

Neoplasie scheletriche primarie e secondarie di interesse ortopedico

Paolo Buracco , Dipl ECVS, Prof. Ordinario, Clinica Chirurgica Veterinaria, Dipartimento di Patologia Animale, Facoltà di Medicina Veterinaria, Grugliasco, Torino

Le neoplasie scheletriche di interesse ortopedico sono quelle localizzate a livello dello scheletro appendicolare, caratterizzate clinicamente da comparsa di zoppia di grado variabile. Possono essere primarie o secondarie. Le prime includono tumori a sviluppo e localizzazione primariamente ossee quali l'osteosarcoma, il condrosarcoma, il fibrosarcoma, l'emangiosarcoma, il tumore osseo a cellule giganti, il tumore multilobulare dell'osso, il liposarcoma, il mieloma multiplo e il linfoma; le seconde possono invece essere metastatiche od invadere secondariamente l'osso per contiguità.

Tumori ossei primari

Osteosarcoma (OSA). E' il tumore osseo di più frequente riscontro nel cane rappresentando l'85% delle neoplasie a localizzazione scheletrica. Il 75% circa degli OSA insorge a carico delle strutture ossee appendicolari, prediligendo la regione metafisaria delle ossa lunghe. Gli arti anteriori sono colpiti con frequenza doppia rispetto ai posteriori; la parte distale del radio e la metafisi prossimale dell'omero costituiscono le più frequenti sedi di insorgenza. Il restante 25% degli OSA interessa lo scheletro assiale e solo una piccola percentuale (1%) insorge a carico dei tessuti molli, principalmente mammella, occhio, milza, etc. Si tratta di una lesione neoplastica che predilige soggetti di taglia pesante o gigante, di età media o avanzata. L'età media d'insorgenza è di 7 anni ma esiste un picco nei cani di 18-24 mesi. Prevala nei maschi ma, in alcune razze (ad es. Rottweiler) può spesso colpire anche le femmine. L'OSA appendicolare è localmente molto aggressivo, inducendo in breve tempo lisi ossea endomidollare, proliferazione reattiva periostale e successiva tumefazione dei tessuti molli adiacenti. Si tratta, inoltre, di un tumore altamente metastatico; solo il 10%, però, dei soggetti colpiti presenta, al momento della prima osservazione, evidenza radiografica di metastatizzazione polmonare, sede preferenziale di disseminazione tumorale. A causa dell'alto potenziale metastatico il trattamento di tale neoplasia prevede la combinazione di terapie sia locali sia sistemiche allo scopo di agire sia sulla localizzazione primaria sia sulle metastasi. E' dimostrato infatti che il solo controllo della lesione primaria non è curativo ma solo palliativo, dal momento che il 90% dei soggetti così trattati muore per disseminazione metastatica, generalmente polmonare, entro 6-8 mesi dalla chirurgia. La disseminazione a livello linfonodale è rara ma rappresenta un fattore prognostico negativo, così come anche la localizzazione dell'OSA in regione appendicolare prossimale (ad es. omero e scapola). Il trattamento della lesione primaria implica l'asportazione chirurgica ad ampio margine della neoplasia. La chirurgia può essere di tipo non conservativo e prevedere l'amputazione dell'arto. In alternativa all'amputazione sono state studiate ed oramai standardizzate, anche in medicina veterinaria, diverse tecniche chirurgiche conservative di resezione *en bloc* che prevedono il salvataggio dell'arto (c.d. "limb sparing"). Le terapie adiuvanti utilizzate per prevenire o controllare la disseminazione metastatica del tumore si basano sulla somministrazione di chemioterapici. Tra i farmaci più utilizzati vi sono il cisplatino, la doxorubicina, il carboplatino, usati singolarmente o in combinazione tra loro. Nel gatto l'osteosarcoma, per lo più in forma litica, è caratterizzato, se asportabile, da prognosi nettamente più favorevole rispetto al cane, anche dopo solo chirurgia, essendo il tasso metastatico in questa specie piuttosto limitato (10-15%).

Condrosarcoma. Rappresenta il 10% (ma probabilmente meno) dei tumori ossei primari del cane. E' raro nel gatto. L'età media d'insorgenza è di 8,7 anni (1-15 anni); il golden retriever ed il pastore

tedesco sembrano essere più a rischio. Non è segnalata alcuna predisposizione di sesso. Le tre più comuni sedi d'insorgenza includono le coste, lo scheletro appendicolare e le cavità nasali. Sono segnalate localizzazioni extraossee, a carico della mammella, delle valvole cardiache, della trachea, del polmone, dell'omento, della laringe e dell'aorta. Il quadro clinico e l'aspetto radiografico della lesione non consentono di differenziare l'OSA dal condrosarcoma e la diagnosi definitiva è solo istologica. Si tratta di un tumore localmente aggressivo il cui tasso di metastatizzazione è dipendente dal grado istologico (I-III). I gradi I e II, dopo escissione chirurgica completa, sono caratterizzati da lunghe sopravvivenze anche se alla chirurgia non è associato alcun trattamento adiuvante.

