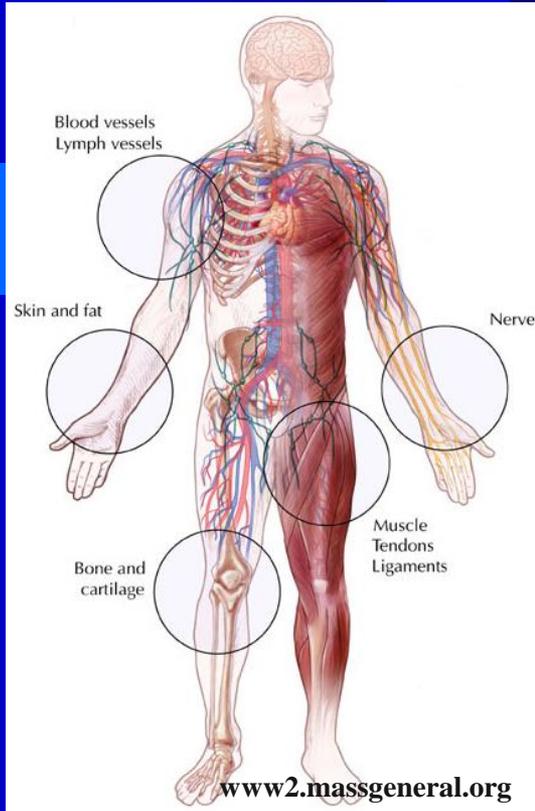


**Università degli Studi di Ferrara**  
*Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia*  
*Anno Accademico 2015-2016*



## **Corso di Anatomia Patologica**

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

# **Patologia dei tessuti molli**



**Neoplasie dei tessuti molli**  
**classificazione ed epidemiologia**

## Classificazione WHO 2013

### Classificazione delle neoplasie a differenziazione adiposa (WHO 2013):

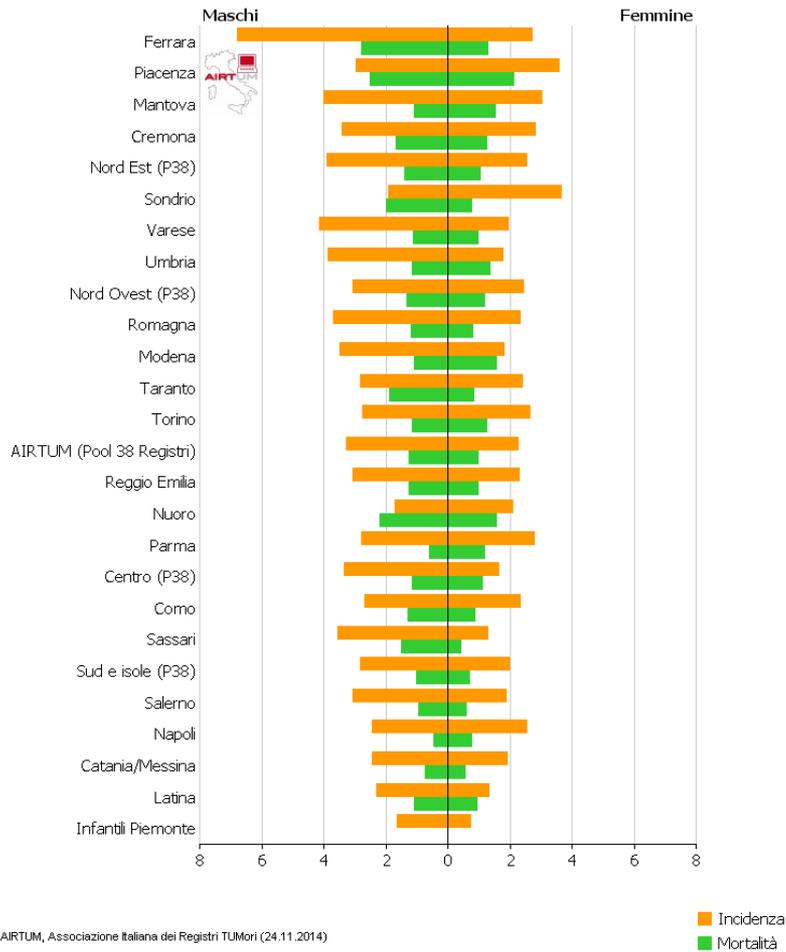
- **Benigne**
  - Lipoma
  - Lipomatosi
  - Lipomatosi del nervo
  - Lipoblastoma/lipoblastomatosi
  - Angiolipoma
  - Miolipoma
  - Lipoma condroide
  - Angiomiolipoma extrarenale
  - Mielolipoma extrasurrenalico
  - Lipoma a cell. fusate/pleomorfo
  - Ibernoma
- **Intermedie**
  - Tumore lipomatoso atipico
    - (liposarcoma bene differenziato)
- **Maligne**
  - Liposarcoma dedifferenziato
  - Liposarcoma mixoide
  - Liposarcoma pleomorfo
  - Liposarcoma NAS

### Fattori di rischio:

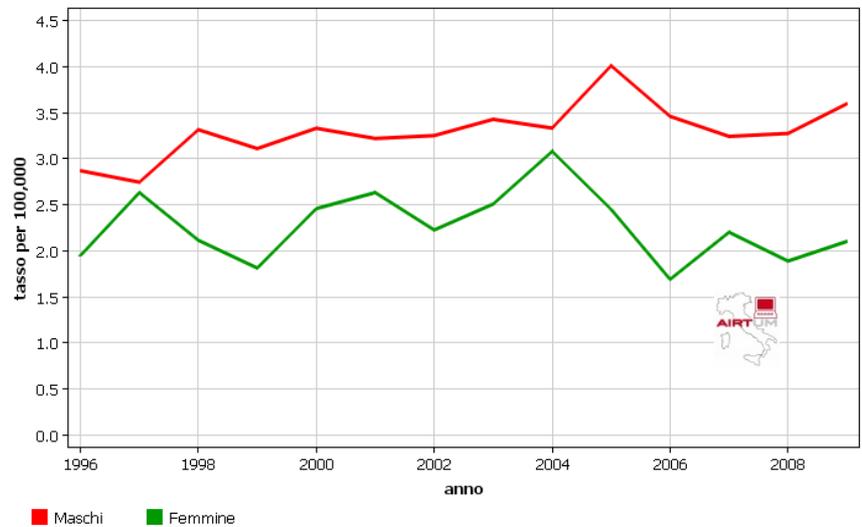
- **Carcinogeni chimici**
  - Clorofenossiacidi
  - Diossina
- **Radiazioni**
  - Ionizzanti (iatrogene, >50 Gy)
  - Interazione con mutazione gene Rb1, p53, NF1
- **Virus e immunodeficienze**
  - HHV8 (Kaposi)
  - EBV (neoplasie leiomiocelari)
- **Genetici**
  - FAP (Gardner), NF1-2, Rb1, p53
- **Linfedema (linfangiosarcomi)**

# Incidenza

Tessuto connettivo (2006-2008)  
TSE (Italiana) età (0-85+)



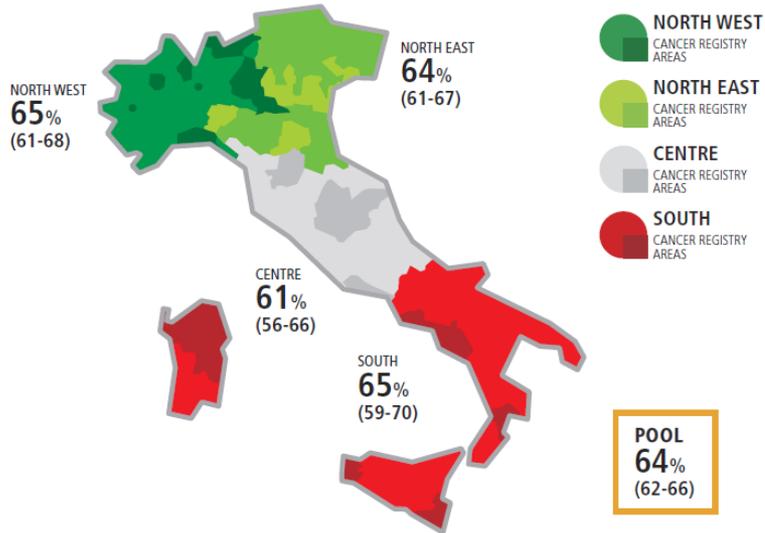
AIRTUM (Pool 9 Registri)  
Tessuto connettivo  
Incidenza: TSE (Italiana) età (0-85+)



**SOFT TISSUE CANCER**

**MALE & FEMALE**

**5-YEAR AGE-STANDARDIZED RELATIVE SURVIVAL (%) (CI 95%),  
BY GEOGRAPHICAL AREA, 2000-2004**  
POOL OF 31 CANCER REGISTRIES

