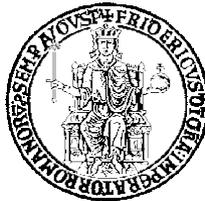


UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI

“FEDERICO II”

FACOLTA' DI MEDICINA VETERINARIA



**DIPARTIMENTO DI SCIENZE CLINICHE VETERINARIE
SEZIONE DI CLINICA CHIRURGICA**

Centro di Radiologia Veterinaria

**DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE CLINICHE E
FARMACOTOSSICOLOGICHE VETERINARIE
XXII CICLO**

LE TECNICHE DI IMAGING NELLA DIAGNOSI DELLE NEOPLASIE

OSSEE PRIMARIE

Relatore
CH.MO Prof.
Leonardo Meomartino

Candidata
Mennonna Giuseppina

INDICE

| | |
|---|---------|
| Introduzione..... | pag. 6 |
| PARTE GENERALE | |
| Tessuto osseo..... | pag. 7 |
| Tumori ossei primari nel cane..... | pag. 17 |
| Classificazione dei tumori ossei primari..... | pag. 20 |
| Tumori ossei primari benigni..... | pag. 21 |
| • Osteocondromatosi diffusa..... | pag. 21 |
| • Osteoma..... | pag. 22 |
| • Encondroma..... | pag. 23 |
| • Cisti ossee..... | pag. 24 |
| • Displasia fibrosa..... | pag. 25 |
| Tumori ossei primari maligni..... | pag. 26 |
| • Osteosarcoma..... | pag. 26 |
| • Condrosarcoma..... | pag. 31 |
| • Fibrosarcoma..... | pag. 33 |
| • Emangiosarcoma..... | pag. 35 |
| • Plasmocitoma (Mieloma)..... | pag. 37 |
| • Liposarcoma..... | pag. 38 |
| • Linfoma osseo..... | pag. 39 |
| • Tumore a cellule giganti..... | pag. 40 |
| • Tumore osseo multilobulare maligno..... | pag. 41 |

| | |
|--|---------|
| Eziopatogenesi dei tumori ossei primari..... | pag. 42 |
| Segni clinici dei tumori ossei primari..... | pag. 47 |
| Diagnosi dei tumori ossei primari..... | pag. 50 |
| • Esami di laboratorio..... | pag. 51 |
| • Esame citologico..... | pag. 52 |
| • Biopsia..... | pag. 53 |
| Stadiazione e prognosi dei tumori ossei primari..... | pag. 59 |
| Terapia..... | pag. 62 |
| • Terapia non conservativa..... | pag. 63 |
| • Terapia conservativa..... | pag. 65 |
| • Radiochirurgia..... | pag. 68 |
| • Chemioterapia..... | pag. 69 |
| • Terapia palliativa..... | pag. 72 |
| • Terapia medica palliativa..... | pag. 73 |
| Tecniche di diagnostica per immagini..... | pag. 74 |
| • Caratteri radiografici..... | pag. 76 |
| • Tomografia Computerizzata..... | pag. 82 |
| • Scintigrafia ossea..... | pag. 83 |
| • Esame ecografico..... | pag. 84 |
| PARTE SPERIMENTALE | |
| Introduzione alla parte sperimentale..... | pag. 86 |
| Materiali e Metodi..... | pag. 87 |

| | |
|-------------------|----------|
| Risultati..... | pag. 89 |
| Discussione..... | pag. 95 |
| Conclusioni..... | pag. 105 |
| Bibliografia..... | pag. 106 |

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni l'Oncologia ha assunto un ruolo sempre maggiore anche nella clinica dei piccoli animali e i tumori ossei primitivi possono essere considerati un'evenienza non infrequente. Un importante ausilio alla diagnosi e alla stadiazione di tali patologie è offerto dalle tecniche di Diagnostica per Immagini. L'esame radiografico rappresenta tuttora l'esame di scelta, sia perché, essendo una tecnica basata sui raggi X, è in grado di fornire utili informazioni sulle strutture ossee, sia per la facilità dell'esecuzione e per i costi ridotti. Tuttavia la recente introduzione di altre tecniche di Imaging quali la Tomografia Computerizzata (TC), l'ecografia (US), la Risonanza Magnetica (RM) e la Scintigrafia Ossea, consente spesso una migliore valutazione della lesione primaria, del coinvolgimento dei tessuti molli adiacenti e delle strutture linfonodali annesse e della ricerca di metastasi.

Lo scopo di questa tesi è di valutare gli aspetti radiografici, ecografici e TC delle neoplasie ossee primarie dei pazienti giunti al Centro Interdipartimentale di Radiologia Veterinaria dell'Università "Federico II" di Napoli negli ultimi 10 anni, correlando la diagnosi delle tecniche di Imaging da noi utilizzate a quella citopatologica e/o necroscopica. Considerata l'ampiezza del campione allo scopo principale della tesi è stato aggiunto uno studio epidemiologico descrittivo per valutare la prevalenza delle neoplasie ossee primarie nel nostro bacino di utenza in base al sesso, alla razza e all'età dei soggetti del nostro campione. La prevalenza è

stata valutata rapportando il campione dei soggetti affetti al campione totale dei cani pervenuti al nostro Centro nel periodo considerato.

La tesi è divisa in due parti:

- La prima di carattere generale si articola in un capitolo dedicato all'anatomia del tessuto osseo, in uno relativo alla descrizione dei tumori ossei primari, ai segni clinici, alla diagnosi, alla terapia, e infine, in un capitolo che descrive brevemente l'applicazione delle tecniche di Diagnostica per Immagini nella diagnosi delle neoplasie osse;
- La seconda, di carattere sperimentale risulta suddivisa in un capitolo di Materiali e Metodi, in uno di Risultati, in uno di Discussione e infine in un breve capitolo dedicato alle Conclusioni.

TESSUTO OSSEO

Le ossa nel loro costituente principale, il tessuto osseo, offrono il più chiaro esempio di una struttura funzionale, tale cioè da ottenere il massimo rendimento con il minimo dispendio di materiale. Il tessuto osseo sia nella sua forma spugnosa che in quella compatta, ha disposizione lamellare, disposizione estremamente favorevole alla resistenza. Il tessuto osseo è il costituente principale dello scheletro attorno al quale è foggiate la forma dell'intero organismo. Il sistema scheletrico comprende le ossa dello scheletro, le cartilagini e gli altri tessuti connettivi che li stabilizzano o li mettono in connessione. Le funzioni del sistema scheletrico possono essere così riassunte:

- **Sostegno:** il sistema scheletrico fornisce il sostegno a tutto il corpo. Le ossa da sole, o riunite in gruppi, costituiscono la struttura portante per i tessuti molli e gli organi;
- **Deposito:** i sali di calcio dell'osso rappresentano una notevole riserva minerale che mantiene normali le concentrazioni degli ioni calcio e fosfato nei liquidi corporei;
- **Emopoiesi:** le emazie e gli altri elementi corpuscolati del sangue sono prodotti nel midollo rosso che riempie le cavità interne di molte ossa;
- **Protezione:** le strutture scheletriche che circondano spesso organi e tessuti delicati, concorrono alla delimitazione di alcune cavità del corpo servendo da protezione a numerosi visceri;

- **Costituzione di un sistema di leve:** le ossa dello scheletro esplicano la funzione di leve, poiché possono cambiare l'ampiezza e la direzione delle forze generate dai muscoli scheletrici.

Le ossa sono formate dal *tessuto osseo* propriamente detto, dal *periostio*, dal *midollo osseo* nonché, da *vasi e nervi*.

Il tessuto osseo fa parte dei tessuti connettivali e come tale è costituito da: *cellule specializzate*, *fibre collagene* e da una *sostanza fondamentale* o *parte amorfa*. Nel tessuto osseo le fibre collagene e la sostanza amorfa, formano la matrice che si presenta come una formazione molto dura ma al tempo stesso elastica, che contiene sali inorganici e materiali organici. L'osso deve la sua durezza ai sali inorganici e l'elasticità alle sostanze organiche. La parte minerale è formata da: fosfato tricalcico (85% circa), carbonato di calcio (10%), fosfato di magnesio (2%), una piccola percentuale di fluoruro di calcio e tracce di sali sodici e di silicio. I sali minerali sono fissati alla componente organica sottoforma di cristalli di idrossiapatite il cui orientamento è caratteristico per ogni lamella. Con il passare dell'età la percentuale di sostanza organica diminuisce progressivamente rendendo le ossa più fragili. Le fibre collagene, immerse nella sostanza interfibrillare, sono disposte parallelamente fra di loro in ogni lamella ed hanno un orientamento caratteristico che può essere perpendicolare rispetto a quello delle fibre delle lamelle contigue.

Le cellule del tessuto osseo derivano da quelle mesenchimali indifferenziate e danno origine agli *osteoblasti* e agli *osteociti*.

- Gli osteoblasti secernono la matrice non mineralizzata e regolano il ricambio del calcio nell'osso; questi sono inattivi nell'osso completamente sviluppato ma in determinate circostanze patologiche (ad es. fratture) si riattivano formando nuovo osso.
- Gli osteociti, rappresentano uno stato differenziato degli osteoblasti. Generalmente sono disposti fra le lamelle ossee, la connessione che si stabilisce fra osteociti, tramite dei canalicoli, permette il passaggio di sostanze nutritive in tutto lo spessore dell'osso.
- Gli osteoclasti, derivano da un diverso ceppo di cellule mesenchimali e sono gli elementi responsabili del riassorbimento osseo.

Si distinguono tre tipi di tessuto osseo: *tessuto osseo encondrale*, *tessuto osseo periostale* e *tessuto osseo Haversiano*.

Il tessuto osseo encondrale, non ha alcun valore meccanico, è transitorio e serve da riserva minerale per l'edificazione dell'osso haversiano che lo sostituisce rapidamente. Il tessuto osseo periostale origina dalla faccia profonda del periostio ed è formato da lamelle sottili molto larghe e tutte parallele alla superficie dell'osso. Mentre vengono edificate le lamelle più superficiali, l'ossificazione secondaria distrugge quelle più profonde che vengono sostituite con tessuto osseo haversiano. Il tessuto periostale alla fine dell'accrescimento persiste sulla superficie dell'osso haversiano rappresentando lo strato fondamentale esterno dell'osso compatto diafisario delle ossa lunghe ed il tavolato compatto delle altre varietà di osso. Il tessuto osseo haversiano, infine, forma la maggior parte dell'osso e la sua funzione

meccanica è fondamentale, viene così definito perché è costituito di sistemi di Havers o osteoni (fig. 1). In base al loro modo di disporsi riconosciamo due tipi di tessuto haversiano:

- *tessuto compatto*, ha grande valore meccanico nel quale gli osteoni sono disposti parallelamente fra di loro. Ciascuno di questi presenta uno stretto canale centrale il canale di Havers contenente midollo osseo haversiano percorso da vasi e nervi molto sottili. Le lamelle ossee disposte in maniera concentrica sono attraversate da piccoli canali obliqui *canali di Volkman*, che mettono in comunicazione i canali di Havers di osteoni vicini. Nella parte media delle ossa lunghe gli osteoni sono orientati parallelamente all'asse lungo dell'osso, cioè, nel senso in cui si esercitano le forze di trazione e pressione.
- *Tessuto osseo spugnoso*, occupa soprattutto le estremità delle ossa lunghe e la parte profonda delle ossa piatte, corte e allungate. È formato da osteoni brevi fortemente dilatati ed irregolari, i canali di Havers sono rappresentati da cavità anfrattuose o *areole*, più o meno ampiamente comunicanti., le lamelle si accollano e si uniscono con quelle di altri osteoni a formare delle *trabecole* o *travate ossee* e sono orientate in modo da ottenere il massimo dell'efficacia del funzionamento meccanico dell'osso.

Nelle ossa lunghe il tessuto spugnoso è limitato alle estremità dove è avvolto da tessuto osseo compatto, nella parte media si trova una cavità occupata da midollo, *cavum medullare*, allungato secondo l'asse dell'osso e rivestito da tessuto osseo compatto. Nelle ossa piatte, allungate e brevi si trova un sottile strato superficiale di

osso compatto che forma il *tavolato*, (*Substantia corticalis*), sotto questo è presente tessuto osseo spugnoso che forma la *diploe* le cui lamelle sono disposte in maniera tale da ricevere e trasferire al tessuto osseo compatto o ad un altro segmento osseo le forze di pressione e trazione, che vengono esercitate sull'osso.

Le ossa si sviluppano dal tessuto connettivo embrionale seguendo essenzialmente due vie:

a) **Ossificazione connettivale** (*desmale o diretta*);

Formazione del cosiddetto “osso da ossificazione diretta”, in altre parole il tessuto connettivo si trasforma direttamente in osso. Queste ossa vengono denominate membranose, tali sono le ossa esterne della faccia e quelle della volta del cranio(fig.2).

b) **Ossificazione cartilaginea** (*encondrale o indiretta*).

Formazione a partire da un modello cartilagineo. Questo tessuto cartilagineo non si trasformerà direttamente in osso, ma viene progressivamente sostituito da tessuto osseo (fig.3).

Le ossa lunghe sono tutte precedute da un modello cartilagineo, in seno al quale compaiono dei nuclei di ossificazione. Il nucleo di ossificazione primario viene anche denominato nucleo diafisario, in quanto, si sviluppa nella parte media dell'osso e dà origine alla diafisi. Lo sviluppo di queste ossa avviene secondo diverse fasi:

- *Preossificazione*: si differenzia attorno al modello cartilagineo il primo abbozzo di periostio che forma l'anello periostale con la penetrazione dei primi

vasi e del connettivo nella cartilagine, questo punto di penetrazione rappresenta il foro nutritizio.

- *Ossificazione primaria*: i primi isolotti di tessuto ossificato hanno una duplice origine, una piccola parte è generata dal periostio, l'altra si forma in seno alla cartilagine erosa. L'osso encondrale si deposita nelle cavità che risultano dall'erosione della cartilagine. La cartilagine prima dell'erosione subisce una serie di modificazioni indispensabili alla progressione dell'ossificazione e al successivo accrescimento del segmento osseo.
- *Ossificazione secondaria*: in questa fase c'è un rimaneggiamento dell'osso periostale e di quello encondrale, con successiva sostituzione con osso Haversiano. Anche questo subisce dei rimaneggiamenti ma molto più lenti e lunghi nel tempo.

I nuclei di ossificazione secondari sono denominati anche nuclei epifisari, in quanto, ognuno dà origine ad un'epifisi. L'estensione del nucleo è ben presto frenata sia verso la diafisi che verso le zone articolari, da sistemi fibrillari di bloccaggio. Si delimitano così le cartilagini articolari e di coniugazione (dischi epifisari, piastre di accrescimento, fisi). Queste ultime sono di origine ialina e persistono tra un nucleo di ossificazione primario e uno secondario, o tra due secondari, ed è a livello di queste zone che avviene l'accrescimento dell'osso. Ogni cartilagine ha la forma di un disco con due facce, epifisaria e metafisaria, con struttura e compiti diversi. La faccia epifisaria viene denominata anche sterile, perché, è subito limitata dal sistema di bloccaggio dell'epifisi e cessa la produzione di osso. La faccia metafisaria o fertile,

continua a reagire e a ricostituirsi di fronte all'attacco dell'ossificazione primaria fino alla fine dell'accrescimento dell'osso. Tra le due facce, la cartilagine è organizzata in diversi strati: germinale, di maturazione, di degenerazione e mineralizzata.

Lo sviluppo delle ossa piatte precedute da modello cartilagineo avviene con le stesse modalità di quello delle ossa lunghe.

La cartilagine rappresenta il primo ambiente di sviluppo per molte ossa. (ossificazione encondrale), certe zone cartilaginee non subiscono l'ossificazione, e queste sono le *cartilagini articolari* o *d'incrostazione*, ricoprono le eminenze e le cavità articolari. Altri tipi di cartilagini, *cartilagini di coniugazione*, o *dischi epifisari* permangono tra i nuclei di ossificazione, permettendo l'accrescimento dell'osso.

Nell'osso, oltre ai componenti duri (tessuto osseo) finora descritti si trovano le cosiddette “**parti molli**”, di cui fanno parte il *periostio* e il *midollo osseo*. Per mezzo di queste parti le singole ossa dell'organismo vivente rappresentano veri e propri organi.

Le ossa sono ricoperte da un tessuto connettivo, il *periostio*, fino ai margini delle cartilagini articolari. La faccia profonda del periostio è applicata contro l'osso e forma il *blastema sottoperiostale* o *strato osteogeno*, questo è attraversato da numerose fibre, le *fibre di Sharpey*, che penetrano nella sostanza dell'osso compatto permettendone una intima adesione.

Il midollo osseo è tessuto connettivo ricchissimo di vasi, occupando tutte le cavità dell'osso: cavità midollare, canali di Havers e areole del tessuto osseo spugnoso. Ne esistono tre varietà midollo osso rosso, giallo e grigio.

- *Midollo rosso (medulla ossium rubra)*: viene denominato anche midollo fetale, in quanto si riscontra nelle ossa in via di sviluppo. Nell'adulto, è presente nei corpi vertebrali, nelle ossa alla base del cranio, nello sterno, nelle coste e persiste a lungo nel tessuto spugnoso delle ossa lunghe. A seconda dei distretti e dell'età del soggetto ha attività emopoietica, midollo emopoietico.
- *Midollo osseo giallo (medulla ossium flava)*: si trova nell'adulto nella cavità midollare delle ossa lunghe e nel tessuto spugnoso di molte ossa, ed è ricco di adipociti.
- *Midollo osseo grigio*: rappresenta una variante del midollo giallo ma privo di adipociti. Ha una consistenza gelatinosa quasi liquida e si trova nelle ossa della faccia e della volta cranica.

La vascolarizzazione dell'osso è affidata ad una fitta rete di arterie e vene.

Delle **arterie** alcune raggiungono il periostio, in corrispondenza degli attacchi tendinei e delle fasce, mentre altre, tra cui l'arteria nutritizia che rappresenta il vaso principale, penetrano attraverso dei fori nutritizi e arrivano al midollo osseo. Le arterie del periostio si ramificano e si anastomizzano tra di loro nello strato superficiale, emanando dei rami che penetrano nei forellini della superficie del tessuto osseo compatto e percorrono i canali di Havers e Volkmann, anastomizzandosi ancora. Anche dalle arterie che percorrono il canale nutritizio, si

staccano dei rami che raggiungono i canali di Havers e si anastomizzano con quelle provenienti dal periostio. Le arterie nutritizie e quelle del periostio sono generalmente accompagnate da due vene. Nelle ossa piatte del cranio le grosse vene a pareti molto sottili sono contenute in speciali canali della diploe i *canali di Brechet*. Le vene del midollo sono prive di valvole mentre quelle del tessuto osseo posseggono delle valvole incomplete.

I linfatici, formano nel periostio una rete superficiale, che sbocca nei tronchi faticci vicini, pare però, che non raggiungano lo strato interno di tale membrana.

I nervi, del periostio, in parte accompagnano i vasi, in parte hanno decorso indipendente. Vi si riscontrano degli organi terminali lamellari, i *corpuscoli di Pacini*. I nervi si spingono anche profondamente nell'osso con i vasi periostali e con i vasi nutritizi. Sono scarsi nel tessuto osseo compatto mentre abbondano nel tessuto osseo spugnoso.

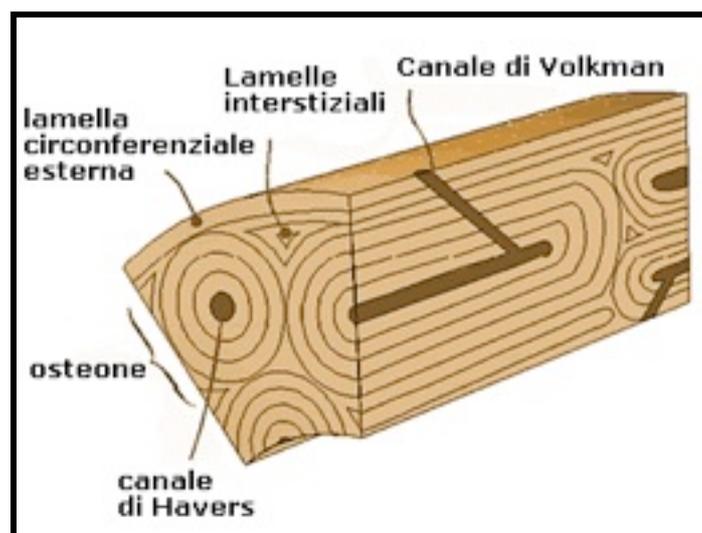


Fig.1- Disegno schematico di un osteone

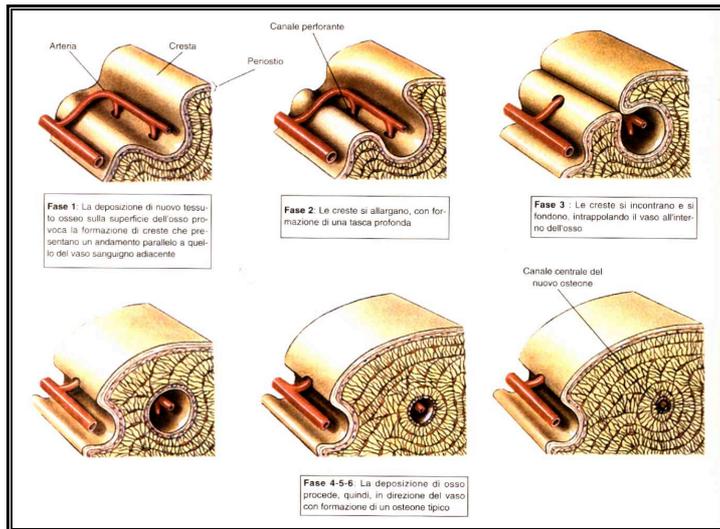


fig.2.- Fasi dell'ossificazione diretta

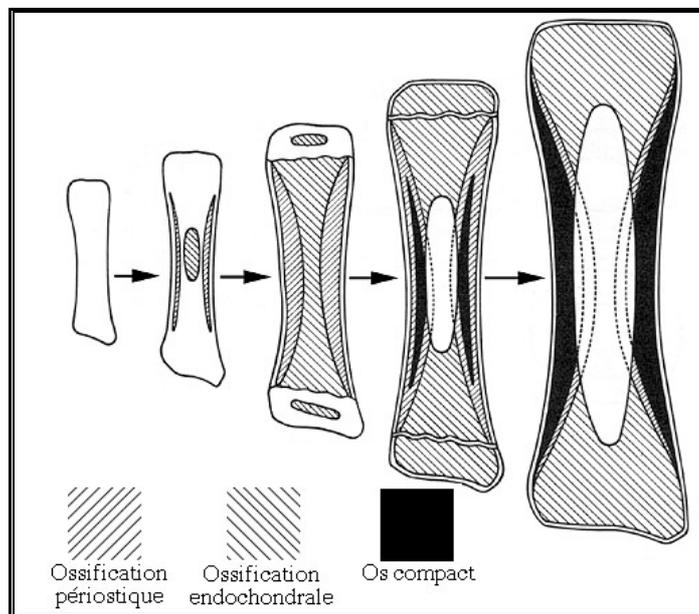


fig 3- Fasi ossificazione encondrale.

