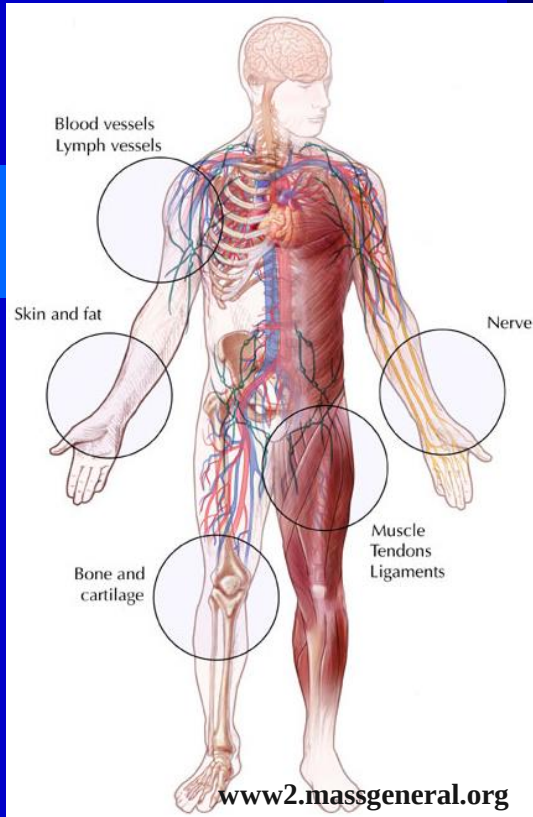


Università degli Studi di Ferrara
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Anno Accademico 2015-2016



Corso di Anatomia Patologica

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

Patologia dei tessuti molli



Lesioni fibrose reattive

Fattori di crescita

Tabella 4-1. FATTORI DI CRESCITA

Famiglia del fattore di crescita epidermico (EGF)
EGF
Fattore di crescita trasformante- α (TGF- α)
Fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF)
Fattore di crescita dei fibroblasti
basico
acido
Famiglia del fattore di crescita trasformante- β (TGF)
TGF- β
Proteine morfogeniche dell'osso
Attivine e altre
Fattori di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF)
Angiopoietine (Ang)
Fattori di crescita insulino-simili (IGF)
Fattore di crescita degli epatociti (HGF)
Fattore di crescita del tessuto connettivo (CTGF)
Fattori stimolanti le colonie mieloidi (CSF)
CSF granulocito-macrofagico (GM-CSF)
CSF granulocitario (G-CSF)
CSF macrofagico (M-CSF)
Eritropoietina
Citochine
Interleuchine
Fattore di necrosi tumorale (TNF)
Interferon α , β
Fattore di crescita nervoso (NGF)

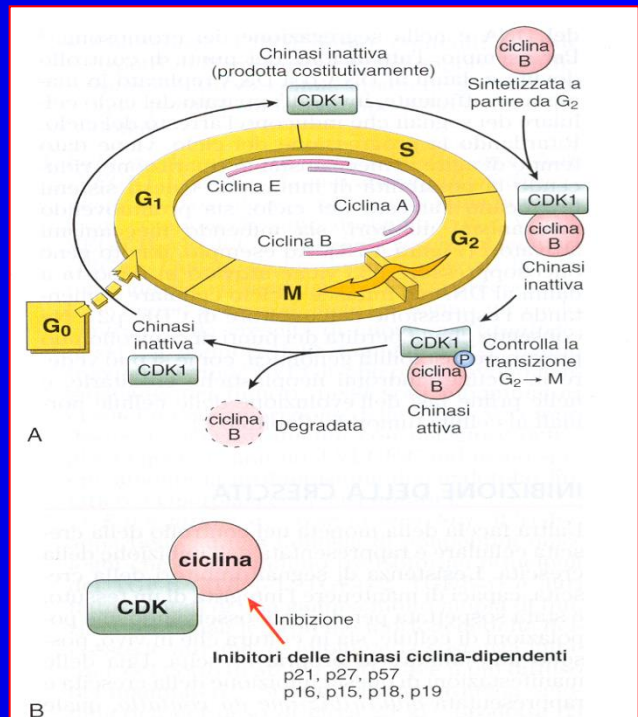
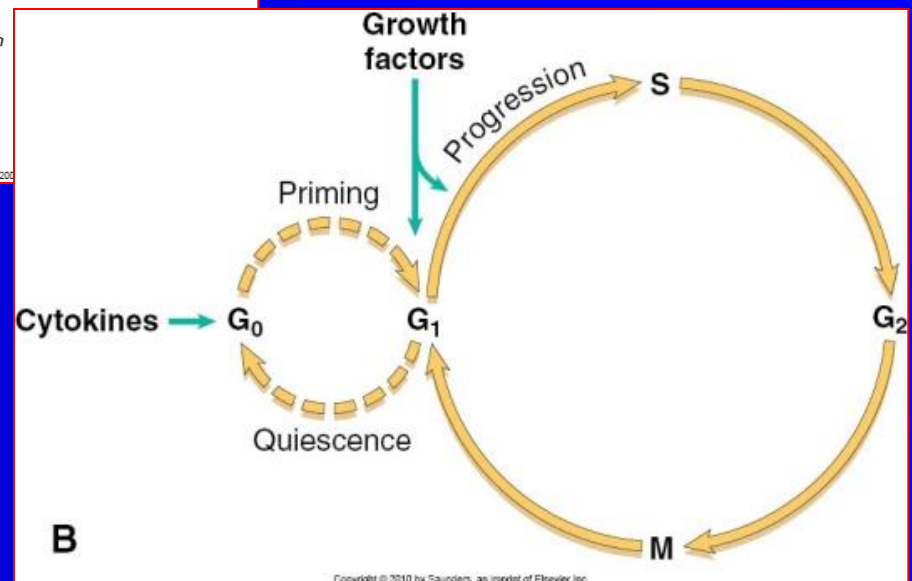
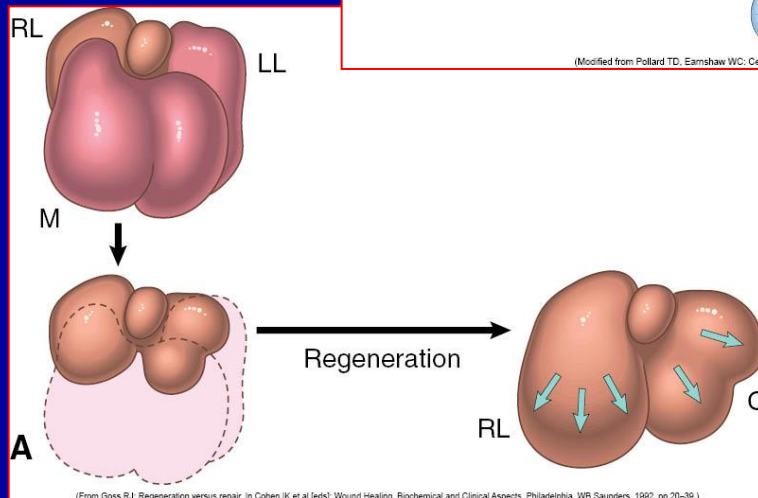
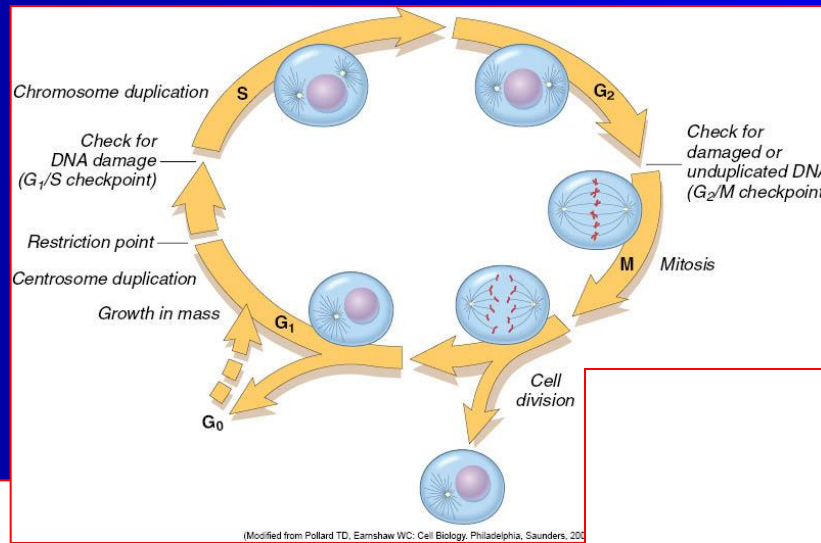


Figura 4-7. Rappresentazione schematica del ruolo delle cicline, delle chinasi ciclina-dipendenti e dei relativi inibitori nella regolazione del ciclo cellulare.

A. Nell'esempio è illustrata la regolazione della chinasi CDK1 da parte della ciclina B. Il legame, all'inizio della fase G₂, della ciclina B neosintetizzata con la chinasi CDK1 in forma inattiva, crea un complesso che può essere attivato per fosforilazione. Questo complesso chinasi attivo fosforila poi diverse proteine, importanti per regolare la transizione dalla fase G₂ alla fase M. Dopo la mitosi, la ciclina B si dissocia dal complesso e va incontro a degradazione, lasciando CDK1 in forma inattiva. Questa chinasi può rientrare nel ciclo alla successiva fase G₂. (Adattato da: Dr. Anindya Dutta, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA).

B. Regolazione delle chinasi ciclina-dipendenti. Sono elencati alcuni degli inibitori. (Adattato da: Elledge SJ: Cell cycle checkpoints: preventing an identity crisis. Science 274:1664, 1996).

Fattori di crescita



Tessuto connettivo

matrice extracellulare – il collagene

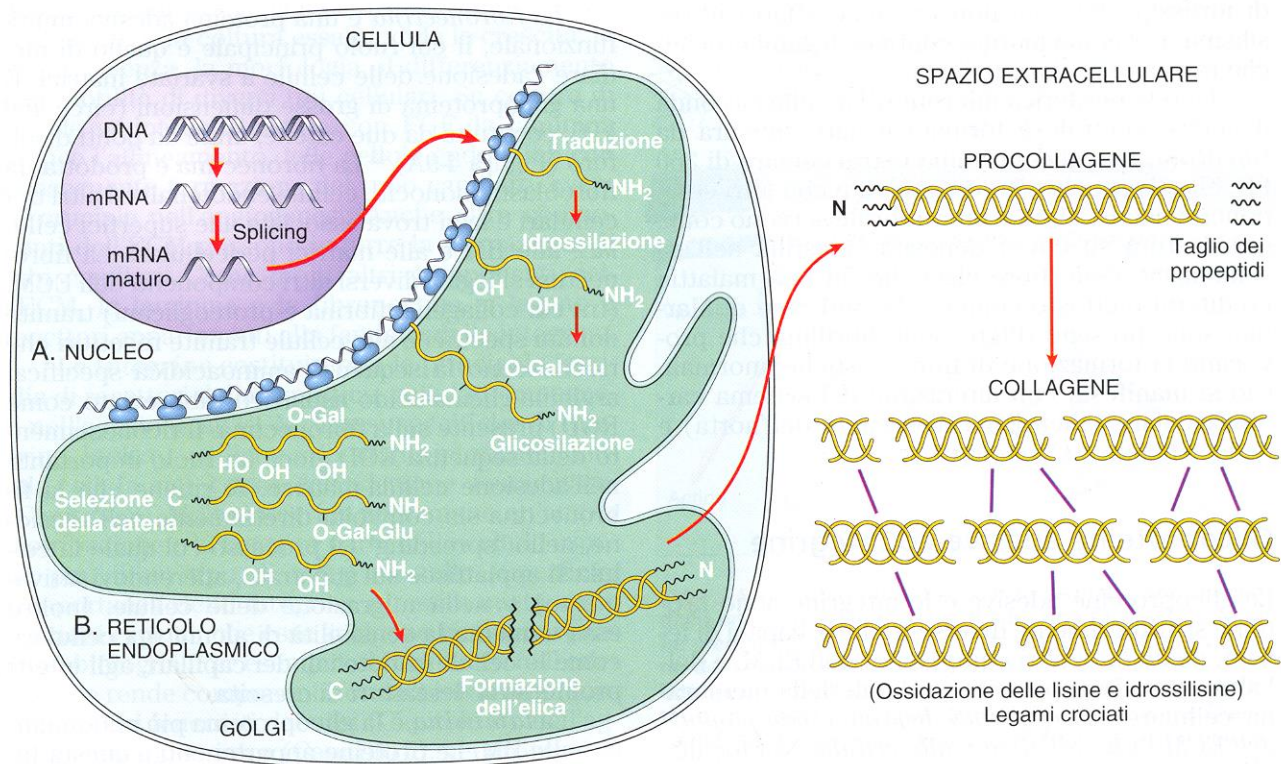


Figura 4-8. Fasi della sintesi del collagene (vedere testo).

Tessuto connettivo *matrice extracellulare – il collagene*

Tabella 4-2. TIPI PRINCIPALI DI COLLAGENE

TIPO	CARATTERISTICHE	DISTRIBUZIONE
I	Fasci di fibre bandeggiate con alta resistenza alla tensione	Cute (80%), osso (90%), tendini, molti altri organi
II	Fibrille sottili; proteina strutturale	Cartilagine (50%), umor vitreo
III	Fibrille sottili; flessibili	Vasi sanguigni, utero, cute (10%)
IV	Amorfo	Tutte le membrane basali
V	Amorfo/fini fibrille	2-5% dei tessuti interstiziali, vasi sanguigni
VI	Amorfo/fini fibrille	Tessuti interstiziali
VII	Filamenti ancoranti	Giunzione dermo-epidermica
VIII	Probabilmente amorfo	Endotelio-membrana di Descemet
IX	Possibile ruolo nella maturazione della cartilagine	Cartilagine

Tessuto connettivo *matrice extracellulare – fibre elastiche*

elastina
microfibrillina

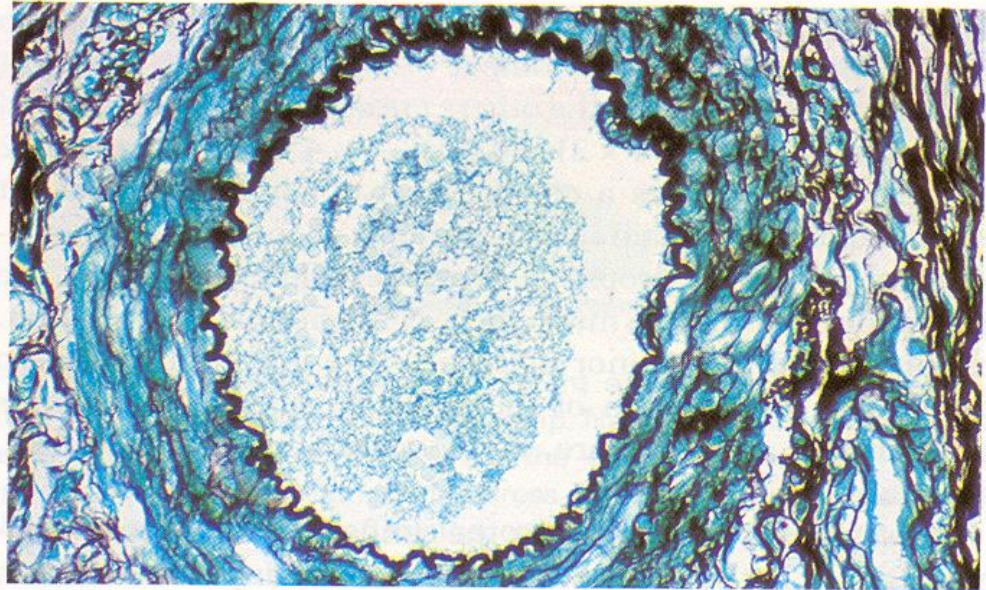
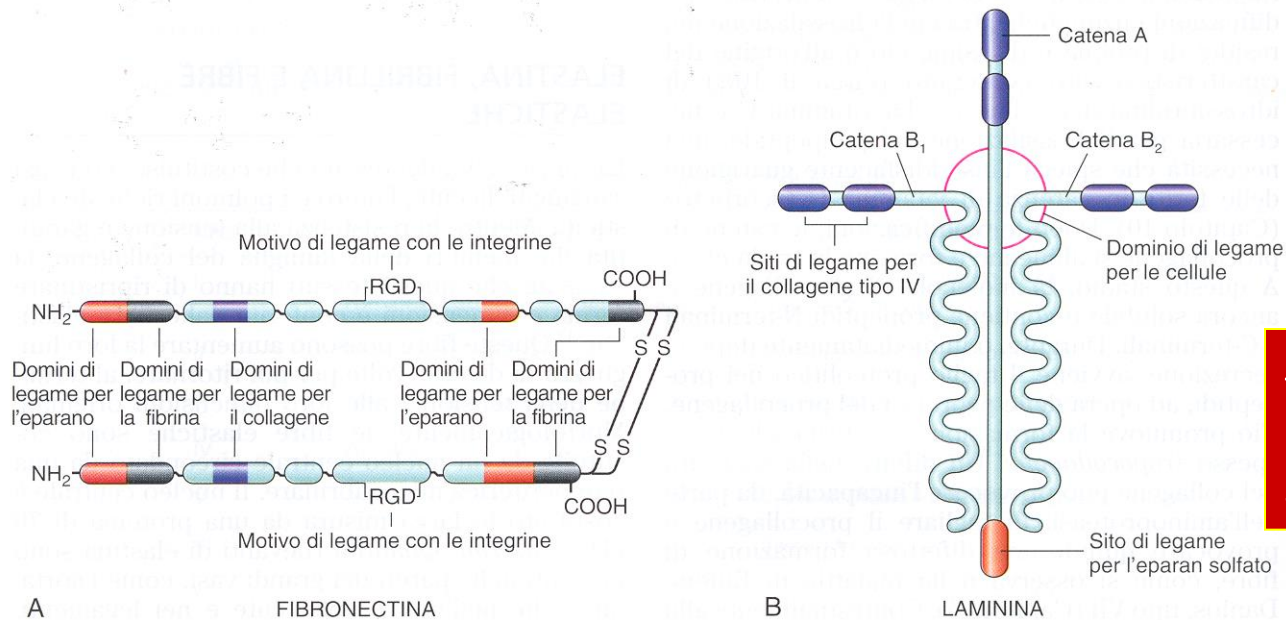


Fig. 1.85 Elastic fibres in and around a blood vessel. The elastic fibres (black) are arranged as an internal elastic lamina on the inside part of the vessel wall. Other elastic fibres extend from the vessel into the adjacent connective tissue (green). Elastic recoil is provided for the blood vessel and the adjacent connective tissue.

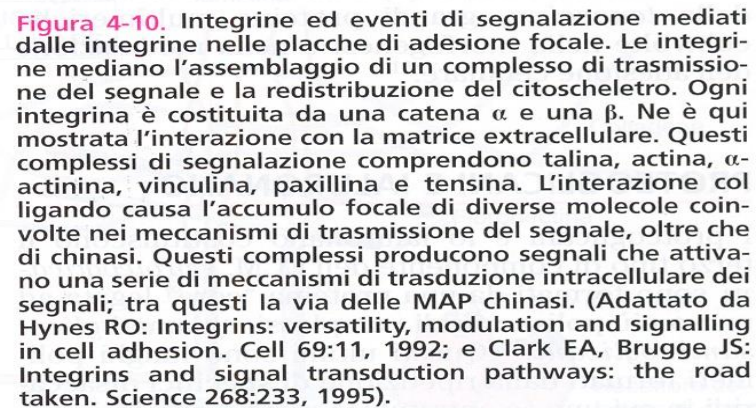
Glicoproteine adesive



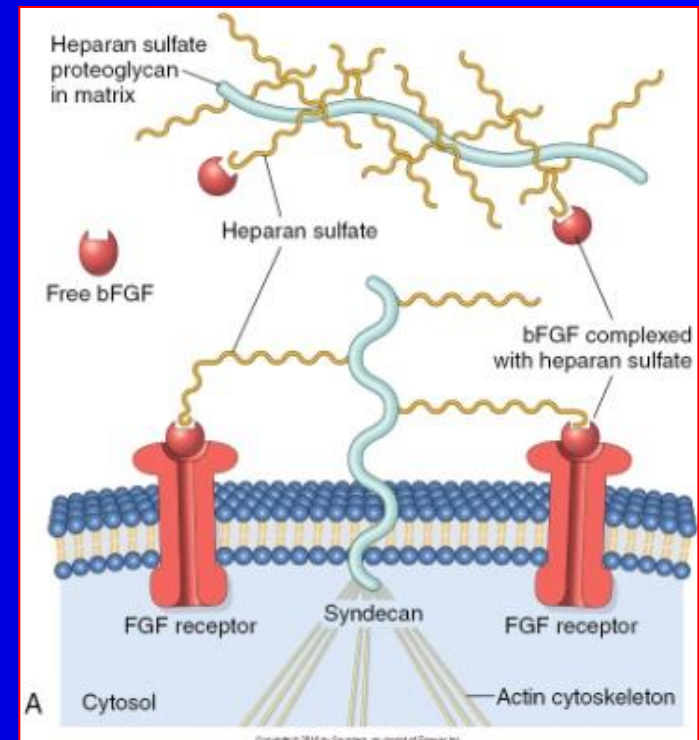
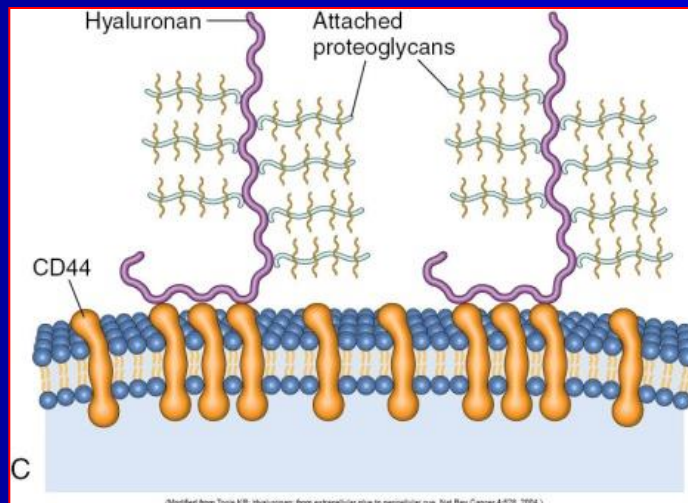
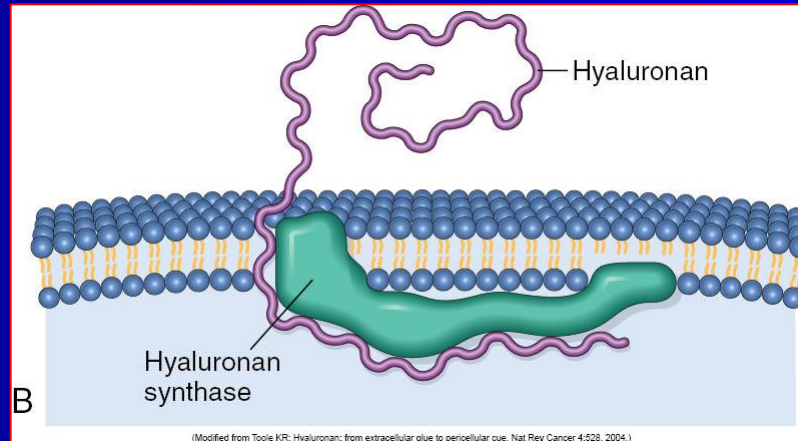
**fibronectina
laminina**

Figura 4-9. La molecola di fibronectina (A) è costituita da un dimero le cui subunità sono unite da ponti disolfuro (S-S). Si notino i diversi domini che legano la matrice extracellulare e il dominio di legame alle cellule, contenente una sequenza arginina-glicina-asparagina (RGD). La molecola della laminina (B) è a forma di croce, attraversa le membrane basali e possiede domini di legame per la matrice extracellulare (ECM) e per le cellule.

