



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE FACOLTÀ DI
MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**LIPOSARCOMA MIXOIDE :
CARATTERISTICHE RM E CORRELAZIONI
ISTOTIPICHE**

Relatore: Chiar.mo

Prof. Gian Marco Giuseppetti

Tesi di Laurea di:

Francesca Damadei

Anno Accademico 2019 - 2020

Di tutto restano tre cose:
la certezza che stiamo sempre iniziando,
la certezza che abbiamo bisogno di continuare,
la certezza che saremo interrotti prima di finire.

Pertanto, dobbiamo fare:
dell'interruzione, un nuovo cammino,
della caduta, un passo di danza,
della paura, una scala,
del sogno, un ponte,
del bisogno, un incontro.

Fernando Sabino

INDICE

SOMMARIO.....	4
INTRODUZIONE.....	6
1.1 DATI EPIDEMIOLOGICI	6
1.2 FATTORI DI RISCHIO STM.....	8
1.2.1 Cancerogeni chimici.....	8
1.2.2 Radiazioni	9
1.2.3 Infezione virale e immunodeficienza	9
1.2.4 Suscettibilità genetica.....	10
1.3 SCREENING	11
1.4 CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA.....	12
1.5 ISTOPATOLOGIA	15
1.6 GENETICA.....	17
1.7 FATTORI PROGNOSTICI.....	19
INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO.....	21
2.1 PRESENTAZIONE CLINICA	21
2.2 DIAGNOSI	23
2.2.1 Imaging.....	24
Ecografia.....	24
RM	25
TC	28
2.2.2 Biopsia	28
2.3 GRADING DEI SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI	31
2.4 STADIAZIONE STM.....	36

2.5	TRATTAMENTO	38
2.5.1	Chirurgia	38
	Chirurgia per la malattia localizzata	40
	Chirurgia in presenza di malattia metastatica	43
	Perfusione isolata dell'arto	43
2.5.2	Radioterapia	44
2.5.3	Chemioterapia	47
	Protocolli multimodali	49
	PRESENTAZIONE DELLO STUDIO	50
3.1	SCOPO DELLO STUDIO	50
3.2	MATERIALI E METODI	51
3.2.1	Criteri di inclusione ed esclusione	51
3.2.2	Pazienti	52
3.2.3	Studio istologico	52
3.2.4	Analisi MRI	53
3.2.5	Analisi statistica	56
3.3	RISULTATI	57
3.3.1	Analisi descrittiva	57
3.3.2	Analisi inferenziale	61
3.4	DISCUSSIONE	63
	CONCLUSIONI	68
	BIBLIOGRAFIA	69
	RINGRAZIAMENTI	77

SOMMARIO

Background. Il liposarcoma mixoide (LPSM) rientra nel gruppo di sarcomi con differenziazione adiposa, rappresentando il secondo gruppo in frequenza tra tutti i tipi di liposarcomi. Tuttavia, è lungi dall'essere un'entità omogenea perché all'interno LPSM troviamo tumori che seguono modelli di comportamento ed evoluzione clinica molto differenti.

Obiettivi. L'obiettivo principale di questo studio è descrivere le caratteristiche di risonanza magnetica (MR) dei liposarcomi mixoidi diagnosticati presso l'Hospital Universitario Virgen del Rocío e di determinare se esiste un'associazione tra i dati analizzati mediante risonanza magnetica e il grado istologico che consenta di differenziare tumori di basso ed alto grado, aiutando nel processo decisionale.

Materiali e metodi. Sono stati inclusi 36 pazienti con diagnosi e trattamento presso il centro LPSM dell'Hospital Universitario Virgen del Rocío di Siviglia nel periodo da gennaio 2010 a dicembre 2018. Sono state analizzate le variabili cliniche: età, sesso e localizzazione e sono state valutate le caratteristiche RM: dimensioni, profondità (localizzazione del tumore in sede superficiale/profonda), margini, frazione di tessuto adiposo, frazione di tessuto mixoide, frazione di tessuto non grasso-non mixoide, valore del coefficiente di diffusione apparente (ADC) e percentuale di enhancement dopo somministrazione endovenosa di contrasto. Le

variabili analizzate mediante RM sono state relazionate con il grado istologico e la percentuale di cellule rotonde ottenuti nella biopsia o pezzo chirurgico.

Risultati. Nel presente lavoro, il LPSM colpisce principalmente i giovani adulti (mediana di età 43 anni), senza differenze significative di genere, negli arti inferiori (97,2%) , la maggioranza (86,1%) con localizzazione in sede profonda e con margini ben definiti (77,8 %). Il 69,6% (16/23) dei LPSM senza evidenza di tessuto adiposo sono risultati di alto grado ($p = 0,010$). Tutti i tumori con una frazione del tessuto mixoide $<25\%$ corrispondevano a lesioni di grado elevato ($p = 0,018$). Tutti i tumori con una frazione di tessuto non grasso e non mixoide $> 75\%$ erano di grado elevato ($p = 0,045$). I tumori con una frazione di tessuto non grasso e non mixoide $> 50\%$ presentavano in media il 10% in più di cellule rotonde rispetto ai tumori con una frazione di tessuto non grasso e non mixoide $\leq 50\%$, sebbene non sia stato possibile dimostrare un'associazione statisticamente significativa a causa della piccola dimensione del campione di studio. I valori di ADC ottenuti nel campione sono stati alti (mediana di $2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) nonostante l'assenza di un'associazione statisticamente significativa con tumori di basso-alto grado. L'83,3% dei pazienti con enhancement tra il 50-75% risultarono significativamente di alto grado ($p = 0,014$).

Conclusioni. La risonanza magnetica si dimostra uno strumento diagnostico utile per distinguere LPSM di alto-basso grado e quindi aiutare nel processo decisionale clinico.

Parole chiave. Liposarcoma mixoide, risonanza magnetica, istologia , cellule rotonde.

INTRODUZIONE

1.1 Dati epidemiologici

I Sarcomi dei Tessuti Molli (STM) sono tumori che insorgono nei muscoli, tendini, sinovie, tessuto adiposo e tessuti connettivi in genere. Gli STM costituiscono un gruppo raro ed eterogeneo di tumori di origine mesenchimale, con un'incidenza globale stimata di cinque casi ogni 100.000 persone all'anno ⁽¹⁾; in Italia si stima un numero assoluto di 2100 casi/anno ⁽²⁾. Sebbene sia un gruppo di tumori che rappresenta solo l'1% del totale, causano il 2% di tutta la mortalità dovuta al cancro. Dal punto di vista epidemiologico, il LPSM colpisce i giovani adulti con un'incidenza di picco tra il 4° e il 5° decennio di vita, con dati riguardanti l'incidenza del LPS simile nelle donne e negli uomini. La maggior parte dei pazienti con questi tumori ha un'età compresa tra 18 e 67 anni, con un'età media di 42 anni. I pazienti con liposarcoma alle estremità sono in media dai 5 ai 10 anni più giovani di quelli con tumori a sede retroperitoneale ⁽³⁾.

L'andamento generale dell'incidenza dei sarcomi degli STM, in relazione all'età, evidenzia un primo picco in età pediatrica poi un plateau e successivamente una tendenza all'aumento dell'incidenza piuttosto costante a partire dai 20 anni con un picco massimo dopo i 60 anni. Sebbene rari, quella mixoide è la variante più frequente di LPS nei bambini e negli adolescenti.

Le diverse entità istologiche presentano una incidenza diversa, anche in funzione dell'età. La variante mixoide si presenta comunemente in una popolazione più giovane con picco di incidenza nel quinto decennio, rispetto ai sottotipi dedifferenziati e ben differenziati che dimostrano il picco di incidenza nel settimo decennio ⁽⁴⁾.

Il LPS è il sarcoma dei tessuti molli (STM) più comune delle estremità negli adulti: si localizzano più frequentemente nella profondità dei tessuti molli delle estremità, in oltre i due terzi dei casi si sviluppa a livello della coscia, con una predilezione per il lato mediale e l'area poplitea ⁽⁵⁾, rappresentando oltre il 25% dei casi ⁽⁶⁾, essendo più rari nel retroperitoneo o nel tessuto cellulare sottocutaneo.

Il liposarcoma (LPS), che origina dalle cellule mesenchimali primitive piuttosto che dalle cellule adipose mature ⁽³⁾, è il secondo più comune dei sarcomi dei tessuti molli dell'adulto, rappresentando il 14% -18% di tutti i sarcomi dei tessuti molli ⁽³⁾.

La mortalità è relativamente elevata: a 5 anni la sopravvivenza globale è intorno al 65%. Un miglioramento della sopravvivenza nel solo sottogruppo dei STM degli arti si è verificata dal 1980 ad oggi grazie all'adozione di tecniche chirurgiche rispettose della suddivisione delle aree anatomiche in compartimenti. Meno definito è il ruolo di chemioterapia e radioterapia nel modificare la prognosi sia in ambito adiuvante che di malattia metastatica ⁽²⁾.

1.2 Fattori di rischio STM

L'eziologia della maggior parte dei tumori benigni e maligni dei tessuti molli non è nota. In rari casi, è stato riscontrato che fattori genetici e ambientali, irradiazione, infezioni virali ed immunodeficienza sono associati allo sviluppo di tumori solitamente maligni dei tessuti molli. Vi sono anche segnalazioni isolate di sarcomi che si verificano nel tessuto cicatriziale, nei siti di frattura e in prossimità di impianti chirurgici. Alcuni angiosarcomi insorgono nel linfedema cronico. Tuttavia, la grande maggioranza dei sarcomi dei tessuti molli sembra insorgere de novo, senza un apparente fattore causale. Alcune neoplasie mesenchimali maligne si verificano nel contesto di sindromi tumorali familiari. Le sequenze di tumorigenesi multistadio con accumulo graduale di alterazioni genetiche ed aumento del grado istologico di malignità non sono ancora state chiaramente identificate nella maggior parte dei tumori dei tessuti molli ⁽⁷⁾.

1.2.1 Cancerogeni chimici

Numerosi studi, molti dei quali provenienti dalla Svezia ⁽⁷⁾, hanno riportato un'aumentata incidenza di sarcomi dei tessuti molli dopo l'esposizione a erbicidi fenossiacetici, clorofenoli e loro contaminanti (diossina) in lavori agricoli o forestali ^{(7) (8) (9)}. Alcune sostanze chimiche aumentano, infatti, il rischio di sviluppare un STM: cloruro di vinile (angiosarcomi epatici), pesticidi (sarcomi muscolari) ⁽²⁾.

Altri studi non hanno trovato questa associazione. Una spiegazione per i diversi risultati potrebbe essere l'uso di erbicidi contaminati con diossina a diversi livelli ⁽⁷⁾.

1.2.2 Radiazioni

L'incidenza riportata del sarcoma post-irradiazione varia da pochi casi per mille a quasi l'uno per cento ⁽⁷⁾. Sarcomi secondari a radiazioni sono evidenti dopo trattamento per linfomi, carcinomi della portio o carcinomi mammari. Il linfedema cronico può associarsi all'angiosarcoma (sindrome di Stewart-Treves) ⁽²⁾.

La maggior parte delle stime di incidenza si basano su pazienti con carcinoma mammario trattati con radioterapia adiuvante. Il rischio aumenta con la dose; la maggior parte dei pazienti ha ricevuto 50 Gy o più e il tempo mediano tra l'esposizione e la diagnosi del tumore è di circa 10 anni, anche se ci sono prove che questo intervallo latente stia diminuendo ⁽⁷⁾. Più della metà di questi tumori è stata classificata come sarcoma pleomorfo indifferenziato, spesso molto maligno ⁽⁷⁾. Nella pelle, l'angiosarcoma è più comune ⁽⁷⁾. I pazienti con una mutazione germinale nel gene del retinoblastoma (RB1) hanno un rischio significativamente elevato di sviluppare sarcoma post-irradiazione ^{(7) (8) (10)}, generalmente osteosarcoma⁽⁷⁾. Allo stesso modo, i pazienti con una mutazione germinale nel TP53 (sindrome di Li-Fraumeni) hanno un rischio significativamente elevato di sviluppare sarcoma post-irradiazione ^{(2) (7) (8) (11) (12)}, così come i pazienti con neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) ^{(2) (7) (8) (11) (12)}.

1.2.3 Infezione virale e immunodeficienza

L'HHV8 svolge un ruolo chiave nello sviluppo del sarcoma di Kaposi e il decorso clinico della malattia dipende dallo stato immunitario del paziente. Vi

è una associazione tra infezioni virali da Epstein Barr Virus in pazienti con immunodeficienza (AIDS) e leiomiosarcoma ^{(2) (7)}.

1.2.4 Suscettibilità genetica

Sono stati segnalati diversi tipi di tumore benigno dei tessuti molli su base familiare o ereditaria. Tuttavia, questi rapporti sono rari e comprendono un numero insignificante di tumori. L'esempio più comune è probabilmente il lipoma multiplo ereditario (o angioliipoma) ⁽⁷⁾. I tumori desmoidi si verificano in pazienti con la variante Gardner di poliposi adenomatosa familiare (FAP) ^{(7) (8) (13)}. La neurofibromatosi (tipi 1 e 2) è associata a più tumori benigni della guaina del nervo (e talvolta anche a tumori non neuronali). Nel 5-10% dei pazienti con NF1 si sviluppano tumori maligni della guaina del nervo periferico, di solito in un tumore benigno della guaina del nervo ^{(7) (11)}. Inoltre, il 5-7% di questi pazienti può sviluppare uno o più tumori stromali gastrointestinali (GIST) ⁽⁷⁾. La sindrome di Li-Fraumeni è una rara malattia autosomica dominante causata da mutazioni germinali del gene soppressore del tumore TP53, che predispongono allo sviluppo del sarcoma ^{(2) (7) (8) (12)}. All'età di 30 anni, la metà dei pazienti ha già sviluppato tumori maligni, di cui oltre il 30% sono sarcomi di tessuti molli o ossa ⁽⁷⁾. La forma ereditaria, o bilaterale, di retinoblastoma, con una mutazione germinale del gene RB1, può anche essere associata allo sviluppo del sarcoma ^{(7) (8) (14)}.

1.3 Screening

In considerazione della rarità epidemiologica dei STM, del rapporto benigno/maligno di 300:1 ⁽²⁾, della mancanza di un esame diagnostico di facile applicazione e considerando l'ubiquità della loro manifestazione, non è possibile pianificare alcuno screening di popolazione ⁽²⁾ ⁽⁸⁾. Essendo ancora di frequente riscontro un ritardo diagnostico, si può invece sensibilizzare la popolazione, i medici di Medicina Generale e gli Specialisti Ambulatoriali nel prendere in considerazione masse dei tessuti molli insorte recentemente o aumentate rapidamente di volume. Masse superficiali di dimensioni maggiori di 5 cm di diametro o profonde superiori a 3 cm ⁽⁸⁾ (o di masse profonde di qualsiasi dimensione ⁽²⁾) vanno sempre considerate pericolose e sottoposte ad indagini per definirne la natura o il paziente va inviato ad un Centro di riferimento per queste patologie ⁽⁸⁾ ⁽¹⁵⁾ ⁽¹⁶⁾: tenendo in considerazione che una chirurgia ottimale è tanto più fattibile quanto minore è il volume del sarcoma, si ritiene opportuno sensibilizzare sull'esistenza dei STM per evitare ritardi diagnostici e aumentare il numero di diagnosi tempestive ⁽²⁾.

Un tale approccio ridurrebbe la proporzione di interventi inadeguati che possono:

- Compromettere la qualità di successivi interventi;
- Rendere necessari interventi aggiuntivi di radicalizzazione anche di grossa entità;
- Compromettere la fattibilità di interventi conservativi;
- Aumentare il rischio di recidiva locale.

Non esistono evidenze di efficacia di un programma di screening nei STM per la loro difformità di presentazione, la diffusione ubiquitaria nelle diverse aree

anatomiche e la mancanza di un esame diagnostico di massa efficace. Vi è comunque consenso nel ritenere che una diagnosi tempestiva migliori le possibilità terapeutiche locoregionali ⁽²⁾ .

