

I TUMORI

Cause di morte

Paesi più sviluppati

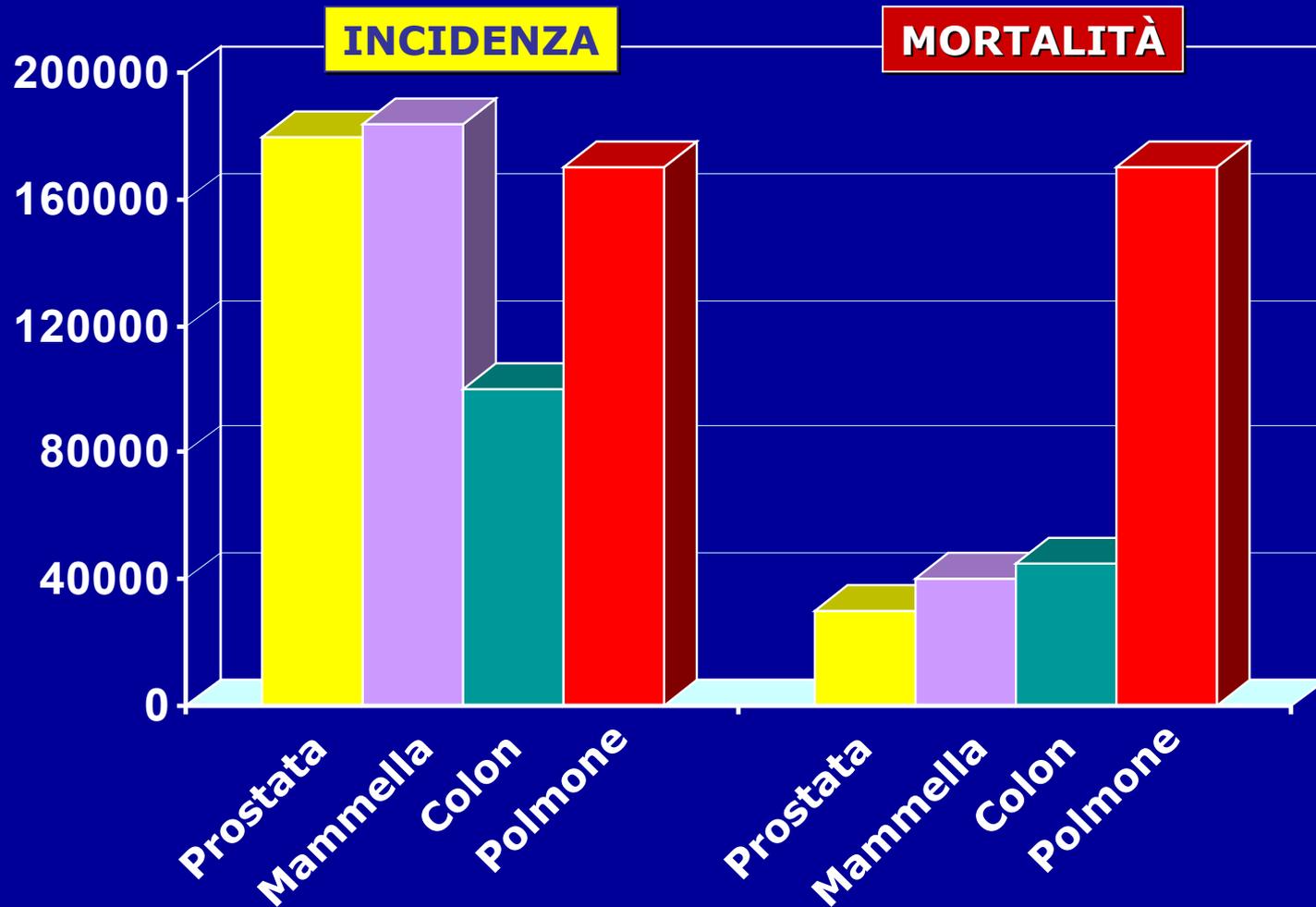
malattie cardiovascolari	45 %
tumori	21 %

Paesi in via di sviluppo

malattie infettive	43 %
malattie cardiovascolari	25 %
tumori	9,5%

- Nei paesi industrializzati come l'Italia la probabilità di ammalarsi di tumore è 1 su 2 nei maschi e 1 su 2,6 nelle femmine, mentre 1 su 5 muore di tumore.
- In Italia circa 170.000 morti totali/anno per cancro

Incidenza e mortalità per alcuni tumori selezionati negli USA nel 2002



Agenti chimici e fisici noti come causa di tumori umani

Agenti	Organo bersaglio
Radiazioni solari <i>(raggi ultravioletti)</i>	Cute
Raggi-X	Midollo osseo
Aflatossine	Fegato
Estrogeni	Endometrio, Mammella
Fumo di tabacco	Polmoni, Esofago, altri organi
Asbesto	Polmoni, Pleura
Alcool	Fegato, Esofago, Cavità orale

DEFINIZIONI

- **TUMORE** = gonfiore, rigonfiamento (presente anche nell'inflammazione)
- **TUMORE** sinonimo di **NEOPLASIA**
- **NEOPLASIA** = massa/tumefazione che si accresce in modo non coordinato con il resto del tessuto in cui insorge
- **ONCOLOGIA** = studio dei tumori
- **CANCRO** = tutti i tumori maligni

Tumori benigni e tumori maligni (1)

Tumori benigni

- Sono **localizzati** e **non infiltrano** il tessuto normale.
- Producono danni rilevanti solo per **compressione od ostruzione** di strutture anatomiche importanti o quando hanno capacità secernente, a causa della grande quantità di **sostanza prodotta** (ad es. insulinoma, tumore pancreas che può dare gravi crisi ipoglicemiche).

Tumori maligni

- Sono **invasivi**, cioè infiltrano i tessuti normali circostanti e possono **metastatizzare** in organi/tessuti distanti dal punto d'origine.

Tumori benigni e tumori maligni (2)

Le neoplasie benigne sono indicate con un prefisso che identifica il tessuto o la cellula d'origine e dal suffisso **-oma**
adenoma, epiteloma, condroma

Le neoplasie maligne sono indicate con un prefisso che identifica il tessuto o la cellula d'origine e dal suffisso

-carcinoma se di origine epiteliale: **adenocarcinoma**

-sarcoma se di origine mesenchimale: **fibrosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, osteosarcoma, leiomiomasarcoma, rabdomiosarcoma**

-blastoma per neoplasie di possibile origine embrionale
retinoblastoma

Neoplasie maligne che originano dal tessuto emopoietico:

leucemie per le neoplasie che originano nel midollo osseo

linfomi per le neoplasie che originano nei linfo nodi

Frequenza dei vari tipi di neoplasie maligne

- I **carcinomi** rappresentano la grandissima parte delle neoplasie: circa **85-90%**
- I **sarcomi** sono poco frequenti: circa **1-2%**
- Le **leucemie** circa il **3%**
- I **linfomi** circa il **4%**
- **Altri** (melanomi, tumori cellule del sistema nervoso) circa il **5%**

Biologia della crescita tumorale: differenze tra neoplasie benigne e maligne

1. Differenziazione e anaplasia

1. Velocità di crescita

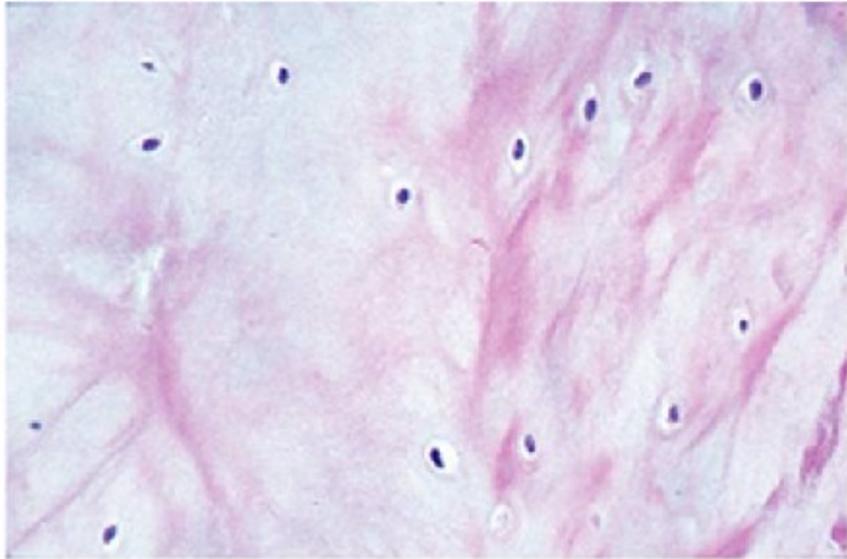
1. Invasione locale

1. Metastasi

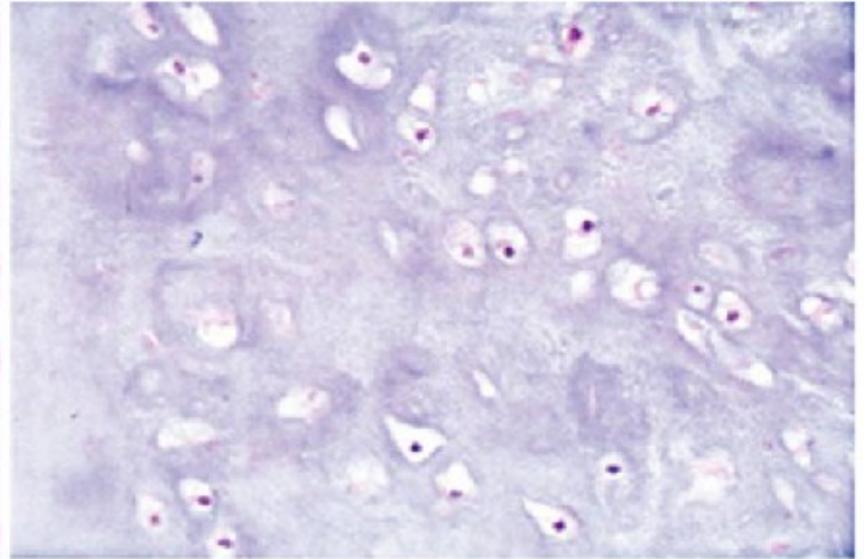
1. Differenziazione e anaplasia

Il termine **differenziazione** si riferisce alla misura in cui le cellule neoplastiche sono simili alle cellule normali, sia morfologicamente sia funzionalmente; la mancanza di differenziazione è detta **anaplasia**.

Solitamente i tumori benigni sono ben differenziati. La cellula neoplastica in un tumore benigno può essere così simile alla cellula normale che può essere impossibile riconoscerla come tumorale all'esame microscopico delle singole cellule. Solo l'organizzazione di queste cellule in un nodulo rivela la natura neoplastica della lesione.



