

I fibrosarcomi (*)

SOMMARIO. — Introduzione - Ricerche personali: 1) generalità; 2) anatomia ed istologia patologica; 3) quadro clinico; 4) indirizzo terapeutico - Riasunto - Bibliografia.

INTRODUZIONE

Se consideriamo le possibilità evolutive in senso neoplastico della cellula mesenchimale, dobbiamo riconoscerle in linea generale la capacità di dare origine a tumori che, nella loro struttura definitiva, sono costituiti o da sole cellule e scarsa o nulla sostanza intercellulare (sarcomi blastici) o da cellule e sostanza intercellulare (sarcomi blastici in senso lato). In quest'ultima famiglia di neoplasie possiamo far rientrare tanto i sarcomi che prendono origine dal connettivo stromale o di sostegno e che sono caratterizzati dalla presenza di cellule e di sostanza fondamentale collagene, quanto i sarcomi che prendono origine da connettivi più specializzati e che, a neoplasia costituita, risultano caratterizzati dalla presenza di cellule e di sostanza fondamentale più differenziata: osteosarcomi, condrosarcomi, mioblastomi, etc. Anzi, estendendo il concetto di sarcomi blastici, possiamo comprendere tra questi anche quei tumori che provengono da tessuti più altamente specializzati, suscettibili di essere inquadrati nel sistema reticolocitocitario e che sono caratterizzati da una tendenza o possibilità evolutiva in senso istiocitario, plasmacellulare, endoteliale od emopoietico, con capacità da parte dei loro elementi costitutivi di formare fibrille reticolari, proteine seriche (nei plasmocitomi paraproteinemici di Apitz, paraproteinuria e presenza di corpo di Bence-Jones nelle urine) o granulazioni cromatiche paraplastiche.

Ora, per ben localizzare i fibrosarcomi nella grande famiglia delle neoplasie connettivali, bisogna rifarsi ai sarcomi blastici di derivazione stromale, ai tumori maligni cioè partiti dal tessuto connettivo propriamente detto che, diffuso in tutto l'organismo, esercita funzioni di sostegno o di stroma e che può essere considerato come il meno specializzato dei tessuti che hanno preso origine dal mesenchima. Come è noto esso è costituito da cellule fusate — i fibroblasti —, da una sostanza fondamentale che può essere più o meno abbondante — il collagene — e da vasi. I sarcomi che si dipartono da questo tessuto hanno anch'essi cellule che ripetono più o meno, in senso maligno, i caratteri morfologici dei fibroblasti, posseggono sostanza fondamentale collagene e i loro vasi formano spesso come dei sinusoidi rivestiti direttamente dalle cellule tumorali. Sono questi i sarcomi definiti espressamente come *sarcomi fibroblastici* o *sarcomi fusocellulari*, tumori che possono prendere origine in qualsiasi parte dell'organismo, perchè in esso ovunque è diffuso il connettivo stromale e di sostegno, e nei quali le cellule possono anche assumere aspetti morfologici diversi o disporre in strutture istologiche particolari: donde le varie definizioni e i vari tipi di *sarcoma rotondo-*, *giganto-*, *parvi*, *polimorfocellulare*, di *sarcoma atecolare*, etc.

(*) Presentato dall'Accademico PIETRO ROMOSI.

Tra i tumori però che prendono origine dal connettivo stromale e di sostegno ve n'è un gruppo che ha caratteristiche istologiche, biologiche e cliniche del tutto peculiari: è il gruppo dei *fibrosarcomi*. Sotto questa denominazione, riprendendo ed ampliando concetti già in parte avanzati da altri ricercatori (MONTUNICO, SCURZI e UHLINGER, WARREN e SOMMER) noi riuniamo un complesso di neoplasie che in letteratura appaiono diversamente denominate e descritte e che però non solo non possiedono caratteristiche costitutive ed evolutive sufficienti a consentire la netta individualizzazione di una forma rispetto all'altra, ma anzi dimostrano caratteristiche anatomiche, cliniche e biologiche tali da permetterne la riunione in una sola entità oncologica: più precisamente vi comprendiamo i tumori desmoidi, i dermatofibromi, i fibrosarcomi delle parti molli degli arti e i fibrosarcomi periostali.

Si tratta dal punto di vista citologico e citoarchitettonico di tumori che presentano una struttura grosso modo analoga a quella che si osserva in tumori sicuramente benigni, come i fibromi nasofaringei, certi fibromi uterini ed ovarici o altri fibromi delle sedi più diverse (del sottocute, della corticale del rene, etc.) nei quali è sempre presente una quantità più o meno notevole di collagene e che appaiono costituiti da cellule coi caratteri del fibroblasto, non deformi, con nuclei non eccessivamente ipercromici e di dimensioni normali rispetto al citoplasma. Orbene, nelle neoplasie di questo tipo, si assiste non soltanto alla comparsa di ripetute recidive locali dopo terapia chirurgica o radiante (ciò che in fondo non rappresenta un carattere sicuro di malignità, essendovi la possibilità che la recidiva sia dovuta alla non radicalità dell'intervento), ma anche, a distanza magari di anni, alla comparsa di metastasi polmonari. L'esame delle metastasi a volte ci spiega chiaramente il comportamento del tumore: in esse si trovano manifesti caratteri di malignità nei confronti del tumore dal quale dovrebbero essere partite; ma l'esame accurato del tumore primitivo permette il rilievo di aree con gli stessi caratteri di malignità accanto ad altre aree ancora con aspetto benigno. Di fronte a questi casi si deve ripetere quello che si dice dei tumori giganto cellulari che metastatizzano: è avvenuto uno sviamento biologico, il tumore ha degenerato e la metastasi è quindi di un vero sarcoma insorto su un preesistente fibrosarcoma.

Ma vi sono anche altri casi nei quali questi caratteri di malignità sono più difficili da dimostrare; eppure devono evidentemente esistere perchè il tumore, nello stesso quadro istologico, noi lo vediamo nelle metastasi. E' l'analisi attenta di queste neoplasie che consente di ritrovare in tumori, che alla prima osservazione hanno l'aspetto di un fibroma, quei piccoli segni che denunciano la malignità: una certa tendenza degli elementi cellulari a disgregarsi soprattutto alla periferia, dove il tumore confina coi tessuti circostanti, l'esistenza di aree non più collagene ma mixomatose, di aree costituite pressochè esclusivamente da cellule senza sostanza fondamentale interposta, la presenza di cellule piuttosto piccole con nucleo granuloso.

E' per questi tumori che si è andata affermando la definizione di fibrosarcomi, tumori con caratteri ambigui, che possono presentare sviamenti biologici o nascondere la loro vera natura e che, quando metastatizzano a distanza, lo fanno anche a 5-10 anni dalla loro prima comparsa.

Questo complesso di peculiarità fa sì che i fibrosarcomi debbano essere differenziati sia dai veri sarcomi che dai veri fibromi, tra i quali vengono a costituirne come

una classe intermedia. A questo proposito anzi, a giusta ragione MARCOZZI e ROMUALDI della Scuola di COSTA, considerando inesatta la denominazione di fibrosarcomi per indicare questo tipo di tumori, propongono la denominazione di « fibromi a maturazione intermedia » che è più precisa, anche se meno espressiva, delle altre già usate di fibromi recidivanti o di fibrome envahissant. Ma a noi pare che la denominazione di « fibrosarcoma », già entrata da tempo nell'uso corrente, con un suo significato peculiare e da tutti conosciuto, debba essere conservata anche se impropria, così come per esempio si conserva la denominazione di tumori misti delle ghiandole salivari per tumori che oramai si riconoscono da tutti di natura epitelinale.

Ricerche personali

Generalità

Il nostro materiale di studio è rappresentato da 48 casi di fibrosarcoma curati in Istituto negli anni dal 1927 al 1948. Infatti, per quanto gli ammalati di fibrosarcoma giunti alla nostra osservazione in questo periodo di tempo siano stati più numerosi, noi abbiamo voluto limitare la nostra ricerca ai soli casi di cui possediamo la completa documentazione clinica ed anatomica.

Questi 48 casi, nei riguardi dell'età e del sesso, sono così distribuiti (tabella 1):

TABELLA 1.

Distribuzione dei fibrosarcomi osservati in rapporto all'età e al sesso			
A n n i	♂	♀	Totale
0 — 9	2	—	= 2
10 — 19	2	1	= 3
20 — 29	4	7	= 11
30 — 39	7	4	= 11
40 — 49	6	4	= 10
50 — 59	6	2	= 8
60 — 69	1	1	= 2
70 — 79	1	—	= 1
	29 (60%)	19 (40%)	= 48

Come si vede, vi è una prevalenza del sesso maschile sul femminile e una maggior incidenza negli anni dell'età media, dai 20 ai 60. Questi dati corrispondono percentualmente a quelli presentati da MEYERDING, BRODERS e HARGRAVE: 67.1% di incidenza nel sesso maschile, 32.9% nel femminile; 63% dei casi con inizio tra i 30 e i 50 anni. Anche WARREN e SOMMER su 155 casi, ne hanno 117 ad inizio tra i 30 e i 60 anni; nella loro casistica vi è però una lieve prevalenza del sesso femminile sul maschile: 82 casi contro 73. Per la distribuzione dei fibrosarcomi secondo l'età le statistiche degli altri Autori citati in bibliografia (GESCHICKTER e COPELAND: 52 casi; MARCOZZI

e ROMUALDI: 48 casi; etc.) non diversificano sostanzialmente da queste. Mette conto di osservare che la maggiore incidenza di questi tumori nell'età media costituisce anche essa un carattere differenziale nei confronti dei veri sarcomi i quali, come è noto, presentano il loro massimo di incidenza piuttosto verso l'età giovanile.

Le figure 1 e 2 mostrano la localizzazione dei casi di fibrosarcoma che abbiamo fatto oggetto del nostro studio.

