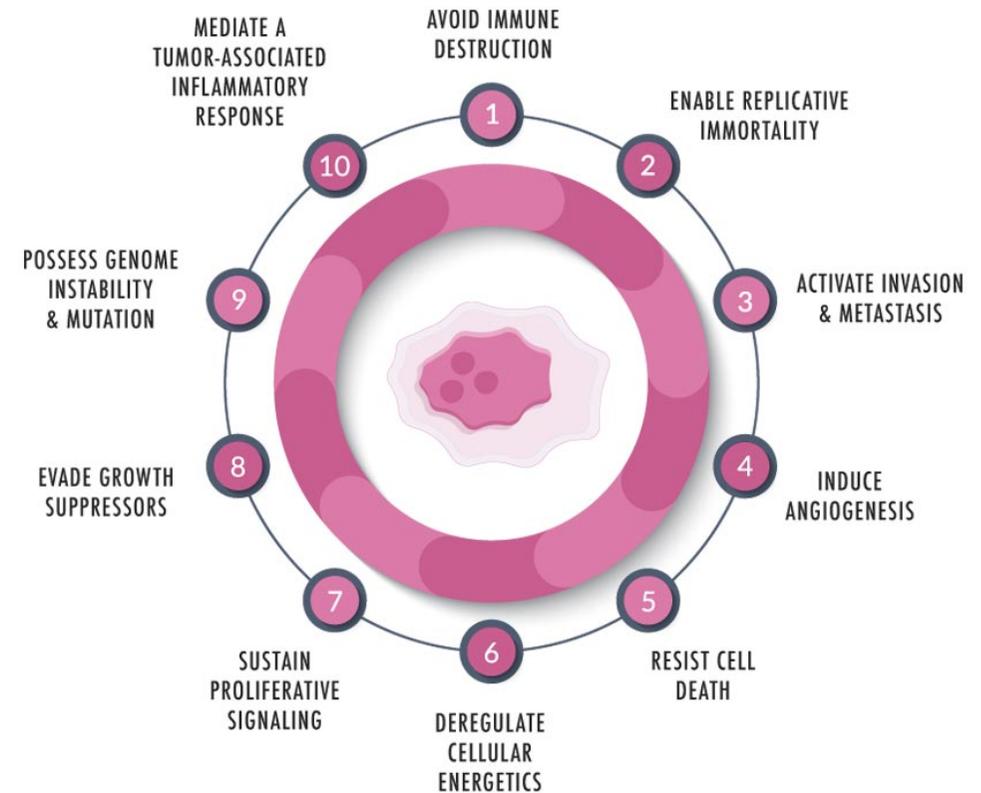


NEOPLASIE: Caratteristiche generali

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

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



Fattori in grado di influenzare la storia naturale dei tumori

❖ Cancerogenesi Multifasica

- Cancerogenesi (sviluppo del cancro): processo complesso che coinvolge molteplici fasi. Più eventi sono necessari per la transizione da tessuto normale a tumore maligno.
- Questi eventi possono includere mutazioni genetiche, alterazioni epigenetiche e cambiamenti nell'espressione genica che portano alla trasformazione delle cellule normali in cellule tumorali.

❖ Background Genetico

- Il background genetico di un individuo può influenzare la sua suscettibilità al cancro. Alcune persone possono ereditare mutazioni genetiche che aumentano il rischio di sviluppare determinati tipi di tumori, mentre altre persone possono avere varianti genetiche che conferiscono una maggiore resistenza al cancro.

❖ Epigenetica

- L'epigenetica regola l'espressione genica senza alterare la sequenza del DNA, svolge un ruolo fondamentale nella cancerogenesi.
- Alterazioni epigenetiche, come la metilazione del DNA e le modificazioni delle istoni, possono influenzare l'attività dei geni coinvolti nella regolazione della crescita cellulare, contribuendo così allo sviluppo del cancro.

❖ Età

- I tumori possono verificarsi a tutte le età, ma il numero e il tipo di eventi necessari per la formazione di un tumore possono variare in base all'età del paziente.
- Tumori comuni nell'età adulta o anziana (cancro al colon, al seno, ai polmoni e alla vescica) spesso richiedono un maggior numero di eventi genetici ed epigenetici rispetto ai tumori più comuni nell'età pediatrica, come il retinoblastoma e le leucemie.

Storia naturale dei tumori

- ❖ **Lesioni preneoplastiche:** la presenza di lesioni preneoplastiche più o meno definite può influenzare la progressione della malattia.
- ❖ **Variazioni nell'insorgenza cellulare:** i tumori possono differire notevolmente nella loro storia naturale a seconda di diversi fattori, tra cui l'insorgenza monoclonale, oligoclonale o policlonale delle cellule tumorali.
- ❖ **Diversità negli eventi di malignità:** il numero e il tipo di eventi necessari per l'acquisizione della malignità possono variare significativamente da un tipo di tumore all'altro.
- ❖ **Eterogeneità & Progressione:** la storia e le fasi possono essere diverse per ciascun tipo di tumore.
- ❖ **Evoluzione ed aggressività:** l'evoluzione ed aggressività dei tumori possono variare notevolmente, così come le sedi metastatiche coinvolte.
- ❖ **Interazioni con l'ospite:** la risposta immunitaria e la presenza di comorbidità, possono influenzare la storia naturale del tumore.
- ❖ **Coerenza tra tumori simili:** i tumori appartenenti allo stesso tipo istologico e con un agente cancerogeno simile tendono ad avere storie naturali simili. Questo suggerisce che fattori comuni come l'origine cellulare e i meccanismi molecolari sottostanti possono giocare un ruolo significativo nella determinazione della storia naturale del tumore.

Lesioni precancerose

Caratteristiche

- ❖ Tessuti morfologicamente alterati con una maggiore possibilità di sviluppare cancro rispetto ai tessuti normali circostanti.
- ❖ Fase preliminare nel processo di sviluppo del cancro, con un rischio aumentato di trasformarsi in una neoplasia maligna.
- ❖ Sono importanti da individuare e trattare precocemente, poiché possono costituire una fase critica nel percorso di sviluppo del cancro e il loro trattamento può prevenire la progressione verso uno stato 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

Variazioni nell'Insorgenza Cellulare

Monoclonale

- ❖ **Caratteristiche:** questi tumori derivano da una singola cellula tumorale che si è trasformata in modo anomalo e si è moltiplicata in modo incontrollato.
- ❖ **Esempi:**
 - Mieloma multiplo

Oligoclonale/policlonale

- ❖ **Caratteristiche:** questi tumori si sviluppano da una popolazione limitata di cellule tumorali che hanno subito trasformazioni genetiche simili.
- ❖ **Esempi:**
 - Miomi uterini
 - Fibroadenoma mammella
 - Polipi adenomatosi del colon a carattere familiare (FAP)

Convergenza di più tumori

- Cancerogeni forti ad alte dosi
- Virus oncogeni

Diversità negli eventi di malignità

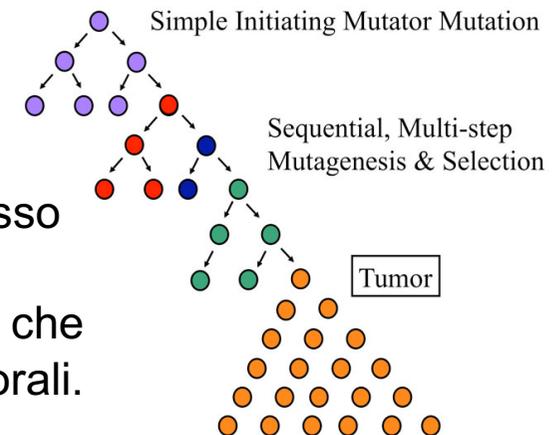
Numero e tipo di eventi necessari per l'acquisizione della malignità possono variare significativamente da un tipo di tumore all'altro.

Lesioni di cellule o di tessuti

- Rappresentano le fasi intermedie del processo di cancerogenesi (Foulds, 1954).
- Queste lesioni indicano anomalie cellulari che si manifestano prima della formazione di un tumore pienamente sviluppato.

Fasi dell'evoluzione delle neoplasie

- Alterazioni genetiche + epigenetiche = fasi principali del processo di cancerogenesi.
- Queste fasi rappresentano i cambiamenti molecolari e cellulari che portano alla trasformazione delle cellule normali in cellule tumorali.



