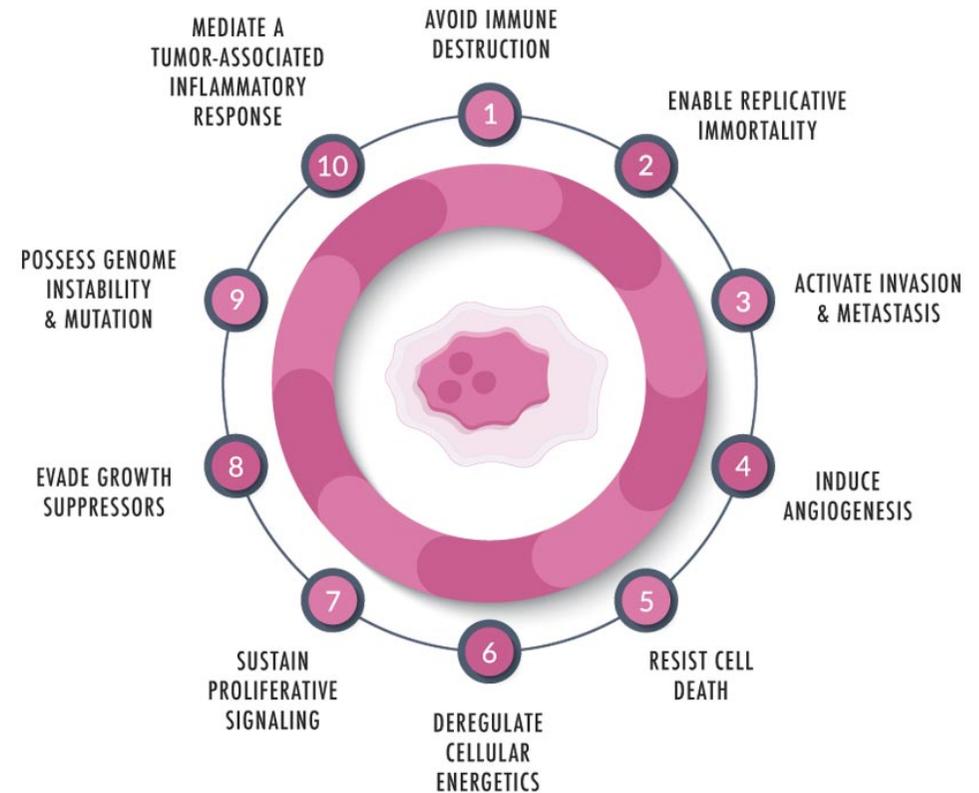


NEOPLASIE: Caratteristiche generali

Maurizio Romano, PhD
Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R – Stanza 219
<http://tinyurl.com/edificior>
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste
Via A. Valerio, 28
Tel: 040-3757316
e-mail: mromano@units.it



Storia naturale dei tumori

- **LA CANCEROGENESI E' UN PROCESSO MULTIFASICO**
- **Più eventi sono necessari per la transizione da tessuto normale a tumore maligno**
- **Eventi più numerosi nel caso di tumori frequenti nell'età adulta/anziana (colon, mammella, polmone, vescica) rispetto a quelli frequenti in età pediatrica (retinoblastoma, leucemie)**
- **Relazione tumori età**

cellula normale/
microambiente normale

lesioni
preneoplastiche

lesioni
benigne

lesioni
invasive

lesioni
metastatiche



EVENTI GENETICI ED EPIGENETICI

Storia naturale dei tumori

Vari tipi di tumori sono diversi fra loro per quanto riguarda la storia naturale:

- **insorgenza** monoclonale, oligoclonale o policlonale
- presenza di **lesioni preneoplastiche** più o meno definite
- **numero e tipo di eventi** necessari per l'acquisizione della malignità
- **durata dell'intera storia e delle sue fasi**
- **evoluzione ed aggressività**
- **sedi metastatiche**
- **interazioni con l'ospite**

Tumori appartenenti a uno stesso tipo istologico e con agente cancerogeno simile presentano generalmente storie naturali simili

Monoclonalità

Monoclonali SI

La gran parte dei tumori ha un'**origine monoclonale**, cioè da una sola cellula

- **Mieloma multiplo**
(tumore plasmacellulare)
- **Glucoso-6-fosfato deidrogenasi**
(su cromosoma X)

Monoclonali NO

- **Polipi adenomatosi del colon a carattere familiare (FAP)**
- **Carcinoma a cellule basali della cute**
- **Miomi uterini**
- **Fibroadenoma mammella**

Convergenza di più tumori

- **Cancerogeni forti ad alte dosi**
- **Virus oncogeni**

Lesioni precancerose

Definizione OMS:

- *La precancerosi è rappresentata da tessuti morfologicamente alterati nei quali vi è una maggiore possibilità di insorgenza di cancro rispetto i tessuti limitrofi apparentemente normali.*
- **Precancerosi: tessuto morfologicamente alterato, con possibilità di insorgenza del cancro.**
- **Qualsiasi lesione precancerosa è alla base di un processo che provoca un tumore maligno.**

FASI:

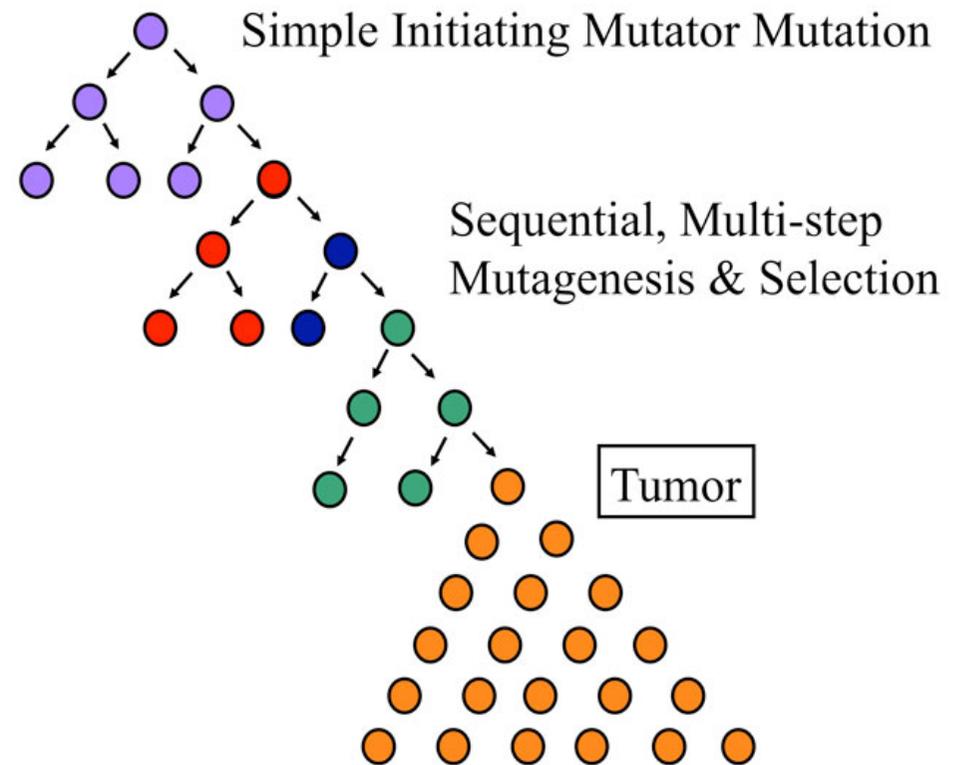
- **precancerosi**
- **carcinoma in situ**
- **carcinoma microinvasivo**
- **tumore invasivo stromale**
- **invasione profonda**
- **metastasi linfonodali e altre metastasi**

TABELLA II. – PRINCIPALI LESIONI PRECANCEROSE.