Le sedi di maggior occorrenza sono rappresentate dalla coscia, dalle pareti addominali, dalla regione della spalla e dal volto. Le localizzazioni alla parete addominale sono in grandissima maggioranza del sesso femminile: attorno all'80% nelle statistiche di STREWART e MOCAT (su 66 casi) e PERMAN e MAYO (su 77 casi). Questo spiega anche il perché del forte prevalere del sesso maschile sul femminile nella casistica già citata di MEYERDING, BROEDERS e HARGRAVE: questi Autori considerano infatti solo i fibrosarcomi degli arti, escludendo dalla loro ricerca quelli delle altre sedi e quelli delle pareti addominali.

Non abbiamo nessun elemento che ci consenta di affermare con sicurezza che nella genesi di questi tumori eventi traumatici siano intervenuti con influenza determinante o favorente; così come nessun elemento anamnestico ci sembra deporre in favore di una presunta influenza ereditaria. A questo proposito anzi, precisiamo che non intendiamo entrare in merito ad una discussione sulla patogenesi di questi tumori, anzitutto perché ciò ci porterebbe fuori dallo specifico argomento che stiamo trattando per farci entrare nel campo più generale e più discusso della patogenesi di tutti i tumori; in secondo luogo perché le nostre ricerche non ci consentono di aggiungere nulla di nuovo o di particolare a quanto è già stato a questo proposito ipotizzato dai vari Autori citati in bibliografia (vedi in particolare MORRIGO, MAURIZIO, etc.).

Anatomia ed istologia patologica

I fibrosarcomi, come è noto, possono presentare aspetti macroscopici assai diversi. Quando sono costituiti in grande prevalenza da sostanza fondamentale collagena essi si presentano come nodi più o meno voluminosi, assai duri (tanto più duri quanto più il collagene ha subito una degenerazione ialina) e compatti; sulla superficie di taglio, quest'ultimo talora difficile da eseguire a causa della ialinosi o per l'eventuale presenza di deposizioni calcifiche, mostrano in questi casi un colorito biancastro e una fascicolatura più o meno evidente. Quando viceversa essi sono costituiti da scarsa sostanza fondamentale e la componente cellulare vi prevale, la loro consistenza è minore, il colorito maggiormente tendente al rosso, la fascicolatura meno o non evidente. Va aggiunto che non è raro trovare nello stesso tumore aree fibrose nelle parti centrali ed aree più molli alla periferia: del significato, della importanza e del corrispondente quadro istologico di questi reperti macroscopici diremo più avanti. Ancora va ricordata la possibilità che, a causa di complicità (emorragie, necrosi, degenerazioni cistiche), si verifichino nel tumore particolari e del resto ben note modificazioni del quadro macroscopico.

I rapporti dei fibrosarcomi coi tessuti sani circostanti possono essere quanto mai vari. Talvolta si nota una specie di capsula o di addensamento periferico del tumore;

spesso piccoli nodi periferici sembrano isolarsi dal nodo centrale più grosso; talvolta è possibile trovare un piano di clivaggio tra tumore e tessuti vicini, ma il microscopio ci dirà come in molti di questi casi le filiere di cellule neoplastiche siano già passate oltre quel piano. Questo esame macroscopico di cui andiamo dicendo è importante non soltanto perchè consente rilievi sulla cellularità più o meno spiccata del tumore e sui rapporti coi tessuti vicini ma anche perchè ci deve guidare nell'ulteriore prelievo, accurato e accorto, dei frammenti da sottoporre all'esame istologico. Il prelievo nelle zone centrali del tumore ci potrà infatti mostrare cellule connettivali immerse in una abbondante sostanza fondamentale collagena che non presentano solitamente caratteri particolari, avendo già assunto quella differenziazione che talvolta rende difficile se non impossibile un giudizio sulla loro normotopia o meno. Ma appunto per questo succede a volte che il quadro istologico delle zone centrali del tumore ci informa male o insufficientemente sulle vere caratteristiche del tumore stesso. Ci sia qui permessa una digressione: non è del tutto esatto, secondo il nostro modo di vedere che, come sostengono MEYERDING, BROEZA e HAROAVK, la diagnosi del fibrosarcoma sia più facile di quella di altri sarcomi, soprattutto ossei, perchè nei primi il quadro istologico è uniforme in tutte le sezioni, mentre nei secondi può subire molte variazioni in rapporto alla pluripotenza evolutiva della cellula cambiale dell'osso, pluripotenza evolutiva che si conserva anche quando la cellula è tumorale. Il fibrosarcoma, se non presenta questa varia possibilità evolutiva, offre d'altro canto una variabilità nel grado di differenziazione delle sue cellule che può essere notevole e va tenuta presente nel giudizio diagnostico e soprattutto nella scelta dei punti del tumore che debbono essere esaminati (figg. 3, 4, 5, 6).

Le cellule del fibrosarcoma, è stato detto, dimostrano attività fibroblastica: tanto più esse sono avviate sulla strada della differenziazione tanto più questa attività diventa cospicua. La cellula appare allora quasi sommersa dal collagene, perde un poco i suoi caratteri tintoriali decisi e si lascia meno facilmente analizzare al microscopio e, del resto, chi ha esperienza di fibromi o fibrosarcomi duri (come si legge nelle vecchie ma sagge classificazioni del BARNACCI) ricorda come talvolta in seno al tumore non si trovino tracce di cellule ma soltanto una sostanza collagena più o meno ialinizzata o anche calcificata.

Quel che avviene per i fibrosarcomi avviene anche per altri tipi di tumori che pure sono, istogeneticamente, tanto dissimili: i carcinomi spinocellulari cheratoblastici per esempio. Anche in questi tumori se noi volessimo trarre un giudizio diagnostico soltanto in base alla osservazione delle cellule che occupano il centro di una perla cornea o il centro di un nodo più grosso, ci troveremo qualche volta in difficoltà perchè queste cellule possono talora mostrare aspetti che mal si distinguono da quelli di una cellula normale; anche in questo caso la differenziazione delle cellule è divenuta estrema e ha fatto loro perdere per buona parte quei caratteri di malignità che così palesi appaiono nelle cellule dello stesso tumore in quei punti dove esse confinano collo stroma, alla periferia delle perle o dei più grossi nidi, quelle cellule che noi oggi definiamo, dopo le ricerche di CASPERSSON e SANTISSON, come le cellule A, cariche di acidi nucleinici, altamente ipercromiche.

Allo stesso modo si può dire per i fibrosarcomi che il carattere tumorale è di più facile rilievo agli estremi limiti della neoplasia, laddove il tumore è a contatto coi

tessuti sani; le sue possibilità nutritive, attorno ai vasi, sono ottimali e le cellule assumono quei caratteri di cellula A che ne rende più facile il riconoscimento e il giudizio diagnostico (fig. 7).

Noi abbiamo guardato e controllato ripetute volte i preparati istologici dei nostri casi e vorremmo dire che il dato di maggior interesse è stato proprio questo: l'esame dei nidi periferici del tumore, che verosimilmente hanno le migliori possibilità nutritive, è quello che permette il giudizio più fondato e che offre la possibilità di un più sicuro orientamento istologico sulla vera entità e natura della neoplasia.

Si è discusso e si discute tanto sui fibrosarcomi ed i lavori almeno in buona parte riflettono ancora le incertezze diagnostiche dei vecchi ricercatori. Scriveva il BANACCI: « i fibrosarcomi (meglio — egli diceva — parlare di sarcomi desmo- o fibroblastici) sono tumori difficilmente differenziabili dai fibromi ». Per superare queste difficoltà diagnostiche si è cercato di stabilire una scala di malignità, di classificare questi fibrosarcomi in tante caselle. Così QUICK e CUTLER li hanno divisi in tre gruppi a seconda della prevalenza più o meno cospicua della sostanza fondamentale sulla componente cellulare, per cui dai tumori meno cellulari (meno maligni) si passerebbe ai tumori più cellulari (più maligni). MAYERDING, BROOKS e HARGRAVE hanno essi pure distinto in tre gruppi i fibrosarcomi, collo stesso criterio: fibrous- (con abbondante sostanza intercellulare), fibrocellular- (con minore sostanza intercellulare), cellular-type (con prevalenza assoluta di cellule); hanno poi distinto nei primi due gruppi, considerati insieme, quattro gradi di malignità e ciò in base alla più o meno spiccata differenziazione fibroblastica delle cellule, al numero delle mitosi, alla presenza o meno di cellule giganti. I tumori appartenenti al tipo « cellular » vengono tutti ascritti al IV grado di malignità. Si tratta di classificazione che appare piuttosto indaginosa e laboriosa; d'altra parte però gli Autori che l'hanno adottata scrivono che la revisione del loro materiale istologico ha consentito di stabilire con una certa precisione dei dati prognostici che il decorso della malattia ha confermato. GERSCHICKER e COPELAND hanno distinto invece i fibrosarcomi in 4 classi: fibrous-, fibrospindle-, spindle-, ocell-type; hanno poi raggruppato le prime due chiamandole gruppo dei tumori differenziati meno maligni e le ultime due tumori indifferenziati più maligni. Va aggiunto che questi due autorevoli Autori tengono separati, chiamandoli sarcomi neurogenici, dei tumori che per buona parte ripetono le caratteristiche istologiche dei fibrosarcomi e che pertanto da altri Autori sono descritti con questi ultimi. GERSCHICKER e COPELAND ritengono che la presenza nel tumore di sostanza mixomatosa, di fibrille, di cellule ondulate, di cellule giganti, sia un carattere sufficiente per differenziare questi tumori « sarcomi neurogenici », considerati più maligni dei fibrosarcomi, dai fibrosarcomi stessi.

La classificazione recente di MARCOZZI e ROMUALDI è basata sulla quantità delle cellule rispetto alla sostanza fondamentale: i fibrosarcomi vengono distinti in quattro gruppi, il primo caratterizzato da prevalenza di stroma regolarmente disposto in fasci, il secondo con feltro reticolare e aree di sostanza fondamentale amorfa, il terzo caratterizzato da andamento vorticoso del parenchima tumorale, il quarto da assenza o quasi dello stroma.

Si tratta quindi di classificazioni che si fondano ora soprattutto sulla prevalenza o meno della componente cellulare (MARCOZZI e ROMUALDI, QUICK e CUTLER), ora sulla

citologia del tumore (GESCHICKTER e COPELAND) ora su un numero maggiore di caratteri: cellularità, mitosi, differenziazione (MAYEDING, BROEGER e HARGRAVE).

