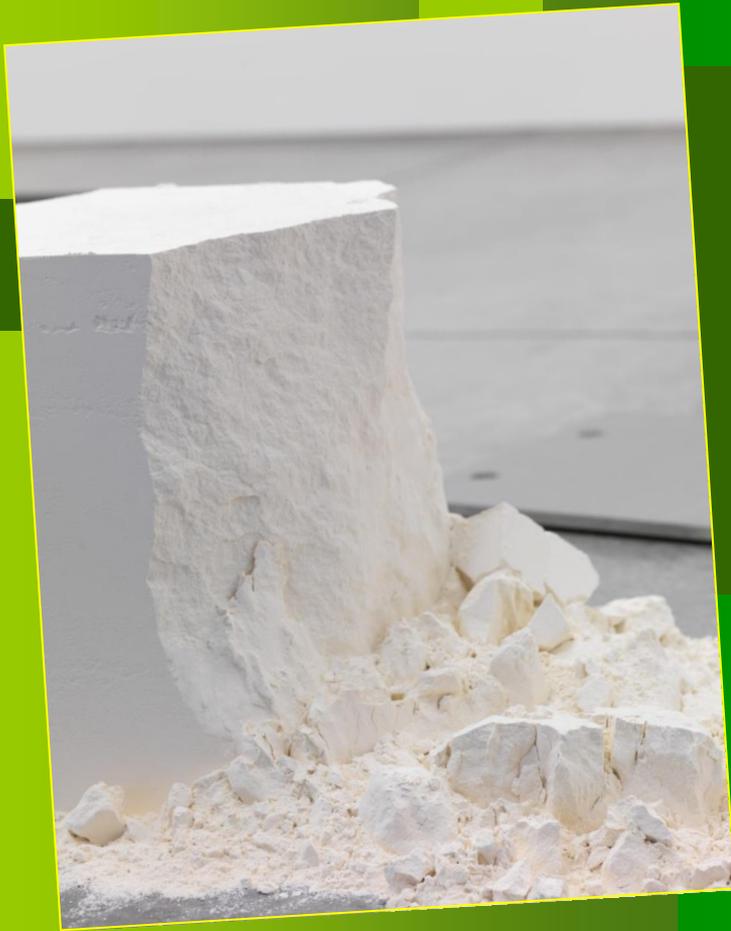


Università degli Studi di Ferrara
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Anno Accademico 2015-2016

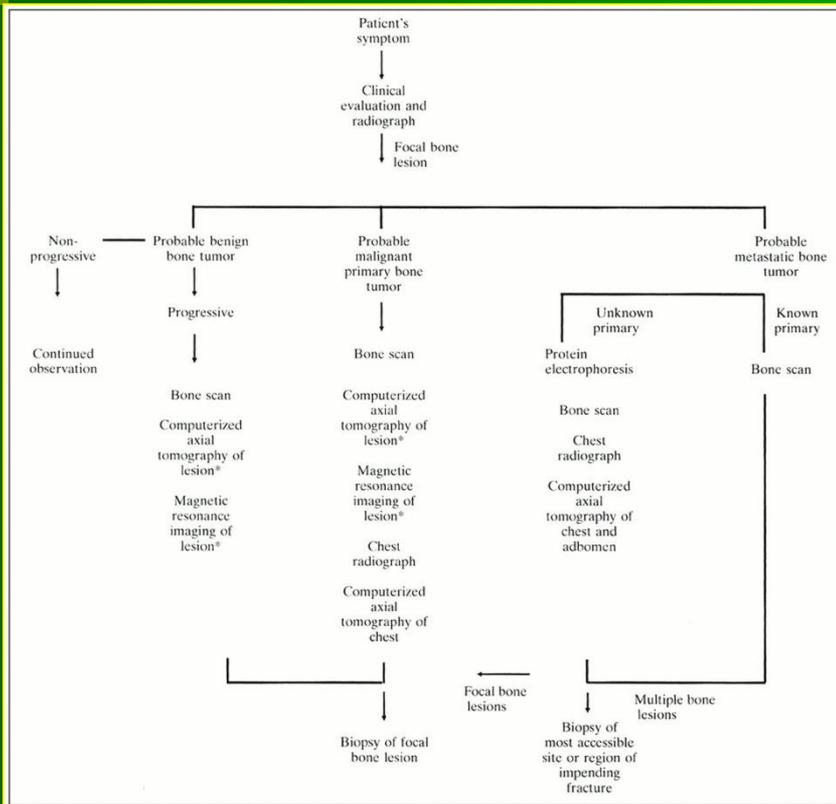


Corso di Anatomia Patologica

Dr. Stefano Ferretti
Dipartimento di Morfologia, Chirurgia e Medicina Sperimentale
Università di Ferrara

**Ossa, articolazioni,
Neoplasie - I**

Caratteri generali



Tumori ossei:

- Tumori formanti tessuto osseo
- Tumori formanti tessuto cartilagineo
- Tumori a cellule giganti
- Tumori del midollo osseo
- Tumori del tessuto connettivale
- Lesioni pseudotumorali
- Localizzazioni metastatiche

Peculiarità:

- Polimorfismo istologico
- Variabilità radiologica
- Incertezza prognostica
- Distinzione tra comportamenti non sempre agevole
- Evoluzione dell'aggressività



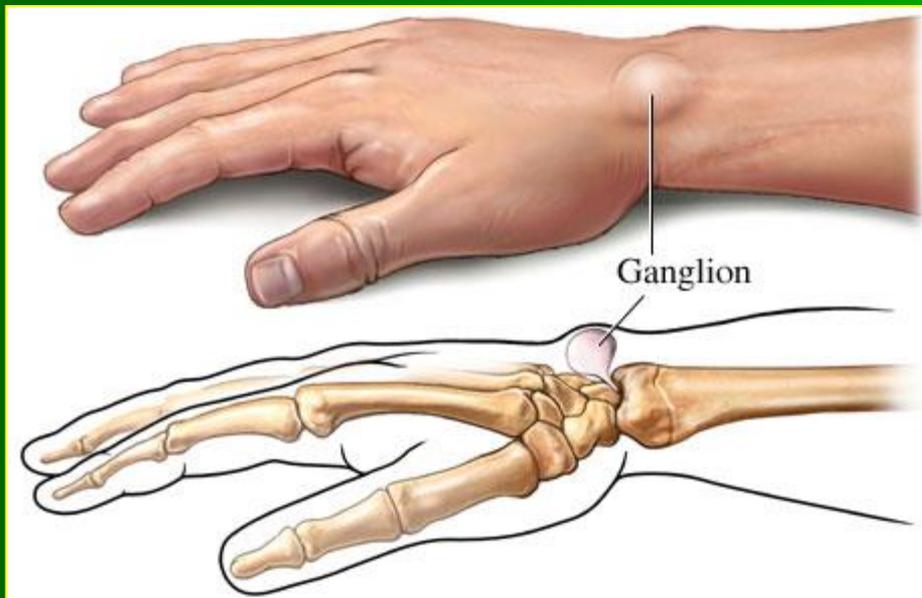
Neoplasie e lesioni simil-neoplastiche delle articolazioni

Gangli e cisti sinoviali

Definizione: formazioni «pseudo-cistiche» (solide) in prossimità di una capsula articolare/guaina tendinea

Epidemiologia -eziopatogenesi

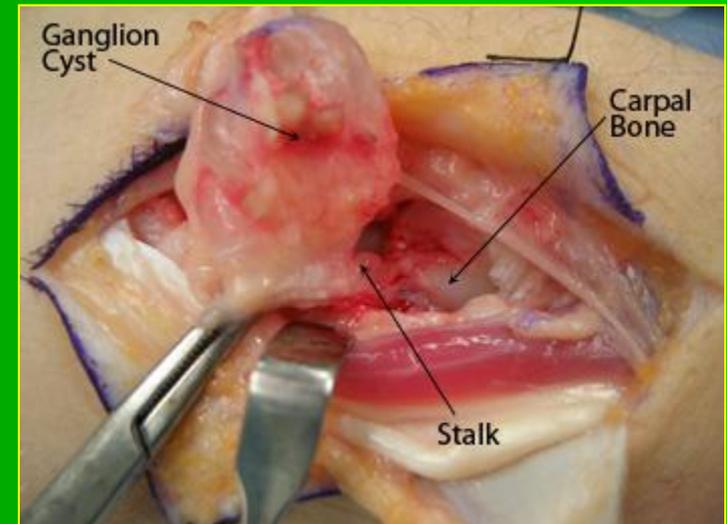
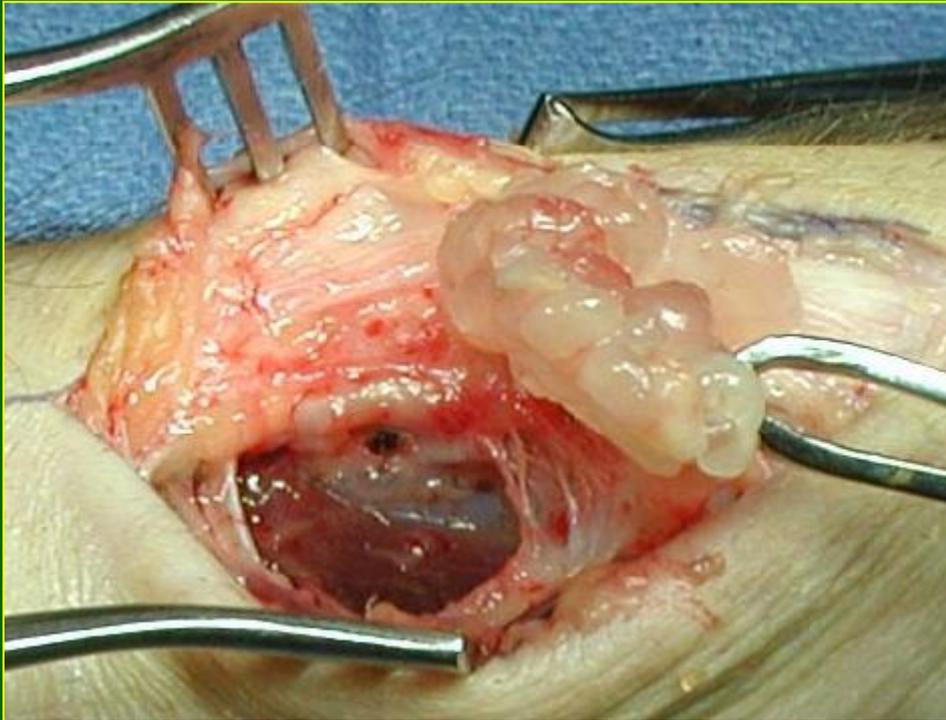
- Degenerazione cistico-mixoide del tessuto connettivo (ganglio)
- Erniazione di membrana sinoviale (cisti)



Clinica

- Localizzazione frequente al polso
- Tendenza all'accrescimento
- Cisti di Baker poplitea (AR)

Gangli e cisti sinoviali



Anatomia patologica

- Nodulo duro, mobile translucido, con aspetti pseudocistici
- Aspetto frequentemente multiloculato
- Degenerazione mixoide
- Contenuto simil-sinoviale (assenza di comunicazione)

Tumore tenosinoviale a cellule giganti

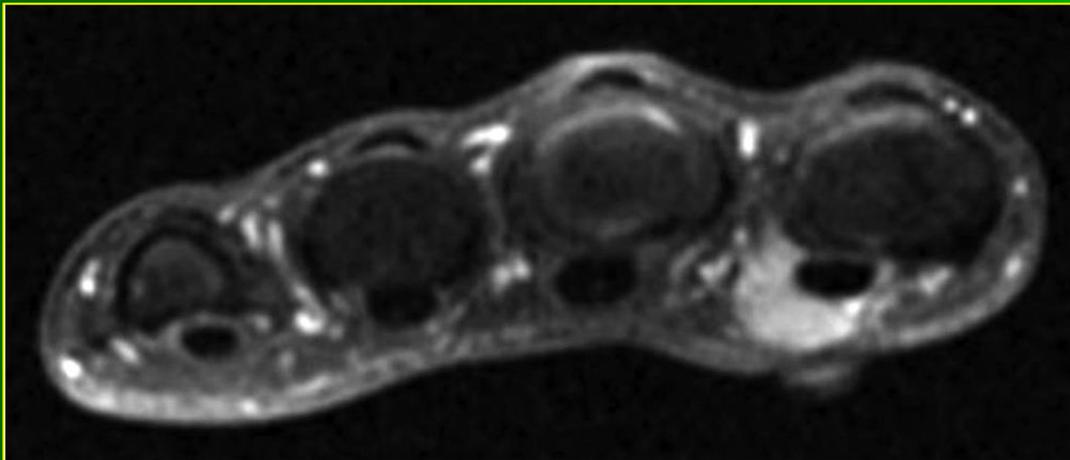
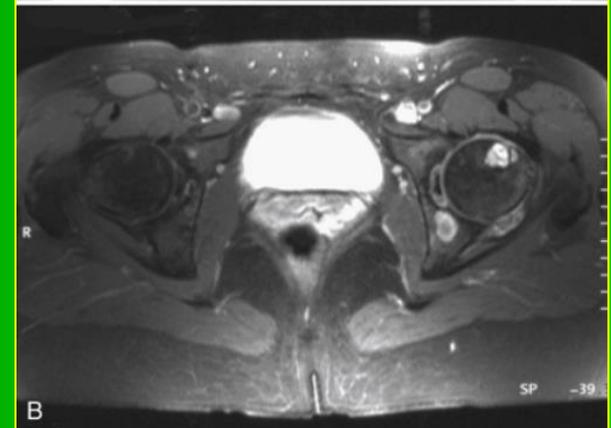
Definizione: massa intrarticolare non coinvolgente la capsula