Lesioni	Sede e/o tipo di tumore
Leucoplasie	Bocca, ano, genitali
Eritroplasie	Bocca, ano, genitali
Malattia di Bowen	Cute: bocca, ano, genitali
Cheratosi senile	Cute
Melanosi di Dubreuilh	Cute, melanomi maligni
Nevo pigmentoso giunzionale (piede, faccia, tronco)	Melanoma maligno
Papilloma cutaneo	Cute
Radiodermite	Cute
Dermatosi professionali	Cute
Craurosi vulvare	Vulva
Sindrome di Plummer Vinson, gastrite atrofica, displasia della mucosa gastrica, poliposi retto-colica familiare, polipi gastrici, del colon, del retto, tumori villosi	Faringe, esofago, stomaco, colon, retto
Papillomatosi vescicale	Vescica
Papilloma della vescica	Vescica
Malattia di Paget dell'osso	Osteosarcoma
Condromi multipli	Condrosarcomi
Malattia esostante	Fibrosarcomi
Neurofibromatosi di Recklinghausen	Neurinomi maligni
Mola idatiforme	Coriocarcinoma

Fasi della crescita tumorale

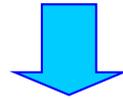
- **Cancerogenesi: processo multifasico**
- **Fasi => alterazioni genetiche**
- **Lesioni di cellule o di tessuti rappresentano le fasi intermedie del processo di cancerogenesi (Foulds, 1954)**
- **Molte neoplasie umane sono diagnosticate con un'incidenza età dipendente che implica da 4 a 7 eventi stocastici (Renan, 1993)**
- **Neoplasie del ratto sono ugualmente multifasiche ma richiedono in media solo 2 alterazioni stocastiche (Hahn, 1999)**
- **Neoplasie del topo sono multifasiche e richiedono un numero variabile di alterazioni stocastiche (Bergers, 1998)**
- **Evoluzione delle neoplasie segue la teoria Darwiniana??**



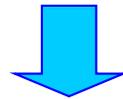
Fasi della crescita tumorale

1. Trasformazione
2. Crescita
3. Invasione
4. Metastasi

La proliferazione cellulare è sotto controllo genico



Mutazione somatica crea una variante che prolifera più velocemente (vantaggio selettivo)



Naturale “tendenza” al tumore

Trasformazione: qual è la probabilità di sviluppare una neoplasia?

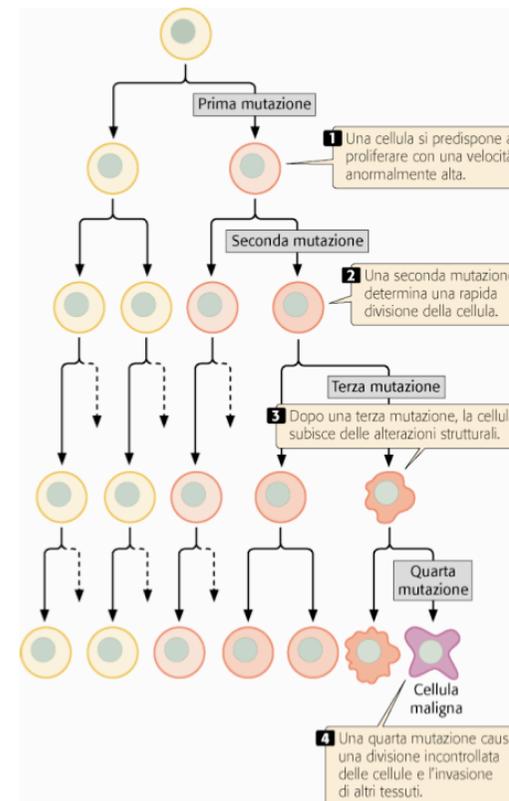
1 sola MUTAZIONE non può convertire una cellula somatica normale in una cellula maligna

- ✓ Quante mutazioni successive sono necessarie nell'uomo per trasformare una cellula normale in una cellula neoplastica? **6-7**
- ✓ Qual è il tasso di mutazione spontanea nell'uomo? **10^{-7} /gene/cellula**
- ✓ Quante cellule possiede un uomo? **10^{13}**
- ✓ Probabilità di sviluppare neoplasie è: **$(10^{-7})^6 \times 10^{13} = 1:10^{29}$**

✓ Ogni evento mutageno importante conferisce un vantaggio clonale selettivo alla cellula in cui avviene per un successivo evento mutageno così via fino allo sviluppo di una neoplasia

✓ Stimolo della proliferazione: alcune mutazioni stimolano la crescita, creando una popolazione espansa di cellule in quale si verifica la mutazione successiva

✓ Instabilità genomica: Altre mutazioni intaccano la stabilità dell'intero genoma, facendo aumentare il tasso di mutazioni complessivo



Cinetica di crescita delle cellule tumorali

1. Quanto tempo occorre perchè una singola cellula trasformata produca un tumore clinicamente apprezzabile?

1 cellula -> 10^9 cellule (30 duplicazioni) => 1 gr
 10^9 cellule -> 10^{12} cellule (10 duplicazioni) => 1Kg

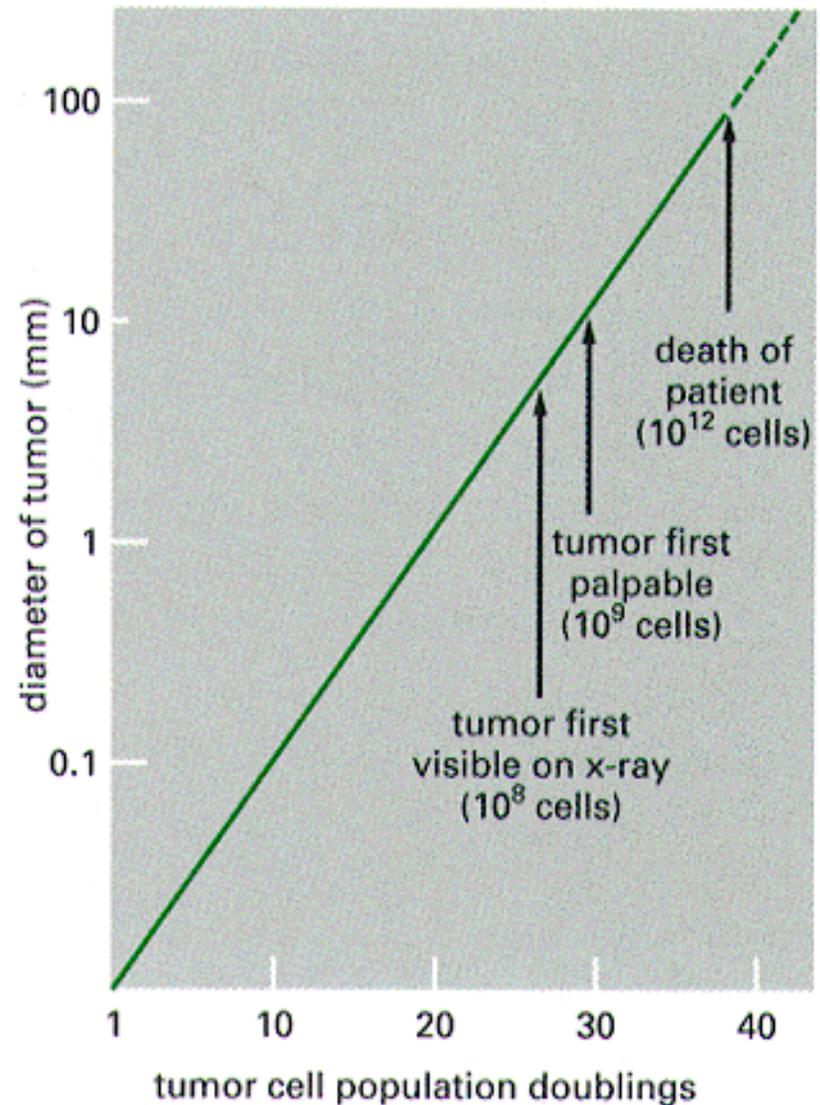
2. Qual è il tempo di duplicazione delle cellule tumorali?

