

I tumori desmoidi intra-addominali: una patologia rara, ma importante

L. ROSATO, G. MONDINI, M. SERBELLONI, P. BERTONE, R. ORLASSINO¹, D. COSSAVELLA

RIASSUNTO: I tumori desmoidi intra-addominali: una patologia rara, ma importante.

L. ROSATO, G. MONDINI, M. SERBELLONI, P. BERTONE, R. ORLASSINO, D. COSSAVELLA

I tumori desmoidi sono rare neoplasie benigne, con elevata tendenza alla recidiva locale, classificabili in forme extra- e intra-addominali (fibromatosi mesenteriche).

Complessivamente sono stati trattati nel nostro Dipartimento, tra il 1997 ed il 2006, 8 pazienti con tumori desmoidi, di cui sei (3 uomini e 3 donne) affetti da localizzazioni extraddominali e quindi sottoposti ad exeresi radicale. In due casi il tumore desmoide era intra-addominale: un uomo di 55 anni, ricoverato per addome acuto, e sottoposto in urgenza ad asportazione di una formazione ascessualizzata inglobante un'ansa digiunale incarcerata, a circa un metro dal Treitz; nel secondo caso, un uomo di 52 anni è stato sottoposto, in elezione, ad asportazione di una neoformazione capsulata del piccolo omento responsabile di una sintomatologia dolorosa addominale gravativa. In entrambi i casi la diagnosi istologica è stata di fibromatosi mesenterica.

Il trattamento chirurgico dei tumori desmoidi deve tendere alla exeresi radicale per evitare le recidive (25-65%); proprio queste hanno stimolato la ricerca di altri tipi di trattamento, poiché il reintervento, di per sé, può essere un fattore favorente la recidiva. Sono stati indagati: la radioterapia, con buoni risultati nel 79-96% dei casi; l'utilizzo della terapia ormonale antiestrogena, con successo nel 51%; il tamoxifene ad alte dosi, che sembra ottenere stabilizzazione nelle forme non resecabili; l'uso di FANS, in associazione a tamoxifene e chemioterapia. Risultati conclusivi sull'efficacia di questi trattamenti non sono disponibili per la rarità dei tumori desmoidi anche nei maggiori Centri.

SUMMARY: Intra-abdominal desmoid tumors: rare but important disease.

L. ROSATO, G. MONDINI, M. SERBELLONI, P. BERTONE, R. ORLASSINO, D. COSSAVELLA

Desmoid tumors are rare benign neoplasms with high tendency to local recurrence, and they can be divided into extra- and intra-abdominal types (mesenteric fibromatosis).

Eight cases have been treated in our Department from 1997 to 2006. Six patients (3 men and 3 women) affected by extra-abdominal desmoid tumors have been treated with radical excision. In two patients desmoid was intra-abdominal: 1) a 55 years old man admitted for acute abdomen and submitted, in emergency, to a laparotomy with excision of a mesenteric abscess including a jejunal loop at about one meter from Treitz; 2) 52 years old man, submitted to an elective excision of a capsulated neoplasm of the little omentum, which had caused an oppressive abdominal pain. In both cases the histological diagnosis has been desmoid tumor.

Surgical treatment of desmoid tumors must aim at radical excision to avoid frequent recurrences (25-65%); these have stimulated the research of other kinds of treatments, since a new surgical operation itself can lead to a further recurrence. Radiotherapy has been investigated with results in 79-96% of cases, antiestrogenic therapy has been used with success in 51% of patients, and high dose tamoxifen seemed to obtain a stable disease in non operable cases. Non steroidal anti-inflammatory drugs have been experimented in association with tamoxifen and chemotherapy. Conclusive results on the efficacy of these treatments have not been obtained yet, because of the rarity of the desmoid tumors even in greater Centres.

