

Tumori

Oncologia (dal greco, *onkos*): scienza che studia i tumori

Neoplasia (dal greco *neos*= nuovo e *plasos*= formazione): nuova crescita, neoformazione.

Tumore (dal latino *tumor*): tumefazione, rigonfiamento. Nella maggior parte dei casi i tumori presentano macroscopicamente come una massa rilevata nel sito di origine.

Cancro (dal latino *cancer* –granchio- e dal greco *karkinos*): sinonimo di tumore maligno. Deriva dall'aspetto infiltrante del tumore: propaggini del tessuto anomalo infiltrano o invadono il tessuto circostante.

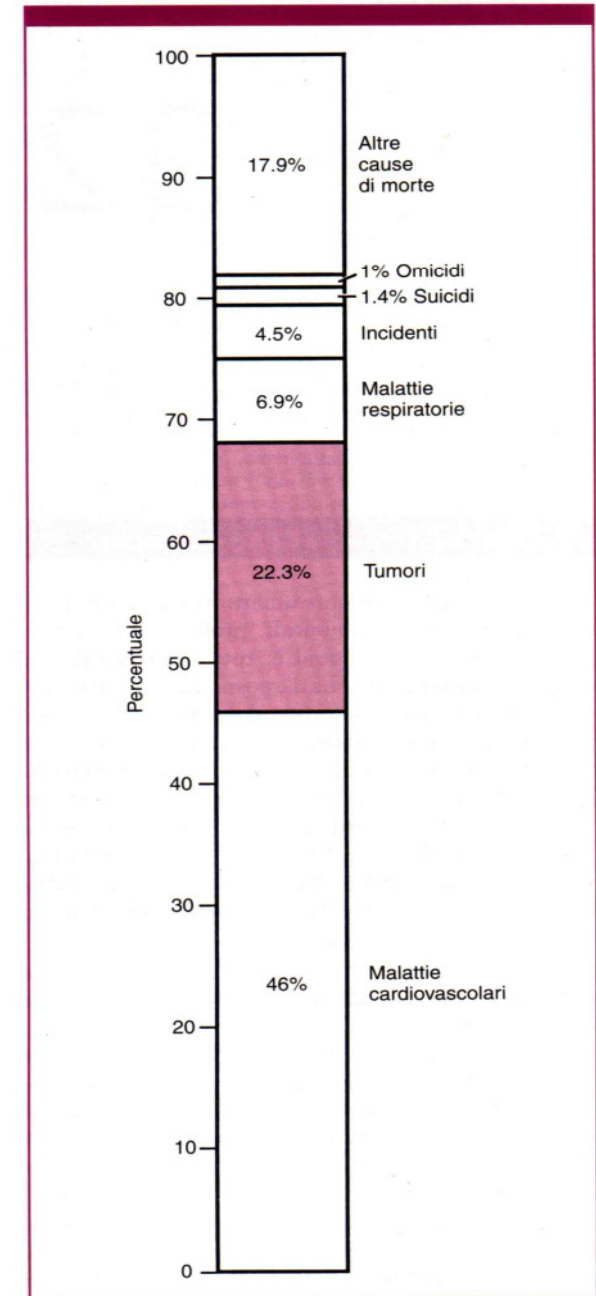
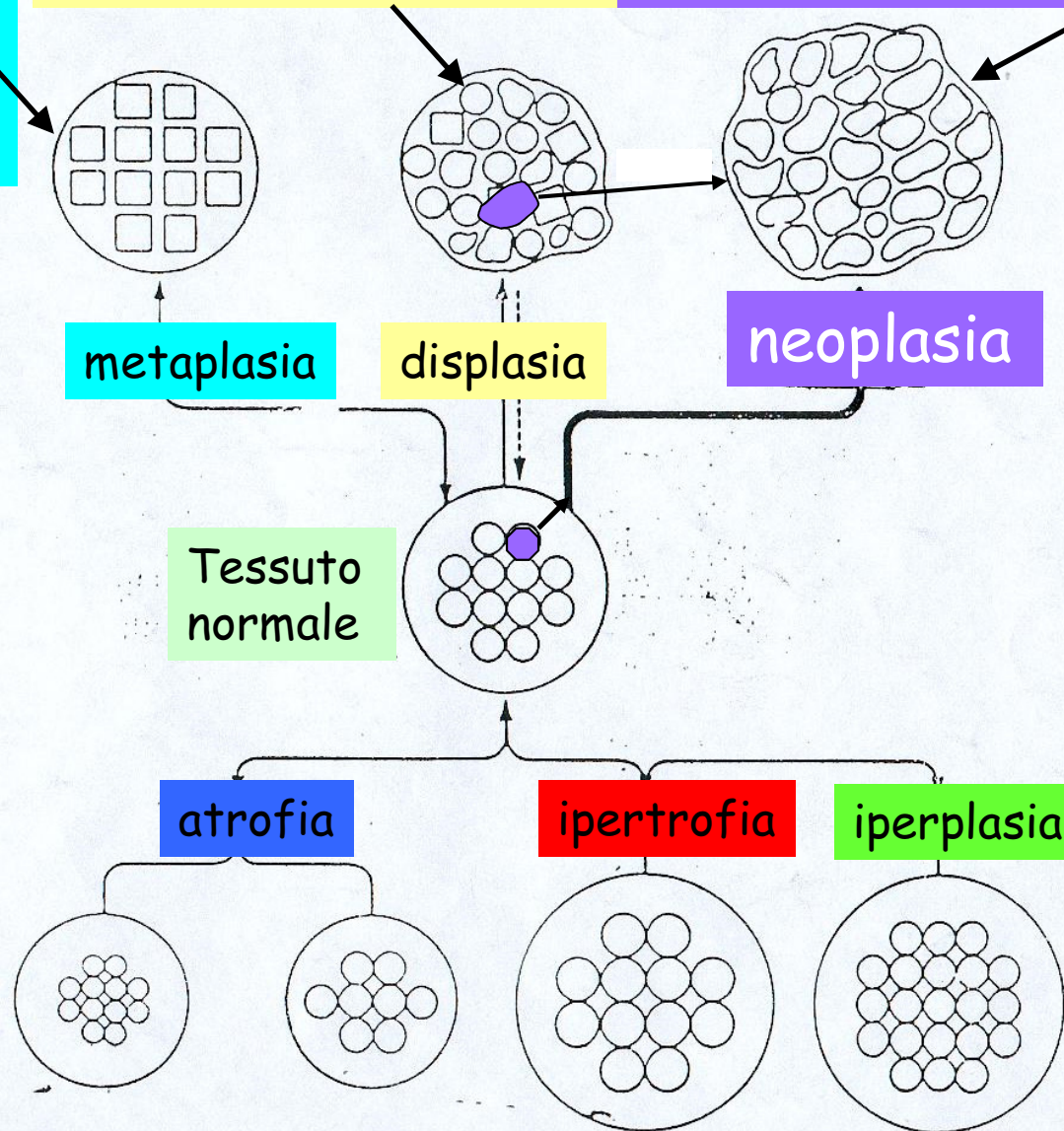