Durata del ciclo cellulare non varia nei tumori

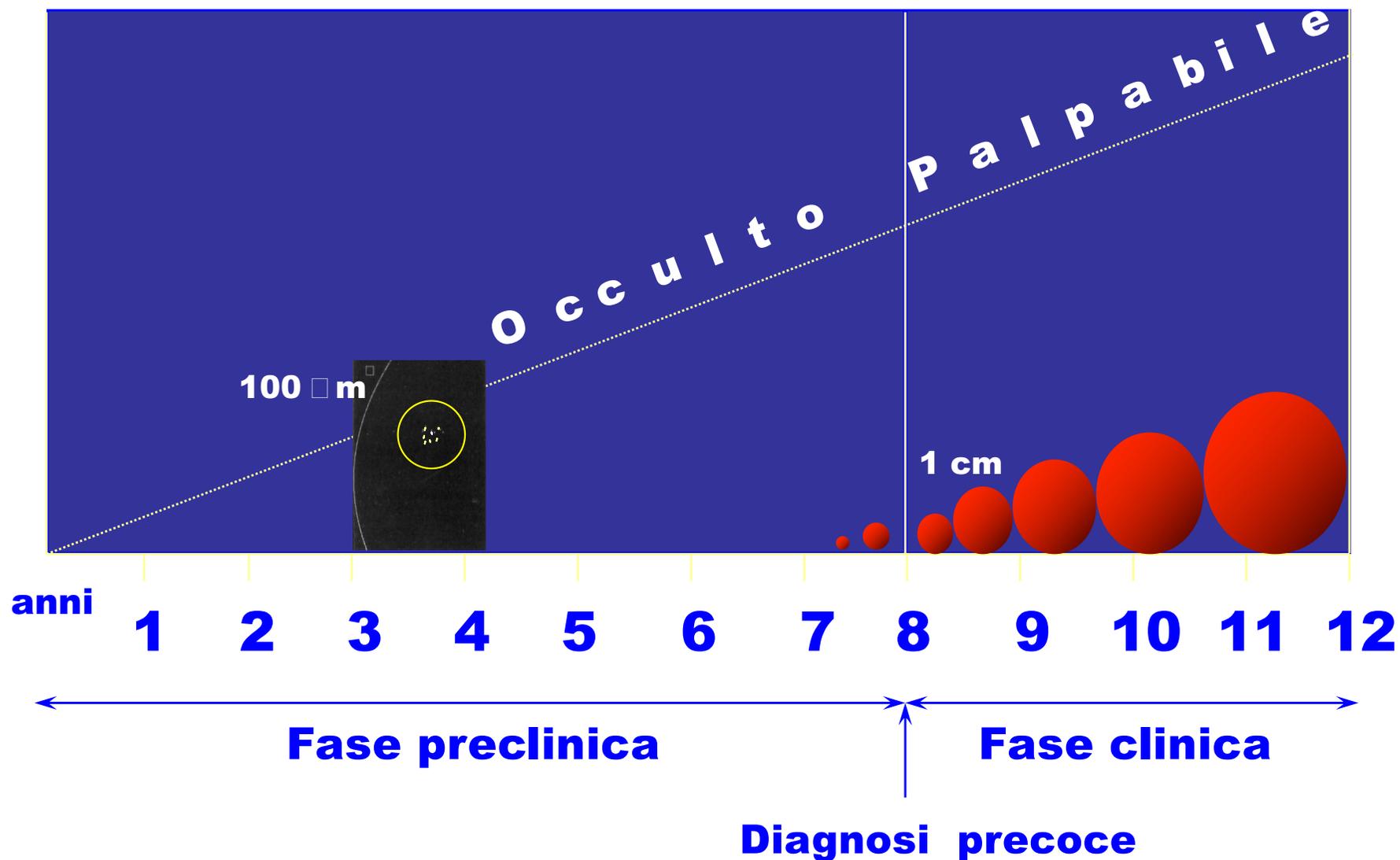
3. Qual è la frazione di cellule tumorali in fase di attiva replicazione?

Frazione proliferante <20%

4. Qual è la percentuale di cellule tumorali proliferanti che viene perduta?



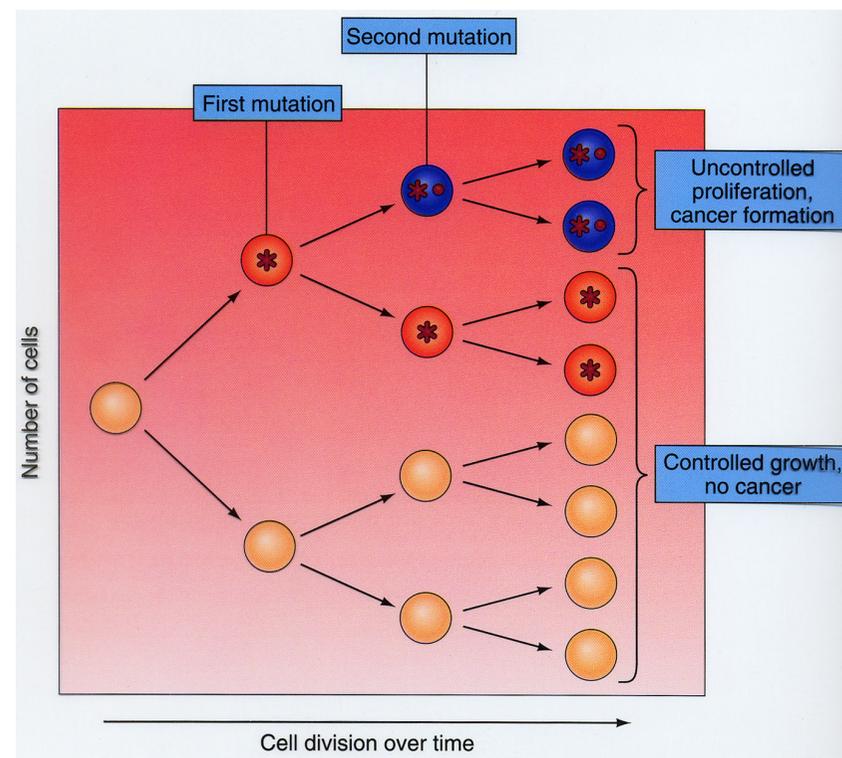
Storia naturale di un Carcinoma della Mammella



Tempo di duplicazione approssimativo: 100 giorni

Crescita delle neoplasie: progressione & eterogeneità

- Le cellule tumorali in crescita, grazie alla progressione & eterogeneità, acquisiscono nuove proprietà
- **Correlazione progressione - mutazioni**
- Tumore accumula subcloni capaci di sopravvivere meglio, invadere, dare metastasi
- Capacità di dare metastasi richiede tempi variabili: Osteosarcomi rapidi; Tumori Gh. Salivari lenti
- Conoscenza caratteristiche -> prognosi e terapia