TUMORI OSSEI PRIMARI DEL CANE

Le neoplasie ossee rappresentano un'evenienza patologica relativamente frequente nei piccoli animali. L'osteosarcoma (OSA) è la neoplasia ossea primaria più comune nel cane rappresentando l'85% dei tumori maligni, che originano dallo scheletro (98%) (Dernell et al, 2007), e costituisce il 5-7% di tutte le neoplasie dei piccoli animali (Theilen e Madewell, 1987; LaRue, Withrow, 1989; Thompson, Fugent, 1992; Davis et al., 2002; Marconato, 2005; Britt et al., 2007; Egenvall et al., 2007;); il restante 15% include il *condrosarcoma* (10%), il *l'emangiosarcoma*, il *fibrosarcoma*, il *linfoma* e il *mieloma* (3%), l'*osteoma* e il *condroma* (2%) (Theilen e Madewell, 1987).

La prevalenza dei tumori ossei e in particolare dell'OSA, che, come detto in precedenza risulta essere il più frequente, è stata largamente studiata. Gli autori sono concordi nel definire l'OSA una patologia degli animali adulti o anziani, con un'età media di 7 anni, ma che può colpire anche soggetti più giovani, con un'età compresa fra i 18 e i 24 mesi (Dernell et al, 2007). Si è riscontrata maggiore incidenza di OSA in soggetti appartenenti a razze di taglia grande-gigante, Rottweiler, San Bernardo, Alano, Pastore Tedesco, Labrador, Setter Irlandese, Boxer e solo nel 5% dei casi è stato riferito in razze con un peso uguale o inferiore ai 15 Kg (Buracco et al, 2007). Soggetti con un peso superiore ai 25 Kg, presentano il rischio di manifestare l'OSA 60-185 volte maggiore rispetto a soggetti di 15 Kg, (Alexander JW, and Patton CS, 1983).

La correlazione tra l'OSA e la taglia dell'animale appare maggiormente evidente in caso di OSA appendicolare, rispetto a quello assiale (Ru et al, 1998)

Per quanto concerne il sesso sembra vi sia una maggiore prevalenza nei soggetti maschi rispetto alle femmine, eccezion fatta per alcune razze quali San Bernardo, Rottweiler, Alano, nelle quali sono maggiormente colpite le femmine rispetto ai maschi (La Rue S.M. and Withrow S.J, 1989; Luppi et al, 2000; Papparella 2007).

Circa il 70-75% degli OSA si localizza a livello dello scheletro appendicolare, il 25% a livello di quello assiale, di cui il 50% a livello di vertebre e coste ed il restante 50% a livello delle ossa del cranio, mentre, meno del 2% si ritrova in sedi extrascheletriche. Il sito primario d'origine è solitamente localizzato a livello della metafisi delle ossa lunghe con maggiore interessamento dell'arto toracico rispetto a quello pelvico; infatti la localizzazione agli arti anteriori è stata valutata di due volte maggiore rispetto ai posteriori, ciò potrebbe essere spiegato con il peso che gli anteriori sostengono e quindi i maggiori stress meccanici cui sono sottoposti. Le principali sedi di localizzazione sono rappresentate dal radio distale (22,6-32,9%), omero prossimale (19,1-29,4%), mentre a livello dell'arto pelvico epifisi distale del femore (8,3-15,3%); porzione prossimale (3,3-9,9%) e distale della tibia (7,4-13,9%), (fig. 5); mentre, sono colpiti in misura nettamente minore, epifisi distale dell'omero (0,3-4,9%); tratto distale dell'ulna (2,2-2,5%); scapola (0,96-1,9%), (Spodnick et al., 1992; LaRue, Withrow, 1989; Wolke and Nielsen, 1966; Britt et l., 2007).

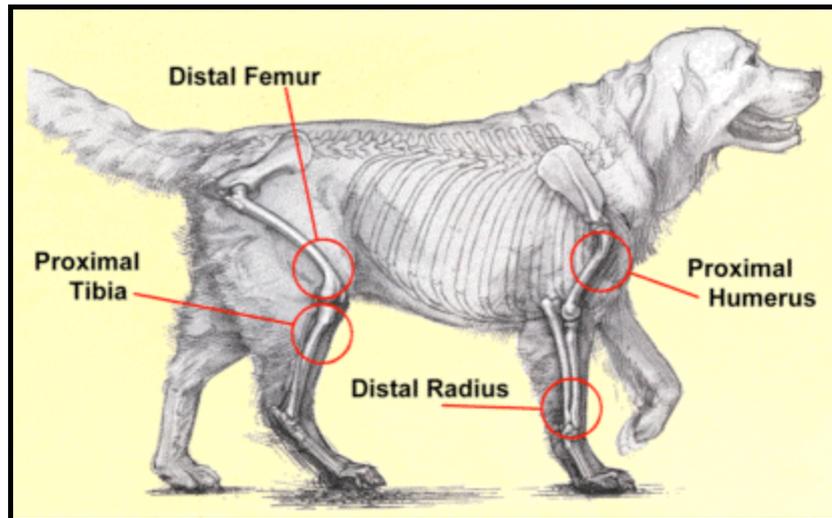


Fig. 5-Siti di localizzazione dell'osteosarcoma più frequenti

La localizzazione a livello di arto anteriore o di arto posteriore dipenderebbe anche dalla razza, nell'alano il rapporto è di 6:1 a favore dell'arto toracico, nel san bernardo il rapporto è di 2,3:1, mentre nel boxer il rapporto risulta pari (Theilen G.H. and Madewel B.R., 1987).

I cani di piccola taglia, quindi con peso inferiore a 15 Kg, presentano un'incidenza di tumori primari dell'osso, minore rispetto a quelli di taglia medio-grande. Anche in queste razze l'OSA è il più rappresentato con una percentuale del 41% nei cani di taglia inferiore ai 13 Kg, rispetto al 79% in soggetti di peso compreso tra i 29 ed i 40 Kg., (Luppi et al, 2000); inoltre, l'età media risulta maggiore (10 anni) rispetto ai soggetti di taglia medio-grande, come anche i siti sono diversi, infatti, nei soggetti di piccola i siti preferenziali sono rappresentati dallo scheletro assiale.

CLASSIFICAZIONE DEI TUMORI OSSEI PRIMARI

In letteratura sono riportate diverse classificazioni dei tumori primitivi dell'osso. Nel 1974 Misdrop e Van Der Heul hanno proposto una classificazione che fa riferimento al tipo cellulare o tissutale che tali neoplasie esprimono. Successivamente nel 1984 Moulton ha formulato una classificazione in base alla benignità e alla malignità e sulla loro localizzazione a livello osseo. Oggi si fa riferimento ad una nuova classificazione istopatologica proposta da Slayter e pubblicata dall'AFIP nel 1994, e che suddivide i tumori ossei in benigni, maligni e lesioni tumor like; ognuno dei tre tipi viene poi suddiviso in vari sottotipi, (tab. 1).

| | | |
|--------------------------------------|---------------------------------|---|
| <u>Tumori benigni</u> | | <i>Osteoma</i> <i>Fibroma ossificate</i> <i>Myxoma della mandibola</i> <i>Osteocondroma</i> <i>Osteocondromatosi felina</i> <i>Condroma</i> <i>Emangioma</i> |
| <u>Tumori maligni</u> | Centrali | <i>Osteosarcoma (poco differenziato, osteoblastico non produttivo, osteoblastico produttivo, condroblastico, fibroblastico, teleangectasico, a cellule giganti)</i> <i>Condrosarcoma</i> <i>Fibrosarcoma</i> <i>Emangiosarcoma</i> <i>Tumore a cellule giganti dell'osso</i> <i>Tumore multilobulare dell'osso</i> |
| | Periferici | <i>Condrosarcoma periostale</i> <i>Fibrosarcoma periostale</i> <i>Fibrosarcoma mascellare (cane)</i> <i>Osteosarcoma periostale</i> <i>Osteosarcoma parostale</i> |
| | Tumori vari | <i>Liposarcoma</i> <i>Mesenchimoma maligno</i> <i>Altri</i> |
| | Tumori del midollo osseo | <i>Mieloma</i> <i>Linfoma</i> |
| <u>Lesioni simil tumorali</u> | | <i>Displasia fibrosa</i> <i>Cisti ossee solitarie</i> <i>Cisti ossee juxtacorticali</i> <i>Cisti epidermoidi delle falangi</i> <i>Miosite ossificante</i> |

Tab 1 Classificazione istologica delle neoplasie ossee degli animali domestici. (M.V. Slayter et al 1994)

TUMORI OSSEI PRIMARI BENIGNI

Osteocondromatosi diffusa

Si tratta di esostosi cartilaginee multiple parzialmente calcificate che originano dalle superfici corticali. Questa malattia è stata descritta nel cane, nell'uomo, nel gatto e nel cavallo (Buracco P., 1993). Nell'uomo è stato osservato come, esostosi multiple o osteocondromi possano modificarsi in condrosarcomi nel 5-11% dei casi (Luppi et al, 2000). Nel cane si sviluppano, soprattutto, in corrispondenza di coste, vertebre e ossa lunghe, e in corrispondenza delle regioni metafisarie. Radiologicamente appaiono come noduli radiopachi in origine dalla corticale. Nei giovani queste lesioni sono progressive fino alla maturità, se persistono anche dopo la chiusura delle fisi rappresentano un'evoluzione maligna della patologia, che può esitare in osteosarcoma o condrosarcoma (Buracco P., 1993; Meomartino L. et al 1997)

Osteoma

Si tratta di un tumore osseo benigno raro, che si localizza a livello delle ossa craniche e della mandibola, cresce lentamente è improbabile una sua trasformazione maligna. Per quanto riguarda la sintomatologia, determina difficoltà nell'aprire la bocca e nella prensione dell'alimento. Istologicamente, è caratterizzato da osso lamellare ben differenziato. Radiograficamente si evidenzia massa solitaria, ben circoscritta, sclerotica, non delimitata da lisi periferica (Buracco P. 1993; Marconato L. 2005).

Encondroma

Si tratta di una neoplasia ossea benigna molto rara, origina dalla cartilagine e ha sviluppo endomidollare. I sintomi sono rappresentati da zoppia e tumefazione dei tessuti molli circostanti. Radiograficamente presenta delle cavità radiotrasparenti endomidollari, con calcificazioni a batuffolo di cotone, manca la reazione periostale, la corticale in alcuni punti presenta un orletto sclerotico. La diagnosi differenziale va fatta con l'infarto osseo (Cheli R., 1969).

Cisti ossee

Possono essere monostotiche o poliostotiche, colpiscono soggetti giovani e di razza grande-gigante. Sono localizzate a livello metafisario estendendosi, successivamente, nella diafisi. Clinicamente si manifestano con dolore e zoppia. Radiologicamente si evidenziano come lesioni litiche senza reazione periostale. L'accrescimento della lesione può determinare in qualche caso reazione periostale, e soprattutto, produrre fratture patologiche. Si suddividono in cisti ossea subcondrale localizzata tra cartilagine di accrescimento e cartilagine articolare; cisti ossea aneurismatica, è rara e si tratta di una lesione benigna pluricavitaria ripiena di liquido ematico (Buracco P. 1993).

Displasia fibrosa

Molto rara e per questo poco documentata, è caratterizzata da deformazioni monostotiche o poliostotiche dei margini ossei per proliferazione di matrice osseo-fibrosa. È una lesione benigna che può colpire sia lo scheletro assiale che quello appendicolare (Buracco P. 1993).

TUMORI OSSEI PRIMARI MALIGNI

Osteosarcoma

L'OSA è un tumore maligno primitivo di origine mesenchimale, caratterizzato dalla produzione di nuova matrice osteoide per opera di osteoblasti neoplastici: è proprio questa matrice osteoide alla base della diagnosi isopatologica differenziale tra l'OSA e gli altri tumori ossei.

In base alle varianti istologiche l'OSA può essere classificato in **poco differenziato**, **osteoblastico**, **condroblastico**, **fibroblastico**, **teleangectasico**, ed a **cellule giganti**.

I. OSA poco differenziato: le cellule neoplastiche producono osteoide e spicule di tessuto osseo neoplastico, queste cellule possono assumere diversi caratteri morfologici, appaiono o come cellule reticolari o come elementi mesenchimali pleomorfi, propri dei sarcomi indifferenziati.

II. OSA osteoblastico: si osserva la presenza di osteoblasti anaplastici e gruppi di cellule fusate precursori delle cellule osteogeniche. In base alla quantità di matrice osteoide formata, questo tipo di OSA può essere ulteriormente suddiviso in:

- ✓ *OSA osteoblastico non produttivo*: si osserva, in questo caso, osteolisi associata ad un ridotta risposta del periostio;
- ✓ *OSA osteoblastico moderatamente produttivo*: nel quale si notano quadri di distruzione e produzione di tessuto osseo, osservabili anche radiologicamente;

✓ *OSA osteoblastico produttivo*: si riscontra, in quest'ultimo tipo, abbondante produzione di matrice neoplastica, sia all'interno dell'osso che a livello del periostio.

III. OSA condroblastico: si osserva produzione sia di matrice ossea che di matrice cartilaginea, non sempre ben nettamente separate. Questa duplice capacità, può a volte determinare problemi diagnostici, in quanto, nel caso le due matrici si presentino separate ed il prelievo viene eseguito dove è presente solo la matrice cartilaginea, la diagnosi potrebbe essere di condrosarcoma e non di OSA; per ovviare a questo problema la diagnosi andrebbe elaborata su campioni ottenuti da piccoli prelievi.

IV. OSA fibroblastico: si riscontra inizialmente lisi, seguita poi da fenomeni produttivi nel momento in cui, le cellule neoplastiche conseguono la capacità di produrre matrice ossea mineralizzata. Nelle lesioni recenti si osservano cellule fuse con aspetti morfologici sovrapponibili a quelli del fibrosarcoma centrale, successivamente nelle lesioni avanzate si osserva un'abbondante quantità di matrice ossea neoformata da parte delle cellule neoplastiche. La quantità ed il grado di mineralizzazione dell'osteoidi possono essere definiti agevolmente tramite l'esame radiografico.

V. OSA teleangectasico: è possibile rilevare lesioni aggressive ed osteolitiche accompagnate da formazioni cistiche, a contenuto ematico, e difficilmente differenziabili macroscopicamente da lesioni emangiosarcomatose.

Microscopicamente si osservano cellule mesenchimali osteogeniche pleomorfe e solo piccole quantità di tessuto osteoide neoformato.

VI. OSA a cellule giganti: si osservano quadri sovrapponibili all'OSA non produttivo, ma con la presenza di vaste zone occupate da cellule giganti neoplastiche. Deve essere effettuata una diagnosi differenziale con il tumore a cellule giganti dell'osso.

L'OSA, nell'uomo, è stato ulteriormente suddiviso in base alla sede primitiva di origine in: **convenzionale, parostale, periostale, intracorticale ed extrascheletrico.**

L'OSA convenzionale o midollare: nel cane insorge nella cavità midollare metafisaria, alcune volte diafisaria, delle ossa lunghe degli arti, ed è la forma di più frequente riscontro. Nell'uomo, questa forma di OSA viene spesso riscontrata a livello di impianti metallici utilizzati per ridurre fratture, o in corrispondenza di protesi.

OSA paraostale: ha sede juxtacorticale, è raro e nel cane è segnalato a livello delle diafisi dello scheletro appendicolare o delle ossa piatte. L'aspetto radiologico è caratterizzato da masse lobulate mineralizzate, talvolta con aspetto a spazzola, disposte perpendicolarmente alla corticale.

OSA periostale: prende origine dal periostio e coinvolge i tessuti molli circostanti la corticale. È necessaria una diagnosi differenziale con il condrosarcoma ed il fibrosarcoma periostale, che presentano la stessa localizzazione.

OSA intracorticale: è molto raro, prende origine dalla corticale per poi coinvolgere la midollare ed i tessuti molli adiacenti. Radiograficamente è molto difficile da differenziare da un quadro di osteomielite.

L'OSA è una neoplasia molto aggressiva che determina precoce lisi ossea, proliferazione periostale e tumefazione dei tessuti molli circostanti. È altamente metastatico, tuttavia, solo il 10-15% dei pazienti presenta alla prima visita metastasi polmonari radiologicamente evidenti, in quanto, è possibile la presenza di metastasi occulte. I polmoni rappresentano il primo sito di disseminazione, perchè, questa si verifica principalmente per via ematica, (Papparella, 2007; Thompson, Fugent, 1992). Raramente il tumore colpisce due segmenti ossei contigui, a causa della presenza a livello della sinovia di inibitori delle collagenasi, enzimi che inibiscono la neovascolarizzazione, limitando il progredire della neoplasia nell' articolazione.

Le tecniche di Diagnostica per Immagini, in particolare l'esame radiografico, sono essenziali per la stadiazione, e per la programmazione di un eventuale intervento chirurgico di amputazione. Le metastasi ossee, che si sviluppano principalmente a livello di ossa lunghe, bacino, sterno coste e vertebre, le metastasi epatiche e cutanee sono un'evenienza piuttosto rara e che si verifica in concomitanza o successivamente alle lesioni polmonari secondarie, o in seguito alla sola chemioterapia, (Spodnick et al., 1992). I linfonodi regionali non sempre sono coinvolti e quando ciò accade, rappresenta un evento tardivo (Buracco P, 1993).

L'OSA da un punto di vista anatomo-patologico si presenta come una massa molto consistente e difficile da incidere. La superficie di taglio appare di colore bianco

grigiastro con aree emorragiche e, nelle neoplasie a carattere osteolitico, zone di rammollimento; inoltre è possibile riscontrare in periferia un addensamento tissutale ossificato, corrispondente alla reazione periostale. (fig. 6).

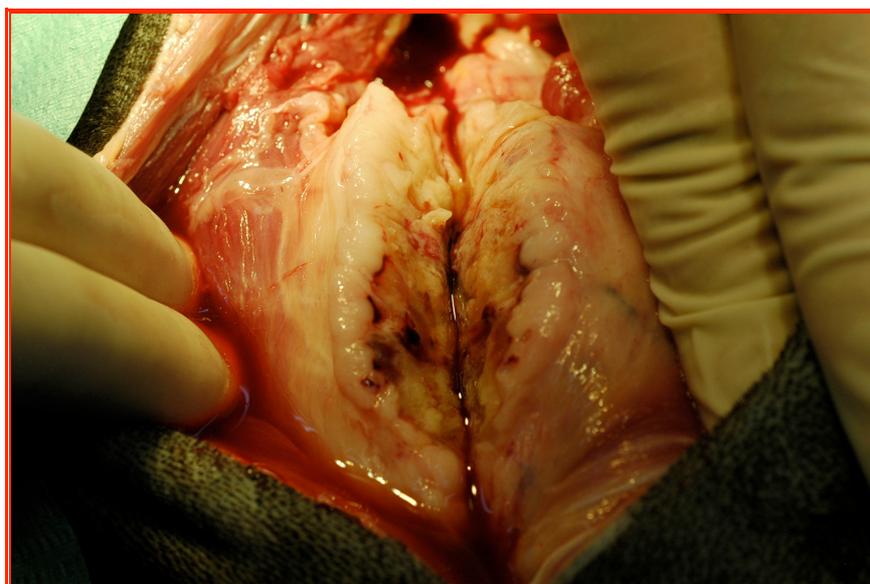


fig. 6- Rottweiler maschio 4 anni osteosarcoma epifisi distale femore-necroscopia-

Condrosarcoma

Il condrosarcoma (CDS) sia nell'uomo che nel cane rappresenta il secondo tumore osseo primario più frequente. In letteratura è riportata un'incidenza del CDS pari al 10% di tutti i sarcomi dell'osso, (Goldschmidt and Thrall, 1985; Dernell et al., 2007; Heejaung K. et al, 2007). Sono maggiormente colpiti soggetti appartenenti a razze di taglia medio-grande, con un peso uguale o superiore ai 25 Kg (Goldschmidt and Thrall, 1985). Origina principalmente dalle ossa piatte, colpisce in particolare le ossa delle cavità nasali (50%) (Goldschmidt and Thrall, 1985; Buracco P., 2008), ma sono riportati casi anche a carico della scapola, delle coste, del bacino, e dello scheletro appendicolare. (Madarame H. et al, 1998; Buracco P., 2008). L'età media dei soggetti colpiti è di 7 anni, il sesso non sembra rappresentare un fattore predisponente. Il CDS produce una matrice neoplastica condroide e fibrillare, ma senza produrre matrice osteoide neoplastica come accade in corso di OSA. (Goldschmidt and Thrall, 1985). Può essere *centrale* o *periferico* e, ancora, *primario*, se prende origine direttamente dal tessuto cartilagineo, o *secondario*, se deriva da una trasformazione maligna di esostosi osteocartilaginee (Goldschmidt and Thrall, 1985).

I segni clinici dipendono dalla sua localizzazione e dalle dimensioni che può raggiungere. Il CDS localizzato alle coste determina un'iniziale tumefazione a livello delle giunzioni costo-condrali, che successivamente tende ad occupare spazio in ambito intratoracico; in caso di localizzazione a livello del bacino non sono rari sintomi di costipazione. Il CDS nasale causa starnuti e scolo nasale mono o bilaterale, che può essere purulento od emorragico, con difficoltà respiratorie, ma raramente

determina deformità delle ossa nasali. A livello vertebrale, causa compressione midollare con sintomi neurologici (Buracco P., 1993; Goldschmidt and Thrall, 1985).

Da un punto di vista anatomico-patologico il CDS in sezione di taglio è lobulato, solido, e di colore bianco-bluastrò, con delle aree calcificate che presentano consistenza gessosa. I CDS nasali sono localmente infiltrativi e con bordi non ben definiti (Goldschmidt and Thrall, 1985).