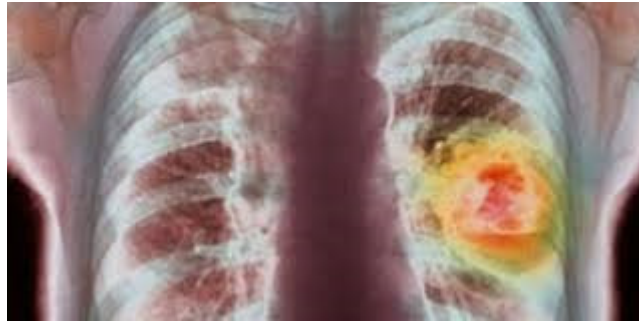
FIGURA 32.1 Le più frequenti cause di morte negli Stati Uniti. (Dati ripresi da [25].)

Sostituzione di cellule di un tipo con cellule di un altro tipo. Mantenimento della normale architettura tessutale. Reversibile

Differenziamento e maturazione anomale. Perdita parziale della organizzazione. Anormalità citologiche. Parzialmente reversibile

Differenziamento e maturazione anomale. Perdita completa del controllo proliferativo e marcato aumento del numero delle cellule. Perdita della organizzazione tessutale. Anormalità citologiche. Irreversibile





Aspetti biologici del processo neoplastico

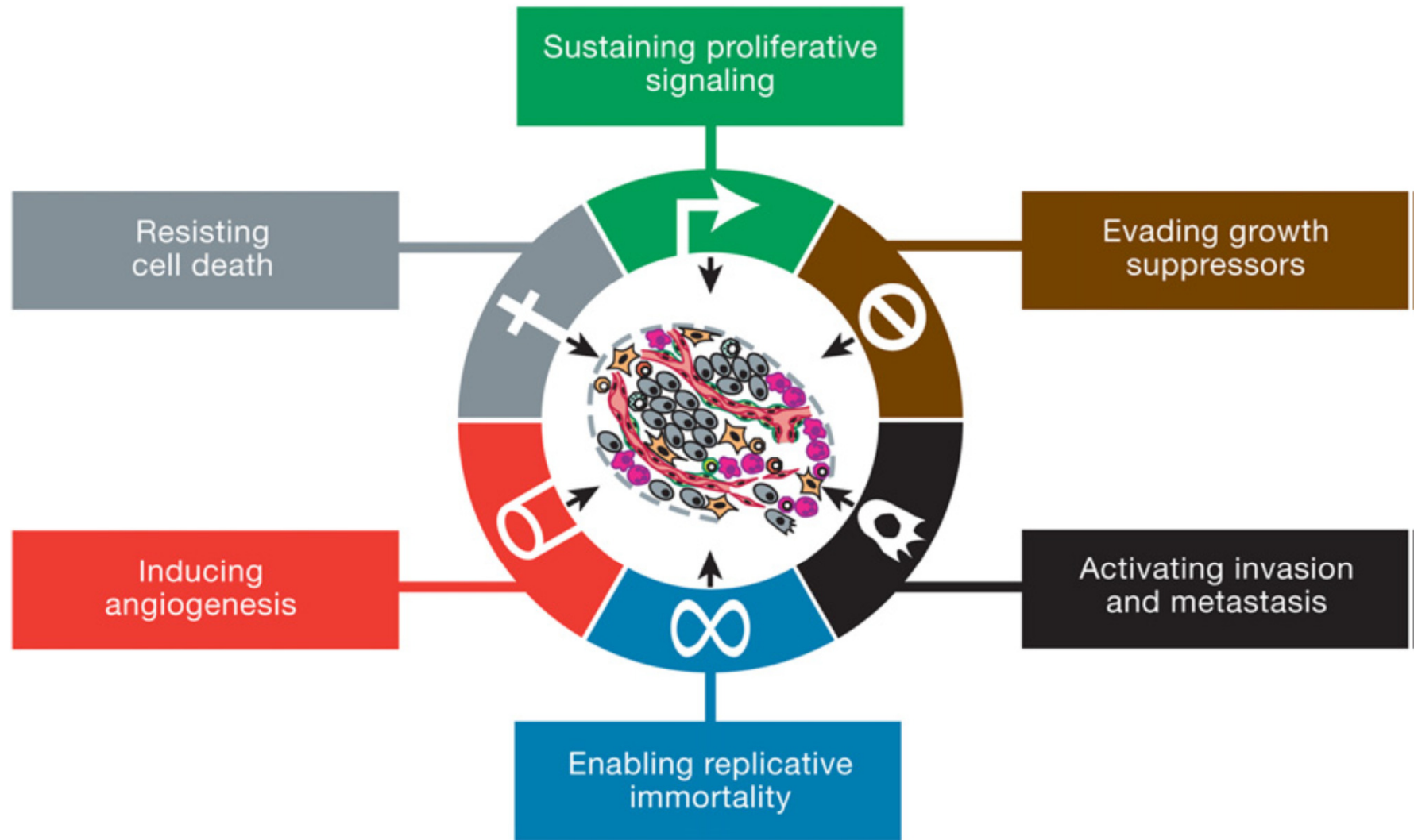
- La neoplasia ha la sua origine in una **cellula modificata morfologicamente e funzionalmente (trasformata)** non più in grado di sottostare alla regolazione della omeostasi tessutale
- La **trasformazione** cellulare è legata ad una **serie sequenziale di danni al genoma** (mutazioni) trasmissibili alla progenie
- **Le neoplasie derivano da mutazioni a carico di geni regolatori della crescita cellulare, della apoptosi o della riparazione del DNA**

