

TUMORI OSSEI PRIMITIVI

I tumori ossei in senso lato comprendono anche quelli di muscoli e tendini.

Concetti generali e fisiopatologia dei tumori ossei.

A carico del tessuto osseo si possono riscontrare anomali processi di proliferazione con tre possibili quadri di neoformazione:

- 1) **Iperplasia**: accelerata proliferazione finalistica con architettura organizzata, cellule differenziate e mature (es. callo osseo che è una risposta fisiologica ad una richiesta funzionale aumentata, ossificazioni muscolari); è funzionale.
- 2) **Amartoma**: quando si parla amartoma si intende l'accrescimento di un amartoma, cioè di un'isola di tessuto distinta dal suo contesto anatomico, che cresce in modo indipendente e afinalistico, generalmente contemporaneamente all'accrescimento dell'organismo, per poi bloccarsi o regredire (es. esostosi e condromi). Differentemente dall'iperplasia non ha funzione o scopo.
- 3) **Neoplasia**: si ha accrescimento continuo nel tempo più o meno lento e afinalistico. Non ha funzione. In rapporto al grading la neoplasia potrà essere:
 - a. **Benigna**: accrescimento lento, cellule normali e mature con conservazione dell'architettura, non recidiva, non dà metastasi, ha un accrescimento espansivo. Ovviamente, pur se benigno può essere molto grave, tipo a livello cerebrale dove non è facilmente aggredibile e dà compressione, oppure danneggia l'osso.
 - b. **Maligna**:
 - i. A bassa malignità: c'è accrescimento continuo e progressivo nel tempo, non metastatizza però a volte quando sono asportati, recidivano spesso con carattere di malignità diventando sarcomi ad es. soprattutto i tumori a cellule giganti.
 - ii. Ad alta malignità: cellule atipiche e altamente indifferenziate. Sono veloci nella crescita; recidivano anche asportati e metastatizzano prima della scoperta.

Tumore osseo è anche la metastasi da carcinoma prostatico, utero e mammella. Molto spesso alcuni tumori secondari non sono riconducibili al tessuto di origine. L'evoluzione neoplastica potrà avvenire in due direzioni, per cui distinguiamo tumori di carattere:

- **Osteolitico** in cui il tumore distrugge l'osso. Può dare anche una reazione circostante dell'osso che comporta sclerosi da osteosintesi non tumorale ma reattiva dell'osso che scompare asportando il tumore.
- **Osteoblastico** in cui il tumore induce la formazione di altro osso istologicamente normale (se la neoformazione è reattiva e quindi conseguente allo stimolo tumorale) o identico alla neoplasia.

Ne deriva **che all'Rx** si potranno identificare:

- Lesioni **osteolitiche (radiotrasparenti) pure** (mieloma: scioglie, riassorbe, distrugge l'osso intorno a se; tumori benigni e maligni) che possono:
 - o Avere **aspetto regolare a bordi non frastagliati**, margini netti con passaggio da osso a tumore netto (es. tumori benigni)
 - o Avere **aspetto a carta geografica**; c'è lisi, però l'orletto ha i margini irregolari; orletto sclerotico dovuto alla reazione del tessuto circostante al tumore che cerca di limitarlo.

L'orletto sclerotico fa pensare a lesione benigna e non molto aggressiva. A volte manca l'orletto sclerotico.

- Avere **aspetto di lisi a tarlatura** se le prime due lesioni sono in genere quasi sempre benigne questo terzo tipo è francamente maligno; presenta aree di lisi piccole e grandi distribuite irregolarmente.
 - Avere **aspetto infiltrante**, è la stessa cosa di quello a tarlatura ma mentre in quel caso la lesione è macroscopica, in questo caso è microscopica. Sono tumori molto maligni e infiltranti.
 - **Misk**: lisi con sclerosi reattiva dell'osso
- Lesioni **sclerotiche (radiopache) pure** (malattia di Paget, carcinoma metastatico della prostata e osteosarcomi).
 - **Alternanza di lesioni sclerotiche e osteolitiche.**

