i primi due anni, continuando poi ogni 6 mesi fino ai 5 anni e proseguendo poi annualmente fino al decimo anno (50,51).

## **MATERIALI E METODI**

### **DIAGNOSI CLINICA**

Alla base della maggior parte delle diagnosi di sarcoma dei tessuti molli c'è la comparsa di una tumefazione a livello degli arti o del tronco con una variabile tendenza a crescere (può impiegare alcune settimane come anche alcuni mesi) che preoccupa il paziente tanto da spingerlo a rivolgersi al medico. Tale neoformazione spesso, soprattutto nei tumori più precoci, è l'unico segno o sintomo a manifestarsi. Solo in un secondo momento, con l'aumento del volume della neoplasia, potrebbe comparire anche un dolore profondo che non si attenua con l'assunzione di antinfiammatori essendo esso conseguenza della compressione esercitata dalla massa sui nervi e sui vasi circostanti. A questo punto oltre al dolore potrebbero comparire anche limitazioni nell'ampiezza dei movimenti e deficit vascolari e nervosi periferici. I sarcomi dei tessuti molli hanno infatti un particolare pattern di crescita secondo cui tendono ad ingrandirsi rispettando le barriere anatomiche del compartimento in cui si sono formati e a dislocare e comprimere le strutture circostanti piuttosto che infiltrarle. Spesso la diagnosi è ritardata dal fatto che i pazienti (ed alcune volte anche i medici stessi) tendono a giustificare la comparsa della tumefazione con dei traumi pregressi, ritenendola quindi un ematoma. Le neoformazioni particolarmente profonde potrebbero risultare difficilmente palpabili e i pazienti potrebbero manifestare solamente sintomi molto tardivi come l'edema declive provocato dalla compressione dei vasi.

La valutazione clinica dei pazienti con sospetto sarcoma dei tessuti molli coinvolti nello studio ha previsto un'approfondita anamnesi ed un accurato esame obiettivo. L'anamnesi includeva l'acquisizione di informazioni su come il paziente aveva scoperto la tumefazione, da quanto tempo era comparsa, i suoi cambiamenti di volume nel tempo e la presenza di eventuali sintomi associati come dolore a riposo, dolore con l'attività, dolore che si irradiava alla palpazione. Si è approfondito poi il sussistere di pregressi traumi o diagnosi di sindromi genetiche che aumentano il rischio di sviluppare sarcomi o neoplasie maligne come carcinoma polmonare, melanoma e linfoma, dato che anche se raramente possono metastatizzare ai tessuti molli. Nei pazienti che in anamnesi avevano un'insufficienza renale ed erano in

dialisi è stata fatta diagnosi differenziale con la calcinosi tumorale. In quelli affetti da una lesione cerebrale traumatica, invece, si è dovuto escludere che la massa potesse essere in realtà un'ossificazione eterotopica.

L'esame obiettivo ha avuto come scopo quello di stimare le dimensioni della neoformazione, la sua localizzazione (cioè se era superficiale o profonda), la sua mobilità rispetto ai tessuti circostanti e la sua consistenza. La palpazione ha permesso di definire la relazione tra la massa e la fascia e tra la massa e gli altri punti di riferimento anatomici. Il riscontro di una massa tenera potrebbe indicare una lesione di tipo infiammatorio, dato che il sarcoma dei tessuti molli al contrario tende ad avere una consistenza duro-elastica. In alcuni casi, inoltre, sono state auscultate le neoformazioni per individuare un eventuale flusso pulsatile che avrebbe indicato la presenza di uno pseudoaneurisma o di una lesione vascolare. È stata indagata anche un'eventuale positività del segno di Tinel che avrebbe suggerito la presenza di un tumore della guaina nervosa o di una massa che coinvolgeva un nervo sensitivo. All'ispezione si è valutata la presenza di gonfiore all'estremità dell'arto e di lesioni cutanee nella zona interessata dalla massa dato che essi avrebbero potuto essere segni di compressione locoregionale dei sistemi di drenaggio venoso o linfatico. Infine, si sono indagate con la palpazione le stazioni linfonodali prossimali per individuare un'eventuale linfadenopatia.

Tutte queste pratiche sono state eseguite durante la prima visita di ciascuno dei pazienti facenti parte della popolazione di studio, mentre per analizzare l'andamento di ognuno ci si è basati sulle cartelle cliniche dei ricoveri, sui referti delle visite ambulatoriali periodiche e, ove non ci fossero state sufficienti informazioni, i pazienti sono stati contattati telefonicamente.

## **DIAGNOSI STRUMENTALE**

Nello studio svolto, per fare diagnosi strumentale dei sarcomi dei tessuti molli delle estremità, si è utilizzata come test di imaging di primo livello l'ecografia, mentre quello di secondo livello è stata la risonanza magnetica (meno frequentemente si è fatto ricorso, invece, alla tomografia computerizzata). Tali esami hanno permesso di definire con precisione le peculiarità, la localizzazione, le dimensioni ed i rapporti delle neoformazioni. Nei pazienti sottoposti a chemioterapia o a radioterapia preoperatorie si sono ripetute RM o TC con mezzo di contrasto alla conclusione del trattamento con l'obiettivo di stadiare nuovamente il tumore e pianificare di conseguenza l'intervento chirurgico. Sono state svolte anche TC torace e addome e/o PET-TC per completare la stadiazione clinica con la diagnosi di eventuali metastasi a distanza.

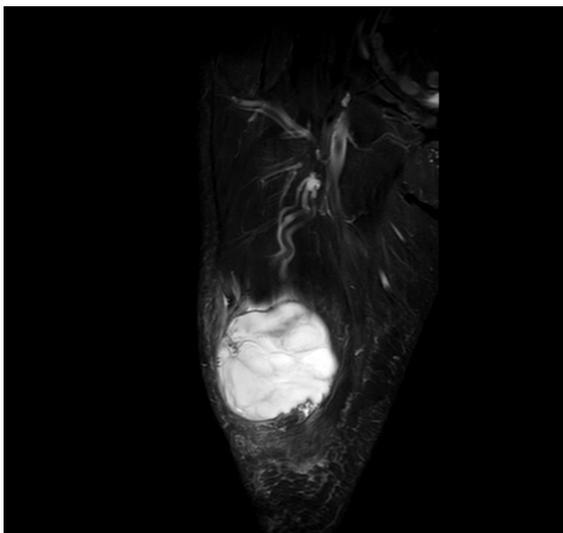
### **Ecografia**

L'ecografia, essendo un esame di imaging economico, rapido, non doloroso, senza effetti collaterali e non invasivo, ha permesso di ottenere le prime informazioni sulle lesioni. Ad esempio, definire la loro sede, la loro conformazione, il loro aspetto (cistiche o solide), la loro ecostruttura (omogenee o disomogenee), le loro dimensioni, i loro rapporti con la fascia e le strutture circostanti e le caratteristiche dei loro margini. Associando all'ecografia il metodo doppler, infine, si è potuto valutare la vascolarizzazione della lesione.

### **Risonanza magnetica nucleare (RMN)**

L'esame di imaging di secondo livello che ha permesso di giungere alla maggior parte delle diagnosi compiute durante lo studio è stata la risonanza magnetica nucleare. Si tratta di una tecnica che non sfrutta radiazioni, ma che prevede di esporre i pazienti a dei campi magnetici. In aggiunta si può somministrare un mezzo di contrasto come il gadolinio per ottenere delle immagini molto definite delle neoformazioni. Essa, essendo in assoluto la tecnica di imaging che permette di ottenere la maggiore risoluzione spaziale, e quindi la maggiore possibilità di distinguere il tessuto neoplastico da quello circostante sano, ha soppiantato quasi completamente la tomografia computerizzata (TC) nella caratterizzazione delle

masse dei tessuti molli. La RMN fornisce informazioni precise sull'estensione locale della neoplasia, sulle caratteristiche della sua pseudocapsula, sulla presenza di edema peritumorale o di skip metastasis (metastasi localizzate al di fuori del tumore primitivo ma nel suo stesso compartimento), sull'efficacia di radioterapia e chemioterapia e sulla comparsa di recidive locali. In alcuni casi le immagini ottenute da una RMN permettono addirittura di fare una diagnosi tessuto-specifica. Ci sono poi alcuni reperti che, se individuati, sono da interpretare come indicatori di malignità. È il caso, ad esempio, delle masse di grandi dimensioni, dell'eterogeneità dell'intensità del segnale emanato e del coinvolgimento delle strutture neurovascolari e ossee circostanti. La RMN con diverse pesature permette di modificare la risposta dei tessuti esaminati oltre che di sopprimere il segnale del grasso e dell'acqua. Essendo i tumori maligni caratterizzati da elevate cellularità e attività metabolica, sono tessuti più ricchi di acqua che si rendono, quindi, visibili in RMN come iperintensi nelle sequenze pesate in T2. Altra peculiarità dei tumori maligni è l'attivazione della neoangiogenesi nell'ambito del tumore che porta alla formazione di una rete disorganizzata di vasi con aumentata permeabilità di parete. Questo fenomeno può essere sfruttato perché se si somministrasse del mezzo di contrasto si finirebbe con l'evidenziare i nuovi vasi e anche l'interstizio. La zona patologica risulterebbe dunque iperintensa in T1. Come da linee guida, nello studio svolto, le immagini sono state ricavate su almeno due piani dello spazio ortogonali tra loro e di cui uno era sempre quello trasversale (*Figura 1, Figura 2*).



*Figura 1: RMN sequenza STIR sul piano frontale di un mixofibrosarcoma*

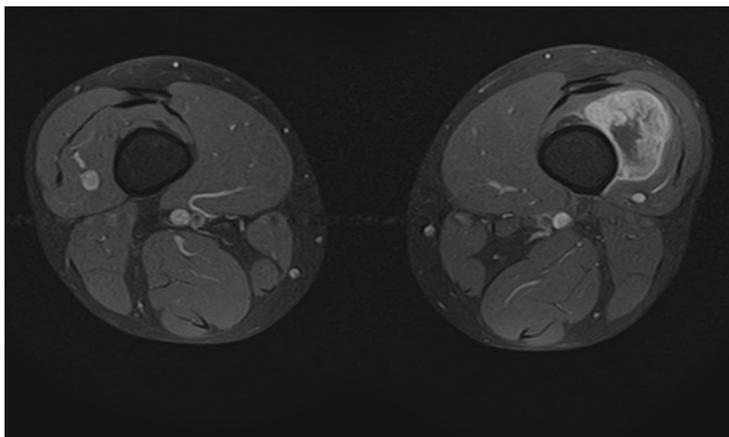


Figura 2: RMN sequenza T1 con MDC sul piano assiale di un rhabdomyosarcoma

### **Tomografia computerizzata (TC)**

Nella valutazione dei sarcomi dei tessuti molli è necessario che la TC venga fatta con il mezzo di contrasto iodato perché quest'ultimo permette di ottenere informazioni aggiuntive sull'attività della lesione. La TC, inoltre, permette di indagare l'estensione locale della neoformazione, l'entità del coinvolgimento dei tessuti molli e dell'osso e i rapporti del tumore con i fasci neurovascolari e i punti di repere chirurgici per permettere un'ottimale pianificazione dell'intervento. Questa tecnica offre poi la possibilità di stimare l'efficacia della radioterapia e della chemioterapia nella cosiddetta procedura di re-staging del tumore ed infine può svelare la comparsa di una recidiva locale. La TC senza mezzo di contrasto è indispensabile per la stadiazione dei sarcomi dei tessuti molli perché permette di individuare eventuali metastasi polmonari presenti già al momento della diagnosi meglio di quanto farebbe la RMN. Questa TC è da effettuare in tutti i pazienti con diagnosi di sarcoma dei tessuti molli vista la loro tendenza a metastatizzare al polmone per via ematogena. È necessario che venga poi ripetuta durante il follow up per diagnosticare precocemente eventuali metastasi di nuova insorgenza o per valutarne la risposta alle terapie (*Figura 3, Figura 4*).

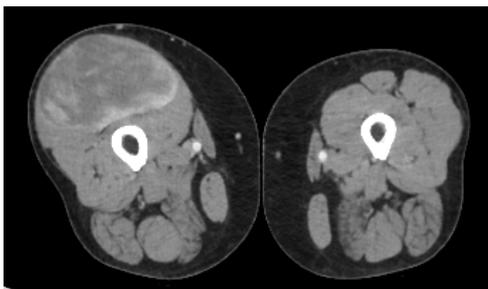


Figura 3: TC con MDC sul piano assiale di un mixofibrosarcoma

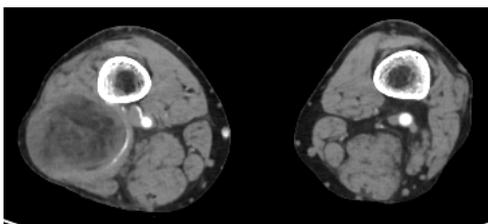


Figura 4: TC con MDC sul piano assiale di un liposarcoma

### **PET-TC**

La PET-TC fornisce informazioni relative all'attività metabolica di tutte le localizzazioni della patologia, permettendo quindi di individuare eventuali localizzazioni a distanza del tumore. Consente inoltre di valutare l'efficacia della radioterapia e della chemioterapia ed è utile, nel follow up per scoprire recidive o metastasi nei tessuti molli. Può infine guidare la biopsia allo scopo di prelevare campioni provenienti da aree particolarmente attive e rappresentative del tumore.

### **Radiografia**

Le radiografie tradizionali in questo contesto sono state utilizzate principalmente per identificare eventuali aree calcificate o ossificate collocate all'interno della massa (tipiche del sarcoma sinoviale). Hanno permesso anche di riconoscere delle aree di coinvolgimento osseo caratterizzate dalla presenza di anomalie del profilo osseo, del periostio o della midollare. In alcuni casi l'unico reperto che si riusciva a notare era un'ombra radiopaca nei tessuti. Le radiografie sono state svolte sia in proiezione antero-posteriore sia latero-laterale ma nella maggior parte dei casi sono risultate totalmente normali (*Figura 5*).



Figura 5: Rx di avambraccio destro con un mixofibrosarcoma

### **Scintigrafia ossea total body**

Una scintigrafia ossea con tecnezio<sup>99</sup> metilen-difosfonato può essere utile nei pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli che crescono in contiguità dell'osso o infiltrandolo. Fornisce informazioni sulla presenza di lesioni metastatiche alle ossa, sul livello di attività o quiescenza di tali lesioni e sulla reazione dell'osso e dei tessuti molli circostanti al tumore. Nella pratica clinica corrente viene impiegata poco frequentemente in ragione della necessità di somministrare dei radioisotopi ai pazienti ed è sempre più comunemente sostituita dalla PET-TC.

## **ANALISI DELLE TECNICHE BIOPTICHE**

Nello studio svolto, dal punto di vista anatomopatologico il tessuto tumorale è stato analizzato due volte. In un primo momento è stata svolta una biopsia delle neoformazioni per ottenere dei frustoli di tessuto da analizzare. Questo ha permesso di confermare la diagnosi, concludere la stadiazione e approfondire le conoscenze sulle caratteristiche del tumore per poter di conseguenza impostare l'iter terapeutico più adatto. Poi, una volta portato a termine l'intervento chirurgico di escissione della lesione, essa è stata analizzata in toto per confermare la precedente diagnosi.

La biopsia è una procedura chirurgica che deve essere svolta da personale esperto perché per procedere correttamente bisogna fare un compromesso tra la necessità di limitare il rischio di contaminazione dei tessuti sani e del sangue e quella di assicurarsi di prelevare una sufficiente quantità di tessuto che sia vitale e quindi rappresentativo dell'intera massa. Solitamente la zona migliore da prelevare è quella della pseudocapsula e subito sotto perché i sarcomi dei tessuti molli crescono in modo centrifugo e quindi la parte esterna è vitale mentre quella interna è necrotica non arrivandovi più l'ossigeno. Solitamente si prelevano almeno 5 o 6 campioni. È buona prassi pianificare la biopsia in accordo con la successiva resezione chirurgica dato che il tramite bioptico dovrà essere asportato durante l'intervento definitivo. Durante la biopsia si deve seguire il percorso più breve possibile e passare attraverso i muscoli rimanendo però lontano da vasi e nervi. La biopsia può essere svolta a mano libera oppure sotto guida ecografica o TC con mezzo di contrasto o RMN con mezzo di contrasto. Queste ultime due tecniche non vengono praticate di routine, ma possono rivelarsi molto utili perché evidenziano la parte di lesione più attiva essendo essa quella che capta più mezzo di contrasto.

L'agoaspirato raramente viene utilizzato nell'ambito dei sarcomi dei tessuti molli dato che, essendo essi tumori molto difficili da interpretare, l'anatomopatologo ha bisogno di studiare l'intero tessuto e non solamente un campione di cellule per poter giungere ad una diagnosi. Il suo utilizzo è dunque limitato alla diagnosi delle recidive locali.

In genere, la modalità con cui più di frequente si compie la biopsia è l'ago grosso anche detto tru-cut. Consiste in una tecnica percutanea che prevede di eseguire una

piccola incisione (circa 0,5 cm) attraverso cui si inserisce l'ago grosso con cui si strappano dei filetti di tessuto con un meccanismo a ghigliottina. È indicata nelle lesioni profonde e facilmente raggiungibili. È quasi sempre diagnostica, poco traumatica e con un rischio di contaminazione minore delle altre tecniche.

Un'altra possibile tecnica per fare la biopsia è quella incisionale. È una procedura che viene svolta a cielo aperto e che consiste nell'eseguire un'incisione di qualche centimetro (circa 5 cm) in linea con la via chirurgica attraverso cui si ottiene il tessuto da analizzare. Nonostante attualmente sia utilizzata pochissimo, è ancora indicata per le lesioni difficilmente raggiungibili o nei casi in cui la biopsia con ago grosso sia risultata non diagnostica. Durante la sua esecuzione bisogna seguire una tecnica chirurgica rigorosa per limitare le contaminazioni.

Infine, si potrebbe ricorrere anche ad un altro tipo di biopsia, quella escissionale. Essa prevede di asportare la lesione in toto con un margine di tessuto sano circostante senza aver prima svolto un esame istologico. Viene eseguita molto raramente visto il rischio di causare una diffusione del tumore o una contaminazione dei tessuti sani se il margine tenuto non è sufficiente per il tipo di neoplasia presente. Può essere indicata per le lesioni sicuramente benigne o superficiali e di dimensioni molto contenute.

C'è anche la possibilità di fare una biopsia al congelatore, cioè una biopsia incisionale svolta durante l'intervento chirurgico definitivo di rimozione della massa per ottenere informazioni immediate sulla natura del tessuto biopsiato. In pratica permette di fare diagnosi ed intervento definitivo contemporaneamente. Ha minori sensibilità e specificità delle altre tecniche, può essere eseguita su organi parenchimatosi perché più facili da analizzare ed è utile soprattutto per sondare dei dubbi intraoperatori come la negatività dei margini chirurgici ottenuti.

## **STADIAZIONE**

La stadiazione delle neoplasie è una pratica di fondamentale importanza perché ha come obiettivi: guidare la pianificazione del trattamento, stimare la prognosi, aiutare nella valutazione degli outcome ottenuti con il trattamento, rendere efficace la comunicazione interistituzionale e contribuire alla ricerca scientifica.

Attualmente, nella pratica clinica, per la stadiazione dei sarcomi dei tessuti molli si utilizzano o il Sistema proposto da Enneking e adottato dalla Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) o il sistema sviluppato dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Il Sistema di stadiazione della MSTS è il più utilizzato dagli ortopedici oncologici perché si presta bene a descrivere i sarcomi dei tessuti molli delle estremità, mentre quello della AJCC è preferito dagli oncologi dato che può essere più agevolmente applicato a lesioni di qualsiasi sede (52).

### **Surgical Staging System**

Il “Surgical Staging System” di Enneking si basa sulla definizione di tre parametri:

- il grado di malignità indicato con G;
- l'estensione locale del tumore in rapporto al compartimento d'origine indicata con T;
- la presenza o assenza di metastasi regionali, linfonodali o a distanza indicata con M.

Al parametro G che è di tipo istopatologico si può associare il numero 1 o 2 a seconda che il tumore sia di basso grado o di alto grado (si definirebbe G0, invece, un tumore benigno). Confrontando tale parametro della stadiazione di Enneking con la classificazione di Broder, si nota che le lesioni di basso grado secondo Enneking corrispondono alle classi 1 o 2 di Broder caratterizzate da basso indice mitotico, basso rapporto tra nucleo e citoplasma delle cellule, limitato pleomorfismo e rischio inferiore al 25% di provocare metastasi. Le lesioni di alto grado secondo Enneking corrispondono, invece, alle classi 3 o 4 di Broder caratterizzate da numerose figure mitotiche, cellule con nuclei prominenti, pleomorfismo e più alta incidenza di metastasi.

Al parametro T possono essere aggiunti i numeri 1 o 2 a seconda che il tumore sia extracapsulare ma intracompartimentale oppure extracompartimentale (si userebbe la dicitura T0 per indicare invece un tumore benigno che rimane completamente racchiuso all'interno di una capsula vera). Per comprendere appieno il significato di questo parametro bisogna definire il concetto di “compartimento anatomico”.

Esso identifica una regione anatomica delimitata da barriere naturali più o meno facili da individuare in cui si colloca il tumore. Le limitanti dei compartimenti anatomici possono essere costituite da tessuti di natura differente e spessore variabile come la fascia, la corticale dell'osso, le capsule o la cartilagine articolare e i tendini o le loro guaine. Gli spazi extracompartimentali sono formati invece dal tessuto adiposo o interstiziale presenti esternamente rispetto a tali barriere.

Al parametro M, infine possono essere aggiunti i numeri 0 o 1 a seconda che il tumore non abbia causato o abbia causato metastasi.

In base alla combinazione di questi tre parametri si definisce lo stadio del tumore secondo Enneking che verrà indicato con numeri romani nel caso dei sarcomi dei tessuti molli trattandosi di tumori maligni.

Un tumore di stadio I ha come parametri fissi G1 (basso grado) e M0 (senza metastasi). T, invece, può essere sia 1 (extracapsulare ma intracompartimentale) sia 2 (extracompartimentale) perciò al numero dello stadio viene aggiunta rispettivamente la lettera A nel primo caso e B nel secondo.

Un tumore di stadio II ha come parametri fissi G2 (alto grado) e M0 (senza metastasi). Analogamente al caso precedente, T può essere sia 1 sia 2 perciò al numero dello stadio si deve aggiungere la lettera o A o B.

Un tumore di stadio III invece è caratterizzato dal parametro M1, indipendentemente da tutte le sue altre caratteristiche (52,53) (Tabella I) (Figura 6).

Tabella I: Surgical Staging System dei tumori maligni muscoloscheletrici secondo Enneking et al.

Stadio	Grado	Definizione	Estensione	Caratteristiche	Metastasi
IA	G1	Basso grado	T1	Intracompartimentale	M0
IB	G1	Basso grado	T2	Extracompartimentale	M0
IIA	G2	Alto grado	T1	Intracompartimentale	M0
IIB	G2	Alto grado	T2	Extracompartimentale	M0
III	Qualsiasi grado	Metastatico	Qualsiasi sede	Metastasi a distanza	M1

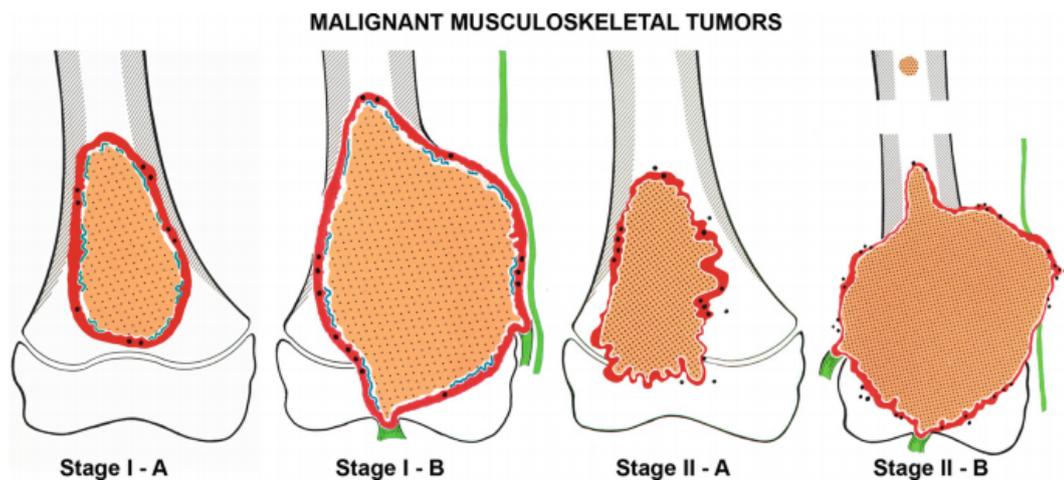


Figura 6: Surgical Staging System dei tumori maligni muscoloscheletrici secondo Enneking et al. (54)

### AJCC

Il sistema sviluppato dall'AJCC è basato sul sistema TNMG cioè utilizza le dimensioni del tumore primitivo e la sua profondità (T), il coinvolgimento dei linfonodi (N), la presenza di metastasi (M) ed il grado del tumore (G) (Tabella II).

Il tumore primitivo è definito:

- T1 se ha dimensioni inferiori ai 5 cm. Si aggiunge la lettera a se è superficiale o b se è profondo;
- T2 se ha dimensioni superiori ai 5 cm. Si aggiunge la lettera a se è superficiale o b se è profondo;
- T3 se coinvolge l'osso, i vasi o i nervi.

La distinzione tra tumore superficiale e profondo è data dai rapporti che esso contrae con la fascia superficiale. Se l'intera neoformazione è al di sopra di tale fascia il tumore è definito superficiale; se invece è totalmente al di sotto di essa o se la infiltra espandendosi da sopra è definito profondo.

Il coinvolgimento linfonodale può essere definito:

- N0: se è assente;
- N1: se è presente.

La presenza di metastasi può essere definita:

- M0: se sono assenti;

- M1: se sono presenti.

Il grado del tumore può essere definito:

- G1: basso (tumore ben differenziato);
- G2: moderato (tumore moderatamente differenziato);
- G3: alto (tumore scarsamente differenziato) (52,54).

Tabella II: stadiazione AJCC

Stadio	Grado	Sito	Metastasi linfonodali	Metastasi a distanza	Definizione
IA	G1	T1	N0	M0	Basso grado senza metastasi
IB	G1	T2	N0	M0	Basso grado senza metastasi
IIA	G2	T1	N0	M0	Grado moderato senza metastasi
IIB	G2	T2	N0	M0	Grado moderato senza metastasi
IIIA	G3	T1	N0	M0	Alto grado senza metastasi
IIIB	G3	T2	N0	M0	Alto grado senza metastasi
IIIC	G1-3	T1-2	N1	M0	Qualsiasi tumore con metastasi linfonodali
IVA	G1-3	T3	N0-1	M0	Tumore che coinvolge l'osso, i vasi o i nervi con o senza metastasi linfonodali
IVB	G1-3	T1-3	N0-1	M1	Qualsiasi tumore con metastasi a distanza

## FOLLOW-UP

Il follow up dei pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli prevede come test di imaging: risonanza magnetica con mezzo di contrasto del sito tumorale e tomografia computerizzata senza mezzo di contrasto o radiografia del torace. Nello specifico, il primo di questi test ha l'obiettivo di diagnosticare precocemente una recidiva locale, mentre il secondo permette di svelare eventuali metastasi polmonari tipiche dei sarcomi dei tessuti molli. La risonanza magnetica cerebrale e la TC dell'addome invece non sono raccomandate a meno che il paziente non sia sintomatico essendo le metastasi in tali sedi più rare. La maggior parte delle recidive sono causate da sarcomi dei tessuti molli di alto grado e si manifestano nei primi due anni di sorveglianza perciò sono dette "precoci".

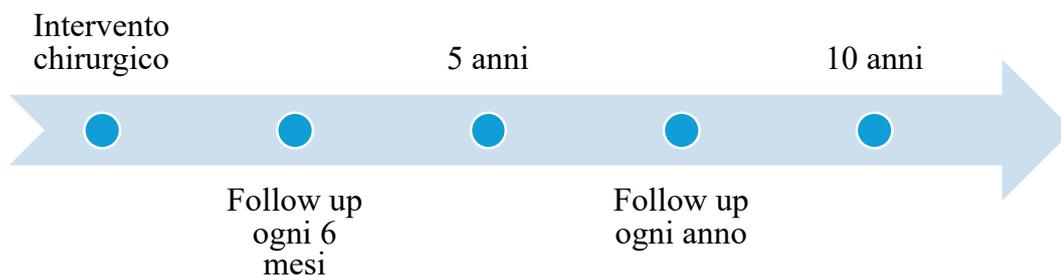


Figura 7: follow up dei sarcomi di basso grado

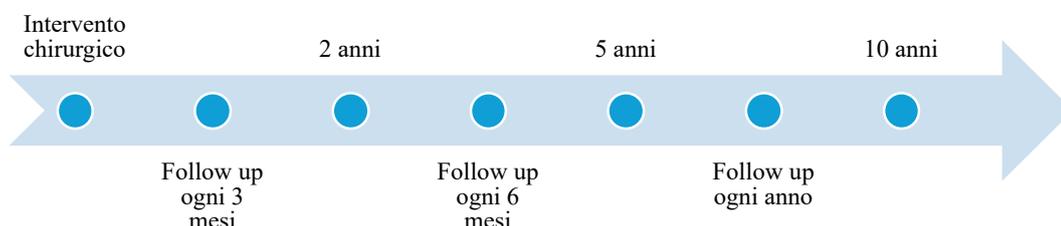


Figura 8: follow up dei sarcomi di alto grado

Per i sarcomi dei tessuti molli di basso grado nella pratica clinica i test di imaging e la visita di controllo vengono svolti ogni 6 mesi per i primi 5 anni per proseguire poi con cadenza annuale fino ai 10 anni. Per i sarcomi dei tessuti molli di alto grado invece si monitorano i pazienti ad intervalli di 3 mesi per i primi 2 anni, 6 mesi fino ai 5 anni e poi annualmente fino al raggiungimento del decimo anno (Figura 7) (Figura 8).

Il follow up dei pazienti facenti parte dello studio è stato svolto seguendo questi ultimi intervalli e ogni visita ambulatoriale prevedeva l'aggiornamento dell'anamnesi del paziente, l'esame obiettivo e l'analisi dei nuovi esami strumentali rapportandoli anche ai precedenti. Il tempo di follow up di ciascun paziente è stato definito come il tempo trascorso dalla data dell'intervento fino a quella dell'ultima visita, dell'ultimo colloquio telefonico o del decesso.

Per la definizione dei risultati oncologici si è fatto ricorso a quattro categorie:

- I pazienti che risultavano senza segni clinici o radiologici di malattia all'ultima valutazione clinica, cioè erano liberi da malattia, sono stati

definiti NED (No Evidence of Disease). I pazienti che avevano presentato una recidiva locale che poi era stata completamente asportata sono stati ulteriormente classificati utilizzando la dicitura NED-rl, mentre coloro che avevano sviluppato metastasi che poi erano state completamente eradiccate sono stati classificati con la dicitura NED-m. Infine, coloro che rientravano in entrambe queste categorie sono stati definiti NED-rl+m.

- I pazienti che all'ultimo controllo presentavano la malattia sono stati definiti AWD (Alive With Disease).
- I pazienti liberi da malattia e deceduti per altre patologie sono stati definiti DOD (Dead of Other Disease)
- I pazienti deceduti per la progressione della neoplasia sono stati definiti DWD (Dead With Disease)

## **ANALISI CHIRURGICA**

### **Margini chirurgici**

Il trattamento gold standard per tutti i pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli delle estremità localizzati e di tipo adulto è la chirurgia con margini ampi. Essa può essere combinata alla radioterapia e ha come scopo il controllo locale della malattia, che oggi si raggiunge nel 90% dei casi a 5 anni. Inizialmente i sarcomi dei tessuti molli delle estremità localizzati venivano gestiti principalmente con l'amputazione dell'arto colpito. Attualmente, invece, si è osservato che tale procedura è totalmente equivalente all'escissione della lesione con margini ampi eventualmente associata alla radioterapia sia in termini di sopravvivenza globale sia di prevenzione delle recidive locali.

La qualità della chirurgia effettuata è definita dall'anatomopatologo che, grazie alla marcatura con inchiostro di china delle aree sospette per marginalità sul pezzo di resezione, individua il margine peggiore cioè quello con il tratto più sottile di tessuto sano.

Si possono dunque distinguere margini chirurgici intralesionali, marginali, ampi e radicali.

In genere si parla di margini chirurgici adeguati quando sono radicali o ampi e di margini chirurgici non adeguati quando, invece, sono marginali o intralesionali.

Quando ci si trova ad intervenire in vicinanza di strutture non sacrificabili come vasi o nervi, può essere definito adeguato anche un margine marginale a patto che sia stato previsto durante la pianificazione operatoria.

I margini chirurgici intralesionali, indicati con I, sono quelli che si ottengono quando si entra nella capsula del tumore e lo si rimuove a pezzi lasciandone in sede delle parti macroscopicamente visibili. Sono quei margini che si riscontrano quando viene eseguita un'escissione intracapsulare della massa o quando la massa è asportata con la pseudocapsula interrotta. Essi implicano un rischio di recidiva locale maggiore del 90% perciò di solito sono giustificati solo se il tumore che si sta rimuovendo è benigno.

I margini chirurgici marginali, indicati con M, sono quelli che si ottengono quando la massa tumorale viene rimossa in blocco coperta solamente dalla capsula o dalla pseudocapsula. La linea di separazione tra il tessuto da rimuovere e quello che rimane in sede corrisponde quindi al contorno del tumore in cui potrebbero però essere ancora presenti delle cellule tumorali. In altri termini intervenendo con questi margini potrebbero essere lasciate in sede delle aree microscopiche di neoplasia che potrebbero, nel 40-60% dei casi, essere responsabili della comparsa di una recidiva locale. I margini marginali sono giustificabili solo in rari casi. Ne sono un esempio i tumori a basso grado o quelli che si sviluppano vicini a strutture critiche o quelli la cui resezione con margini ampi implicherebbe l'instaurarsi di deficit funzionali importanti ed irreversibili. In questi ultimi due casi è possibile impostare una radioterapia preoperatoria con l'obiettivo di ridurre il rischio di marginalità e di conseguenza di recidiva locale. Impostare invece una radioterapia postoperatoria non permetterebbe di ottenere gli stessi risultati della radicalità chirurgica.

I margini chirurgici ampi, indicati con W, sono riscontrabili nei casi in cui la massa tumorale venga rimossa in blocco avvolta da uno strato di tessuto sano. È una pratica utilizzata tipicamente per la resezione dei tumori maligni che vengono quindi asportati coperti da una sorta di cuffia di tessuto sano tutto introno. In realtà

si può parlare di margini ampi anche quando, in prossimità di strutture critiche non sacrificabili, il margine è costituito da tessuto di qualità cioè tessuto resistente all'infiltrazione neoplastica. Questo tessuto può corrispondere al periostio, al perinervio, all'avventizia dei vasi o alle fasce muscolari e può avere qualsiasi spessore purché sia microscopicamente negativo. In generale è la qualità del margine più che la sua larghezza a fare la differenza. Ciò significa che è preferibile ottenere un margine costituito dalla fascia o dall'avventizia, anche se più sottile, piuttosto che uno costituito da tessuto muscolare o adiposo, anche se più esteso. Anche con margini chirurgici ampi persiste un minimo rischio di non rimuovere eventuali micrometastasi e di conseguenza di non eliminare completamente la possibilità di una recidiva locale. La combinazione della chirurgia con margini ampi e della radioterapia postoperatoria permette di ridurre tale rischio.

I margini chirurgici radicali, indicati con R, sono riscontrabili nei casi in cui viene rimosso per intero il compartimento anatomico (o i compartimenti anatomici) in cui si colloca la massa tumorale. È frequente che per ottenere un margine radicale l'unica possibilità sia l'amputazione. Si tratta quindi di una pratica che garantisce i migliori risultati in termini oncologici ma lo fa intaccando enormemente la funzionalità dell'arto, che può essere in parte conservata solo con interventi di ricostruzione estremamente complessi. Attualmente si tratta di un tipo di intervento svolto raramente perché si è notato che si può arrivare agli stessi risultati in modo molto meno demolitivo facendo un intervento con margini ampi e associandovi eventualmente la radioterapia. Solamente nei pazienti affetti da un tumore localmente avanzato, ma con estensione limitata al suo compartimento d'origine potrebbe essere giustificato un intervento di questo tipo.

Infine, con la resezione chirurgica, si potrebbero ottenere dei margini ampi ma contaminati. Si formano quando durante l'intervento è stata esposta la massa tumorale e successivamente il chirurgo ha allargato i margini di resezione rimuovendo i tessuti potenzialmente contaminati dalle cellule tumorali. È indispensabile che l'anatomopatologo venga informato di quanto verificatosi durante l'intervento perché altrimenti non avrebbe modo di accorgersi della possibile contaminazione avvenuta. Nel referto verrà riportata allora la dicitura

“margine ampio ma con possibile contaminazione”. Il fatto di avere un margine contaminato implica un aumento del rischio di sviluppare recidive locali.

Il margine chirurgico è l'unico fattore prognostico modificabile che il chirurgo può controllare durante il trattamento di un sarcoma dei tessuti molli delle estremità (55).

Da uno studio del gruppo scandinavo per la ricerca sui sarcomi che ha analizzato gli outcome associati ai diversi margini chirurgici ottenuti in 185 resezioni di tumori di grado III e IV delle estremità è emerso un controllo tumorale locale totale del 91% (168 su 185) ad un tempo medio di 47 mesi. Suddividendo i pazienti in funzione dei margini chirurgici ottenuti è emerso un controllo tumorale locale del 100% in coloro che erano stati sottoposti ad amputazione radicale o ampia, del 96% in coloro che erano stati sottoposti a escissione radicale, del 92% in coloro che erano stati sottoposti a escissione ampia, del 90% in coloro che erano stati sottoposti ad escissione marginale combinata a radioterapia e del 63% in coloro che erano stati sottoposti alla sola escissione marginale (seguita da allargamento). Si può affermare quindi che il rischio di recidiva locale fosse 13 volte maggiore nei pazienti in cui si erano ottenuti margini marginali rispetto a quelli in cui si erano ottenuti margini radicali. Non sono state individuate però differenze statisticamente significative della sopravvivenza dei pazienti in funzione dei diversi margini (56).

Similmente da uno studio più recente di Dickinson et al. svolto su una popolazione di 303 pazienti è emerso che l'estensione del margine chirurgico e il rischio di sviluppare metastasi a distanza non erano correlati tra loro in modo clinicamente o statisticamente significativo. Al contrario, la presenza di un margine chirurgico contaminato o più piccolo di 1mm portava ad un tasso significativamente maggiore di recidive locali. Margini più spessi di 1mm invece erano associati ad outcome soddisfacenti, cioè a bassi tassi di recidive locali. In termini di sopravvivenza globale il fatto di avere un margine ampio ma contaminato implicava un aumentato tasso relativo di mortalità. Tuttavia, quando il margine non era contaminato, anche se più piccolo di 1mm non c'erano variazioni di sopravvivenza globale.

Molti sono stati nel tempo gli autori che hanno dimostrato come il tipo di margine ottenuto durante l'intervento chirurgico impatti sulla probabilità di sviluppare una recidiva locale e di conseguenza sulla prognosi dei pazienti. L'effetto dei diversi tipi di margine sul rischio di sviluppare metastasi e sulla sopravvivenza globale è meno chiaro con svariati fattori di rischio che influenzano ciascuno di questi outcome (57).

Si è osservato che il myxofibrosarcoma ha un pattern di crescita caratterizzato dalla spiccata capacità di infiltrare i tessuti circostanti. Questa sua caratteristica giustifica sia l'alto tasso di margini positivi riscontrati (28–44%) sia l'alto tasso di recidive locali (28–60%) (55).

È frequente nella pratica clinica incorrere in casi di sarcomi dei tessuti molli delle estremità escissi in modo inadeguato cioè come se fossero delle lesioni benigne. Tali procedure sono definite come escissioni non pianificate o “whoops procedures” e sono molto più frequenti quando i pazienti vengono gestiti in centri non di riferimento (7).

Una larga parte dei pazienti che si rivolgono ai centri di riferimento per la cura dei sarcomi lo fa solamente dopo essere stata sottoposta ad un'inadeguata escissione della massa, evento che si verifica in una percentuale di casi che varia dal 19% al 53%. Un recente studio ha dimostrato che l'83% dei pazienti che erano andati incontro ad un'escissione inadeguata di un sarcoma dei tessuti molli delle estremità ad alto rischio presentava malattia residua ed è stato sottoposto quindi ad una re-escissione. Questo secondo intervento però implicava una maggiore necessità di ricorrere a pratiche quali amputazioni o ricostruzioni complesse. Solitamente la raccomandazione è quella di sottoporre questi pazienti ad una ristadiatione del tumore seguita da un trattamento chirurgico di radicalizzazione che prevede l'escissione di tutta la zona della cicatrice chirurgica e dei tessuti contigui per arrivare alla radicalità. In alcuni pazienti si può poi svolgere della radioterapia adiuvante.