Aspetti biologici del processo neoplastico

Tali mutazioni provocano:

- ❑ **acquisizione della autonomia moltiplicativa: incapacità di sottostare ai meccanismi di regolazione della proliferazione cellulare**
- ❑ **riduzione o perdita della capacità differenziativa**
- ❑ **riduzione o perdita della capacità di andare incontro a morte cellulare programmata**
- ❑ **alterazioni dei processi riparativi del DNA**

La cellula proliferante genera una massa di cellule, chiamata tumore. Perché il tumore si manifesti solitamente intercorre un lungo periodo di tempo dalla trasformazione iniziale della cellula



Hallmarks of Cancer: The Next Generation
Douglas Hanahan, Robert A. Weinberg
Cell 144, 2011

Aspetti biologici del processo neoplastico

- **Le neoplasie derivano da cellule che hanno mantenuto capacità proliferativa.**
- Per tale ragione i neuroni maturi ed i miocardiociti non danno origine a tumori
- Inoltre, in molte neoplasie è stato individuato un **numero limitato di cellule con caratteristiche di staminalità**, simili a quelle delle cellule staminali normali, chiamate **cellule staminali tumorali (CST)** o cancer stem cells (CSC).

Metodiche per ottenere cellule per esame citologico

Figura 6.27

Metodi per ottenere cellule per l'esame citologico

Cellule naturalmente sfaldate nei fluidi corporei

Sputo, urine, fluido cerebrospinale, liquidi nelle cavità pleurica o peritoneale.

Cellule ottenute per esfoliazione

Striscio da raschiamento della cervice
Citologia di lesioni del tratto gastrointestinale per endoscopia

Cellule aspirate con ago

Sangue e midollo osseo
Agoaspirazione di tumori solidi (mammella, tiroide, pancreas)

Metodiche per ottenere campioni tissutali per esame istologico

Figura 6.26

Tecniche di prelevamento di campioni di tessuto per biopsia

Agobiopsia

Utilizza un ago per biopsiare un tumore
Il campione è un cilindro di tessuto del diametro di 1-2 mm e della lunghezza di 2 cm.
Le piccole dimensioni possono rendere difficile l'interpretazione istologica
può essere utilizzato a per ogni tipo di lesioni, incluse quelle cerebrali.

Biopsia endoscopica

Preleva il campione dalle lesioni viste all'endoscopia con piccole pinze.
I campioni sono delle dimensioni di 2-3 mm.
Le piccole dimensioni possono rendere difficile l'interpretazione istologica.
È praticabile con lesioni dei tratti gastro-intestinale, respiratorio, genitale e urinario.

Biopsia per incisione

Il campione è rimosso con l'aiuto del bisturi.
Il campione è di dimensioni variabili, in rapporto con la lesione.
È praticabile solo su lesioni aggredibili chirurgicamente.

Biopsia per escissione

L'intera lesione viene rimossa chirurgicamente.
Il campione è di dimensioni variabili, in rapporto con la natura della lesione.
È praticabile solo su lesioni aggredibili chirurgicamente.



Diagnosi citologica dei tumori: Il test di Papanicolau (1928, Pap-test)

Esame cito-oncologico: metodo che permette di analizzare le cellule di sfaldamento provenienti da un organo per la ricerca di cellule neoplastiche.