Questa neoplasia mostra meno propensione a metastatizzare rispetto all'OSA, la diffusione avviene per via ematogena ma nel solo 10% casi, per cui qualora sia di facile escissione chirurgica, la prognosi risulta meno infausta rispetto all'OSA (Goldschmidt and Thrall, 1985).

Radiologicamente il condrosarcoma appendicolare ha spesso localizzazione epifisaria e si caratterizza per la contemporanea presenza di aree litiche e mineralizzate, con intensa reazione periostale, nel caso di localizzazione costale le lesioni sono prevalentemente osteolitiche con reazione periostale evidente a livello dei segmenti ossei adiacenti, (Buracco P., 1993).

Fibrosarcoma

Il fibrosarcoma (FBS) è molto raro nel cane, corrisponde al 5% dei tumori primari dell'osso; si sviluppa principalmente nei soggetti anziani di taglia medio-grande, (Goldschmidt and Thrall, 1985; Marconato L., 2005; Buracco P. et al 2007) prediligendo il sesso maschile (Goldschmidt and Thrall, 1985), secondo altri autori non vi è predilezione di sesso (Marconato L., 2005). Può originare a livello della regione midollare delle ossa lunghe, in corrispondenza di metafisi e diafisi, e dal periostio delle ossa piatte. Il 60% si localizza a livello di mandibola, osso mascellare, ossa frontali e nasali, il 30% a livello delle estremità ed il restante 10% a livello ad esempio delle ali dell'ileo. È una neoplasia ad evoluzione molto più lenta rispetto all'OSA e quindi con prognosi più favorevole (Buracco P., 1993).

Deriva da elementi maligni del tessuto connettivo fibroso che producono una matrice collagene neoplastica, ma come per il CDS, non produce matrice osteoide o cartilaginea neoplastica (Goldschmidt and Thrall, 1985). Può essere di natura centrale prendendo origine dal midollo osseo, o periferico originando dal tessuto connettivo periostale, potrebbe essere secondario a FBS che prendono origine dai tessuti molli con successiva invasione delle strutture ossee adiacenti.

Da un punto di vista anatomico-patologico può apparire come una massa solida di colore grigio-biancastro, lobulato, in questo caso è localmente invasivo e distruttivo; oppure appare come una massa molle rossastra necrotica con aree di degenerazione cistica frammiste ad aree emorragiche.

Radiologicamente è possibile osservare vaste zone di lisi ossea, che denunciano l'evoluzione locale altamente aggressiva di questa neoplasia.

La prognosi è legata alla localizzazione più che alla capacità metastatica, è stata riportata l'evidenziazione di metastasi a distanza di un anno dall'escissione chirurgica del tumore (Goldschmidt and Thrall, 1985).

Emangiosarcoma

L'emangiosarcoma (HS) origina dai vasi sanguigni i siti più frequenti di localizzazione nel cane sono rappresentati dalla milza, dal cuore, dal fegato, e dalla cute. L'HS dell'osso è un'evenienza rara, rappresentando il 5% di tutti i tumori primari dell'apparato scheletrico (Hidaka Y. et al, 2006; Goldschmidt and Thrall, 1985). Origina dall'endotelio dei vasi sanguigni dell'osso. Le razze maggiormente a rischio sono i Boxer, i Pastore Tedesco, i Labrador Retriever (Marconato L., 2005). Colpisce soggetti giovani-adulti, con un'età media di 7 anni, senza predilezione di sesso (Goldschmidt and Thrall, 1985). L'omero prossimale, le coste, il femore e le vertebre sono i segmenti ossei più frequentemente colpiti (Alexander J.W. and Patton C.S., 1983). L'HS presenta un alto potere metastatico, soprattutto a livello di cuore, milza e fegato, per cui in questi casi è difficile stabilire se il tumore all'osso sia primario o secondario. Inoltre, bisogna differenziare l'HS dall'OSA teleangectasico, in quanto presentano gli stessi caratteri, eccezion fatta per la matrice osteoide che viene prodotta dall'OSA e non dall'HS.

Radiograficamente in corso di HS, si osserva una massiva distruzione ossea senza reazione periostale, giustificata dall'ischemia regionale, accompagnata spesso da fratture patologiche (Goldschmidt and Thrall, 1985; Buracco et al, 1993).

Clinicamente si manifesta con intenso dolore zoppia e tumefazione dei tessuti molli. Il tumore si espande prossimalmente e distalmente lungo la cavità midollare, supera la corticale ed il periostio coinvolgendo i tessuti molli circostanti (Goldschmidt and Thrall, 1985).

Da un punto di vista anatomo-patologico il segmento osseo interessato dalla neoplasia perde la sua normale architettura ed appare come una massa friabile di colore rosso scuro, molto vascolarizzato. Alcune volte la rete vascolare può non essere ben differenziata e quindi la massa appare in sezione di taglio grigia e solida (Goldschmidt and Thrall, 1985).

La diagnosi definitiva è citologica. Non sempre la biopsia con ago sottile, però, è diagnostica, perché il campione consiste per lo più in cellule del sangue con poche cellule di forma fusiforme caratteristica delle cellule neoplastiche mesenchimali (Hidaka Y. Et al, 2006).

La prognosi è infausta, infatti, a tutt'oggi il trattamento di questa neoplasia non è stato utile per prolungare il periodo di vita dei pazienti. L'amputazione, infatti, risulta palliativa, la vita media di sopravvivenza dei soggetti sottoposti alla chirurgia è risultato di 5 mesi (Hidaka Y. Et al, 2006).

Plasmocitoma (mieloma)

Il plasmocitoma osseo è raro sia nell'uomo che cane, rappresenta un'affezione del S R E. Deriva dalla proliferazione maligna di una singola linea plasmacellulare, in grado di operare una produzione monoclonale di una grande quantità di una specifica immunoglobulina anomala, in genere della linea β o γ . Dall'indagine immunoelettroforetica si è stabilito che nell'uomo si tratta di una IgG e nel cane di una IgA. Sono colpiti soggetti di ogni razza in prevalenza anziani. (Buracco P. et al, 1993). I siti maggiormente interessati sono rappresentati dalle ossa piatte della testa, dalle coste, dalle vertebre, dal bacino, dal femore prossimale e dall'omero (Goldschmidt and Thrall, 1985). Esso può essere *solitario* o *multiplo* e, in riferimento al tessuto osseo, *midollare* o *extramidollare*.

Oltre ai sintomi riscontrabili in corso di neoplasie ossee, quali zoppia, dolore, edema dei tessuti molli circostanti, vi si associano in questo caso: vomito, anoressia, diarrea, letargia, poliuria/polidipsia, anemia, ipergammaglobulinemia e la presenza della proteina Bence-Jones nelle urine, per cui assumono particolare importanza le indagini di laboratorio.

Radiologicamente sono rilevabili, aree di lisi multiple lobulari e a limiti netti, detti "a stampo" o "a macchia di leopardo" con tendenza a convergere, la reazione periostale è minima. La corticale appare assottigliata, erosa negli stadi più avanzati. Sono, talvolta, presenti fratture patologiche.

Da un punto di vista anatomico-patologico, il tessuto neoplastico appare disseminato da aree di lisi contenenti un materiale di colore bruno-rossastro. La prognosi è infausta.

Liposarcoma

Il liposarcoma prende origine dalle cellule adipose della cavità midollare. La localizzazione ossea di questo tumore è molto rara nel cane, nei pochi casi riportati l'origine è a livello della cavità midollare delle ossa lunghe. È localmente distruttivo e determina intensa reazione periostale ed edema dei tessuti molli circostanti.

Da un punto di vista anatomico-patologico si presenta come una massa di colore bianco giallastro. Istologicamente le cellule tumorali presentano numerosi vacuoli all'interno del citoplasma, il nucleo è ovoidale o vescicolare con un numero variabile di figure mitotiche al suo interno. Metastatizza per via linfatica (Goldschmidt and Thrall, 1985).

Linfoma osseo

Il linfoma osseo nel cane è un'evenienza estremamente rara (Lamagna B. et al 2006).

Origina dalla cavità midollare dello scheletro assiale e appendicolare. I soggetti colpiti presentano dolore intenso, ma non determina edema dei tessuti molli circostanti. Possono essere colpiti contemporaneamente più segmenti ossei.

Radiograficamente presenta le stesse caratteristiche del mieloma multiplo associate a fratture patologiche.

In sezione di taglio il linfosarcoma primario presenta distruzione del tessuto osseo sostituito da aree biancastre, mentre nella forma multicentrica il midollo viene sostituito da una massa bianca morbida ed omogenea.

Il linfoma primario evolve velocemente coinvolgendo le strutture linfatiche ed alcuni organi, in particolare fegato e milza (Goldschmidt and Thrall, 1985; Lamagna B. et al 2006).

Tumore a cellule giganti

Il tumore a cellule giganti (GCT), primario dell'osso origina da cellule mesenchimali che si differenziano in fibroblasti e in cellule simili ad osteoclasti. Bisogna prestare molta attenzione nella diagnosi differenziale con l'OSA, in quanto, anche l'OSA ha la capacità di formare cellule giganti, ma il GCT non produce matrice osteiode.

Questa neoplasia risulta estremamente rara nel cane, i pochi casi riportati non sono sufficienti per esprimere con certezza predilezione di sesso età o razza (Goldschmidt and Thrall, 1985).

Radiograficamente si può osservare intensa lisi a livello epifisario con reazione periostale minima (Buracco P. 2008).

La diagnosi è elaborata inizialmente su reperti radiografici che poi vengono confermati dall'esame istopatologico. L'istopatologia mostra uno stroma non vascolarizzato con ampia proliferazione di cellule giganti regolarmente intervallate a cellule ovoidali (Goldschmidt and Thrall, 1985).

Il GCT presenta elevato potere metastatico (Buracco P. 2008).

Il comportamento biologico di questa neoplasia è scarsamente conosciuto in conseguenza della sua rarità (Goldschmidt and Thrall, 1985).

Tumore osseo multilobulare maligno

Il tumore osseo multilobulare maligno è una neoplasia di raro riscontro nel cane (Marconato 2005; Dernell et al, 2007). Origina prevalentemente in ossa formatesi per ossificazione intramembranosa: cresta parietale regione occipitale e temporale (Buracco P. e Morello E., 2007). Per questa neoplasia sono state proposte diverse diciture: condroma rodens, osteocondrosarcoma multilobulare (MLO). Colpisce cani di taglia grande con un peso superiore a 25 Kg, con un'età media di 8 anni, non è stata riscontrata predilezione di sesso e razza (Marconato 2005, Dernell et al, 2007). È considerato un tumore a basso grado di malignità ma non è raro il riscontro di metastasi a seguito delle quali i tempi di sopravvivenza sono di circa 1 anno (Buracco P. e Morello E., 2007; Dernell et al, 2007). I sintomi associati a questo tumore sono dati da disfagia, esoftalmo, dolore nell'aprire la bocca e segni neurologici (Marconato 2005). Radiologicamente ha aspetto lobulato "a pop corn" a margini ben definiti, con aree litiche. I tessuti molli circostanti sono compressi dalla massa tumorale (Marconato 2005). Istologicamente ha aspetto caratteristico trilaminare, con un'area centrale cartilaginea calcificata, da un'area costituita da cellule fusate e, infine una zona periferica di tessuto fibroso. La terapia è chirurgica, prima dell'intervento è necessario un esame TC per meglio definire i margini della lesione, per ridurre l'evenienza di recidive locali. La radioterapia e la chemioterapia necessitano ancora di conferme (Marconato 2005; Dernell et al, 2007).

EZIOPATOGENESI DEI TUMORI OSSEI PRIMARI

A tutt'oggi, sia nell'uomo che nel cane, più che di cause responsabili dell'insorgenza dei tumori ossei, si parla di fattori predisponenti. Le anomalie scheletriche, i corpi estranei, le radiazioni ionizzanti, le molecole oncogene e la componente genetica, sarebbero tutti elementi importanti nel determinismo di queste neoplasie (Luppi et al, 2000).

Le **malformazioni** e le **malattie scheletriche** predispongono all'insorgenza delle neoplasie ossee. Tra le malattie scheletriche che predispongono all'insorgenza delle neoplasie scheletriche vanno annoverate, le osteodistrofie sistemiche e localizzate, quali, ad esempio, nel cane la panosteite eosinofilia poliostotica (Buracco P., 1993).

Bisogna prestare attenzione anche ad una particolare evoluzione delle **fratture** e, soprattutto, a processi di mancata o ritardata unione dei monconi ossei. i traumi ripetuti, e, in particolar modo, quelli che si rendono responsabili di alterazioni dell'accrescimento, potrebbero rappresentare dei fattori predisponenti per la comparsa di tumori ossei, inoltre, vanno ricordate le osteomieliti (LaRue, Withrow, 1989; Egenvall et al., 2007). Alcune forme displastiche benigne congenite, quali l'ostecondromatosi, possono degenerare in forme neoplastiche maligne quali i condrosarcomi nel 5-11% dei casi (Luppi et al., 2000).

I sarcomi possono originare da osso già sede di lesioni benigne, come ad esempio in seguito ad **infarti ossei**. Questi compaiono principalmente in cani di piccola taglia, ma si possono verificare anche in soggetti giovani di peso ridotto, ad esempio, come esito di panosteiti poi clinicamente guarite. I focolai infartuali, monostotici o

poliostotici, si ritrovano principalmente in corrispondenza delle zone più vascolarizzate dell'osso, quindi a livello dell'area metafiso-epifisaria. Lo sviluppo endomidollare e il non coinvolgimento del periostio li rende non dolorosi. Radiologicamente appaiono come aree di aumentata radiopacità, occorrono a causa di una limitata vascolarizzazione, e questo giustificherebbe la maggiore incidenza nei cani di piccola taglia, legata all'ereditarietà, come la necrosi asettica della testa del femore. Le localizzazioni neoplastiche di preferenza sono la tibia prossimale, ma anche il radio e il femore distali (Buracco P., 1993). In letteratura gli Schnauzer nani costituiscono la razza più rappresentata per quanto riguarda lo sviluppo di OSA secondario alla presenza di infarti ossei (Chun et al, 2003).

La presenza di **corpi estranei**, quali impianti metallici, schegge, trapianti ossei, gioca un ruolo importante nell'insorgenza di queste patologie, (Luppi et al, 2000). In letteratura sono riportati casi di sviluppo di OSA in seguito all'uso di impianti metallici, il periodo di intervallo fra l'osteosintesi e l'insorgere della neoplasia si aggira intorno ai 5-6 anni. L'insorgenza di questi sarcomi è stata descritta nell'uomo, nel cane e nel gatto, è dovuta a ritardo della guarigione per complicanze, infezioni del focolaio, allentamento mezzi di fissazione, fenomeni di intolleranza di natura chimica e mal-union, in questi casi la neoplasia colpisce principalmente le diafisi di femore, omero, tibia e radio (Buracco P., 1993). In un lavoro riportato da Murphy ST et al nel 1997, si fa riferimento ad un caso di OSA sviluppatosi dopo sette anni in seguito all'allentamento di un impianto di protesi totale di anca (THA). Altre cause

potrebbero ricercarsi nei fenomeni corrosivi del materiale utilizzato per l'impianto, la cui tossicità deriva dalla composizione dell'impianto stesso.

Negli ultimi anni anche in Medicina Veterinaria la **radioterapia** (RT) dei tumori sta assumendo un ruolo sempre più importante. In alcuni casi, si è osservato l'insorgenza di OSA per inclusione di segmenti ossei nel campo della RT. La RT può essere effettuata con strumentazioni ad ortovoltaggio, che utilizzano raggi meno penetranti e a maggior assorbimento osseo, o a megavoltaggio, che utilizzano raggi più duri e più penetranti ma a minor assorbimento osseo. Le modificazioni a carico dell'osso sono diverse, quali arresto dello sviluppo per distrofia delle cartilagini di accrescimento, modificazioni vascolari e cellulari e osteopenia, seguono, quindi, fratture che solitamente esitano in mal-union, osteoradionecrosi settica, ed evoluzione sarcomatosa. Si è notato che i tumori mesenchimali, come osteosarcoma e fibrosarcoma, si producano dopo erogazione di alte dosi (Buracco P., 1993). La comparsa delle neoplasie ossee, generalmente, si verifica dopo un periodo piuttosto lungo, che risulta essere inversamente proporzionale alla quantità di raggi assorbita. Un lavoro riporta uno studio condotto su due gruppi di pazienti. Al primo gruppo appartengono cani di diverse razze sottoposti a RT trattati per sarcomi ai tessuti molli, successivamente in circa 3anni, 3 degli 87 cani (3,4%) hanno sviluppato OSA. Il secondo gruppo era composto da 67 Beagle da esperimento di 1 anno di età. Questi sono stati a loro volta suddivisi in 3 gruppi. Il primo gruppo di 14 cani è stato trattato con un fascio radiogeno esterno (ERBT) e non ha sviluppato nessuna neoplasia. 1 dei 26 soggetti trattati con RT intraoperatoria (IORT) ha sviluppato OSA. L'incidenza

più alta si è osservata in seguito a irradiazione combinata tra ERBT e IORT, infatti, 7 dei 27 Beagle ha sviluppato OSA. In conclusione si può affermare che l'OSA può essere una grave complicazione della RT, anche se tardiva, e che la cancerogenesi può aumentare significativamente in seguito alla terapia basata su una serie di radiazioni frazionate seguite da una singola dose massiccia di radiazioni (Gillette et al, 1990). E', inoltre, dimostrato che i soggetti più giovani sono più sensibili a questo tipo di radiazioni (Theilen e Madewell, 1987).

In animali da laboratorio si è studiata la capacità di alcuni **virus**, quali ad esempio il polyomavirus e l'SV40, di indurre sarcomi ossei, anche se a tutt'oggi sia nell'uomo che nel cane non ci siano casi acclarati (Buracco P., 1993; Alexander J.W. and Patton C.S., 1983).

In Medicina Umana le **mutazioni genetiche** sono state riconosciute alla base dello sviluppo delle neoplasie, anche in veterinaria sulla scia dell'esperienza in umana, si stanno studiando e valutando i fattori molecolari e genetici che prendono parte allo sviluppo dei tumori. Il gene p53 è un oncosoppressore che regola il ciclo cellulare mediante la codificazione della proteina p53, la quale determina l'arresto del ciclo cellulare e l'apoptosi in seguito a danni non riparati del DNA. In seguito a perdita omozigotica del gene p53 si verifica una'alterata funzionalità della proteina p53 per cui i danni al DNA non vengono riparati, le cellule non vengono indotte in apoptosi, facendo sì che le mutazioni vengano fissate e la cellula procede verso la trasformazione maligna. Le alterazioni di questa proteina sono state notate in un gran varietà di neoplasie nel cane tra cui in corso di OSA (Mendoza et al, 1998; Levine et

al, 2000). Gli indici più alti di p53 sono stati ritrovati ad esempio nel caso degli OSA condroblastici, che sono descritti con un comportamento più maligno, mentre quelli più bassi negli OSA teleangectasici, che in genere hanno un carattere meno aggressivo (Loukopoulos et al, 2003). Mendoza in uno studio del 1998 riporta che su 8 di 21 casi di OSA primario la proteina p53 risultava mutata, sempre nello stesso studio ha dimostrato che la localizzazione ed il tipo di mutazioni della p53 sono praticamente identiche sia nel cane che nell'uomo. Un altro importante oncosoppressore è il gene PTEN (phosphatase and tensin homolog), localizzato sul cromosoma 10p23. Questo gene determina arresto del ciclo cellulare, apoptosi ed inibizione della mobilità cellulare. È stato dimostrato che il gene PTEN subisce delle mutazioni o delle down-regulation in un'alta percentuale di linee cellulari di OS canino e può avere un ruolo importante nella patogenesi della malattia (Levine et al, 2002). Inoltre nella patogenesi dell'OSA sono state segnalate alterazioni dei fattori di crescita delle citochine e di ormoni. Molte cellule tumorali acquistando la capacità di sintetizzare gli stessi fattori di crescita ai quali rispondono. Sia nell'uomo che nel cane si è osservato che numerosi OSA si sviluppano nelle zone di maggiore accrescimento osseo, dove, l'attività mitotica è elevata. Nel cane tali sedi corrispondono ai dischi epifisari soprattutto a livello di radio distale ed omero prossimale. L'elevato numero di OSA che si sviluppano a carico di radio ed omero, soprattutto nelle razze di taglia grande sarebbe da collegare al maggior peso a cui questi segmenti sono sottoposti (Luppi et al, 2000)

SEGNI CLINICI DEI TUMORI OSSEI PRIMARI

Caratteristica delle neoplasie ossee è la rapidità dell'evoluzione e la comparsa di dolore intenso, che rappresenta il primo sintomo. I tumori ossei presentano sintomi variabili dipendenti oltre che dall'aggressività, soprattutto dalla loro localizzazione. La diagnosi clinica precoce di tumore a livello dello scheletro assiale risulta più difficile rispetto ad una neoplasia che colpisce lo scheletro appendicolare. Di tutte le neoplasie ossee il 75-82 % interessa lo scheletro appendicolare, il 18-25% quello assiale (LaRue, Withrow, 1989; Heyman et al., 1992; Goldschmidt, Thrall, 2007). L'OSA colpisce nel 72,8% segmenti ossei quali omero, radio, ulna, femore e tibia, (Thompson e Fugent, 1992). In corso di OSA a livello appendicolare il cane alla prima visita presenta dolore intenso e tumefazione dei tessuti molli circostanti, con edema e congestione, dovuto alla compressione esercitata dalla neoplasia sui vasi linfatici (LaRue, Withrow, 1989), (fig 7).



*Fig -7 Rottweiler maschio 11 anni
presentazione clinica di OSA omero
prossimale.*

La zoppia è, nelle fasi iniziali, lieve ed intermittente ma si aggrava rapidamente. Con il passare del tempo si osserva amiotrofia dell'arto colpito in seguito al disuso dell'arto o a causa della compressione nervosa esercitata dalla massa tumorale. In casi gravi si può osservare linfoadenomegalia dei linfonodi tributari. Il proprietario solitamente riferisce di precedenti terapie con antinfiammatori ed analgesici che non sono riusciti a contrastare il dolore intenso o che hanno dato solo risultati parziali e transitori. All'anamnesi, inoltre, il proprietario può riferire il manifestarsi della zoppia, in seguito ad un lieve trauma. Le lesioni inveterate possono essere accompagnate da fratture patologiche (fig 8), o essere il primo sintomo in caso di HS appendicolare (Buracco P., 1993).



fig 8-Rottweiler maschio 8 anni aspetto clinico di OSA tibia distale associato a frattura patologica.

