

# PRINCIPI GENERALI DI ONCOLOGIA



# CLASSIFICAZIONE DEI TUMORI

# La natura del cancro

- XIX secolo: Tutte le cellule di un organismo derivano dalla cellula uovo fecondata e hanno lo stesso patrimonio genetico
- I tumori non sono corpi estranei ma proliferazioni patologiche derivanti da tessuti normali
- Molte cellule mantengono il potenziale proliferativo e la capacità di partecipare alla morfogenesi dei tessuti anche dopo il completamento dello sviluppo

**Mantenimento  
tessuti e  
riparazione delle  
ferite**

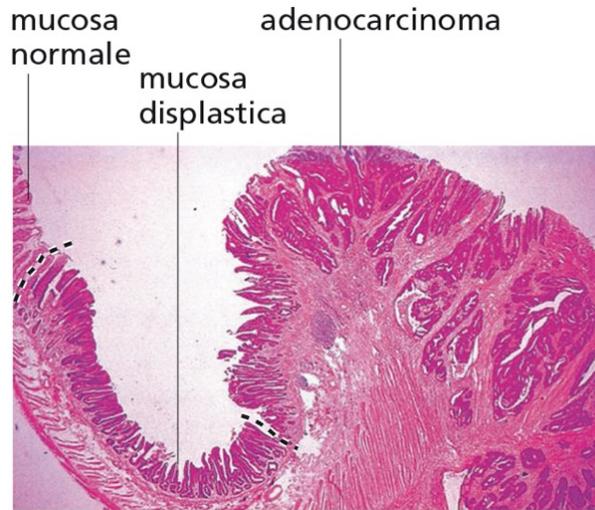


**Acquisizione  
fenotipi anomali  
e proliferazione  
incontrollata**



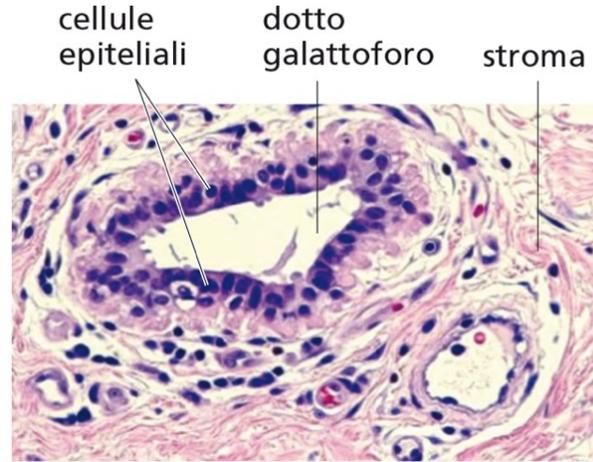
# Istologia e cancro

- Tessuto sano: organizzazione precisa dove ogni cellula ha un suo ruolo
- Tessuto tumorale disorganizzato

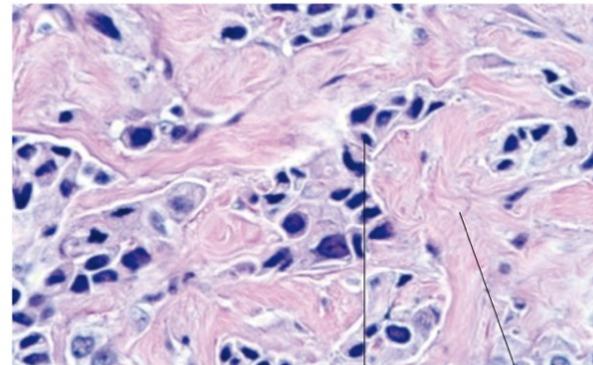


(A)

Intestino tenue con zona di transizione sano-tumorale



Ghiandola mammaria sana

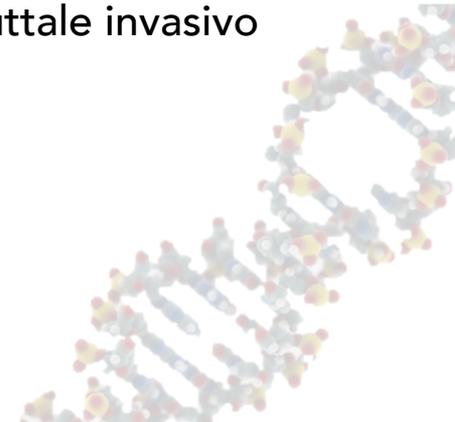


(B)