KEY WORDS: Tumori desmoidi - Fibromatosi mesenterica - Desmoidi intra-addominali - Desmoidi extra-addominali.
Desmoid tumors - Mesenteric fibromatosis - Intra-abdominal desmoid - Extra-abdominal desmoid.

Premessa

I tumori desmoidi rappresentano una rara neoplasia istologicamente benigna, ma che ha importanti risvolti clinici e terapeutici in quanto può recidivare localmente, senza comunque assumere caratteri francamente maligni (1).

Ospedale di Ivrea, TO
Dipartimento di Chirurgia
¹ Unità di Anatomia Patologica

© Copyright 2007, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Queste neoplasie, note anche come fibromatosi aggressive, possono essere extra-addominali (desmoidi fasciali) o intra-addominali.

I desmoidi fasciali nella forma superficiale, altresì nota come fibromatosi di Dupuytren, presentano una crescita lenta, sono in genere di piccole dimensioni e raramente interessano i piani profondi, mentre nella forma profonda possono avere una crescita rapida raggiungendo notevoli dimensioni e hanno un alto tasso di recidiva.

Tra tutti i desmoidi la sede più comune (90%) è quella extra-addominale, localizzata nella metà dei casi nelle aponeurosi della muscolatura degli arti e del torace e nell'altra metà a livello delle fasce muscolari addominali; le forme intra-addominali rappresentano meno del 10% dei casi totali.

Questi tumori sono per lo più sporadici, ma nel 2% dei casi si associano a mutazioni genetiche come nella sindrome di Gardner, con fibromatosi extra- e intra-addominale diffusa e poliposi adenomatosa familiare (FAP) (2). La fibromatosi mesenterica è la forma più aggressiva con un'elevata tendenza alla recidiva, pur senza capacità metastatizzante (1,3).

Rivisitando la nostra casistica di tumori desmoidi, due casi a localizzazione intra-addominale ci hanno dato l'occasione per analizzare le problematiche clinico-diagnostiche e terapeutiche legate a questo tipo di neoplasia.

Pazienti e metodi

Dal 1997 al 2006 sono giunti alla nostra osservazione 8 pazienti affetti da tumore desmoide. Sei, tre uomini e tre donne, presentavano una localizzazione extra-addominale: uno del cavo ascellare sinistro, uno del braccio destro, uno della parete toracica dorsale, due della parete addominale in fossa iliaca destra e sinistra, uno della coscia. Tutti i pazienti lamentavano una sintomatologia legata soprattutto all'effetto massa della tumefazione neoplastica e sono stati trattati mediante exeresi della lesione. L'età media era di 50 anni (range 27-76).

Due pazienti, entrambi uomini, erano affetti da fibromatosi mesenterica, ovvero presentavano una localizzazione intra-addominale.

Caso n. 1

Uomo di 55 anni, affetto da cardiopatia ischemica, trattata con angioplastica e stent tre anni prima, e da esiti di aneurisma dell'aorta addominale, trattato con by-pass aorto-bifemorale sempre tre anni prima. Da circa un anno lamentava saltuari dolori generalizzati addominali, con nausea e che regredivano spontaneamente. Da alcuni giorni intensi dolori addominali di tipo colico, localizzati soprattutto in mesogastrio, iperpiressia e alvo chiuso alle feci, ma libero ai gas.

Giunto in ambulanza in Pronto Soccorso, si presenta sudato e molto sofferente. All'esame obiettivo l'addome è piano, dolente diffusamente alla palpazione con contrattura da difesa in mesogastrio, ove si apprezza una tumefazione a margini sfumati, di consistenza duro-elastica, molto dolente. La TC dell'addome evidenzia un disomogeneo tessuto patologico intraperitoneale mesogastrico, grossolanamente sferico, di circa 6 cm di diametro totale, circon-



Fig. 1 - TC: tumore desmoide intra-addominale (caso n. 1).

dato da un'ansa ileale a semiloop (Fig. 1). Gli esami ematochimici evidenziano una spiccata leucocitosi (18.000 globuli bianchi) con neutrofilia.