Eterogeneità → Dominanza clonale

All'emersione di un clone dominante contribuisce la selezione esercitata da:

- ✓ **microambiente**
- ✓ **difese dell'ospite**
- ✓ **terapie**

Crescita delle neoplasie: modelli

- **Modello stocastico:** ogni popolazione cellulare tumorale avrebbe una stessa, seppur bassa, probabilità di rigenerare il tumore a seguito di mutazioni accumulate progressivamente.
- **Modello gerarchico:** solo una piccolissima sottopopolazione di cellule staminali tumorali adulte (**CST**) è in grado di innescare e sostenere la crescita tumorale.
- Le **CST possiedono la capacità di ricreare l'eterogeneità tumorale**, a seguito della loro elevata plasticità che permette loro di dare origine a tutte le differenti popolazioni cellulari del tumore

- **CST** presentano sia attività tipiche delle cellule tumorali che caratteristiche simili alle cellule staminali normali (CSN)
- CST sono in grado di dare nuovamente origine a tumori se trapiantate in vivo in topi immunodeficienti
- Caratteristiche distintive delle CST rispetto alle CSN, sono molteplici

➤ **Elevata plasticità**, in quanto riescono a ricreare l'eterogeneità intra-tumorale e inter-tumorale, dando origine alle diverse popolazioni cellulari

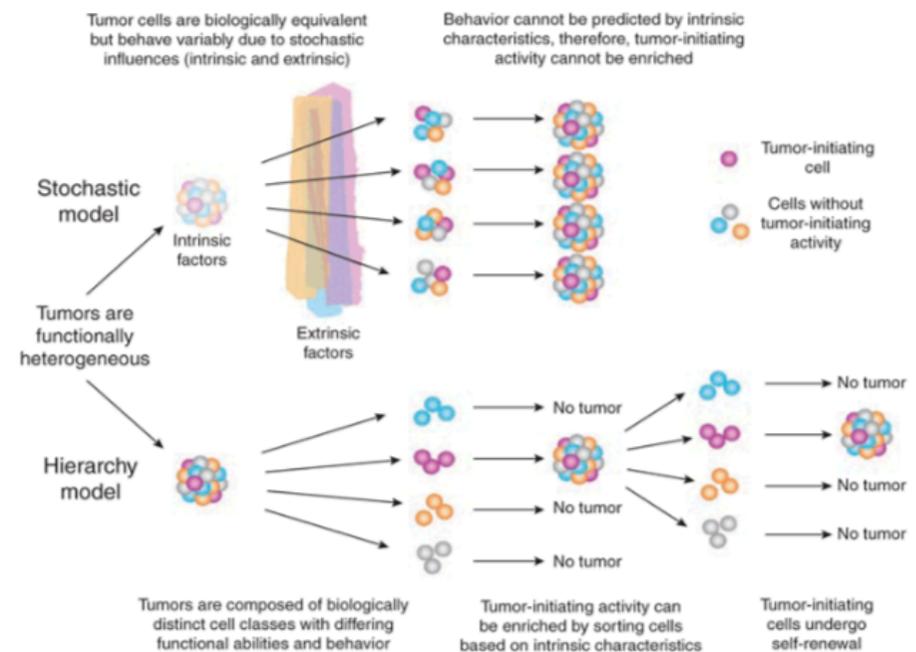
➤ **Capacità proliferativa elevata + incontrollata** (evasione dal normale controllo dell'omeostasi tissutale).

Le **CST** tendono ad avere un numero maggiore di **divisione simmetriche** (ossia da una cellula staminale si originano due cellule figlie staminali) piuttosto che **asimmetriche** (ossia da una cellula staminale si origina una cellula figlia staminale ed una più differenziata) tipiche invece delle **CSN**.

➤ **CST presentano alterazioni a livello di pathway di trasduzione del segnale implicati in crescita, migrazione, sviluppo e differenziamento cellulare**, quali il pathway di Wnt, Notch, Hedgehog, TGF- β , Hippo-YAP, STAT-3, PTEN e così via.

➤ **Instabilità genomica:** CST sono capaci di accumulare diverse mutazioni nel loro DNA e di tramandarle alle generazioni successive, a causa di alterazioni nei meccanismi di riparazione

➤ **Capacità di resistere ai principali trattamenti terapeutici**



Dick John E. Stem cell concepts renew cancer research, Blood 2008

Eterogeneità

Durante la storia naturale dei tumori insorge una eterogeneità cellulare, nonostante l'origine monoclonale

Eterogeneità intratumorale nell'espressione di molte caratteristiche

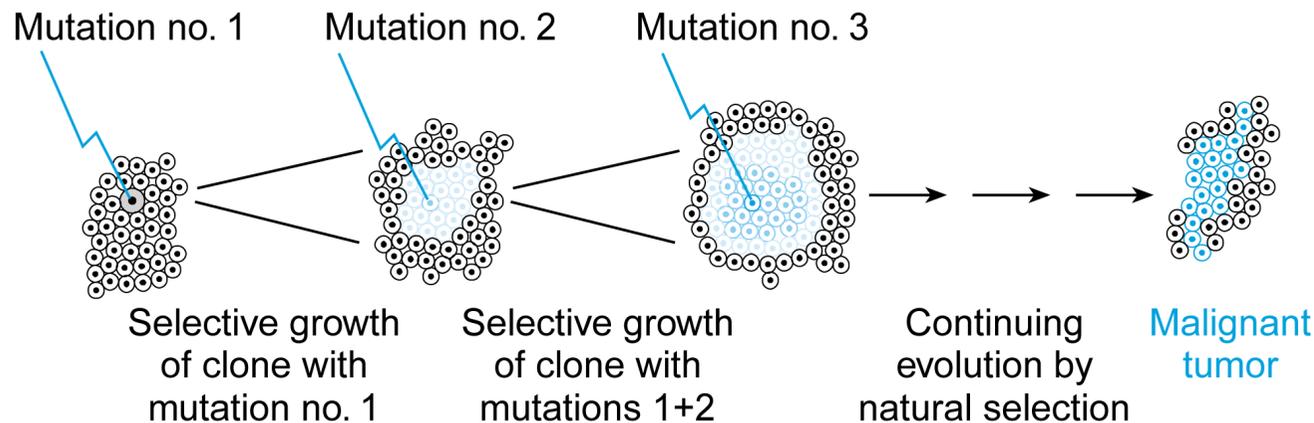
- ✓ **Cariotipo**
- ✓ **Caratteristiche morfologiche**
- ✓ **Sensibilità agli ormoni**
- ✓ **Caratteristiche differenziative**
- ✓ **Recettori**
- ✓ **Sensibilità ai farmaci**
- ✓ **Immunogenicità**
- ✓ **Sensibilità a difese dell'ospite**
- ✓ **Capacità metastatica**

GENERAZIONE DI ETEROGENEITA'

- **instabilità genomica**
- **fenomeni epigenetici es metilazioni**

Meccanismi di Progressione & Eterogeneità

- Alcune mutazioni aumentano la proliferazione cellulare creando una popolazione di cellule target per la successiva mutazione
- Alcune mutazioni coinvolgono la stabilità dell'intero genoma, sia a livello del DNA che a livello cromosomico, aumentando il tasso di mutazione complessivo
- Le mutazioni colpiscono i geni che controllano il CICLO CELLULARE, le VIE di SEGNALE o le VIE APOPTOTICHE delle cellule