L'iniziale trattamento inadeguato non sembra impattare sui risultati funzionali o sulla prognosi del paziente, infatti, con la radicalizzazione si riescono a riallineare

la sopravvivenza globale ed il rischio di sviluppare recidive locali e metastasi di questi pazienti con quelli di coloro che erano stati sottoposti al trattamento corretto fin da subito (55,58,59).

### **ANALISI STATISTICA**

Per raccogliere ed ordinare i dati di ciascun paziente coinvolto nello studio si sono utilizzati dei fogli di calcolo Excel. I documenti così ottenuti sono stati poi impiegati nell'analisi dei dati stessi. Le variabili continue sono state espresse mediante la loro media, mentre quelle categoriche come percentuali. Esempi di variabili continue facenti parte dello studio sono: l'età del paziente alla diagnosi o al momento dell'intervento, le dimensioni delle masse (diametri e volumi) e il tempo di follow-up. Alcune di quelle categoriche sono invece: il sesso del paziente, la localizzazione del sarcoma, il tipo di intervento chirurgico, le terapie pre o post-operatorie impostate, l'eventuale decesso del paziente e la presenza o meno di metastasi, di recidive o di complicanze. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con dati mancanti e coloro che presentavano un sarcoma dell'osso.

Al momento della definizione della sopravvivenza globale e della sopravvivenza libera da malattia si sono considerati come end-point: recidive locali, metastasi e decessi causati dalla neoplasia.

La sopravvivenza è stata descritta mediante curve di Kaplan Meier e per testare l'ipotesi nulla, cioè che le due distribuzioni dei tempi di sopravvivenza fossero uguali, si è applicata una tecnica non parametrica detta log-rank test. Il nesso tra le variabili è stato indagato con l'Independent T-test. La significatività statistica è stata accettata per valori di p minori di 0.05 ed è stato utilizzato il programma MedCalc. (60).

### **ANALISI ANATOMOPATOLOGICA**

Nella popolazione di questo studio gli istotipi tumorali più comunemente riscontrati sono stati:

1. Sarcoma pleomorfo indifferenziato
2. Liposarcoma
3. Mixofibrosarcoma

4. Leiomioma
5. Sarcoma sinoviale
6. Rhabdomyosarcoma
7. Fibrosarcoma
8. Angiosarcoma epitelioide
9. Tumore maligno delle guaine nervose periferiche

### 1. **Sarcoma pleomorfo indifferenziato**

Vengono definiti come sarcoma pleomorfo indifferenziato i tumori mesenchimali maligni di alto grado costituiti da cellule pleomorfe il cui istotipo non può essere identificato con lo studio morfologico, immunohistochimico, ultrastrutturale e genetico-molecolare. Nonostante i grandi progressi nella caratterizzazione molecolare dei sarcomi quella del sarcoma pleomorfo indifferenziato è la categoria più grande di sarcomi dell'adulto. In passato era denominato istiocitoma fibroso maligno, ma attualmente questa dicitura non è più in uso perché la categoria comprendeva oltre ai tumori indifferenziati anche altri che sono stati riclassificati con studi di immunohistochimica o molecolari. La classificazione dei tumori dei tessuti molli della WHO del 2020 inserisce il gruppo dei tumori indifferenziati/inclassificati di cui fa parte il sarcoma pleomorfo indifferenziato nel gruppo dei tumori a differenziazione incerta. Oltre ai tumori pleomorfi, dell'insieme dei tumori indifferenziati, fanno parte anche i tumori a cellule fusate, a cellule rotonde ed epitelioidi (61).

La maggior parte dei tumori è aneuploide, con modifiche cromosomiche multiple strutturali e numeriche. Numerosi oncogeni possono giocare un ruolo nella patogenesi tra cui: SAS, TP53, RB1 e CDKN2A.

**Epidemiologia:** costituisce il 20% di tutte le diagnosi di sarcoma dei tessuti molli e colpisce tipicamente gli adulti di mezza età o più anziani. È l'istotipo di sarcoma più frequente dopo i 40 anni anche se sono stati segnalati casi a qualsiasi età. La popolazione maschile risulta più frequentemente colpita rispetto a quella femminile, nello specifico i maschi bianchi sono risultati più frequentemente colpiti rispetto alla controparte di colore (62).

**Localizzazione:** nella metà dei casi insorge nella fascia profonda o nei muscoli scheletrici degli arti inferiori, in particolare a livello della coscia.

**Clinica:** generalmente si tratta di grandi masse carnose, non capsulate, di colorito variabile (grigio-biancastro, rosso-marrone o giallastro) e che possono crescere fino a raggiungere notevoli dimensioni (10-20 cm) a seconda del compartimento anatomico in cui si formano. Spesso è completamente asintomatico e non provoca lesioni cutanee superficiali (62).

**Radiografia:** la massa può rendersi evidente come un'ombra opaca che disloca le strutture adiacenti. In alcuni casi (9%) si possono individuare delle aree curvilinee o puntiformi di calcificazione del tessuto neoplastico. Il tumore può indurre visibili reazioni periostali ed erosioni della corticale, tanto che un'eventuale scintigrafia ossea risulterebbe positiva in tale sede.

**Angiografia:** le frequenti aree di necrosi che caratterizzano il sarcoma pleomorfo indifferenziato sono individuate come delle aree avascolari. In genere non si osserva un'infiltrazione dei vasi principali, ma una loro compressione poiché vengono incorporati dalla massa.

**TC:** ha densità molto simile o minore di quella dei muscoli adiacenti e, se è presente abbondante materiale necrotico, emorragico o mixoide, si vedono eterogenee aree di minore densità. La componente di tessuto solido dimostra un intenso enhancement e nel 15-20% dei casi sono riconoscibili aree mineralizzate. La parte più interna della massa è costituita da materiale necrotico o emorragico ipodenso, tessuto mixoide e cavità delimitate da una parete e contenenti del fluido, facilmente confondibili con degli ematomi.

**RMN:** è la tecnica di imaging gold standard dato che è la migliore nella stadiazione locale del tumore. Il sarcoma pleomorfo indifferenziato tipicamente è ben circoscritto e localizzato all'interno o adiacente ad un muscolo ed esercita effetto massa sulle strutture circostanti a causa del suo abbondante volume già alla diagnosi. In T1 dimostra un'intensità di segnale tra bassa ed intermedia, simile a quella del muscolo adiacente. Assume aspetto eterogeneo se sono presenti aree emorragiche, calcificate, mixoidi o necrotiche (caratterizzate da aspetto scuro al centro e intenso enhancement periferico). In T1 con mezzo di contrasto (con gadolinio) le componenti solide manifestano

un'ingente captazione. In T2 l'intensità di segnale della massa è tra intermedia ed alta e compare eterogeneità se sono presenti necrosi, emorragie, calcificazioni o tessuto mixoide. Eventuali setti di collagene presentano bassa intensità di segnale sia in T1 sia in T2 (63).

**Anatomia patologica:** 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 (*Figura 9*). Nello specifico si possono distinguere quattro sottotipi di sarcoma pleomorfo indifferenziato:

- *Variante polimorfa-storiforme:* è la più comune (70% dei casi), è macroscopicamente contraddistinta da un colorito bianco-grigiastro ed eventuali aree necrotiche, è microscopicamente caratterizzata da prevalente polimorfismo, cellule atipiche con nuclei ipercromici, cellule giganti multinucleate, grossi nucleoli e abbondanti figure mitotiche, tra cui quelle atipiche. È frequente il riscontro di un pattern storiforme, cioè a spirali intrecciate irregolarmente, simili a quelle di una stuoia di paglia, come conseguenza della disposizione delle cellule neoplastiche intorno ad aree eosinofile e vasi. Tale struttura può essere più evidente nei tumori secernenti grandi quantità di collagene. All'osservazione microscopica si possono riconoscere anche cellule schiumose, istiociti ed una reazione infiammatoria cronica.
- *Variante mixoide:* attualmente è più di frequente denominata come mixofibrosarcoma ed è la seconda più comune poiché copre il 20% dei casi. Macroscopicamente è caratterizzata dal colorito rosso-marrone, dall'aspetto solido e dalla possibile presenza di una pseudocapsula e di aree cistiche. È caratterizzata da stroma mixoide riccamente vascolarizzato formato da istiociti disposti a costruire dei cordoni nelle zone solide e da aree cistiche emorragiche simili alle cisti ossee aneurismatiche. Le lacune vascolari non hanno una parete endoteliale a delimitarle, ma solamente delle cellule infiammatorie. È tipico, inoltre, il riscontro all'immunoistochimica di una

positività alla vimentina. Ha una prognosi migliore rispetto alle altre varianti con possibilità di lunghe sopravvivenze e tende a recidivare localmente invece che a metastatizzare.

- *Variante a cellule giganti osteoclasto-simili*: macroscopicamente è multinodulare, ha colorito bianco-grigiastro, può presentare regioni emorragiche. Microscopicamente si riconoscono numerose cellule giganti simil-osteoclastiche e talora una focale componente osteoide.
- *Variante infiammatoria*: è la meno frequente e macroscopicamente è contraddistinta dal colorito giallastro. Si osserva prevalentemente nella cavità addominale (retroperitoneo) ed è caratterizzata dalla presenza di un ricco infiltrato infiammatorio costituito sia da linfociti che da granulociti, e da una cospicua componente di cellule xantomatose maligne. Per il resto è analoga alla variante polimorfa con pattern storiforme. È quasi sempre caratterizzata da elevata aggressività.

**Decorso e staging:** frequentemente è un sarcoma di alto grado, con prognosi che dipende dal grado di atipia citologica, dall'attività mitotica e dal grado di necrosi. La prognosi, che solitamente è infausta, risulta più compromessa quando la sede del tumore primitivo è prossimale o retroperitoneale rispetto a quando è distale. Lo stadio in cui più di frequente si rileva il tumore alla diagnosi è il IIB, ma è comune anche il III, caratterizzato dal coinvolgimento polmonare o linfonodale.

Il 5% dei pazienti presenta metastasi già alla diagnosi. Quasi la metà dei pazienti sviluppa recidiva locale dopo l'intervento chirurgico e le metastasi si sviluppano nel 30-50% dei casi soprattutto a livello polmonare (90%). Altre sedi di metastasi anche se meno frequenti sono le ossa (9%) ed il fegato (1%). La sopravvivenza globale a 5 anni è di circa il 50%.

**Trattamento:** sono tumori aggressivi che vengono trattati con la chirurgia e la chemioterapia post-operatoria e/o la radioterapia neoadiuvante. La chirurgia consiste in un'escissione della neoformazione con margini ampi o radicali. La radioterapia neoadiuvante, che si dimostra efficace in un 50% dei pazienti, ha gli obiettivi, attraverso l'induzione di un rimpicciolimento della massa, di far

diventare il tumore asportabile chirurgicamente e di rendere le resezioni più agevoli possibile.

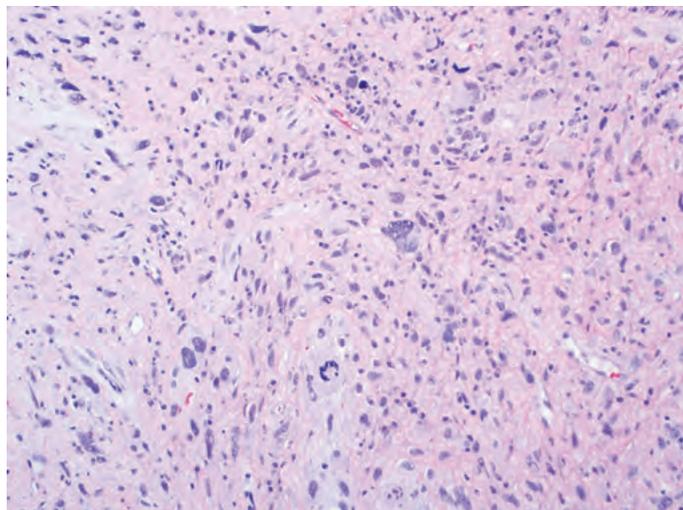


Figura 9: sarcoma pleomorfo indifferenziato che mostra cellule fusate anaplastiche e cellule poligonali

## 2. **Liposarcoma**

Tumore maligno con differenziazione adiposa. Dal punto di vista macroscopico si presenta con masse anche voluminose il cui aspetto (lipoma simile, gelatinoso o francamente sarcomatoso) varia nei diversi sottotipi in relazione alla proporzione di tessuto adiposo, mucinoso e fibroso presenti. In termini microscopici, invece, tutti i sottotipi possono contenere dei lipoblasti che non devono essere considerati né necessari né sufficienti per la diagnosi.

**Epidemiologia:** costituisce il 25% di tutte le diagnosi di sarcoma dei tessuti molli, è il più frequente nell'età adulta e colpisce principalmente le persone tra i 50 e i 60 anni. Quando localizzato agli arti è più frequente nella popolazione maschile.

**Localizzazione:** nei tessuti molli profondi delle porzioni prossimali degli arti e nel retroperitoneo. È la più comune neoplasia dei tessuti profondi della coscia e del retroperitoneo. Può formarsi anche a livello di inguine e cavo popliteo, ma non colpisce collo, mani e piedi.

**Clinica:** neoformazione che si colloca nei tessuti profondi, che tende a crescere lentamente ma che può diventare anche molto grande. Il 10-15% dei

pazienti lamenta dolore, limitazioni funzionali, edema dell'arto e un senso di tensione nell'area colpita. Si tratta di sintomi che compaiono dopo un lungo periodo di latenza per il fatto che la massa, aumentando di volume, finisce per comprimere le strutture circostanti come i nervi ed i tronchi venosi. Al contrario, quando la lesione si sviluppa nel retroperitoneo è più frequente che i pazienti si presentino all'osservazione medica con occlusione intestinale, idronefrosi o edema bilaterale agli arti inferiori.

**Radiografia:** le neoformazioni composte da una maggiore quantità di tessuto adiposo, cioè quelle meglio differenziate, tendono a mostrarsi come delle aree radiotrasparenti molto diverse dai muscoli adiacenti e si possono osservare anche delle calcificazioni. Le lesioni contenenti minori quantità di tessuto adiposo, cioè quelle meno differenziate, hanno invece maggiore densità e di conseguenza risultano meno evidenti.

**Angiografia:** essendo tipica di questi sarcomi una massiva attivazione del processo di neo-angiogenesi non solo all'interno della massa ma anche nello spazio peri-tumorale la zona risulta fortemente vascolarizzata.

**TC:** può presentare tre distinti pattern in base all'ammontare del tessuto adiposo nel tumore e alla sua distribuzione:

- solido: ha radiodensità maggiore di +20 HU;
- misto: si alternano aree con radiodensità inferiore ai -20 HU e aree con radiodensità maggiore ai +20 HU;
- pseudocistico: radiodensità omogeneamente compresa tra -20 e +20 HU.

Dato che in TC la variante ben differenziata risulta ben delimitata e quindi estremamente affine ad un lipoma si possono cercare dei reperti che permettono di fare diagnosi differenziale tra i due:

- radiodensità disomogenea della lesione con abbondante tessuto molle all'interno della massa di tessuto adiposo;
- cattiva separazione dalle strutture adiacenti;
- evidenze di infiltrazioni o invasioni delle strutture adiacenti;
- calcificazioni.

In TC la variante mixoide presenta aspetto cistico cioè non omogeneo, con una capsula a delimitarla e dei setti all'interno.

**RM:** l'aspetto della lesione varia in funzione del suo grado e della quantità di tessuto adiposo presente. Se la massa risulta avere bassa intensità di segnale in T1 e alta in T2 è probabile che si tratti di un tumore poco differenziato. Il sottotipo mixoide, ad esempio, presenta un segnale di intensità omogenea bassa in T1 (perciò la massa risulta scura) e alta in T2 (perciò la massa risulta bianca). In T2 è tipico osservare un'importante captazione del mezzo di contrasto mentre in T1 delle sottili strisce chiare che risaltano rispetto al resto della lesione che appare scura. Si può osservare infine una reazione periostale in quei casi in cui la neoplasia è a stretto contatto con la corticale dell'osso o la erode.

**Anatomia patologica:** macroscopicamente la massa si presenta multilobulata e con una pseudocapsula discontinua per la presenza di noduli tumorali. Non è raro si formino anche dei noduli satellite. Dal punto di vista istologico si distinguono quattro sottotipi morfologici:

- *ben differenziato o lipoma-like:* a livello delle estremità è conosciuto come tumore lipomatoso atipico. È caratterizzato da un cromosoma gigante o cromosoma ad anello soprannumerario con amplificazione della regione 12q14-15 che comprende i geni MDM2 e CDK4. La proteina MDM2 è coinvolta nella regolazione dei segnali della crescita e della sopravvivenza cellulare, in parte mediante l'inibizione della p53. CDK4 è un fattore di regolazione che favorisce la progressione del ciclo cellulare. In genere raggiunge i 5-10 cm di diametro sebbene a livello retroperitoneale possa raggiungere dimensioni gigantesche (40 cm di diametro e peso superiore ai 20 Kg). Macroscopicamente può somigliare a normale tessuto adiposo o mostrare superfici di taglio fibrotiche o gelatinose. Siccome spesso è composto da ampie aree di grasso maturo, se non adeguatamente campionato, può essere confuso con un lipoma. Possono essere presenti anche aree sclerotiche, aggregati linfoidi prominenti ed infiltrati infiammatori. La sua caratteristica peculiare è la presenza di cellule stromali

neoplastiche atipiche con nuclei ampi, irregolari e ipercromatici nello stroma collagenico che circonda gli adipociti maturi. Di conseguenza, alla valutazione microscopica, è differenziabile dal lipoma per la presenza di bande di collagene, polimerismo degli adipociti, presenza di elementi fusiformi a nucleo ipercromatico, nonché per la presenza di lipoblasti. Il liposarcoma ben differenziato a seconda delle sue caratteristiche morfologiche può a sua volta essere suddiviso in quattro sottotipi:

- *lipoma-like*: formato da tessuto adiposo maturo avvolto da collagene. È il più diffuso e va in diagnosi differenziale con i lipomi;
  - *sclerosante*: caratterizzato da maggiore quantità di collagene e più comunemente localizzato nel peritoneo. Si pone in diagnosi differenziale con il tessuto cicatriziale;
  - *infiammatorio*: contraddistinto da massivo infiltrato infiammatorio tanto che va in diagnosi differenziale con un'infezione del tessuto adiposo;
  - *a cellule fusiformi*: presenta uno stroma mixoide e fibroso in cui sono incastrate delle cellule fusate.
- *Mixoide/a cellule rotonde*: traslocazione tra il cromosoma 12 ed il 16 t(12;16)(q13, p11) in cui il gene TLS/FUS sul cromosoma 16 si fonde con il gene DDIT3 sul cromosoma 12. Il gene TLS/FUS sintetizza una nuova proteina che lega l'RNA con una certa omologia con la proteina EWS del sarcoma di Ewing, mentre la proteina DDIT3 è un repressore della trascrizione. Molto spesso insorge nella porzione prossimale delle estremità (30-35%) ed è estremamente raro nel retroperitoneo. Il liposarcoma mixoide a cellule rotonde è un unico istotipo di sarcoma dei tessuti molli che può però presentarsi o in forma totalmente mixoide o con una variabile percentuale di cellule rotonde. Si tratta di due momenti diversi dell'evoluzione di una medesima neoplasia, tanto che sono caratterizzati da diverso grado di aggressività. A dimostrare ciò sono le identiche mutazioni geniche che si possono osservare sia nella forma mixoide pura sia in quella a cellule rotonde. Le forme puramente mixoidi sono neoformazioni ipocellulari, con rare mitosi, 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. Lo stroma mixoide è caratterizzato da un'abbondante quantità di mucopolisaccaridi ricchi di acido ialuronico. Nello stroma mixoide si possono trovare cellule multivacuolate sferiche e fusate stellate. I lipoblasti sono presenti in numero variabile ed in diverse fasi del differenziamento adipocitico da piccoli precursori rotondi dell'adipocita a lipoblasti univacuolati ad "anello con castone" fino agli adipociti maturi. Tale pattern ricorda per certi versi il grasso fetale. Le aree a cellule rotonde sono caratterizzate da alta cellularità, con aspetto indifferenziato delle stesse e notevole riduzione della trama vascolare. La quantità di cellule rotonde è variabile, ma in alcuni casi arriva ad occupare l'intera neoplasia.

- *Pleomorfo*: cariotipo complesso senza anomalie genetiche riproducibili. È responsabile del 20% delle diagnosi di liposarcoma. Macroscopicamente appare soffice o gelatinoso con necrosi, emorragie e aree cistiche. Ha un aspetto istologico simile a quello del sarcoma pleomorfo indifferenziato, infatti, è costituito da cellule anaplastiche con nuclei bizzarri e quantità variabili di adipociti immaturi (lipoblasti). All'immunoistochimica è tipico il riscontro di positività per S-100. Tale reperto si rende utile per individuare dei lipoblasti multivacuolati quando la differenziazione adipocitica non è omogenea e di conseguenza può sfuggire all'osservazione.
- *Dedifferenziato*: Una piccolissima 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. Sono tipiche la presenza di numerose mitosi, l'alternarsi di aree ben differenziate e poco differenziate e un'aumentata espressione di CDK4 ed MDM2 all'immunoistochimica (*Figura 10*).

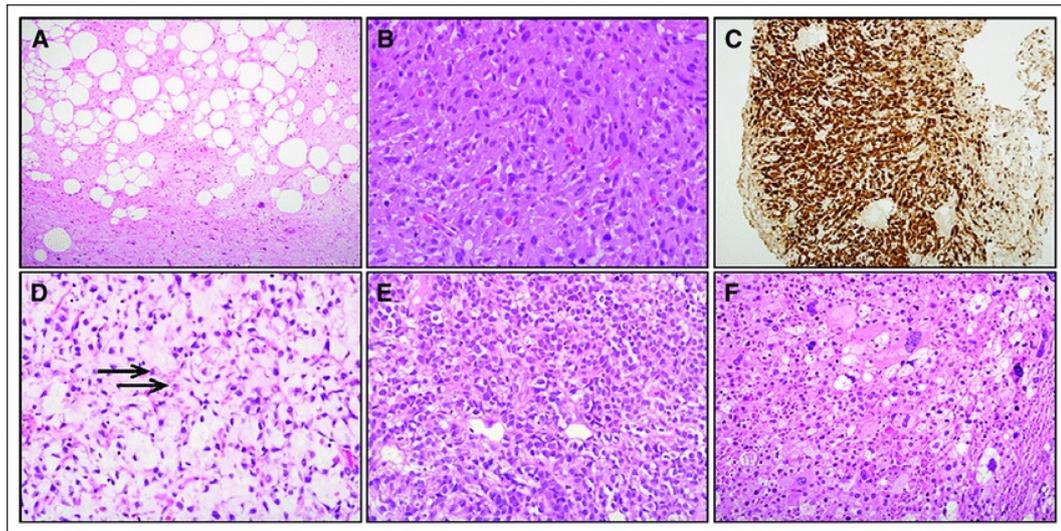


Figura 10: (A) liposarcoma ben differenziato in ematossilina-eosina. (B) liposarcoma dedifferenziato in ematossilina-eosina. (C) liposarcoma dedifferenziato all'immunohistochimica per CDK4. (D) liposarcoma mixoide in ematossilina-eosina. Le frecce indicano piccoli lipoblasti con citoplasma vacuolato. (E) liposarcoma mixoide nella variante a cellule rotonde in ematossilina-eosina. (F) liposarcoma pleomorfo in ematossilina-eosina (64)

**Decorso e staging:** tutti i tipi di liposarcoma recidivano localmente e spesso ripetutamente se non vengono opportunamente asportati.

- *Il liposarcoma ben differenziato:* è l'istotipo più frequente (50% dei casi), è un tumore maligno ma di basso grado, tanto che alla diagnosi nella maggior parte dei pazienti è in stadio IA. È ben curabile (soprattutto quando è superficiale), è relativamente indolente, non metastatizza praticamente mai, ma può generare recidive locali nel 10-15% dei casi.
- *Il liposarcoma mixoide/a cellule rotonde* è il secondo istotipo più comune e colpisce in età più precoce. La prima forma mostra un grado di malignità intermedio e la seconda alto. Alla diagnosi spesso vengono stadiati come IA, ma hanno la capacità di evolvere raggiungendo stadi maggiori. Hanno comportamento biologico molto diverso dato che il mixoide “puro” recidiva nel 30-50% dei casi, e solo eccezionalmente metastatizza, mentre quando è presente una componente a cellule rotonde maggiore del 25%, le recidive sono più frequenti (85%) e le metastasi la regola, perciò, la prognosi è peggiore. Tipiche sono però le metastasi in sedi extrapolmonari, tra cui i tessuti molli intra-addominali (retroperitoneo) o extra-addominali e le ossa (65).

- *Il liposarcoma pleomorfo* è il più raro, aggressivo, si presenta come sarcoma di alto grado in stadio IIB alla diagnosi, metastatizza frequentemente e ha la prognosi peggiore con meno del 20% di sopravvivenza a 5 anni (rispetto al 70% del ben differenziato e del mixoide).
- *Il liposarcoma dedifferenziato* come il precedente è un sarcoma di alto grado che alla stadiazione iniziale spesso risulta IIB. Di conseguenza tende a causare recidive precoci e metastasi frequenti.

**Trattamento:** è raccomandata un'escissione della neoformazione con margini chirurgici ampi o radicali. Nel caso del liposarcoma pleomorfo e di quello dedifferenziato si può impostare della radioterapia che risulta però estremamente utile nella variante mixoide. Nei casi di liposarcoma pleomorfo si è dimostrata efficace la chemioterapia a base di Ifosfamida, mentre per il mixoide metastatico si preferisce la Trabectedina (30).

### 3. Mixofibrosarcoma

Tumore maligno di tipo fibroblastico caratterizzato da: variabile quantità di stroma mixoide, pleomorfismo nucleare e vascolarizzazione curvilinea. Ha consistenza gelatinosa. Nella classificazione della WHO del 2020 è utilizzato come sinonimo di istiocitoma fibroso maligno di tipo mixoide.

**Epidemiologia:** è uno dei più frequenti sarcomi delle parti molli nell'anziano. Infatti, è comune nella fascia d'età compresa tra i 60 e gli 80 anni ed è raro sotto i 30 anni. Nella popolazione maschile si osserva un'incidenza lievemente maggiore.

**Localizzazione:** le braccia e le gambe sono i siti in cui si sviluppa con maggior frequenza. In quei rari casi dove ha localizzazione retroperitoneale o nella cavità addominale è probabile si tratti in realtà di un liposarcoma dedifferenziato. Più comunemente (50% dei casi) si sviluppa nel tessuto molle sotto la pelle, cioè il derma ed il tessuto sottocutaneo, mentre più raramente (33% dei casi) può localizzarsi anche nel muscolo o nella fascia.

**Clinica e imaging:** tipicamente la neoformazione è asintomatica e tende ad ingrandirsi lentamente e ad infiltrare i tessuti sani circostanti. I pazienti affetti da sindrome di Werner hanno un maggior rischio di svilupparlo nel corso della

loro vita ed è associato anche alla sindrome di Miur-Torre. Alla RMN si rende visibile come una massa eterogenea. La componente mixoide mostra un segnale basso o intermedio nelle sequenze pesate in T1. Le componenti solide e mixoidi mostrano segnale elevato in T2 e STIR. La componente mixoide non capta mezzo di contrasto, mentre quella solida mostra enhancement in T1 con il gadolinio. Si può osservare un segnale anomalo che si infiltra lungo la fascia detto “tail sign”.

**Anatomia patologica:** Nelle sedi 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. Microscopicamente è formato da cellule fusiformi circondate da tessuto connettivo mixoide ricco di acido ialuronico. L'aspetto e la numerosità delle cellule neoplastiche variano in funzione del grado del tumore. Nei tumori di basso grado le cellule sono poche, lunghe e sottili, con nuclei ipercromici, con citoplasma mal definito e con mitosi poco frequenti. Nei tumori di alto grado al contrario sono grandi, fortemente anomale, con svariate forme e dimensioni e raccolte in vasti fasci che occupano la gran parte del volume tumorale. Sono frequenti le figure mitotiche, tra cui anche quelle atipiche. In alcuni casi si possono isolare nel campione gli “pseudolipoblasti” cioè delle cellule tumorali fibroblastiche che risucchiano materiale mixoide e mucina dallo stroma e lo depositano nel loro citoplasma. Rispetto ai lipoblasti pleomorfi veri e propri caratterizzati da vacuoli perfettamente rotondi, essi ne presentano di irregolari. Nella massa sono compresi infine dei vasi sanguigni curvilinei, sinuosi, lunghi, esili, con pareti sottili e con aggregati di cellule tumorali nello spazio perivascolare (*Figura 11*). All'immunoistochimica è tipico il riscontro di positività per la vimentina. È stata descritta una variante rara di mixofibrosarcoma detta epitelioida per il fatto che è caratterizzata da nidi e fogli di cellule epitelioidi con aree focali normali.

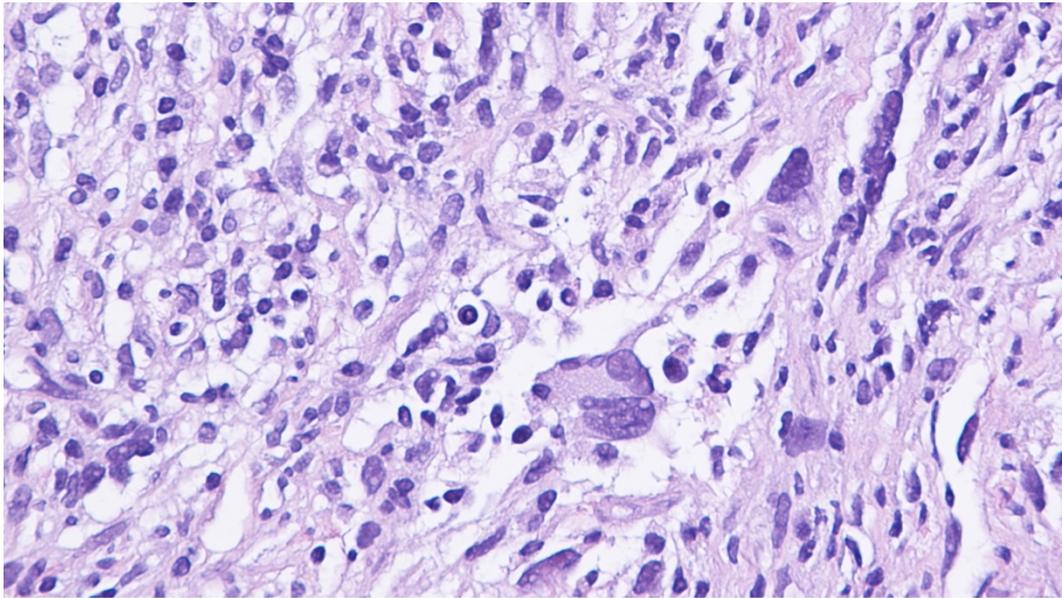


Figura 11: mixofibrosarcoma costituito da cellule fusate di dimensioni variabili in uno stroma mixoide. Si distinguono alcune cellule tumorali grandi e bizzarre (66).

**Decorso e staging:** è caratterizzato da un'elevata aggressività. Il grado istologico del tumore non correla al rischio di sviluppare recidive locali (che compaiono nel 50-60% dei casi), ma alla probabilità di sviluppare metastasi e alla mortalità. Spesso si diffonde per via ematica formando metastasi polmonari. Altre sedi meno frequenti di metastasi sono le ossa ed i linfonodi. Quando una neoplasia di basso grado presenta una recidiva locale essa può essere di grado maggiore del tumore primario. Similmente anche la profondità della massa non influenza il rischio di recidiva, ma quello di metastasi e la mortalità. Le lesioni più profonde, infatti, sono quelle con maggior capacità di generare metastasi e con più alta mortalità.

**Trattamento:** prevede l'escissione chirurgica con margini ampi della neoformazione associata a radioterapia adiuvante ed in alcuni casi anche a chemioterapia. Spesso risulta difficile ottenere dei margini ampi a causa della tendenza del sarcoma a creare degli infiltrati microscopici nei tessuti circostanti. Si rende in alcuni casi necessaria una chirurgia particolarmente demolitiva resa possibile solo dall'impiego di tecniche di ricostruzione di chirurgia plastica. La sopravvivenza a 5 anni è intorno al 60% dei casi.

#### 4. **Leiomioma**

È un tumore maligno formato da cellule fusate differenziate tanto da ricordare quelle del muscolo liscio. Pazienti affetti da sindrome del retinoblastoma ereditario o da sindrome di Li-Fraumeni hanno un maggior rischio di svilupparlo. In base alla sua sede d'origine si possono distinguere una variante retroperitoneale, una cutanea ed una vascolare.

**Epidemiologia:** da solo è responsabile del 10-20% delle nuove diagnosi di sarcoma dei tessuti molli, pertanto, è uno degli istotipi più comuni. Solitamente è di alto grado. La sua incidenza tende ad aumentare con l'età e a raggiungere il picco alla settima decade di vita. La sua distribuzione nella popolazione in funzione del sesso è strettamente correlata alla sua localizzazione, infatti, la maggioranza dei pazienti affetti da leiomioma della vena cava inferiore o del retroperitoneo è femmina. Le forme che originano dai tessuti molli non cutanei, invece, sono più frequenti nella popolazione maschile.

**Localizzazione:** frequentemente si sviluppa nelle estremità, nel retroperitoneo, nell'addome, nella pelvi e nel tronco. Esiste un suo sottotipo che origina, invece, dai grossi vasi, come la vena cava inferiore. Il leiomioma retroperitoneale si espande facilmente per contiguità ad organi quali reni, pancreas e corpi vertebrali. Il leiomioma cutaneo, invece, di frequente si sviluppa nelle zone ricoperte da peli. La forma vascolare, infine, ha dimostrato una predilezione per le vene rispetto alle arterie.

**Clinica:** i sintomi che provoca sono aspecifici e strettamente correlati allo spostamento delle strutture adiacenti alla massa piuttosto che ad una loro infiltrazione. Nello specifico, in associazione al dolore, la variante retroperitoneale può provocare nausea, vomito e perdita di peso, quella cutanea delle anomalie dell'epidermide e quella vascolare edema.

**TC:** utilizzata per studiare le forme che si sviluppano a livello retroperitoneale. La massa generalmente risulta eterogenea, con segnale variabile in funzione della sua aggressività e della presenza o meno di necrosi al centro.

Generalmente la massa risulta scarsamente vascolarizzata ad eccezione del sottotipo vascolare del leiomioma.

**RMN:** utilizzata per studiare le forme che si sviluppano a livello dei tessuti molli delle estremità o del tronco. La lesione risulta disomogenea e nelle sequenze pesate in T1 appare isointensa al muscolo circostante, in T2 senza la soppressione del grasso risulta variabile da intermedia ad ipointensa rispetto al tessuto adiposo circostante e sempre in T2 ma con la soppressione del grasso risulta iperintensa.

**Anatomia patologica:** macroscopicamente la massa risulta carnosa e con colorito variabile dal bianco-grigio al marrone chiaro. Può assumere andamento a spirale e quando voluminosa spesso presenta trasformazione necrotica, cistica od emorragica. All'immunoistochimica è tipico il riscontro di positività ad actina del muscolo liscio, actina pan muscolare, vimentina, caldesmone e desmina. Dal punto di vista microscopico (*Figura 12*) si possono distinguere quattro tipi di leiomioma:

- *Classico:* caratterizzato da numerose cellule fusate con nucleo allungato (a forma di sigaretta) e cospicuo citoplasma fibrillare la cui colorazione in ematossilina-eosina può variare da pallida a marcata. Le cellule sono disposte in fasci lunghi e che si intersecano gli uni agli altri su piani perpendicolari o paralleli a quello di sezione. Alcuni tumori possono mostrare aree storiformi o a palizzata. È presente un moderato pleomorfismo nucleare che può essere focale e facilmente si riconoscono figure mitotiche tra cui alcune di atipiche. Si possono riconoscere aree di fibrosi, ialinizzazione, trasformazione mixoide e necrosi.
- *Pleomorfo:* caratterizzato da cellule pleomorfe con o senza abbondante citoplasma eosinofilo o fibrillare che occupano una parte superiore al 66% della massima superficie di taglio del tumore. La classica componente fascicolata del leiomioma occupa, invece, meno del 33% di tale superficie. In più del 50% dei casi si osserva un pattern storiforme. Possono essere presenti anche aree di ialinizzazione dello stroma, infiltrato infiammatorio cronico e aree che somigliano ad un mixofibrosarcoma.

- *Mixoide*: più del 50% del tessuto esaminato è occupato da stroma mixoide e le cellule tumorali sono principalmente fusate. Si possono osservare tre diverse architetture: fascicolare, reticolare o microcistica e mixofibrosarcoma simile. Il leiomioma classico è presente sotto forma di aree focali.
- *Dedifferenziato*: mostra le caratteristiche di un leiomioma di basso grado associate ad una discreta componente indifferenziata che manca delle qualità morfologiche e immunofenotipiche che compaiono con la differenziazione miogenica.

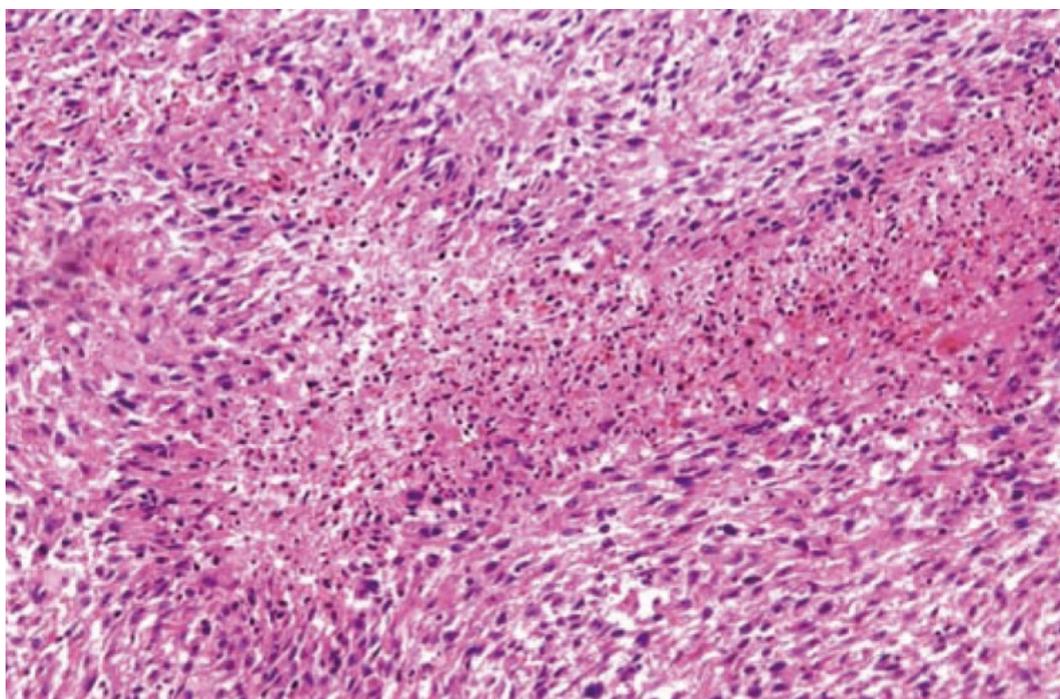


Figura 12: il leiomioma si caratterizza per il fatto di essere costituito da cellule fusate con nuclei a forma di sigaretta. Si riconoscono anche elevata attività mitotica e nuclei pleomorfi (67).

**Decorso e staging:** la variante retroperitoneale è aggressiva e può portare il paziente al decesso anche solamente per via della sua estensione locale, al momento della diagnosi di frequente viene stadiata come IIB e la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti è inferiore al 30%. La variante cutanea, invece, solitamente si diagnostica allo stadio IA o B e garantisce una migliore prognosi, con un rischio del 50% di sviluppare recidiva locale, ma bassissima

probabilità di presentare metastasi. Infine, la forma vascolare risulta IB o IIB alla stadiazione svolta al momento della diagnosi, può generare metastasi nel 50% dei casi e ha quindi una prognosi pessima. In generale si può affermare che il leiomioma causi frequenti recidive locali e metastasi a distanza. La sua via di diffusione principale è quella ematica e oltre a generare le tipiche localizzazioni polmonari può causarne anche altre al fegato e ai tessuti molli. Si tratta del sarcoma che più di frequente genera metastasi cutanee. Ad avere la prognosi peggiore di solito sono le forme che originano nel retroperitoneo e nei grossi vasi. La sopravvivenza globale a 5 anni risulta del 68%.