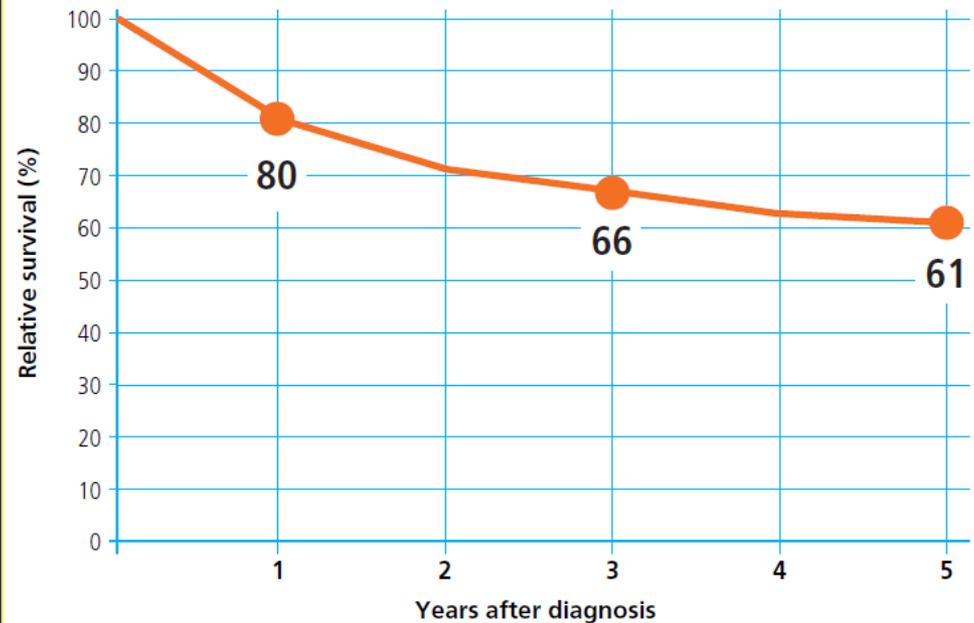


# Sopravvivenza

**SOFT TISSUE CANCER**

**MALE & FEMALE**

**RELATIVE SURVIVAL (%), 2000-2004**  
POOL OF 31 CANCER REGISTRIES

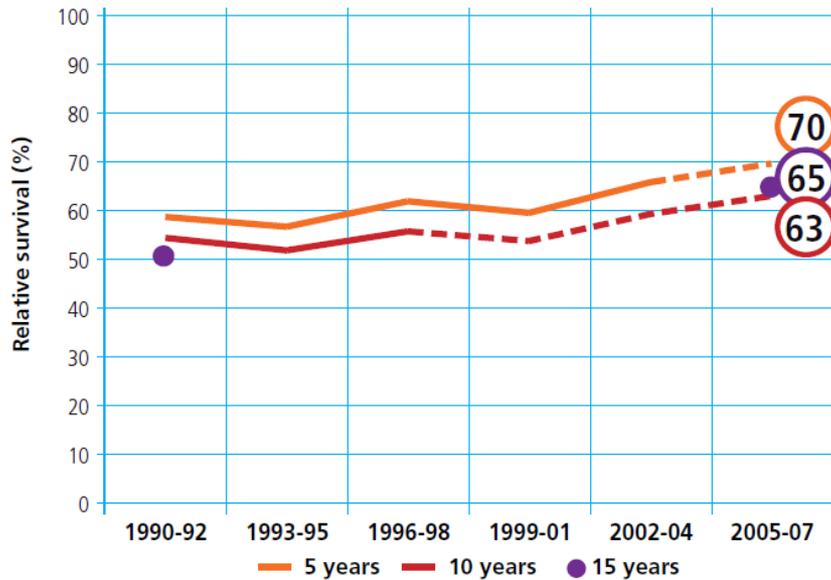


## SOFT TISSUE CANCER

MALE & FEMALE

### TIME TREND OF 5, 10, 15-YEAR AGE-STANDARDIZED RELATIVE SURVIVAL (%)

POOL OF 11 CANCER REGISTRIES



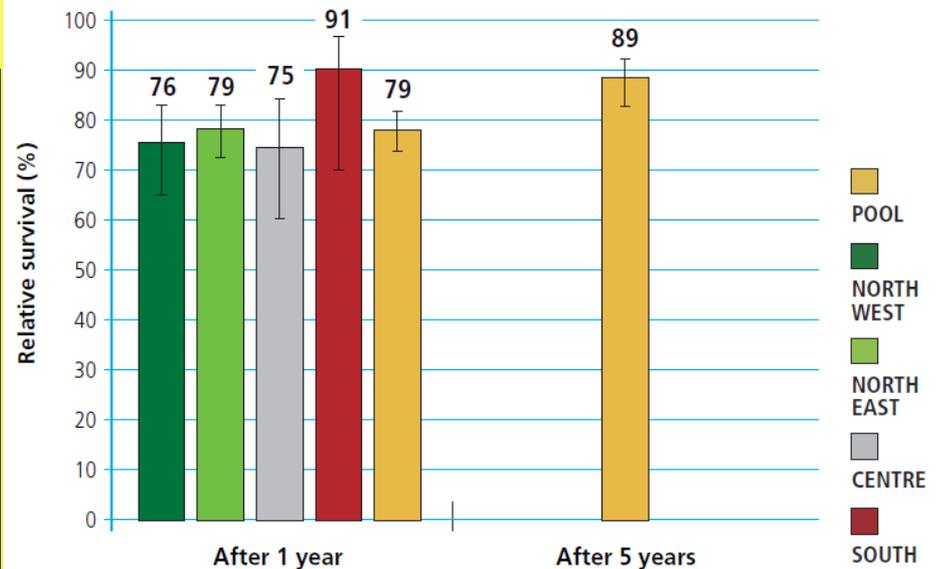
# Sopravvivenza

## SOFT TISSUE CANCER

MALE & FEMALE

### CONDITIONAL 5-YEAR AGE-STANDARDIZED RELATIVE SURVIVAL AFTER SURVIVING 1, 5 YEARS

POOL OF 21 CANCER REGISTRIES



# Prevalenza e guarigione

I tumori in Italia • Rapporto AIRTUM 2014 • PREVALENZA

Schede specifiche per tumore



Pool of Italian Cancer Registries - 1 January 2010

## TESSUTO CONNETTIVO CONNECTIVE TISSUE

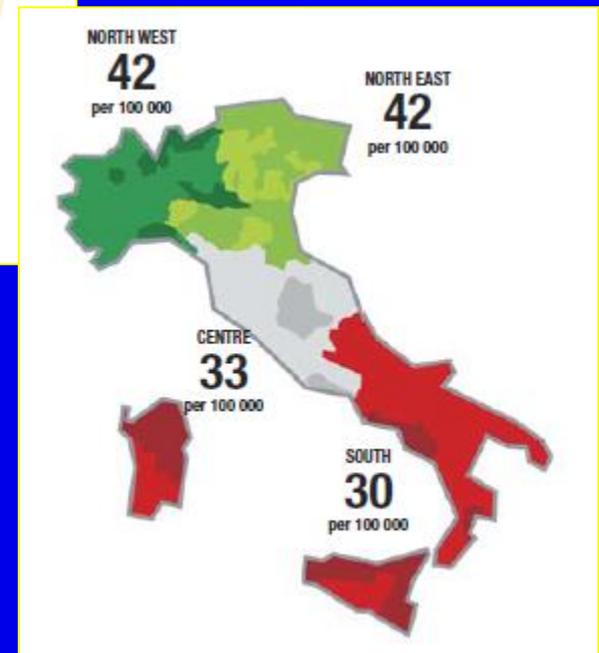
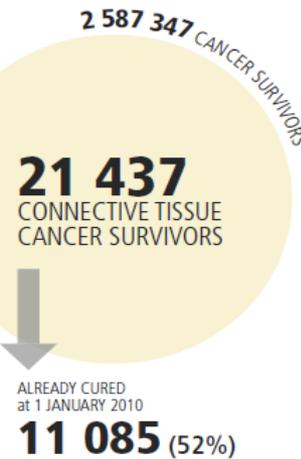
(ICD-10 C47,49)

### COMPLETE PREVALENCE BY YEARS SINCE DIAGNOSIS

YEARS →	≤ 2	(2 - 5]	(5 - 10]	(10 - 15]	(15 - 20]	> 20
No. →	2 971	3 570	4 253	2 979	2 017	5 646
% →	14%	17%	20%	14%	9%	26%
PROPORTION PER 100 000 →	5	7	8	5	3	10

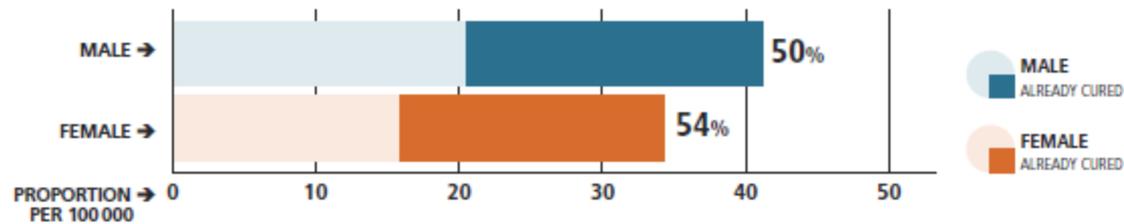
MALE 53%

FEMALE 47%



# Prevalenza e guarigione

## COMPLETE PREVALENCE AND PROPORTION OF ALREADY CURED SURVIVORS BY SEX



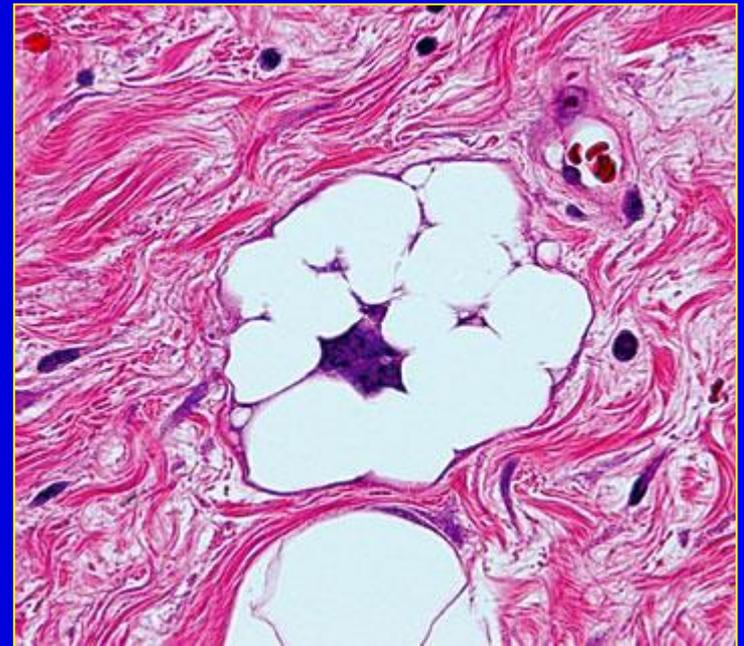
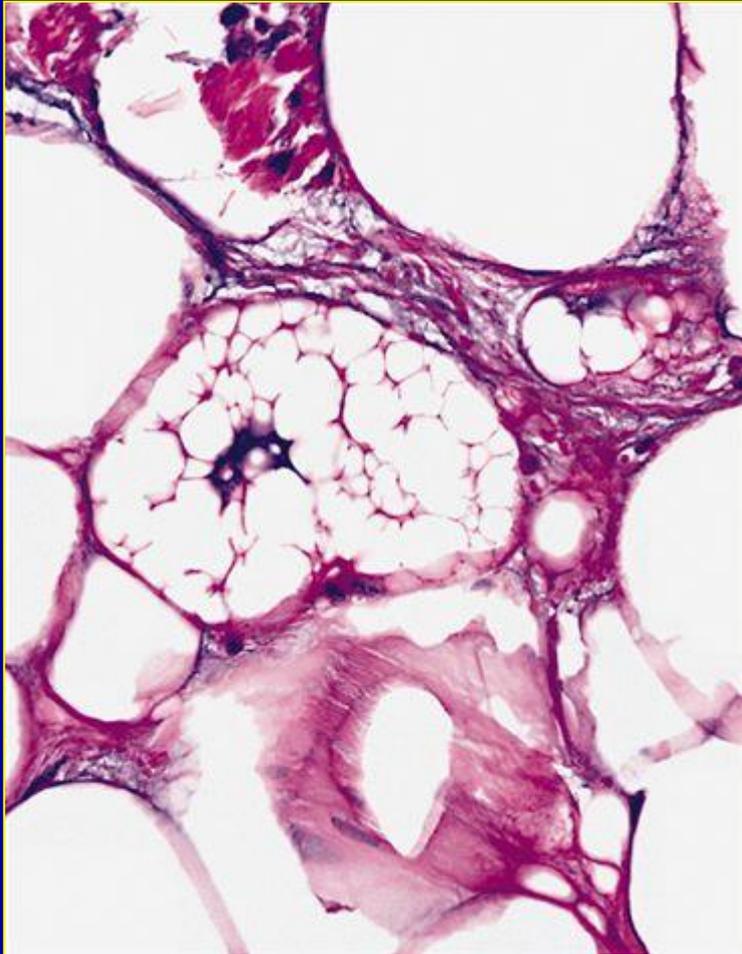
## CURE FRACTION AND TIME TO CURE BY AGE AT DIAGNOSIS AND SEX FOR CANCER PATIENTS DIAGNOSED IN ITALY IN 1985-2009

AGE AT DIAGNOSIS	CURE FRACTION %		AGE AT DIAGNOSIS	TIME TO CURE YEARS	
	MALE	FEMALE		MALE	FEMALE
0 - 44	69%	67%	0 - 44	7	7
45 - 59	53%	51%	45 - 59	9	9
60 - 74	40%	39%	60 - 74	11	11
75+	33%	33%	75+	12	11



**Neoplasie benigne  
a differenziazione adiposa**

## Caratteristiche anatomo-cliniche



**lipoblasti**

# Lipoma lipocitico



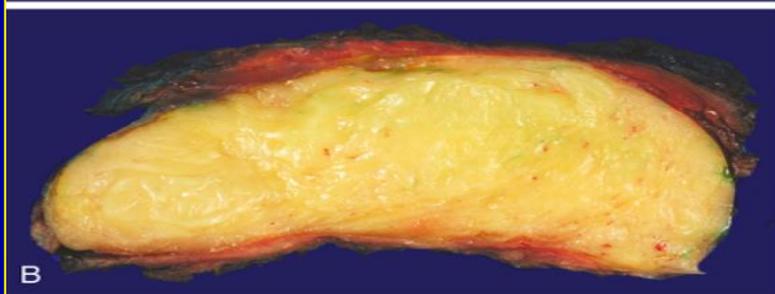
**Definizione:** Neoplasia benigna, costituita da tessuto adiposo, differenziato localizzato (lipoma) o diffuso (lipomatosi)

## • Epidemiologia ed eziopatogenesi

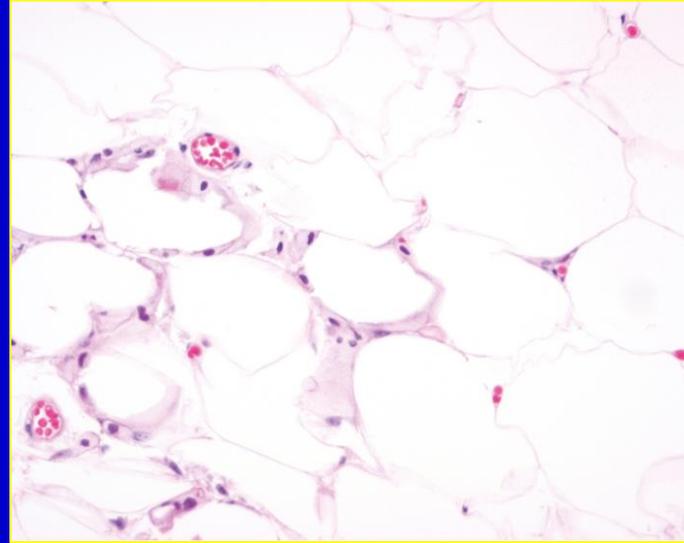
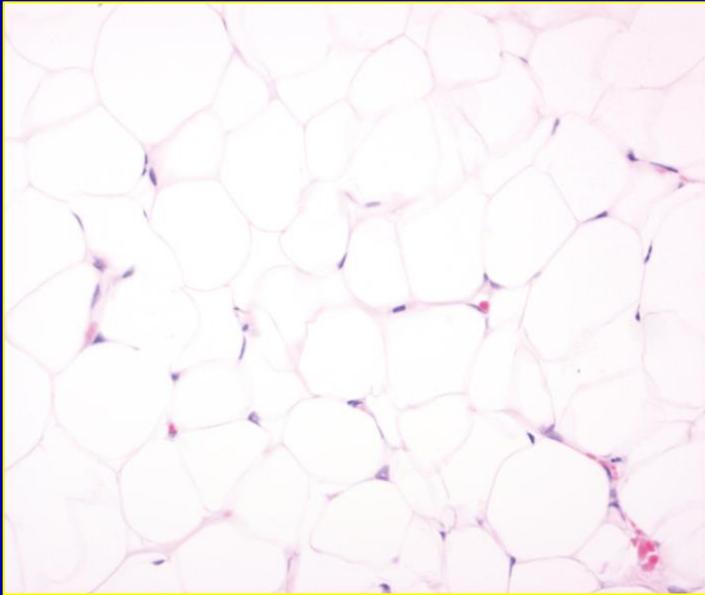
- Neoplasia dei tessuti molli più comune negli adulti
- Insorgenza più frequente tra i 40 e 50 anni
- Incidenza aumentata negli obesi
- M>F

## Clinica

- Localizzazione raramente (5%) multifocale, sia infantile, che adulta
- Più frequenti a livello superficiale (sovralfasciale)
- Crescita lenta, non dolente, compressione nervosa nelle forme voluminose
- Aumento volumetrico negli organi interessati da lipomatosi
- Decorso benigno
- Talora reciva (<5%) se incompletamente asportati
- Prognosi infausta (rarissima) nelle lipomatosi per ostruzione e compressione