Varianti:

- Sinovite villonodulare pigmentata (diffusa)
- Tumore a cellule giganti delle guaine tendinee (localizzato)

Epidemiologia -eziopatogenesi

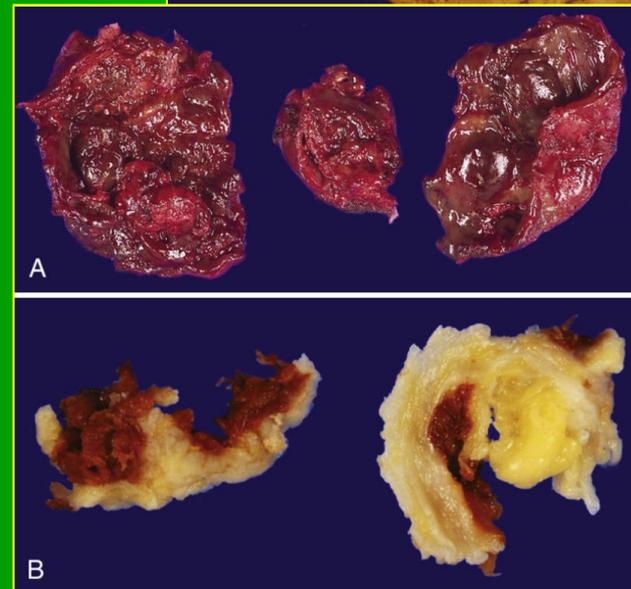
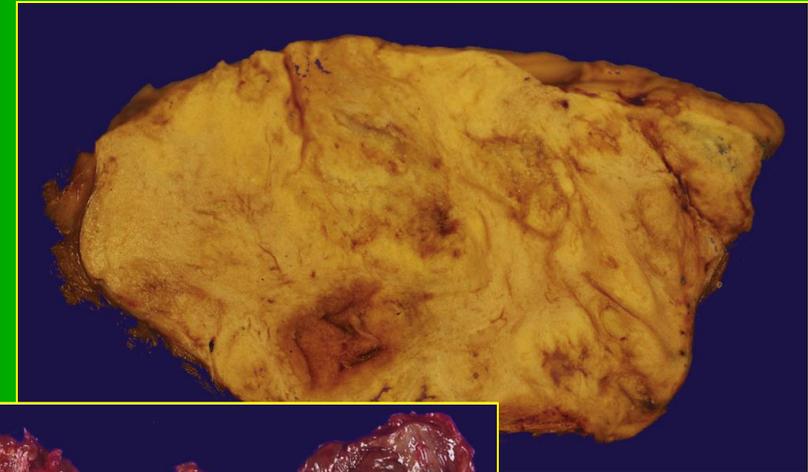
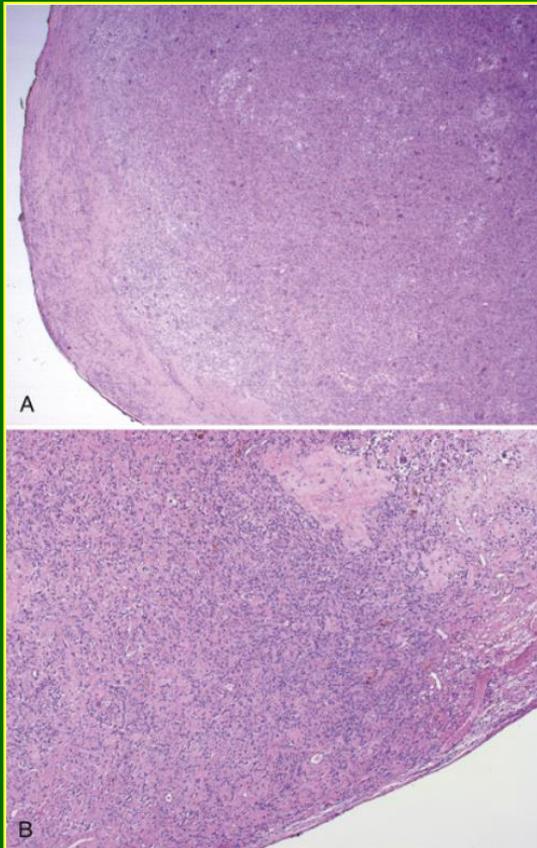
- M:F=1:1, II-VII decade
- Forma solitaria (ginocchio 80%, tendini flessori mani, piedi)
- Forma diffusa
- Traslocazione somatica $t(1;2)(p13;q37)$: fusione geni COL6A3-CSFR1
- Iperespressione del gene M-CSF



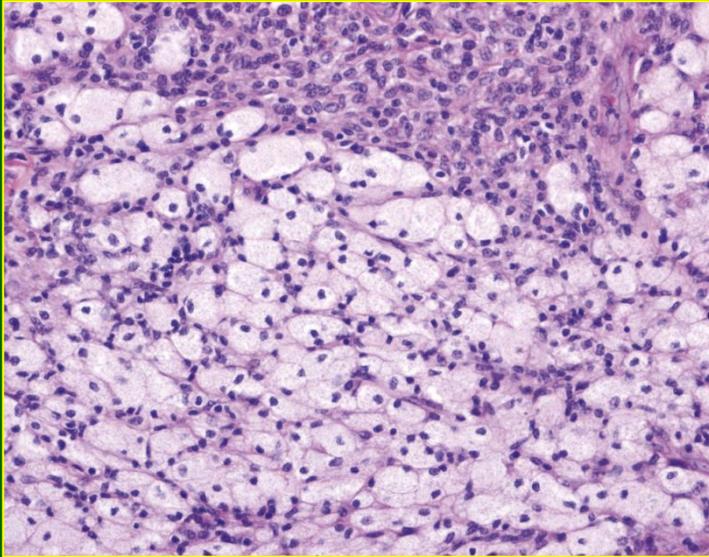
Clinica

- Forme diffuse: dolore, moderato, poi intermittente, persistente
- Forme localizzate: non dolenti
- Sintomi da danno articolare (clicking)
- Danno funzionale
- Talora storia di trauma
- Erosioni corticali adiacenti (15%)

Tumore tenosinoviale a cellule giganti

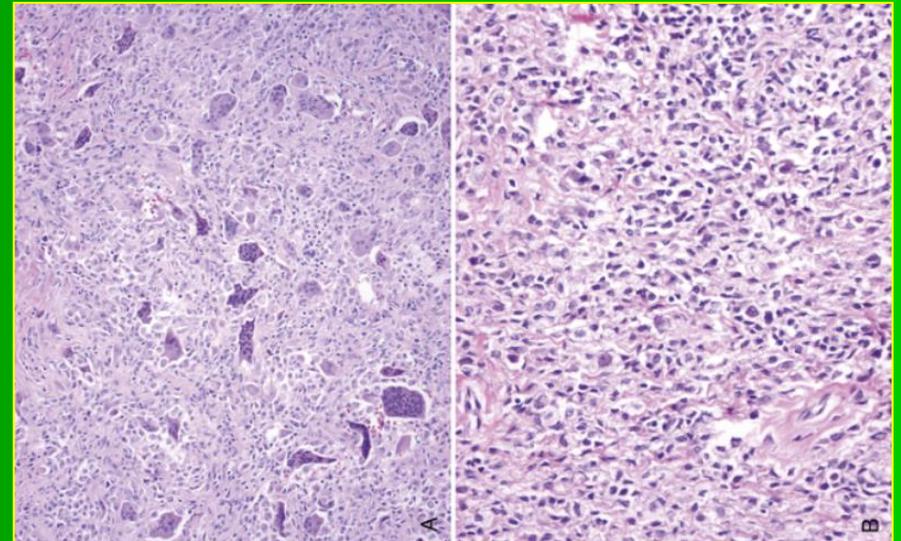
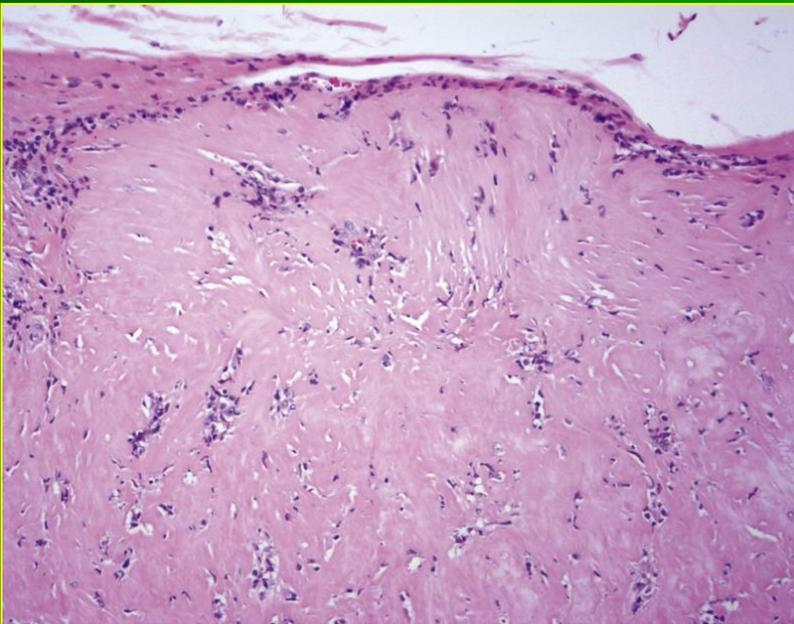


Tumore tenosinoviale a cellule giganti

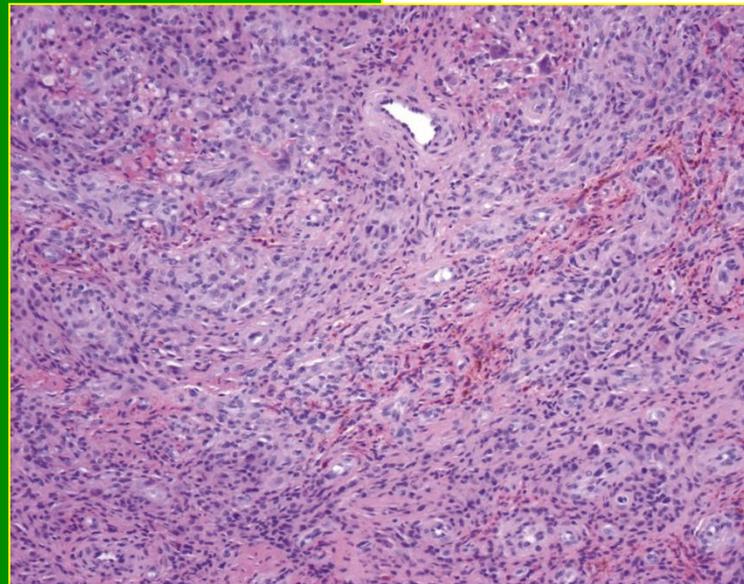
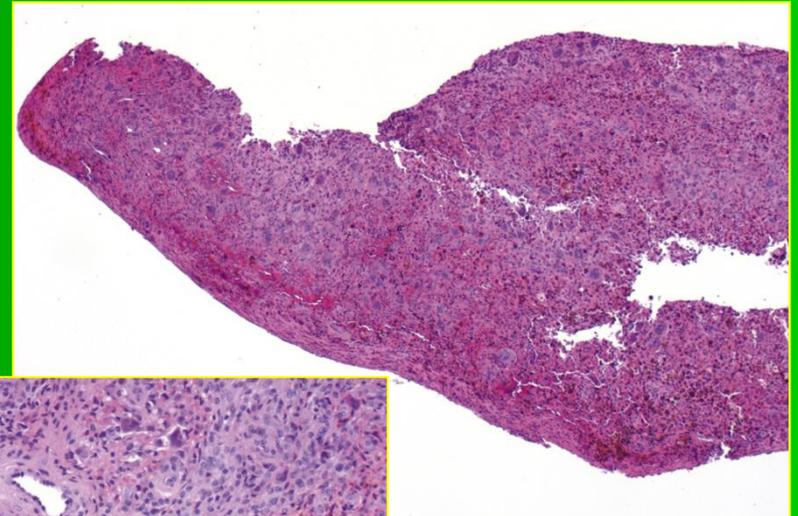
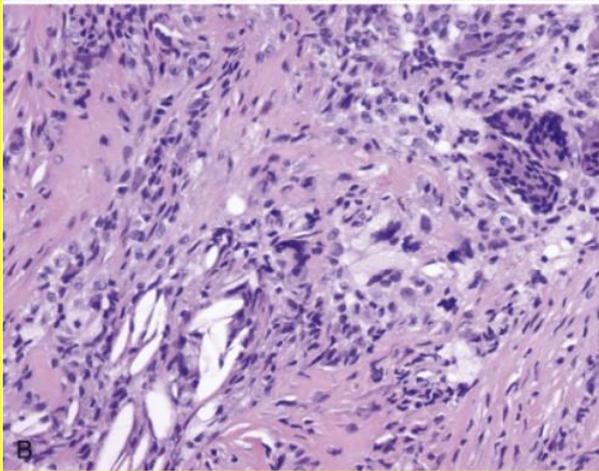
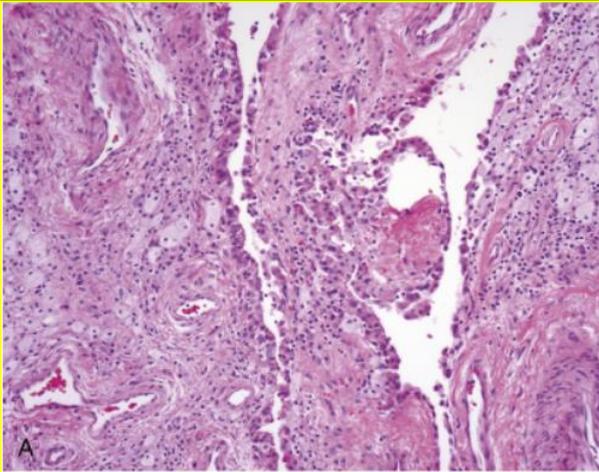