Generalmente in caso di neoformazione ossea, quando essa raggiunge e supera la corticale, il primo a reagire è il periostio, che si stacca e strappa le fibre di Sharpey (sono fibre che penetrano nell'osso e ancorano il periostio all'osso). Esse vanno incontro a calcificazione, divengono radiopache e determinano un'immagine a dente di pettine (maligna). In realtà anche nelle osteomieli si può avere distacco delle fibre di Sharpey che però non calcificano, ma sono distrutte dagli enzimi proteolitici del pus e quindi tale immagine non compare. Talvolta il distacco periostale può indurre sintesi di una nuova corticale, che viene ancora una volta superata e si stacca, formando fino a 3-4 strati di nuova corticale, con conseguente aspetto pluristratificato tipico dei tumori benigni e maligni (es. sarcoma di Ewing). Nei tumori altamente maligni è possibile riscontrare il triangolo di Codman, in cui il periostio staccato dalla corticale, ha formato un sottile strato di nuova corticale. Infine, se si verifica un'espansione reattiva della corticale conseguente alla continua distruzione di essa da parte del tumore, l'osso apparirà gonfio (sia tumori benigni che maligni).

I tumori dello scheletro rappresentano una percentuale molto bassa rispetto ai tumori che interessano altri apparati, sono più frequenti all'interno dell'osso piuttosto che sulla superficie esterna e, non esistendo misure di prevenzione, l'unica possibilità di garantire maggiore probabilità di guarigione è quella di fare diagnosi precoce tramite sintomi aspecifici. I dati statistici mostrano che in termini di mortalità i tumori ossei vengono dopo quelli del tratto gastrointestinale, dei genitali femminili, della mammella, dell'apparato respiratorio, dei genitali maschili e della cute. Colpiscono maggiormente il sesso M e possono comparire in qualsiasi età, anche se alcuni tipi di neoplasie presentano una spiccata predilezione per particolari fasce (es. 20-40 anni per il tumore gigante cellulare, 10-20 anni per il sarcoma di Ewing, età giovanile per il sarcoma osteogenico e 50 anni per il mieloma multiplo).

Non essendo noto il meccanismo eziopatogenetico alla base dei tumori ossei primitivi, risulta anche difficile una classificazione univoca, tuttavia la più utilizzata attualmente è quella di Casuccio, in cui è importante la valutazione degli aspetti anatomo-patologici e clinico-radiografici. Secondo tale classificazione distinguiamo tumori primitivi benigni e maligni.

TUMORI PRIMITIVI BENIGNI

Per tali tumori il concetto di benignità, inteso come incapacità di dare metastasi o recidive locali, non è assoluto in quanto alcuni potrebbero avere un potenziale maligno (es. condroma può evolvere in condrosarcoma; il tumore gigante cellulare può recidivare e dare metastasi). Analizziamoli tutti.

1) ESOSTOSI O OSTEOCONDROMA.

È un amartoma detto anche osteocondroma e rappresenta il più frequente tumore benigno dello scheletro. Le esostosi solitarie o multiple derivano da focolai di tessuto condroformatore (cellule cartilaginee o tessuto connettivo condropoietico) e si localizzano soprattutto a livello delle ossa lunghe in individui in accrescimento (tra 6-10 anni). Sono essenzialmente costituiti da un'escrescenza di osso trabecolare (con trabecole disposte irregolarmente e che imbrigliano il midollo), impiantata sulla spongiosa delle metafisi e che fuoriesce attraverso un difetto della corticale, rivestita da periostio e dotata di un cappuccio di cartilagine ialina che al pari di quella di coniugazione, regola lo sviluppo della neoplasia. (termina alla fine dell'accrescimento del pz). Le sedi dello scheletro più colpite sono nell'ordine:

- a. Metafisi inferiore del femore
- b. Metafisi superiore della tibia
- c. Terzo superiore dell'omero
- d. Terzo inferiore della tibia