integrine



Glicoproteine adesive



ialuronano
glicosaminoglicani

Cellula e matrice

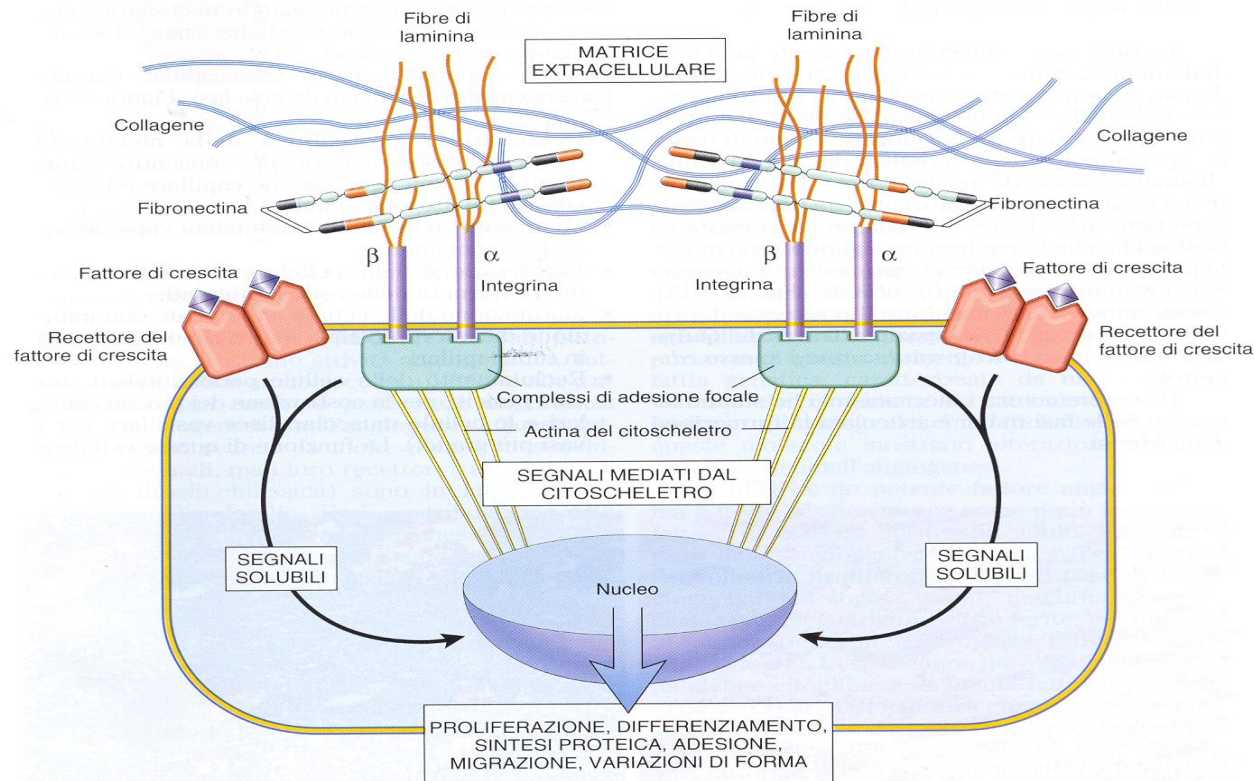
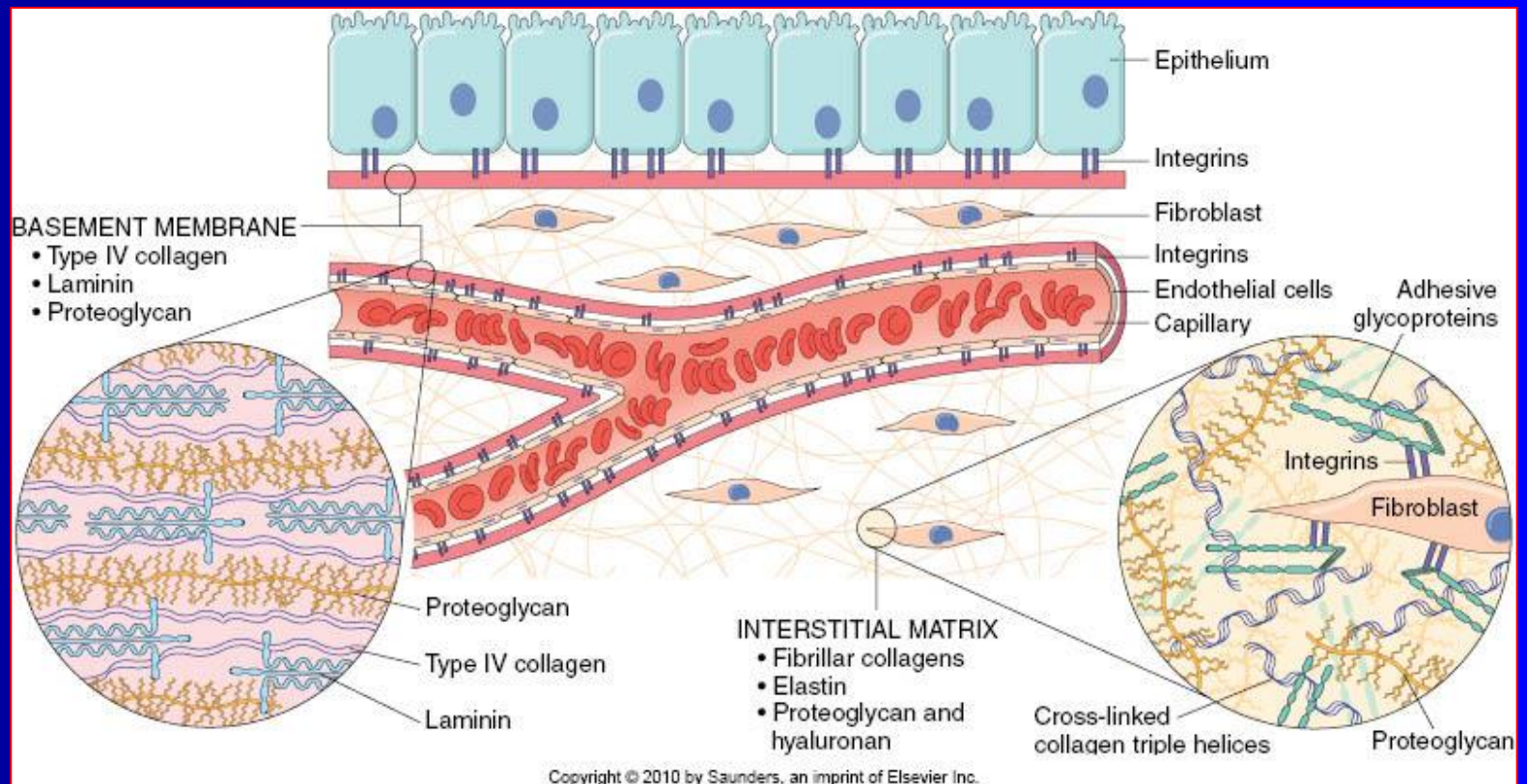
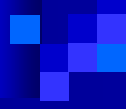


Figura 4-12. Rappresentazione schematica dei meccanismi mediante i quali l'ECM (per es. fibronectina e laminina) e fattori di crescita possono influenzare la proliferazione cellulare, la motilità, il differenziamento, e la sintesi proteica. Le integrine si legano all'ECM ed interagiscono col citoscheletro nelle placche di adesione focale (complessi proteici che comprendono vinculina, α -actinina e talina). Ciò induce la produzione di messaggeri intracellulari o l'attivazione diretta di segnali nucleari. Anche recettori di membrana per fattori di crescita possono dare inizio a questi eventi. Nell'insieme, questi segnali vengono integrati dalla cellula per produrre risposte diverse, come modificazioni nella crescita, nella locomozione e nel differenziamento.

Cellula e matrice





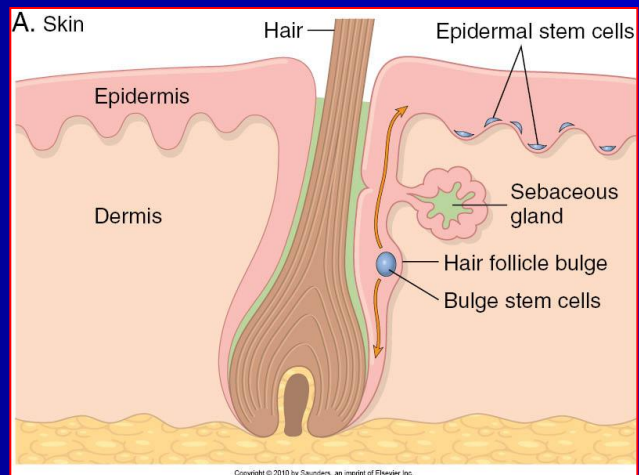
La riparazione dei tessuti

rigenerazione

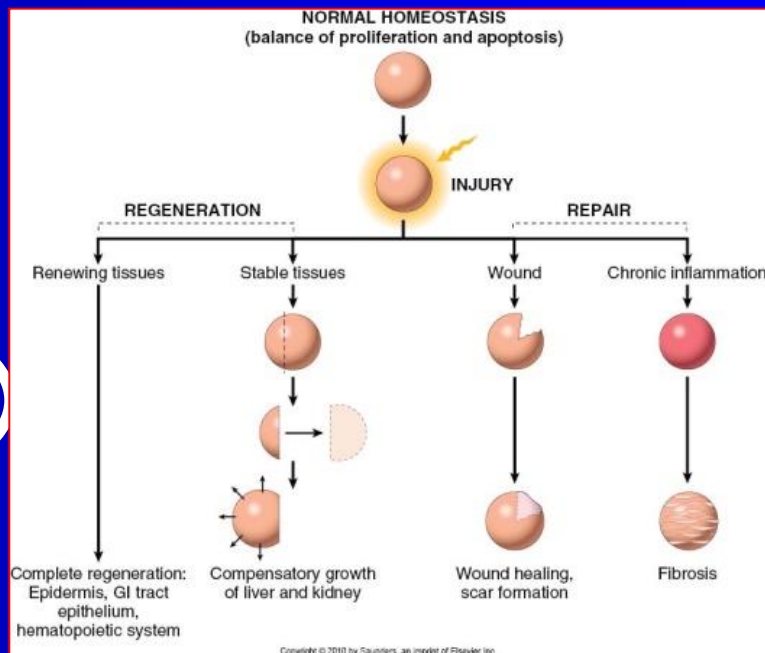
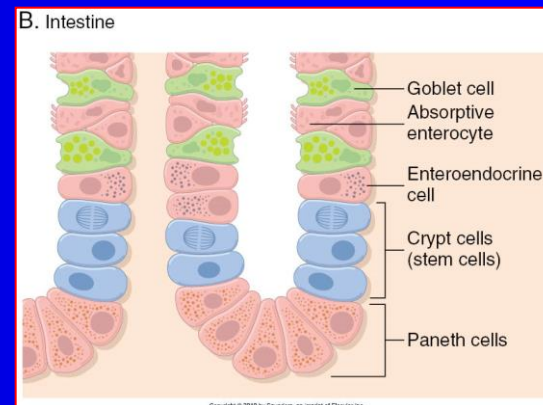


```
graph LR; A[rigenerazione] --> B[sostituzione con tessuto connettivo]
```

**sostituzione con
tessuto connettivo**



La riparazione dei tessuti



cellule labili



cellule stabili



cellule perenni

La riparazione dei tessuti
per sostituzione

formazione nuovi vasi



migrazione/proliferazione fibroblasti



deposizione matrice extracellulare



maturazione ed organizzazione tessuto fibroso



La riparazione dei tessuti

1. neoangiogenesi

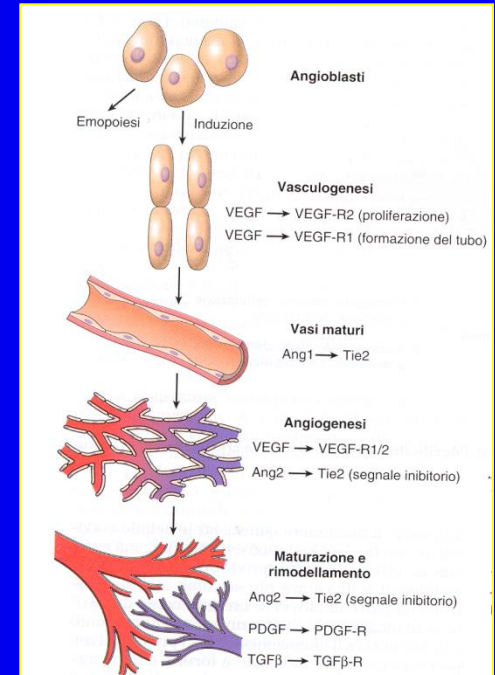
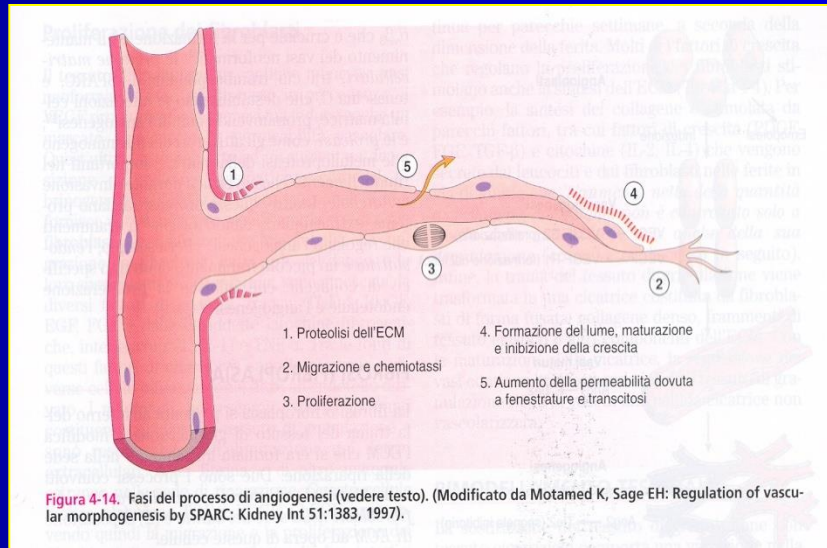
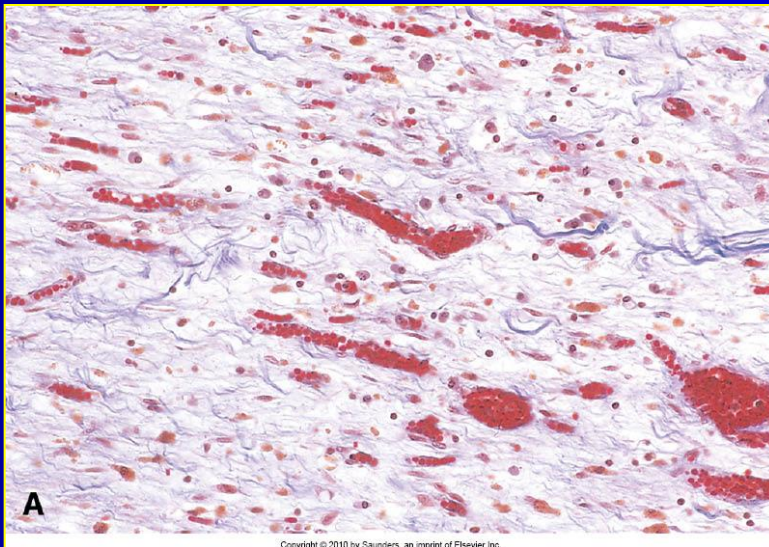
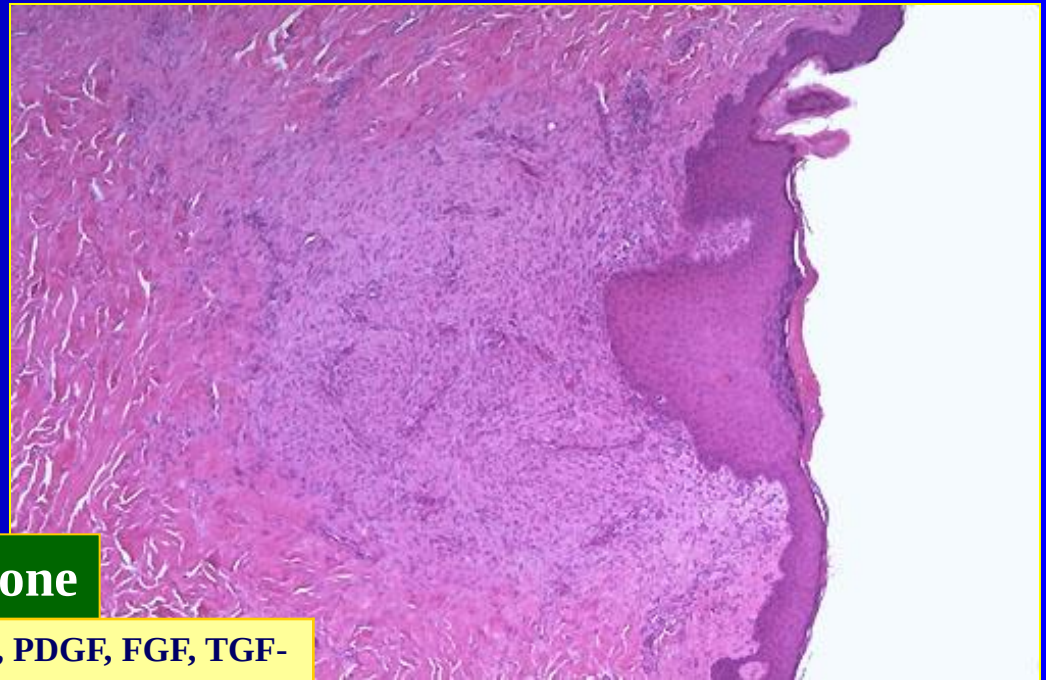


Figura 4-15. Regolazione della morfogenesi vascolare ad opera dei recettori tirosin-chinasici e dei loro ligandi. La formazione di vasi sanguigni durante lo sviluppo (vasculogenesi), richiede l'interazione di VEGF con VEGF-R2, per indurre la proliferazione delle cellule endoteliali. Il legame di VEGF a VEGF-R1 stimola la formazione di tubi capillari. Nei vasi maturi, il legame di Ang1 a Tie2 recluta cellule periendoeliali di supporto (periciti, cellule muscolari lisce), che stabilizzano i vasi neoformati. Nei siti dell'angiogenesi e del rimodellamento dei vasi, Ang2 fornisce un segnale negativo che induce un allentamento delle strutture vascolari, riducendo i contatti delle cellule endoteliali con la matrice e con le cellule di supporto. Ciò consente l'accesso agli induttori (e agli inibitori) dell'angiogenesi. Anche fattori di crescita, come il fattore di crescita trasformatore β (TGF-β) e i loro rispettivi recettori sono importanti per un'appropriata maturazione vascolare e per il rimodellamento. (Modificato da: Risau W: Mechanisms of angiogenesis. Nature 386:671, 1997; e Hanahan D: Signalling vascular morphogenesis and maintenance. Science 277:48, 1997).



La riparazione dei tessuti

2. migrazione/proliferazione fibroblasti

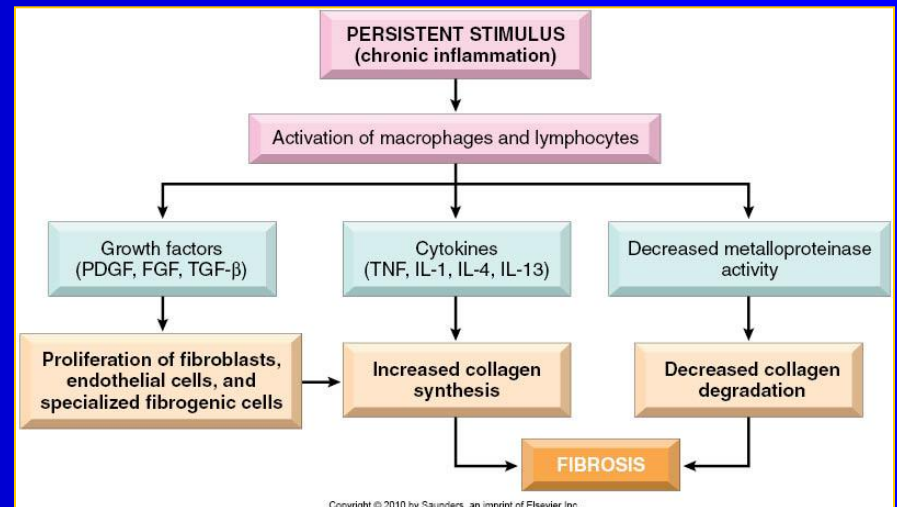
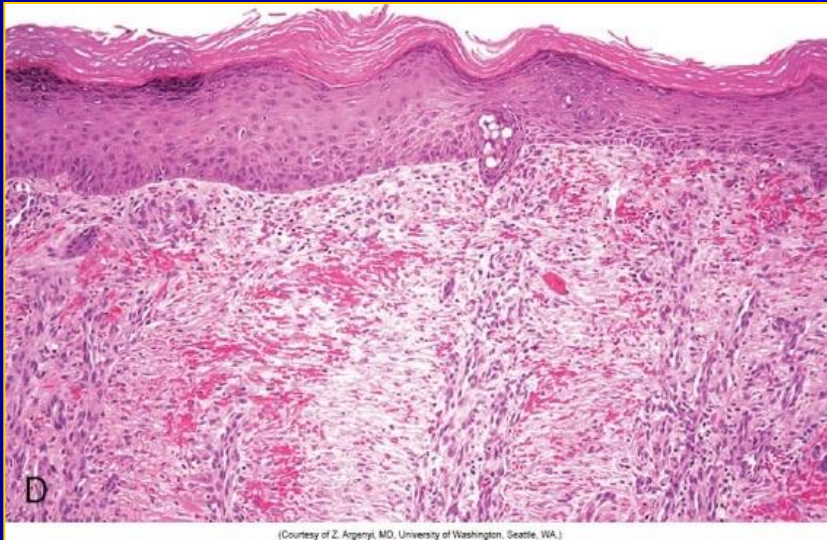
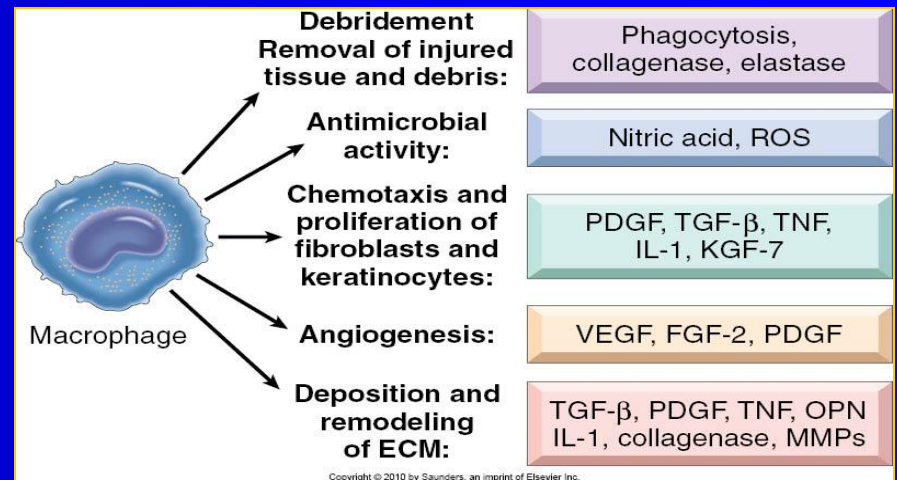


Fattori di migrazione/proliferazione

Monocyte chemotaxis	Chemokines, TNF, PDGF, FGF, TGF- β
Fibroblast migration/replication	PDGF, EGF, FGF, TGF- β , TNF, IL-1
Keratinocyte replication	HB-EGF, FGF-7, HGF
Angiogenesis	VEGF, angiopoietins, FGF
Collagen synthesis	TGF- β , PDGF
Collagenase secretion	PDGF, FGF, TNF; TGF- β inhibits

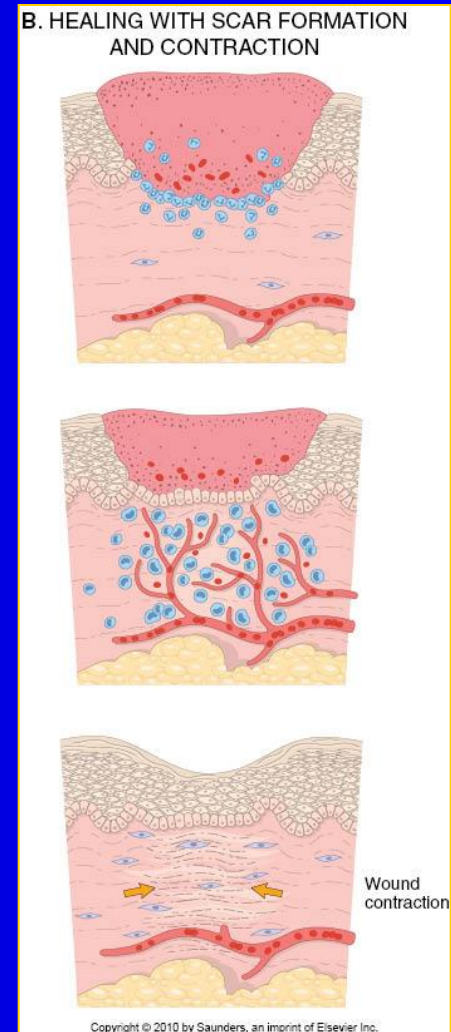
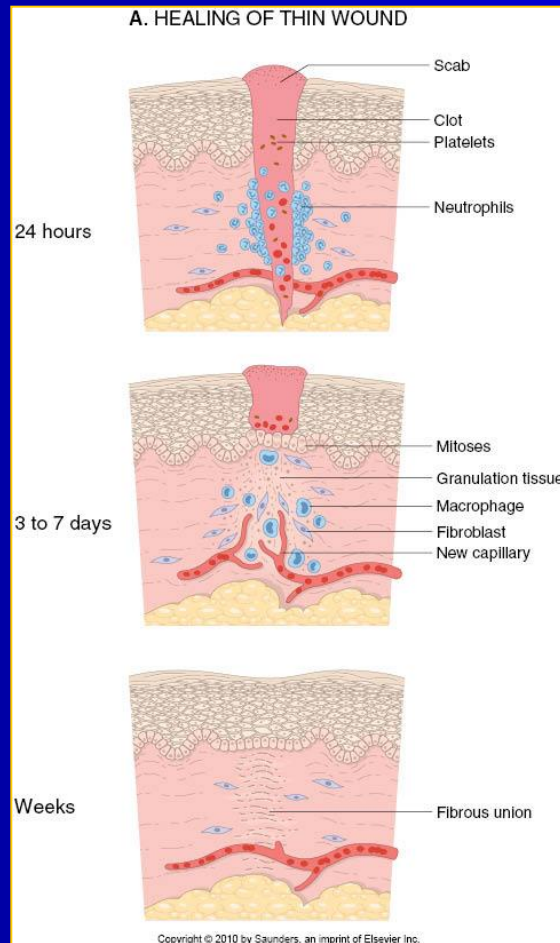
La riparazione dei tessuti

3. deposizione di matrice



La riparazione dei tessuti

4. *Maturazione e organizzazione*



La riparazione dei tessuti

induzione di una
infiammazione
post-danno

rigenerazione
cellule parenchimali

Migrazione e
proliferazione
cellulare

Sintesi
proteine ECM

rimodellamento
componenti
tessutali

organizzazione
collageno
aumento resistenza

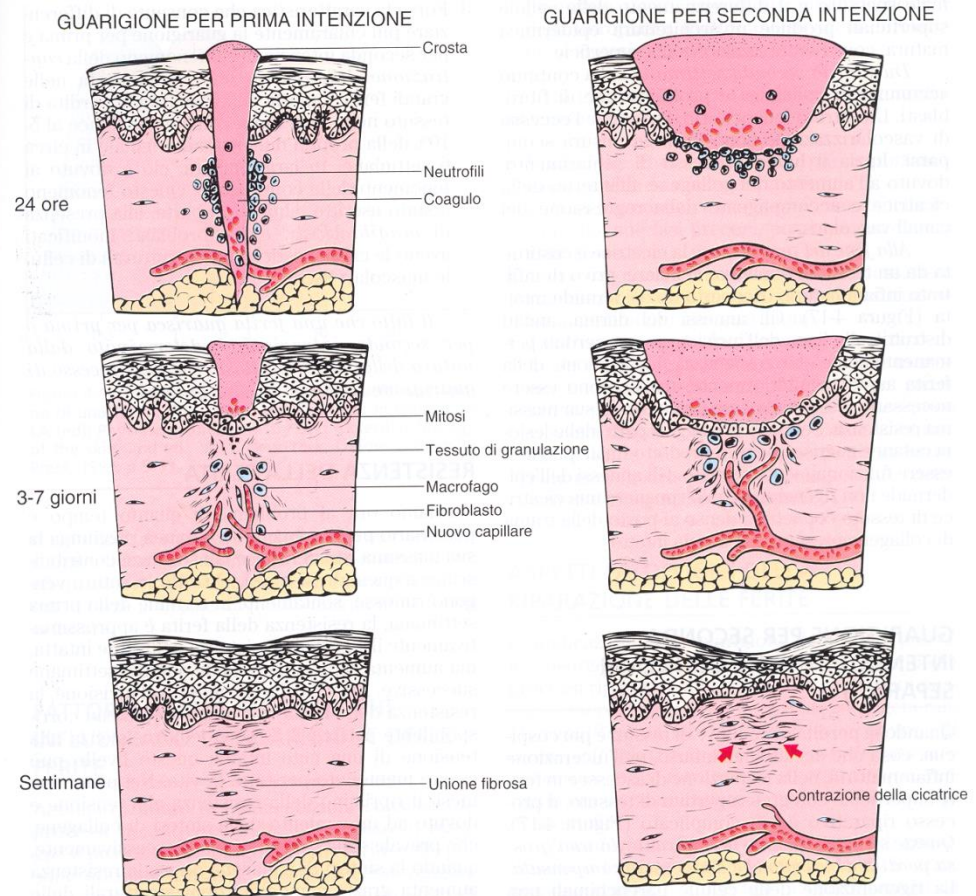


Figura 4-17. Fasi della guarigione delle ferite per prima intenzione (sinistra) e seconda intenzione (destra). In quest'ultima, la cicatrice risultante è molto più piccola della ferita originale per via della contrazione.