Il 18-25% delle neoplasie ossee colpisce lo scheletro assiale. Le neoplasie ossee costali, della volta cranica, dell'arco zigomatico e della mascella possono manifestarsi con aumento di dimensioni del segmento osseo considerato anche se non

dolente, (Luppi et al, 2000; Buracco P.,1993). Alcuni sintomi possono essere collegati al distretto osseo colpito, ad esempio, in corso di neoplasia ossea a carico delle ossa del bacino può osservarsi costipazione, tenesmo ed emissione di feci nastriformi (fig 9).

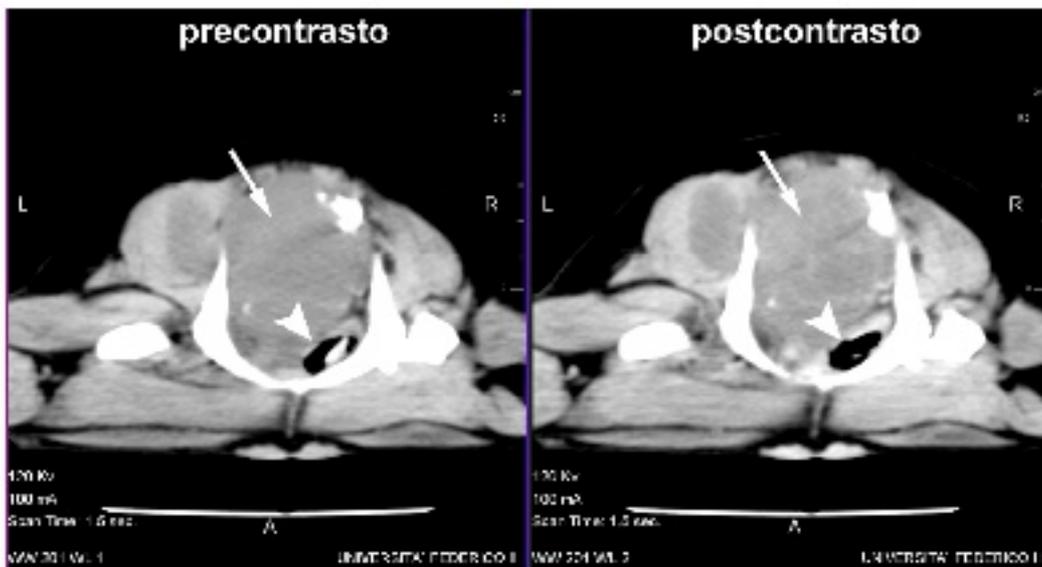


Fig. 9 - Fibrosarcoma. Scansione TC, pre e postcontrasto, portata a livello di S2: è evidente un'estesa lisi del sacro (freccie); il retto (punte di freccia) risulta spostato a destra e schiacciato sul pavimento del canale pelvico.

Sintomi respiratori sono riscontrabili in corso di neoplasie ossee a carico dei seni e delle cavità nasali, associate ad epistassi che può essere mono o bilaterale (Luppi et al, 2000).

Nei casi più gravi i pazienti possono presentarsi alla prima visita con metastasi polmonari acclerate, associate a sintomi quali febbre, abbattimento del sensorio e dispnea.

DIAGNOSI DEI TUMORI OSSEI PRIMARI

La visita clinica e l'anamnesi permettono, in genere, di formulare una diagnosi di sospetto tumore osseo. Il sospetto va confermato con le tecniche di Diagnostica per Immagini, che per questo svolgono ruolo cruciale sia per la diagnosi sia per la stadiazione sia, infine, per esprimere la prognosi e programmare un'eventuale terapia. La diagnosi ottenuta con le tecniche di Imaging va, comunque, confermata da esami cito-istopatologici effettuati su prelievi ottenuti mediante biopsia o ago-aspirazione. Alle tecniche di Diagnostica per Immagini verrà dedicato uno dei prossimi capitoli, mentre, nel presente vengono presentate le tecniche di laboratorio e, soprattutto, gli esami citologici ed istologici e le modalità di prelievo dei campioni di cellule o di tessuto.

Esami di laboratorio

Le analisi del sangue possono evidenziare un aumento della fosfatasi alcalina totale (TALP) che è secondario ad un aumento dell'isoenzima osseo (BALP). L'aumento di BALP può essere associato alla guarigione di fratture, ma anche alla presenza di neoplasia ossea primitiva (Marconato L. 2005). L'OSA osteoblastico presenta ALP più basse rispetto a quello poco differenziato, in quanto questo indice riflette il grado di differenziazione osteogenico delle cellule. Le cellule neoplastiche presenti in corso di OSA sono poco differenziate, questo giustifica gli alti livelli delle ALP (Luppi et al 2000). Si è notato sia nell'uomo sia nel cane, che nei primi quaranta successivi all'intervento chirurgico il livello di ALP si riduce considerevolmente (Ehrhart N. et al, 1998). Oltre all'aumento delle BALP, in corso di neoplasia ossea i pazienti presentano, anemia, leucocitosi, iperglobulinemia e ipoalbuminemia (Cheli, 1969).

Esame citologico

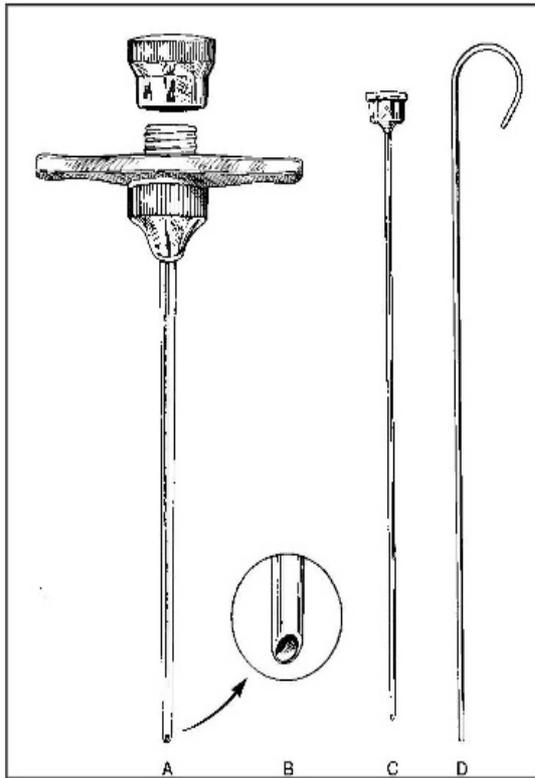
L'esame citologico, non coadiuvato da esame bioptico non sempre consente di giungere ad una diagnosi definitiva (Dernell et al, 2007). Il campione citologico si ottiene mediante aspirazione con ago sottile (*fine needle aspiration*, FNA) (Buracco P., 2007). La FNA è ben tollerata dai pazienti rispetto ad un esame bioptico, ed è meno invasiva non essendo necessaria la narcosi, inoltre permette una lettura più veloce del campione in quanto quest'ultimo non necessita di fissazione. In letteratura sono riportati pareri contrastanti sulla sensibilità e specificità di questo esame. Secondo alcuni autori la specificità della citologia in corso di OSA è del 40-50% e quindi l'esame deve essere associato ad esame istologico (Reinhardt et al, 2005; Buracco P., 2007). Secondo altri autori se la FNA è coadiuvata da esame ecografico il prelievo ottenuto nel 70% dei casi è diagnostico (Britt et al., 2007). I campioni citologici vengono essiccati e colorati con metodo May-Grünwald-Giemsa, successivamente vengono esaminati. Nel campione sono presenti osteoblasti, fibroblasti, osteoclasti oltre che cellule batteriche etc,. Gli osteoblasti con caratteri citologici di malignità presentano: confini poco definiti, citoplasma di colore che va dal grigio-rosso all'azzurro, poco basofilo, evidenti granulazioni eosinofile, rapporto nucleo citoplasma diminuito nuclei di color grigio-rosso-azzurro, più di due nucleoli, cromatina addensata (Reinhardt et al, 2005). L'esame citologico permette anche di osservare gruppi di cellule immersi in una matrice eosinofila che corrisponde alla matrice osteoide (Ménard M. et al, 1986).

Biopsia

La conferma diagnostica definitiva di neoplasia ossea, di solito, si ottiene mediante esame istopatologico di un campione di tessuto prelevato con biopsia. I risultati di una biopsia ossea possono orientare l'approccio terapeutico. La biopsia ossea può essere eseguita mediante due metodiche, la biopsia mediante ago e la biopsia incisionale chirurgica. In entrambi i casi l'esame va condotto in assoluta sterilità previa tricotomia della parte e disinfezione per evitare complicanze settiche dovute alla manovra.

La *biopsia mediante ago* prevede l'utilizzo di diversi tipi di ago, di dimensioni e diametri variabili. I più utilizzati sono l'ago da biopsia di tipo Jamshidi e il trapano di Michelle: ambedue, se usati in maniera corretta permettono di prelevare un campione adeguato per la diagnosi riducendo al minimo le complicanze post chirurgiche.

L'ago di tipo Jamshidi presenta dimensioni variabili ma i più utilizzati per le biopsie ossee sono quelli da 8 e 11 G. I vantaggi della biopsia ossea con ago di tipo Jamshidi sono dati dalle piccole dimensioni della cannula dell'ago, che permette un'incisione cutanea molto piccola e quindi, con minimi traumi ai tessuti molli e ridotte possibilità di emorragie. Naturalmente, anche la lesione ossea è di piccole dimensioni. Tutto ciò rende meno probabile le fratture da biopsia rispetto a quelle provocate con il trapano di Michelle. L'ago di Jamshidi possiede un mandrino che si avvita all'estremità prossimale dell'ago e che facilita il passaggio attraverso i tessuti molli (fig 10).



*Fig 10- Strumento da biopsia tipo Jamshidi. **A** cannula e tappo avvitabile. **B** Punta affusolata che permette la raccolta del campione. **C** Mandrino appuntito che permette l'avanzamento della cannula attraverso i tessuti molli. **D** Specillo per far uscire il campione dalla base della cannula. (da Powers et al, 1998).*

La punta affusolata permette la raccolta del campione nel corpo dell'ago evitando i movimenti in avanti e indietro necessari per la raccolta del campione come quando si usa il trapano di Michelle. L'uscita del campione avviene dalla parte prossimale dell'ago in quanto, l'uscita dalla punta affusolata gli determinerebbe danni da compressione al campione, a tale scopo insieme all'ago viene fornito anche uno specillo (Ehrhart et al, 2001) (fig 11). Le biopsie vanno effettuate a livello della giunzione tra tessuto neoplastico e tessuto normale, anche se nel tessuto osseo il materiale diagnostico si riscontra in prevalenza al centro della lesione neoplastica. I campioni così raccolti contengono anche materiale necrotico ma questo non sembra interferire con la diagnosi (Ehrhart et al, 2001).

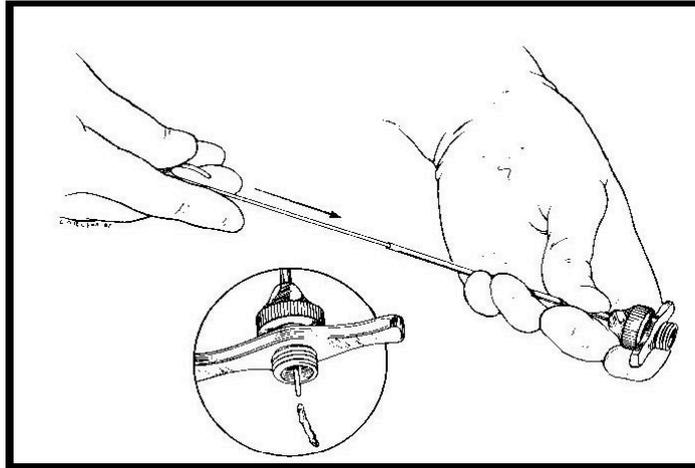
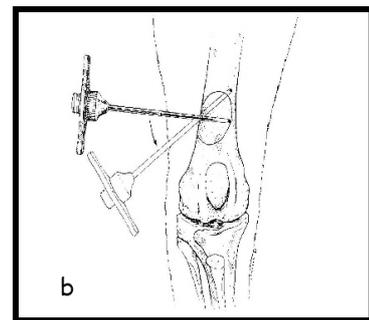
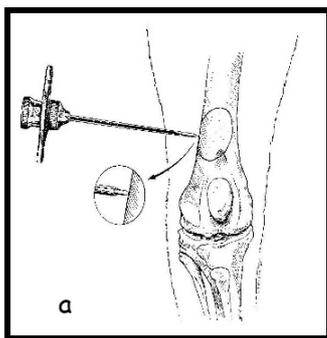


fig 11-Lo specillo è inserito dall'estremità distale della cannula, ed il campione viene fatto uscire dalla base della cannula (riquadro) (da Ehrhart et al, 2001).

La *tecnica chirurgica*, prevede che l'area da sottoporre a prelievo venga adeguatamente preparata. Si esegue una incisione cutanea di 1-2mm, si inserisce la cannula dell'ago Jamshidi con il mandrino. Raggiunto l'osso e valutata la giusta posizione dell'ago viene rimosso il mandrino (fig. 12 a-b). mediante un movimento di rotazione ed imprimendo una lieve pressione, si penetra nella corticale. La cannula procede nella cavità midollare evitando che raggiunga la corticale del lato opposto.



*fig. 12 a- Con il mandrino in posizione si fa avanzare la cannula attraverso i tessuti molli, fino a quando non viene raggiunto l'osso, la cannula dovrebbe puntare verso il centro del tumore.
fig 12 b- Dopo aver rimosso il mandrino, si fa avanzare l'ago nella corticale dell'osso compiendo movimenti di rotazione ed una modica pressione. La cannula viene fatta avanzare fino alla corticale della parte opposta e poi ritirata. Questa procedura si ripete con la cannula orientata verso la periferia della lesione (da Ehrhart et al, 2001).*

È consigliabile prelevare più campioni. Se il centro della lesione dovesse essere morbido la cannula può essere orientata verso la periferia. Successivamente alla biopsia può essere richiesta la sutura cutanea e nelle biopsie a livello degli arti può essere necessario eseguire un bendaggio. I campioni bioptici devono essere inseriti in una soluzione tampone al 10% di formalina il più presto possibile per evitare la disidratazione (Ehrhart et al, 2001).

Si può eseguire anche l'esame citologico per impronta della carota bioptica sul vetrino.

È necessario rimuovere tutta l'area interessata dalla biopsia nel successivo intervento chirurgico terapeutico (Buracco P. 2008).

In letteratura sono riportati studi che prevedono la *biopsia e la FNA associate a tecnica di Diagnostica per Immagini quali l'ecografia (US) e la TC* (Samii VF et al 1999; Vignoli M. et al 2004; Reinhardt S. et al 2005; Britt T et al 2007). L'US non è un esame routinario per lo studio del tessuto osseo, per la quasi totale riflessione degli ultrasuoni a livello dell'interfaccia tessuti molli-periostio/tessuto osseo mineralizzato. Quando, però, è presente lisi della corticale, come in corso di neoplasia ossea, essa può servire da finestra acustica attraverso la quale è possibile l'esecuzione dell'esame ecografico di aspirazione ad ago sottile eco-assistita (Samii VF et al 1999). La US-FNA risulta la tecnica più conveniente (Britt T et al 2007). In letteratura umana e veterinaria vengono riportate altre tecniche di Imaging utilizzate per effettuare biopsie e FNA, quali la Fluoroscopia e la Risonanza Magnetica (RM). Con la fluoroscopia il prelievo del campione è in real-time, ma non è l'ideale a causa della

radioesposizione, della mancata visualizzazione dei tessuti molli circostanti nonché della visualizzazione planare delle strutture scheletriche. Nonostante ciò, gli Autori che l'hanno utilizzata riportano che solo in due casi su dodici il prelievo non è risultato diagnostico (Ahrar, K. et al 2004). La RM è eccellente per evidenziare i tessuti molli associati al tumore, e permette di palesare un'interfaccia netta tra tessuto normale e patologico all'interno del canale midollare (Ahrar, K. et al 2004). Questa tecnica presenta elevati costi e non è facilmente disponibile nella pratica veterinaria (Britt T et al 2007). L'esame TC offre un'ottima risoluzione di contrasto tra i tessuti duri e quelli molli e, grazie all'utilizzo di mezzi di contrasto, anche tra i tessuti molli. Sebbene la TC non permetta di eseguire il prelievo in real-time, è possibile, tuttavia, seguire passo passo le manovre di introduzione, di prelievo e di controllo post-esecuzione (Vignoli M. et al 2004). In uno studio condotto da Vignoli et al nel 2004 la TC-FNA è risultata diagnostica nell'83% dei casi, mentre la biopsia TC guidata ha permesso nel 100% dei casi di effettuare un prelievo diagnostico (fig 13 -14).



Fig. 13 – Biopsia TC-guidata mediante ago Jamshidi (mieloma T2).

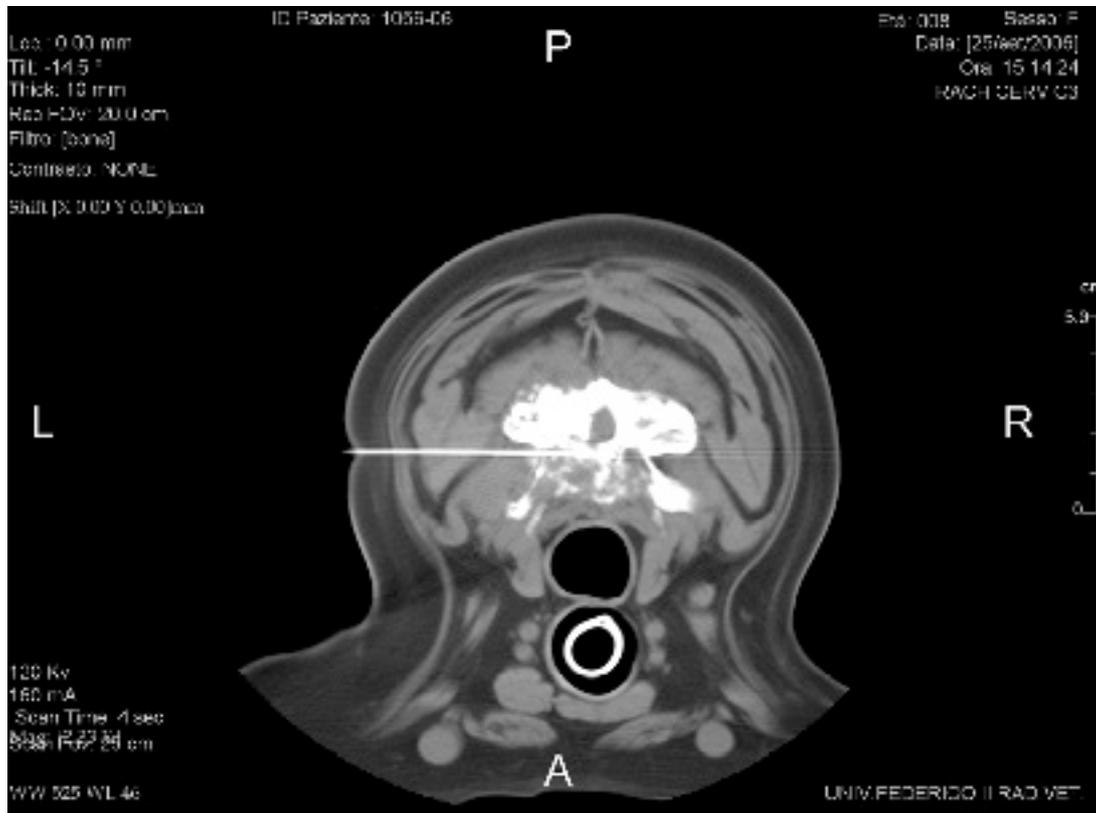


Fig. 14 - Ago-aspirazione TC guidata mediante ago-spinale (osteosarcoma di C3).

STADIAZIONE E PROGnosi DEI TUMORI OSSEI

Per la stadiazione delle neoplasie in generale, e quindi anche di quelle scheletriche, si utilizza il sistema TNM (tab. 2) proposto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Con questo sistema si considerano tre categorie la categoria T che considera l'estensione del tumore primario, la categoria N che considera il coinvolgimento linfonodale e la categoria M che valuta la presenza o l'assenza di metastasi. Nelle neoplasie ossee vengono considerate solo la categoria T, basata sull'esame clinico, radiografico e chirurgico-patologico, e la categoria M, basata sull'esame chirurgico-patologico e sugli esami di Diagnostica per Immagini del torace. La categoria N non viene considerata dato il raro coinvolgimento linfonodale in corso di tali neoplasie (Luppi et al 2000).

Oltre al sistema TNM (tab. 2) esiste un altro sistema di stadiazione dei tumori ossei il Surgical Staging System (SSS) (tab 3).

| | |
|--|--|
| Tumore primario | |
| T0 | Non si evidenzia la neoplasia |
| T1 | Tumore confinato tra midollare e corticale |
| T2 | Tumore che si spinge oltre il periostio |
| Linfonodi | |
| Non vengono considerati in quanto coinvolti solo nel 5% dei casi | |
| Metastasi | |
| M0 | Non si evidenziano metastasi |
| M1 | Metastasi presenti |

Tab 2- Stadiazione TNM dei tumori ossei primari., *TNM Classification of Tumors in Domestic Animals WHO, Geneva, 1980,(da Buracco P. 2008, modificato)*

| | |
|------------------------------|---|
| Grado istologico | |
| G1 | Basso grado di malignità istologica |
| G2 | Alto grado di malignità istologica |
| Valutazione anatomica | |
| T1 o A | Intraosseo o intracompartimentale |
| T2 o B | Extraosseo o extracompartimentale coinvolgente anche la corticale |
| Metastasi | |
| M0 | Metastasi non presenti |
| M1 | Metastasi presenti a livello regionale o diffuse |
| Stadi | |
| I stadio G1-T1-M0 | Basso grado di malignità, senza metastasi, intraosseo o extraosseo. |
| II stadio G2-T1(T2)-M0 | Alto grado di malignità, senza metastasi, intraosseo o extraosseo. |
| III stadio G1(G2)-T1(T2)-M1 | Alto o basso grado di malignità, con metastasi regionali e non, intraosseo o extraosseo |

Tab 3 Classificazione dei tumori ossei secondo Surgical Staging System (SSS). (da Buracco P. 2008 modificato).

Questi sistemi offrono al clinico un valido ausilio nella valutazione degli aspetti terapeutici e prognostici dei tumori ossei.