Ma anche coste, scapole, clavicole, bacino e processi spinosi vertebrali. Ad ogni modo, la sede di prevalenza è sempre un'epifisi fertile soprattutto femorale e tibiale. È un tumore osteogenetico. Le esostosi multiple hanno distribuzione sistemica tendono facilmente alla trasformazione maligna, sono familiari e presenti già alla nascita in quanto trasmesse con carattere dominante. In rapporto all'aspetto distinguiamo esostosi peduncolate (che nelle ossa lunghe si dirigono in direzione opposta all'articolazione vicina, per questo sono dette artofughe), sessili, irregolarmente emisferiche, espanse a cavolfiore con contorno anfrattuoso. Possono accompagnarsi a una borsa mucosa neoformata, soprattutto se in rapporto con tendini di muscoli potenti e l'espansione avviene in direzione diafisaria. I sintomi sono modesti, in quanto spesso il dolore è assente mentre frequente è la comparsa di una tumefazione a crescita lenta. Alla palpazione si apprezza una nodosità dura aderente al piano scheletrico ma libera riaspetto ai tegumenti, che talvolta risultano infiltrati. Al Rx rileva un'escrescenza ossea di tessuto spugnoso contornata da un sottile orletto di osso compatto, impiantata a livello della metafisi è che può contenere lacune radiotrasparenti per la presenza di isole cartilaginee. Si parla anche di aspetto a monte bianco. Talvolta la lesione non è uniforme ma presenta chiazze id calcificazione alternate ad aree di riassorbimento (e se queste ultime sono particolarmente estese, si deve sospettare una trasformazione maligna in osteosarcoma). La terapia è chirurgica (completa asportazione dell'esostosi, accurata pulizia della base d'impianto per rimuovere ogni residuo del centro germinativo ed evitare recidive). Non vediamo il tumore in sé e per sé ma l'osso che il tumore forma. Quando fa male asportare subito perché, anche se raramente, tende alla sarcomatizzazione.

2) CONDROMA SOLITARIO O ENCONDROMA.

Esiste anche l'eccondroma ma questo è più frequente. È osteolitico, è un amartoma. È quasi sempre benigno ma a volte maligno, sospettarlo soprattutto quando è al tronco, resecare la costola. È un tumore osseo primitivo benigno di derivazione cartilaginea, probabilmente derivato

da germi aberranti di cartilagine encondrale o da residui di cartilagine embrionale, che si localizzano in tutte le ossa lunghe (femore, tibia, perone, omero, coste, metacarpo e metatarso), ma più spesso nelle falangi, dove determina formazioni tipiche a crescita lenta, che erodono dall'interno la trabecolatura ossea e soffiando la corticale. Mentre i condromi delle mani hanno scarso potenziale di trasformazione maligna, a livello delle ossa lunghe l'evoluzione sarcomatosa è più frequente. Il condroma è generalmente presente nell'infanzia e si manifesta spesso in età giovanile. La comparsa o meno di sintomi è condizionata dalla presenza/assenza di deformità scheletriche o fratture patologiche. Eventualmente si possono riscontrare dolori modesti e saltuari (di tipo trafittivo per interessamento delle ossa lunghe, di tipo gravativo per interessamento di mani e piedi), con recrudescenza notturne se sono interessati femore ed omero. segno clinico caratteristico è una tumefazione fusata, dura e dolente alla pressione che interessa buona parte dell'osso affetto ed ha crescita lenta (mesi o anni). Al RX riscontriamo:

- a. Un'area centrale midiafisaria radiotrasparente con espansione a guscio della corticale (endocondroma delle falangi)
- b. Assottigliamento della corticale e deformità del profilo osseo se la neoplasia ha sede eccentrica (eccondroma.)
- c. Focolaio di osteolisi a carta geografica

Il quadro microscopico è quello di un tessuto cartilagineo con movimento osteogenico, rappresentato da cartilagine ialina in proliferazione con cellule distribuite irregolarmente (mai a colonna) possibili fenomeni degenerativi (mixoidi, necrotici, calcificanti) e masserelle grigio giallastre lucenti solide o di aspetto mixoide, molto friabili e avascolarizzate. La terapia è chirurgica (pulizia associata a riempimento della cavità con trapianti ossei o resezione o amputazione).