Sono applicabili alla ricerca diagnostica e sono utili queste classificazioni? Certamente, in linea di massima, esse sono utili in quanto consentono all'analista di porre anche un giudizio prognostico del tumore oltre che diagnostico; ma è altresì evidente che esse riflettono l'abitudine istologica del ricercatore e non è facile che chi è abituato ad una data classificazione, — tanto più se essa gli ha dato buoni risultati — si valga successivamente di un'altra classificazione.

A noi sembra che, premesso che la presenza nel tumore della sostanza fondamentale collagena è indispensabile perchè si possa parlare di fibrosarcoma, si debba guardare principalmente ai due elementi fondamentali che consentono il giudizio diagnostico sopra una neoplasia: l'istoarchitettura da un lato e la citologia dall'altro. Già uno di noi lo segnalò in altro lavoro (SIRTONI e BOCCHIALE) e l'esperienza successiva ci ha confermato quanto sia utile il rilievo di questi dati. Se una neoplasia di tipo fibrosarcomatoso mostra una struttura tessutale, sia essa vorticosa o a fasci più ordinati; se le cellule, indipendentemente dai loro caratteri, hanno delle necessità di vita in comune sì che il tumore da esse formato presenta presumibilmente necessità metaboliche ancora esigenti; se a ciò si aggiunge l'assenza di una evidente atipia citologica — e occorre per ciò guardare soprattutto i nidi cellulari delle parti periferiche del tumore in prossimità dei tessuti sani —, si potrà parlare di tumore differenziato, di fibrosarcoma a quasi sicura esclusiva malignità locale. D'accordo che anche in questi tumori, si potrà avere uno sviamento biologico, così come avviene per esempio nei tumori gigantomitotici delle ossa per i quali si parla di possibilità di trasformazione maligna spontanea nel 10-15% dei casi (LEUCUTIA e COOK), ma caratteristica peculiare loro sarà essenzialmente quella della possibilità e facilità alla recidiva locale.

Vi saranno invece tumori che, almeno in qualche loro punto, non presentano alcuna struttura, sia essa fascicolata o plessiforme; sono i tumori di cellule più che di tessuto, in cui però quasi sempre neppure la ricerca istologica più accurata riesce a mettere in evidenza quelle note di atipia citologica che rappresentano il vero carattere della malignità. Sono i tumori che recidivano colla massima frequenza e che, per il loro carattere invasivo e proliferativo locale, possono, a lungo andare, anche senza dare metastasi a distanza, determinare l'exitus.

E vi sarà infine un terzo gruppo, quello che comprende tumori strutturati e non strutturati, tumori prevalentemente cellulari e no, ma con un carattere comune, l'atipia cellulare, atipia che magari sarà possibile rilevare in pochi punti del tumore e comunque sempre e soprattutto in quei punti periferici di cui già più volte si è detto.

Nell'esame dei nostri casi di fibrosarcoma, esame che è stato condotto prima di conoscere i dati clinici riguardanti il decorso dei vari tumori, noi abbiamo cercato di seguire questo criterio differenziativo. Quando siamo passati al controllo clinico dei casi esaminati ecco quanto abbiamo potuto rilevare:

Su 18 casi del primo gruppo (figg. 8-9-10-11) — tumori di tessuto, strutturati, senza atipia — 16 sono viventi e attualmente senza segni di tumore, dopo terapia chirurgica o radiante o associata e dopo recidive più o meno numerose. Due casi presentano recidive in atto.

Su 8 casi del secondo gruppo (figg. 12-13-14-15) — tumori privi di struttura, tumori di cellule, ma senza atipie — quattro sono venuti a morte a distanza varia da 3 a 9 anni dall'inizio del tumore e 4 sono viventi (2 con tumore in atto e 2 senza) a distanza variabile da due a dieci anni dall'inizio del tumore, dopo recidive ripetute.

Su 22 casi del terzo gruppo infine (figg. 16-17) — tumori di tessuto e tumori di cellule con atipie citologiche anche se limitate ad un solo punto — 5 sono deceduti con metastasi polmonari (uno dopo ben 8 anni dall'inizio del tumore primitivo), 5 sono morti per il tumore, senza metastasi a distanza e 12 sono tuttora viventi, a distanza di tempo varia dall'inizio del tumore (v. tabella IV). Tra i viventi, in questo caso, per comodità di classificazione, abbiamo compreso anche i due casi di cui alla tabella II, morti per cause indipendenti dal tumore.

Qualcosa rimane da dire sulla distinzione tra fibrosarcomi e sarcomi neurogenici sostenuta da GESCHICKTER e COPELAND. A noi pare che quando manchino caratteri specifici (presenza di granuli o di fibre mieliniche) sia prudente non compromettersi con definizioni diagnostiche istogenetiche, anche se talvolta certi aspetti richiamano assai da vicino i caratteri dei tumori nervosi periferici. Ciò tanto più se si considera che in linea di massima questi tumori non si discostano, come comportamento clinico, dai fibrosarcomi a classica struttura. Non solo, ma noi riterranno opportuno includere tra i fibrosarcomi, come complesso anatomo-clinico, anche quei tumori che in qualche area mostrano aspetti mixomatosi o aspetti lipoblastici; sempre questi tumori ripetono nelle linee fondamentali i caratteri clinici, di sede e di decorso dei fibrosarcomi puri.

Ci siamo ancora chiesti alla fine delle nostre osservazioni se tante distinzioni istologiche, e fra le tante anche la nostra, fossero da raccomandare nella pratica e fossero giustificate. Siccome il loro impiego ha trovato in genere corrispondenza nell'andamento clinico dei tumori esaminati, a noi sembra che possano essere mantenute, anche se sarebbe auspicabile fossero ridotte ad un solo tipo di classificazione. Ci si può anche domandare se valga la pena di mantenere la definizione di fibrosarcoma anche per quei tumori che, come quelli del primo gruppo soprattutto, hanno solitamente, ad onta delle numerose recidive, un comportamento non maligno. In questi casi si potrebbe se mai più propriamente parlare di fibromi recidivanti. Ma, come abbiamo già detto, noi riteniamo che il termine di fibrosarcoma ha ormai assunto il significato di un tumore facile alle recidive e non alle metastasi e che non convenga introdurre altre terminologie, tanto più che anche quando danno metastasi questi tumori non si comportano come i sarcomi veri e propri che metastatizzano rapidamente. Il fibrosarcoma può metastatizzare anche a distanza di diversi anni e il suo carattere peculiare è quello della recidività locale. Il criterio terapeutico, come più avanti sarà detto diffusamente, non viene modificato dal fatto che il fibrosarcoma sia istologicamente classificato nel I o nel II o nel III gruppo, ma varierà piuttosto in rapporto ad altri fattori che saranno presi paritariamente in considerazione. Mette infatti ancora conto di osservare che altro è lo studio condotto su un pezzo operatorio o su un pezzo anatomico, come noi abbiamo avuto la fortuna di poter fare in quasi tutti i nostri casi, così da avere la certezza che i prelievi per l'esame istologico sono stati eseguiti in tutti i punti più significativi del tumore e che siamo perciò giunti a dominare il quadro istologico della neoplasia in modo tale da poterla esattamente individualizzare e

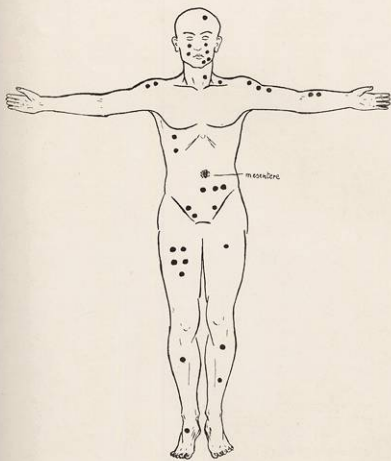


Fig. 1.

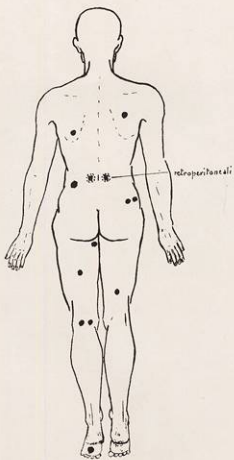


Fig. 2.



Fig. 3.

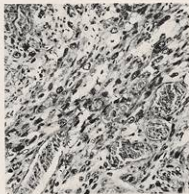


Fig. 4.

B. 3719. - Fibrosarcoma della regione inguinale destra. Tre recidive in 2 anni; quindi metastasi polmonari e morte. (Le due microfotografie sono allo stesso ingrandimento).

Questo caso testimonia la possibilità di un diverso reperto nelle varie zone dello stesso tumore. Nella fig. 3 il tumore si presenta con struttura fasciolaria, cellule ondulate, assenza di evidente atipia.

Nella fig. 4 il tumore ha tutti i caratteri del sarcoma polimorfocellulare. Le metastasi polmonari mostravano lo stesso quadro istologico della fig. 4.



Fig. 5.

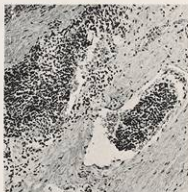


Fig. 6.

B. 4645. Fibrosarcoma della regione lombare sinistra. Una recidiva in 18 mesi; quindi metastasi polmonari e morte.

Fig. 5 (al centro del tumore). - Le cellule neoplastiche tendono alla differenziazione fibroblastica; tra di esse compare anche sostanza mixomatosa. Il tumore non riesce tuttavia ad assumere un carattere strutturato.

Fig. 6 (alla periferia del tumore, dove la neoplasia confina coi tessuti sani). - Si osservano manifesti fatti di disaggregazione cellulare con invasione da parte del tumore delle lacune vascolari capsulari.

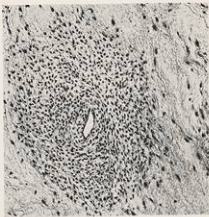


Fig. 7.

B. 7587. - Fibrosarcoma della regione scapolare destra. Tre recidive in due anni, quindi ulteriore sviluppo della neoplasia e morte.