cellule di carcinoma mammario

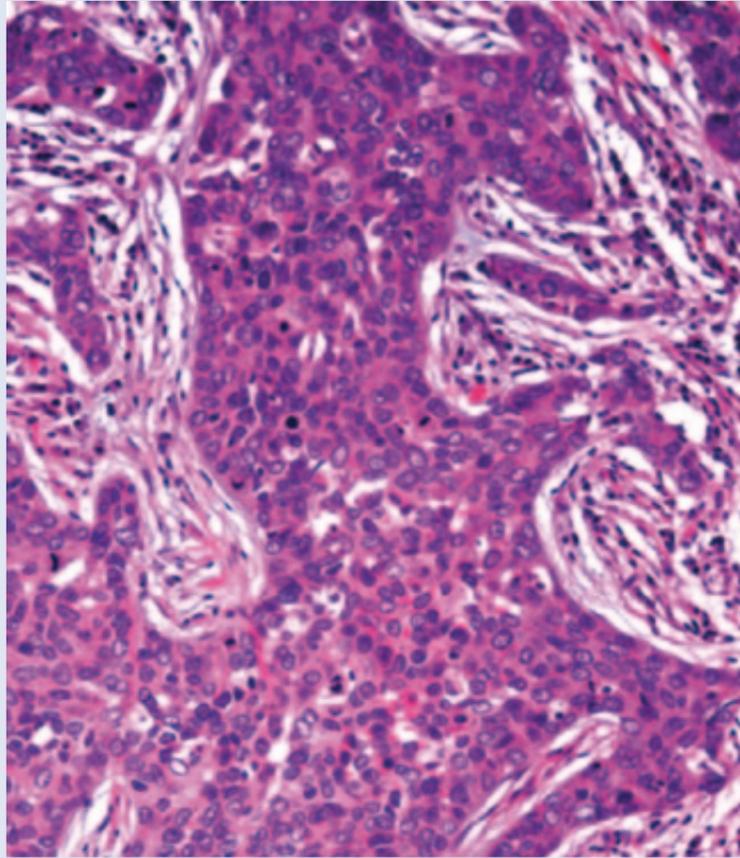
stroma

Carcinoma mammario duttale invasivo

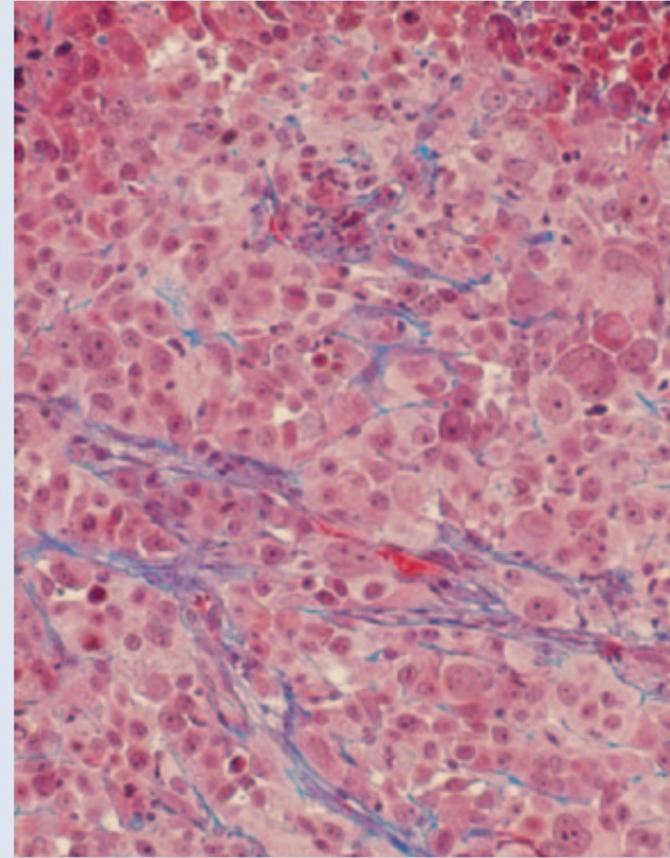


# Istopatologia

(A)

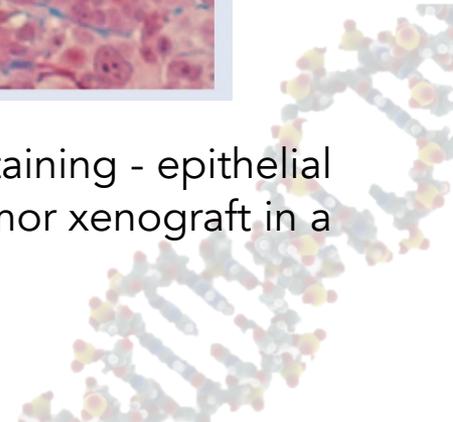


(B)



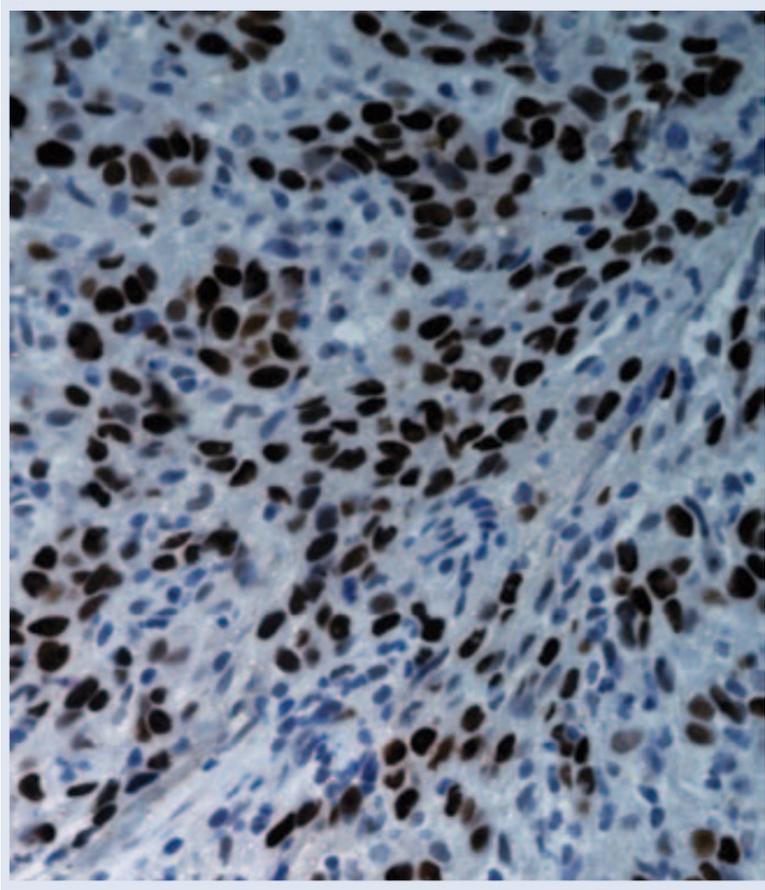
Hematoxylin and eosin (H&E) staining - section of a human basal-like carcinoma of the breast (40 $\times$ )

Masson's trichrome staining - epithelial cells growing as a tumor xenograft in a mouse

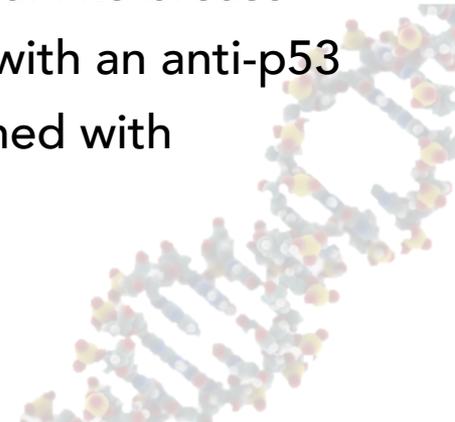


# Immunoistochimica

Immunohistochemistry (IHC) depends on the ability to conjugate (link) an antigen-specific antibody with an enzyme, usually horseradish peroxidase; this enzyme uses added hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) to oxidize an added chemical substrate, usually generating a dark brown or black product.