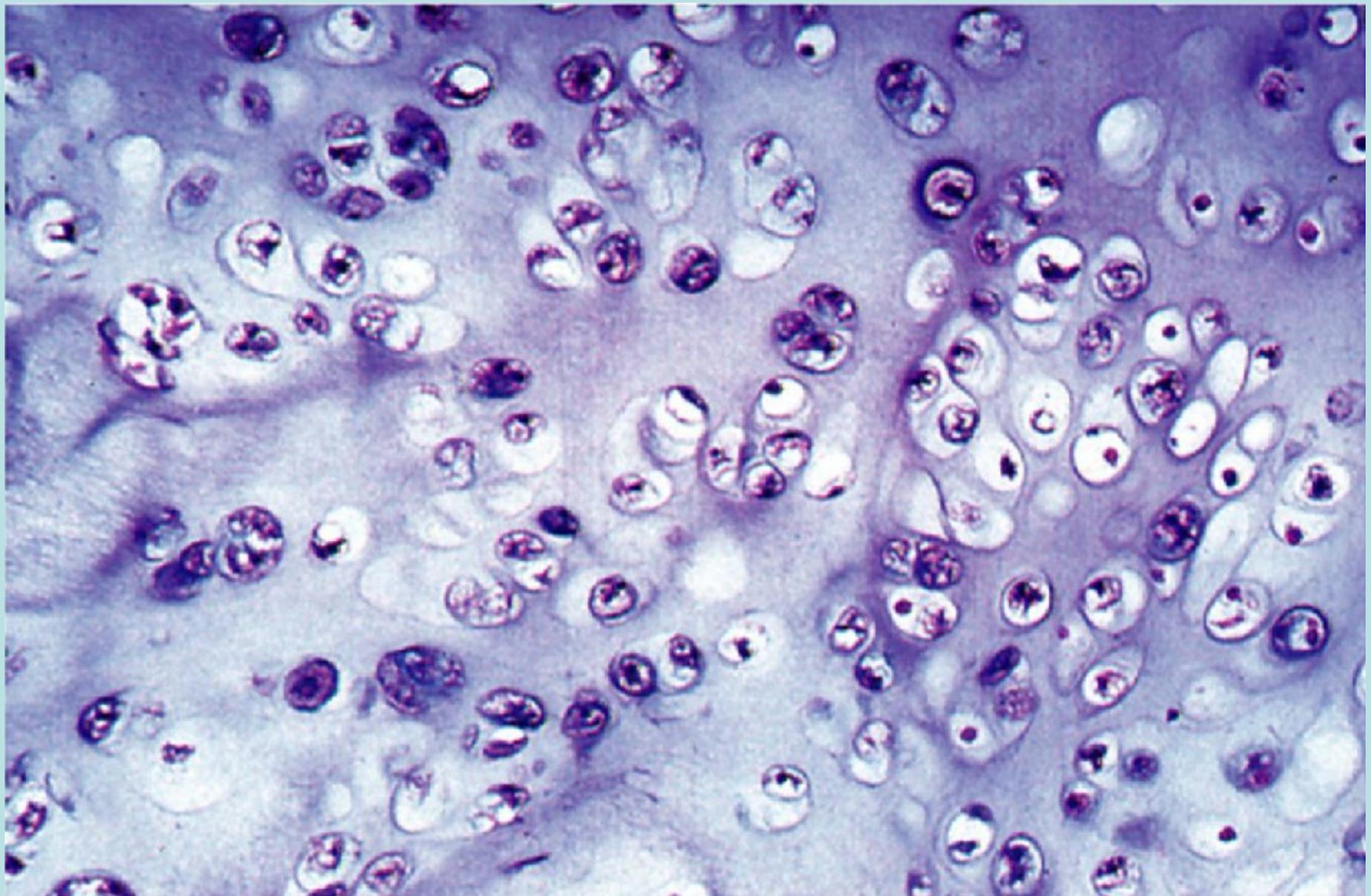
A



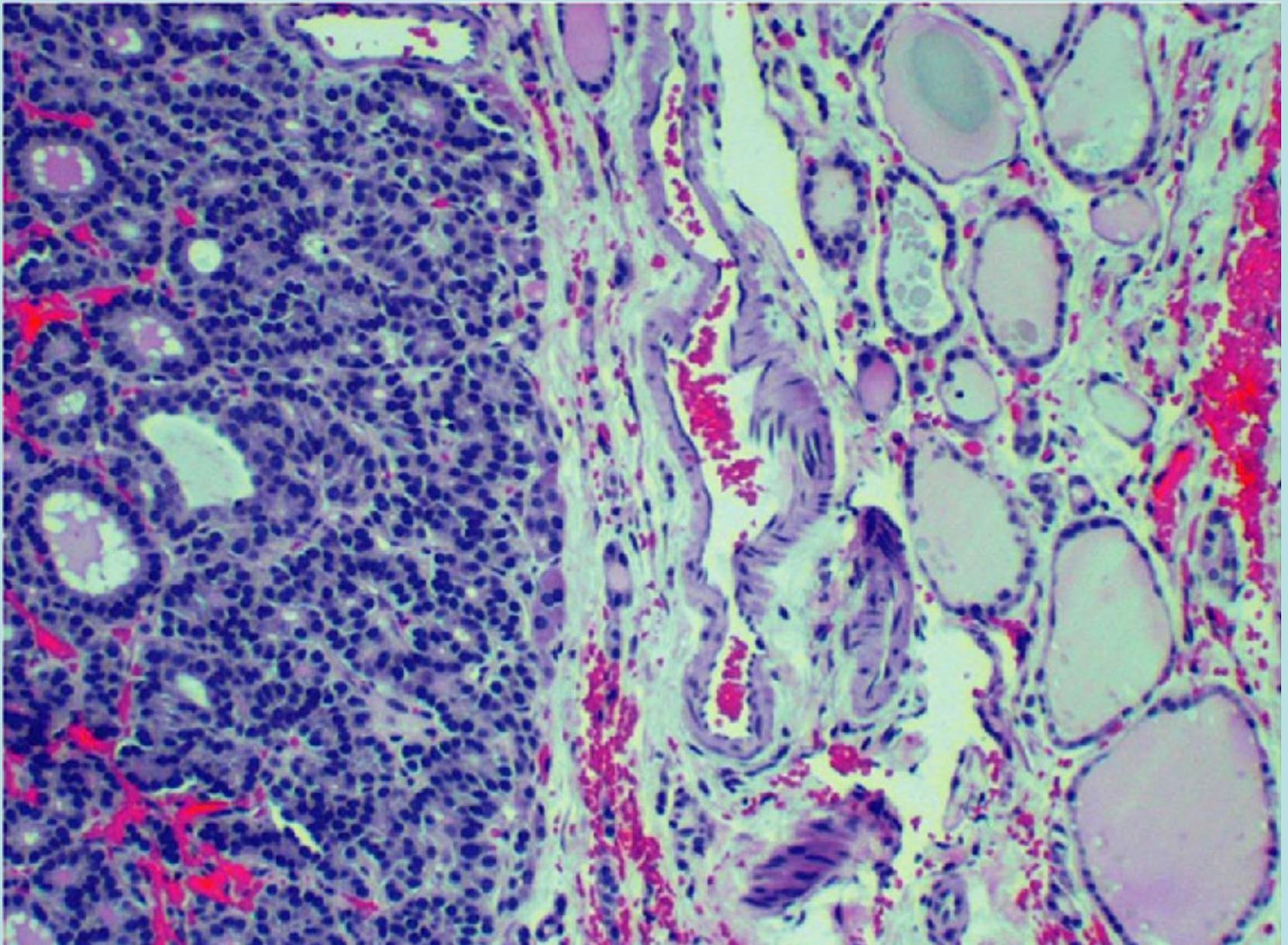
B

A. Cartilagine normale

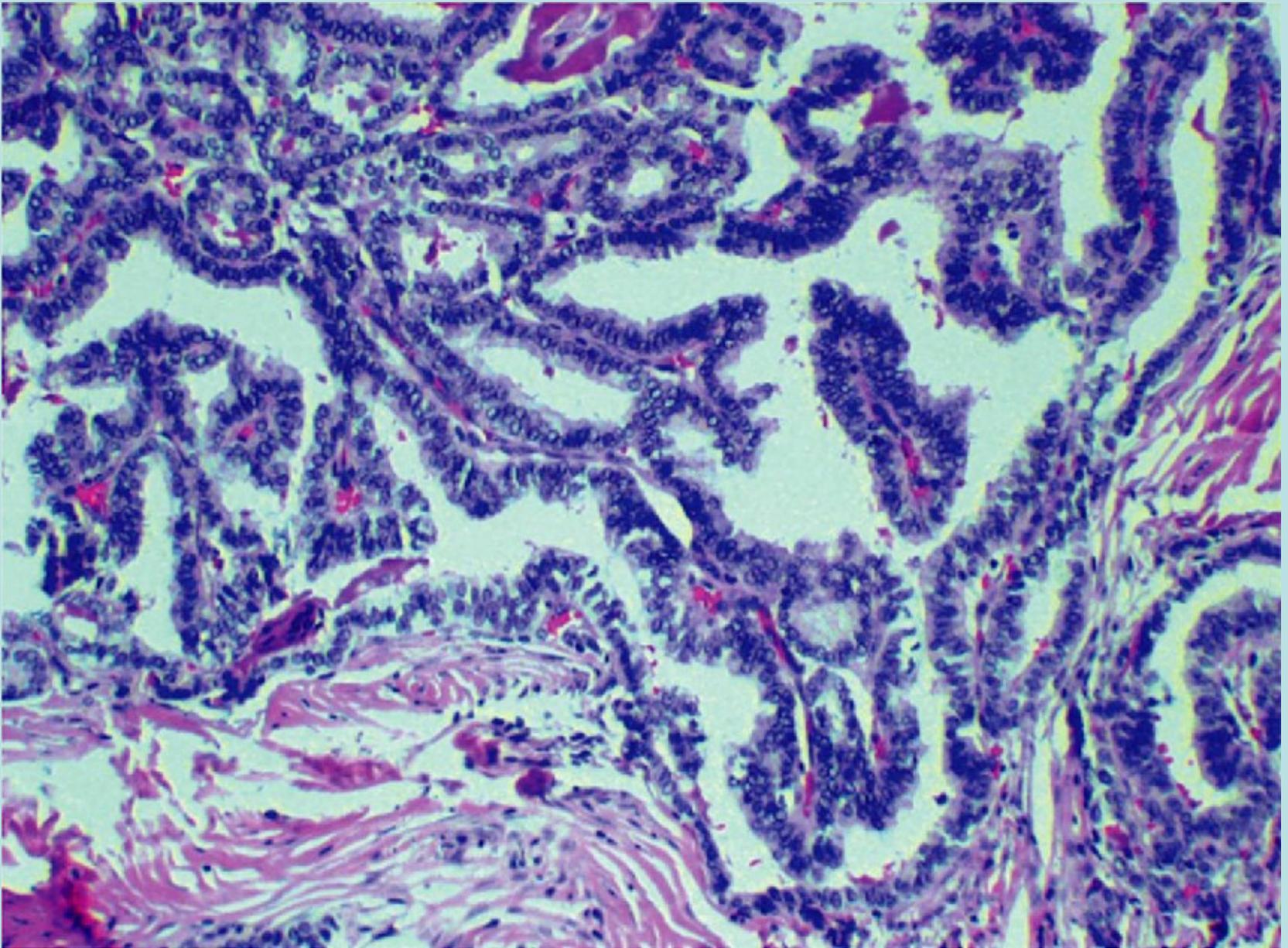
B. Condroma benigno che assomiglia molto alla cartilagine normale.



Condrosarcoma osseo. Il tumore è composto da condrociti maligni, che mostrano forme bizzarre e nuclei ipercromici irregolari, immersi in una matrice cartilaginea.

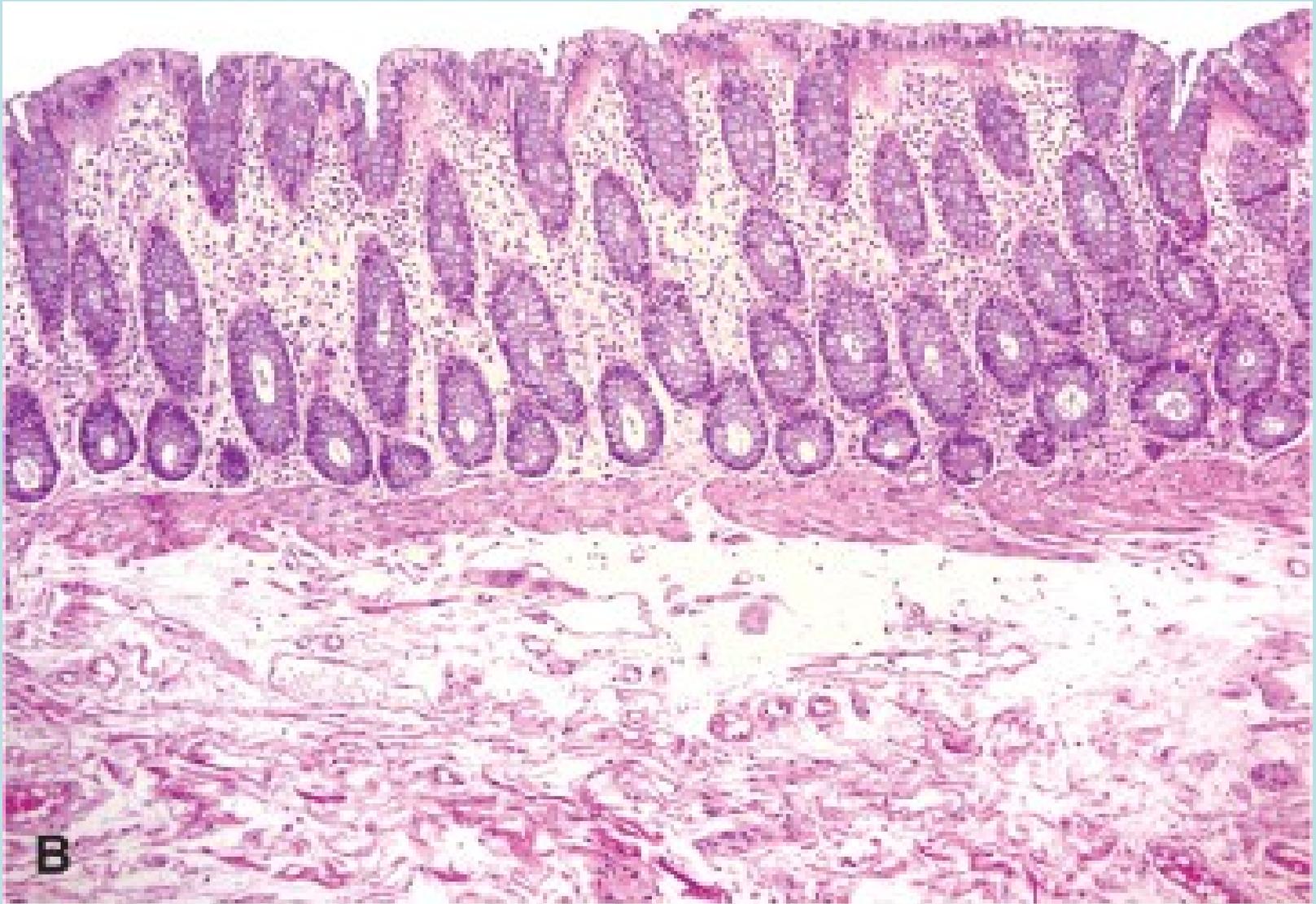


Adenoma tiroideo benigno. I follicoli di un adenoma tiroideo (a sinistra) contengono colloide e assomigliano a quelli di un tessuto tiroideo normale (a destra).



Adenocarcinoma papillare della tiroide. Il tumore presenta numerose papille rivestite da cellule epiteliali maligne.

- Le **neoplasie maligne** variano da forme ben differenziate a forme indifferenziate. Le **neoplasie maligne indifferenziate** sono dette **anaplastiche**.
- La mancanza di differenziazione, o **anaplasia**, è considerata la caratteristica tipica della trasformazione maligna.
- Anaplasia letteralmente significa regressione, ritorno verso forme immature. In realtà un **tumore ben differenziato** origina da **cellule normali indifferenziate che proliferano e maturano**; **le cellule di un tumore maligno indifferenziato proliferano ma non maturano**.