1.4 Classificazione istologica

ADIPOCYTIC TUMOURS				
Benign				
Lipoma	8850/0		Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1
Lipomatosis			Low-grade myofibroblastic sarcoma	8825/3*
Lipomatosis of nerve			Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma/ Atypical myxoinflammatory fibroblastic tumour	8811/1*
Lipoblastoma	8881/0		Infantile fibrosarcoma	8814/3
Angiolipoma	8861/0		Malignant	
Myolipoma	8890/0		Adult fibrosarcoma	8810/3
Chondroid lipoma	8862/0		Myxofibrosarcoma	8811/3
Spindle cell/pleomorphic lipoma	8857/0		Low-grade fibromyxoid sarcoma	8840/3*
Hibernoma	8880/0		Sclerosing epithelioid fibrosarcoma	8840/3*
Intermediate (locally aggressive)			SO-CALLED FIBROHISTIOCYTIC TUMOURS	
Atypical lipomatous tumour	8850/1		Benign	
Malignant			Tenosynovial giant cell tumour	
Liposarcoma, not otherwise specified	8850/3		Localized type	9252/0
Dedifferentiated liposarcoma	8858/3		Diffuse type	9252/1*
Myxoid liposarcoma	8852/3		Deep benign fibrous histiocytoma	8831/0
Pleomorphic liposarcoma	8854/3		Intermediate (rarely metastasizing)	
FIBROBLASTIC / MYOFIBROBLASTIC TUMOURS			Plexiform fibrohistiocytic tumour	8835/1
Benign			Giant cell tumour of soft tissues	9251/1
Nodular fasciitis	8828/0*		Malignant	
Proliferative fasciitis	8828/0*		Malignant tenosynovial giant cell tumour	9252/3
Proliferative myositis	8828/0*		SMOOTH MUSCLE TUMOURS	
Myositis ossificans			Benign	
Fibro-osseous pseudotumour of digits			Deep leiomyoma	8890/0
Ischaemic fasciitis			Malignant	
Elastofibroma	8820/0		Leiomyosarcoma (excluding skin)	8890/3
Fibrous hamartoma of infancy			PERICYTIC (PERIVASCULAR) TUMOURS	
Fibromatosis colli			Glomus tumour (and variants)	8711/0
Juvenile hyaline fibromatosis			Glomangiomas	8711/1*
Inclusion body fibromatosis			Malignant glomus tumour	8711/3
Fibroma of tendon sheath	8813/0		Myopericytoma	8824/0
Desmoplastic fibroblastoma	8810/0		Myofibroma	8824/0
Mammary-type myofibroblastoma	8825/0		Myofibromatosis	8824/1
Calcifying aponeurotic fibroma	8816/0*		Angioleiomyoma	8894/0
Angiomyofibroblastoma	8826/0		SKELETAL MUSCLE TUMOURS	
Cellular angiofibroma	9160/0		Benign	
Nuchal-type fibroma	8810/0		Rhabdomyoma	
Gardner fibroma	8810/0		Adult type	8904/0
Calcifying fibrous tumour	8817/0*		Fetal type	8903/0
Intermediate (locally aggressive)			Genital type	8905/0
Palmar/plantar fibromatosis	8813/1*		Malignant	
Desmoid-type fibromatosis	8821/1		Embryonal rhabdomyosarcoma	
Abdominal (mesenteric) fibromatosis	8822/1		(including botryoid, anaplastic)	8910/3
Lipofibromatosis	8851/1*		Alveolar rhabdomyosarcoma	
Giant cell fibroblastoma	8834/1		(including solid, anaplastic)	8920/3
Intermediate (rarely metastasizing)			Pleomorphic rhabdomyosarcoma	8901/3
Dermatofibrosarcoma protuberans	8832/1*		Spindle cell/sclerosing rhabdomyosarcoma	8912/3
Fibrosarcomatous dermatofibrosarcoma protuberans	8832/3*			
Pigmented dermatofibrosarcoma protuberans	8833/1*			
Solitary fibrous tumour	8815/1*			
Solitary fibrous tumour, malignant	8815/3			

VASCULAR TUMOURS OF SOFT TISSUE			
Benign			
Haemangioma	9120/0		
Synovial			
Venous	9122/0		
Arteriovenous haemangioma/malformation	9123/0		
Intramuscular	9132/0		
Epithelioid haemangioma	9125/0		
Angiomatosis			
Lymphangioma	9170/0		
Intermediate (locally aggressive)			
Kaposiform haemangioendothelioma	9130/1		
Intermediate (rarely metastasizing)			
Retiform haemangioendothelioma	9136/1*		
Papillary intralymphatic angioendothelioma	9135/1		
Composite haemangioendothelioma	9136/1		
Pseudomyogenic (epithelioid sarcoma-like) haemangioendothelioma	9136/1		
Kaposi sarcoma	9140/3		
Malignant			
Epithelioid haemangioendothelioma	9133/3		
Angiosarcoma of soft tissue	9120/3		
CHONDRO-OSSEOUS TUMOURS			
Soft tissue chondroma	9220/0		
Extraskeletal osteosarcoma	9180/3		
GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOURS			
Benign gastrointestinal stromal tumour	8936/0		
Gastrointestinal stromal tumour, uncertain malignant potential	8936/1		
Gastrointestinal stromal tumour, malignant	8936/3		
NERVE SHEATH TUMOURS			
Benign			
Schwannoma (including variants)	9560/0		
Melanotic schwannoma	9560/1*		
Neurofibroma (incl. variants)	9540/0		
Plexiform neurofibroma	9550/0		
Perineurioma	9571/0		
Malignant perineurioma	9571/3		
Granular cell tumour	9580/0		
Dermal nerve sheath myxoma	9562/0		
Solitary circumscribed neuroma	9570/0		
Ectopic meningioma	9530/0*		
Nasal glial heterotopia			
Benign Triton tumour			
Hybrid nerve sheath tumours	9563/0*		
Malignant			
Malignant peripheral nerve sheath tumour	9540/3		
Epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumour	9542/3*		
Malignant Triton tumour	9561/3		
Malignant granular cell tumour	9580/3		
Ectomesenchymoma	8921/3		
TUMOURS OF UNCERTAIN DIFFERENTIATION			
Benign			
Acral fibromyxoma	8811/0		
Intramuscular myxoma			
(including cellular variant)	8840/0		
Juxta-articular myxoma	8840/0		
Deep ("aggressive") angiomyxoma	8841/0*		
Pleomorphic hyalinizing angiectatic tumour	8802/1*		
Ectopic hamartomatous thymoma	8587/0		
Intermediate (locally aggressive)			
Haemosiderotic fibrolipomatous tumour	8811/1*		
Intermediate (rarely metastasizing)			
Atypical fibroxanthoma	8830/1		
Angiomatoid fibrous histiocytoma	8836/1		
Ossifying fibromyxoid tumour	8842/0		
Ossifying fibromyxoid tumour, malignant	8842/3*		
Mixed tumour NOS	8940/0		
Mixed tumour NOS, malignant	8940/3		
Myoepithelioma	8982/0		
Myoepithelial carcinoma	8982/3		
Phosphaturic mesenchymal tumour, benign	8990/0*		
Phosphaturic mesenchymal tumour, malignant	8990/3*		
Malignant			
Synovial sarcoma NOS	9040/3		
Synovial sarcoma, spindle cell	9041/3		
Synovial sarcoma, biphasic	9043/3		
Epithelioid sarcoma	8804/3		
Alveolar soft-part sarcoma	9581/3		
Clear cell sarcoma of soft tissue	9044/3		
Extraskeletal myxoid chondrosarcoma	9231/3		
Extraskeletal Ewing sarcoma	9364/3		
Desmoplastic small round cell tumour	8806/3		
Extra-renal rhabdoid tumour	8963/3		
Neoplasms with perivascular epithelioid cell differentiation (PEComa)			
PEComa NOS, benign	8714/0*		
PEComa NOS, malignant	8714/3*		
Intimal sarcoma	9137/3*		
UNDIFFERENTIATED/UNCLASSIFIED SARCOMAS			
Undifferentiated spindle cell sarcoma	8801/3		
Undifferentiated pleomorphic sarcoma	8802/3		
Undifferentiated round cell sarcoma	8803/3		
Undifferentiated epithelioid sarcoma	8804/3		
Undifferentiated sarcoma NOS	8805/3		

* The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) [916A]. Behaviour is coded /0 for benign tumours, /1 for unspecified, borderline or uncertain behaviour, /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia, and /3 for malignant tumours; ° The classification is modified from the previous WHO histological classification of tumours [870A] taking into account changes in understanding of these lesions. * These new codes were approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O in 2012.

Classificazione WHO dei tumori dei tessuti molli

La classificazione WHO 2013 dei tumori mesenchimali distingue: neoplasie benigne, a comportamento biologico intermedio e maligne. Nell'ultima edizione 2013 dell'OMS sui tumori dei tessuti molli, i liposarcomi (LPS) sono inclusi nel gruppo noto come tumori mesenchimali con differenziazione adiposa ⁽¹⁷⁾

⁽¹⁸⁾ . Sono uno dei sarcomi più frequenti negli adulti e sono stati descritti diversi sottotipi: atipici / ben differenziati, dedifferenziati , mixoidi e pleomorfi. I liposarcomi mixoidi (LPSM) sono il secondo gruppo più frequente dopo il sottotipo atipico / ben differenziato , e rappresentano circa il 5% di tutti i sarcomi dei tessuti molli negli adulti.

Il LPS è classificato in quattro sottotipi secondo la classificazione OMS del 2013: dedifferenziato, mixoide, pleomorfo e non altrimenti specificato. Nella classificazione OMS del 2013 revisionata vi sono quattro sottotipi, poiché il termine LPS "a cellule rotonde" è stato eliminato in quanto è considerato un sinonimo di LPS mixoide di alto grado: perciò il sottotipo LPS a cellule rotonde è stato incluso nel LPS mixoide ⁽¹⁹⁾ ; tali tumori hanno traslocazioni cromosomiche caratteristiche ⁽⁶⁾.

Classicamente, questi tumori sono caratterizzati da piccole cellule monotone fusiformi nello stroma mixoide con abbondanti capillari a parete sottile. I lipoblasti sparsi, tipicamente univacuolari, sono variabilmente presenti a volte accompagnati da quantità variabili di adipociti ad aspetto più maturo ⁽²⁰⁾.

1.5 Istopatologia

Istologicamente, i liposarcomi mixoidi costituiscono uno spettro continuo di lesioni che vanno dalle forme di basso grado (prevalentemente mixoidi) a forme di alto grado con un maggior contenuto di cellule rotonde scarsamente differenziate (*Figura 1*) . Pertanto, all'interno del gruppo LPSM ci sono forme con un diverso modello di crescita, tendenza alla metastatizzazione ed evoluzione clinica; mentre i LPSM puramente mixoidi sono tumori con lenta crescita , ad altissima sopravvivenza e basso rischio di sviluppare metastasi, i LPSM con un quantitativo superiore al 5% di cellule rotonde sono considerati di alto grado, con un aumento del rischio di recidiva, metastasi e morte ⁽²¹⁾.

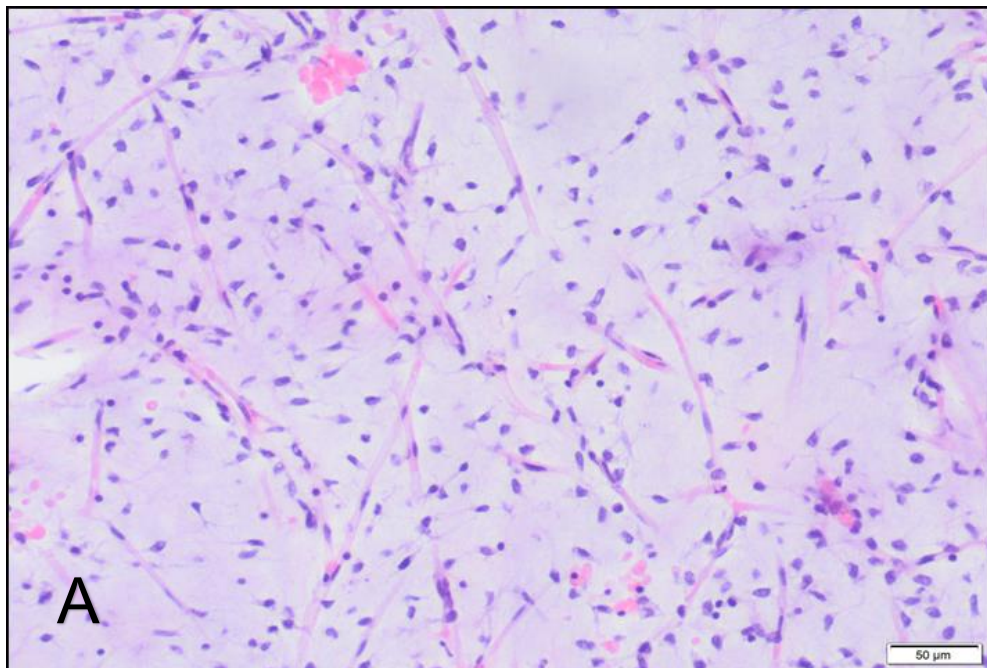


Figura 1 Spettro istologico del liposarcoma mixoide (LPSM). LPSM di basso grado costituito da cellule fusiformi con una marcata rete capillare plessiforme ed abbondante stroma mixoide (**A**).

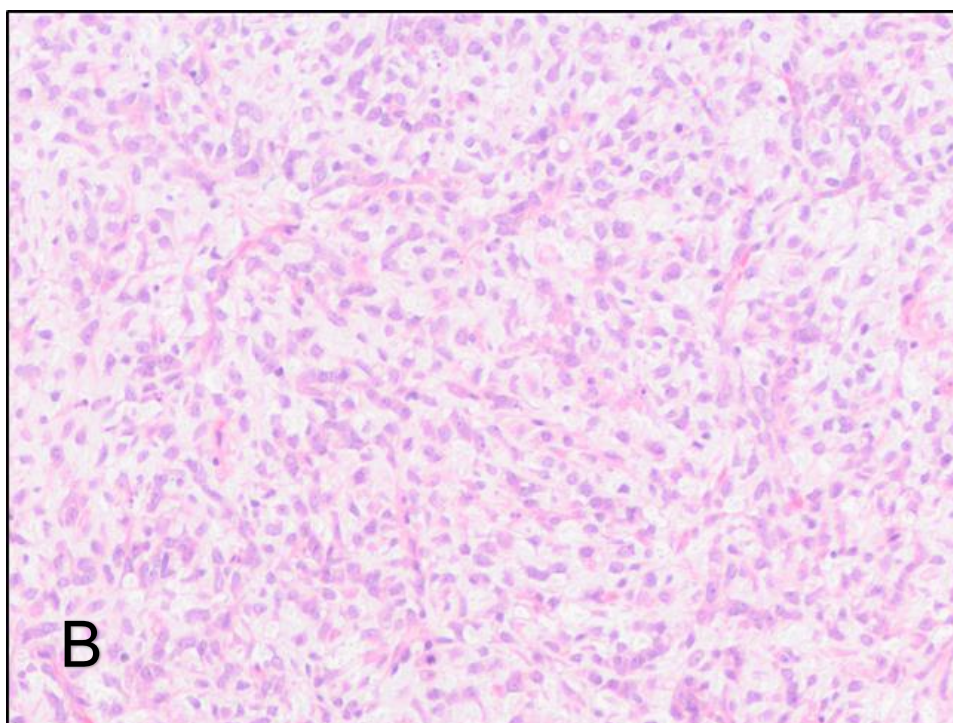


Figura 1 LPSM di alto grado costituito da cellule rotonde e ovoidali, con sottostante rete capillare plessiforme (**B**).

1.6 Genetica

Geneticamente, gli LPSM sono caratterizzati dalla presenza della traslocazione $t(12; 16)(q13; p11)$ che porta alla fusione genica FUS-DDIT3, che è presente in oltre il 95% dei casi ⁽⁷⁾, ha un ruolo causale nell'inizio dei liposarcomi mixoidi / a cellule rotonde ⁽²²⁾. Nei restanti casi, si verifica la variante $t(12; 22)(q13; q12)$ in cui DDIT3 (noto anche come CHOP) si fonde con EWSR1, un gene strettamente correlato con FUS. ⁽¹⁸⁾

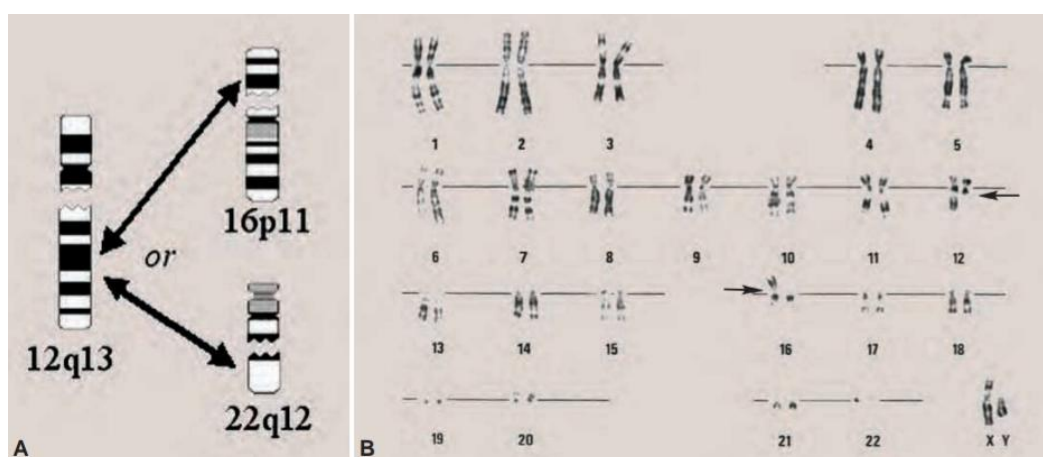


Figura 2. Liposarcoma mixoide. **A:** Illustrazione schematica dei punti di rottura coinvolti nelle traslocazioni specifiche riscontrate nel liposarcoma mixoide, $t(12; 16)(q13; p11)$ e $(12; 22)(q13; q12)$. **B:** Cariotipo che mostra la traslocazione $t(12; 16)(q13; p11)$ in un liposarcoma mixoide. Le punte di freccia indicano i punti di rottura.