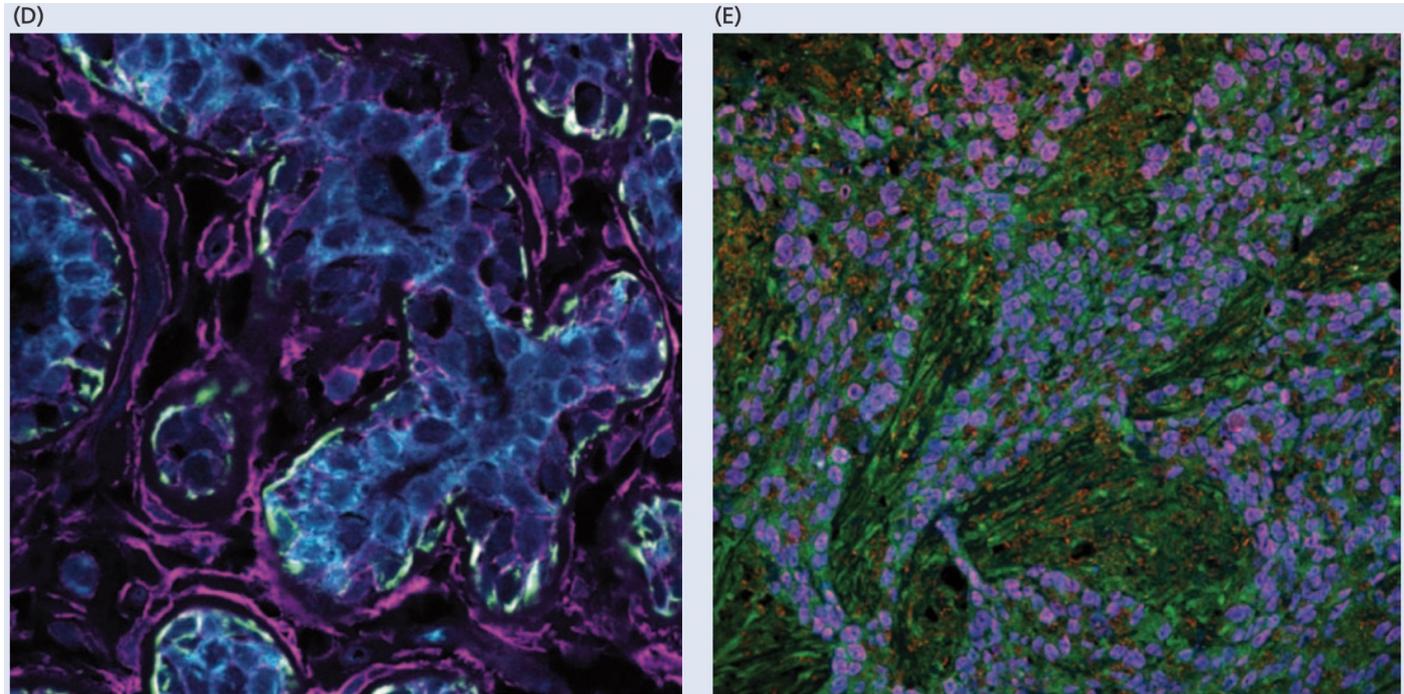
Section of a human basal-like breast tumor immunostained with an anti-p53 antibody and then stained with hematoxylin (40×).



# Immunofluorescenza

Immunofluorescence (IF): antigen-specific antibodies conjugated to fluorescent dyes (fluorophores) that emit light at various wavelengths after being excited with light of different, specific wavelengths. Staining with multiple distinct antigen-specific antibodies.

Normal human mammary gland tissue. CD44: *pink/purple* signal, CD24 *blue* signal,  $\alpha$ -smooth muscle actin: *green* signal (63x)