© Elsevier 2005

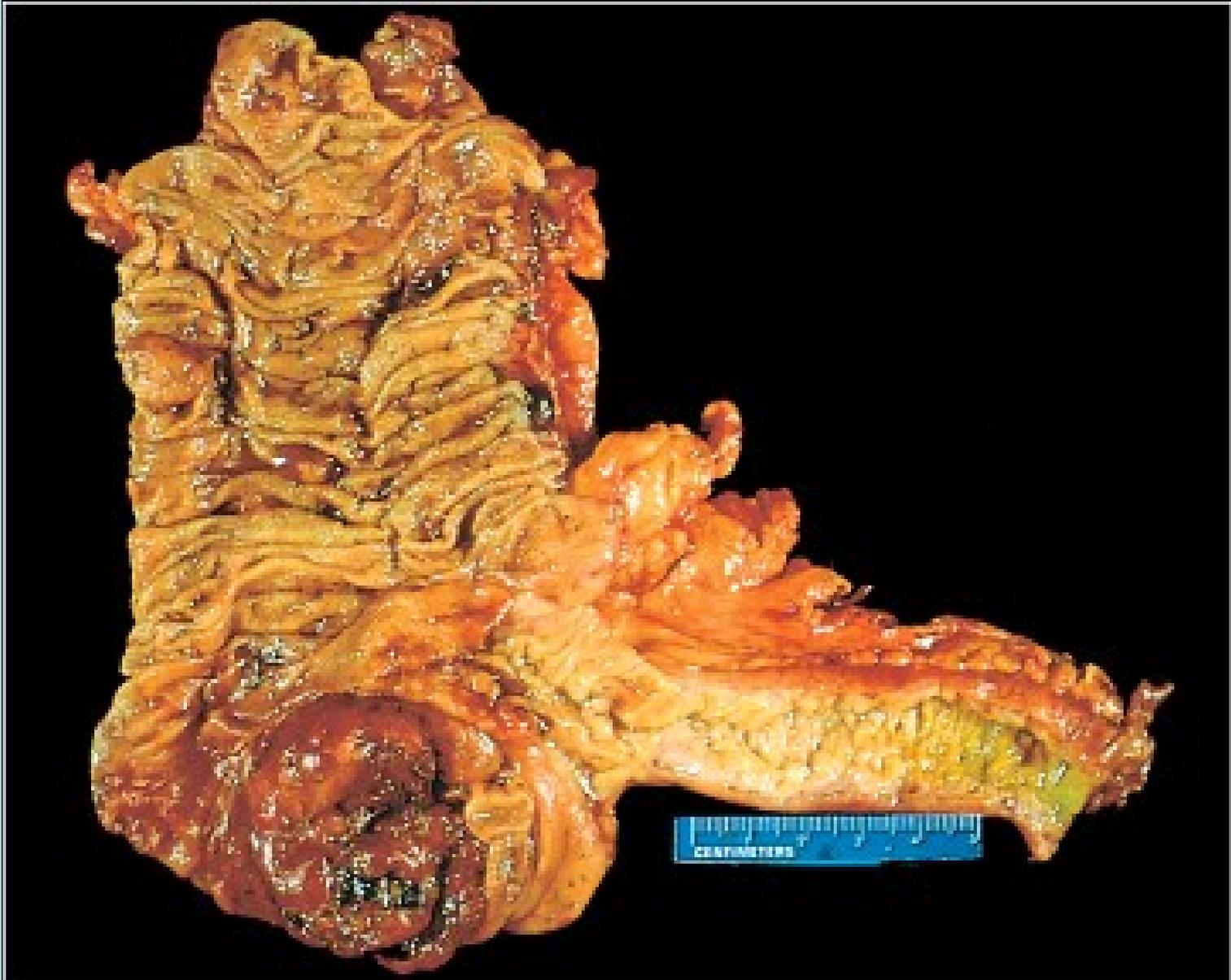
Aspetto istologico del colon normale



Aspetto macroscopico di numerosi polipi del colon

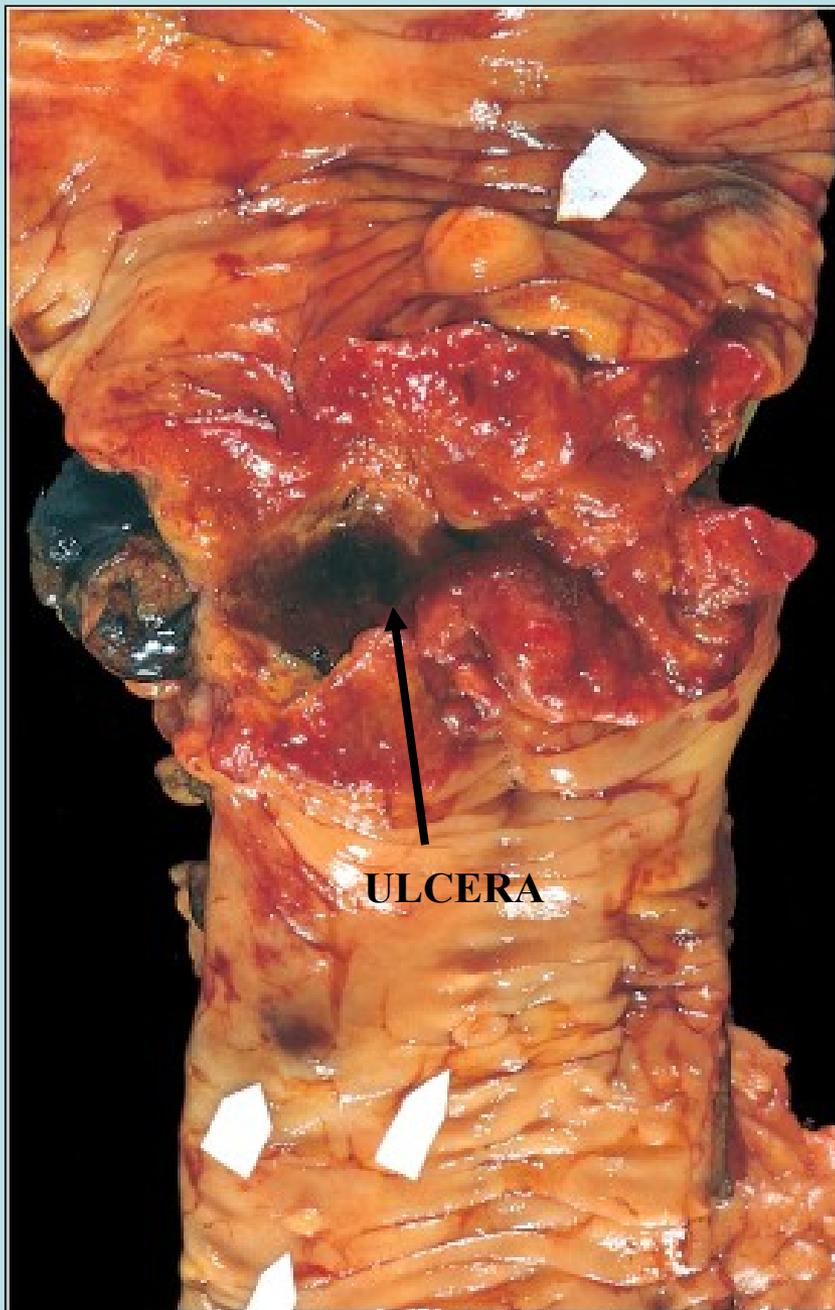


Aspetto istologico: adenoma (neoplasia benigna)



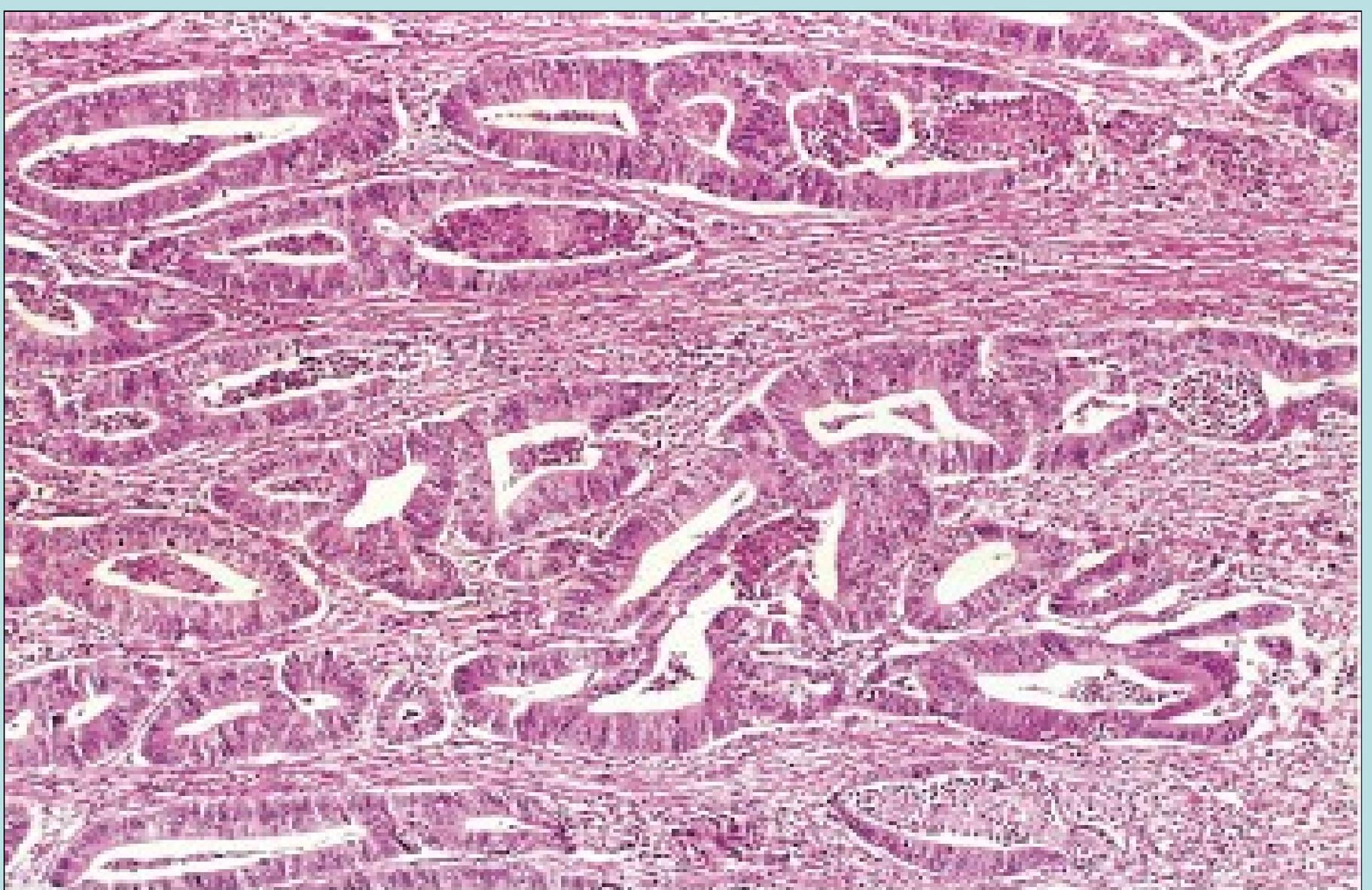
© Elsevier 2005

Carcinoma vegetante del ceco



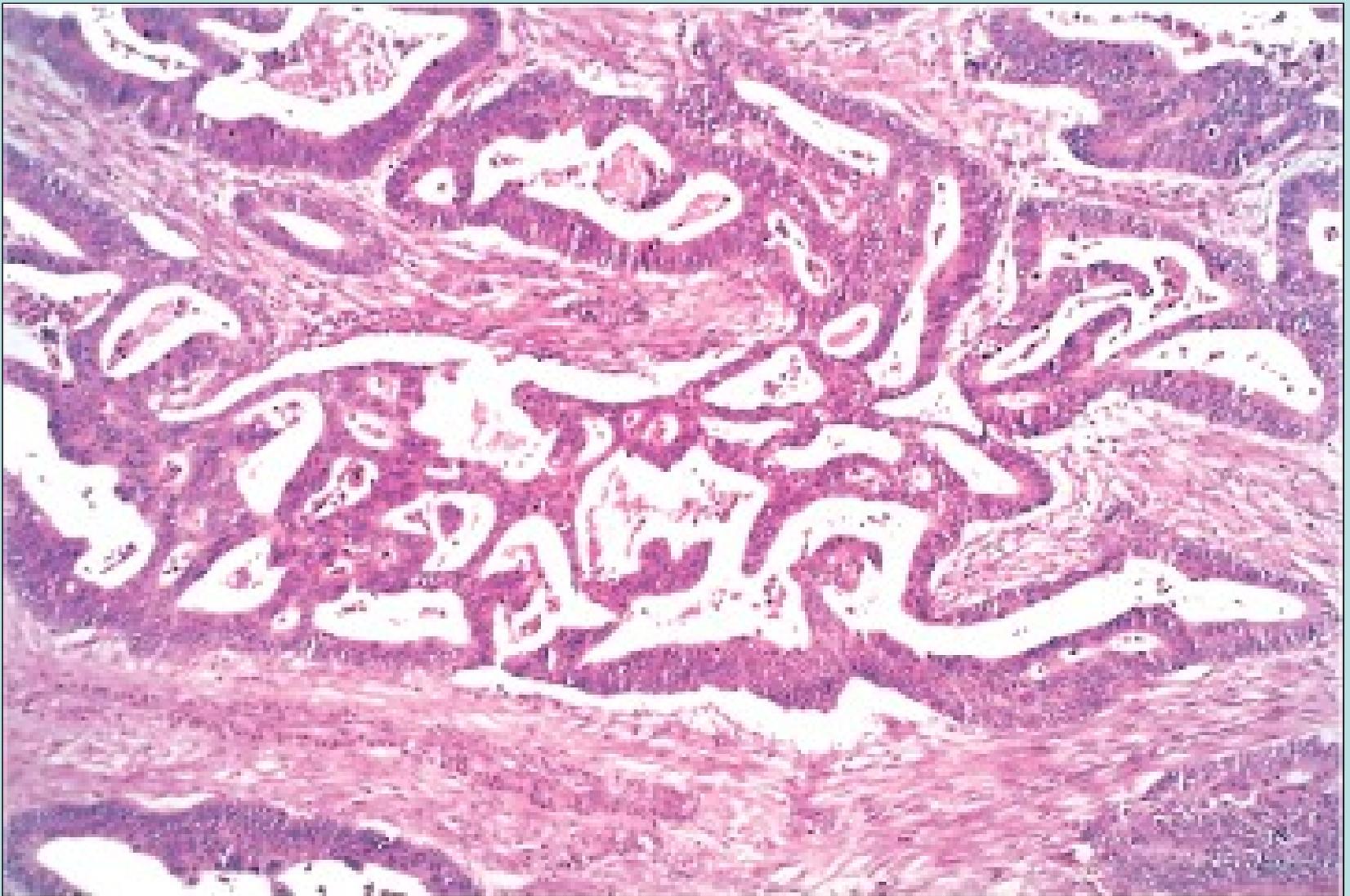
ULCERA

Carcinoma anulare, a margini rilevati, stenosante e ulcerato del colon discendente. Le frecce bianche indicano polipi coesistenti.



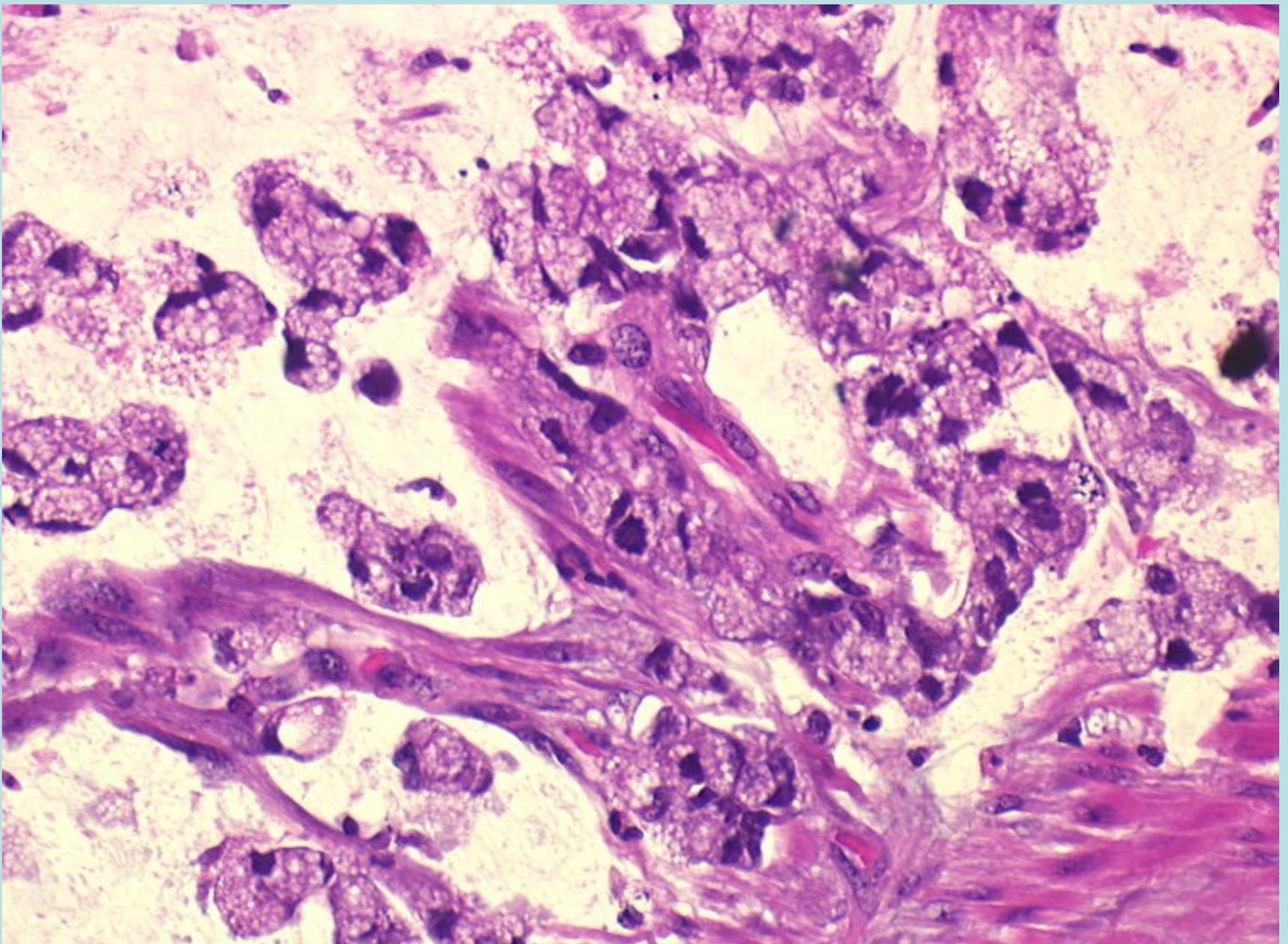
© Elsevier 2005

Adenocarcinoma del colon.