**Trattamento:** l'escissione chirurgica della massa con margini ampi ha come obiettivo il controllo locale della malattia, che difficilmente si riesce ad ottenere nelle varianti retroperitoneale e vascolare viste le grandi dimensioni che le masse possono raggiungere. Il risultato chirurgico viene migliorato dall'associazione con la radioterapia che può essere svolta sia prima sia dopo l'intervento chirurgico. La radioterapia perioperatoria è parte del gold standard di trattamento dei leiomiomi delle estremità, del tronco e della regione testa-collo. La radioterapia può essere utilizzata anche a scopo palliativo per ottenere un controllo locale della malattia (e dei suoi sintomi) nonostante abbia causato estese metastasi. I potenziali benefici di una chemioterapia neoadiuvante sono tuttora oggetto di disaccordo. I risultati di uno studio randomizzato di fase 3 hanno dimostrato che tale terapia (basata su antracicline e Ifosfamida) ha permesso solamente un miglioramento della sopravvivenza globale o libera da malattia e non una risposta completa (68). Similmente anche per l'efficacia della chemioterapia adiuvante ci sono studi con risultati contrastanti. Di conseguenza non è routinaria l'impostazione di questo tipo di terapia (69,70). Si è osservato che il sito d'origine del leiomioma influenza fortemente i risultati della chemioterapia; infatti, quello uterino ha dimostrato una sensibilità spiccata, quello delle estremità intermedia e quello vascolare bassissima. Dato che i leiomiomi hanno dimostrato una limitata risposta alla prima linea di terapia con l'Ifosfamida, si tende attualmente ad utilizzare più di frequente la Doxorubicina. Altri protocolli terapeutici, introdotti nell'ultimo periodo, prevedono la somministrazione

della combinazione di Gemcitabina e Docetaxel oppure della Trabectedina dato che entrambe hanno dimostrato considerevoli risultati. Ad esempio, la Trabectedina in infusione per 24 ore ha dimostrato che si può ottenere una sopravvivenza libera da progressione del 51.5% a 3 mesi e del 35.5% a 6, mentre Gemcitabina e Docetaxel si sono rivelati utili anche come seconda linea di terapia (71,72).

## 5. **Sarcoma sinoviale**

Tumore maligno dei tessuti molli ad istogenesi incerta costituito da cellule che non hanno alcuna correlazione con il tessuto sinoviale delle articolazioni. Le cellule che lo compongono non dimostrano una differenziazione sinoviale, ma epiteliale tanto da esprimere marcatori tipici dell'epitelio come l'antigene epiteliale di membrana e la citocheratina. Il processo di cancerogenesi che porta alla formazione del sarcoma sinoviale è guidato dalla traslocazione cromosomica t(X;18)(p11;q11) che coinvolge i geni SS18 del cromosoma 18 e uno tra SSX1, SSX2 o SSX4 del cromosoma X.

**Epidemiologia:** è responsabile del 5-10% di tutte le diagnosi di sarcoma dei tessuti molli. Colpisce pazienti di età media di circa 35 anni, ma nel 17.6% dei casi interessa bambini e giovani adulti di meno di 19 anni. Risulta più frequente nel sesso maschile con rapporto M:F=1.2:1.

**Localizzazione:** può formarsi in qualsiasi parte del corpo ma la sede più frequente sono le estremità (68.7% dei casi) seguite dal tronco (15.7%), dalla zona di testa e collo (6.3%), dalla regione intratoracica (5.3%) ed infine da quella intra-addominale (1.8%). A livello degli arti tende a localizzarsi in profondità e solo raramente ad originare dalla membrana sinoviale delle articolazioni. È frequente però che si sviluppi nei tessuti circostanti all'articolazione stessa (è particolarmente colpita la zona del ginocchio) o alle guaine tendinee.

**Clinica:** inizialmente la lesione risulta totalmente indolente e si manifesta solamente con una massa a crescita talmente lenta da poter essere confusa con una di natura benigna. Non è raro che i pazienti giungano all'osservazione solo

dopo anni dal primo riscontro della neoformazione quando compare il dolore che può essere il primo ed unico sintomo.

**Radiografia:** potrebbe risultare normale a meno che la massa non contenga delle calcificazioni (30% dei casi). Quando la massa risulta visibile appare come una zona tondeggianti, lobulata e moderatamente densa nelle immediate vicinanze di un'articolazione. Nel 15-20% dei casi si può individuare un'area di erosione dell'osso adiacente, una reazione periostale o una vera e propria invasione del tessuto osseo.

**Angiografia:** test che non si svolge di routine. Si tratta di tumori ipovascolarizzati.

**TC:** appare come una massa di eterogenea densità ed enhancement, che infiltra i tessuti molli. La TC è particolarmente sensibile alle calcificazioni. Si possono vedere anche il coinvolgimento dei tendini e dei legamenti, l'invasione dell'articolazione e l'erosione della corticale ossea.

**RMN:** modalità di scelta per la stadiazione locale del tumore. La massa solitamente risulta voluminosa e con delimitazione variabile rispetto ai tessuti circostanti (masse più piccole sono meglio circoscritte). Nelle sequenze pesate in T1 risulta eterogenea e ipointensa rispetto ai muscoli. Se dovessero essere presenti aree di ipercaptazione si tratterebbe di aree emorragiche. In T2 risulta iperintensa e marcatamente eterogenea per la presenza di tre diverse zone: quella con necrosi e degenerazione cistica caratterizzata da segnale molto intenso (bianco), quella costituita dai tessuti molli caratterizzata da segnale abbastanza intenso (grigio) e quella con calcificazioni e bande fibrose caratterizzata da segnale di bassa intensità (scuro). Data l'elevata tendenza delle lesioni a sanguinare, nel 10-25% dei casi si possono rendere visibili dei livelli fluido-fluido.

**Anatomia patologica:** macroscopicamente la massa è ben circoscritta quando la lesione cresce lentamente, mentre è scarsamente capsulata e friabile quando cresce velocemente. La forma tipicamente è lobulata e ovale o rotonda. La maggior parte dei tumori alla diagnosi ha dimensioni del diametro maggiore tra i 3 e i 10 cm. Lesioni più piccole di 1 cm vengono diagnosticate tipicamente su mani e piedi. È raro che si osservi un coinvolgimento osseo, ma il sarcoma

sinoviale ossificante può indurre calcificazioni focali. La superficie di taglio può essere di colore marrone chiaro, grigia, gialla o rosa e morbida o solida. Possono essere presenti aree di trasformazione mixoide, necrosi e ossificazione. Dal punto di vista microscopico, in funzione del rapporto tra le cellule epiteliali e quelle fusate nel tessuto, si possono distinguere quattro sottotipi:

- *Bifasico*: 20-30% delle diagnosi di sarcoma sinoviale. Sono presenti entrambe le componenti cellulari in quantità simili. Le cellule epitelioidi hanno dei confini ben demarcati, una conformazione globosa, cubica o cilindrica e presentano un ampio nucleo vescicolare ed una cospicua quantità di citoplasma pallido al loro interno. Possono organizzarsi a formare spirali, cordoni, nidi, isole e strutture simil-ghiandolari non ben delimitate. Eventuali accumuli di secreto granulare o omogeneo danno origine a spazi cistici. Le cellule fusate hanno grandi dimensioni, morfologia uniforme, nucleo scuro ed ovoidale e poco citoplasma. Possono raccogliersi a formare dei noduli e di conseguenza a conferire compattezza e solidità alla massa. Non è frequente la presenza di figure mitotiche, ma le cellule fusate possono essere avvolte da delle fibre collagene. Nella maggior parte dei casi non è necessaria l'immunoistochimica per arrivare alla diagnosi.
- *Monofasico fibroso*: 50-60% delle diagnosi di sarcoma sinoviale. Sono presenti praticamente solo le cellule fusate visto che quelle epitelioidi sono poche e raccolte in piccoli gruppi.
- *Monofasico epiteliale*: estremamente raro. Può acquisire aspetto simil-ghiandolare. Sono presenti praticamente solo cellule epitelioidi.
- *Dedifferenziato*: 15-20% delle diagnosi di sarcoma sinoviale. Costituito da cellule che non rimandano distintamente né a quelle epitelioidi né ai fibroblasti. Sono piccole, fusate o ovali e ammassate tra di loro. È frequente individuare molte figure mitotiche. La massa è molto vascolarizzata tanto da ricordare un emangiopericitoma.

È tipico riscontrare una positività per la citocheratina nel sottotipo monofasico e dedifferenziato, mentre quando non è espressa è probabile riscontrare positività per l'antigene epiteliale di membrana. I sarcomi sinoviali nel 20% dei casi esprimono S-100 e nel 70% dei casi CD99 che si colloca nel citoplasma delle cellule epiteliali e nella membrana di quelle fusate. A livello del nucleo, invece è espressa la proteina TLE-1. Si osserva, infine, una negatività per CD34 (Figura 13).

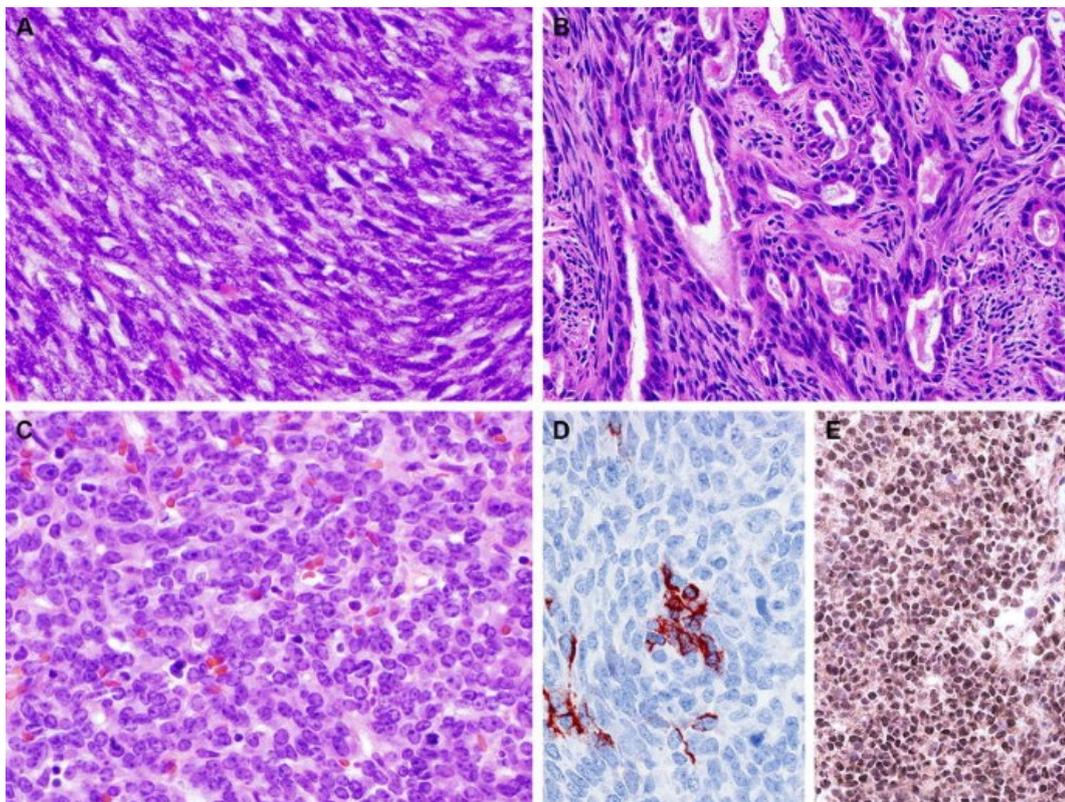


Figura 13: a) sarcoma sinoviale monofasico b) sarcoma sinoviale bifasico c) sarcoma sinoviale dedifferenziato d) espressione focale della citocheratina citoplasmatica e) forte positività nucleare per TLE-1 (134)

**Decorso e staging:** I principali fattori prognostici positivi comprendono: piccola taglia, localizzazione nelle estremità, età sotto i 20 anni, massa omogenea e solida e calcificazioni. Al contrario, alcuni fattori prognostici negativi sono: dimensioni della massa maggiori di 5 cm, localizzazione al tronco o al distretto testa-collo, pazienti anziani, presenza di componenti cistiche o emorragiche, marcata eterogeneità, scarso differenziamento cellulare e alto indice mitotico. Il sarcoma sinoviale ha la capacità di infiltrare

le strutture con cui entra a contatto e di formare propaggini intravascolari. Il rischio di recidiva locale, anche a distanza di più di 10 anni è elevato (30-50%), soprattutto se i margini chirurgici non sono adeguati. In un 40-70% dei pazienti si formano metastasi a distanza che tipicamente si localizzano ai polmoni, con le cosiddette metastasi a palla di cannone, ma possono essere coinvolti anche le ossa ed i linfonodi. Solitamente alla diagnosi la stadiazione è IIB. La sopravvivenza globale è compresa tra il 36 ed il 76% a 5 anni.

**Trattamento:** alla base della sua gestione si trova l'escissione chirurgica con margini ampi che si devono ottenere anche a scapito della funzionalità dell'arto o optando per un'amputazione. Ciò è conseguenza dell'espansione infiltrativa che caratterizza la neoplasia. Nelle situazioni ad alto rischio e difficili da resecare è stata valutata l'aggiunta di radioterapia o chemioterapia adiuvante. La radioterapia adiuvante si è dimostrata utile nell'miglioramento degli outcome oncologici e della sopravvivenza globale. I dati riguardo l'efficacia della chemioterapia adiuvante sono contrastanti, pertanto, viene utilizzata nei pazienti ad alto rischio. L'Ifosfamide si è dimostrata capace di allungare la sopravvivenza malattia specifica. Tra le terapie innovative, il Pazopanib ha dimostrato di avere la capacità di migliorare la sopravvivenza globale dei pazienti.

## 6. **Rabdomiosarcoma**

Tumore maligno con morfologia cellulare che rimanda a quella del muscolo scheletrico. Viene definito quindi come un tumore che nonostante non origini dal muscolo scheletrico differenziandosi acquisisce caratteristiche che lo ricordano. La sua insorgenza è più frequente nei soggetti affetti da sindromi genetiche quali la neurofibromatosi di tipo 1, la sindrome di Li-Fraumeni, la sindrome DICER1 e la sindrome di Beckwith-Wiedemann.

**Epidemiologia:** è il sarcoma dei tessuti molli più frequente in età pediatrica. L'età media alla diagnosi è di 5 anni. È responsabile del 5-8% delle diagnosi di cancro nei bambini e del 19% delle diagnosi di sarcomi dei tessuti molli pediatrici. In genere colpisce pazienti giovani, di meno di 45 anni d'età, con

un 65% delle diagnosi che avvengono già prima dei 10 anni. Ha una leggera predilezione per la popolazione maschile con un rapporto M:F=1.67:1. I bambini bianchi sono più a rischio rispetto a tutti quelli di altre etnie.

**Localizzazione:** può formarsi ovunque nell'organismo, non solo dove normalmente è presente del tessuto muscolare. Nei bambini e negli adolescenti è più frequente nel distretto testa-collo (50%) e nella pelvi. Nel 15% dei casi si localizza alle estremità.

**Clinica:** dipende molto dalla localizzazione del tumore. In genere si tratta di masse a crescita molto rapida che provocano pressione sulle strutture circostanti come quelle neurovascolari scatenando di conseguenza dei sintomi. Ha una spiccata predilezione per infiltrare le ossa tanto che i pazienti possono presentarsi all'osservazione medica con fratture patologiche.

**Radiografia:** può permettere di individuare calcificazioni nella massa, coinvolgimento osseo (frequente visto che il tumore tende a svilupparsi aderente all'osso) e metastasi. Nei bambini affetti da sarcoma embrionale si può osservare l'incurvarsi delle ossa adiacenti al tumore.

**TC:** la lesione ha la densità dei tessuti molli normali e appare lobulata e con setti. Con il mezzo di contrasto si ottiene un elevato enhancement. Nel 20% dei casi si vede la distruzione dell'osso adiacente.

**RMN:** nelle sequenze pesate in T1 la massa risulta isointensa al muscolo circostante e nei sottotipi alveolare e pleomorfo è frequente trovare aree emorragiche e necrotiche. In T2, invece, risulta iperintensa e nelle lesioni delle estremità è frequente trovare dei vuoti di segnale. La variante embrionale è la più omogenea, mentre quella pleomorfa mostra un tipico enhancement ad anello.

**Anatomia patologica:** macroscopicamente si presenta come una struttura di consistenza variabile da dura a soffice, di colorito altrettanto vario (da bianco-grigio a rosa-marrone chiaro), con aree cistiche, emorragiche, necrotiche e con stroma mixoide. Secondo la classificazione della WHO del 2020 si possono distinguere tre sottotipi (*Figura 14*):

- *Embrionale:* responsabile del 70-80% delle diagnosi, insorge prima dei 15 anni a livello tipicamente di testa, collo, tratto genito-urinario e

retroperitoneo. Tende a crescere rapidamente ed in modo invasivo ed infiltrativo. Microscopicamente può presentare cellularità variabile con regioni costituite da cellule fittamente stipate che si alternano a regioni ipocellulari. Nelle aree meno cellularizzate è frequente trovare degli aggregati di cellule neoplastiche nel tessuto perivascolare. Il 25% dei rhabdomyosarcomi embrionari presenta aree di anaplasia. Le cellule neoplastiche sono piccole, tonde, scarsamente differenziate e contengono un nucleo ipercromico di forma ovalare e con membrana nucleare notevolmente definita. Si possono riconoscere inoltre varie figure mitotiche, granuli di cromatina, pleomorfismo e un anello citoplasmatico perinucleare. Nel tessuto, le cellule sono distribuite in modo disordinato e con poca matrice extracellulare contenente collagene a dividerle. Possono essere presenti anche cellule meglio differenziate che si distinguono perché hanno più grandi dimensioni, nucleo più esteso, vescicolato e localizzato nella periferia della cellula e cospicuo citoplasma granulare ed eosinofilo. Se nel citoplasma si osservano dei filamenti che collegano il nucleo e la periferia le cellule sono definite “cellule ragnatela”. All’immunoistochimica è tipico riscontrare positività per la vimentina anche nelle cellule meno differenziate, mentre quella per actina, mioglobina, miosina e creatina chinasi M è tipica delle cellule più differenziate. Si riscontra positività anche per la miogenina e MyoD1. È frequente riscontrare una perdita di eterozigosi o di imprinting a livello del cromosoma 11p15.5.

- *Alveolare*: responsabile del 20% delle diagnosi, tende a manifestarsi soprattutto tra i 10 ed i 25 anni con una spiccata predilezione per gli arti, nello specifico mani, piedi, ed avambraccio dove si manifesta sotto forma di masse profonde e rapidamente aumentanti di volume. Microscopicamente risulta scarsamente differenziato e composto da piccole cellule tonde che si raccolgono a formare grandi agglomerati, nidi, cordoni e trabecole separate da setti fibrovascolari di spessore variabile in cui decorrono capillari dilatati. Le cellule periferiche aderiscono strettamente ai setti mentre quelle centrali sono più libere, fluttuanti. A causa della perdita di adesione tra le cellule più centrali si ottiene un aspetto alveolare, cistico

e vagamente papillare. All'immunoistochimica si riscontra una diffusa e forte espressione di miogenina. Alla base dello sviluppo del tumore possono essere presenti due diverse traslocazioni: t(2;13) o t(1;13). La prima, più frequente (60-70% dei casi) e responsabile di prognosi infausta, porta l'unione del gene PAX3 con FOXO1A, mentre la seconda, meno frequente e responsabile di prognosi più favorevole, induce l'unione del gene PAX7 con FOXO1A.

- *Pleomorfo*: responsabile del 5% delle diagnosi, si manifesta soprattutto in pazienti di età compresa tra i 40 e i 60 anni e ha come localizzazione prediletta gli arti e nello specifico la coscia dove dà origine a delle masse profonde. È formato da cellule atipiche che dimostrano differenziazione verso il muscolo scheletrico come conferma l'immunoistochimica positiva per la desmina, la miogenina e MyoD1. Le cellule sono fortemente pleomorfe, mal organizzate e con citoplasma fortemente eosinofilo. Lo stroma contenente collagene è molto meno presente e i raddomioblasti sono voluminosi e di forma irregolare.
- *A cellule fusate o sclerosante*: variante introdotta con la classificazione del 2013 poiché precedentemente era considerata un sottotipo morfologico del raddomiosarcoma embrionale. È un tumore raro e che colpisce bambini, adolescenti e giovani adulti.

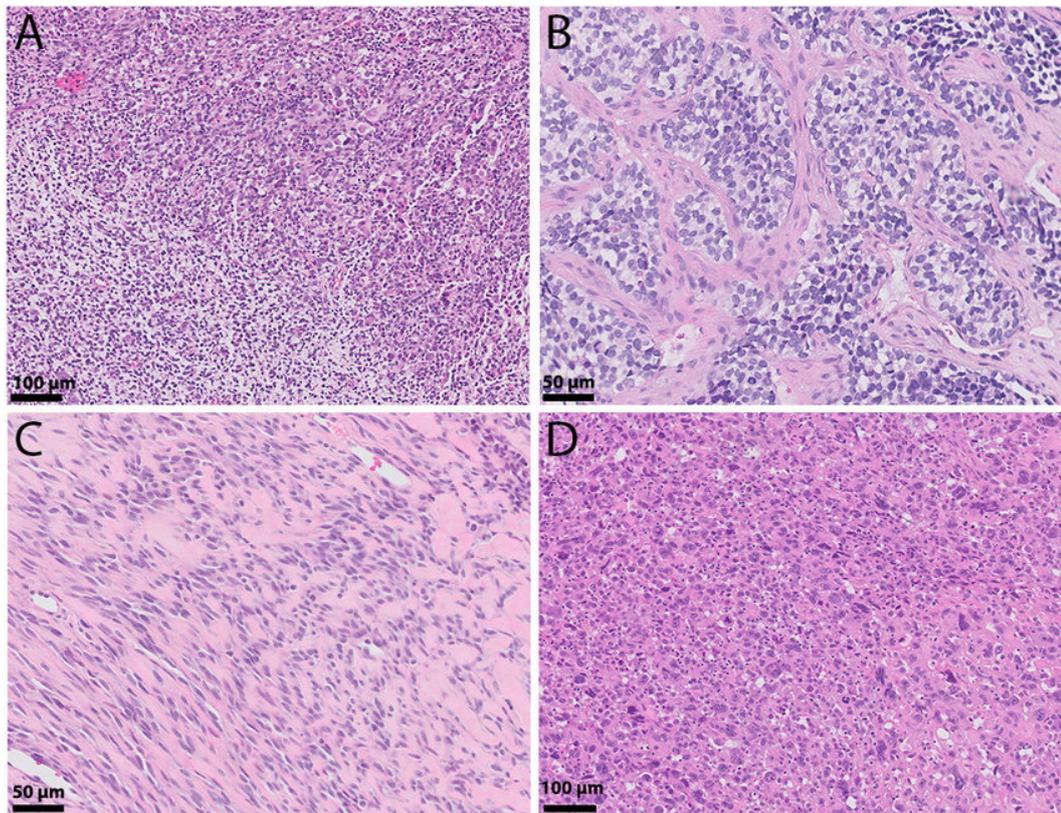


Figura 14: a) Rhabdomyosarcoma embrionale b) Rhabdomyosarcoma alveolare c) Rhabdomyosarcoma a cellule fusate o sclerosante d) Rhabdomyosarcoma pleomorfo (73)

**Decorso e staging:** il 20% dei pazienti affetti da rhabdomyosarcoma presenta metastasi già alla diagnosi. Tipiche sono le localizzazioni a distanza a livello polmonare e del midollo osseo. I bambini che alla diagnosi presentano metastasi a livello polmonare tendono ad avere una migliore prognosi a lungo termine rispetto a quelli che presentano anche metastasi scheletriche. Questi ultimi, infatti, hanno una sopravvivenza libera da eventi minore del 30% a 3 anni. Per quanto riguarda le recidive, invece, esse solitamente compaiono nei primi tre anni dal termine del trattamento e nel 75% dei casi compaiono nel medesimo sito del tumore primitivo. La sopravvivenza globale è approssimativamente del 75% a 5 anni, ma varia fortemente in base alla localizzazione del tumore primitivo, al suo sottotipo istologico, all'entità dell'invasione locale ed alla presenza di metastasi. Solitamente il tipo alveolare è caratterizzato dalla peggiore prognosi (74,75). Generalmente lo stadio che più di frequente si riscontra al momento della diagnosi è IIA o B.

**Trattamento:** prevede la combinazione di chemioterapia neoadiuvante, chirurgia e chemioterapia adiuvante eventualmente associata a radioterapia nei casi in cui l'escissione non sia stata adeguata. La chirurgia prevede l'escissione del tumore primario e di possibili localizzazioni linfonodali della neoplasia eventualmente dopo una chemioterapia o radioterapia neoadiuvanti che abbiano permesso il downstaging della lesione. La chemioterapia prevede la somministrazione di agenti quali la Vincristina, la Ciclofosfamide, la Dactinomicina, la Doxorubicina, l'Ifosfamide ed il VP-16.

## 7. **Fibrosarcoma**

Tumore maligno costituito da fibroblasti disposti con architettura a spina di pesce e caratterizzati da variabile produzione di collagene. Molti casi diagnosticati come fibrosarcoma in realtà sono dei liposarcomi dedifferenziati, delle fibromatosi o dei sarcomi sinoviali.

**Epidemiologia:** è un tumore raro che copre solamente un 3% delle diagnosi di sarcoma dell'adulto. In funzione dell'età a cui si manifesta il fibrosarcoma può essere classificato come dell'adulto o infantile se compare sotto i 15 anni d'età. Per il fibrosarcoma dell'adulto le diagnosi avvengono ad un'età media di 50 anni e non si è osservata una differente distribuzione tra la popolazione maschile e femminile. La variante infantile al contrario tende prediligere la popolazione maschile e spesso è una condizione congenita a prognosi positiva.

**Localizzazione:** solitamente nei tessuti molli profondi delle estremità (in particolare coscia, ginocchio, braccio o avambraccio) e del tronco, raramente del retroperitoneo o del mediastino. In età pediatrica le sedi più frequenti sono mani e piedi.

**Clinica:** dato che tende a formarsi lentamente e nei tessuti molli profondi è frequente che inizialmente non vengano notati cambiamenti e che solo in un secondo momento, quando il volume della massa è aumentato si percepisca una tumefazione. A causa di tale espansione la massa può arrivare a comprimere vasi e nervi causando edema e dolore, può coinvolgere l'osso e può creare ulcerazioni cutanee. Alla palpazione risulta tondeggiante, nettamente delimitata e solitamente più piccola di 10 cm.

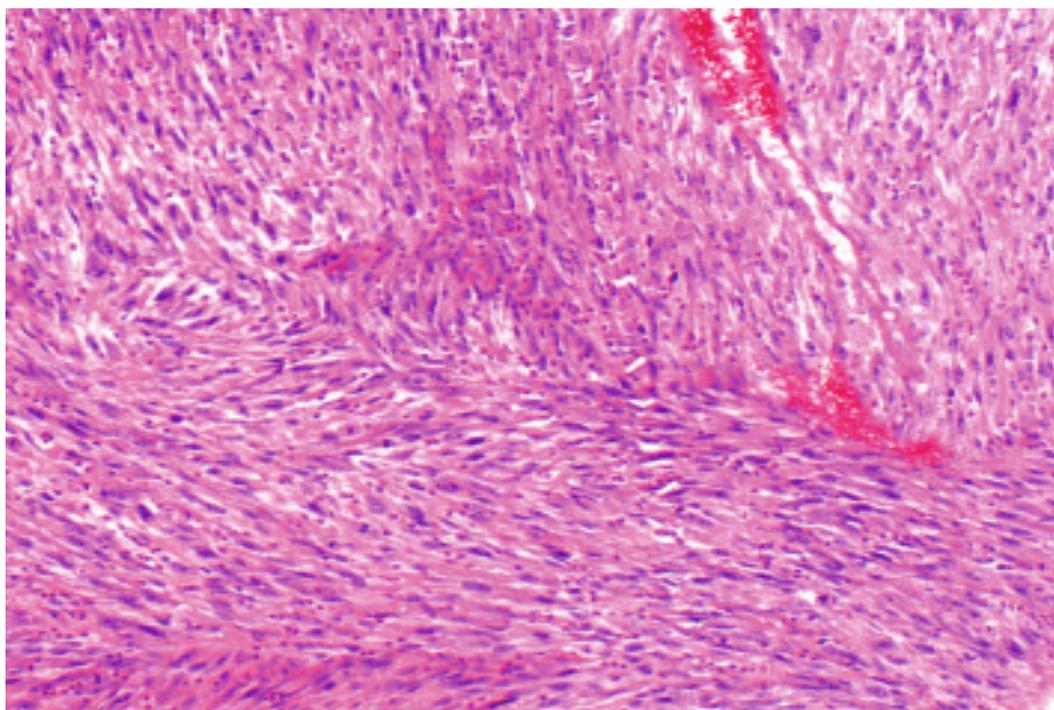
**Radiografia:** quando visibile, la massa risulta come un'area con maggiore densità rispetto al muscolo circostante. Può essere capace di erodere il tessuto osseo ma induce una reazione periostale molto limitata.

**TC:** la massa risulta omogenea e con densità simile a quella del muscolo. I suoi margini sono estremamente vaghi. Con l'aggiunta del mezzo di contrasto si presenta come un'area con esiguo enhancement.

**RMN:** nelle sequenze pesate in T1 la massa risulta disomogenea ed emette un segnale di bassa intensità, mentre in quelle pesate in T2 appare eterogenea con l'alternarsi di aree ad elevata intensità ed altre a bassa. Sia in T1 sia in T2 poi si osservano fasci di tessuto che emettono segnale di bassa intensità. Quando si somministra il gadolinio, è tipica una sua ingente captazione nella zona più periferica della massa.

**Anatomia patologica:** nell'ambito dei fibrosarcomi si distinguono forme a basso grado e ad alto grado. Le prime sono costituite da cellule ben differenziate e macroscopicamente risultano di consistenza solida, simile a quella del tessuto cicatriziale e di colorito bianco-giallastro. Tali lesioni seguono un modello di crescita di tipo espansivo e sono nettamente separate dai tessuti sani circostanti grazie ad una pseudocapsula in tessuto reattivo. Le seconde, invece, sono formate da cellule non differenziate, appaiono di colorito bianco-grigio e hanno una consistenza più morbida. Tali lesioni seguono un modello di crescita di tipo invasivo, infatti, non sono delimitate da una capsula e presentano delle propaggini che si insinuano nei tessuti sani circostanti. In alcuni casi si possono formare anche dei noduli satellite cioè dei gettoni di cellule tumorali localizzati nei tessuti circostanti alla massa ma totalmente separati da essa. Microscopicamente si riscontra la presenza di fibroblasti (cioè cellule monomorfe con aspetto affusolato) disposti con pattern a spina di pesce. Nelle lesioni a basso grado la componente cellulare è scarsa, ma le cellule presenti, sono molto simili tra loro e contengono nuclei allungati e ipercromici. Nei campioni ricavati da queste neoformazioni è raro trovare delle figure mitotiche, mentre è comune trovare delle fibre collagene con andamento sinuoso localizzate tra una cellula e l'altra. Nelle lesioni ad alto grado sono presenti numerose cellule caratterizzate da spiccati anaplasia e

pleomorfismo. In questo caso le figure mitotiche sono molto frequenti. Il collagene localizzato nello spazio extra-cellulare è fortemente ridotto e le cellule sono compattate tra di loro. Si possono osservare aree di necrosi, aree di emorragia, aree con materiale mixoide e, ai margini della lesione, metaplasia ossea e cartilaginea. All'immunoistochimica è indicativa la positività per la reticulina, la vimentina, l'actina muscolare liscia e l'actina pan-muscolare. Sono negative invece le ricerche di S100 e cheratina (*Figura 15*).



*Figura 15: fibrosarcoma dell'adulto con cellule fusate uniformi ed organizzate con pattern a spina di pesce (135)*

**Decorso e staging:** la sua origine può essere la conseguenza della trasformazione di una pregressa condizione benigna, ad esempio, le cicatrici lasciate dalle ustioni o la neurofibromatosi. Rientra anche tra i sarcomi che possono essere radioindotti, cioè causati dall'esposizione a radiazioni. Solitamente alla diagnosi il suo stadio è o IA o IIB. Il 50% dei fibrosarcomi genera recidive locali, mentre il 25% metastatizza a polmone od osso. Il rischio di sviluppare metastasi è tanto più alto quanto più sono alti l'indice mitotico e la cellularità del tumore. La sopravvivenza globale è del 41% a 5 anni e del 29% a 10. Fattori prognostici positivi sono il fatto che il tumore abbia

localizzazione superficiale, che sia ben differenziato, che abbia basso indice mitotico, che sia privo di aree necrotiche e che colpisca soggetti sotto i 10 anni, perché hanno minor rischio di presentare la malattia metastatica (76).

**Trattamento:** prevede l'escissione della neoformazione con margini ampi, ma in caso di fibrosarcoma dell'adulto ad alto grado può essere giustificata l'escissione radicale della massa. La radioterapia, poco vantaggiosa, viene utilizzata nel periodo post-operatorio nelle lesioni di alto grado se rimane del tessuto neoplastico in sede o se i margini sono positivi. Nelle forme ad alto grado è raccomandata anche la chemioterapia adiuvante poiché ha mostrato di permettere un miglioramento degli outcome oncologici.

## 8. Angiosarcoma epitelioido

L'angiosarcoma è un tumore maligno dei tessuti molli le cui cellule dimostrano morfologia e funzione sovrapponibili a quelle endoteliali del sistema vascolare o linfatico. Quello epitelioido è uno dei suoi possibili sottotipi ed è caratterizzato da cellule neoplastiche che mostrano un fenotipo simile a quelle epiteliali.

**Epidemiologia:** costituisce meno dell'1% delle diagnosi di sarcomi dei tessuti molli. È diagnosticato soprattutto tra i 61 e 71 anni d'età con una spiccata predilezione per la popolazione maschile.

**Localizzazione:** tipicamente infiltra i tessuti molli profondi, soprattutto le aree intramuscolari delle estremità. Raramente può originare in siti anatomici diversi come la cute, la tiroide, le ghiandole surrenali, l'apparato tegumentario e l'osso.

**Clinica:** provoca manifestazioni non specifiche che rendono frequente la diagnosi errata, responsabile di serie complicanze. Alla palpazione si può percepire la massa che in alcuni casi è dolente e causa limitazioni funzionali. Se non trattato può raggiungere anche i 20 cm di diametro.

**Radiografia:** può mostrare delle lesioni osteolitiche a causa dell'invasione del tessuto osseo da parte della neoplasia.

**TC:** la densità della massa risulta eterogenea e ridotta ed i suoi margini non sono ben delimitabili. Alla TC si può avere anche conferma del coinvolgimento osseo.

**RMN:** permette di definire l'infiltrazione dei tessuti circostanti. La massa nelle sequenze pesate in T1 risulta emettere un segnale di scarsa intensità ed in quelle pesate in T2 risulta emettere un segnale di maggiore intensità delimitato da una zona a basso segnale. Con la somministrazione del mezzo di contrasto compare un enhancement eterogeneo nella massa con margini anche in questo caso non definiti.

**Anatomia patologica:** ha un pattern di crescita di tipo infiltrativo, non ha una capsula o dei margini ben definiti che lo separino dai tessuti sani circostanti, può essere multicentrico e può presentare aree emorragiche o necrotiche. È caratterizzato dall'esuberante proliferazione di cellule endoteliali epiteliodi voluminose, poligonali, atipiche e con prominenti nucleoli (*Figura 16*). Nelle zone meglio differenziate le cellule endoteliali anomale possono organizzarsi a formare dei sinusoidi comunicanti con il normale sistema vascolare della zona colpita. Con l'aumentare del grado della neoplasia, invece, l'architettura del tessuto diventa più caotica, gli spazi vascolari sono meno ben definiti e vengono sostituiti da ininterrotti foglietti di cellule epiteliodi. All'immunoistochimica si riscontra positività per CD34 ed in alcuni casi anche per la citocheratina. Sono negativi, invece, marcatori come S-100 e HMB-45.

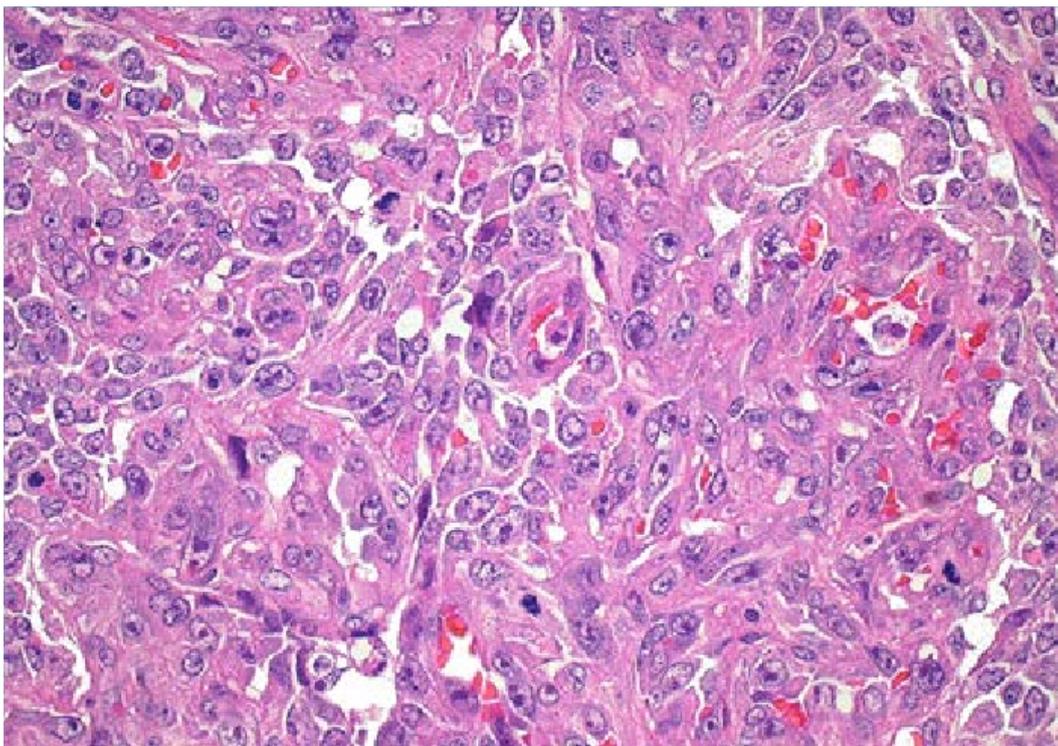


Figura 16: angiosarcoma epitelioido (77)

**Decorso e staging:** ha un andamento aggressivo e una prognosi infausta. Frequentemente causa metastasi e recidive locali. Diffonde soprattutto per via ematica e la principale sede di metastasi sono i polmoni, seguiti da fegato ed osso. La sopravvivenza globale ad un anno risulta del 50% ed a 5 anni del 35% (78).

**Trattamento:** nelle forme localizzate è indicata l'escissione chirurgica della neoformazione con margini ampi. Tali margini sono però difficili da ottenere a causa della frequente vicinanza del tumore con strutture importanti ed il suo pattern di crescita infiltrante. Visto l'alto rischio di ricorrenza si raccomanda di impostare anche della radioterapia nel periodo post-operatorio. Gli angiosarcomi in genere non rispondono alla chemioterapia.

## 9. Tumore maligno delle guaine nervose periferiche (MPNST)

Anche detto schwannoma maligno. Si tratta di un tumore maligno le cui cellule neoplastiche sono differenziate come quelle delle guaine dei nervi periferici.

Un sarcoma viene definito come MPNST se soddisfa almeno uno dei seguenti criteri:

- origina da un nervo periferico;
- origina da un preesistente tumore benigno delle guaine nervose;
- istologicamente presenta i segni di differenziazione delle cellule di Schwann.

**Epidemiologia:** costituisce il 5-10% di tutti i sarcomi dei tessuti molli. Può essere sporadico (50% dei casi) oppure secondario alla neurofibromatosi di tipo 1 (40% dei casi) o a pregressa radioterapia (10% dei casi). Nei pazienti affetti da neurofibromatosi di tipo 1 il neurofibroma plessiforme costituisce un comune precursore del MPNST; tale trasformazione si osserva in un 10-15% dei casi. In generale i pazienti affetti da neurofibromatosi di tipo 1 hanno un rischio del 8-13% di sviluppare un MPNST nel corso della loro vita. Colpisce soggetti di età compresa tra i 20 e i 50 anni senza una particolare predilezione per un sesso piuttosto che l'altro.

**Localizzazione:** solitamente si sviluppa a livello dei nervi più grandi del tronco e della porzione prossimale degli arti come il nervo sciatico, il plesso brachiale ed il plesso sacrale. Di conseguenza è tipico che la massa si renda palpabile a livello di gluteo, coscia, bacino, spalla o ascella.

**Clinica:** generalmente si presenta come una massa profonda, palpabile ed in accrescimento. La velocità di crescita risulta particolarmente elevata nei casi associati alla neurofibromatosi. Le neoplasie che originano dai nervi periferici possono manifestarsi con dolore radicolare, parestesie ed ipostenia.

**TC:** con la somministrazione di mezzo di contrasto la massa presenta modesta captazione e aree necrotiche non captanti.