Numero di eventi

Uomo: da 4 a 7 eventi stocastici (Renan, 1993).

Ratto: in media 2 alterazioni stocastiche (Hahn nel 1999).

Topo: numero variabile di alterazioni stocastiche (Bergers, 1998).

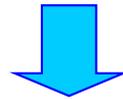
Evoluzione Darwiniana

L'evoluzione delle neoplasie può seguire alcuni principi simili alla teoria darwiniana, con variazioni nelle fasi e nei requisiti specifici che possono essere influenzati da fattori come il tipo di tumore e le caratteristiche genetiche dei pazienti.

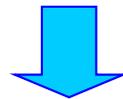
Fasi della crescita tumorale

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

La proliferazione cellulare è sotto controllo genico



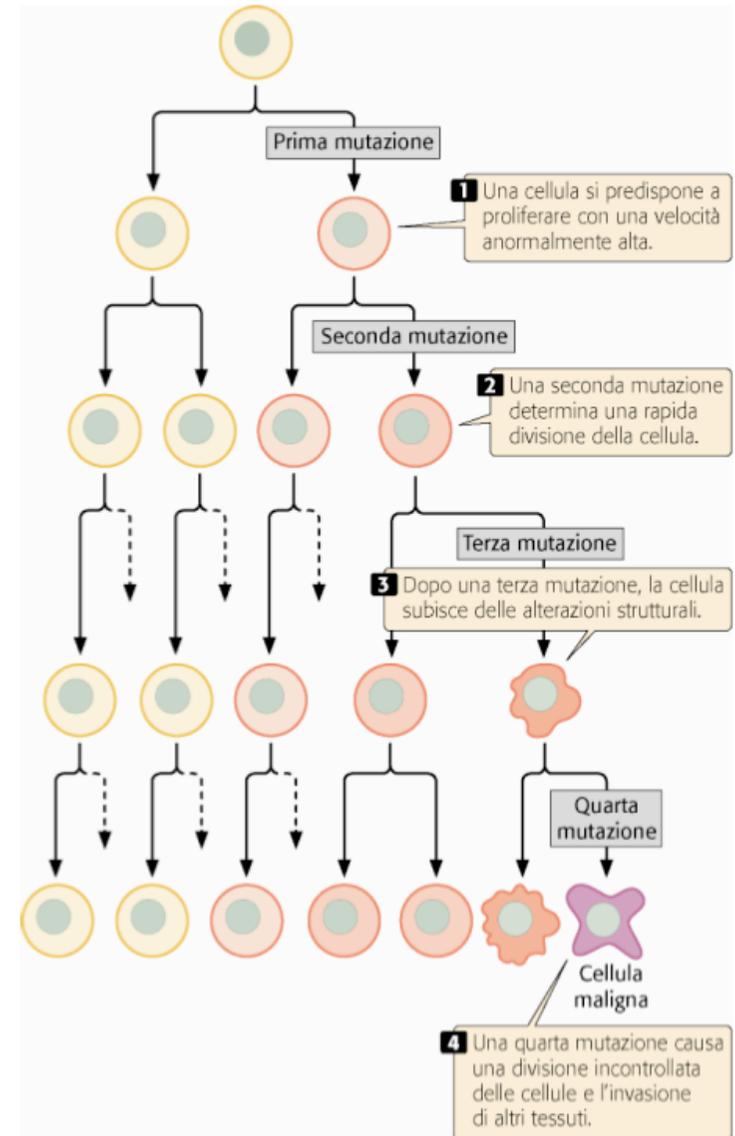
Mutazione somatica crea una variante che prolifera più velocemente (vantaggio selettivo)



Naturale “tendenza” al tumore

Qual è la probabilità di sviluppare una neoplasia?

- ❖ **Probabilità:** per l'uomo, sono necessarie ~ 6-7 mutazioni successive per trasformare una cellula normale in una cellula neoplastica.
 - Tasso di mutazione spontanea: ~ 10^{-7} per gene per cellula.
 - Cellule totali: ~ 10^{13} cellule
 - Probabilità di sviluppare una neoplasia:
 $(10^{-7})^6 \times 10^{13} = 1:10^{29}$
- ❖ **Mutazioni ed Epigenetica:** ogni evento mutageno importante conferisce un vantaggio clonale selettivo alla cellula in cui avviene, favorendo l'accumulo di ulteriori mutazioni che possono portare allo sviluppo di una neoplasia.
 - Alcune mutazioni possono stimolare la crescita cellulare, creando una popolazione espansa di cellule in cui possono verificarsi ulteriori mutazioni.
- ❖ **Instabilità genomica:** altre mutazioni possono intaccare la stabilità dell'intero genoma, aumentando il tasso complessivo di mutazioni e contribuendo alla progressione verso la neoplasia.



Cinetica di crescita delle cellule tumorali

- ❖ **Cinetica & sintomi:** quanto tempo occorre perchè una singola cellula trasformata produca un tumore clinicamente apprezzabile?

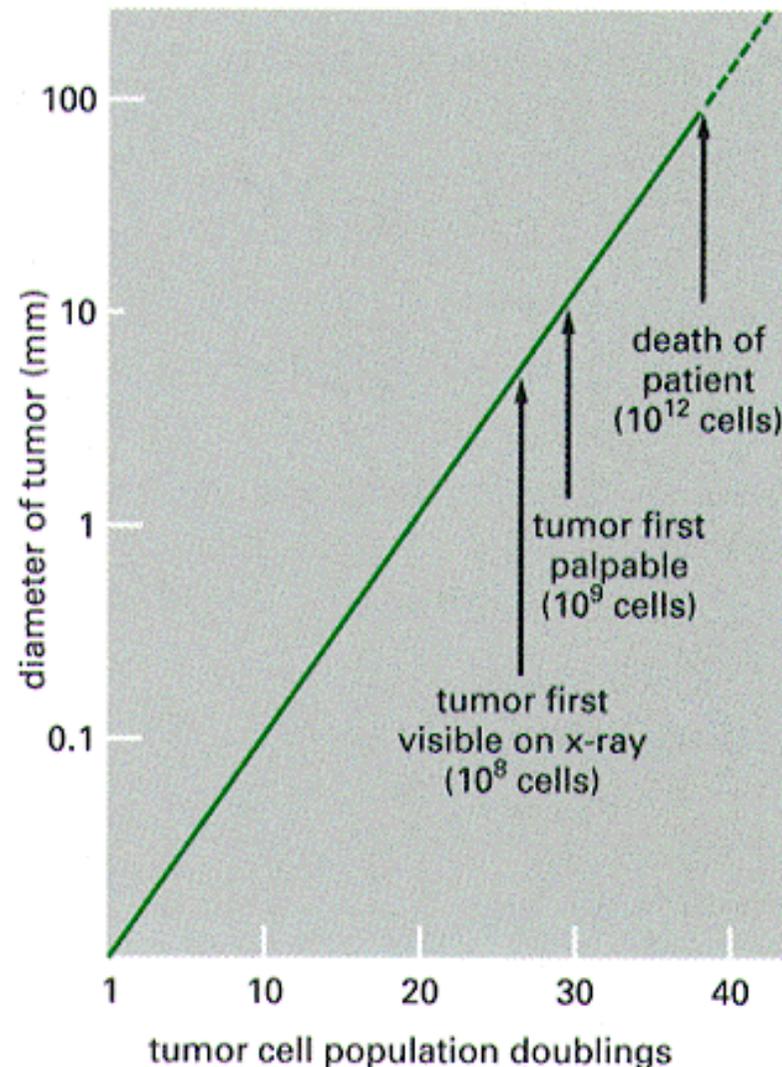
1 cellula -> **10^9 cellule (30 duplicazioni)** => 1 gr

10^9 cellule -> **10^{12} cellule (10 duplicazioni)** => 1 Kg

Intervento record a Monza: asportato un tumore “gigante” di oltre 10 chili

Intervento da record per una 70enne brianzola al Policlinico di Monza, dove le è stato asportato un tumore all'ovaio di 10,5 chili di peso e 40 centimetri di diametro (in media è intorno ai 3 centimetri).