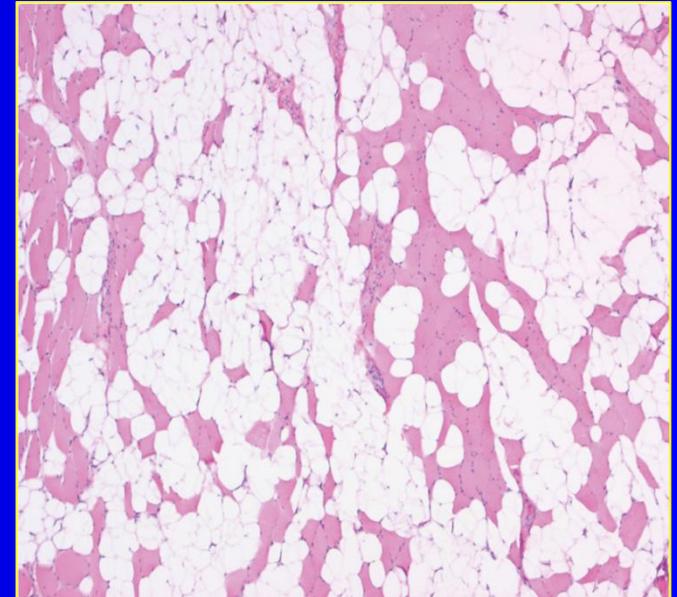


## Lipoma lipocitico



### Anatomia patologica

- Massa capsulata (<5 cm) di tessuto adiposo di aspetto regolare
- Forme profonde e intramuscolare talora più ampie
- Intrappolamento viscerale nelle lipomatosi
- Lobuli di adipociti maturi
- Talora presenza di necrosi
- Forme miste (fibro-, mio-, angio-, mielo-, mixo-)
- Positività S-100
- Talora anomalità (non amplificazione) 12q13-15
- Geni MDM2 e CDK4 non amplificati (DD liposarcoma)



**Definizione:** Neoplasia benigna, lobulata, costituita da tessuto adiposo, localizzata (lipoblastoma) o diffusa (lipoblastomatosi)

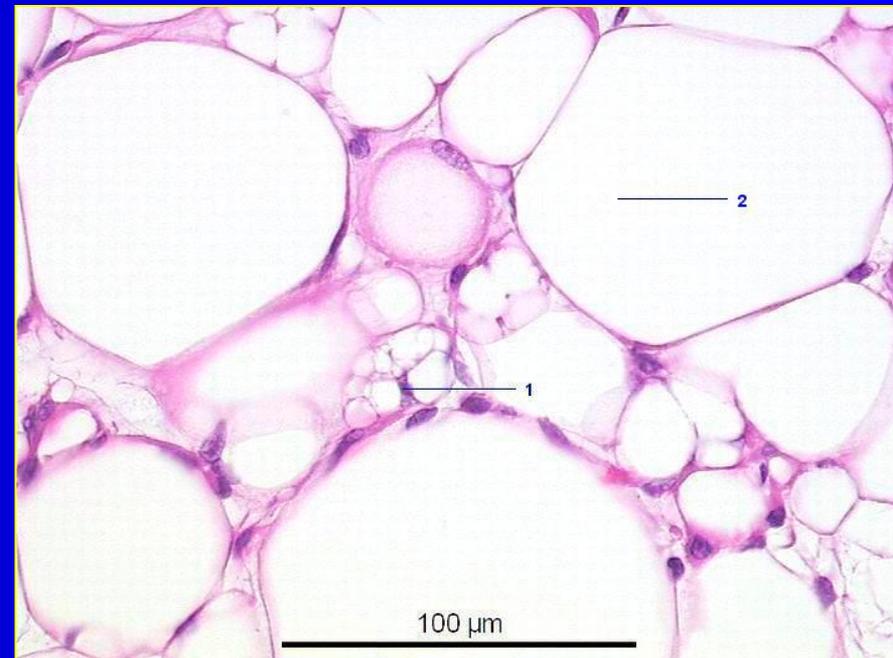
# Lipoblastoma

## Clinica:

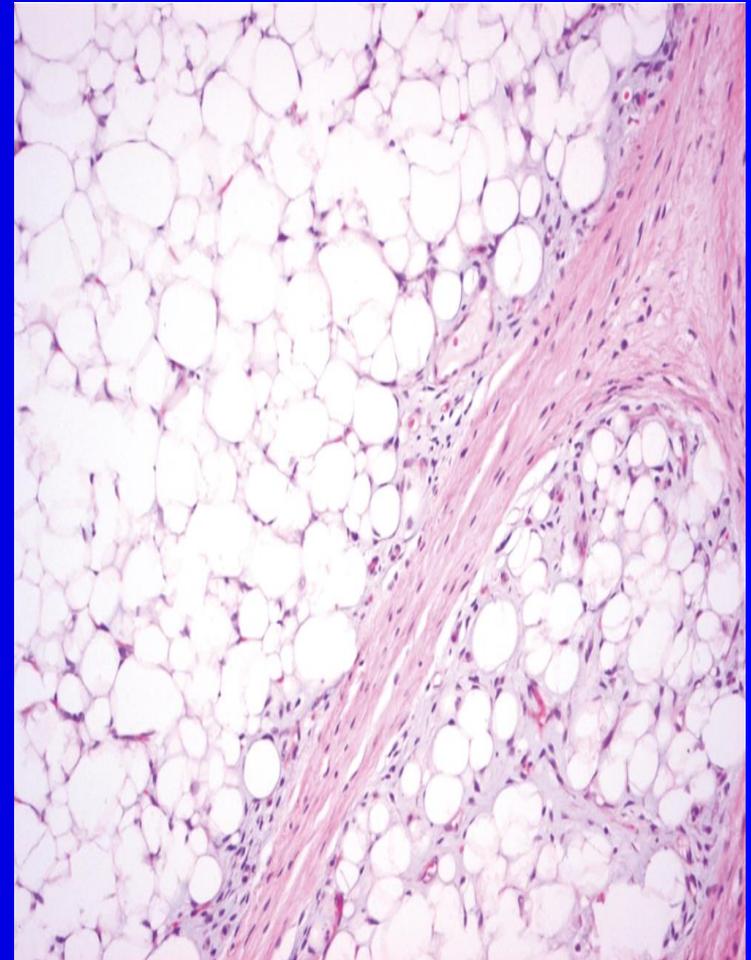
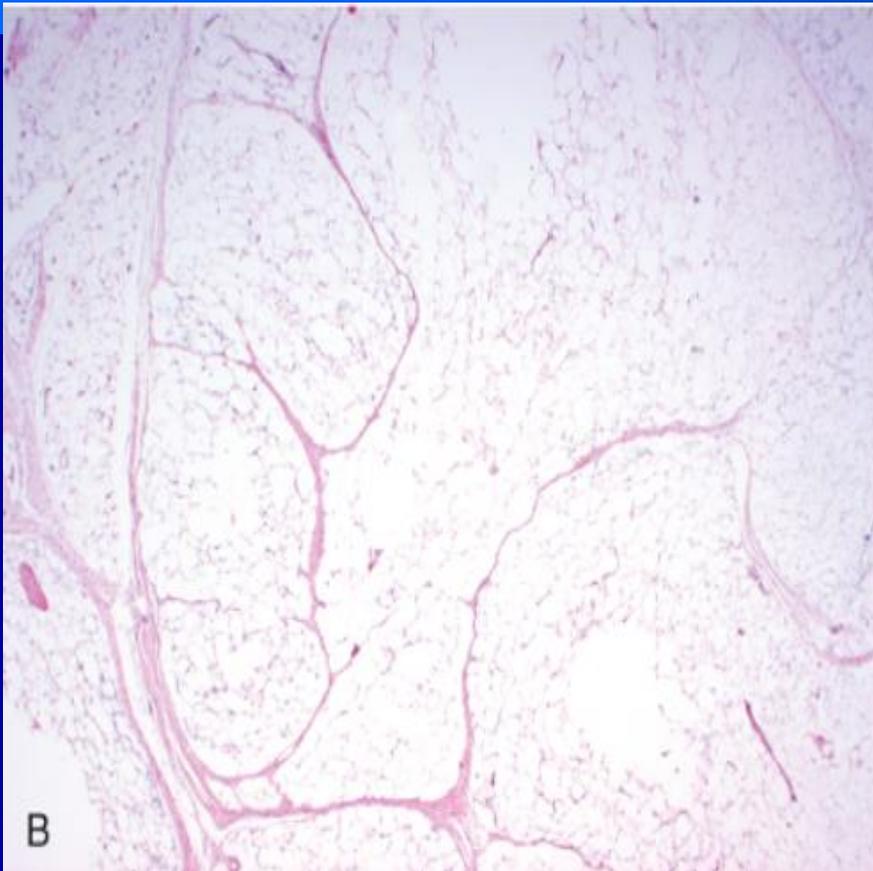
- **Localizzazione:**
  - Arti superiori (distali)
  - Arti inferiori (prossimali)
  - Raramente: visceri, , parete toraco-addominale, testa-collo
- Massa sottocutanea, a crescita lenta, non dolorosa
- Infiltrazione di fasce o muscoli nelle forme lipoblastomatose
- Sintomi da compressione nelle forme viscerali
- Decorso benigno
- Recidive (<20%) nella lipoblastomatosi con escissione incompleta

## Epidemiologia ed eziopatogenesi

- M>F
- Insorgenza nei primi 3 anni di vita
- Possibilmente congenita



# Lipoblastoma



## Anatomia patologica

- Massa (<5 cm) di tessuto adiposo con setti fibrosi sottili
  - Aree mixoidi focalmente presenti (DD: *liposarcoma mixoide*)
  - Presenza di adipociti maturi e immaturi
  - Componente immatura presente precocemente e vicino ai setti
  - Talora presenza di grasso bruno
  - Lipoblasti talora presenti con pattern capillare ramificato
- Assenza di t/12:16)

# Angiolipoma

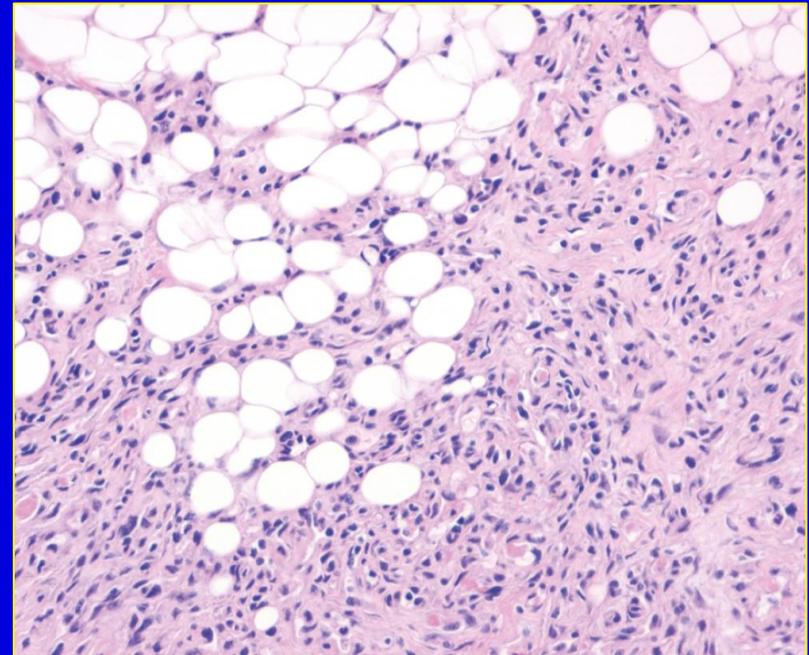
**Definizione:** neoplasia benigna adiposa con rete capillare prominente (trombosi)

## Epidemiologia ed eziopatogenesi

- Forma comune, superficiale, di consistenza soffice
- Incidenza più frequente in adolescenti e giovani adulti
- M>F

## Clinica

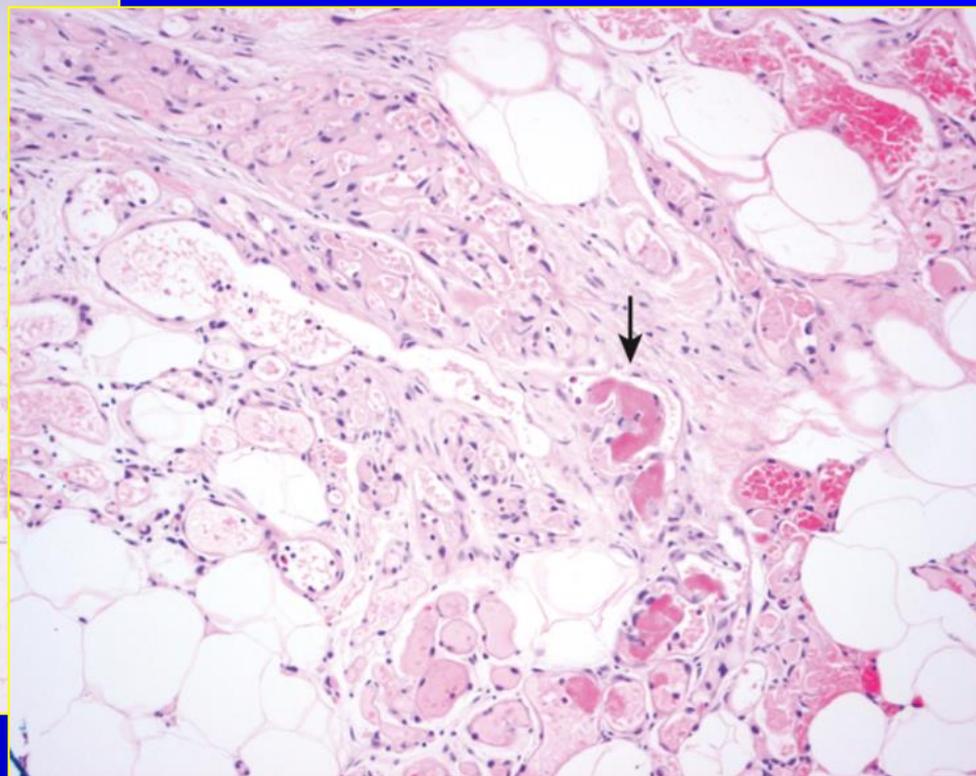
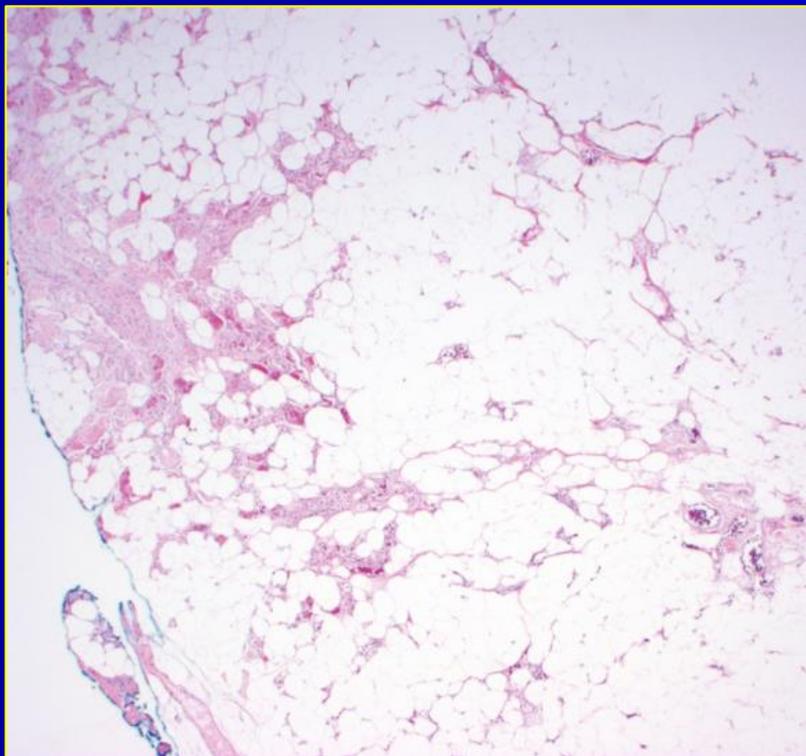
- Localizzazione preferenziale all'avambraccio
- Dolore vivo
- Multifocalità occasionale