Centro di accrescimento attorno ad un vaso. Man mano ci si allontana dal vaso le cellule tumorali tendono a differenziarsi e a comporre strutture fibrillari e collagene.



Fig. 8.

B. 17708. - Fibrosarcoma della cresta iliaca. Una recidiva; quindi benessere a 7 anni dall'inizio della malattia.

Tumore strutturato (fascicolato-pleomorfo), senza evidenti atipie citologiche. Aspetto ondolato delle cellule tumorali, carattere ritenuto da Geschickter e Copeland patognomonico per i neurosarcomi.



Fig. 9.

B. 17706. - Fibrosarcoma della coscia destra. 5 recidive in 7 anni. Attualmente benessere.
Reperto poco dissimile da quello offerto dalla fig. 8. Struttura prevalentemente plessiforme; carattere ondulato di alcune cellule; non evidenti atipie citologiche.

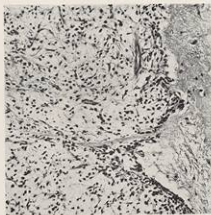


Fig. 10.

B. 17706. - Stesso caso della fig. 9. Area di tipo lipoblastico di un fibrosarcoma. Tumore strutturato senza evidenti atipie citologiche.

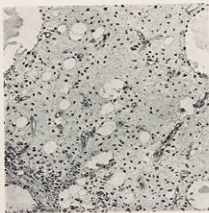


Fig. 11.

B. 14938. - Fibrosarcoma della coscia destra. Due recidive in tre anni; attualmente benessere a 4 anni dall'inizio della malattia.

Aree tipicamente differenziate lipoblastiche di un fibrosarcoma. Non evidenti atipie citologiche.



Fig. 12.

B. 7587. - Fibrosarcoma della regione scapolare destra. Stesso caso della fig. 7.

Tumore non strutturato, senza evidenti atipie citologiche. Le cellule neoplastiche rivestono in qualche punto le lacune vascolari del tumore.

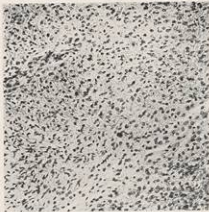


Fig. 13.

B. 01. - Fibrosarcoma della spalla destra. Tre recidive in 5 anni; attualmente benessere.

Tumore privo di struttura, senza evidenti atipie citologiche (da preparato gentilmente concesso dal professore De Gaetani dell'Università di Modena). Vedi il quadro radiologico di questo caso alla fig. 13.

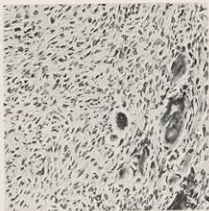


Fig. 14.

B. 3377 E. - Fibrosarcoma della spalla destra. Due recidive locali in 18 mesi; intervento di resezione parziale del 1/3 superiore dell'omero con sostituzione di protesi metallica; nuova recidiva; disarticolazione interscapoloomerale. Attualmente, a un anno dall'ultimo intervento, benessere.

Tumore non strutturato, senza evidenti atipie citologiche. Vi si nota una tendenza alla osteogenesi e una cellula gigante di tipo reattivo (potrebbe anche essere un osteoclasta modificato). Vedi il quadro radiologico di questo caso alle figg. 26-27.

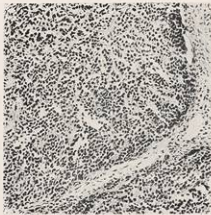


Fig. 15.

B. 15839. — Fibrosarcoma della gamba destra. Tre recidive in 4 anni. Attualmente benessere. Tumore non strutturato, ricco di cellule, senza evidenti atipie citologiche.

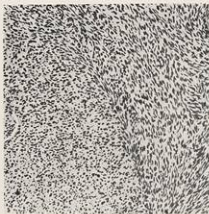


Fig. 16.

B. 7924. — Fibrosarcoma della parete addominale. Comparsa del tumore nel 1920; dal 1937 al 1941 sette interventi chirurgici o radiologici per successive manifestazioni di recidiva dopo l'asportazione del tumore primitivo che, nel 1937, aveva raggiunto il volume di un'arancia. Morte nel 1943. Non accertata l'esistenza di metastasi polmonari (ultimo controllo toracico aprile 1941: non metastasi polmonari). Tumore strutturato, ma con atipie citologiche.

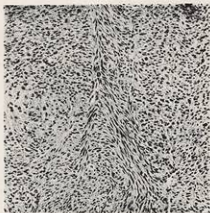


Fig. 17.

B. 17836. - Fibrosarcoma della coscia destra. Inizio dell'affezione 1947; disarticolazione dell'arto inferiore destro il 22-XII-1948. Attualmente benessere.

Tumore strutturato, ma con atipie citologiche.

Vedi il quadro radiologico e il pezzo anatomico corrispondenti alle figg. 20-21.

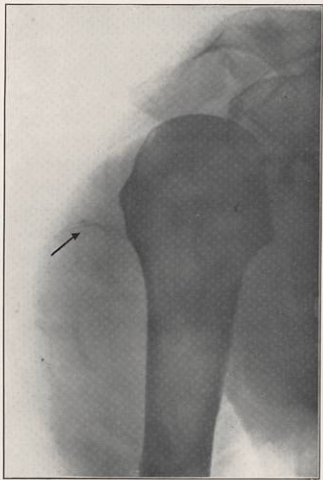


Fig. 18.

B. 01. - Fibrosarcoma della spalla destra. Tre recidive in 5 anni; attualmente benessere.

Il tumore compare come un'ombra, di opacità lievemente superiore a quella delle masse muscolari, in regione deltoidea. In corrispondenza della freccia, banderella di calcificazione.

Vedi il preparato istologico di questo caso alla fig. 13.

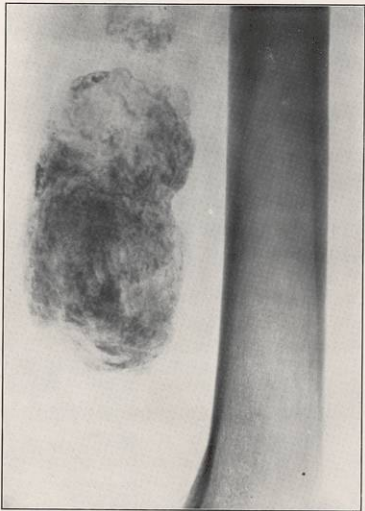


Fig. 19.

B. 16965. - Fibrosarcoma della coscia sinistra. Intervento di asportazione del tumore, seguito da radioterapia complementare nel maggio 1948. Attualmente benessere.

Nelle masse muscolari della coscia è chiaramente visibile il grosso tumore, in seno al quale cospicue sono le precipitazioni calciche amorphe.

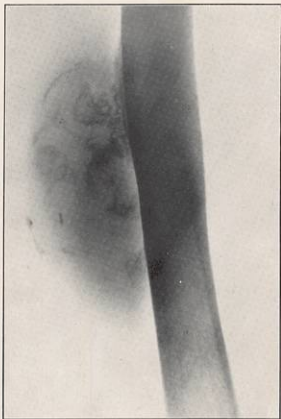


Fig. 20.

B. 17886. - Fibrosarcoma della coscia destra con osteogenesi reattiva periostale. Inizio dell'affezione 1947; disarticolazione dell'arto inferiore destro il 22-XII-1948. Attualmente benessere.

In seno alla massa tumorale, la quale è considerevolmente più opaca delle masse muscolari, sono visibili brattee e trabecole ossee di aspetto reattivo. Il tumore, fino a questo momento, non ha ancora alterato la continuità dell'osso.

Vedi rispettivamente alle figg. 17 e 21 il quadro istologico e il preparato anatomico corrispondenti.



Fig. 21.

B. 17886. - Stesso caso delle figg. 17 e 20.

Sezione del femore in cui sono riconoscibili: 1. testa femorale; 2. il tumore fibrosarcomatoso a sviluppo nelle parti molli della coscia; 3. addensamento osteosclerotico reattivo del 1/3 medio del femore, con frattura patologica. Tale frattura è sopravvenuta 4 mesi dopo la ripresa del radiogramma presentato alla figura precedente.

Vedi il quadro istologico e il quadro radiologico di questo caso rispettivamente alle figg. 17 e 20.



Fig. 22.

B. 18520. - Fibrosarcoma periostale della coscia sinistra con osteogenesi tumorale. L'ammalato ha finora rifiutato ogni cura.

Spiccatissima produzione osteogenica di origine periostale. Vedi il relativo preparato istologico alla fig. 23.

Diagn. diff. con l'osteosarcoma: sproporzione tra l'entità delle manifestazioni esuberanti e la conservazione della continuità e struttura dell'osso; l'osso neoformato ha un aspetto piuttosto grossolano, maturo (v. frecce).

Diagn. diff. con il fibroosteoma: in questo caso non vi è possibilità di diagnosi differenziale (v. testo).

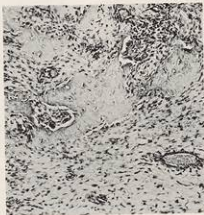


Fig. 23.

B. 18550. - Stesso caso della fig. 22.

Proliferazione tumorale che ricorda la struttura tendinea. Non evidenti atipie citologiche.

Il tumore mostra un'attività osteogenica normotipica.

Vedi il quadro radiologico corrispondente alla fig. 22.

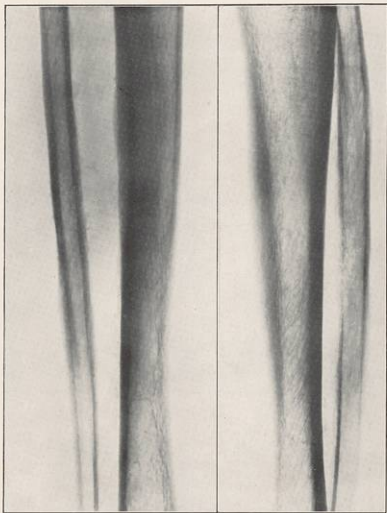


Fig. 24.

Fig. 25.