Anatomia patologica

- Aspetto rosso-brunastro-arancione
- Cellule neoplastiche (2-15%): similsinoviocitiche poligonali
- Formazione istiocitaria, cellule schiumose e giganti, flogosi, fibrosi
- Massa sessile (raram. pedunculata), adesa alla membrana (1-9cm)
- Colore grigio-bruno, aspetto corrugato
- Talora presenza di necrosi diffusa



Tumore tenosinoviale a cellule giganti



Neoplasie osteocartilaginee

Caratteri generali

Patologie predisponenti:

- Ollier disease / Maffucci syndrome
- Familial retinoblastoma syndrome
- Li-Fraumeni syndrome
- Rothmund-Thomson syndrome
- Paget disease
- Fibrous dysplasia
- Bone infarction
- Chronic osteomyelitis
- Metallic and polyethylene implants
- Osteogenesis imperfecta
- Giant cell tumour of bone

Epidemiologia:

- Neoplasie relativamente comuni
- Incidenza forme «benigne» sconosciuta
- Sarcomi $\cong 0,2\%$ di tutte le forme «maligne»

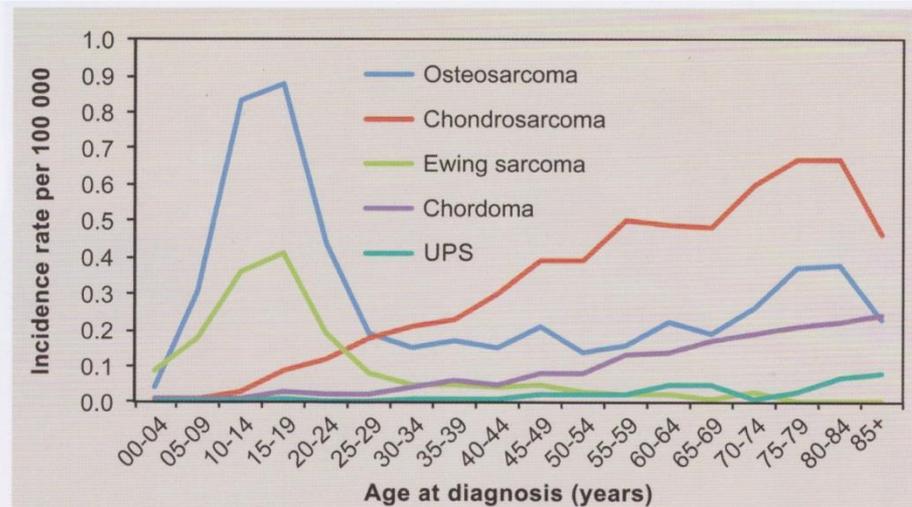
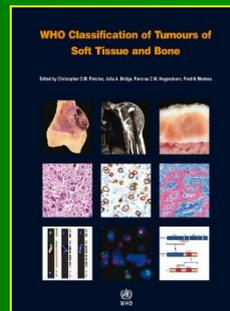


Fig. 14.01 Age-specific incidence rates by histological subtype, all races, both sexes (1973). UPS, undifferentiated pleomorphic sarcoma.



Caratteri generali

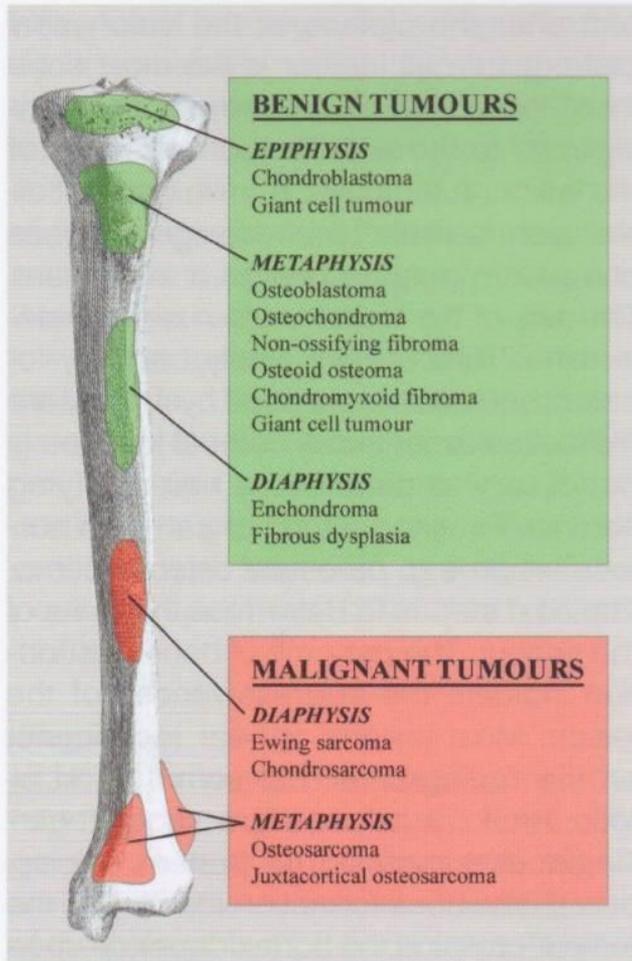
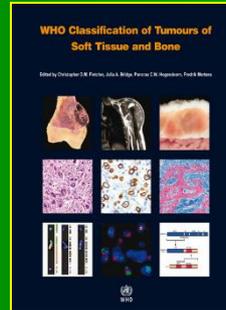


Fig. 14.02 Common spatial distribution in the long bones of benign and malignant primary bone tumours.

14.02 Most common locations of presentation for primary malignant bone tumours and overall risk of a biological fracture at time of diagnosis*

	Knee ^a (%)	Hip and pelvis ^b (%)	Shoulder girdle ^c (%)	Lower leg (%)	Upper limb (%)	Trunk ^d (%)	Risk of pathological fracture (%)
Osteosarcoma	66	15	10	5	3	1	9
Chondrosarcoma	17	48	15	4	9	7	12
Ewing sarcoma	22	44	11	13	7	3	6
Undifferentiated pleomorphic sarcoma	41	29	9	5	14	2	16
All diagnoses	43	31	11	7	5	3	10

* Data from 3000 primary malignant bone tumours seen at Royal Orthopaedic Hospital, Birmingham.

^a Knee tumours include distal femur, proximal tibia and proximal fibula.

^b Hip and pelvis tumours include pelvis and proximal femur locations.

^c Shoulder girdle tumours include proximal humerus, scapula and clavicle.

^d Trunk includes spine, ribs etc.

Clinica:

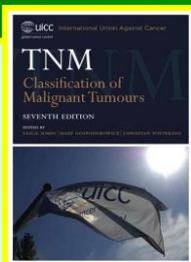
- Dolore (notturno)
- Edema
- Fratture patologiche
- Alteraz. funzionali
- Sintomi neurologici
- (diagnosi incidentale)

DD:

- Metastasi
- Neoplasia maligna
- Neoplasia benigna
- Infezione
- Emopatie

Stadiazione (TNM):

- Sottotipo istologico
- Dimensioni
- Continuità
- Grado
- Diffusione locale
- Metastasi



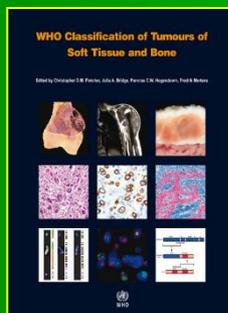
Stadiazione (TNM) tumori ossei eccetto:

Osteosarcoma/condrosarcoma iuxtacorticale

- **T1:** $\leq 8\text{cm}$
- **T2:** $> 8\text{ cm}$
- **T3:** *focolai discontinui*
- **N1:** *linfonodi regionale*
- **M1a** *Polmone*
- **M1b** *Altre sedi*

Raggruppamenti:

- Benigni
- Localm. Aggressivi
- Raram. Metastatizzanti (<2%)
- Maligni



Caratteri generali

Table 14.03. Grading of bone sarcoma {2385}

Grade	Sarcoma type
Grade I	Parosteal osteosarcoma
	Grade I chondrosarcoma
	Clear cell chondrosarcoma
	Low-grade intramedullary osteosarcoma
Grade II	Periosteal osteosarcoma
	Grade II chondrosarcoma
	Classic adamantinoma Chordoma
Grade III	Osteosarcoma (conventional, telangiectatic, small cell, secondary, high-grade surface)
	Undifferentiated high-grade pleomorphic sarcoma
	Ewing sarcoma
	Grade III chondrosarcoma
	Dedifferentiated chondrosarcoma
	Mesenchymal chondrosarcoma Dedifferentiated chordoma
Malignancy in giant cell tumour of bone	

Basso grado: G1
Alto grado: G2-3

Caratteri generali

Diagnosi (imaging):

- Rx (fondamentale)
- TC
- MRI
- PET (in corso di validaz.)
- Scintigrafia (metastasi)

Caratteri

- Sede e sottosede topografica
- Margini
- Matrice
- Reazione periostale
- Dimensioni
- Asse della lesione
- Limiti
- Pattern di distruzione ossea
- *Triangolo di Codman**



Anatomia patologica:

Diagnosi

- Checklist diagnostiche

Grading:

- Cellularità
- Caratteristiche nucleari
- Mitosi
- Necrosi



Trattamento:

- Chirurgia
- Chemioterapia
- Radioterapia

Molecular alterations as target for therapy in metastatic osteosarcoma: a review of literature

J. PosthumaDeBoer · M. A. Witlox ·
G. J. L. Kaspers · B. J. van Royen

Received: 15 July 2010 / Accepted: 18 March 2011 / Published online: 2 April 2011
© The Author(s) 2011. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract Treating metastatic osteosarcoma (OS) remains a challenge in oncology. Current treatment strategies target the primary tumour rather than metastases and have a limited efficacy in the treatment of metastatic disease. Metastatic cells have specific features that render them less sensitive to therapy and targeting these features might enhance the efficacy of current treatment. A detailed study of the biological characteristics and behaviour of metastatic OS cells may provide a rational basis for innovative treatment strategies. The aim of this review is to give an overview of the biological changes in metastatic OS cells and the preclinical and clinical efforts targeting the different steps in OS metastases and how these contribute to designing a metastasis directed treatment for OS.

Keywords Drug resistance · Metastasis · Osteosarcoma · Therapy

Abbreviations

Bcl-2	B cell lymphoma 2 associated oncogene
Bcl-XL	Bcl2-like 1
CXCR4	Chemokine (C-X-C-motif) receptor 4
CXCL	Chemokine (C-X-C-motif) ligand
ECM	Extracellular matrix
EGFR	Epidermal growth factor receptor
ERK	Extracellular signal regulated kinase
FAK	Focal adhesion kinase
GH	Growth hormone
HLA	Human leukocyte antigen
IGF-1R	Insulin-like growth factor 1 receptor
IFN- α	Interferon-alpha
IL	Interleukin
JAK	Janus kinase
mAB	Monoclonal antibody
MAP(K)	Mitogen-activated protein (kinase)
MMP	Matrix metalloproteinase
MTP-PE	Muramyl tripeptide phosphatidyl ethanolamine
mTOR	Mammalian target of rapamycin
NF- κ B	Nuclear factor-kappa B
NK cells	Natural killer cells
PI3K	Phosphatidylinositol 3-kinase
PDGF-R	Platelet-derived growth factor receptor
OS	Osteosarcoma
SARC	Sarcoma Alliance for Research through Collaboration
STAT	Signal transducer and activator of transcription
TGF- β	Transforming growth factor-beta
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WIF-1	Wnt inhibitory factor 1

J. PosthumaDeBoer · B. J. van Royen (✉)
Department of Orthopaedic Surgery, VU University Medical Center, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, The Netherlands
e-mail: bj.vanroyen@vumc.nl