Posta la diagnosi di addome acuto, previa adeguata informazione si acquisisce dal paziente il consenso all'intervento chirurgico urgente di laparotomia esplorativa. In sala operatoria viene effettuata la profilassi con eparina a basso peso molecolare e 2 g di cefalosporina endovena. Aperto il peritoneo, si reperta un quadro di peritonite diffusa con secrezione sierocorpuscolata libera in addome e sospetta adenite della radice del mesentere, ascessualizzata, con occlusione intestinale da ansa digiunale incarcerata nell'ascesso. I rimanenti visceri endoaddominali appaiono normali. Dopo accurato lavaggio della cavità peritoneale, si resecta con suturatrice meccanica GIA un tratto di digiuno a circa 1 metro dal Treitz con relativa porzione di meso includente la tumefazione ascessualizzata e perforata. Ricanalizzazione latero-laterale isoperistaltica manuale.

Caso n. 2

Uomo di 52 anni, senza precedenti anamnestici degni di nota. Da alcuni mesi lamentava saltuari dolori di tipo gravativo localizzati in ipocondrio destro, epigastrio e mesogastrio.

Non iperpiressia, non vomito né nausea. Alvo e minzione regolari. La coloscopia e la gastroscopia avevano evidenziato un reperto normale. L'ecografia documentava una neoformazione addominale a margini policiclici e struttura solida, prevalentemente ipoecogena, del diametro massimo di 10 cm, di probabile pertinenza retroperitoneale epigastrica. La TC confermava sostanzialmente il reperto ecografico. Gli esami ematochimici di routine erano nella norma. Ricoverato in elezione, l'esame obiettivo evidenzia l'addome piano, modicamente dolente alla palpazione profonda in ipocondrio destro e mesogastrio ove si apprezza una tumefazione non delimitabile rispetto al fegato, a margini sfumati, di consistenza duro-elastica.

Previo adeguata informazione, si acquisisce dal paziente il consenso all'intervento chirurgico di laparotomia. In sala operatoria viene effettuata la profilassi con eparina calcica e 2 g di cefalosporina endovena. Aperto il peritoneo, si reperta una tumefazione, capsulata, che sembra avere origine dal piccolo epiploon e che aderisce con la sua capsula in modo lasso alla sierosa della piccola curva gastrica, mantenendo un netto piano di clivaggio. I rimanenti visceri endoaddominali appaiono normali. Si asporta la tumefazione unitamente a tutto il piccolo omento.

Risultati

Nei sei casi di tumore extra-addominale l'exeresi della lesione è stata radicale. Il tumore più piccolo misurava 1,5 cm di diametro ed era localizzato nell'arto superiore, il più voluminoso (13 cm) era localizzato nel cavo ascellare. La diagnosi definitiva è stata possibile con l'esame istologico sul pezzo operatorio. Il follow-up medio è stato di 4 anni (range 1-9), durante i quali non si sono verificate recidive.

Nei due casi a localizzazione intra-addominale, il primo paziente si è canalizzato ai gas in 3^a giornata, alle feci in 5^a ed è stato dimesso in 7^a, il secondo paziente si è canalizzato ai gas in 3^a giornata, alle feci in 4^a ed è stato dimesso in 6^a. Non si sono verificate complicanze.

La diagnosi istologica e immunoistochimica è stata di fibromatosi mesenterica (vimentina, actina-muscolo liscio e CD117/c-kit positivi; desmina, CD34 e S-100 negativi; indice di attività proliferativa valutato mediante anticorpo anti-Ki 67 <5%). Convalescenza regolare. A distanza di un anno nel primo caso e di 7 anni nel secondo i pazienti sono liberi da malattia.

Discussione

I tumori desmoidi sono rare neoplasie mesenchimali benigne con un'incidenza nella popolazione generale fra i 2.4 e i 4.3 casi per milione di soggetti per anno (4).