Esistono almeno 11 diverse isoforme del trascritto di fusione FUS-DDIT3 e quattro isoforme conosciute del trascritto di fusione EWSR1-DDIT3. Nelle varianti più comuni, una porzione ammino-terminale di FUS è fusa all'intera regione codificante di DDIT3. Sono stati segnalati tre principali tipi ricorrenti di trascritti di fusione in cui l'esone 2 di DDIT3 è fuso in frame con l'esone 5 (tipo I, che rappresenta i due terzi dei casi), l'esone 7 (tipo II) o l'esone 8 (tipo

III) del gene FUS. L'origine monoclonale del LPSM multifocale sincro / metacrono è stata confermata dalle strutture di riarrangiamento genomico FUS-DDIT3 in tumori localizzati in sedi differenti ⁽⁷⁾.

La presenza della traslocazione FUS-DDIT3 è altamente sensibile e specifica per LPSM ed è assente in altri tumori morfologicamente simili, compreso il liposarcoma prevalentemente mixoide ben differenziato / dedifferenziato del retroperitoneo nel mixofibrosarcoma. Finora non sono state presentate prove genetiche convincenti a sostegno del concetto di liposarcoma di tipo misto composto da LPSM e liposarcoma dedifferenziato⁽⁷⁾.

Il liposarcoma mixoide è guidato dall'oncoproteina di fusione FUS-DDIT3, ma l'esatto meccanismo d'azione alla base della sua capacità di trasformazione e di mantenimento del tumore non è chiaro. L'identificazione dell'interattoma FUS-DDIT3 sarebbe cruciale per ottenere una migliore comprensione del suo meccanismo d'azione e fornirebbe anche target funzionalmente rilevanti verso i quali potrebbero essere progettate strategie terapeutiche, data la mancanza di disponibilità di agenti confermati per colpire specificamente FUS-DDIT3 ⁽²³⁾.

RET, IGF1R e IGF2 sono altamente espressi nel LPSM e promuovono la sopravvivenza cellulare sia attraverso PI3K / Akt che mediante i pathways Ras-Raf-ERK / MAPK.

Mutazioni attivanti PIK3CA sono state recentemente dimostrate nel 14-18% dei casi, nei domini elicoidale (E542K ed E545K) o chinasi (H1047L e H1047R).

Le mutazioni sono risultate più frequenti nei tumori a cellule rotonde e sono associate ad una sopravvivenza abbreviata malattia-specifica. La perdita di omozigosi di PTEN, un meccanismo alternativo per l'attivazione di PI3K / Akt, è stata riscontrata in un sottogruppo aggiuntivo di pazienti ed è mutuamente esclusiva con la mutazione PIK3CA. ⁽⁷⁾

1.7 Fattori prognostici

La Letteratura indica che nei STM localizzati i fattori prognostici più importanti sono il grado, la profondità di manifestazione del tumore e il volume del medesimo. La presenza di metastasi è un altro ovvio fattore prognostico ⁽²⁾.

L'alto grado istologico (spesso definito come frazione di cellule rotonde > 5%), la presenza di necrosi e le alterazioni di TP53 e CDKN2A sono fattori predittivi di esito sfavorevole nel LPSM localizzato ⁽⁷⁾.

Il significato prognostico di ipercellularità più limitata (aree di transizione) è meno certo. Il LPSM di basso grado è associato ad un rischio metastatico <10%.

Le diverse isoforme dei trascritti di fusione FUS-DDIT3 non sono associate a differenze nel grado istologico o nei risultati clinici. ⁽⁷⁾

La prognosi migliore dei STS è legata ^{(8) (24) (25)} :

- alla posizione in tessuti superficiali (i sarcomi superficiali sono diagnosticati in media con un diametro di 5 cm, mentre i sarcomi profondi o viscerali hanno un diametro medio alla diagnosi di 9 cm). I sarcomi del retroperitoneo sono spesso diagnosticati con diametri nettamente superiori; ⁽⁷⁾

- alle dimensioni del sarcoma (migliore se diagnosticati con diametro <5 cm);
- al grading: ad un più alto grading corrisponde una prognosi peggiore; ⁽⁷⁾
(25)
- alla radicalità dell'intervento e alla integrità dei margini, considerati due elementi fondamentali per il buon esito chirurgico; ⁽²⁵⁾
- alla concentrazione dei casi in Centri con elevata expertise come garanzia di migliore risultato.

Le terapie ancillari (chemioterapia e radioterapia) hanno un ruolo più modesto nel migliorare l'esito sulla sopravvivenza, ⁽²⁴⁾ ma vanno sempre considerate in un ambito di trattamento pluridisciplinare ⁽⁸⁾.

INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

2.1 Presentazione clinica

Le caratteristiche cliniche sono solo occasionalmente sufficienti per distinguere i tumori benigni dai tumori maligni dei tessuti molli. La maggior parte dei sarcomi dei tessuti molli delle estremità e del tronco si presentano come tumori indolenti, osservati incidentalmente, che non influenzano la funzione o la salute generale, nonostante il loro volume spesso grande ⁽⁷⁾ . La presentazione apparentemente innocua e la rarità di questi sarcomi spesso portano ad interpretarle erroneamente come condizioni benigne. Tutte le lesioni dei tessuti molli superficiali di dimensioni > 5 cm e tutte le lesioni profonde hanno un'alta probabilità di essere un sarcoma e si raccomanda pertanto che questi pazienti vengano indirizzati a centri specializzati per il trattamento ^{(2) (7) (8)} .

I pazienti con sarcomi intra-addominali o retroperitoneali presentano spesso malessere addominale aspecifico e sintomi gastrointestinali; la diagnosi è

generalmente sospettata al riscontro di una massa di tessuto molle nell'imaging addominale ⁽⁷⁾ .

Tuttavia, una tumefazione di tessuto molle che presenta una delle seguenti tre caratteristiche cliniche dovrebbe essere considerata come maligna fino a prova contraria ⁽²⁶⁾ :

1. Aumento delle dimensioni
2. Dimensioni superiori a 5 cm
3. Dolore

Maggiore è il numero di queste caratteristiche cliniche, maggiore è il rischio di malignità. L'aumento delle dimensioni è il migliore indicatore individuale; inoltre, le masse sviluppatesi in sede profonda è più probabile che siano sarcomi⁽²⁶⁾.

Clinicamente i liposarcomi mixoidi si presentano, generalmente, con una grande massa indolore nella profondità di un arto. Un terzo dei pazienti sviluppa metastasi, in base al grado istologico del tumore primario ⁽⁷⁾ : a differenza di altri LPS, LPSM tende a metastatizzare nei tessuti molli in sedi rare (retroperitoneo, arto controlaterale, ascella) o a livello osseo (principalmente nella colonna vertebrale) anche prima che nel polmone ⁽⁷⁾.

In un numero significativo di casi, i pazienti con LPSM presentano patologie multifocali sincrone o metacrone ⁽⁷⁾ : questa insolita manifestazione clinica è causata da metastasi ematogene in altre sedi.

2.2 Diagnosi

Si raccomanda l'approfondimento diagnostico nel caso di massa superficiale dei tessuti molli di diametro maggiore a 5 cm o di massa profonda di qualsiasi dimensione. In questo caso si deve fortemente sospettare un STM e porre in atto tutte le misure per una diagnosi adeguata o riferire direttamente il Paziente ad un Centro ad Alta Specializzazione. Si raccomanda che la diagnosi di STM debba essere sempre radiologica e patologica, quest'ultima indipendentemente dal sospetto clinico radiologico ⁽¹⁵⁾.

Sia nelle fasi iniziali di diagnosi che nella stadiazione la diagnostica radiologica per immagini è fondamentale ⁽²⁾. Qualsiasi paziente con sospetta STS deve essere indirizzato ad un'ecografia iniziale o diretto ad un centro diagnostico per una tripla valutazione con anamnesi clinica, imaging, e biopsia ⁽²⁷⁾.

L'agobiopsia imaging-guidata è la tecnica più utilizzata per eseguire l'esame istologico. La sede da biopsiare deve essere scelta con il chirurgo che opererà il paziente, per consentire una facile rimozione. Marcare il punto di ingresso è facile e lascia una traccia affidabile.

Il radiologo deve verificare la qualità delle biopsie con il patologo, al fine di migliorare la tecnica⁽⁷⁾. L'uso della PET è in aumento ⁽⁷⁾.

2.2.1 Imaging

L'ecografia è spesso il primo esame usato, in quanto è semplice ed economico. Tuttavia, è un'indagine operatore-dipendente e non specifico.

Nelle mani di un radiologo ecografista non esperto dell'ambito muscolo-scheletrico tuttavia possono sorgere errori: dovrebbe, perciò, esistere una soglia bassa per il rinvio ad ulteriori indagini di approfondimento diagnostico.

È possibile eseguire un'ecografia più definitiva da un radiologo esperto in ecografia muscolo-scheletrica che idealmente è un membro del sarcoma MDT (Multidisciplinary Team) ⁽²⁶⁾.

Qualsiasi paziente con sospette caratteristiche ultrasonografiche o cliniche dovrebbe essere sottoposto a scansione RM della regione interessata ⁽²⁶⁾.

Le radiografie semplici sono utili per escludere un tumore osseo che invade i tessuti molli, rilevare calcificazioni ed erosioni ossee, e quindi un rischio di frattura ⁽⁷⁾.

La risonanza magnetica è di gran lunga superiore alla TC a causa della maggiore risoluzione di contrasto. La TC viene utilizzata solo per verificare le calcificazioni eventualmente rilevate nelle radiografie, e talvolta per guidare l'agobiopsia. Per i tumori retroperitoneali la TC è spesso più conveniente, ed è utile quanto la risonanza magnetica. ⁽²⁶⁾

Ecografia

Il primo esame da proporre è l'ecografia della regione interessata dalla lesione con o senza mdc ^{(8) (15) (16)}. L'esame ecografico permette di misurare le dimensioni della massa, evidenzia i rapporti con la fascia, rileva la morfologia, i margini (regolari, irregolari, con o senza pseudocapsula),

l'ecostruttura (solida, liquida, mista), componenti necrotiche e cistiche, rileva il coinvolgimento delle strutture circostanti e, con la tecnica ecografica powerDoppler, la vascolarizzazione.

L'indagine ecografica può essere completata con studio con m.d.c. per distinguere le aree di neovascolarizzazione da quelle necrotiche, mucoidi o fibrocicatriziali e per selezionare le zone tissutali sulle quali effettuare il campionamento bioptico ⁽²⁾ ⁽¹⁵⁾.

In caso di lesione sospetta il Paziente deve essere indirizzato in un Centro di riferimento per il prosieguo degli esami ⁽¹⁵⁾ ⁽¹⁶⁾.

RM

L'esame radiologico di secondo livello per le masse dei tessuti molli è la RM senza e con mdc dell'intero segmento anatomico dove è situata la lesione ⁽⁸⁾.

La risonanza magnetica nei sarcomi dei tessuti molli è indispensabile per definire le dimensioni del tumore, la sede anatomica, il compartimento, i rapporti con le strutture limitrofe come vasi, nervi, osso, la relazione con compartimenti muscolari e piani fasciali.

È inoltre fondamentale per caratterizzare il tessuto di cui è composto il sarcoma (tessuto adiposo, tessuto mixoide, necrosi, tessuto in risposta).

Fornisce informazioni su emorragia, necrosi, edema, degenerazione cistica e mixoidea e fibrosi.

Il sarcoma, solitamente, ha un segnale basso su sequenze pesate in T1 (T1W) e un segnale eterogeneo elevato in sequenze pesate in T2 (T2W) ⁽⁷⁾.

Capta il mezzo di contrasto in modo eterogeneo. Le porzioni prive di

enhancement dopo l'iniezione di contrasto non sono sempre necrotiche, possono anche essere una componente mixoide del tumore.

Questo fatto deve essere chiaramente spiegato dal radiologo, poiché le aree mixoidi possono diminuire con la chemioterapia, mentre la necrosi no. Quando l'intensità di segnale è diversa, la capacità di diagnosi aumenta: i tumori con un'intensità di segnale elevata nelle immagini T1W contengono grasso (lipoma o liposarcoma ben differenziato, angioma a causa dell'atrofia muscolare), sangue o raramente melanina (metà dei sarcomi a cellule chiare).

Le fibre muscolari all'interno di una massa grassa di solito indicano un lipoma intramuscolare, ma raramente possono anche essere osservate nei liposarcomi.

Le lesioni con bassa intensità di segnale nelle sequenze T2W corrispondono al tessuto fibroso (sarcomi fibrosi e fibromatosi) o emosiderina in masse con sanguinamento cronico, come nel tumore tenosinoviale a cellule giganti di tipo diffuso ⁽⁷⁾.

La risonanza magnetica dinamica dopo l'iniezione di mezzo di contrasto è sia sensibile che specifica per la rilevazione della malignità, ma non sufficientemente per evitare la necessità di una biopsia; lo stesso discorso vale per la RM di diffusione, di perfusione e per la spettroscopia di RMN.

La risonanza magnetica aiuta a guidare la biopsia, pianificare la chirurgia, valutare la risposta alla chemioterapia, ristadiare e nel follow-up a lungo termine per la ricorrenza locale. La sequenza T2W rimane il primo indispensabile passo. Il ruolo di un regolare follow-up di risonanza magnetica è molto controverso ⁽⁷⁾.

L'esame non può prescindere dallo studio morfologico con sequenze standard T1 e T2 pesate. Fortemente consigliato l'utilizzo delle sequenze in diffusione ⁽¹⁵⁾ e la somministrazione del mezzo di contrasto paramagnetico per definire meglio i rapporti con le strutture limitrofe, il grado e la caratterizzazione, quando possibile, tra benigno e maligno. È inoltre indispensabile nella valutazione della risposta ai trattamenti ⁽²⁾ ⁽²⁸⁾.

La risonanza magnetica (RM) è la tecnica di imaging di elezione nella valutazione dei liposarcomi mixoidi.

Sebbene l'aspetto RM possa essere molto variabile, l'LPSM presenta alcune caratteristiche a seconda dell'istologia, in modo tale che l'LPSM puramente mixoide, con pochi elementi suggestivi di alto grado, di solito abbia un elevato contenuto di acqua e quindi una bassa intensità di segnale in sequenze pesate in T1 e marcata iperintensità in sequenze pesate in T2, al punto che possono essere confuse con lesioni cistiche.

Possono mostrare alcuni foci di tessuto adiposo all'interno della massa, sebbene di solito in <10% del tumore totale, e mostrare un enhancement variabile dopo la somministrazione di gadolinio.

Altre caratteristiche descritte sono: margini polilobati, aumento di intensità nella sequenza T2 a livello perilesionale e setti interni ⁽²¹⁾.

Gli LPSM con elevato contenuto di cellule rotonde mostrano un aspetto più eterogeneo, non specifico, indistinguibile da altri sarcomi dei tessuti molli di alto grado.

TC

La TC è un esame da considerare per la stadiazione locale, ma soprattutto per la stadiazione dell'intero organismo per escludere o diagnosticare la presenza di metastasi a livello polmonare o addominale ⁽²⁾.

Non indicato invece lo studio dell'SNC essendo assai rare le metastasi in tale sede ^{(2) (15) (16)}.