Fibrosarcoma (FSA). Rappresenta il 5% dei tumori primari dell'osso del cane. La forma ossea è piuttosto rara nel gatto. E' difficilmente distinguibile dall'OSA fibroblastico, anche su base istologica. Colpisce soprattutto i cani adulti, di razza medio-grande; non sono segnalate predisposizioni di razza o sesso e l'età media d'insorgenza è di 8 anni. Il 60% si localizza a carico di mascella, mandibola, ossa nasali e frontali, il 30% alle estremità e il 10% in sedi diverse (es. ileo). Il tasso metastatico è basso per i FSA di grado I e II (meno del 5%); per queste forme la chirurgia aggressiva, associata o meno a chemioterapia, ha buone possibilità di cura o di controllo a lungo termine; quelli di grado III (alto grado) sono più aggressivi e tendono a metastatizzare con maggior frequenza; in questi casi la chemioterapia adiuvante è consigliabile. La suddivisione in 3 gradi fa riferimento soprattutto alle forme di FSA dei tessuti molli; rimane da determinare se questo "grading" possa essere applicato anche alle localizzazioni ossee. La recidiva è frequente a seguito di escissione marginale e, per tale motivo, la radioterapia adiuvante risulta indicata in molti casi. Le localizzazioni appendicolari sono meno maligne di quelle orali. La prognosi a seguito di amputazione è buona, con sopravvivenze anche di 72 mesi.

Emangiosarcoma. Si tratta di un tumore piuttosto raro (< 5%). Insorge in soggetti di età medio-avanzata; risultano più a rischio il pastore tedesco, il boxer, l'alano e il golden retrievier. E' altamente metastatico e quasi tutti i soggetti mostrano evidenza di disseminazione metastatica entro 6 mesi dalla diagnosi a carico di polmoni, fegato, milza, cuore, muscoli, reni, cervello ed ossa. La lisi costituisce, spesso, l'aspetto radiografico predominante. La diagnosi non può comunque basarsi solo sull'esame radiografico. Le localizzazioni appendicolari a carico di femore ed omero si accompagnano di frequente a fratture patologiche. Altre localizzazioni preferenziali sono coste e vertebre. L'iter diagnostico, oltre l'esame radiografico del torace, deve sempre includere un'attenta valutazione dei vari segmenti ossei (localizzazioni multiple) e un esame ecografico dell'addome e del cuore; l'osso rappresenta spesso, infatti, una sede metastatica secondaria a localizzazioni atriali, spleniche od epatiche. La prognosi è infausta, anche nel caso si tratti di un'unica lesione ossea primaria; dopo amputazione la sopravvivenza è di appena 5 mesi e meno del 10% dei pazienti sopravvive 1 anno. La somministrazione di doxorubicina da sola o in associazione a vincristina e ciclofosfamide sembra migliorare di poco la sopravvivenza, ma i dati si riferiscono all'emangiosarcoma splenico.

Tumore a cellule giganti (osteoclastoma). Si tratta di un tumore piuttosto raro, in grado di colpire soggetti adulti, soprattutto di grossa taglia. Si localizza più spesso a livello epifisario. Altre sedi includono la mandibola e il cranio. Può metastatizzare.

Sarcoma multilobulare dell'osso (ex chondroma rodens, osteocondrosarcoma, MLO). E' un tumore raro che insorge generalmente a carico delle ossa craniche del cane, in soggetti anziani, di razza medio-grande e di ambo i sessi; è classificato tra i tumori di origine periostale. Prevala a carico delle ossa che si formano per ossificazione intramembranosa (cresta parietale, regione temporale ed occipitale, processo zigomatico, orbita e osso frontale). L'aspetto radiografico è caratteristico. Si accresce lentamente; il tasso di recidiva locale è elevato (50%) a seguito di escissione chirurgica incompleta. Può disseminare soprattutto a livello polmonare (<60%), ma i cani

con evidenza radiografica di metastasi polmonari possono rimanere asintomatici a lungo e sopravvivere per oltre 1 anno. I tumori asportati a margini puliti e a basso grado istologico sono caratterizzati da prognosi a lungo termine piuttosto buona (630-797 giorni).