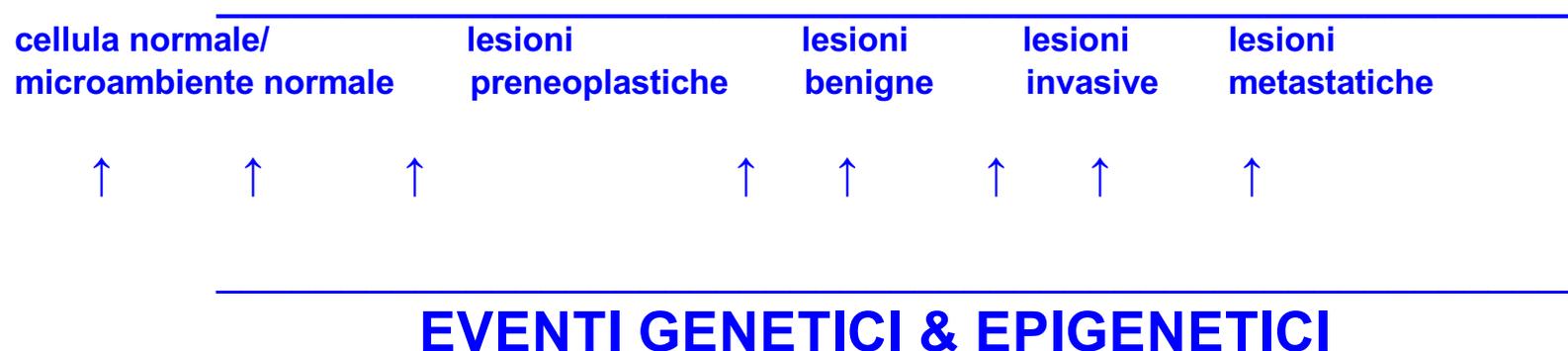


Diversi tipi di mutazioni sono responsabili del cancro e della sua progressione:

- ✓ mutazioni “ACQUISIZIONE DI UNA FUNZIONE” di proto-oncogeni
- ✓ mutazioni “PERDITA DI UNA FUNZIONE” di geni oncosoppressori
- ✓ TRASLOCAZIONI CROMOSOMICHE >>>>>> geni chimerici

Progressione tra genetica & ambiente

Sequenza di eventi genici e non-genetici che colpiscono una cellula fornendole le competenze per la malignità e la resistenza a terapie



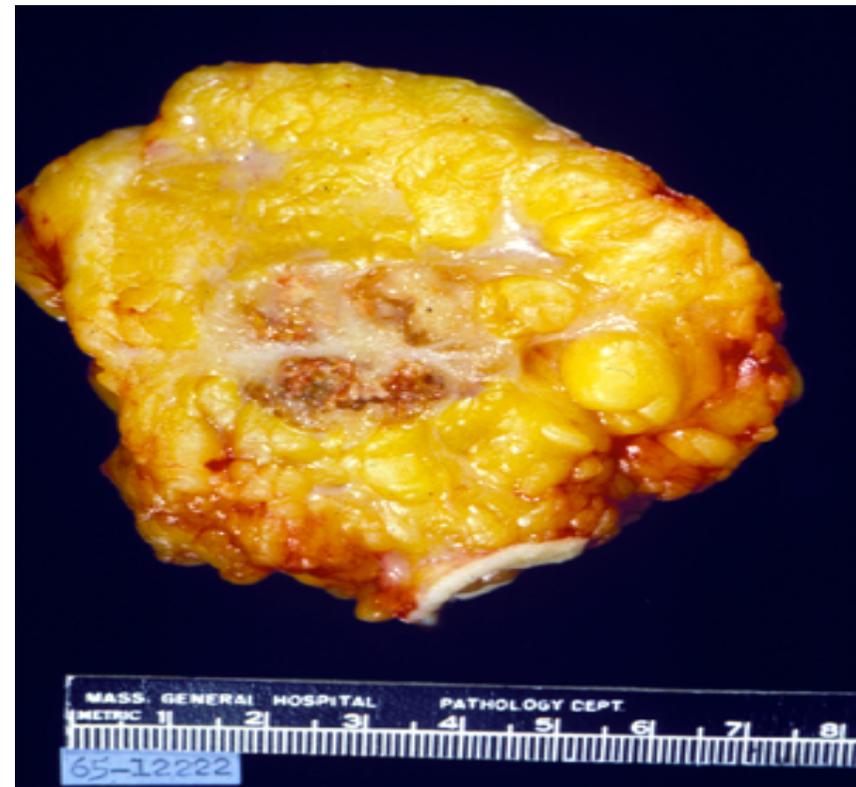
- In una cellula si accumulano attivazione di oncogeni, inattivazione di geni oncosoppressori, e alterazioni di geni coinvolti nella malignità
- Implicazioni cliniche :prevenzione, diagnosi precoce, terapia