B. 17966. - Fibrosarcoma gamba destra. Amputato al 1/3 medio della coscia destra nel 1949.

Il tumore, che è evidente nello spazio interosseo come un'ombra di opacità maggiore delle parti molli, ha prodotto la irregolare erosione della corticale fibulare. La tibia presenta segni di un movimento periostale reattivo.

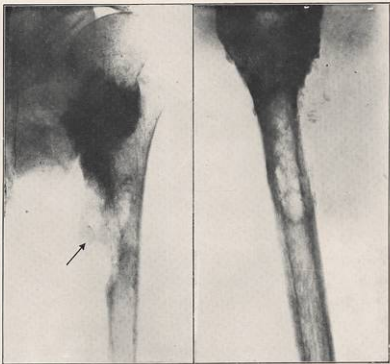


Fig. 26.

Fig. 27.

B. 3577 E. - Stesso caso della fig. 14.

Fig. 26. - In corrispondenza del 1/3 superiore dell'omero è stato praticato un largo prelievo biptico: i frammenti isolati di tessuto osseo qui visibili sono perciò probabilmente da considerarsi quale esito del progressivo intervento chirurgico (v. freccia). Presso la testa omerale si osserva una massa fortemente opaca, di aspetto osteomatoso. A carico dell'omero, manifesti fenomeni di osteolisi irregolare che appaiono più spiccati nel radiogramma presentato alla fig. 27.

Fig. 27. - Il tumore è visibile nelle parti molli come un'ombra con irregolari calcificazioni. Spiccata ed irregolare osteolisi a carico della metafisi e diafisi omerale.

Vedi il quadro istologico di questo tumore alla fig. 14.

Diagn. diff. con l'osteosarcoma: su questo radiogramma, in cui l'aspetto della lesione originale è già modificato dal precedente intervento biptico, non vi sono elementi sufficienti a consentire una diagnosi radiologica differenziale.

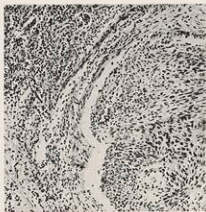


Fig. 28.

B. 19772. - Fibrosarcoma della regione inguino-crurale sinistra. Asportazione del tumore e radioterapia complementare nel gennaio 1950.

Peculiare comportamento di un fibrosarcoma insorto in prossimità delle ghiandole inguino-crurali. Il tessuto linfatico viene respinto dal tumore.

classificare; altro è invece, e di significato ben più limitato, il valore che si può attribuire alla lettura di un preparato istologico tratto da un frammento biopsico che il chirurgo, per evidenti ragioni, preleva col criterio di traumatizzare il meno possibile e dal quale, da un punto di vista clinico, noi dobbiamo attenderci in linea generale la sola diagnosi di fibrosarcoma, senza ulteriori sottigliezze o distinzioni che l'ulteriore evoluzione della neoplasia incompletamente esaminata può anche dimostrare non rispondenti alla realtà.

Un altro cenno va fatto riguardo alle cellule giganti che si possono accompagnare ai fibrosarcomi. Molti Autori mettono in rilievo questo reperto e vi assegnano una notevole importanza per una diagnosi prognostica. Certamente, se le cellule giganti sono del tipo che noi riconosciamo ai sarcomi gigantocellulari è ovvio che la loro presenza, in quanto significa atipia citologica, giustifichi un giudizio prognostico sfavorevole, ma se le cellule giganti sono del tipo osteoclasta o del tipo muscolare reattivo, come è noto avviene soprattutto nei tumori desmoidi propriamente detti, o del tipo macrofagico, come può verificarsi alla periferia di un qualsiasi tumore benigno o maligno, allora è evidente che la presenza di cellule giganti ai fini diagnostici non ha alcun significato né valore.

Quadro clinico

Non è facile descrivere in un quadro riassuntivo la sintomatologia dei fibrosarcomi, soprattutto perché la sede nella quale il tumore insorge condiziona sempre una parte della sintomatologia e quel che c'è quindi di mutevole in un caso rispetto all'altro è per lo più da riferirsi proprio alla diversa localizzazione della neoplasia e non alla neoplasia in sé, la quale presenta di solito caratteri clinici sensibilmente costanti.

In qualunque sede insorga, il primo segno della comparsa di un fibrosarcoma è sempre rappresentato dal manifestarsi di una tumefazione: a volte ben apprezzabile, come nelle forme cutanee e nei fibrosarcomi della parete addominale; a volte determinante un ingrossamento globale di un segmento di arto, come nei fibrosarcomi profondi di origine muscolare o peristale; a volte solo un senso di resistenza addominale più o meno diffusa, come nei fibrosarcomi retroperitoneali. Il dolore non è mai il primo segno della comparsa di questi tumori che spesso decorrono a lungo senza determinare molestie soggettive di grado rilevante. Così pure mancano i segni di una compromissione delle condizioni generali; non vi è febbre e la crasi sanguigna non mostra alterazioni.

Localmente la tumefazione neoplastica aumenta lentamente, in un periodo di mesi e talvolta di anni finché, quando il tumore ha raggiunto un discreto volume, si ha palpatariamente il reperto di una massa che può giungere a dimensioni cospicue (testa di feto), dura, per lo più unica e ben delimitata; a volte costituita da un conglomerato di nodi o masse bernoccolute come se il tumore avesse crescita multicentrica; più o meno mobile secondo le connessioni che contrae con lo scheletro sottostante e coperta da cute generalmente piuttosto calda e arrossata. Le manifestazioni fibrosarcomatose, specialmente quelle cutanee, possono anche non essere uniche. Dal punto di vista clinico però, le peculiarità più caratteristiche di questi tumori si osservano

studiandone il comportamento nei riguardi dei rapporti che essi possono contrarre collo scheletro, della loro capacità di recidivare localmente e della possibilità di dare metastasi a distanza.

Esaminiamo separatamente questi problemi:

a) *Rapporti dei fibrosarcomi collo scheletro.* — In linea di massima si possono distinguere quattro diverse eventualità:

1) fibrosarcomi originatisi dal connettivo delle parti molli (fasciale, perivascularare, perinevrile, etc.) che non contraggono rapporti con l'osso o, comunque, che lasciano l'osso perfettamente indenne.

In questo caso il loro aspetto radiologico è quello di un'ombra più o meno opaca in seno alle parti molli, talvolta con qualche banda di calcificazione più o meno lineare (figg. 18-13) tal'altra invece con deposizioni calciche cospicue (fig. 19). Si tratta, come abbiamo già dimostrato in altre occasioni (1) di deposizioni calcaree granulari amorfe in seno a zone di tumore in preda a processi regressivi o necrotici. Per questo il loro aspetto radiologico non presenta caratteristiche particolari rispetto alle precipitazioni di sali di calcio che avvengono nelle parti molli in altri processi come ematomi, angioni, etc. La diagnosi differenziale clinica è però di solito assai facile.

2) fibrosarcomi con osteogenesi reattiva del periostio (figg. 20-21-17).

Si tratta per lo più di tumori originati dal connettivo in prossimità dell'osso o, addirittura, dagli strati esterni fibrosi del periostio. In questo caso lo strato osteogeno del periostio può reagire per contiguità e dare origine a lamelle o trabecole ossee reattive e non tumorali, variamente disposte attorno o anche in seno al tumore. Questi fibrosarcomi costituiscono parte dei sarcomi parostali o tumori parostali di SCHWZ e ULLMANN e il diagnostico differenziale con gli osteosarcomi non è per lo più difficile: l'osso come tale è quasi sempre indenne e la reazione osteogena periostale dà origine a trabecole e speroni ossei che sono regolari e non hanno l'aspetto delle spicole sarcomatose.

3) fibrosarcomi periostali con osteogenesi tumorale (figg. 22-23).

Si hanno quando la proliferazione neoplastica prende origine non solo dagli strati esterni fibrosi, ma anche dallo strato interno cambiale del periostio. Per questo fatto, a tumore costituito, si riconoscono in seno ad esso aree con aspetto francamente fibrosarcomatoso accanto ad aree con neoformazioni ossee, di volume più o meno cospicuo, di aspetto tumorale. In questi casi la diagnosi differenziale con gli osteosarcomi si fonda soprattutto sulla sproporzione tra l'entità delle manifestazioni esuberanti e la conservazione sempre notevole e talvolta completa della continuità e della struttura dell'osso. Inoltre le brattee e le lamine di ossificazione hanno un aspetto piuttosto formato, maturo: infatti l'osteogenesi tumorale in questi casi non è a fibre intrecciate, come nell'osteosarcoma; ma produce un osso lamellare, osteonico, quale noi vediamo nell'osso normale e nei tumori benigni dell'osso.

Più difficile può essere la diagnosi differenziale coi fibrosarcomi; con questi tumori, infatti, dal punto di vista unicamente radiologico talvolta non vi è possibilità di soluzione diagnostica differenziale dato che in entrambi i casi (fibrosarcomi perio-

(1) *Considerazioni sulla patologia tumorale dell'osso*, Rendiconti dell'Acc. delle Scienze detta dei XL, Serie III, vol. XXVII (1948); *Sui tumori della mandibola*, Riv. It. di Stomat., IV, n. 8 (1946).

tali con osteogenesi tumorale e fibroosteoni) la neoproduzione ossea può avere gli stessi caratteri e svilupparsi con le stesse modalità.

4) In un quarto gruppo si possono riunire infine tutti i casi di fibrosarcomi i quali presentano come carattere comune quello di usurare e distruggere dall'esterno lo scheletro sottostante accompagnandosi, di solito, a più o meno spiccati segni di reazione periostale. E' evidente che in questo gruppo rientrano tutti quei casi precedentemente considerati i quali, a lungo andare, nel loro sviluppo sono giunti a determinare un cospicuo interessamento scheletrico. La maggior parte dei sarcomi chiamati parosteali da Scanz e Uinasca è costituita appunto da fibrosarcomi inquadrabili in questo gruppo.