Secreto vaginale prelevato a mezzo di una spatola e posto su vetrino. Il preparato colorato e osservato al microscopio ottico permette una diagnosi molto precoce delle neoplasie del collo dell'utero, spesso del tutto asintomatiche, nonché il riconoscimento di processi infiammatori, di infezioni di vario tipo e di lesioni precancerose

Cellule epiteliali normali

Tabella 10.2. Classi diagnostiche dell'esame citooncologico vaginale (Pap-Test)

Classe I	Striscio costituito da cellule esenti da alterazioni.
Classe II	Striscio caratterizzato sotto l'aspetto citologico dalla presenza di modeste alterazioni citoplasmatiche e nucleari non compatibili con una condizione neoplastica ovvero dalla presenza di lesioni deponenti per un'infezione virale o batterica o fungina o protozoaria.
Classe III	Striscio che presenta cellule con anomalie nucleari e citoplasmatiche di dubbia interpretazione le quali danno adito al sospetto di probabile presenza di processo neoplastico.
Classe IV	Striscio con presenza di cellule con alterazioni di sicura natura neoplastica.
Classe V	Striscio con presenza di molte cellule neoplastiche.

Cellule epiteliali tumorali

Classificazione in base al comportamento biologico

Benigni	Maligni
Ben differenziato. Il tessuto di origine è ben riconoscibile	La struttura del tessuto di origine è perduta in vario grado così come il differenziamento delle singole cellule-anaplasia. Pleiomorfismo cellulare: forma e dimensioni non uniformi.
Aumento delle dimensioni generalmente con una certa regolarità fino ad arrivare ad uno stadio limite o regredire. Mitosi rare e normali.	Irregolare. Può essere lenta e poi improvvisamente rapida. Mitosi numerose e con forme abnormi
La massa tumorale è compatta, spesso incapsulata. Comprime i tessuti vicini senza infiltrarli. Crescita espansiva non invasiva.	Masse lasse e senza capsula. Invasive a livello locale e a distanza (metastasi).
Danni da compressione o sintomi da iperfunzione	Distruzione dei tessuti per infiltrazione; disseminazione metastatica.
Non recidivano se asportati bene.	Possono recidivare.
Non mortali.	Mortali se non curati.

Tumori benigni

- **ben differenziati:** costituiti da cellule che mantengono le caratteristiche morfologiche e funzionali del tessuto normale (pur avendo acquisito autonomia moltiplicativa).
- Cellule generalmente in grado di **svolgere le stesse funzioni** o secernere gli stessi prodotti di quelle normali (es. produzione di cheratina, secrezione di ormoni, ecc)
- **Crescita** generalmente **lenta e costante** nel tempo

Tumori benigni

- generalmente **localizzati** (sporgenti in un lume o incapsulati), quindi facilmente raggiungibili chirurgicamente.
- Negli epitelii di superficie si presentano con strutture quali polipi o papillomi che **sporgono nel lume** dell'organo senza infiltrare le strutture sottostanti
- Spesso **delimitati da un rivestimento connettivale fibroso** (capsula fibrosa) derivante da atrofia del tessuto di origine per compressione da parte del tumore
- **Crescita espansiva**: provocano danno se localizzati in uno spazio confinato (es. encefalo)
- **Non invadono** i tessuti vicini, **non metastatizzano**, ed una volta rimossi generalmente **non danno recidive**

Tumori maligni

Generalmente costituiti da cellule che appaiono **morfologicamente e funzionalmente diverse** da quelle normali. Esistono tumori:

- **ben differenziati**: le cellule mantengono un certo grado di differenziazione e assomigliano al tessuto di origine
- **scarsamente differenziati**: la somiglianza con il tessuto di origine è scarsa, anche se presente. Elevato grado di **pleomorfismo**: eterogeneità cellulare riguardo a dimensioni delle cellule e del nucleo, rapporto nucleo citoplasma, nucleo ipercromico e in mitosi, comparsa di mitosi atipiche
- **indifferenziati (anaplastici)**: l'aspetto differenziativo è perduto ed è difficile, sulla base del quadro morfologico, identificare la provenienza delle cellule neoplastiche

Tumori maligni

- **Velocità di accrescimento:** generalmente inversamente proporzionale al livello di differenziazione.
- **Crescita invasiva ed infiltrante**, con distruzione dei tessuti circostanti.
- A causa della loro estesa infiltrazione possono dare **recidive** dopo l'asportazione
- La capacità infiltrante li rende capaci di attraversare l'intera parete di un organo e di penetrare nei vasi linfatici, sanguigni o nelle cavità delle sierose dando metastasi a distanza.
- La presenza di **metastasi** rivela la natura maligna di una neoplasia. Più è estesa ed indifferenziata la lesione primaria più aumenta la probabilità di metastasi
- Insorgenza di una **malattia neoplastica** nelle cui fasi finali insorge uno stato di **cachessia** (progressivo e rapido decadimento dell'organismo che va incontro a calo ponderale, apatia e astenia)

Classificazione in base al tessuto di origine (criterio istogenetico)

Tumori epiteliali (80%)

Tessuto di origine	Benigno	maligno
Epitelio di rivestimento	polipo Papilloma Verruca	Carcinomi o epitelomi Epitelioma basocellulare (basalioma) Epitelioma squamocellulare
Epitelio ghiandolare	Adenomi	adenocarcinomi

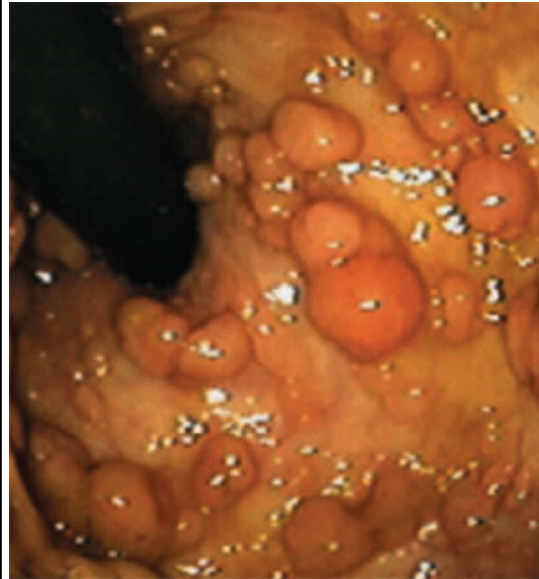
Polipo (a): tumore a forma di clava che origina –o ciondola- da una superficie attaccato ad uno stelo.