Mieloma multiplo. E' raro (< 4% tumori ossei primari) e colpisce soggetti di età medio-avanzata (8-9 anni) di ogni razza (soprattutto pastori tedeschi). E' un tumore che origina dalle plasmacellule e dai loro precursori a partire dal midollo osseo e si evolve in modo sistemico. E' caratterizzato dalla presenza di una gammopatia monoclonale (IgG o IgA nel cane). Quando presenti (25-60 % dei casi, nel cane) le lesioni ossee si localizzano soprattutto a carico di vertebre, coste, cranio, bacino e metafisi delle ossa lunghe, causando anche fratture patologiche. Radiograficamente possono apparire in forma di aree litiche o demineralizzate (diffusa osteoporosi). Il trattamento prevede la somministrazione di chemioterapici ma la guarigione delle lesioni ossee può richiedere mesi ed essere incompleta. Esiste inoltre una forma di plasmacitoma solitario dell'osso caratterizzato da una singola lesione ossea in assenza di coinvolgimento midollare. Sono riportate localizzazioni appendicolari, a carico di vertebre, coste ed arco zigomatico. Spesso evolve però in mieloma multiplo. Le rare effettive forme solitarie sono trattate con chirurgia e/o radioterapia.

Linfoma. Il coinvolgimento osseo primario è piuttosto raro; appare in forma di lesioni litiche multiple ("tarlatura") tendenti a convergere. Sono possibili fratture patologiche.

Tumori ossei secondari

I tumori ossei secondari includono le neoplasie che originano in aree attigue al distretto osseo che viene poi invaso per contiguità e le lesioni propriamente metastatiche in origine da tumori localizzati in sedi distanti. Il carcinoma squamocellulare, il fibrosarcoma, il sinoviosarcoma tendono a prediligere la prima modalità. I tumori di origine epiteliale (carcinoma mammario, polmonare, epatico, vescicale, prostatico, tiroideo, dei seni paranasali, etc) tendono invece a diffondere a livello scheletrico per via ematica. Il melanoma può localizzarsi a livello osseo nelle due diverse modalità.

Tumori metastatici per via ematogena. Le metastasi ossee sono rare ma devono essere incluse nella diagnostica differenziale dei tumori ossei. I tumori che più comunemente disseminano a livello osseo sono i carcinomi (mammella, vescica, prostata e seni paranasali). I tumori di origine mesenchimale solo di rado tendono a metastatizzare a livello osseo; tra questi vanno ricordati l'emangiosarcoma e l'osteosarcoma. Le vertebre lombari, il femore, l'omero, le coste ed il bacino rappresentano le più frequenti sedi di disseminazione. Le metastasi ossee a carico delle ossa lunghe tendono a localizzarsi a livello diafisario, probabilmente per la vicinanza con il forame nutritizio dell'osso e possono essere monostotiche o poliostotiche. La scintigrafia rappresenta un sensibile strumento diagnostico per evidenziare la presenza di "hot spot" scheletrici; il loro rilievo non è però specifico ed è necessario procedere a prelievo biotico per caratterizzarli. Radiograficamente le lesioni metastatiche possono apparire litiche (soprattutto) o produttive. La terapia è palliativa, allo scopo di alleviare il dolore in genere ad esse associate. Trovano impiego a tale scopo i difosfonati, la radioterapia e la terapia medica analgesica.

Neoplasie dei tessuti molli

Si tratta di neoplasie in grado di invadere per contiguità strutture contigue quali muscolo, tendine, fascia ed osso. Questo gruppo include alcuni dei tumori raggruppati nella grossa categoria dei sarcomi dei tessuti molli (STM, fibrosarcoma, emangiopericitoma, tumori delle guaine dei nervi periferici, linfangiosarcoma, liposarcoma, etc), il sinoviosarcoma e i tumori subungueali (carcinoma squamoso e melanoma). I STM hanno origine diversa tra loro, ma vengono inclusi in un unico

grande gruppo per via delle similitudini esistenti in termini di comportamento biologico e caratteristiche istologiche. Li accomuna il fatto che sono avvolti da una pseudocapsula, hanno margini istologici poco definiti e le cellule neoplastiche spesso infiltrano i piani fasciali sottostanti. Il grado istologico del tumore è predittivo del potenziale metastatico della neoplasia e la valutazione istologica del margine di escissione è predittiva del rischio di recidiva locale. Questi tumori sono anche accomunati da una scarsa risposta sia alla radioterapia sia alla chemioterapia se utilizzati su una lesione misurabile (diametro > 5cm). I STM sono localmente invasivi, e questa caratteristica conferisce loro la possibilità di recidivare localmente se non asportati in modo completo. Non sono caratterizzati da alto potenziale metastatico (20% circa). Tendono a disseminare per via ematica, localizzandosi primariamente a carico del parenchima polmonare e solo raramente diffondono a livello linfonodale. L'escissione chirurgica è l'opzione terapeutica di scelta e deve prevedere l'asportazione del tumore con margini di tessuto microscopicamente sano tutto attorno al tumore. Questo implica spesso, per le localizzazioni appendicolari, l'amputazione dell'arto (anche se l'osso non risulta macroscopicamente coinvolto). I fibrosarcomi, i linfangiosarcomi, i liposarcomi localizzati in corrispondenza delle estremità sono caratterizzati da miglior prognosi in quanto l'amputazione garantisce, nella maggior parte dei casi, un'escissione ad ampio margine e una sopravvivenza ad 1 anno in almeno il 90% dei casi.