La riparazione dei tessuti

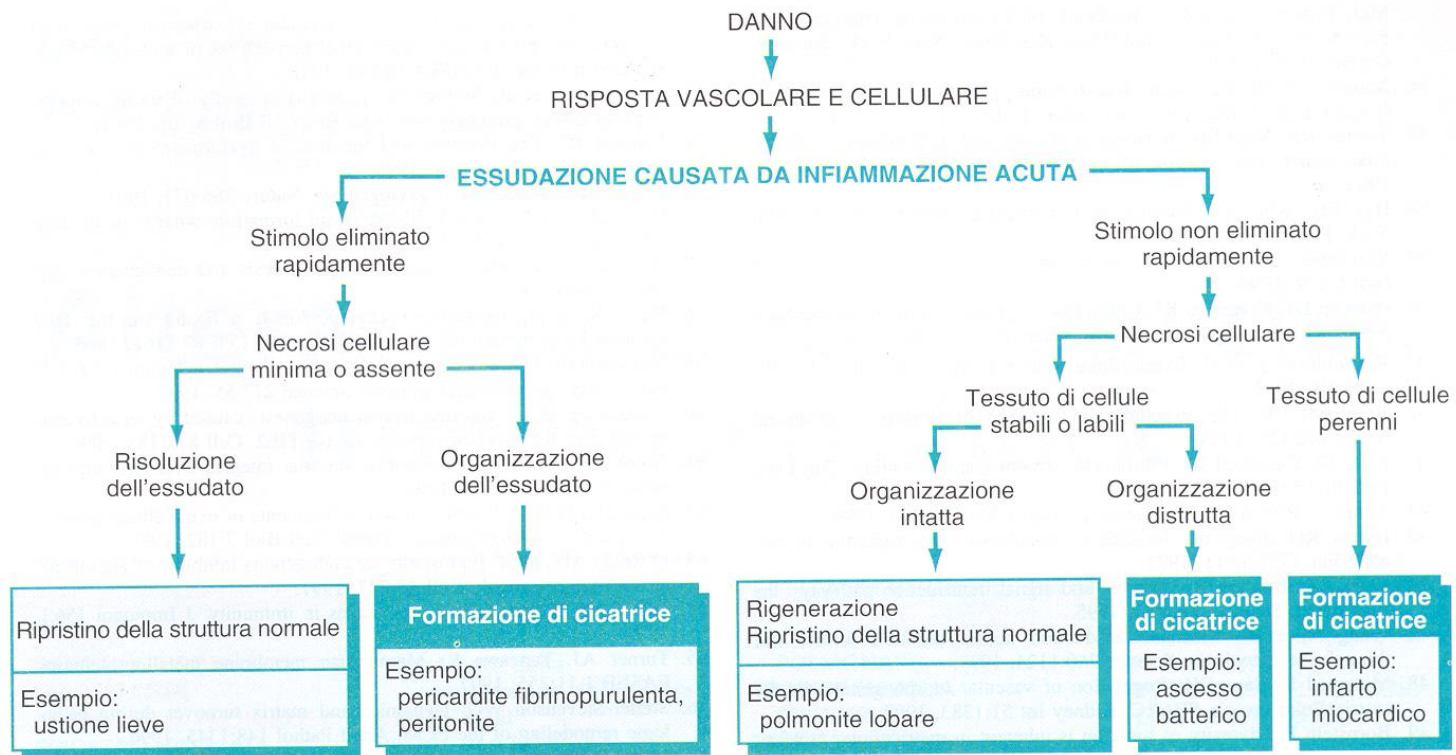
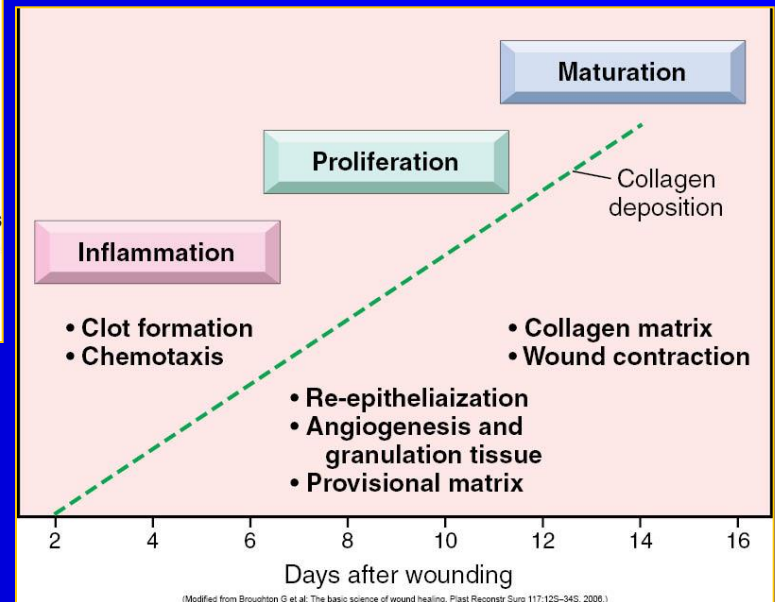
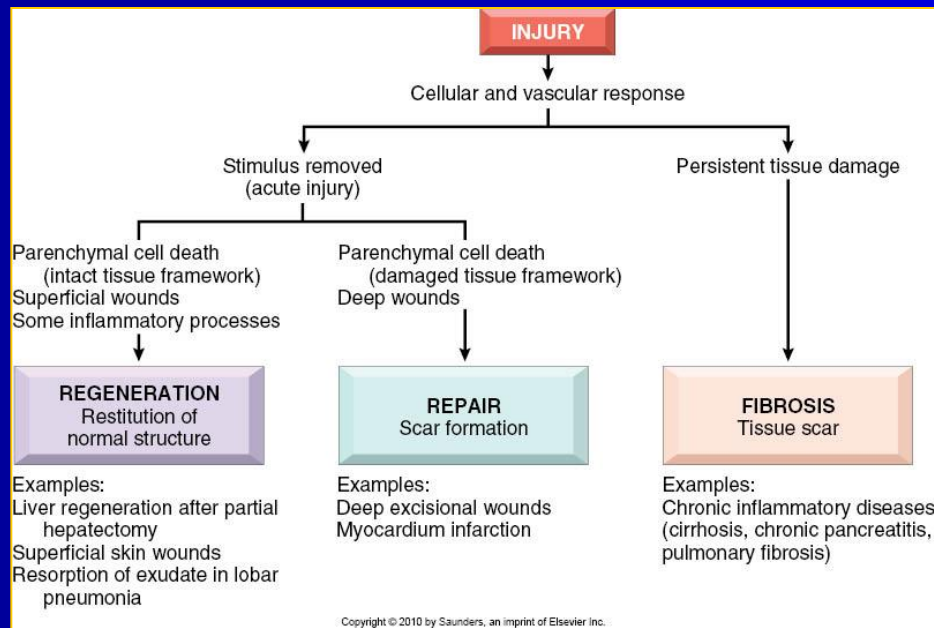


Figura 4-20. Percorsi riparativi dopo un danno con infiammazione acuta.

La riparazione dei tessuti



Fattori critici della riparazione

nutrizione

status metabolico

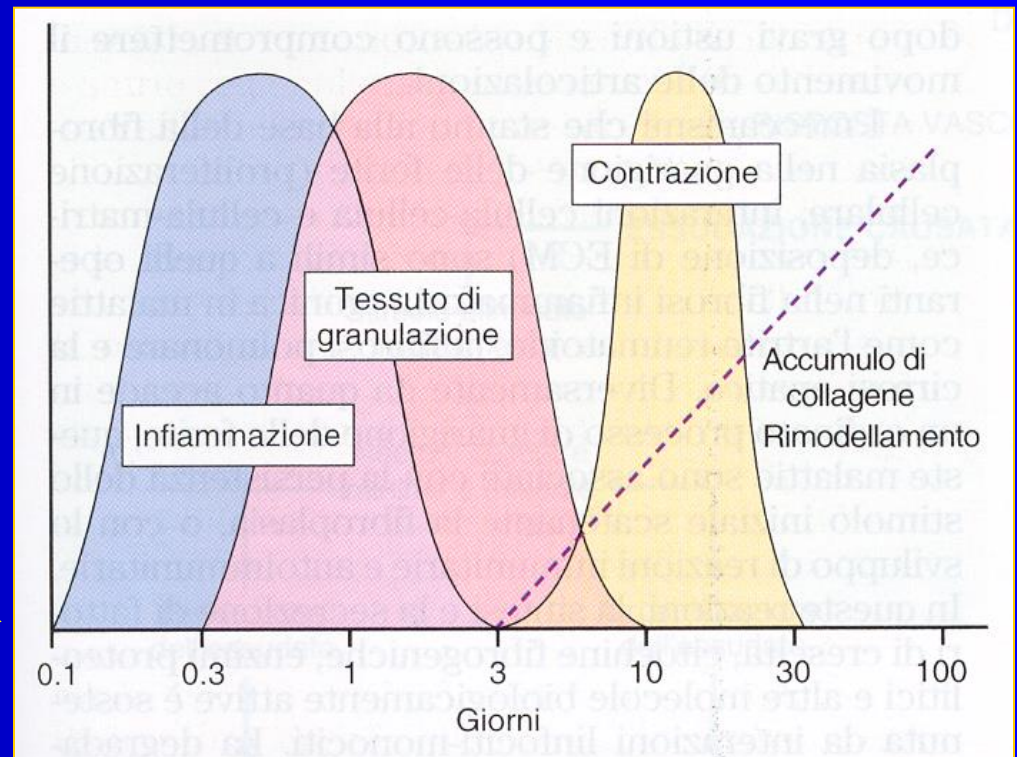
status cardiovascolare

**status ormonale
(glucocorticoidi)**

infezioni

corpi estranei

**dimensioni,
localizzazione, tipo**



Definizione: proliferazione di fibroblasti reattivi con spesse bande collagene in un'area di pregresso danno tessutale

Cicatrice ipertrofica/cheloide

Clinica

Cicatrice ipertrofica

- Massa nodulare, liscia, rilevabile sulla cute, di consistenza molle, raramente dolente
- Circoscritta all'area di lesione (cicatrice ipertr.) o estesa oltre l'area del danno (cheloide)
- Aspetto scarsamente o marcatamente rilevato e debordante (cheloide)
- Problemi estetici, più raramente funzionali
- Terapia chirurgica (laser, cortisone intralesionale, pressoria)

Cheloide

- Tipicamente asintomatico, talora associato a prurito e dolore
- Talora aspetto peduncolato (orecchio, collo, addome)
- Rara risoluzione spontanea
- Tende a recidivare dopo escissione
- Terapia chirurgica con radioterapia o autotrapianto

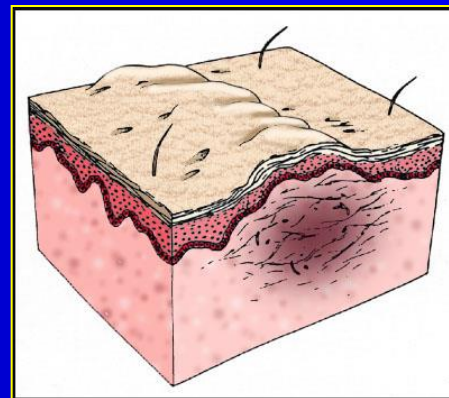
Epidemiologia ed eziopatogenesi

Cicatrice ipertrofica

- Comunissima
- Più comune nelle persone con carnagione scura
- Spesso associata a pregresse ustioni estese al derma reticolare

Cheloide

- Spesso secondario a trauma
- Spesso associato a ferita nelle zone di tensione
- Lesioni multiple in presenza di acne
- Talora crescita «spontanea»



Anatomia patologica

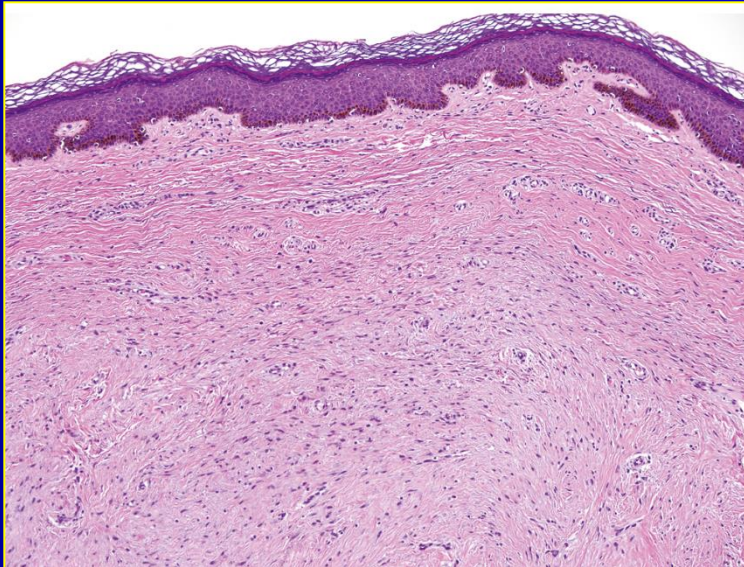
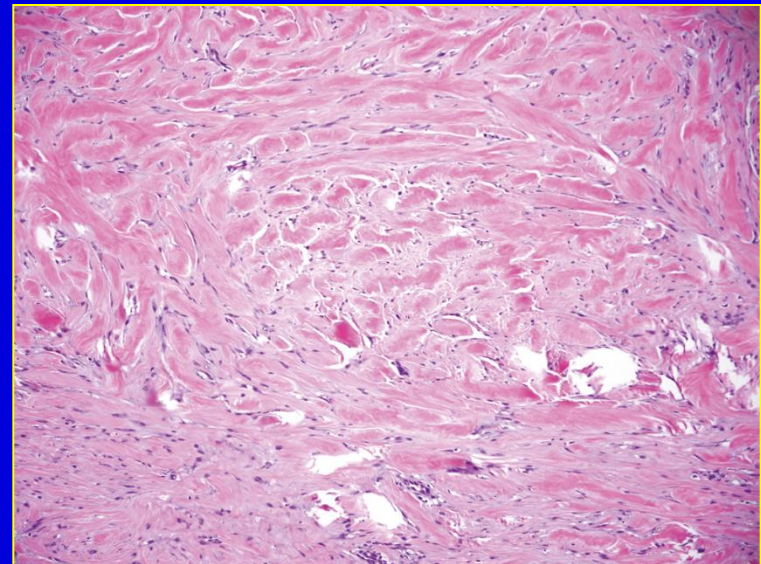
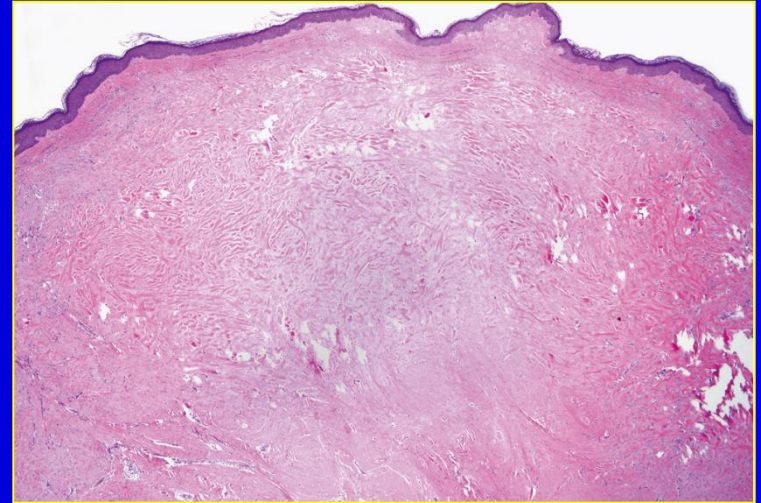
Cicatrice ipertrofica

- Epidermide sovrastante elevata on iperpigmentazione
- Orientamento delle fibre collagene parallelo alla superficie
- Bande collagene più spesse e meno ialinizzate (vs cheloide)
- Capillari paralleli alla superficie
- Maggiore presenza di mastociti

Cheloide

- Massa nodulare a bordi definiti
- Colore variabile
- Fibrille collagene abbondanti, con marcata sovrالعlevazione cutanea e assottigliamento dell'epidermide
- Aggregazione disordinata delle fibre collagene
- Fibroblasti, paralleli ai depositi collageni
- Vascolarità modesta al centro della lesione
- Teleangectasie, assenza di fibre elastiche e annessi
- Evidenti mastociti

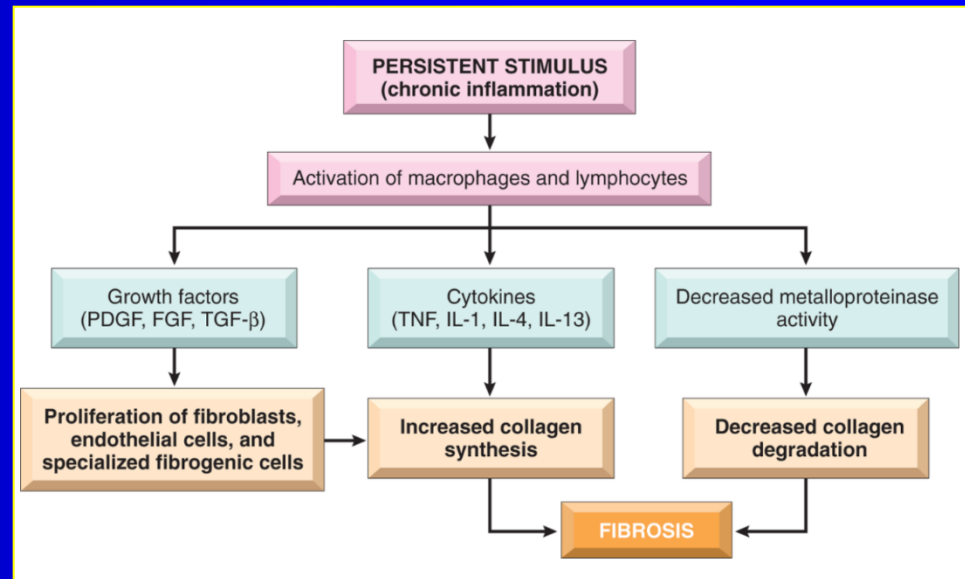
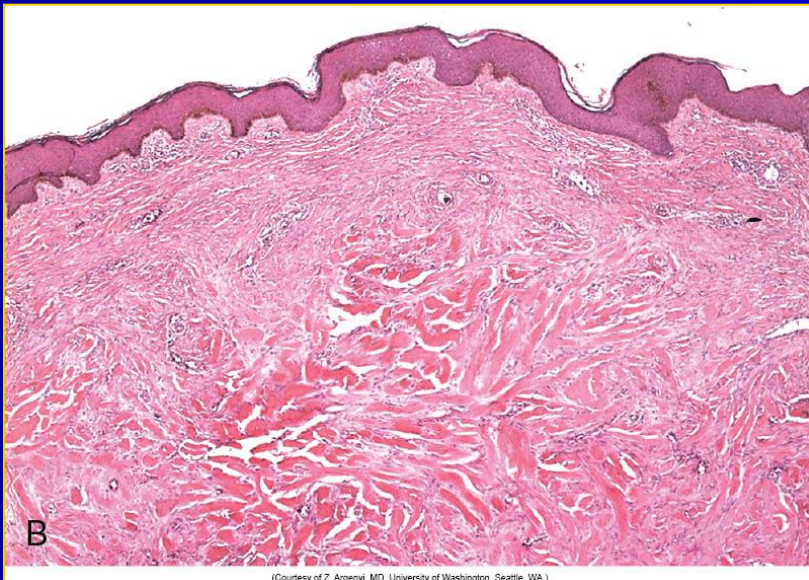
Cicatrice ipertrofica/cheloide



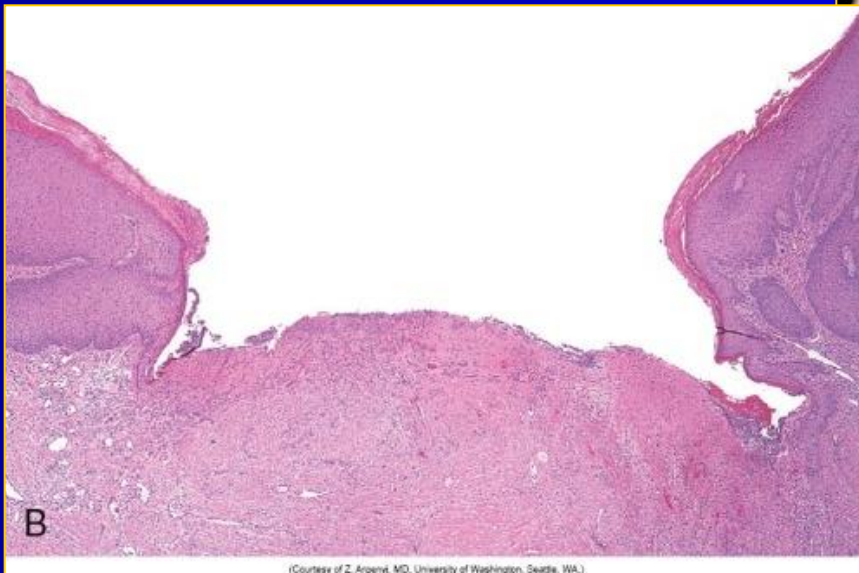
La rigenerazione dei tessuti *aspetti patologici*



cheloide



La rigenerazione dei tessuti *aspetti patologici*



ulcerazione

La rigenerazione dei tessuti *aspetti patologici*



calcificazione

La rigenerazione dei tessuti

retrazione



(From Aarabi S et al: Hypertrophic scar formation following burns and trauma: new approaches to treatment. PLOS Med 4:e234, 2007.)

retrazione



Neoplasie (generalità)

Classificazione WHO 2013

Classificazione delle neoplasie a differenziazione fibroblastica/miofibroblastica (WHO 2013):

- Benigne
 - Fascite nodulare
 - Fascite proliferativa
 - Miosite proliferante
 - Miosite ossificante
 - Elastofibroma
 - Amartoma fibroso dell'infanzia
 - Fibroma delle guaine tendinee
 - Fibroblastoma desmoplastico
 - Miofibroblastoma «mammary-type»
 - Fibroma aponeurotico calcificante
 - Angiomiofibroblasoma
 - Angiofibroma cellulare
 - Fibroma di tipo nucale
 - Fibroma di Gardner
 - Tumore fibroso calcifico
- Intermedie (localmente aggressive)
 - Fibromatosi palmo/plantare
 - Fibromatosi di tipo desmoide
 - Lipofibromatosi
 - Fibroblastoma a cellule giganti
- Intermedie (raramente metastatizzanti)
 - Dermatofibrosarcoma protuberans
 - Tumore fibroso solitario
 - Tumore miofibroblastico infiammatorio
 - Sarcoma miofibroblastico basso grado
 - Sarcoma fibroblastico mixoinfiammatorio
- Maligne
 - Fibrosarcoma adulto
 - Mixofibrosarcoma
 - Sarcoma fibromixoide basso grado
 - Fibrosarcoma epitelioidesclerosante

Classificazione delle neoplasie c.d. *fibroistiocitiche* (WHO 2013):

- Benigne
 - Tumore a cellule giganti tenosinoviale
 - Fibroistiocitoma benigno profondo
- Intermedie (raramente metastatizzanti)
 - Tumore fibroistiocitico plessiforme
 - Tumore a cellule giganti dei tessuti molli



**Neoplasie e lesioni pseudotumorali benigne
a differenziazione fibroblastica, miofibroblastica e fibroistiocitica**

Definizione: proliferazione benigna fibroblastica (c.d. fascite infiltrativa)

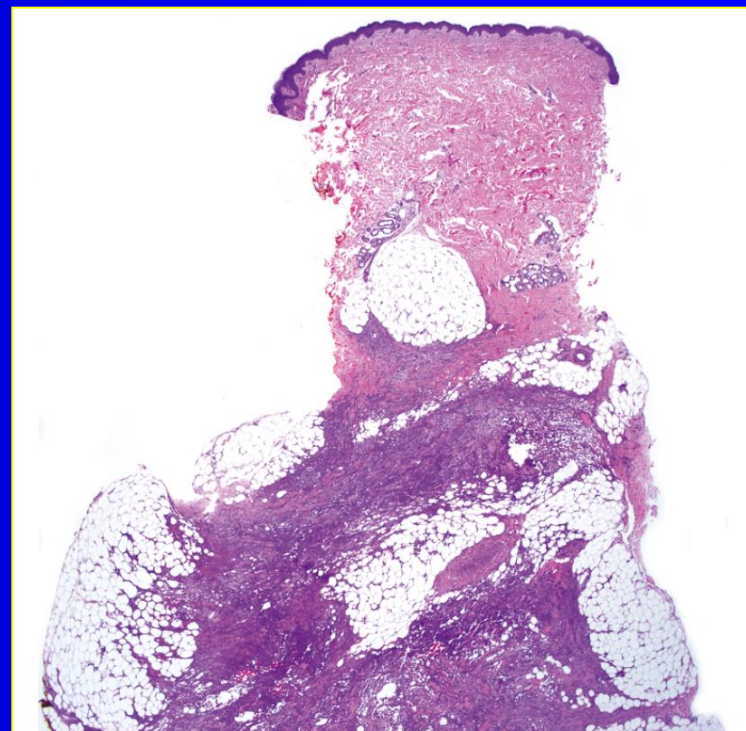
Fascite nodulare

Clinica

- Localizzazione volare sottocutanea arti sup., coscia
- Nodulo rotondo, ovale, doloroso (1,5-5 cm)
- Crescita rapida
- Terapia chirurgica escissionale
- Possibile regressione con terapia medica (iniezione intralesionale steroidi)
- Recidiva rara, anche se incompletamente asportata
- In caso di recidiva opportuna revisione diagnostica

Epidemiologia ed eziopatogenesi

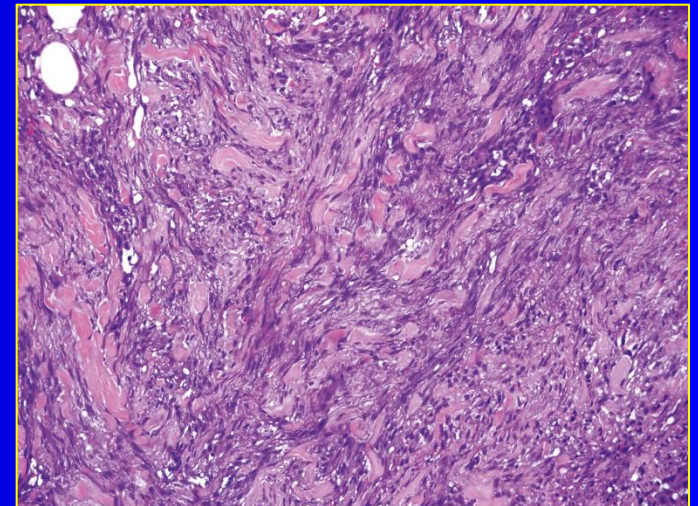
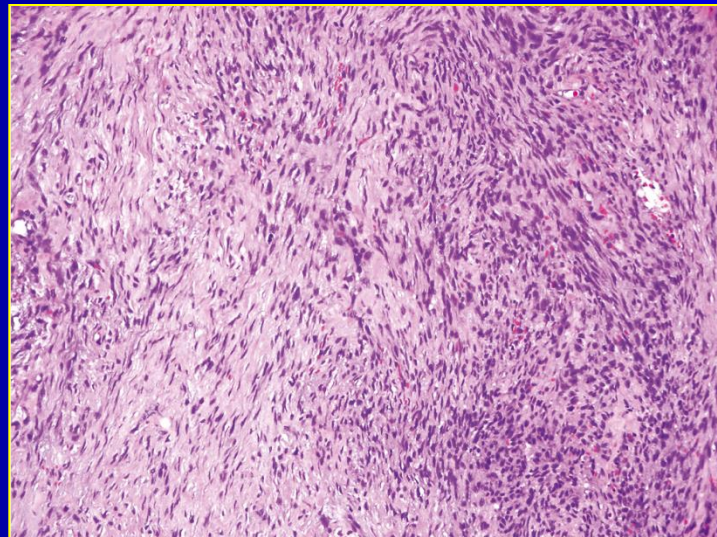
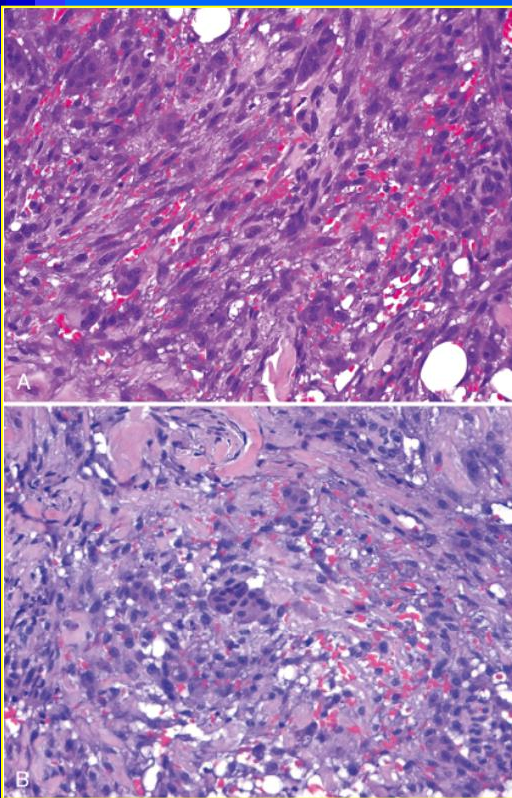
- Una delle più comuni lesioni fibrose dei tessuti molli
- Insorgenza in giovani adulti/adulti, M=F
- Rara nei bambini (testa-collo)
- Possibile patogenesi reattiva post-traumatica



Fascite nodulare

Anatomia patologica

- Nodulo circoscritto non capsulato
- Aspetto mixoide (lesioni giovani) o fibroso (les. vecchie)
- Presenza di zonazione (fibrosi centrale, cellularità periferica)
- Aree cellulari con fibroblasti fusati, spesso non orientati o con aspetto storiforme
- Talora aspetti microcistici con stravasato di emazie
- Presenza di flogosi cronica: rara flogosi acuta
- Mitosi talora frequenti (les. giovani); assenza di atipie
- Numerosi capillari sottili; talora cellule multinucleate
- Necrosi rara



Definizione: lesione fibro-ossea reattiva (metaplasia ossea).