Tipo di crescita

Benigna



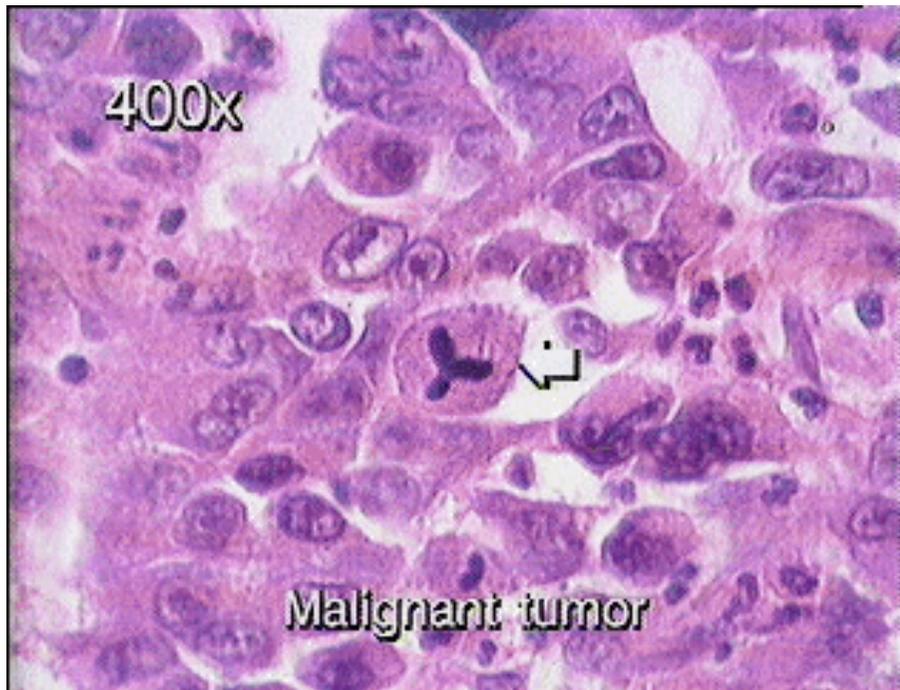
Maligna



Velocità di crescita

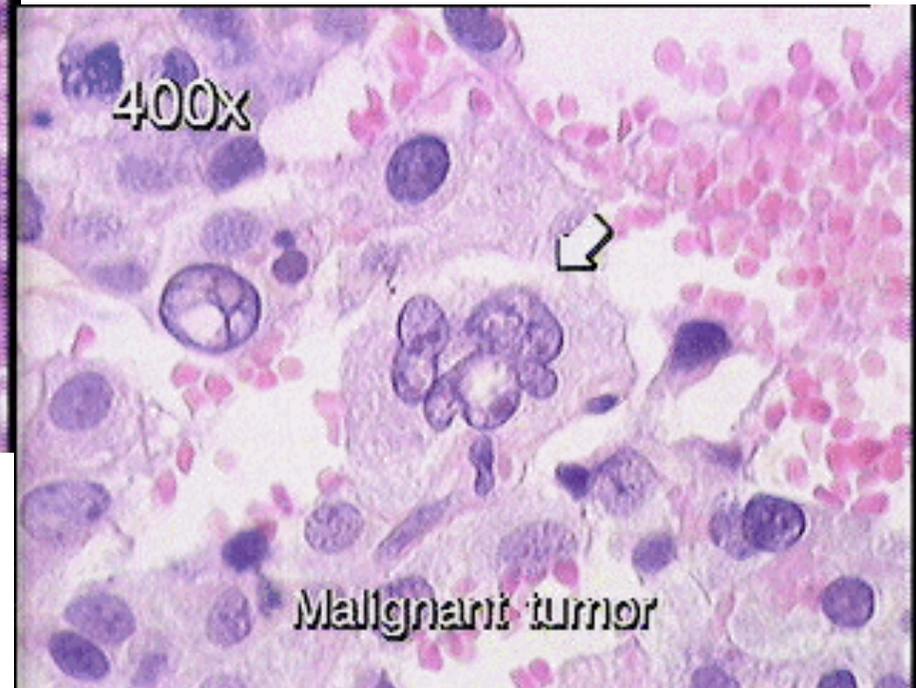
- ✓ **La maggior parte dei tumori benigni cresce lentamente**
- ✓ **La maggior parte dei tumori maligni cresce rapidamente, ad andamento variabile**
- ✓ **Velocità di accrescimento tanto più alta quanto minore è il grado di differenziamento**

Aumento indice mitotico



**Le neoplasie maligne
contengono spesso cellule
in mitosi visibili.**

Possono essere tripolari

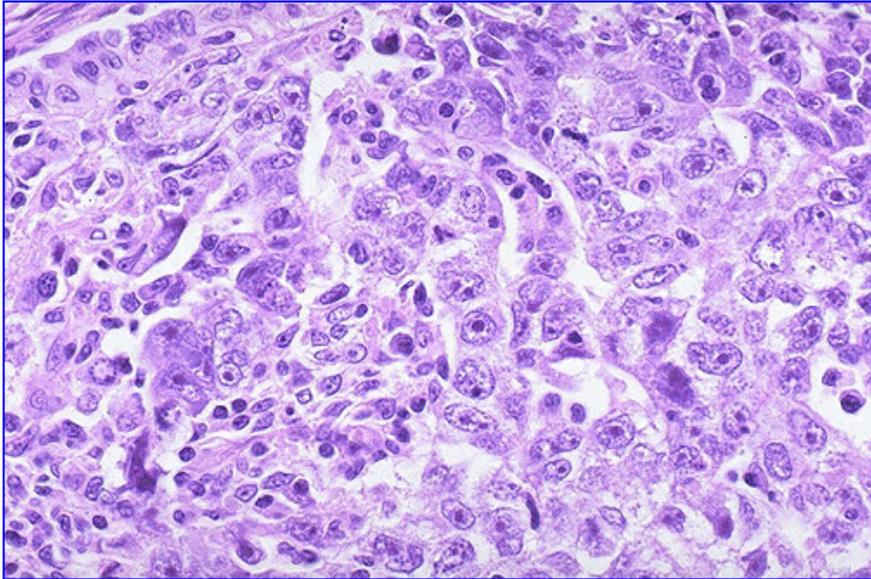


**Le neoplasie maligne
possono presentare cellule
multinucleate**

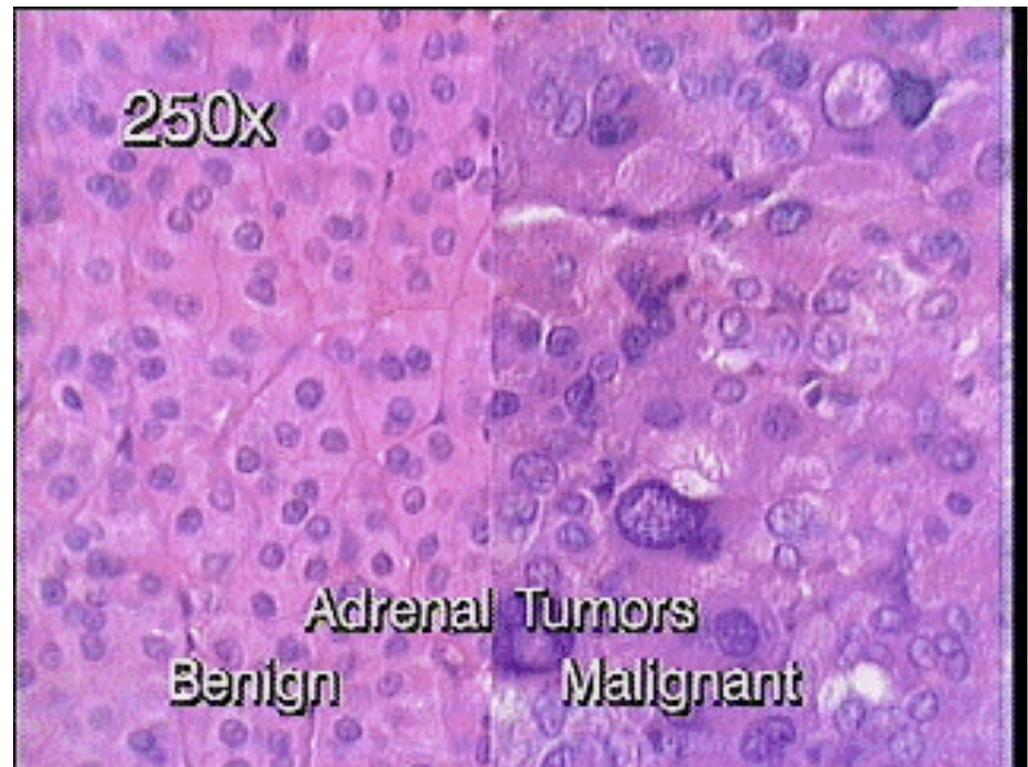
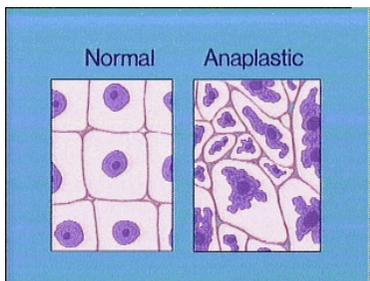
Differenziamento & Anaplasia

“formazione a ritroso”

- Perdita dell' orientazione
Eterogeneità della forma e dimensioni (pleomorfismo)