Papilloma (d): escrescenza su una superficie epiteliale che presenta lunghe e sottili digitazioni –papille

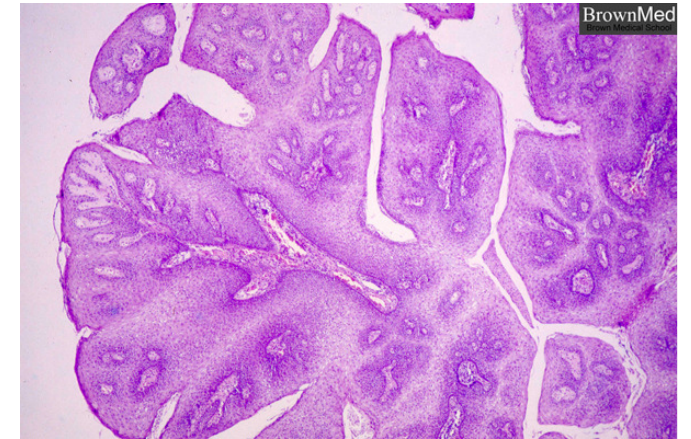
Il papilloma ha una superficie maggiore, a parità di volume → si replica in modo più attivo → progressione più frequente a tumore maligno

Verruca: neoformazione appiattita fibroepiteliale, rivestita da epitelio ricco in strato corneo.

Polipi



Papillomi



Verruche

Classificazione in base al tessuto di origine (criterio istogenetico)

Tumori mesenchimali

Tessuto di origine	Benigno	maligno
Connettivo fibroso adulto	Fibroma	fibrosarcoma
Connettivo fibroso embrionale	Mixoma	mixosarcoma
Connettivo cartilagineo	Condroma	condrosarcoma
Connettivo osseo	Osteoma	osteosarcoma
Connettivo adiposo	Lipoma	liposarcoma
Tessuto muscolare liscio	Leiomioma	leiomiosarcoma
Tessuto muscolare striato	rabdomioma	rabdomiosarcoma
Tessuto vascolare	Angioma	angiosarcoma

**Eccezione! fibroadenoma della mammella:
tumore misto mesenchimale ed epiteliale**

Classificazione in base al tessuto di origine

Tumori emolinfopoietici

Leucemie: una cellula staminale nel midollo osseo emopoietico va incontro a trasformazione e

1. origina una progenie con proliferazione anormale
2. va in blocco differenziativo → mancanza di cellule mature in circolo

Si origina così un clone di cellule tumorali che invade il midollo osseo, blocca le altre linee cellulari e rilascia in circolo cellule tumorali a diversi gradi differenziativi

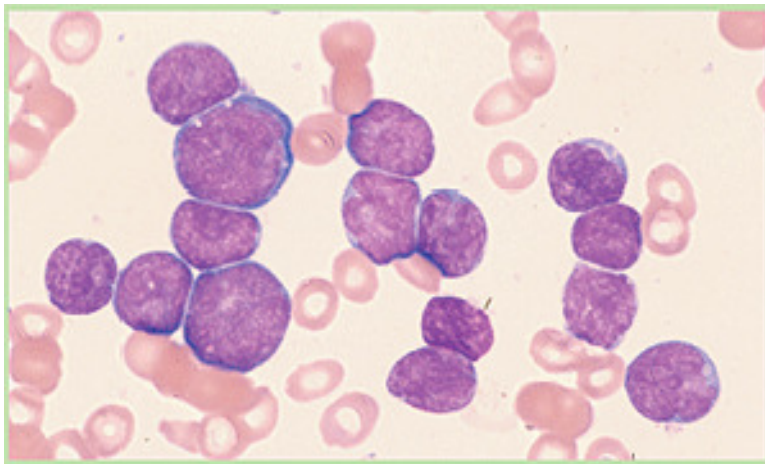
Leucemie linfoide: derivano dalla trasformazione neoplastica di precursori di linfociti T o B

Leucemie mieloidi: derivano dalla trasformazione neoplastica di precursori mieloidi (granulociti, piastrine, eritrociti)

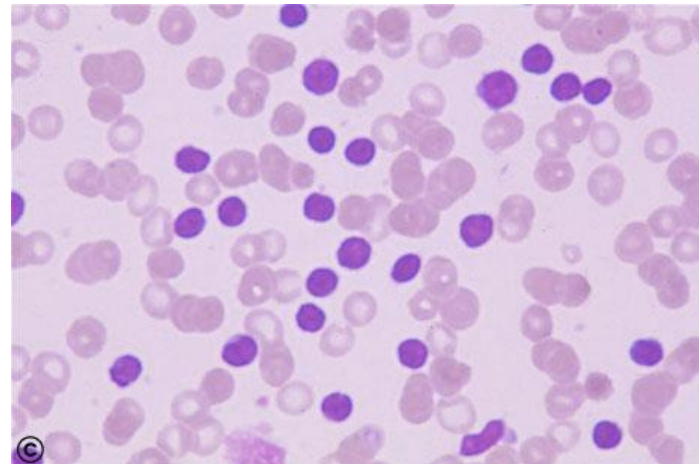
Tumori emolinfopoietici

Leucemia linfatica acuta (LLA):
(infanzia) presenza nel midollo di **cellule immature (blasti)** della serie linfoide in **rapida proliferazione** che si riversano anche nel sangue circolante.