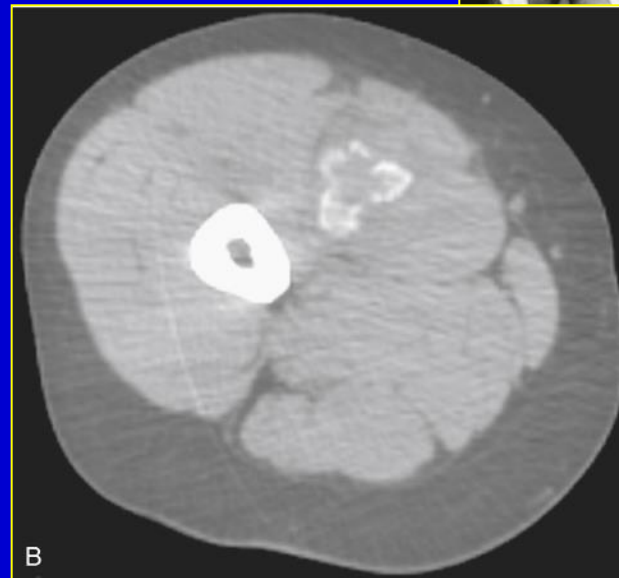
Epidemiologia, eziopatogenesi

- M:F=3:2
- Ampio range di età di insorgenza
- Più frequente in giovani adulti
- Pregresso evento traumatico nel 50% dei casi

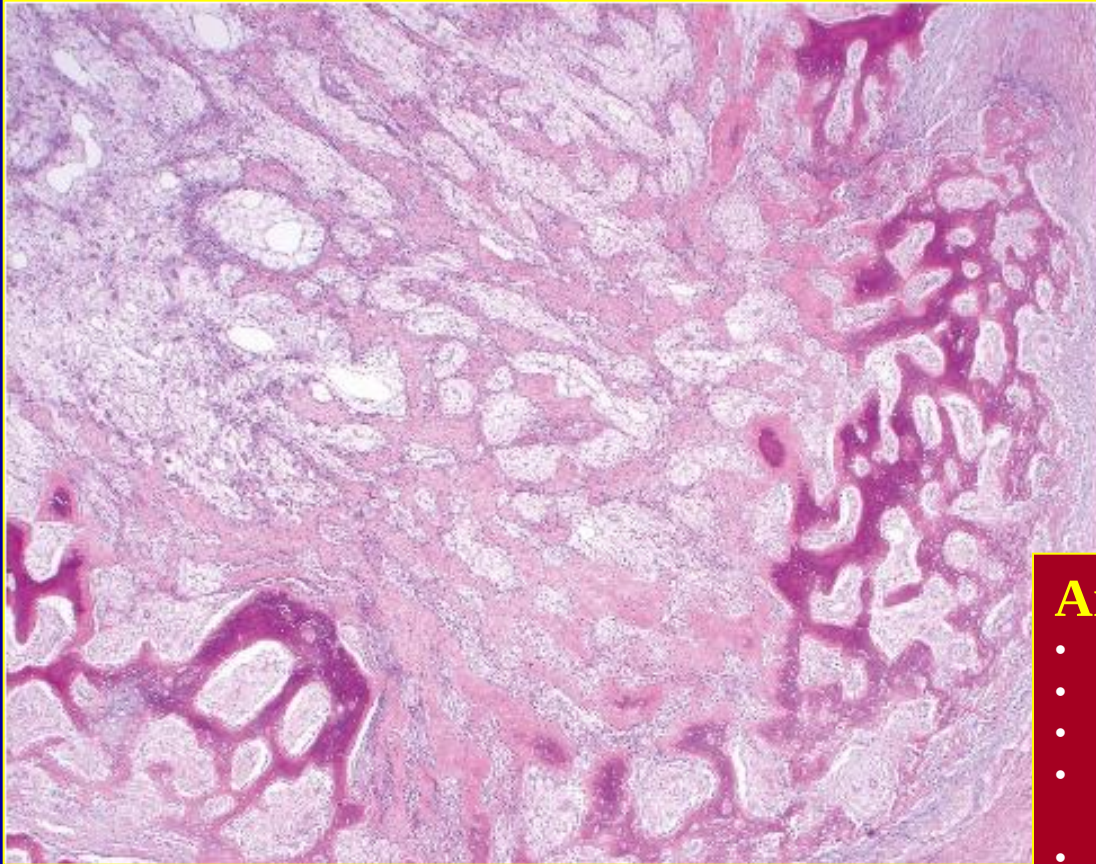
Clinica

- Crescita rapida (< 3 mesi) di tumefazione dolente
- Localizzazione ai grandi muscoli delle estremità (miosite ossificante)
- Localizzazione a falange prossimale (t. fibro-osseo delle dita)
- Spesso presente storia di trauma
- Terapia escissionale
- Rare recidive, specie in lesioni mature
- Rara trasformazione maligna

Miosite ossificante



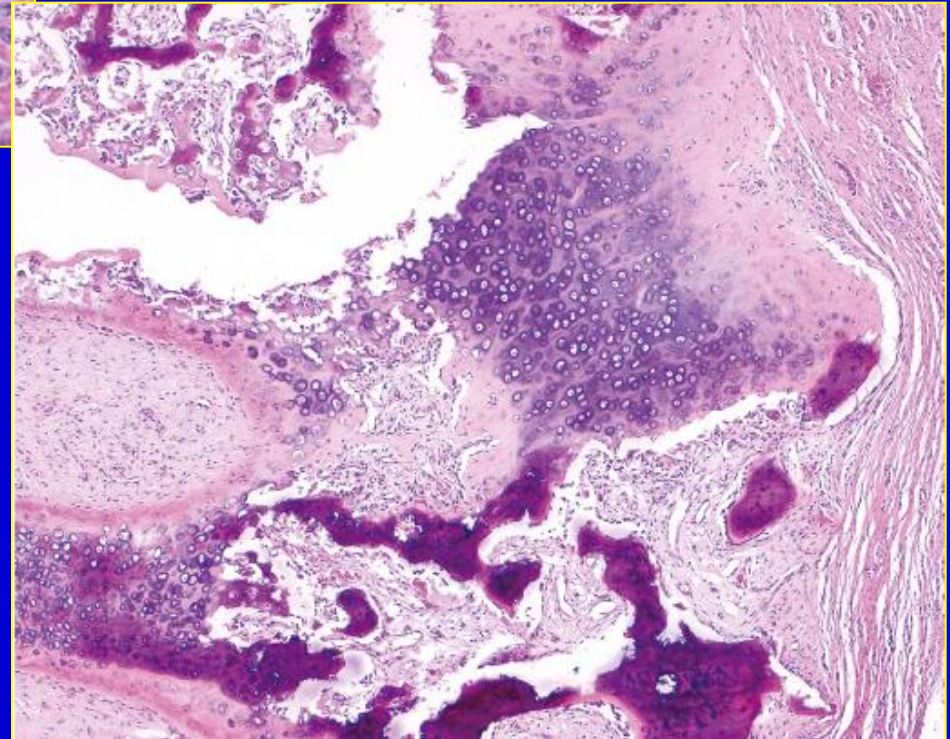
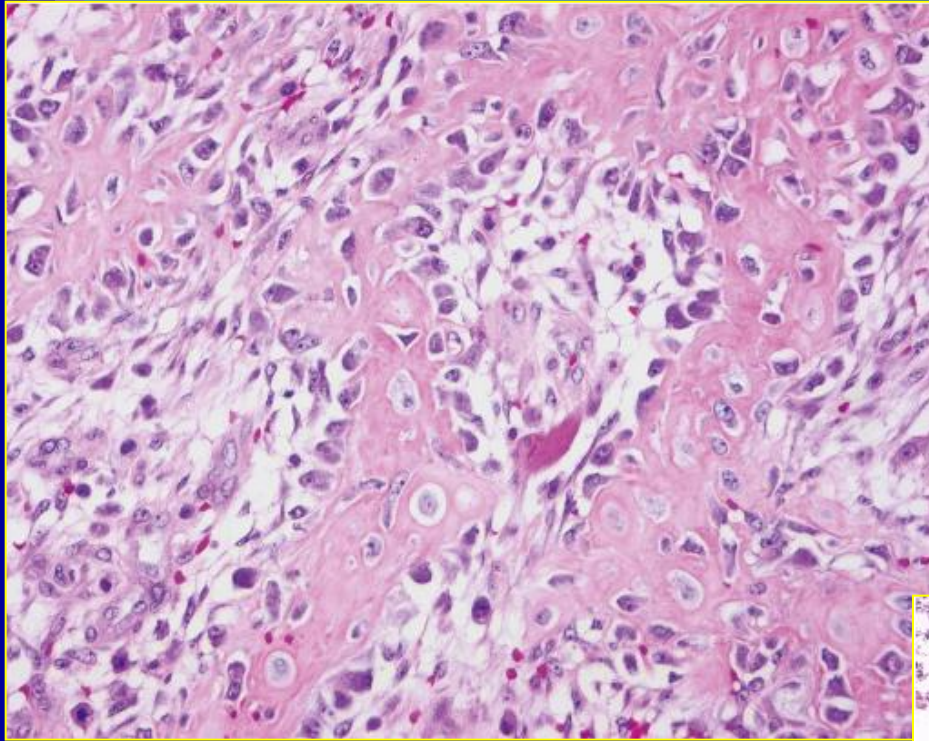
Miosite ossificante



Anatomia patologica

- Nodulo circoscritto (<5cm)
- Presenza di calcificazioni in evoluzione
- Lesioni mature con calcificazione estesa
- Cellule miofibroblastiche inizialmente in stroma mixoide
- Cellule fusiformi/stellate a citopl. chiaro, nucleo ovoidale, ½ nucleoli
- Zonazione con aree fascitiche centrali e ossee periferiche
- Presenza di ossificazione encondrale metaplastica
- Osso lamellare maturo con att. osteoblastica e midollo
- Mitosi anche prominenti, non atipiche
- Assenza di necrosi e infiammazione acuta

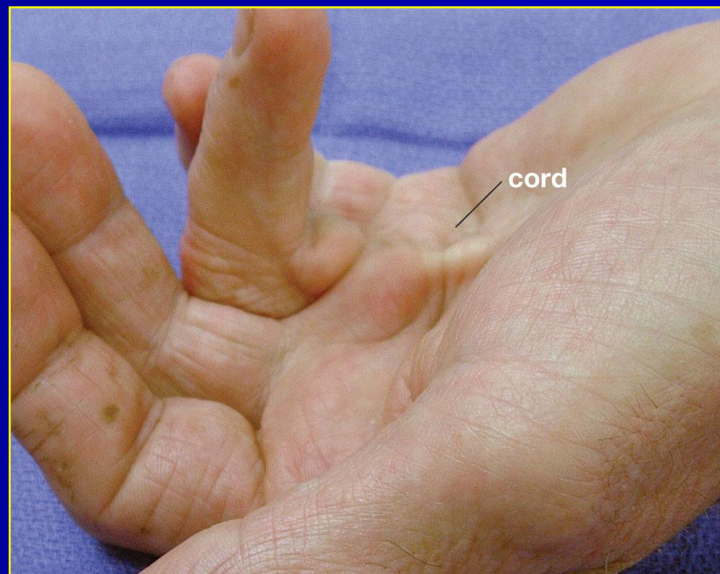
Miosite ossificante



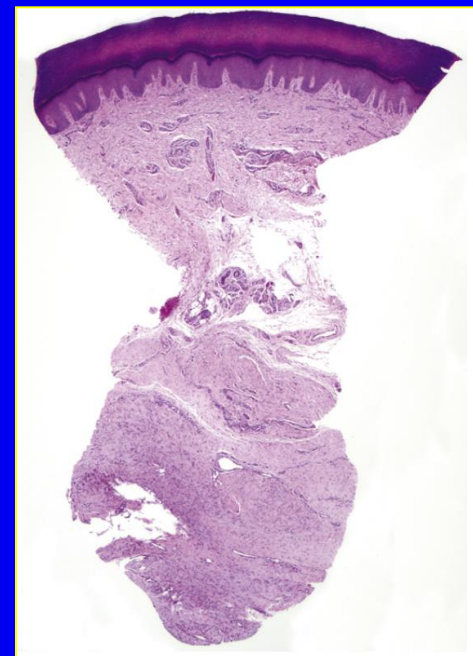
Definizione: proliferazioni fibrose (miofibroblasti) benigne infiltrative dei tessuti molli superficiali

Epidemiologia ed eziopatogenesi

- Forme palmari (Dupuytren), plantari (Ledderhose), peniene (Peyronie)
- Forma palmare più frequente (1-2% della popolazione caucasica)
- Insorgenza in età adulta (palmare) o pediatrica (plantare)
- M:F=3-4:1
- Talora osservate modificazioni del cariotipo (trisomia 3 e 8)



Fibromatosi superficiale

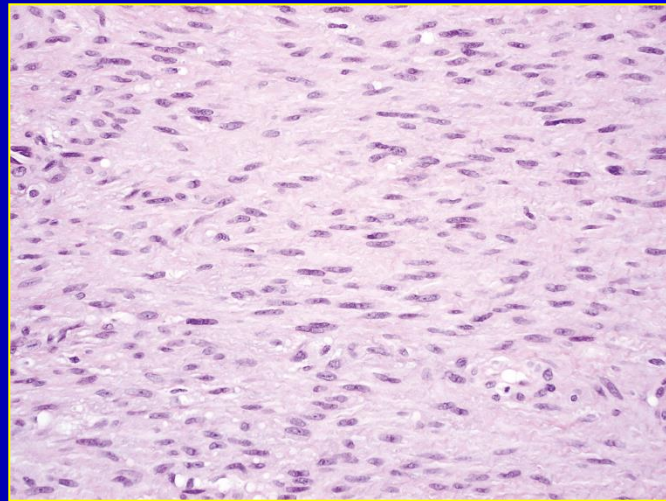
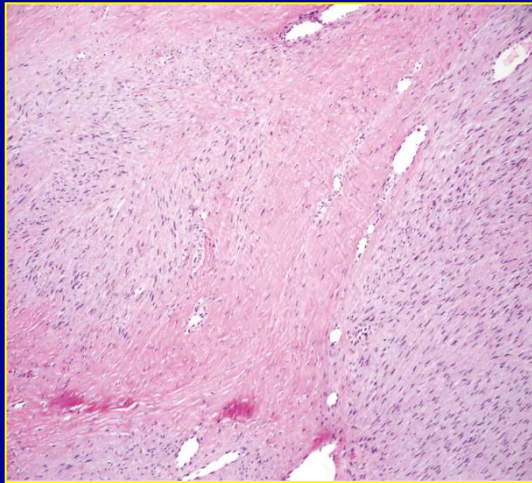


Clinica

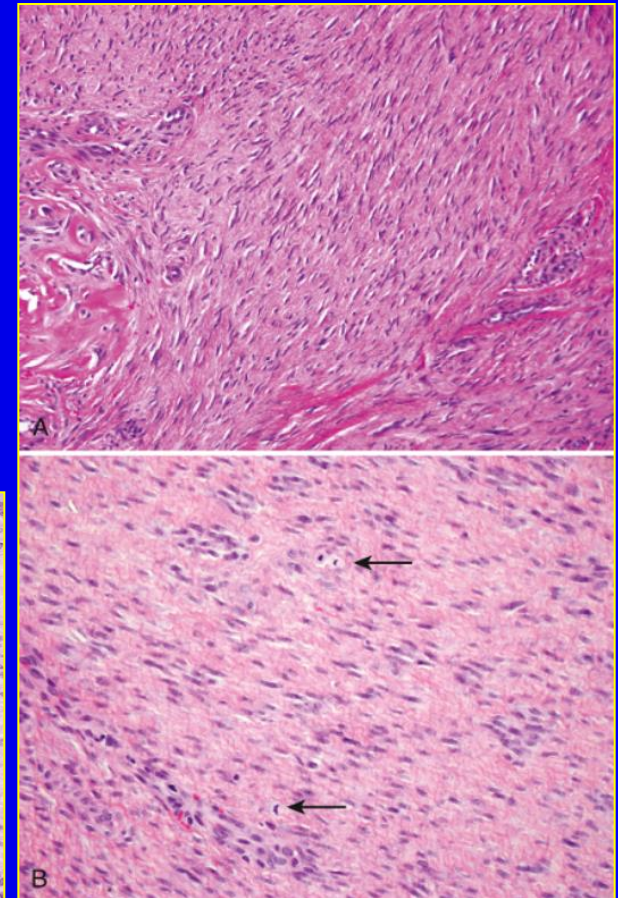
- Inizio lento, progressivo e insidioso
- Palpazione di nodularità
- Localizzazione al III-IV dito (palmare)
- Deambulazione dolorosa nelle forme plantari
- Tendenza alle recidive
- Potenziale metastatico assente
- Terapia chirurgica

Anatomia patologica

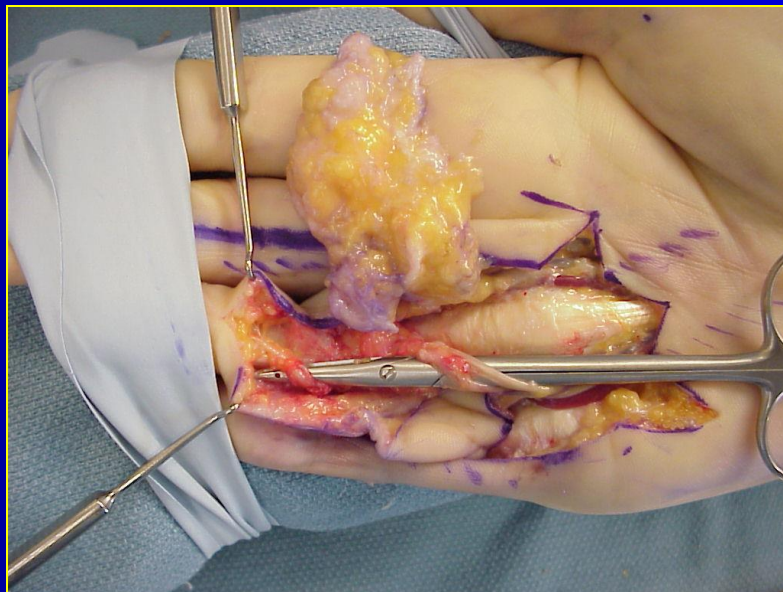
- .Nodulo unico (0,5-2cm) talora noduli multipli
- .Consistenza sostenuta, colore biancastro
- .Spesso compresenza di tessuto aponeurotico o adiposo sottocutaneo
- .Proliferazione fibrocollagena con fasci paralleli di (mio)fibroblasti fusati e collagene in proporzioni variabili
- .Mitosi talora presenti, assenza di ipercromasia nucleare, pleomorfismo o necrosi
- .Origine dall'aponeurosi
- .Infiltrazione spesso prominente ai tessuti sovrastanti



Fibromatosi superficiale



Fibromatosi superficiale



Fibromatosi profonda

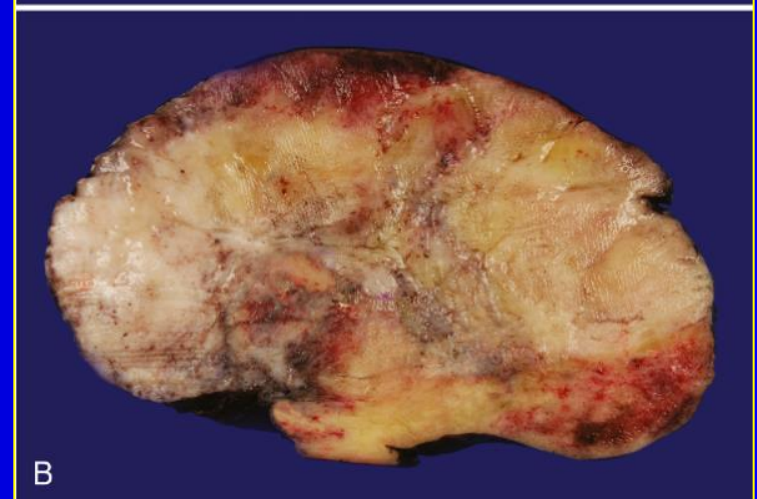
Definizione: Neoplasia mesenchimale a rapida crescita, profonda, infiltrativa e localmente aggressiva, non metastatizzante (desmoide)

Epidemiologia ed eziopatogenesi

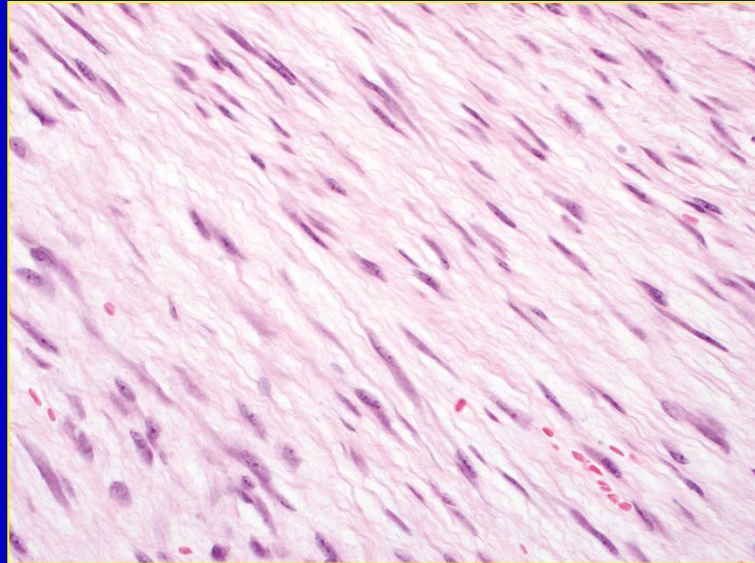
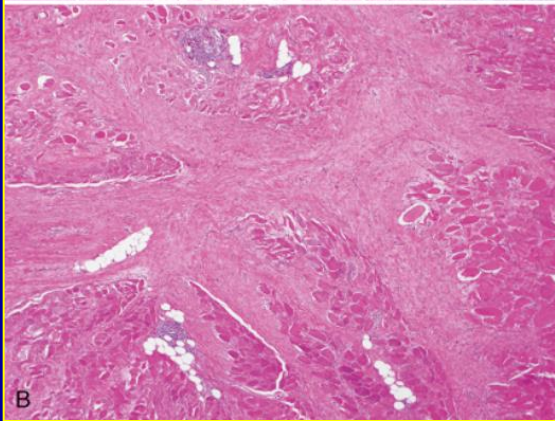
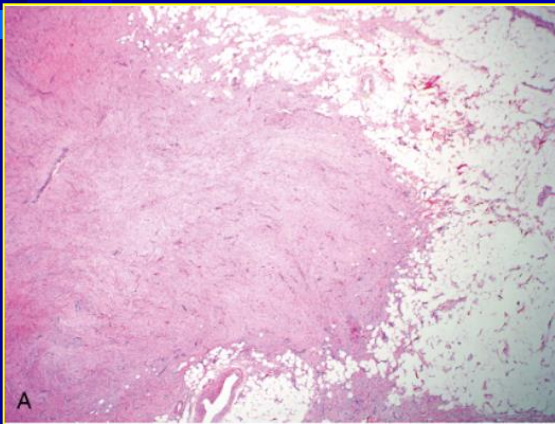
- Insorgenza a tutte le età. Picco a 20 anni
- Adulti: M:F=2:1; bambini: M=F
- Incidenza rara ($2-4 \times 10^6$)
- Possibile familiarità, associazione con S. di Gardner (FAP)
- Associazione con radiazioni e traumi

Clinica

- Massa in sede profonda (addome, torace, cingolo scapolare; testa-collo nei bambini)
- Sintomi da compressione, talora dolore
- Alto rischio di recidiva
- Terapia chirurgica, radioterapia, chemioterapia
- Assenza di metastasi