**RMN:** nelle sequenze pesate in T1 la massa risulta disomogenea ed emette un segnale più intenso di quello muscolare. Nella parte interna della lesione si osservano aree necrotiche, mentre in periferia una pseudocapsula. Nelle sequenze pesate in T2 la massa è disomogenea e iperintensa. A differenza di quanto si osserva nelle lesioni benigne, intorno alla massa si distingue un'ampia area edematosa. Né la RMN né la TC sono in grado di distinguere

con certezza le lesioni benigne da quelle maligne, è la PET-TC con FDG a dare quest'informazione.

**Anatomia patologica:** macroscopicamente la massa è collocata in profondità, ha diametro maggiore che supera i 5 cm, aspetto fusiforme, orientamento longitudinale e segue l'andamento del nervo. Può assumere però conformazione detta "a rosario" nei casi in cui si espanda seguendo il perinevrio e l'epinevrio. All'osservazione ha aspetto carnoso e si possono riconoscere zone di emorragia o necrosi. Microscopicamente gli MPNST sono formati dall'alternarsi di zone con densi fasci di cellule e di zone di stoma mixoide. La disposizione a vortice di queste diverse aree, intorno ai vasi, conferisce al campione un aspetto marmorizzato. I vasi sono organizzati secondo un pattern che ricorda l'emangiopericitoma. Le cellule possono essere sia allungate con contorni irregolari e nuclei ondulati sia rotonde sia fusiformi. Nel 10% dei casi si possono vedere dei nuclei a palizzata distribuiti focalmente nella massa (*Figura 17*). All'immunoistochimica si riscontra positività per Leu-7 e proteina mielinica basica in circa il 50 e 40% dei casi rispettivamente. S-100, invece ha un'espressione focale nella variante a cellule fusate e diffusa in quelle epitelioidi.

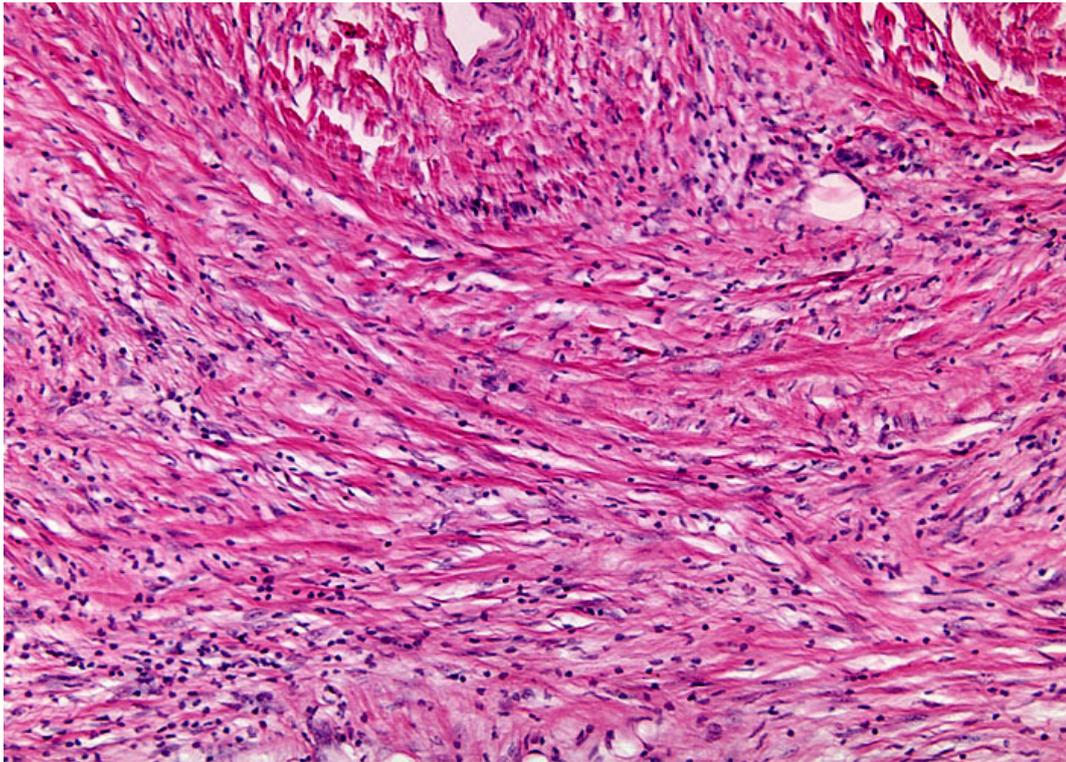


Figura 17: tumore maligno delle guaine nervose periferiche in ematossilina-eosina (79)

**Decorso e staging:** alla diagnosi, la maggior parte degli MPNST viene stadiata come IIB. A 5 anni dalla diagnosi si sono osservati una sopravvivenza globale del 49%, una sopravvivenza priva di eventi del 37% ed un'incidenza di recidive locali del 38%. Fattori prognostici significativi per la sopravvivenza sono stati: la pregressa diagnosi di neurofibromatosi, le dimensioni del tumore, la sua profondità, il suo grado di malignità ed il tipo di margini chirurgici che si riuscivano ad ottenere (80). I pazienti affetti da neurofibromatosi solitamente presentano prognosi peggiore perché siccome il tumore colpisce il tronco o la parte più prossimale degli arti, si arriva alla diagnosi tardivamente, quando il tumore è già voluminoso e multifocale. Le metastasi si localizzano principalmente nei polmoni, nel fegato, nel sottocute e nell'osso.

**Trattamento:** prevede l'asportazione chirurgica della lesione con margini ampi. Quando non si riescono ad ottenere margini negativi la prognosi dei pazienti risulta fortemente compromessa, con un aumentato rischio di ricorrenze di malattia. Nell'ottica di impostare un trattamento multimodale si

può aggiungere la radioterapia che può essere sia preoperatoria sia postoperatoria. Non ci sono al contrario informazioni concordanti per quanto riguarda l'efficacia della chemioterapia. La necessità di impostare la chemioterapia viene valutata caso per caso in base alle caratteristiche del paziente ed al rischio di ricorrenza della neoplasia.

## **ANALISI FARMACOLOGICA**

### **Antracicline**

Le antracicline sono tra i farmaci antitumorali più utilizzati. La maggior parte dei pazienti sottoposti a chemioterapia assume almeno un'antraciclina prima o poi durante il suo trattamento. Le prime antracicline ad essere state scoperte, la Daunorubicina e la Doxorubicina, sono state isolate nei primi anni del 1960 dallo *Streptomyces* spp. produttore pigmenti e sono tuttora in uso. Chimicamente tutte le antracicline sono formate da un aglicone cioè una struttura di quattro anelli condensati detta tetracenica ed uno zucchero, detto daunosamina, unito all'aglicone da un legame glicosidico.

Il principale meccanismo d'azione delle antracicline prevede l'intercalarsi dell'aglicone tra le basi azotate che formano il DNA. Ciò provoca una deformazione del DNA e la stabilizzazione del complesso formatosi tra la topoisomerasi II $\alpha$  ed il DNA stesso, che normalmente sarebbe invece reversibile. Si assiste così alla rottura di entrambi i filamenti del DNA. Altro meccanismo d'azione rilevante è quello che prevede la formazione di radicali liberi dell'ossigeno con conseguente aumento dello stress ossidativo e perossidazione dei lipidi di membrana. Infine, il legame delle antracicline alle membrane cellulari è responsabile dell'alterazione della fluidità di membrana e dell'attività dei trasportatori ionici. La rilevanza dell'azione antitumorale di ciascuno di questi meccanismi varia in funzione del tipo di neoplasia che si sta trattando. Sia le neoplasie ematologiche sia quelle solide dimostrano importanti resistenze primarie o acquisite alle antracicline e ad altri inibitori della topoisomerasi II. Solitamente tali resistenze sono associate all'espressione del gene MDR-1 che codifica per la Glicoproteina-P che funziona come una pompa di efflusso transmembrana per i farmaci. Nel 60-80% dei pazienti

a cui vengono somministrate dosi convenzionali di antracicline si osserva la comparsa di mielosoppressione e neutropenia. La stomatite si sviluppa in genere dopo 5-13 giorni dalla somministrazione della terapia e tende ad avere una severità di entità simile a quella della mielosoppressione. Nausea e vomito compaiono nel 21-55% dei pazienti ma possono essere controllati con un'opportuna premedicazione. Le antracicline possono causare una cardiomiopatia irreversibile con il rischio che si instauri un deficit ventricolare sinistro e uno scompenso cardiaco congestizio dopo alcuni mesi o più dal completamento della terapia. L'effetto dei radicali liberi, infatti, è più spesso correlato alla cardiotossicità piuttosto che all'effetto antitumorale di tali farmaci. È particolarmente colpito il cuore perché il tessuto miocardico è povero di enzimi in grado di eliminare i radicali liberi limitandone gli effetti. Altri meccanismi legati all'instaurarsi della cardiotossicità comprendono: il legame delle antracicline stesse con la topoisomerasi IIb presente nei cardiomiociti post mitotici (diversa dalla forma IIa delle cellule replicanti che rappresenta il bersaglio tramite il quale tali farmaci esercitano un'azione antineoplastica) e le interferenze con il metabolismo del ferro. Anche se il danno è per definizione descritto come irreversibile, non è raro osservare miglioramenti della funzione ventricolare sinistra, a seguito dei trattamenti cardiologici, specie se iniziati precocemente rispetto all'insorgenza della cardiotossicità. È stata definita una correlazione tra il rischio di sviluppare cardiotossicità e la dose cumulativa di antracicline assunta durante tutto l'arco della vita. Ad esempio, per la Doxorubicina si raccomandano dosaggi cumulativi da 450 a 550 mg/m<sup>2</sup>. Oggigiorno a scopo protettivo si possono somministrare o il Dexrazoxano o le antracicline liposomiali (81,82).

Le antracicline più efficaci nel trattamento dei sarcomi dei tessuti molli sono Doxorubicina ed Epirubicina. Prima dell'introduzione della Doxorubicina, avvenuta negli anni '70, la maggior parte dei sarcomi veniva trattata con una combinazione di farmaci detta VAC che comprendeva: Vincristina, Actinomicina D e Ciclofosfamida. Con tale trattamento si riusciva ad ottenere una soddisfacente risposta clinica del 23.5% dai casi, risultato però fortemente gonfiato dalla spiccata efficacia che tale combinazione di farmaci dimostra nei pazienti pediatrici affetti da rhabdomyosarcoma. Dagli anni '70 in poi, invece, nei pazienti in buone condizioni

generali si è iniziata a somministrare la Doxorubicina ad un dosaggio di 75 mg/m<sup>2</sup> sia come monoterapia sia associandola ad altri farmaci. Quando somministrata da sola ha permesso di arrivare ad un tasso di risposta del 37% circa (83).

In due studi consecutivi l'EORTC STBSG ha testato se l'Epirubicina, considerata l'analogo meno cardi tossico della Doxorubicina, potesse essere un'alternativa alla Doxorubicina nel trattamento dei pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli in stadio avanzato. Il risultato ottenuto è stato però deludente in quanto si è osservato che l'efficacia dell'Epirubicina non era superiore a quella della Doxorubicina nemmeno aumentando le dosi somministrate (84).

### **Ifosfamide**

È un farmaco antineoplastico, alchilante e citostatico. È un analogo della ciclofosfamide e può essere somministrato da solo o associato ad altre molecole. In realtà si tratta di un profarmaco che libera i suoi metaboliti attivi solo dopo un processamento a livello epatico mediato dal CYP450. Tali metaboliti si legano al DNA e ne inibiscono la sintesi. Nello specifico agiscono attraverso due meccanismi: il primo consiste nella formazione di legami anomali tra i filamenti o all'interno di un solo filamento di DNA che inducono l'apoptosi; il secondo consiste, invece, nell'aumento della produzione di radicali liberi dell'ossigeno che causano irreparabili danni al DNA e l'interruzione della sintesi proteica. I principali effetti collaterali che causa sono l'encefalopatia (nel 15% dei casi) e l'ematuria (nel 90% dei casi). Per evitare i frequenti casi di cistite emorragica si raccomandano un'abbondante idratazione (almeno 2 litri al giorno) e la somministrazione dell'agente uroprotettore mesna prima, durante e dopo la terapia con Ifosfamide. Gli effetti collaterali neurologici possono essere controllati efficacemente con la somministrazione di blu di metilene (85). L'Ifosfamide da sola garantisce un tasso di risposta che raggiunge il 38%, molto simile a quello ottenuto con la somministrazione di Doxorubicina da sola (86). Dalla metanalisi svolta nel 2008 da Verna et al. è emerso che la combinazione tra un'antraciclina e l'Ifosfamide aumenta la risposta tumorale del 50% rispetto al trattamento con l'antraciclina in monoterapia (29). Nella popolazione di studio, coloro che necessitavano di chemioterapia nella maggior parte dei casi sono stati gestiti con la somministrazione

dell'associazione tra Epirubicina ed Ifosfamide. La chemioterapia si è rivelata capace di migliorare la sopravvivenza libera da malattia dei pazienti, ma non in termini statisticamente significativi.

### **Gemcitabina-Docetaxel**

La Gemcitabina è un analogo nucleosidico che da più di 15 anni viene utilizzato come farmaco chemioterapico. Durante questo periodo è diventata la prima linea di trattamento per l'adenocarcinoma pancreatico, ma è sempre più utilizzata anche nei tumori della mammella, della vescia e a piccole cellule del polmone. Nonostante tale esteso utilizzo sono frequenti le resistenze sia innate sia acquisite alla Gemcitabina. Si tratta di un profarmaco che necessita di attivazione tramite tre fosforilazioni consecutive che si svolgono nel citoplasma cellulare. Il suo principale meccanismo d'azione prevede l'inibizione della sintesi del DNA e il blocco dei sistemi di DNA repair (87).

Il Docetaxel è un agente chemioterapico di seconda generazione facente parte della famiglia dei taxani. Esso agisce legando la  $\beta$ -tubulina e di conseguenza inibendo la formazione del fuso mitotico ed arrestando il ciclo cellulare in fase G2/M. È comunemente impiegato nella terapia del cancro alla prostata, del tumore non a piccole cellule del polmone, del cancro alla mammella e del tumore dello stomaco (88).

Vari studi di fase 2 hanno dimostrato che la Gemcitabina ha una modesta efficacia nei sarcomi dei tessuti molli, con tassi di risposta dal 3% al 18% ed una capacità di stabilizzare la malattia per un periodo variabile da 12 a 27 settimane. Similmente gli studi di fase 2 sull'efficacia del Docetaxel hanno dimostrato una sua blanda attività responsabile di tassi di risposta tra lo 0% ed il 22%. Considerato che si tratta di farmaci con tossicità diverse e che si sono studiati nello stesso periodo, è stato inevitabile proseguire valutando l'efficacia della loro combinazione. Tali studi di fase 2 hanno dimostrato tassi di risposta che raggiungevano il 53% nel leiomiomasarcoma uterino e che variavano dal 14% al 53% nei pazienti affetti da altri istotipi di sarcoma. Rare sono state invece le risposte complete che si sono verificate solo nel 2-8% dei casi (83,89).

Recentemente è stato svolto un trial randomizzato detto GeDDiS in cui si è confrontata l'efficacia della terapia basata sulla sola Doxorubicina con quella che prevede l'associazione di Gemcitabina e Docetaxel. Tra di esse è stato individuato un tasso di sopravvivenza libera da progressione di malattia sovrapponibile (46.3% contro 46.4%, rispettivamente, a 24 settimane), ma la tossicità della terapia combinata si è rivelata essere nettamente maggiore tanto da causare più frequenti ritardi ed interruzioni di terapia. A seguito di questi riscontri si raccomanda l'uso della terapia a base di Doxorubicina come prima linea e di quella con Gemcitabina e Docetaxel come seconda linea nel momento in cui dovesse verificarsi una progressione della malattia o una sospensione del trattamento di prima linea (83,90).

### **Dacarbazina**

È un agente alchilante introdotto nella terapia dei sarcomi all'inizio degli anni '70. Attualmente viene utilizzato anche per il trattamento di altri tumori come i melanomi e i neuroblastomi e nel linfoma di Hodgkin. Dagli studi iniziali è emerso un tasso di risposta clinica alla Dacarbazina da sola del 17% (91). Studi randomizzati svolti su pazienti affetti da sarcoma recidivante usando criteri di stadiazione basati sulla TC hanno dimostrato dei tassi di risposta al singolo farmaco intorno al 5% (31). La combinazione di Dacarbazina e Doxorubicina negli studi iniziali aveva dimostrato un tasso di risposta clinica del 41% (92). Studi randomizzati più recenti hanno dimostrato tassi di risposta alla somministrazione di tale associazione intorno al 30% (93). Nonostante in almeno uno studio ci sia stata l'evidenza di un significativo aumento del tasso di risposta in coloro che assumevano la terapia combinata invece che la sola Doxorubicina, nessuno studio randomizzato ha dimostrato un significativo aumento della sopravvivenza globale in tali pazienti (83).

### **Trabectedina**

È un nuovo farmaco antitumorale derivante dall'ascidiaceo marino *Ecteinascidia turbinata*. È un alcaloide naturale con un meccanismo d'azione multiplo e complesso. Approvato dalla FDA nel 2015 per il trattamento dei liposarcomi e dei

leiomiiosarcomi non resecabili o metastatici in cui la prima linea di trattamento a base di antracicline aveva fallito. I meccanismi tramite cui la Trabectedina esplica la sua attività antitumorale sono quattro: legame al solco minore del DNA causando rotture a doppio filamento, interferenza con i sistemi di riparazione del DNA e induzione dell'apoptosi, modulazione della trascrizione e modifiche del microambiente tumorale che consistono nella riduzione della produzione di fattori pro-infiammatori e citochine (94).

Alcuni studi traslazionali hanno dimostrato che l'espressione dell'oncoproteina FUS-DDIT3, che tipicamente è responsabile dello sviluppo del liposarcoma mixoide, è associata ad una maggiore sensibilità alla Trabectedina (28,30). Nei leiomiiosarcomi la Trabectedina solitamente viene utilizzata come terapia di seconda linea dato che ha dimostrato un tasso di risposta globale del 7.5% (32,33). Nei pazienti affetti da liposarcoma o da leiomiiosarcoma in cui sia fallita la terapia di prima linea a base di antracicline ed Ifosfamide, con la somministrazione di Trabectedina in infusione per 24 ore si può ottenere una sopravvivenza libera da progressione del 51.5% a 3 mesi e del 35.5% a 6 (71,72). Uno studio di fase 3, infine si è proposto di confrontare l'efficacia della Trabectedina con quella della Dacarbazina nel trattamento dei pazienti affetti da liposarcoma o leiomiiosarcoma in stadio avanzato e precedentemente trattati con chemioterapie di prima linea fallimentari. È emerso che coloro che assumevano la Trabectedina presentavano una riduzione del rischio di progressione di malattia o morte del 45% rispetto a coloro che erano in terapia con la Dacarbazina. Anche altri risultati, come il tempo trascorso prima della progressione che arriva a 4.2 mesi da 1.5 e la riduzione del rischio di morte del 13%, hanno esaltato la maggiore efficacia della Trabectedina (95).

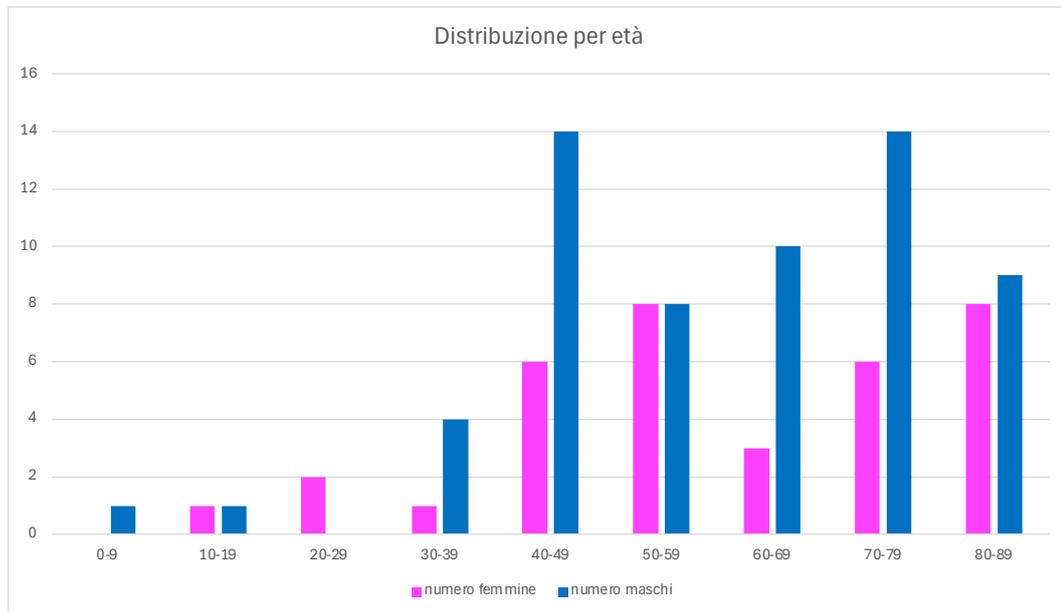
### **Eribulina**

È l'analogo sintetico di un composto prodotto dalle spugne marine. La sua attività antitumorale è conseguenza della sua capacità di contrastare l'assemblaggio dei microtubuli (83). Si è confrontata l'efficacia dell'Eribulina con quella della Dacarbazina in uno studio di fase 3 che coinvolgeva pazienti di più di 18 anni d'età affetti o da liposarcoma o da leiomiiosarcoma di grado intermedio o alto, avanzati e

che non avevano risposto ad almeno due protocolli terapeutici di cui uno contenente un'antraciclina. La sopravvivenza globale è risultata significativamente aumentata nei pazienti trattati con Eribulina tanto da raggiungere una media di 13.5 mesi contro gli 11.5 del gruppo dei pazienti trattati con la Dacarbazina. Il beneficio maggiore è stato riscontrato nei pazienti affetti da liposarcoma, infatti l'utilizzo dell'Eribulina è stato approvato per il trattamento dei liposarcomi, ma non per quello dei leiomioidi (31).

## POPOLAZIONE DI STUDIO

La popolazione esaminata in questo studio è composta da 96 pazienti trattati presso la Clinica Ortopedica di Padova tra dicembre 2015 e febbraio 2024 per sarcoma dei tessuti molli degli arti. L'età dei pazienti alla diagnosi variava tra i 6 e gli 88 anni con un'età media di 61 anni. Dei soggetti trattati, 35 erano femmine e 61 maschi, cioè il 36.5% e il 63.5% della popolazione totale rispettivamente. Nella sottopopolazione femminile le fasce d'età con maggiore incidenza di malattia sono state quelle tra i 50 e i 59 anni e tra gli 80 e 89 anni. In quella maschile, invece, le diagnosi sono state più frequenti tra i 40 e i 49 anni e tra i 70 e i 79 anni (*Figura 18*).



*Figura 18: distribuzione per età della popolazione di studio*

Nella maggior parte dei casi in esame le masse neoplastiche si collocavano a livello della coscia (50% dei casi), ma è stato frequente anche il riscontro di neoformazioni a livello di braccio, gamba e ginocchio. Sono state osservate inoltre localizzazioni più rare come mostrato in *Figura 19*.

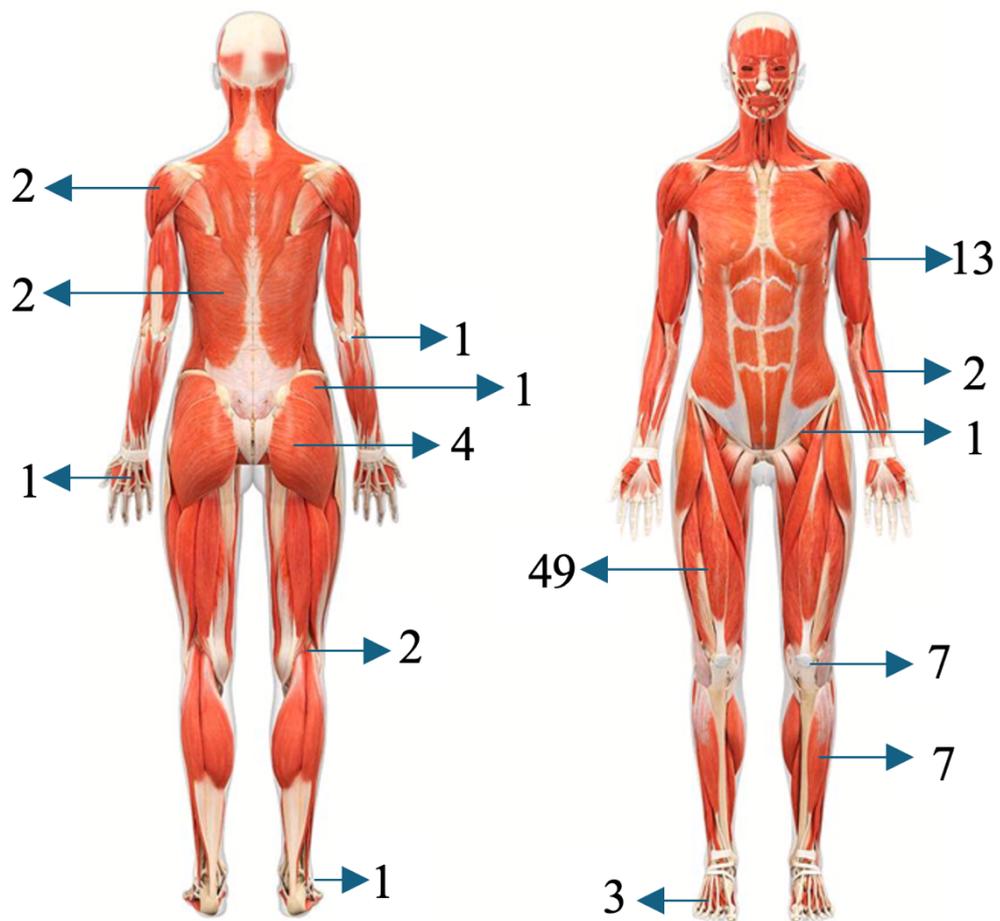


Figura 19: distribuzione per localizzazione della neoformazione

Nella maggior parte dei casi, allo scopo di ottenere un campione di tessuto neoplastico da sottoporre a valutazione anatomopatologica, è stata svolta una biopsia. Ciò ha reso possibile giungere ad una prima diagnosi istologica che è stata poi confermata dall'analisi del pezzo operatorio ottenuto con la rimozione della massa in toto. La biopsia con ago grosso è stata la più praticata; raramente, invece, sono state necessarie biopsie escissionali o incisionali.

Come si può notare dalla *Tabella III*, in cui sono raggruppati tutti gli istotipi tumorali riscontrati durante lo studio, i più comuni sono stati: sarcoma pleomorfo, liposarcoma e mixofibrosarcoma.

Tabella III: istotipi tumorali

Istotipo	N° pazienti	% pazienti
Sarcoma pleomorfo	23	24%
Liposarcoma	21	21.9%
Mixofibrosarcoma	17	17.7%
Leiomiomasarcoma	8	8.3%
Sarcoma sinoviale	8	8.3%
Rabdomiosarcoma	4	4.2%
Fibrosarcoma	3	3.1%
Angiosarcoma epitelioido	2	2.1%
Schwannoma maligno	2	2.1%
Tumore di triton	2	2.1%
Carcinoma squamoso	1	1%
Chondrosarcoma extrascheletrico	1	1%
Dermatofibrosarcoma protuberans	1	1%
Sarcoma fibroblastico mixoinfiammatorio	1	1%
Sarcoma miofibroblastico	1	1%
Tumore fibroso solitario maligno	1	1%

Tutti i pazienti studiati sono stati sottoposti ad intervento chirurgico. In 71 di essi si è intervenuto sul tumore primitivo, mentre in 16 su una recidiva. In 9 pazienti, infine, è stata praticata una radicalizzazione. Osservando l'anamnesi dei pazienti trattati per recidiva o radicalizzazione si è notato che, la maggior parte di loro, era stata sottoposta ad un'inappropriata gestione del tumore primitivo presso centri non specializzati.

A causa dell'ingente rimozione di tessuto, necessaria per escidere la massa neoplastica con margini ampi, 19 pazienti sono andati incontro a procedure di ricostruzione mediante il confezionamento di lembi a livello del sito chirurgico.

Al momento della diagnosi 11 pazienti presentavano già una malattia metastatica con diffusione prevalentemente a: polmoni, ossa, tessuti molli circostanti e linfonodi.

Le dimensioni (altezza, larghezza e profondità) delle neoformazioni sono state misurate sulla base dell'imaging (principalmente in RM) e del referto della valutazione anatomopatologica. Per calcolare il volume delle masse, invece, si è usufruito della formula dell'ellissoide sotto riportata.

$$\text{Volume} = \text{altezza} * \text{larghezza} * \text{profondità} * 0.52$$

Al momento della diagnosi, il volume massimo riscontrato è stato di 5156.99 cm<sup>3</sup>, mentre il minimo di 0.1 cm<sup>3</sup>. Il volume medio è stato dunque di 355.3 cm<sup>3</sup>.

Come trattamento chirurgico sono state praticate: 2 disarticolazioni, 15 amputazioni e 79 escissioni, come riportato nella tabella sottostante (*Tabella IV*).

*Tabella IV: tipi di chirurgia*

Tipo chirurgia	N° pazienti	% pazienti
Disarticolazione	2	2%
Amputazione	15	15.6%
Escissione	79	82.4%
<b>Totale</b>	<b>96</b>	<b>100%</b>

I margini ottenuti dall'intervento chirurgico in 1 paziente sono risultati intralesionali, in 11 marginali e in 84 ampi.

L'intervento chirurgico in 65 pazienti è stato associato a radioterapia mentre in 50 a chemioterapia. Nello specifico 43 pazienti sono stati sottoposti a radioterapia preoperatoria, 18 a radioterapia postoperatoria e 4 ad entrambe. Come radioterapia preoperatoria sono state utilizzate in media dosi di 47Gy, mentre nella postoperatoria di 51Gy. Per quanto riguarda la chemioterapia invece, in 31 pazienti è stata svolta prima dell'intervento chirurgico, in 10 pazienti dopo ed in 9 sia prima sia dopo. I farmaci chemioterapici più di frequente somministrati sono stati Epirubicina e Ifosfamide in associazione tra loro. Più raramente sono state usate anche associazioni di:

- Gemcitabina e Dacarbazina;
- Gemcitabina e Docetaxel;
- Ifosfamide, Vincristina, Actinomicina D e Doxorubicina (IVADo);
- Irinotecan, Ifosfamide, Vincristina e Actinomicina D (IrIVA).

Trabectedina, Olaratumab e Paclitaxel sono stati invece somministrati come monoterapia. (*Tabella V*).

Tabella V: trattamenti eseguiti

Tipo trattamento	N° pazienti	% pazienti
Chirurgia	96	100%
Radioterapia preoperatoria	43	44.8%
Radioterapia postoperatoria	18	18.8%
Radioterapia sia pre sia postoperatoria	4	4.2%
Chemioterapia preoperatoria	31	32.3%
Chemioterapia postoperatoria	10	10.4%
Chemioterapia sia pre sia postoperatoria	9	9.4%

Con la tabella sottostante, invece, si è voluto riassumere l'approccio terapeutico che si è avuto in ogni paziente (Tabella VI).

Tabella VI: distribuzione dei pazienti per trattamento

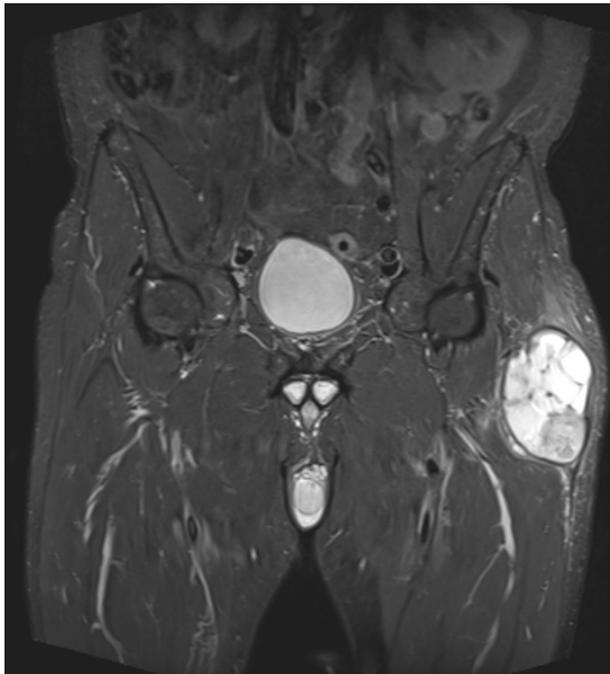
Trattamento	N° pazienti	% pazienti
Chirurgia e radioterapia e chemioterapia	43	44.8%
Chirurgia	24	25%
Chirurgia e radioterapia	22	23%
Chirurgia e chemioterapia	7	7.2%
<b>Totale</b>	<b>96</b>	<b>100%</b>

## PERCORSI CLINICI DI ALCUNI PAZIENTI DELLA POPOLAZIONE DI STUDIO

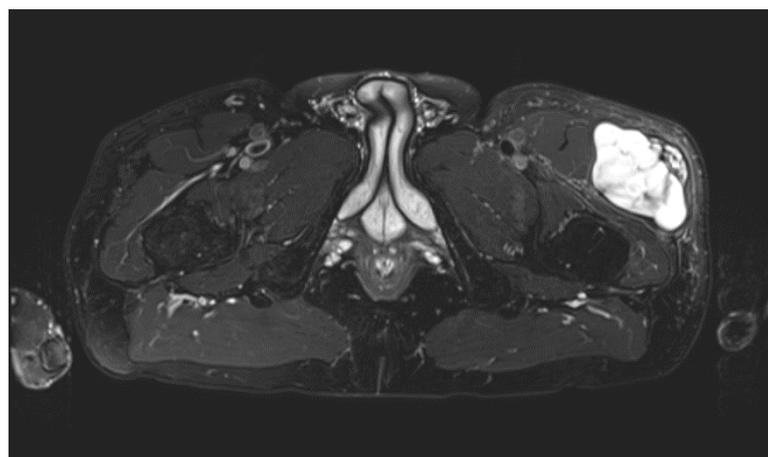
### Caso 1

***B.G., 63 aa, M – Sarcoma pleomorfo coscia sinistra post radio e chemioterapia***

Il paziente si è presentato all'osservazione medica per il riscontro di una tumefazione alla coscia sinistra, ricondotta ad un trauma risalente a febbraio 2022.



*Figura 20: RMN con MDC sul piano frontale*



*Figura 21: RMN con MDC sul piano assiale*

In data 8/4/2022, presso altra sede, è stata eseguita un'ecografia delle parti molli ed un'evacuazione della raccolta con multipli tentativi risultati però infruttuosi.

La biopsia dei tessuti molli eseguita sotto guida ecografica in data 20/05/2022 ha portato alla diagnosi di sarcoma pleomorfo indifferenziato, G3 sec. FNCLCC.

Il 09/06/2022 è stata avviata la chemioterapia neoadiuvante con Ifosfamide infusione (3 cicli da 2 settimane l'uno, con 15 giorni di sospensione tra l'uno e l'altro) terminata in data 18/08/2022.

In data 24/06/2022 è stata avviata una radioterapia neoadiuvante di 50.4 Gy suddivisi in 28 frazioni terminata in data 02/08/22.



*Figura 22: TC sezione assiale*



Figura 23: TC

In data 3/10/2022 è stato eseguito l'intervento chirurgico di escissione della neoformazione con margini ampi.

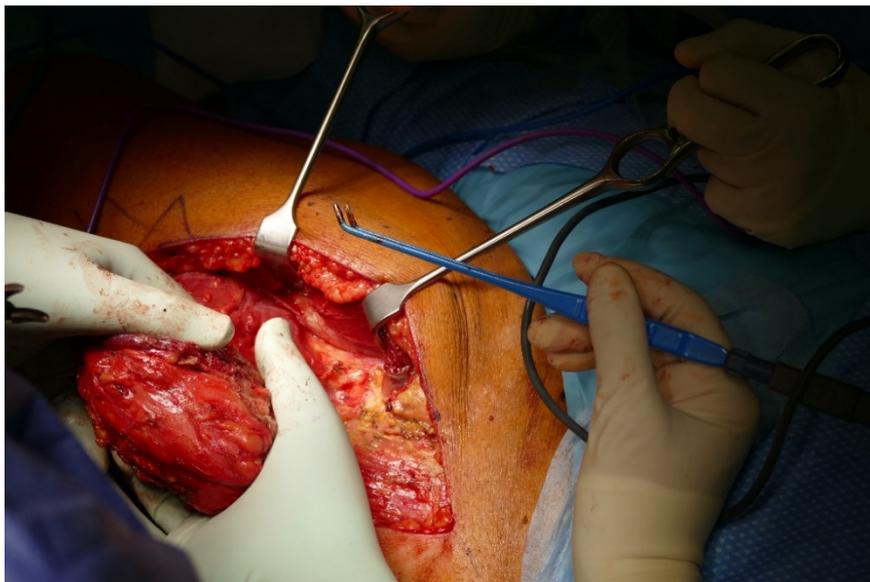


Figura 24: intervento chirurgico di escissione della neoformazione con margini ampi



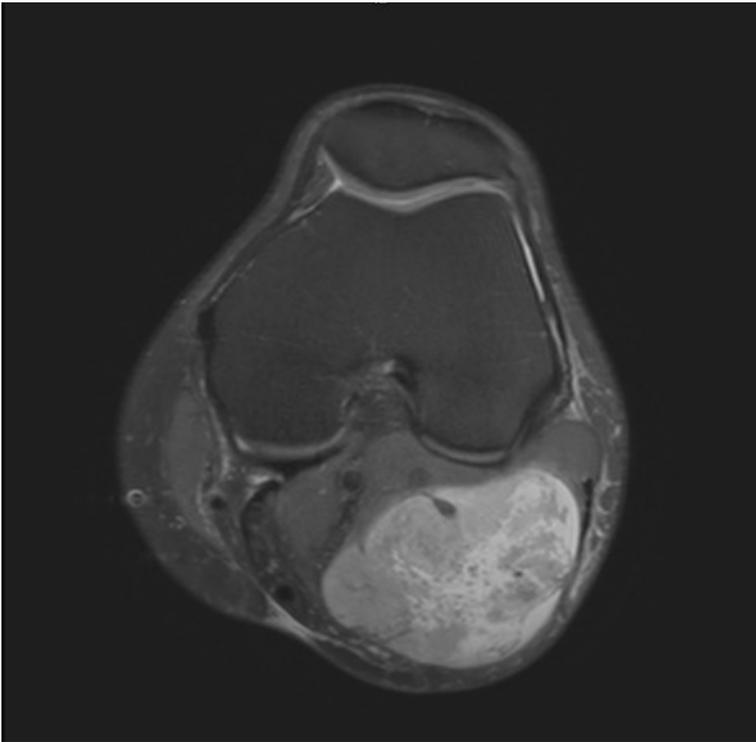
Figura 25: sarcoma pleomorfo

A circa 3 mesi dalla chirurgia sono state riscontrate metastasi pleuro-parenchimali multiple per cui il paziente è stato sottoposto in data 27/03/2024 a multiple wedge polmonari sinistre associate a biopsie pleuriche in toracotomia omolaterale. A 23 mesi di follow-up il paziente risulta AWD (Alive With Disease) per il riscontro di noduli solidi pleurici alla base destra sia della pleura margino-costale che sovradiaframmatica.

## **Caso 2**

### ***Z.S., 47 anni, M – Tumore di Triton regione poplitea ginocchio sinistro***

Il paziente ha riferito dolore al piede sinistro associato ad un deficit della dorsiflessione insorti a giugno 2021. Ad agosto 2021 si è riscontrata una neoformazione nella regione peroneale prossimale. In data 01/12/2021 è stata eseguita agobiopsia della neoformazione in regione poplitea sinistra sotto guida ecografica con diagnosi istologica di tumore maligno delle guaine nervose periferiche con differenziazione eterologa raddomiosarcomatosa (Tumore di Triton maligno). Il tumore maligno del tritone (MTT) è un tumore maligno della guaina dei nervi periferici (MPNST) con differenziazione raddomioblastica. Questo raro tumore, con meno di 100 casi riportati in letteratura, colpisce generalmente pazienti adulti affetti da neurofibromatosi 1 (NF-1).



*Figura 26: RMN piano assiale*



*Figura 27: RMN piano sagittale*

L'11/01/2022 è stato svolto l'intervento chirurgico di escissione eseguito con margini ampi e con sacrificio del nervo sciatico da cui la neoplasia originava.