## Anatomia patologica

- Massa capsulata (<2 cm)
- Colore giallo-rossastro
- Lobuli di adipociti maturi
- Presenza di capillari, più marcata verso i setti
- Trombosi fibrinosa capillare
- Variante cellulare

## Angiolipoma



# Lipomatosi

**Definizione:** crescita diffusa di tessuto adiposo maturo nel contesto di vari quadri clinici e differenti localizzazioni



## Epidemiologia ed eziopatogenesi

- Eziopatogenesi sconosciuta (ereditarietà)
- Forme talora iatrogene (steroidi, anti-retrovirali)
- Forme diffuse: insorgenza freq. entro i 2 anni di età
- Forma pelvica: più frequente nei maschi di razza nera
- Forma simmetrica: mediterranea
- Eziopatogenesi talora iatrogena (steroidi, anti-retrovirali)

## Clinica

- Localizzazione a tronco, , estremità, testa-collo
- Associazione con macrodattilia e gigantismo
- Forme simmetriche
- Accumulazione adiposa massiva
- Talora comorbidità a acrico di SNC e neuropatie
- Accumulo nel collo associato a ostruzione laringea
- Costipazione nelle forme pelviche

# Lipomatosi



## Anatomia patologica

- Lobuli e nidi di adipociti maturi
- Infiltrazione muscolare e viscerale

# Fibrolipoma neurale

**Definizione:** proliferazione lipogenica coinvolgente i nervi della superficie volare dell'avambraccio



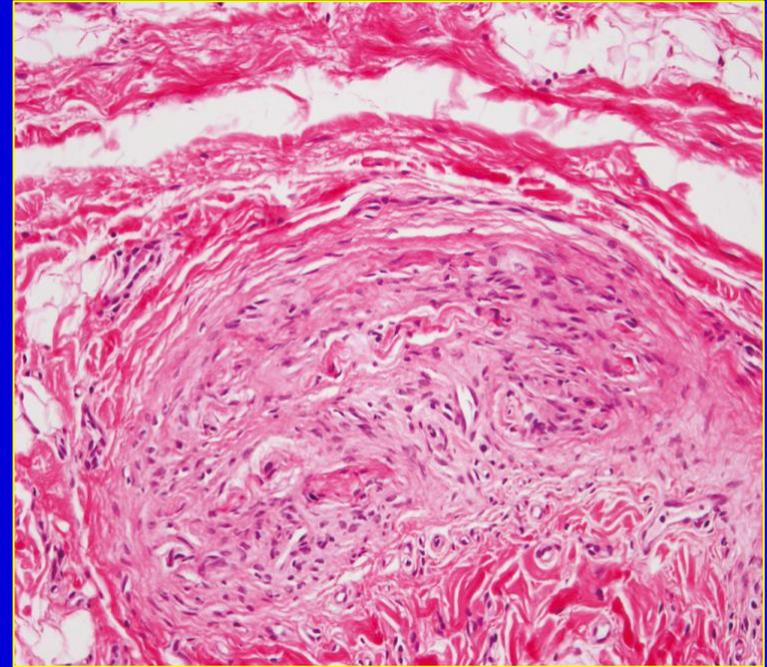
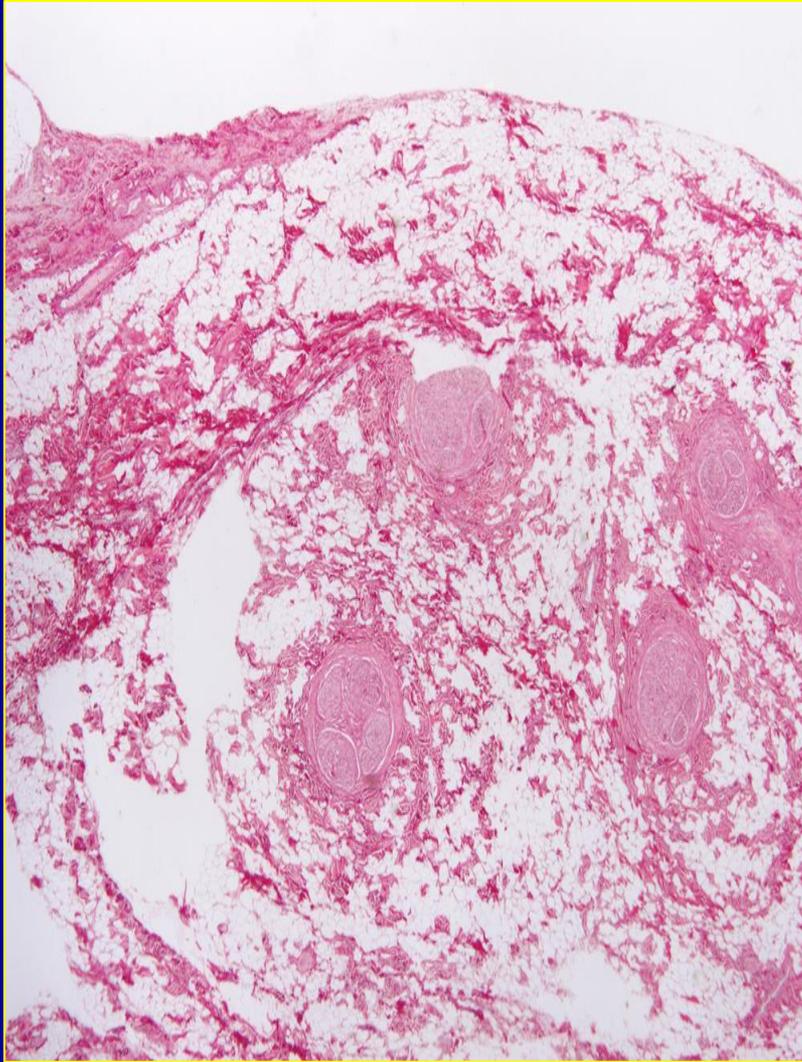
## Epidemiologia ed eziopatogenesi

- Insorgenza in adolescenti e giovani

## Clinica

- Coinvolgimento di nervi della superficie volare del braccio
- Massa a sviluppo graduale
- Interessamento frequente del nervo mediano
- Deficit motori e sensitivi
- Talora compresenza di macrodattilia
- Possibile insorgenza di s. da tunnel carpale
- Escissione difficile, spesso incompleta (danni nervosi)

## Fibrolipoma neurale



### Anatomia patologica

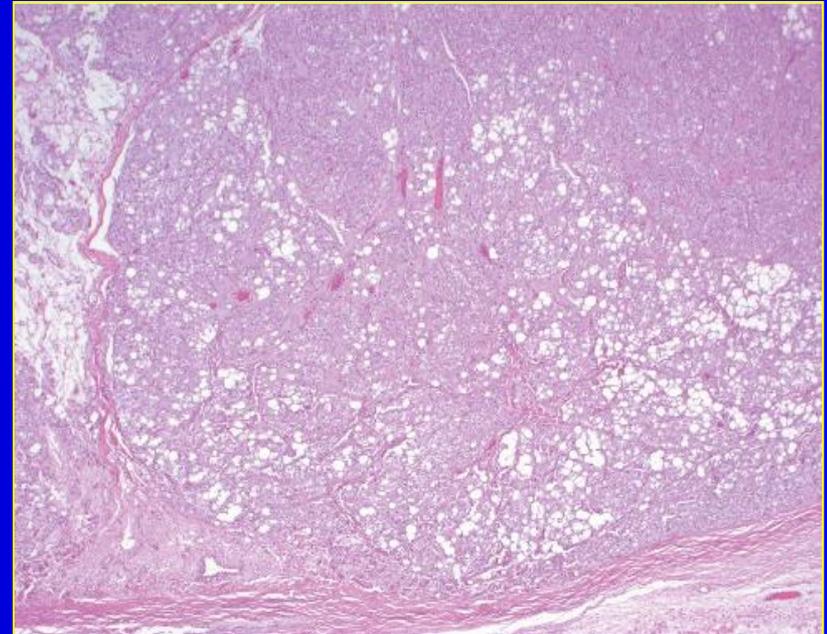
- Massa di aspetto fusiforme in corrispondenza dei nervi affetti
- Infiltrazione fibroadiposa dell'epinevrrio
- Infiltrazione fibrosa concentrica perineurale
- Atrofia del nervo
- Raramente metaplasia ossea

# Lipoma condroide

**Definizione:** neoplasia adiposa benigna con matrice condromixoide e lipoblasti occasionali

## Epidemiologia ed eziopatogenesi

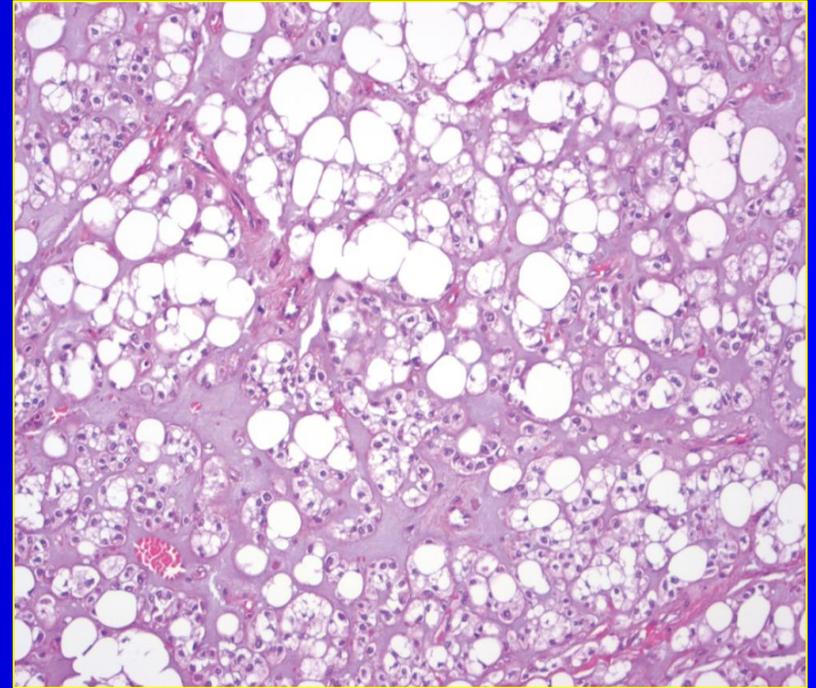
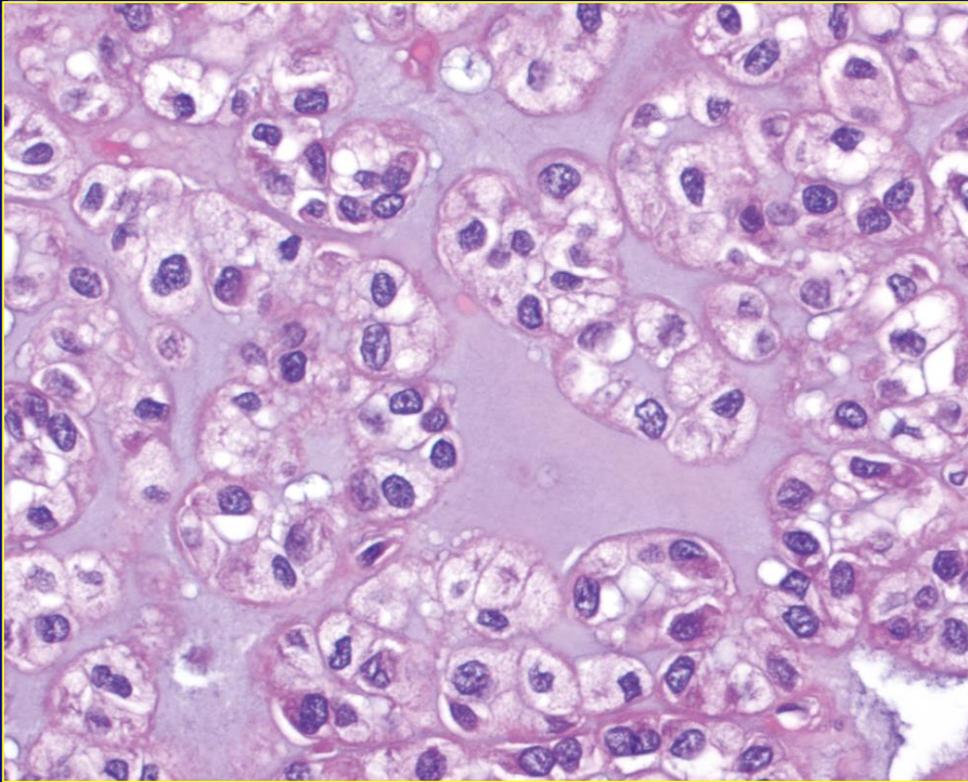
- Forma molto rara
- M:F=1:4
- Insorgenza in III-IV decade