Distruzione del tessuto emopoietico normale con conseguente anemia, leucopenia e piastrinopenia che predispongono ad infezioni e a emorragia.



Leucemia linfatica cronica (LLC):
(età adulta medio-avanzata) il midollo osseo e il sangue circolante sono inondati da **piccoli linfociti**. Il difetto risiede nella **riduzione della apoptosi**. L'evoluzione non è fulminante come nella LLA in quanto non è altrettanto rapida la distruzione dei normali elementi emopoietici del midollo.



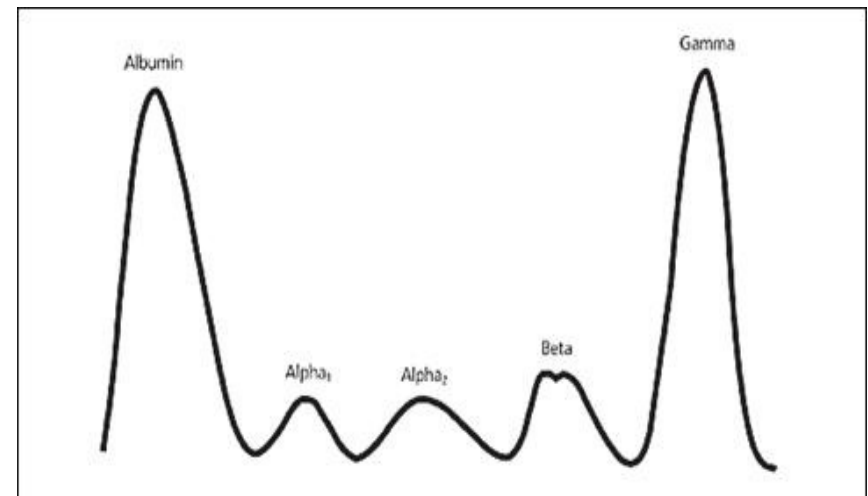
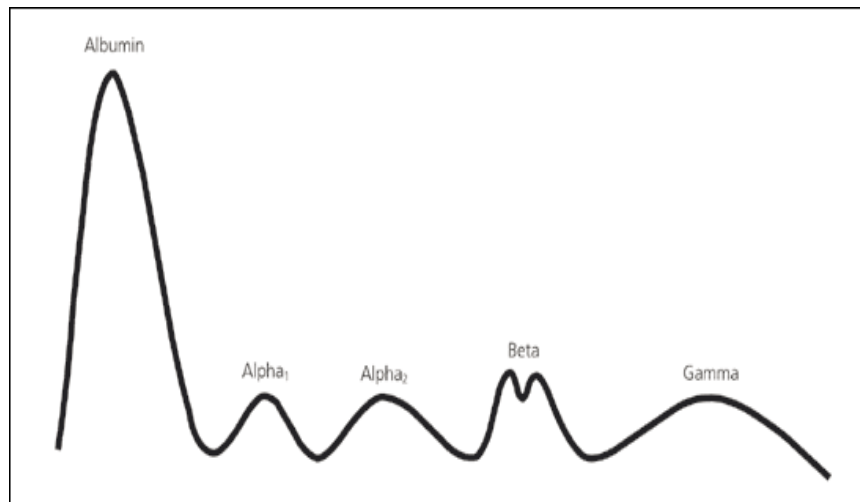
Tumori emolinfopoietici

Linfomi: prendono origine da linfociti B o T maturi.

Linfomi di Hodgkin caratterizzati da una buona prognosi

Linfomi non Hodgkin con cattiva prognosi

Tumori plasmacellulari o plasmocitoma o mieloma multiplo:
tumori delle plasmacellule che producono quantità notevoli di Ig
evidenziabili nel plasma



Tumori del sistema melanoforo (nei)

- **Nevo nevocellulare:** presenza alla nascita o comparsa nei primi anni di vita. Possono rimanere quiescenti, regredire o andare incontro a iperplasia
- **Nevo giunzionale:** le cellule neviche possono andare incontro a **iperplasia** ed hanno raggiunto la giunzione tra epitelio e connettivo
- **Nevo displastico:** tipica lesione precancerosa che può subire trasformazione maligna
- **Melanoma:** tumore altamente maligno con elevata capacità di formare metastasi



Tumori del sistema nervoso centrale

I tumori del SNC rappresentano fino al 20% delle neoplasie pediatriche.

Caratteristiche peculiari che li differenziano dagli altri tumori:

- **Minore distinzione tra tumori benigni e maligni:** alcuni tumori gliali benigni possono infiltrare regioni dell'encefalo con comportamento clinico maligno e ridotta possibilità di rimozione
- **Possibili gravi danni per compressione anche da parte di lesioni benigne**
- **Metastatizzazione** rara fuori dal SNC, frequente negli spazi subaracnoidei, encefalo, midollo spinale.