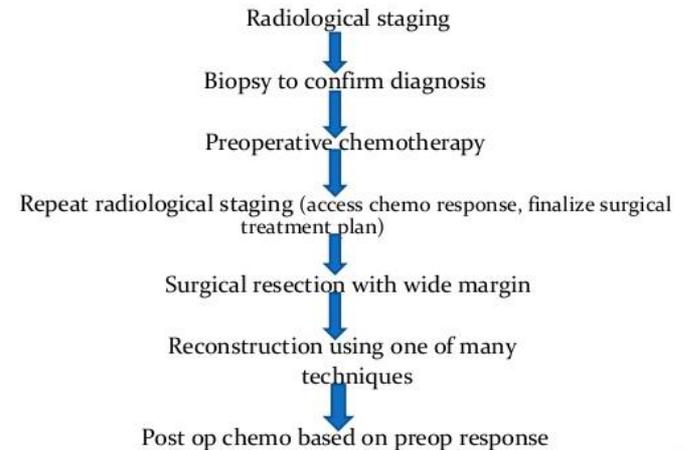
M. A. Witlox
Department of Orthopaedic Surgery, Westfries Gasthuis, Hoorn, The Netherlands

G. J. L. Kaspers
Paediatric Oncology/Haematology, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

B. J. van Royen
VU University Medical Center, PO Box 7057, 1007 MB Amsterdam, The Netherlands

Caratteri generali

Treatment

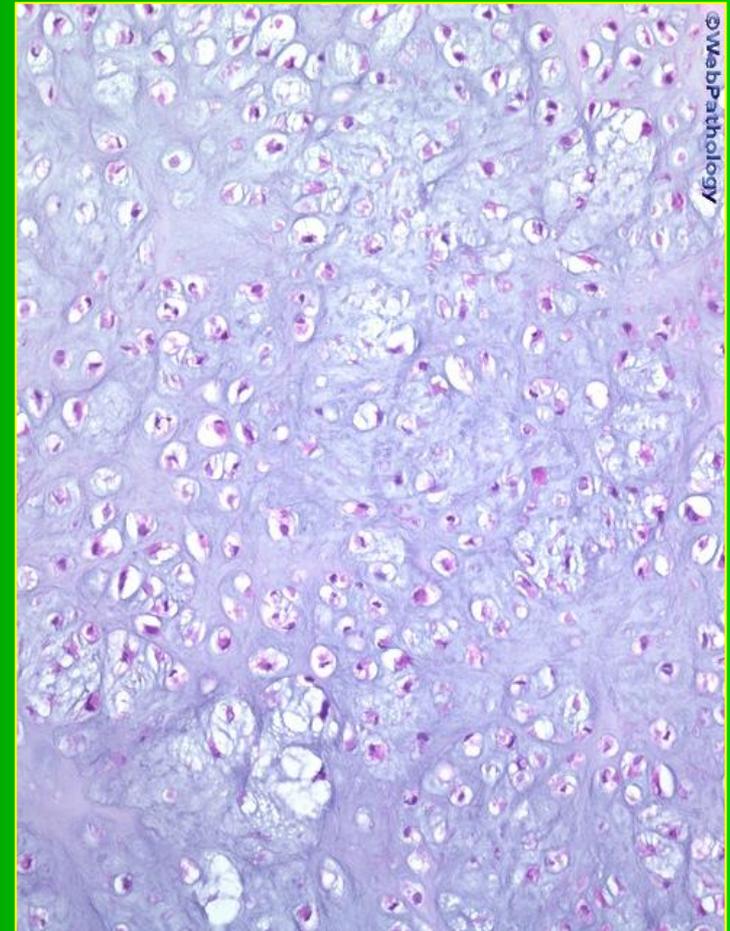


Neoplasie formanti cartilagine

Neoplasie formanti cartilagine

Classificazione (WHO 2013):

- **Benigni**
 - Osteocondroma
 - Condroma
 - Encondroma
 - Condroma periostale
 - Osteocondromixoma
 - Esostosi subungueale
 - Proliferazione osteocondromatosa bizzarra paraosteale
 - Condromatiti sinoviale
- **Intermedi (localmente aggressivi)**
 - Fibroma condromixoide
 - Tumore cartilagineo atipico
- **Intermedi (raramente metastatizzanti)**
 - Condroblastoma
- **Maligni**
 - Condrosarcoma
 - Condrosarcoma dedifferenziato
 - Condrosarcoma mesenchimale
 - Condrosarcoma a cellule chiare



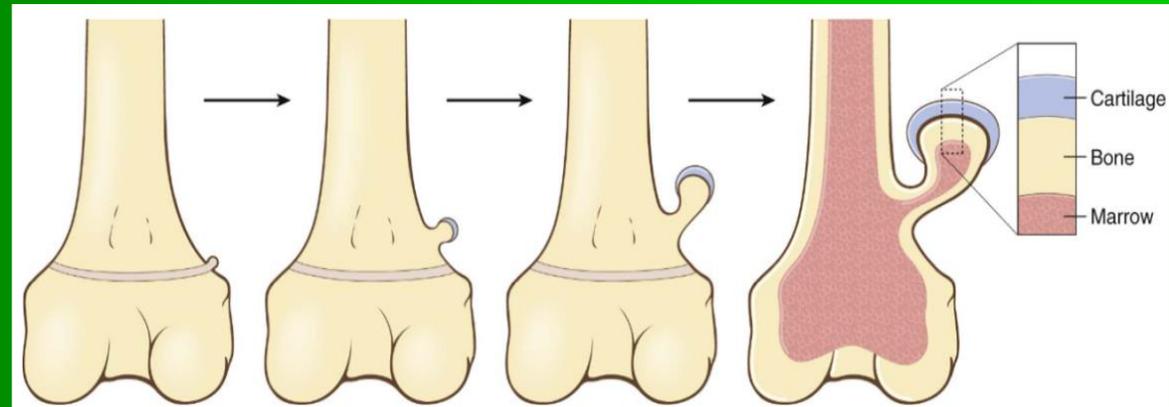
Definizione: formazione ossea esofitica a partenza dalla superficie dell'osso, rivestita da cartilagine

Osteocondroma solitario



Epidemiologia -eziopatogenesi

- Insorgenza in adolescenti e giovani adulti (picco II decade)
- M:F=2:1
- Dislocazione della placca di accrescimento

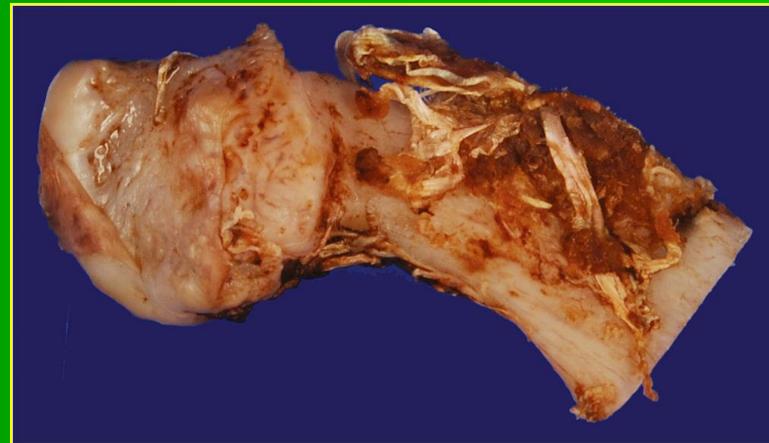
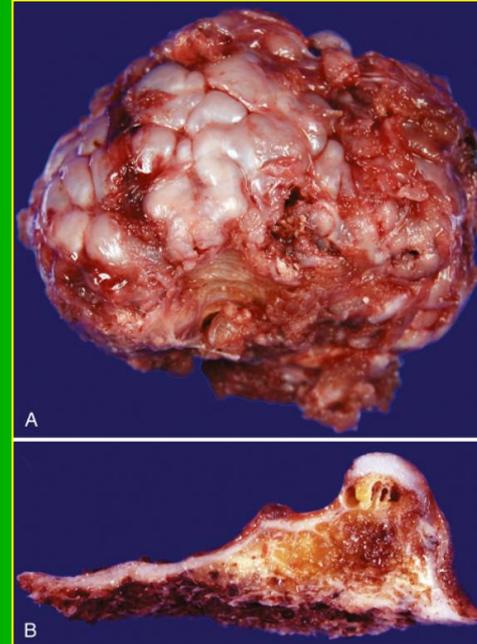


Clinica

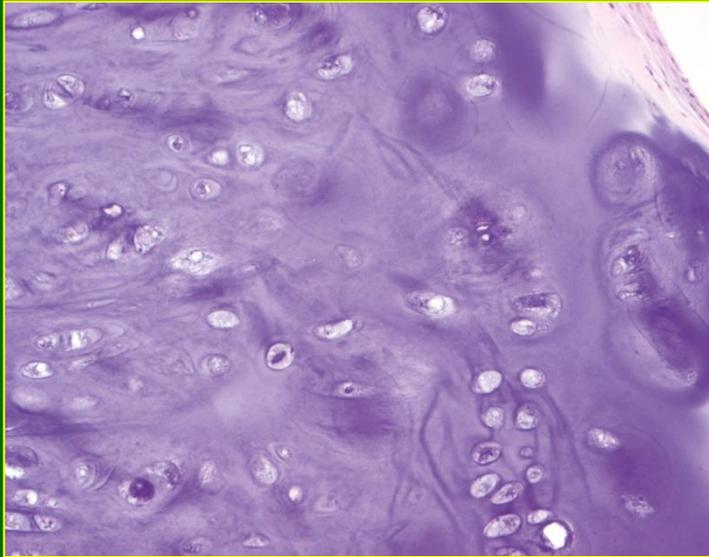
- Massa indolente, di lunga durata, spesso asintomatica
- Diagnosi spesso incidentale (imaging)
- Talora dolore alla pressione locale o per fratture
- Non necessità di trattare le lesioni sintomatiche
- Recidive rare, se incompletamente asportati
- Recidive multiple in rapporto a trasformazione maligne
- Trasformazione in condrosarcoma in meno dell'1% dei casi



Osteocondroma solitario

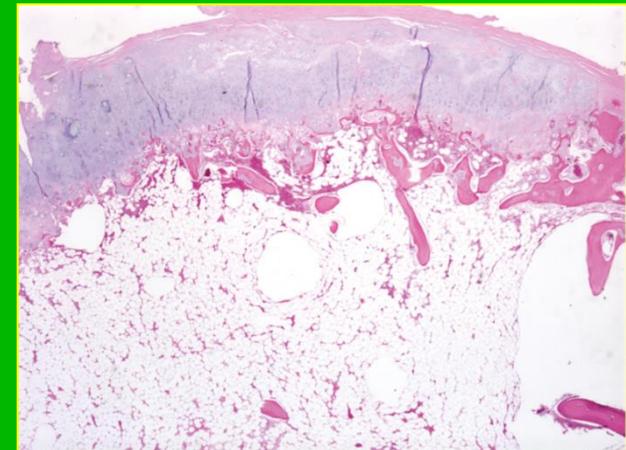
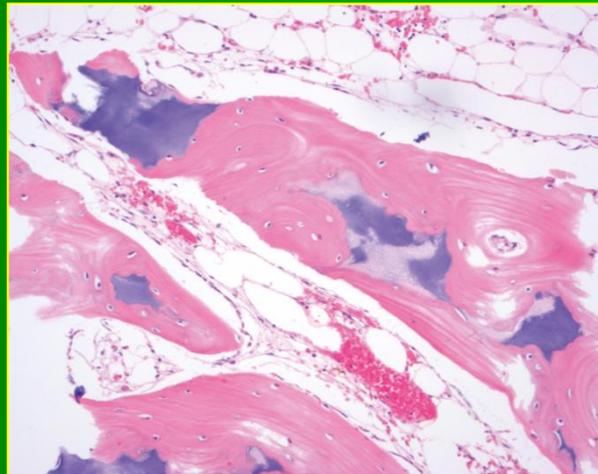
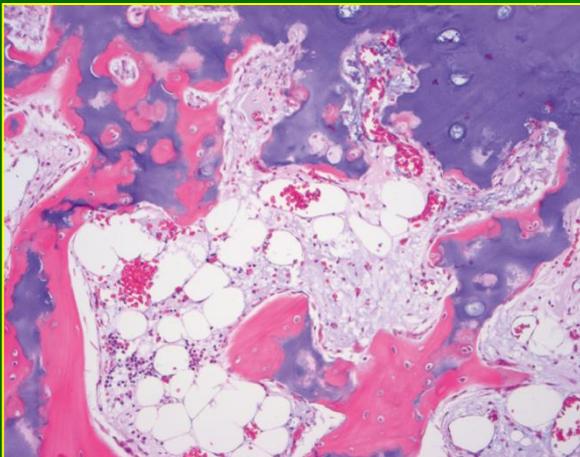


Osteocondroma solitario



Anatomia patologica

- Esostosi pedunculata (Rx) rivestita da cartilagine (1-2 cm)
- Ossificazione encondrale
- Cartilagine talora calcifica <2cm (dd con condrosarcoma)
- Zona midollare in continuità con il midollo osseo



Definizione: neoplasia benigna con produzione di cartilagine, ad insorgenza midollare

Epidemiologia -eziopatogenesi

- Incidenza non valutabile (forme asintomatiche)
- 15-25% di tutti i tumori cartilaginei
- M:F=1:1