Nonostante la iconografia di questi tumori sia già abbastanza conosciuta, pure è proprio dai fibrosarcomi di questo quarto tipo che sorgono spesso le più rilevanti difficoltà di diagnosi radiologica differenziale. Così se per es. in casi come quello delle figg. 24-25 è agevole riconoscere che si tratta di un tumore che va intaccando dall'esterno la corticale fibulare, in casi come quello illustrato alle figg. 26-27-14 non si saprebbero proprio indicare elementi utili per impostare con una certa sicurezza una diagnosi radiologica differenziale con un sarcoma osteolitico. Sono i casi in cui è indispensabile ricorrere all'accertamento biotico che è bene sia condotto, come abbiamo già in altra occasione consigliato (v. la già citata monografia: Considerazioni sulla patologia tumorale dell'osso) in una zona che appaia radiologicamente significativa: biopsia mirata.

b) *Recidivanza locale.* — E' noto che una delle principali caratteristiche dei fibrosarcomi è rappresentata dalla loro capacità di recidivare ripetutamente in loco: appunto questa loro proprietà, unita alla scarsa tendenza a dare metastasi a distanza, ha fatto sì che questi tumori venissero considerati prevalentemente dei «tumori a malignità locale».

TABELLA II.

Anni	Durata della vita in anni dall' inizio della malattia negli ammalati venuti a morte (16 casi)		
	Ammalati deceduti		
	senza metastasi polmonari	con metastasi polmonari	per altro cause
0 — 1	—	—	—
1 — 2	2	1	1 (guarito il tumore - per broncopneumite)
2 — 3	1	2	—
3 — 4	1	—	—
4 — 5	4	—	—
5 — 10	—	2	—
10 — 15	—	—	—
15 — 20	—	—	—
20 — 25	1	—	1 (guarito il tumore - per cirrosi epatica)
	9	5	2

Lo studio della nostra casistica consente a questo proposito significative osservazioni. Così, prendendo in considerazione separatamente gli ammalati deceduti (16) da quelli ancora in vita, nella tabella II si possono vedere raccolti i dati concernenti la durata della vita, in anni, dall'inizio della malattia, negli ammalati venuti a morte.

Come si vede, 5 ammalati sono morti per metastasi polmonari e di questi ci occuperemo diffusamente più avanti; 2 sono morti per malattie intercorrenti mentre il tumore era clinicamente guarito e uno di questi per cirrosi epatica tra 20 e 25 anni dall'inizio della malattia; 9 invece sono morti per il tumore. Ma tutti questi ammalati, prima dell'exitus, hanno avuto in genere una o più recidive locali. La tabella III mostra appunto il numero delle recidive presentate dagli ammalati venuti a morte in rapporto agli anni di durata della malattia.

TABELLA III.

Numero delle recidive presentate dagli ammalati venuti a morte, in rapporto agli anni di durata della malattia (16 casi)										
Anni di durata della malattia	Numero delle recidive									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1 - 2	1	2	1	—	—	—	—	—	—	—
2 - 3	—	—	1	2	—	—	—	—	—	—
3 - 4	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—
4 - 5	—	1	1	2	—	—	—	—	—	—
5 - 10	—	—	—	1	—	—	1	—	—	—
10 - 15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
15 - 20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
20 - 25	—	—	—	—	—	—	1	—	—	1
	1	4	3	5	—	—	2	—	—	1

Un ammalato dunque ha avuto 9 recidive in 20-25 anni (e si tratta dell'ammalato morto per cirrosi epatica, con guarigione del tumore fibrosarcomatoso); 2 hanno avuto 6 recidive e tutti gli altri, eccezion fatta per uno solo, hanno avuto da una a tre recidive in periodi di tempo compresi tra 1 e 10 anni.

Prendendo ora in considerazione gli stessi dati per gli ammalati ancora in vita (tabella IV), si ha che su 32 pazienti, 3 presentano una recidiva in atto (rispettivamente due pazienti la 4^a recidiva e il terzo la 5^a); uno non ha ancora voluto farsi curare il tumore primitivo; 28 sono clinicamente guariti e non presentano segni di neoplasia in atto. Ma anche gli ammalati di quest'ultimo gruppo hanno in gran parte avuto una o più recidive e precisamente (tabella V) mentre 10 sono guariti al primo intervento terapeutico e non hanno più avuto recidive, 9 ammalati hanno avuto una recidiva, 1 ne ha avute due, 5 ne hanno avute tre, 2 ne hanno avute quattro e 1 ne ha avuto cinque.

Risulta evidente da questi dati che si tratta di tumori che presentano una grande facilità alla recidiva locale, tanto da far apparire giustificata l'espressiva affermazione di DABEZ e FERRAND, poi ripresa da ROUSSY e HUGUENIN, che, in questi tumori,

TABELLA IV.

Sopravvivenza in anni dall'inizio della malattia (32 casi)			
Anni	Vivi senza segno di tumore	Vivi, con presenza di recidive	Note
0 - 1	1	—	—
1 - 2	—	1 (♂)	(♂) L'a. ha finora rifiutato le cure
2 - 3	2	—	—
3 - 4	2	—	—
4 - 5	6	1 (♂)	(♂) 4 ^a recidiva
5 - 10	8	1 (♂)	(♂) 4 ^a recidiva
10 - 15	5	—	—
15 - 20	1	1 (♂)	(♂) 5 ^a recidiva
20 - 25	2	—	—
più di 25	1	—	—
	28	4	

«la récidivité est indestructible». Ora, per quali ragioni? In gran parte certo perchè è il tumore stesso che si accresce in maniera infiltrante; anche quando il tumore è capsulato, non si tratta mai di una capsula propria ma di una capsula reattiva che il tumore è suscettibile di invadere, nei cui interstizi esso penetra e che comunque non rappresenta mai una demarcazione netta tra tumore e tessuti circostanti. Questo spiega le recidive postoperatorie in sede di intervento, recidive che insorgono talvolta anche quando l'intervento appare chirurgicamente radicale.

TABELLA V.

Anni dall'inizio della malattia	Numero delle recidive presentate dagli ammalati attualmente vivi e senza segno di tumore (25 casi)					
	Numero delle recidive					
	0	1	2	3	4	5
0 - 1	1	—	—	—	—	—
1 - 2	—	—	—	—	—	—
2 - 3	1	1	—	—	—	—
3 - 4	—	1	1	—	—	—
4 - 5	3	1	—	2	—	—
5 - 10	2	2	—	1	—	1
10 - 15	1	2	—	2	—	—
15 - 20	1	—	—	—	—	—
20 - 25	—	—	—	—	2	—
più di 25	—	1	—	—	—	—
	10	9	1	5	2	1

Oltre a questa possibilità ne esiste però anche un'altra, già messa in luce da MORENCO: che, dopo l'asportazione del tumore principale, persistano nel tessuto piccoli centri di proliferazione allo stato di germi autonomi latenti e che siano questi i responsabili della formazione della recidiva. Noi abbiamo visto un paziente di fibrosarcoma della coscia, tuttora vivente, il quale presentò, dopo il tumore primitivo, ben 5 recidive in 7 anni (figg. 9-10). Ora le recidive in parte comparvero in corrispondenza della cicatrice del primo intervento; in parte invece comparvero sempre sullo stesso segmento di arto, ma lontane dalla cicatrice, come se anziché recidive in senso stretto fossero state nuove manifestazioni fibrosarcomatose. In questi casi parrebbe proprio giustificato parlare (MORENCO, etc.) di disontogenie in proliferazione.

A nostro giudizio, non è per nulla dimostrato che, ad ogni recidiva, il tumore diventi più maligno: quasi sempre le recidive hanno lo stesso aspetto istologico e lo stesso comportamento clinico del tumore primitivo e solo in pochissimi casi si hanno modificazioni notevoli. Quando questo succede è perché il fibrosarcoma ha subito uno sviamiento biologico verso la degenerazione sarcomatosa in senso proprio e il comportamento clinico del tumore è allora condizionato esclusivamente da questo nuovo, irreversibile fenomeno.

c) *Metastasi a distanza.* — Indubbiamente i fibrosarcomi possono dare metastasi a distanza. Con ogni probabilità, molti dei casi descritti in letteratura come conclusi dall'episodio metastatico polmonare, soprattutto da parte degli Autori che presentano in questo senso percentuali più elevate (MEYERDING, BROGERS e HARGRAVE — « Pulmonary metastasis constitutes the chief cause of the fatal termination of fibrosarcoma and, not infrequently, arises from tumors which have a relatively low grade of malignancy » — Surg., Gyn. u. Obst., 62, 1017, 1936; WARREN e SOMMER, in un quinto circa dei loro casi, etc.), ad un vaglio istologico severo risulterebbero dei veri sarcomi e non dei fibrosarcomi. Noi stessi, nel rivedere i preparati istologici dei tumori primitivi e delle metastasi polmonari conservati nella Istitoteca del nostro Istituto abbiamo dovuto qualche volta concludere in questo senso. Però vi sono 5 casi in cui il tumore primitivo era un fibrosarcoma e che hanno avuto metastasi polmonari.

Ora, se si confronta il genio metastatico polmonare dei fibrosarcomi con quello di altre famiglie di sarcomi, si vede che esso è indubbiamente di gran lunga minore. Per dare un'idea comparativa, su venti ammalati di sarcoma delle parti molli che abbiamo studiato collateralmente, 18 dei quali sono deceduti entro due anni dall'inizio della malattia, 9 hanno avuto metastasi polmonari e 3 metastasi addominali.

Su 24 osteosarcomi che abbiamo seguito sino all'esitus, avvenuto per tutti entro i 2 anni, 15 hanno avuto metastasi polmonari. Dal confronto di queste cifre appare manifesto che la capacità di metastatizzazione polmonare dei fibrosarcomi (5 casi su 48 ammalati seguiti) è di gran lunga minore.