Vengono suddivisi in extra-addominali, che interessano la fascia muscolare del tronco e degli arti, e intra-addominali che originano dal retroperitoneo o dai foglietti mesenteriali (5).

I desmoidi extra-addominali o fasciali trovano, di solito, un adeguato trattamento nell'asportazione chirurgica e l'eventuale recidiva non comporta rilevanti problemi terapeutici, tenuto conto che il tasso di recidiva dipende dalla sede e dai margini di resezione (6).

I desmoidi intra-addominali (o fibromatosi mesenterica) rappresentano lo 0,03% di tutti i tumori e rimangono, comunque, i più frequenti del mesentere. Di solito sono forme sporadiche, talvolta secondarie ad alte dosi di radiazioni ionizzanti, a pregressi interventi di chirurgia addominale o a stimolazione estrogenica. Raramente, nel 2% dei casi, si tratta di forme associate a malformazioni genetiche, quali la sindrome di Gardner e la FAP (7).

Sebbene siano benigni dal punto di vista istologico, i desmoidi possono avere un comportamento aggressivo dovuto alla loro tendenza alla recidiva e all'infiltrazione locale, ma senza capacità metastatizzante. Nella localizzazione intra-addominale, a causa della possibile infiltrazione delle strutture anatomiche, si possono determinare importanti complicanze, quali

l'occlusione, l'ischemia e la perforazione intestinale, l'idronefrosi, la rottura dell'aorta.

L'intervento chirurgico, non sempre facile a realizzarsi per la frequente localizzazione alla radice del mesentere, deve tendere alla asportazione completa della massa con un margine adeguato di tessuto sano perilesionale per ridurre al minimo il rischio di recidiva, che è riferita fra il 25 e il 65% (8).

Particolare attenzione deve essere posta nella diagnosi differenziale fra i tumori desmoidi intra-addominali e i tumori stromali gastrointestinali (GIST). Le caratteristiche biologiche, cliniche e prognostiche sono differenti, essendo più sfavorevoli per i GIST, ma la sede di insorgenza e le modalità di crescita possono determinare importanti dubbi diagnostici (9). Per molto tempo ci si è basati sull'espressione da parte delle cellule neoplastiche dei GIST degli anticorpi anti-CD117, però questo tipo di marcatore è spesso espresso anche dalle cellule dei tumori desmoidi. La valutazione di altri marcatori, quali il CD34, l'actina e la desmina ha una maggiore utilità nella diagnosi differenziale, considerando che la loro espressione manca nella fibromatosi. Alcuni Autori sostengono che le indagini immunoistochimiche non siano comunque sufficienti per discriminare completamente tra GIST e tumore desmoide e che i risultati devono essere interpretati considerando caratteristiche morfologiche, cliniche e prognostiche di queste due forme neoplastiche (9).

L'indagine strumentale di primaria importanza nella diagnosi di queste lesioni è l'ecografia dell'addome, che permette di evidenziare una massa solida ipoecogena, a margini irregolari, senza degenerazione necrotica. L'approfondimento radiologico mediante TC addominale evidenzia la presenza di una massa ipodensa, senza un particolare *enhancement* contrastografico (7). Per quanto la patologia possa essere sospettata preoperatoriamente, l'unico modo per poter giungere ad una diagnosi sicura di tumore desmoide rimane l'esame istologico e l'immunoistochimica della lesione asportata.

Nei nostri due casi di fibromatosi mesenteriale il quadro clinico d'esordio era simile, con dolori addominali vaghi da molti mesi, ma l'evoluzione è stata del tutto diversa. Il primo paziente si è presentato con un quadro di addome acuto da occlusione intestinale e peritonite diffusa per l'ascensualizzazione della neoformazione. Nel secondo caso, invece, l'effetto massa sui visceri ha imposto l'approfondimento diagnostico che ha permesso di individuare la tumefazione intra-addominale. La diagnosi è stata posta dall'anatomopatologo. L'evoluzione clinica è stata favorevole e sovrapponibile in entrambi i casi.