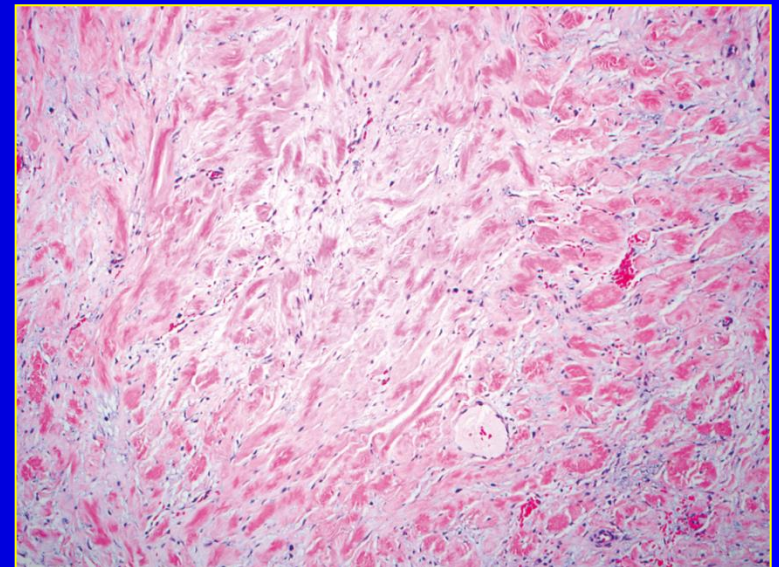


Fibromatosi profonda



Anatomia patologica

- .Nodulo unico (0,5-2cm) talora noduli multipli
- .Consistenza sostenuta, colore biancastro
- .Spesso compresenza di tessuto aponeurotico o adiposo sottocutaneo
- .Proliferazione fibrocollagena con fasci paralleli di fibroblasti fusati e collagene in proporzioni variabili
- .Mitosi talora presenti, assenza di ipercromasia nucleare, pleomorfismo o necrosi
- .Origine dall'aponeurosi
- .Infiltrazione spesso prominente ai tessuti sovrastanti



Definizione: lesione mesenchimale costituita da fibroblasti e istiociti in nidi, in contesto spesso infiammatorio (sinonimi: dermatofibroma, emangioma sclerosante)



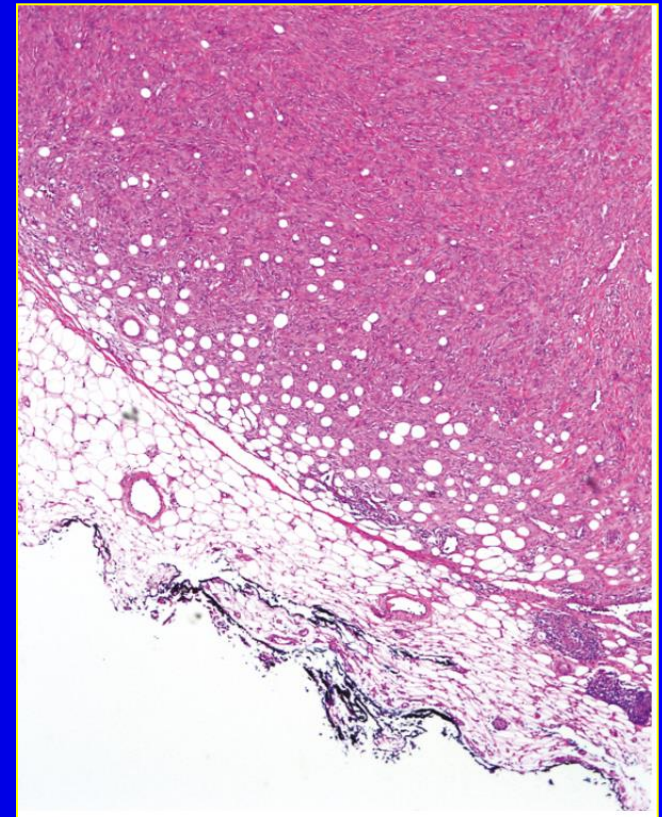
Istiocitoma fibroso

Epidemiologia

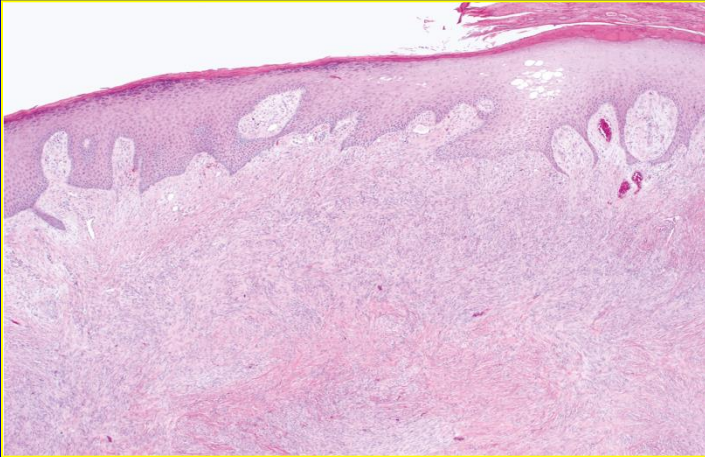
- M>F
- Picco di incidenza intorno ai 40 anni

Clinica

- Localizzazione ubiquitaria (estremità), spesso dermica
- Frequente anamnesi di trauma
- Crescita rapida, indolente
- Dimensioni limitati (<1 cm) nel sottocute, maggiori (anche >5cm) in sede profonda
- Prognosi ottima
- Rischio di recidiva se asportato parzialmente (fino al 50% nelle forme profonde)

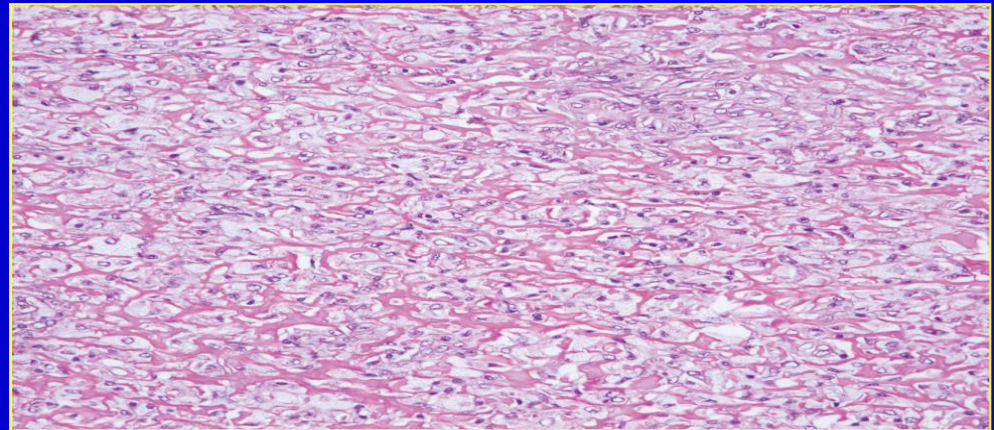
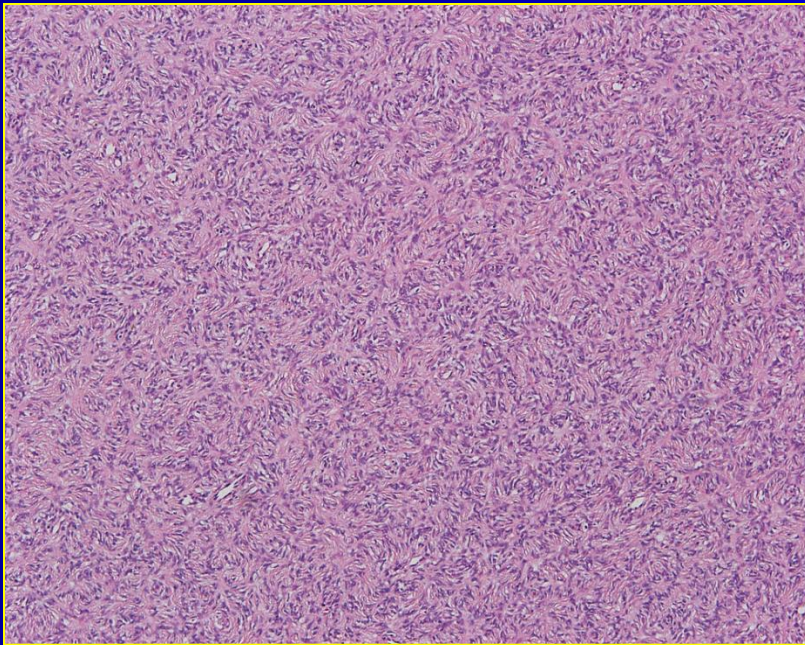


Istiocitoma fibroso

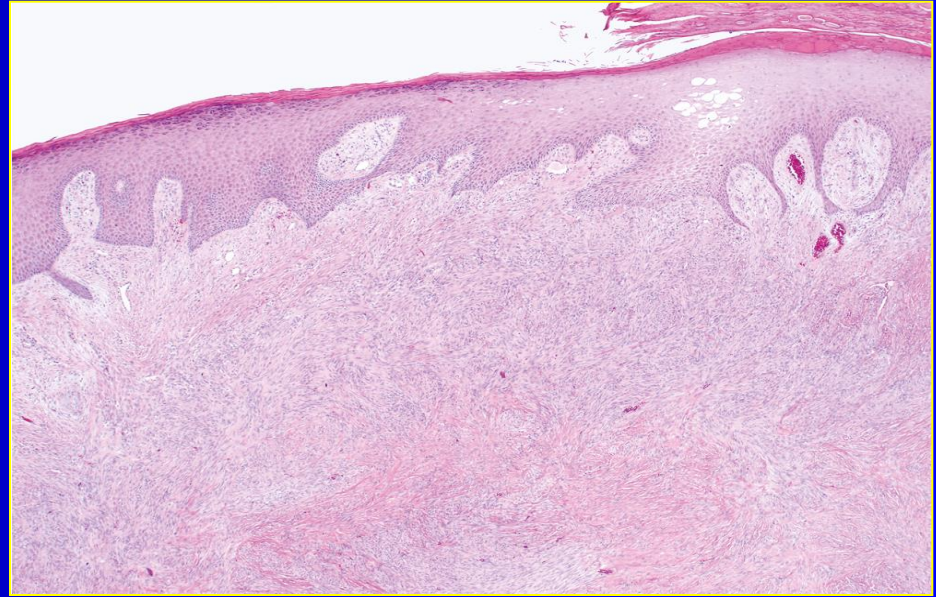
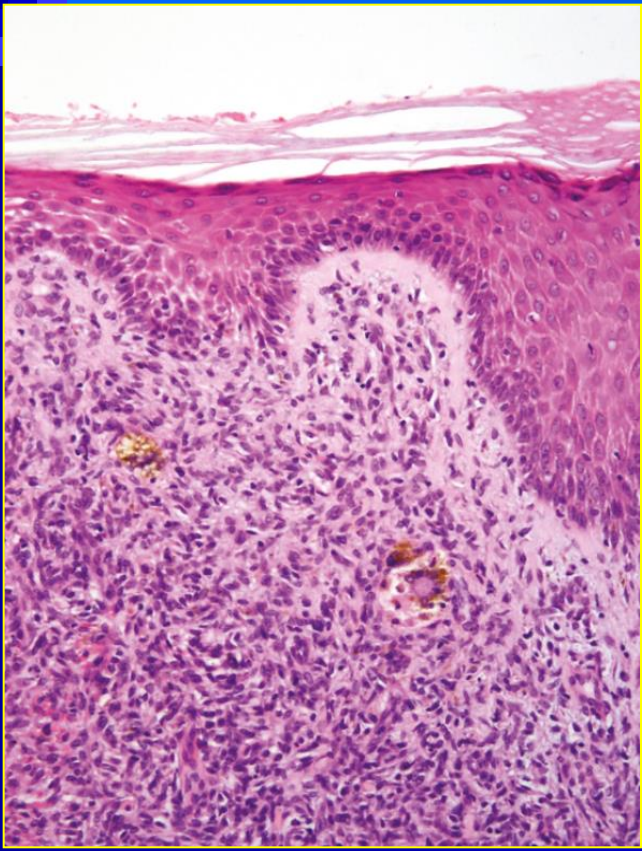


Anatomia patologica

- .Nodulo/placca ben delimitata, a consistenza sostenuta
- .Epidermide intatta (iperplasia)
- .Aspetto polimorfo (fibroblasti, istiociti epitelioidi)
- .Talora focali emorragie
- .Contesto infiammatorio (siderofagi)
- .Pattern di crescita variabile (fascicolato, talora storiforme)
- .Bordi interdigitati vs collagene dermico



Istiocitoma fibroso



Anatomia patologica

.Varianti:

- .Profonda: polimorfa, storiforme
- .Lipidica: aumento proporzionale cell. xantomatose
- .Cellulare: cell. fusate non plurinucl, no siderofagi, alta att. mitotica ($>3 \times 10$ HPF)
- .Aneurismale: ampi spazi vascolari, emosiderina, crescita rapida, cell. fusate
- .Epitelioidi: più grande, cell. rotonde/poligonali con citopl. eosinofilo (reticoloistiocitoma)
- .Immuno XIIIa+, HMGA1-2+; CD34-, S-100-, CK-
- .DD: fascite nodulare, neurofibroma, dermatofibrosarcoma protuberans



Neoplasie a differenziazione fibroblastica e miofibroblastica a comportamento intermedio

Dermatofibrosarcoma protuberans

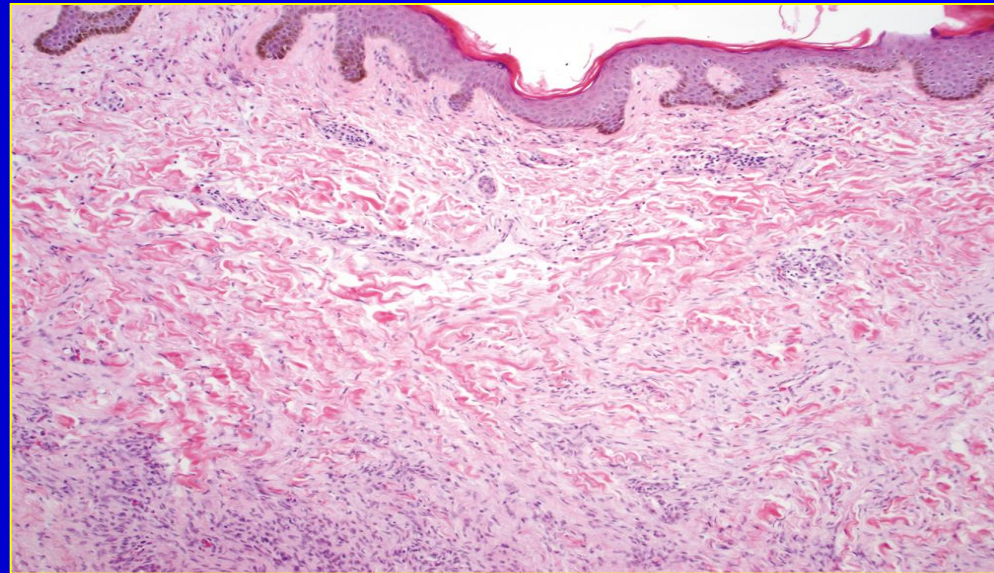
Definizione: Neoplasia mesenchimale nodulare, a malignità intermedia e istotipo controverso, classificato fra i tumori fibroistiocitici

Epidemiologia ed eziopatogenesi

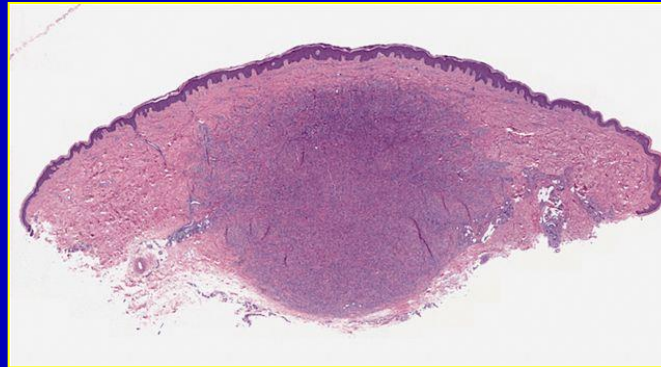
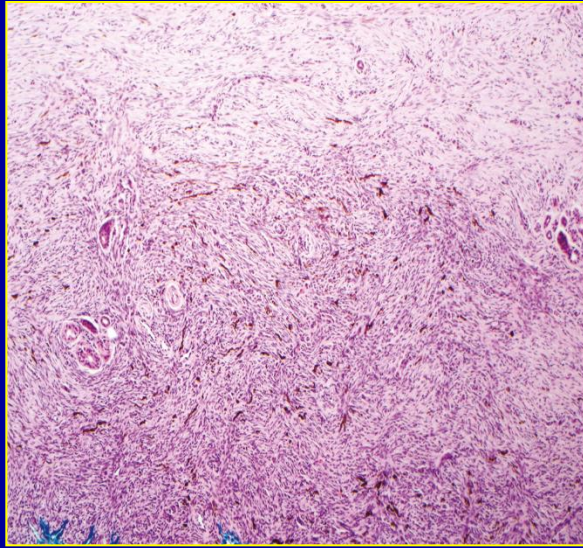
- M>F, età adulta
- Rari i casi pediatrici (fibroblastoma a cell. giganti)

Clinica

- Localizzazione a tronco, estremità (prossimale), testa-collo
- Massa a lenta crescita, fissa, a placca, della cute
- Talora sottocutanea e multifocale
- Prognosi buona se esciso completamente
- Casi talora aggressivi con recidiva (10-20%) a 3 anni
- Basso rischio metastatico
- Rara la progressione a sarcoma (fibrosarcoma)

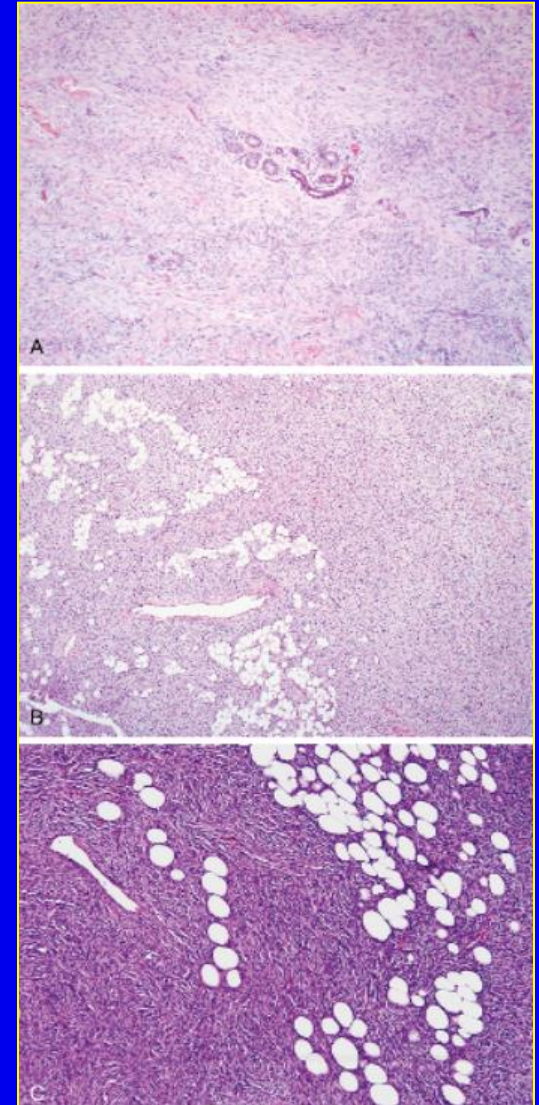


Dermatofibrosarcoma protuberans

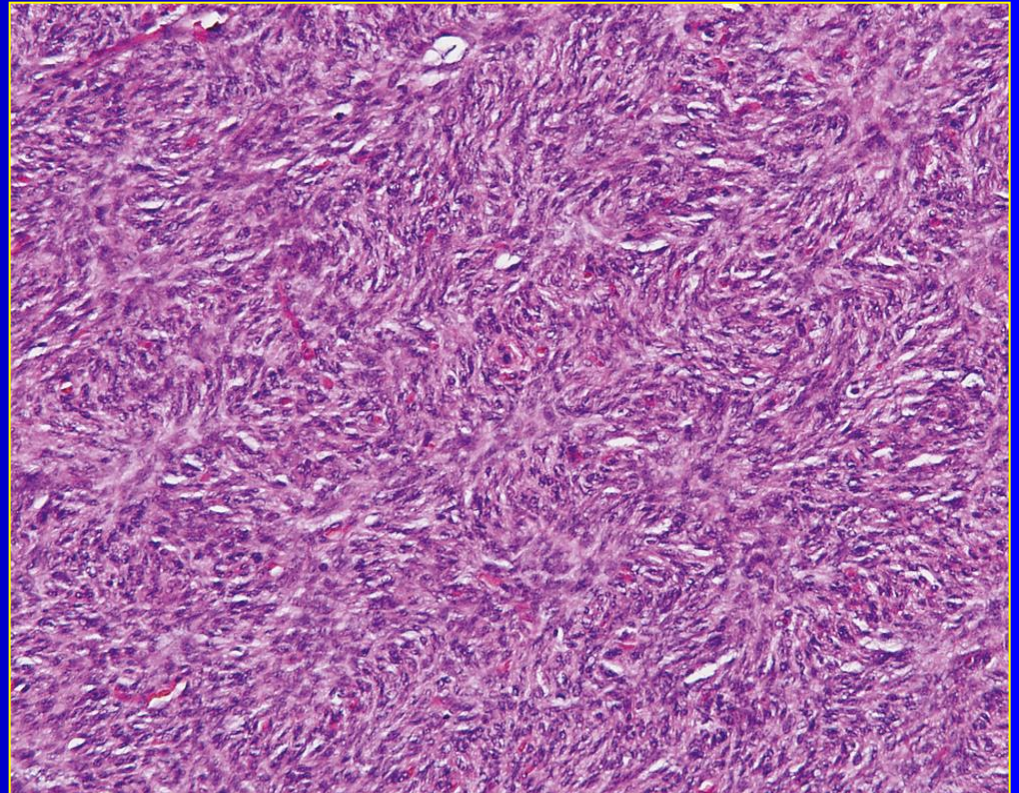
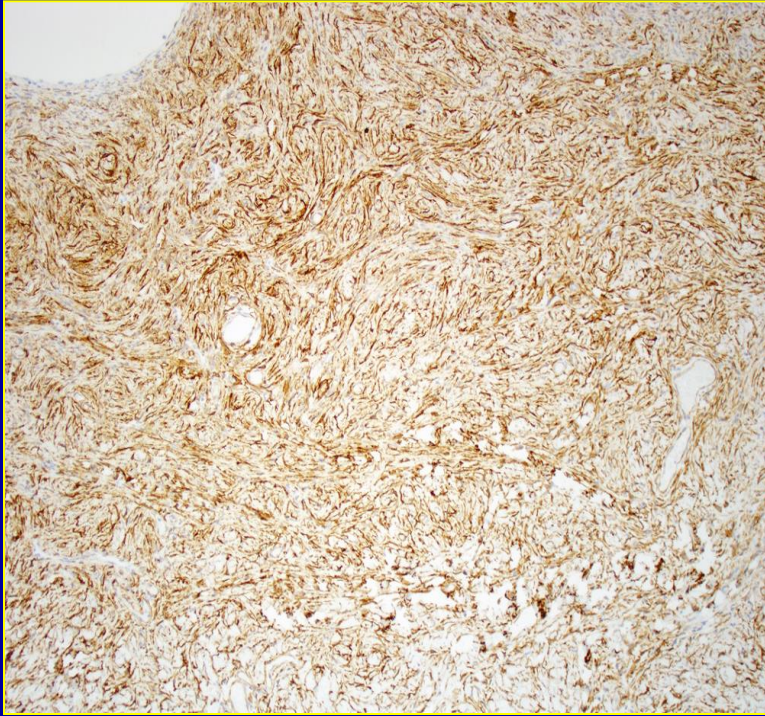


Anatomia patologica

- Massa grigio-biancastra, (1-5cm) in cute/sottocute
- Proliferazione diffusa di cellule fusate
- Infiltrazione del tessuto adiposo con pattern “Swiss-cheese”
- Presenza di una *grenze-zone* tra neoplasia ed epidermide
- Pattern storiforme monomorfo, mitosi $< 2 \times 10$ HPF
- Varianti:
 - Pigmentata con melanofagi (tum. di Bednar)
 - Fibroblastoma a cellule giganti
- CD34+



Dermatofibrosarcoma protuberans



Diagnosi differenziale:

- .Istiocitoma fibroso
- .Sarcoma pleomorfo indifferenziato
- .Neurofibroma, tipo diffuso
- .Tumore fibroso solitario
- .Emangiopericitoma

Fibroblastoma a cellule giganti

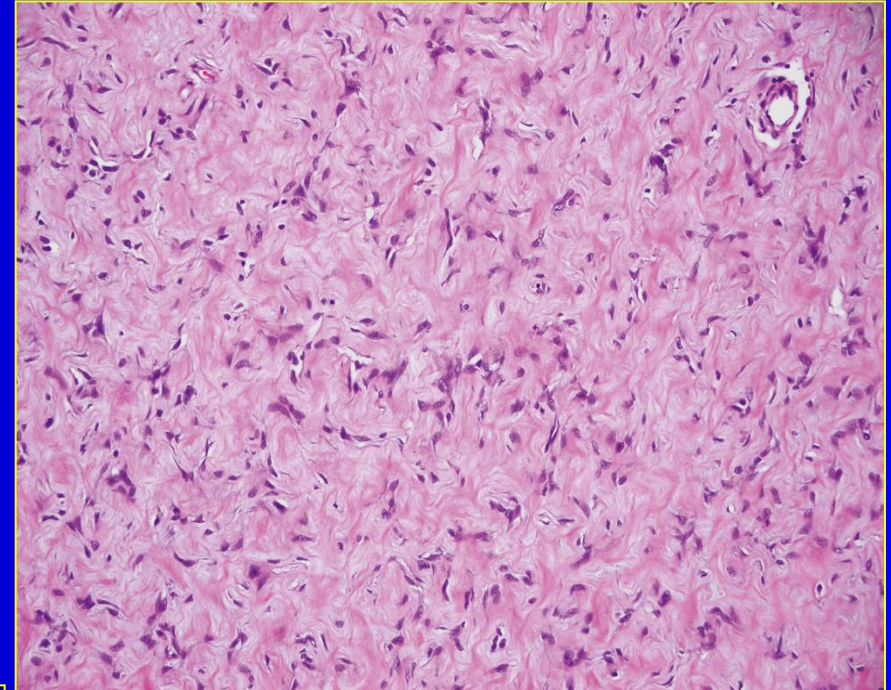
Definizione: Neoplasia solitaria fibroblastica dell'infanzia, a cellule fusate e giganti in stroma mixoide. C.d. DFSP dell'infanzia

Epidemiologia ed eziopatogenesi

- Molto raro
- Occorrenza in I decade
- M>F

Clinica

- Neoplasia fibroblastica infantile, rara, solitaria, a crescita lenta
- Prognosi buona dopo escissione, recidiva nel 50% dei casi
- Metastasi non riportate



Anatomia patologica

- Lesione non capsulata, poco circoscritta
- Assenza di mitosi
- CD34+, S-100-, Desmina-



Neoplasie a differenziazione fibroblastica e miofibroblastica a comportamento maligno