Per emettere una prognosi favorevole o meno bisogna considerare diversi fattori:

- Età: si è visto che soggetti di età inferiore ai cinque anni hanno una sopravvivenza inferiore rispetto a soggetti più anziani (Spodnick GJ et al, 1992);

- Localizzazione: OSA localizzati a livello degli arti anteriori presentano prognosi meno favorevole;
- Fosfatasi alcalina totale (TALP) e quella specifica dell'osso (BALP): Elevati livelli di TALP e BALB è indice di prognosi non favorevole.
- Metastasi: sono indice sicuramente non favorevole, rendendo inutile qualsiasi tipo di chirurgia e terapia se non quella palliativa;
- Grado istologico;
- Chirurgia e chemioterapia: soggetti sottoposti a chirurgia coadiuvata dalla chemioterapia presentano tempi di sopravvivenza maggiori rispetto a soggetti sottoposti solo all'una o all'altra terapia.

TERAPIA

La terapia dei tumori ossei prevede un trattamento multimodale, cioè, la chirurgia associata a chemioterapia o radioterapia.

Il trattamento chirurgico, delle neoplasie a carico dello scheletro appendicolare, prevede l'amputazione o la resezione del tumore con salvataggio dell'arto. I tumori mascellari o mandibolari si trattano con maxillectomie e mandibulectomie rispettivamente. Per le lesioni neoplastiche a carico delle coste la chirurgia si esegue con resezione *en bloc*, stessa tecnica va utilizzata anche in corso di tumori spinali (Fossum T. H. et al, 1999) (tab. 4).

| Neoplasia | Trattamento | Prognosi |
|--|---|---|
| <i>OSA Scheletro appendicolare</i> | Amputazione con chemioterapia Salvataggio dell'arto con chemioterapia Radioterapia palliativa per il dolore osseo | Tempo di sopravvivenza con la sola amputazione 12-16 settimane, con salvataggio dell'arto o amputazione con chemioterapia 300-400 giorni. |
| <i>OSA Scheletro assiale</i> | Resezione locale del tumore associata a chemioterapia o radioterapia per evitare recidive locali. | Il tempo di sopravvivenza è di circa 22 settimane, la sopravvivenza ad 1 anno è il 26,3%, la recidiva locale si riscontra nel 66,7%. |
| <i>Fibrosarcoma</i> | Amputazione, l'efficacia della chemioterapia non è stata provata. In casi selezionati salvataggio dell'arto. | Prognosi infausta, anche se l'escissione completa dei tumori di basso grado sembra essere curativa |
| <i>Condrosarcoma</i> | Amputazione anche in questo caso l'efficacia della chemioterapia non è provata | Può essere buona dopo amputazione o resezione della lesione. |
| <i>Emangiosarcoma</i> | Amputazione, l'efficacia della chemioterapia non è provata. Salvataggio dell'arto in casi selezionati. | Prognosi infausta a causa del multiplo coinvolgimento degli organi, tempo medio di sopravvivenza circa 5 mesi. |
| <i>Tumore a cellule giganti</i> | Amputazione | Prognosi infausta |
| <i>Liposarcoma</i> | Amputazione o resezione locale | Prognosi infausta |

Tabella 4- Tumori ossei maligni del cane (da Fossum modificato).

Terapia non conservativa

L'amputazione o la disarticolazione dell'arto è il trattamento di scelta per il controllo locale del tumore, per evitare fratture patologiche, per migliorare la qualità di vita eliminando il dolore e per evitare metastasi intramidollari (Marconato L., 2005). La chirurgia se non associata alla chemioterapia risulta un trattamento palliativo, infatti, il 90% dei soggetti trattati esclusivamente con la chirurgia muore entro 5 mesi per metastasi polmonari, già presenti a livello subclinico al momento della prima visita. Un cane su cinque oltrepassa i due anni di sopravvivenza se alla chirurgia viene associata la chemioterapia (Buracco P. e Morello E, 2007)

Per tutti i sarcomi ossei appendicolari la terapia non conservativa prevede l'amputazione dell'arto, per disarticolazione coxo-femorale nel caso di tumori localizzati all'arto posteriore, in corso di neoplasie localizzate all'arto anteriore bisogna eseguire il distacco dal tronco a partire dalla scapola, per i sarcomi della testa del femore va associata l'emipelvectomy, cioè, disarticolazione coxo-femorale con acetabulectomia in blocco (Buracco P. et al, 2007; Marconato L., 2005). In ogni caso l'amputazione di un arto va eseguita previa accurata anamnesi per escludere patologie neurologiche e ortopediche concomitanti (Straw et al 1996; Marconato L., 2005; Buracco P. et al, 2007).La scelta del chirurgo di amputare deve basarsi:

- Sull'esame obiettivo generale, per determinare le condizioni generali del soggetto;
- sull'esame obiettivo particolare: per la valutazione delle condizioni dell'apparato muscolo-scheletrico;

- sulla Diagnostica per Immagini: per valutare il sito della lesione con esame radiografico nelle due proiezioni ortogonali medio-laterale (ML) e cranio-caudale (CrCd). Per l'esclusione delle metastasi, va eseguito l'esame radiografico del torace nelle due proiezioni latero-laterali (LL sn e dx) e in caso di necessità la ventro-dorsale (VD) o la dorso-ventrale (DV), e l'esame ecografico dell'addome. Se è possibile la scintigrafia ossea e l'esame TC.
- Sulla valutazione del profilo emato-biochimico completo;
- Sulla valutazione dei linfonodi per l'eventuale disseminazione metastatica.

L'amputazione è la tecnica migliore di eradicazione completa del tumore. Questa metodica deve essere eseguita in modo da assicurare la completa rimozione del tumore. Infatti, c'è la possibilità del verificarsi di recidive locali, in particolar modo a carico dell'omero e del femore. Per ovviare a questo problema bisogna lasciare ampi margini dei tessuti molli, almeno 3 cm, durante la chirurgia (Berg J., 1996). Si è visto che anche gli animali pesanti riprendono la normale deambulazione e svolgono normalmente le loro principali funzioni sia in seguito ad amputazione di un arto anteriore sia di un posteriore. Nel caso in cui le metastasi siano presenti alla prima visita o si manifestino successivamente all'intervento, e sono incompatibili con una qualità di vita accettabile per i pazienti, questi vengono sottoposti ad eutanasia. I soggetti sottoposti a intervento associata a chemioterapia e/o radioterapia, godono di ottima salute fino a quando le metastasi non si rendono clinicamente manifeste.

Terapia conservativa

In alternativa all'amputazione sono state messe a punto nuove tecniche chirurgiche conservative, che permettono il salvataggio dell'arto o limb sparing. I pazienti in cui viene preferita la terapia conservativa, sono soggetti con pregresse patologie ortopediche o neurologiche, animali obesi, o comunque pazienti in cui la deambulazione su tre arti risulti particolarmente difficile se non impossibile, in ultimo soggetti i cui proprietari non accettino l'amputazione.

La preparazione preoperatoria del paziente è sovrapponibile a quella che si esegue in caso di amputazione, anche se con il salvataggio dell'arto si devono attentamente definire i margini del tumore per evitare recidive locali. A questo scopo sono fondamentali le misurazioni che vengono eseguite su radiografie, anche se l'esame radiografico sottostima la lesione secondo alcuni autori del 30% (Dernell, 2005; Marconato L. 2005), e secondo altri, addirittura del 60% (Lamb C.R. et al 1990). L'osteotomia va eseguita a 4 cm dal limite radiografico del tumore (Buracco P. et al, 2007). La scintigrafia ossea sovrastima i margini della lesione del 30% (Lamb C.R. et al, 1990; Buracco P. et al, 2007). Altre tecniche di imaging utilizzate sono la TC e la RM.

Le tecniche di limb sparing maggiormente utilizzate sono:

- *Scapulectomia*, questa può essere parziale fino ai due terzi prossimali o totale, la deambulazione in questo caso è discreta (Buracco P. et al, 2007).
- *Ulnectomia*, questa è consigliata nella maggior parte degli OSA dell'ulna poiché sono tumori molto litici, con notevole invasione dei tessuti molli. È

necessaria in questo caso la valutazione mediante TC o RM (Buracco P. et al, 2007).

- Sostituzione del tumore escisso *en bloc* con innesto corticale allogenico congelato, o con lo stesso tumore previa pasteurizzazione a 65°C per 40 min in soluzione fisiologica. Questa tecnica è utilizzata solo in caso di neoplasia del radio distale, per ragioni di funzionalità, e sfrutta la capacità osteoinduttiva dell'innesto impiantato. L'innesto è solidarizzato ai monconi prossimale e distale mediante placca a compressione dinamica secondo la tecnica AO/ASIF cui segue l'artrodesi carpica. L'osteotomia del radio prossimale associata a quella dell'ulna per evitare recidive locali, e non deve essere superata la metà della lunghezza dell'osso per evitare problemi legati alla stabilità.
- *Bone transport osteogenesis*, questa tecnica prevede la ricostruzione della parte rimossa mediante distrazione progressiva di un segmento osseo "ascensore" creato dopo corticotomia sul moncone residuo dell'ospite, tramite apparato Ilizarov modificato (Buracco P. et al, 2007).

La limb sparing mediante innesti ossei che siano essi omologhi o autologhi, non è scevra da effetti collaterali. Nel 50% dei casi si assiste al verificarsi d'infezioni e fistole ricorrenti, che possono essere controllate con somministrazione periodica di antibiotici. A volte le infezioni sono gravi tali da richiedere la rimozione dell'impianto, in questi casi o si procede con l'amputazione o con l'applicazione di un nuovo impianto Ilizarov. Si è notato che i cani che sviluppano infezioni sopravvivono più a lungo, forse per la stimolazione del sistema immunitario (Buracco

P. et al, 2007). Le recidive locali si aggirano intorno al 26-28%, la causa primaria è la microinvasione dei tessuti molli o del segmento osseo adiacente ad esempio radio e ulna (Buracco P. e Morello E, 2007). Si può procedere con la chemioterapia intracavitaria, infatti, è possibile inserire nella breccia operatoria, impianti di polimeri biodegradabili dell'acido polilattico contenente l'8% cisplatino (OPLA-Pt), che permette di ridurre le recidive locali del 17% (Withrow SJ et al, 2004; Marconato L. 2005; Buracco P. et al, 2007). Non si sono riscontrate recidive in seguito ad innesti ossei pateurizzati, questo può essere dovuto al trattamento termico associato alla devascularizzazione conseguente alla rimozione del tumore, che quindi neutralizza tutte le cellule tumorali (Buracco P. et al, 2007).

Per la terapia chirurgica delle neoplasie a livello dello scheletro assiale pone non pochi problemi di tecnica chirurgica e di radicalità dell'intervento. Per i tumori costali si esegue l'escissione del tumore *en bloc* con la resezione di massimo sei segmenti costali, con la rimozione anche dei tessuti molli adiacenti, la ricostruzione è operata mediante reti di prolene, omento e flap muscolari, ovemai le coste resecate siano le più caudali si esegue l'avanzamento del diaframma (Buracco P. e Morello E, 2007). I tumori vertebrali richiedono la decompressione, sono scarsi i casi riportati in letteratura di vertebrectomia. Per quanto riguarda le neoplasie a livello cranico la mandibulectomia da buoni risultati, in considerazione anche del basso potere metastatico di tale neoplasia ossea (Marconato L. 2005).

Radiochirurgia

In letteratura è riportato un lavoro sull'uso della radiochirurgia (stereotatic radiosurgery) per il trattamento dell'OSA appendicolare del cane, la radiochirurgia è una tecnica di comunemente impiegata in medicina umana in ambito neurochirurgico. Lo studio è stato condotto su undici cani, cinque dei quali trattati solo con la radiochirurgia, e sei in cui alla radiochirurgia veniva associata la chemioterapia, in tutti i soggetti l'OSA era localizzato ai segmenti distali delle ossa lunghe che presentavano una ridotta distruzione ossea. La radiochirurgia prevede un unico trattamento con una singola dose radiante, attraverso l'uso di fasci multipli diretti sull'osso interessato, ciò permette di ottenere un danno del tessuto neoplastico pari all'exeresi chirurgica del tumore. La media di sopravvivenza è stata di 363 giorni con un range tra 145 e 763 giorni, la funzionalità dell'arto è risultata eccellente. Anche questa tecnica non è scevra da effetti collaterali, infatti, si è notata la tendenza a fratture patologica dopo 5,8 mesi dal trattamento. La radiochirurgia è risultata una tecnica valida, soprattutto se in associazione alla chemioterapia (Farese et al, 2004).

Chemioterapia

La chemioterapia rallenta la comparsa di metastasi, prolungando i tempi di sopravvivenza del paziente. La somministrazione dei farmaci chemioterapici deve iniziare subito dopo l'intervento chirurgico, quando le micrometastasi aumentano il loro tasso proliferativo, essendo più chemiosensibili. Il fibrosarcoma, l'emangiosarcoma e il condrosarcoma dell'osso, presentano tutti potere metastatico ma a tutt'oggi non ci sono informazioni circa la sensibilità di questi rari tumori alla chemioterapia. Invece, l'OSA da oltre 10 anni è risultato essere il tumore maggiormente responsivo alla chemioterapia (Berg J. 1996). Circa il 90-95% dei soggetti presentano metastasi occulte al momento della diagnosi (MacEwen G. E. and Kurzman D. I., 1996; Chun et al., 2005). Il fine ultimo del trattamento chemioterapico è il controllo della malattia metastatica, senza la quale i tempi di sopravvivenza con il solo trattamento chirurgico sono ridotti a 19,8 settimane, e solo il 2% dei pazienti raggiunge i due anni (Spodnick et al, 1992). I farmaci maggiormente utilizzati come chemioterapici in corso di neoplasie ossee, sono il *cisplatino*, che è uno dei farmaci più utilizzati in oncologia. Questo può essere utilizzato da solo o in combinazione con la *doxorubicina cloridrato*. La doxorubicina è un antibiotico che viene utilizzato in oncologia in molte forme tumorali, questa può essere utilizzata da sola o in associazione al cisplatino. Altri farmaci sono il *carboplatino* che viene utilizzato al posto del cisplatino in soggetti con pregresse patologie cardiache e renali. Il protocollo chemioterapico più utilizzato è l'associazione tra cisplatino e doxorubicina (tabella 5). Alcuni autori prevedono come

protocollo l'associazione di cisplatino e doxorubicina in quattro cicli ogni 21 giorni.

Ogni ciclo viene così suddiviso:

- Giorno 1 (II giorno postoperatorio o comunque entro 10 giorni): 50 mg/m² di cisplatino, infusione di liquidi, 17 ml/Kg/ora prima e dopo la somministrazione ev del farmaco in 40 min., butorfanolo, metoclopramide.
- Giorno 2: 15 mg/m² di doxorubicina ev in 40 min.
- Giorno 10: controllo dell'emocromo e della funzione renale (Buracco P. et al, 2007).

| Protocollo | Risultato |
|---|---|
| Straw, 1991 Cisplatino: 70 mg/m ² , 2 cicli ogni 3 settimane | Sopravvivenza :38-43% 1 anno 16-18% 2 anni |
| Berg, 1992 Cisplatino: 60 mg/m ² , 1-6 cicli ogni 3 settimane | Sopravvivenza: 45,5% 1 anno 20,9% 2 anni |
| Berg, 1995 Doxorubicina: 30 mg/m ² , 5 cicli ogni 2 settimane | Sopravvivenza: 50,5% 1 anno 9,7% 2 anni |
| Mauldin, 1998 Cisplatino 60 mg/m ² e Doxorubicina 30 mg/m ² alternati, ogni 21 gg 2 cicli | Sopravvivenza: 37% 1 anno |
| Chun 2001 Combinazione Cisplatino (50 mg/m ² giorno1) /Doxorubicina (15 mg/m ² giorno 2), 4 cicli uno ogni 3 settimane | Sopravvivenza: 67% 1 anno 25% 2 anni |
| Kent, 2004 Carboplatino (300mg/m ²) e doxorubicina (30 mg/m ²) alternati ogni 21 gg, 3 cicli | Sopravvivenza: 48% 1 anno 18% 2 anni Sopravvivenza media 300gg; 153-487 gg |
| Bailey, 2003 Combinazione carboplatino (175 mg/m ² giorno1)/ Doxorubicina (15 mg/m ² giorno 2), 4 cicli 1 ogni 3 settimane | Periodo libero da malattia, mediana 195 gg; 111-228 gg Sopravvivenza mediana: 235 gg; 150-283 gg |
| Chun, 2005 Combinazione Cisplatino (50 mg/m ² giorno1) /Doxorubicina (15 mg/m ² giorno 2), 4 cicli, uno ogni 3 settimane | Sopravvivenza 40% 1 anno Sopravvivenza su tutti i soggetti, mediana 300 gg Sopravvivenza in 16 su 35 (che hanno concluso i 4 cicli), mediana 540gg |
| Bergman, 1996 Carboplatino (300mg/m ² ogni 3 settimane, fino a 4 cicli) | Periodo libero da malattia mediano di 257 gg, 31,2% cani liberi da malattia a 1 anno sopravvivenza mediana: 321 gg, 35,4% dei cani vivi a 1 anno |

Tab 5- Confronto tra alcuni protocolli chemioterapici "storici" per l' osteosarcoma canino (da Buracco et al 2007)

Terapia palliativa

La radioterapia palliativa, può essere utile nei casi non aggredibili chirurgicamente come per i sarcomi assiali, o in caso di patologie ortopediche e neurologiche, o quando i proprietari sono riluttanti ad accettare qualsiasi trattamento chirurgico o medico. La radioterapia può essere utilizzata in associazione alla chemioterapia, mentre quest'ultima viene impiegata per la prevenzione o il trattamento delle lesioni metastatiche, la radioterapia in un'unica dose elevata è utilizzata per alleviare il dolore del paziente (Buracco P. et al 2007; Marconato L. 2005). In un lavoro retrospettivo Ramirez III et, al, hanno dimostrato la remissione del dolore con un miglioramento della funzionalità dell'arto in 70 dei 95 soggetti (74%), con diagnosi istologica di OSA, trattati con radioterapia palliativa, per un periodo di 73 giorni (Ramirez III et al 1999). L'irradiazione è controindicata qualora si voglia procedere con la chirurgia conservativa, per l'effetto inibente l'osteogenesi della radioterapia (Buracco P. et al 2007).

Terapia medica palliativa

La terapia farmacologica palliativa per ridurre il dolore può essere utile nei casi terminali e nei casi in cui il proprietario rifiuti qualsiasi altro trattamento. I farmaci più utilizzati sono gli antinfiammatori non steroidei (FANS), valutandone la tossicità a livello gastrointestinale, per cui vengono associati a farmaci gastroprotettori. Non bisogna combinare questi farmaci con corticosteroidi per evitare complicanze quali ulcere gastriche (Dernell et al, 2007). Nel caso in cui non fosse possibile controllare il dolore con i FANS si possono utilizzare gli oppioidi. Infine, si può ricorrere all'uso di bifosfonati quali aledronato e pamidronato, anche se ancora in via sperimentale, che sono inibitori degli osteoclasti. Qualsiasi sia la terapia analgesica improtata è utile informare i proprietari della possibilità di fratture patologiche in quanto il cane riprende ad utilizzare l'arto.

TECNICHE DI DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Le Tecniche di Diagnostica per Immagini svolgono un ruolo essenziale non solo per la diagnosi dei tumori ossei, ma anche per la stadiazione e per il controllo della risposta alla terapia. L'esame radiografico rappresenta la tecnica di primo livello, grazie alla sua composizione il tessuto osseo, rappresenta una struttura ideale per la valutazione radiologica. La radiografia del segmento osseo interessato, permette di formulare diagnosi di sospetta neoplasia ossea, se non addirittura di certezza (Marconato, 2005) L'esame radiografico della parte sede di lesione deve essere eseguito nelle due proiezioni ortogonali. L'indagine radiografica del torace è utile ai fini della stadiazione della neoplasia. Questo va eseguito in fase d'ispirazione nelle due proiezioni laterali, ciascuna per ogni lato, destro e sinistro, seguite eventualmente da una proiezione sagittale, ventro-dorsale o dorso-ventrale. La tecnica radiografica permette di evidenziare la presenza di metastasi polmonari solo nei casi in cui queste raggiungano un diametro di almeno 5 mm. L'indagine del torace va eseguita sia alla prima visita sia successivamente alla terapia chirurgica, a scadenze di almeno tre mesi (LaRue, Withrow, 1989).

La tomografia computerizzata (TC), la risonanza magnetica (RM), la scintigrafia ossea sono considerate tecniche di secondo livello, a cui può essere necessario ricorrere, l'esame ecografico (US), fornisce informazioni aggiuntive soprattutto a livello dell'interfaccia tessuti molli, tessuto osseo. Oltre che per la stadiazione e per la diagnosi di neoplasia ossea, le tecniche di Imaging risultano fondamentali per valutare l'estensione della lesione, in fase preoperatoria di limb-sparing. A tal

proposito, come già accennato in precedenza, in questi casi l'esclusivo impiego dell'esame radiografico risulta insufficiente, in quanto, sottostima la reale estensione dei margini della lesione di circa il 30%, 60% (Lamb C.R. et al 1990; Wallack et al., 2002; Dernell, 2005). L'esame TC offre una migliore caratterizzazione e fornisce maggiori informazioni sulla reale estensione della lesione neoplastica. La RM pur permettendo di valutare la reale estensione della lesione, fornisce un minor grado di precisione. La Scintigrafia ossea sovrastima la lesione di circa il 30% (Lamb C.R. et al 1990), però è poco specifico, in quanto non riesce a differenziare focolai infiammatori o di aumentata attività metabolica, da tumori ossei, metastasi o neoplasie a carico dei tessuti molli (Berg et al., 1990).

Caratteri radiografici dei tumori ossei primari

Gli aspetti radiografici delle neoplasie ossee sono variabili, in quanto, determinano importanti modificazioni strutturali a carico del tessuto osseo che possono assumere carattere litico, proliferativo o misto (fig. 15), ma si possono definire anche caratteristiche.



Fig. 15 - Osteosarcomi con aspetti radiografici diversi. A. Osteosarcoma a carattere prevalentemente addensante dell'estremità distale del radio (asterisco); ampio rimaneggiamento strutturale con marcata reazione produttiva periostale (punte di freccia) ed infiltrazione dei tessuti molli e dell'ulna. B. Osteosarcoma a carattere prevalentemente litico dell'epifisi distale del femore sinistro (asterisco) con assottigliamento e interruzione della corticale, associata a tumefazione dei tessuti molli circostanti (freccie). (Modificato da Brunetti-Bertoni-Pozzi, 2005).