Il follow-up di questi pazienti è molto importante e va effettuato con un esame ecografico annuale; infat-

ti, il comportamento aggressivo di questi tumori è testimoniato dall'alto tasso di recidiva, che varia dal 60 all'85% (10), ma è comunque condizionato dalla radicalità chirurgica (4).

Il trauma dell'intervento chirurgico per il trattamento delle recidive è considerato tra le cause che possono innescare la crescita tumorale e, perciò, si ritiene opportuno reintervenire solo in caso di complicanze determinate dalla massa tumorale, quali per esempio l'occlusione intestinale o la stenosi ureterale (7).

Gli insoddisfacenti risultati talvolta ottenuti con la sola resezione chirurgica hanno fatto porre l'attenzione sulla ricerca di nuovi tipi di trattamento. La radioterapia sembra dare un buon controllo delle recidive con un successo riferito fra il 79 e il 96% dei casi (11), tanto che alcuni Autori la considerano un trattamento utile sia come completamento dell'atto chirurgico sia come unica terapia per ottenere una regressione o una stabilizzazione della malattia (12). Altri considerano la radioterapia una procedura da utilizzare solo se il rischio di recidiva o la morbilità dell'eventuale reintervento sono alti (13).

L'espressione di recettori per gli estrogeni sulle cellule di questi tumori ha fatto sì che la terapia ormonale antiestrogenica sia considerata una ulteriore possibilità terapeutica, con una risposta positiva nel 51% dei casi. Il meccanismo di azione degli ormoni non è del tutto chiaro, ma è probabile che dipenda dall'induzione del TGF- β (14, 15). È stata, comunque, evidenziata una risposta positiva al trattamento ormonale anche in soggetti nei quali non erano stati osservati recettori per gli estrogeni (16). I pazienti trattati con tamoxifene ad alte dosi (120 mg/die) hanno avuto una

buona stabilizzazione del tumore. È possibile che l'uso di questo farmaco possa essere considerato un trattamento utile nelle forme neoplastiche non resecabili (17).

Altri autori hanno riferito di esperienze positive con i FANS, usati da soli o in associazione con tamoxifene o con chemioterapia (18,19).

Conclusioni

I tumori desmoidi intra-addominali sono neoplasie benigne che, però, possono mostrare caratteristiche di aggressività, quali l'infiltrazione locale e la spiccata tendenza alla recidiva; in ogni caso la loro crescita può determinare importanti problemi clinici legati alla compressione degli organi addominali.

Il trattamento di scelta rimane l'ampia resezione chirurgica della lesione con asportazione di tessuto sano perilesionale, qualora questa sia possibile, per evitare le recidive.

Il follow-up mira ad individuare la ripresa di malattia, ma un reintervento è indicato soltanto in caso di manifestazioni cliniche compressive intra-addominali, in quanto anche la manipolazione chirurgica è considerata un importante fattore di stimolo iperplasiogeno.

Eventuali trattamenti conservativi adiuvanti, quali la radioterapia, la terapia ormonale o con FANS, possono essere utilizzati nelle forme non completamente resecabili, ma la loro efficacia è ancora oggi oggetto di studio anche a causa della rarità dei casi, persino nei maggiori Centri oncologici (20).