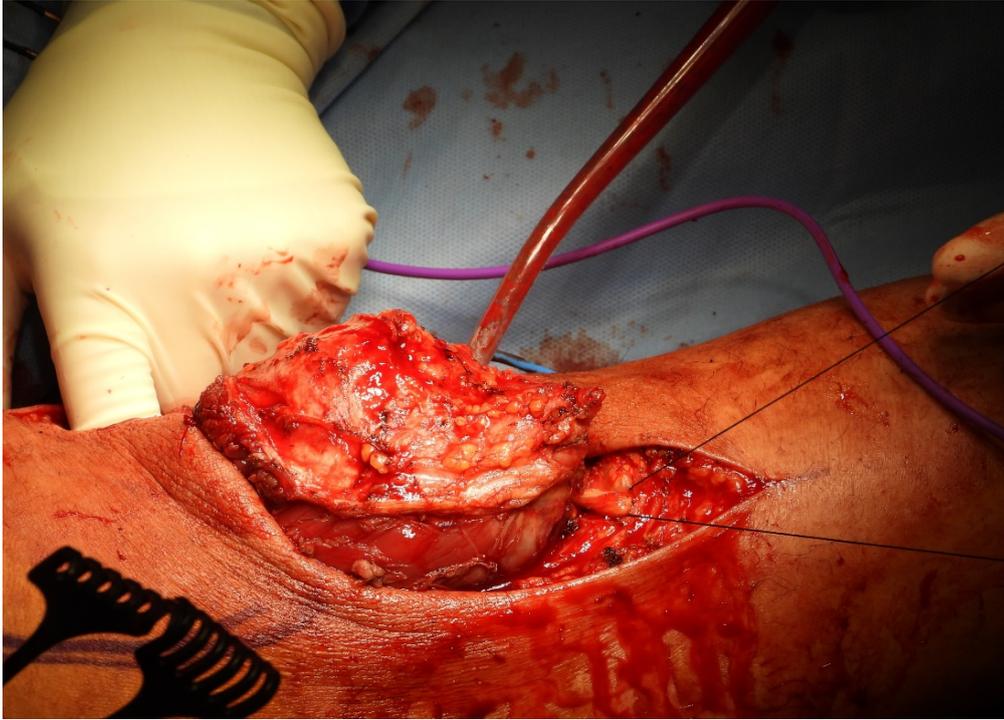


Figura 28: intervento chirurgico di escissione della neof ormazione con margini ampi e sacrificio del nervo sciatico

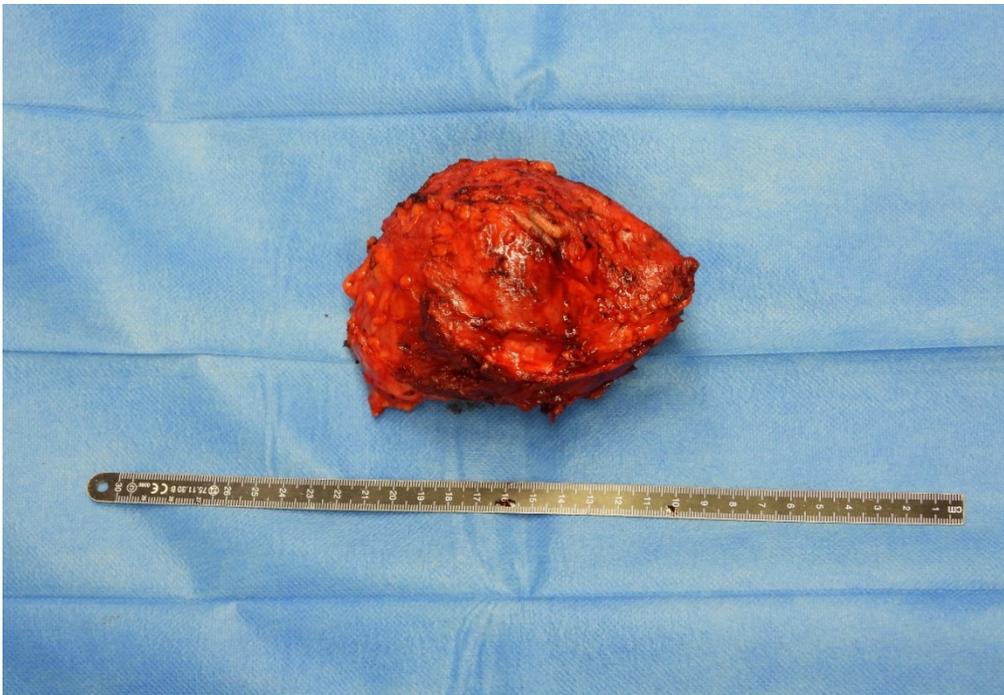


Figura 29: Tumore di Triton maligno

Il 26/01/2022 si è riscontrata la presenza di una deiscenza a livello della ferita chirurgica ed in seguito alla comparsa di episodi febbrili è stata impostata una terapia antibiotica empirica.

Il 29/01/2022 è stato eseguito l'intervento chirurgico di revisione della ferita chirurgica.



*Figura 30: intervento chirurgico di revisione della ferita chirurgica*

Il 04/05/2022 è stata obiettivata una tumefazione di circa 5 cm, di consistenza solida, riferita in accrescimento rispetto al controllo precedente e non mobile sui piani sottostanti, riferibile in prima ipotesi ad una recidiva di malattia. Tale sospetto è stato confermato con la RMN che mostrava una recidiva di 27x27 mm nella sede del pregresso intervento.



Figura 32: RMN piano sagittale

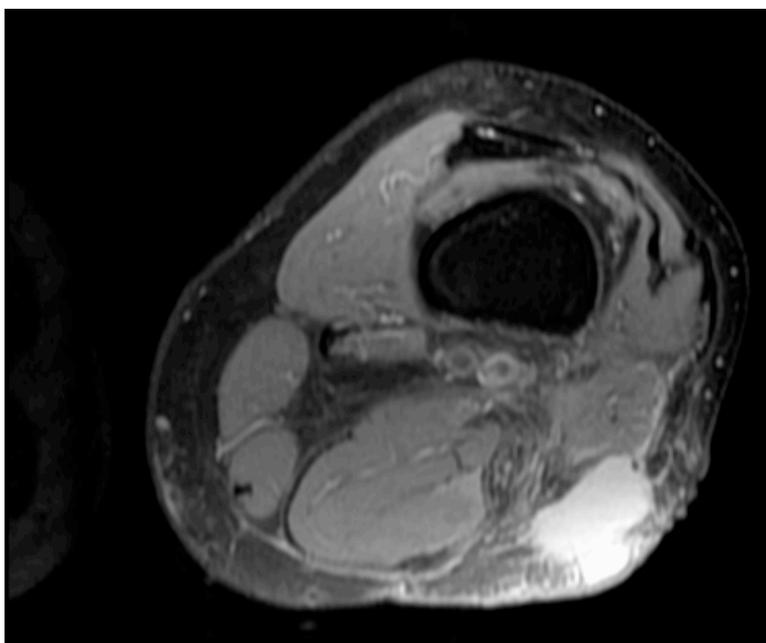


Figura 31: RMN piano assiale

Il 10/05/2022 veniva eseguito l'intervento chirurgico di escissione della neoformazione e copertura con lembo di rotazione.



*Figura 33: tumefazione in sede di pregresso intervento chirurgico riconducibile a recidiva di malattia*



*Figura 34: intervento chirurgico di escissione della neoformazione*



Figura 35: confezionamento di lembo di rotazione

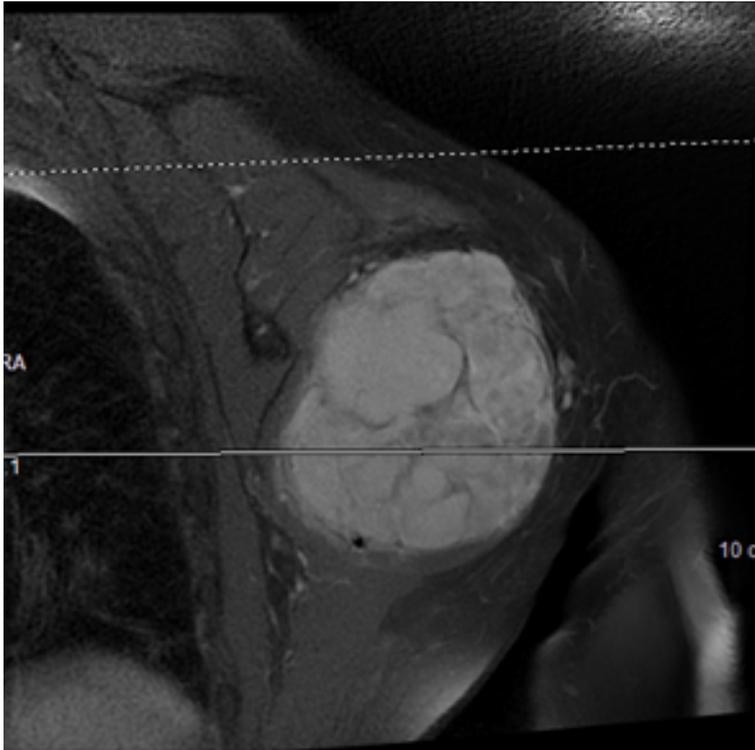


Figura 36: recidiva di tumore di Triton maligno

Il Paziente, affetto da svariate comorbilità è deceduto a 4 mesi di follow-up senza ulteriore evidenza di presenza di malattia.

**Caso 3*****D. E. 78 anni, M – Mixofibrosarcoma alto grado regione scapolare sinistra***

A marzo 2022 il paziente ha notato la comparsa di una lesione in regione scapolare sinistra per cui è stata eseguita un'ecografia che ha mostrato una massa disomogenea di 8,8x6,5x7,6 cm, confermata ad aprile 2022 da una RMN con mezzo di contrasto (dimensioni della neoformazione: 9,2x9,4x10 cm).



*Figura 37: RMN con MDC piano frontale*

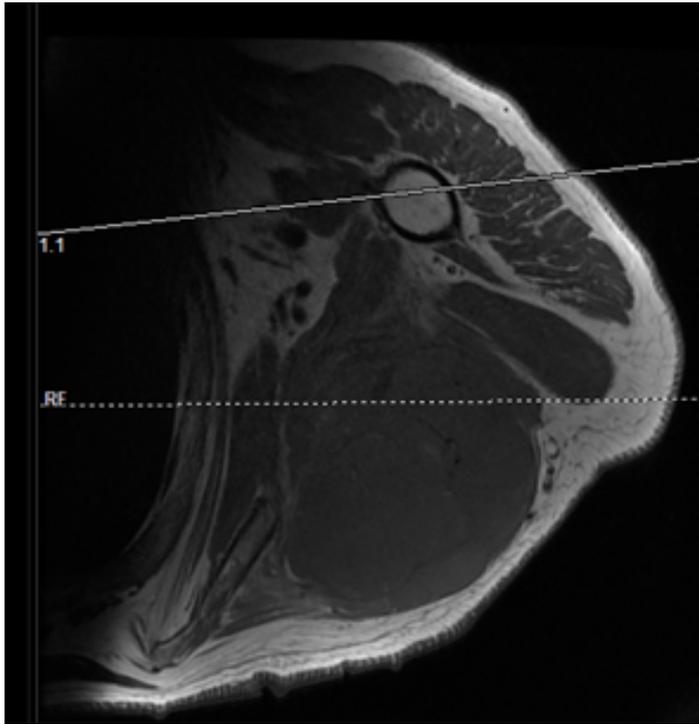


Figura 38: RMN piano assiale

L'08/06/2022 è stata eseguita un'agobiopsia eco-guidata della massa con diagnosi di mixofibrosarcoma di alto grado.

Il 04/08/2022 si è iniziato il trattamento radiante a scopo neoadiuvante (50.6 Gy in 28 frazioni) terminato in data 13/09/2022.

Alla RM di ristadiazione si è evidenziato un aumento del volume tumorale dato che la massa aveva raggiunto dimensioni di 131x96x129 mm e la comparsa di necrosi colliquativa. Alla TC torace-addome e spalla con mdc si è confermata la formazione in regione scapolare sinistra senza riscontro di lesioni epatiche, né lesioni pleuroparenchimali.

In data 07/11/2022 è stato eseguito l'intervento chirurgico di escissione della neoformazione.



Figura 39: tumefazione in regione scapolare sinistra



Figura 40: intervento di escissione della neoformazione

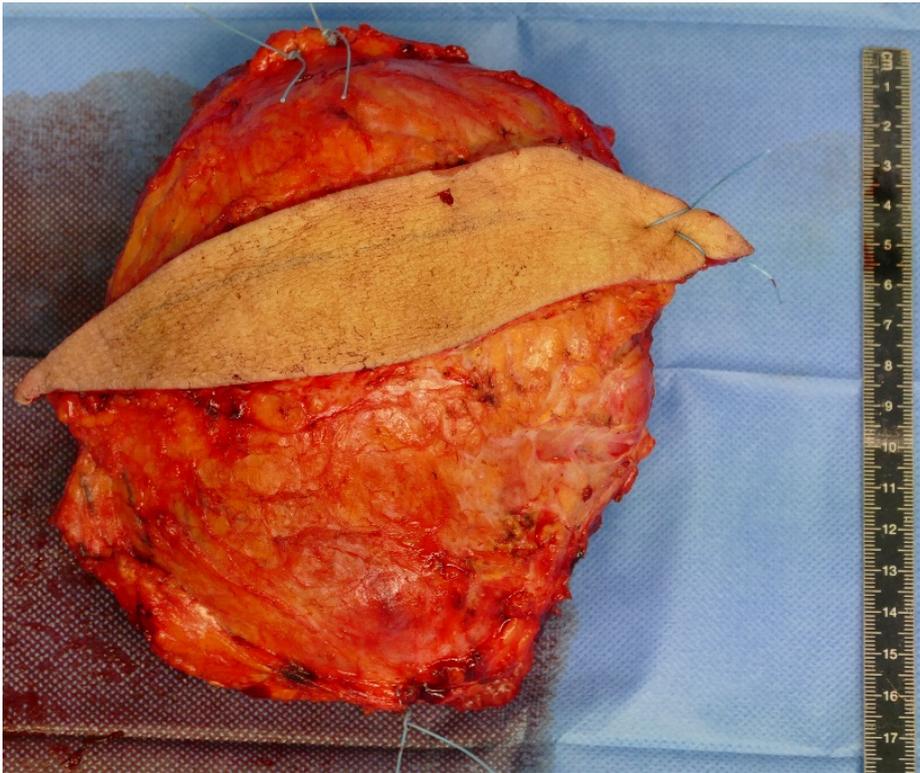


Figura 41: mixofibrosarcoma

Nonostante l'analisi istologica abbia dimostrato un'escissione marginale, a 25 mesi di follow-up non vi è stato riscontro di recidiva locale o di metastasi a distanza (NED).

#### **Caso 4**

##### ***C.L. 54 aa, M –Leiomiosarcoma pleomorfo avambraccio sinistro***

A dicembre 2015 il paziente ha riscontrato una tumefazione nella regione mediale dell'avambraccio di sinistra. Il 22/01/2016 è stata eseguita un'agobiopsia con diagnosi di sarcoma pleomorfo a differenziazione miogenica.

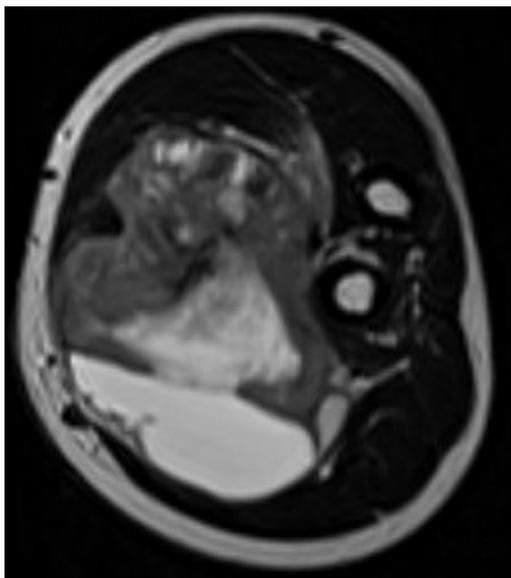


Figura 42: RMN piano assiale

Il 15/03/2016 il paziente ha eseguito chemioterapia di perfusione dell'arto sinistro con TNF-alfa e Melphalan e linfadenectomia di secondo e terzo livello (linfonodi negativi).

Il 14/06/2016 il paziente è stato sottoposto ad escissione del tumore (presso l'istituto oncologico Veneto) con diagnosi istologica definitiva di leiomiosarcoma pleomorfo ad alto grado. Successivamente ha svolto radioterapia post-operatoria di 64.8 Gy sull'avambraccio sinistro, terminata il 06/10/2016.

Alla TC Torace/Addome di rivalutazione si è evidenziata la comparsa di due noduli polmonari per i quali ha svolto la chemioterapia con Epirubicina ed Ifosfamide (6 cicli terminati il 13/02/2017) con buona risposta.

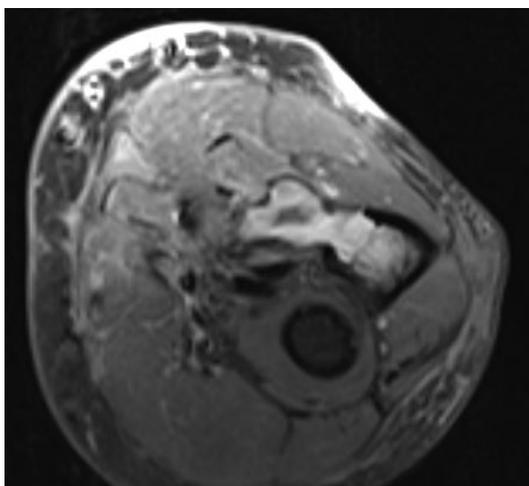


Figura 43: RMN piano assiale

Per la comparsa di una neoformazione in sede di intervento in data 3/03/2017 è stata eseguita una biopsia che ha confermato la recidiva di malattia.

In data 23/05/2017 il paziente è stato sottoposto ad un intervento chirurgico di escissione della recidiva, resezione dell'ulna prossimale e ricostruzione con protesi Mutars e by pass omero-interosseo sinistro in VGS destra invertita e patch d'allargamento su anastomosi distale.

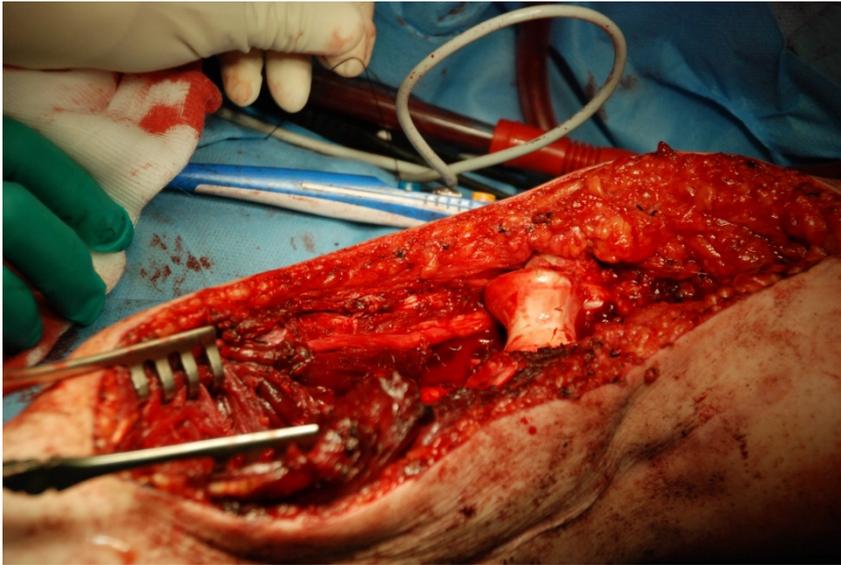


Figura 44: intervento chirurgico di escissione della recidiva con resezione dell'ulna prossimale



Figura 45: ricostruzione con protesi Mutars



Figura 46: mixofibrosarcoma

Non è stata data indicazione all'esecuzione di chemioterapia o di radioterapia post-operatoria.

A marzo 2022 è comparsa in sede di intervento una neoformazione sospetta per recidiva locale, confermata dall'agobiopsia eseguita in data 30/05/2022.

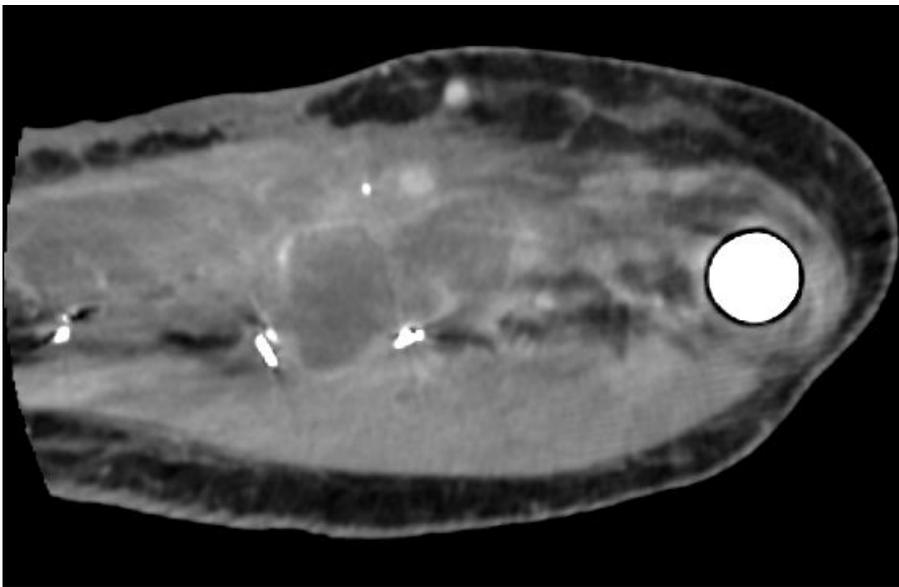


Figura 47: RMN

Alla luce del quadro clinico e radiografico è stata posta indicazione all'amputazione del braccio sinistro eseguita in data 27/6/2022.

In seguito, non c'è stata alcuna evidenza di un'ulteriore ricomparsa di malattia.



Figura 48: intervento chirurgico di amputazione del braccio sinistro

### **Caso 5**

#### ***C.O. 4/11/35- sarcoma pleomorfo indifferenziato alto grado del gomito***

In data 21/12/2017 è stata fatta diagnosi di sarcoma pleomorfo indifferenziato a livello del gomito destro.



Figura 49: RMN piano sagittale

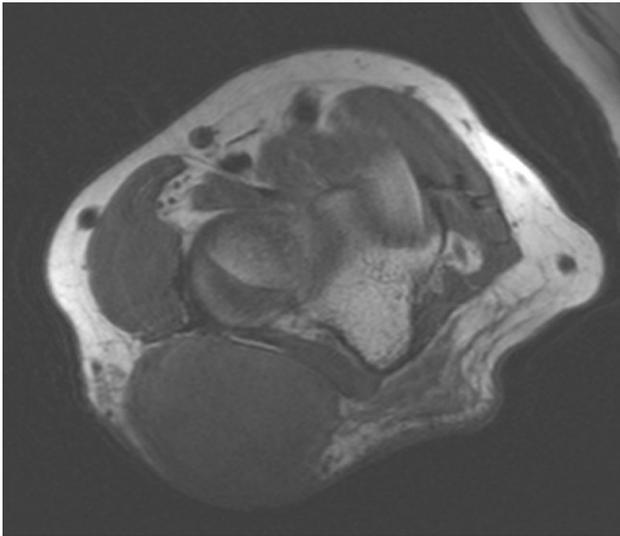


Figura 50: RMN piano assiale

Il giorno 22/12/2017 il paziente è stato sottoposto all'intervento di escissione della neoformazione con margini ampi e confezionamento di un lembo locale e innesto cutaneo prelevato dalla coscia destra. Non è stata riscontrata malattia metastatica alla diagnosi. A quasi 7 anni di follow-up non c'è evidenza di presenza di malattia locale o sistemica.



Figura 51: tumefazione a livello del gomito destro



Figura 52: intervento chirurgico di escissione della neoformazione con margini ampi e confezionamento di un lembo locale e innesto cutaneo



Figura 53: sarcoma pleomorfo indifferenziato

## RISULTATI

### RISULTATI ONCOLOGICI

Il follow up medio dei pazienti coinvolti dallo studio è stato di 1.9 anni, con un minimo di 17 giorni e uno massimo di 7.3 anni. Dalla valutazione degli outcome ottenuti emerge che 65 pazienti, all'ultima visita svolta, non presentavano alcuna evidenza di malattia (NED), mentre 11 presentavano una persistenza della stessa (AWD). Tra i pazienti deceduti, 11 sono morti a causa della malattia (DWD), mentre 9 per altre patologie (DOD). Tra i casi definiti NED sono compresi 12 pazienti che hanno sviluppato una recidiva poi completamente trattata, 4 pazienti che hanno sviluppato metastasi poi eradicate e uno che ha sviluppato sia metastasi sia recidiva entrambe debellate (*Tabella VII*).

*Tabella VII: risultati oncologici*

Outcome	N° pazienti	% pazienti
NED	65	67.7%
DWD	11	11.5%
AWD	11	11.5%
DOD	9	9.4%

La sopravvivenza globale dei pazienti è stata dell'85% a due anni dalla diagnosi e del 75% a 5 (*Figura 54*). La sopravvivenza libera da malattia (definita come il tempo trascorso dal trattamento del tumore primitivo alla comparsa di recidiva locale, metastasi o morte del paziente) è stata, invece, del 65% a 2 anni e del 37% a 5 anni dalla diagnosi (*Figura 55*).

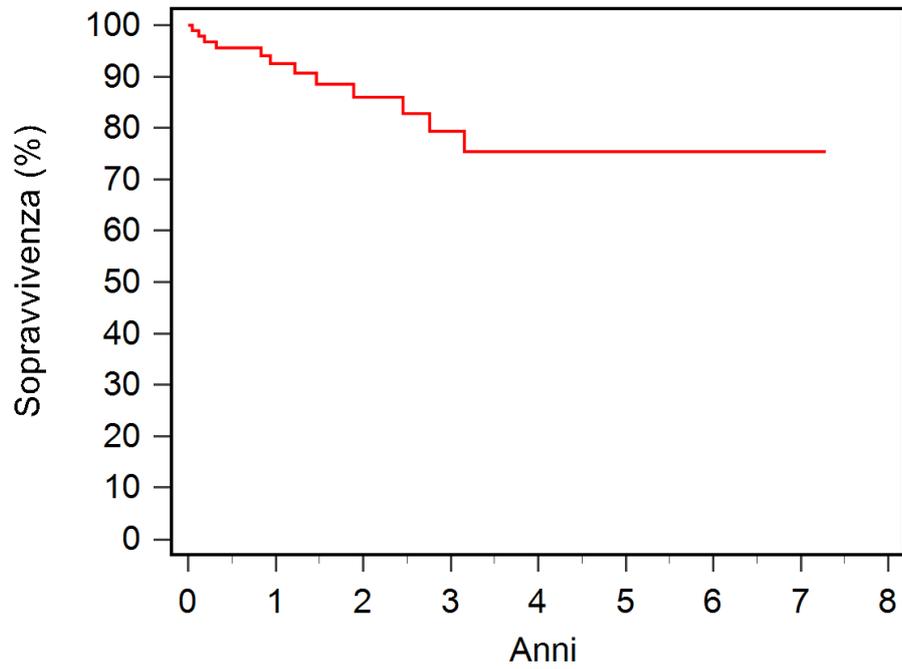


Figura 54: curva di sopravvivenza globale secondo Kaplan-Meier

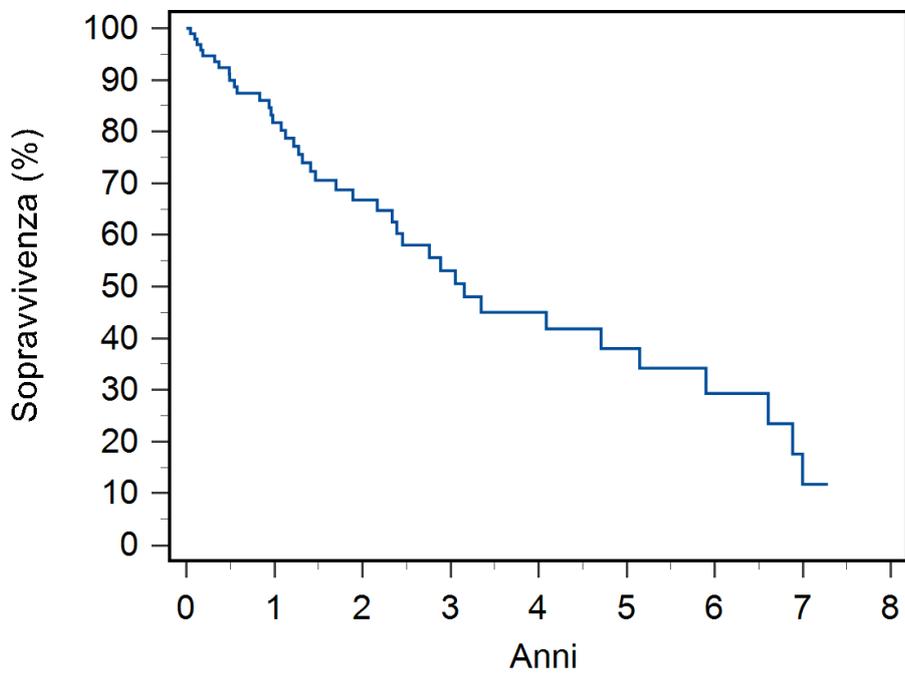


Figura 55: curva di sopravvivenza libera da malattia secondo Kaplan-Meier

Nella popolazione in studio, 50 pazienti sono stati trattati con chemioterapia. Di essi 31 hanno ricevuto la terapia prima dell'intervento chirurgico, 10 dopo e 9 sia prima sia dopo. 65 sono stati trattati, invece, con radioterapia. Di essi 43 l'hanno svolta prima dell'intervento, 18 dopo e 4 sia prima sia dopo (*Tabella VIII*).

*Tabella VIII: distribuzione dei pazienti per trattamento*

<b>Trattamento</b>	<b>N° pazienti</b>	<b>% pazienti</b>
Chirurgia e radioterapia e chemioterapia	43	44.8%
Chirurgia	24	25%
Chirurgia e radioterapia	22	23%
Chirurgia e chemioterapia	7	7.2%
<b>Totale</b>	<b>96</b>	<b>100%</b>

Nella figura sottostante (*Figura 56*) si è confrontata la sopravvivenza libera da malattia dei pazienti che erano stati trattati con la sola chirurgia e di coloro che invece erano stati sottoposti anche a delle terapie adiuvanti come chemioterapia, radioterapia o entrambe. Nel primo caso si è osservata una sopravvivenza libera da malattia del 63% a 2 anni dalla diagnosi e del 55% a 5 anni, mentre nel secondo è stata del 68% a 2 anni e del 30% a 5. Di conseguenza, la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni risulta maggiore in coloro che sono stati trattati con la sola chirurgia. Questo risultato è però oggetto di un bias poiché i pazienti in cui non si è impostata la terapia adiuvante presentavano alla diagnosi delle masse meno voluminose. Dall'analisi statistica di questi dati non si è ottenuta tuttavia una differenza significativa dato che il valore di p calcolato è stato di 0.7707.

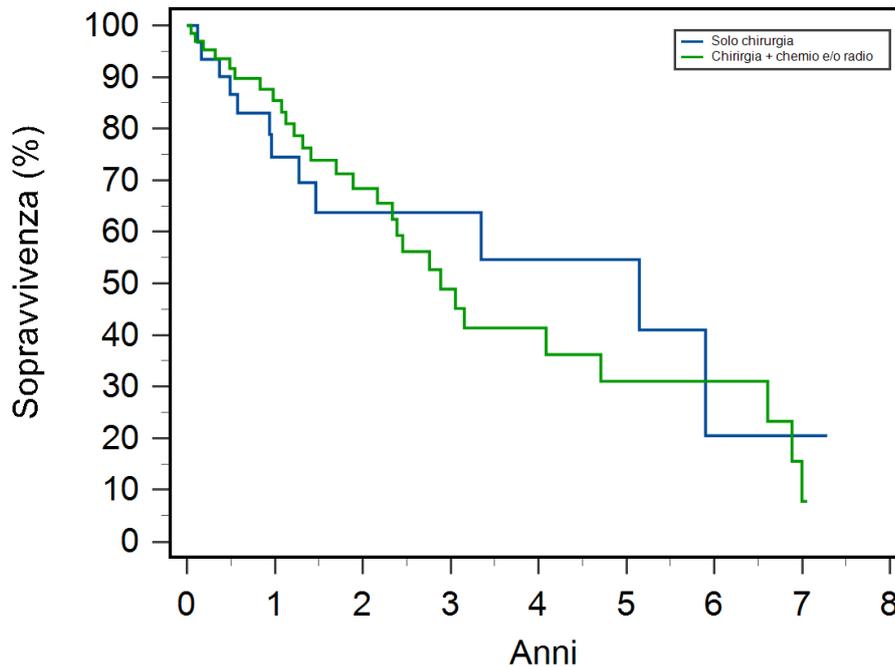


Figura 56: curva di sopravvivenza libera da malattia secondo Kaplan-Meier considerando il trattamento con la sola chirurgia o con la chirurgia associata a terapie adiuvanti ( $p=0,7707$ )

Volendo definire, invece, l'efficacia della chemioterapia si è confrontata la sopravvivenza libera da malattia di coloro che non vi erano stati sottoposti e di coloro che invece l'avevano ricevuta (indipendentemente dal fatto che i pazienti avessero svolto anche radioterapia o meno). Essa nel primo gruppo è risultata del 65% a 2 anni dalla diagnosi e del 35% a 5, mentre nel secondo del 67% a 2 anni e del 38% a 5. Osservando nel complesso l'andamento delle curve si può affermare che coloro che sono stati trattati con la chemioterapia hanno avuto maggiore sopravvivenza anche se non in modo statisticamente significativo dato che il valore di  $p$  è risultato di 0.7852 (Figura 57).

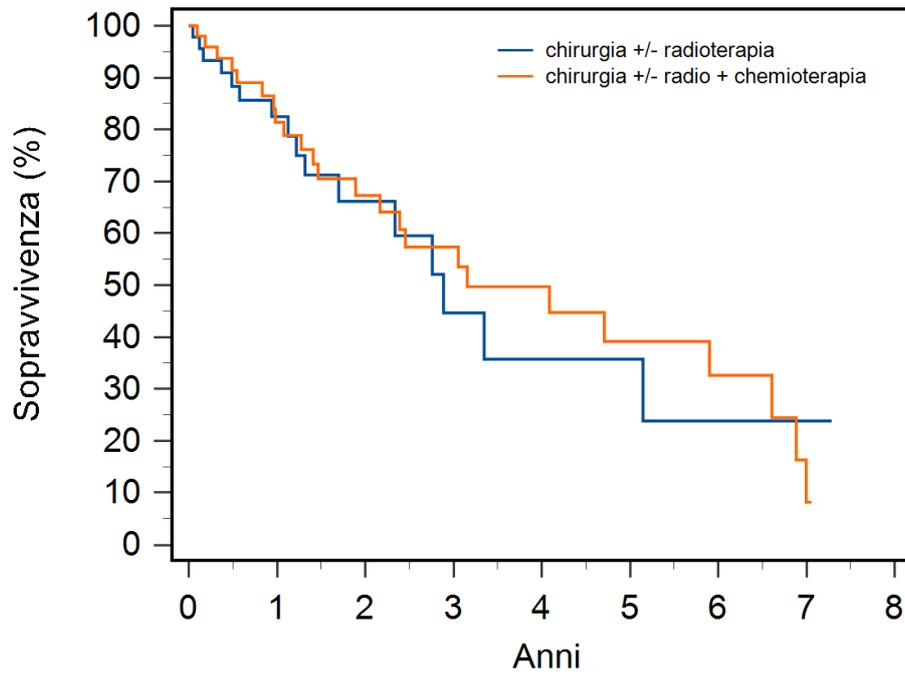


Figura 57: curva di sopravvivenza libera da malattia secondo Kaplan-Meier considerando la somministrazione o meno di chemioterapia ( $p=0.7852$ )

Quando il trattamento ha previsto lo svolgimento di radioterapia, si è ottenuta una sopravvivenza libera da malattia del 68% a 2 anni e del 30% a 5 anni. Coloro che non ne erano stati sottoposti presentavano invece sopravvivenze rispettivamente del 64% e del 55%. Dall'andamento complessivo delle curve si può concludere che i pazienti trattati con radioterapia hanno avuto sopravvivenza maggiore, risultato però non statisticamente significativo dato il valore di  $p$  di 0.7707 (Figura 58).

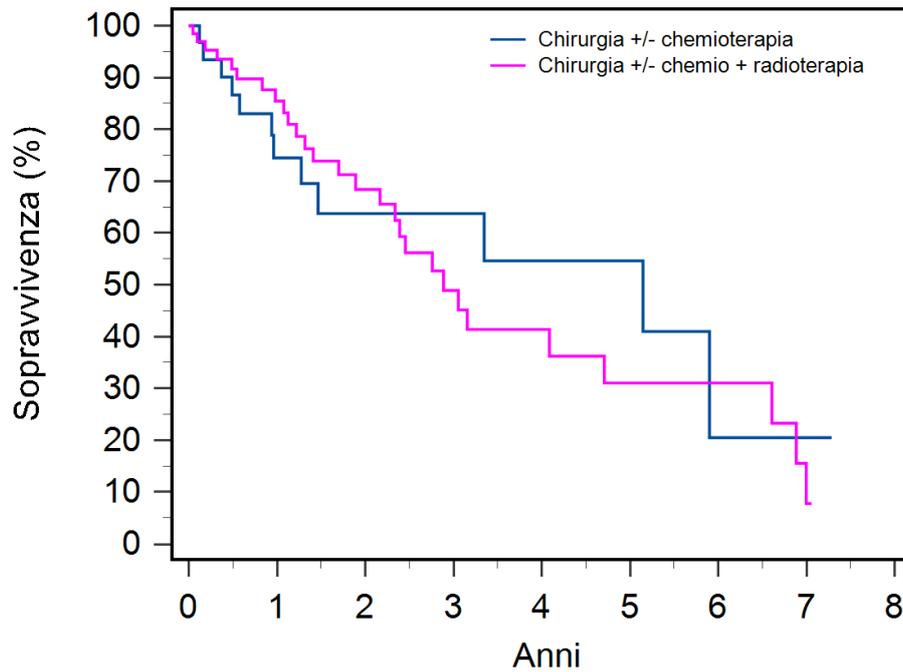


Figura 58: curva di sopravvivenza libera da malattia secondo Kaplan-Meier considerando la somministrazione o meno di radioterapia ( $p=0.7707$ )

Nella popolazione studiata, 71 pazienti sono stati trattati per un sarcoma primario, mentre 25 per una radicalizzazione o recidiva locale. Tra i pazienti con tumore primario la sopravvivenza a 2 anni è stata del 72% e a 5 anni del 38%, tra quelli trattati per recidiva o radicalizzazione è stata del 50% a 2 anni e del 32% a 5. Si può affermare, anche se non con significatività statistica ( $p=0.1246$ ), che i pazienti che sono stati trattati per tumore primitivo hanno avuto andamento migliore (Figura 59).

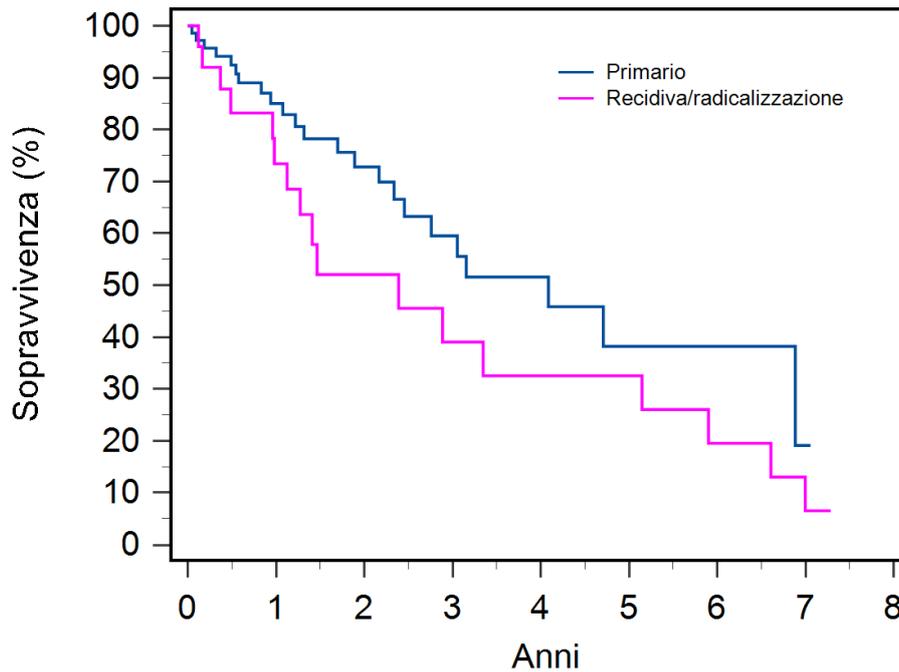


Figura 59: curva di sopravvivenza libera da malattia secondo Kaplan-Meier considerando i casi di tumore primario e di recidiva/radicalizzazione ( $p=0.1246$ )

## METASTASI

Nella popolazione di studio, 11 pazienti presentavano malattia metastatica già al momento della diagnosi. 3 di essi sono stati sottoposti a cicli di chemioterapia postoperatoria. 2 di questi pazienti (uno con metastasi ossee ed uno con metastasi polmonari) sono deceduti per progressione di malattia dopo pochi mesi dall'intervento chirurgico (DWD), mentre 1 (affetto da metastasi polmonari) è tuttora in vita (AWD).