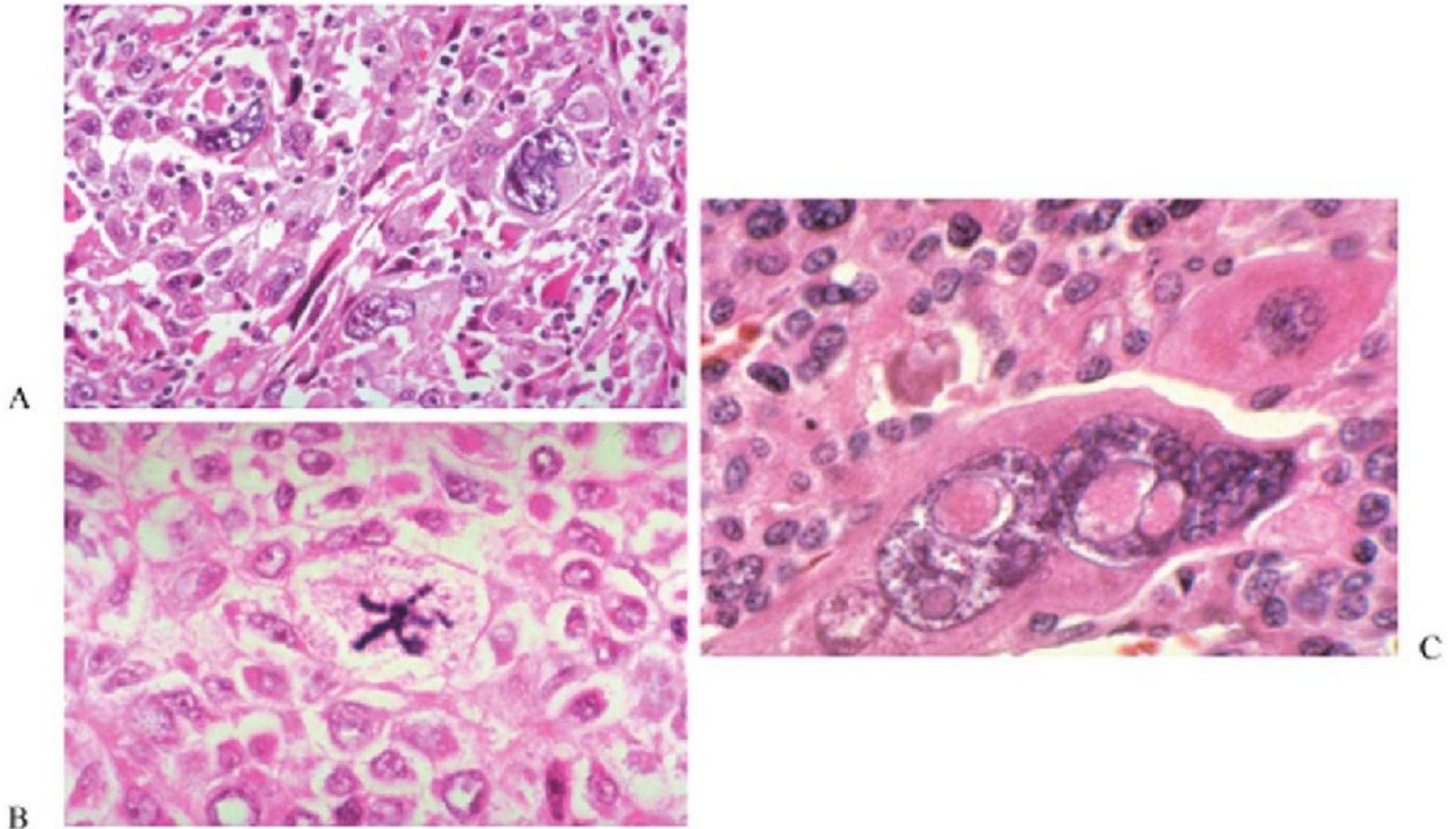


© Elsevier 2005

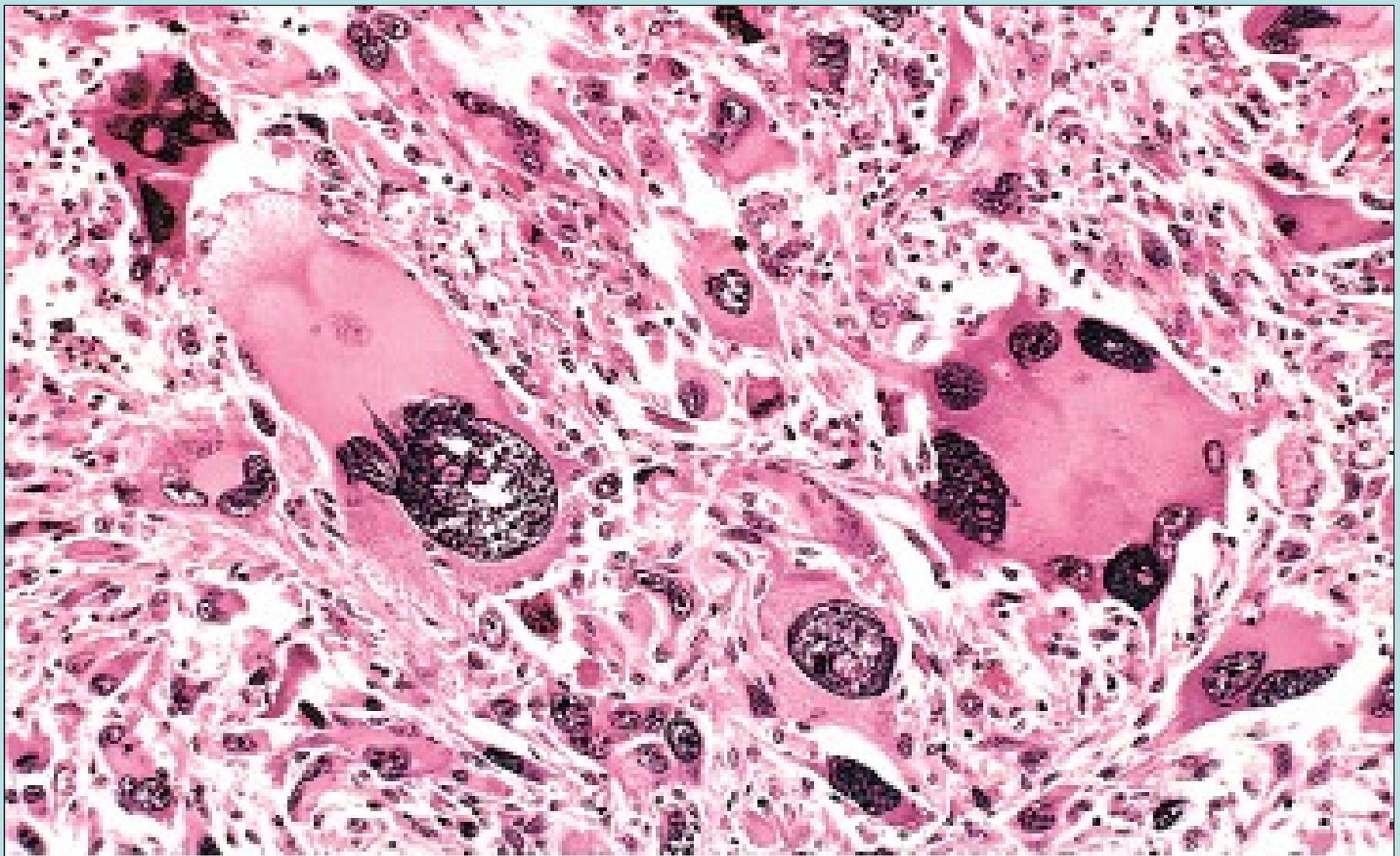
Adenocarcinoma invasivo del colon. Ghiandole neoplastiche invadono la tonaca muscolare propria del viscere



Carcinoma indifferenziato del colon discendente.

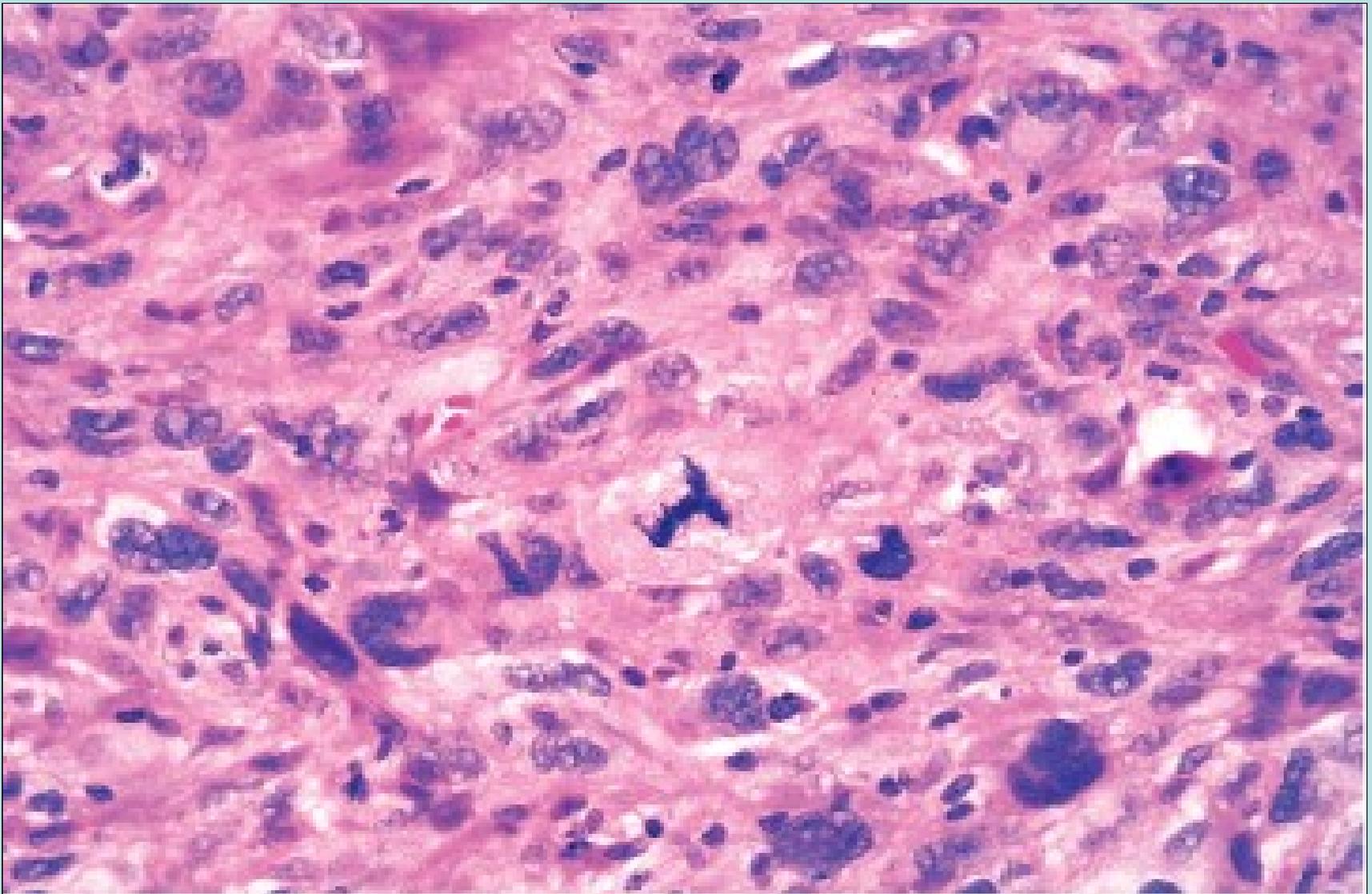


Caratteri anaplastici dei tumori maligni. **A.** Le cellule di questo carcinoma anaplastico sono altamente pleomorfe (cioè variano in dimensioni e in forma). I nuclei sono ipercromici e grandi rispetto al citoplasma. **B.** Una cellula maligna in metafase mostra una figura mitotica anomala. **C.** Cellula neoplastica maligna multinucleata.



© Elsevier 2005

Rabdomiosacoma (tumore anaplastico del muscolo scheletrico). Notare il marcato pleomorfismo cellulare e nucleare, i nuclei ipercromici e le cellule tumorali giganti.



© Elsevier 2005

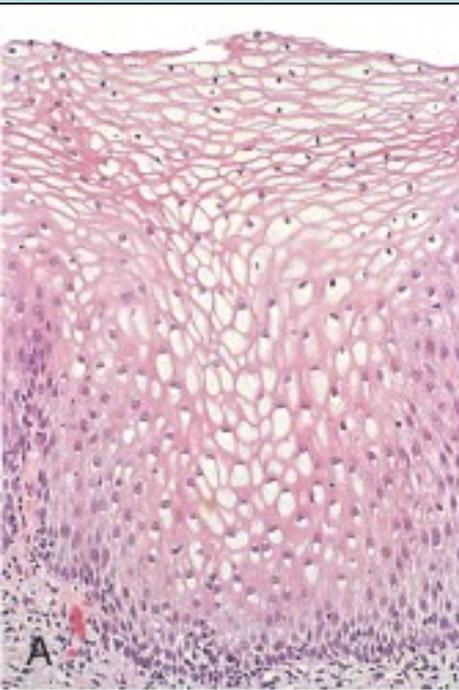
Tumore anaplastico che mostra variazioni nella grandezza e nella forma delle cellule e dei nuclei. La cellula al centro del campo presenta una mitosi anomala.

ATIPIA = anomalia della cellula

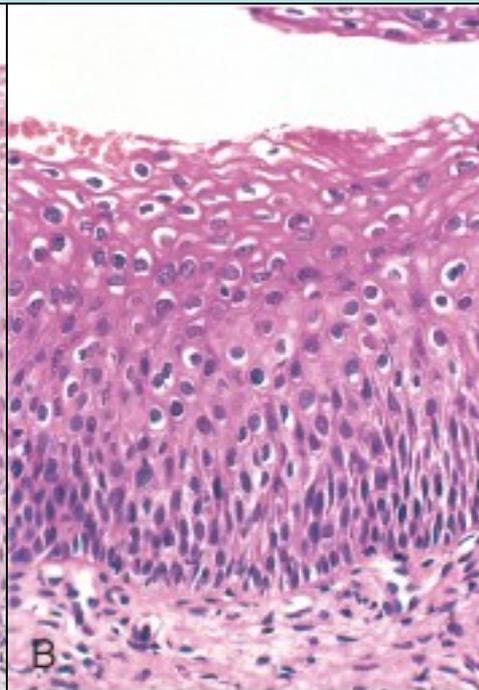
DISPLASIA = anomalia del tessuto

- Letteralmente significa crescita disordinata.
- Si riscontra principalmente negli epiteli.
- Perdita di uniformità delle singole cellule (polimorfismo e ploidimensionalità).
- Perdita dell'orientamento architettonico (perdita della polarità delle cellule).
- Nuclei ipercromici.
- Frequenti mitosi, anche anomale, presenti negli strati superficiali dell'epitelio.
- Displasia lieve, moderata, grave, carcinoma in situ, carcinoma invasivo.
- Displasia lieve e moderata = displasia di basso grado.
- Displasia grave/carcinoma in situ = displasia di alto grado.

