

SARCOMI RETROPERITONEALI

Gruppo di Studio Tumori Rari e Sarcomi Anno 2025

Coordinatori: *Boglione Antonella, Brizzi Maria Pia, Gatti Marco, Grignani Giovanni*

A cura del sottogruppo:

Aliberti Sandra, Arabia Federica, Boccone Paola, Cattari Gabriella, Cinquegrana Armando, Dal Canton Orietta, D'Ambrosio Lorenzo, Desi Gian Luca, Grimaldi Serena, Marchigiano Emma, Pirro Valeria, Robba Tiziana, Robella Manuela, Siatis Dimitris, Tolomeo Francesco

1) Diagnosi istologica

I sarcomi dei tessuti molli sono un gruppo eterogeno di tumori che può interessare primitivamente il retroperitoneo nel 10-15% dei casi.

In questo distretto corporeo alcune istologie sono di più comune riscontro: liposarcoma ben-differenziato e dedifferenziato, leiomiosarcoma, tumore fibroso solitario, tumore maligno delle guaine nervose periferiche, sarcoma pleomorfo indifferenziato. Tuttavia altre istologie devono essere prese in considerazione tra cui: sarcoma di Ewing, rabdomiosarcoma embrionale e alveolare, rabdomiosarcoma pleomorfo, tumore miofibroblastico infiammatorio, pecoma. Di eccezionale rarità sono: liposarcoma mixoide, tumore melanotico maligno delle guaine nervose periferiche. Infine deve essere ricordato che sarcomi non di insorgenza retroperitoneale possono invadere questo distretto: GIST, sarcomi dell'utero e tumori desmoidi.

Nella quasi totalità dei casi la diagnosi di questi tumori può essere raggiunta mediante biopsia con ago tranciante (preferibilmente) con uso di ago coassiale.

Questa tecnica consente di avere un campione di tessuto tumorale adeguato all'esecuzione di analisi morfologiche, immunoistochimiche e molecolari così da raggiungere l'identificazione dell'istotipo.

La tecnica deve essere guidata da adeguato imaging radiologico per selezionare l'area caratterizzata da apparente maggiore aggressività biologica.

Il raggiungimento della definizione istologica guida la strategia terapeutica complessiva. Infatti pur rimanendo la chirurgia l'unico atto terapeutico in grado di poter determinare la guarigione del paziente, l'esecuzione di un intervento autenticamente radicale è spesso complesso e può richiedere una resezione multiviscerale.

Il differente comportamento biologico dei diversi istotipi può giustificare o richiedere l'uso di trattamenti pre-operatori che modificano l'estensione e/o l'outcome dell'atto chirurgico.

Infine la sede retroperitoneale è sede di altre patologie tumorali che non devono essere affrontate mediante chirurgia (e.g.: linfomi) e forme non tumorali (e.g.: fibrosi retroperitoneale IgG4 correlata).

2) Stadiazione

L'utilizzo della **tomografia computerizzata (TC)** e della **risonanza magnetica (RM)** nei **sarcomi retroperitoneali** è fondamentale per la diagnosi, la stadiazione e la pianificazione terapeutica.

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC)

Indicazioni:

- **Diagnosi iniziale e caratterizzazione del tumore**
 - Valuta la presenza di una massa retroperitoneale, le sue dimensioni, la densità e l'eventuale componente calcifica o necrotica.
- **Stadiazione locale e a distanza**
 - Esamina il coinvolgimento degli organi adiacenti e la presenza di metastasi, soprattutto polmonari.
- **Pianificazione chirurgica**
 - Definisce i rapporti della massa con strutture vascolari e viscerali.
- **Follow-up post-operatorio**
 - Controlla la recidiva locale o metastatica.

Tecnica d'esame

- **TC con mezzo di contrasto (MDC)**
 - **Fasi da acquisire:**
 - **Senza MDC** (per valutare calcificazioni e densità intrinseca).
 - **Fase arteriosa precoce** (per studiare l'eventuale ipervascolarizzazione).
 - **Fase venosa** (per valutare l'infiltrazione degli organi e strutture vascolari).
 - **Fase tardiva** (per analizzare il comportamento contrastografico della lesione, e.g. struttura fibrosa).
- **TC torace ed addome**
 - Necessaria per identificare metastasi a distanza (polmoni, fegato, peritoneo).