Tumori del sistema nervoso centrale

- **Gliomi**
 - Astrocitomi: >80% dei tumori cerebrali primitivi dell'adulto.
 - Oligodendroglioma: 5-15% dei gliomi, insorgenza nella 4°-5° decade. Sopravvivenza media da 5 a 10 anni.
 - Ependimomi: 4 anni di sopravvivenza dopo asportazione chirurgica e radioterapia.
- **Tumori di origine neuronale:** molti originano probabilmente nel **periodo embrionale** o da **cellule staminali** dell'encefalo adulto che subiscono la trasformazione neoplastica.
Infiltrazione aggressiva e disseminazione tramite il LCR. Bassa sopravvivenza a 5 anni.
- **Meningiomi:** Tumori prevalentemente benigni degli adulti.
- **Lesioni metastatiche:** Prevalentemente da carcinomi di polmone, mammella, cute (melanomi), reni e tratto gastrointestinale.

Altri sistemi di classificazione:

La graduazione (*grading*)

Identificazione del grado di malignità di un tumore rilevabile all'esame istologico sulla base di atipie citologiche delle cellule tumorali, che sono indici del grado di differenziazione.

La graduazione rappresenta un giudizio **diagnostico**, e anche **prognostico**, di gravità che va combinato con altri (es stadiazione TNM)

Grado I tumori costituiti da cellule ben differenziate

Grado II tumori costituiti da cellule mediamente differenziate

Grado III tumori costituiti da cellule indifferenziate (anaplastici)

Grado IV tumori costituiti da cellule il cui grado di differenziazione non è definibile

Altri sistemi di classificazione:

La stadiazione: sistema TNM

Prende in considerazione le dimensioni del tumore, l'invasione dei linfonodi e la formazione di metastasi a distanza.

T = tumore (T1-T4)

dimensioni del tumore primario in cm

N = linfonodo (N0-N3)

Stato dei linfonodi regionali

M = metastasi (M0/M1)

Assenza o presenza di metastasi

Tabella 10.6. Stadiazione dei tumori

Stadiazione	Classificazione TNM	Situazione osservata
Stadio I	T1, N0, M0	Tumore circoscritto di diametro inferiore a 3 cm, senza interessamento linfonodale, con apparente assenza di metastasi.
	T1, N1, M0	Tumore di diametro inferiore a 3 cm con interessamento dei linfonodi regionali e con apparente assenza di metastasi.
	T2, N0, M0	Tumore di diametro superiore a 3 cm, senza interessamento linfonodale e con apparente assenza di metastasi.
Stadio II	T2, N1, M0	Tumore di diametro superiore a 3 cm con interessamento dei linfonodi regionali e con apparente assenza di metastasi.
	T2-3, N2, M0	Tumore di diametro superiore a 3 cm con invasione dei linfonodi juxta-regionali e con apparente assenza di metastasi.
Stadio III	T1,2,3, N1-2, M0	Tumore di qualsiasi dimensione infiltrante i tessuti circostanti con coinvolgimento linfonodale e con apparente assenza di metastasi.
Stadio IV	T4, N3, M1	Tumore esteso, con ampio coinvolgimento linfonodale e con localizzazioni metastatiche.

Sono stati scoperti due geni responsabili di circa il 50% delle forme ereditarie di tumori della mammella e/o dell'ovaio:

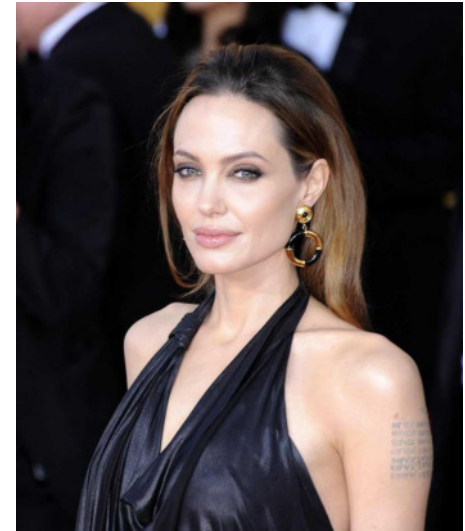
- **Gene BRCA1** presente sul cromosoma 17
- **Gene BRCA2** presente sul cromosoma 13.

- le donne che ereditano la mutazione a carico del gene **BRCA1** hanno il **45-60% di probabilità di sviluppare un tumore della mammella, e il 20-40% di probabilità di sviluppare un tumore dell'ovaio** nell'arco della loro vita;
- le donne che ereditano una mutazione a carico del gene **BRCA2** hanno il **25-40% di probabilità di sviluppare un tumore della mammella e il 10-20% di probabilità** per il tumore dell'ovaio.