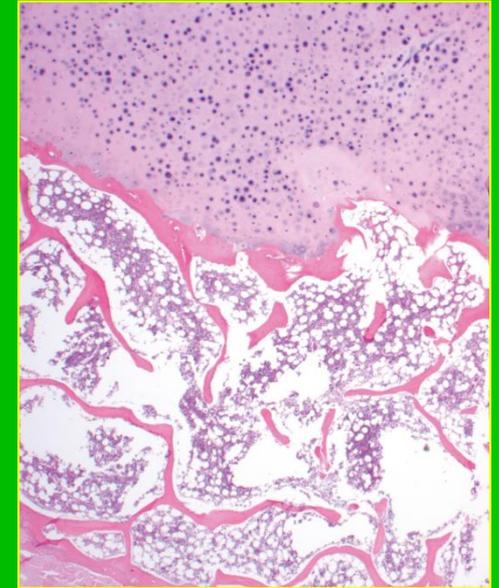
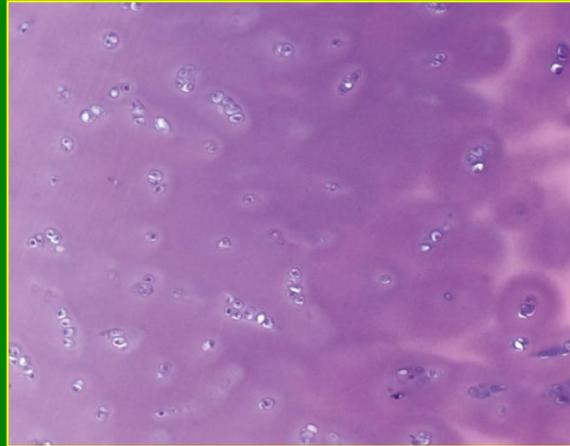
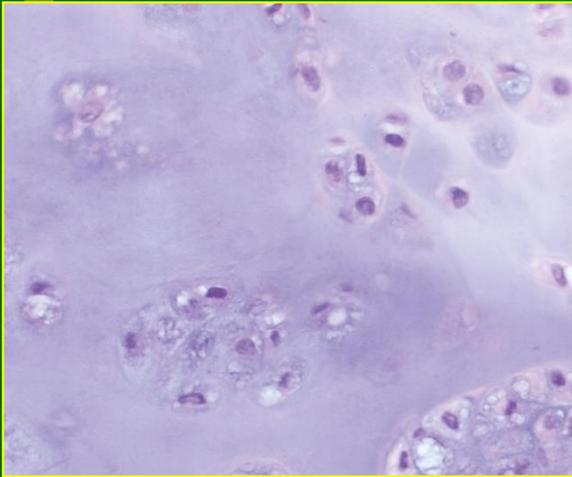
Encondroma



Clinica

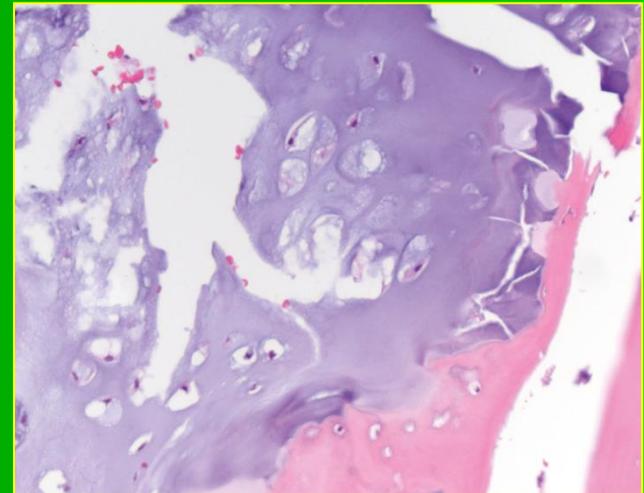
- Asintomatica
- Massa talora dolorosa (piccole ossa)
- Possibilità di fratture secondarie
- Terapia non necessaria nelle forme clinicamente indolenti
- Curettage nelle forme sintomatiche

Encondroma



Anatomia patologica

- Massa cartilaginea bluastro, talora calcifica
- Aspetto nodulare/multinodulare, a margini netti
- Rari condrociti in lacune
- Talora degenerazione mixoide
- Nuclei piccoli eccentrici, visibili solo in HPF, no nucleoli
- DD: condrosarcoma a basso grado, osteosarcoma condroblastico



Definizione: encondromatosi benigna diffusa (M. di Ollier); encondromatosi con associati emangiomi dei tessuti molli (S. di Maffucci)

Epidemiologia -eziopatogenesi

- Mutazione geni IDH1-2
- Sregolazione della metilazione del DNA
- Modificazioni epigenetiche nelle cellule circostanti
- S. di Maffucci (encondromatosi+emangiomi tx molli)
- M. di Ollier (encondromatosi)

Encondromi multipli



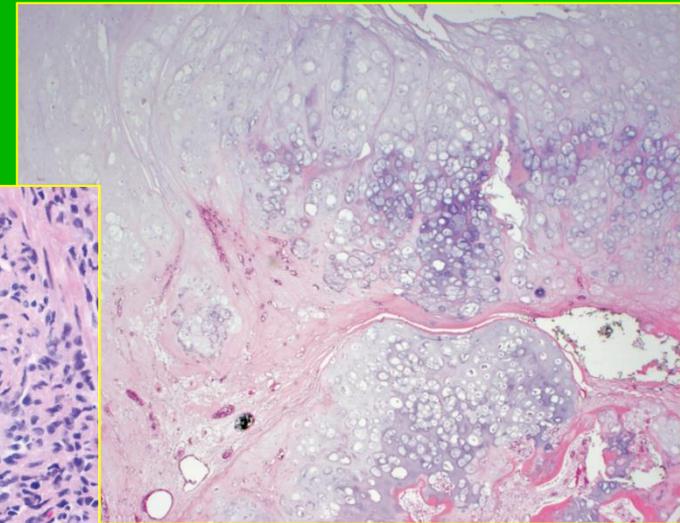
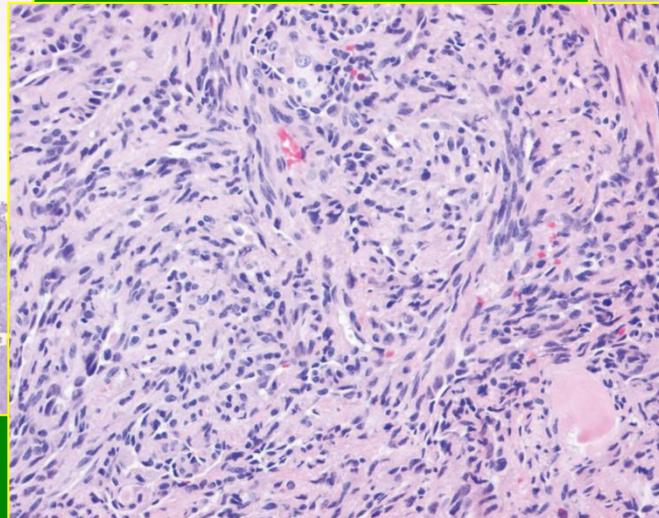
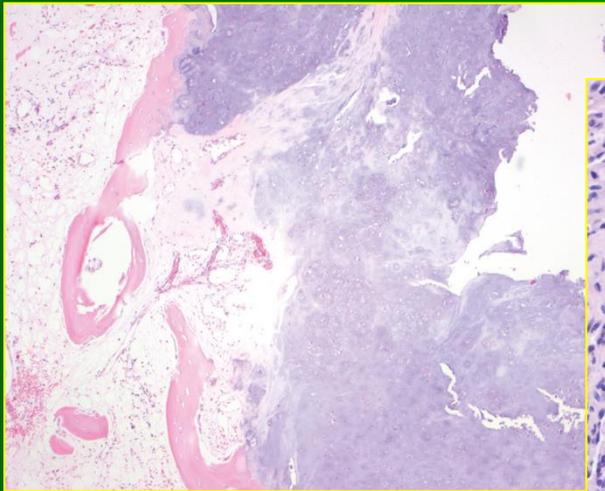
Clinica

- **Ollier:**
 - Masse a lenta crescita nelle dita (infanzia)
 - Spesso arresto della crescita tumorale alla pubertà
 - Deformità ossea
 - Tendenza alle fratture
 - Rischio di trasformazione maligna (condrosarcomi 15-20%)
- **Maffucci:**
 - Emangiomi alle estremità (spider)
 - Encondromi multipli
 - Rischio di trasformazione maligna (condrosarcomi, gliomi, angiosarcomi, t. epatobiliari 20-30%)

Encondromi multipli

Anatomia patologica

- Masse indistinguibili dall'encondroma solitario
- Presenza di atipie (nuclei visibili in MPF, nucleoli)
- Clustering condrocitario
- DD: osteosarcoma condroblastico





Condroma periostale

Definizione: neoplasia benigna con produzione di cartilagine della superficie dell'osso

Epidemiologia -eziopatogenesi

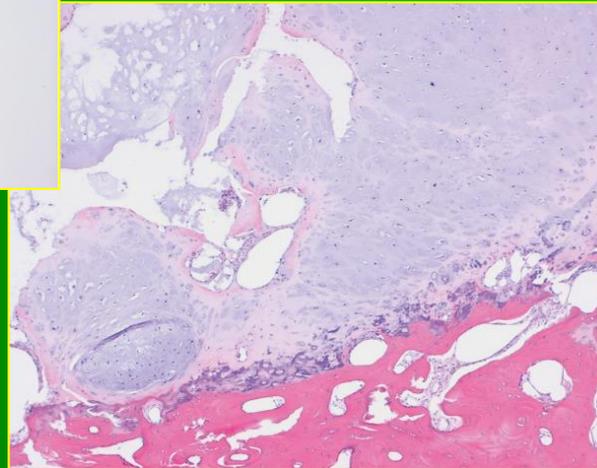
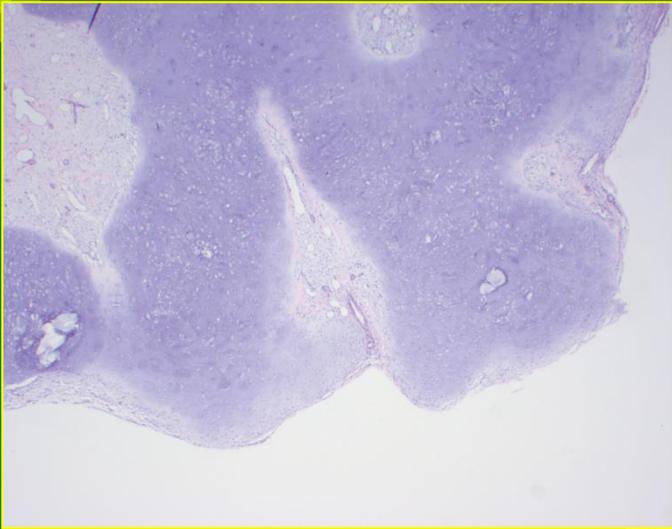
- Incidenza bassa (1% dei tumori ossei)
- M:F=1:1
- Più comune nei giovani, possibile a tutte le età



Clinica

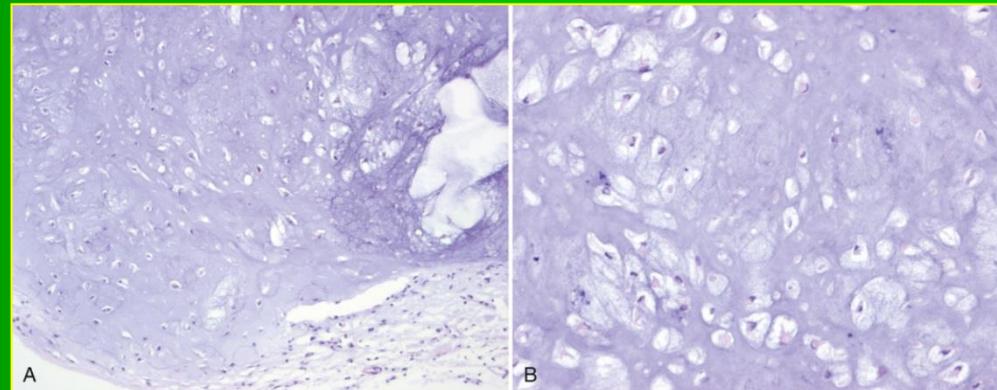
- Tumefazione, talora con dolore moderato
- Non tendenza alla crescita
- Terapia: escissione chirurgica
- Rare le ricorrenze (vs lesioni alto grado)

Condroma periostale

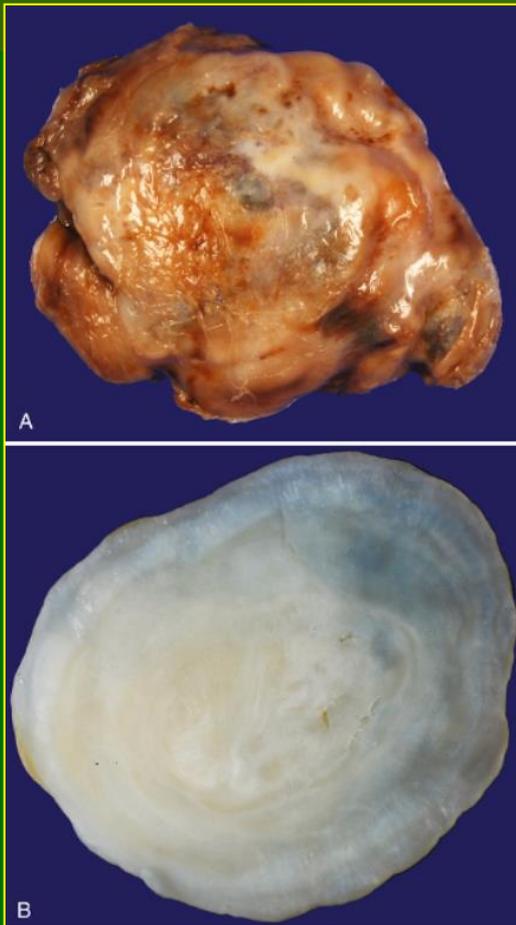


Anatomia patologica

- Nodulo cartilagineo lobulato (<3cm)
- Calcificazioni irregolari
- Capsula fibrosa periferica
- Matrice cartilaginea ialina a margini netti
- Talora presenza di noduli satelliti
- DD: condrosarcoma, osteosarcoma