Fibrosarcoma in dermatofibrosarcoma protuberans

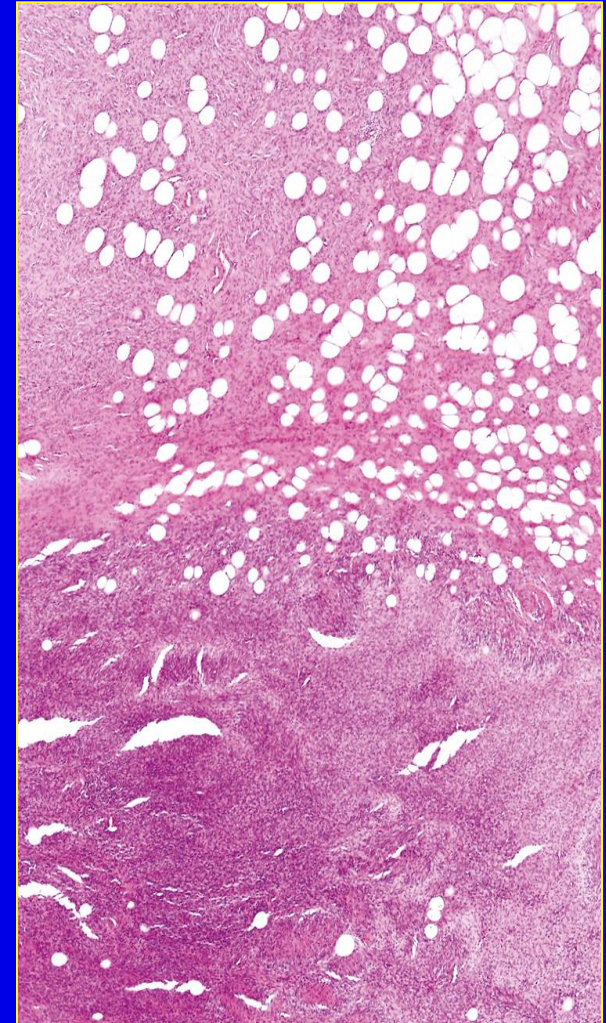
Definizione: lesione analoga al fibrosarcoma (dell')adulto in contesto di DFSP, con potenziale metastatico più aggressivo

Epidemiologia ed eziopatogenesi

- Analoga al DFSP
- M>F, età adulta
- Insorgenza sincrona o metacrona

Clinica

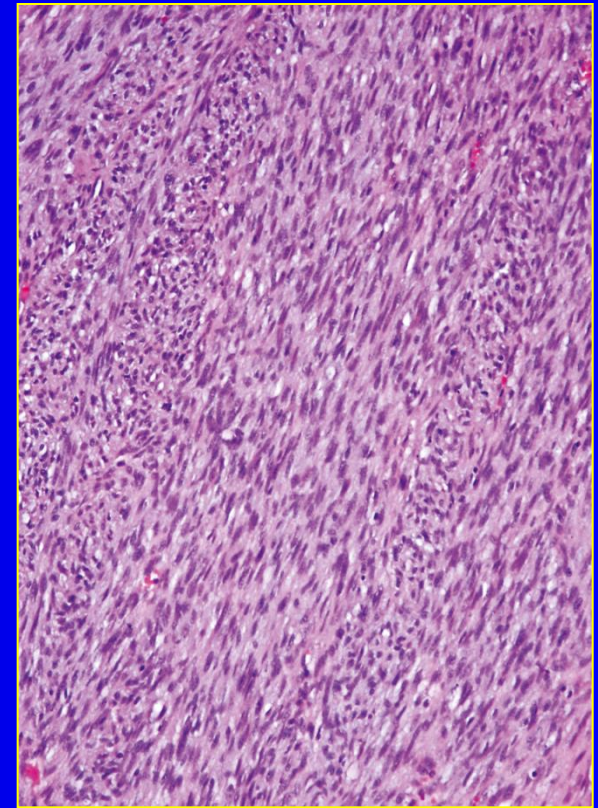
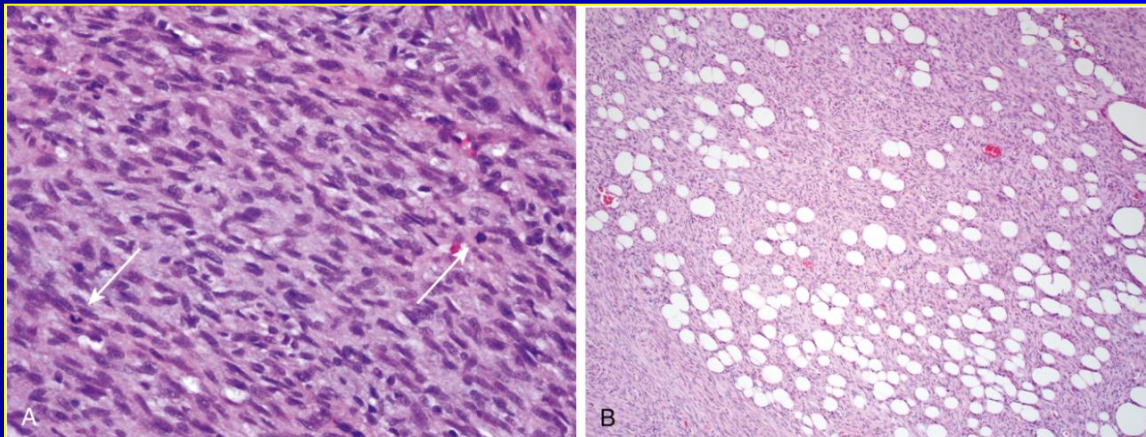
- Prognosi dipendente dall'escissione chirurgica
- Tendenza a recidivare nelle resezioni incomplete
- Ruolo di radio e chemioterapia in discussione (imatinib)



Fibrosarcoma in dermatofibrosarcoma protuberans

Anatomia patologica

- .Massa plurinodulare grigio-biancastra
- .Aree di cellularità marcata con necrosi
- .Diametro maggiore del DFSP
- .Aree di DFSP + sarcoma alto grado (>5-10% della lesione)
- .Architettura fascicolare o „a spina di pesce“
- .Atipie diffuse, alto indice mitotico (7-15 x 10 HPF vs 1-3 DFSP)
- .Variante pleomorfa (c.d. *istiocitoma fibroso maligno*)
- .CD34+. S-100-, CK-, desmina-, EMA-
- .Alto MIB-1 e p53 (> vs DFSP)



Fibrosarcoma adulto

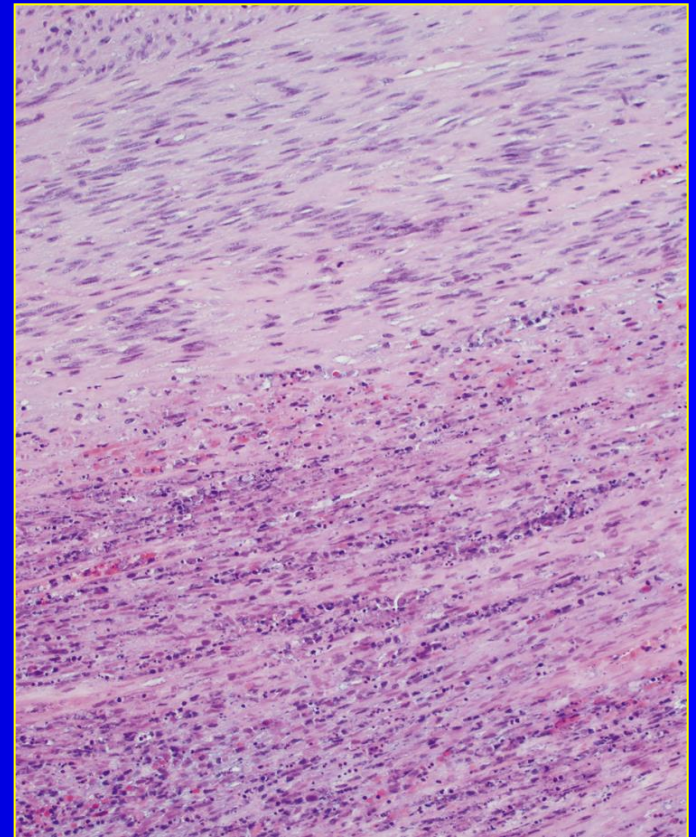
Definizione: Neoplasia mesenchimale fibroblastica maligna, con componente collagena. Diagnosi di esclusione (es. vs sarcoma sinoviale)

Epidemiologia ed eziopatogenesi

- M=F
- Forma rara
- Insorgenza in età medio-avanzata

Clinica

- Localizzazione a tx molli profondi, tronco, testa-collo
- Può essere diagnosi di esclusione di altre neoplasie
- Massa poco definita, talora dolorosa
- Prognosi incerta (componenti differenti)
- Alto tasso di recidiva (fino al 50% a 5 aa.) con lesioni più grandi, profonde e indifferenziate
- Tendenza alla metastatizzazione (40-80% in rapporto al grado)
- Necessità di escissione completa (+/- chemioterapia)



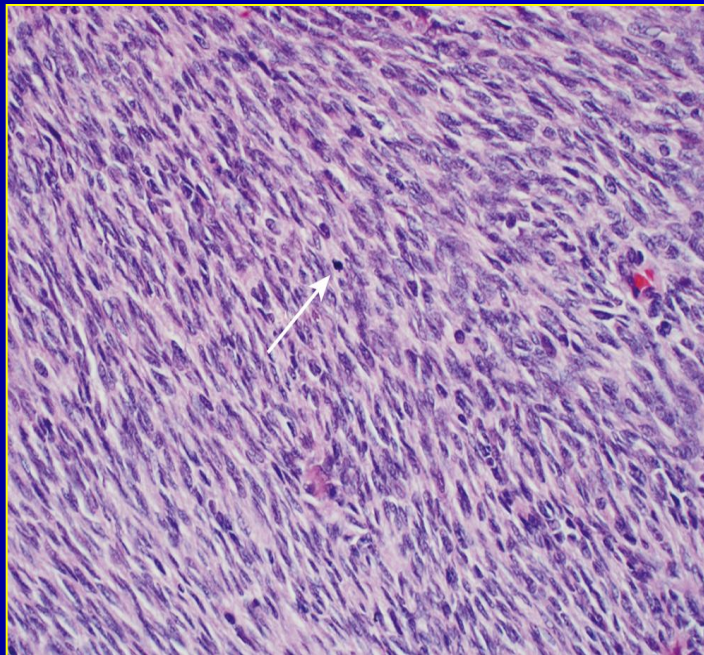
Anatomia patologica

Fibrosarcoma convenzionale

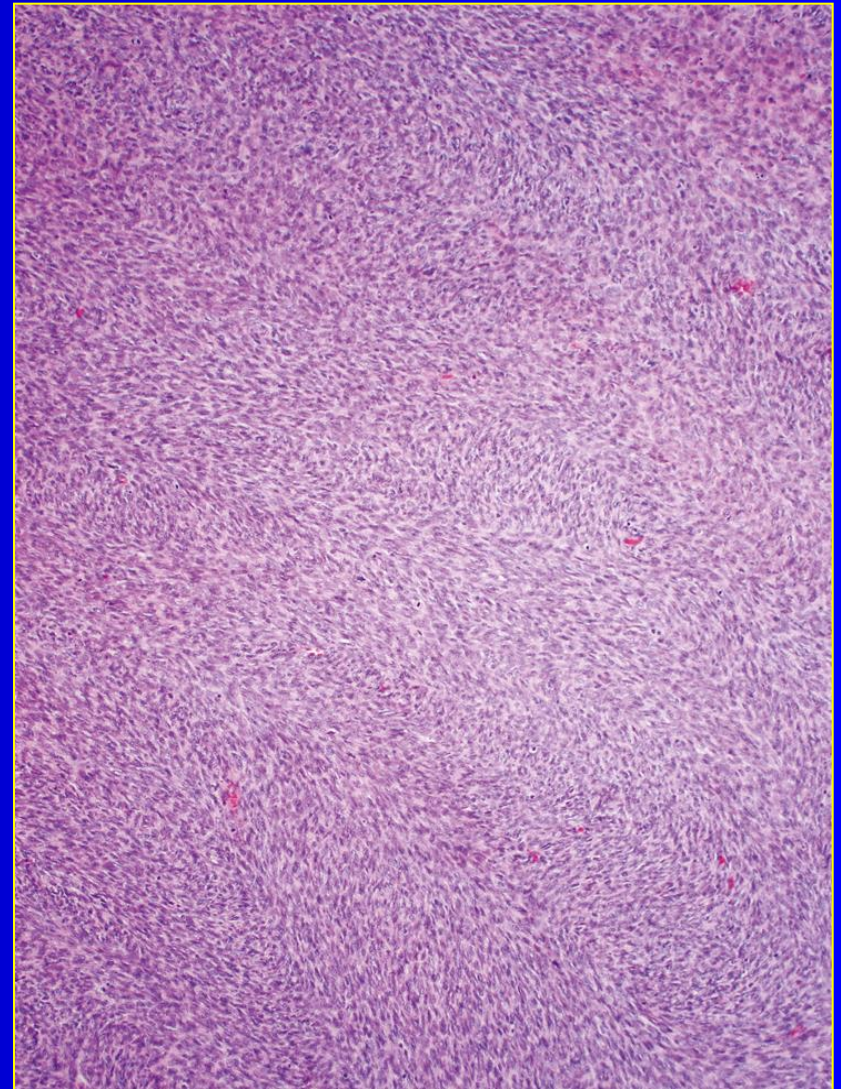
- .Massa rel. circoscritta, grigio-brunastra
- .Alta cellularità (overlap cell. fuse)
- .Pattern a spina di pesce
- .Nuclei ipercromatici fusi con nucleoli prominenti
- .Collagene intercellulare in quantità variabile
- .Alto indice mitotico ($>50 \times 50$ HPF)
- .Presenza di aree a bassa cellularità (simil-desmoidi)

Fibrosarcoma a basso grado

- .Struttura ipocellulare
- .Assenza di overlap nucleare
- .Ipercromasia nucleare, nucleoli evidenti
- .Attività mitotica moderata ($<50 \times 50$ HPF)
- .Morfologia analoga a forme desmoidi



Fibrosarcoma adulto



Fibrosarcoma infantile

Definizione: Neoplasia mesenchimale a cellule fusate, *fibroblast-like*

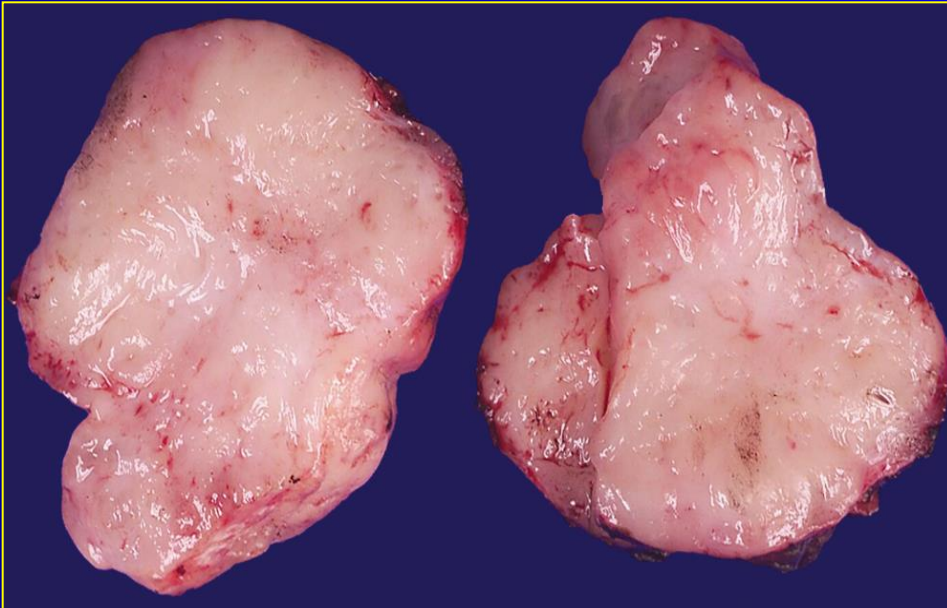
Epidemiologia ed eziopatogenesi

- Insorgenza in età infantile, in ½ dei casi congenita
- Estremamente rara
- In ½ dei casi congenita, freq. T(12;15)

Clinica

- Localizzazione alle estremità (distale), a tronco e testa-collo
- Presentazione: massa solitaria, indolente a crescita rapida
- Raggiunge dimensioni notevoli (>30 cm)
- Talora erosione dell'osso corticale
- Comportamento indolente, mortalità nel 25% dei casi, rare metastasi
- Aspetto istologico (necrosi) senza conseguenze prognostiche
- Terapia chirurgica (+/- chemio/radioterapia), talora regressione post-intervento

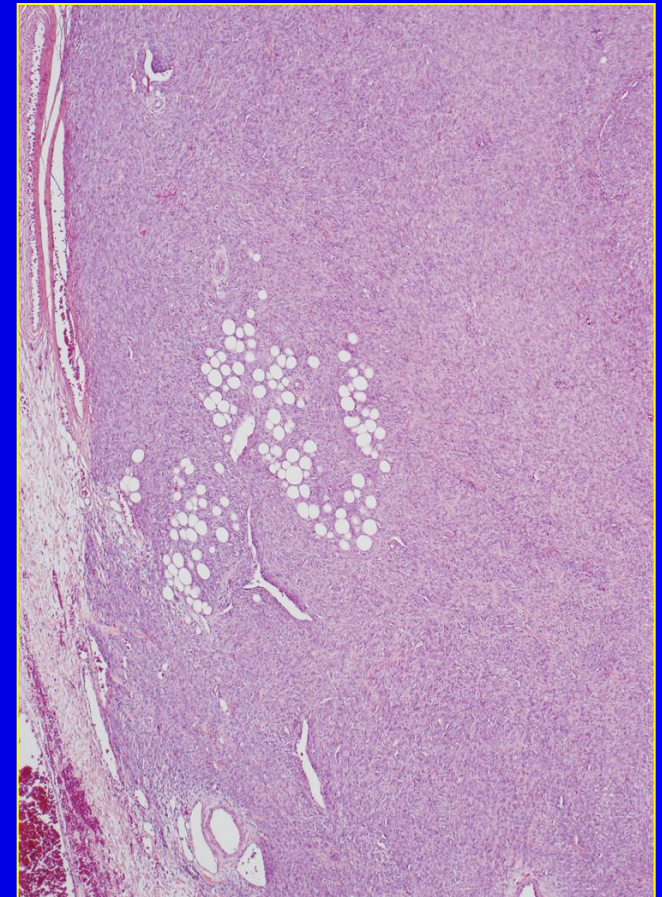




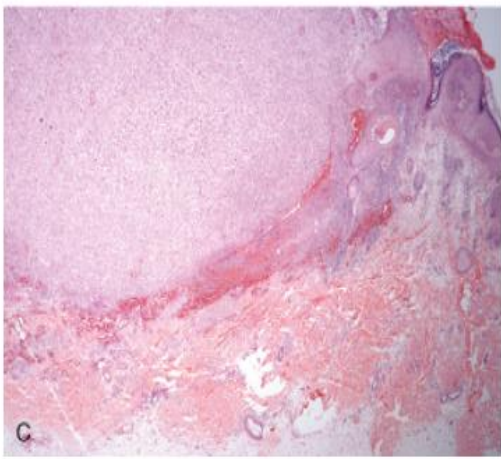
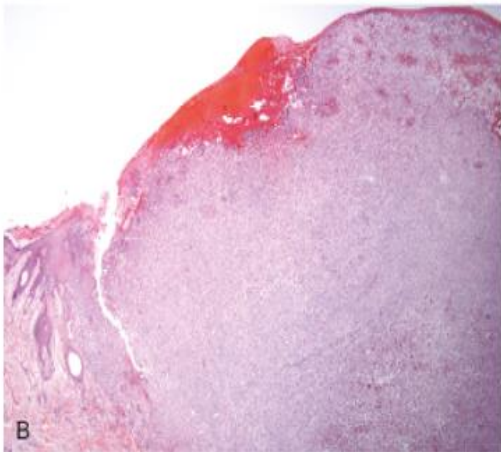
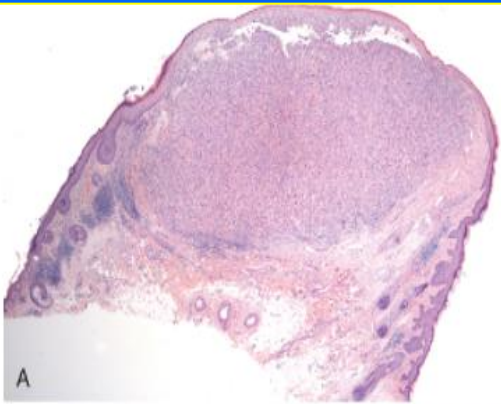
Fibrosarcoma infantile

Anatomia patologica

- .Massa carnosa, grigio-brunastra, con infiltrazione circostante
- .Coesistono aspetti mixoidi, emorragici e necrotici
- .Cellularità marcata con overlapping nucleari
- .Pattern vario, fibrosarcomatoide o a nidi, cellule fusate/rotonde
- .Isomorfismo nucleare
- .Infiammazione cronica, dilatazione vasale
- .Vimentina+, SMA+, Desmina-, S-100-, CK-, EMA-, CD34-
- .Spesso presente translocazione t(12;15)



Fibroxantoma atipico



Definizione: variante superficiale (cutanea) del sarcoma indifferenziato pleomorfo (c.d. *Istiocitoma fibroso maligno*)

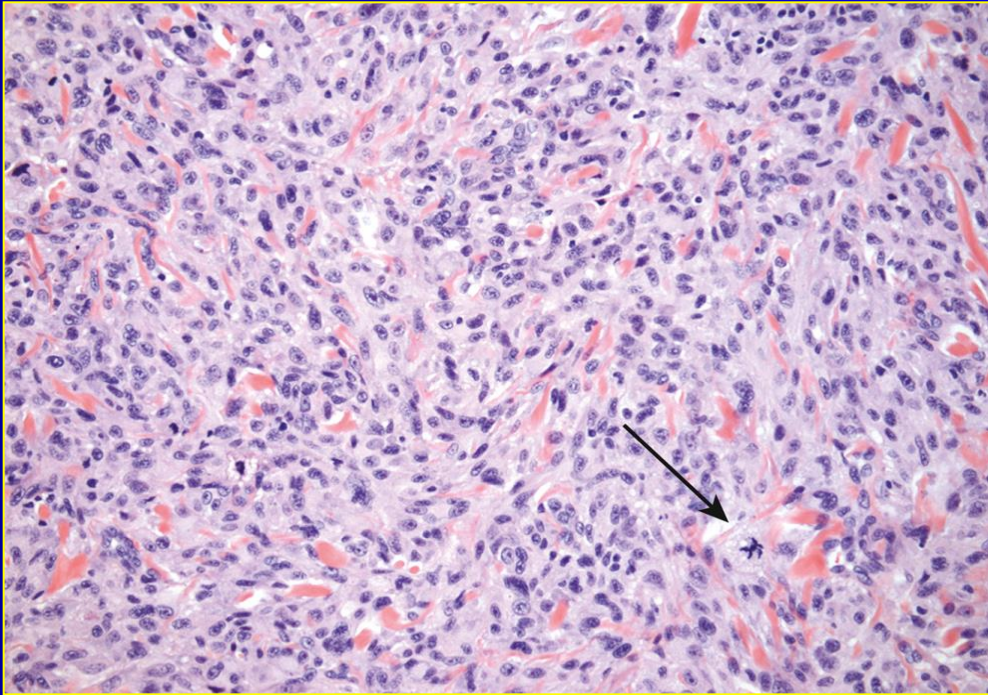
Epidemiologia ed eziopatogenesi

- Fattori di rischio: radiazioni (solari e ionizzanti)
- Intervallo fino a 10 anni tra irradiazione e incidenza
- Insorgenza in adulti e anziani

Clinica

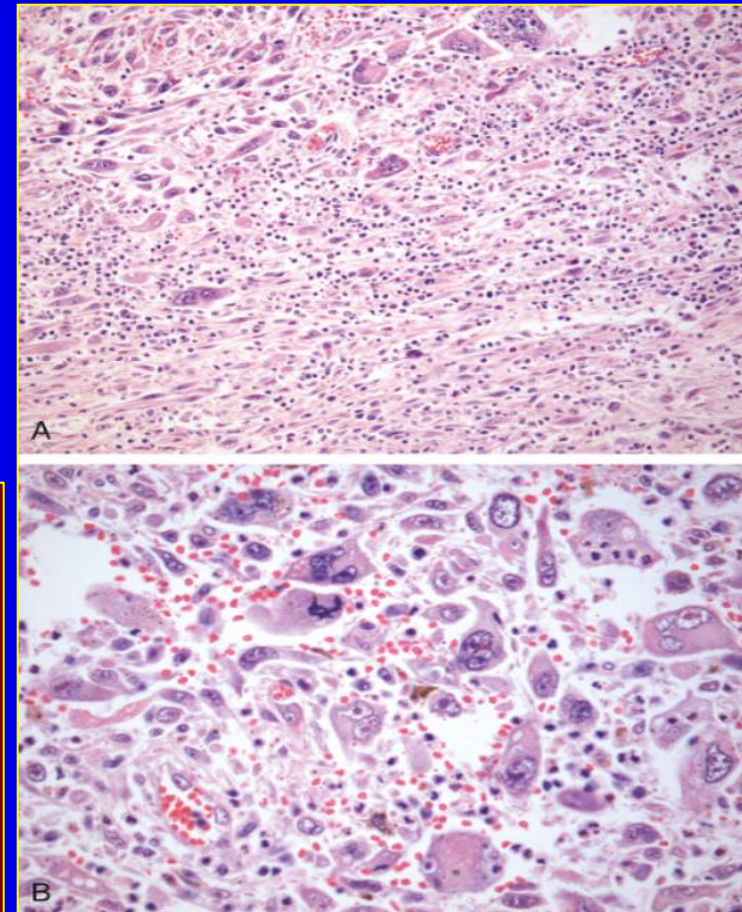
- Lesione a rapida crescita
- Indicazione chirurgica
- Prognosi eccellente

Fibroxantoma atipico



Anatomia patologica

- .Nodulo indolente (1-2 cm) esofitico, talora ulcerato
- .Spesso circoscritto, talora infiltrante
- .Cellularità alta, coinvolgimento di derma fino all'epidermide (no grenze-zone)
- .Infiltrazione entro il tx sottocutaneo
- .Cellule pleomorfe con ampio citoplasma e con nucleoli prominenti
- .Presenza di cellule multinucleate (Touton cells) talora contenenti lipidi
- .Numerose mitosi tipiche/atipiche
- .Presenza di emorragia, assenza di necrosi
- .Assenza di invasione vascolare/perineurale
- .Vimentina+, S-100-, HMB45- CK-