La TC spirale è preferibile per l'esame dei sarcomi del torace, poiché l'interfaccia aria / tessuto e gli artefatti da movimento spesso riducono la qualità della risonanza magnetica. La TC e la RM sono di valore equivalente per l'imaging di tumori addominali. È utile una TAC toracica al basale al momento della diagnosi, in particolare per sarcomi di dimensioni > 5 cm, per una stadiazione accurata dei pazienti. ⁽⁷⁾

2.2.2 Biopsia

La lesione sospetta deve poi essere sottoposta a biopsia per la conferma istologica del sospetto. La dimostrazione istologica di neoplasia mesenchimale maligna primitiva può essere ottenuta mediante ⁽²⁾ :

1. Esame citologico mediante ago aspirato ormai utilizzato solo in caso di sospetta recidiva in un'area anatomica già operata (generalmente non consigliata per l'esiguità del materiale aspirato ⁽⁸⁾) dove è sufficiente la definizione di malignità e non di istotipo per procedere a trattamenti successivi ⁽²⁾ ;
2. Biopsia con ago tranciante (ago grosso): permette una diagnosi istologica. La biopsia con ago tranciante è oggi considerata la procedura di scelta nella

maggioranza dei casi dei STM delle estremità qualsiasi sia la sede, a patto che sia raggiungibile senza creare contaminazione di tessuti circostanti (Livello di evidenza ⁽²⁹⁾ ⁽³⁰⁾ ; Livello di evidenza ⁽¹⁵⁾) ⁽⁸⁾. In caso di masse di grosse dimensioni in cui si può presumere la presenza di differenti sottotipi istologici rappresentati, la biopsia multipla può essere consigliata;

3. Biopsia incisionale: consente il prelievo di abbondante materiale patologico ma richiede un vero e proprio piccolo intervento chirurgico;
4. Biopsia escissionale: da utilizzare in casi selezionati ed adeguatamente stadiati in precedenza. La biopsia escissionale con asportazione della massa in oggetto, se di piccole dimensioni, consiste sostanzialmente in un intervento diagnostico e terapeutico con il rischio di non ottenere margini di resezione ampi ⁽⁸⁾ ⁽¹⁵⁾ ⁽¹⁶⁾ .

La biopsia deve assolutamente rispettare le regole della chirurgia oncologica per evitare la disseminazione delle cellule neoplastiche e la contaminazione dei tessuti sani circostanti. Il tramite della biopsia deve essere compreso nelle aree anatomiche che verranno poi asportate al momento dell'intervento.

Il materiale prelevato deve essere sottoposto ad esame istologico per definire la benignità o malignità della lesione, il tipo e sottotipo istologico, il grading istologico in modo da poter pianificare al meglio il trattamento successivo ⁽⁷⁾ ⁽¹⁵⁾ ⁽¹⁶⁾ . La maggior parte delle masse a livello degli arti è campionata al meglio mediante più agobiopsie (core-needle biopsies) ottenute attraverso un singolo tramite di biopsia, che dovrebbe essere collocato in modo da poter essere completamente asportato durante la resezione definitiva. Se la biopsia viene eseguita con aghi adeguati e

campionamento multiplo, l'accuratezza della classificazione istologica, del grading e della prognosi è molto elevata. Potrebbe essere necessario un campionamento aggiuntivo per protocolli di ricerca specifici.

Quando l'approccio con agobiopsia fallisce, un'alternativa per la maggior parte delle masse delle estremità è una biopsia incisionale con estensione minima nei piani dei tessuti adiacenti ⁽⁷⁾ .

La biopsia escissionale dovrebbe essere evitata, in particolare per lesioni > 2 cm, poiché la contaminazione dei piani dei tessuti circostanti renderebbe la rescissione definitiva più estesa ⁽⁷⁾ .

La citologia di aspirazione (Fine Needle Aspiration) viene eseguita al meglio presso centri con specifiche competenze citologiche e capacità di attenta correlazione clinico-radiologica.

Per i tumori non delle estremità, la biopsia pre-trattamento non è richiesta se il tumore appare sull'immagine come desmoide, un liposarcoma o un tumore stromale gastrointestinale (GIST) e può essere resecato con morbidità minima ⁽⁷⁾ . Tuttavia, la biopsia (agobiopsia percutanea guidata da TC) è raccomandata nelle seguenti circostanze ⁽⁷⁾ :

- a. i risultati di imaging possono anche essere indicativi di tumore a cellule germinali, carcinoma o linfoma;
- b. è probabile che la resezione sia incompleta o con alta morbidità;
- c. la terapia preoperatoria è un'opzione.

L'integrazione delle immagini radiologiche con il risultato istologico può aggiungere utili informazioni ⁽²⁾ .

2.3 Grading dei sarcomi dei tessuti molli

Ad eccezione di alcuni sarcomi, la tipizzazione istologica non fornisce informazioni sufficienti per predire il decorso clinico della malattia e, pertanto, ciò deve essere ottenuto mediante grading e stadiazione.

Mentre la classificazione secondo il grado (grading) si basa solo sulla qualità intrinseca del tumore primario, la stadiazione tiene conto anche dell'estensione del tumore ed i nomogrammi valutano più parametri clinici e istologici per calcolare la probabilità di recidiva per un dato paziente.

La classificazione dei sarcomi dei tessuti molli fu proposta per la prima volta nel 1939 da Broders, ma il primo sforzo su larga scala per utilizzare il grado e la stadiazione nei sarcomi sono stati raggiunti nel 1977 da Russell et al ⁽⁷⁾. Questo studio ha mostrato il ruolo di primo piano del grado nella previsione dei risultati per i pazienti con sarcomi, sebbene il grado utilizzato sia stato determinato soggettivamente. All'inizio degli anni '80 furono segnalati diversi sistemi di classificazione, basati su vari parametri istologici, che si dimostrarono correlati con la prognosi. La maggior parte dei sistemi di classificazione si basa sull'attività mitotica e sulla necrosi.

I due sistemi più utilizzati sono quelli proposti da NCI (National Cancer Institute; si usa poco, in quanto troppo schematica e non applicabile alla pratica di tutti i giorni) e FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer: la principale e più utilizzata oggi).

Il sistema FNCLCC sembra essere definito più precisamente e potenzialmente più riproducibile ed è, quindi, il più usato. In conformità con il College of American Pathologists (CAP) e le raccomandazioni AJCC, questo

sistema è preferito al sistema NCI, almeno negli adulti ^{(7) (26) (31)} . Inoltre, un confronto di entrambi i sistemi ha mostrato una maggiore efficienza del sistema FNCLCC in termini di predizione prognostica ^{(7) (26) (31)}.

Tre fattori prognostici indipendenti sono usati per definire il grado: necrosi tumorale (che in questo caso è microscopica; punteggio 0-2), attività mitotica (per 10 campi a forte ingrandimento o HPF, ovvero 400x; punteggio 1-3) e grado di differenziazione (è la parte più debole della classificazione, in quanto molto soggettiva; punteggio 1-3). Un punteggio viene attribuito indipendentemente a ciascun parametro e lo score finale viene ottenuto sommando i tre punteggi attribuiti: in base allo score totale, il CAP suggerisce di suddividere i tumori in 3 gradi (1-3). ^{(7) (31) (32)}

Histological parameter	Definition
Tumour differentiation (see Table 2)	- Score 1: Sarcomas closely resembling normal adult mesenchymal tissue and potentially difficult to distinguish from the counterpart benign tumour (e.g. well-differentiated liposarcoma, well-differentiated leiomyosarcoma) - Score 2: Sarcomas for which histological typing is certain (e.g. myxoid liposarcoma, myxofibrosarcoma) - Score 3: Embryonal and undifferentiated sarcomas, synovial sarcomas, sarcomas of doubtful type
Mitotic count (established on the basis of 10 HPF; 1 HPF measures 0.1734 mm ²)	- Score 1: 0–9 mitoses per 10 HPF - Score 2: 10–19 mitoses per 10 HPF - Score 3: > 19 mitoses per 10 HPF
Tumour necrosis	- Score 0: no necrosis - Score 1: < 50% tumour necrosis - Score 2: ≥ 50% tumour necrosis
Histological grade	- Grade 1: total score 2, 3 - Grade 2: total score 4, 5 - Grade 3: total score 6, 7, 8
FNCLCC, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer; HPF, high-power field	

Tabella 1 Definizione dei parametri istopatologici nel sistema di classificazione FNCLCC

Histological type	Differentiation score
Well-differentiated liposarcoma	1
Well-differentiated leiomyosarcoma	1
Malignant neurofibroma	1
Well-differentiated fibrosarcoma	1
Myxoid liposarcoma	2
Conventional leiomyosarcoma	2
Conventional MPNST	2
Conventional fibrosarcoma	2
Myxofibrosarcoma	2
Myxoid chondrosarcoma	2
Conventional angiosarcoma	2
High-grade myxoid (round cell) liposarcoma	3
Pleomorphic liposarcoma	3
Dedifferentiated liposarcoma	3
Rhabdomyosarcoma	3
Poorly differentiated/pleomorphic leiomyosarcoma	3
Poorly differentiated/epithelioid angiosarcoma	3
Poorly differentiated MPNST	3
Malignant Triton tumour	3
Synovial sarcoma	3
Extraskelatal osteosarcoma	3
Extraskelatal Ewing sarcoma	3
Mesenchymal chondrosarcoma	3
Clear cell sarcoma	3
Epithelioid sarcoma	3
Alveolar soft part sarcoma	3
Malignant rhabdoid tumour	3
Undifferentiated (spindle cell and pleomorphic) sarcoma	3
FNCLCC, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer; MPNST, malignant peripheral nerve sheath tumour	
Modified from {494}	

Tabella 2 *Punteggio di differenziazione del tumore in base al tipo istologico nel sistema di classificazione del grado istologico FNCLCC*

Il limite del sistema risiede nella definizione del punteggio di differenziazione, che dipende dal tipo istologico e dal sottotipo. Il valore principale della definizione del grado istologico è indicare la probabilità di metastasi a distanza e la sopravvivenza globale nell'intero gruppo di sarcomi considerato come una singola entità ^{(7) (32) (33)}, ma anche in sarcomi pleomorfi

indifferenziati e sarcomi sinoviali ⁽⁷⁾ . D'altra parte, è di scarso valore per prevedere la ricorrenza locale, che è principalmente in relazione alla qualità dei margini chirurgici.

A causa delle insidie e dei limiti della classificazione, alcune regole devono essere rispettate: il grading non sostituisce un'accurata diagnosi istologica ; richiede materiale rappresentativo e, adeguatamente trattato, deve essere ottenuto prima della terapia neoadiuvante ⁽⁷⁾. La valutazione del grading è meno informativa del tipo istologico nei liposarcomi dedifferenziato e a cellule rotonde, rabdomiosarcoma, Sarcoma di Ewing, sarcoma alveolare delle parti molli, sarcoma epitelioidi, sarcomi a cellule chiare e non dovrebbe essere usato nei tumori che raramente metastatizzano ⁽⁷⁾.

Diverse critiche sono state fatte riguardo il grading istologico. Un sistema di classificazione universale non è possibile per tutti i sarcomi, ma non è realistico sviluppare un sistema di classificazione per ogni tipo istologico specifico di sarcoma: i sistemi attualmente utilizzati funzionano correttamente per i tipi di sarcoma più frequenti e rappresentano un'alternativa accettabile.

La riproducibilità dello stesso sistema di classificazione tra patologi e di diversi sistemi di classificazione per gli stessi tumori è piuttosto scarsa. La maggior parte dei sistemi di classificazione sono sistemi a tre gradi con un grado intermedio che corrisponde effettivamente a prognosi indeterminata e rappresenta circa la metà dei casi. L'uso universale di agobiopsie (core-needle biopsies) è un'altra importante limitazione per la classificazione. Sebbene sia stato riportato che la definizione del grado istologico nelle agobiopsie mostra un grado accettabile di accuratezza, la determinazione

del grado può essere effettuata con certezza solo per sarcomi di alto grado⁽⁷⁾.

A causa dell'eterogeneità del tumore, una core biopsy potrebbe non fornire informazioni accurate circa il grado ⁽³⁴⁾ . Inoltre, alcuni sarcomi guidati da traslocazione hanno una morfologia cellulare relativamente uniforme e, come tale, possono essere erroneamente classificati come intermedi piuttosto che di alto grado. Ciò è particolarmente vero per i liposarcomi mixoidi / a cellule rotonde, per i quali viene spesso utilizzato un sistema di classificazione diverso basato sulla percentuale di cellule rotonde ⁽²⁶⁾ .

Ulteriori informazioni possono essere fornite mediante imaging radiologico e l'istologia può essere modificata dopo la valutazione del campione completo di resezione chirurgica. La diagnosi patologica si basa sulla morfologia e immunoistochimica. Sempre più spesso dovrebbe essere integrata alla patologia molecolare ⁽³³⁾ per confermare quelle diagnosi caratterizzate da una specifica anomalia genetica, come una mutazione attivante, traslocazione cromosomica, o amplificazione cromosomica, ad esempio mediante ibridazione in situ fluorescente (FISH) o reazione a catena della polimerasi inversa (RT-PCR) ⁽³⁵⁾. Può avere particolare utilità quando la presentazione patologica clinica è insolita o la diagnosi istologica è dubbia.

I test molecolari sono ora di routine per confermare diagnosi come sarcoma di Ewing, rabdomiosarcoma, sarcoma sinoviale e per differenziare i lipomi da tumori lipomatosi atipici / liposarcomi ben differenziati. ⁽²⁶⁾

La valutazione del grado istologico può essere aiutata dalle procedure di imaging per la valutazione della necrosi e dalla determinazione di MIB1 anziché dell'indice mitotico.

Nonostante i suoi limiti, il grado istologico rimane il fattore prognostico più importante nella maggior parte dei sarcomi ed è chiaro che i clinici continueranno ad aspettarsi che i patologi forniscano un grading per la maggior parte dei sarcomi. La classificazione secondo il grado istologico può essere considerata una traduzione morfologica di eventi molecolari che determinano l'aggressività del tumore e, pertanto, i parametri molecolari potrebbero eventualmente integrare o addirittura sostituire i parametri istologici ^{(7) (33)} .

Un sistema di classificazione molecolare basato sul profilo di espressione di 67 geni correlati alla complessità cromosomica e alla gestione della mitosi (CINSARC per Complexity INdex in SARComas) è stata descritta su una vasta serie di sarcomi con profili genomici complessi. Questa classificazione molecolare supera la classificazione istologica in questa categoria di sarcomi e nei tumori stromali gastrointestinali (GIST). ^{(7) (26)}

2.4 Stadiazione STM

La stadiazione dei sarcomi dei tessuti molli si basa su informazioni istologiche e cliniche, e permette di esprimere una valutazione prognostica. I principali sistemi di stadiazione utilizzati sono stati sviluppati da UICC (Unione Internazionale contro il cancro) e AJCC (American Joint Committee on Cancer) e sono clinicamente utili, oltre ad avere valore prognostico.

Il sistema TNM ^{(7) (36)} incorpora il grado istologico, nonché la dimensione e la profondità del tumore (la Letteratura indica che nei STM localizzati i fattori

prognostici più importanti sono i tre appena citati ⁽²⁾), il coinvolgimento linfonodale regionale e le metastasi a distanza. ⁽⁷⁾

T – Primary tumour

TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
T1	Tumour 5 cm or less in greatest dimension
T1a	Superficial tumour*
T1b	Deep tumour*
T2	Tumour more than 5 cm in greatest dimension
T2a	Superficial tumour*
T2b	Deep tumour*

Note: *Superficial tumour is located exclusively above the superficial fascia without invasion of the fascia; deep tumour is located either exclusively beneath the superficial fascia or superficial to the fascia with invasion of or through the fascia. Retroperitoneal, mediastinal, and pelvic sarcomas are classified as deep tumours.

N – Regional lymph nodes

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph-node metastasis
N1	Regional lymph-node metastasis

Note: Regional node involvement is rare and cases in which nodal status is not assessed either clinically or pathologically could be considered N0 instead of NX or pNX.

M – Distant metastasis

M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

G – Histopathological grading

Translation table for three- and four-grade systems to a two-grade (low grade vs high grade) system.

<i>TNM Two-grade system</i>	<i>Three-grade systems</i>	<i>Four-grade systems</i>
Low grade	Grade I	Grade I
		Grade II
High grade	Grade II	Grade III
	Grade III	Grade IV

Note: If grade cannot be assessed, extraskeletal Ewing and primitive neuroectodermal tumours are classified as high grade. If grade cannot be assessed, classify as low grade.

Stage grouping

Stage IA	T1a, T1b	N0	M0	G1
Stage IB	T2a, T2b	N0	M0	G1
Stage IIA	T1a, T1b	N0	M0	G2, G3
Stage IIB	T2a, T2b	N0	M0	G2
Stage III	T2a, T2b	N0	M0	G3
	Any T	N1	M0	Any G
Stage IV	Any T	Any N	M1	Any G

A help-desk for specific questions about the TNM classification is available at <http://www.uicc.org>.

References

1. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual 7th ed. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti III H. eds. New York: Springer, 2010
2. Union for International Cancer Control (UICC): TNM classification of malignant tumors 7th ed. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. eds. Wiley-Blackwell, Oxford, 2010

Figura 3 Classificazione TNM dei sarcomi dei tessuti molli

La sopravvivenza a 5 anni per lo stadio I è di circa il 90%, per lo stadio II 70%, per lo stadio III 50% e 10% per lo stadio IV ⁽²⁾. La classificazione e la caratterizzazione dei STM si basa sull'integrazione di morfologia, immunoistochimica e genetica. Informazioni sulla genetica possono migliorare la diagnosi, confermando rapporti tra sottotipi morfologici, comportamenti biologici e risultati clinici ⁽²⁾.