## Clinica

- Localizzazione segmento prossimale degli arti
- Sede sottocutanea
- Assenza di dolore, crescita lenta

## Lipoma condroide



### Anatomia patologica

- Massa circoscritta giallastra, capsulata
- Solitamente <4cm e aspetto multilobulare
- Nidi o file di lipoblasti
- Matrice condroide o condromixoide
- Pattern vascolare prominente
- Attività mitotica scarsa o assente

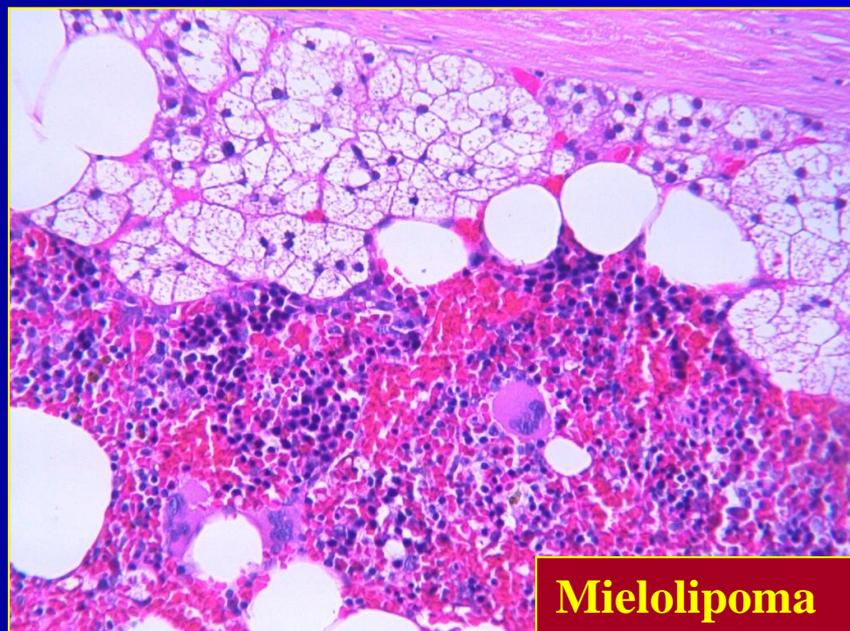
## Altri lipomi



**Fibrolipoma**



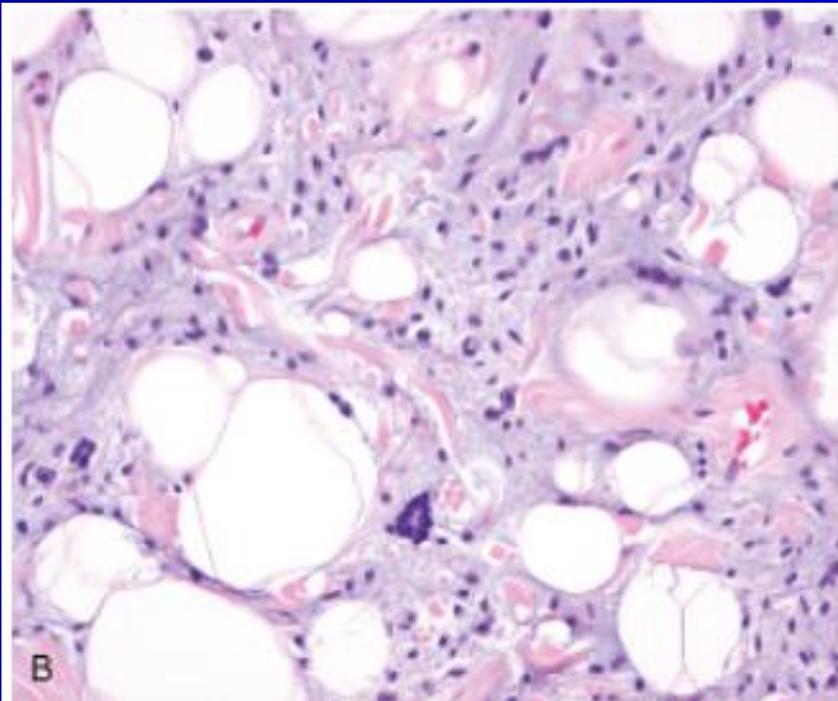
**Lipoma intramuscolare**



**Mielolipoma**

# Lipoma a cell. fusate/pleomorfo

**Definizione:** neoplasie adipose con componente collagena, cell. fusate, cellule multinucleate



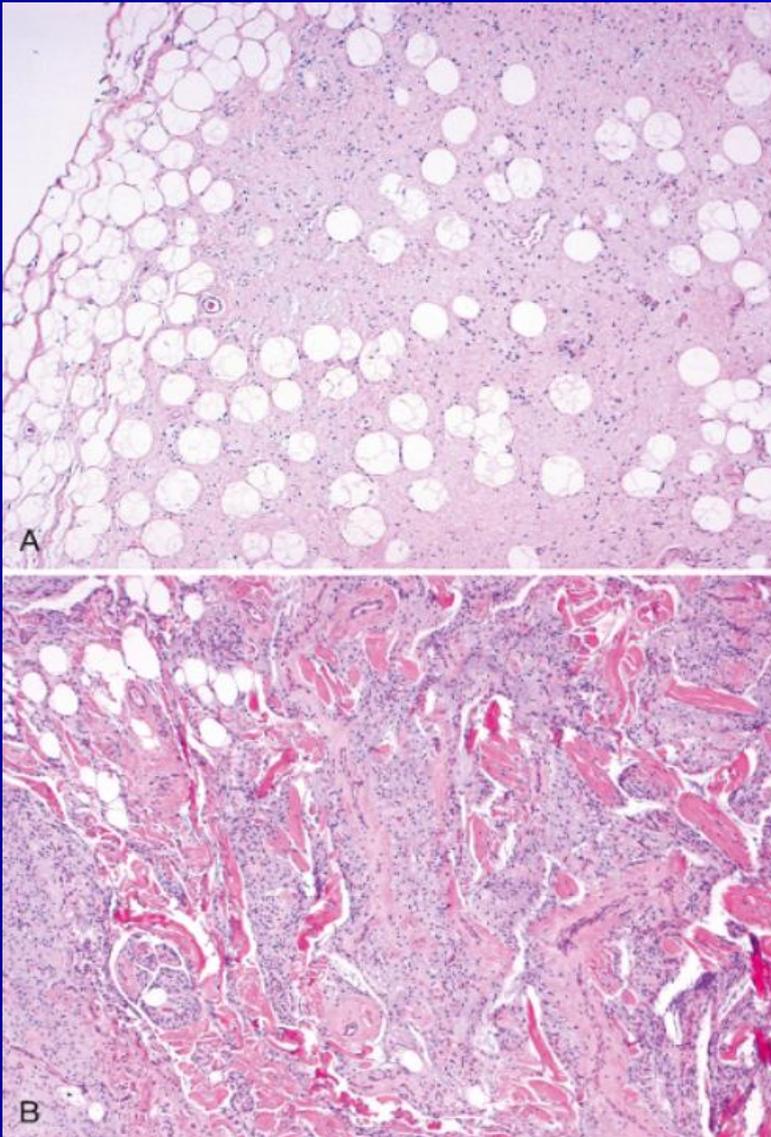
## Epidemiologia ed eziopatogenesi

- Forma rara, sottocutanea, mobile sui piani sottostanti
- M:F=9:1
- Insorgenza dalla VI decade

## Clinica

- Localizzazione al collo posteriore e alla schiena
- Assenza di dolore, crescita lenta
- Prognosi buona
- Possibile recidiva se incompletamente asportata

# Lipoma a cell. fusate/pleomorfo



## Anatomia patologica

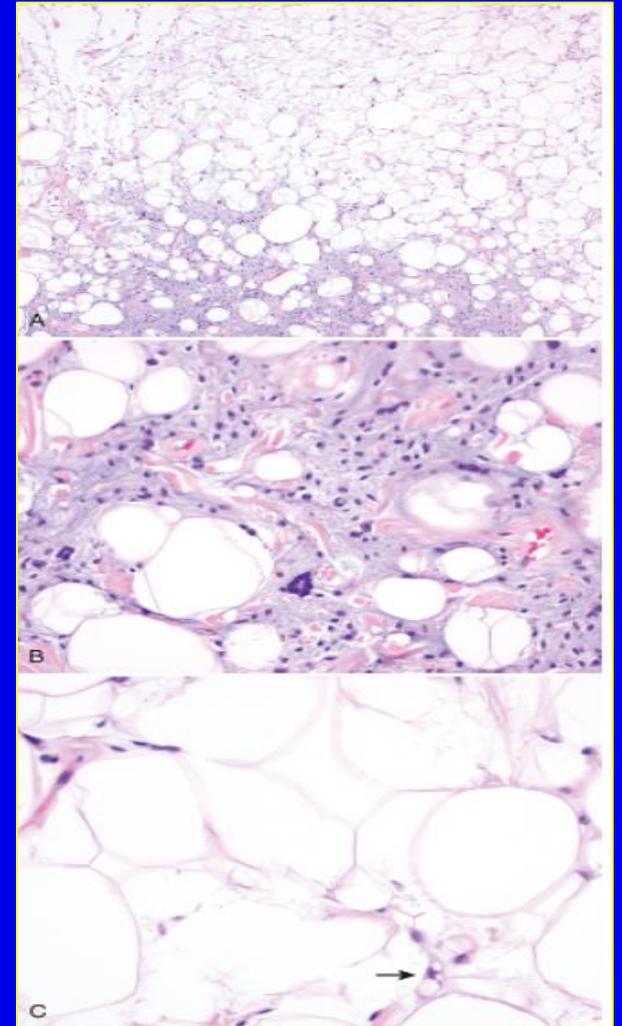
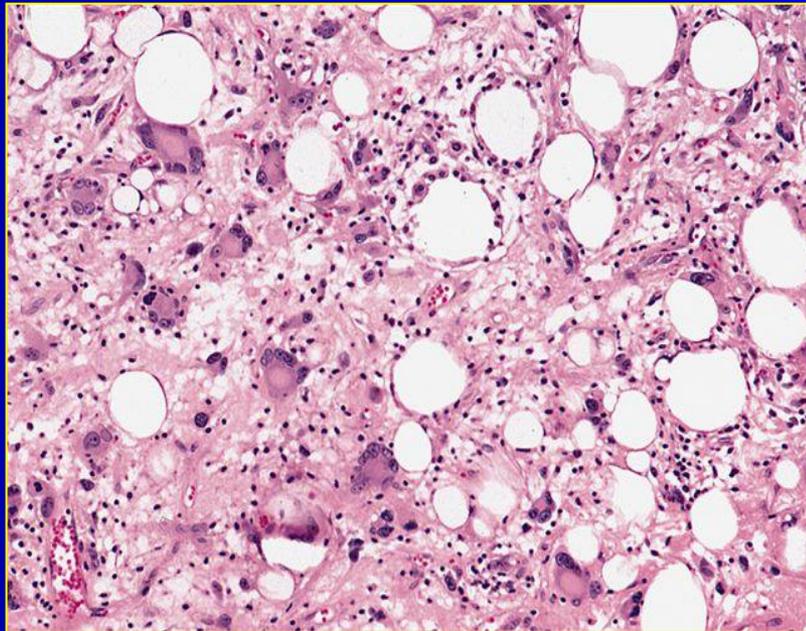
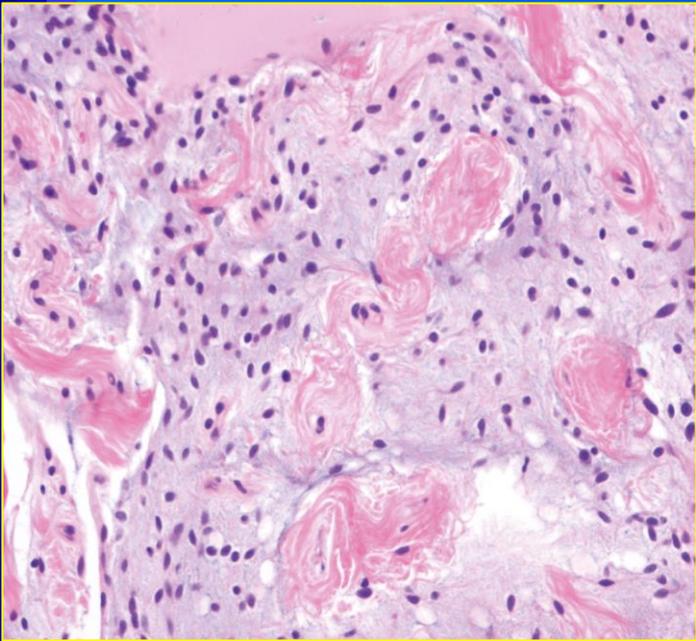
### • Forma a cellule fusate

- Presenza di collagene e tx adiposo maturo
- Cellule fusate, corte, con nuclei prominenti
- Orientamento unidirezionale delle cellule
- Stroma mixoide
- Vasi prominenti
- Mitosi molto rare

### • Forma pleomorfa

- Aspetti della forma precedente
- Presenza di cellule multinucleate (florete)
- Ipercromasia nucleare
- Occasionali lipoblasti
- DD con liposarcoma

## Lipoma a cell. fusate/pleomorfo



# Ibernoma

**Definizione:** Neoplasia benigna adiposa con componente di grasso bruno

## Epidemiologia ed eziopatogenesi

- Forma rara (<2% lipomi)
- Insorgenza in giovani adulti
- Rara nei bambini e negli anziani