Mixofibrosarcoma

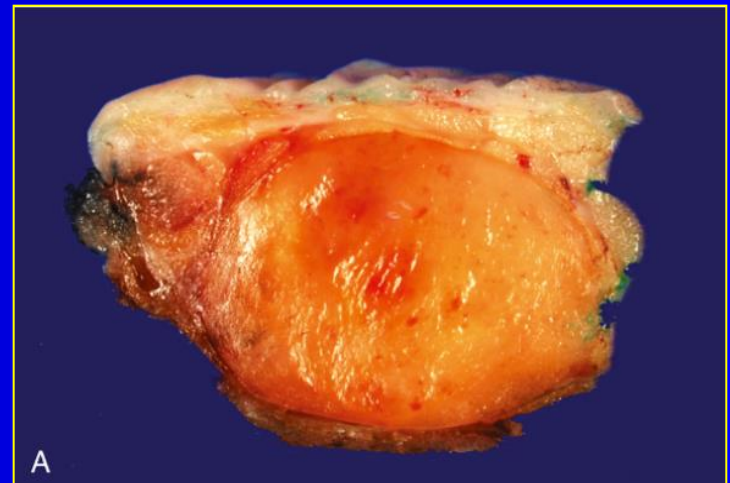
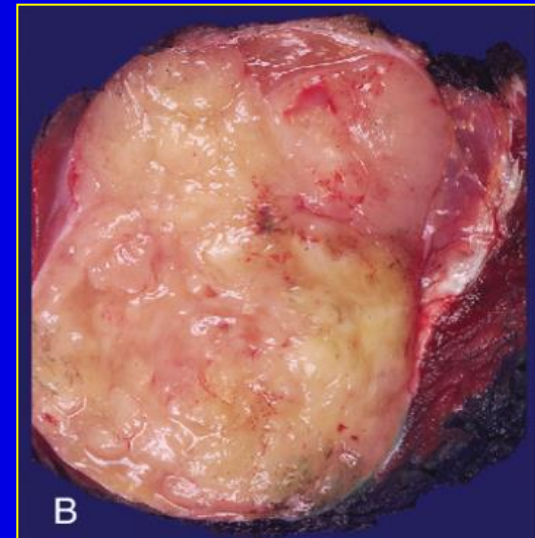
Definizione: Neoplasia mesenchimale a incerta istogenesi (fibroblastica? miofibroblastica? eterogenea?), con pleomorfismo citologico e stroma mixoide

Epidemiologia ed eziopatogenesi

- Tra i più frequenti sarcomi dell'età avanzata,
- M>F

Clinica

- Crescita lenta, indolente
- Localizzazione alle estremità (inferiori), solitamente sovralfasciale
- Metastasi e OS in funzione del grading (60-70% a 5 anni)
- Recidive comuni (necessità di escissioni allargate)



Anatomia patologica

- .Massa gelatinosa sottocutanea
- .Aspetti infiltrativi e confluenti nelle lesioni più profonde
- .Necrosi ed emorragie nelle lesioni ad alto grado
- .Grado in funzione di cellularità, pleomorfismo nucleare e attività mitotica

Basso grado

- .Ipocellulare, cellule stellate non coese, rare mitosi, vasi curvilinei, pseudolipoblasti

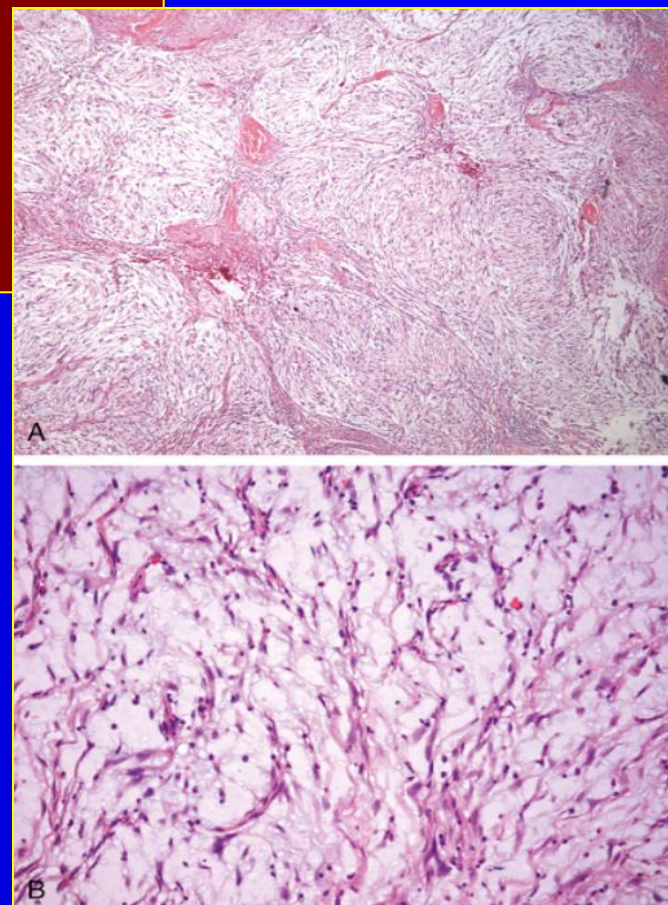
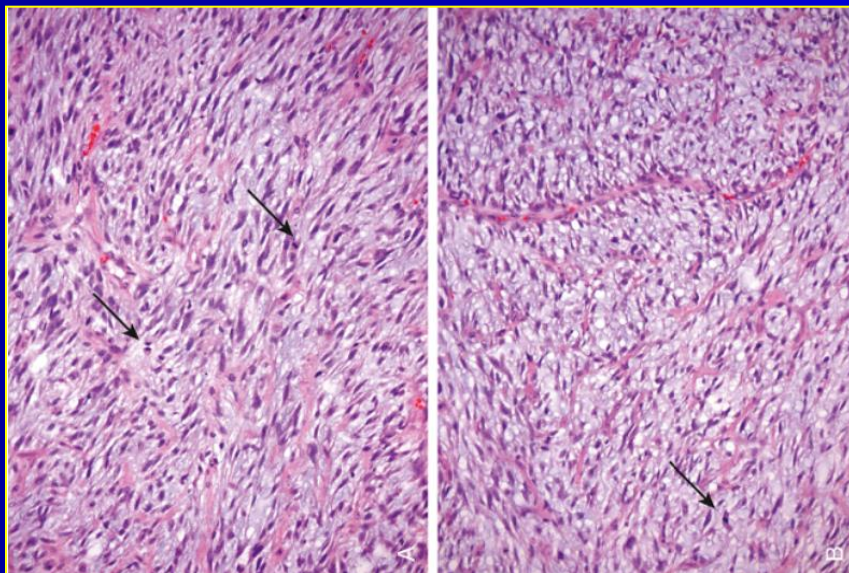
Grado intermedio

- .Cellularità e atipie più marcate
- .Aree solide stese, necrosi assente

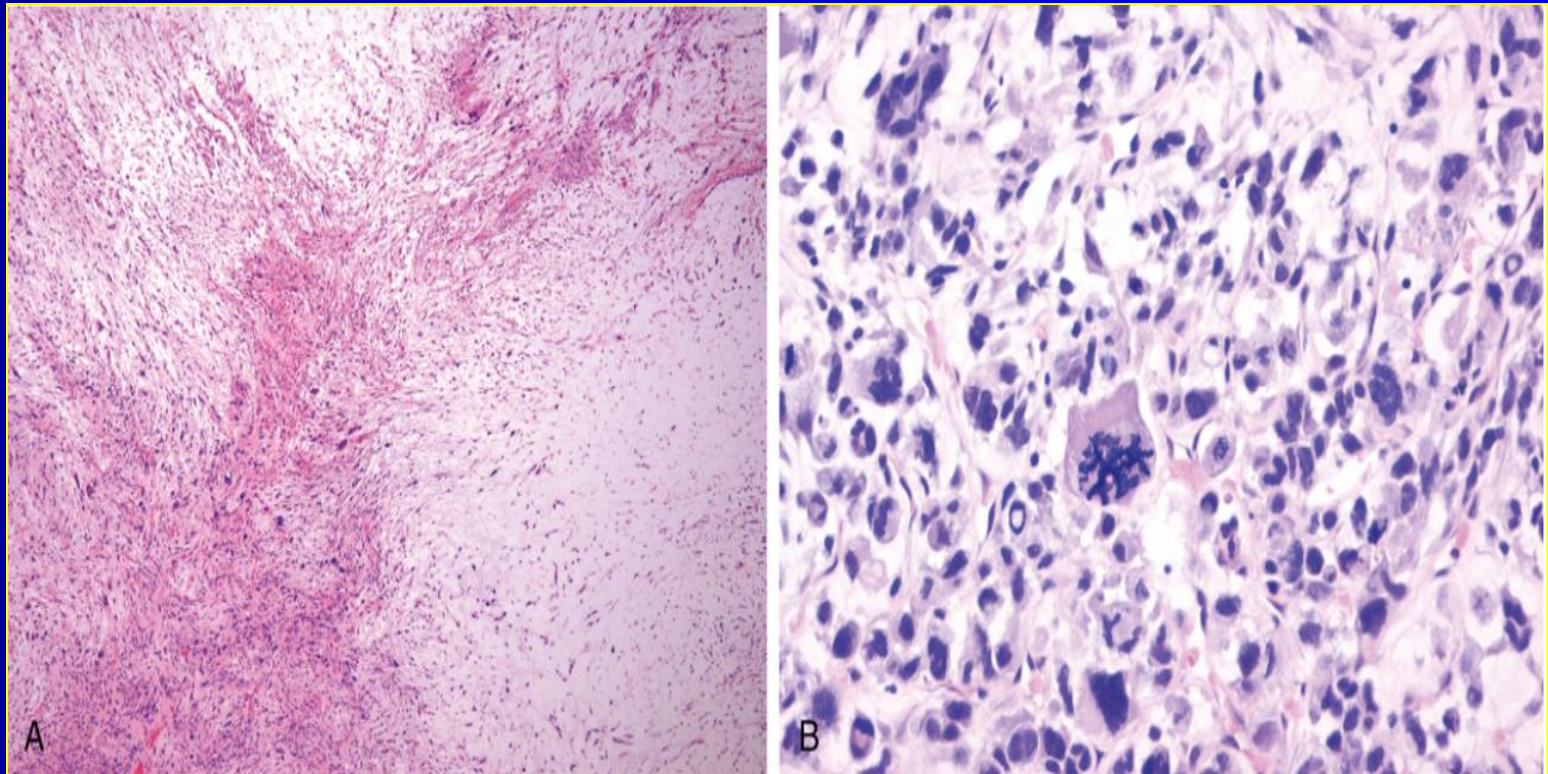
Alto grado

- .Lamine e fasci di cellule fusate e pleomorfe
- .Numerose mitosi anche atipiche
- .Aree necrotico-emorragiche
- .Cellule bizzarre multinucleate

Mixofibrosarcoma



Mixofibrosarcoma





Neoplasie a linea cellulare incerta

Sarcoma sinoviale

Definizione: Neoplasia mesenchimale maligna a istotipo incerto; t(X;18).

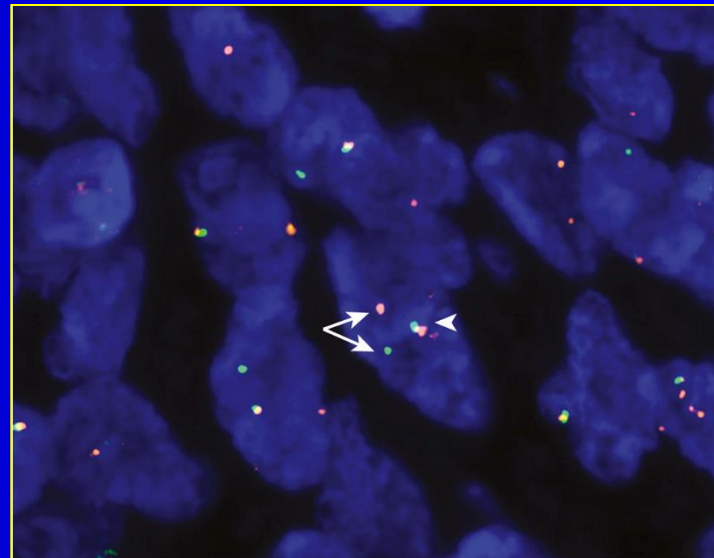
Epidemiologia ed eziopatogenesi

- 5-10% dei sarcomi dei tx molli degli adulti
- Terzo sarcoma + freq. delle estremità
- Insorgenza in giovani (15-40 aa.)
- Localizzazione estremità (80%), pleura, testa-collo



Clinica

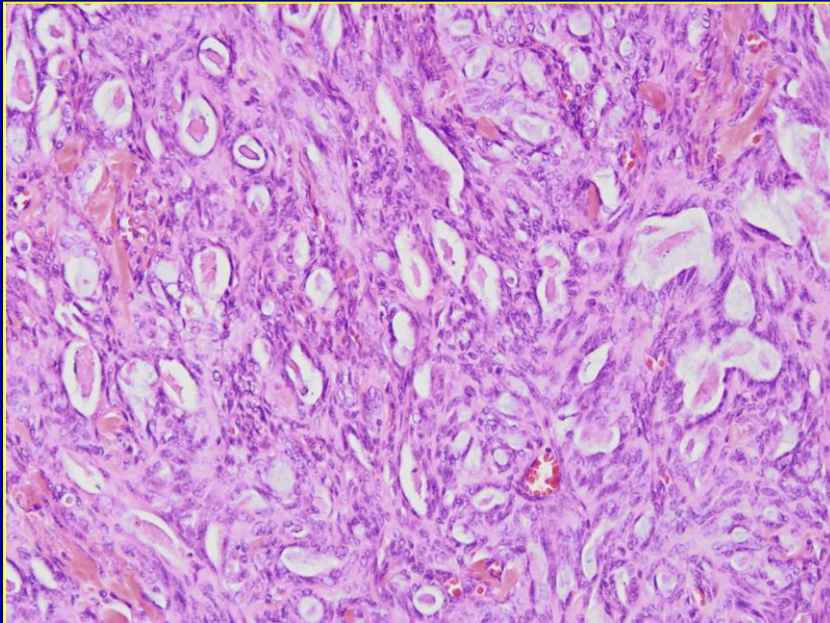
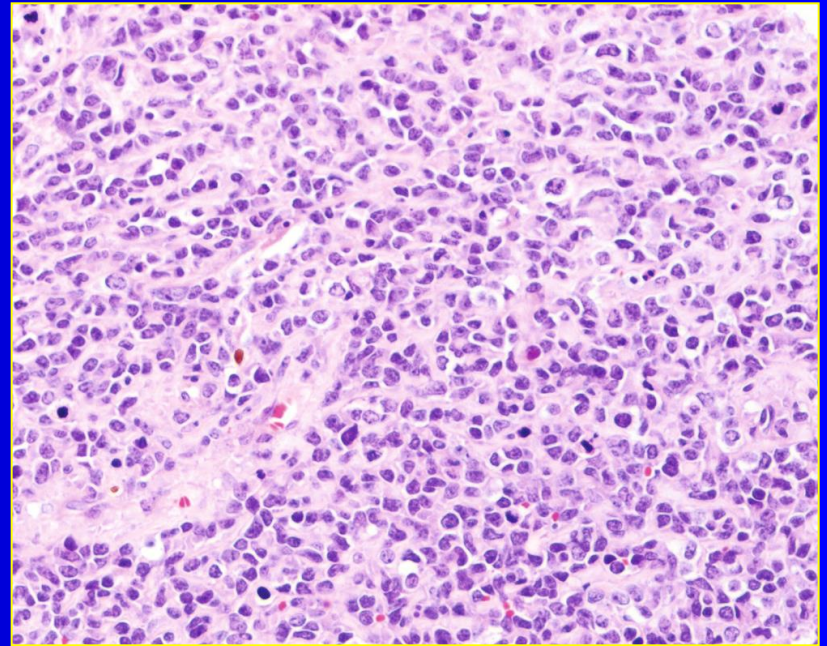
- Crescita in corrispondenza dei legamenti (raram. intrarticolare)
- Tumefazione profonda palpabile, dolente
- Terapia chirurgica + chemio/radioterapia
- Metastasi a LGH e polmone (30%)
- Calcificazioni associate a prognosi migliore
- Prognosi peggiore nelle forme poco differenziate
- OS 5 aa.: 35-75%
- OS 5 aa.: 20-60%



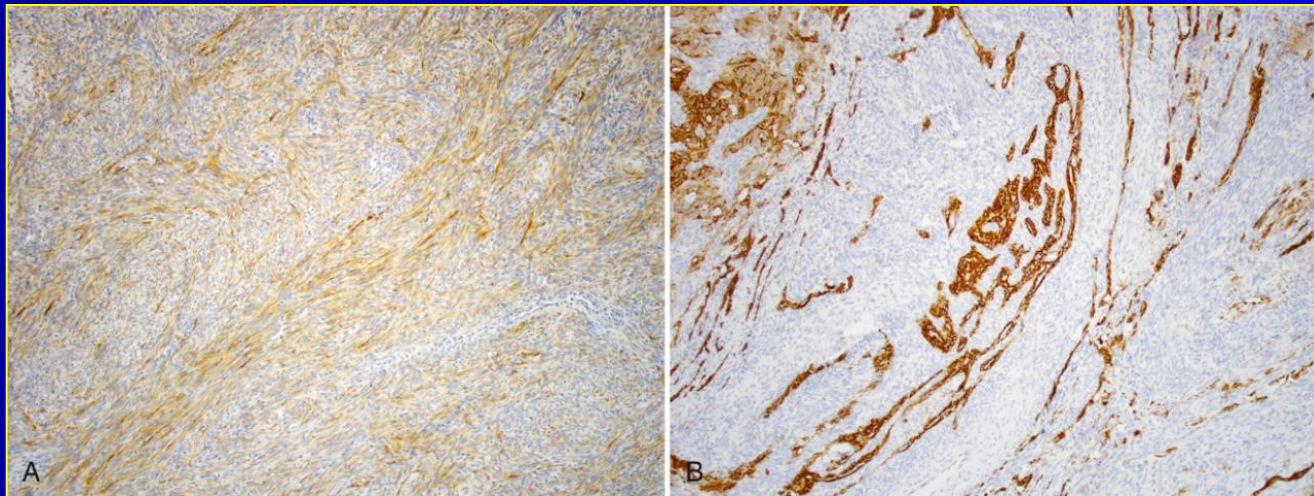
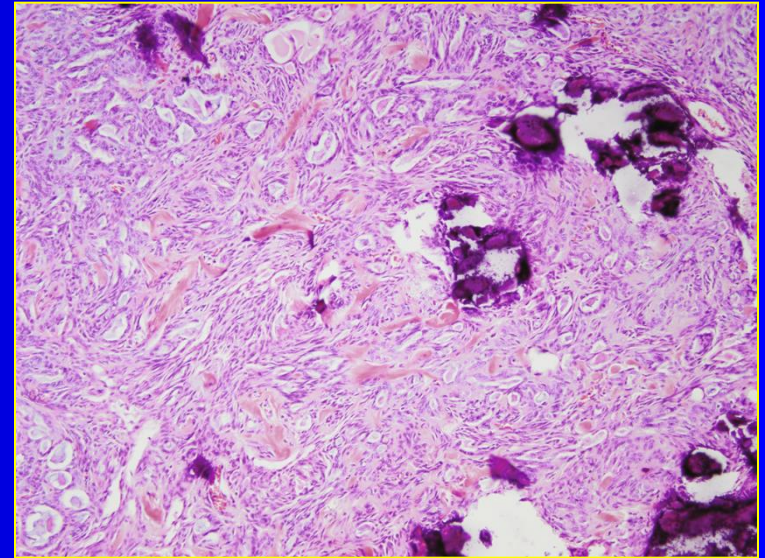
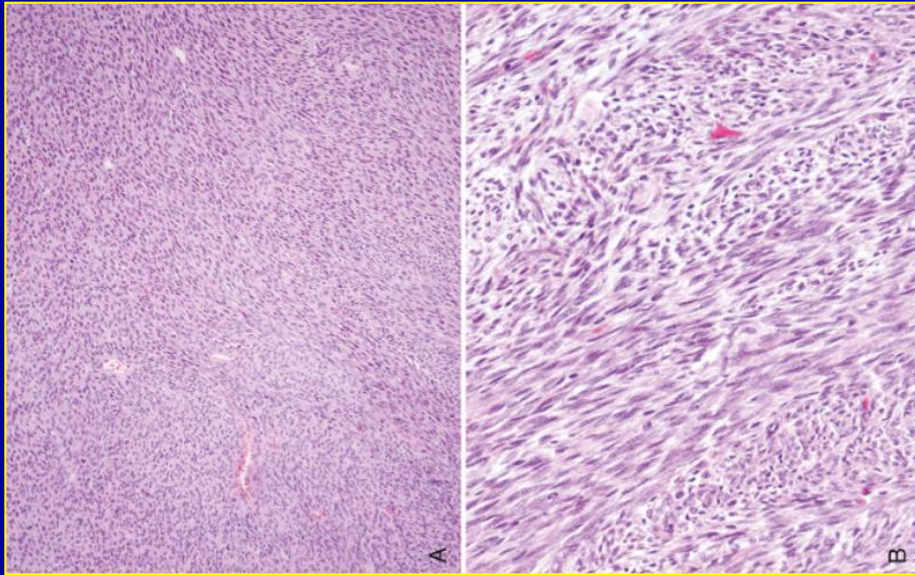
Anatomia patologica

- Assenza di differenziazione sinoviale
- Talora adesa a tendini e legamenti
- Massa a margini netti, non capsulata, grigio-giallastra
- Dimensioni 3-5 cm
- Pattern vascolare ramificato «hemangiopericytoma-lyke»
- Talora aspetto cistico
- Aspetto monofasico:
 - Cell. fusiformi a piccoli fasci spiraliformi
 - Att. mitotica moderata (< 10 mitosi x 10HPF)
- Aspetto bifasico:
 - Aree fusiformi ed epitelioidi con ampio citoplasma
- Aspetto sc. differenziato:
 - Nidi di cell. poligonali anaplastiche/piccole e rotonde
 - Mitosi frequenti, necrosi presente
- Calcificazioni associate a prognosi migliore
- Prognosi peggiore nelle forme sc. Differenziate
- 90% dei casi con traslocazione reciproca $t(X:18)(p11.2;q11.2)$
- Fusione geni SYT, SSX1/SSX2

Sarcoma sinoviale

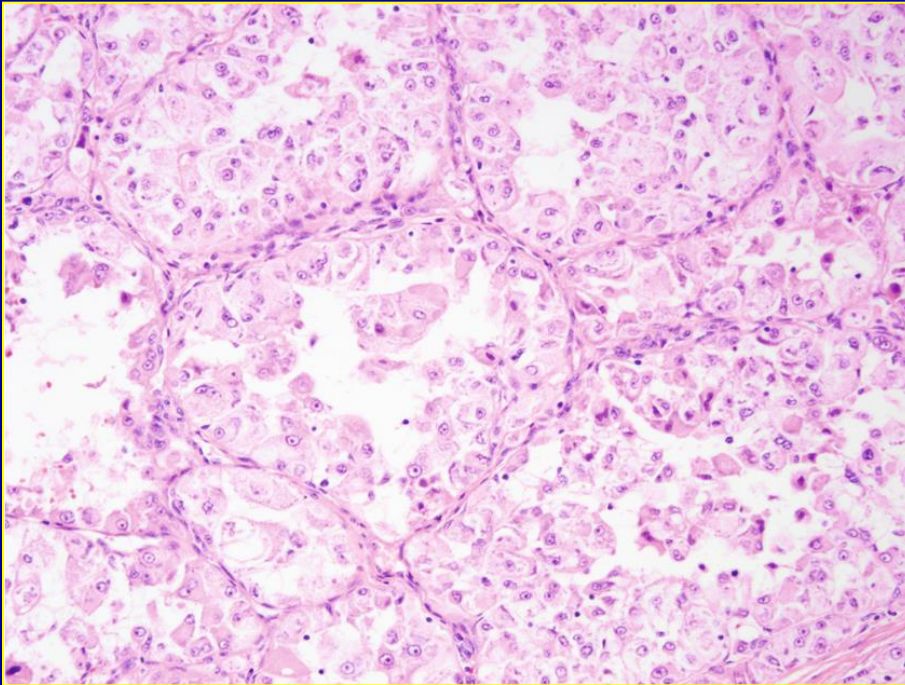


Sarcoma sinoviale



Sarcoma alveolare dei tessuti molli

Definizione: Neoplasia maligna a line acellulare incerta, con translocazione t(X:17) e fusione dei geni ASPL:TFE3



Epidemiologia ed eziopatogenesi

- Incidenza in giovani-adulti (15-35 aa..)
- M<F, forme rare (<1% di tutti i sarcomi)
- Localizzazione ubiquitaria: tronco ed estremità (adulti); orbita, cavo orale e collo (bambini)
- Sede muscolare/sottofasciale
- Diametro 3-13 cm

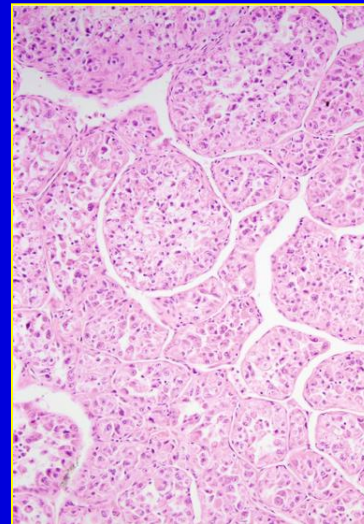
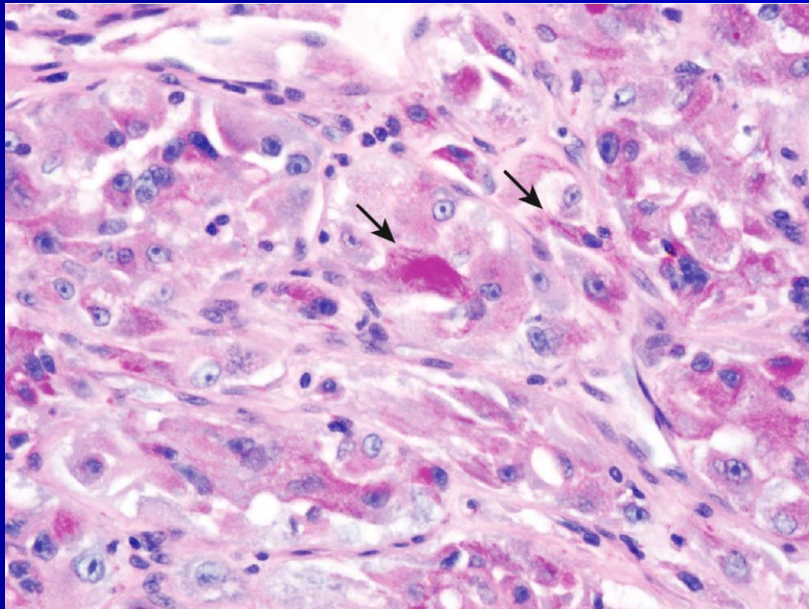
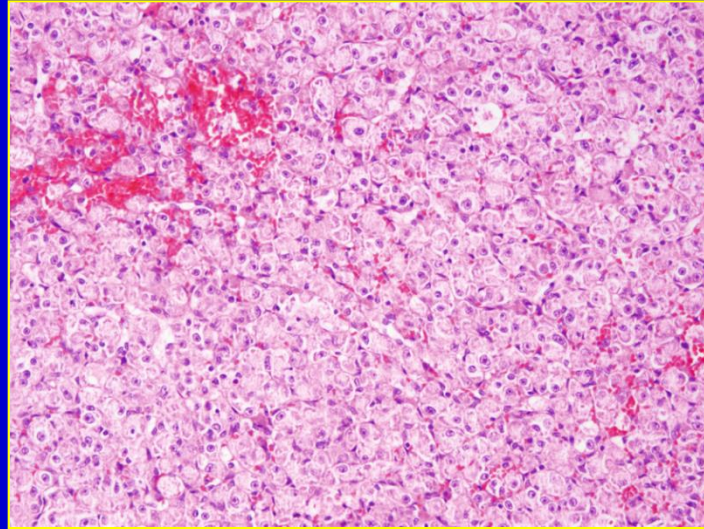
Clinica

- Crescita lenta, assenza di dolore
- Presentazione con metastasi (SNC, polmone, fegato)
- Comportamento maligno, decorso protratto
- OS a 5 aa: 77-88%; 10 aa: 38%
- Terapia chirurgica-medica-radio

Sarcoma alveolare dei tessuti molli

Anatomia patologica

- Massa soffice, friabile, grigio-giallastra
- Infiltrazione necrotico-emorragica
- Aspetto organoide pseudoalveolare
- Nuclei vescicolari, nucleoli prominenti
- Cristalli PAS-diasiasi+
- Bassa attività mitotica (< 3 mitosi x HPF)
- Invasione vascolare frequente



Definizione: sarcoma a cellule, con differenziazione neuroectodermica di grado variabile. Simile al S. di Ewing osseo.