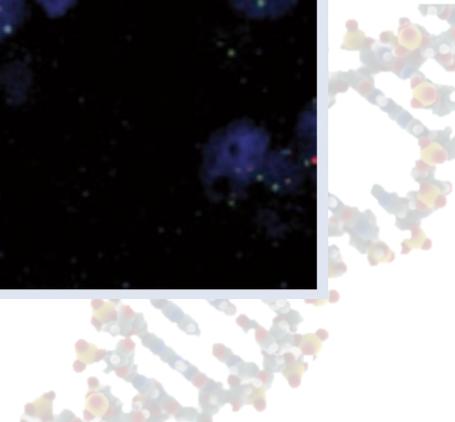
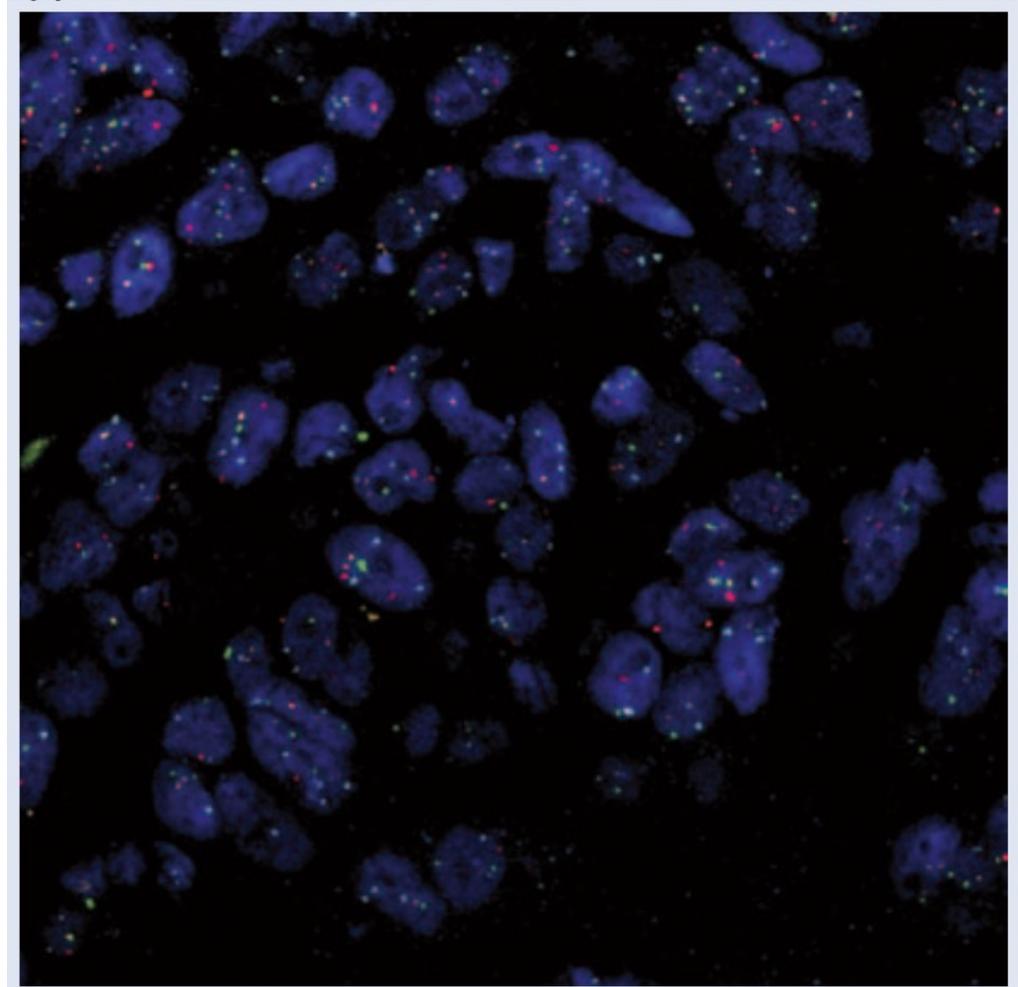


Human basal-like breast cancer. Anti-p53 antibody conjugated to a fluorescent dye emitting a *blue* signal, anti-BRCA1 antibody conjugated with a dye emitting a red signal (40x).

# Immuno-FISH

Immunofluorescence combined with fluorescence in situ hybridization (FISH)

Carcinoma cell. Anti-p53 antibody stains nuclei dark blue, DNA probes detect DNA sequences associated with the centromeres of Chromosome 10 (CEP10, red) and Chromosome 17 (CEP17, green), the genes encoding the PTEN (yellow) and BRCA1 (light blue) proteins.



# Classificazione istologica dei tumori

## Gerarchia di classificazione del tumore

### I - Stato di differenziazione

1 - Epiteliale

2 - Non-epiteliale

3 - Misto

### II - Origine embrionale

1 - Ectoderma

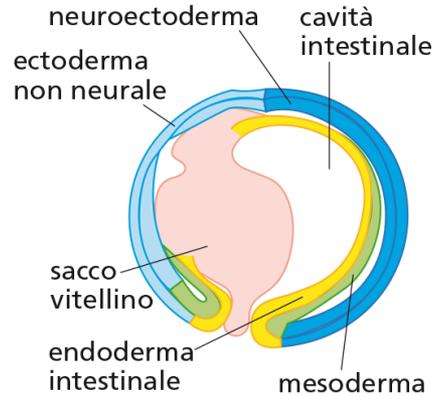
2 - Endoderma

3 - Mesoderma

### III - Comportamento biologico

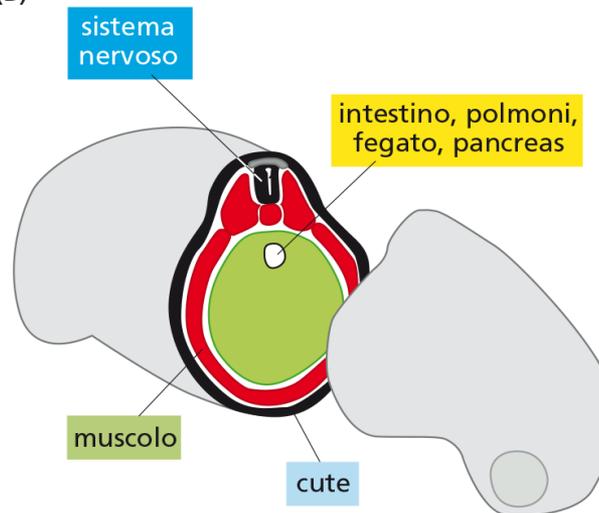
1 - Benigno

2 - Maligno

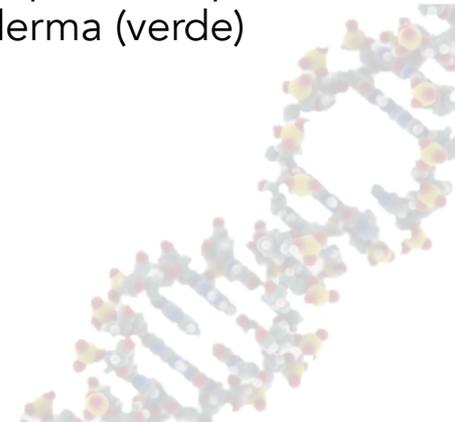


3 foglietti embrionali:  
ectoderma (blu), mesoderma (verde), endoderma (rosa)