Corpi isolati condro-ossei



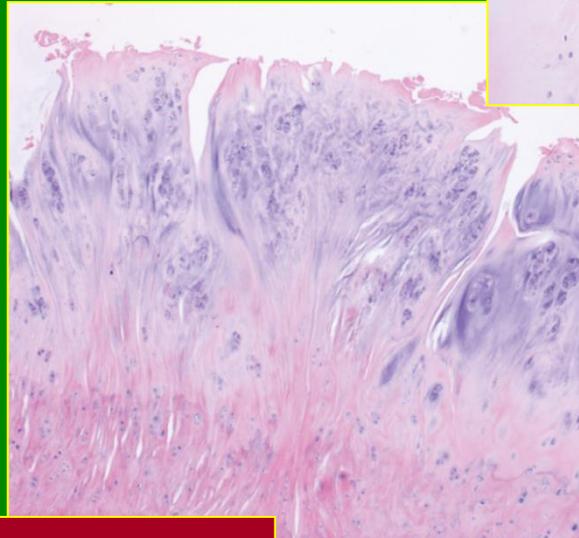
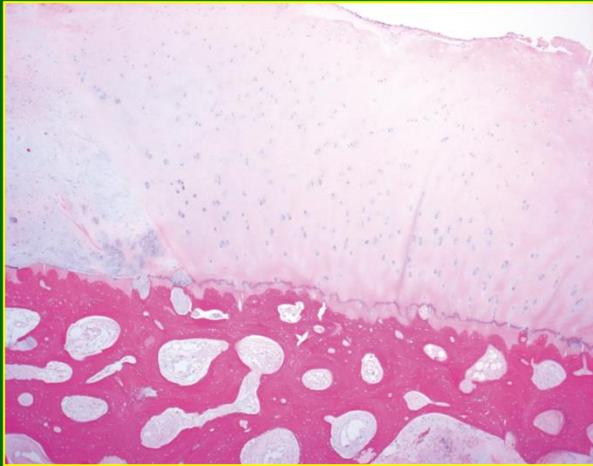
Definizione: frammenti osteocartilaginei intraarticolari

Epidemiologia -eziopatogenesi

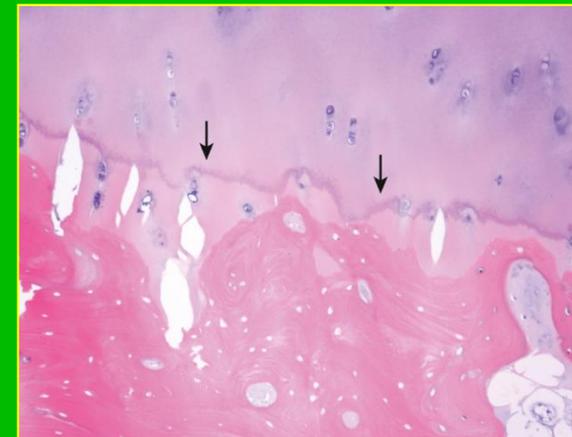
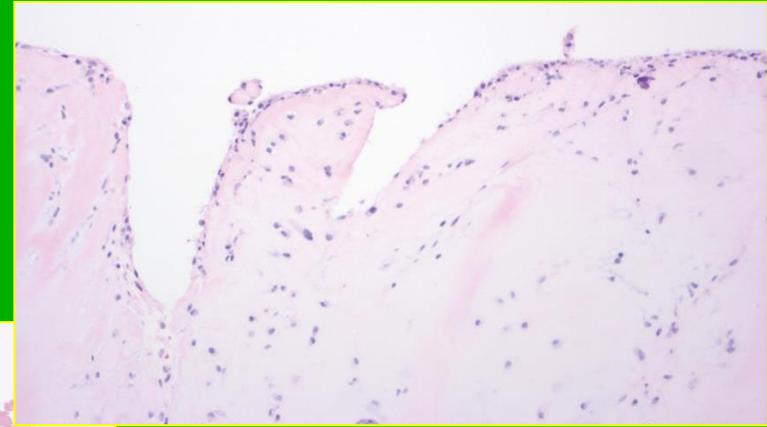
- Pregresse fratture osteocondrali, osteoartriti, osteonecrosi
- M:F=1:1
- Età medio-avanzata

Clinica

- Localizzazione frequente al ginocchio
- Tumefazione, dolore, alterazioni della motilità
- Raramente aspetto soffice
- Terapia chirurgica
- Recidiva in persistenza delle cause



Corpi condro-ossei isolati



Anatomia patologica

- Noduli a superficie liscia
- Struttura ialina concentrica attorno a un nucleo necrotico
- Cellularità moderata, condrociti diffusi

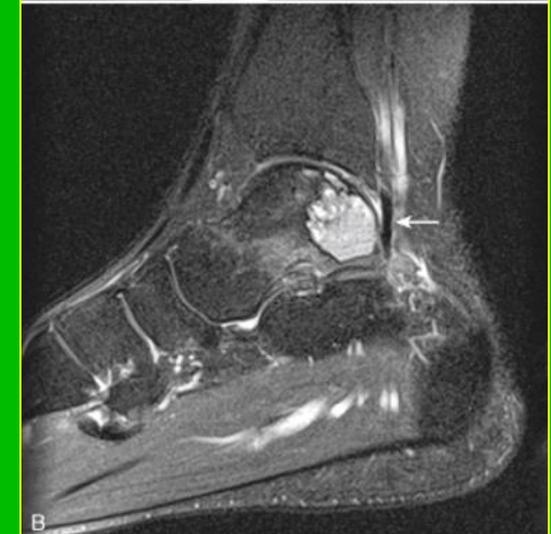
Definizione: neoformazione produttrice matrice fibrocondroide

Epidemiologia -eziopatogenesi

- Forma rara (<1% tumori ossei)
- Incidenza in età adolescenziale



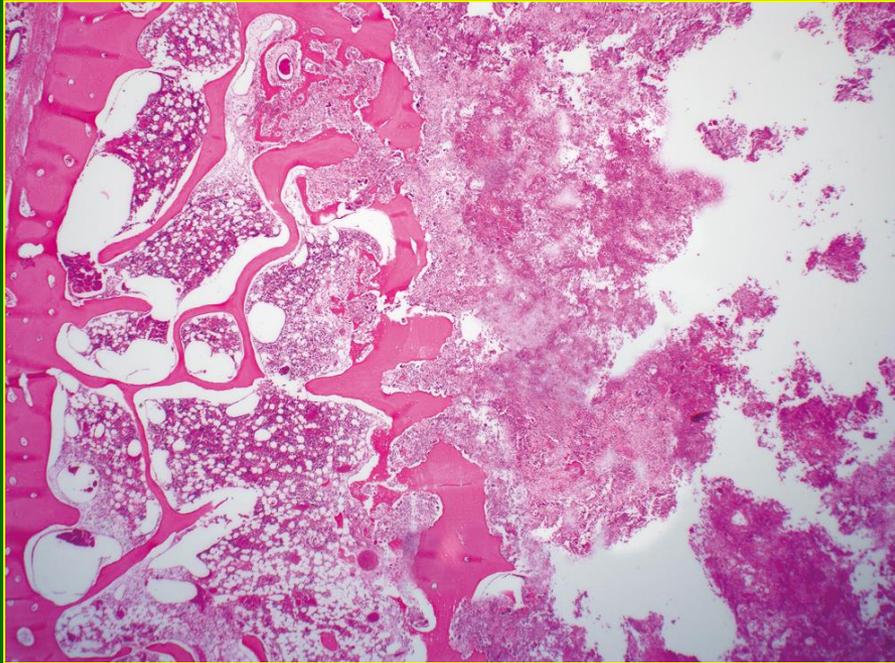
Condroblastoma



Clinica

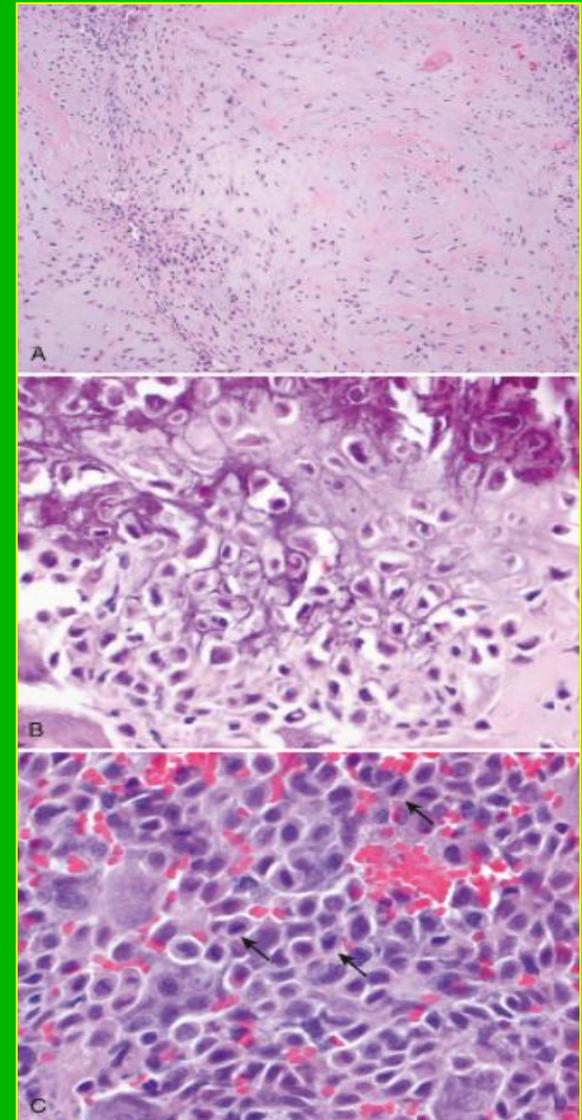
- Localizzazione epifisaria, rara in ossa piatte
- Dolore comune, claudicatio
- Decorso protratto, autolimitante
- Terapia chirurgica, recidive rare (<15%)
- Molto rare le metastasi (post-frattura)

Condroblastoma



Anatomia patologica

- Tessuto grigio compatto emorragico e calcifico
- Dimensioni < 5 cm)
- Margini netti vs osso circostante
- Erosioni corticali
- Rara l'estensione ai tessuti molli
- Matrice fibrocondroide, calcificazioni irregolari
- Cellule rotonde mononucleate con nuclei eccentrici
- Osteoclasti sparsi

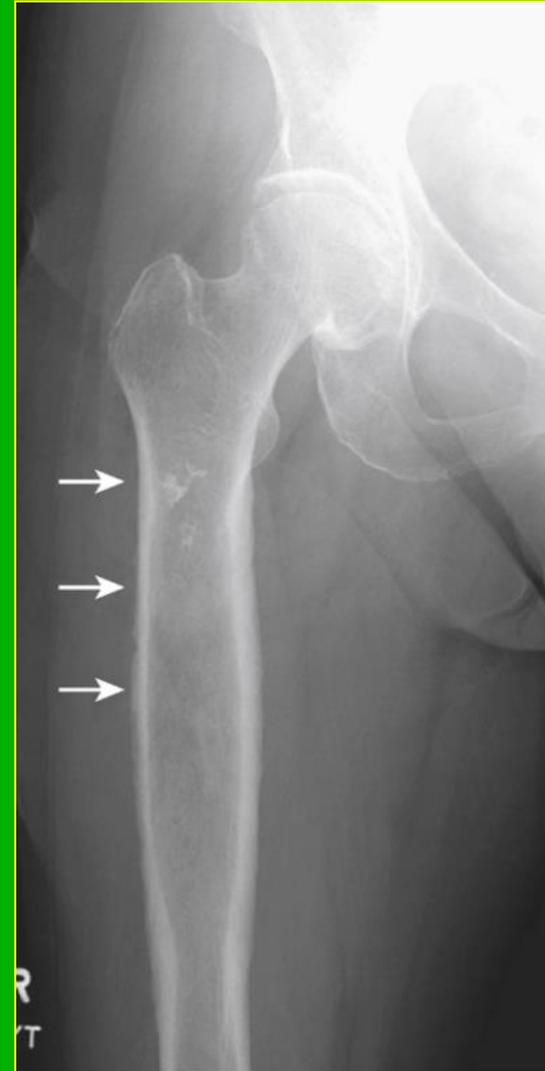


Condrosarcoma intramidollare

Definizione: neoplasia maligna con produzione di cartilagine (condrosarcoma centrale)

Epidemiologia -eziopatogenesi

- 10% di tutti i tumori ossei, 15% dei maligni
- M:F=1:1
- Picco di incidenza intorno a 50 anni (40-60 aa.)
- Forme secondarie (da pregr. endodromi, Paget)