RISONANZA MAGNETICA (RM)

Indicazioni:

- **Miglior caratterizzazione tissutale del tumore**
 - Determina la composizione della massa (lipomatosa, fibrosa, necrotica, mixoide).
- **Valutazione dell'infiltrazione locale**
 - Particolarmente utile nei tumori che coinvolgono il rachide, i vasi principali e il muscolo psoas.
- **Differenziazione tra recidiva e fibrosi post-trattamento**
 - La RM con sequenze in diffusione (DWI) può distinguere tessuto tumorale residuo da fibrosi post-operatoria o post-radioterapia.
- **Pazienti con allergia al mezzo di contrasto iodato**
 - Alternativa alla TC in pazienti con insufficienza renale o allergie.

Tecnica d'esame:

- **Sequenze utili:**
 - **T1 e T2 pesate** → Per identificare la natura della massa.
- **T2 con soppressione del grasso** → Per distinguere il tessuto adiposo e migliorare la definizione delle componenti mixoidi.
 - **Diffusione (DWI)** → Utile per differenziare recidiva tumorale da fibrosi.
 - **Contrast enhanced MRI (Gd-DTPA)** → Per valutare l'angiogenesi e l'eventuale necrosi.

N.B.

La risonanza magnetica cerebrale dovrebbe essere proposta nei casi di sarcoma alveolare, sarcoma a cellule chiare e angiosarcoma.

La risonanza magnetica addominale o spinale è raccomandata per i pazienti con allergia al mezzo di contrasto iodato, per valutare meglio il coinvolgimento pelvico o l'estensione tumorale nei forami neurali quando non è chiara alla TC.

NOTE ALLA REFERTAZIONE

I radiologi dovrebbero descrivere la localizzazione del tumore, le dimensioni nei tre piani spaziali, la

multifocalità, l'infiltrazione e l'effetto massa sulle altre strutture anatomiche limitrofe e sui vasi. E' importante altresì valutare i rapporti anatomici con le strutture nervose e vascolari, la colonna vertebrale, nonché la presenza di contenuto adiposo, mixoide, necrotico ed emorragico.

3) Trattamento

A. Malattia localizzata e localmente avanza resecabile

- **CHIRURGIA:**

La chirurgia è il trattamento primario dei sarcomi retroperitoneali localizzati o localmente avanzati resecabili. L'asportazione chirurgica dei sarcomi retroperitoneale presuppone una grande esperienza tecnica e di strategia intraoperatoria; pertanto fondamentale è la centralizzazione del trattamento in centri ad alto

volume. A volte (a seconda dell'esperienza chirurgica) potrebbe essere richiesta la partecipazione di altre equipe specialistiche (urologi, chirurghi vascolari, chirurghi toracici, etc).

La chirurgia deve essere radicale. La marginalità deve essere per quanto possibile evitata o limitata, soprattutto nelle forme a grading basso o intermedio e bassa potenzialità metastatica dove l'atto chirurgico è determinante sulla prognosi.

La radicalità del primo intervento è un fattore prognostico per il decorso della malattia.

La resezione di organi vicini è *accettata* nel caso di infiltrazione diretta o sospetta tale.

- **RADIOTERAPIA:**

- **La radioterapia preoperatoria** è da considerare in alcune istologie selezionate: un migliore controllo locale è stato osservato nel liposarcoma ben differenziato e dedifferenziato di grado intermedio, mentre nessun effetto neanche come trend è stato visto nei liposarcomi dedifferenziati ad alto grado (G3) o nei leiomiomasarcomi. Le indicazioni preferenziali sono l'impossibilità di ottenere margini adeguati alla chirurgia. Per tutti i restanti tipi di sarcoma che possono insorgere nel retroperitoneo, come MPNST o SFT, i dati disponibili sul valore della RT preoperatoria sono molto limitati. Studi retrospettivi che hanno esaminato la RT perioperatoria suggeriscono che la combinazione di RT con intervento chirurgico sia associata a un rischio ridotto di fallimenti locali, specialmente nei pazienti che hanno margini di resezione meno favorevoli e in quelli che hanno un conteggio mitotico elevato. E' pertanto auspicabile che la scelta sia discussa in ambito multidisciplinare.