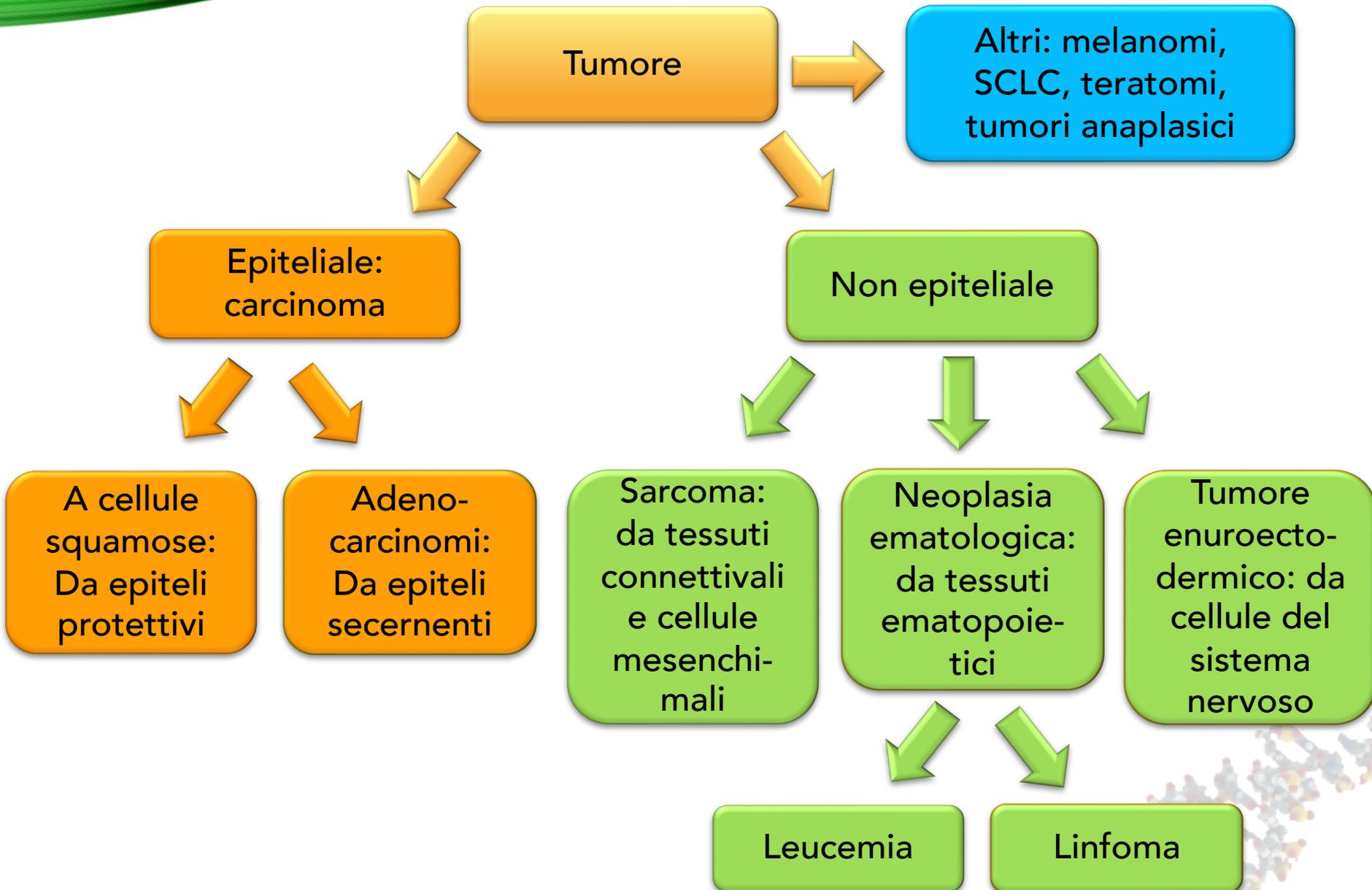
(B)



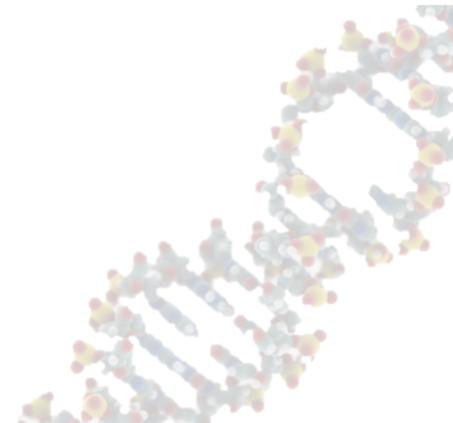
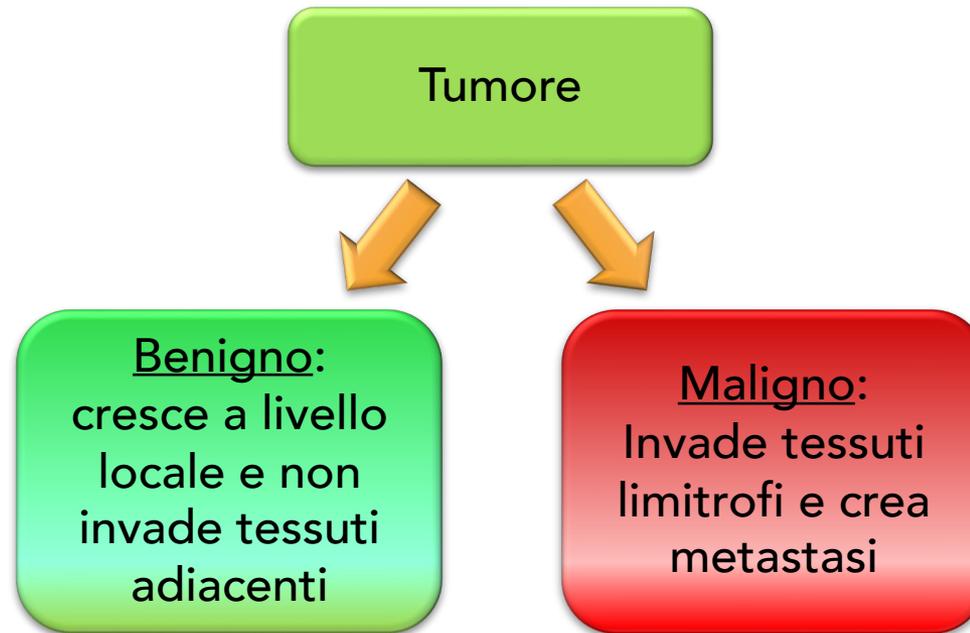
Cute e sistema nervoso si sviluppano da ectoderma (nero), tessuto connettivo dal mesoderma (rosso), intestino, fegato, polmoni, pancreas da endoderma (verde)