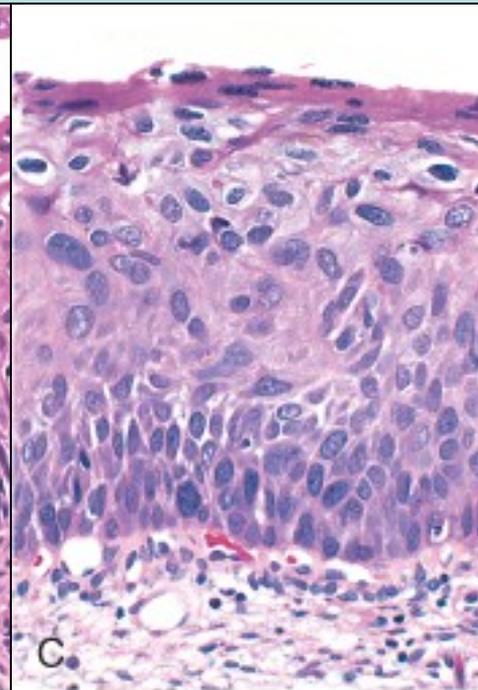
SPETTRO DELLA NEOPLASIA INTRAEPITELIALE CERVICALE



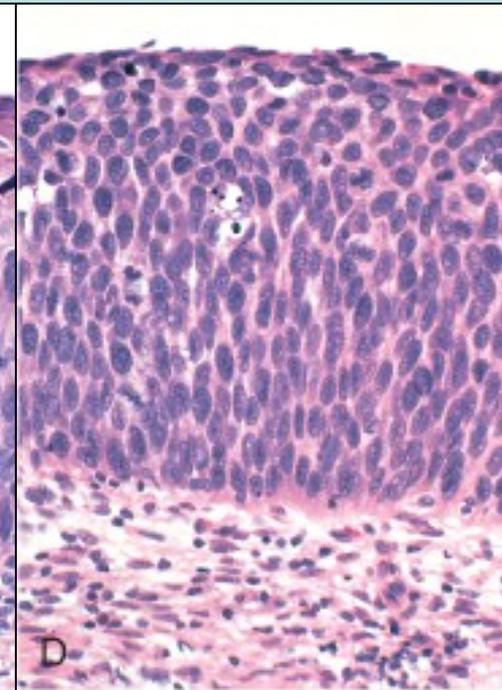
Normal
© Elsevier 2005



CIN I
© Elsevier 2005



CIN II
© Elsevier 2005



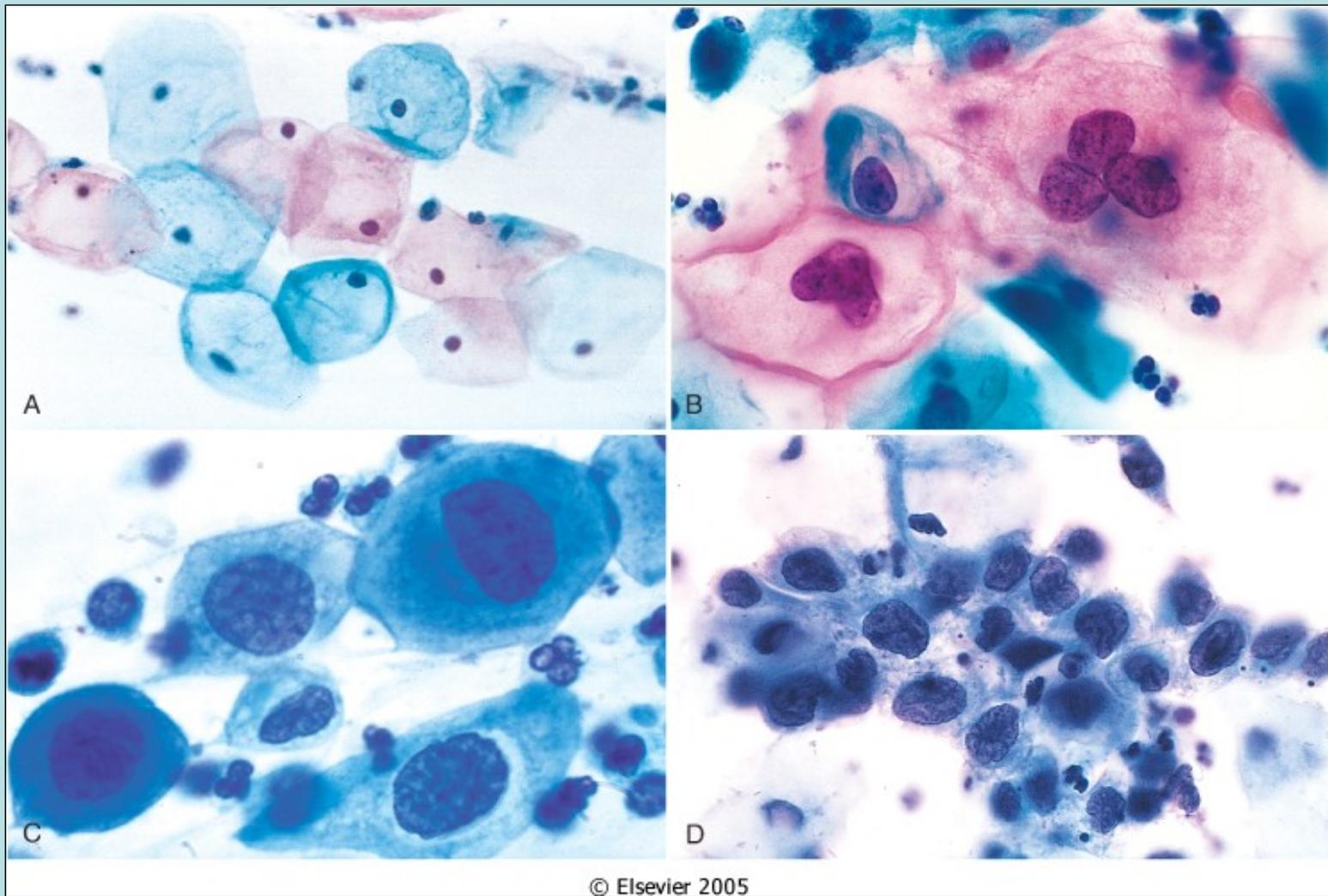
CIN III
© Elsevier 2005

Epitelio normale

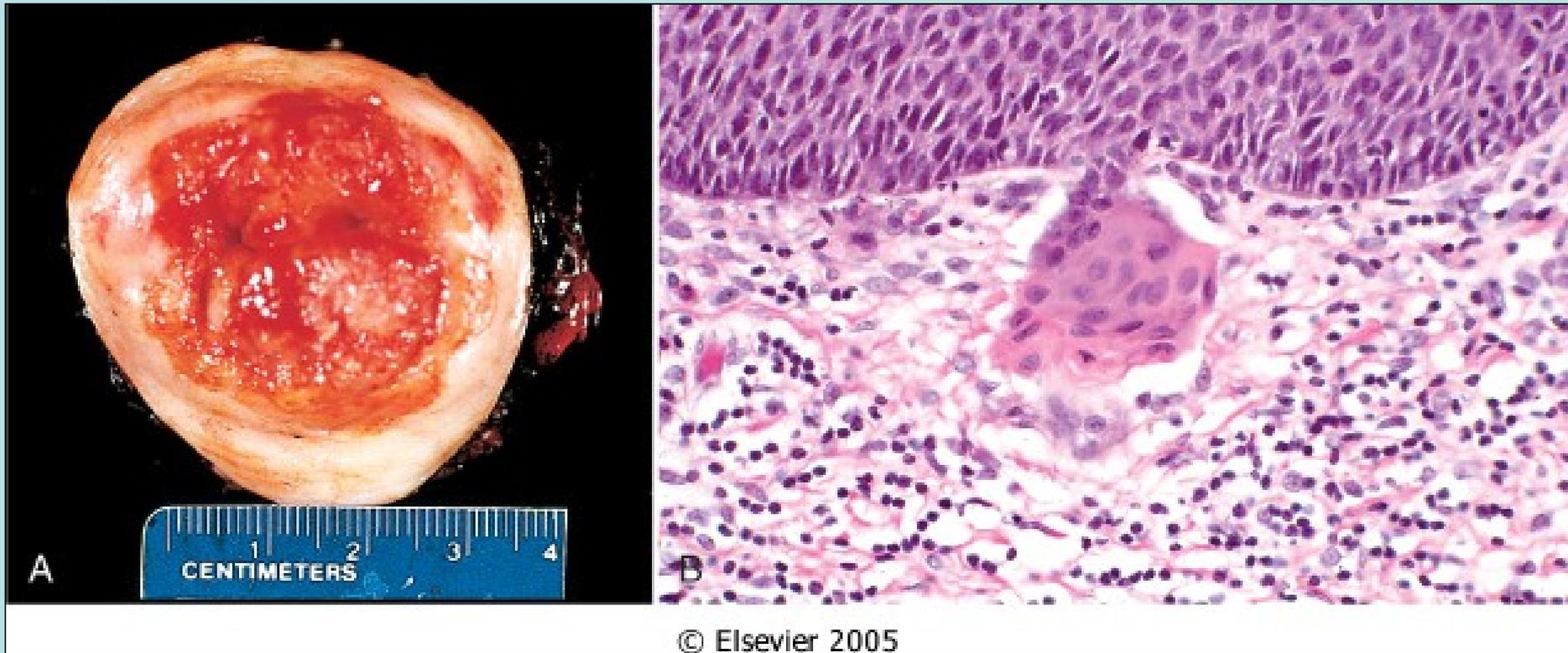
Atipia della porzione basale (III inferiore) dell'epitelio con coilocitosi

Atipia progressiva in tutti gli strati dell'epitelio

Carcinoma in situ con diffusa atipia e perdita della maturazione



La citologia della neoplasia intraepiteliale cervicale come osservata nello striscio di Papanicolau. A) striscio normale; B) CIN I; C) CIN II; D) CIN III. Notare la riduzione del citoplasma e l'aumento del rapporto nucleo/citoplasma, che si manifesta all'aumentare del grado della lesione. Ciò riflette la progressiva perdita di differenziazione sulla superficie delle lesioni da cui queste cellule sono esfoliate.



Spettro del cancro invasivo della cervice. A) Carcinoma della cervice, stadio avanzato. B) Precoce invasione stromale che si verifica in una neoplasia intracervicale.

Riassunto delle caratteristiche più frequenti dei tumori benigni e maligni

TUMORI BENIGNI

- basso indice mitotico
- mitosi normali
- nucleoli normali
- rapporto nucleo/citoplasma

normale (1:4 o 1:6)

- ploidia normale
- grado di differenziazione simile al normale
- mantengono le funzioni differenziate normali
- capsulati

TUMORI MALIGNI

- elevato indice mitotico
- mitosi anomale
- nucleoli grandi
- rapporto nucleo/citoplasma

aumentato (~ 1:1)

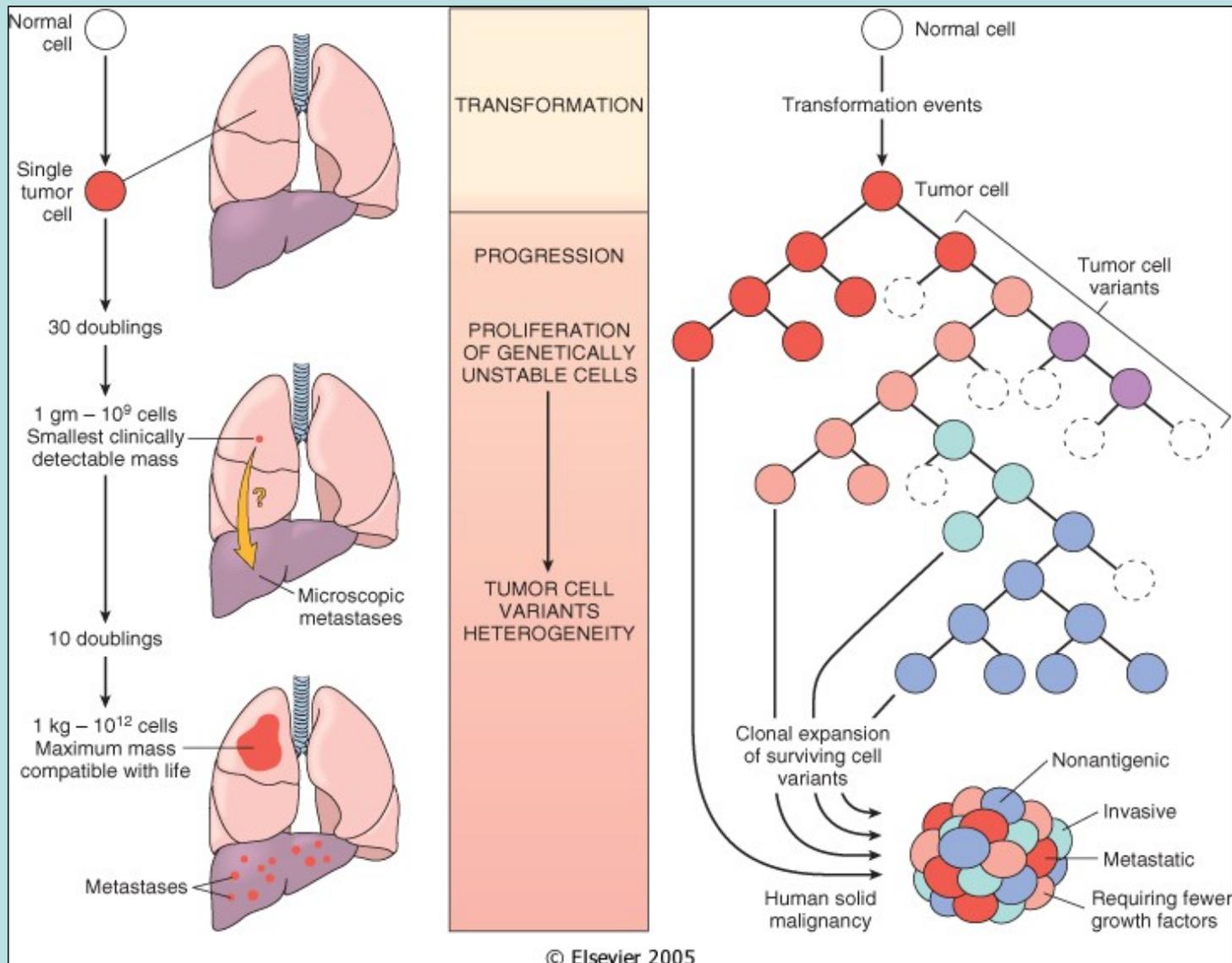
- ploidia alterata
- grado di differenziazione scarso
- funzioni differenziate alterate o perse
- privi di capsula

2. VELOCITA' DI CRESCITA

Dipende da tre fattori:

- Tempo di raddoppiamento delle cellule tumorali.
- Frazione di crescita: percentuale di cellule all'interno della popolazione neoplastica che è nel pool replicativo.
- Bilancio tra produzione e perdita di cellule (apoptosi).

La velocità di crescita dei tumori è direttamente proporzionale con il grado di anaplasia. La maggior parte dei tumori maligni cresce più rapidamente rispetto alle neoplasie benigne.



Biologia della crescita tumorale. A sinistra: numero minimo di divisioni cellulari che precede una massa tumorale clinicamente rilevabile. A destra: evoluzione clonale dei tumori e origine dell'eterogeneità cellulare dei tumori.