2.5 Trattamento

Una volta stabiliti la diagnosi istologica ed il grado e compiuto l'inquadramento per le metastasi a distanza, un team multidisciplinare di chirurghi, oncologi radioterapisti ed oncologi medici può progettare il piano di trattamento più efficace per il paziente. Ogni decisione terapeutica nell'ambito dei STM deve essere operata in ambito pluridisciplinare ^{(8) (15) (16)}: il piano deve bilanciare l'obiettivo di minimizzare la ricorrenza con l'obiettivo di preservare la funzione e la qualità della vita.

La chirurgia rimane la principale modalità terapeutica nel sarcoma dei tessuti molli, mentre la combinazione ottimale di chemioterapia e radioterapia è controversa ⁽⁷⁾.

Il trattamento di scelta dei liposarcomi mixoidi è la resezione chirurgica, con o senza precedente terapia neoadiuvante (radioterapia e/o chemioterapia). La terapia neoadiuvante è di solito riservata ai pazienti con LPSM ad alto rischio, ovvero alto grado istologico, localizzazione profonda e diametro maggiore di 5 cm.

2.5.1 Chirurgia

In linea di principio, la chirurgia dovrebbe consistere nella rimozione completa del tumore con un manicotto di tessuto sano tutto intorno. Ogni tentativo dovrebbe essere fatto per evitare margini chirurgici microscopicamente positivi, poiché sono associati a un rischio maggiore di ricorrenza locale, metastasi a distanza e morte. Tuttavia, in alcune situazioni un margine microscopicamente positivo può essere inevitabile a causa della necessità di preservare le strutture neurovascolari critiche.

La portata dell'escissione è generalmente dettata dalle dimensioni e dal sottotipo istologico del tumore, dalla sua relazione anatomica con le strutture normali (ad esempio vasi principali e fasci neurovascolari) e dal grado di morbidità e perdita funzionale attesi. I sarcomi delle estremità e del tronco possono spesso essere trattati solo con un intervento chirurgico ⁽⁷⁾ . Per i sarcomi dei tessuti molli di alto grado sottocutanei o intramuscolari <5 cm, o di qualsiasi dimensione di sarcoma di basso grado, si deve prendere in considerazione solo un intervento chirurgico se il tumore può essere asportato con un buon margine libero di 1-2 cm di grasso e muscolo circostante ⁽⁷⁾ . Se, tuttavia, il margine di escissione è vicino o se vi è un coinvolgimento extramuscolare, è necessario aggiungere una radioterapia adiuvante. Tuttavia, indipendentemente dal grado, la radioterapia postoperatoria è probabilmente usata più spesso di quanto strettamente necessario. In effetti, un sottogruppo significativo di sarcomi sottocutanei e intramuscolari può essere trattato con la sola escissione chirurgica con ampio margine, con un tasso di recidiva locale solo del 5-10%.

I sarcomi retroperitoneali tendono a presentarsi in fase avanzata e, a causa delle loro grandi dimensioni, della loro tendenza a invadere gli organi adiacenti e alla difficoltà di raggiungere un margine libero, il tasso di sopravvivenza per i sarcomi retroperitoneali è molto più basso di quello per il sarcoma dei tessuti molli delle estremità.

I fattori prognostici più importanti per la sopravvivenza nel sarcoma retroperitoneale sono la completezza della resezione chirurgica, il grado istologico e il tipo / sottotipo istologico. Anche con un approccio chirurgico aggressivo, la ricorrenza è ancora un problema significativo che spesso porta

a malattie locali non resecabili e morte ⁽⁷⁾ . L'entità della resezione di sarcomi retroperitoneali sarà influenzata dalla vicinanza del tumore a strutture importanti. Ogni sforzo dovrebbe essere realizzato per ottenere una resezione completa con margini negativi e, se palesemente infiltrati, devono essere resecati visceri, muscoli e fasce adiacenti. Anche se i tessuti adiacenti non vengono manifestamente invasi, alcuni hanno sostenuto che la loro resezione può migliorare il controllo locale e il risultato finale ⁽⁷⁾ . Tuttavia, non è stato eseguito un confronto definitivo tra approcci aggressivi e approcci più conservativi.

Alcune lesioni non metastatizzanti, come l'emangioma intramuscolare, richiedono un'ampia escissione paragonabile a quella necessaria per un sarcoma; in caso contrario, la ricorrenza locale è molto frequente. Tuttavia, la fibromatosi di tipo desmoideo è ora spesso trattata con un approccio conservativo, evitando la chirurgia ablativa, a causa del tasso significativo di arresto spontaneo della crescita e regressioni spontanee occasionali. ⁽⁷⁾

Chirurgia per la malattia localizzata

La chirurgia è il trattamento standard per tutti i pazienti con sarcomi dei tessuti molli localizzati di tipo adulto e deve essere eseguita da un chirurgo che abbia una formazione adeguata nel trattamento del sarcoma.

La valutazione della resecabilità di un tumore è effettuata dal chirurgo in consultazione con il Sarcoma MDT (Multidisciplinary Team) e dipende dallo stadio del tumore, dalla posizione anatomica e dalle comorbidità del paziente. L'obiettivo primario della chirurgia è asportare completamente il tumore con un margine di tessuto normale. Ciò che costituisce un margine

accettabile di tessuto normale non è universalmente concordato ma è comunemente accettato come 1 cm di tessuto molle o equivalente (ad esempio uno strato di fascia) ⁽⁷⁾ . Tuttavia, a volte, dei limiti anatomici comportano l'impossibilità di un'ampia resezione senza il sacrificio di strutture anatomiche critiche (come nervi maggiori o vasi sanguigni) e in questa situazione, può essere accettabile lasciare un margine chirurgico microscopicamente positivo pianificato a priori, avendo considerato i rischi di recidiva e morbidità della chirurgia più radicale e avendone discusso a fondo con il paziente ⁽³⁷⁾ .

È riconosciuto che esiste un gruppo di tumori di basso grado, che hanno un basso rischio di recidiva e metastasi locali (ad esempio tumori lipomatosi atipici), e potrebbe essere appropriato trattarli mediante escissione dei margini pianificata.

In alcune situazioni, l'amputazione può essere l'opzione chirurgica più appropriata per ottenere il controllo ed offrire le migliori possibilità di cura.

Per i casi in cui sarà richiesta una compartectomia o una significativa resezione muscolare per ottenere margini liberi, la ricostruzione con lembo muscolare libero o peduncolato può essere presa in considerazione al momento dell'intervento chirurgico primario. Questo ha il vantaggio di una singola procedura chirurgica per il paziente, ma rischia di eseguire una ricostruzione definitiva prima che i margini liberi siano stati istologicamente confermati.

Per i pazienti che hanno subito un intervento chirurgico e hanno un margine positivo non pianificato, è necessario intraprendere una nuova escissione se i margini adeguati possono essere raggiunti con accettabile morbidità.

La malattia residua macroscopica determina una prognosi sfavorevole e il controllo locale è improbabile che sia raggiunto anche con l'aggiunta della radioterapia post-operatoria ⁽³⁸⁾ .

Pazienti con tumori che, a causa delle dimensioni o della posizione, sono considerati borderline resecabili dovrebbero essere considerati per il trattamento neoadiuvante con chemioterapia (sistemica o regionale) o radioterapia ⁽³⁹⁾ . Questa decisione sarà guidata dall'istologia del tumore, dalla sensibilità al trattamento sistemico e dalla "performance status" del paziente. La radioterapia preoperatoria dovrebbe essere sempre considerata per il liposarcoma mixoide a causa dell'alto tasso di risposta ⁽⁴⁰⁾ . Per altri sottotipi, tuttavia, una riduzione significativa delle dimensioni del tumore è meno probabile, quindi l'obiettivo potrebbe essere invece quello di devitalizzare i margini di escissione ⁽²⁶⁾ .

Concludendo, lo scopo della chirurgia (associata o meno al trattamento radioterapico) è il controllo locale della malattia, obiettivo che oggi si raggiunge nel 90% dei casi a 5 anni ⁽²⁾ . Cercando di ridurre i danni funzionali ed estetici, i margini chirurgici devono essere adeguati. In base al margine peggiore si definisce la qualità della chirurgia effettuata: deve essere sempre valutata istologicamente dal patologo colorando con inchiostro di china sul pezzo di resezione le aree sospette per marginalità ⁽²⁾ .

I margini chirurgici si definiscono adeguati quando sono radicali (si intende la resezione di tutto il compartimento anatomico sede del tumore; talvolta per ottenere questo margine si rende necessaria l'amputazione dell'arto) o ampi (generalmente dove possibile > 1cm; l'intervento si definisce ampio quando i margini sono costituiti da tessuto sano in tutte le direzioni o, in prossimità di

strutture critiche non sacrificabili, da tessuto di qualità quale il periostio, il perinervio, l'avventizia dei vasi, la fasce muscolari, di qualsiasi spessore purché microscopicamente negativo); al contrario, i margini chirurgici sono definiti non adeguati quando sono marginali (asportazione in blocco del tumore passando attraverso la sua pseudocapsula reattiva periferica; può lasciare in situ digitazioni neoplastiche e satellitosi) o intralesionali (asportazione eseguita attraverso la massa tumorale, che lascia in situ parti macroscopiche di tumore) ⁽²⁾. Un intervento con margini non adeguati (intralesionale o un intervento marginale non pianificato) va assolutamente radicalizzato chirurgicamente, poiché non è sanabile con il trattamento radioterapico ⁽²⁾.

Chirurgia in presenza di malattia metastatica

La resezione chirurgica del tumore primario rimane un'opzione come procedura palliativa in pazienti con malattia metastatica. Tuttavia, la radioterapia o la chemioterapia potrebbero essere più appropriate e nel prendere la decisione si devono prendere in considerazione fattori come la prognosi del paziente, sintomi (ad esempio dolore o ulcerazione), comorbidità, morbidità attesa dalla chirurgia, sottotipo istologico e l'estensione delle metastasi ⁽²⁶⁾.

Perfusione isolata dell'arto

Ove disponibile, la perfusione dell'arto isolato (ILP) può essere un'utile tecnica preoperatoria per ridurre le dimensioni di tumori difficili, ma potenzialmente resecabili, in un'estremità in cui la conservazione degli arti

non può essere altrimenti possibile. L'ILP impiega la chemioterapia locale ad alte dosi (melfalan) più il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α) e l'ipertermia, limitata all'arto interessato mediante incannulazione venosa e arteriosa ed un laccio emostatico ⁽²⁶⁾. L'ILP ha dimostrato di ridurre i tumori periferici, rendendoli così operabili, e dovrebbe essere considerata in casi selezionati⁽⁴¹⁾ ⁽⁴²⁾. È anche di particolare importanza come aggiunta alla resezione chirurgica per la recidiva locale post-radioterapia, dove ulteriore radioterapia non può essere erogata e sono probabili margini liberi sottili. Inoltre, l'ILP può essere considerata per la palliazione di sarcomi non resecabili che altrimenti richiederebbero un'amputazione; se in seguito il tumore rimane non resecabile la durata della risposta è limitata. ⁽²⁶⁾

2.5.2 Radioterapia

Sia la radioterapia pre-operatoria che post-operatoria sono considerate approcci standard per la maggior parte dei sarcomi dei tessuti molli di grado intermedio o alto. L'aggiunta della radioterapia alla chirurgia consente la conservazione della funzione con tassi di controllo locale, e sopravvivenza, simili alla resezione radicale (cioè escissione / amputazione compartimentale) ⁽⁴³⁾. La maggior parte dei pazienti con tumori di basso grado non richiede radioterapia. Tuttavia, dovrebbe essere preso in considerazione per i tumori grandi, profondi con margini di escissione sottili o incompleti, nei quali non è possibile la ri-escissione, specialmente se adiacenti a strutture vitali che potrebbero limitare ulteriori interventi chirurgici

in futuro. I pazienti che hanno subito una resezione compartimentale o un'amputazione non richiedono radioterapia adiuvante supponendo che i margini siano liberi.

La dose raccomandata di radiazione post-operatoria è di 60–66 in 1,8–2 frazioni di Gy ⁽²⁶⁾ ⁽⁴⁴⁾ .

La radioterapia pre-operatoria nel sarcoma degli arti utilizza una dose inferiore a 50 Gy ed un volume di trattamento più piccolo che copre il volume del tumore pre-operatorio piuttosto che il letto tumorale post-operatorio.

È stato dimostrato che è associato ad un aumento delle complicanze post-operatorie acute rispetto al trattamento post-operatorio standard, ma ad una minore tossicità tardiva, con un controllo tumorale equivalente ⁽²⁶⁾ ⁽⁴⁵⁾ ⁽⁴⁶⁾ .

Può essere preferito, in particolare, laddove è probabile che le dimensioni del campo di radiazione richiesto per il trattamento post-operatorio siano associate a significativa morbidità tardiva, o quando il tumore ha resecabilità borderline e la radioterapia preoperatoria potrebbe rendere resecabile il tumore ⁽³⁹⁾ o devitalizzare i margini di un'asportazione marginale anticipata.

Se si utilizza la radioterapia preoperatoria, l'incidenza di morbidità post-operatoria è leggermente maggiore, compresi i problemi di guarigione acuta della ferita. La radioterapia preoperatoria può essere meno appropriata nei casi in cui è più probabile che la guarigione della ferita sia problematica, come a livello di coscia / inguine prossimale o in sede ascellare. Inoltre, se un paziente ha un tumore a rapida crescita, doloroso, può essere preferibile un intervento chirurgico precoce.

Per alcuni sottotipi istologici radiosensibili, come il liposarcoma mixoide, la radioterapia preoperatoria può essere particolarmente vantaggiosa, dato il grado di riduzione del tumore che può essere raggiunto ^{(26) (39) (40)}.

Il regime standard per la radioterapia preoperatoria è di 50 Gy, per 5 settimane, seguito da un intervento chirurgico circa 4-6 settimane dopo il completamento della radioterapia. Ulteriori 10–16 Gy possono essere somministrati post-operatoriamente se i margini del tumore sono positivi, dopo un'attenta valutazione, anche se recenti evidenze suggeriscono che è improbabile che ciò sia benefico e che possa invece provocare un eccesso di tossicità tardiva ^{(26) (47)}.

Radioterapia esclusiva

L'uso della sola radioterapia è insolito nel trattamento del sarcoma. Tuttavia, in un piccolo numero di casi il sarcoma può essere considerato non resecabile a causa della posizione, dell'invasione locale o perché la resezione porterebbe a morbidità inaccettabili o ad un risultato funzionale scadente. In questi casi, la radioterapia può occasionalmente fornire una remissione duratura sebbene i tassi di recidiva locale siano elevati.

I risultati sembrano correlati alla dimensione, al grado e alla dose di radiazioni ^{(26) (48) (49) (50) (51)}; possono essere impiegate dosi di oltre 60 Gy.

Nei pazienti con significative comorbidità che limitano la vita, una dose più bassa, la radioterapia palliativa, è un'opzione ⁽²⁶⁾.

2.5.3 Chemioterapia

Chemioterapia adiuvante e neoadiuvante

Il valore della chemioterapia dipende dal tipo istologico specifico e dalla localizzazione del sarcoma. A causa del loro altissimo rischio di metastasi e sensibilità alla chemioterapia, il sarcoma di Ewing e il rabdomiosarcoma alveolare / embrionale devono essere sempre trattati con chemioterapia neoadiuvante ⁽⁷⁾. Per altri tipi istologici di sarcoma di alto grado, la scelta di utilizzare la chemioterapia dipende dal rischio di metastasi (dipendente da dimensioni e istologia), dalla sensibilità del tipo / sottotipo istologico alla chemioterapia neoadiuvante, dall'età e dalle comorbidità del paziente. Molti studi randomizzati sul sarcoma dei tessuti molli hanno dimostrato che la chemioterapia migliora la sopravvivenza libera da malattia ⁽⁷⁾, con un miglior controllo locale e locoregionale.

Chemioterapia adiuvante

La chemioterapia adiuvante nei STM operati radicalmente è oggetto di discussione ormai da più di 30 anni, poiché i dati di sopravvivenza per i pazienti trattati e guariti localmente variano dal 30 al 90% e la sopravvivenza in molti casi è legata alla comparsa di metastasi a distanza, soprattutto polmonari ⁽⁸⁾. L'applicazione di un trattamento chemioterapico post-operatorio dovrebbe dunque ridurre il rischio di metastasi a distanza. Molteplici sono gli studi effettuati su questo argomento dagli anni '80 del secolo scorso, a cui si associano due metanalisi. ^{(8) (15) (16) (24) (52) (53)}

La chemioterapia è basata su antracicline e ifosfamide, a dosi più elevate e supportata da fattori di crescita ematopoietici. A causa dei risultati

contrastanti di differenti studi, la chemioterapia adiuvante nei STM operati radicalmente, se applicata, va utilizzata in caso di STM profondi, di alto grado e preferibilmente in persone con buona performance status vista l'elevata tossicità dei trattamenti ⁽¹⁵⁾ ⁽¹⁶⁾.