Bibliografia

1. Goda F, Matsushita K, Kuwabara H, Usuki H, Maeba T, Maeta H. Recurrent mesenteric desmoid tumors with multiple peritoneal dissemination: a case report and review of desmoid in Japan. *Hepatogastroenterology* 1999; 46:2891-3.
2. Townsend CM, Beauchamp D, Evers BM, Mattox KL. In Sabiston, *Textbook of Surgery, 17th Edition-The Biological Basis of Modern Surgical Practice* 2004; 14: 323-24.
3. Burke AP, Sobin LH, Shekitka KM, Federspiel BH, Helwing EB. Intra-abdominal fibromatosis. A pathologic analysis of 130 tumors with comparison of clinical subgroups. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 335-341.
4. Dalen M, Bergh P, Gunterberger B. Desmoid tumors: a clinical review of 30 patients with more than 20 years' follow-up. *Acta Orthop Scand* 2003; 74: 455-459.
5. Weiss SW, Goldblum JR. Fibromatoses. In: Enzinger FM and Weiss SW (Eds) *Soft Tissue Tumors* 4th ed. St. Louis, Mosby, 2001, pp. 309-46.
6. Papagelopoulos PJ, Mavrogenis AF, Mitsiokapa EA, Papatheva KT, Galanis EC, Soucacos PN. Current trends in the management of extra-abdominal desmoid tumours. *World J Surg Oncol* 2006; 4: 21-3.
7. Colombo P, Rahal D, Grizzi F, Quagliuolo V, Roncalli M. Localized intra-abdominal fibromatosis of the small bowel mimicking a gastrointestinal stromal tumor: a case report. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5226-8.
8. Ferenc T, Sygut J, Kopczynski J, Mayer M, Latos-Bielenska A, Dziki A, Kulig A. Aggressive fibromatosis (desmoid tumors): definition, occurrence, pathology, diagnostic problems, clinical behaviour, genetic background. *Pol J Pathol* 2006; 57: 5-15.
9. Perenze B, Potì O, Margotta A, Rega D, Marrano N, Minni F. La fibromatosi mesenterica. *Chir Ital* 2005; 57: 717-22.
10. Chao AS, Lai CH, Hsueh S, Chen CS, Yang YC, Soong YK. Successful treatment of recurrent pelvic desmoid tumor with tamoxifen. *Hum Reprod* 2000; 15: 311-3.
11. McCollough W, Parsons J, van der Griend R, Enneking W, Heare T. Radiation therapy for aggressive fibromatosis: the

- experience at the University of Florida. *J Bone Joint Surg Am* 1991; 73: 717-25.
12. Merchant T, Nguyen D, Walter A, Pappo A, Kun L, Rao B. Long-term results with radiation therapy for pediatric desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 1267-71.
 13. Sharma V, Chetty DN, Donde B, Mohiuddin M, Giraud A, Nayler S. Aggressive fibromatosis: impact of prognostic variables on management. *S Afr J Surg* 2006; 44: 6-11.
 14. Wilcken N, Tatteshall MH. Endocrine therapy for desmoid tumors. *Cancer* 1991; 68:1384-8.
 15. Deyrup AT, Tretiakova M, Montag AG. Estrogen receptor-beta expression in extra-abdominal fibromatoses: an analysis of 40 cases. *Cancer* 2006; 106: 208-13.
 16. Sorensen A, Keller J, Nielsen OS, Jensen OM. Treatment of aggressive fibromatosis: a retrospective study of 72 patients followed for 1-27 years. *Acta Orthop Scand* 2002; 73:213-9.
 17. Gwynne-Jones DP, Theis JC, Jeffery AK. Long-term follow-up of a recurrent multifocal desmoid tumor treated with tamoxifen: a case report. *J Orthop Surg* 2005; 13: 174-7.
 18. Hansmann A, Adolph C, Vogel T, Unger A, Moeslein G. High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. *Cancer* 2004; 100: 612-20.
 19. Janinis J, Patriki M, Vini L, Aravantinos G, Whelan JS. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. *Ann Oncol* 2003; 14: 181-90.
 20. Fallen T, Wilson M, Morlan B, Lindor NM. Desmoid tumors: a characterization of patients seen at Mayo Clinic 1976-1999. *Fam Cancer* 2006; 5: 191-4.
-