3 pazienti con metastasi polmonari non sono stati trattati con chemioterapia a causa della loro età avanzata e non sono stati reputati idonei nemmeno ad una rimozione chirurgica delle lesioni. Due di essi sono deceduti per via della progressione della malattia (DWD), mentre l'altro è tuttora in vita (AWD).

Un paziente affetto da metastasi polmonari è stato trattato con chemioterapia e successiva escissione di alcune delle lesioni ed attualmente è in vita con malattia (AWD).

Un altro paziente presentava metastasi multiple ai tessuti molli della coscia, alle ossa e ai polmoni, perciò, è stato trattato con escissione delle lesioni dei tessuti molli e con radioterapia e chemioterapia per quelle polmonari e ossee. Attualmente il paziente risulta in vita con malattia (AWD).

Un paziente presentava invece metastasi ai linfonodi inguinali e poplitei per cui è stato trattato con linfadenectomia e attualmente è vivo e senza segni di malattia (NED).

Un altro paziente che presentava delle metastasi linfonodali multiple è stato invece gestito con radioterapia ed attualmente risulta libero da malattia (NED).

Infine, un paziente è stato trattato con l'eradicazione delle metastasi polmonari per cui attualmente è libero da malattia (NED).

Dividendo la popolazione in due gruppi uno che comprendeva coloro che presentavano metastasi alla diagnosi e uno che comprendeva coloro che non presentavano e confrontandone la sopravvivenza libera da malattia è emersa una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ( $p < 0.0001$ ). Considerando il gruppo di coloro che presentavano metastasi alla diagnosi, dopo gli opportuni trattamenti, il 37% dei pazienti era libero da malattia a due anni, mentre a 5 anni tutti avevano presentato o una recidiva o la comparsa di nuove metastasi o erano deceduti. La sopravvivenza libera da malattia in coloro che non avevano metastasi alla diagnosi è stata invece del 72% dopo 2 anni e del 47% dopo 5.

Si può affermare, quindi, che i pazienti che alla diagnosi presentavano già una neoplasia metastatica avevano poi una prognosi peggiore (*Figura 60*).

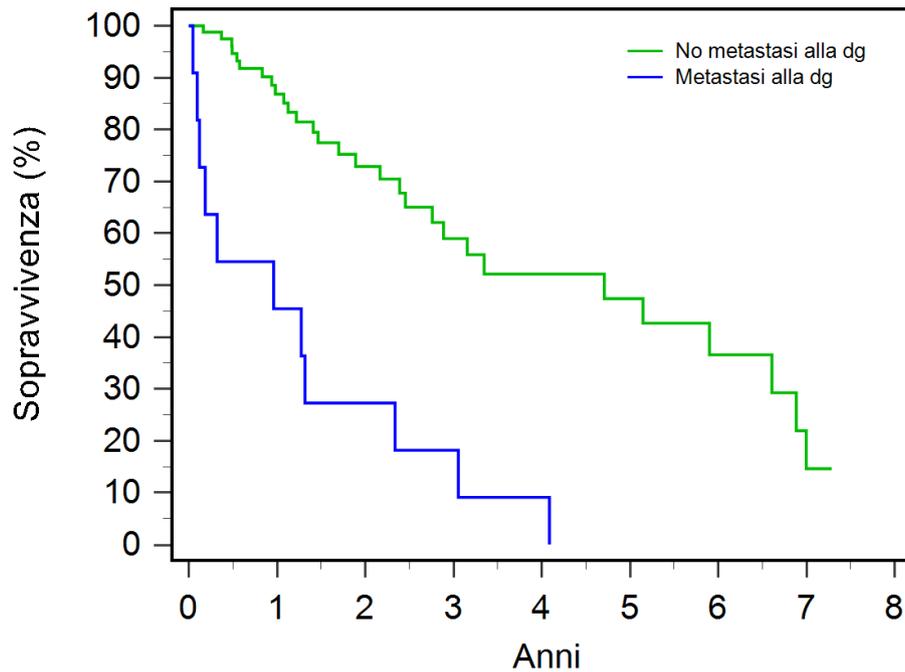


Figura 60: curva di sopravvivenza libera da malattia secondo Kaplan-Meier considerando la presenza o meno di metastasi alla diagnosi ( $p < 0.0001$ )

Escludendo a questo punto gli 11 pazienti che presentavano metastasi alla diagnosi, si è osservato che 16 pazienti degli 85 rimanenti hanno sviluppato metastasi durante il follow-up. La loro incidenza complessiva è risultata quindi del 18.8% ad un tempo medio di 9 mesi dall'intervento. Il minimo intervallo trascorso è stato di poco meno di 3 mesi, mentre quello massimo di 2 anni.

Escludendo i pazienti con metastasi alla diagnosi, in coloro in cui le metastasi sono comparse al follow-up la sopravvivenza è stata del 75% a 2 anni e del 71% a 5 (Figura 61).

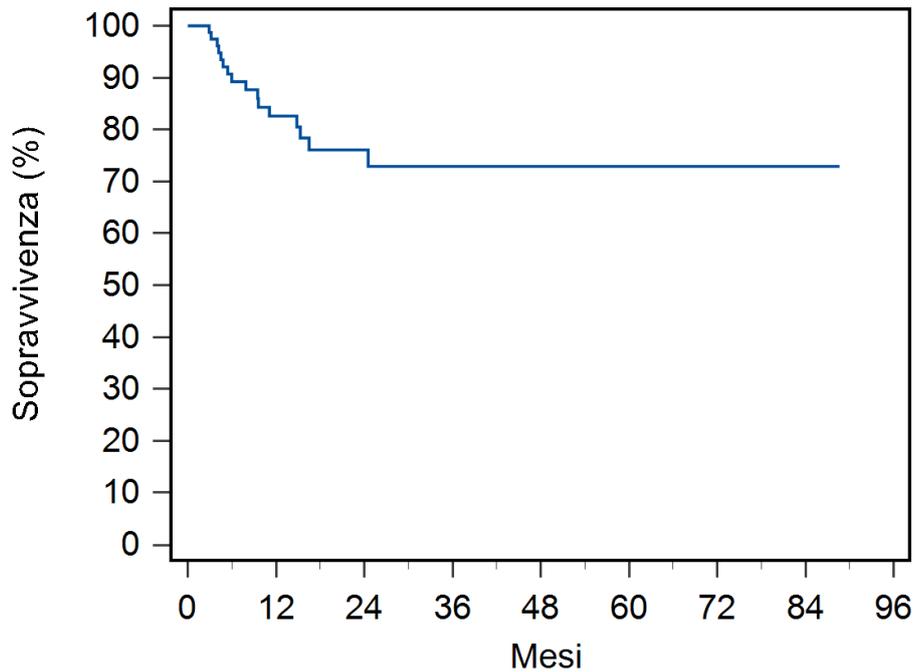


Figura 61: curva di sopravvivenza dopo la comparsa di metastasi secondo Kaplan-Meier

Dei 27 pazienti che hanno presentato malattia metastatica, la maggior parte ha avuto localizzazione delle lesioni a livello polmonare (85% dei casi). Altre localizzazioni riscontrate nello studio sono state a livello di ossa e linfonodi. Qualche paziente, in associazione alle sedi polmonari di malattia, ne ha sviluppate anche alcune altrove, ad esempio uno ha presentato un massivo coinvolgimento muscolare (diaframma sinistro, muscolo ileopsoas sinistro, muscolo pettineo di sinistra e parete addominale). Un altro, invece, ha presentato lesioni anche epatiche, alla parete toracica, alle braccia, al fianco e alla coscia controlaterale rispetto alla sede del tumore primitivo. Un altro ancora, infine, ha presentato concomitanti lesioni anche a ossa, tessuti molli della coscia e linfonodi ascellari.

Si è osservato che, tra i vari istotipi di sarcoma, quello pleomorfo è stato la principale causa di malattia metastatica; infatti, su 27 pazienti che hanno presentato metastasi 11 erano da sarcoma pleomorfo. Si può inoltre affermare che su 23 casi di sarcoma pleomorfo 11 hanno generato metastasi, cioè il 47.8%. È evidente la differenza con tutti gli altri istotipi tumorali che sommati tra loro hanno causato metastasi in soli 16 pazienti sui 27 che le hanno presentate. Considerando tutti gli

istotipi di sarcoma ed escludendo il pleomorfo (73 casi), essi sono stati responsabili di metastasi in 16 pazienti, cioè il 21.9% del totale.

### **RECIDIVA LOCALE**

Il 14.6% dei pazienti (cioè 14 su 96) ha presentato recidiva locale di malattia con un follow up medio di 1 anno e 5 mesi dall'intervento chirurgico. Le recidive sono state gestite in 7 pazienti con l'escissione della neoformazione, in 5 casi con l'amputazione dell'arto interessato e in uno con la radioterapia. Infine, in un caso di sospetta recidiva, ad oggi, è stata svolta la sola biopsia per confermare la diagnosi e valutare come proseguire con l'iter terapeutico. 2 pazienti prima dell'intervento chirurgico sono stati sottoposti a radioterapia neoadiuvante e uno di essi ha svolto anche chemioterapia in associazione. Per quanto riguarda gli outcome ottenuti: 3 pazienti sono deceduti per altra patologia (DOD), 1 è deceduto per la progressione della neoplasia (DWD), 7 non risultano avere segni di malattia alle visite di controllo (NED rl) e 3 risultano vivi ma con malattia (AWD).

### **VOLUME TUMORALE**

Al momento della diagnosi il volume medio delle neoformazioni era di 355.3 cm<sup>3</sup> con valore massimo riscontrato di 5156.99 cm<sup>3</sup> e minimo di 0.1 cm<sup>3</sup>.

Suddividendo la popolazione in due sottogruppi, uno costituito da pazienti che presentavano masse di volume inferiore ai 100 cm<sup>3</sup> ed uno costituito da coloro che presentavano masse di volume maggiore ai 100 cm<sup>3</sup> si è osservato che nel primo gruppo il 24.4% dei pazienti ha sviluppato metastasi, mentre nel secondo le ha sviluppate il 34%.

Spostando il cut-off a 200 cm<sup>3</sup> e facendo il medesimo confronto la situazione è rimasta costante con il riscontro di metastasi nel 28.8% dei pazienti del primo gruppo e nel 31.3% di quelli del secondo.

53 pazienti facenti parte della popolazione di studio sono stati trattati con delle terapie neoadiuvanti (chemioterapia, radioterapia o entrambe). Costoro alla diagnosi presentavano un volume medio tumorale di 426 cm<sup>3</sup>. Si è osservato, nel periodo post-trattamento, un aumento di tale volume a 433.8 cm<sup>3</sup>. Nonostante ciò,

nel 54.7% dei pazienti (29 casi su 53 trattati) si è verificata una riduzione del volume tumorale tra prima e dopo le terapie (*Tabella IX*).

Andando a valutare singolarmente i gruppi di pazienti sottoposti alla sola chemioterapia, alla sola radioterapia o alla combinazione delle due è emerso che:

- Dei 6 pazienti trattati con la sola chemioterapia soltanto 2 (cioè il 33.3% dei casi) hanno presentato una riduzione del volume tumorale. Il volume medio alla diagnosi per questi pazienti era di 589.8 cm<sup>3</sup>, ma nel periodo post-trattamento è cresciuto a 921.4 cm<sup>3</sup>.
- I pazienti trattati con la sola radioterapia preoperatoria presentavano volume medio alla diagnosi di 267.8 cm<sup>3</sup>, mentre dopo il trattamento è risultato di 266.2 cm<sup>3</sup> rimanendo quindi circa costante. I pazienti coinvolti in questa valutazione sono stati 13 e solo 4 di loro sono andati incontro ad una riduzione del volume tumorale.
- Dei 34 pazienti trattati con la combinazione di chemioterapia e radioterapia neoadiuvanti 23 (cioè il 67.6%) hanno avuto una riduzione del volume post-trattamento passando a 133.8 cm<sup>3</sup> dai 457.5 cm<sup>3</sup> iniziali.

*Tabella IX: risposta alle terapie neoadiuvanti*

	Solo chemioterapia	Solo radioterapia	Chemio+radio	Totale
<b>Volume medio alla diagnosi [cm<sup>3</sup>]</b>	589.8	267.8	457.5	426
<b>Volume medio post-trattamento [cm<sup>3</sup>]</b>	921.4	266.2	133.8	433.8
<b>N° pazienti con riduzione del volume</b>	2/6	4/13	23/34	29/53
<b>% pazienti con riduzione del volume</b>	33.3%	30.8%	67.6%	54.7%

Ad ogni modo, in base a questi risultati, si può affermare che il trattamento neoadiuvante basato sulla combinazione di chemioterapia e radioterapia abbia maggiore efficacia nel ridurre il volume della neoformazione rispetto alle stesse terapie svolte singolarmente.

*Tabella X: confronto tra risposta a terapie neoadiuvanti (definita in funzione della riduzione di volume) e sviluppo di metastasi*

	N° pazienti	N° metastasi	% metastasi
<b>Pazienti senza risposta alle terapie neoadiuvanti</b>	24	6	25%
<b>Pazienti con risposta alle terapie neoadiuvanti</b>	29	4	13.8%

Coloro che non hanno risposto alle terapie neoadiuvanti (24 pazienti su 53) hanno sviluppato metastasi in 6 casi (cioè il 25%), mentre coloro che hanno risposto alle terapie (29 pazienti su 53) hanno sviluppato metastasi in 4 casi (cioè il 13.8%)

(Tabella X). Per quanto riguarda l'andamento dei volumi, i pazienti che non hanno risposto alle terapie hanno presentato una variazione del volume medio da 192 cm<sup>3</sup> all'inizio a 552 cm<sup>3</sup> nel periodo post-trattamento. I pazienti che hanno risposto alle terapie, invece, hanno presentato una variazione del volume medio da 619.6 cm<sup>3</sup> all'inizio a 336 cm<sup>3</sup> nel periodo post trattamento.

Le variazioni dei volumi neoplastici, che si osservano tra prima e dopo le terapie, spesso sono limitate e da attribuire principalmente ai fenomeni di necrosi e edema a cui va incontro la massa trattata. L'obiettivo che si vuole raggiungere con le terapie neoadiuvanti non è la riduzione del volume della massa, ma la necrosi della stessa con annessa migliore demarcazione dei suoi confini con i tessuti sani circostanti. Con tali terapie è possibile, inoltre, eliminare microfoci tumorali non individuabili all'imaging e che altrimenti rimarrebbero in sede. Inducendo necrosi al centro della massa spesso si finisce però per ottenere anche un aumento del suo volume. In genere ci si aspetta necrosi più estesa in quei pazienti che sono stati sottoposti sia a radioterapia sia a chemioterapia.

### **NECROSI POST TERAPIA NEOADIUVANTE**

Nei 53 pazienti che sono stati sottoposti a terapie neoadiuvanti si è andati a valutare l'entità della necrosi indotta da tali terapie sul tessuto neoplastico (Tabella XI). L'estensione della necrosi è stata ricavata dall'analisi dei referti anatomopatologici in cui si riassumevano le caratteristiche microscopiche delle masse asportate chirurgicamente. La necrosi è stata definita sia con il sistema EORTC-STBSG sia tramite un sistema a percentuali. Il sistema EORTC-STBSG ha come obiettivo quello di descrivere, nel modo più preciso possibile, l'estensione del tumore residuo. A questo scopo definisce 5 categorie:

- A: non sono presenti cellule tumorali colorabili;
- B: sono visibili cellule tumorali colorabili singole o raggruppate in piccoli cluster che in toto costituiscono meno dell'1% del totale;
- C: le cellule tumorali colorabili sono presenti in una percentuale tra l'1% e il 10% del totale;
- D: le cellule tumorali colorabili sono presenti in una percentuale tra il 10% e il 50% del totale;

- E: le cellule tumorali colorabili sono presenti in una percentuale maggiore del 50% del totale. (Figura 62)(96)

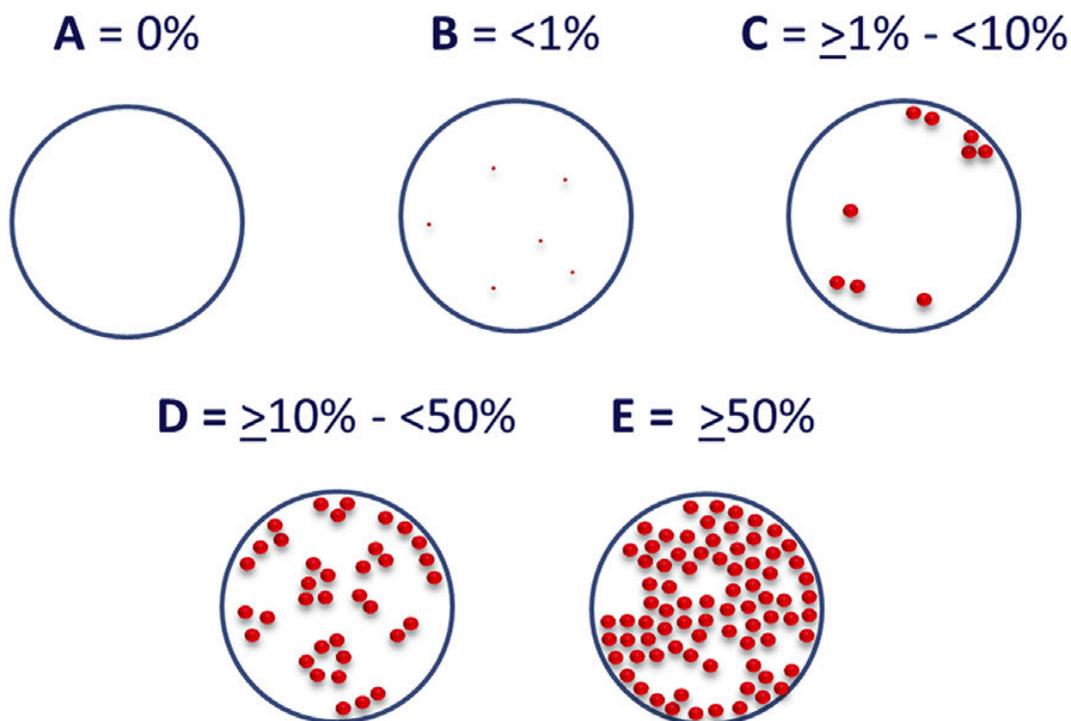


Figura 62: pattern di risposta alle terapie neoadiuvanti secondo il sistema EORTC-STBSG

35 pazienti dei 53 trattati (cioè il 66%) hanno presentato una necrosi soddisfacente, cioè di estensione maggiore o uguale al 70% della massa tumorale. Nello specifico:

- Tra i 6 pazienti che sono stati sottoposti alla sola chemioterapia, 4 (cioè il 66.7%) hanno presentato una necrosi maggiore o uguale al 70%, mentre 2 (cioè il 33.3%) no.
- Tra i 13 pazienti che sono stati sottoposti alla sola radioterapia 5 (cioè il 38.5%) hanno presentato una necrosi maggiore o uguale al 70%, mentre 8 (cioè il 61.5%) no.
- Tra i 34 pazienti che sono stati sottoposti sia a chemioterapia sia a radioterapia, 26 (cioè il 76.5%) hanno presentato una necrosi maggiore o uguale al 70%, mentre 8 (cioè il 23.5%) no.

Da questi dati si può dedurre, quindi, che il trattamento che prevede la combinazione di chemioterapia e radioterapia è quello che più di frequente è responsabile dell'induzione di un'abbondante necrosi tumorale.

Tabella XI: distribuzione della necrosi tumorale post-terapie neoadiuvanti

	Solo chemioterapia	Solo radioterapia	Chemio+radio	Totale
N° pazienti con buona necrosi post-trattamento ( $\geq 70\%$ )	4/6	5/13	26/34	35/53
% pazienti con buona necrosi post-trattamento ( $\geq 70\%$ )	66.7%	38.5%	76.5%	66%
N° pazienti con scarsa necrosi post-trattamento ( $< 70\%$ )	2/6	8/13	8/34	18/53
% pazienti con scarsa necrosi post-trattamento ( $< 70\%$ )	33.3%	61.5%	23.5%	34%

## COMPLICAZIONI

Tutti i pazienti facenti parte della popolazione di studio sono stati sottoposti ad intervento chirurgico e dopo un tempo medio di 2.09 mesi, 33 di essi hanno presentato delle complicazioni post-operatorie (Tabella XII). Le infezioni e le deiscenze di ferita sono state le complicazioni di più frequente riscontro (con 15 casi ciascuna). In un paziente si è osservata la comparsa di un deficit del nervo sciatico popliteo esterno, in un altro la formazione di un ematoma nel sito chirurgico ed in un altro ancora la formazione di un sieroma.

Tabella XII: incidenza complicazioni post-operatorie

Tipo di complicanza	N° pazienti	% pazienti
Infezione	15	15.6%
Deiscenza della ferita	15	15.6%
Ematoma	1	1%
Deficit dello spe	1	1%
Sieroma	1	1%

Dei 15 pazienti che hanno presentato una deiscenza della ferita, 5 erano stati sottoposti a radioterapia preoperatoria. Essa probabilmente ha inficiato l'ottimale guarigione della ferita chirurgica avendo danneggiato i tessuti circostanti alla neoplasia e avendo rallentato la loro capacità di cicatrizzare. 2 casi di deiscenza sono stati gestiti con antibiotico profilassi, 2 con sole medicazioni e 11 con revisione chirurgica della ferita. I pazienti che hanno sviluppato infezione sono stati gestiti, invece, in 2 casi con la sola terapia antibiotica, in 1 caso con la terapia antibiotica associata al drenaggio ecoguidato della raccolta formatasi ed in 12 casi con l'associazione di terapia antibiotica e revisione della ferita chirurgica. Al

paziente con deficit dello SPE è stata posizionata la molla di Codivilla fintanto che il nervo non ha spontaneamente ripreso la sua normale funzione. L'ematoma è stato svuotato ed in associazione è stata svolta una revisione di ferita. Infine, similmente, il sieroma è stato gestito con una pulizia chirurgica.

## DISCUSSIONE

I sarcomi dei tessuti molli sono un eterogeneo gruppo di neoplasie maligne e rare che originano dal tessuto mesenchimale e che sono caratterizzate da un variabile grado di differenziazione delle cellule neoplastiche che le compongono (4). Hanno un'incidenza stimata di 5 casi su 100.000 abitanti/anno, e rappresentano l'1% dei tumori dell'adulto (3). I più comuni siti in cui si può formare il tumore primitivo comprendono: le estremità (60%), il tronco (19%), il retroperitoneo (15%) e la testa e il collo (9%) (6). I sarcomi dei tessuti molli delle estremità, nello specifico, si manifestano con più di 80 istotipi diversi la cui incidenza varia in funzione dell'età dei pazienti (5). Il rhabdomyosarcoma, ad esempio è uno dei tumori tipici dell'infanzia e dell'adolescenza dato che è responsabile di più del 50% delle diagnosi di sarcoma dei tessuti molli in tali fasce d'età (12). Nei giovani adulti risultano più frequenti il sarcoma sinoviale ed il fibrosarcoma, mentre negli adulti di età più avanzata prevalgono il liposarcoma ed il sarcoma pleomorfo indifferenziato (14). I sarcomi dei tessuti molli delle estremità possono generare delle recidive locali o delle metastasi a distanza come conseguenza della capacità di alcune cellule tumorali vitali, sfuggite ai trattamenti, di riprodurre il tumore. La circolazione sanguigna venosa è la principale via di diffusione di tali neoplasie e la localizzazione più comune delle metastasi è quella polmonare (52% dei casi) (14,22,23). Comprendendo tutti gli stadi di malattia, i pazienti dimostrano una sopravvivenza globale a 5 anni del 55% (3).

Con questo studio ci si è proposti di analizzare i tipi di trattamento attualmente a disposizione per la gestione dei sarcomi dei tessuti molli ad alto grado degli arti e la loro efficacia. In particolare, si sono definite la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da malattia dei pazienti e si è approfondito l'impatto del trattamento multidisciplinare (cioè della chirurgia, della chemioterapia e della radioterapia) sulla loro sopravvivenza libera da malattia. Si sono valutate, inoltre, l'incidenza di recidive locali, metastasi e complicanze post-operatorie, la variazione del volume della neoformazione all'imaging in funzione delle terapie svolte e la formazione di aree necrotiche nell'ambito della massa neoplastica dopo trattamenti neoadiuvanti.

Il principale limite di questo studio è stata la sua natura osservazionale e retrospettiva che lo ha reso di conseguenza fortemente influenzato dal fatto che non sempre i dati raccolti nelle cartelle cliniche analizzate fossero completi, accurati e di qualità. Tra i vantaggi invece si sono individuate la notevole numerosità dei pazienti coinvolti, il prolungato periodo di follow-up ed il fatto che, per patologie rare, come sono i sarcomi dei tessuti molli, gli studi retrospettivi osservazionali siano particolarmente appropriati.

### **SOPRAVVIVENZA GLOBALE E LIBERA DA MALATTIA**

Nello studio svolto, l'impostazione di un trattamento multidisciplinare ha permesso di ottenere una sopravvivenza globale dei pazienti dell'85% a due anni dalla diagnosi e del 75% a 5. La sopravvivenza libera da malattia (definita come il tempo trascorso dal trattamento del tumore primitivo alla comparsa di recidiva locale, metastasi o morte del paziente) è stata, invece, del 65% a 2 anni e del 37% a 5 anni dalla diagnosi. Uno studio molto simile a questo è quello svolto da Soydemir et al. nel 2020 che ha coinvolto 64 pazienti affetti da sarcomi dei tessuti molli delle estremità e che ha ottenuto, con l'impostazione di un trattamento multidisciplinare, dei tassi di sopravvivenza globale del 69.3% a 3 anni e del 51.6% a 5 (19). Lo studio di Pisters et al., invece, ha coinvolto 1041 pazienti e la sopravvivenza globale osservata è stata del 76% a 5 anni con un tempo medio di follow-up di 3.95 anni (97). Dallo studio di Muehlhofer et al. del 2021 svolto su 119 pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli delle estremità trattati con approccio multidisciplinare che prevedeva l'associazione di chirurgia e radioterapia è emersa una sopravvivenza globale del 68.9% a 5 anni (98). Infine, uno studio di Bonvalot et al. che coinvolgeva 330 pazienti trattati con terapia neoadiuvante (radioterapia, chemioterapia od entrambe) seguita da chirurgia ha dimostrato che nella frazione di pazienti dove si riusciva ad ottenere una risposta patologica completa la sopravvivenza libera da malattia a 3 anni era del 76% (contro il 61% di chi non presentava risposta patologica completa dopo la terapia preoperatoria) (99).

Infine, dallo studio di Atean et al. che ha coinvolto 87 pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli delle estremità trattati chirurgicamente e con radioterapia è emersa

una sopravvivenza globale dell'85% a 3 anni e dell'81% a 5. La sopravvivenza libera da malattia è stata, invece, del 77% a 3 anni e del 75% a 5 (100).

Considerato quanto affermato dalla letteratura scientifica, si può dichiarare che i risultati ottenuti in questo studio sono perfettamente in linea con essa ed eventuali variabilità sono da attribuire alle diverse caratteristiche delle popolazioni oggetto dei vari studi.

Il trattamento attualmente più supportato dall'evidenza scientifica è quello multidisciplinare che prevede l'associazione di chirurgia con margini ampi e radioterapia adiuvante. Si può affermare, infatti, che la chirurgia con margini ampi associata alla radioterapia permette una sopravvivenza equivalente all'amputazione dell'arto. Questa conclusione è stata tratta da Milliard et al. nel 1992 che hanno svolto uno studio retrospettivo proprio con l'obiettivo di comparare l'efficacia dell'amputazione con quella degli interventi di tipo limb sparing in pazienti affetti da sarcomi dei tessuti molli delle estremità. A questo scopo hanno coinvolto una popolazione di 649 pazienti affetti da tumori di grandi dimensioni e di alto grado ed hanno osservato che nel gruppo dei soggetti amputati il controllo locale della malattia era significativamente migliore. Ciò però non apportava nessuna differenza tra la loro sopravvivenza e quella dei pazienti che, invece, essendo stati gestiti con una procedura limb sparing, svilupparono la recidiva. Si ritiene che ad impattare sulla sopravvivenza degli amputati sia la formazione di metastasi a distanza. In conclusione, quindi, non è stato riscontrato alcun miglioramento in termini di sopravvivenza tra color che subivano l'amputazione rispetto a coloro che subivano un intervento di tipo limb sparing. A due anni dall'intervento la sopravvivenza nel gruppo dei soggetti sottoposti ad amputazione era del 60% mentre in quello di coloro che erano stati sottoposti a chirurgia limb sparing era dell'80%. A 5 anni invece risultava del 40% e del 60% rispettivamente (47).

### **RECIDIVE LOCALI**

Nello studio svolto, ad un tempo medio di 1 anno e 5 mesi dalla resezione chirurgica, il 14.6% dei pazienti (cioè 14 su 96) ha presentato recidiva locale di malattia. In 7 pazienti si è proceduto con una nuova escissione della neoformazione, in 5 con un'amputazione ed in uno con la sola radioterapia. Per quanto riguarda gli

outcome ottenuti. Di questi, 3 pazienti sono deceduti per altra patologia (DOD), 1 è deceduto per la progressione della neoplasia (DWD), 7 non risultano avere segni di malattia alle visite di controllo (NED r1) e 3 risultano vivi ma con malattia (AWD). Confrontando la sopravvivenza libera da malattia dei pazienti trattati per tumore primitivo con quella di coloro che alla diagnosi presentavano una recidiva o necessitavano di una radicalizzazione è emerso che nel primo gruppo la sopravvivenza a 2 anni era del 72% e a 5 anni del 38%, mentre nel secondo era del 50% a 2 anni e del 32% a 5. Si può affermare, anche se non con significatività statistica ( $p=0.1246$ ), che la comparsa di una recidiva ha impattato negativamente sulla prognosi dei pazienti.

Uno studio condotto da Smolle et al. nel 2023 aveva come obiettivo quello di analizzare l'impatto della radioterapia neoadiuvante ed adiuvante sulla frequenza delle recidive locali, della formazione di metastasi e sulla sopravvivenza globale dei pazienti. Si è riscontrata un'associazione tra la somministrazione di una radioterapia perioperatoria e l'abbassarsi del rischio di recidive locali. Non ci sono stati cambiamenti invece sul rischio di sviluppare metastasi a distanza e sulla sopravvivenza (101). Le recidive locali costituiscono un fattore prognostico negativo per i pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli delle estremità tanto che la loro mortalità a 10 anni arriva al 54% contro il 22% di coloro che non hanno sviluppato la recidiva (102).

I pazienti che presentano una recidiva locale di malattia hanno un rischio del 50% di svilupparne una seconda se vengono trattati solamente con la chirurgia con margini marginali e del 28% se vengono trattati anche con la radioterapia o con una chirurgia con margini ampi. Il trattamento chirurgico di una recidiva locale prevede più frequentemente il ricorso all'amputazione di quanto avviene invece per la gestione dei tumori primari (22% e 9% dei casi rispettivamente). I principali fattori di rischio che si associano allo sviluppo di una recidiva locale sono l'alto grado del tumore e i margini chirurgici inadeguati (103).

Dallo studio di Soydemir et al. del 2020 è emerso che il 48% dei pazienti facenti parte della popolazione di studio aveva sviluppato una recidiva locale. Nello specifico il 26% di coloro che erano stati gestiti solamente con un'escissione

chirurgica completa della neoformazione aveva sviluppato recidiva nel sito del tumore primitivo. Il 23% dei pazienti, invece, aveva presentato recidiva locale nonostante l'aggiunta della radioterapia alla chirurgia (19).

Nello studio di Pisters et al. invece l'incidenza delle recidive locali è risultata essere del 26% (97).

Infine, nello studio di Atean et al. è stato osservato che tutte le ricorrenze di malattia sia quelle locali sia quelle a distanza si sono manifestate nei primi 8 anni e la maggior parte nei primi due anni dopo la chirurgia. L'11% dei pazienti ha sviluppato una recidiva locale di malattia in un intervallo di tempo tra 8 e 93 mesi con un tempo medio di 28.6 mesi (100).

Durante il trattamento dei sarcomi dei tessuti molli delle estremità, l'unico fattore prognostico modificabile per il chirurgo è il margine di escissione (55). Molti autori nel tempo hanno dimostrato che il tipo di margine ottenuto durante l'intervento chirurgico influisce sulla probabilità di sviluppare una recidiva locale e di conseguenza sulla sopravvivenza libera da malattia dei pazienti. Al contrario, l'effetto dei diversi tipi di margine sul rischio di sviluppare metastasi e sulla sopravvivenza globale è meno sicuro a causa degli svariati fattori di rischio che influenzano questi outcome (57).

Uno studio che supporta l'ipotesi secondo cui il tipo di margine ottenuto al momento dell'intervento chirurgico influisce sulla sopravvivenza globale dei pazienti è la metanalisi di Jang et al. del 2021 in cui viene riscontrata un'associazione tra la positività del margine chirurgico ed il peggioramento della sopravvivenza globale (104).

Lo studio di Dagan et al. del 2011 ha valutato il rischio di recidiva locale e di amputazione nei pazienti sottoposti a radioterapia preoperatoria associata ad un'escissione della neoformazione con margini chirurgici marginali. Ha dimostrato come in tale popolazione ci si possano aspettare un controllo locale della malattia ed una sopravvivenza libera da amputazione simili a quelle dei pazienti sottoposti a escissioni con margini ampi o radicali. Ciò suggerisce che la somministrazione di

50 Gy di radioterapia neoadiuvante è capace di eliminare le sedi microscopiche di malattia localizzate nella zona reattiva e nei tessuti circostanti il tumore.

Al contrario, lo studio di Medrano-Guzmán del 2023 che ha analizzato 128 pazienti ha riscontrato, in coloro che presentavano margini positivi dopo la resezione della neoplasia, un'incidenza di ricorrenze locali del 27% a fronte di nessuna modifica della loro sopravvivenza globale che persisteva intorno all'84% a 5 anni (105).

Nello studio svolto, nel 12.5% dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico si sono ottenuti involontariamente dei margini positivi. Tale dato è in linea con quelli ricavati dalla letteratura che riportano un'incidenza di margini positivi che varia tra il 13% ed il 22.7% (105,106).

### **CHEMIOTERAPIA**

Secondo la letteratura scientifica il trattamento sistemico con chemioterapici citotossici e agenti a target molecolare costituisce una delle principali possibilità terapeutiche per i pazienti affetti da sarcomi dei tessuti molli in stadio avanzato o metastatici. I farmaci chemioterapici possono essere somministrati come terapia neoadiuvante (prima dell'intervento chirurgico) o come terapia adiuvante (dopo l'intervento chirurgico) al fine di trattare eventuali micrometastasi e prevenire lo sviluppo di metastasi a distanza. Possono infine essere utilizzati anche a scopo palliativo nei casi più avanzati. L'efficacia della chemioterapia neoadiuvante e adiuvante è oramai stata appurata per la gestione dei sarcomi pediatrici. Il suo ruolo nel trattamento dei sarcomi degli adulti, al contrario, è tuttora controverso nonostante negli ultimi anni si siano moltiplicati i dati che la supportano (28).

È utile somministrare la chemioterapia adiuvante in quelle situazioni in cui una recidiva locale sarebbe intrattabile o in cui non è possibile impostare un'adeguata radioterapia a causa della presenza di strutture sensibili vicine. In pazienti in buone condizioni generali permette di ottenere un vantaggio del 5% sulla sopravvivenza globale e del 10% sulla sopravvivenza libera da malattia. La chemioterapia adiuvante rimane dunque un'opzione valida nei pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli ad alto rischio, cioè ad alto grado e di diametro maggiore più grande di 10 cm se superficiale o 5 cm se profondo (3,16). Secondo l'esperienza della

Clinica Ortopedica di Padova è indicata la somministrazione della chemioterapia postoperatoria soprattutto quando i margini chirurgici risultano essere contaminati o dopo l'intervento di escissione di una recidiva.

All'inizio degli anni '60, considerato il frustrante andamento dei pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli, si è studiato ed incentivato ampiamente l'utilizzo della chemioterapia postoperatoria per migliorare risultati quali la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale. È nata così la prima generazione di studi randomizzati per la chemioterapia adiuvante che sono stati poi oggetto di un'importantissima metanalisi pubblicata nel 1997. Tale metanalisi si basava su 14 studi in cui, con un totale di 1568 pazienti coinvolti, si analizzava l'efficacia della chemioterapia adiuvante a base di Doxorubicina. I principali risultati, dopo un follow-up medio di 9.4 anni, dimostravano un beneficio nei pazienti trattati con la chemioterapia adiuvante in termini di: controllo locale di malattia, sopravvivenza libera da metastasi, sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale (107,108).

Uno studio di Le Cesne et al. del 2014 ha coinvolto 819 pazienti che sono stati seguiti per un tempo medio di 8.2 anni, ma non ha dimostrato alcun aumento della sopravvivenza globale nei pazienti sottoposti a chemioterapia postoperatoria. Ha concluso, di conseguenza, affermando che l'efficacia di tale protocollo terapeutico dovesse essere ulteriormente approfondita e che esso nel frattempo non potesse però rientrare tra le procedure utilizzate di routine nella pratica clinica (70).

Di risultati decisamente più confortanti è stato lo studio di Frustaci et al. del 2001 che ha coinvolto 104 pazienti e li ha randomizzati in due gruppi, uno che riceveva chemioterapia postoperatoria costituita da 5 cicli di Ifosfamida ed Epirubicina e l'altro che non riceveva nessuna chemioterapia. Dopo un follow-up medio di 59 mesi la sopravvivenza libera da malattia media era di 48 mesi nel gruppo dei pazienti trattati e di 16 mesi in quello dei non trattati. La sopravvivenza globale media risultava di 75 mesi nel gruppo dei pazienti trattati e di 46 mesi in quello dei non trattati. In termini di sopravvivenza globale il beneficio assoluto derivante dalla chemioterapia postoperatoria è stato del 13% a 2 anni e del 19% a 4. In conclusione, questo studio ha dimostrato che la chemioterapia adiuvante aveva un impatto

positivo sia sulla sopravvivenza globale sia sulla sopravvivenza libera da malattia dei pazienti affetti da sarcomi dei tessuti molli delle estremità ad alto rischio (109).

Nel 2016 Brunello et al. hanno pubblicato uno studio dai risultati incoraggianti. Su 96 pazienti coinvolti, 36 hanno ricevuto chemioterapia postoperatoria e hanno dimostrato una sopravvivenza libera da malattia di 29.6 mesi contro i 7.8 mesi di chi la terapia invece non l'aveva ricevuta. Nei pazienti trattati con chemioterapia è emersa una sopravvivenza globale media di 67 mesi contro i 33.7 mesi osservati nei pazienti non trattati. Tali risultati hanno confermato che la chemioterapia adiuvante nei pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli ad alto rischio permette di ottenere un miglioramento sia della sopravvivenza globale sia della sopravvivenza libera da malattia (110).

La chemioterapia neoadiuvante viene svolta principalmente per eliminare eventuali microfoci metastatici evitando quindi che possano accrescersi e dare origine a vere e proprie localizzazioni di malattia a distanza nel tempo. Essa ha inoltre la capacità di indurre una riduzione del volume tumorale facilitando di conseguenza la resezione chirurgica della massa. La chemioterapia neoadiuvante può essere utile anche per valutare la sensibilità del tumore ai farmaci chemioterapici a disposizione in modo da continuare con la chemioterapia nel postoperatorio solamente in coloro che vi hanno effettivamente risposto ed evitare inutili tossicità agli altri.

Non ci sono tuttora studi randomizzati che dimostrino che il trattamento con la chemioterapia neoadiuvante sia superiore alla chirurgia immediata nei pazienti operabili. Di conseguenza non si può somministrare rutinariamente a tutti i pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli, ma solamente ad alcuni attentamente selezionati. Possono beneficiarne coloro che hanno tumori voluminosi, ad alto grado, localizzati alle estremità e che sono giovani ed in buone condizioni generali (3,16,111).

Secondo l'esperienza della Clinica Ortopedica di Padova la somministrazione della chemioterapia preoperatoria è raccomandata nei pazienti affetti da sarcoma ad alto rischio, mentre si preferisce la somministrazione della chemioterapia postoperatoria per la gestione di recidive e margini contaminati.