Sinoviosarcoma (SNV). Interessa soggetti di età media di 9 anni (range 3-15 anni), senza predilezione di razza o sesso. Deriva dallo strato sinoviale e/o esterno della capsula articolare. I segni clinici possono protrarsi anche per molto tempo. Si presenta come tumefazione pararticolare solida, relativamente dolente. Ha già spesso coinvolto i due capi ossei articolari al momento della diagnosi e questo lo differenzia da un tumore osseo primario. Il 20% circa dei SNV è in grado di disseminare a polmoni e linfonodi. Le sedi più colpite sono ginocchio e gomito, ma possono risultare interessate anche altre articolazioni. Il grado istologico ha un importante valore prognostico. Se asportati in modo aggressivo (amputazione) la sopravvivenza mediana può superare i 3 anni. In caso di escissione marginale la recidiva locale è assicurata nel giro di 3-4 mesi. E' riportato un controllo a lungo termine del tumore con il solo uso di doxorubicina e ciclofosfamide.

Tumori subungueali. Circa il 12% delle patologie dell'unghia è rappresentato da tumori. Si tratta di forme neoplastiche frequenti nel cane e piuttosto rare nel gatto (in quest'ultima specie sono per lo più metastasi da carcinomi polmonari, c.d. "lung digit syndrome"). Il carcinoma squamoso (CSC), il melanoma (MM), il mastocitoma (MCT) ed i sarcomi dei tessuti molli (fibrosarcoma, neurofibrosarcoma) rappresentano i tumori di più frequente riscontro. Clinicamente si manifestano in forma di tumefazione a carico del dito, erosione, sanguinamento e perdita o rottura dell'unghia. Si tratta di lesioni dolenti che causano zoppia più o meno marcata fino alla totale sottrazione dell'arto al carico. Anche se localmente invasivi (in grado cioè di determinare lisi delle falangi in modo differenziato, CSC nell'80% dei casi e MM nel 5%), possono disseminare ai linfonodi regionali (CSC, MM, MCT) e a livello polmonare (nel 30-50% dei casi di MM). La citologia (tramite biopsia ad ago-sottile o per impronta) può risultare non diagnostica per queste localizzazioni a causa della probabile contaminazione ematica e per il fatto che queste lesioni sono spesso complicate da infezioni secondarie che alterano il quadro citologico. L'amputazione del dito (ove possibile, nel rispetto del principio dell'escissione *en bloc*) o dell'intero arto (in caso di accertato coinvolgimento linfatico regionale) rappresenta la scelta terapeutica elettiva. La sopravvivenza mediana in caso di MM a seguito di chirurgia è di 12 mesi; il 42% e il 13% circa dei soggetti è vivo rispettivamente dopo 1 e 2 anni; il 50% circa dei soggetti muore a causa della disseminazione metastatica mentre il 30% circa sviluppa recidiva locale dopo amputazione del dito. La prognosi del CSC è più favorevole. La sopravvivenza ad 1 e 2 anni dopo amputazione del dito è rispettivamente di 76% e 42%.

Lecture consigliate

1. Buracco P. Morello E.. Tumori ossei. In *Oncologia del cane e del gatto*, a cura di Romanelli G, Elsevier Masson, prima edizione, 2007, pag. 223-244
2. Chun R. Common malignant musculoskeletal neoplasms of dogs and cats. *The Veterinary Clinics of North America. Small animal practice*; 35(5):1155-67, 2005
3. Jongeward SJ. Primary bone tumors. *The Veterinary Clinics of North America. Small animal practice*; 15(3):609-641,1985.
4. Marconato L, Del Piero F. *Oncologia medica dei piccoli animali*. Poletto editore, 2005
5. Watson CL et Lucroy MD. Primary appendicular bone tumors in dogs. *Compend on Contin Educ Pract Vet*; 24(2):128-138, 2002
6. Withrow SJ and MacEwen EG. *Small Animal Clinical Oncology*. Fourth Edition. WB Saunders Company, 2007