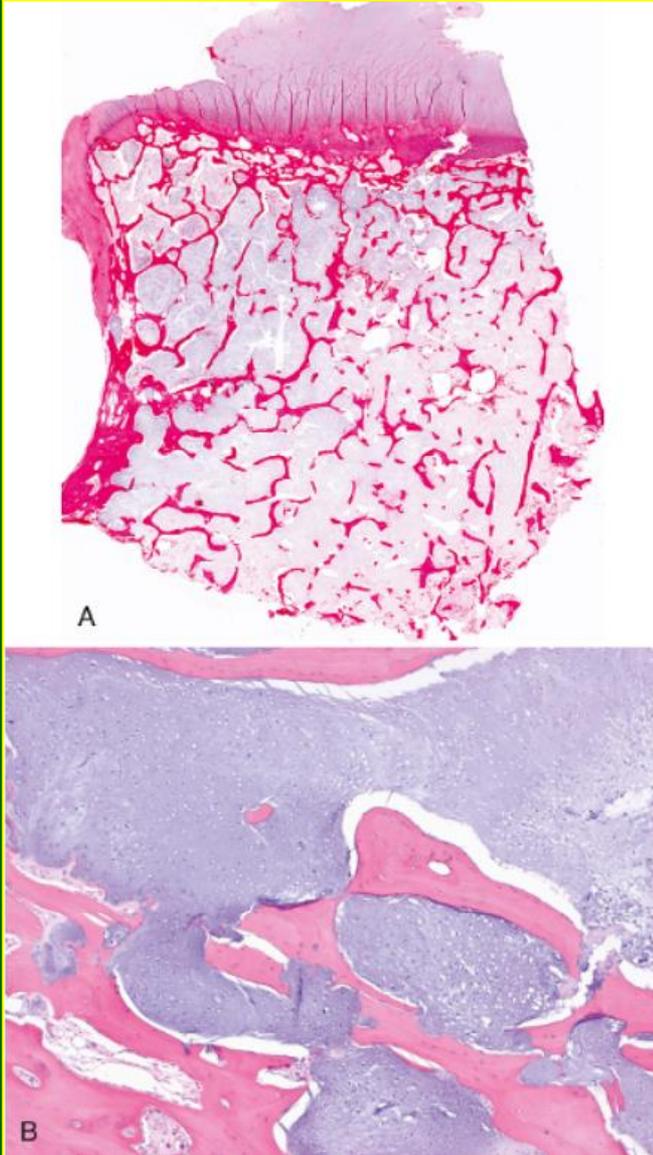
Condrosarcoma intramidollare



Clinica

- Localizzazione tipica a pelvi, cingolo scapolare, omero, coste (vs encondromi)
- Dolore sempre presente, talora riferito da compressione di nervi (pelvi), progressivo/stabile per anni
- Palpabilità nelle localizzazioni ossee esposte
- Comportamento localmente aggressivo, talora letale (disseminazione)
- Possibili metastasi anche in lesioni di gr. I
- Terapia chirurgica, anche radicale
- Insensibilità alla chemioterapia
- OS 5 aa: 90%(gr.I), 40%(gr.III)

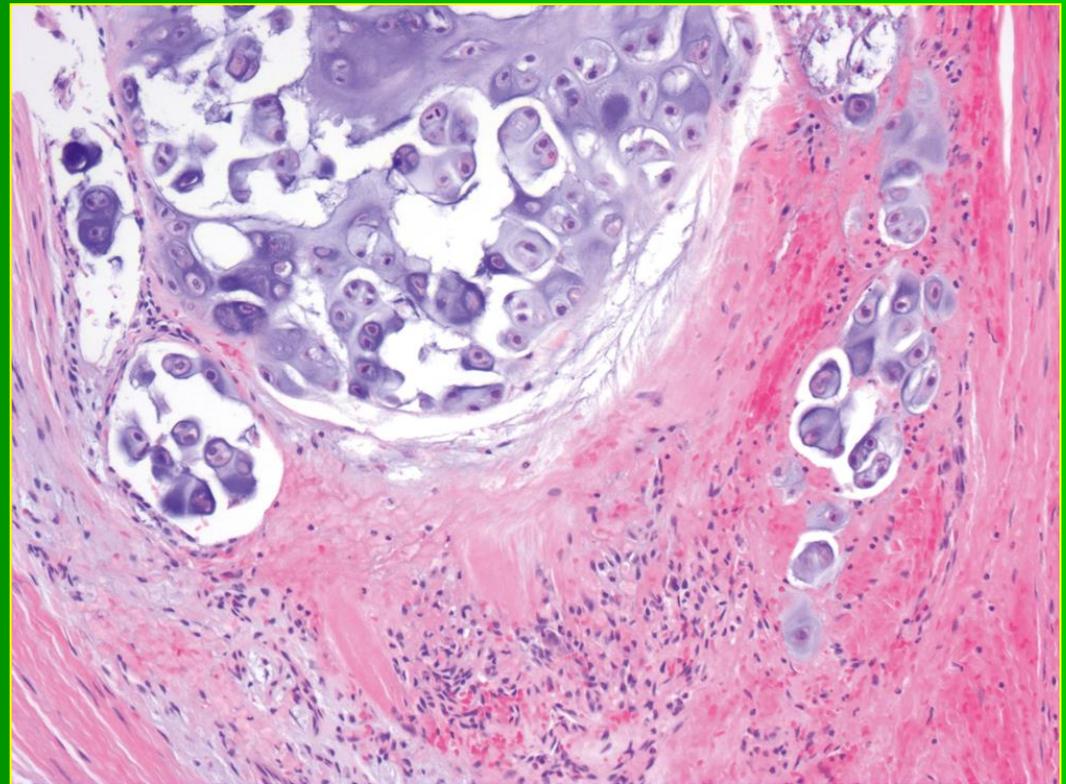
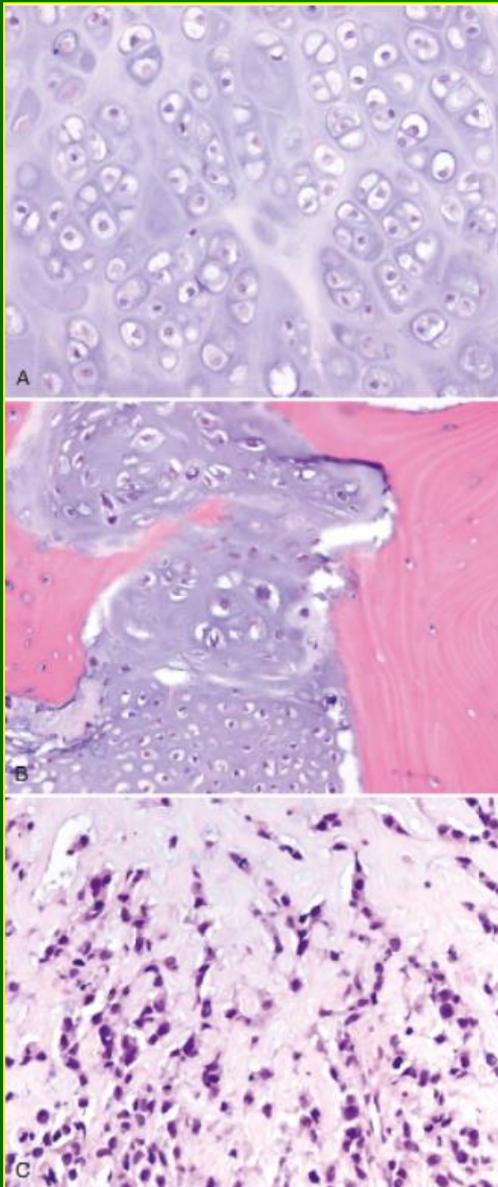
Condrosarcoma intramidollare



Anatomia patologica

- Massa cartilaginea translucida, bluastra
- Aspetti mixoidi, talora degenerazione liquida
- Cellularità densa, nuclei atipici, fusati
- Mitosi nelle forme HG
- Aspetti cistici, emorragici (tumori HG)
- Margini non circoscritti intramidollari
- Possibile estensione ai tessuti molli
- Grado I: cellularità moderata, nuclei uniformi, dettagli nucleari non visibili
- Grado II: ipercellularità diffusa, nuclei pallidi, dettagli visibili
- Grado III: cellule in nidi, nuclei grandi, con dettagli visibili in LPF, mitosi ($>2 \times 10$ HPF)
- DD: encondroma; fibr. condromixoide, osteosarc. condrobl.

Condrosarcoma intramidollare



Condrosarcoma dedifferenziato

Definizione: neoplasia maligna con produzione di cartilagine con componente ad alto grado non cartilaginea

Epidemiologia -eziopatogenesi

- 10% di tutti i condrosarcomi
- M:F=1:1, picco in VI decade
- Stesse localizzazioni del condrosarcoma (pelve, omero)



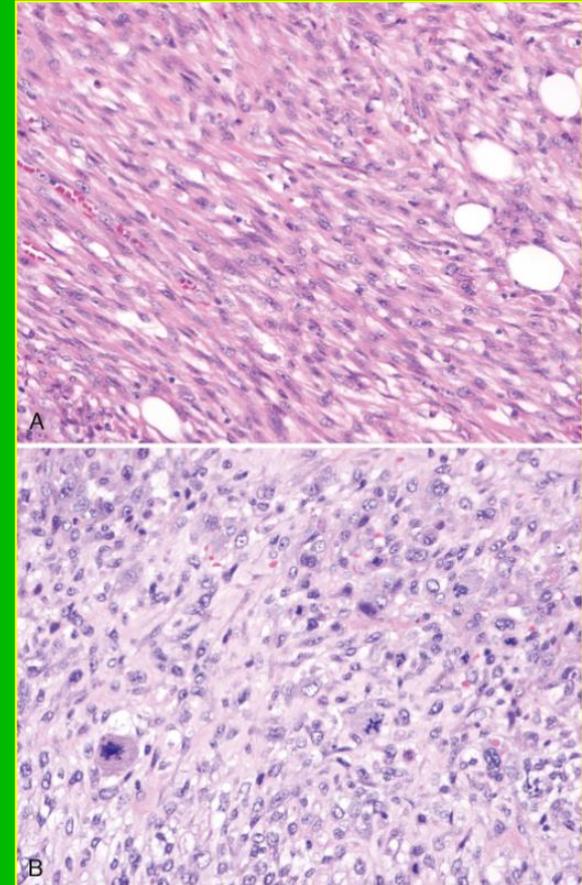
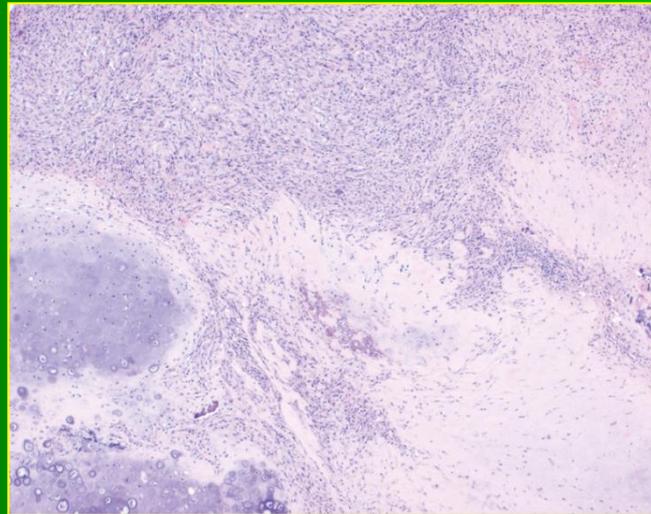
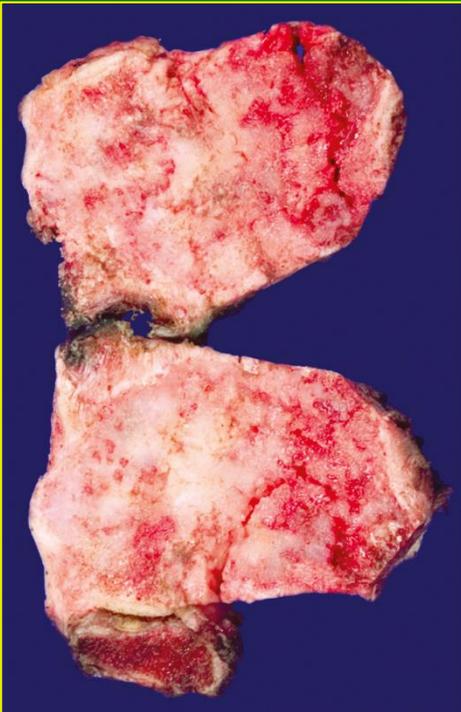
Clinica

- Dolore persistente, massa tenera
- Talora insorgenza di dolore o aumento di volume di pregressa massa indolente
- Terapia chirurgica demolitiva
- Scarsa sensibilità alla chemioterapia
- OS 5 aa.:<10%

Anatomia patologica

- Aspetto bifasico
- Zona centrale pallida, bluastra, talora fluida
- Componente necrotico-emorragica soffice periferica
- Talora ossificazione (calcificazione) periferica
- Scarsa delimitazione delle due componenti
- Area condrosarcomatosa bene differenziata (gr.I)
 - Componente anaplastica necrotica, ad alto PI
 - Pleomorfismo marcato
 - Aspetto sarcoma-like