In uno studio di Pezzi et al. 46 pazienti con sarcoma delle estremità sono stati trattati con 4.4 cicli di chemioterapia preoperatoria basata sulla Doxorubicina seguiti da un intervento chirurgico di escissione della neoformazione. Tutti i pazienti presentavano tumori di diametro maggiore più grande di 5 cm e che appartenevano ad un istotipo tale da essere definiti ad alto rischio di metastasi. La risposta alla chemioterapia è stata valutata sia in termini radiologici (riduzione di volume) sia istologici (comparsa di necrosi). Il 40% dei pazienti ha risposto alla chemioterapia, mentre il 60% no. La sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale sono risultate entrambe molto migliori nel gruppo di coloro che avevano risposto alla chemioterapia. In conclusione, si è affermato che la risposta alla chemioterapia preoperatoria ha un rilevante impatto prognostico (111).

Uno studio di Grobmyer et al. ha coinvolto 356 pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli delle estremità di alto grado, profondi e con diametro maggiore superiore a 5 cm che erano stati trattati o con il solo intervento chirurgico o con l'associazione di Ifosfamida, Doxorubicina e Mesna prima della chirurgia. È emerso che i pazienti sottoposti a chemioterapia neoadiuvante a distanza di 3 anni dimostravano un beneficio in termini di sopravvivenza malattia specifica del 21% (112).

Convenzionalmente i farmaci ritenuti efficaci nella gestione dei sarcomi dei tessuti molli sono le antracicline (Doxorubicina ed Epirubicina), l'Ifosfamida e la Dacarbazina. In particolare, si è osservato che la combinazione di un'antraciclina con l'Ifosfamida aumenta la risposta tumorale del 50% rispetto al trattamento con la sola antraciclina. È stato dimostrato anche che il trattamento può limitarsi all'erogazione di 3 soli cicli di terapia, purché siano svolti a dosi piene. In questo modo si può concentrare la tossicità in un periodo di tempo più breve e massimizzare il bilancio tra gli effetti collaterali ed i benefici del trattamento (24,26,29). Tenendo conto di questi riscontri, alla maggior parte dei pazienti facenti parte dello studio svolto è stata somministrata chemioterapia neoadiuvante a base di Epirubicina ed Ifosfamida per un totale di 3 cicli.

Sebbene le antracicline (come la Doxorubicina) e l'Ifosfamida rimangano il cardine della chemioterapia, si stanno cercando delle alternative che permettano di

compensare la loro limitata efficacia. In particolare, sono emersi riscontri sulla diversa sensibilità ai trattamenti dei vari istotipi tumorali. Attualmente, infatti, molti studi si propongono di definire dei protocolli chemioterapici specifici per ciascun istotipo di sarcoma dei tessuti molli e per ora quella più fortemente guidata dall'istologia è la seconda linea di terapia. Il liposarcoma dimostra una migliore risposta alla chemioterapia rispetto agli altri istotipi di sarcoma tanto che la prima linea di trattamento per le forme avanzate o metastatiche è bastata sulle antracicline. Alcuni studi traslazionali hanno dimostrato che l'espressione dell'oncoproteina FUS-DDIT3, che tipicamente è responsabile dello sviluppo del liposarcoma mixoide, è associata ad una maggiore sensibilità alla Trabectedina (28,30). Nei pazienti affetti da liposarcoma o da leiomiomasarcoma in cui sia fallita la terapia di prima linea a base di antracicline ed Ifosfamide, con la somministrazione di Trabectedina in infusione per 24 ore si può ottenere una sopravvivenza libera da progressione del 51.5% a 3 mesi e del 35.5% a 6 (71,72). Uno studio di fase 3, infine si è proposto di confrontare l'efficacia della Trabectedina con quella della Dacarbazina nel trattamento dei pazienti affetti da liposarcoma o leiomiomasarcoma in stadio avanzato e precedentemente trattati con chemioterapie di prima linea rivelatesi fallimentari. È emerso che coloro che assumevano la Trabectedina presentavano una riduzione del rischio di progressione di malattia o morte del 45% rispetto a coloro che erano in terapia con la Dacarbazina. Altri risultati che hanno esaltato la maggiore efficacia della Trabectedina sono stati: l'aumento da 1.5 mesi a 4.2 mesi del tempo che trascorrevva prima della progressione della malattia e la riduzione del rischio di morte del 13% nei pazienti che la assumevano (95).

Un altro chemioterapico efficace nei casi di liposarcoma è l'Eribulina. Essa è indicata nello specifico per la gestione delle neoplasie in stadio avanzato precedentemente trattate con antraciclina (28,30,31). Si è confrontata l'efficacia dell'Eribulina con quella della Dacarbazina in uno studio di fase 3 che coinvolgeva pazienti di più di 18 anni d'età affetti o da liposarcoma o da leiomiomasarcoma di grado intermedio o alto, avanzati e che non avevano risposto ad almeno due protocolli terapeutici di cui uno contenente un'antraciclina. La sopravvivenza globale è risultata significativamente aumentata nei pazienti trattati con Eribulina

tanto da raggiungere una media di 13.5 mesi contro gli 11.5 del gruppo dei pazienti trattati con la Dacarbazina (31).

I leiomiosarcomi dimostrano moderata sensibilità alla chemioterapia. Doxorubicina ed Ifosfamide hanno presentato tassi di risposta tra il 10% ed il 25% quando somministrati come agenti singoli. La combinazione di Doxorubicina e Dacarbazina attualmente è utilizzata nella pratica clinica sebbene non sia ancora stata approvata con uno studio apposito. Come terapia di seconda linea si può utilizzare la Trabectedina che ha dimostrato un tasso di risposta globale del 7.5% (32,33).

I pazienti affetti da sarcoma pleomorfo indifferenziato avanzato beneficiano di terapie a base di antracicline, Ifosfamide e Gemcitabina associata a Docetaxel (34).

Il sarcoma sinoviale, infine, è noto per essere uno degli istotipi di sarcoma più sensibili alla chemioterapia. Risponde soprattutto agli agenti alchilanti come l'Ifosfamide ed alle antracicline come la Doxorubicina. Altri chemioterapici che si sono dimostrati utili nella sua gestione sono stati la Trabectedina ed il Pazopanib (35,36).

Uno studio che ha evidenziato i limiti della chemioterapia istotipo-specifica è stato quello di Gronchi et al. del 2017 in cui si erano suddivisi i pazienti della popolazione di studio affetti da sarcoma dei tessuti molli ad alto rischio in due gruppi ed in uno venivano somministrati 3 cicli di chemioterapia standard (Epirubicina ed Ifosfamide) a dose piena, mentre nell'altro protocolli chemioterapici diversi in base all'istotipo del sarcoma presente. Non si è osservato nessun beneficio nel gruppo dei pazienti trattati con la chemioterapia istotipo-specifica rispetto all'altro. Tutto ciò che si è ottenuto è stata una conferma dell'efficacia della chemioterapia neoadiuvante standard nella gestione dei sarcomi dei tessuti molli ad alto rischio resecabili delle estremità e del tronco dato che è stato individuato, a distanza di 3 anni, un aumento clinicamente e statisticamente significativo del 20% circa della sopravvivenza libera da malattia e di quella globale nei pazienti trattati con la chemioterapia standard. Può essere che la scarsa efficacia della chemioterapia istotipo-specifica riscontrata in questo studio sia correlata ad una durata

insufficiente dei protocolli terapeutici impostati oppure ad un errata scelta degli agenti antitumorali utilizzati nei diversi istotipi. Di conseguenza si rendono necessari ulteriori studi per approfondire l'impatto che la chemioterapia istotipo-specifica potrebbe avere (113).

Negli scorsi due decenni si sono concretizzati significativi avanzamenti nell'uso delle terapie target per la gestione dei sarcomi dei tessuti molli delle estremità. La possibilità di studiare i vari marker cellulari e le pathway correlate alla sarcomagenesi ha portato alla creazione ed approvazione di molteplici terapie innovative (37). Il Pazopanib è un inibitore delle tirosinchinasi di VEGFR, PDGFR, c-kit, FGFR e c-fms. È efficace in tutti gli istotipi di STS tranne che nelle varianti adipocitiche. Nei pazienti affetti da STS non adipocitico che presentavano progressione di malattia nonostante la chemioterapia standard, la somministrazione di Pazopanib ha permesso di ottenere una sopravvivenza libera da progressione di malattia media di 4.6 mesi contro gli 1.6 mesi dei pazienti che ricevevano un placebo. Nello specifico, il Pazopanib ha dimostrato di essere efficace nel contrastare la progressione dei tumori desmoidi metastatici, dei sarcomi alveolari dei tessuti molli metastatici e dei tumori fibrosi solitari tipici metastatici o non resecabili (38–40). L'Imatinib, invece, è un inibitore multichinasico sviluppato per agire sull'oncoproteina BCR-ABL. Solo in un secondo momento è stata scoperta anche la sua azione contro PDGFR e c-kit. Il suo uso è stato approvato per il trattamento di pazienti adulti affetti da dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) non resecabile, recidivante o metastatico (41,42). Il Crizotinib agisce inibendo le tirosinchinasi di c-Met, ALK e ROS1. È stato approvato per il trattamento dei tumori infiammatori miofibroblastici pediatrici e dell'adulto non resecabili, recidivanti o refrattari ed ALK-positivi (43,44). Il Tazemetostat inibisce EZH2 ed è perciò utilizzato nel trattamento dei pazienti dai 16 anni d'età affetti da sarcoma epitelioide metastatico o localmente avanzato e non elegibile per la resezione completa (45). L'Olaratumab è un anticorpo monoclonale diretto contro il PDGF-alfa; questo farmaco, approvato per la gestione dei sarcomi dei tessuti molli metastatici, associato alla Doxorubicina ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza libera da malattia e soprattutto la sopravvivenza globale (da 14.7 a 26.5 mesi) rispetto alla Doxorubicina somministrata in monoterapia (46). Per

concludere, i pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli possono beneficiare anche della somministrazione di Aldoxorubicina. Essa è un profarmaco che, dopo la somministrazione endovenosa, lega l'albumina sierica endogena. L'aggregato così formatosi si concentra soprattutto nel tessuto tumorale e viene trasportato all'interno delle cellule neoplastiche. Qui, a causa del pH acido dell'ambiente lisosomiale, viene liberata la Doxorubicina che manifesta dunque la sua azione citotossica (114). Uno studio di fase II di Chawla et al. ha confrontato gli effetti della chemioterapia a base di Doxoubicina con quelli della chemioterapia a base di Aldoxorubicina e ha osservato che la sopravvivenza libera da progressione di malattia media era significativamente maggiore nei pazienti che assumevano l'Aldoxorubicina rispetto a coloro che assumevano la Doxorubicina. Stesso riscontro si è avuto anche alla valutazione del tasso di sopravvivenza libera da progressione di malattia a 6 mesi che è risultato rispettivamente del 46% e del 23%. Il tasso di risposta tumorale globale è stato maggiore nei pazienti trattati con Aldoxorubicina rispetto a quelli trattati con Doxorubicina (25% contro 0%). L'Aldoxorubicina ha inoltre dimostrato di causare effetti collaterali trattabili e non ci sono state evidenze di una sua azione cardi tossica (115).

Le linee guida dell'AIOM del 2024 indicano che nei pazienti con tumori resecabili la chemioterapia neoadiuvante o adiuvante può essere proposta al paziente con sarcoma dei tessuti molli ad alto rischio informandolo però dell'incertezza del risultato sulla base degli studi sinora disponibili. Nei pazienti con neoplasie localmente avanzate si possono impostare 3 cicli di chemioterapia neoadiuvante con Antraciclina, Ifosfamida e GCSF associata alla radioterapia in concomitanza o in sequenza. Nei pazienti con malattia metastatica extrapolmonare o polmonare non operabile vi è consenso nel proporre una chemioterapia con finalità palliativa. Le percentuali di risposta con la mono-chemioterapia non superano il 20%, con la poli-chemioterapia possono giungere a 30-35%, ma il tempo alla progressione resta di soli 3-4 mesi. La poli-chemioterapia offre quindi migliori risultati in termini di risposta tumorale, ma non incide sulla sopravvivenza dei pazienti (24).

Secondo l'esperienza della Clinica Ortopedica di Padova la chemioterapia è indispensabile per supportare la chirurgia nell'intento di guarire i pazienti affetti da

sarcomi dei tessuti molli ad alto grado. Di conseguenza la si utilizza di frequente a patto che i pazienti si trovino in buone condizioni generali.

Nello studio svolto si è confrontata la sopravvivenza libera da malattia di coloro che non erano stati sottoposti a chemioterapia con quella di coloro che invece l'avevano ricevuta indipendentemente dal fatto che avessero svolto anche radioterapia o meno. La sopravvivenza nel primo gruppo è risultata del 65% a 2 anni dalla diagnosi e del 35% a 5, mentre nel secondo del 67% a 2 anni e del 38% a 5. Osservando nel complesso l'andamento delle curve si può affermare che coloro che sono stati trattati con la chemioterapia hanno avuto maggiore sopravvivenza anche se non in modo statisticamente significativo dato che il valore di  $p$  è risultato di 0.7852.

Si è confrontata anche la sopravvivenza libera da malattia dei pazienti sottoposti ad un qualsiasi tipo di terapia adiuvante (chemioterapia, radioterapia o entrambe) con quella di coloro che venivano gestiti con il solo intervento chirurgico. Si è notato che nei primi la sopravvivenza libera da malattia risultava essere del 63% a 2 anni dalla diagnosi e del 55% a 5 anni, mentre nei secondi era del 68% a 2 anni e del 30% a 5. Di conseguenza, la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni è risultata maggiore in coloro che sono stati trattati con la sola chirurgia. Questo risultato è però oggetto di un bias poiché i pazienti in cui non si è impostata la terapia adiuvante presentavano alla diagnosi delle masse meno voluminose. Dall'analisi statistica di questi dati non si è ottenuta tuttavia una differenza significativa dato che il valore di  $p$  calcolato è stato di 0.7707.

## **RADIOTERAPIA**

In passato sono stati svolti vari studi che hanno permesso di affermare che la chirurgia con margini ampi associata alla radioterapia permette una sopravvivenza equivalente all'amputazione dell'arto (47).

La radioterapia ha come scopo il controllo locale della malattia di grado intermedio o alto e può essere eseguita in fase preoperatoria, come avviene più di frequente, o postoperatoria. In genere se si fa diagnosi di un sarcoma di alto grado o a sede profonda o di dimensioni  $>5$  cm, la chirurgia va completata dalla radioterapia

locale. Una chirurgia ampia associata a radioterapia determina un controllo locale simile alla resezione radicale.

La radioterapia preoperatoria consente di irradiare volumi più limitati rispetto alla postoperatoria, in cui tutti i tessuti manipolati dal chirurgo devono essere trattati. La radioterapia preoperatoria è utile se si prevede di dover fare ricostruzioni o anastomosi vascolari che potrebbero essere vulnerabili alla radioterapia postoperatoria. Essa può determinare un ispessimento e una migliore definizione della pseudocapsula reattiva intorno alla neoplasia, ciò facilita una successiva resezione adeguata e induce una riduzione delle cellule vitali all'interno della lesione neoplastica. Inoltre, utilizza dosi totali inferiori rispetto alla radioterapia postoperatoria (50 Gy in 25 frazioni anziché 60-66 Gy in 30-33 frazioni). La radioterapia preoperatoria è indicata particolarmente nei casi in cui alla diagnosi non sia possibile eseguire un intervento chirurgico conservativo, soprattutto in caso di lesioni di grandi dimensioni, o di lesioni in stretta vicinanza a strutture critiche quali vasi o nervi. Il trattamento radioterapico preoperatorio però determina la necessità di ritardare l'intervento chirurgico ed una maggiore morbilità post-intervento, fattore che però si sta riuscendo a limitare sempre più con le tecniche più moderne.

La radioterapia adiuvante è anch'essa raccomandata per neoformazioni di alto grado, profonde e con il diametro maggiore di dimensioni superiori ai 5 cm. Si rivela utile anche dopo resezione marginale o dopo radicalizzazione in caso di chirurgia primitiva inadeguata. Permette un'immediata escissione del tumore ma è caratterizzata anche da una maggiore tossicità tardiva (16,24,26).

La letteratura scientifica attuale stima che combinando la radioterapia e la chirurgia si riesca ad ottenere un'incidenza di recidive locali inferiore al 15% (116). A supporto di questa affermazione si può considerare lo studio di Yang et al. che ha coinvolto 141 pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli e li ha randomizzati in due gruppi dove in uno si somministrava la radioterapia in associazione all'intervento chirurgico, mentre nell'altro si svolgeva solamente l'intervento chirurgico conservativo. Con un follow-up medio di 9.6 anni è stato riscontrato un miglioramento statisticamente significativo del controllo locale della malattia nei

pazienti trattati con radioterapia oltre che con l'intervento chirurgico (100% contro 78% rispettivamente). Dopo un follow up di 17.9 anni il tasso di ricorrenza locale è diventato dell'1.4% nel gruppo dei pazienti trattati anche con radioterapia e del 25% nell'altro. Un altro studio randomizzato che sostiene che la radioterapia associata all'intervento chirurgico abbia una maggiore efficacia rispetto all'intervento chirurgico da solo per il controllo locale della malattia è quello di Pisters et al. che ha coinvolto 164 pazienti. In questo caso il follow-up medio è stato di 76 mesi ed i pazienti trattati con radioterapia hanno presentato un controllo della recidiva locale di malattia a 5 anni dell'89% contro il 66% di coloro che erano stati sottoposti alla sola chirurgia. Né lo studio di Yang et al. né quello di Pisters et al. hanno però dimostrato un impatto della radioterapia sulla sopravvivenza globale dei pazienti (116–118).

Uno studio randomizzato e controllato di O'Sullivan del 2002 ha coinvolto 190 pazienti e ha confrontato gli effetti della radioterapia preoperatoria con quelli della postoperatoria. Ha concluso che, nel gruppo di coloro che avevano svolto radioterapia prima della chirurgia, un maggior numero di pazienti (il 18% in più) presentava complicanze di ferita nel periodo postoperatorio, ma contemporaneamente era meno frequentemente il riscontro di tossicità cutanea in questo gruppo. A 6 settimane dall'intervento i pazienti sottoposti a radioterapia postoperatoria presentavano migliore funzionalità dell'arto. Il tasso di ricorrenza locale, di ricorrenza a distanza e la sopravvivenza libera da malattia non hanno presentato grosse differenze tra i due gruppi, al contrario della sopravvivenza globale che invece è risultata leggermente migliore nel gruppo di pazienti trattati con la radioterapia neoadiuvante. Questo concetto non si può applicare ai pazienti in cui è stata svolta un'escissione con margini positivi o ravvicinati poiché è stato provato che in tale contesto è più efficace la radioterapia preoperatoria (119).

Quando il trattamento dei pazienti facenti parte della popolazione dello studio svolto ha previsto la somministrazione di radioterapia, si è ottenuta una sopravvivenza libera da malattia del 68% a 2 anni e del 30% a 5 anni. Coloro che non ne erano stati sottoposti presentavano invece sopravvivenze rispettivamente del 64% e del 55%. Dall'andamento complessivo delle curve si può concludere che i

pazienti trattati con radioterapia hanno avuto sopravvivenza maggiore, risultato però non statisticamente significativo dato il valore di p di 0.7707.

### **METASTASI**

Al momento della diagnosi, il 14% dei pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli presenta già metastasi a distanza. Nel 35% dei casi, invece, nonostante un'ottimale gestione locale della neoplasia primitiva, compaiono delle metastasi a distanza entro 5 anni dalla diagnosi. In genere la prognosi di un paziente affetto da malattia metastatica risulta essere fortemente compromessa. Le cellule neoplastiche tendono a diffondersi attraverso la circolazione sanguigna venosa e ad annidarsi a livello polmonare nel 52% dei casi. In meno del 3% dei casi si riscontrano localizzazioni linfonodali. Fanno eccezione rhabdmiosarcomi, sarcomi sinoviali e sarcomi epiteliodi dove l'incidenza del coinvolgimento linfonodale arriva al 15%. (14,22,23).

Nello specifico da uno studio di Basile et al. è emerso che i pazienti con metastasi linfonodali isolate avevano una maggiore sopravvivenza globale a 5 anni (57.3%) se confrontati con coloro che invece presentavano solo metastasi a distanza (14.6%) o sia metastasi a distanza sia linfonodali (0%). Tale sopravvivenza rende questi pazienti più simili a coloro che rientrano nello stadio III del sistema di stadiazione AJCC rispetto a coloro che rientrano nello stadio IV di cui anch'essi però fanno parte. Nei casi in cui comparivano delle localizzazioni linfonodali isolate metacrone la sopravvivenza globale a 5 anni era del 61.2%, cioè praticamente sovrapponibile a quella dei pazienti che presentavano le localizzazioni linfonodali sincrone (120).

Nello studio svolto si è divisa la popolazione in due gruppi, uno che comprendeva coloro che presentavano metastasi alla diagnosi (cioè l'11.5% dei pazienti) e uno che comprendeva coloro che non le presentavano e se ne è confrontata la sopravvivenza libera da malattia. La differenza riscontrata tra i due gruppi è stata statisticamente significativa ( $p < 0.0001$ ). A distanza di due anni il 37% di coloro che presentavano metastasi alla diagnosi, dopo gli opportuni trattamenti, era libero da malattia, mentre a 5 anni tutti avevano presentato o una recidiva o la comparsa di nuove metastasi o erano deceduti. La sopravvivenza libera da malattia in coloro che non avevano metastasi alla diagnosi è stata invece del 72% dopo 2 anni e del 47%

dopo 5. Si può affermare, quindi, che i pazienti che alla diagnosi presentavano già una neoplasia metastatica avevano poi una prognosi peggiore. Il 18.8% dei pazienti ha sviluppato, invece, metastasi durante il follow-up ad un tempo medio di 9 mesi dall'intervento. Il minimo intervallo trascorso è stato di poco meno di 3 mesi, mentre quello massimo di 2 anni. In questi pazienti la sopravvivenza è stata del 75% a 2 anni e del 71% a 5. Il sarcoma pleomorfo è stato la principale causa di malattia metastatica; infatti, su 27 pazienti che hanno presentato metastasi 11 erano proprio da sarcoma pleomorfo. Dei pazienti che hanno presentato malattia metastatica, l'85% ha avuto localizzazione delle lesioni a livello polmonare. Altre localizzazioni riscontrate nello studio sono state a livello di ossa e linfonodi.

In letteratura è ben nota la stretta correlazione tra sarcoma pleomorfo e insorgenza di metastasi. La maggior parte di tali sarcomi sono di alto grado e particolarmente aggressivi. Metastatizzano tanto facilmente che già al momento della diagnosi il 30-50% dei pazienti presenta localizzazioni a distanza della malattia. Frequenti sono anche le recidive locali che si manifestano nonostante terapie aggressive. La sopravvivenza globale a 5 anni per i sarcomi pleomorfi indifferenziati è tra il 25 ed il 70% (63,121).

Nello studio di Soydemir et al. è stata riscontrata la presenza di metastasi al momento della diagnosi nel 3% dei pazienti, mentre il 55% di essi ha mostrato la comparsa di metastasi durante il follow-up dopo la conclusione del trattamento. Delle metastasi individuate, il 71% si localizzava nel polmone, il 17% nelle ossa e solamente il 6% nei linfonodi. La sopravvivenza globale a 5 anni dei pazienti affetti da metastasi risultava del 23.7% contro l'87.8% di coloro che invece le metastasi non le avevano (19).

In uno studio di Tsagozis et al. del 2018 si è voluto andare a valutare in 89 pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli e trattati con radioterapia preoperatoria quali fossero i parametri radiologici ed istologici che si potevano correlare ai risultati oncologici. In tale popolazione si è assistito a comparsa di metastasi nel 38% dei casi e la sede più comune è stata quella polmonare (22% dei casi). Eccezionalmente, sono state riscontrate anche frequenti (16% dei casi) localizzazioni di malattia in sedi atipiche come ossa, linfonodi e tessuti molli (122).

## VOLUME TUMORALE

La maggior parte dei sarcomi dei tessuti molli si presenta già di dimensioni cospicue alla diagnosi e la malattia in molti pazienti viene diagnosticata solamente dopo che essi hanno lamentato sintomi per lungo tempo. In genere, è consigliato considerare come potenzialmente maligna qualsiasi massa superi le dimensioni di una pallina da golf, cioè abbia diametro superiore ai 42.68 mm. È fondamentale, infatti, arrivare a diagnosticare sarcomi sempre più piccoli in modo tale da garantire una migliore prognosi ai pazienti. Negli scorsi 20 anni si è riusciti a diagnosticare neoformazioni di dimensioni sempre più ridotte e attualmente si è arrivati ad ottenere un diametro medio alla diagnosi di 9.3 cm. Se si considera il fatto che il cancro alla mammella viene diagnosticato quando i noduli hanno in media diametro di 2.1 cm è evidente quanto si debba migliorare nel processo diagnostico dei sarcomi dei tessuti molli. Grimer et al. hanno svolto uno studio con l'obiettivo di valutare come le dimensioni del sarcoma alla diagnosi impattassero sui risultati ottenuti. Per fare ciò hanno coinvolto 1460 pazienti che sono stati seguiti per un periodo di tempo superiore ai 3 anni. Hanno osservato che solitamente i pazienti più giovani presentavano, al momento della diagnosi, delle masse di dimensioni più contenute rispetto ai pazienti anziani. È stata riscontrata anche una differenza significativa tra le dimensioni alla presentazione delle neoformazioni sottocutanee e di quelle profonde. Le prime, infatti, avevano diametro medio di 5.9 cm, mentre le seconde di 10.9 cm. Le dimensioni della neoplasia influenzavano fortemente il tipo di intervento chirurgico che si poteva proporre al paziente. Coloro che presentavano masse più voluminose, infatti, avevano un maggior rischio di essere amputati. Il diametro medio dei tumori che venivano resecati con tecniche di preservazione dell'arto era di 10.2 cm, mentre l'amputazione era più frequente per quelle masse che avevano un diametro medio di 12,1 cm. Solamente l'8% di coloro che avevano un tumore di dimensioni inferiori ai 5 cm necessitavano di un'amputazione contro il 39% di coloro che avevano un tumore di dimensioni superiori ai 25 cm. Alla presentazione, l'incidenza delle metastasi nei pazienti con tumore di diametro inferiore ai 5 cm era del 3% contro il 18% di coloro che presentavano un tumore di dimensioni superiori ai 25 cm. Questi ultimi pazienti avevano inoltre un rischio 8.5 volte più alto di morire rispetto agli altri. Di conseguenza con tale studio si è

osservata una correlazione lineare tra dimensioni tumorali e incidenza delle metastasi alla diagnosi. Similmente la prognosi peggiorava all'aumentare del volume tumorale (123).

Vari studi in letteratura hanno dimostrato che i pazienti affetti da sarcoma di alto grado di dimensioni superiori ai 5 cm hanno un elevato rischio di non rispondere al trattamento sistemico e di arrivare al decesso per malattia metastatica. Il rischio di sviluppare metastasi nei pazienti con neoplasie di dimensioni comprese tra 5.1 e 10 cm è del 34% e aumenta al 43% per lesioni di dimensioni tra i 10.1 e i 15 cm e al 58% per lesioni con dimensioni tra i 15.1 ed i 20 cm (124,125).

Nello studio svolto, il volume medio delle neoformazioni al momento della diagnosi era di 355.3 cm<sup>3</sup> con valore massimo riscontrato di 5156.99 cm<sup>3</sup> e minimo di 0.1 cm<sup>3</sup>. È stata suddivisa la popolazione in due sottogruppi, uno costituito da pazienti che presentavano masse di volume inferiore ai 100 cm<sup>3</sup> ed uno costituito da coloro che presentavano masse di volume superiore ai 100 cm<sup>3</sup> e si è osservato che nel primo gruppo il 24.4% dei pazienti ha sviluppato metastasi, mentre nel secondo le ha sviluppate il 34%. Spostando il cut-off a 200 cm<sup>3</sup> e facendo il medesimo confronto la situazione è rimasta costante con il riscontro di metastasi nel 28.8% dei pazienti del primo gruppo e nel 31.3% di quelli del secondo.

Tsagozis et al. hanno confrontato le dimensioni delle masse misurate in RMN tra prima e dopo la somministrazione della radioterapia in una popolazione di 89 pazienti tutti sottoposti a radioterapia neoadiuvante e seguiti per un tempo medio di 5 anni. Nel 51% dei pazienti, dopo la radioterapia, si osservava una riduzione del volume tumorale, nel 40% un aumento e nel 9% un quadro stabile. Secondo i criteri RECIST, invece, nel 67% dei casi è stata individuata una malattia stabile, nel 18% una malattia progressiva e nel 15% una malattia parzialmente regredita. I pazienti con tumori più voluminosi presentavano una minore sopravvivenza rispetto a coloro che ne avevano di più piccoli. Infine, una riduzione del volume tumorale in risposta alla radioterapia era associata ad una migliore sopravvivenza globale e prognosi (122).

Uno studio di Le Grange et al. ha coinvolto 65 pazienti affetti da sarcomi dei tessuti molli delle estremità e del tronco giudicati essere borderline per la resezione. Per massimizzare la possibilità di ottenere dei margini microscopicamente negativi durante l'intervento di resezione della neoplasia con preservazione dell'arto, i pazienti sono stati trattati con la radioterapia preoperatoria e seguiti per un tempo medio di 35.2 mesi. L'80% delle masse ha presentato una riduzione di volume dopo la radioterapia, fatto che ne ha facilitato la successiva rimozione chirurgica. Il liposarcoma mixoide è stato l'istotipo che più di frequente ha manifestato tale riduzione. La riduzione media del diametro massimo è stata del 21.4%, mentre la riduzione media del volume è stata del 62.4%. Al contrario, le restanti neoplasie (cioè il 20%) hanno presentato un aumento di volume che però non è risultato essere correlato a peggiori risultati chirurgici od oncologici. Ciò porta a raccomandare di concludere la radioterapia preoperatoria anche in quei pazienti che dovessero, durante il trattamento, presentare un aumento delle dimensioni della massa (126).

Per quanto riguarda, invece, l'impatto della chemioterapia preoperatoria sul volume tumorale si considera ad esempio quanto osservato da Pezzi et al. nel loro studio retrospettivo che ha coinvolto 46 pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli delle estremità trattati con una media di 4.4 cicli di chemioterapia neoadiuvante a base di Doxorubicina. Il 40% dei pazienti ha risposto alla chemioterapia preoperatoria, mentre il 60% no. Nello specifico, l'11% dei pazienti ha presentato una risposta completa, il 13% una risposta massiva (cioè una riduzione del volume tumorale compresa tra il 50% ed il 99%) e il 15% una risposta minima (cioè una riduzione del volume tumorale compresa tra il 15% ed il 50%). Tra i pazienti che avevano risposto alla chemioterapia, il 22% ha sviluppato metastasi, contro il 63% di coloro che non avevano risposto. La sopravvivenza libera da metastasi è risultata significativamente diversa tra coloro che avevano risposto alla chemioterapia e coloro che non lo avevano fatto. Similmente, anche la sopravvivenza libera da malattia nei due gruppi è risultata significativamente maggiore nei pazienti "responders". La sopravvivenza globale è risultata anch'essa significativamente

migliore nei pazienti che avevano risposto alla chemioterapia passando da 32.7 mesi a più di 60 (111).

DeLaney et al., infine, hanno valutato l'impatto della combinazione di radioterapia e chemioterapia preoperatorie sul volume tumorale. A tale scopo hanno coinvolto 48 pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli delle estremità di alto grado e di dimensioni maggiori di 8 cm. Tali pazienti sono stati sottoposti prima dell'intervento chirurgico di resezione della neoformazione a 44Gy di radioterapia e a 3 cicli di chemioterapia a base di Mesna, Doxorubicina, Ifosfamida e Dacarbazina (MAID). Secondo i criteri RECIST non sono state osservate risposte complete mentre le risposte parziali si sono osservate nel 10.6% dei casi. Il 76.6% della popolazione non ha risposto ed il 12.8% ha presentato una progressione. In questi ultimi pazienti, però la maggior parte del volume tumorale era costituita da tessuto necrotico. Ciò dimostra che non sempre un aumento di volume corrisponde ad una progressione di malattia. Se confrontati con il gruppo di controllo, i pazienti trattati con il protocollo chemioterapico MAID hanno presentato a 5 anni migliori tassi di controllo locale di malattia (92% vs 86%), sopravvivenza libera da metastasi (75% vs 47%), sopravvivenza libera da malattia (70% vs 42%) e sopravvivenza globale (87% vs 58%) (127).

Il 55.2% dei pazienti facenti parte della popolazione dello studio svolto è stato trattato con delle terapie neoadiuvanti (chemioterapia, radioterapia o entrambe). Costoro alla diagnosi presentavano un volume medio tumorale di 426 cm<sup>3</sup> che nel periodo post-trattamento è aumentato a 433.8 cm<sup>3</sup>. Nonostante ciò, nel 54.7% dei pazienti si è verificata una riduzione del volume tumorale tra prima e dopo le terapie.

Andando a valutare singolarmente i gruppi di pazienti sottoposti alla sola chemioterapia, alla sola radioterapia o alla combinazione delle due è emerso che dei 6 pazienti trattati con la sola chemioterapia soltanto il 33.3% hanno presentato una riduzione del volume tumorale. Il volume medio alla diagnosi per questi pazienti era di 589.8 cm<sup>3</sup>, ma nel periodo post-trattamento è cresciuto a 921.4 cm<sup>3</sup>.

I pazienti trattati con la sola radioterapia preoperatoria, invece, presentavano alla diagnosi una massa di volume medio di 267.8 cm<sup>3</sup>, mentre dopo il trattamento di 266.2 cm<sup>3</sup>. In altri termini, il loro volume tumorale è rimasto circa costante. Tali pazienti sono stati 13 e solo il 30.8% di loro è andato incontro ad una riduzione del volume tumorale. Per concludere, dei 34 pazienti trattati con la combinazione di chemioterapia e radioterapia neoadiuvanti il 67.6% ha avuto una riduzione del volume post-trattamento passando a 133.8 cm<sup>3</sup> dai 457.5 cm<sup>3</sup> iniziali.

Sulla base di questi risultati, si può affermare quindi che il trattamento neoadiuvante basato sulla combinazione di chemioterapia e radioterapia abbia maggiore efficacia nel ridurre il volume della neoformazione rispetto alle stesse terapie svolte singolarmente. A sostenere questa considerazione sono molteplici studi (127,128) tra cui quello di Kraybill del 2006 in cui 64 pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli delle estremità o del tronco di alto grado e di dimensioni superiori a 8 cm sono stati trattati con 3 cicli di chemioterapia preoperatoria, radioterapia preoperatoria ed infine altri 3 cicli di chemioterapia post-operatoria. Secondo i criteri RECIST il 22% di questi pazienti ha presentato risposta parziale, il 64% una condizione stabile ed il 14% una progressione di malattia (128). Per concludere, quindi, secondo l'esperienza della Clinica Ortopedica di Padova il trattamento più appropriato per i sarcomi dei tessuti molli, soprattutto se di alto grado, è costituito dalla combinazione di chirurgia, radioterapia e chemioterapia.

Nello studio svolto coloro che non hanno risposto alle terapie neoadiuvanti (24 pazienti su 53) hanno sviluppato metastasi in 6 casi (cioè il 25%), mentre coloro che hanno risposto alle terapie (29 pazienti su 53) hanno sviluppato metastasi in 4 casi (cioè il 13.8%). Per quanto riguarda l'andamento dei volumi, i pazienti che non hanno risposto alle terapie hanno presentato una variazione del volume medio da 192 cm<sup>3</sup> all'inizio a 552 cm<sup>3</sup> nel periodo post-trattamento. I pazienti che hanno risposto alle terapie, invece, hanno presentato una variazione del volume medio da 619.6 cm<sup>3</sup> all'inizio a 336 cm<sup>3</sup> nel periodo post trattamento. Le variazioni dei volumi neoplastici, che si sono osservate tra prima e dopo le terapie, spesso sono state limitate e da attribuire principalmente ai fenomeni di necrosi e edema a cui andava incontro la massa trattata. In questo studio, l'obiettivo che si voleva raggiungere con le terapie neoadiuvanti non era tanto la riduzione del volume della

massa, quanto la necrosi della stessa con annessa migliore demarcazione dei suoi confini con i tessuti sani circostanti. Inducendo necrosi al centro della massa spesso si finiva però per ottenere anche un aumento del suo volume. Tali osservazioni sono fortemente supportate dalla letteratura, in cui vari studi che esaminavano i risultati radiologici e istologici delle terapie neoadiuvanti hanno dimostrato che più spesso un aumento del volume tumorale è da ricondurre all'effetto osmotico scatenato dall'area di necrosi presente nel tessuto tumorale invece che ad un'effettiva progressione di malattia (126,127).

### **NECROSI POST-TERAPIA NEOADIUVANTE**

Nell'ambito dei sarcomi dell'osso la necrosi tumorale indotta dal trattamento costituisce un consolidato predittore della sopravvivenza dei pazienti. Nei sarcomi dei tessuti molli, invece, il significato prognostico della percentuale di necrosi tumorale ottenuta con le terapie neoadiuvanti è tuttora dubbio. Per indagare questo aspetto Vaynrub et al. hanno svolto uno studio su 207 pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli delle estremità di alto grado che avevano ricevuto o chemioterapia o radioterapia o entrambe nel periodo precedente all'intervento chirurgico di escissione con margini ampi del tumore. Con un'analisi univariata hanno dimostrato che il raggiungimento di una percentuale di necrosi tumorale maggiore o uguale al 90% era associato ad un'aumentata sopravvivenza libera da malattia. Questa osservazione, però, non è risultata statisticamente significativa nell'analisi multivariata svoltasi in seguito. Hanno concluso quindi sostenendo che attualmente non ci sono sufficienti evidenze a supporto dell'utilizzo della necrosi tumorale indotta dalle terapie preoperatorie come fattore prognostico per stimare la sopravvivenza dei pazienti (129).

In letteratura, molti altri studi hanno cercato di stabilire se esistesse un'associazione tra una maggiore percentuale di necrosi tumorale causata dalla terapia neoadiuvante e migliori risultati oncologici quali minore frequenza di ricorrenze locali di malattia e prolungata sopravvivenza globale. Ad esempio, si può considerare lo studio di Eilber et al. del 2001 in cui sono stati coinvolti 496 pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli delle estremità di medio o alto grado che erano stati sottoposti a terapie neoadiuvanti. In tutti i casi sono stati svolti poi un intervento chirurgico di resezione

della lesione ed una valutazione anatomopatologica della percentuale di necrosi compresa nella massa asportata. Nei pazienti dove si era raggiunta una percentuale di necrosi maggiore o uguale al 95% si è osservato un tasso di ricorrenza locale di malattia del 6% a 5 anni e dell'11% a 10, negli altri pazienti, al contrario, tale tasso era del 17% a 5 anni e del 23% a 10. Si sono raggiunti tassi di sopravvivenza globale dell'80% a 5 anni e del 71% a 10 nei pazienti dove la percentuale di necrosi era risultata maggiore o uguale al 95%. Nel resto della popolazione, invece, tali tassi erano del 62% e del 55% rispettivamente. In altre parole, i pazienti con percentuale di necrosi tumorale inferiore al 95% avevano un rischio 2.51 volte più alto di sviluppare ricorrenza locale e 1.86 volte più alto di morire per il tumore se confrontati con coloro che presentavano maggiori percentuali di necrosi. Si è notato inoltre che aggiungendo l'Ifosfamida alla terapia proposta la percentuale di pazienti che raggiungevano e superavano il 95% di necrosi tumorale arrivava al 48%, contro il 13% che si otteneva in coloro che svolgevano gli altri protocolli terapeutici (130).

Nello studio di Tsagozis et al. precedentemente citato con la somministrazione di radioterapia preoperatoria si era ottenuta una necrosi scarsa (tra lo 0 ed il 50%) nel 27% dei casi, moderata (tra il 51 ed il 90%) nel 33% dei casi, buona (tra il 91 ed il 99%) nel 24% dei casi e completa (del 100%) nel 16% dei casi. In tale analisi non è stato possibile però riscontrare alcuna correlazione tra entità della necrosi ottenuta e risultati oncologici dei pazienti. Questo è da attribuire al fatto che la necrosi tumorale sia un fenomeno complesso che dipende sia dall'aggressività biologica del tumore sia dalla risposta al trattamento. È noto, infatti che i tumori più aggressivi e che crescono più velocemente tendono a presentare maggiori percentuali di necrosi (122).

Il 55.2% dei pazienti coinvolti nello studio svolto è stato sottoposto a terapie neoadiuvanti e si è valutata l'entità della necrosi indotta da tali terapie sul tessuto neoplastico. Il 66% di questi pazienti ha presentato una necrosi soddisfacente, cioè di estensione maggiore o uguale al 70% della massa tumorale. Nello specifico, dei 6 pazienti che sono stati sottoposti alla sola chemioterapia, il 66.7% ha presentato una necrosi maggiore o uguale al 70%. Dei 13 pazienti che sono stati sottoposti alla sola radioterapia il 38.5% ha presentato una necrosi maggiore o uguale al 70%.

Infine, dei 34 pazienti che sono stati sottoposti sia a chemioterapia sia a radioterapia, il 76.5% ha presentato una necrosi maggiore o uguale al 70%.