A cura di **Francesca Del Boca**

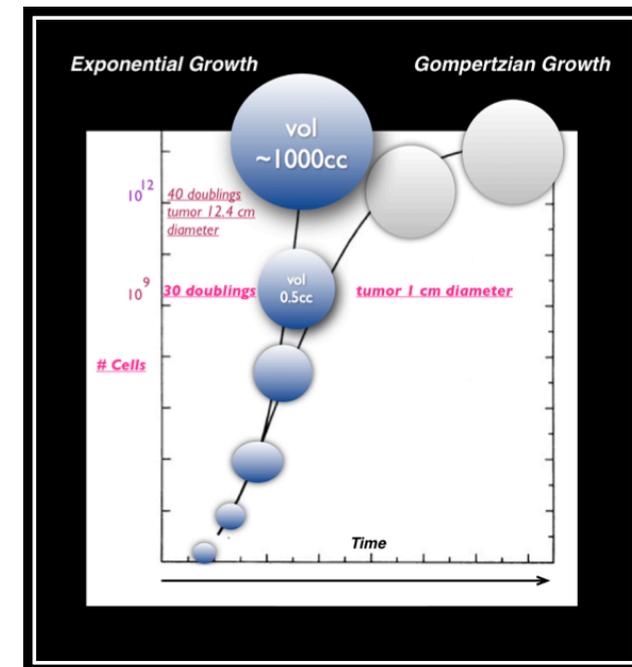


Tempo di duplicazione della massa tumorale

- ❖ **Tempo di duplicazione:** può variare notevolmente a seconda del tipo di tumore e delle sue caratteristiche specifiche.
- ❖ **Frazione di crescita:** la quota di cellule tumorali in fase attiva di replicazione può essere variabile, ma di solito è inferiore al 20%.
- ❖ **Frazione di perdita:** poiché la frazione di cellule tumorali proliferanti è relativamente bassa, una parte significativa delle cellule tumorali può trovarsi in uno stato di quiescenza o inattività proliferativa.

- Stime approssimative del tempo di duplicazione per alcuni dei principali tipi di neoplasie umane:

- ❖ **Cancro al polmone:** da 30 a 120 giorni
- ❖ **Cancro al seno:** da 50 a 200 giorni
- ❖ **Cancro al colon-retto:** da 20 a 100 giorni
- ❖ **Cancro alla prostata:** da 30 giorni a 3 anni
- ❖ **Cancro al pancreas:** da 7 a 20 giorni

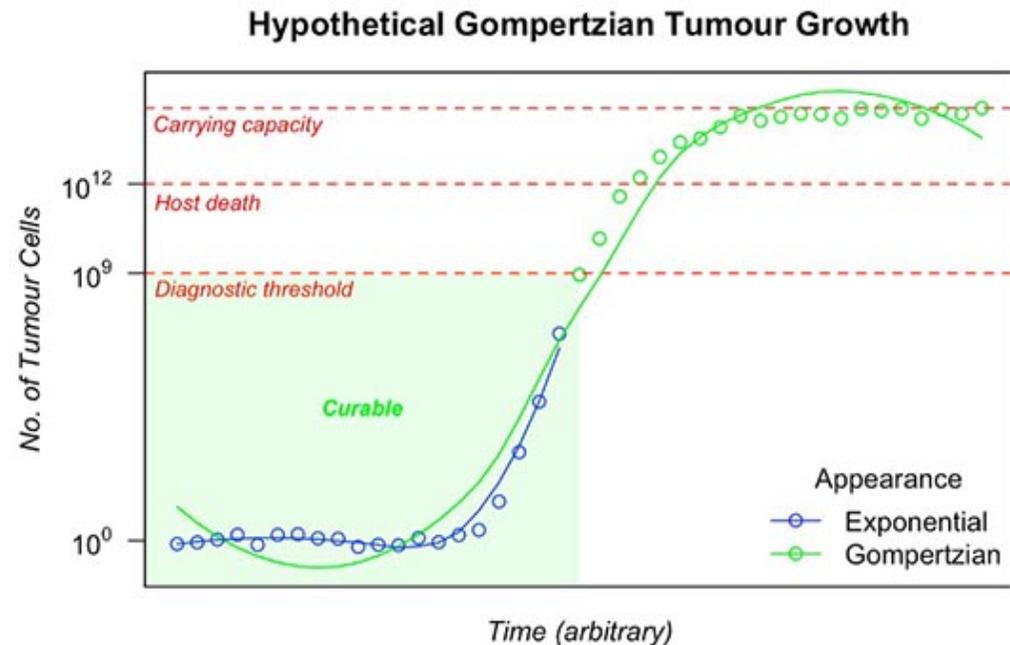


Modello di crescita Gompertziana

- ❖ **Crescita Gompertziana:** modello matematico che descrive il tasso di crescita di una massa tumorale nel tempo. Prende il nome dal matematico britannico Benjamin Gompertz, che lo sviluppò nel XIX secolo.
- ❖ La velocità di crescita della neoplasia **aumenta rapidamente all'inizio**, poi **rallenta progressivamente** man mano che la massa tumorale cresce e incontra limitazioni fisiche o biologiche nel suo ambiente.
- ❖ Modello utile per comprendere e prevedere il comportamento di una massa tumorale nel corpo umano, anche se la sua applicabilità può variare a seconda del tipo di tumore e delle condizioni specifiche del paziente.

❖ Fattori in grado di regolare la crescita delle neoplasie:

- **Regolazione ormonale;**
- **Microambiente tumorale;**
- **Angiogenesi;**
- **Espressione genica.**



Modello di crescita Gompertziana

- ❖ Può essere applicato a una vasta gamma di tumori, ma si adatta particolarmente bene a certi tipi di neoplasie:
 - **Tumori solidi:** questi sono tumori che formano masse solide di tessuto, come il carcinoma mammario, il carcinoma polmonare, il carcinoma gastrico, ecc. Poiché la crescita di queste masse è spesso influenzata dalle stesse limitazioni fisiche e biologiche, il modello gompertziano può essere applicato in modo efficace.
 - **Tumori con crescita controllata:** alcuni tumori hanno meccanismi di regolazione che limitano la loro crescita nel tempo (carcinoma mammario e prostatico).
 - **Tumori sperimentali:** in studi di laboratorio, i modelli matematici come quello gompertziano sono spesso utilizzati per comprendere la crescita tumorale e per valutare l'efficacia di terapie antitumorali.

Principio di massima del modello di crescita Gompertziana applicato alle neoplasie:
La velocità di crescita dei tumori diminuisce progressivamente nel tempo.

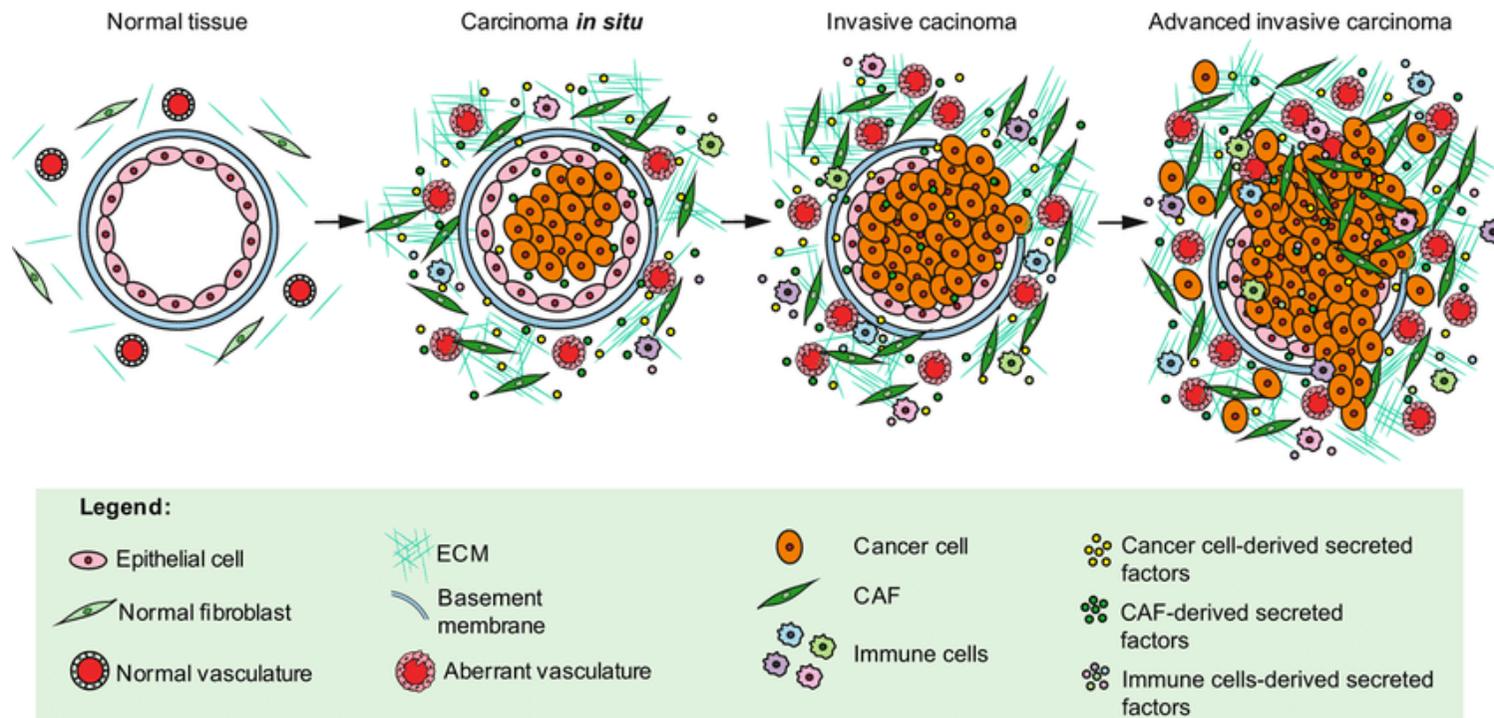
Applicazioni del Modello di crescita Gompertziana