3) Fibroma istiocitico (fibroma non ossificante)→osteolitico

E' classificato fra gli amartomi ed è una lesione benigna molto frequente ma asintomatica, spesso scoperta in modo accidentale. Statisticamente molto sottostimato perchè si vede in soli due casi: accidentalmente (RX dopo trauma) oppure quando crea una frattura patologica, quindi siamo nel primo caso in età giovanile e nel secondo caso in età avanzata. Se guarisce da solo lascia una cicatrice sclerotica dopo la pubertà. F > M ma di poco. Risparmia l'asse e si localizza sempre agli arti, vicino al ginocchio e lontano dal gomito (aree meglio vascolarizzate). La grande maggioranza è femorale. Guarisce sempre se asportato. Non recidiva e se asportato male non diventa maligno. **All' RX** appare come un'area di osteolisi a carta geografica con orletto sclerotico detto difetto di corticale fibroso (è come se un'unghia dall'esterno asportasse un pezzo di corticale). A volte possiamo avere rigonfiamento della corticale. E' sempre asintomatico, se ha dolore è perchè si è fratturato e accidentalmente ci si accorge del tumore. Ovviamente quando si espandono bisogna intervenire chirurgicamente. Il tumore si espande durante la crescita e se è piccolo può regredire o **non richiedere terapia**, se invece è di grosse dimensioni può causare fratture patologiche. Quindi lo svuotiamo e lo riempiamo di osso autologo o eterologo. Se di tipo diffuso (fibroma istiocitico multicentrico) può associarsi a criptorchidismo, stenosi aortica, ecc.; fa parte di una patologia complessa.

4) Osteoma osteoide

Tumore **osteolitico** della grandezza di 1-2 cm, è un tumore osseo primitivo benigno di origine osteoblastica che va differenziato dai processi flogistici sclerosanti o suppurativi con uguali quadri clinici, radiografici ed evolutivi ma da cui possono essere distinti microscopicamente e per altri elementi ,quali: assenza di necrosi, pus, fistole; negatività degli esami batteriologici; inutilità degli antibiotici. E' molto simile quindi ad una condizione infiammatoria. L'osteoma osteoide colpisce i maschi giovani e si localizza a livello delle ossa lunghe (femore, tibia, perone, omero) di rado a

livello di vertebre, astragalo, calcagno, falangi. Il primo sintomo che allerta il paziente è il dolore, che da intermittente diviene poi continuo e si esacerba di notte, in presenza di tumefazione, arrossamento e dolore alla pressione. Dopo alcuni mesi o un anno dalla comparsa dei sintomi si riscontrano le tipiche alterazioni radiologiche, si forma un alone di addensamento osseo con all'interno il nidus (zona chiara, ovale, di pochi mm di diametro). Se la lesione è datata, l'ombra rotondeggiante diviene intensamente radiopaca e si distacca dall'osso circostante come conseguenza dell'ipercalcificazione delle trabecole osteoidi intorno al nidus. Il tumore può interessare sia la spongiosa che la corticale ed indurre, per stimolazione del periostio, una reazione osteogenica apposizionale esterna (irregolare o lamellare).

All'esame istologico il nidus appare formato da tessuto connettivo giovanile con attività osteoformativa (documentata dalla presenza di trabecole osteoidi o parzialmente calcificate). La terapia è chirurgica (asportazione di nidus e zona circostante colpita). Per le sedi chirurgicamente meno accessibili si stanno introducendo in terapia le radiofrequenze TAC guidate. La scintigrafia ci consente di vedere il tumore non sempre visibile all'RX perché se la sclerosi è piccola non si vede. Dà lombo sciatalgia per cui si confonde con il comune mal di schiena; grazie al test all'ASA, dato che risponde agli antinfiammatori si può fare la DD. Va asportato soprattutto perché fa male, non metastatizza, non recidiva.