Per valutare l'aggressività di una lesione sarcomatosa dell'osso bisogna riconoscere il tipo di crescita e la modalità di erosione dell'osso. Per cui la valutazione dei radiogrammi deve tener presente:

- Margini della lesione, che in genere sono indistinti. I margini della lesione, cioè, la zona di transizione tra tessuto neoplastico e tessuto normale, fornisce

indicazioni sul grado di malignità. Zona di transizione lunga e con margini non definiti orienta per una lesione ad alto grado di malignità, mentre, una zona di transizione breve e con margini netti è, solitamente, indice di benignità (LaRue, Withrow, 1989).

- Aspetto della corticale, che nelle fasi iniziali si presenta assotigliata successivamente con il progredire della patologia, oltre a soluzioni di continuo della corticale stessa, vi si associano marcata reazione periostale e tumefazione dei tessuti molli (fig 16).
- La presenza di lisi. L'osteolisi presenta caratteri tipici:
 1. *A carta geografica*, si presenta a limiti netti che ben si distinguono dal restante tessuto sano. Può essere caratterizzata da un'unica area larga e ben definita, o da aree più piccole confluenti (fig. 16).

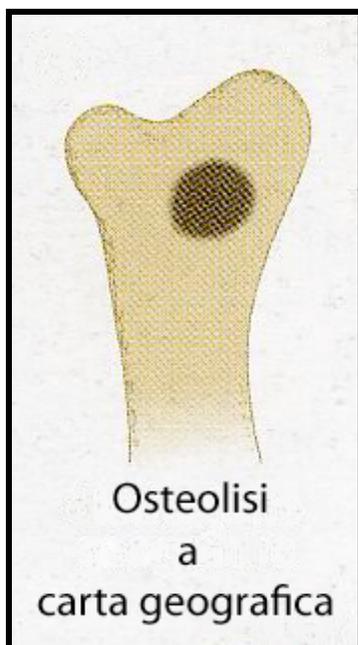


fig 16-a) Rappresentazione schematica di lisi "a carta geografica"(da Marconat L. 2005 modificato) b) Pastore Tedesco maschio 10 anni lisi "a carta geografica" ulna distale.

2. *Tarlata*, se le aree di lisi sono meno definite, tali da rendere i confini tra la neoformazione e la parte integra, sfumati, inoltre, solitamente queste aree coinvolgono anche la corticale esitando in fratture patologiche. Questo aspetto è tipico di lesioni aggressive (fig 17 a-b).

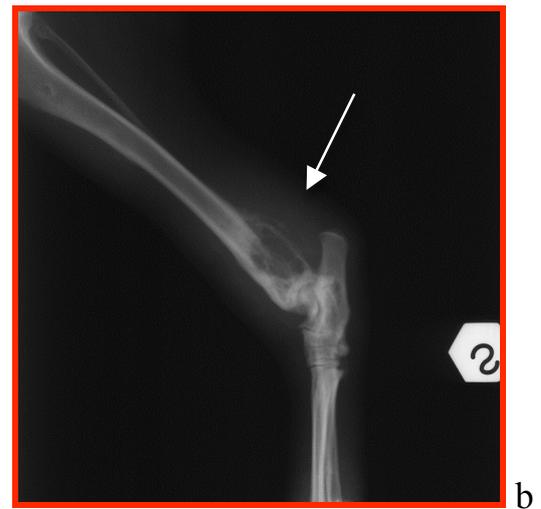


fig 17- a) Rappresentazione grafica di lisi di aspetto “tarlato” (da Marconato L. 2005 modificato).
b) osteosarcoma tibia distale osteolisi “a tarlatura” (freccia)

3. *Infiltrante*, in questo caso è molto difficile differenziare il tessuto patologico da quello normale. L’osteolisi infiltrante orienta il radiologo verso neoplasie molto aggressive quali, ad esempio, l’OSA.

4. *Mista*, indice di aggressività, si osserva la contemporanea presenza di tutti i tipi in precedenza descritti.

- La reazione periostale è da interpretarsi come risposta alla crescita neoplastica. Il periostio può presentare diverse modificazioni, via via più aggressive che vengono denominate:
- liscie continue “a foglie di cipolla” caratterizzata da numerosi strati paralleli

di osso periostale reattivo. Questo tipo di reazione periostale è tipica di processi patologici espansivi ma a crescita lenta e non necessariamente di origine maligna (fig. 18 a-b).

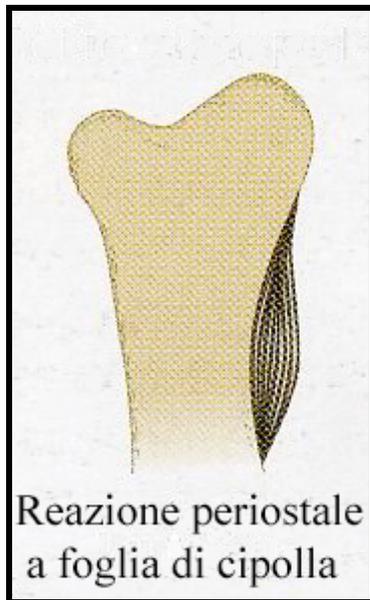


fig 18- a) Rappresentazione schematica della reazione periostale “a foglia di cipolla” (da Marconato L. 2005 modificato). b) osteosarcoma omero prossimale reazione periostale “a foglia di cipolla” (freccia)

La reazione periostale interrotta è indice di patologie aggressive solitamente maligne questa può essere “a spazzola” o “a palizzata”, oppure, interrotte “a spicule” o “coralliforme” .

“Il triangolo di Codman” è una formazione radiopaca sottoperiosteale e paracorticale a disegno triangolare, che rappresenta l'immagine dell'esito dello scollamento e dell'attività del periostio, lungo un breve tratto di corticale. Questa figura è caratteristica di neoplasia ossea maligna ma anche di patologie particolarmente aggressive, per cui non è patognomica. Il triangolo di Codman non è sempre riscontrato, anzi, è raramente evidente, in quanto, viene rapidamente demolito dall'espansione del tumore (LaRue, Withrow, 1989) (fig. 19 a-b).

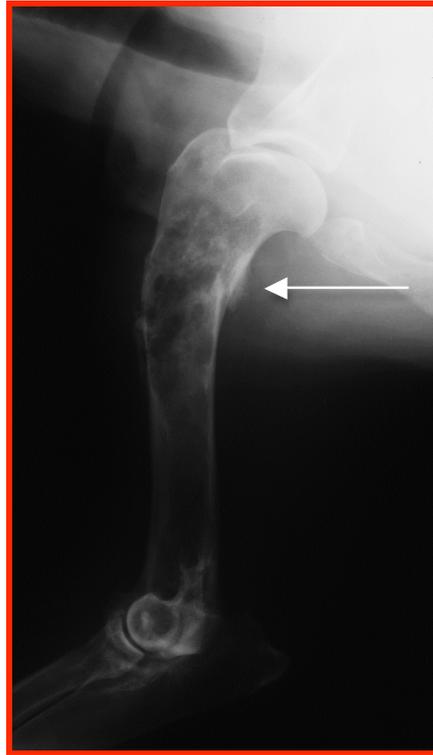


fig 19- Omero prossimale, osteosarcoma, “triangolo di Codman” (freccia)

L'esame radiografico deve valutare il carattere più o meno osteolitico o addensante della lesione, l'integrità della corticale, la presenza di reazione periostale, l'eventuale presenza non infrequente, di fratture patologiche e il rapporto della lesione con i tessuti molli circostanti, che generalmente appaiono tumefatti (Marconato L. 2005).

Aspetto radiografico che orienta verso l'OSA è il coinvolgimento di un unico segmento osseo, quindi sono lesioni monostotiche, che non coinvolgono le strutture articolari. Lesioni poliostotiche possono indurre il sospetto di emangiosarcoma, di OSA multicentrico, in particolar modo se a localizzazione metafisaria, di mieloma multiplo (Buracco P., 1993). Anche se tumori ossei primari molto aggressivi, possono coinvolgere per contiguità segmenti ossei adiacenti, solo con processi di tipo infiammatorio, evidenti come reazione periostale, ma nei casi più avanzati si

può riscontrare la diffusione del processo neoplastico (LaRue, Withrow, 1989). Il coinvolgimento litico di due capi articolari deve indirizzare il sospetto diagnostico verso il sinoviosarcoma (Buracco P., 1993).

L'esame radiografico, inoltre, può dare informazioni sulla natura della neoplasia in base alla localizzazione, che tende ad essere caratteristica, ad esempio, il condrosarcoma interessa preferenzialmente le coste, il bacino o la scapola, determinando la formazione di una lesione caratteristica, ovalare a margini irregolari, raramente, invece, interessa lo scheletro appendicolare, in questo caso, ha sede epifisaria e si caratterizza per la contemporanea presenza di aree litiche e mineralizzate con intensa reazione periostale. Anche la localizzazione a livello di uno stesso segmento osseo può dare informazioni circa la natura della neoplasia (fig. 20).

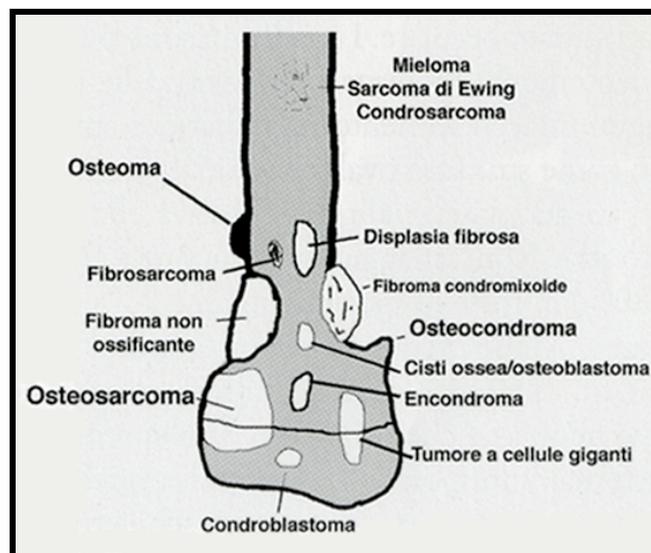


fig. 20 –Localizzazione preferenziale delle neoplasie nelle ossa lunghe nell'uomo secondo Madewel (Radiol Clin North Am 19: 715-814, 1981; da Radiologia Veterinaria Brunetti Et al, 2005 modificato)

Tomografia computerizzata

L'esame TC fornisce utili indicazioni sulla reale estensione della neoplasia, potendo determinare i limiti con precisione, a differenza dell'esame radiografico. Inoltre permette di valutare il grado di proliferazione, e il grado di coinvolgimento dei tessuti molli. L'esame TC del torace è indispensabile nella valutazione delle metastasi polmonari, che non si rendono evidenti con l'esame radiografico, con l'impiego, anche di mezzi di contrasto iodati, che meglio caratterizzano anche noduli di piccole dimensioni, inferiori ai 6-8 mm. Inoltre, come già accennato in precedenza, è possibile associare la tomografia computerizzata alle metodiche diagnostiche biottiche, permettendo prelievo di campioni diagnostici nel 100% dei casi (Vignoli M. et al 2004).

Scintigrafia ossea

La scintigrafia ossea come metodica, si basa sulla somministrazione di radiofarmaci, e sulla loro successiva registrazione e distribuzione nell'organismo. Nella scintigrafia ossea il composto d'elezione è il Tecnezio ^{99m} Metilen-Difosfonato (^{99m} Tc MDP), che viene somministrato al paziente per ev. Dal torrente ematico il farmaco si localizza al tessuto osseo, legandosi ai cristalli di idrossiapatite. La quantità di cristalli è direttamente proporzionale al metabolismo osseo: il loro numero aumenta in corrispondenza di un sempre più elevato grado di rimaneggiamento tissutale e di deposizione minerale. La radiazione emessa dal Tecnezio viene poi rilevata dalla gamma-camera. Questa metodica è più sensibile poiché permette di rilevare alterazioni tissutali prima che si rendano evidenti all'esame radiografico, ma è meno specifica, come detto in precedenza, in quanto rileva l'aumento dell'attività osteoblastica, includendo anche, ad esempio, focolai di infezione (Dernell et al, 2007; Berg et al., 1990).

Esame ecografico

L'esame ecografico dello scheletro, prevede l'impiego di sonde lineari ad alta frequenza. Questa tecnica non permette di studiare la struttura interna dell'osso a causa della totale riflessione degli ultrasuoni, permette, però di notare sia aree di lisi sia presenza di osso di nuova formazione, e il coinvolgimento dei tessuti molli. L'ecografia viene più spesso impiegata per prelievi citologici o biotici (Britt T et al 2007), essendo anche meno invasiva rispetto all'esame TC, e avendo costi meno esosi rispetto a quest'ultimo (fig. 21).

PARTE SPERIMENTALE

INTRODUZIONE ALLA PARTE SPERIMENTALE

In considerazione della facilità di esecuzione, dei costi ridotti e della specificità, l'esame radiografico ha rappresentato l'esame di prima scelta. Sulle immagini radiografiche è stato eseguito uno studio qualitativo. L'esame TC e l'esame ecografico sono considerate tecniche di secondo livello, a causa dei costi più elevati e dell'anestesia, per quanto riguarda la TC, o delle limitazioni insite nella tecnica, nel caso dell'ecografia. La diagnosi cito-istopatologica non sempre è risultata possibile principalmente a causa della riluttanza dei proprietari a proseguire nella definitiva caratterizzazione della lesione dopo la diagnosi di sospetta neoplasia ossea evidenziata con una delle tecniche di Imaging.

Allo scopo di valutare l'importanza delle Tecniche di Diagnostica per Immagini nella diagnosi dei tumori ossei primitivi, è stato condotto uno studio retrospettivo, degli ultimi 10 anni sul database del Centro Interdipartimentale di Radiologia Veterinaria della facoltà di Veterinaria dell'Università "Federico II" di Napoli, Contestualmente, data l'ampiezza del campione, è stato effettuato uno studio epidemiologico, per valutare la prevalenza di tali patologie nel nostro bacino di utenza..

MATERIALI E METODI

La casistica è stata raccolta mediante uno studio retrospettivo sul database del Centro di Radiologia Veterinaria della Facoltà di Napoli, considerando il periodo dal 1 gennaio 2000 al 19 novembre 2009.

Come criterio di inclusione si considerava la presenza di lesioni scheletriche compatibili con neoplasia ossea primaria, visibili radiograficamente, ecograficamente e/o alla TC, successivamente confermate da esami citopatologici, dalla presenza di lesioni secondarie o dal follow-up.

Di tutti i soggetti inclusi nel campione è stato registrato: l'età; il sesso; la razza e, nel caso dei meticci, la taglia; la sede della lesione; il tipo di esame effettuato (RX, US, TC); l'eventuale studio del torace (RX e/o TC) per la stadiazione.

Il protocollo dell'esame radiografico prevedeva la doppia proiezione del segmento interessato. Nel caso fosse richiesto anche l'esame del torace, il protocollo RX prevedeva almeno le due proiezioni laterali, eventualmente, integrate dalla proiezione dorso-ventrale o ventro-dorsale. Non sempre, su soggetti svegli e poco collaborativi era possibile eseguire lo studio RX del segmento scheletrico interessato con ambedue le proiezioni ortogonali.

Le immagini radiografiche sono state valutate qualitativamente per la presenza dei segni delle lesioni ossee primarie: tipo di osteolisi ("a carta geografica" "tarlata" "mista"); reazione periostale (liscia o interrotta, "a sfoglia di cipolla" , "a spazzola", " a palizzata", oppure, "a spicule"); eventuali fratture patologiche; grado di coinvolgimento dei tessuti molli; nei casi in cui era stato effettuato un studio del

torace, presenza di metastasi polmonari.

In alcuni casi, per meglio definire la lesione, per una migliore stadiazione o, anche, per effettuare manovre di ago-aspirazione e/o biopsia, oltre all'esame RX, sono stati eseguiti l'esame TC ed ecografico.

Gli studi TC venivano eseguiti pre e post somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto iodato, includendo oltre al segmento sede della patologia anche il torace.

L'esame ecografico veniva eseguito con sonda lineare ad alta frequenza per studiare il sito della lesione ed eventualmente eseguire l'ago-aspirazione, e con sonda microconvex per l'esame dell'addome per l'esclusione delle metastasi.

Al fine di evidenziare eventuali differenze nella distribuzione di sesso, età, e razza, tra il campione e la popolazione di riferimento considerata, è stato utilizzato il test del χ^2 ponendo come limite di significatività $P < 0,05$.

RISULTATI

Nel periodo considerato, sono stati riferiti al Centro di Radiologia Veterinaria 11150 cani. Da questi è stato selezionato un campione di 93 soggetti (0,8%) affetti da neoplasia ossea primaria.

Dei 93 soggetti il 41% (38/93) erano femmine di cui l'11% sterilizzate (10/38), e il 59,1% maschi (55/93) di cui il 2,1% castrati (2/55) (grafico 1). Nonostante la netta prevalenza dei maschi rispetto alle femmine, non si evidenziavano differenze statisticamente significative rispetto alla popolazione di riferimento, ($P < 0,9$). Non vi erano differenze nemmeno tra la distribuzione dei soggetti sterilizzati ($P < 0,84$).

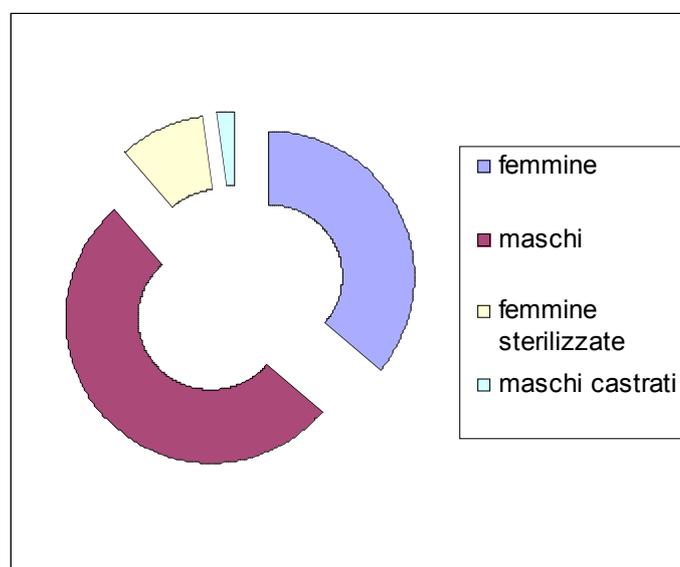


Grafico. 1- Distribuzione in base al sesso.

L'età media dei soggetti è risultata di 8,6 anni con un range da 1 a 16 anni (grafico 2). Il 66% dei soggetti presentava un'età compresa tra i 7 e i 12 anni. Anche in questo caso non sono emerse differenze statisticamente significative rispetto alla popolazione di riferimento.

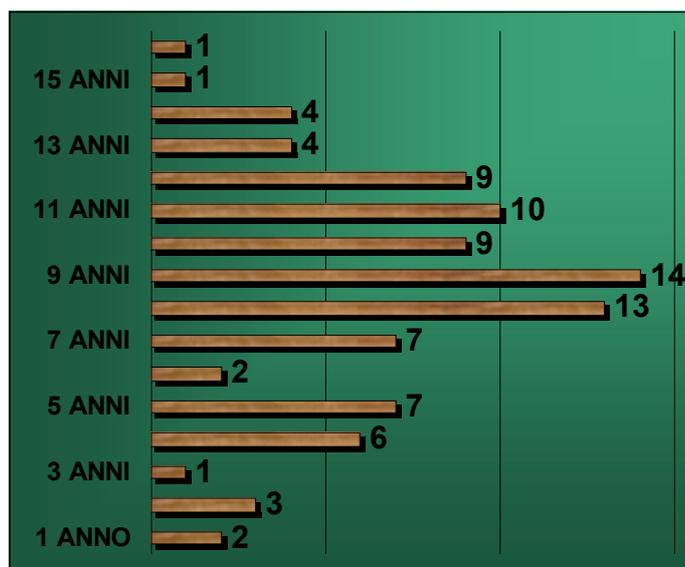


Grafico 2 Distribuzione dei soggetti del campione in base all'età

Per quanto concerne la razza, il nostro campione risultava costituito da meticci 31% (29/93), Rottweiler 25% (23/93), Pastore Tedesco 6,45% (6/93), Alano, Boxer, Dalmata, Pitt Bull 3,2% (3/93), Yorkshire, San Bernardo, Setter Gordon 2,1% (2/93), Bichon Frisee', Bull Mastiff, Cane Corso, Dobermann, Fila Brasileiro, Mastino Napoletano, Pastore Maremmano, Schnauzer, Spitz medio, WHWT, 1,7% (un caso per ogni razza) (grafico 3). Solo i rottweiler hanno presentato una prevalenza significativamente diversa rispetto a quella della popolazione di riferimento. I meticci, sebbene numerosi in termini assoluti non presentavano differenze con la popolazione di riferimento

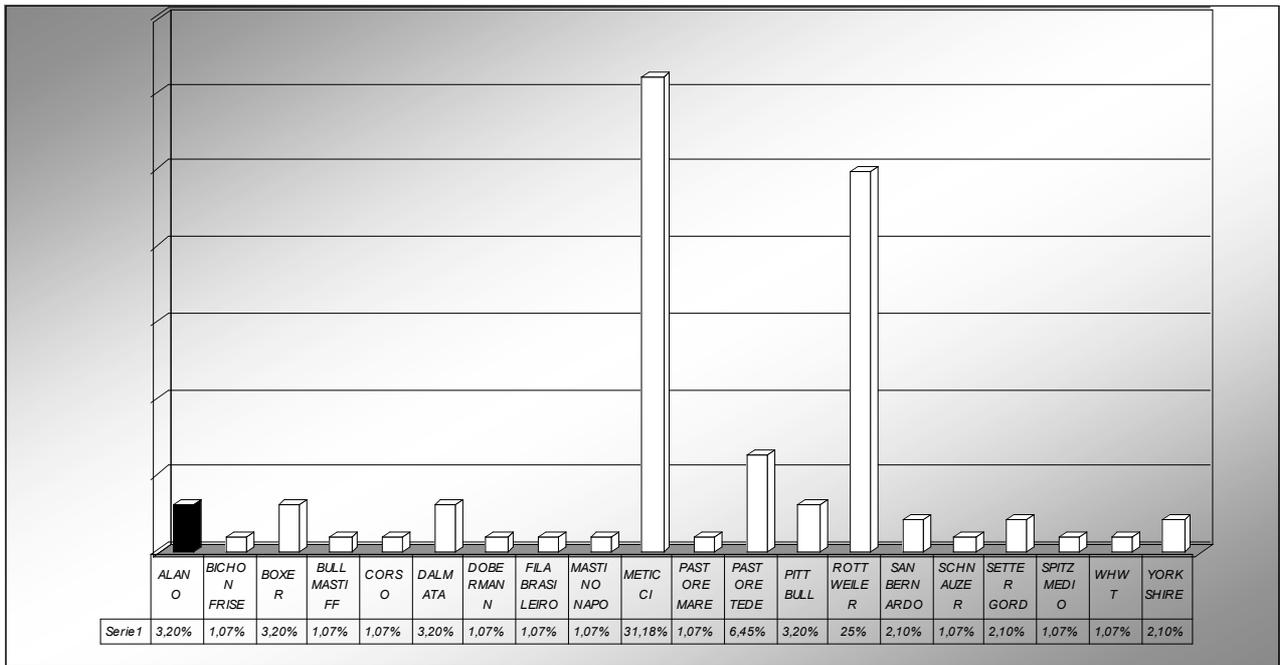


Grafico 3- Distribuzione dei soggetti del campione in funzione della razza.