- ❖ **Progettazione di studi clinici:** la previsione della crescita tumorale fornita dal modello può aiutare a determinare la durata del follow-up e a stabilire endpoint clinici significativi.
- ❖ **Ottimizzazione delle terapie:** comprendere come la crescita tumorale varia nel tempo può guidare l'ottimizzazione delle terapie. Ad es., si potrebbe pianificare l'intervallo ottimale tra le dosi di chemioterapia o la durata del trattamento per massimizzare l'efficacia terapeutica.
- ❖ **Previsione della risposta al trattamento:** può essere utilizzato per prevedere la risposta di un tumore a determinati trattamenti. Ciò può essere utile per identificare i pazienti che trarranno maggior beneficio da una particolare terapia e per personalizzare i regimi di trattamento in base alle caratteristiche specifiche del tumore.
- ❖ **Valutazione dell'efficacia del trattamento:** può fornire informazioni sull'efficacia delle terapie applicate. Se la crescita tumorale devia significativamente dal modello previsto, potrebbe essere necessario rivalutare la strategia terapeutica.
- ❖ **Predizione del rischio di ricaduta:** l'analisi della crescita tumorale nel tempo può aiutare a identificare i pazienti con un rischio maggiore di recidiva e ad adattare di conseguenza il monitoraggio e il trattamento di follow-up.
- ❖ **Sviluppo di nuove terapie:** fornisce una cornice teorica per esplorare nuove modalità di trattamento che possano influenzare la crescita tumorale in modo specifico e mirato.

Progressione

❖ Progressione dei Tumori

- I tumori progrediscono attraverso diverse fasi, dalla formazione iniziale di una massa tumorale al suo sviluppo e alla diffusione a tessuti e organi circostanti.
- La progressione tumorale coinvolge la crescita delle cellule tumorali, la formazione di nuovi vasi sanguigni (angiogenesi) per sostenere la crescita tumorale e, nel caso dei tumori maligni, la metastatizzazione a distanza.



❖ Eterogeneità Tumorale

- I tumori mostrano una notevole eterogeneità a livello cellulare e molecolare.
- Le cellule tumorali possono differire significativamente tra loro anche all'interno dello stesso tumore.
- Questa eterogeneità può presentarsi con variazioni nella **morfologia**, nella **capacità di proliferazione** e nella **sensibilità ai trattamenti**.

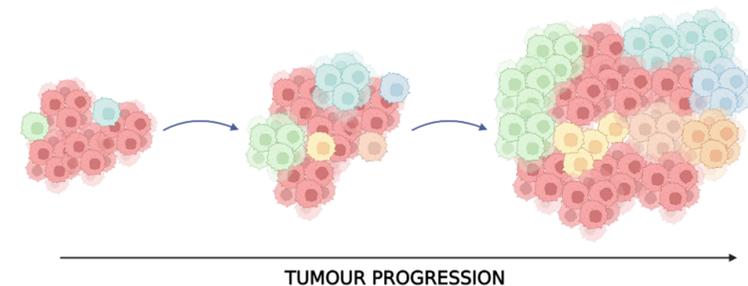
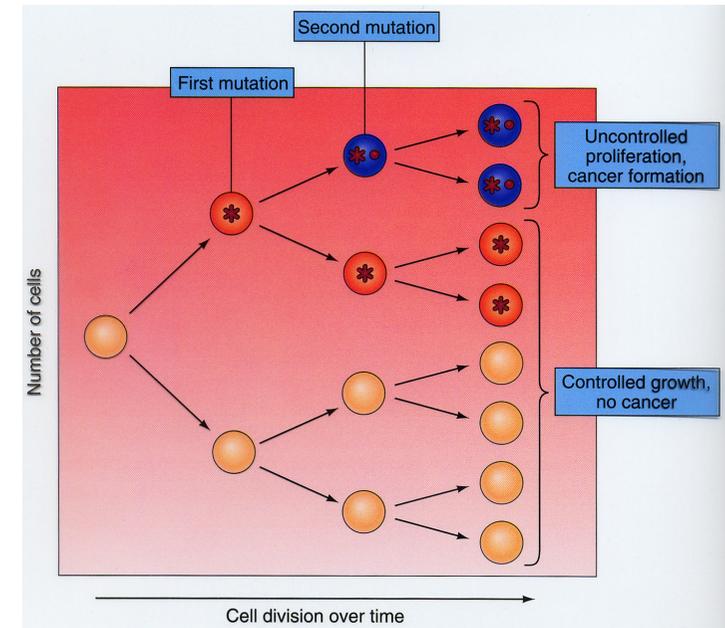
❖ Diversità Genetica ed Epigenetica

- Mutazioni genetiche + alterazioni epigenetiche sono caratteristiche chiave dei tumori e contribuiscono alla loro eterogeneità.
- Accumulo mutazioni genetiche nel corso della loro evoluzione => varietà di sottotipi cellulari all'interno dello stesso tumore.

❖ Implicazioni Cliniche

- L'eterogeneità tumorale può influenzare la risposta al trattamento e la prognosi del paziente.
- La presenza di sottopopolazioni cellulari resistenti ai trattamenti convenzionali può contribuire alla ricorrenza della malattia e alla progressione tumorale.

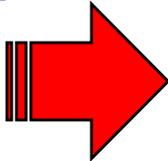
Eterogeneità



Interazioni con l'ospite

1. **Risposta immunitaria**
dell'ospite: può giocare un ruolo significativo nella **progressione o regressione** del tumore.

2. **Comorbidità**
(malattie croniche o condizioni predisponenti): può influenzare la **suscettibilità** e la **gestione** della neoplasia.



1. **Malattie autoimmuni:** lupus eritematoso sistemico o la sclerosi multipla, possono compromettere il sistema immunitario ed aumentare il rischio di sviluppare determinati tipi di cancro.
2. **Malattie infiammatorie croniche:** colite ulcerosa, malattia di Crohn, epatiti croniche possono portare a infiammazioni croniche nell'organismo, aumentando il rischio di sviluppare alcuni tipi di tumori, come il cancro del colon o del fegato.
3. **Obesità:** è associata a un aumentato rischio di sviluppare diversi tipi di cancro (colon, pancreas, rene e seno).
4. **Diabete:** diabete di tipo 2 è correlato ad un aumentato rischio di sviluppare alcuni tipi di cancro (fegato, pancreas e colon).
5. **Condizioni genetiche ereditarie:** alcune condizioni ereditarie, come la sindrome ereditaria del cancro al seno e all'ovaio (BRCA), aumentano significativamente il rischio di sviluppare specifici tipi di tumore.
6. **Immunodeficienze congenite o acquisite:** i. congenite (sindrome di Wiskott-Aldrich), od acquisite (HIV/AIDS), possono compromettere il sistema immunitario, aumentando il rischio di sviluppare infezioni e alcuni tipi di cancro correlati.