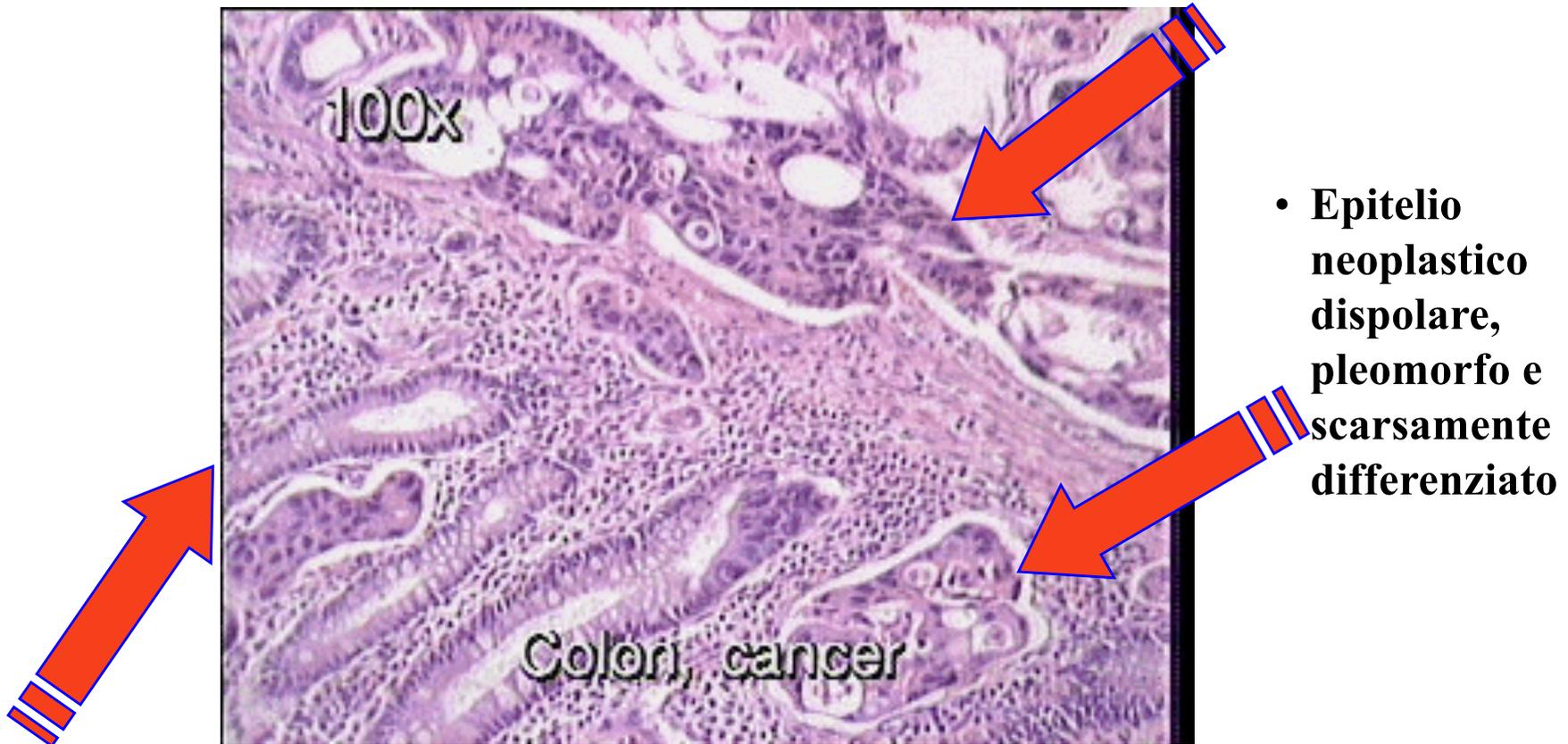


- Aumento rapporto nucleo/citoplasma
Pleomorfismo nucleare
Aumento nucleoli
Ipercromia della cromatina



Differenziamento & Anaplasia

Cancro del COLON



- Epitelio normale distribuito secondo l'orientamento della membrana basale. Nuclei normali

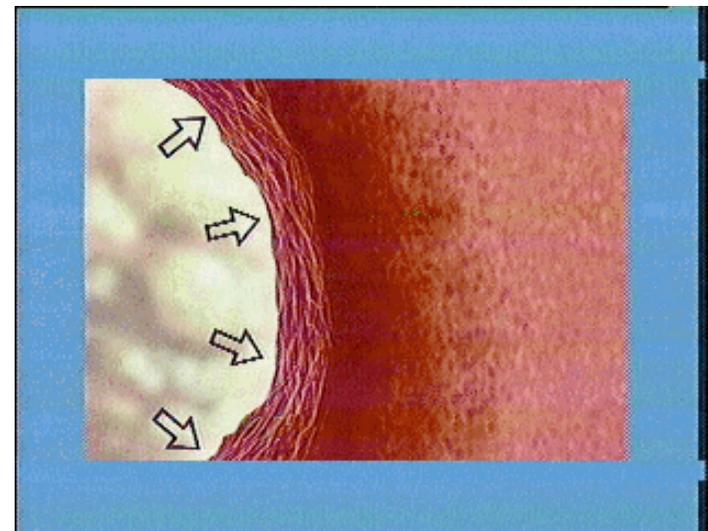
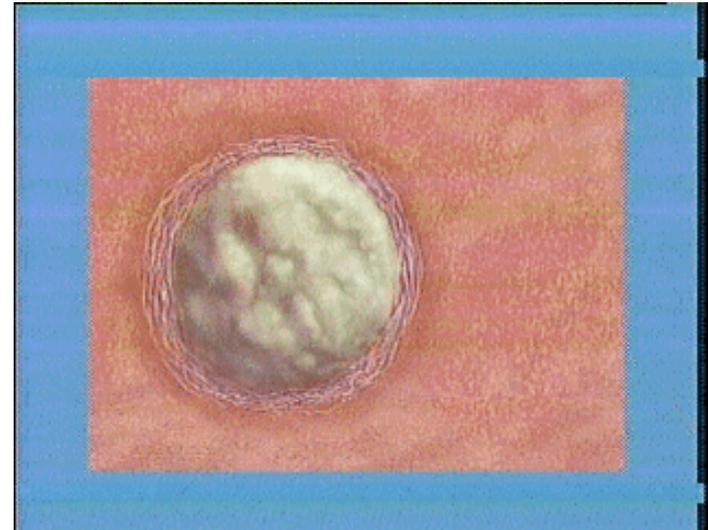
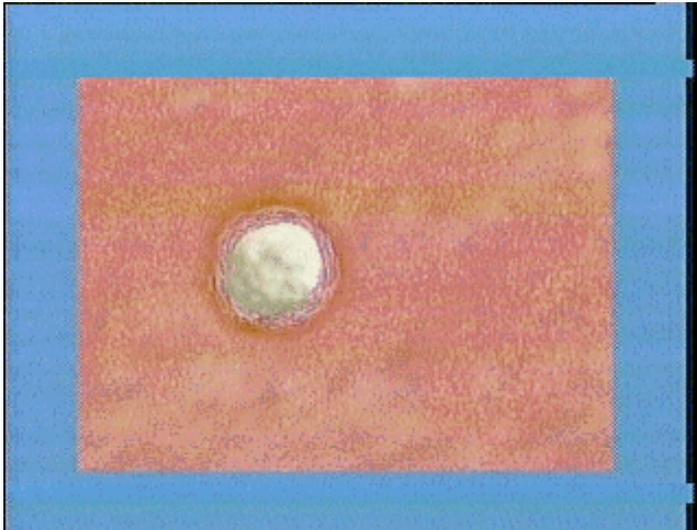
- Epitelio neoplastico dispolare, pleomorfo e scarsamente differenziato

Atipie

- ✓ **Atipie morfologiche**
- ✓ **Atipie biochimiche e comportamentali (disordini di riconoscimento, adesione intracellulare, motilità e dei rapporti cellula matrice)**
- ✓ **Atipie citologiche a carico di strutture ed organuli subcellulari**
- ✓ **Atipie istologiche fondamentali dei tessuti neoplastici**

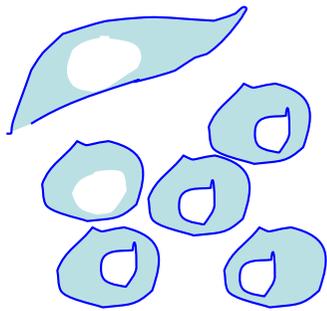
Capsula

I tumori benigni sono masse di cellule ben delimitate, circondate da una capsula di tessuto connettivo, che le rendono incapaci di infiltrare i tessuti circostanti o di generare metastasi, per cui rimangono limitate nell'organo in cui si è sviluppato il tumore.