3. INVASIONE LOCALE

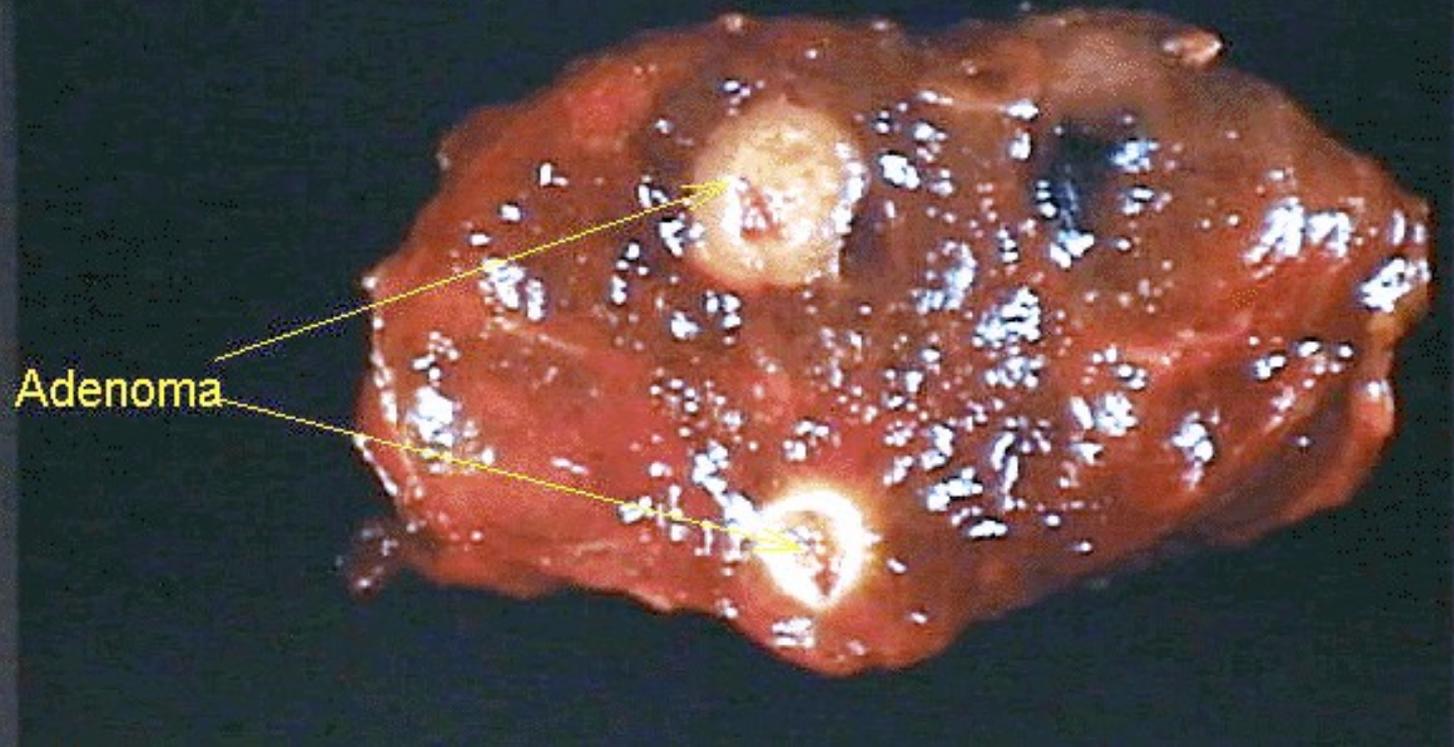
TUMORI BENIGNI

- Crescono lentamente formando masse compatte ed espansive che restano localizzate nella loro sede di origine senza infiltrare, invadere o metastatizzare a distanza.
- In genere sviluppano un involucro di tessuto connettivo compresso chiamato **capsula fibrosa**.

TUMORI MALIGNI

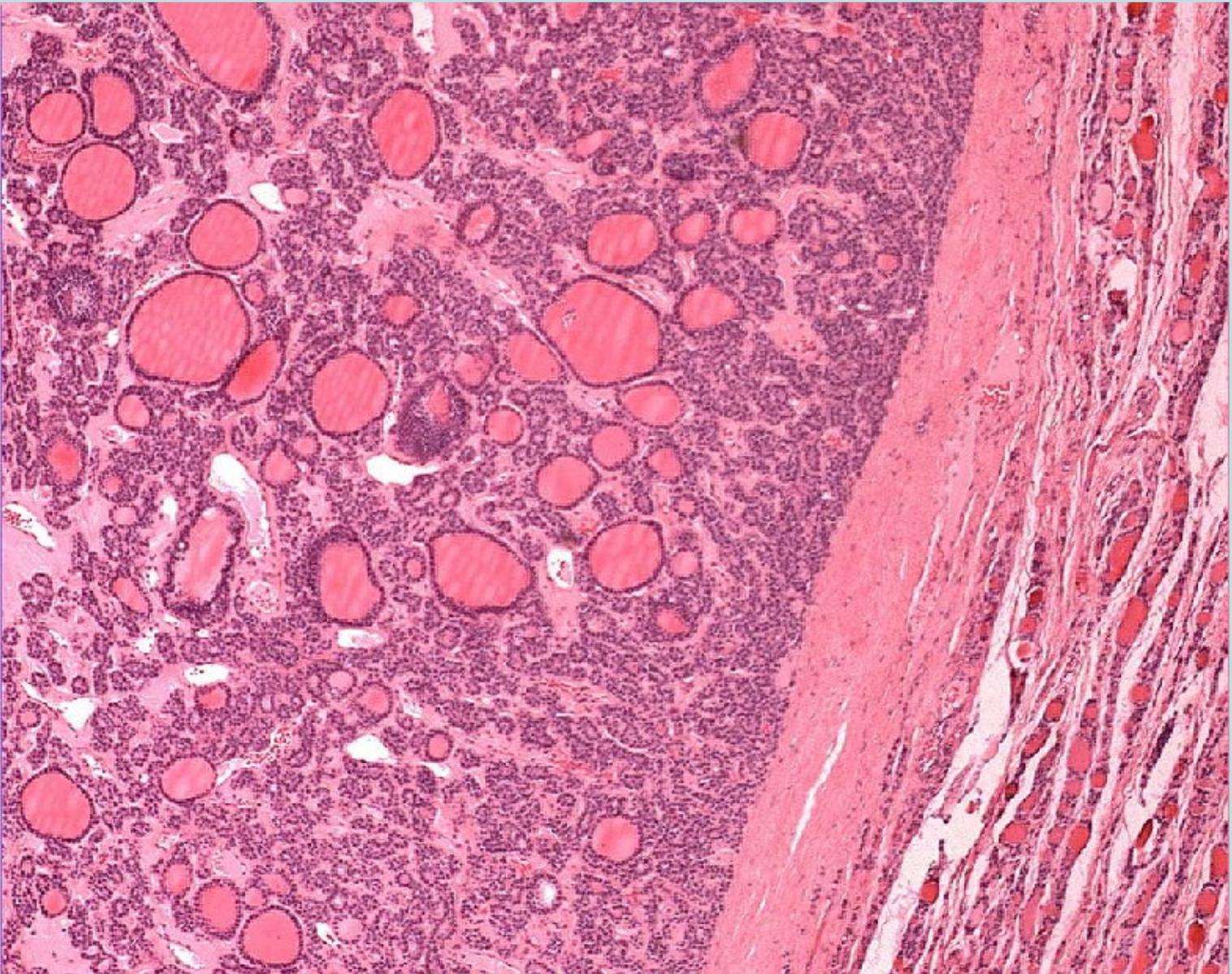
- Crescita caratterizzata da progressiva infiltrazione, invasione e distruzione del tessuto circostante.

Solitary Adenoma Thyroid

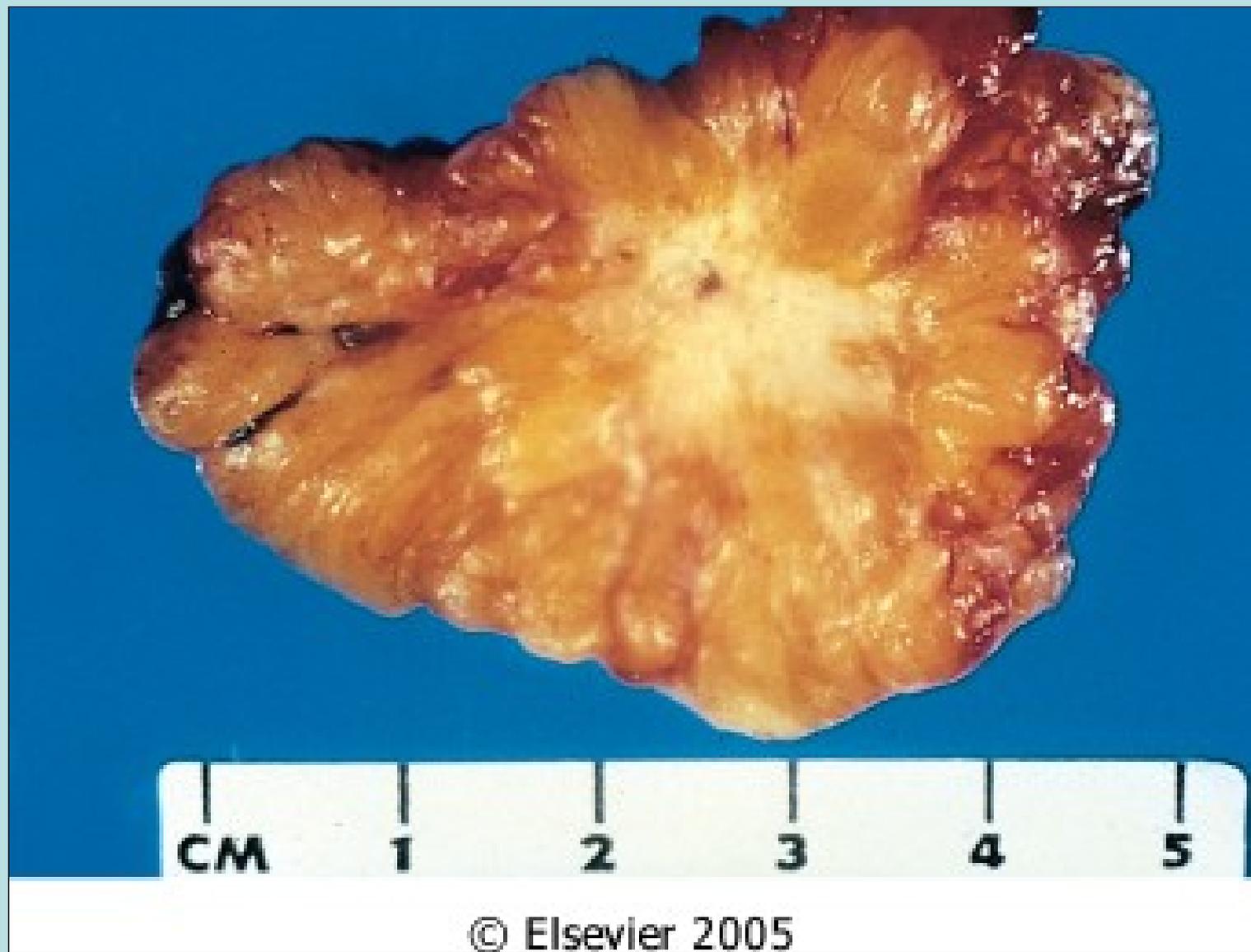


Adenoma

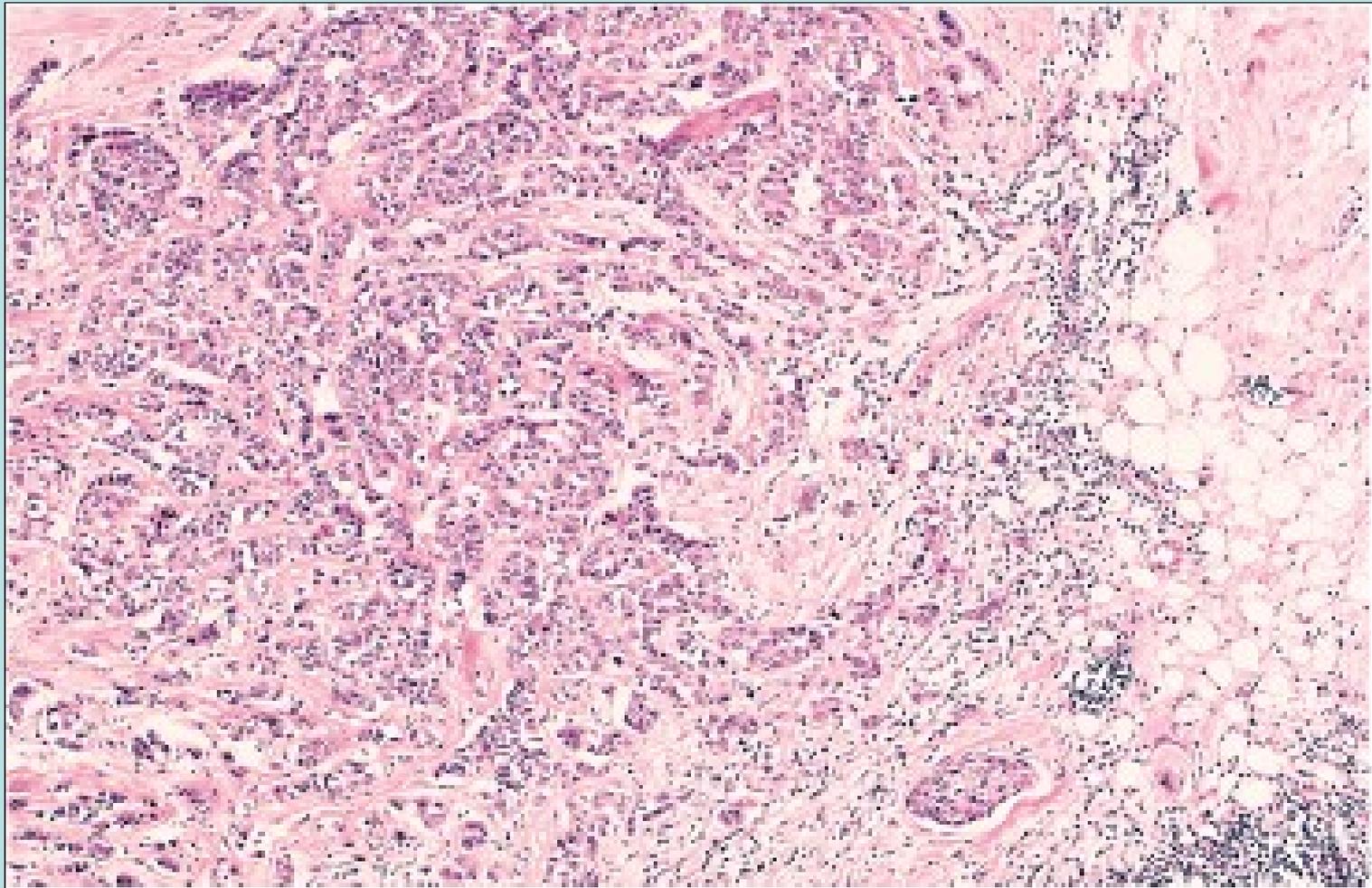
Adenoma tiroideo



Adenoma follicolare della tiroide con la capsula che comprime la ghiandola normale (sulla destra)



Carcinoma duttale infiltrante della mammella. La lesione presenta retrazione, non è circoscritto da capsula, infiltra il circostante tessuto mammario e alla palpazione risulta dura.



© Elsevier 2005

Aspetto microscopico di carcinoma duttale infiltrante della mammella che mostra l'invasione dello stroma e del tessuto adiposo da parte di nidi e cordoni di cellule tumorali. Notare l'assenza di una capsula fibrosa circostante la neoplasia.

4. METASTASI

- La metastasi inequivocabilmente indica la malignità di un tumore poiché le neoplasie benigne non metastatizzano.
- Con poche eccezioni (gliomi e basaliomi) tutte le neoplasie maligne possono metastatizzare.