Chemioterapia neoadiuvante

La chemioterapia preoperatoria è un trattamento proponibile qualora ci si attenda una qualche positività dei margini o nei tumori che si presentino con resecabilità dubbia ⁽⁸⁾; può essere giustificata per tumori di grandi dimensioni di alto grado in pazienti accuratamente selezionati e per i tipi istologici che hanno maggiori probabilità di rispondere (ad esempio sarcoma sinoviale, liposarcoma mixoide / a cellule rotonde, liposarcoma pleomorfo, sarcoma pleomorfo indifferenziato).

I farmaci utilizzati con finalità neoadiuvante sono generalmente un'antraciclina (adriamicina o epirubicina) con ifosfamide, farmaci rappresentanti ancora oggi lo standard terapeutico.

La chemioterapia preoperatoria ha duplice finalità: facilitare un intervento conservativo, riducendo la massa tumorale con scopo citoriduttivo, e sterilizzare i foci metastatici determinanti la ricomparsa della malattia a distanza (con scopo neoadiuvante propriamente detto). In questa ultima accezione può sostituirsi alla terapia adiuvante anticipando tutta la terapia medica nella fase preoperatoria ⁽⁸⁾ ⁽¹⁵⁾ ⁽¹⁶⁾.

Agenti con attività contro particolari sottotipi istologici includono gemcitabina e docetaxel per il sarcoma pleomorfo indifferenziato e per il leiomiosarcoma, la trabectedina per il liposarcoma mixoide / a cellule rotonde e per il

leiomiosarcoma; gemcitabina e taxani per l'angiosarcoma e l'ifosfamide per il liposarcoma mixoide / a cellule rotonde e pleomorfo e per il sarcoma sinoviale. ⁽⁷⁾

Protocolli multimodali

Per il trattamento multimodale di sarcomi di grandi dimensioni e di alto grado, sono stati sviluppati diversi programmi sequenziali :

- (i) chemioterapia neoadiuvante -> chirurgia -> radioterapia postoperatoria ± chemioterapia adiuvante;
- (ii) chemioterapia neoadiuvante + radioterapia preoperatoria -> chirurgia -> ± chemioterapia adiuvante;
- (iii) chemioterapia neoadiuvante -> radioterapia preoperatoria -> chirurgia -> ± chemioterapia adiuvante.

Un vantaggio del primo approccio con chemioterapia, per i pazienti con malattia misurabile, è la capacità di determinare in fase precoce se il sarcoma sta progredendo con la chemioterapia e, in tal caso, di evitare un ulteriore trattamento con un agente che risulta essere inefficace. ⁽⁷⁾

PRESENTAZIONE DELLO STUDIO

3.1 Scopo dello studio

Nel presente lavoro vengono descritte le caratteristiche dei liposarcomi mixoidi (LPSM) diagnosticati presso il centro di studio Hospital Universitario Virgen del Rocio (Siviglia) e si valuta se esiste un'associazione tra le caratteristiche del LPSM nello studio RM (previo ad eventuale trattamento neoadiuvante) ed il grado istologico FNCLCC che possa distinguere i LPSM di basso grado da alto grado.

Un ulteriore obiettivo di questo lavoro di ricerca è di descrivere i cambiamenti RM che si verificano nel LPSM dopo il trattamento neoadiuvante.

3.2 Materiali e metodi

In questo lavoro di ricerca retrospettivo, è stata effettuata un'analisi di tutti i casi di LPSM presentatisi presso l'ospedale universitario Virgen del Rocío, tra il 1 ° gennaio 2010 e il 31 dicembre 2018, prendendo come database i dati del registro del servizio di Anatomia Patologica del centro sopra menzionato. I dati dello studio sono stati usati nel rispetto dell'anonimato dei pazienti e con l'approvazione del portale etico andaluso di ricerca biomedica.

3.2.1 Criteri di inclusione ed esclusione

Per lo svolgimento dello studio sono stati utilizzati i seguenti criteri di inclusione ed esclusione:

- Criteri di inclusione:
 - a. Pazienti di età superiore ai 18 anni con LPSM non metastatico al momento della diagnosi e trattati presso l'ospedale universitario Virgen del Rocío nel periodo compreso tra 1 ° gennaio 2010 e il 31 dicembre 2018.
 - b. Disporre, al momento della diagnosi, di uno studio di risonanza magnetica precedente, al massimo quattro settimane, a qualsiasi tipo di trattamento.
 - c. Pazienti con conferma istologica (biopsia iniziale e/o biopsia chirurgica) refertata da patologi specializzati nel sarcoma dei tessuti molli presso il centro di riferimento.

- d. Il trattamento neoadiuvante (radioterapia e / o chemioterapia) e la chirurgia sono stati effettuati da oncologi e chirurghi membri del comitato dei sarcomi del centro ospedaliero di riferimento.
- Criteri di esclusione:
 - a. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti senza conferma istologica e/o trattamento presso l'Hospital Universitario Virgen del Rocío.
 - b. Risonanza magnetica iniziale non disponibile, di scarsa qualità o mancante delle sequenze necessarie per lo svolgimento del presente studio.

3.2.2 Pazienti

I dati dei pazienti sono stati ottenuti da cartelle cliniche digitalizzate. Un totale di 36 pazienti sono stati inclusi nello studio, di cui 17 sottoposti a chirurgia iniziale, 19 pazienti sono stati sottoposti a trattamento neoadiuvante prima dell'intervento chirurgico, ad eccezione di 2 casi che non hanno acconsentito all'intervento chirurgico.

3.2.3 Studio istologico

Lo studio istologico è stato condotto da patologi dell'ospedale di riferimento (Hospital Universitario Virgen del Rocío di Siviglia) specializzati in sarcomi, ignari delle caratteristiche radiologiche, seguendo il sistema di classificazione istologica FNCLCC e analizzando la presenza di cellule rotonde espresse in percentuale, sulla biopsia iniziale e / o pezzo chirurgico non sottoposto a trattamento neoadiuvante. I LPSM di grado 1 FNCLCC

sono stati considerati di basso grado, quelli di grado 2-3 FNCLCC di alto grado.

3.2.4 Analisi MRI

Le immagini RM sono state ottenute dal sistema di archiviazione e trasmissione di immagini PACS (*Picture archiving and communication system*) dell'ospedale universitario Virgen del Rocío e sono state analizzate in collaborazione con un radiologo con 10 anni di esperienza nella patologia muscolo-scheletrica senza conoscenza del grado istopatologico del tumore. I protocolli di imaging RM sono stati altamente variabili provenendo da centri ed apparecchiature differenti, nonostante questo però, tutti i protocolli possedevano sequenze pesate in T1, sequenze sensibili al liquido (pesate in T2) e sequenze con soppressione del grasso. Si disponeva di sequenze RM di diffusione con acquisizione dell'ADC (coefficiente di diffusione apparente) in 11 casi.

Uno studio con contrasto è stato eseguito in tutti i casi, tranne 6 pazienti.

Nei casi nei quali si disponeva di più di uno studio di risonanza magnetica iniziale, si è tenuto conto della risonanza magnetica più vicina all'inizio del trattamento, sia esso chirurgico o neoadiuvante.

Sono stati considerati i seguenti aspetti:

1. dimensione: diametro massimo misurato in mm ottenuto in una qualsiasi delle sezioni RM eseguite;
2. posizione della lesione: arto superiore, arto inferiore e tronco;
3. profondità: localizzazione in sede superficiale o profonda rispetto alla fascia muscolare;

4. margini: ben definiti / incapsulati, definizione intermedia / non incapsulati, mal definiti.

Sulla base di una valutazione visiva, è stata effettuata un'analisi qualitativa delle caratteristiche di segnale del tumore complessivo, mediante suddivisione in 5 gruppi (0%, <25%, 25-50%, 50 -75%, >75%) di:

- frazione grassa: definita come tessuto iperintenso in sequenze T1 insature, che viene soppresso in sequenze con soppressione del grasso e non mostra alcun enhancement dopo la somministrazione del contrasto (*Figura 4*);
- frazione mixoide: definita come tessuto ipointenso in T1 e molto iperintenso in T2 (simile al fluido) con diversa percentuale di enhancement dopo la somministrazione del contrasto (*Figura 5*);
- frazione non-grassa-non-mixoide: definita come tessuto ipointenso in T1, intensità del segnale alta / intermedia in T2 (inferiore al liquido) e diverso grado di enhancement (*Figura 6*).

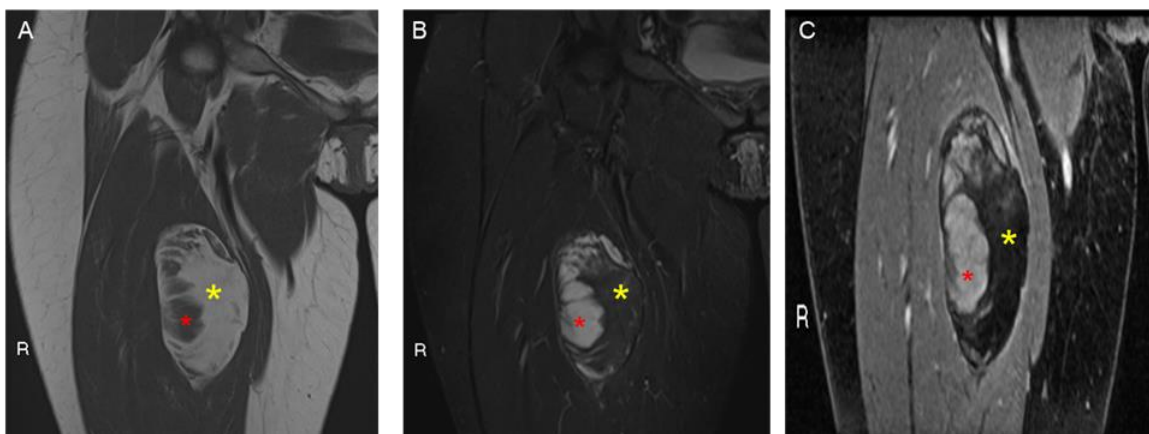


Figura 4. Donna di 30 anni con LPSM nel compartimento anteriore della coscia destra. Sono mostrate sequenze coronali pesate in T1 (A), T2 con soppressione del grasso (B) e T1 con soppressione del grasso e somministrazione di gadolinio (C). Si osserva un tumore con contorni ben definiti, con una frazione grassa (**asterisco giallo**) tra il 50-75% (iperintenso in T1, con minore intensità in sequenze con soppressione del grasso e senza enhancement dopo la somministrazione di gadolinio). Nel margine esterno del tumore si osserva una frazione mixoide (**asterisco rosso**) tra il 25-50%, con intensità del segnale simile al liquido in sequenze senza contrasto e enh. dopo la somministrazione di gadolinio. LPSM di basso grado 0% di cellule rotonde.

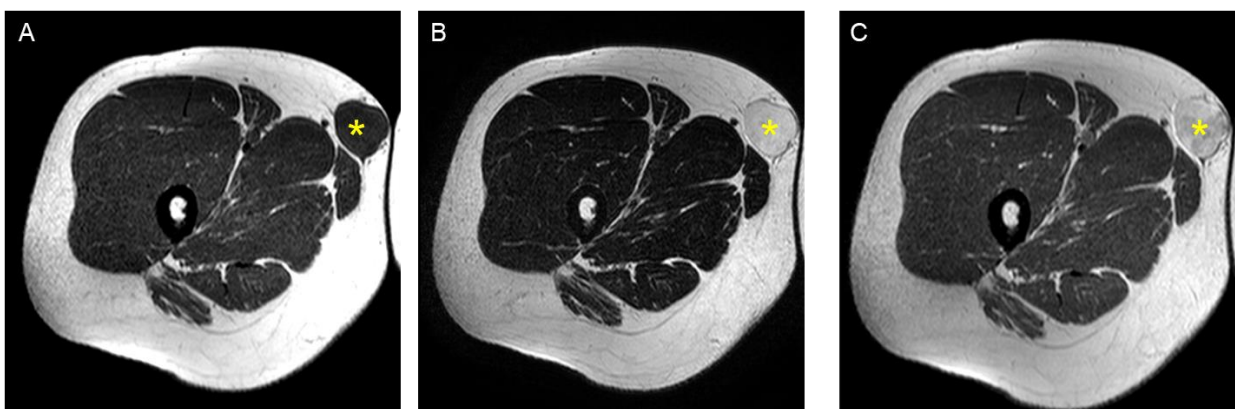


Figura 5. Uomo di 28 anni con LPSM superficiale nel tessuto cellulare sottocutaneo sul lato interno della radice della coscia destra. Le sequenze assiali pesate in T1 (A), T2 (B) e T1 dopo la somministrazione di gadolinio (C). Si osserva un tumore con contorni ben definiti (asterisco giallo) con una frazione mixoide > 75%, intensità di segnale simile al liquido nelle sequenze senza contrasto (ipointenso in T1 e marcatamente iperintenso in T2) ma con un enhancement omogeneo dopo la somministrazione di mezzo di contrasto (gadolinio).



Figura 6. Uomo di 30 anni con LPSM nel compartimento mediale della coscia destra. Sono mostrate sequenze assiali pesate in T1 (A), T2 (B) e T1 con soppressione del grasso dopo somministrazione di gadolinio (C). Si osserva una frazione non grassa e non mixoide > 75%, ipointensa in T1, intensità intermedia in sequenze T2 e enhancement eterogeneo dopo somministrazione di gadolinio. LPSM di alto grado con 90% di cellule rotonde.

Negli studi con sequenze di diffusione disponibili, è stato analizzato il valore ADC (utilizzando il valore medio che comprende l'intero tumore nell'area di interesse) (Figura 7).

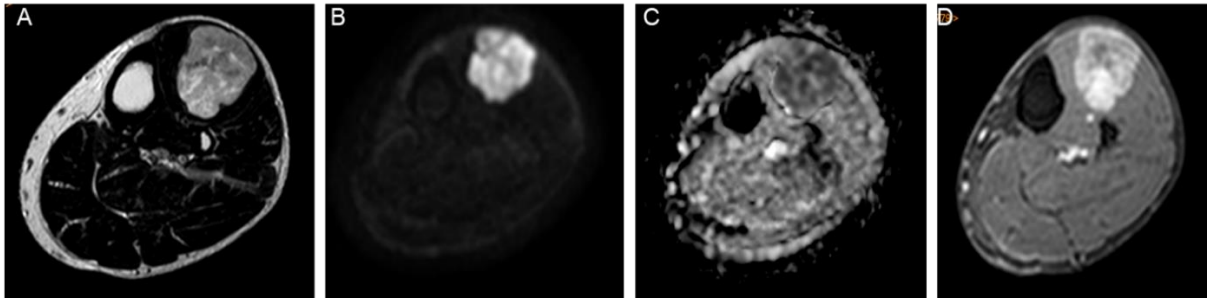


Figura 7. Uomo di 44 anni con LPSM nel compartimento anteriore della gamba destra. Sono mostrate sequenze assiali pesate in T2 (A), studio di diffusione con valore $b = 1000$ (B) e mappa ADC (C) e pesata in T1 con soppressione del grasso dopo somministrazione di gadolinio (D). Si osserva una lesione con un'elevata componente di frazione non grassa-non mixoide > 75% (intensità intermedia in sequenze T2), con un valore ADC medio di $1,1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ed un marcato enhancement dopo la somministrazione di gadolinio, evidenze che suggeriscono un'elevata cellularità per questo tipo di tumori mixoidi. LPSM di alto grado con 100% di cellule rotonde.

Negli studi in cui è stato somministrato contrasto si è valutata la percentuale di enhancement della lesione (bassa <25%, moderata 25-75% e intensa > 75%).

3.2.5 Analisi statistica

Sono state descritte tutte le variabili, sia qualitative che quantitative. Il test t di Student a campioni indipendenti è stato utilizzato per studiare la relazione tra dimensione e grado istologico basso / alto (FNCLCC).

Sono stati utilizzati il test chi-quadrato e metodi non asintotici per valutare la relazione tra le caratteristiche dei tessuti (frazione grassa, frazione mixoide, frazione non grassa-non-mixoide ed enhancement), il grado istologico (FNCLCC) e la percentuale di cellule rotonde. L'analisi è stata eseguita con il software IBM SPSS Statistics per Windows, v. 25,0.