5) Tumore giganto-cellulare benigno (osteoclastoma)

Tumore osteolitico. M=F. è un tumore osseo primitivo benigno di origine connettivale non osteopoietica, abbastanza frequente tra i 20 e i 40 anni e detto anche tumore a mieloplassi per la presenza di elementi giganti. Si localizza specialmente all'epifisi inferiore del femore e del radio e a quella superiore della tibia ma può potenzialmente interessare tutte le ossa lunghe o anche i corpi vertebrali. Tale tumore va distinto dal corrispettivo maligno (sarcoma primitivo o secondario) ma al pari di esso presenta una certa capacità di recidivare e metastatizzare. Il quadro clinico tipico è caratterizzato da:

- Dolore, il primo sintomo, che è dapprima saltuario e notturno, poi insistente e molesto;
- Tumefazione, che nelle fasi avanzate è causata dalla deformazione dell'osso, in presenza soffiamento della corticale e possibile reticolo venoso;
- Limitazione funzionale dell'articolazione vicina, segno tardivo causato dall'arresto della cartilagine articolare;
- Aumento del calore locale, in presenza di cute tesa e translucida;
- Frattura patologica

Esistono vari tipi :

1. Varietà calma → corticale integra e poco assottigliata e non rigonfia si espande lentamente
2. Varietà attiva → si espande velocemente, interessa la corticale, osteolisi a limiti sfumati, c'è bisogno di resecarlo perché non si ferma davanti a nulla
3. Varietà aggressiva → la diagnosi è orientata con la RX però la si fa con il quadro anatomopatologico.

Alla Rx si rivela un processo osteolitico circoscritto e patognomonico, ovale o circolare, localizzato a livello epifisario, in assenza di reazione periostale (perché l'attività osteolitica è troppo massiva e veloce) ma in presenza di una cortice allargata integra e soffiata. L'immagine possibile aureolare è detta a bolle di sapone ed è determinata dalle trabecole osse sottili che attraversano il focolaio. Il reperto radiologico può

essere confuso con quello di una cisti ossea tuttavia essa colpisce soprattutto i giovani sotto i 20 anni, è più simmetrica e centrale e non oltrepassa mai la linea metafisaria.

All'esame macroscopico la corticale è sottile e produce un crepitio pergamenaceo alla pressione. Al taglio la consistenza è diminuita. Il tessuto neoplastico è di colorito giallo brunastro e limitatamente emorragico, facilmente asportabile, opaco o lucente nonché molle e friabile e non aderente. La cartilagine articolare è sempre risparmiata e le pareti della cavità possono essere lisce o rugose. **All'esame microscopico** il tumore presenta:

- Cellule rotondeggianti o fusate con nucleo centrale, fittamente stipate
- Stroma con spandimenti endoteliali o lacune prive di parete
- Cellule giganti tipiche osteoclastiche caratterizzate da una placca citoplasmatica a limiti irregolari, numerosi nuclei (fino a 40-50), numerose atipie cellulari

Terapia

Terapia chirurgica in fase precoce → svuotamento della cavità e successivo impianto di innesti ossei

Terapia in fase tardiva → resezione segmentaria altrimenti recidiva dopo 2 o 3 anni

Quindi i trattamenti possono essere:

1. Svuotamento
2. Resezione
3. Amputazione dell'arto

TUMORI MALIGNI

(Tutti i tumori maligni sono osteolitici, a volte misti)

1. Sarcoma osteogenico (Osteosarcoma)

E' il tumore osseo primitivo maligno più frequente che deriva da un primitivo mesenchima osteoformatore ed è caratterizzato da osteoblasti in evoluzione atipica e in varia fase di maturazione. Colpisce soprattutto i maschi tra i 10 e i 30 anni. Il tumore, di carattere osteolitico soprattutto, può localizzarsi in tutti i distretti, ma predilige le metafisi inferiore del femore, inferiore della tibia e dell'omero, ed interessa il ginocchio con un'incidenza del 75%. La triade sintomatologica comprende:

1. Dolore, prima gravativo vago e transitorio, poi persistente e violento;
2. Tumefazione, in fase successiva, che può accompagnarsi ad aumento della temperatura locale;
3. Interessamento dell'articolazione vicina, a livello della quale si sviluppa un idrartro e si ha limitazione funzionale (come risposta al dolore acuto evocato dal movimento);

Esistono due forme principali di sarcoma osteogenico, entrambe caratterizzate da aumento di VES E ALP e reperti radiologici di reazione periostale con spicole perpendicolari all'asse diafisario ed aspetto a sole radiante o a barba di penna, quali:

- **osteolitica**: alla Rx appare come immagine lacunare dovuta a zone di rarefazione progressivamente crescenti e invadenti la corticale e che causano vasta perdita di sostanza ossea. Dal punto di vista microscopico è presente tessuto molle, con zone alternate di consistenza carnosa e fibrosa ed aree necrotico-emorragiche. L'esame istologico mostra cellule polimorfe irregolari, con atipie nucleari, abbondanti vasi, tessuto osteoide irregolarmente e variamente calcificato.