Non ci pare che la sede di insorgenza del tumore possa avere in questo senso una importanza particolare: i nostri cinque casi erano rispettivamente uno della coscia (2 recidive locali in due anni prima della comparsa delle metastasi polmonari); uno del cavo popliteo (3 recidive in sei anni prima della metastasi polmonare); uno dell'inguine (3 recidive in due anni); uno della regione lombare (una recidiva in 18 mesi); uno dell'avambraccio (6 recidive in nove anni). Allora ci siamo chiesti: questi fibrosarcomi che hanno metastatizzato a distanza, hanno nella loro costituzione istologica o ri-

tologica qualche cosa di diverso dagli altri che non hanno metastatizzato? A parte un caso, già descritto da SURINO (fig. 3-4) in cui è evidente in un nodo fibrosarcomatoso della regione inguinale, recidivato tre volte in due anni, una trasformazione in senso schiettamente maligno di una parte del tumore e in cui le metastasi polmonari ripetono esattamente il quadro istologico della zona degenerata del tumore primitivo, negli altri quattro casi, a prescindere dalle considerazioni già esposte nel capitolo sull'istologia patologica, abbiamo visto solo che si trattava di fibrosarcomi più cellulari che di norma, con cellule più piccole (le oat-cells di GESCHICKTER e COPELAND), con una certa componente rotodocellulare, presenza di aree di aspetto mixomatoso e soprattutto tendenza delle cellule del tumore a disgregarsi, in particolar modo nelle zone periferiche di esso, là dove il tumore si va infiltrando nei tessuti circostanti. Aspetti come quelli appunto della fig. 6, con una simile invasione dei vasi capsulari e una simile disaggregazione cellulare non sono abituali nei fibrosarcomi e spiegano forse, almeno in parte, perché e come questi tumori giungano a volte a metastatizzare a distanza.

Ancor più rare sono le metastasi linfoghiandolari. In questo tutti gli Autori concordano, da MAYERDING e coll. a WARREN e SOMMER (i quali presentano però nel loro lavoro una microfotografia di una linfoghiandola con metastasi di fibrosarcoma) a GESCHICKTER e COPELAND, il cui giudizio possiamo fare nostro senza riserve « Although the regional lymph nodes may be enlarged, metastases to the lymph glands have not been microscopically proved and probably do not occur » (Tumors of bone, 3^a ediz. 1949, p. 584).

Nel nostro materiale anche quando vi era clinicamente il fondato sospetto dell'esistenza di una adenopatia metastatica satellite, noi non abbiamo mai potuto accertare l'esistenza di metastasi linfoghiandolari da fibrosarcoma. L'ingrossamento delle ghiandole era in questi casi sostenuto da uno stato iperplastico e catarrale (fig. 28).

Indirizzo terapeutico

L'orientamento terapeutico nel riguardo dei fibrosarcomi, sulla suggestione di quanto in proposito è stato scritto ed applicato soprattutto dagli Autori americani, finora si è prevalentemente basato sull'aspetto istologico presentato da ogni singola neoplasia. Ora noi, come abbiamo già avuto occasione di esporre largamente nel capitolo dedicato all'anatomia patologica di questi tumori, mentre siamo d'accordo nel ritenere che i fibrosarcomi costituiscono un'entità oncologica peculiare, non riteniamo che le lievi differenze di aspetto istologico tra l'una e l'altra neoplasia siano sufficienti a permettere dal punto di vista dell'orientamento terapeutico una ulteriore suddivisione di questa famiglia di tumori in altre sottocategorie, dalle caratteristiche clinico-biologiche altrettanto ben distinte. Anzi, proprio nell'impostazione dell'indirizzo terapeutico noi non ci lasceremo guidare da considerazioni di carattere puramente istologico perché le lievi differenze del quadro microscopico che si possono osservare tra un tumore e l'altro, soprattutto se considerate alla luce dell'ulteriore evoluzione di ogni singola neoplasia, non ci sono apparse a questo scopo sufficientemente significative. Ciò tanto più quando l'esame istologico è stato eseguito su un prelievo biotipico e comporta perciò tutte le limitazioni e le riserve che si devono accompagnare ad

un esame condotto solo su un piccolo frammento di un tumore, del cui polimorfismo noi non abbiamo sufficienti elementi microscopici di giudizio.

Per l'indirizzo terapeutico, noi distingueremo piuttosto tra fibrosarcomi che non sono giunti ad interessare lo scheletro e fibrosarcomi con interessamento scheletrico.

Per i primi, fibrosarcomi che non hanno interessato lo scheletro, è indicato l'intervento chirurgico, quando esso può essere radicale, seguito da radioterapia complementare.

Se l'intervento chirurgico radicale non è possibile, come per esempio a volte nei fibrosarcomi della coscia che contraggono con gli organi del canale di HUNTER aderenze tali da rendere impossibile l'asportazione radicale del tumore, è opportuno portar via almeno in parte il tumore, soprattutto se esso è molto voluminoso, e quindi completare il trattamento con terapia radiante.

Questa condotta terapeutica nei riguardi di un tumore può sembrare poco ortodossa; però noi abbiamo dovuto seguirlo, necessitatis causa, in casi in cui l'intervento non era riuscito ad essere radicale e non ce ne siamo trovati scontenti, al punto da adottarla come condotta terapeutica soprattutto nel caso di tumori voluminosi, che la sola radioterapia non basterebbe a far scomparire.

In questi casi l'intervento demolitore sarebbe il solo a darci la sicurezza della radicalità; esso però rischia spesso di rappresentare un sacrificio inutile perché, come appare evidente nei casi inoperabili, per esempio di fibrosarcomi retroperitoneali o dell'ala iliaca o in certi fibrosarcomi della radice degli arti, si possono ottenere risultati soddisfacenti anche colla sola terapia radiante. Con questa per lo più il tumore non scompare, resta sempre apprezzabile clinicamente; però si riduce ed entra in uno stato di stasi o di siderazione che si può prolungare per anni ed anni. Noi abbiamo un caso di fibrosarcoma dell'ala iliaca che è in nostra cura dal 1927 e vive tuttora dopo 5 recidive; un caso di fibrosarcoma della spalla (figg. 13-18) che è in nostra cura dal 1946 e l'ammalato vive tuttora e lavora come contadino, dopo 3 recidive. Sono ammalati in cui la radioterapia ha dominato sia il tumore primitivo che le recidive successive. L'inconveniente maggiore è che, dovendo raggiungere dosi elevate in parte per la scarsa radiosensibilità di questi tumori e soprattutto per il ripetersi delle recidive che vanno ogni volta curate, si va incontro al pericolo di determinare nelle parti molli lesioni da radiazioni a tipo sclerotico, indurativo, che possono disturbare notevolmente il paziente. Così per esempio in un'ammalata che noi dal 1947 ad oggi abbiamo ripetutamente irradiata per fibrosarcoma del mesentero, si è raggiunta quella che abbiamo prima chiamato la siderazione del tumore; però nella cute dell'addome si è formato un piastrone duro, anelastico, dovuto certo a sclerosi del sottocute e dei muscoli della parete, che dà alla paziente quasi la fastidiosa sensazione di un grosso corpo estraneo nella parete addominale.

La radioterapia è invece scarsamente efficace quando il fibrosarcoma ha già prodotto un interessamento osseo. Direi che si ripete qui nelle grandi linee quello che vediamo nei cancri del cavo orale che, finché sono limitati alla mucosa guariscono di regola colla radioterapia, ma quando sono arrivati ad interessare la mandibola o il mascellare richiedono di solito l'intervento chirurgico demolitore.

Così è per i fibrosarcomi degli arti quando sono giunti a produrre un interessamento osseo, che superi i limiti della semplice compartecipazione reattiva periostale

da contiguità. I fibrosarcomi periostali con osteogenesi tumorale e quelli con invasione dell'osso di solito giungono a guarigione solo col sacrificio dell'arto. Da qualche anno sono però entrati nella pratica anche interventi di resezione parziale del segmento di osso interessato dalla neoplasia con eventuale sostituzione di protesi in metallo, in plexiglas, etc. Forse è presto per dare un giudizio definitivo su tale pratica e noi comunque non ne abbiamo ancora l'esperienza sufficiente. Per quello che abbiamo visto noi, anzitutto ci sembra che, essendo il fibrosarcoma un tumore che presenta in maniera spiccata la capacità di recidivare localmente, occorre sempre che l'intervento sia quanto più è possibile radicale. Poi esiste il pericolo che, durante gli interventi un poco laboriosi di questo tipo, si disseminino delle cellule neoplastiche; per cui, a un periodo immediatamente successivo all'atto chirurgico, in cui l'ammalato gode del ripristino quasi completo della funzionalità dell'arto, ne segue presto un secondo in cui si ha un rapido aggravamento, che costringe spesso ugualmente all'intervento demolitore, se purtroppo questo non è nel frattempo divenuto impossibile proprio per il grave peggioramento delle condizioni locali.

La modesta esperienza che noi abbiamo fatto finora a questo proposito (2 casi) non ci ha ancora convinto che, nei casi di fibrosarcoma con cospicuo interessamento scheletrico, per obbidire a principi di conservazione della funzionalità o di economia dell'intervento, sia opportuno abbandonare il principio della radicalità che resta pur sempre il principio generale della terapia dei tumori (1).

RIASSUNTO

I fibrosarcomi sono tumori che prendono origine dal connettivo stromale o di sostegno e che pur presentando un quadro istologico simile a quello di certi tumori sicuramente benigni (come per esempio i fibromi nasofaringei, certi fibromi uterini od ovarici, etc.) mostrano un comportamento clinico caratterizzato dalla comparsa di ripetute recidive locali e, in casi non frequenti, di metastasi polmonari. In questa categoria di tumori gli Autori fanno rientrare i tumori desmoidi, i dermatofibromi, i fibrosarcomi delle parti molli degli arti e i fibrosarcomi di origine periostale.

Nelle loro ricerche personali, gli Autori studiano 48 casi di fibrosarcoma, curati dal 1927 al 1948 presso l'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano, e di cui essi posseggono la completa documentazione clinica e anatomica. In questo materiale di osservazione essi notano, riguardo al sesso e all'età di insorgenza, una prevalenza del sesso maschile rispetto al femminile (29 casi entro 19) e una maggior frequenza di questi tumori nell'età media, dai 20 ai 60 anni. Riguardo alle sedi di insorgenza, le regioni più colpite sono la coscia, le pareti addominali, la regione della spalla e il volto.