Il razionale di una radioterapia preoperatoria usando tecniche ad intensità modulata (IMRT) con controllo delle immagini (IGRT) è di irradiare una malattia macroscopica anziché irradiare un volume virtuale riabilitato da organi critici (OARs) e tessuti sani precedentemente dislocati dalla lesione tumorale. Inoltre in questo tipo di approccio le dosi da somministrare, inferiori circa del 20% rispetto a quelle di un eventuale tempo postoperatorio, aumentano ulteriormente le possibilità di risparmio degli OARs ed il contenimento conseguente delle tossicità acute e tardive.

Per quanto la radioterapia da sola rappresenti lo standard come trattamento neoadiuvante, può essere proposto un approccio integrato di chemioradioterapia concomitante, gravato da maggiori tossicità acute, nel contesto di studi clinici e/o scelte condivise con il paziente in base a specifiche caratteristiche clinico-istologiche.

L'approccio neo-adiuvante non modifica in nessun caso l'estensione della resezione successiva.

Le dosi consigliate sono pari a 50 Gy all'intero **Planning Target Volume (PTV)**, ottenuto:

- dall'espansione del GTV (GTV: Gross Tumor Volume), costituito dalla malattia macroscopica valutabile con l'imaging radiologico, ad ottenere il Clinical Target Volume (CTV). I margini, necessari a coprire il rischio di malattia microscopica perilesionale (non è, infatti, in genere raccomandata irradiazione profilattica di regioni linfonodali), vanno definiti in base a dati clinici in modo personalizzato, e sono compresi in modo anisotropico

tra 0.3 e 2 cm;

- dalla espansione del CTV a PTV con ulteriori margini, definiti in funzione dei dati di set-up sviluppati presso ogni centro radioterapico e delle modalità di simulazione (TC 4D con definizione di ITV nel caso di lesioni caratterizzate da importante mobilità con gli atti respiratori). La disponibilità di tecniche di IGRT può consentire l'utilizzo di margini più stretti CTV-PTV.

- **La radioterapia postoperatoria**, eseguita nel tentativo di aumentare il controllo locale, presenta importanti problematiche. Infatti il trattamento dovrebbe comprendere vaste aree anatomiche riabitate da anse intestinali dopo resezione della neoplasia, con rischio di danni attinici severi. Pur non essendo mai stata studiata formalmente, se pure impiegata in passato abbastanza diffusamente, la radioterapia postoperatoria non dovrebbe essere presa in considerazione per ridurre il rischio di

recidiva locale di sarcoma del retroperitoneo salvo casi particolari e su volumi limitati. Inoltre è possibile considerare uno stretto follow up per una possibile e tempestiva radioterapia neoadiuvante in caso di recidiva localizzata.

L'impiego della radioterapia intraoperatoria (IORT) per migliorare il controllo locale della malattia grazie ad una dose escalation può essere considerato preferibilmente in associazione alla radioterapia preoperatoria. L'efficacia di questa procedura è sostenuta da studi retrospettivi, in assenza di studi clinici controllati, ed è una tecnica ad oggi poco diffusa per la sua complessità. La radioterapia postoperatoria è eseguita preferibilmente con posizionamento intraoperatorio di clips chirurgiche per favorire il contouring ottimale del letto operatorio. Si precisa che la radioterapia postoperatoria non può sostituire una chirurgia non adeguata.

Dosi radioterapiche:

50 Gy + eventuale sovradosaggio: 16-18 Gy per malattia microscopica e 20-26 Gy per residuo macroscopico, in funzione delle possibilità di rispettare vincoli di dose sui tessuti sani.

• **CHEMIOTERAPIA:**

Non vi sono attualmente evidenze derivanti da studi randomizzati sull'indicazione a chemioterapia neoadiuvante.

Uno studio italiano di combinazione di radioterapia e chemioterapia con ifosfamide in infusione continua in fase preoperatoria che ha dimostrato una qualche attività, specialmente nel sottogruppo dei liposarcomi. Tale schema è quindi ad oggi proponibile, previa discussione multidisciplinare, in situazioni cliniche selezionate all'interno di studi clinici per migliorare la qualità della chirurgia.