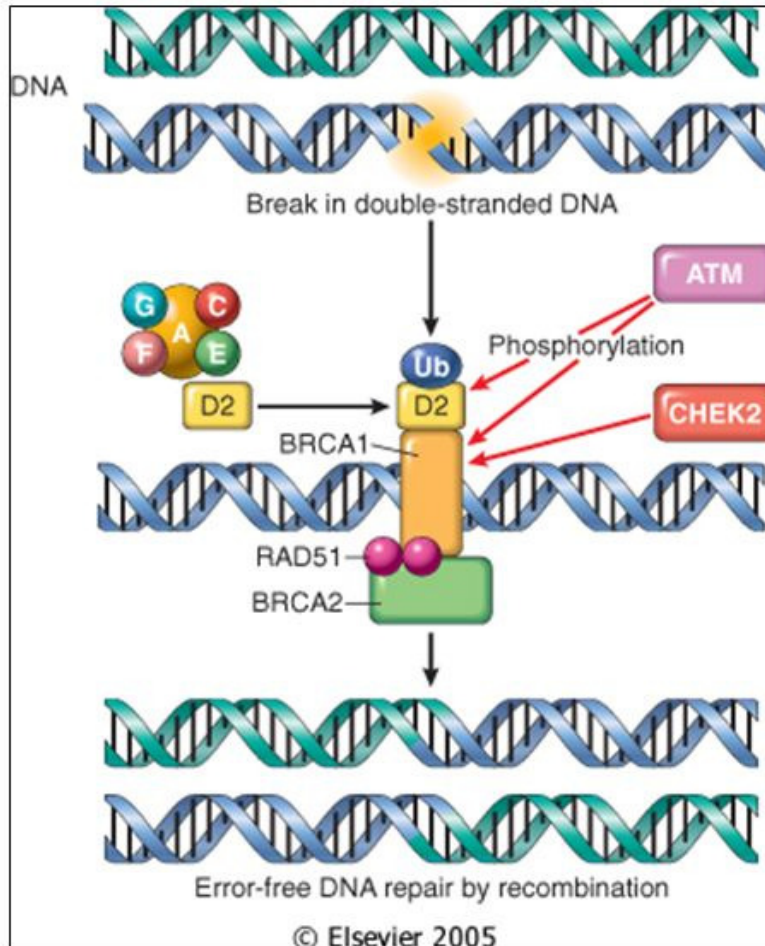
Non è detto però che tutte le donne portatrici di mutazione sviluppino un tumore, poiché l'alterazione di un solo allele non è sufficiente.

Infatti, affinché la malattia insorga occorre che avvenga una seconda mutazione sull'allele sano.

Pertanto, possono essere presenti, nell'ambito di una famiglia con tumore mammario/tumore dell'ovaio ereditario, dei salti generazionali che possono rendere difficile l'evidenza dell'ereditarietà.



Geni coinvolti nella riparazione del DNA



BRCA1, BRCA2 e RAD51 riparano il DNA attraverso una ricombinazione priva di errori.

Mutazioni presenti in questi geni indicano una propensione al cancro al seno precoce.

Le basi molecolari del cancro

Alla base della cancerogenesi c'è un **danno genetico** non letale **acquisito** o **ereditario** a carico di una singola cellula da cui origina un clone cellulare trasformato

I principali **bersagli del danno genetico** sono:

1. geni regolatori normali, chiamati **proto-oncogeni**, che promuovono la crescita cellulare
2. geni che inibiscono la crescita cellulare chiamati **oncosoppressori** (anti-oncogeni)
3. geni che **controllano l'apoptosi**
4. geni **regolatori della riparazione del DNA**

La cancerogenesi è un processo a più tappe

Sperimentalmente si è visto che nessun oncogene da solo è in grado di indurre un tumore, ma due o più di essi possono cooperare nell'indurre neoplasia

Tutti i tumori umani mostrano più alterazioni genetiche che portano all'attivazione di più oncogeni o all'inattivazione di più geni oncosoppressori

Epidemiologia dei tumori

Studio della distribuzione delle varie forme di tumore nelle diverse popolazioni (etnie, età, abitudini) è utile per mettere in relazione particolari condizioni ambientali (attività lavorativa, alimentazione), razziali (ereditarie) e culturali con l'insorgenza di neoplasie maligne. Si possono inoltre avere informazioni sulla eziologia (cause).

Nel diciottesimo secolo a Londra John Hill propose l'ipotesi che **l'esposizione al fumo di tabacco provocasse il cancro al naso** mentre Percival Pott collegò l'elevata **incidenza del cancro dello scroto**, riscontrato negli spazzacamini, **con l'esposizione cronica alla fuliggine**.



John Hill



Percival Pott

Epidemiologia dei tumori

Il 65% della mortalità per tumori è attribuibile a cause ambientali, in teoria eliminabili (abitudini dietetiche, abitudini sociali, fumo di sigaretta-30%- , esposizione a sostanze tossiche derivate dall'industria)

Ruolo dell'età

In generale i tumori aumentano con l'aumentare dell'età: la maggior parte dei carcinomi si manifesta in età avanzata.

Abitudini di vita

- tumori delle vie respiratorie: fumo
- Tumori dell'esofago: alcool e fumo
- Cancro della cervice uterina: età del primo rapporto, numero di partners/
Papillomavirus-HPV
- Cancro della mammella: nullipare

Ruolo della dieta

Una dieta povera di frutta, verdura, cereali integrali, e ricca di grassi e proteine animali

⇒ associata ad un maggior rischio per alcuni tipi di tumori, in particolare carcinoma del colon

- **Elevata assunzione di grassi** → aumentata secrezione di acidi biliari → substrati per la formazione di composti cancerogeni da parte di batteri colonizzanti l'intestino
- **Basso contenuto in fibre** sembra avere effetto negativo poiché riducendo la massa fecale aumenta il tempo di transito con maggiore esposizione della mucosa ad agenti cancerogeni
- **Carotenoidi, vit.C, vit. E, selenio**, agenti anti-ossidanti possono prevenire danni ossidativi del DNA
- **Vit A e vit D** sono considerati anti-tumoriali in quanto agenti differenzianti