## Clinica

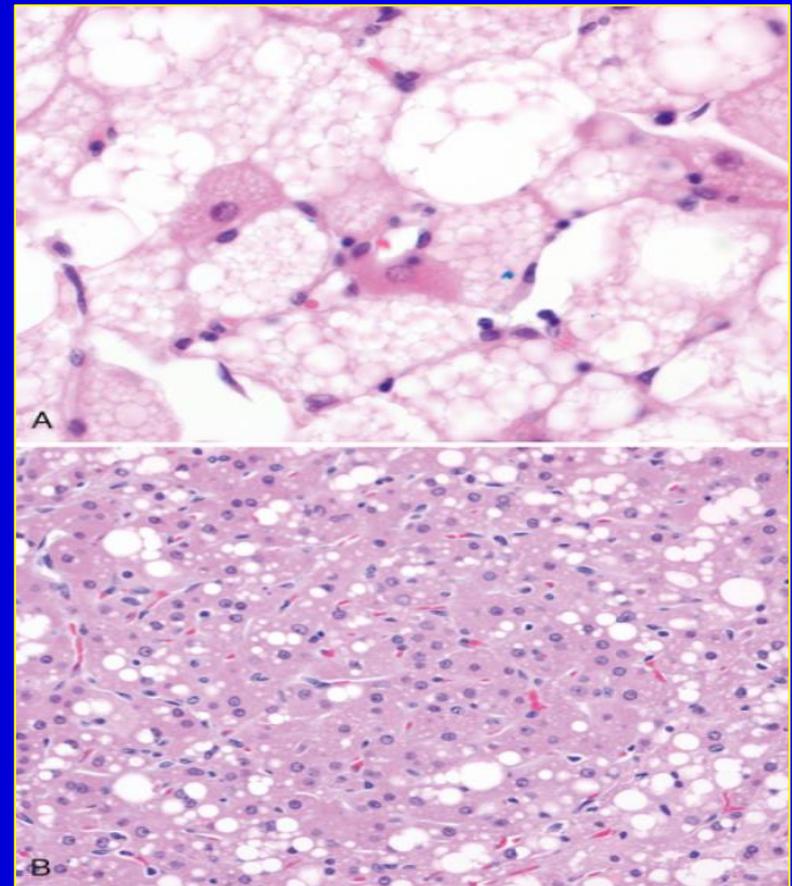
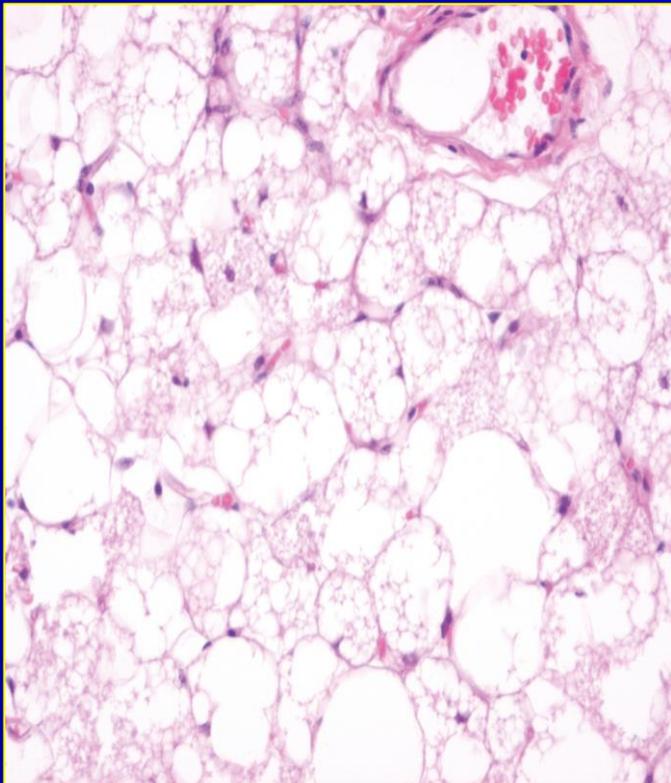
- Localizzazione sottocutanea
- Sedi: coscia e braccio
- Crescita lenta, assenza di dolore



## Anatomia patologica

- Massa circoscritta e capsulata, solitamente non voluminosa
- Colore giallo-bruno
- Presenza di adipociti „bruni“ multivacuolati con adipociti comuni
- Assenza di ipercromasia del nucleo (DD liposarcoma)

## Ibernoma





**Neoplasie a comportamento intermedio  
a differenziazione adiposa**

# Liposarcoma bene differenziato

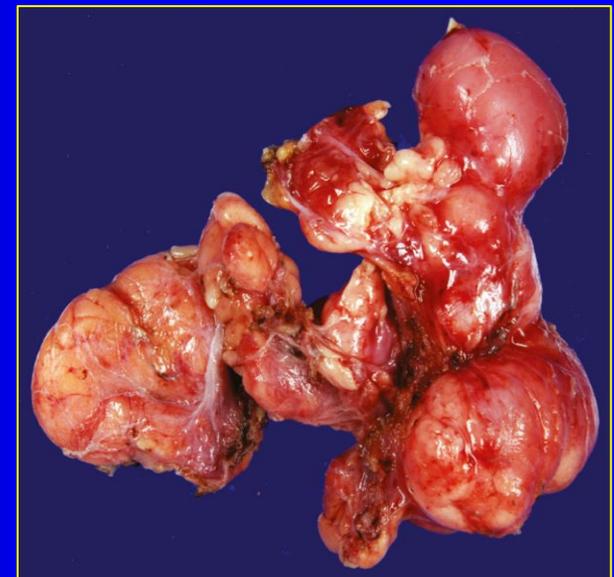
■ **Definizione:** Neoplasia adipocitica localmente aggressiva, con atipie degli adipociti e delle cell. stromali

## Epidemiologia ed eziopatogenesi

- Liposarcoma più comune negli adulti
- M=F, incidenza max intorno ai 50 anni, rarissimo nei bambini

## Clinica

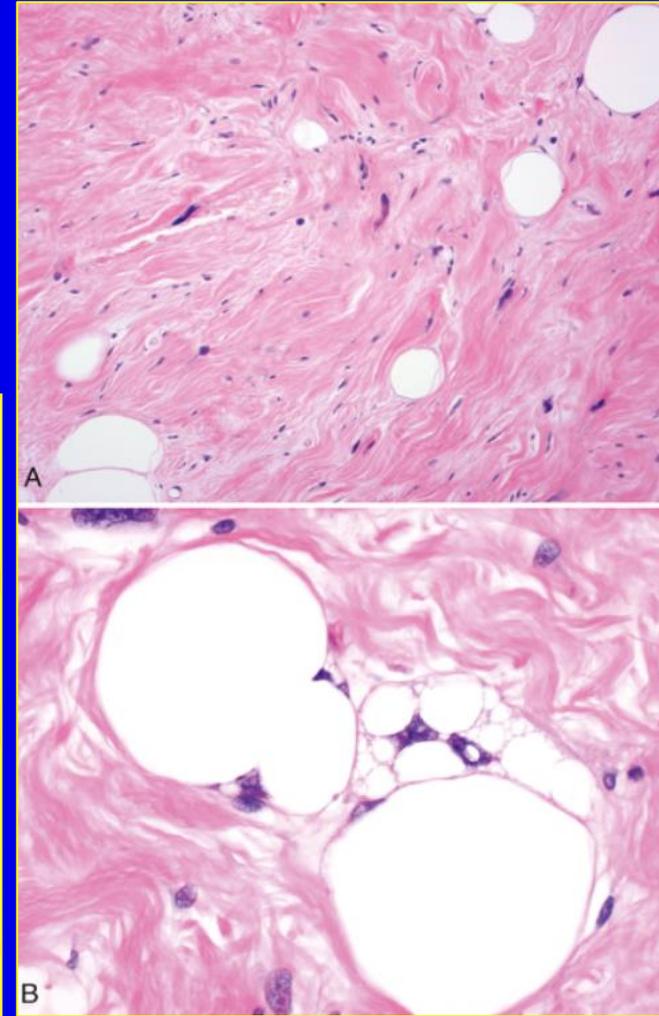
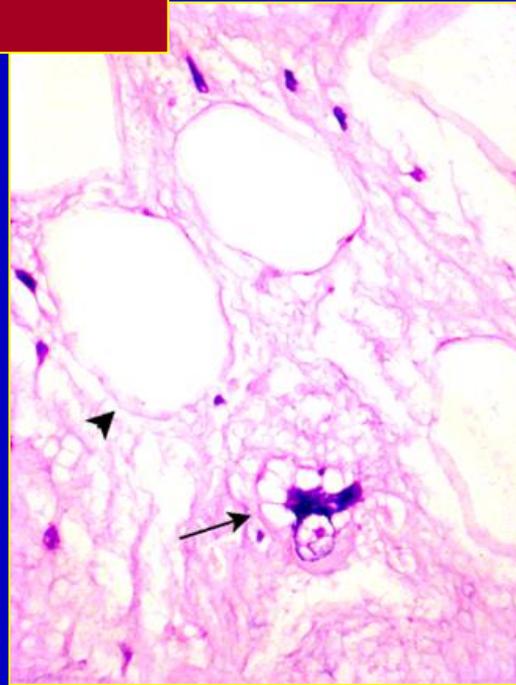
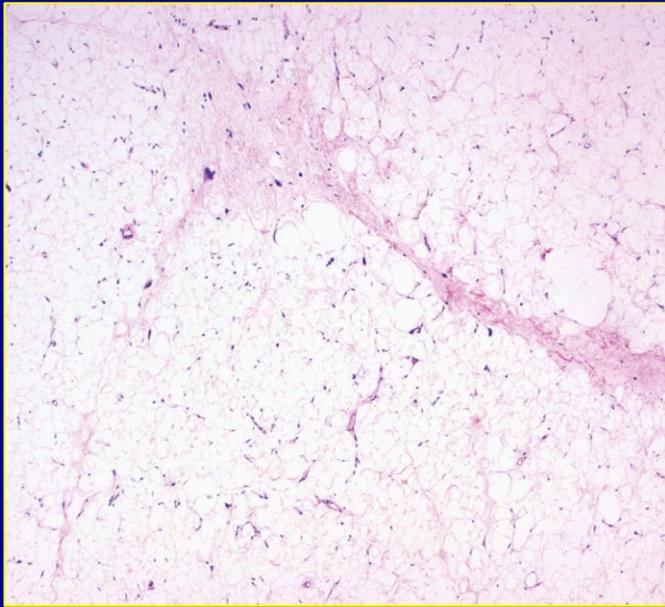
- Localizzazione ad arti (coscia), retroperitoneo, funicolo spermatico, mediastino
- Crescita lenta, indolore
- Dolore nelle forme compressive retroperitoneali
- Assenza di metastasi
- Trattamento chirurgico
- Prognosi in funzione della sede (radicalità)
- Decorso protratto
- Recidiva nel 30% delle forme superficiali
- Mortalità alta (80%) nelle forme retroperitoneali



## Anatomia patologica

- Può raggiungere grandi dimensioni (>20cm)
- Massa adiposa multiloculare, spesso con tralci fibrosi
- Margini netti nelle localizzazioni agli arti
- Margini irregolari nelle local. retroperitoneali
- Cellule bizzarre con nuclei ipercromatici
- Presenza di lipoblasti non diagnostica
- Variante retroperitoneale sclerosante
- Variante infiammatoria e a cellule fusate
- Cellule atipiche presenti in quota variabile
- Attività mitotica bassa
- Amplificazione 12q13-q15 e t(12;16) gene MDM2
- Inibizione p53

## Liposarcoma bene differenziato

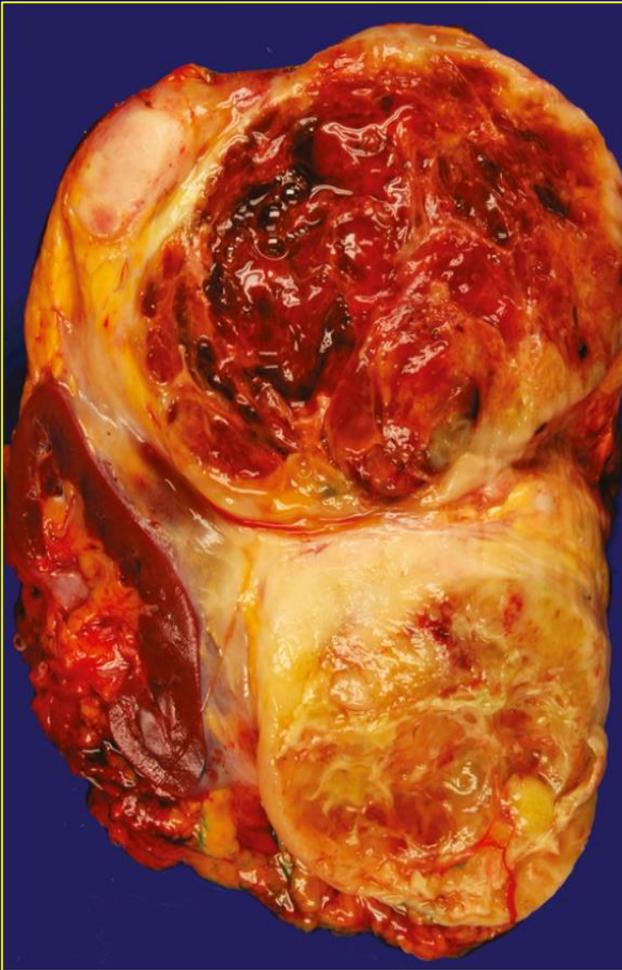




**Neoplasie maligne  
a differenziazione adiposa**

# Liposarcoma dedifferenziato

■ **Definizione:** Neoplasia adipocitica maligna, bifasica (lipogenica/non-lipogenica)



## Epidemiologia ed eziopatogenesi

- M>F, picco di incidenza a 50 anni, rarissimo nei bambini
- Spesso compresenza di forme bene diff. e dedifferenziate
- Talora derivanti (trasformazione) da forme bene differenziate