3.3 Risultati

3.3.1 Analisi descrittiva

Un totale di 36 pazienti sono stati studiati, 20 uomini e 16 donne, di cui 19 pazienti sottoposti a trattamento neoadiuvante prima dell'intervento chirurgico: nel 78,9% (n = 15) il trattamento neoadiuvante è stato una combinazione di radioterapia e chemioterapia, nel 10,5% (n = 2) solo chemioterapia e un altro 10,5% (n = 2) solo radioterapia.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico, ad eccezione di due casi a causa della mancanza di consenso del paziente.

L'età media è stata di 43 anni, il paziente più giovane aveva 24 anni e il più vecchio 82 anni. Nel 97,2% (n = 35) dei pazienti il tumore è stato riscontrato a livello dell'arto inferiore, solo in un paziente la sede del tumore è stata l'arto superiore.

La dimensione media del tumore è stata 107 mm, il più piccolo di 34 mm e il più grande 250 mm.

Nell'86,1% (n = 31) dei casi il tumore era localizzato in profondità e nel 13,9% (n = 5) era localizzato superficialmente.

Nel 77,8% (n = 28) il tumore mostrava bordi ben definiti, nel 16,7% (n = 6) mostravano margini meno definiti e il 5,6% (n = 2) aveva margini scarsamente definiti.

Le caratteristiche tissutali RM sono mostrate nella Tabella 3.

Tabella 3: Variabili tissutali analizzate mediante RM			
Variabili		Pazienti	%
Frazione grassa	0%	23	63,9%
	<25%	7	19,4%
	25-50%	4	11,1%
	50-75%	2	5,6%
	> 75%	0	0%
Frazione mixoide	0%	0	0%
	<25%	9	25,0%
	25-50%	10	27,8%
	50-75%	11	30,6%
	> 75%	6	16,7%
Frazione non grassa e non mixoide	0%	5	13,9%
	<25%	9	25%
	25-50%	10	27,8%
	50-75%	4	11,1%
	> 75%	8	22,2%
Frazione non grassa e non mixoide	≤ 50%	24	66,6%
	> 50%	12	33,3%

ADC	no	22	61,1%
	sì	14	38,9%
Mezzo di contrasto ev	no	6	16,7%
	sì	30	83,3%
Enhancement dopo	0%	0	0,0%
somministrazione di gadolinio	<25%	0	0,0%
	25-50%	1	3,3%
	50-75%	12	40,0%
	> 75%	17	56,7%

Il 63,9% (n = 23) non mostrava alcun segnale di grasso, il 19,4% (n = 7) aveva una frazione grassa <25%, l'11,1% (n = 4) aveva una frazione grassa tra 25-50% e 5,6% (n = 2) tra il 50-75%; nessun caso ha presentato una frazione grassa > 75%.

Il 75% (n = 27) ha mostrato una frazione mixoide pari o superiore al 25% (**Figura 8**) e il 25% (n = 9) ha mostrato una frazione mixoide <25%.

Il 5% (n = 5) non ha mostrato alcuna frazione non grassa-non mixoide, il 52,8% (n = 19) presentavano un 25-50% di frazione non grasso-non mixoide (**figura 9**) e 22,2% (n = 8) ha mostrato > 75% di componente non grasso-non-mixoide.

Si disponevano di sequenze con diffusione solo in 14 di 36 pazienti, ottenendo valori ADC compresi tra $1,1-2,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, con una mediana di $2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Uno studio con mezzo di contrasto è stato condotto in 30 dei 36 pazienti, mostrando tutti i casi enhancement in misura maggiore o minore, nel 96,7% (n = 29) con enhancement $\geq 50\%$.

Al 55,6% (n = 20) è stato diagnosticato un LPSM di alto grado, mentre il 44,4% (n = 16) era di basso grado. Il 44,4% (n = 16) ha mostrato cellule rotonde nell'analisi istologica, con valori che variavano dal 2% al 100%.

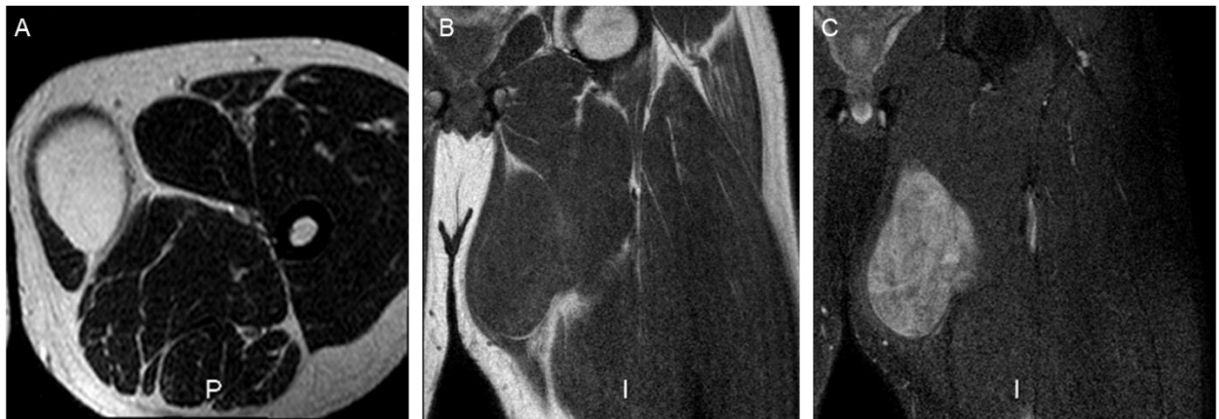


Figura 8. Uomo di 33 anni con LPSM nel compartimento mediale della coscia sinistra. Sono mostrate una sequenza assiale pesata in T2 (A), una sequenza coronale pesata in T1 (B) e T1 con soppressione del grasso dopo somministrazione di gadolinio (C). Dopo somministrazione di gadolinio si osserva un tumore con una frazione mixoide > 75%, intensità del segnale simile a un liquido in sequenze senza contrasto e un marcato enhancement omogeneo dopo somministrazione di contrasto. LPSM di basso grado con 0% di cellule rotonde.



Figura 9. Uomo di 54 anni con LPSM nel compartimento posteriore della coscia sinistra. Sono mostrate una sequenza assiale pesata in T2 (A) , T1 con soppressione del grasso (B) e T1 con soppressione del grasso dopo somministrazione di gadolinio (C) . Sono stati osservati un componente non grasso-non-mixoide (**asterisco rosso**), un'intensità intermedia nelle sequenze T2, e un componente mixoide nel margine interno della lesione con un'alta intensità di segnale, simile al liquido in T2. Dopo la somministrazione di gadolinio, si osserva un moderato enhancement eterogeneo del segnale. LPSM di alto grado con 25% di cellule rotonde.

3.3.2 Analisi inferenziale

Non sono state trovate differenze significative ($p = 0,819$) nella dimensione del tumore tra i pazienti con grado alto e basso, sebbene la media dei pazienti con tumori di grado elevato (117,9 mm) fosse leggermente superiore a quella dei casi di basso grado (114,13).

E' stato rilevato un significato statistico ($p = 0,010$) tra l'assenza di grasso e il grado istologico. Il 69,6% ($n = 16$) dei pazienti senza evidenza di grasso alla RM era di grado elevato. Al contrario, la presenza di grasso nello studio di risonanza magnetica è suggestiva di lesioni di basso grado; maggiore è la presenza di grasso rilevato mediante risonanza magnetica, maggiore è la probabilità di essere un tumore di basso grado (nessuno dei casi analizzati nel presente lavoro con una frazione grassa $> 50\%$ era di grado elevato).

Tutti i pazienti che hanno mostrato una frazione del tessuto mixoide $<25\%$ ($n = 9$) corrispondevano a lesioni di alto grado, trovando significatività statistica ($p = 0,018$).

Tutti i pazienti con una frazione di tessuto non grasso e non mixoide $> 75\%$ ($n=8$) erano di alto grado con significatività statistica ($p=0,045$). Ricodificando la variabile “frazione non grassa-non mixoide” in due categorie $\leq$ e $> 50\%$, l' $83,3\%$ ($n = 10$) dei tumori con una frazione non mixoide-non grassa $> 50\%$ è risultata di alto grado ($p = 0,032$). Correlando la frazione di tessuto non grasso e non mixoide con la percentuale di cellule rotonde, non è stato trovato alcun significato statistico ($p=0,071$); nonostante questo, il $78,3\%$ ($n = 18$) dei pazienti con $\leq 5\%$ di cellule rotonde mostravano una frazione di tessuto non grasso-non mixoide $\leq 50\%$.

I tumori con un contenuto di tessuto non grasso e non mixoide $> 50\%$ hanno mostrato una percentuale media di cellule rotonde del $23,58\%$, mentre quelli con $\leq 50\%$ di tessuto non grasso e non mixoide hanno mostrato una percentuale media di cellule rotonde del $13,75\%$, ovvero una differenza di 10 punti percentuali.

Come descritto da J. Carrasco Arranz et al ⁽⁵⁴⁾, poiché sono tumori con matrice mixoide ed alto contenuto di mucina ed acqua, mostrano alti valori di ADC (mediana di $2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), tuttavia non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nei valori di ADC tra tumori di alto e basso grado.

L' $83,3\%$ dei pazienti con enhancement tra il 50 e il 75% è risultato di alto grado in maniera statisticamente significativa ($p = 0,014$); tuttavia, si è

rilevato anche un 64,7% di pazienti con enhancement > 75% con quadro istologico di basso grado.

3.4 Discussione

Il LPSM appartiene al gruppo di sarcomi con differenziazione adiposa e costituisce il secondo sottotipo per frequenza tra tutti i tipi di liposarcomi; tuttavia, è lungi dal costituire un'entità omogenea, poiché all'interno dell'LPSM vi sono tumori che seguono modelli molto diversi di comportamento ed evoluzione clinica.

In questo studio retrospettivo, si è cercato di identificare le caratteristiche mediante risonanza magnetica che ci consentono di discriminare LPSM di basso grado da LPSM di alto grado, correlando l'imaging RM con l'istopatologia.

La presenza di cellule rotonde nell'LPSM è stata associata ad una prognosi peggiore ⁽⁵⁵⁾ e poiché sia l'istologia che la definizione del grado del tumore vengono generalmente eseguite inizialmente mediante una biopsia con ago spesso ⁽¹⁾, ciò può sottostimare la neoplasia non includendo l'area di alto grado nel campione. In queste situazioni sarebbe di grande aiuto disporre di riscontri di imaging che prevedano quali tumori possano essere di alto grado, nel cui caso si potrebbe proporre di eseguire una nuova biopsia o di modificare un determinato trattamento neoadiuvante ⁽²¹⁾.

L'esperienza presentata in questo lavoro coincide con quello descritto in letteratura ⁽¹⁸⁾ ⁽¹⁹⁾ in riferimento alle caratteristiche cliniche ed epidemiologiche del LPSM. È una malattia che colpisce i giovani adulti (nel presente lavoro l'età

media è di 43 anni), localizzata in profondità (nell'esperienza presentata l'86,1% era localizzato in sede profonda), principalmente negli arti inferiori (nei casi analizzati in questo studio tutti tranne uno erano localizzati negli arti inferiori), con margini ben definiti (il 77,8% mostrava una buona delimitazione) e senza differenze significative in base al sesso.

Sebbene nel presente studio non siano state riscontrate differenze statisticamente significative tra dimensione del tumore e grado istologico come descritto in letteratura ⁽²¹⁾ ⁽⁵⁶⁾, è stato, però, rilevato che i tumori di grado elevato avevano una dimensione media di quasi 4 mm maggiore di quelli basso grado.

Sebbene i LPSM siano inclusi nel gruppo dei sarcomi con differenziazione adiposa, di solito non presentano tessuto grasso visibile mediante imaging; nella nostra raccolta dati, il 63,9% non ha mostrato un'intensità del segnale grasso simile a quella descritta in altri articoli ⁽⁵⁶⁾ e quando appare lo fa di solito sotto forma di deboli foci lineari o amorfi ⁽³⁾. Nei pazienti analizzati in questo studio nessun caso ha presentato una frazione grassa > 75% e solo due casi hanno mostrato > 50% di componente grassa. Sebbene la presenza di tessuto grasso rilevabile mediante RM possa verificarsi in tumori di basso e alto grado, il rilevamento di frazione grassa indica una lesione di basso grado ⁽²¹⁾ ⁽⁵⁶⁾; nella nostra serie, i due casi con una frazione grassa > 50% erano di basso grado e il 69,6% dei LPSM di pazienti senza evidenza di grasso era di alto grado ($p = 0,01$).

Il componente mixoide è un altro elemento caratteristico della matrice tumorale dei LPSM; più basso è il contenuto puramente mixoide, maggiore è la probabilità di corrispondere ad un LPSM di alto grado.

Nel presente studio tutti i pazienti con frazione mixoide <25% corrispondono ad un tumore di alto grado ($p = 0,018$), in accordo con i risultati di D. Löwenthal et al. ⁽⁵⁶⁾

Nel LPSM viene anche descritto un terzo componente, che corrisponde ad un tessuto che non mostra caratteristiche del segnale grasso né puramente mixoide e che di solito è associato con la presenza delle cellule rotonde e quindi con tumori di alto grado ⁽⁵⁶⁾. Nel presente studio, tutti i pazienti con una frazione di tessuto non grasso e non mixoide > 75% erano di grado elevato ($p=0,045$).

Se la frazione variabile di tessuto non grasso e non mixoide viene raggruppata in due categorie ($\leq 50\%$ e $> 50\%$), l'83,3% dei pazienti con una frazione di tessuto non grasso e non mixoide > 50% era di alto grado ($p = 0,032$).

Sembra che ci sia un'associazione tra la percentuale di cellule rotonde e la frazione di tessuto non grasso-non mixoide rilevata mediante risonanza magnetica.

I tumori con un contenuto di tessuto non grasso e non mixoide > 50% hanno mostrato una percentuale media di cellule rotonde del 23,58%, mentre quelli con $\leq 50\%$ di tessuto non grasso e non mixoide hanno mostrato una percentuale media di cellule rotonde del 13,75%, ovvero una differenza di 10 punti.

I liposarcomi mixoidi possono simulare lesioni "cistiche" in sequenze sensibili al liquido, quindi è essenziale effettuare la valutazione dopo somministrazione di gadolinio per evitare una sottodiagnosi.

Non c'è unanimità nella classificazione dei diversi modelli di enhancement dei LPSM in seguito alla somministrazione di mezzo di contrasto.

Nello studio retrospettivo condotto da Tateishi et al. ⁽⁵⁵⁾ che includeva 36 pazienti con LPSM, l'enhancement è descritto in base alla sua estensione

(assente, debole o intenso) e in base al pattern (globulare-nodulare e diffuso). Nello studio di Gimber LH et al. ⁽²¹⁾ che comprende 31 pazienti con LPSM, si fa riferimento alla percentuale di enhancement del tumore (nessuno, <25%, 25-75% e > 75%). Nell'articolo di Sung MS et al. ⁽³⁾ sono descritti tre patterns: omogeneo (enhancement totale), eterogeneo (enhancement parziale) e assenza di enhancement. Nello studio di Tateishi et al. ⁽⁵⁵⁾, la presenza di intenso enhancement risulta essere il fattore prognostico avverso più influente ed in correlazione con il contenuto di cellule rotonde nei campioni istologici.

Nel presente studio, l'83,3% dei pazienti con enhancement dopo somministrazione di mezzo di contrasto tra il 50 ed il 75% era di grado elevato ($p = 0,014$); tuttavia, anche un 64,7% dei pazienti con enhancement >75% erano di basso grado. Riteniamo che ciò potrebbe essere dovuto al fatto che un'intensità di enhancement tra il 50-75% corrisponderebbe ad un enhancement più eterogeneo e quindi con una maggiore componente di necrosi, mentre i casi descritti con una percentuale di enhancement > 75% includerebbero lesioni in cui praticamente tutto il tumore aumenta di intensità in modo omogeneo, senza necrosi e pertanto corrisponderebbe ad un LPSM di basso grado.

Il presente studio ha diversi limiti: *in primis* è uno studio retrospettivo; in secondo luogo, come gli studi precedenti, la dimensione del campione di studio è piccola, il che riflette la bassa incidenza di questo tipo di tumore. Le associazioni con un livello di significatività statistica al limite avrebbero probabilmente potuto essere dimostrate con una dimensione del campione maggiore.

In terzo luogo, sono stati ottenuti studi di risonanza magnetica provenienti da diversi centri, con protocolli non standardizzati e non omogenei e per un periodo

di nove anni: ciò può, talvolta, complicare l'ottenimento dei valori analizzati in quanto è difficile distinguere le diverse frazioni di tessuto.

Infine, la riproducibilità inter-osservatori non è stata verificata.