Da questi dati si può dedurre, quindi, che il trattamento che prevede la combinazione di chemioterapia e radioterapia è quello che più di frequente è responsabile dell'induzione di un'abbondante necrosi tumorale.

### **COMPLICAZIONI**

La chirurgia costituisce il trattamento standard per tutti i pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli delle estremità di tipo adulto e localizzati. Essa (eventualmente associata alla radioterapia) ha come scopo il controllo locale della malattia, che oggi si raggiunge nel 90% dei casi a 5 anni. Per quanto riguarda la chirurgia con conservazione dell'arto (*limb-sparing surgery*), al momento della ricostruzione spesso è necessario fare ricorso alla chirurgia plastica per il confezionamento di innesti di cute, lembi locali o lembi liberi. L'utilizzo dei lembi consente di ridurre il rischio di deiscenza della ferita post-radioterapia fino al 30%. L'obiettivo del trattamento ricostruttivo microchirurgico, dopo il tempo demolitivo, è quello di ottenere: una copertura della ferita, una sutura senza tensione, la restituzione della forma e della funzione e un risultato estetico soddisfacente. La collaborazione tra ortopedico e chirurgo plastico viene in gergo definita "ortoplastica" (16,24-26). Nonostante l'applicazione di questi protocolli, non è raro che nel sito chirurgico dopo una procedura di conservazione dell'arto si sviluppino delle complicazioni.

Lo studio retrospettivo di Kennedy et al. del 2018 ha coinvolto 61 pazienti sottoposti ad interventi di resezione di sarcoma dei tessuti molli delle estremità o della pelvi che avevano sviluppato complicazioni postoperatorie. In media il tempo trascorso tra l'intervento chirurgico e la comparsa delle complicazioni è stato di 22 giorni con l'84% dei pazienti che le hanno presentate già nelle prime 6 settimane. Le complicazioni più comuni sono state le infezioni (nel 52.5% dei casi), la deiscenza o la necrosi (nel 37.7% dei casi) e gli ematomi o i sieromi (nel 9.8% dei casi) (131).

Nella sua popolazione di 89 pazienti sottoposti a radioterapia neoadiuvante, invece, Tsagozis ha riscontrato il manifestarsi di complicazioni nel 40% dei casi con

infezioni e problematiche nella guarigione della ferita manifestatisi nel 36% dei pazienti (122).

In uno studio di Elswick et al. del 2020 si sono analizzate le principali complicazioni postoperatorie che colpivano i pazienti sottoposti a resezione chirurgica di un sarcoma dei tessuti molli della coscia e successiva ricostruzione. Dei 159 pazienti così trattati, ad un tempo di follow up medio di 30 mesi, il 49.1% aveva presentato delle complicazioni. Nello specifico, l'infezione del sito chirurgico è stata la complicazione più frequente e si è manifestata nel 23.3% dei pazienti. Il 19.5% dei pazienti ha presentato deiscenza di ferita ed il 10.7% un sieroma. Nel 13.2% dei casi è stato necessario un nuovo intervento per risolvere la complicazione sviluppatasi. Tra i principali fattori di rischio che aumentavano la probabilità di tali complicazioni si sono riscontrati il fumo di tabacco, l'età avanzata, le patologie cardiovascolari ed il BMI elevato (132).

Una metanalisi di Yan et al. del 2024 ha compreso 9 studi per un totale di 1271 pazienti coinvolti e suddivisi in due gruppi uno che riceveva radioterapia preoperatoria e l'altro postoperatoria. I risultati hanno dimostrato che l'incidenza delle complicanze postoperatorie era molto più alta nei pazienti che erano stati sottoposti alla radioterapia preoperatoria (27.26% contro il 12.03% di coloro che aveva ricevuto la radioterapia postoperatoria). Nonostante questo, nei pazienti sottoposti alla radioterapia preoperatoria le recidive locali erano meno frequenti (8.75% contro il 14.81% dei pazienti sottoposti alla radioterapia postoperatoria). La sopravvivenza globale a 3 anni era significativamente più alta nel gruppo di coloro che erano stati sottoposti alla chemioterapia preoperatoria rispetto alla postoperatoria (82.24% contro 70.04%) (133).

I risultati dello studio svolto sono stati in linea con quanto affermato dalla letteratura riportata. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico e dopo un tempo medio di 2.09 mesi, il 34.4% di essi ha presentato delle complicazioni postoperatorie. Le infezioni e le deiscenze di ferita sono state le complicazioni di più frequente riscontro (entrambe nel 15.6% dei casi). L'1% dei pazienti ha presentato un deficit del nervo sciatico popliteo esterno, un altro 1% la formazione di un ematoma nel sito chirurgico ed un altro 1% ancora la formazione di un sieroma.

## CONCLUSIONI

Per un paziente affetto da sarcoma dei tessuti molli le possibilità terapeutiche attualmente a disposizione comprendono: chirurgia, radioterapia e chemioterapia. Ad oggi l'escissione con margini ampi e la radioterapia costituiscono il trattamento gold standard, mentre per quanto riguarda l'efficacia della chemioterapia in letteratura si hanno informazioni contrastanti e sono necessari ulteriori approfondimenti per comprenderne pienamente i benefici. Secondo l'esperienza della Clinica Ortopedica di Padova, però essa risulta fondamentale nella gestione dei sarcomi dei tessuti molli ad alto rischio dove l'approccio multidisciplinare (basato sulla combinazione di chirurgia, radioterapia e chemioterapia) costituisce il miglior trattamento possibile per i pazienti. È fondamentale che tali pazienti vengano indirizzati presso un centro specializzato che gli assicuri un approfondito processo di diagnosi ed una terapia multidisciplinare. Un cospicuo volume tumorale e la presenza di metastasi alla diagnosi costituiscono degli importanti fattori prognostici negativi. È indispensabile, al momento dell'intervento di resezione della neoformazione, ottenere dei margini chirurgici adeguati perché essi permettono di migliorare il controllo locale della malattia e di conseguenza di evitare la comparsa di recidive locali note per essere dei fattori prognostici negativi. Le variazioni dei volumi neoplastici, che si osservano tra prima e dopo le terapie, spesso sono limitate e da attribuire principalmente ai fenomeni di necrosi e edema a cui va incontro la massa trattata. Di conseguenza si ritiene che l'analisi istologica e la definizione della percentuale di necrosi della massa possano costituire un parametro affidabile per categorizzare l'entità della risposta dei tumori alle terapie neoadiuvanti somministrate. Ad oggi si tendono ad utilizzare i medesimi farmaci chemioterapici per quasi tutti gli istotipi tumorali, aspetto che sembra impattare negativamente sulla loro efficacia. Si dovranno svolgere ulteriori studi per riuscire ad individuare delle terapie farmacologiche specifiche da somministrare in ciascun istotipo di sarcoma.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Vodanovich D, Choong PM. Soft-tissue Sarcomas. Indian J Orthop [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Oct 21];52(1):35. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5791230/>
2. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins e Cotran. Le basi patologiche delle malattie. Nona. Vol. 2. Edra; 2015.
3. I numeri del cancro in Italia [Internet]. [cited 2024 Oct 3]. Available from: [https://www.registri-tumori.it/cms/sites/default/files/pubblicazioni/I%20numeri%20del%20cancro%20in%20Italia%20-%20versione%20per%20operatori\\_1.pdf](https://www.registri-tumori.it/cms/sites/default/files/pubblicazioni/I%20numeri%20del%20cancro%20in%20Italia%20-%20versione%20per%20operatori_1.pdf)
4. Strayer DS, Rubin E. Patologia generale - Anatomia patologica . Piccin; 2019.
5. Renn A, Adejolu M, Messiou C, Bhaludin B, Strauss DC, Thway K, et al. Overview of malignant soft-tissue sarcomas of the limbs. Clin Radiol. 2021 Dec 1;76(12):940.e1-940.e16.
6. Demetri GD, Antonia S, Benjamin RS, Bui MM, Casper ES, Conrad EU, et al. Soft Tissue Sarcoma. Journal of the National Comprehensive Cancer Network [Internet]. 2010 Jun 1 [cited 2024 Oct 21];8(6):630–74. Available from: <https://jncn.org/view/journals/jncn/8/6/article-p630.xml>
7. Ruggieri P, Angelini A. F | Musculoskeletal Oncology. Verhaar JAN, Kjærsgaard-Andersen P, Limb D, Günther KP, Karachalios T, editors. 2021 [cited 2024 Oct 3]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585946/>
8. Sarcoma dei tessuti molli: sintomi, prevenzione e cause [Internet]. [cited 2024 Oct 4]. Available from: <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/sarcoma-dei-tessuti-molli#>
9. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone - World Health Organization - Google Libri [Internet]. [cited 2024 Oct 4]. Available from: <https://books.google.it/books?hl=it&lr=&id=dg9am0g4EP8C&oi=fnd&p>

g=PA3&ots=zwrhLImmr-  
&sig=5SwAvmWOs623wDCBEJ8CyEDukek&redir\_esc=y#v=onepage&  
q&f=false

10. Ferrari A, Bisogno G, Meazza C, De Pava MV, Sultan I, De Salvo GL, et al. The challenge of access to care for soft tissue sarcomas bridging pediatric and adult age: the Italian pediatric oncology view. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 2012 Feb [cited 2024 Oct 4];12(2):243–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22316372/>
11. Lim SM, Yoo CJ, Han JW, Cho YJ, Kim SH, Ahn JB, et al. Incidence and Survival of Pediatric Soft Tissue Sarcomas: Comparison between Adults and Children. *Cancer Research and Treatment : Official Journal of Korean Cancer Association* [Internet]. 2015 [cited 2024 Oct 4];47(1):9. Available from: </pmc/articles/PMC4296854/>
12. 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. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2009 Jul 10 [cited 2024 Oct 4];27(20):3391–7. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.19.7483>
13. Key Statistics for Soft Tissue Sarcomas | American Cancer Society [Internet]. [cited 2024 Oct 15]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/soft-tissue-sarcoma/about/key-statistics.html>
14. Bone and Soft Tissue Tumors: Clinical Features, Imaging, Pathology and Treatment - Mario Campanacci - Google Libri [Internet]. [cited 2024 Oct 17]. Available from: [https://books.google.it/books?hl=it&lr=&id=GPztCAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR15&dq=most+common+ways+of+spreading+for+soft+tissue+sarcomas&ots=46219MPylR&sig=P4aZCbteWfeV5g\\_CKntuD1GTwBc&redi](https://books.google.it/books?hl=it&lr=&id=GPztCAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR15&dq=most+common+ways+of+spreading+for+soft+tissue+sarcomas&ots=46219MPylR&sig=P4aZCbteWfeV5g_CKntuD1GTwBc&redi)

r\_esc=y#v=onepage&q=most%20common%20ways%20of%20spreading%20for%20soft%20tissue%20sarcomas&f=false

15. Eulo V, Lesmana H, Doyle LA, Nichols KE, Hirbe AC. Secondary Sarcomas: Biology, Presentation, and Clinical Care. American Society of Clinical Oncology Educational Book [Internet]. 2020 May [cited 2024 Oct 7];(40):463–74. Available from: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/EDBK\\_280985](https://ascopubs.org/doi/10.1200/EDBK_280985)
16. Hayes AJ, Nixon IF, Strauss DC, Seddon BM, Desai A, Benson C, et al. UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas. British Journal of Cancer 2024 [Internet]. 2024 May 11 [cited 2024 Oct 20];1–21. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41416-024-02674-y>
17. Inchaustegui ML, Kon-Liao K, Ruiz-Arellanos K, Silva GAE, Gonzalez MR, Pretell-Mazzini J. Treatment and Outcomes of Radiation-Induced Soft Tissue Sarcomas of the Extremities and Trunk—A Systematic Review of the Literature. Cancers (Basel) [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Oct 15];15(23):5584. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/23/5584/htm>
18. Risk Factors for Soft Tissue Sarcomas | American Cancer Society [Internet]. [cited 2024 Oct 8]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/soft-tissue-sarcoma/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
19. Soydemir G, Bahat Z, Kandaz M, Canyilmaz E, Yoney A. Prognostic factors and clinical course of extremity soft-tissue sarcomas. J Cancer Res Ther [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 Oct 7];16(4):903–8. Available from: [https://journals.lww.com/cancerjournal/fulltext/2020/16040/prognostic\\_factors\\_and\\_clinical\\_course\\_of.33.aspx](https://journals.lww.com/cancerjournal/fulltext/2020/16040/prognostic_factors_and_clinical_course_of.33.aspx)
20. Symptoms | Soft tissue sarcoma | Cancer Research UK [Internet]. [cited 2024 Oct 14]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/soft-tissue-sarcoma/symptoms>

21. Smolle MA, Andreou D, Tunn PU, Szkandera J, Liegl-Atzwanger B, Leithner A. Diagnosis and treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities and trunk. *EFORT Open Rev* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2024 Oct 15];2(10):421. Available from: [/pmc/articles/PMC5702952/](#)
22. Bui NQ, Wang DS, Hiniker SM. Contemporary management of metastatic soft tissue sarcoma. *Curr Probl Cancer*. 2019 Aug 1;43(4):289–99.
23. Du XH, Wei H, Zhang P, Yao WT, Cai QQ. Heterogeneity of Soft Tissue Sarcomas and Its Implications in Targeted Therapy. *Front Oncol*. 2020 Sep 23;10:564852.
24. Linee guida SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI E GIST Edizione 2024.
25. Langstein HN, Chang DW, Miller MJ, Evans GRD, Reece GP, Kroll SS, et al. Limb salvage for soft-tissue malignancies of the foot: an evaluation of free-tissue transfer. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2002 [cited 2024 Oct 21];109(1):152–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11786807/>
26. Caiaffa V, Moretti B, Cernò Y, Organizzativa S. Coordinamento Scientifico [Internet]. Supplemento 1 a GIOT. Available from: [www.oic.it](http://www.oic.it)
27. Hayes AJ, Coker DJ, Been L, Boecxstaens VW, Bonvalot S, De Cian F, et al. Technical considerations for isolated limb perfusion: A consensus paper. *European Journal of Surgical Oncology* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2024 Oct 20];50(6). Available from: <http://www.ejso.com/article/S0748798324001021/fulltext>
28. Liu W, Jiang Q, Zhou Y. Advances of systemic treatment for adult soft-tissue sarcoma. *Chin Clin Oncol* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2024 Oct 19];7(4):42–42. Available from: <https://cco.amegroups.org/article/view/21034/html>
29. Verma S, Younus J, Stys-Norman D, Haynes AE, Blackstein M. Meta-analysis of ifosfamide-based combination chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2008 Jun [cited 2024 Oct 20];36(5):473–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ctr.2008.05.005>

- 21];34(4):339–47. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18313854/>
30. Trautmann M, Menzel J, Bertling C, Cyra M, Isfort I, Steinestel K, et al. FUS-DDIT3 Fusion Protein-Driven IGF-IR Signaling is a Therapeutic Target in Myxoid Liposarcoma. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2017 Oct 15 [cited 2024 Oct 17];23(20):6227–39. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28637688/>
31. Schöffski P, Chawla S, Maki RG, Italiano A, Gelderblom H, Choy E, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2016 Apr 16 [cited 2024 Oct 17];387(10028):1629–37. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26874885/>
32. Van Der Graaf WTA, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2012 May 19;379(9829):1879–86.
33. Blay JY, Judson I, Van Oosterom A, Verweij J, Radford J, Lorigan P, et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: A European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) Soft Tissue and Bone Sarcoma Group trial. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2005 [cited 2024 Oct 18];23(3):576–84. Available from:  
<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.01.180>
34. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, Priebat DA, Okuno SH, Samuels B, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2007 Jul 1 [cited 2024 Oct 18];25(19):2755–63. Available from:  
<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2006.10.4117>

35. Vlenterie M, Litière S, Rizzo E, Marréaud S, Judson I, Gelderblom H, et al. Outcome of chemotherapy in advanced synovial sarcoma patients: Review of 15 clinical trials from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; setting a new landmark for studies in this entity. *Eur J Cancer*. 2016 May 1;58:62–72.
36. Gamboa AC, Gronchi A, Cardona K. Soft-tissue sarcoma in adults: An update on the current state of histiotype-specific management in an era of personalized medicine. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2024 Oct 18];70(3):200–29. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21605>
37. Fuchs JW, Schulte BC, Fuchs JR, Agulnik M. Targeted therapies for the treatment of soft tissue sarcoma. *Front Oncol*. 2023 Mar 9;13:1122508.
38. Van Der Graaf WTA, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2012 May 19;379(9829):1879–86.
39. Toulmonde M, Pulido M, Ray-Coquard I, Andre T, Isambert N, Chevreau C, et al. Pazopanib or methotrexate–vinblastine combination chemotherapy in adult patients with progressive desmoid tumours (DESMOPAZ): a non-comparative, randomised, open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2019 Sep 1;20(9):1263–72.
40. Kim M, Kim TM, Keam B, Kim YJ, Paeng JC, Moon KC, et al. A Phase II Trial of Pazopanib in Patients with Metastatic Alveolar Soft Part Sarcoma. *Oncologist* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 Oct 17];24(1):20–e29. Available from: <https://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0464>
41. Search Orphan Drug Designations and Approvals.
42. Waller CF. Imatinib Mesylate. *Recent Results in Cancer Research* [Internet]. 2014 [cited 2024 Oct 17];201:1–25. Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-54490-3\\_1](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-54490-3_1)

43. Heigener DF, Reck M. Crizotinib. *Recent Results in Cancer Research* [Internet]. 2018 [cited 2024 Oct 17];211:57–65. Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-91442-8\\_4](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-91442-8_4)
44. Zou HY, Li Q, Lee JH, Arango ME, McDonnell SR, Yamazaki S, et al. An orally available small-molecule inhibitor of c-Met, PF-2341066, exhibits cytoreductive antitumor efficacy through antiproliferative and antiangiogenic mechanisms. *Cancer Res* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2024 Oct 17];67(9):4408–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17483355/>
45. FDA approves tazemetostat for advanced epithelioid sarcoma | FDA [Internet]. [cited 2024 Oct 17]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tazemetostat-advanced-epithelioid-sarcoma>
46. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone in soft tissue sarcoma. *Lancet* [Internet]. 2016 Jul 30 [cited 2024 Oct 21];388(10043):488. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5647653/>
47. MILLIARD WC, HAJDU SI, CASPER ES, BRENNAN MF. Comparison of amputation with limb-sparing operations for adult soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg* [Internet]. 1992 Mar [cited 2024 Oct 21];215(3):269–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1543400/>
48. Palassini E, Ferrari S, Verderio P, Paoli AD, Broto JM, Quagliuolo V, et al. Feasibility of Preoperative Chemotherapy With or Without Radiation Therapy in Localized Soft Tissue Sarcomas of Limbs and Superficial Trunk in the Italian Sarcoma Group/Grupo Español de Investigación en Sarcomas Randomized Clinical Trial: Three Versus Five Cycles of Full-Dose Epirubicin Plus Ifosfamide. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2024

- Oct 21];33(31):3628–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26351345/>
49. Delaney TF, Haas RLM. Innovative radiotherapy of sarcoma: Proton beam radiation. *Eur J Cancer* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2024 Oct 21];62:112–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27258968/>
50. Dammerer D, Beeck AVAN, Schneeweiss V, Schwabegger A. Follow-up Strategies for Primary Extremity Soft-tissue Sarcoma in Adults: A Systematic Review of the Published Literature. *In Vivo (Brooklyn)* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Oct 21];34(6):3057. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7811670/>
51. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2024 Oct 21];29(Suppl 4):iv51–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29846498/>
52. Guedes A, Oliveira MBDR, Costa FM, De Melo AS. Updating on Bone and Soft Tissue Sarcomas Staging. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Oct 24];56(4):411. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8405264/>
53. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A System for the Surgical Staging of Musculoskeletal Sarcoma.
54. Picci P. Staging. *Diagnosis of Musculoskeletal Tumors and Tumor-like Conditions: Clinical, Radiological and Histological Correlations - the Rizzoli Case Archive* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Oct 24];31–3. Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-29676-6\\_8](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-29676-6_8)
55. Brinkmann EJ, Ahmed SK, Houdek MT. Extremity Soft Tissue Sarcoma: Role of Local Control. *Curr Treat Options Oncol*. 2020 Feb 1;21(2).

56. AA, TAA, O B, J R, A R, B R, et al. Surgical margin in soft tissue sarcoma. The Scandinavian Sarcoma Group experience. *Acta Orthop Scand* [Internet]. 1989 [cited 2024 Oct 23];60(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2696323/>
57. Dickinson IC, Whitwell DJ, Battistuta D, Thompson B, Strobel N, Duggal A, et al. SURGICAL MARGIN AND ITS INFLUENCE ON SURVIVAL IN SOFT TISSUE SARCOMA. *ANZ J Surg* [Internet]. 2006 Mar 1 [cited 2024 Oct 23];76(3):104–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1445-2197.2006.03615.x>
58. Traub F, Griffin AM, Wunder JS, Ferguson PC. Influence of unplanned excisions on the outcomes of patients with stage III extremity soft-tissue sarcoma. *Cancer* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2024 Oct 23];124(19):3868–75. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.31648>
59. Bianchi G, Sambri A, Cammelli S, Galuppi A, Cortesi A, Righi A, et al. Impact of residual disease after “unplanned excision” of primary localized adult soft tissue sarcoma of the extremities: evaluation of 452 cases at a single Institution. *Musculoskelet Surg* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2024 Oct 23];101(3):243–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28444540/>
60. Pagano M, Gauvreau K. *Fondamenti di biostatistica. Seconda. IDELSON-GNOCCHI*; 2003.
61. Choi JH, Ro JY. The 2020 WHO Classification of Tumors of Soft Tissue: Selected Changes and New Entities. *Adv Anat Pathol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Oct 26];28(1):44–58. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/344357928\\_The\\_2020\\_WHO\\_Classification\\_of\\_Tumors\\_of\\_Soft\\_Tissue\\_Selected\\_Changes\\_and\\_New\\_Entities](https://www.researchgate.net/publication/344357928_The_2020_WHO_Classification_of_Tumors_of_Soft_Tissue_Selected_Changes_and_New_Entities)

62. Robles-Tenorio A, Solis-Ledesma G. Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma. StatPearls [Internet]. 2023 Apr 10 [cited 2024 Oct 26]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570612/>
63. Ashraf A, Gaillard F. Undifferentiated pleomorphic sarcoma. Radiopaedia.org. 2009 Nov 17;
64. Luongo M, Laurenziello P, Cesta G, Bochicchio AM, Omer LC, Falco G, et al. The molecular conversations of sarcomas: exosomal non-coding RNAs in tumor's biology and their translational prospects. Mol Cancer [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2024 Oct 28];23(1). Available from: [https://www.researchgate.net/figure/Histologic-appearance-of-liposarcoma-subtypes-A-Hematoxylin-and-eosin-stain-of\\_fig1\\_321696509](https://www.researchgate.net/figure/Histologic-appearance-of-liposarcoma-subtypes-A-Hematoxylin-and-eosin-stain-of_fig1_321696509)
65. Homsy P, Böhling T, Seitsonen A, Sampo M, Tukiainen E, Blomqvist C. Patterns of Metastatic Recurrence of Genetically Confirmed Myxoid Liposarcoma. Ann Surg Oncol [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 Oct 27];30(7):4489. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10250512/>
66. Mixofibrosarcoma | MyPathologyReport.ca [Internet]. [cited 2024 Oct 28]. Available from: <https://www.mypathologyreport.ca/it/diagnosis-library/myxofibrosarcoma/>
67. The histology of leiomyosarcoma. It shows composed of spindle cells... | Download Scientific Diagram [Internet]. [cited 2024 Oct 29]. Available from: [https://www.researchgate.net/figure/The-histology-of-leiomyosarcoma-It-shows-composed-of-spindle-cells-with-cigar-shaped\\_fig4\\_259388213](https://www.researchgate.net/figure/The-histology-of-leiomyosarcoma-It-shows-composed-of-spindle-cells-with-cigar-shaped_fig4_259388213)
68. Gronchi A, Palmerini E, Quagliuolo V, Broto JM, Lopez Pousa A, Grignani G, et al. Neoadjuvant chemotherapy in high-risk soft tissue sarcomas: Final results of a randomized trial from Italian (ISG), Spanish (GEIS), French (FSG), and Polish (PSG) sarcoma groups. Journal of Clinical Oncology

- [Internet]. 2020 May 18 [cited 2024 Oct 28];38(19):2178–86. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.03289>
69. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* [Internet]. 2008 Aug 1 [cited 2024 Oct 28];113(3):573–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.23592>
  70. Le Cesne A, Ouali M, Leahy MG, Santoro A, Hoekstra HJ, Hohenberger P, et al. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. *Annals of Oncology*. 2014 Dec 1;25(12):2425–32.
  71. Scurr M. Histology-driven chemotherapy in soft tissue sarcomas. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2011 Mar 27 [cited 2024 Oct 29];12(1):32–45. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11864-011-0140-x>
  72. Demetri GD, Chawla SP, Mehren M von, Ritch P, Baker LH, Blay JY, et al. Efficacy and Safety of Trabectedin in Patients With Advanced or Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Prior Anthracyclines and Ifosfamide: Results of a Randomized Phase II Study of Two Different Schedules. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2009 [cited 2024 Oct 29]; Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.21.0088>
  73. Histologic landscape of rhabdomyosarcoma. (A) Embryonal... | Download Scientific Diagram [Internet]. [cited 2024 Oct 30]. Available from: [https://www.researchgate.net/figure/Histologic-landscape-of-rhabdomyosarcoma-A-Embryonal-rhabdomyosarcoma-composed-of\\_fig1\\_354863418](https://www.researchgate.net/figure/Histologic-landscape-of-rhabdomyosarcoma-A-Embryonal-rhabdomyosarcoma-composed-of_fig1_354863418)
  74. Jones J, Gaillard F. Rhabdomyosarcoma. *Radiopaedia.org* [Internet]. 2008 May 2 [cited 2024 Oct 30]; Available from: <http://radiopaedia.org/articles/1980>

75. Jawad N, McHugh K. The clinical and radiologic features of paediatric rhabdomyosarcoma. *Pediatric Radiology* 2019 49:11 [Internet]. 2019 Oct 16 [cited 2024 Oct 30];49(11):1516–23. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00247-019-04386-5>
76. Pathology Outlines - Fibrosarcoma-adult [Internet]. [cited 2024 Oct 30]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/softtissuefibrosarcoma.html>
77. A. Epithelioid angiosarcoma. The tumor is composed of atypical... | Download Scientific Diagram [Internet]. [cited 2024 Oct 31]. Available from: [https://www.researchgate.net/figure/A-Epithelioid-angiosarcoma-The-tumor-is-composed-of-atypical-epithelioid-neoplastic\\_fig3\\_356581343](https://www.researchgate.net/figure/A-Epithelioid-angiosarcoma-The-tumor-is-composed-of-atypical-epithelioid-neoplastic_fig3_356581343)
78. Al Laham O, Sharaf Aldeen R, Ibrahim Basha Z, Ali A, Alhanwt A. Dual unifocal primary Epithelioid Angiosarcoma: A case report and review of the literature unveiling a rare genre of neoplasia. *Int J Surg Case Rep*. 2024 Feb 1;115:109310.
79. Malignant Schwannoma at 10x Magnification | Nikon's MicroscopyU [Internet]. [cited 2024 Nov 1]. Available from: <https://www.microscopyu.com/gallery-images/malignant-schwannoma-at-10x-magnification>
80. Cai Z, Tang X, Liang H, Yang R, Yan T, Guo W. Prognosis and risk factors for malignant peripheral nerve sheath tumor: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2020 Sep 30 [cited 2024 Oct 31];18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32998743/>
81. Hortobágyi GN. Anthracyclines in the treatment of cancer. An overview. *Drugs* [Internet]. 1997 Oct 23 [cited 2024 Nov 4];54(SUPPL. 4):1–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-199700544-00003>
82. AIOM, AICO, ARCA, ICOS, SIAARTI, SIBioC, et al. *Cardio-oncologia 2019. Raccomandazioni pratiche*. Intermedia editore; 2019.

83. Ratan R, Patel SR. Chemotherapy for soft tissue sarcoma. *Cancer* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2024 Nov 4];122(19):2952–60. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.30191>
84. Nielsen OS, Dombernowsky P, Mouridsen H, Daugaard S, Van Glabbeke M, Kirkpatrick A, et al. Epirubicin is not superior to doxorubicin in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. The experience of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Sarcoma*. 2000;4(1–2):31–5.
85. Gangireddy M, Patel P, Nookala V. Ifosfamide. 2024 Jan 9 [cited 2024 Nov 5]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542169/>
86. Toma S, Palumbo R, Sogno G. Doxorubicin (or Epidoxorubicin) combined with Ifosfamide in the treatment of adult advanced soft tissue sarcoma. [cited 2024 Nov 5]; Available from: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)66235-6/pdf#](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)66235-6/pdf#)
87. De Sousa Cavalcante L, Monteiro G. Gemcitabine: Metabolism and molecular mechanisms of action, sensitivity and chemoresistance in pancreatic cancer. *Eur J Pharmacol*. 2014 Oct 15;741:8–16.
88. Phillips CK, Petrylak DP. Docetaxel. *Drug Management of Prostate Cancer* [Internet]. 2024 Jun 8 [cited 2024 Nov 5];133–46. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537242/>
89. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, Geller G, Lovegren M, Aghajanian C, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2002 Jun 15 [cited 2024 Nov 5];20(12):2824–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12065559/>
90. Seddon B, Strauss SJ, Whelan J, Leahy M, Woll PJ, Cowie F, et al. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2024 Nov 5];18(10):1397. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5622179/>

91. Role of DTIC (NSC-45388) in the chemotherapy of sarcomas - PubMed [Internet]. [cited 2024 Nov 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/769974/>
92. Chemotherapy of sarcomas with a combination of adriamycin and dimethyl triazeno imidazole carboxamide - Gottlieb - 1972 - Cancer - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2024 Nov 5]. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142%28197212%2930%3A6%3C1632%3A%3AAID-CNCR2820300632%3E3.0.CO%3B2-S>
93. Borden EC, Amato DA, Rosenbaum C, Enterline HT, Shiraki MJ, Creech RH, et al. Randomized comparison of three adriamycin regimens for metastatic soft tissue sarcomas. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 1987 [cited 2024 Nov 5];5(6):840–50. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1987.5.6.840>
94. Gordon EM, Sankhala KK, Chawla N, Chawla SP. Trabectedin for Soft Tissue Sarcoma: Current Status and Future Perspectives. *Adv Ther* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2024 Nov 5];33(7):1055–71. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-016-0344-3>
95. Demetri GD, Mehren M von, Jones RL, Hensley ML, Schuetze S, Staddon AP, et al. A randomized phase III study of trabectedin (T) or dacarbazine (D) for the treatment of patients (pts) with advanced liposarcoma (LPS) or leiomyosarcoma (LMS). *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2015 May 20 [cited 2024 Nov 5];33(15\_suppl):10503–10503. Available from: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2015.33.15\\_suppl.10503](https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.10503)
96. Wardelmann E, Haas RL, Bovée JVMG, Terrier P, Lazar A, Messiou C, et al. Evaluation of response after neoadjuvant treatment in soft tissue sarcomas; the European Organization for Research and Treatment of Cancer–Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC–STBSG) recommendations for pathological examination and reporting. *Eur J Cancer*. 2016 Jan 1;53:84–95.

97. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 1996 [cited 2024 Nov 6];14(5):1679–89. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1996.14.5.1679>
98. MUEHLHOFER HML, SCHLOSSMACHER B, LENZE U, LENZE F, BURGKART R, GERSING AS, et al. Oncological Outcome and Prognostic Factors of Surgery for Soft Tissue Sarcoma After Neoadjuvant or Adjuvant Radiation Therapy: A Retrospective Analysis over 15 Years. *Anticancer Res* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Nov 6];41(1):359–68. Available from: <https://ar.iiarjournals.org/content/41/1/359>
99. Bonvalot S, Wunder J, Gronchi A, Broto JM, Turcotte R, Rastrelli M, et al. Complete pathological response to neoadjuvant treatment is associated with better survival outcomes in patients with soft tissue sarcoma: Results of a retrospective multicenter study. *European Journal of Surgical Oncology*. 2021 Aug 1;47(8):2166–72.
100. Atean I, Pointreau Y, Rosset P, Garaud P, De-Pinieux G, Calais G. Prognostic factors of extremity soft tissue sarcoma in adults. A single institutional analysis. *Cancer/Radiothérapie*. 2012 Dec 1;16(8):661–6.
101. SMOLLE MA, ANDREOU D, WÖLFEL J, ACEMI I, AJ VAN DE SANDE M, JEYS LEE, et al. Effect of radiotherapy on local recurrence, distant metastasis and overall survival in 1200 extremity soft tissue sarcoma patients. Retrospective analysis using IPTW-adjusted models. *Radiother Oncol* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Nov 6];189. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37832791/>
102. Gronchi A, Miceli R, Fiore M, Collini P, Lozza L, Grosso F, et al. Extremity soft tissue sarcoma: Adding to the prognostic meaning of local failure. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2007 May 28 [cited 2024 Nov 6];14(5):1583–90. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-006-9325-0>

103. CS T, P G, HC B, G S, R K, O B, et al. Consequences of local recurrence of soft tissue sarcoma: 205 patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Acta Orthop Scand* [Internet]. 2000 [cited 2024 Nov 6];71(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11186407/>
104. Jang WY, Kim HS, Han I. Impact of surgical margin on survival in extremity soft tissue sarcoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* [Internet]. 2021 Jan 22 [cited 2024 Nov 7];100(3):e24124. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7837970/>
105. Medrano-Guzmán R, Brener-Chaoul M, García-Ríos LE, Luna-Castillo M. [Extremity soft tissue sarcoma: does surgical margin impact survival?]. *Cir Cir* [Internet]. 2023 Dec 7 [cited 2024 Nov 7];91(6):810–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36423355/>
106. Gundle KR, Gupta S, Kafchinski L, Griffin AM, Kandel RA, Dickson BC, et al. An Analysis of Tumor- and Surgery-Related Factors that Contribute to Inadvertent Positive Margins Following Soft Tissue Sarcoma Resection. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2024 Nov 7];24(8):2137–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28349339/>
107. Tierney JF. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *The Lancet*. 1997 Dec 6;350(9092):1647–54.
108. Frustaci S, De Paoli A, Bidoli E, La Mura N, Berretta M, Buonadonna A, et al. Ifosfamide in the Adjuvant Therapy of Soft Tissue Sarcomas. *Oncology* [Internet]. 2003 Nov 1 [cited 2024 Nov 10];65(Suppl. 2):80–4. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000073366>
109. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, Bonetti M, Azzarelli A, Comandone A, et al. Adjuvant Chemotherapy for Adult Soft Tissue Sarcomas of the Extremities and Girdles: Results of the Italian Randomized Cooperative Trial. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2001 Mar 1 [cited 2024 Nov 10];19(5):1238–47. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2001.19.5.1238>

110. Brunello A, Rizzato MD, Rastrelli M, Roma A, Maruzzo M, Basso U, et al. Adjuvant chemotherapy for soft tissue sarcomas: a 10-year mono-institutional experience. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2024 Nov 10];142(3):679–85. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00432-015-2065-4>
111. Pezzi CM, Pollock RE, Evans HL, Lorigan JG, Pezzi TA, Benjamin RS, et al. Preoperative chemotherapy for soft-tissue sarcomas of the extremities. *Ann Surg* [Internet]. 1990 [cited 2024 Nov 9];211(4):476–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2157378/>
112. Grobmyer SR, Maki RG, Demetri GD, Mazumdar M, Riedel E, Brennan MF, et al. Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma. *Annals of Oncology*. 2004 Nov 1;15(11):1667–72.
113. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STSS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jun 1;18(6):812–22.
114. Cranmer LD. Spotlight on doxorubicin (INNO-206) and its potential in the treatment of soft tissue sarcomas: evidence to date. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2019 [cited 2024 Nov 11];12:2047. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6430065/>
115. Chawla SP, Papai Z, Mukhametshina G, Sankhala K, Vasylyev L, Fedenko A, et al. First-Line Aldoxorubicin vs Doxorubicin in Metastatic or Locally Advanced Unresectable Soft-Tissue Sarcoma: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2024 Nov 11];1(9):1272–80. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2436837>
116. Cammelli S, Cortesi A, Buwenge M, Zamagni A, Ferioli M, Ghigi G, et al. The role of radiotherapy in adult soft tissues sarcoma of the extremities. *European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology* [Internet].

- 2021 Dec 1 [cited 2024 Nov 9];31(8):1583–96. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00590-021-02990-6>
117. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, Woodruff JM, Casper ES, Brennan MF. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 1996 [cited 2024 Nov 9];14(3):859–68. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1996.14.3.859>
118. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, 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* [Internet]. 1998 [cited 2024 Nov 9];16(1):197–203. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1998.16.1.197>
119. O’Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *The Lancet*. 2002 Jun 29;359(9325):2235–41.
120. Basile G, Mattei JC, Alshaygy I, Griffin AM, Catton CN, Chung PW, et al. Curability of patients with lymph node metastases from extremity soft-tissue sarcoma. *Cancer* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Nov 7];126(23):5098–108. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.33189>
121. Pathology Outlines - Undifferentiated / unclassified sarcoma [Internet]. [cited 2024 Nov 7]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/softtissuemfhpleo.html>
122. Tsagozis P, Brosjö O, Skorpil M. Preoperative radiotherapy of soft-tissue sarcomas: surgical and radiologic parameters associated with local control and survival. *Clinical Sarcoma Research* 2018 8:1 [Internet]. 2018 Oct 5 [cited 2024 Nov 9];8(1):1–7. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s13569-018-0106-x>

123. Grimer RJ. Size matters for sarcomas! *Ann R Coll Surg Engl* [Internet]. 2006 Oct 11 [cited 2024 Nov 9];88(6):519–24. Available from: <https://publishing.rcseng.ac.uk/doi/10.1308/003588406X130651>
124. Prognostic factors for local control of sarcomas of the soft tissues managed by radiation and surgery - PubMed [Internet]. [cited 2024 Nov 14]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9344320/>
125. Potter DA, Glenn J, Kinsella T, Glatstein E, Lack EE, Restrepo C, et al. Patterns of recurrence in patients with high-grade soft-tissue sarcomas. *J Clin Oncol* [Internet]. 1985 [cited 2024 Nov 14];3(3):353–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3973646/>
126. Le Grange F, Cassoni AM, Seddon BM. Tumour volume changes following pre-operative radiotherapy in borderline resectable limb and trunk soft tissue sarcoma. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2014 Apr 1;40(4):394–401.
127. DeLaney TF, Spiro IJ, Suit HD, Gebhardt MC, Hornicek FJ, Mankin HJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2003 Jul 15 [cited 2024 Nov 9];56(4):1117–27. Available from: <http://www.redjournal.org/article/S036030160300186X/fulltext>
128. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, Ettinger DS, DeLaney TF, Blum RH, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation therapy oncology group trial 9514. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2006 Feb 1 [cited 2024 Nov 9];24(4):619–25. Available from: <https://pure.johnshopkins.edu/en/publications/phase-ii-study-of-neoadjuvant-chemotherapy-and-radiation-therapy--4>
129. Vaynrub M, Taheri N, Ahlmann ER, Yao C, Fedenko AN, Allison DC, et al. Prognostic value of necrosis after neoadjuvant therapy for soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2024 Nov

- 8];111(2):152–7. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25175933/>
130. FC E, G R, J E, C F, SD N, M S, et al. Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* [Internet]. 2001 [cited 2024 Nov 8];19(13). Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11432887/>
131. Kennedy S, Mayo Z, Gao Y, Miller BJ. What are the Results of Surgical Treatment of Postoperative Wound Complications in Soft Tissue Sarcoma? A Retrospective, Multi-Center Case Series. *Iowa Orthop J* [Internet]. 2018 [cited 2024 Nov 7];38:131. Available from:  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6047396/>
132. Elswick SM, Curiel DA, Wu P, Akhavan A, Molinar VE, Mohan AT, et al. Complications after thigh sarcoma resection. *J Surg Oncol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2024 Nov 7];121(6):945–51. Available from:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jso.25830>
133. Yan HK, Huang J, Yang ZH, Chen WG, Xia ZD, Xiang Y, et al. Comparison of the incidence of wound complications with preoperative and postoperative radiotherapy in patients with extremity soft tissue sarcoma resection: A meta-analysis. *Int Wound J* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2024 Nov 7];21(2):e14441. Available from:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/iwj.14441>
134. El Beaino M, Araujo DM, Lazar AJ, Lin PP. Synovial Sarcoma: Advances in Diagnosis and Treatment Identification of New Biologic Targets to Improve Multimodal Therapy. *Annals of Surgical Oncology* 2017 24:8 [Internet]. 2017 Apr 10 [cited 2024 Oct 29];24(8):2145–54. Available from:  
<https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-017-5855-x>
135. Fibrous Tumors and Tumor-Like Conditions. *Orthopaedic Pathology: Expert Consult - Online and Print*. 2009 Dec 2;429–48.