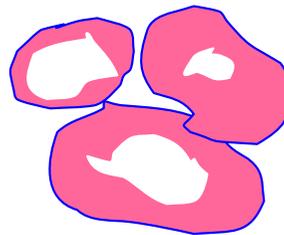


Gradiazione

- ✓ **Grado di differenziazione (grading) descrive quanto la neoplasia si discosta, nel suo aspetto istologico, dal tessuto normale da cui ha preso origine**
- ✓ **Si tratta, sempre, di un'indicazione che può essere data solo da un esame istologico**
- ✓ **Si applica a tutti i tumori solidi**
- ✓ **Basata sulle caratteristiche microscopiche (citologia o istologia)**
- ✓ **Da Grado I (ben differenziato) a Grado IV (molto anaplastico)**
- ✓ **80% delle pazienti affette da carcinoma mammario G I sopravvive a 5 anni dalla diagnosi**
- ✓ **20% delle pazienti affette da carcinoma mammario G IV sopravvive a 5 anni dalla diagnosi**
- ✓ **Altri fattori, oltre a quelli che determinano la morfologia, intervengono ad influenzare il comportamento biologico del tumore**



Basso grado



Moderato



Alto

Gradiazione (in classificazione pTMN)

- ✓ **G (1-4)** **grado di differenziazione**
 - **G1:** **Grado di differenziazione elevato**
 - **G2:** **Grado di differenziazione medio**
 - **G3:** **Grado di differenziazione basso**
 - **G4:** **Indifferenziato**
 - **GX:** **Grado di differenziazione non definibile**

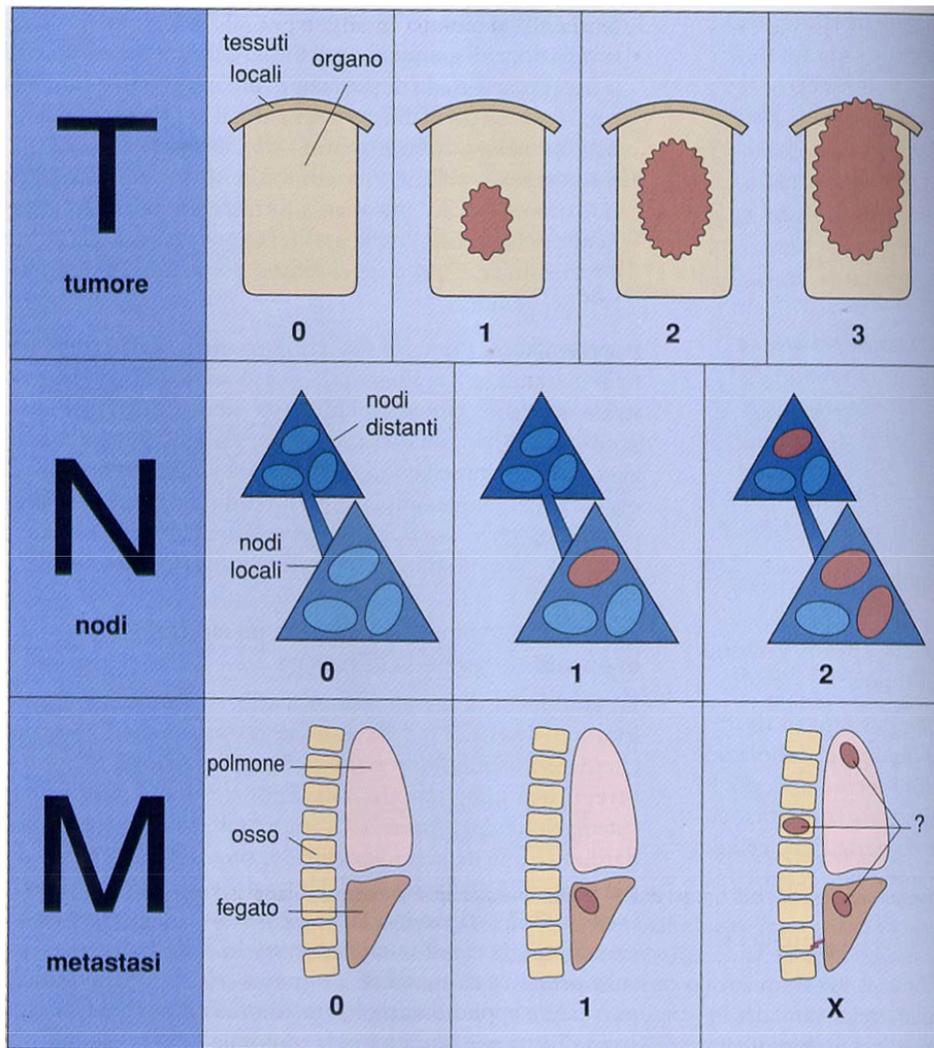
- ✓ **L (0-2,X)** **Invasione Linfatica (assenza/presenza dell' invasione linfatica)**

- ✓ **V (0-2,X)** **Invasione Venosa (assenza/presenza emboli neoplastici)**

Stadiazione

- ✓ Riflette il grado di diffusione di una neoplasia
- ✓ Assegnata al momento della diagnosi e può essere aggiornata

T



Patologia, Stevens et al, Casa Ed.Ambrosiana.

T. Si riferisce al tumore primario. Il numero che lo accompagna denota la grandezza del tumore e la sua estensione locale.

N. Si riferisce al numero delle linfoghiandole interessate; un numero elevato denota un grado più elevato di interessamento.

M. Si riferisce all'estensione delle metastasi a distanza.

Stadiazione

• T (1-4) Estensione del Tumore Primitivo

- TX Tumore primitivo non definibile
- T0 Tumore primitivo non evidenziabile
- Tis Carcinoma in situ
- T1, T2, T3, T4 Aumento delle dimensioni e/o dell'estensione locale del tumore primitivo

• N (0-4) Linfonodi regionali

- NX linfonodi regionali non valutabili
- N0 linfonodi regionali liberi da metastasi
- N1, N2, N3 Aumento dell'interessamento dei linfonodi regionali

• M Metastasi a distanza

- M 0 Assenza di metastasi a distanza
- M 1 Presenza di metastasi a distanza
- M X Metastasi a distanza non accertabili

polmonari	PUL	Midollo osseo	MAR
ossee	OSS	pleura	PLE
epatiche	HEP	peritoneo	PER
cerebrali	BRA	surrene	ADR
linfonodali	LYM	cute	SKI
altre	OTH		

Stadi dei Tumori

- **STADIO 1 = T1 N0 M0**

- Tumore circoscritto, esente da coinvolgimento dei linfonodi e da metastasi

- **STADIO 2 = T2 N1 M0**

- Tumore circoscritto, con interessamento dei linfonodi ed esente da metastasi

- **STADIO 3 = T3 N2 M0**

- Tumore infiltrante i tessuti circostanti, con interessamento dei linfonodi juxtaregionali ma esente da metastasi

- **STADIO 4 = T4 N3 M1**

- Tumore esteso, con ampio interessamento dei linfonodi e presenza di metastasi

Cause di Mortalità

- ✓ **Metastasi**
- ✓ **Rottura entro un vaso**
- ✓ **Infezione**
- ✓ **Compressione di organi vitali**
- ✓ **Insufficienza organica**

Prognosi

Predizione dell'evoluzione

 Criteri differenti per ciascun tipo di tumore

 Gradiazione, stadiazione, criteri istologici

 Caratteristiche proprie del paziente