Coerenza

❖ Coerenza tra tumori simili

- I tumori che appartengono allo stesso tipo istologico e che sono causati da agenti cancerogeni simili tendono ad avere storie naturali simili.
- Fattori comuni come l'origine cellulare e i meccanismi molecolari sottostanti possono giocare un ruolo significativo nella determinazione della storia naturale del tumore.

❖ Simile non significa identico

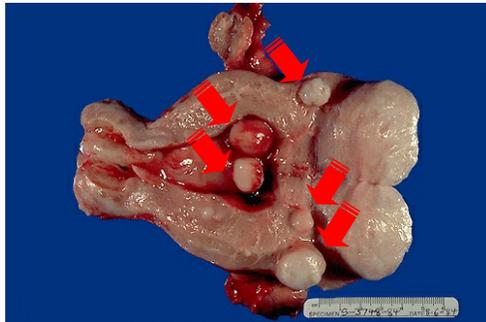
- Nonostante la somiglianza tra tumori dello stesso tipo istologico e con cause simili, possono ancora esistere **differenze molecolari peculiari** del paziente o di specifici sottogruppi di pazienti.
- Queste variazioni possono **influenzare la risposta alla terapia e la progressione della malattia**, rendendo le terapie non sempre generalizzabili o efficaci per tutti i pazienti affetti da neoplasie simili.

Caratteristiche delle neoplasie:
Criteri di classificazione
&
Associato comportamento biologico

T. Benigni

Tipo di Crescita
Velocità di crescita
Mitosi
Nuclei
Differenziamento
Atipie
Capsula
Danno ai tessuti limitrofi
Metastasi
Recidiva
Effetto clinici
Cachessia
Terapia

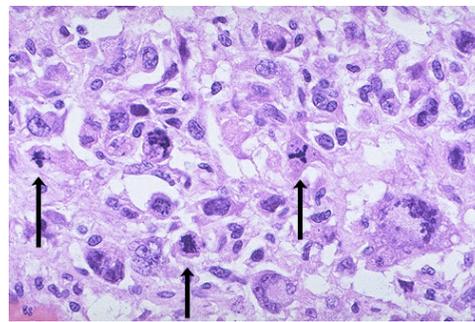
Espansiva
Lenta
Scarse
Piccoli, uniformi
Buono
Assenti
Presente
Da compressione
Assente
Assente
Secrezione ormoni
Assente
Rimozione



Neoplasie benigne possono essere multiple e ben circoscritte.

T. Maligni

Infiltrativa
Rapida
Numerose
Grandi, pleomorfi
Atipico, ridotto
Presenti
Assente
Da sostituzione
Presente
Presente
Secrezione ormoni
Presente
Rimozione +
Chemio/Radio



Tre mitosi anomale in un campione istologico di tumore maligno. Usualmente si osservano rare divisioni mitotiche in campioni di tumori benigni.

Benign		Malignant
<p>Slow</p> <p>Unusual</p> <p>Unusual</p> <p>No</p>	<p>Clinical features</p> <p>Growth</p> <p>Ulceration</p> <p>Haemorrhage</p> <p>Evidence of metastasis</p>	<p>Rapid</p> <p>Frequent</p> <p>Frequent</p> <p>Frequent</p>
<p>Smooth, due to expansile growth May be encapsulated</p> <p>Bland, homogeneous</p> <p>No</p>	<p>Gross appearance</p> <p>Tumour edge</p> <p>Cut surface</p> <p>Evidence of secondary spread</p>	<p>Irregular, due to infiltrative growth</p> <p>Variegated, due to haemorrhage and necrosis within tumour</p> <p>Draining lymph nodes or adjacent structures may obviously be infiltrated</p>
<p>Good</p> <p>Fairly uniform</p> <p>Very few, all normal</p> <p>No</p> <p>No</p>	<p>Microscopical features</p> <p>Resemblance to tissue origin</p> <p>Cell size and shape</p> <p>Mitotic figures</p> <p>Invasion of blood vessels /lymphatics/perineural space</p> <p>Dysplasia in adjacent tissues</p>	<p>Often poor</p> <p>Highly variable (pleomorphic)</p> <p>Often numerous, frequently abnormal, e.g. tripolar mitoses</p> <p>Often present</p> <p>Sometimes (e.g. cervix, skin, stomach)</p>

[vai alla diapositiva successiva](#)

Tipo di crescita

Tumori Benigni:

- ❖ **Crescita di tipo espansivo.**
- ❖ Il tumore tende a rimanere circoscritto e limitato alla sua sede di origine.
- ❖ Generalmente ha margini ben definiti e chiari.
- ❖ Solitamente non provoca danni gravi agli organi vicini, se non comprimendoli fisicamente.

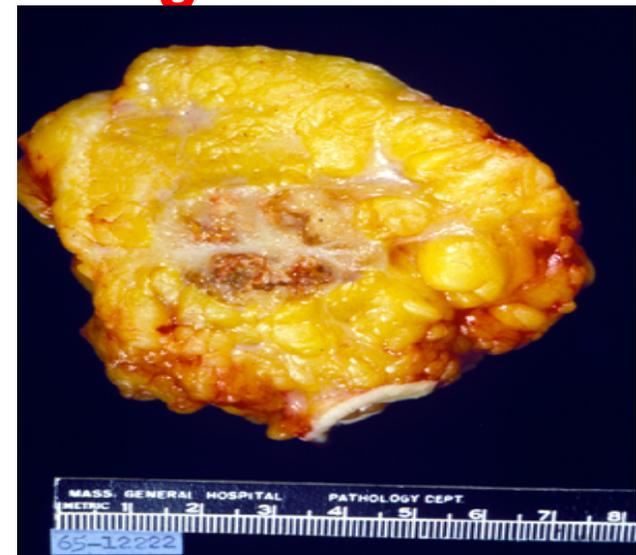
Tumori Maligni:

- ❖ **Crescita di tipo infiltrativo.**
- ❖ Il tumore invade e distrugge i tessuti circostanti, infiltrandosi nei tessuti sani.
- ❖ I margini del tumore possono essere irregolari e mal definiti.
- ❖ Possono provocare danni significativi agli organi

Benigna



Maligna



Velocità di crescita

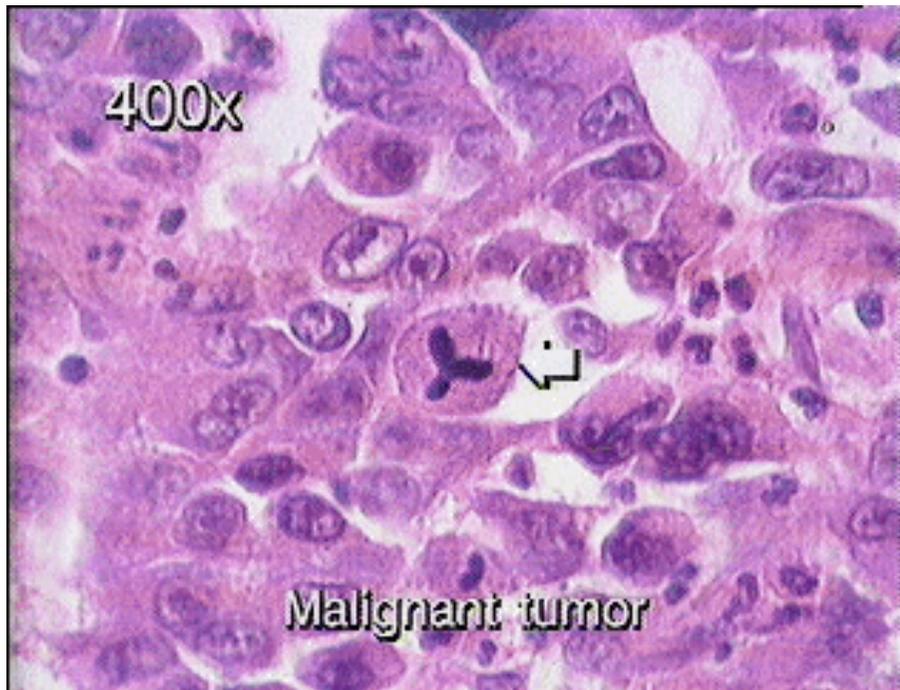
Tumori Benigni:

- ❖ La maggior parte dei tumori benigni cresce lentamente nel tempo.
- ❖ Tendenza a mantenere una crescita costante e graduale.
- ❖ Il tasso di crescita è generalmente prevedibile e uniforme.
- ❖ Possono rimanere stabili nel tempo o crescere solo leggermente.