Vi è consenso nell'affermare che in generale tali trattamenti preoperatori andrebbero effettuati all'interno di studi clinici.

E' attualmente attivo il reclutamento nel STRASS2 Trial, che prevede la randomizzazione a trattamento neoadiuvante nell'istologia liposarcoma dedifferenziato G3 e leiomiomasarcoma (ifosfamide-epirubicina/doxorubicina-dacarbazina) seguita da chirurgia vs chirurgia esclusiva.

Gli studi randomizzati sull'attività della chemioterapia adiuvante includevano solo una minima quota di pazienti affetti da sarcomi retroperitoneali. Non esistono pertanto evidenze specifiche di efficacia del trattamento adiuvante in questo setting di malattia.

Nonostante l'assenza di evidenze, stante i bias di selezione degli studi, in casi selezionati di pazienti operati per sarcomi con elevato rischio metastatico, istotipi ad alto grado e potenzialmente chemio sensibili, dopo discussione in ambito multidisciplinare e condivisione con il paziente, può essere presa in considerazione una chemioterapia adiuvante (antracicline +/- ifosfamide o dacarbazina in istotipi selezionati). In ogni caso trattamenti adiuvanti (chemioterapia o radioterapia) non trovano indicazione per sanare una chirurgia non radicale.

B. Malattia localmente avanzata non resecabile

• RADIOTERAPIA

Non vi è consenso sulla modalità né sulle schedule ottimali di radioterapia.

Vi sono esperienze con IORT, brachiterapia, nonché particelle pesanti (protoni e ioni carbonio). Questi ultimi hanno avuto risultati soddisfacenti, soprattutto in sedi di difficile accesso chirurgico.

Si possono proporre le seguenti schedule di radioterapia:

- un trattamento sequenziale con dose di 54 Gy seguita da sovradosaggio sino a DFT 60-66 Gy
- 45-50 Gy in 25-28 frazioni all'intero Planning Target Volume (PTV) con un boost simultaneo integrato e Dose complessiva di 57.5 in 25 frazioni sui margini ad alto rischio.

• CHEMIOTERAPIA

In assenza di indicazione chirurgica è proponibile l'avvio di una chemioterapia sistemica analogamente alla malattia metastatica. Tale approccio terapeutico può, in caso di risposta clinica e radiologica, portare ad una eventuale ridiscussione del caso clinico in ambito multidisciplinare per valutare eventuale eradicazione chirurgica.

• CHIRURGIA

In pazienti selezionati in cui l'utilizzo di un trattamento preoperatorio abbia consentito l'ottenimento della resecabilità con margini adeguati la chirurgia potrebbe essere eseguita possibilmente con intenti radicali.

Una chirurgia palliativa può essere presa in considerazione per il controllo dei sintomi e delle lesioni a più rapida crescita in un quadro di trattamento multidisciplinare di malattia non resecabile.

C. Malattia metastatica

• CHIRURGIA:

Una chirurgia palliativa può essere presa in considerazione per il controllo dei sintomi nel contesto di un trattamento multidisciplinare.

• RADIOTERAPIA

-Malattia oligometastatica: La stereotassi (SRS -SBRT) è comunemente usata per trattare tumori che coinvolgono polmoni, fegato, ossa, linfonodi e altri siti anatomici in pazienti con malattia oligometastatica, oligoricorrente od oligoprogressiva con altri siti di malattia stabili o controllati da terapia sistemica oppure

pazienti che necessitano di trattamento all'interno di un campo precedentemente irradiato. Le dosi e volumi sono definiti da un radioterapista dedicato a seconda del sito e del volume di malattia da trattare.

La discussione multidisciplinare può aiutare a identificare i pazienti che possono trarre beneficio da questo approccio

-Malattia multimetastatica: La radioterapia, in questo setting di pazienti, ha finalità palliativa in presenza di sintomi che impattano negativamente sulla qualità di vita .

• CHEMIOTERAPIA

Giunti alla fase di inoperabilità o di fronte a plurime recidive, è possibile pianificare una chemioterapia palliativa con schemi basati su antracicline.