Considerando la tipologia di tumore l'OSA è risultato il più frequente con il 77,4% (72/93). Altre neoplasie riscontrate erano: Fibrosarcoma 8,3% (8/93), Condrosarcoma e Mieloma Multiplo 5,4% (5/93), Emangiosarcoma e Linfoma osseo 1,1% (1/93). Un unico caso di tumore osseo benigno era un Osteocondroma (1/93) (grafico 4).

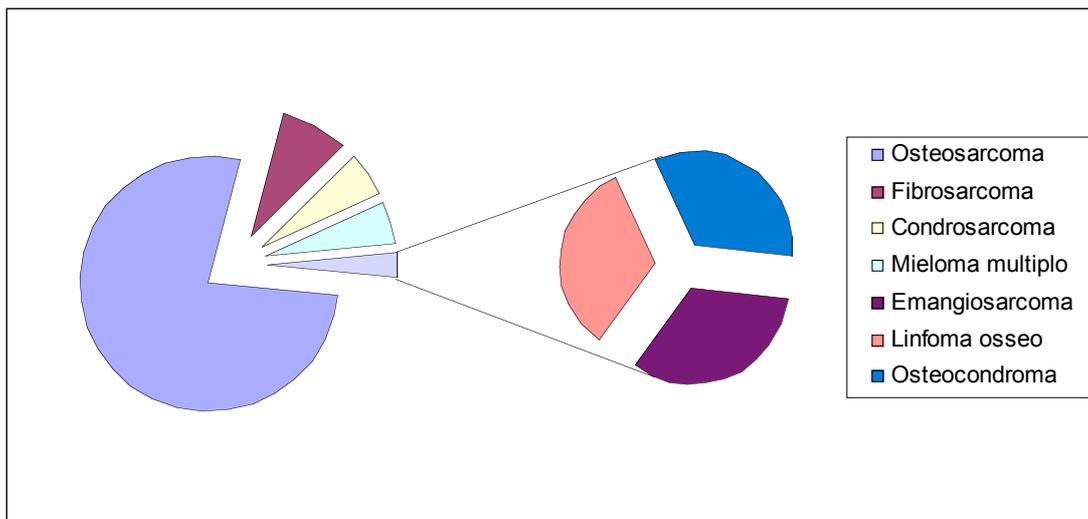


Grafico 4- Tipi di tumori ossei riscontrati nel nostro campione

Lo scheletro appendicolare, è risultato più colpito rispetto a quello assiale, maggiormente a livello degli arti anteriori rispetto ai posteriori. L'omero prossimale è risultato il sito più colpito (25,4%), a livello del radio distale nel 13,9% casi si riscontrava una neoplasia ossea, l'ulna distale è stata sede di lesione nel 9,6% dei casi, in sei soggetti risultava però come seconda sede in seguito a diffusione per contiguità, nel 4,3% dei casi veniva colpito l'omero distale, l'ulna era coinvolta nel 2,15% dei casi, la scapola è stata coinvolta nel 3,22% dei casi il metacarpo risultava colpito in un solo caso. Per quanto concerne l'arto posteriore la tibia distale è risultato il sito più colpito 9,6%, la tibia prossimale ed il femore distale sono stati colpiti nel 6,45% dei casi, la tibia nel 2,15% dei casi, e nell'1,07% dei casi il perone prossimale. Lo scheletro assiale è risultato meno colpito, di questo le vertebre nel 7,52% dei casi sono risultate sede di neoplasia il cranio e le ali dell'ileo sono risultate sede di sarcoma osseo nel 5,37% dei casi.

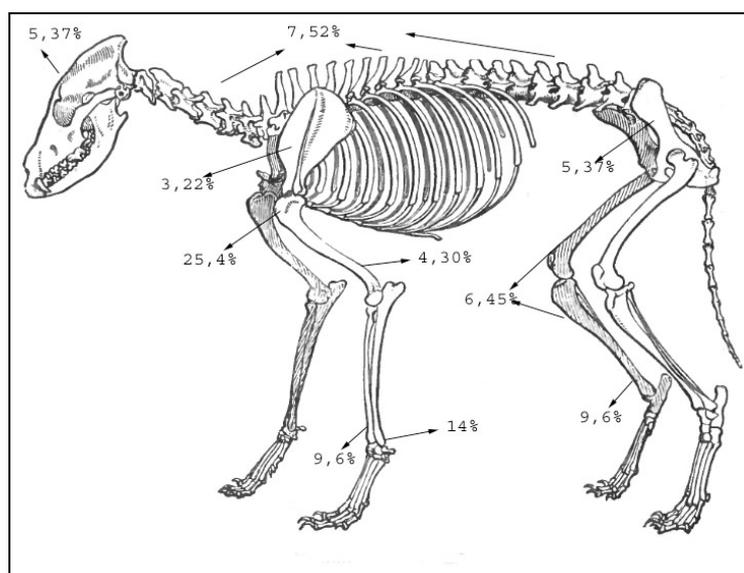


Fig 21- Siti maggiormente colpiti nel nostro campione.

L'OSA radiograficamente ha presentato, osteolisi più o meno grave "a carta geografica", la zona di transizione spesso era lunga, associata, nella maggior parte dei casi, a reazione periostale di grado variabile (a spicule, a palizzata e a spazzola) e in tre casi era presente il triangolo di Codman. Undici soggetti mostravano una frattura patologica, in sei di questi la frattura era localizzata all'arto toracico, la tumefazione dei tessuti molli si rendeva evidente in ventisei casi. Abbiamo notato che in nove soggetti la lesione era poliostotica, in segmenti adiacenti, (radio e ulna, tibia e perone), in quattro casi era associata a frattura patologica.

I Condrosarcoma, mostravano quadri radiografici variabili, in tre soggetti si rendeva evidente grave osteolisi "a carta geografica", in tutti casi a questa si associava reazione periostale, lieve, liscia "a sfoglia di cipolla" o intensa "a palizzata" o "a spazzola", in un caso la reazione periostale era l'unica alterazione strutturale scheletrica. Due soggetti presentavano lesione poliostotica, in uno di questi si associava lisi di L7 e reazione periostale dell'ala e del corpo dell'ileo. Un solo paziente presentava frattura patologica a livello scapolare.

All'esame radiografico i siti colpiti da Fibrosarcoma presentavano, perlopiù lisi "a carta geografica", in questo caso la reazione periostale non sempre presente era scarsa. In due soggetti è stato eseguito l'esame TC, uno di questi presentava lesione poliostotica, all'omero prossimale, e lesioni vertebrali, inoltre, era presente il triangolo di Codman e coinvolgimento dei tessuti molli.

I Mielomi, presentavano lisi "a carta geografica" e di aspetto "tarlato", la reazione periostale si rendeva evidente in soli tre casi. In due pazienti si è eseguito uno studio

TC del sito sede di lesione, in uno di questi casi la TC ha rilevato foci di lisi, non evidenziati al precedente esame RX.

L'Emangiosarcoma presentava intensa reazione periostale con grave tumefazione dei tessuti molli circostanti.

L'unico tumore osseo benigno è stato un osteocondroma, che presentava localizzazioni multiple, assiali e appendicolari, caratterizzate da ecrescenze epifisarie con sottile corticale e trama spongiosa uniforme.

L'esame radiografico dell'arto è stato integrato in 31 casi da uno studio RX del torace, in sette casi erano evidenti metastasi polmonari in un soggetto si sono rese evidenti dopo due controlli, in 5 soggetti è stato effettuato l'esame ecografico, che forniva utili informazioni anche sulla vascolarizzazione della lesione, in sette casi è stato effettuato uno studio TC, in tre di questi è stato effettuato come studio complementare alla radiografia.

DISCUSSIONE

Volendo confrontare i nostri dati con quelli riportati dalla letteratura da noi consultata, non sempre possiamo ritenerci concordi con quest'ultima.

Siamo concordi con ciò che è riportato in letteratura sulla prevalenza dell'OSA, infatti, dal nostro studio si evince che il 77,4% di tutte le neoplasie ossee primarie da noi riscontrate è rappresentato dall'OSA, in letteratura viene riportata una prevalenza di tale neoplasia ossea del 85% (Theilen e Madewell, 1987; LaRue, Withrow, 1989; Thompson, Fugent, 1992; Davis et al., 2002; Marconato, 2005; Dernell et al, 2007; Britt et al., 2007; Egenvall et al., 2007; Buracco et al, 2007), i dati si possono equiparare in considerazione del nostro campione, costituito di soli 93 soggetti. Non siamo concordi circa i siti sede di lesione (Wolke and Nielsen, 1966; LaRue, Withrow, 1989; Spodnick et al., 1992; Britt et l., 2007). Sebbene, anche noi abbiamo notato una netta prevalenza del coinvolgimento dello scheletro appendicolare rispetto a quello assiale, e del maggiore interessamento dell'arto toracico, rispetto a quello pelvico, in letteratura viene riportata una maggiore prevalenza nel coinvolgimento del radio distale 22,6-32,9% rispetto all'omero prossimale 19,1-29,4%, dal nostro studio è risultata, invece, una frequenza maggiore nel coinvolgimento dell'omero prossimale 25,4%, rispetto al radio distale 12,9%. È inoltre riportata una frequenza molto bassa per quanto riguarda l'ulna prossimale 2,2-2,5%, mentre noi abbiamo notato che l'ulna era sede di lesione nel 9,6%. Per quanto riguarda l'arto pelvico, siamo concordi con i dati riportati per la tibia distale, ma non per il femore distale 8,3-15,3%, dal nostro studio si evince, una più ridotta prevalenza a carico di questo segmento 6,45%. Lo

scheletro assiale, nel nostro studio, è risultato colpito nel 11,1% dei casi, con prevalenza a carico delle ossa craniche 27,8%, rispetto alle vertebre 16,7%, anche in questo caso c'è discordanza con quello riportato in letteratura, in quanto per gli autori da noi consultati la distribuzione tra cranio e vertebre è del 50% in entrambi i casi. L'età media da noi riscontrata è concorde con i dati riportati in letteratura, (Dernell et al, 2007). Dai nostri dati ed in accordo con quanto riportato da altri studi, l'OSA colpisce i cani di razza medio-grande, gigante. Anche se dal nostro studio si evince una maggiore prevalenza di meticci, dato, crediamo, da rapportare al nostro bacino di utenza, la razza che più delle altre ha sviluppato l'OSA è il Rottweiler, dal nostro campione non si è riscontrata incidenza di altre razze quali Alano, San Bernardo e Boxer. Per quanto concerne la taglia siamo concordi con quanto riportato da altri autori, anche nei soggetti di peso inferiore ai 13 Kg l'OSA è il tumore più frequente, in letteratura viene riportata una prevalenza del 41% (Luppi et al, 2000), nel nostro studio la prevalenza in questi soggetti è risultata del 40%, l'età media da riscontrata è stata di 7,5 anni in disaccordo con la letteratura in cui è riportata un'età media di 10 anni, ma in accordo con questa, i siti preferenziali sono a livello dello scheletro assiale. In disaccordo con la letteratura da noi consultata, in cui si riporta una maggiore incidenza nei maschi, e in alcune razze quali San Bernardo, Rottweiler, Alano delle femmine (La Rue S.M. and Withrow S.J, 1991; Luppi et al, 2000; Papparella 2007), dal nostro campione non si riscontra predilezione di sesso, anche se i maschi sono in numero maggiore non è presente significatività se il dato viene

rapportato alla popolazione di riferimento. Così come il sesso non sembra correlato alla razza.

In accordo con la letteratura da noi consultata i caratteri radiografici dell'OSA sono molto variabili, infatti, abbiamo osservato in alcuni casi solo una lieve reazione periostale, e in altri solo lisi, il coinvolgimento solo di un tratto o dell'intero segmento, la tumefazione dei tessuti molli non sempre presente, a volte si è evidenziato anche il triangolo di Codman e la presenza di fratture patologiche. (fig 22a).

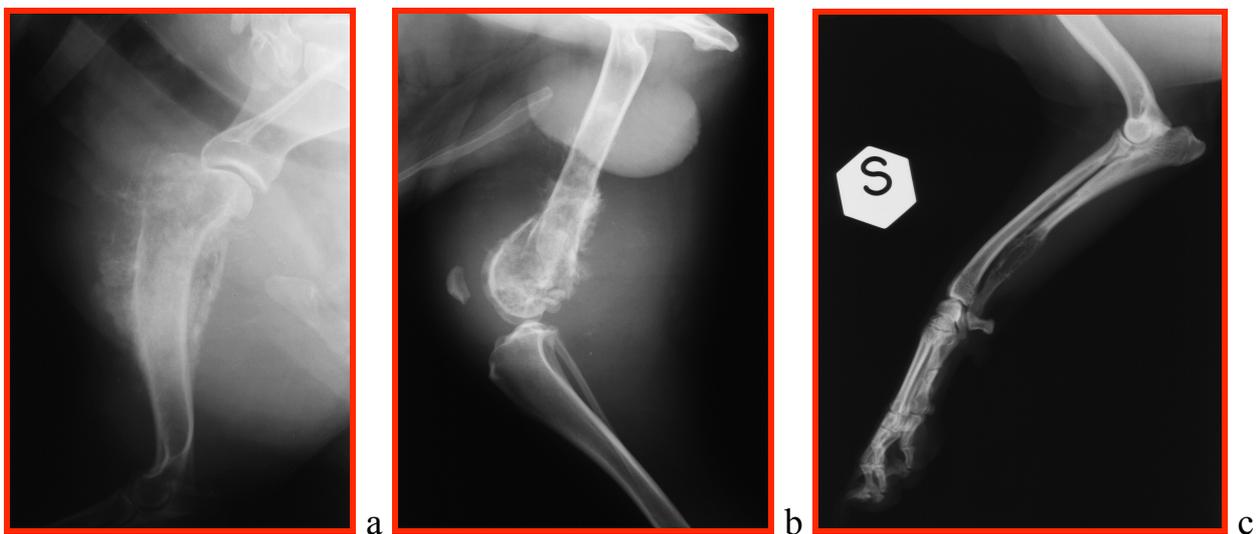


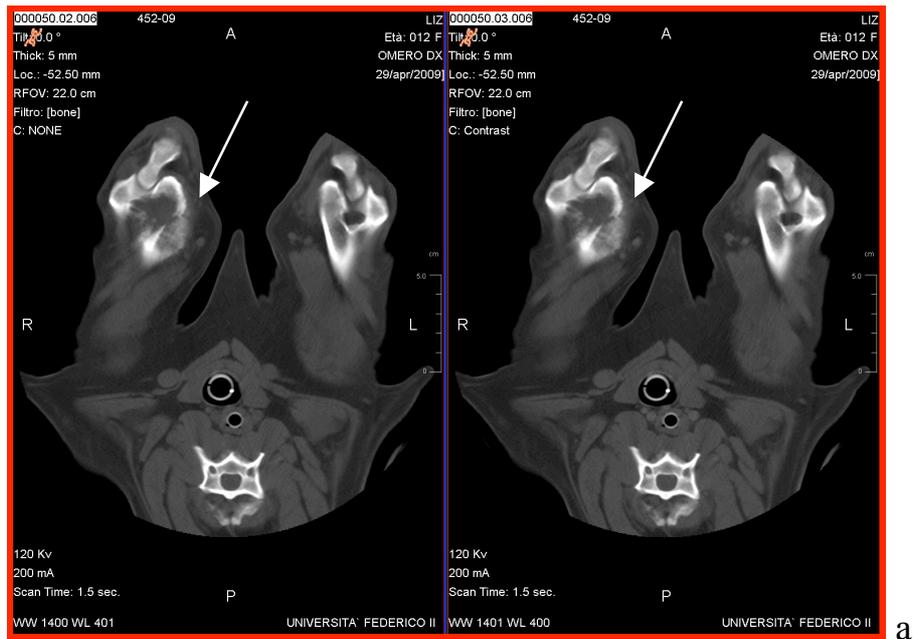
fig 22- a) Osteosarcoma omero prossimale lisi di tipo “infiltrante” con reazione periostale a palizzata; b) osteosarcoma femore distale osteolisi “a carta geografica” con reazione periostale “a spicule”, triangolo di Codman, frattura patologica e intensa tumefazione dei tessuti molli; c) osteosarcoma ulna distale lisi di aspetto “tarlato” con lieve reazione periostale.

Il Fibrosarcoma, dal nostro studio presenta un'incidenza dell'8,6%, questo in disaccordo con la letteratura da noi consultata, che lo ritiene un tumore primario dell'osso molto raro, meno del 5% (Goldschmidt and Thrall, 1985; Buracco P., 1993; Buracco P. et al., 2007). Per quanto riguarda l'età i nostri dati coincidono con quelli di altri autori, infatti, colpisce soggetti adulti-anziani, l'età media da noi riscontrata

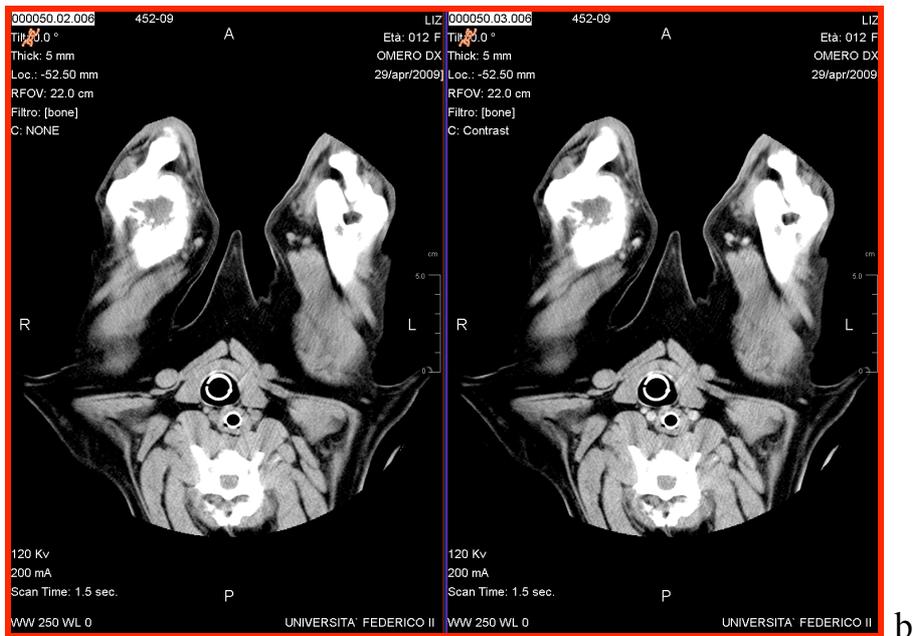
era di 10,7 anni. I soggetti più colpiti appartengono principalmente a razze di taglia medio-grande, in due soli casi si trattava di cani di taglia piccola, un meticcio e un Bichon Frisé, questo in accordo con quanto riportato anche da altri autori. Le localizzazioni principali da noi riscontrate sono a livello dello scheletro appendicolare in un solo caso erano coinvolte le ali e il corpo dell'ileo e le vertebre sacrali. Dal nostro studio, si evince che nel 75% dei casi ha origine a livello appendicolare, e nel 12,5% a livello di estremità e ali dell'ileo, in netto disaccordo con quanto riscontrato nella letteratura consultata, in cui si riporta che nel 60% dei casi abbia localizzazione a livello di mascellare, mandibola e ossa nasali e frontali (Buracco P., 1993). Radiologicamente abbiamo osservato quadri prevalentemente di lisi, in accordo con gli altri autori. Non abbiamo notato predilezione di sesso, questo in accordo con alcuni autori (Marconato L., 2005) e in disaccordo con altri, che riportano una maggiore incidenza nei soggetti maschi (Goldschmidt and Thrall, 1985) (fig. 23-24 a-b).



fig 23- Fibrosarcoma tibia prossimale si osserva lisi “a carta geografica”



a



b

fig 24- Fibrosarcoma- Scansione assiale TC pre e post contrasto degli omeri portata a livello dell'epifisi distale. a) finestra da osso evidente la lisi associata ad una scarsa reazione periostale (freccia); b) finestra per tessuti molli scarsa impregnazione post contrasto della lesione, prevalentemente periferica.