Tumori Maligni:

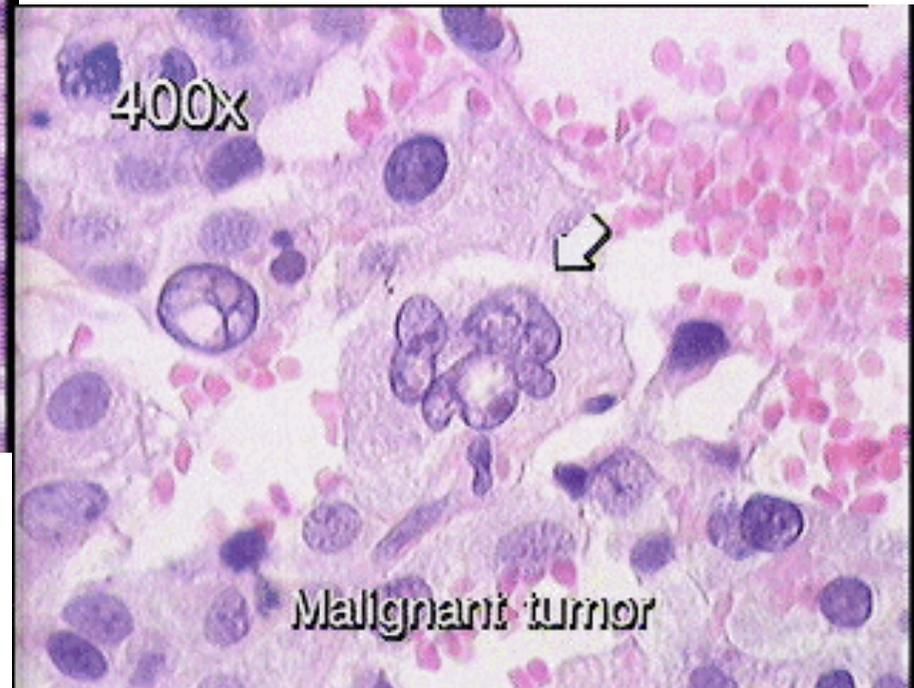
- ❖ La maggior parte dei tumori maligni cresce rapidamente, con un andamento variabile.
- ❖ Il tasso di crescita può essere molto elevato e accelerare nel tempo.
- ❖ La crescita tumorale può essere erraticamente intermittente o continuamente progressiva.
- ❖ Possono verificarsi cambiamenti improvvisi nella velocità di crescita a causa di fattori come la neoangiogenesi o l'acquisizione di mutazioni genetiche.

Aumento indice mitotico



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

Possono essere tripolari



**Le neoplasie maligne
possono presentare cellule
multinucleate**

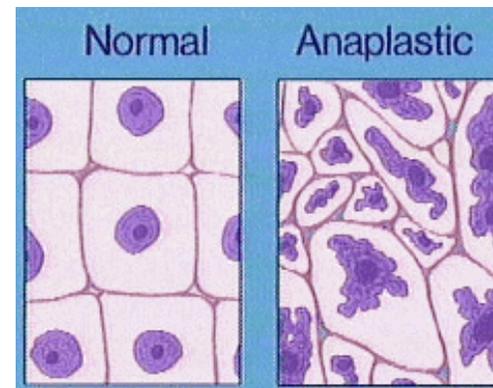
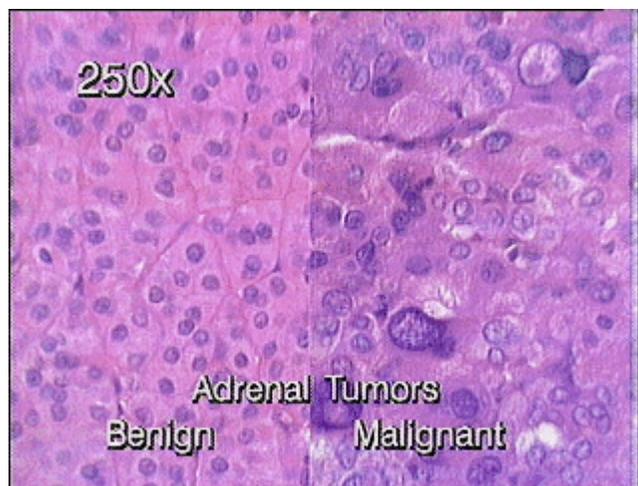
Differenziamento & Anaplasia

Tumori Benigni:

- ❖ Il grado di differenziamento cellulare è solitamente alto, indicando una buona somiglianza con il tessuto di origine.
- ❖ Mantengono alcune caratteristiche delle cellule normali (forma e la funzione).
- ❖ Il tessuto tumorale conserva una struttura organizzata e simile al tessuto circostante.

Tumori Maligni:

- ❖ Il grado di differenziamento cellulare è solitamente basso, indicando una scarsa somiglianza con il tessuto di origine.
- ❖ Le cellule tumorali sono spesso **anaplastiche***, cioè perdono le caratteristiche delle cellule normali e diventano meno simili al tessuto di origine.
- ❖ Possono mostrare un'anaplasia marcata, con una mancanza di differenziazione evidente e una maggiore variabilità nel loro aspetto e nella loro funzione.
- ❖ La struttura del tessuto tumorale può essere disorganizzata e caotica, con perdita della normale architettura tissutale.



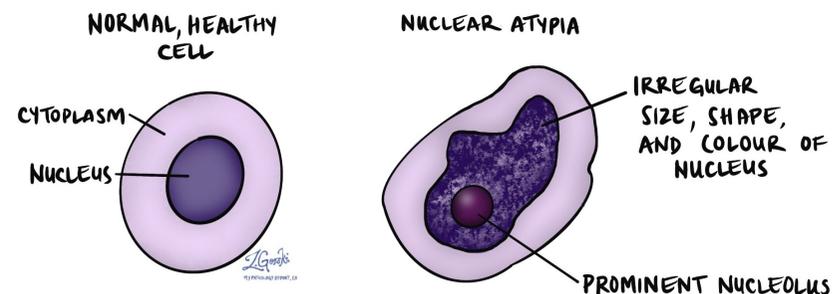
***Anaplasia:** "ἀνά" (ana), che significa "di nuovo" o "indietro", e "πλάσις" (plasis), che significa "formazione" o "creazione"

Tumori Benigni:

- ❖ **Atipie morfologiche:** minime o assenti.
- ❖ **Atipie biochimiche e comportamentali:** generalmente limitate, con mantenimento delle caratteristiche di riconoscimento, adesione intracellulare, motilità e rapporti con la matrice extracellulare simili alle cellule normali.
- ❖ **Atipie citologiche:** limitate a livello di strutture ed organuli subcellulari, spesso in misura minore rispetto alle cellule tumorali maligne.
- ❖ **Atipie istologiche:** sono meno marcate e meno indicative di malignità.