CONCLUSIONI

Sebbene i liposarcomi mixoidi costituiscano un'unica entità, il loro comportamento e la loro evoluzione clinica variano molto a seconda dell'istologia. Riteniamo che la risonanza magnetica sia uno strumento diagnostico utile nel distinguere i LPSM di alto / basso grado e di aiuto nel processo decisionale clinico. Le caratteristiche RM che guidano verso un LPSM di alto grado sono l'assenza di frazione grassa, uno scarso contenuto di tessuto mixoide, un alto contenuto di tessuto non grasso-non mixoide ed un enhancement, in seguito alla somministrazione di mezzo di contrasto, eterogeneo. La presenza di un alto contenuto di tessuto grasso ed un enhancement intenso ma omogenea guiderebbero verso un LPSM di basso grado. Tuttavia, sarebbe interessante condurre uno studio prospettico con una maggiore dimensione del campione, per il quale sarebbe richiesta la collaborazione di diversi centri, data la bassa incidenza di questi tumori, con protocolli RM standardizzati e cercando di sviluppare algoritmi di intelligenza artificiale di aiuto nella caratterizzazione tissutale.

BIBLIOGRAFIA

1. *SEOM Clinical Guideline of management of soft-tissue sarcoma (2016)*. López-Pousa A, Martin Broto J, Martinez Trufero J, et al. 2016 Dec, Clin Transl Oncol., p. 1;18(12):1213–20.
2. *Linee guida SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI E GIST, AIOM, Edizione 2019*.
3. *Myxoid Liposarcoma: appearance at MR imaging with histologic correlation*. Sung MS, Kang HS, Suh JS, et al. s.l. : Radiographics. 2000;20(4):1007–19. .
4. *Myxoid-round cell liposarcoma: MRI appearance after radiation therapy and relationship to response*. Michael Rosenberg, John V Groth, Mihra S Taljanovic et al. 811–814, s.l. : Radiology Case Reports 12 (2017).
5. *Research Article Myxoid Liposarcoma: Treatment Outcomes from Chemotherapy and Radiation Therapy*. . Varun Chowdhry, Saveli Goldberg, Thomas F. DeLaney et al. s.l. : Hindawi Sarcoma Volume 2018, Article ID 8029157, 6 pages <https://doi.org/10.1155/2018/8029157>.
6. *Neoadjuvant radiation in primary extremity liposarcoma: correlation of MRI features with histopathology*. Jeremy R. Wortman, Sree Harsha Tirumani, Harika Tirumani et al. Vol. Eur Radiol (2016) 26:1226–1234 DOI 10.1007/s00330-015-3953-3.

7. Bridge J., & Hogendoorn, P. *Who classification of tumours of soft tissue and bone*. Retrieved from <http://ebookcentral.proquest.com>. s.l. : Retrieved from <http://ebookcentral.proquest.com>, 2013.
8. *I numeri del cancro in Italia 2019*. AIOM, AIOM-AIRTUM-Fondazione.
9. Erikson-Johnson MR, Chou MM, Evers BR, et al. *Exposure to dioxin as a risk factor for soft tissue sarcomas: a population based case control study*. Erikson-Johnson MR, Chou MM, Evers BR, et al. s.l. : J Natl Cancer Inst 1990; 82:486-90.
10. *Sarcoma and familial retinoblastoma*. . Chen CS, Suthers G, Carroll J, et al. s.l. : Clin Exper Ophtalm 2003; 31:392-6. .
11. *NF1 gene and neurofibromatosis 1*. Rasmussen SA, Friedman JM. s.l. : Am J Epidem 2000; 151:33-40.
12. *Heterozygous germline hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome*. . Bell DW, Varley JM, Szydio TE, et al. s.l. : Science 1999; 286:2528-31.
13. *Desmoid tumors and mesenteric fibromatosis in Gardner's syndrome: report of Kindred 109*. . Naylor EW, Gardner E, Richards RC. s.l. : Arch Surg 1979; 114 (10):1181-5. doi:10.1001/archsurg.1979.01370340087015.
14. *Sarcoma and familial retinoblastoma*. . . Chen CS, Suthers G, Carroll J, et al. s.l. : Clin Exper Ophtalm 2003; 31:392-6.
15. *Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. . EUROCAN., Esmo Guidelines Committee and. s.l. : Ann Oncol 0 (Supplement 0): iv1–iv17, 2018. .
16. *Linee Guida per sarcomi dei tessuti molli e GIST 2017*. AAVV. AIOM, Associazione Italiana di Oncologia Medica.

17. *Can MR imaging be used to predict tumor grade in soft-tissue sarcoma.* . Zhao F, Ahlawat S, Farahani SJ, et al. s.l. : Radiology. 2014;272(1):192–201.

18. *WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition.* Jo VY, Fletcher CDM. s.l. : Pathology [Internet]. 2014;46(2):95–104. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031302516306250>.

19. *Prognostic factors of patients with extremity myxoid liposarcomas after surgery.* . Wu J, Qian S, Jin L. s.l. : J Orthop Surg Res. 2019;14(1):1–8.

20. *Extensive adipocytic maturation can be seen in myxoid liposarcomas treated with neoadjuvant doxorubicin and ifosfamide and pre-operative radiation therapy.* Wei-Lien Wang, Daniela Katz, Dejka M Araujo, et al. s.l. : Wang et al. Clinical Sarcoma Research 2012, 2:2, Vol. <http://www.clinicalsarcomaresearch.com/content/2/1/25>.

21. *MRI characteristics associated with high-grade myxoid liposarcoma.* . Gimber LH, Montgomery EA, Morris CD, et al. s.l. : Clin Radiol. 2017;72(7):613.e1-613.e6.

22. *The myxoid liposarcoma FUS-DDIT3 fusion oncoprotein deregulates NF-kappaB target genes by interaction with NFKBIZ.* . Göransson M, Andersson MK, Forni C, et al. s.l. : Oncogene. 2009 Jan 15;28(2):270-8. doi: 10.1038/onc.2008.378. Epub 2008 Oct 13.

23. *The FUS-DDIT3 Interactome in Myxoid Liposarcoma.* . Yu JSE, Colborne S, Hughes CS, et al. s.l. : Neoplasia. 2019 Aug;21(8):740-751. doi: 10.1016/j.neo.2019.05.004. Epub 2019 Jun 17.

24. *Soft-tissue sarcomas in adult.* . Clark MA, Fisher C, Judson I, et al. ; 353:701-11., s.l. : NEJM 2005.
25. *Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas on the extremities.* . Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, et al. s.l. : J Clin Oncol 1996; 14:1679-89.
26. *UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas.* . Adam Dangoor, Beatrice Seddon, Craig Gerrand, et al. s.l. : Dangoor et al. Clin Sarcoma Res (2016) 6:20.
27. *Suspected cancer: recognition and referral NICE Guidance NG12 June 2015.* s.l. : Section 1.11. <http://www.nice.org.uk/guidance/ng12>. Accessed 25 Jan 2016.
28. *Soft tissue sarcoma: adding diffusion-weighted imaging improves MR imaging evaluation of tumor margin infiltration.* . Hong JH, Jee WH, Jung CK, Jung JY, et al. s.l. : Eur Radiol. 2019 May;29(5):2589-2597. doi: 10.1007/s00330-018-5817-0. Epub 2018 Nov 9.
29. *Diagnosis of soft tissue tumours by Tru-Cut biopsy.* . Ball ABS, Fisher C, Pittam M, et al. s.l. : Br J Surg 1990; 77: 756-758.
30. *Diagnostic accuracy and charge-saving of outpatient core needle biopsy compared with open biopsy of musculoskeletal tumours.* . Skrzyszynski MC, Biermann JS, Montag A, et al. s.l. : J Bone Joint Surg Am 1996; 78: 644-9.
31. *Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma.* . Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, et al. s.l. : J Clin Oncol. 1997;15:350–62.

32. *Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system.* . Trojani M, Contesso G, Coindre JM, et al. s.l. : Int J Cancer. 1984;33:37–42.
33. *Grading of soft tissue sarcomas: review and update.* JM., Coindre. s.l. : Arch Pathol Lab Med 2006;130:1448–1453.
34. *FNCLCC grading of soft tissue sarcomas on needle core biopsies using surrogate markers.* . Lin X, Davion S, Bertsch EC,et al. s.l. : Hum Pathol. 2016;56:147.
35. *Royal College of Pathologists Dataset for cancer histopathology reports on soft tissue sarcomas (3rd edition).* s.l. : https://www.rcpath.org/resourceLibrary/g094_datasetsofttissue_mar14-pdf.html. Accessed 20 Jan 2016.
36. *TNM Classification of Malignant Tumours.* Brierly JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds). s.l. : 8th edn Oxford: John Wiley & Sons, Inc, 2016.
37. *Classification of positive margins after resection of soft-tissue sarcoma of the limb predicts the risk of local recurrence.* Gerrand CH, Wunder JS, Kandel RA, et al. . s.l. : J Bone Joint Surg Br. 2001;83(8):1149–55.
38. *Adjuvant radiotherapy for margin-positive high-grade soft tissue sarcoma of the extremity.* Alektiar KM, Velasco J, Zelefsky MJ,et al. s.l. : Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;48(4):1051–8.
39. *Tumour volume changes following pre-operative radiotherapy in borderline resectable limb and trunk soft tissue sarcoma.* . Le Grange F, Cassoni AM, Seddon BM. s.l. : Eur J Surg Oncol. 2014;40(4):394–401.

40. *Radiological and pathological response following pre-operative radiotherapy for soft-tissue sarcoma.* . Roberge D, Skamene T, Nahal A, et al. s.l. : Radiother Oncol. 2010;97(3):404–7.
41. *Current uses of isolated limb perfusion in the clinic and a model system for new strategies.* Eggermont AMM, de Wilt JHW, ten Hagen TLM. s.l. : Lancet Oncol. 2003;4(7):429–37.
42. *Isolated limb perfusion with melphalan and tumour necrosis factor α for in-transit melanoma and soft tissue sarcoma.* Smith HG, Cartwright J, Wilkinson MJ, et al. s.l. : Ann Surg Oncol. 2015;2015(22 Suppl 3):356–61. doi:10.1245/s10434-015-4856-x.
43. *Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity.* . Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. s.l. : J Clin Oncol. 1998;16(1):197–203.
44. *Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where?* . Haas RL, Delaney TF, O’Sullivan B, et al. s.l. : Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84(3):572–80.
45. *Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial.* . O’Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. s.l. : Lancet. 2002;359(9325):2235–41.
46. *Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma.* . Davis AM, O’Sullivan B, Turcotte R, et al. s.l. : Radiother Oncol. 2005;75(1):48–53.

47. *Positive surgical margins in soft tissue sarcoma treated with preoperative radiation: is a positive boost necessary?* . Al Yami A, Griffin AM, Ferguson PC, et al. s.l. : Int J Radiat Biol Phys. 2010;77(4):1191–7.
48. *Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas.* . Kepka L, DeLaney TF, Suit HD, Goldberg SI. s.l. : Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63(3):852–9.
49. *Radiation therapy for unresectable soft tissue sarcomas.* Slater JD, McNeese MD, Peters LJ. s.l. : Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1986;12(10):1729–34.
50. *Definitive radiotherapy for unresectable pediatric and young adult nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma.* . Smith KB, Indelicato DJ, Knapik JA, et al. s.l. : Pediatr Blood Cancer. 2011;57(2):247–51. doi:10.1002/ pbc.22961.
51. *Excellent local control and survival after postoperative or definitive radiation therapy for sarcomas of the head and neck.* Andrä C, Rauch J, Li M, et al. s.l. : Radiat Oncol. 2015;10(10):140. doi:10.1186/ s13014-015-0449-x.
52. *Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma in adult: metaanalysis of individual data.* . Collaboration., Sarcoma Meta-analysis. s.l. : Lancet 1997; 350:1647-54. .
53. *A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma.* . Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al. s.l. : Cancer 2008; 113:573-81.
54. *Bases, conceptos técnicos y aplicaciones clínicas de la RM Difusión.* . Carrascoso Arranz, J, Herraiz Hidalgo, L e Acevedo Barberá, A, et al. s.l. : Madrid; 2012: 109–120.

55. *Prognostic Significance of MRI Findings in Patients with Myxoid-Round Cell Liposarcoma.* Tateishi U, Hasegawa T, Beppu Y, et al. s.l. : Am J Roentgenol. 2004;182(3):725–31.

56. *Differentiation of myxoid liposarcoma by magnetic resonance imaging: A histopathologic correlation.* Löwenthal D, Zeile M, Niederhagen M, et al. s.l. : Acta radiol. 2013;55(8):952–60. .

RINGRAZIAMENTI

Ed eccomi giunta alla fine di questo percorso di sei anni, una fine che in realtà ha più il sapore di un inizio, per coronare questo sogno, così importante ed oneroso.

Un sentito grazie al mio relatore, il professore Gian Marco Giuseppetti, per la sua infinita disponibilità e tempestività ad ogni mia richiesta o dubbio. Grazie per avermi accompagnata in quest'ultima fase così importante, quella della preparazione della tesi di laurea, con la professionalità e l'umanità che da sempre la contraddistinguono come medico e docente.

Non di meno ringrazio il professor Victor Encinas Tobajas, che mi ha guidata nello svolgimento del lavoro di tesi durante l'anno di studio all'estero con il Programma "Erasmus plus per studio": *gracias por haber sido, con cariño, dedicación y esfuerzo, mi guía durante la redacción de mi Trabajo de Fin de Grado, por haber tutorizado y enfocado el proyecto como es debido. Gracias por haberme facilitado los medios necesarios para la realización de este Trabajo Final de Grado, ya que de no ser así, no me habría sido posible disponer de los medios e instalaciones que me han ayudado a desarrollar la investigación.*

Grazie ai miei genitori, per avermi lasciato sempre la libertà necessaria per apprendere autonomamente, pur facendomi sentire il loro continuo indispensabile appoggio. Grazie a mia madre Sabrina, per avermi insegnato l'ambizione, la tenacia, la perseveranza nel raggiungimento di obiettivi tanto importanti quanto l'impegno che richiedono, non dimenticando mai di mettere sempre una buona dose di amore per ciò che si fa: "testa critica e cuore intelligente". Grazie a mio padre Daniele, per avermi insegnato la discrezione, la gentilezza, per avermi dimostrato

quotidianamente come lavorare a testa bassa e con passione è la chiave per la soddisfazione personale e del prossimo.

Un grazie speciale a mia sorella Elisa, sorella minore solo all'anagrafe. Grazie per essere la piccola grande donna che sei, un esempio di forza, resilienza e sensibilità. Averti al mio fianco è una delle più grandi fortune e certezze della mia vita.

Vorrei inoltre ringraziare Daniele, per avermi supportato e sopportato nelle fasi più cruciali di quello che sembrava un interminabile percorso: grazie per aver sempre creduto ciecamente in me e per averlo fatto ogni qualvolta io non ne avessi più la forza. Sempre pronto a smorzare le mie ansie ed insicurezze, mi hai accompagnato fin qui e questo traguardo in fondo è un po' il nostro!

Grazie alle amiche di sempre, un caposaldo della mia vita nonostante ogni distanza. Grazie a Sara, che con la sua dolcezza ha sempre trovato le parole giuste per far sembrare qualsiasi ostacolo un gradino superabile, qualsiasi traguardo un grande orgoglio. Grazie a Letizia, che da sempre porta colore, passione e fantasia nella mia vita: qualsiasi percorso non può che essere luminoso con te vicino. Grazie a Mariangela che, con la sua silenziosa empatia, mi ha sempre compresa e mai abbandonata.

Grazie a tutto il meraviglioso "gruppo dell'università": senza ognuno di voi questi sei anni non sarebbero stati gli stessi. In particolare vorrei ringraziare due persone con cui ho avuto l'onore di condividere questo lungo viaggio: Jessica e Chiara. Grazie "Cumpà" per aver alleggerito le più pesanti sessioni di studio: non avrei potuto

trovare una compagna di studi ed amica migliore, sempre attenta e disponibile.
Grazie Chiara per i saggi consigli, gli spritz, i tuoi mille progetti.

Mi piacerebbe ringraziare anche il professor Massimo Fabrizi: inconsapevolmente le sue parole di fiducia mi hanno accompagnata e spronata in questo lungo percorso, a far sempre meglio e sempre di più, per cercare di essere all'altezza della sua visione di me.

Un ringraziamento vorrei dedicarlo anche al team della Clinica Oncologica di Ancona, diretta dalla professoressa Rossana Berardi, che ho avuto modo di conoscere durante un periodo di frequenza volontaria nel loro reparto: grazie per avermi dimostrato come sia possibile coniugare alla perfezione umanità e professionalità, incarnando l'idea di medico che ho sempre avuto e che un giorno spero di diventare.

Infine grazie ai miei nonni, che dall'Alto e dalla Terra, ho sempre sentito vicini, in questi sei anni più che mai.

Questo traguardo lo dedico a tutti voi.