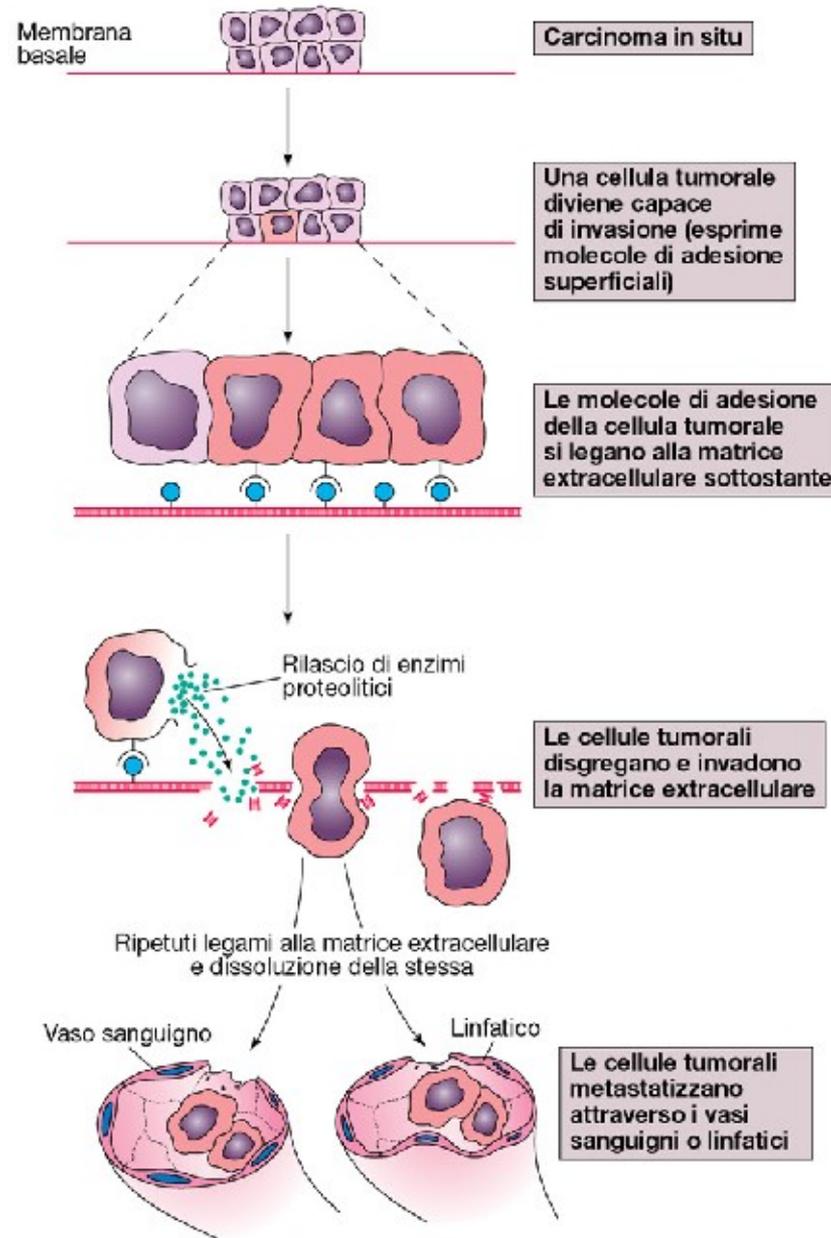
IL PROCESSO METASTATICO

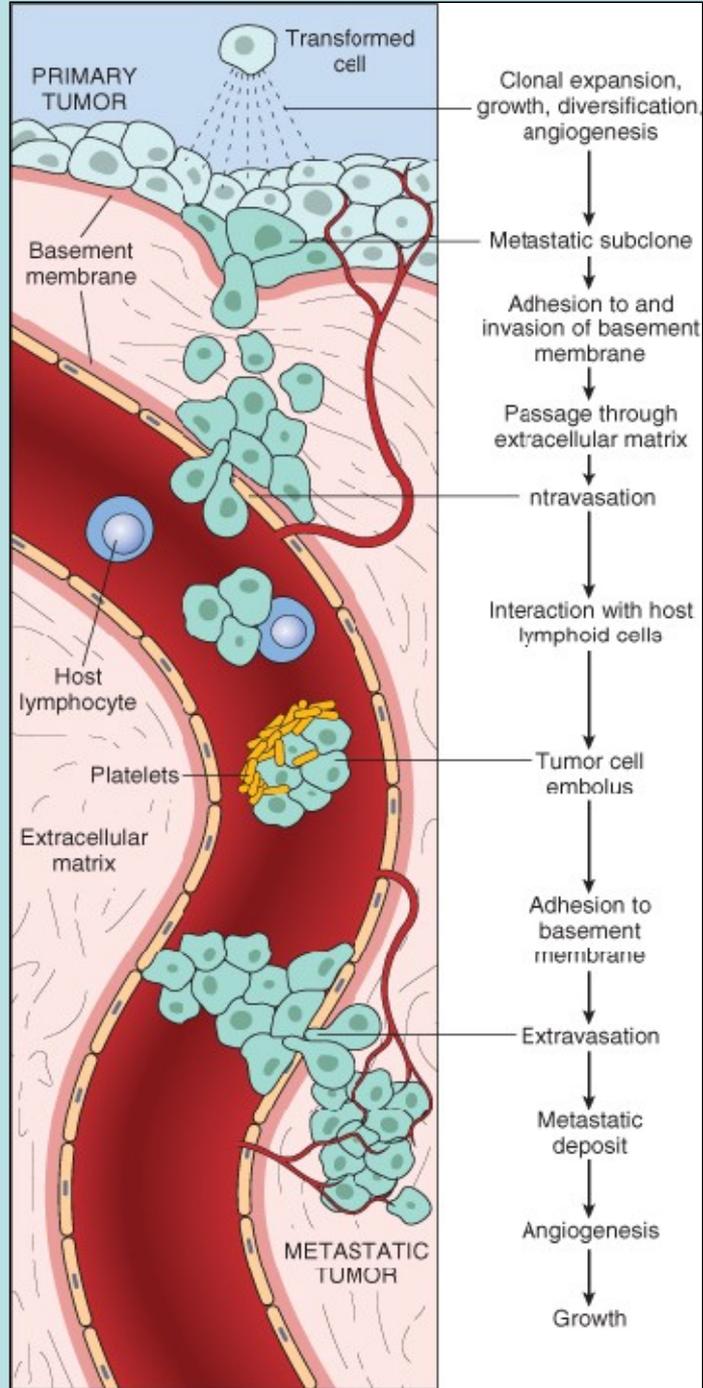
Diffusione di cellule dal tumore primitivo e formazione di un tumore secondario in altra sede.

IMPORTANZA

- È la principale causa di fallimento terapeutico e di mortalità per tumore.
- Alla diagnosi complessivamente un terzo dei pazienti ha metastasi già rilevabili clinicamente ed un terzo ha metastasi ancora occulte.

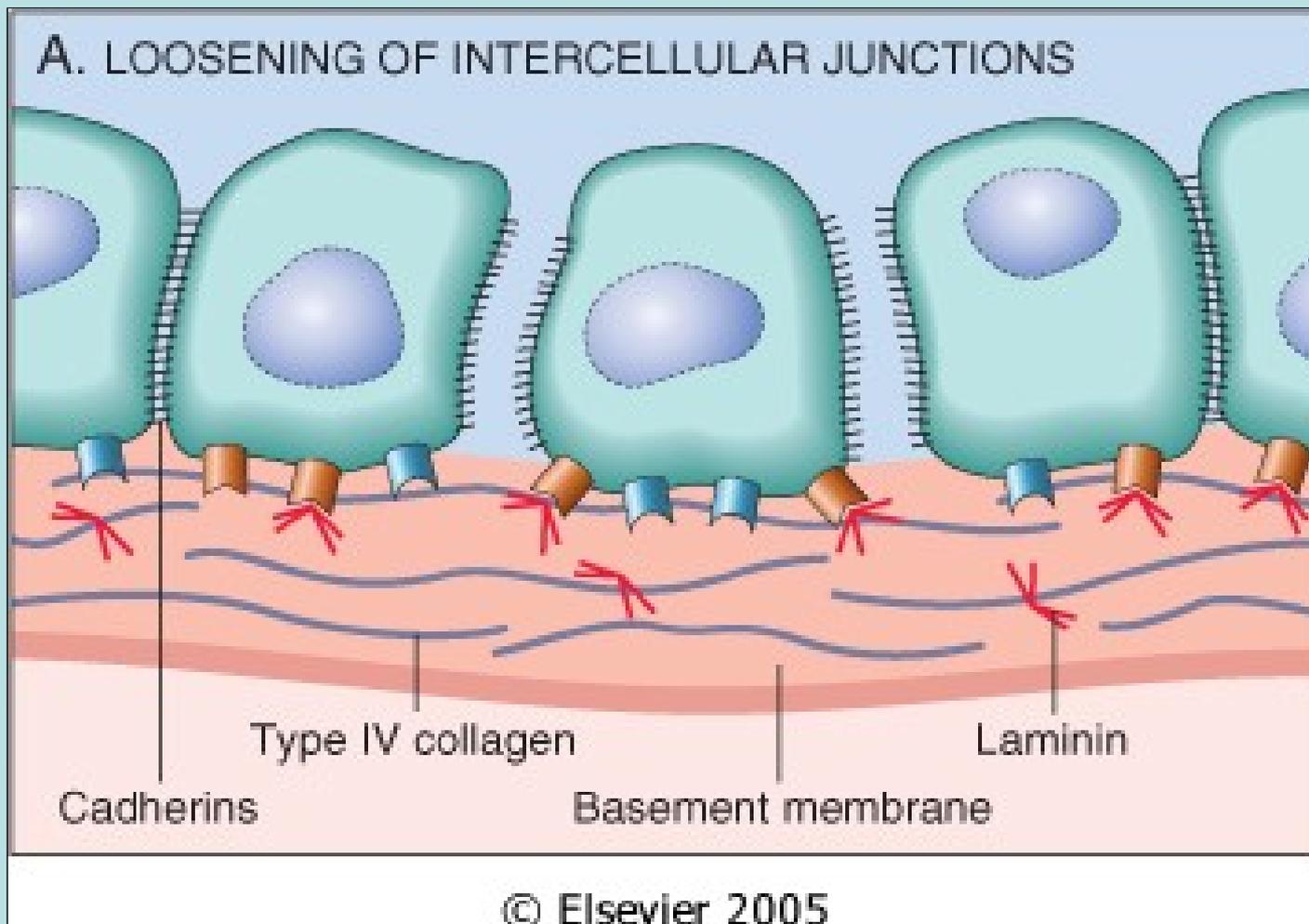
Meccanismi di invasione tumorale e metastasi.



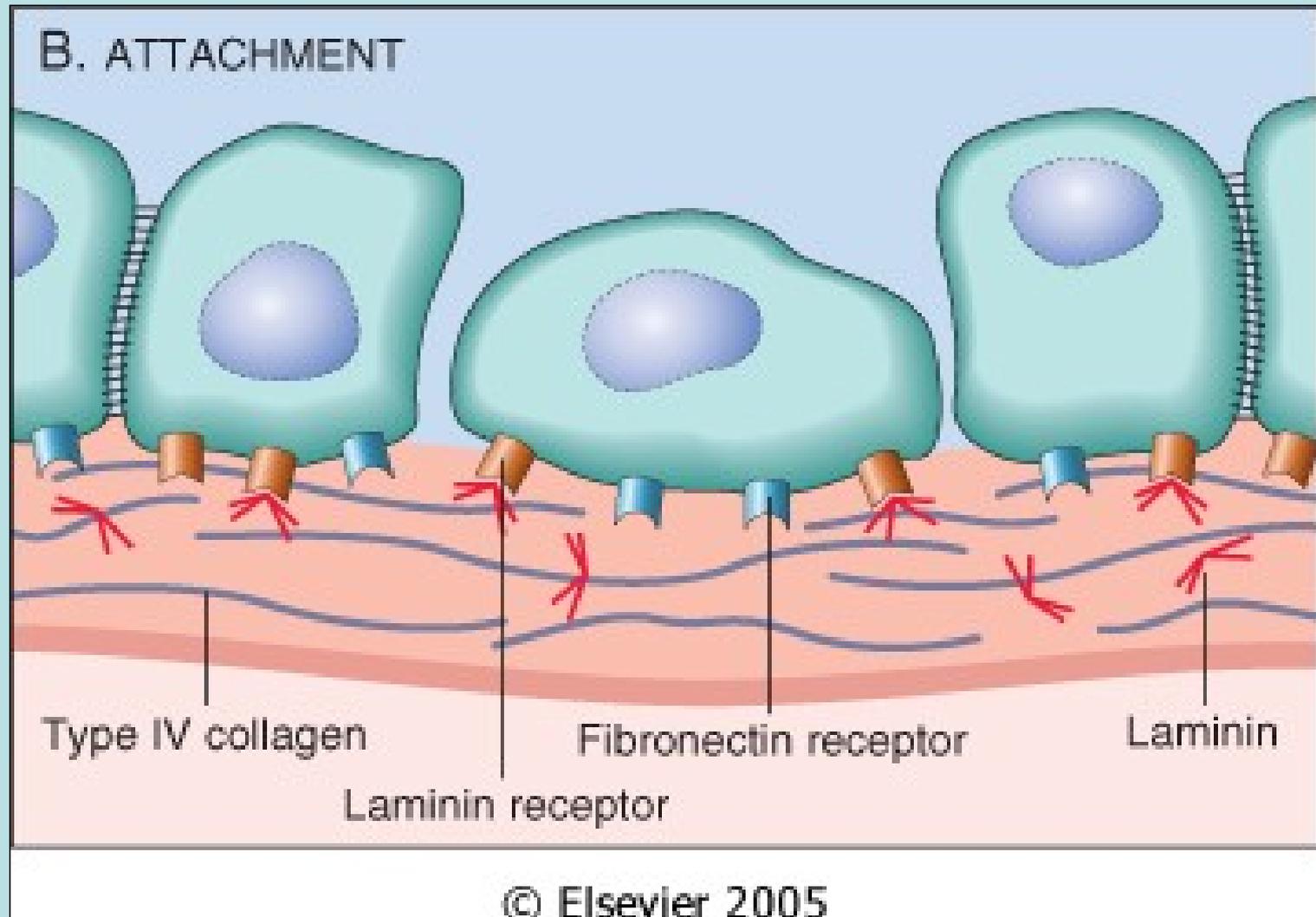


Sequenza di eventi coinvolti nella diffusione ematica di una neoplasia maligna e nella formazione di un tumore secondario distante dal tumore primitivo.