Nella letteratura da noi consultata il Condrosarcoma rappresenta il secondo tumore osseo primitivo, dopo l'OSA, nel cane, rappresentando il 10% di tutte le neoplasie ossee primarie (Goldschmidt and Thrall, 1985; Buracco P., 1993; Dernell et al., 2007;

Heejaung K. et al, 2007). I dati emersi dal nostro studio sono in disaccordo, con questi autori, in quanto risultavano colpiti da tale neoplasia solo il 5,4% dei soggetti. L'età media dei soggetti, da noi riscontrata, è stata di 10,7 anni, la letteratura si riporta un'età media 7 anni, sempre gli stessi autori riportano una non predilezione di sesso, come si evince anche dal nostro studio. Dai nostri dati nel 60% dei casi, il Condrosarcoma era localizzato a livello del bacino, in un caso era colpita la scapola e in un caso originava dalla tibia prossimale, anche questi dati non trovano riscontro nella letteratura che abbiamo consultato, in quanto secondo gli autori la sede preferenziale è rappresentata dalle ossa della cavità nasale, anche se vengono riportati alcuni casi a livello di ossa del bacino e dello scheletro appendicolare (Buracco P., 1993; Madarame H. et al, 1998; Marconato L., 2005; Buracco P., 2008). Radiograficamente siamo in accordo con quanto riportato dalla letteratura consultata (Buracco P. et al, 1993). Dai radiogrammi da noi valutati, i siti sede di lesione presentavano aree di lisi con reazione periostale di grado variabile, da “sfoglia di cipolla” a “spicule” o a “palizzata”. Anche secondo noi, in accordo con alcuni autori (Buracco P. 1993; Marconato L., 2005), riteniamo che in alcuni casi sia difficile, radiograficamente, differenziare il Condrosarcoma dall'OSA, in questi casi è necessario l'esame cito-istopatologico (fig 25 a-b).



a



b

fig 25- Aspetti diversi di condrosarcoma a) Pastore Tedesco condrosarcoma a livello dell'ala e del corpo dell'ileo destro prevalente l'osteolisi; b) Pitt Bull condrosarcoma ala e corpo dell'ileo destro e del corpo di L7, prevalente reazione periostale.

Il Mieloma multiplo, in accordo con altri autori, rappresenta un'evenienza rara, nel nostro studio si rileva un'incidenza di tale neoplasia del 5,4%. I siti sede della lesione neoplastica che emergono dai nostri dati sono riconducibili a quelli riscontrati dagli autori da noi consultati (Goldschmidt and Thrall, 1985). Anche radiologicamente ci troviamo in pieno accordo con ciò che viene riportato in letteratura, cioè, quadri di prevalente lisi con tendenza a convergere e lieve reazione periostale. In letteratura non viene riportata alcuna predilezione di razza e di sesso (Buracco P. 1993) anche dai nostri dati non emerge predilezione di sesso, per quanto concerne la razza abbiamo un solo caso di un soggetto di piccola taglia. L'età media emersa dai nostri dati è di 10 anni, in perfetto accordo con gli autori, da noi consultati (Buracco P. 1993) (fig 26).



*fig 26- Meticcio taglia grande 12 anni maschio
mieloma multiplo a livello femorale, lieve reazione
periostale e prevalente osteolisi.*

L'Emangiosarcoma, rappresenta un'evenienza molto rara, nel nostro studio corrisponde all'1,1% dei casi. Sebbene siamo in accordo con la letteratura consultata circa questo dato, e circa il sito preferenziale, l'omero prossimale, e anche per quanto concerne la razza e l'età, infatti, in letteratura viene riportato che colpisce preferenzialmente cani di taglia grande, senza predilezione di sesso e con un'età media di 7 anni, (Alexander J.W. and Patton C.S., 1983; Goldschmidt and Thrall, 1985). Gli autori da noi consultati hanno riscontrato distruzione ossea senza reazione periostale (Goldschmidt and Thrall, 1985; Buracco P. 1993), dalla valutazione del nostro caso abbiamo osservato principalmente reazione periostale (fig. 27).

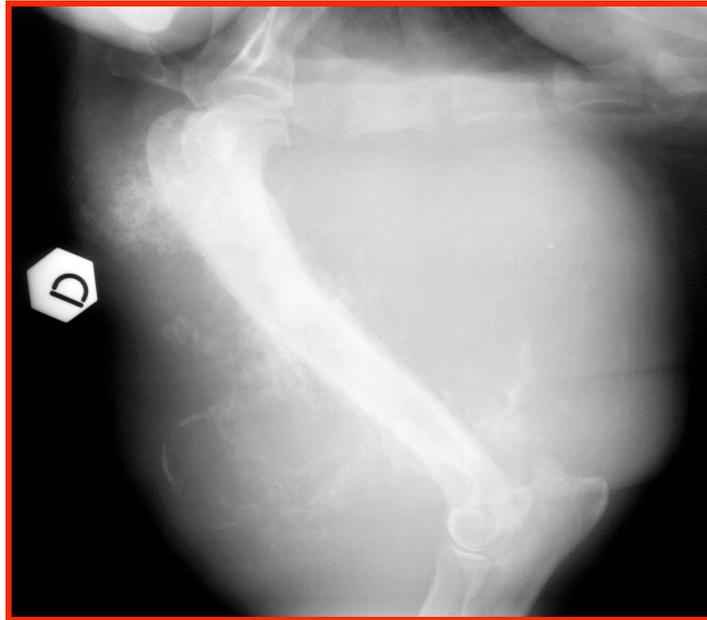


fig 27- Rottweiler 5 anni femmina emangiosarcoma omero destro, reazione periostale e notevole tumefazione dei tessuti molli circostanti.

L'unico caso di tumore benigno da noi riscontrato era un osteocondroma, siamo in accordo con gli autori da noi consultati (Meomartino L. et al 1997), circa i rilievi radiografici, rappresentati principalmente da sclerosi e reazione periostale.

Per il prelievo di materiale per l'esame citologico o istologico, gli esami TC ed ecografico si sono dimostrati utili. Infatti, in alcuni casi l'esame cito-istopatologico eseguito alla cieca non confermava i quadri radiografici, quadri che venivano confermati successivamente al prelievo TC-guidato o eco-guidato, questo in virtù del fatto che i prelievi per l'esame istologico in caso di neoplasia ossea vanno eseguiti al centro della lesione. Riteniamo, inoltre, che lo studio TC del torace, pre e post contrasto, per la stadiazione del tumore sia più sensibile dell'esame radiografico, in quanto, riesce a evidenziare lesioni polmonari secondarie anche molto piccole (es, 2 mm di diametro), a differenza di quanto sia possibile evidenziare con l'esame radiografico, il quale anche se eseguito nelle migliori condizioni di tecnica e di

espansione polmonare, permette di evidenziare metastasi solo se con diametro uguale ai 5 mm. Nonostante, in particolar modo per quanto riguarda l'OSA, il primo sito di diffusione metastatica sia rappresentato dai polmoni, per l'esclusione di metastasi a livello addominale l'ecografia è l'esame di scelta. L'esame RX, è ritenuto l'esame di scelta per lo studio dello scheletro, dalla nostra esperienza, possiamo affermare che a volte è meno sensibile, rispetto all'esame TC. Infatti, come riportato nel capitolo dei risultati, in un caso di mieloma multiplo, la radiografia non aveva evidenziato delle aree di lisi su diversi corpi vertebrali, evidenziate successivamente all'esame TC, quadro che è stato confermato dal prelievo di midollo a livello del bacino.

CONCLUSIONI

L'esame radiografico ha confermato la sua specificità per lo studio dello scheletro e delle patologie a esso annesso, nel nostro caso in particolare, per la diagnosi dei tumori ossei primari. Specificità a volte di gran lunga superiore degli esami citopatologici, soprattutto su campioni ottenuti mediante biopsia o ago-aspirazione eseguiti alla cieca. Dalla nostra esperienza in alcuni casi alla specificità non si è associata la sensibilità, infatti, è capitato che neoplasie ossee primarie diagnosticate mediante studio TC non trovassero conferma in un precedente esame radiografico. Inoltre, gli esami TC ed ecografico si sono dimostrati indispensabili per prelievi diagnostici di campioni cito-istologici, e per la stadiazione. Sarebbe, quindi, auspicabile che tecniche di Imaging, ritenute di secondo livello, rientrassero nel normale iter diagnostico e prognostico delle neoplasie ossee primarie del cane. Purtroppo, soprattutto per gli studi TC, i costi sono esosi rispetto allo studio radiografico, per cui spesso ci si ritrova di fronte a proprietari riluttanti nel proseguire il percorso diagnostico, soprattutto in seguito a diagnosi di sospetto tumore osseo. Dal punto di vista epidemiologico descrittivo, il nostro studio conferma quanto riportato in letteratura, che le neoplasie ossee primarie sono patologie relativamente frequenti, che colpiscono cani di età media di circa 8,6 anni, in particolar modo sono predisposti soggetti appartenenti a razze di taglia grande o gigante, il Rottweiler è la razza più predisposta a sviluppare tali patologie. Inoltre, dal nostro studio non si evince predilezione di sesso.

BIBLIOGRAFIA

1. **Ahrar K., Himmerich J. U., Herzog C. E., Raymond A.K., Wallace M. J., Gupta S., Madoff D. C., Morello F. A. Jr., Murthy R., Mcrae S. E. & Hicks M. E.**, “*Percutaneous ultrasound-guided biopsy in the definitive diagnosis of osteosarcoma*”. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 15, 1329-1333, 2004.
2. **Alexander J.W. and Patton C.S.** *Primary tumors of the skeletal system*. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 13(1):181-95, Feb 1983.
3. **Barone R.-** *Anatomia comparata degli animali domestici*, 1974.
4. **Berg J., Lamb C. R., O’callaghan M. W.** *Bone scintigraphy in the initial evaluation of dogs with primary bone tumors*. *JAVMA*, Vol 196, No. 6, March 15, 1990.
5. **Berg J.** “*Canine osteosarcoma amputation and chemotherapy*” *Clin North Am Small Anim Pract.*26 (1): 111-21, Jen 1996.
6. **Bergman PJ, MacEwen EG, Kurzman ID et al:** Amputation and carboplatin for treatment of dogs with osteosarcoma: 48 cases (1991-1993). *J Vet Int Med* 10:76-81, 1996.
7. **Brunetti A. e Petruzzi V.** “*L’apparato locomotore. Tecniche di studio e semeiologia radiologica*” **in:** “*Radiologia veterinaria*” Bertoni G., Brunetti A., Pozzi L., *Idelson-Gnocchi*, 2005.
8. **Bruni A. C. e Zimmerl U.** “*Apparecchio del movimento*” **in:** “*Anatomia degli animali domestici*”. Bruni A.C., Zimmerl U, volume I, ed. Dr Vallardi F., 1947.

9. **Britt T., Clifford C., Barger A., Moroff S., Drobatz K., Thacher C. and Davis G.** *Diagnosis appendicular osteosarcoma with ultrasound-guided fine-needle aspiration: 36 cases.* Journal of Small Animal Practice (2007) 48, 145-150.
10. **Buracco P.,** *Tumori ossei primitivi e secondari nel cane e nel gatto. Parte I: biologia clinica ed eziopatogenesi.* Bollettino AIVPA (1): 5-28, 1993.
11. **Buracco P.,** *Tumori ossei primitivi e secondari nel cane e nel gatto. Parte II: elementi di valutazione radiologica e fattori prognostici.* Bollettino AIVPA (2): 5-18, 1993.
12. **Buracco P.,** *Tumori ossei primitivi e secondari nel cane e nel gatto. Parte III: diagnosi.* Bollettino AIVPA (3): 23-40, 1993.
13. **Buracco P., Morello E.,** “*Tumori ossei*” in “*Oncologia del cane e del gatto*” Romenelli G. 2007.
14. **Buracco P.:** *Diagnosis of primary bone tumors* Proceedings of the European Society of Veterinary Orthopaedics and Traumatology 2008 - ESVOT, Munich, Germany.
15. **Cheli R.** “*I tumori ossei del cane*”, 1969.
16. **Chun R, de Lorimer LP:** *Update on the biology and the management of canine osteosarcoma.* Vet Clin North Am Small Anim Prac 33:491-516, 2003.
17. **Chun R., Garrett L. D., Henry C., Wall M., Smith A., Azene N. M.** *Toxicity and efficacy of cisplatin and doxorubicin combination chemotherapy for the*

- treatment of canine osteosarcoma*. Journal of the American Animal Hospital Association, 2005; 41:382 – 387.
18. **Dernell W.S., Ehrhart N.p., Straw R.C., Vail D.M.** “*Tumors of the skeletal system*” in “*Small animal clinical oncology*” **Withrow S. J., MacEwen E. G.**, W.B. Saunders Co., 3th Ed., 2001.
 19. **Egenvall A., Nodtvedt A., Von Euler H.** *Bone tumors in a population of 400000 insured Swedish dogs up to 10 y of age: incidence and survival*. The Canadian Journal of Veterinary Research, 2007; 71: 292-299.
 20. **Ehrhart N, Withrow SJ, LaRue SM**, *Principi e tecniche di biopsia nei tumori*, in Bojrab MJ, Ellison GW, Slocum B.: *Tecnica Chirurgica* (1° ed). Torino, UTET, 2001, pp 57-64.
 21. **Farese JP, Milner R, Thompson MS et al:** *Stereostatic radiosurgery for treatment of osteosarcomas involving the distal portions of the limbs in dogs*. J Am Vet Med Assoc 225:1567- 1572, 2004.
 22. **Gamblin R. M., Straw R. C., Powers B. E., Park R. D., Bunge M. M., Withrow S. J.** *Primary osteosarcoma distal to the antebrachiocarpal and tarsocrural joints in nine dogs (1980-1992)*. Journal of the American Animal Hospital Association, January/February 1995, Vol.31.
 23. **Garrett D. J., Kapatkin A. S., Craig L. E., Heins G. S., Wortman J. A.** *Comparison of radiography, computed tomography, and magnetic resonance imaging for evaluation of appendicular osteosarcoma in dogs*. JAVMA, Vol 220, No. 8. April 15, 2002.
 24. **Gillette SM, Gillette EL, Powers BE, et al:** *Radiation-induced osteosarcoma in dogs after external beam or intraoperative radiation therapy*.

- Cancer Res 50:54-7, 1990.
25. **Goldschmidt M. H. And Thrall D. E.**– *Malignant bone tumors in the dog.* Textbook of small animal orthopaedics, 1985.
 26. **Green E. M., Adams W. M., Steinberg H.** *Malignant transformation of solitary spinal osteochondroma in two mature dogs.* Veterinary Radiology & Ultrasound, Vol. 40, No. 6, 1999, pp 634-637.
 27. **Hahn K. A., Hurd C., Dan Cantwell H.** *Single-phase methylene diphosphate bone scintigraphy in the diagnostic evaluation of dogs with osteosarcoma.* JAVMA, Vol. 196, No. 9, May 1, 1990.
 28. **Hanlon G. F.** *A radiologic approach to bone neoplasm.* Veterinary clinics of North America: small animal practice – Vol. 12, No. 2, May, 1982.
 29. **Heejaung K., Munekazu N., Kazuhito I., Yasuho T.:** *Primary chondrosarcoma in the skull of a dog,* J. Vet. Sci. (2007), 8(1), 99–101.
 30. **Heyman S. J., Diefenderfer D. L., Goldschmidt M. H., Newton C. D.** *Canine axial skeletal osteosarcoma: a retrospective study of 116 cases (1986 to 1989).* Veterinary Surgery, 21, 4, 304-310, 1992.
 31. **Hidaka Y, Hagio M, Uchida K, Hara Y.:** *Primary hemangiosarcoma of the humerus in a Maltese dog.* J Vet Med Sci. 2006 Aug;68(8):895-8.
 32. **Johnson AL, Hulse DA:** *Altre patologie ossee ed articolari* in Fossum TW: Chirurgia dei piccoli animali (1° ed italiana). Milano, Masson-EV, 1999, pp 1021-1044.
 33. **Kirpensteijn J, Kik M, Rutteman GR et al:** *Prognostic significance of a*

- new histologic grading system for canine osteosarcoma. Vet Pathol 39:240-246, 2002.*
34. **Kuntz C. A.** – “Appendix B: Canine osteosarcoma” in: *Musculoskeletal cancer surgery – Treatment of sarcomas and allied diseases, Malawer M. M. and Sugarbaker P. H.*- Kluwer Academic Publishers, 2001; pg. 603-607.
35. **Lamagna B., Lamagna F., Meomartino I., Paciello O., Fatone G.:** *Polyostotic lymphoma with vertebral involvement and spinal extradural compression in a dog. J Am Anim Hosp Assoc 2006;42:71-76.*
36. **Lamb C. R., Berg J., Bengtson A. E.,** *Preoperative measurement of canine primary bone tumors, using radiography and bone scintigraphy. JAVMA, Vol 196, No. 9, May 1, 1990.*
37. **LaRue S. M., Withrow S. J.** “Tumor of the skeletal system” in: *Clinical veterinary oncology, Withrow S. J.; Mac Ewen E. G.*- Lippincott Company-Philadelphia, 1989; pg. 234-254.
38. **Levine RA, Fleischli MA:** *Inactivation of p53 and retinoblastoma family pathways in canine osteosarcoma cell lines. Vet Pathol 37:54-61, 2000.*
39. **Levine RA, Forest T, Smith C:** *Tumor Suppressor PTEN is mutated in Canine Osteosarcoma Cell Lines and Tumors. Vet Pathol 39:372-378, 2002.*
40. **Lipsitz D., Levitski R. E., Berry W. L.,** *Magnetic resonance imaging features of multilobular osteochondrosarcoma in 3 dogs. Veterinary Radiology & Ultrasound, Vol. 42, No. 1, 2001, pp 14-19.*
41. **Loukopoulos P, Thornton JR, Robinson WF:** *Clinical and pathologic*

- relevance of p53 index in canine osseous tumors. Vet Pathol 40:237-248, 2003.*
42. **Luppi A., Cantoni A. M., Corradi A., Cabassi E-** *Contributo allo studio dell'osteosarcoma del cane: valutazioni istologiche e immunoistochimiche. Annali della facoltà di Medicina Veterinaria di Parma, 2000, pp 271-292.*
43. **MacEwen G. E. and Kurzman I. D.:** *Canine osteosarcoma amputation and chemoimmunotherapy. Vet Clin North Am Small Anim Prac 26: 123-133, 1996.*
44. **Madarame H, Itoh H, Yoshida S, Sakonju I, Takase K, Hasegawa Y.:** *Canine mesenchymal chondrosarcoma of the ribs, J Vet Med Sci. 1998 Aug; 60 (8):975-9.*
45. **Marconato L:** *Tumori dello Scheletro*, in Marconato L, Del Piero F: *Oncologia medica dei piccoli animali (Prima Edizione). Milano, Poletto Editore, 2005, pp 355-382.*
46. **Menard M, Fontane M, Morin M:** *Fine needle aspiration biopsy of malignant tumors in dogs and cats: a report of 102 cases. Can Vet J 27:12 504-510, 1986.*
47. **Mendoza S, Konishi T, Dernell WS:** *Status of the p53, Rb and MDM2 genes in canine osteosarcoma. Anticancer Res 18:4449- 4453, 1998.*
48. **Meomartino L., Fatone G., De Vico G. -** *Osteocondromatosi (esostosi cartilaginee multiple) nel cane: segnalazione di un caso clinico. Veterinaria, Anno 11, n.1, Febbraio 1997.*
49. **Misdorp W., van der Heul RO-** *Tumors of bones and joints. WHO 53:265-*

- 282, 1976.
50. **Murphy ST, Parker RB, Woodard JC.:** *Osteosarcoma following total hip arthroplasty in a dog*, J Small Anim Pract. 1997 Jun;38(6):263-7.
51. **Owen L. N.** – *Bone tumors in man and animals*. London: Butterworth and Co., 1969: 29-52.
52. **Papparella S.** - *Atti di “Corsi e percorsi in oncologia veterinaria”* , 2007.
53. **Powers BE, LaRue SM, Withrow SJ et al.:** *Jamshidi needle biopsy for diagnosis of bone lesions in small animals*. J Am Vet Med Assoc 193:2 205-210, 1988.
54. **Ramirez III O, Dodge RK, Page RL et al:** *Palliative radiotherapy of appendicular osteosarcoma in 95 dogs*. Vet Rad 40:517-522, 1999.
55. **Reinhardt S, Stockhaus C, Teske E, et al.:** *Assessment of cytological criteria for diagnosing osteosarcoma in dogs*. Vet Clin North Am Small Anim Prac 46 65-70, 2005.
56. **Rosenberger J. A., Pablo N. V., P. Crawford C.** *Prevalence of and intrinsic risk factors for appendicular osteosarcoma in dogs: 179 cases (1996-2005)*. JAVMA, Vol. 231, No. 7, October 1, 2007.
57. **Ru G, Terracini B, Glickman LT:** *Host related risk factor for canine osteosarcoma*. Vet J 156:31-39,1998.
58. **Samii VF, Nyland TG, Werner LL:** *Ultrasound-guided fine- needle aspiration biopsy of bone lesions. A preliminary report*. Vet Rad 40:1 82-86, 1999.

59. **Slayter M.V., Boosinger T.R., Pool R.R., Dammrich K., Misdorp W. and Larsen S.:** WHO *Histological classification of bone and joint tumors of domestical animals*, 2nd series, Vol. I, pp 11, 13-14, 34-35, AFIP, Washington DC, 1994.
60. **Spodnick G. J., Berg J., Rand W. M., Schelling S. H., Couto G., Harvey H. J., Henderson R. A., Macewen G., Mauldin N., Mccaw D. L., Moore A. S., Morrison W., Norris A. N., O’bradovich J., O’keefe D. A., Page R., Ruslander D., Klausner J., Straw R., Thompson J. P., Withrow S. J.** *Prognosis for dogs with appendicular osteosarcoma treated by amputation alone: 162 cases (1978- 1988)*. JAVMA, Vol. 200, No. 7, April 1, 1992.
61. **Straw R. C., LeCouteur R. A., Powers B. E., Withrow S. J.** *Multilobular osteochondrosarcoma of the canine skull: 16 cases*. JAVMA, Vol 195, No. 12, December 15, 1989.
62. **Theilen G. H.; Madewell B. R.** “*Tumors of the skeleton*” in: *Veterinary cancer medicine*, Theilen G. H.; Madewell B. R.- Lea&Febiger, Philadelphia, 1987.
63. **Thompson J. P. e Fugent M. J.** *Evaluation of survival times after limb amputation, with and without subsequent administration of cisplatin, for treatment of appendicular osteosarcoma in dogs: 30 cases (1979-1990)*. JAVMA, Vol. 200, No. 4, February 15, 1992.
64. **Vignoli M, Ohlerth S, Rossi F et al:** *Computer tomography- guided fine-needle aspiration and tissue-core biopsy of bone lesions in small animals*. Vet

Rad 45:2 125-130, 2004.

65. **Vignoli M:** *Diagnostica per immagini comparata nelle neoplasie dello scheletro.* Atti del 53° Congresso Nazionale Multisala SCIVAC 2007.
66. **Withrow SJ, Liptak JM, Straw RC et al:** *Biodegradable cisplatin polymer in limb-sparing surgery for canine osteosarcoma.* Ann Surg Oncol, 11:705-713, 2004.
67. **Wolke R. E. And Nielsen S. W.** *Site incidence of canine osteosarcoma.* J. small. anim. pract. Vol. 7, 489 – 492, 1966.