Tumori Maligni:

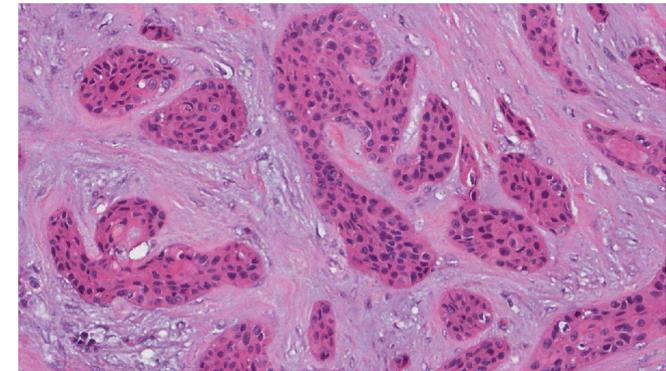
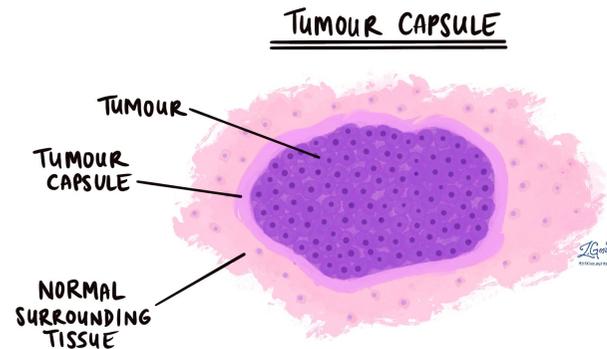
- ❖ **Atipie morfologiche:** evidenti, con alterazioni della forma, della dimensione e della struttura delle cellule tumorali.
- ❖ **Atipie biochimiche e comportamentali:** più pronunciate, con disordini di riconoscimento, adesione intracellulare, motilità e rapporti con la matrice extracellulare che favoriscono l'invasione e la metastasi.
- ❖ **Atipie citologiche:** più significative a livello di strutture ed organuli subcellulari, con alterazioni evidenti della forma e della funzione.
- ❖ **Atipie istologiche:** sono più marcate e indicative di malignità, con perdita della normale architettura tissutale e dell'organizzazione cellulare.



Capsula e Desmoplasia

Tumori Benigni:

- ❖ Spesso circondati da una **capsula fibrosa**.
- ❖ La capsula è una struttura fibrosa di tessuto connettivo che avvolge il tumore, separandolo dai tessuti circostanti.
- ❖ La capsula può contribuire a mantenere il tumore circoscritto e limitato alla sua sede di origine.
- ❖ La presenza di una capsula è un segno distintivo dei tumori benigni e può essere evidente all'esame istologico.



<https://www.mypathologyreport.ca/it/pathology-dictionary/desmoplasia/>

Tumori Maligni:

- ❖ Di solito mancano di una capsula ben definita.
- ❖ **Desmoplasia:** reazione dei tessuti circostanti al tumore, che si manifesta con la produzione di tessuto connettivo fibroso denso intorno al tumore.
- ❖ La desmoplasia può conferire al tumore un aspetto duro o fibroso e può rendere difficile la distinzione dei margini del tumore dal tessuto circostante.
- ❖ La presenza di desmoplasia è spesso associata ai tumori maligni e può essere un segno di aggressività tumorale e invasione dei tessuti circostanti.

***Desmoplasia:** termine deriva dal greco antico "desmos" (δεσμός), che significa "legame" o "cintura" + "plasis" (πλάσις), che significa "formazione" o "creazione". Insieme, "desmoplasia" letteralmente significa "formazione di legami" o "formazione di legami fibrosi".

Crescita di tessuto connettivo fibroso.

È anche chiamata **reazione desmoplastica** per sottolineare che è secondaria a un insulto.

Può verificarsi intorno a una neoplasia, causando una fibrosi densa intorno al tumore, o tessuto cicatriziale (adesioni) all'interno dell'addome dopo un intervento chirurgico addominale.

[torna alla diapositiva sulle caratteristiche dei tumori benigni e maligni](#)

Cachessia

- ❖ Disturbo metabolico caratterizzato da una grave perdita di peso corporeo, con perdita di tessuto muscolare e grasso.
- ❖ Può essere associata a una vasta gamma di condizioni mediche, ma è particolarmente comune nei pazienti affetti da tumori maligni.
- ❖ È causata da una combinazione di fattori, tra cui l'infiammazione cronica, il metabolismo alterato delle proteine e dei lipidi, e l'aumento del consumo energetico da parte del tumore.

Tumori Benigni: RARA

- ❖ La cachessia è raramente associata ai tumori benigni.

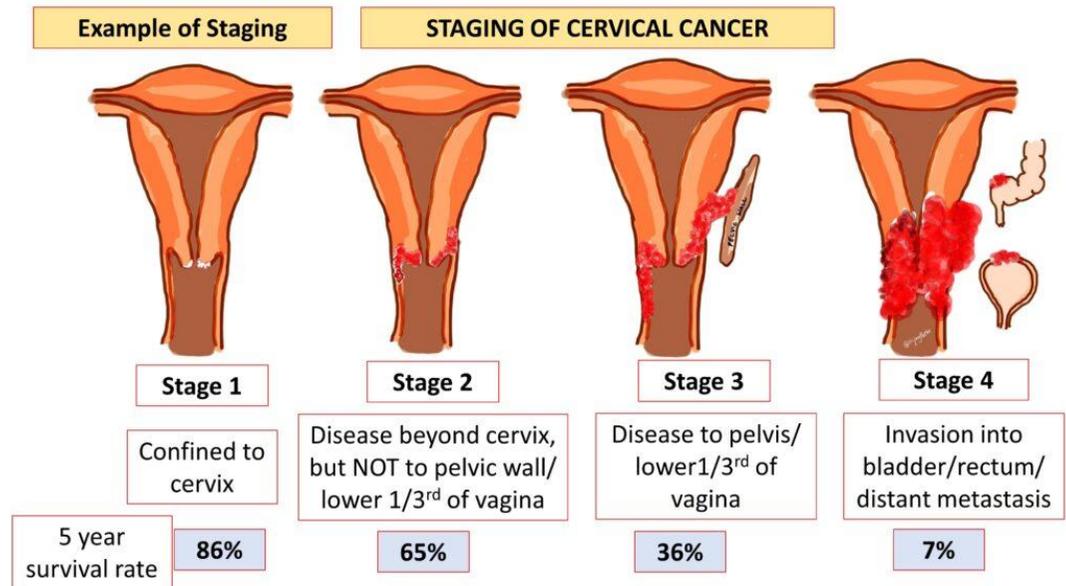
Tumori Maligni: FREQUENTE

- ❖ La cachessia è **comune nei pazienti affetti da tumori maligni**, soprattutto in fase avanzata della malattia.
- ❖ **Perdita di peso spesso grave e rapida.** È dovuta a una combinazione di ridotta **assunzione di cibo + aumento del dispendio energetico**, con un **aumento del catabolismo muscolare scheletrico** e una **diminuzione della sintesi proteica**.
- ❖ Spesso associata a una **risposta infiammatoria sistemica**, che porta a un metabolismo alterato, alla perdita di appetito e alla disgregazione muscolare.
- ❖ Associata all'attivazione di **citochine proinfiammatorie** che influenzano direttamente il metabolismo e può essere causata da diversi meccanismi come l'anoressia, la ridotta attività fisica e uno scompenso di ormoni anabolici. Può peggiorare ulteriormente la prognosi e la sopravvivenza dei pazienti affetti da cancro.

GRADE

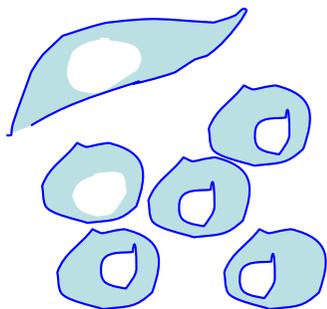
CATEGORIES	Grade	Description	Appearance	Grade Level
	Grade 1	Well differentiated	Tumor cells look like normal tissue cells	Low grade
	Grade 2	moderately differentiated	Somewhat abnormal	Intermediate grade
	Grade 3	Poorly differentiated	Most of the cells look abnormal	High grade
	Grade 4	Un differentiated	All are Most abnormal/ anaplastic cells	Highest grade

GRADING & STAGING

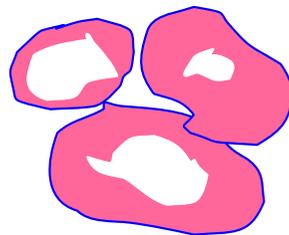


Grading

- ❖ **Grado di differenziazione (grading):** è un sistema di classificazione che valuta il grado di differenziazione delle cellule tumorali rispetto alle cellule normali dello stesso tessuto.
- ❖ **Scopo:** dare informazioni sulla aggressività e potenziale di crescita della neoplasia.
- ❖ Si basa principalmente sulla valutazione di aspetti morfologici delle cellule tumorali:
 - **Grado di atipia nucleare** (variazioni dimensionali e nella forma dei nuclei)
 - **Attività mitotica** (numero di cellule in divisione)
 - **Grado di differenziazione** (somiglianza con le cellule normali del tessuto)
- ❖ Più elevato è il **grado** assegnato, **meno differenziate** risultano le cellule tumorali e maggiore è la loro tendenza a crescere e diffondersi rapidamente.
- ❖ Esistono diversi sistemi di grading a seconda del tipo di tumore, generalmente da G1 (basso grado) a G3/G4 (alto grado).
- ❖ **Grading + stadio (staging):** indicazioni importanti per la scelta del trattamento e la valutazione della prognosi.