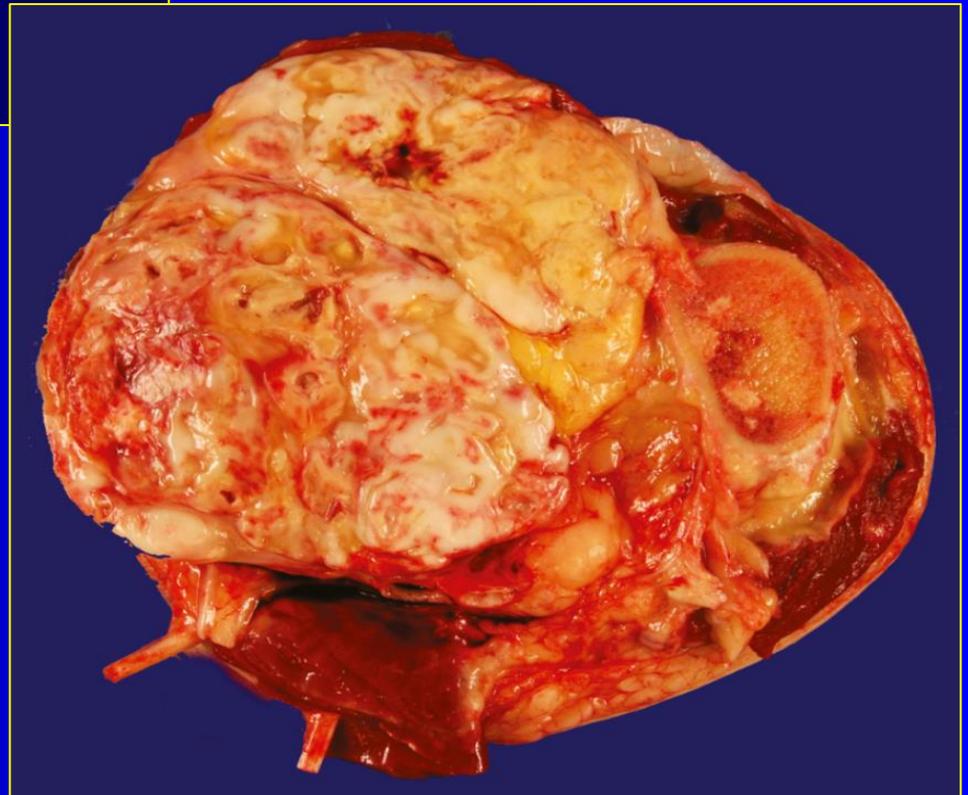
## Clinica

- Localizzazione retroperitoneale (75%), estremità, funicolo spermatico
- Dolore da compressione viscerale
- Moderato potenziale metastatico (30%), OS 70% a 5 anni
- Mortalità da aggressività locale+metastasi
- Prognosi migliore nelle forme a basso grado e bassa attività mitotica (5mf/10hpf)
- Resezione difficile nelle forme retroperitoneali

# Liposarcoma dedifferenziato

## Fattori prognostici

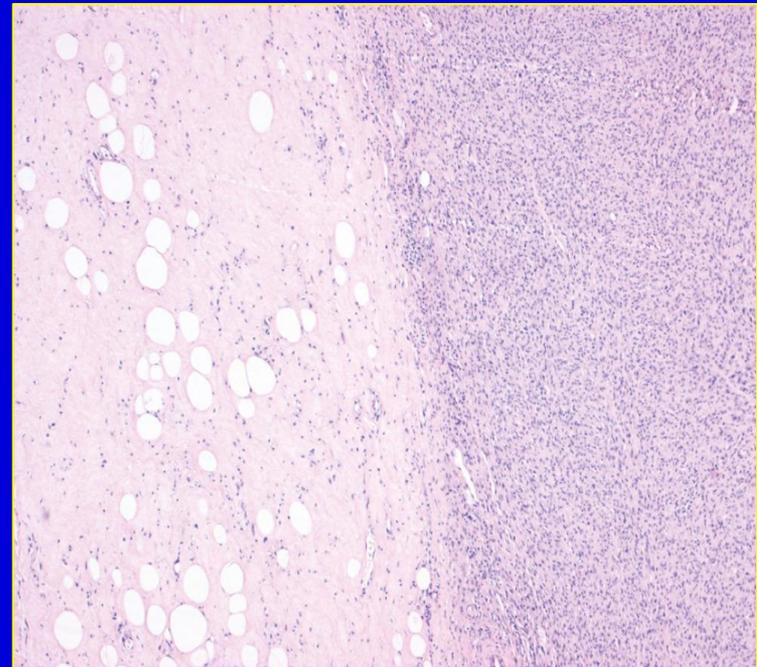
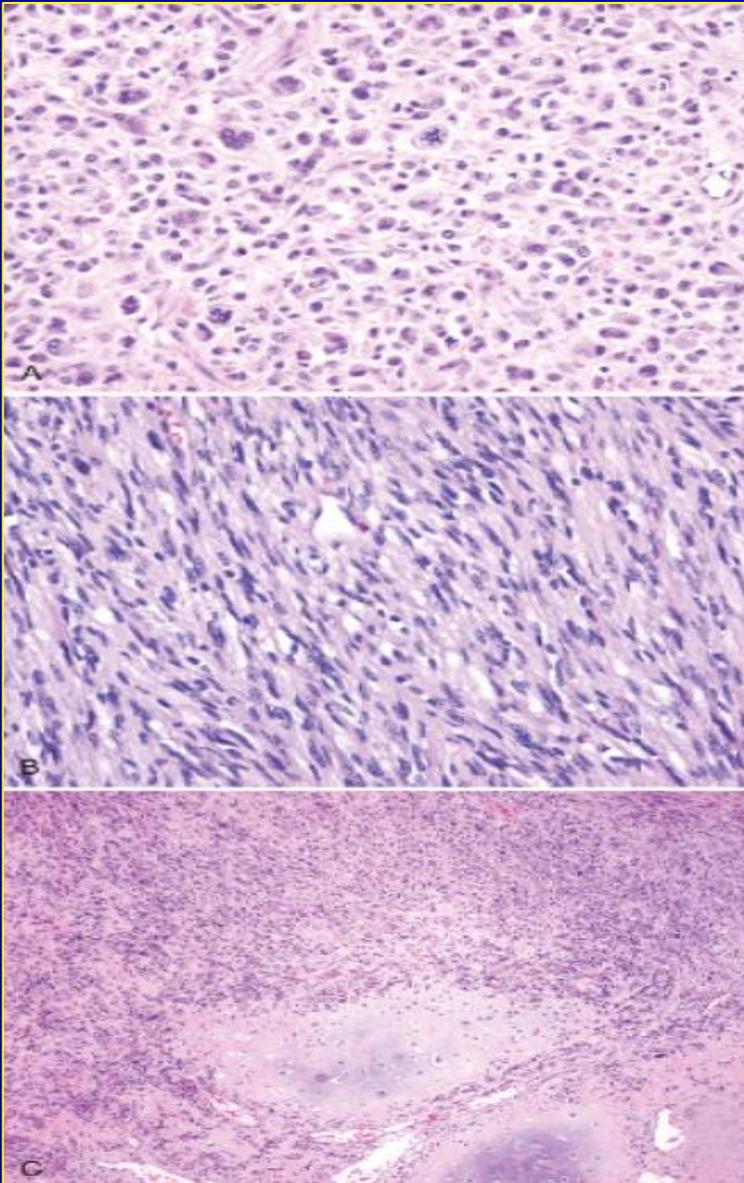
- OS a 5 anni: 70%, migliore vs altre forme HG
- Mortalità dipendente dalla sede
- Dedifferenziazione (+30% rischio metastasi)
- Grading, attività mitotica ( $< > 5 \times \text{HPF}$ )
- Margine resezione chirurgica
- Risposta a chemioterapia



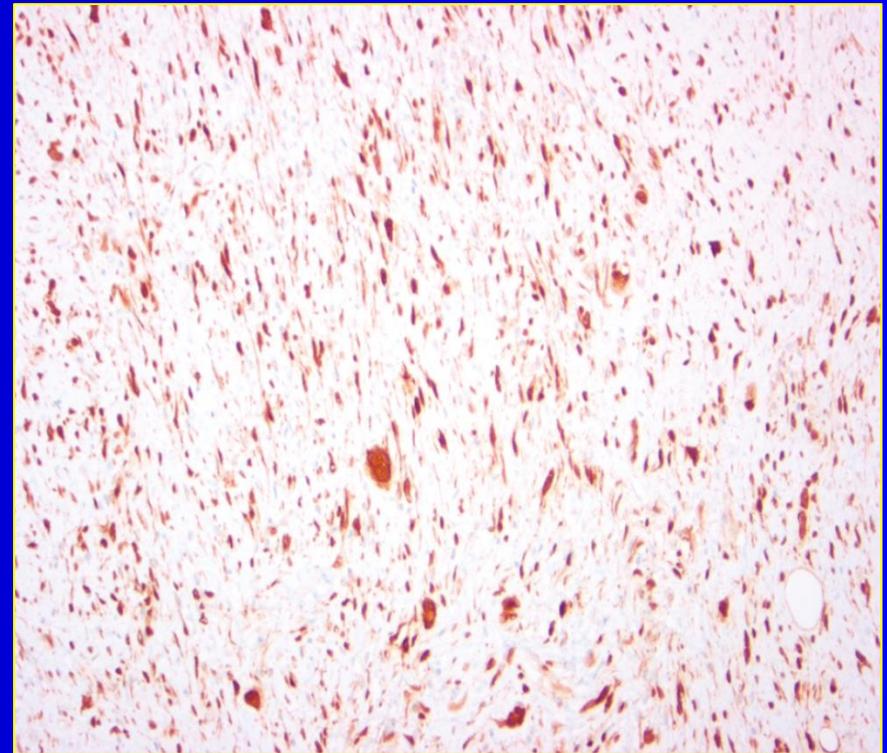
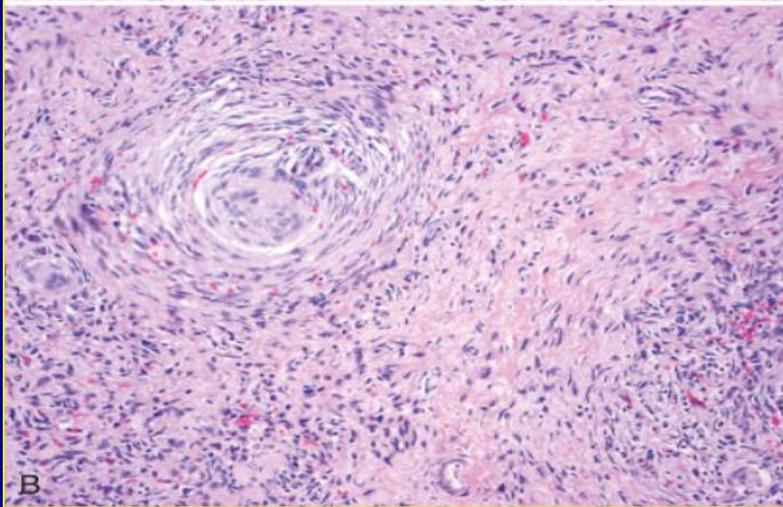
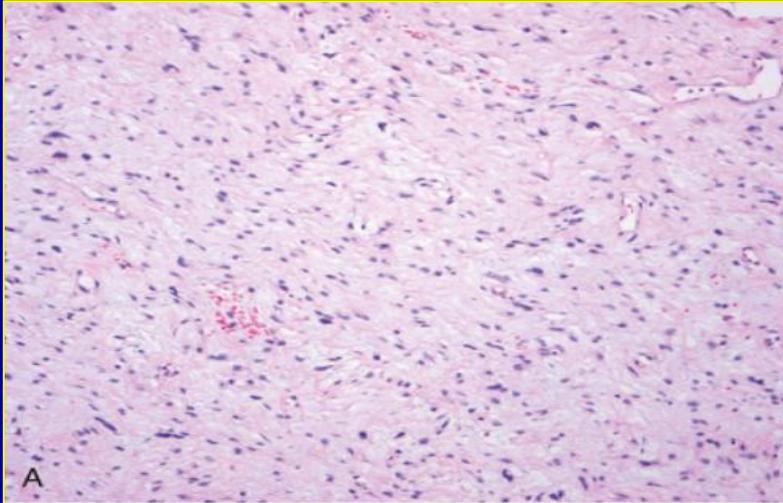
# Liposarcoma dedifferenziato

## Anatomia patologica

- Massa plurinodulare a componente adiposa/fibrosa
- Presenza di necrosi ed emorragie
- Compresenza di liposarc. bene differenz. e aree dediff. non lipogeniche
- Componente dediff. generalmente ad alto grado
- Può insorgere secondariamente a forme well-diff.