# Classificazione dei tumori



# Classificazione dei tumori



# Classificazione dei tumori

**Gerarchia di classificazione del tumore**

**I - Stato di differenziazione**  
 1 - Epiteliale  
 2 - Non-epiteliale  
 3 - Misto

**II - Origine embrionale**  
 1 - Ectoderma  
 2 - Endoderma  
 3 - Mesoderma

**III - Comportamento biologico**  
 1 - Benigno  
 2 - Maligno

**Stato di differenziazione – III MISTO "multilinea"**

**Tipo cellulare:** cellule germinali  
**Benigno:** cisti dermoide  
**Maligno:** carcinoma embrionale, teratoma

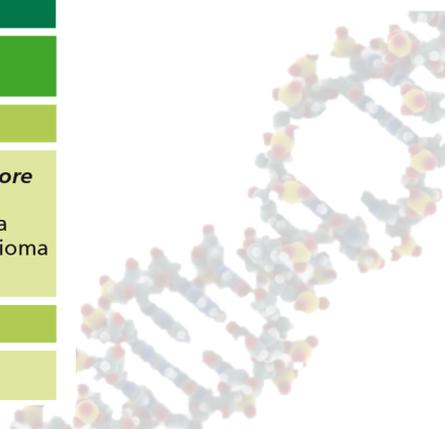
**Tipo cellulare:** cellula somatica  
**Benigno:** amartoma, adenomioma, tumore misto delle ghiandole salivari  
**Maligno:** tumore di Wilms, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma epiteliale-mioepiteliale

**Stato di differenziazione – I EPI TELIALE**

Derivazione embrionale Ectoderma	Derivazione embrionale Endoderma	Derivazione embrionale Mesoderma
Epitelio a doppio strato	Epitelio mono-stratificato	Epitelio mono-stratificato
<b>Tipo cellulare</b> mammella ghiandole sudoripare ghiandole salivari  <b>Benigno</b> adenoma <b>Maligno</b> adenocarcinoma	<b>Tipo cellulare</b> tiroide polmone stomaco fegato pancreas intestino tenue colon prostata  <b>Benigno</b> adenoma <b>Maligno</b> adenocarcinoma	<b>Tipo cellulare</b> rene testicolo endometrio  <b>Benigno</b> adenoma <b>Maligno</b> adenocarcinoma
Epitelio pluri-stratificato	<b>Benigno</b> adenoma <b>Maligno</b> adenocarcinoma	
<b>Tipo cellulare:</b> cute cheratinociti  <b>Benigno:</b> papilloma <b>Maligno:</b> carcinoma a cellule squamose	Epitelio pluristratificato	
	<b>Tipo cellulare</b> vescica  <b>Benigno</b> papilloma <b>Maligno</b> carcinoma a cellule di transizione	

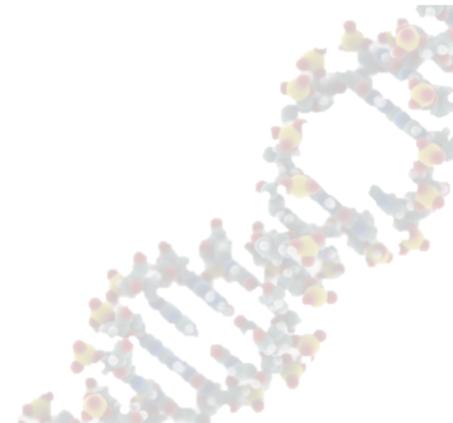
**Stato di differenziazione – II NON EPI TELIALE**

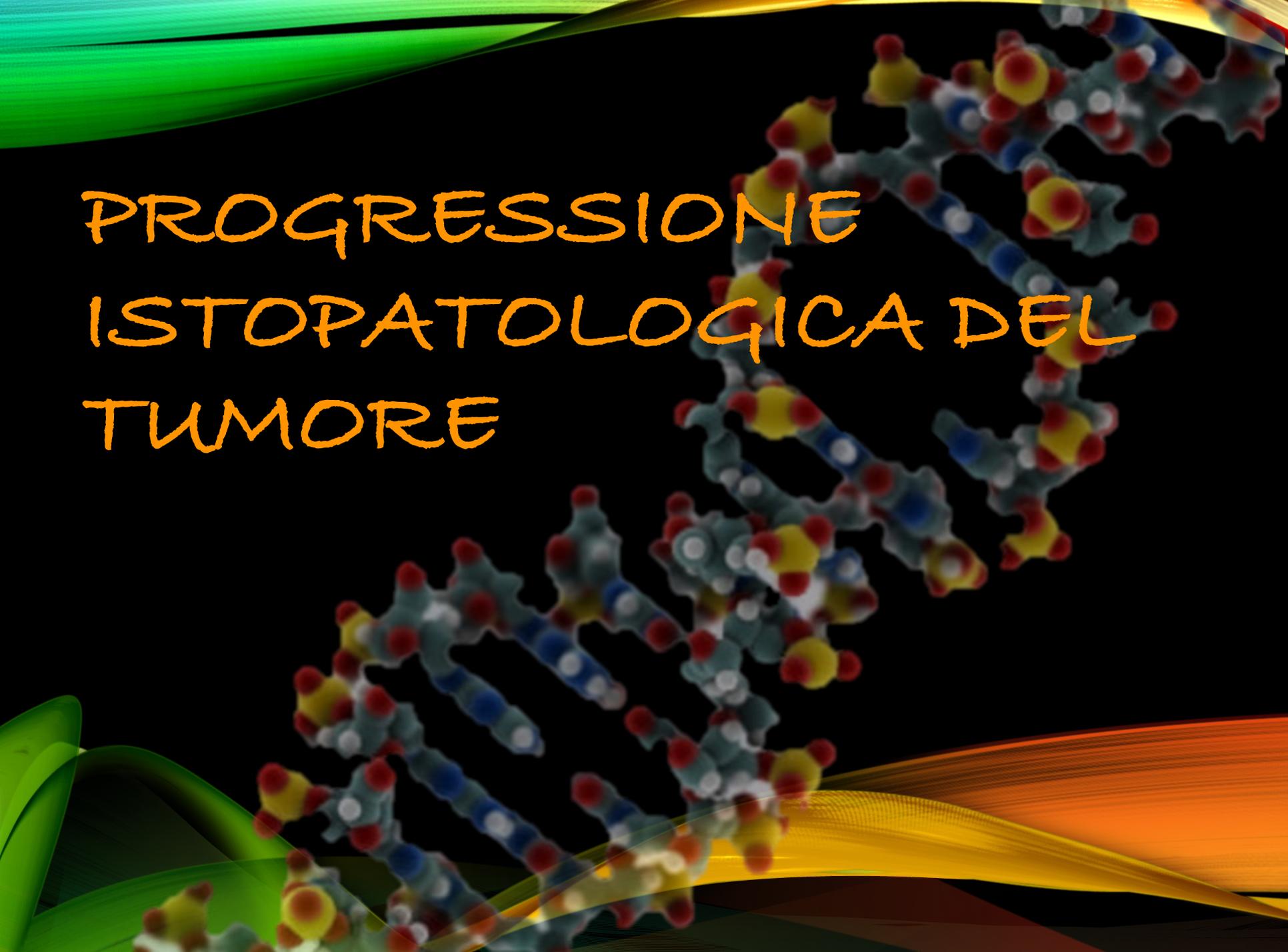
Derivazione embrionale Mesoderma			Derivazione embrionale Neuroectoderma	
Stromale (mesenchimale)			Emopoietico	Sistema nervoso
Tipo cellulare	Nome del tumore		Tipo cellulare	Nome del tumore
fibroblasti	<b>Benigno</b> fibroma	<b>Maligno</b> fibrosarcoma	linfociti	linfoma
adipociti	lipoma	liposarcoma	leucociti	leucemia
osso	osteoma	osteosarcoma		
cartilagine	condroma	condrosarcoma		
muscolatura liscia	leiomioma	leiomiosarcoma		
cellule endoteliali	emangioma	emangiosarcoma		
				<b>Tipo cellulare</b> astrociti retina oligodendrociti cellule di Schwann
				<b>Nome del tumore</b> astrocitoma retinoblastoma oligodendroglioma schwannoma
				<b>Altri</b>
				melanociti melanoma