- **sclerosante**: alla Rx appare come immagine addensata alternata ad aree di distruzione. Microscopicamente riscontriamo un'abbondante proliferazione del tessuto osseo con conseguente addensamento del segmento scheletrico invaso. All'istologico si rilevano proliferazione atipica e trabecole osteoidi neoformate, irregolari, che calcificano centralmente.

La prognosi del sarcoma osteogenico è molto infausta, con una mortalità del 90% e frequente comparsa di metastasi nella disarticolazione e a livello polmonare. Tuttavia la demolizione chirurgica, seguita da terapia adiuvante o preceduta da trattamento neoadiuvante di un anno, permette un prolungamento della vita, ma non superiore ai 4-5 anni.

2. Sarcoma di Ewing

E' il più maligno tra i tumori primitivi dello scheletro, definito da Ewing come mieloma endoteliale, (ipotizzandone l'origine da elementi angioendoteliali del midollo) e come periepitelioma da Pais e Goidanich (ipotizzandone l'origine da elementi avventiziali midollari). Il tumore, che colpisce soprattutto i soggetti con meno di 25 anni di sesso maschile, si localizza preferenzialmente a livello della diafisi delle ossa lunghe (vicino le metafisi), scapola, bacino, vertebre e calcagno, di rado alle coste. **Clinicamente** compaiono prima dolori vaghi, tumefazione locale, lieve dimagrimento ed astenia, dopo il dolore diviene molesto e si

accompagna a febbre (fino a 38 °C, da cui il rischio di falsa diagnosi di osteomielite; orientano per l'osteomielite la febbre prima setticemica e poi suppurativa, l'emocultura, la reazione periostale grossolana non stratificata e non interrotta), in presenza di aumento di VES E LDH. Sembra un paziente tubercoloso osteomielitico cronico. Alla Rx il quadro è tipicamente osteolitico (da cui la difficile diagnosi perché uguale alla osteomielite) in quanto si riscontrano aree di rarefazione ovoidale, a contorni sfumati, con il bordo esterno della corticale scabroso e zigrinato, fino a scomparire completamente. In caso di reazione periostale compare una striatura longitudinale che realizza l'immagine a bulbo di cipolla o anche a denti di pettine. Microscopicamente la cavità articolare è occupata da tessuto molliccio, biancastro e lucente, con zone di emorragie e necrosi e che invade le parti molli. **L'esame istologico** mostra piccoli elementi rotondeggianti con citoplasma scarso e eosinofilo e nuclei ovalari o rotondi con cromatina finemente granulare, mentre frequenti sono le aree di necrosi e le cellule assumono aspetto PAIS (pseudorosette) intorno ai vasi. **Reazione periosteale** a strati sovrapposti e nei più sfortunati a bulbo di cipolla. **Alla scintigrafia** c'è positività multipla. Metastatizza anche per via linfatica differentemente dagli osteosarcomi classici, metastasi sclerotiche e linfatiche. Causa aumento di LDH e ALP; l'aumento di LDH è cattivo segno. La prognosi è **infausta** (sopravvivenza massima a 5 anni del 50%), in quanto il tumore porta a morte entro pochi mesi o 2 anni, anche in virtù delle possibili complicanze. (metastasi polmonari e cerebrali, recidive locali). L'amputazione è di per sé poco efficace, mentre la radioterapia permette un miglioramento, solo transitorio, delle condizioni generali e determina sia una riduzione del volume tumorale sia delle alterazioni radiografiche.

Si ringrazia per il lavoro di digitalizzazione: Mariateresa Guarino, Luca Imperati, Olga Tortorella, Francesca Palumbo, Anna Rosa, Federica Cascone