Condrosarcoma dedifferenziato





Neoplasie (fibro)-ossee

Definizione: difetto di sviluppo con proliferazione fibroblastica intramidollare con crescita storiforme di cellule fusate e multinucleate

Difetti corticali fibrosi Fibroma non ossificante

Epidemiologia -eziopatogenesi

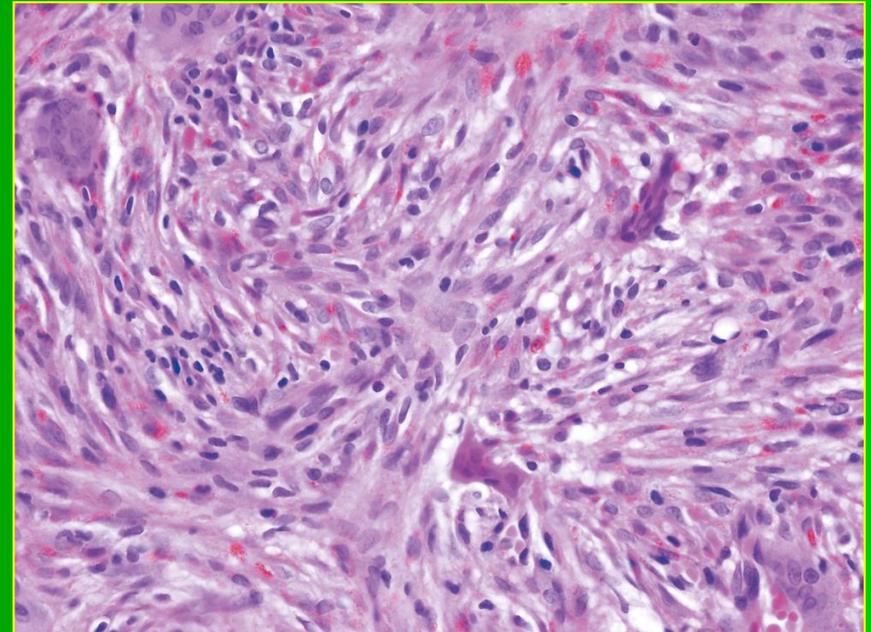
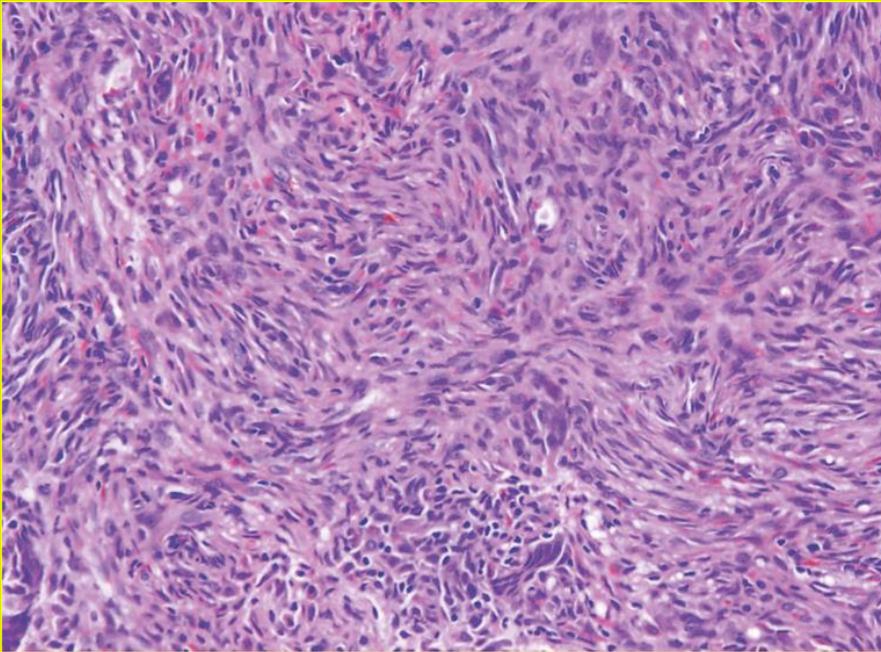
- Più comune lesione benigna dello scheletro
- Insorgenza quasi esclusiva nell'infanzia
- M>F

Clinica

- Localizzazione a femore e tibia (metafisi)
- Rara localizzazione mandibolare
- Forme talora asintomatiche, incidentali
- Diagnosi nell'adolescenza
- Tumefazione talora dolente
- Prognosi eccellente (*restitutio ad integrum* senza terapia)
- Curettage in caso di frattura



Difetti fibro-corticali Fibroma non ossificante



Anatomia patologica

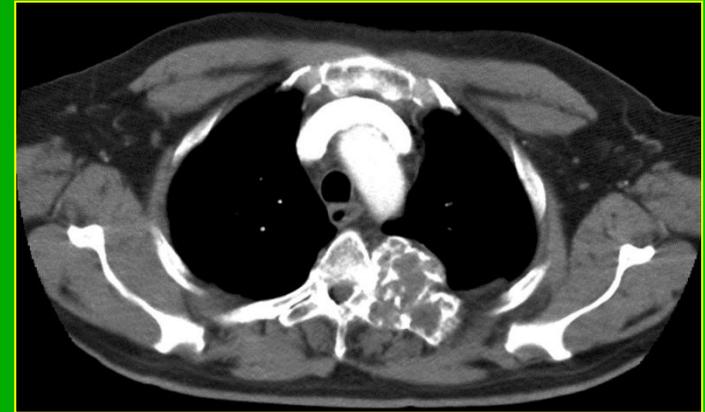
- Massa rosso-brunastra di aspetto granulare, con foci giallastri
- Crescita storiforme di cellule fusate
- Assenza di atipie
- Presenza di emosiderina e di occasionali mitosi
- Aggregati macrofagici schiumosi
- Assenza di matrice cartilaginea e/o ossificazione

Displasia fibrosa

Definizione: lesione fibro-ossea intramidollare simil-tumorale, mono/poliosiotica

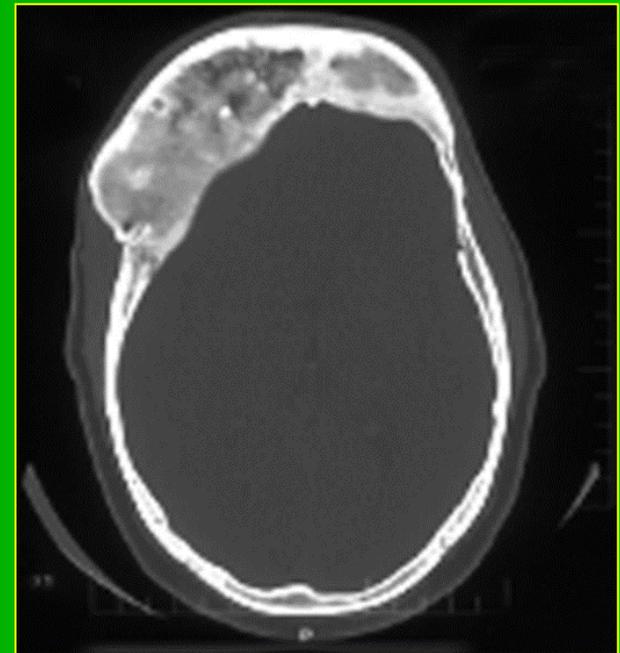
Epidemiologia -eziopatogenesi

- Arresto localizzato dello sviluppo osseo
- Forma relativamente comune
- Insorgenza nell'infanzia e nell'adolescenza
- M:F=1:1
- Fore monostotiche (70%) o poliosiotiche



Clinica

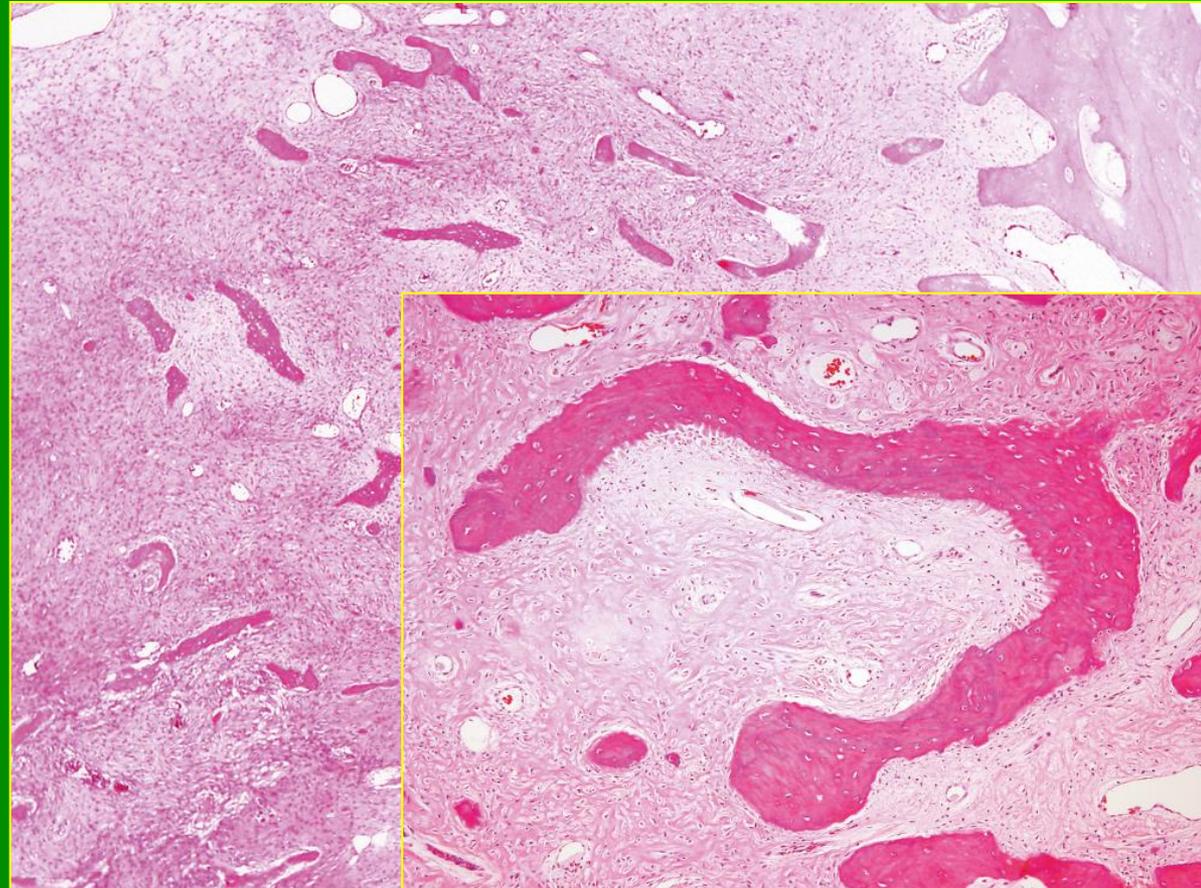
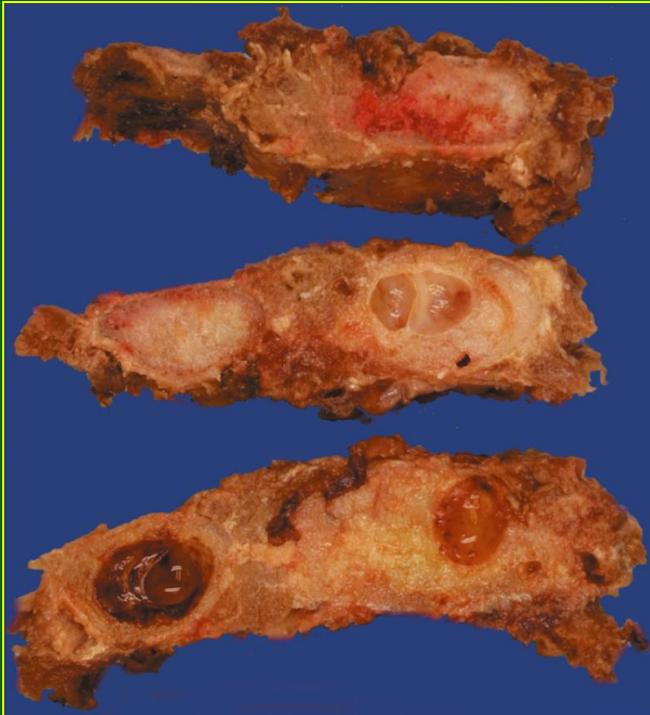
- Mandibola, cranio, ossa lunghe, coste
- Asintomatica, talora causa di deformazioni/fratture
- Evoluzione e disabilità nelle forme poliosiotiche
- Forme poliosiotiche talora associate:
 - *S. McCune-Albright* (fibrodisplasia, pigmentazione cutanea, anomalie endocrine – pubertà precoce)
 - *S. di Mazabraud* (fibrodisplasia, mixoma intramuscolare)
- Forme mono-: prognosi eccellente (fratture nelle f. poli-)
- Rara la trasformazione maligna
- Terapia chirurgica



Anatomia patologica

- Espansione ossea, con proliferazione fibroblastica
- Formazioni pseudocistiche a contenuto giallo
- Margini netti, assenza di rima osteoblastica
- Trabecole curvilinee di tx osseo intrecciato
- Stroma collageno stellato-fusiforme («ideogramma cinese»)
- Assenza di atipie o mitosi

Fibrodisplasia



Continúa...