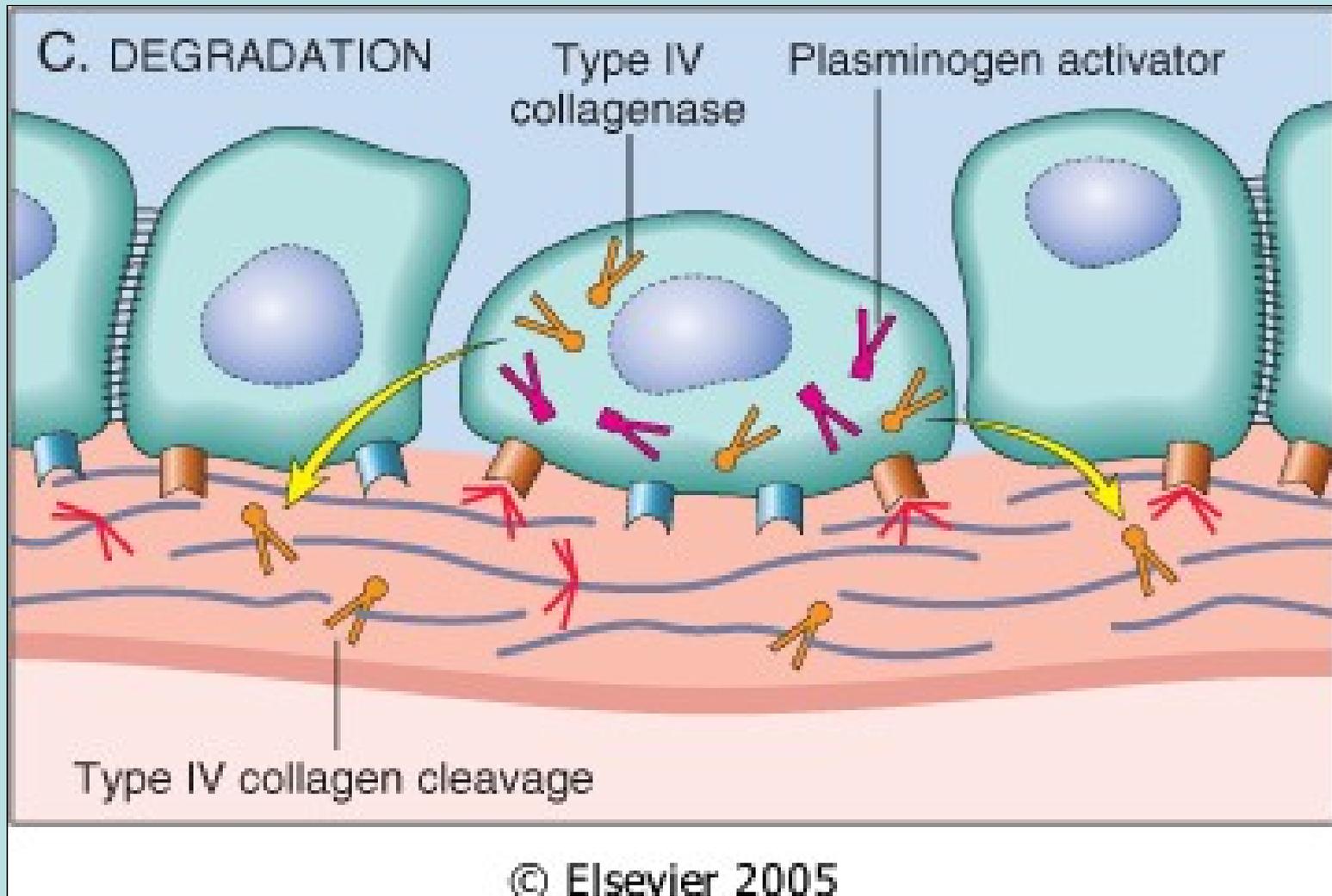
Sequenza di eventi coinvolti nell'invasione della membrana basale da parte di cellule tumorali



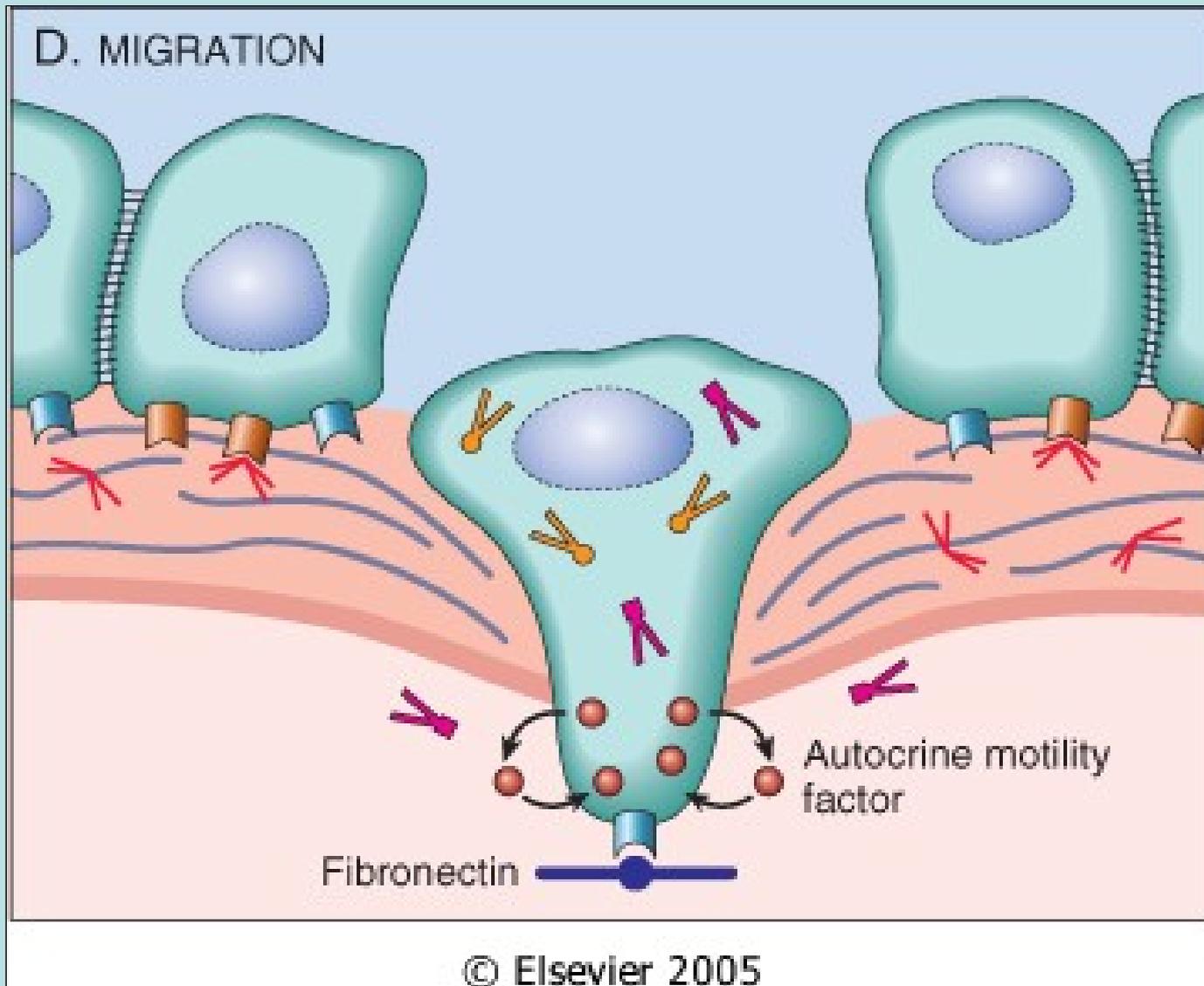
Le cellule tumorali si separano le une dalle altre



Adesione delle cellule tumorali alla membrana basale tramite i recettori alla laminina



Secrezione di enzimi proteolitici come la collagenasi di tipo IV e l'attivatore del plasminogeno



Degradazione della membrana basale e migrazione delle cellule tumorali.

DISSEMINAZIONE

- **Contiguità** per contatto tra organi vicini
- **Linfatica** carcinomi (metastasi linfonodali)
- **Ematica** sarcomi e carcinomi

Disseminazione per contiguità: carcinomatosi peritoneale. Il mesentere aderisce ad un'ansa dell'intestino tenue ed è disseminato di piccoli noduli di carcinoma ovarico metastatico.

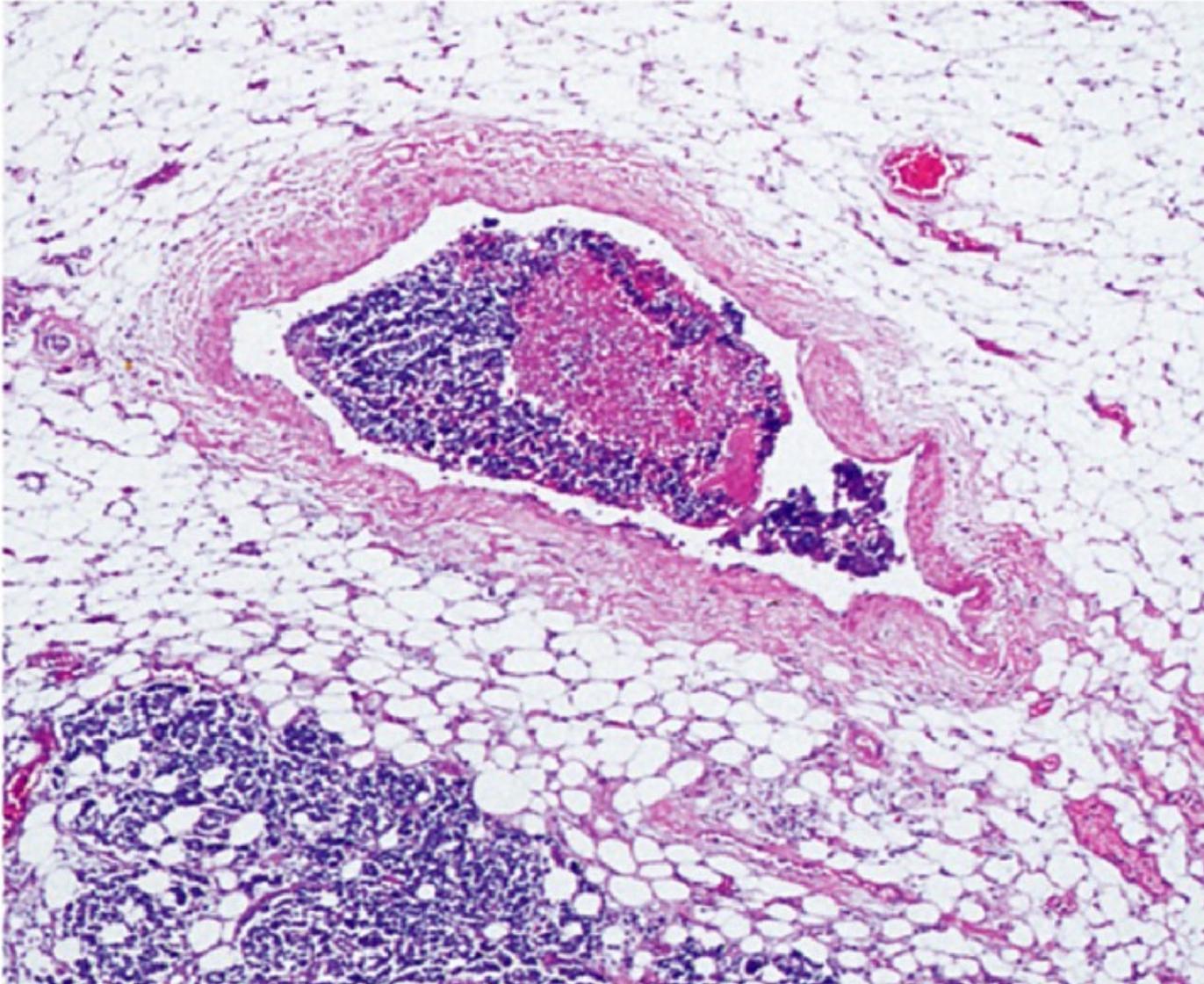


Disseminazione linfatica

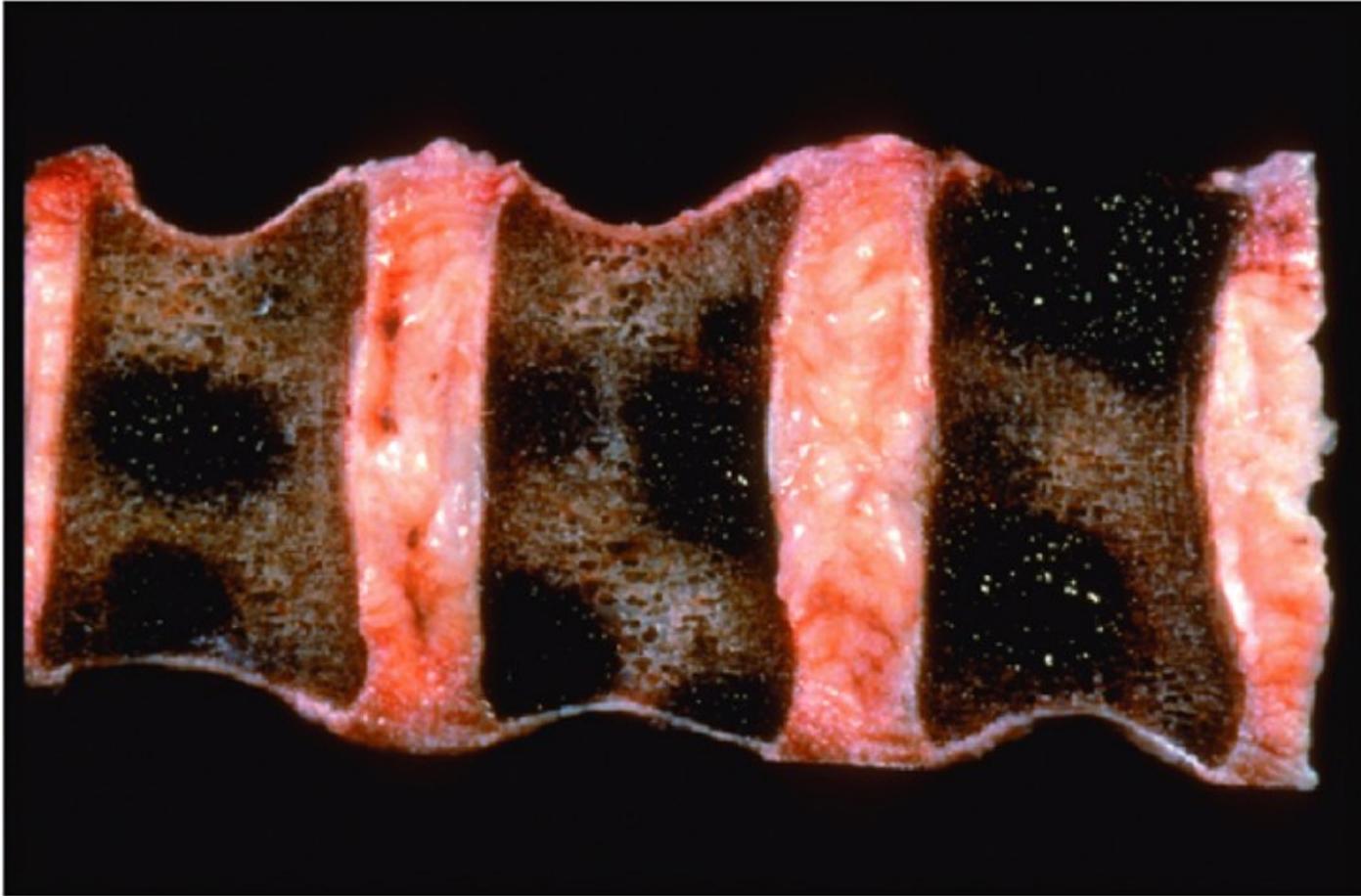
Metastasi linfonodali

- Invasione dei linfonodi come **fattore prognostico (TNM)**.
Ingrossamento dei linfonodi non vuol dire sempre che sono invasi, a volte sono reattivi.
- **Linfonodo sentinella**: identificare il primo linfonodo che riceve linfa dal tumore.
Buona correlazione tra positività del linfonodo sentinella (presenza di cellule tumorali) e metastatizzazione a distanza.

Diffusione ematogena di un tumore. Un tumore maligno (in basso a sinistra) ha invaso il tessuto adiposo ed è penetrato in una vena di piccolo calibro.



Metastasi pigmentate multiple nei corpi vertebrali di un paziente deceduto per melanoma maligno.





© Elsevier 2005

Fegato invaso da un tumore metastatico

Sedi metastatiche prevalenti

- **Tumori del colon:** al fegato tramite i linfatici mesenterici e il sistema venoso portale; dal fegato al polmone tramite la cava inferiore, il ventricolo destro e l'arteria polmonare.
- **Tumori della mammella:** ai polmoni tramite il sistema linfatico e la vena cava superiore; alle vertebre tramite il sistema del plesso di Batson delle vene paravertebrali.
- **Tumori del polmone:** al cervello, fegato, ossa e agli altri organi tramite vena polmonare, ventricolo sinistro ed accesso al circolo arterioso generale.