# Classificazione dei tumori

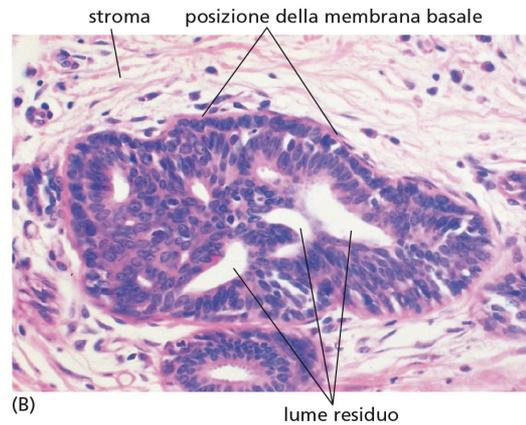
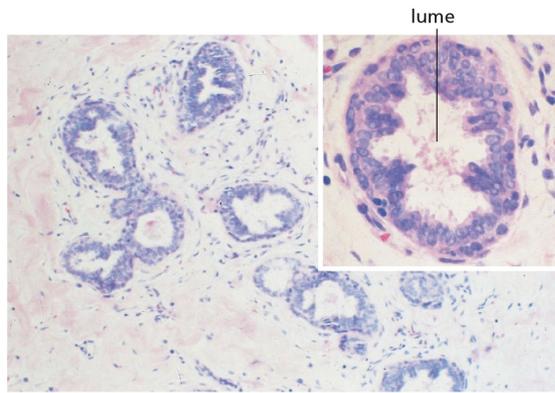
- Classificazione istopatologica dei tumori → le cellule tumorali mantengono caratteristiche distintive delle cellule da cui originano, sebbene si discostino sostanzialmente dai loro predecessori normali
- Fanno eccezione i prodotti della TRANSIZIONE EPITELIO-MESENCHIMALE (EMT): drastico cambiamento di fenotipo delle cellule neoplastiche epiteliali cambiano morfologia e programma di espressione genica e assumono caratteristiche delle cellule stromali mesenchimali. EMT associata a malignità e invasività.