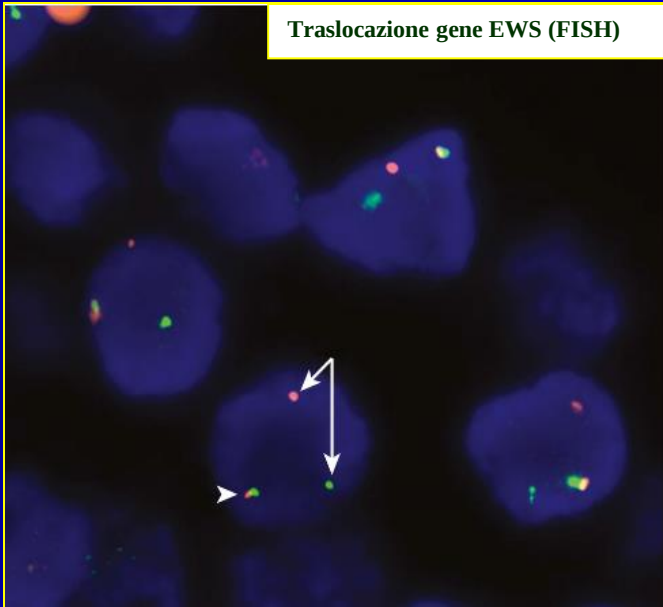
Epidemiologia ed eziopatogenesi

- Incidenza in adolescenti e giovani adulti (5-40 aa.)
- Non comune nelle razze non caucasiche

Clinica

- Massa profonda (5-10 cm) a rapida crescita
- Tessuti molli delle estremità (coscia, gluteo)
- OS a 5 aa: 90% con lesione localizzata e terapia multimodale
- OS a <30% nelle forme metastatiche

Traslocazione gene EWS (FISH)

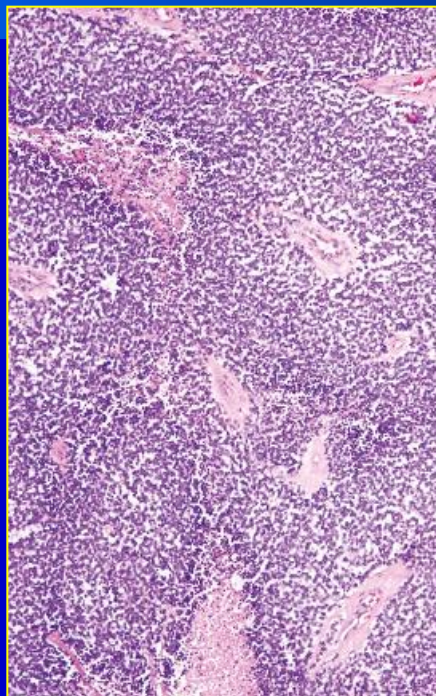


PNET Sarcoma di Ewing

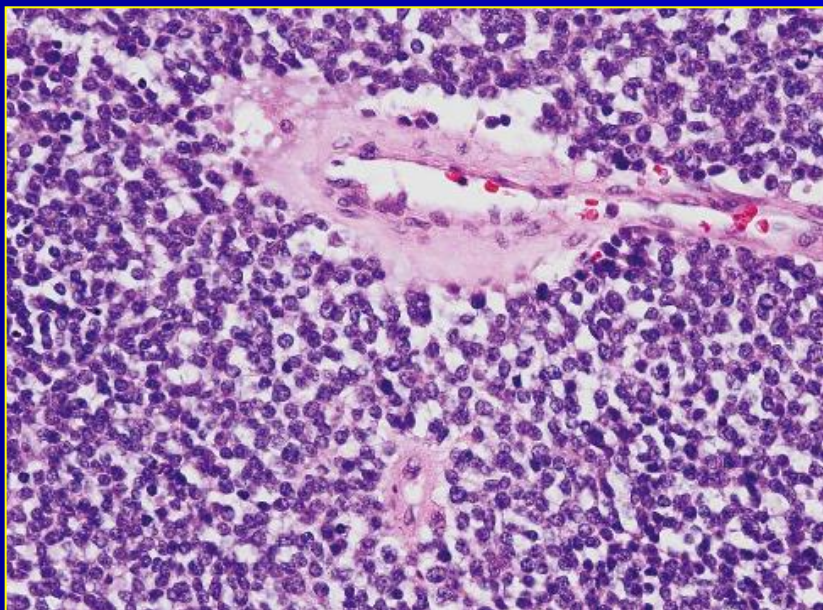
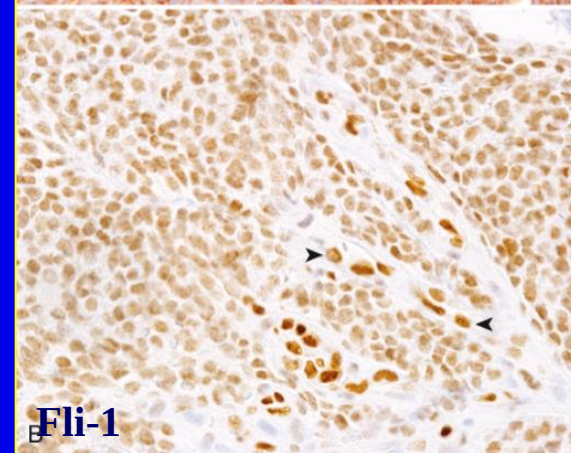
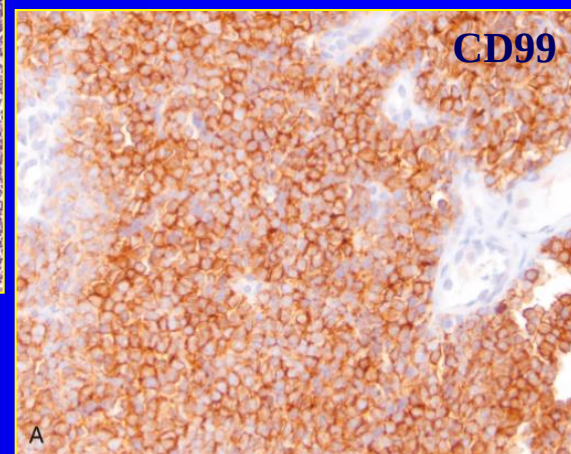


Anatomia patologica

- Massa soffice, friabile, grigio-giallastra
- Infiltrazione necrotico-emorragica
- Aspetto organoide pseudoalveolare
- Assenza di produzione di matrice
- Nuclei vescicolari, nucleoli prominenti
- Cristalli PAS-diastasi+
- Bassa attività mitotica (< 3 mitosi x HPF)
- Invasione vascolare frequente
- Rosette di Homer-Wright
- Mitosi > 50 x 10 HPF



PNET Sarcoma di Ewing

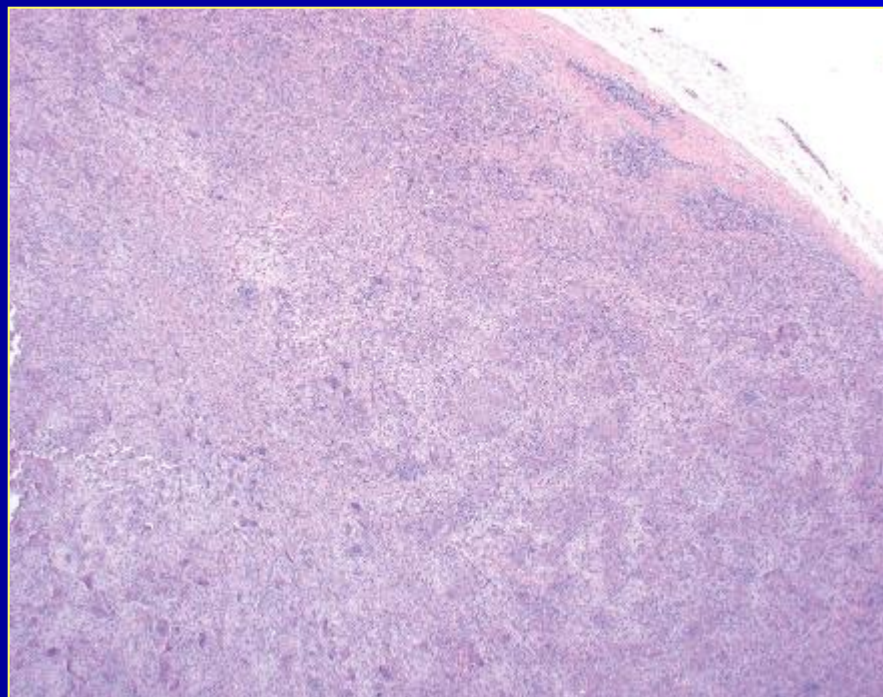


Definizione: tumore dei tessuti molli a potenziale maligno intermedio, clinicamente e istologicamente simile al tumore a cellule giganti dell'osso

Tumore a cellule giganti dei tessuti molli

Epidemiologia ed eziopatogenesi

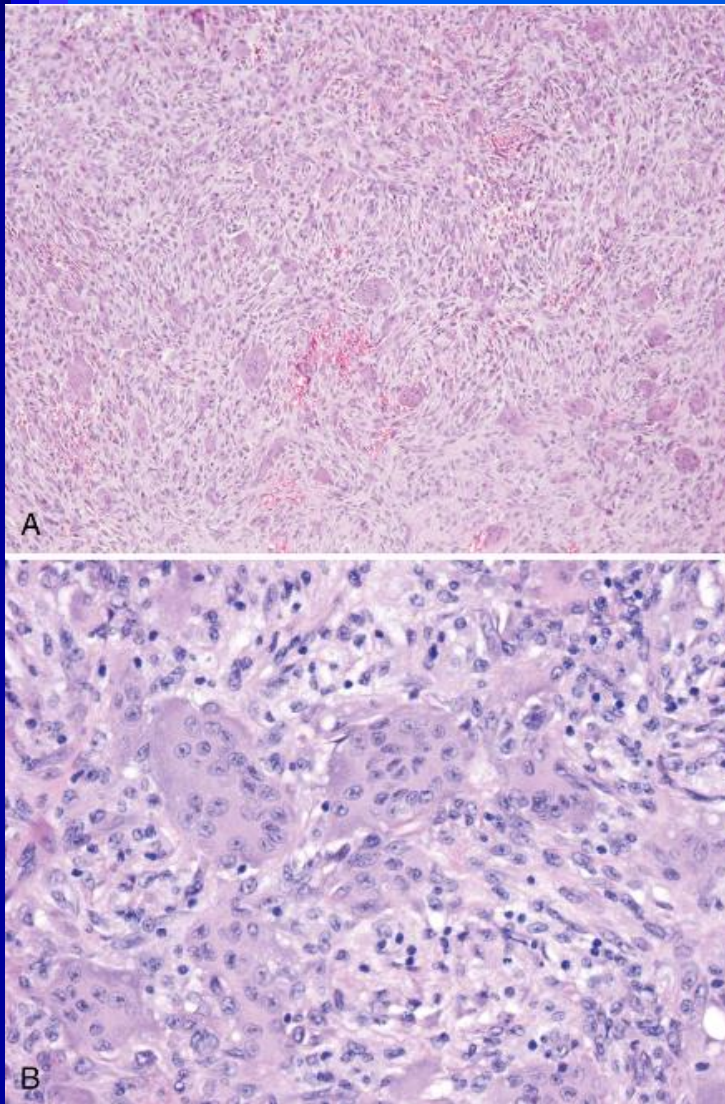
- Insorgenza a tutte le età, è comune oltre gli 85 aa.
- M:F= 1:1



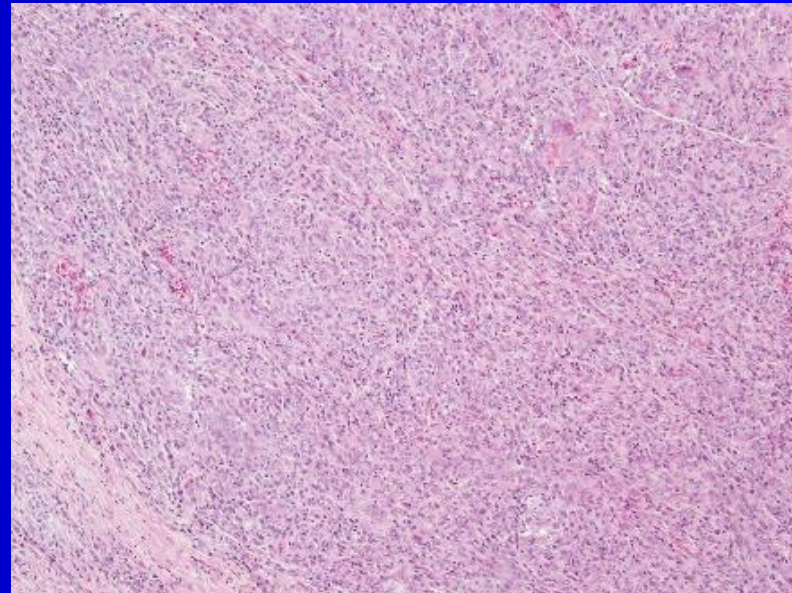
Clinica

- Massa plurinodulare in cute e sottocute
- Non dolente
- Rara localizzazione nei tx molli profondi
- Trattamento chirurgico escissionale (ampio)
- Recidiva frequente (10-50%), spesso distruttiva
- Rare localizzazioni metastatiche

Tumore a cellule giganti dei tessuti molli



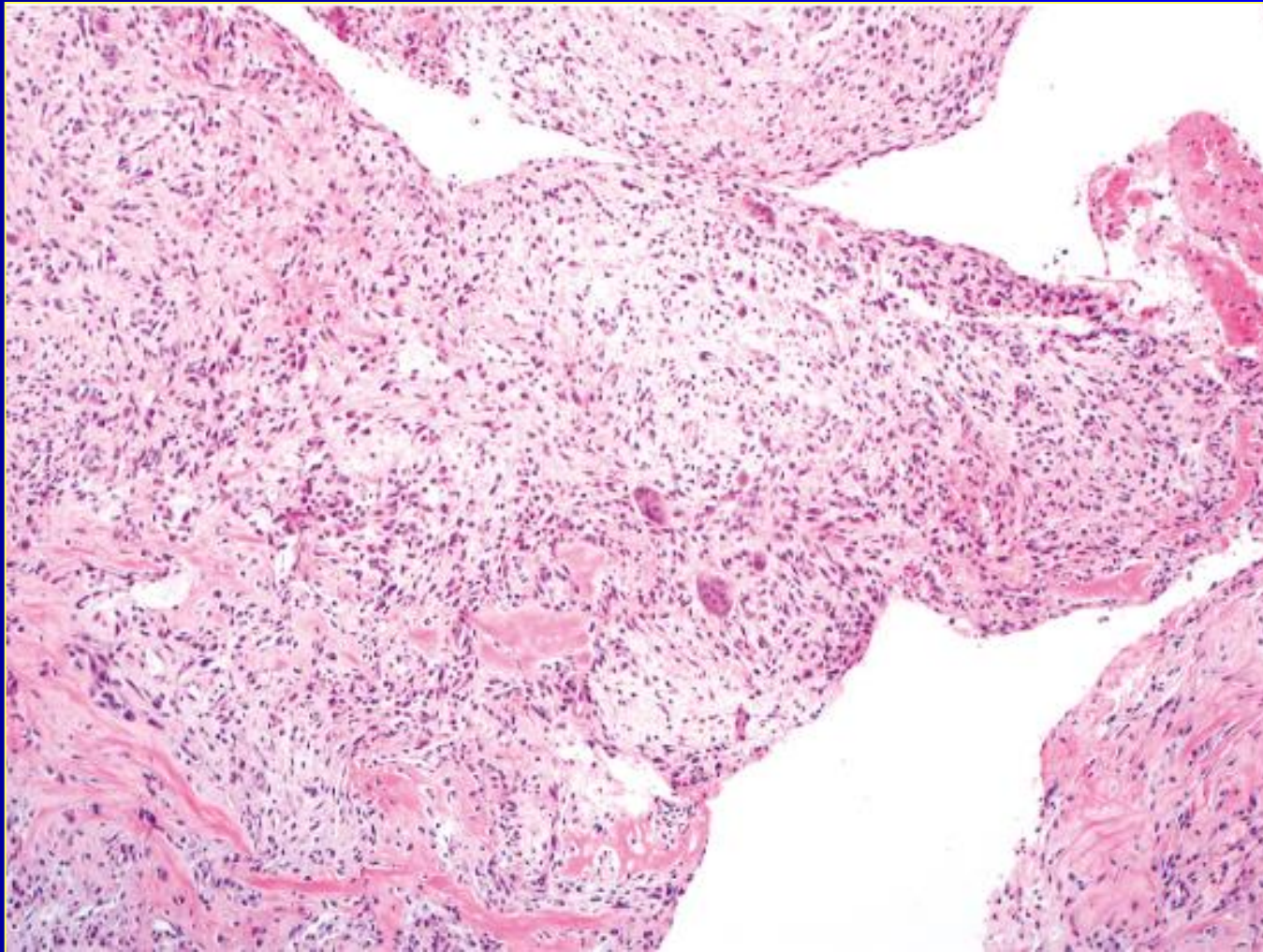
- CD68+, SMA+, Descmina-, CK-, S-100-, CD31/34-
- Assenza di anomalie genetiche specifiche



Anatomia patologica

- Massa circoscritta di aspetto carnoso, con tralci fibrosi
- Cellularità identica al t. a cell. Giganti dell'osso
- Mitosi numerose (fino a 30 x HPF)
- Assenza di pleomorfismo nucleare e ipercromasia
- Possibile presenza di tessuto osseo intrecciato
- Rara invasione vascolare/necrosi

Tumore a cellule giganti dei tessuti molli



Sarcoma pleomorfo indifferenziato

Definizione: Sarcoma pleomorfo indifferenziato di alto grado (ex istiocitoma fibroso maligno)

Epidemiologia ed eziopatogenesi

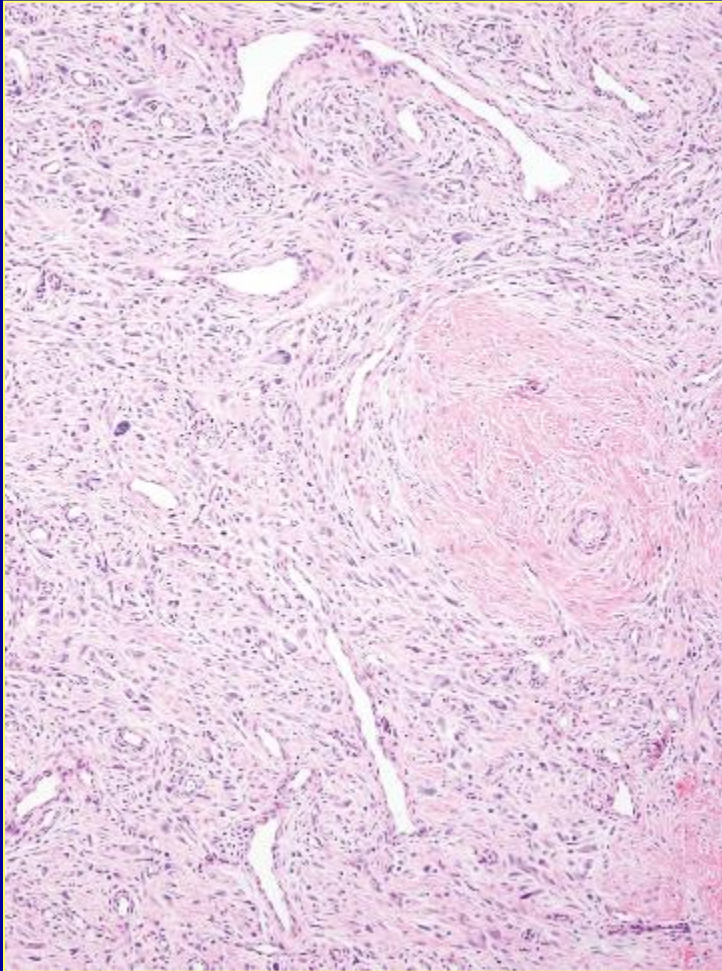
- Insorgenza in età adulta/avanzata
- Leggera predominanza maschile
- Sarcoma più frequente sopra i 40 anni

Clinica

- Localizzazione ai tessuti molli delle estremità
- Crescita rapida
- Dolore
- Rari quadri di apertura con metastasi
- Variante infiammatoria, associata a febbre e leucocitosi
- Talora precedente radioterapia
- Terapia escissionale + radioterapia
- Indicazioni alla chemioterapia in selezionati casi sistemici
- Prognosi grave: OS a 5 anni 50%



Sarcoma pleomorfo indifferenziato



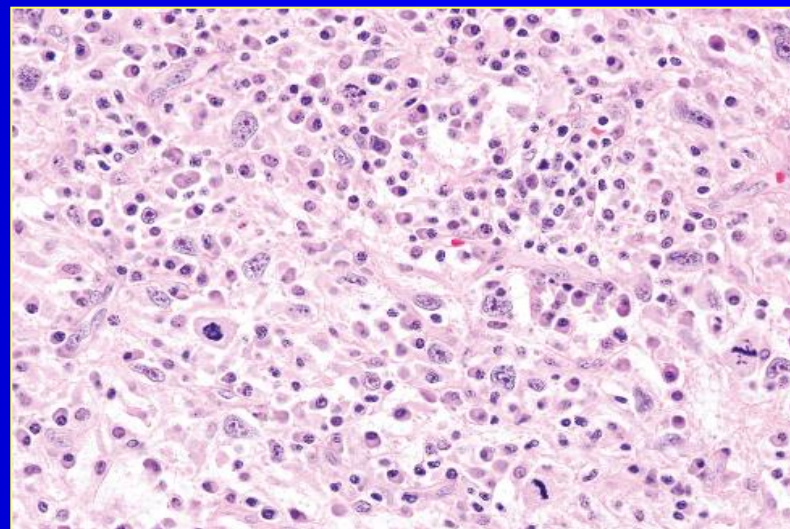
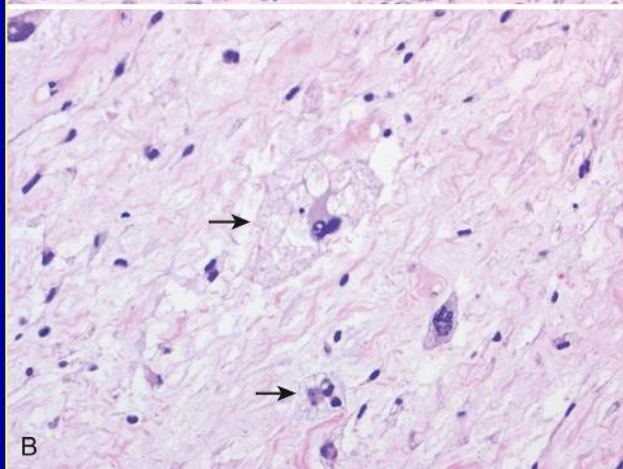
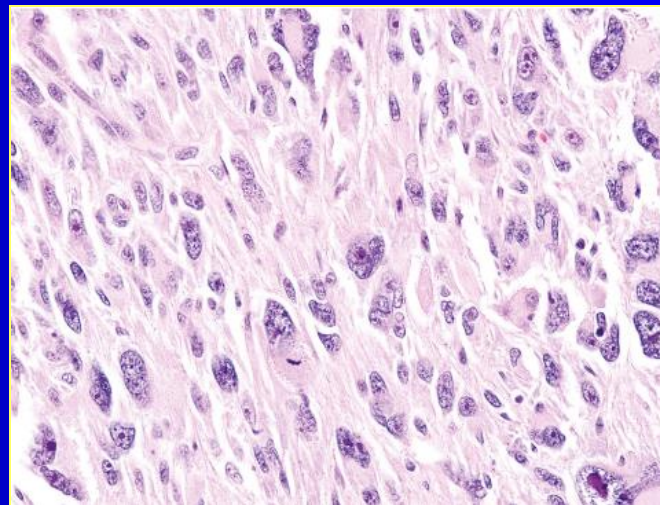
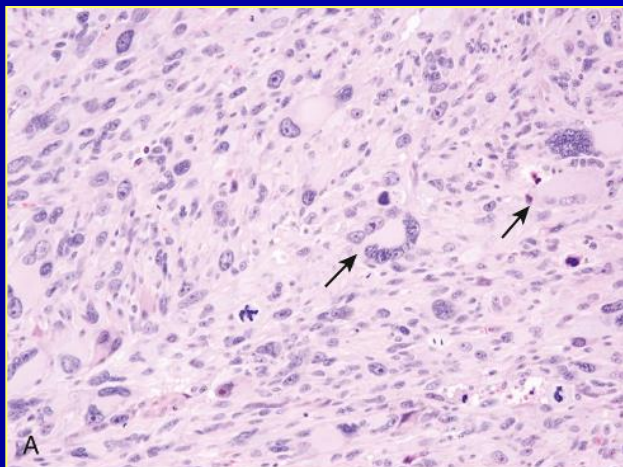
Anatomia patologica

- .Massa voluminosa, pseudocapsulata
- .Superficie di aspetto variabile
 - .Emorragia, necrosi, aspetti mixoidi
- .Cellule fusate/poligonali in matrice mixoide/collagena
- .Aspetto eterogeneo
- .Atipie cellulari marcate, pleomorfismo nucleare
- .Spiccata attività mitotica; mitosi atipiche
- .Presenza di cellule giganti
- .Presenza di cellule simil-lipoblastiche
- .Assenza di aspetti suggestivi di linee cellulari specifiche

- .Vimentina +, scarsa positività immunoistochimica
- .Desmina-, S-100 -, marker epiteliali -
- .Assenza di anomalie cromosomiche specifiche
- .DD

- .Metastasi
- .Melanoma
- .Linfoma
- .Liposarcoma dedifferenziato
- .Altri sarcomi specifici
- .Osteosarcoma
- .Tumore a cellule giganti dei tessuti molli

Sarcoma pleomorfo indifferenziato



Variante infiammatoria



Continúa...