# Liposarcoma dedifferenziato



# Liposarcoma mixoide */a cell. rotonde*

**Definizione:** neoplasia lipomatosa maligna con stroma mixoide, pattern capillare plessiforme, quota di piccole cellule rotonde

## Epidemiologia ed eziopatogenesi

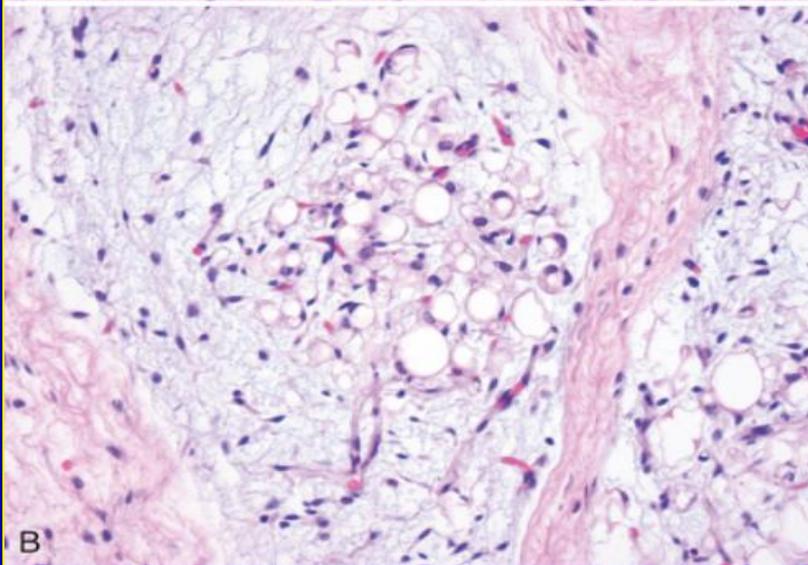
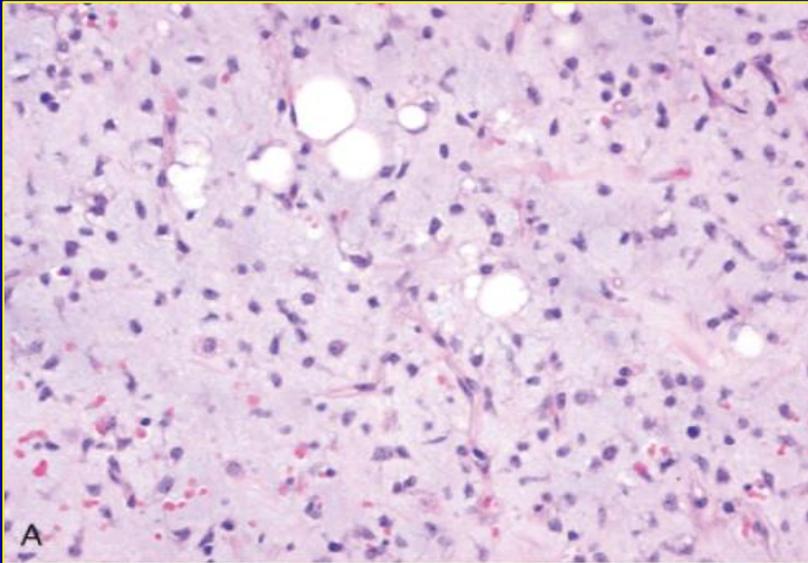
- M=F, picco di incidenza a 30 anni
- 30% di tutti i liposarcomi
- Rari nei bambini, ma + comuni vs altri liposarcomi

## Clinica

- Localizzazione profonda (coscia)
- Crescita lenta, indolore
- Forme talora multifocali
- Rara la localizzazione retroperitoneale
- Prognosi dipendente dal grado (e % di cell. rotonde)
- OS 90% a 5 aa. (gr. I); 40% a 5 aa. (gr. III)
- Terapia chirurgica e medica



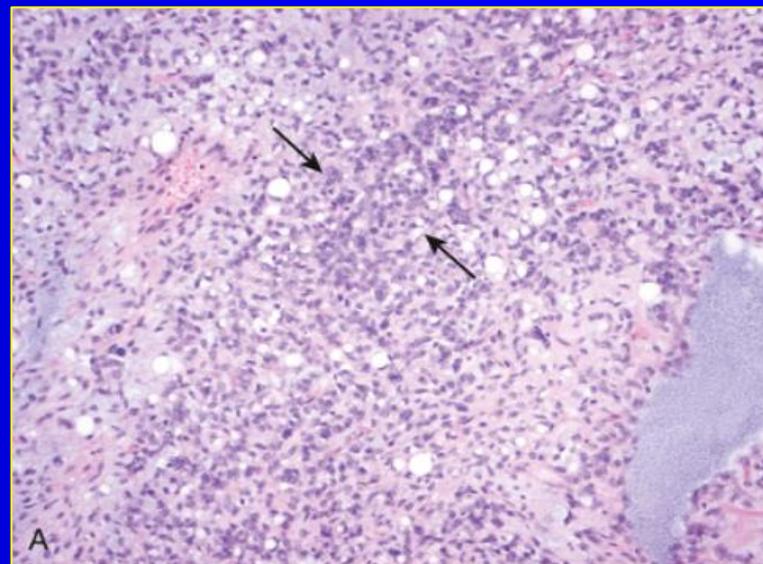
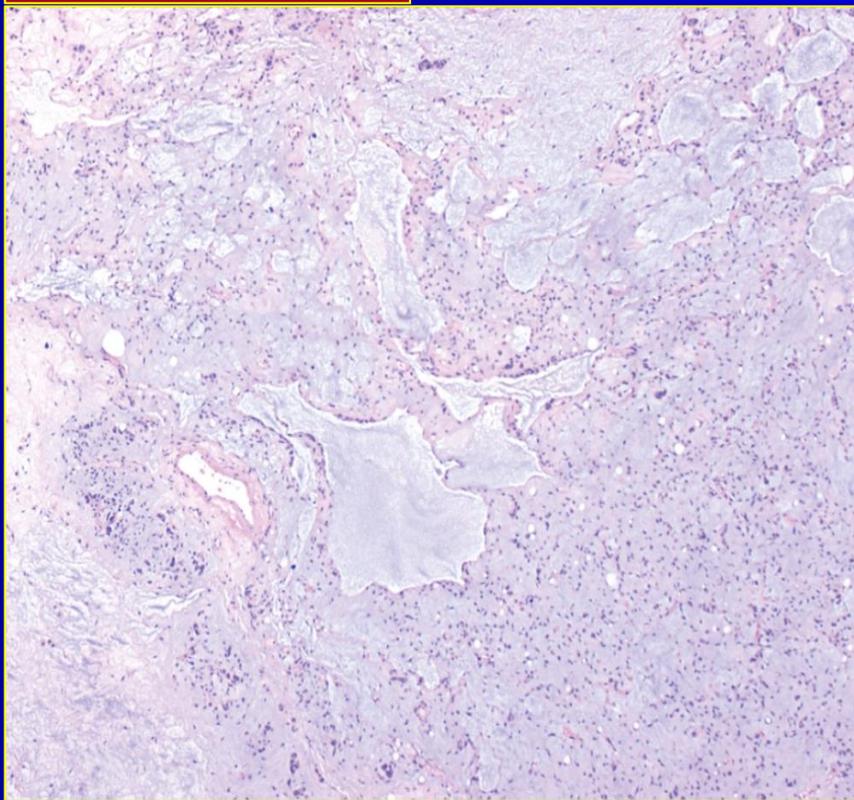
# Liposarcoma mixoide */a cell. rotonde*



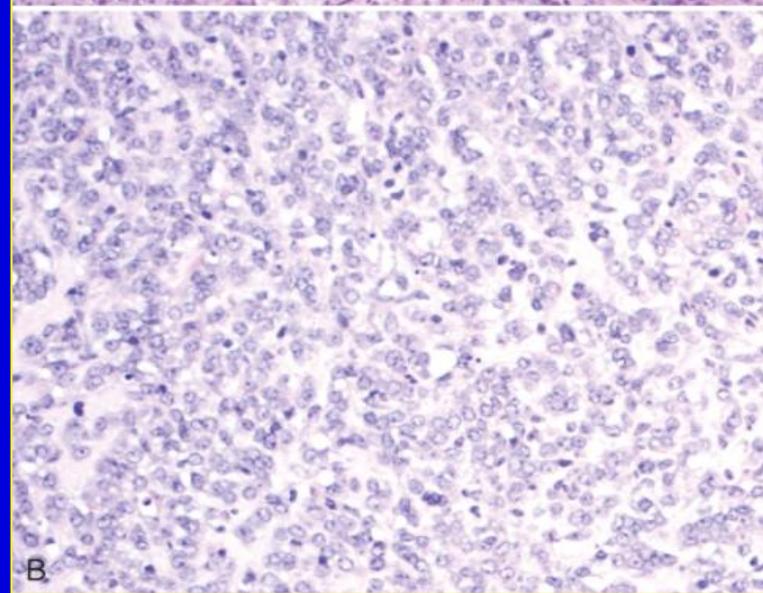
## Anatomia patologica

- Pattern lipogenico a stroma mixoide
- Pattern capillare plessiforme "chicken-wire"
- Presenza di lipoblasti univacuolati e piccole cellule rotonde
- Massa gelatinosa bene circoscritta, bianco-giallastra
- Alto grado (round): aspetto carnoso, biancastro
- Stroma mixoide, capillari plessiformi
- Lipoblasti „signet ring“
- Grado dipendente dalla componente a cell. rotonde:
  - I: <5%
  - II: 5-25%
  - III: >25%
- Le aree mixoidi possono disegnare „laghi“ (pattern „a edema polmonare“)
- Bassa attività mitotica, anche in cell. rotonde, necrosi non comune

## Varietà mixoide



A

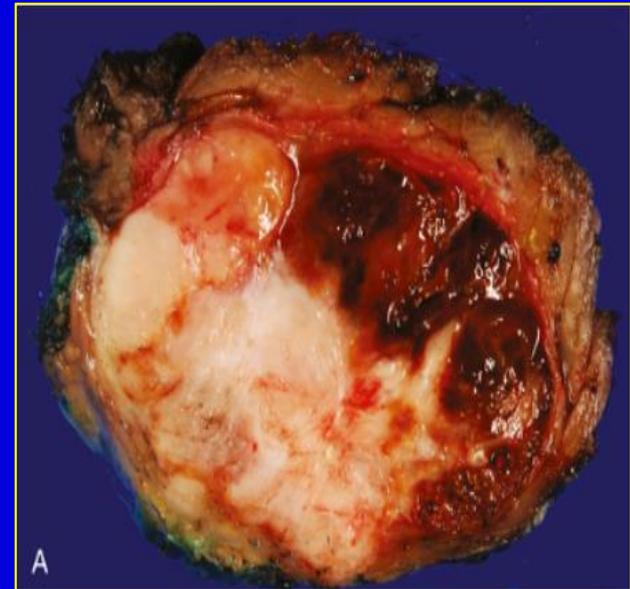


B

## Varietà a cell. rotonde



## Liposarcoma pleomorfo



■ **Definizione:** Sarcoma pleomorfo ad alto grado e bassa componente lipogenica, con lipoblasti atipici

### Epidemiologia ed eziopatogenesi

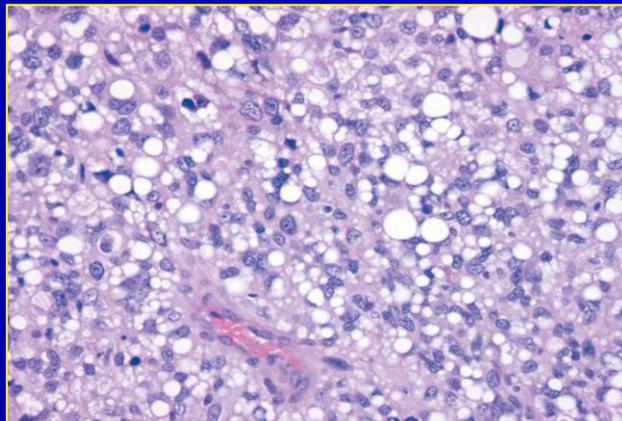
- M=F
- massima incidenza dalla VI decade

### Clinica

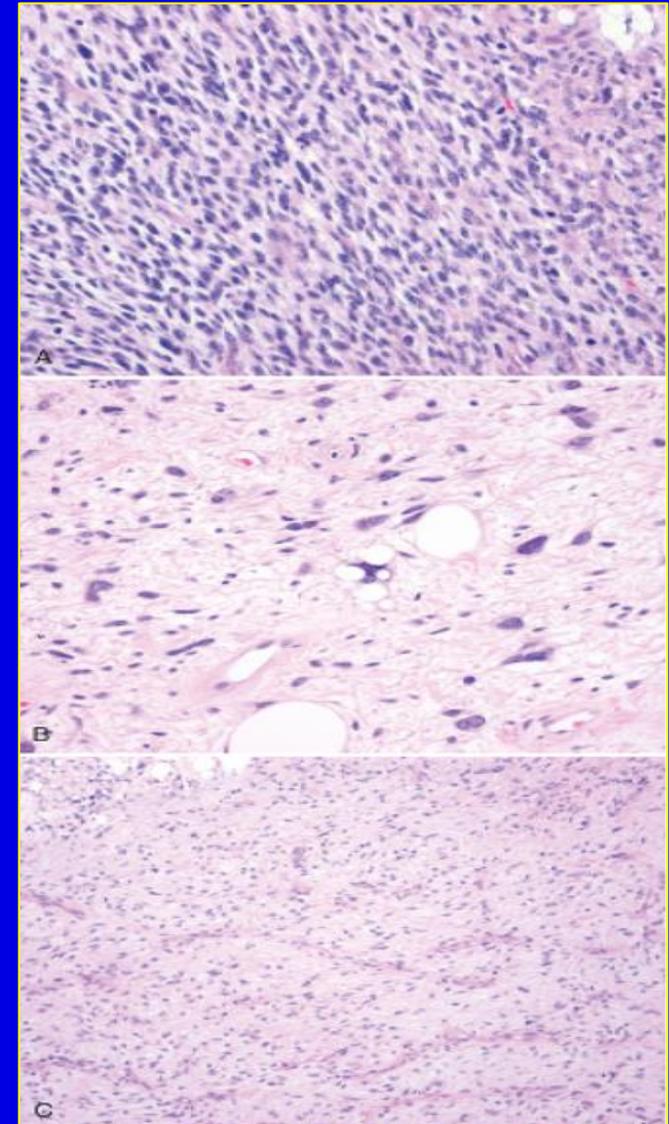
- Localizzazione alle estremità (coscia),
- Raro in mediastino e visceri addominali, rarissimo in retroperitoneo
- Crescita rapida, massa fissa
- Prognosi peggiore di tutti i liposarcomi
- Metastasi e morte nel 50% dei pazienti
- Decorso rapido

## Anatomia patologica

- Massa plurinodulare bianco-giallastra
- Aspetto carnoso
- Aree mixoidi, necrosi frequenti
- Assenza di capsula
- Nidi di cell. fusate, rotonde o poligonali
- Lipoblasti atipici
  - Cell. grandi con vacuoli multipli e nuclei ipercromatici
  - Aggregazioni focali o disseminazione diffusa
- Presenza di cellule multinucleate
- Mitosi abbondanti e atipiche
- Matrice fibro-mixoide
- Vimentina +, S-100+(50%)
- MDM2/CDK4 negativi
- Amplificazione 12q13-15 e t(12;16) assenti



## Liposarcoma pleomorfo





*Continúa...*