Basso grado



Moderato



Alto

Gradiatione (in classificazione pTMN)

❖ G (1-4)

- **G1:** Grado di differenziazione elevato
- **G2:** Grado di differenziazione medio
- **G3:** Grado di differenziazione basso
- **G4:** Indifferenziato

grado di differenziazione

Grado di differenziazione elevato

Grado di differenziazione medio

Grado di differenziazione basso

Indifferenziato

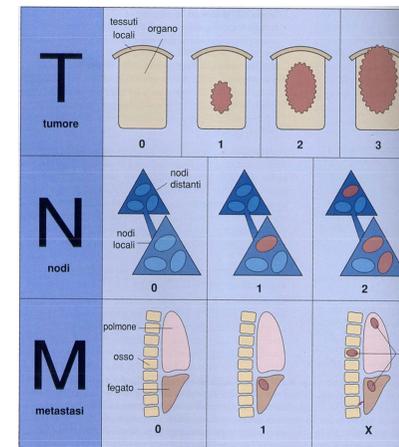
GRADE

CATEGORIES	GRADE	DESCRIPTION	APPEARANCE	GRADE
	Grade 1	Well differentiated	Tumor cells look like normal tissue cells	Low grade
	Grade 2	moderately differentiated	Somewhat abnormal	Intermediate grade
	Grade 3	Poorly differentiated	Most of the cells look abnormal	High grade
	Grade 4	Un differentiated	All are Most abnormal/anaplastic cells	Highest grade

Stadiazione / Staging

- ❖ **Staging:** processo di valutazione che descrive l'estensione anatomica di un tumore maligno al momento della diagnosi.
- ❖ **Scopo:** definire la fase di sviluppo in cui si trova il tumore e la sua eventuale diffusione ad altri organi o tessuti.
- ❖ Si basa su criteri che valutano diverse caratteristiche, tra cui:
 - **Dimensione del tumore primitivo (T)**
 - **Coinvolgimento dei linfonodi regionali (N)**
 - **Presenza di metastasi a distanza (M)**

- ❖ Le informazioni ottenute dallo staging vengono riunite in uno stadio, generalmente da 0 a IV, che indica la progressione della malattia.
 - **Stadi precoci (0, I):** corrispondono a tumori confinati nel sito d'origine
 - **Stadi avanzati (III, IV):** indicano una diffusione loco-regionale o a distanza.



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.

Patologia, Stevens et al, Casa Ed. Ambrosiana.

- ❖ Esistono diversi sistemi di staging a seconda del tipo di tumore, come quello **TNM** o quello di **Dukes** per il cancro del colon-retto.
- ❖ Fondamentale per stabilire la strategia terapeutica più appropriata e fornire una stima della prognosi.
- ❖ Può essere determinato attraverso esami clinici, di imaging e analisi istopatologiche del tumore.

The Dukes' Classification System

Aster and Coller (1954) adapted the original Dukes system as follows:

Stage A - Limited to mucosa.

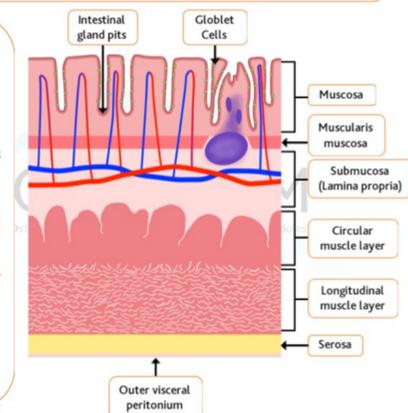
Stage B1 - Extending into muscularis propria but not penetrating through it; nodes not involved.

Stage B2 - Penetrating through muscularis propria; nodes not involved

Stage C1 - Extending into muscularis propria but not penetrating through it. Nodes involved.

Stage C2 - Penetrating through muscularis propria. Nodes involved.

Stage D - Distant metastatic spread.



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

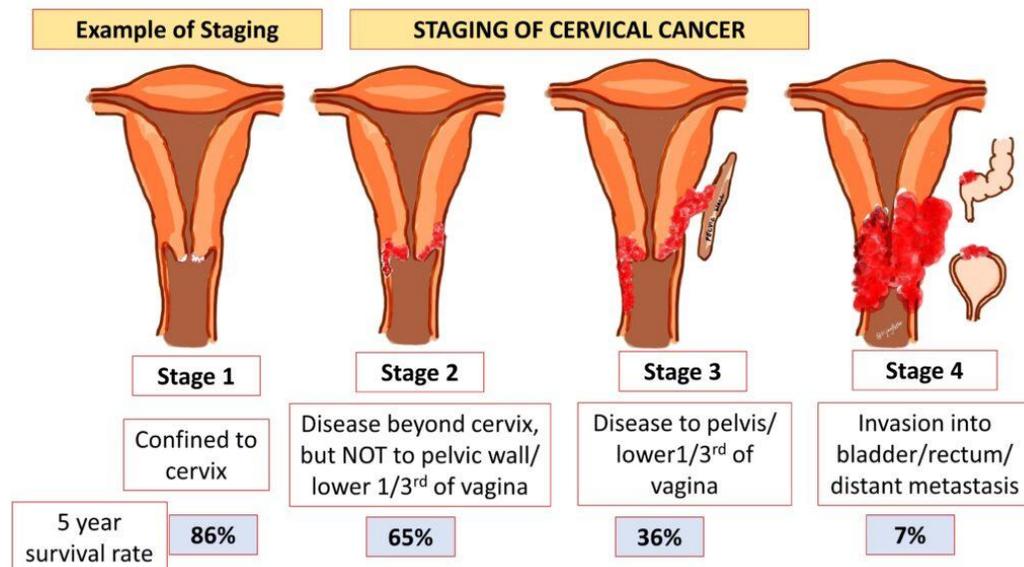
N1, N2, N3 Aumento dell'interessamento dei linfonodi regionali

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



STADI DEL CANCRO	SPIEGAZIONE
STADIO 0	stadio molto precoce; il cancro non è diffuso (in situ); per esempio Carcinoma Duttale in Situ (DCIS)
STADIO 1	Stadio precoce; il tumore è più piccolo di 2 cm e non è diffuso al di fuori del seno
STADIO 2	Il tumore è piccolo (2-5 cm) o si è diffuso nei linfonodi ascellari, o entrambe le cose
STADIO 3	Il tumore è più grande di 5 cm e solitamente si è diffuso ai linfonodi ascellari; può essersi diffuso alla parete toracica o alla cute sovrastante
STADIO 4	Il tumore è di qualsiasi misura, solitamente ha intaccato i linfonodi; si è diffuso in altre parti del corpo come le ossa, i polmoni o il fegato (tumori secondari)

Cause di mortalità delle neoplasie

Metastasi

- Le metastasi sono la principale causa di morte nei pazienti oncologici.
- Possono causare danni funzionali gravi agli organi colpiti e rendere inefficaci le terapie.

Compressione di organi vitali

- La crescita di alcuni tumori può comprimere organi critici come polmoni, cuore, vasi principali => Compromissione della funzione
- Condizione particolarmente grave per tumori del torace e addome.

Insufficienza organica

- L'interessamento diretto o le metastasi possono comprometterne irreversibilmente la funzione.
- Rappresenta spesso la fase terminale in casi di malattia molto avanzata e diffusa.

Rottura entro un vaso

- Alcuni tumori, specialmente quelli ad alto grado di malignità, possono infiltrare e rompere i vasi sanguigni.
- Ciò può provocare emorragie interne massive e potenzialmente letali.
- È un'evenienza particolarmente rischiosa per tumori in sedi critiche come cervello, polmoni o fegato.

Infezioni

- I pazienti oncologici sono più vulnerabili alle infezioni a causa dei trattamenti immunosoppressivi.
- Le infezioni possono interessare diverse sedi (polmonare, urinaria, ferite chirurgiche, etc.)
- Rappresentano un rischio significativo, soprattutto in fase avanzata di malattia.