Schemi di combinazione doxorubicina ed ifosfamide trovano indicazione nei pazienti con adeguato performance, tenendo conto di età e comorbidità, per cercare di ottenere un miglior controllo di malattia. Lo studio pubblicato nel 2014 da Judson et al ha infatti dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in PFS e risposte obiettive dalla combinazione di ifosfamide e doxorubicina vs doxorubicina in monoterapia.

Lo studio retrospettivo dell'EORTC pubblicato nel 2020 (D'Ambrosio et al.) ha dimostrato vantaggio in PFS e ORR dall'utilizzo di doxorubicina-dacarbazina vs doxorubicina+/- ifosfamide nell'istologia leiomioma sarcoma.

L'associazione doxorubicina-dacarbazina può inoltre essere presa in considerazione nell'istologia tumore fibroso solitario sulla base di evidenze precliniche o retrospettive (Stacchiotti et al.)

Dopo il fallimento della prima linea chemioterapica è necessario valutare un trattamento sistemico di seconda linea basata sull'istotipo:

- Sarcomi a differenziazione adipocitaria: trabectedina, ifosfamide, dacarbazina ed eribulina;
- leiomioma sarcoma: gemcitabina, trabectedina, pazopanib.

Riveste inoltre un ruolo cruciale il precoce avvio delle cure simultanee per la gestione dei sintomi relati alla malattia.

D. Malattia recidiva

Nei sarcomi retroperitoneali recidivi l'infiltrazione viscerale è frequente, come pure la multifocalità. I fattori prognostici più accreditati sono l'istotipo, il grading istologico, la dimensione e la sede della recidiva. Rilevante è inoltre l'intervallo tra la chirurgia e la comparsa della recidiva. La percentuale di recidive post chirurgiche è in questi casi maggiore rispetto alla malattia primitiva, anche se la sopravvivenza globale può non esserne influenzata.

4. Follow up

Varia in base a **grado e rischio di recidiva/metastasi**:

Grado di rischio	Primi 2-3 anni	Dal 4° al 5° anno	Dopo il 5° anno
Basso rischio (G1, <5 cm, margini negativi)	TC/RM ogni 6-12 mesi	TC/RM annuale	Valutazione caso per caso
Alto rischio (G2-G3, >5 cm, margini incerti o positivi)	TC/RM ogni 3-6 mesi	TC/RM ogni 6-12 mesi	Annuale o personalizzato

I sarcomi a basso grado possono recidivare tardivamente, quindi il follow-up può essere prolungato anche oltre i 10 anni.

Bibliografia:

- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Soft Tissue Sarcoma Version 5.2024, March 10, 2025
- AIOM Linee guida SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI E GIST Edizione 2024
- Trans-Atlantic RPS Working Group. Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol.* 2015 Jan;22(1):256-63.
- Trans-Atlantic RPS Working Group. Management of Recurrent Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: A Consensus Approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol.* 2016 Oct;23(11):3531-3540.
- Bonvalot S, Gronchi A, Le Péchoux C, et al. Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(10):1366-77
- Baumann BC, De Amorim Bernstein K, DeLaney TF, et al. Multi-institutional analysis of stereotactic body radiotherapy for sarcoma pulmonary metastases: high rates of local control with favorable toxicity. *J Surg Oncol* 2020;122:877-883
- Navarria P, Baldaccini D, Clerici E, et al. Stereotactic body radiation therapy or lung metastases from sarcoma in oligometastatic patients: A phase 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022;114:762-770.
- Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. European Organisation and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Apr;15(4):415-23.
- D'Ambrosio L, Touati N, Blay JY, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Doxorubicin plus dacarbazine, doxorubicin plus ifosfamide, or doxorubicin alone as a first-line treatment for advanced leiomyosarcoma: A propensity score matching analysis from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Cancer.* 2020 Jun 1;126(11):2637-2647.
- Stacchiotti S, Tortoreto M, Bozzi F, et al. Dacarbazine in solitary fibrous tumor: a case series analysis and preclinical evidence vis-a-vis temozolomide and antiangiogenics. *Clin Cancer Res.* 2013 Sep 15;19(18):5192-201.