(1) Siamo lieti a questo proposito di poter riportare anche l'autorevole giudizio del prof. SCALZARI, direttore dell'Istituto Ortopedico Toscano, cui ci eravamo rivolti personalmente chiedendo quale fosse il suo pensiero riguardo a questo tipo di interventi: «Nel fibrosarcoma, la resezione e la sostituzione con trapianti ossei o protesi di metallo etc., è da considerarsi per la sicura recidiva locale e la secondaria amputazione...» (da una lettera del prof. O. SCALZARI in data 24 giugno 1960).

Passando successivamente a discutere dell'anatomia e dell'istologia patologica di questa famiglia di neoplasie, dopo averne descritto il quadro macro- e microscopico e dopo aver commentato le classificazioni finora comparsa in letteratura ad opera di diversi Autori, essi riconoscono che, dal punto di vista strettamente istologico, i fibrosarcomi sono classificabili in 3 gruppi: 1) tumori con aspetto di tessuto, strutturati, senza atipie citologiche (a malignità ridotta ed esclusivamente locale); 2) tumori privi di struttura, riccamente cellulari, senza atipie citologiche (a maggior tendenza invasiva e proliferativa, ma ancora con malignità esclusivamente locale); 3) tumori strutturati e non strutturati, poveri o ricchi di cellule, ma con note di atipia citologica, magari rilevabile solo in uno o pochi punti (solo tra i tumori di questo tipo si trovano i casi che metastatizzano a distanza). Inoltre non va dimenticata la possibilità che i fibrosarcomi, a qualunque gruppo appartengano, subiscano uno sviamiento biologico verso una trasformazione in senso schiettamente sarcomatoso, così come succede talvolta dei tumori giganto cellulari delle ossa.

Passando successivamente a trattare della clinica dei fibrosarcomi gli Autori, descrivono il quadro nosologico generale, si soffermano a considerare dettagliatamente i tre problemi più importanti connessi allo sviluppo di questi tumori e precisamente: i rapporti che i fibrosarcomi possono contrarre con lo scheletro, il problema della recidivanza locale e quello delle metastasi a distanza.

Circa i rapporti che i fibrosarcomi possono contrarre collo scheletro, gli Autori considerano quattro possibilità: 1) che lo scheletro non sia interessato; 2) che vi sia un'osteogenesi reattiva del periostio; 3) che si tratti di fibrosarcomi periostali con osteogenesi tumorale; 4) infine, che si tratti di fibrosarcomi di una qualunque delle tre prime categorie che siano giunti a produrre una estesa usura o distruzione dello scheletro sottostante. Di ognuno di questi tipi di fibrosarcomi gli Autori presentano esempi dimostrativi.

A proposito della recidivanza locale, gli Autori documentano sulla base della loro casistica la grande frequenza delle recidive locali in questi tumori. I dati dimostrativi in proposito sono riassunti in tabelle che riguardano separatamente gli ammalati deceduti e quelli ancora in vita. A giudizio degli Autori il tumore solitamente non accresce la sua malignità col ripetersi delle recidive.

Per gli ammalati deceduti con metastasi polmonari (5 su 48 ammalati), gli Autori si soffermano a considerare quali cause possono avere condizionato la diffusione a distanza della neoplasia.

Negli ammalati seguiti dagli Autori non si sono osservate metastasi linfogiangliolari.

Per l'indirizzo terapeutico, gli Autori dissentono da coloro che propongono di fondarlo su criteri esclusivamente istologici e sostengono invece che esso deve basarsi su elementi di ordine clinico. Infatti le lievi differenze del quadro microscopico tra un tumore e l'altro, soprattutto se considerate alla luce dell'ulteriore evoluzione di ogni singola neoplasia, non sono apparse agli Autori, a questo scopo, sufficientemente significative. Essi invece ritengono che si debba distinguere tra fibrosarcomi che non sono giunti ad interessare lo scheletro e fibrosarcomi con interessamento scheletrico.

Per i primi è indicato l'intervento chirurgico, seguito da radioterapia complementare; quando il tumore è inoperabile anche colla sola radioterapia si possono raggiun-

gere risultati soddisfacenti. Per i secondi, e più precisamente per i fibrosarcomi peristali con osteogenesi tumorale e per i fibrosarcomi con invasione dello scheletro, la guarigione si raggiunge solo coll'intervento chirurgico demolitore.

Gli Autori, per quanto la loro casistica a questo proposito sia scarsa (2 ammalati), non ritengono indicati in questi casi gli interventi di resezione parziale del segmento scheletrico interessato della neoplasia con eventuale sostituzione di protesi metalliche, in plexiglas, etc.

Milano. — Istituto di Radiologia dell'Università e Divisione anatomica-patologica dell'Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei tumori.

BIBLIOGRAFIA

- ANGELIOLI O. Tumori, 2, 594 (1928).
BARRACCI O. I tumori, Ed. Vallardi, Milano (1915).
BEEK (v.), Archiv für Dermat., 78, 290 (1929).
BIONAMI C., Rad. Med., 29, 569 (1942).
BOEMKE-GIESSEN F., Verh. Deutsch. path. Ges., 26, 332 (1937).
BORST M., Pathologische Histologie, Ed. J. Springer, Berlino (1928).
BRANCATI R., Trattato dei tumori, Ed. Vallardi, Milano (1948).
CAPPELLI D. F., Brit. J. Surg., 22, 881 (1935).
DARIER J., Bull. Soc. Franç. de Derm., 53, 32 (1926).
DARIER J., Ann. de Derm. et Syphil., 29, 832 (1929).
DARIER J. e FERRAND M., Ann. de Derm. et Syphil., 5, 543 (1924).
EWING J., Neoplastic Diseases, A text book on tumours, Ed. W. B. Saunders Co., London, Philadelphia (1939).
GESCHICKTER Ch. F., Radiology, 16, 111 (1931).
GESCHICKTER Ch. F. e COVELL M. M., Tumors of bone, 3^a ediz., Ed. J. B. Lippincott, Co., Philadelphia (1949).
GESCHICKTER Ch. F. e LEWIS D., Am. J. Cancer, 25, 620 (1933).
HARTY W. F., DAWSON E. K. e INNES J. R. M., Edinb. Med. J., 47, 513 (1940).
JAFFE H. L. e LICHTENSTEIN L., Arch. J. Path., 18, 205 (1942).
KAUFMANN E., Trattato di anatomia patologica speciale, Ed. Vallardi, Milano (1929).
LAZZARINI L., La Clin. Chir., 15, 295 (1939).
LEUCUTTA T. e COOK J., Am. J. of Roentg. a. Rad., 62, 685 (1949).
MANOZZI G. e ROMUALDI G., Arch. De Vecchi, 9, 829 (1947).
MASSON P., Tumours. Diagnostics histologiques, in: Traité de Pathologie Médicale, di E. SEGENT, L. RIBAUD-DEUMAS e L. BARRONNET, A. Maloine et fils Ed., Paris (1925).
MAURELIO E., Ann. di Ost. e Ginecol., Anno LIX, pag. 379 (1937).
MORFINGO H. W., BROWES A. C. e HARGAVE R. L., Surg. Gyn. a. Obst., 62, 1610 (1936).
MORFINGO B., Acta Un. Intern. contra Cancrum, 2, 20 (1937).
MOTTERA G., Tumori delle ossa, in: F. VASZETTI, Trattato Italiano di Anatomia patologica, vol. II, p. 693 e seqq., U.T.E.T., Torino (1945).
PARMAN R. O. e MAYO G. W., Ann. Surg., 715, 114 (1942).
PERRY J. H., Arch. J. Path., 15, 811 (1934).
PROMENTY M., Rad. Med., 55, 165 (1940).
PROMENTY M. e SIMONI C., Rad. Med., 24, 809 (1948).
PROMENTY M. e SIMONI C., Riv. Ital. Stomat., IV, 3, 8 (1949).
PROMENTY P., Giorn. Ital. di Dermat. e Sifil., 73, 811 (1932).
PUNO PAVES V., Elementi di istologia e di embriologia dell'osseo, C.E.A., Milano (1946).
PUSCH LEWIS C., Radiology, 16, 669 (1931).
QUICK D. e CUTLER M., Ann. Surg., 86, 816 (1927).

- HABAZZI F., *Melanite cutanee*, Ed. Vallardi, Milano (1945).
- ROSONI P., *Il cancro*, C.E.A., Milano (1946).
- ROUSY G. e HUGUENIN R., *Bull. Ass. Franc. pour l'ét. du cancer*, 77, 674 (1928).
- SCHINE H. R., BAENSCH W. e FURDI E., *Lehrb. d. Röntgendiagnostik*, G. Thieme Ver., Leipzig (1929).
- SCHINE H. R. e DEHLINGER E., *Erg. d. mod. Strahlenforsch.*, 5, 387 (1931).
- SCHICCHITANO G., *Tumori*, 9, 427 (1935).
- SCOLARI E., *Giorn. Ital. di Dermat. e Sifil.*, vol. 71, n. 5 (1936).
- SCOMAZZONI T., *Giorn. Ital. di Dermat. e Sifil.*, 67, 115 (1936).
- SINORI C. e BRACCIALI C., *Tumori*, 51, 12 (1948).
- SINORI C. e PIEMONTE M., *Considerazioni sulla patologia tumorale dell'osso*, *Rendic. Soc. It. delle Scienze detta del XI*, Serie III, vol. XXVII, Roma (1948).
- STUCKER J. P. e ROBINSON W. L., *Arch. Derm. Syphil.*, 45, 498 (1941).
- STEINER P. E., *Amst. J. Path.*, 29, 877 (1944).
- STEWART F. W. e COPELAND M. M., *Am. J. of Cancer*, 15, 1235 (1931).
- STEWART M. J. e MOUNT T. D., *Brit. J. Surg.*, 12, 375 (1924).
- SUPINO L., *Atti Soc. med. chir. di Padova e Boll. delle Facoltà di med. e chir. dell'Univ. di Padova*, Seduta del 25 marzo 1936.
- VIENNOI G., *La istogenesi del cancro*, in: *Lezioni teorico-pratiche sui tumori*, G. C. Sansoni Ed., Firenze (1938).
- WARREN S. e SOMMER G. N. J., *Arch. Surg.*, 33, 425 (1936).
- WILKIN R. A., *Pathology of tumours*, Butterworth & Co. Ltd., London (1948).
-