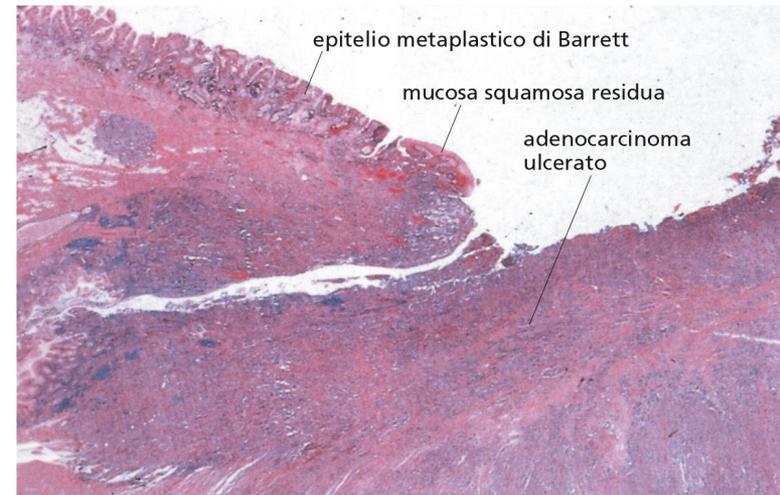


PROGRESSIONE  
ISTOPATOLOGICA DEL  
TUMORE

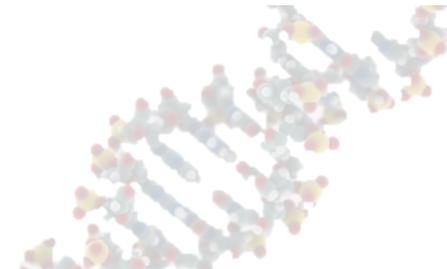
# Progressione tumorale



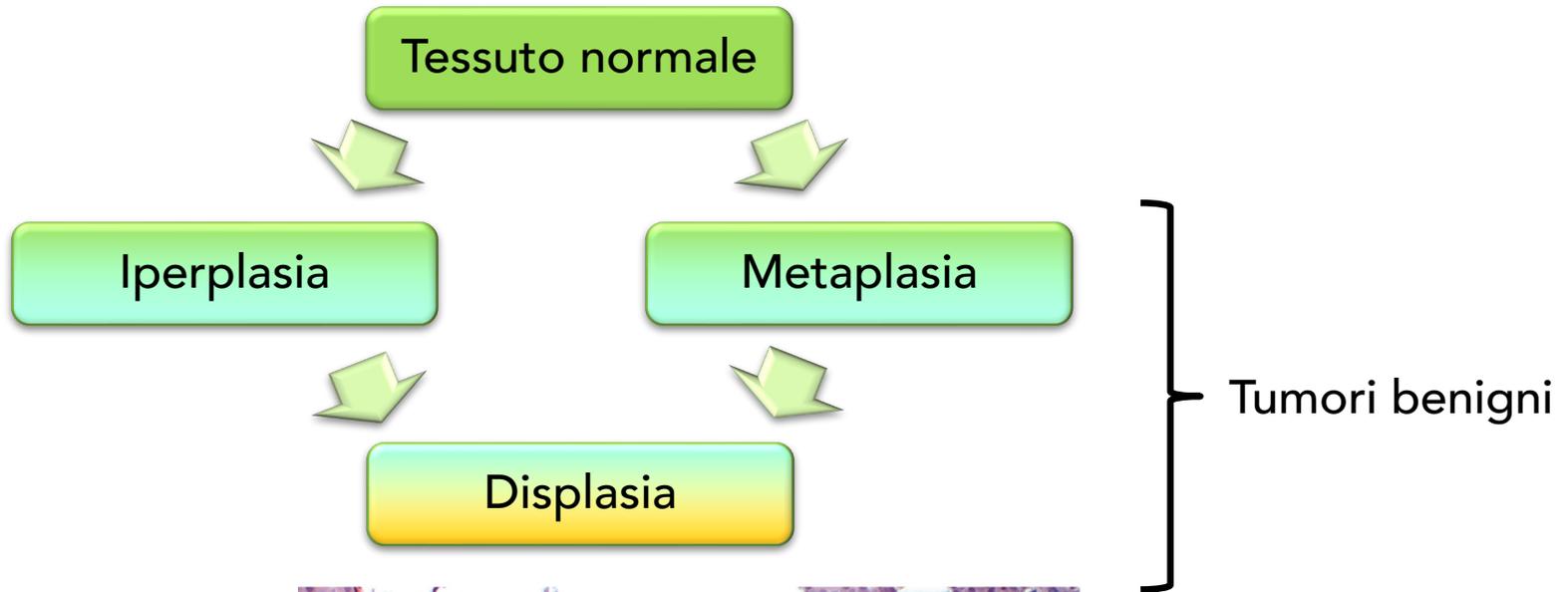
Iperplasia del tessuto mammario



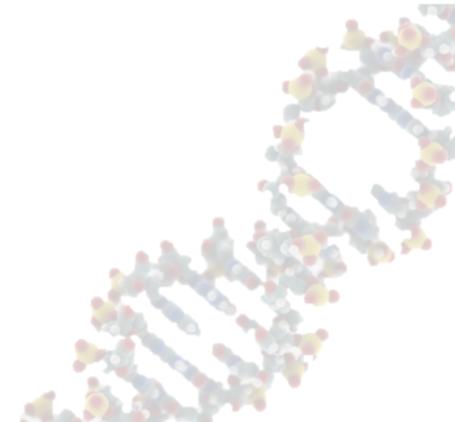
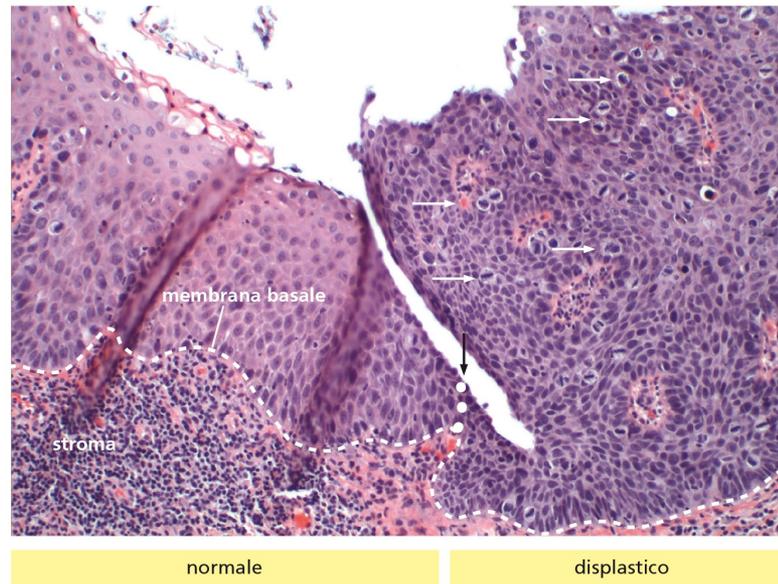
Esofago di Barrett



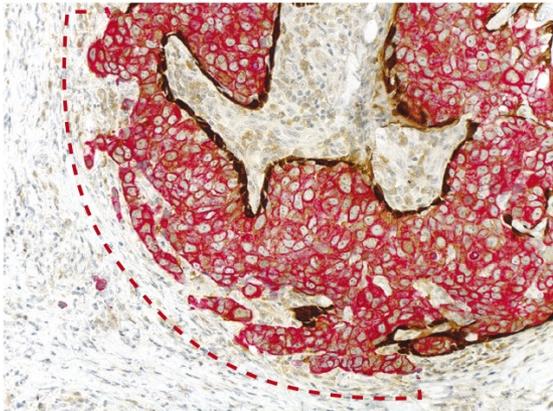
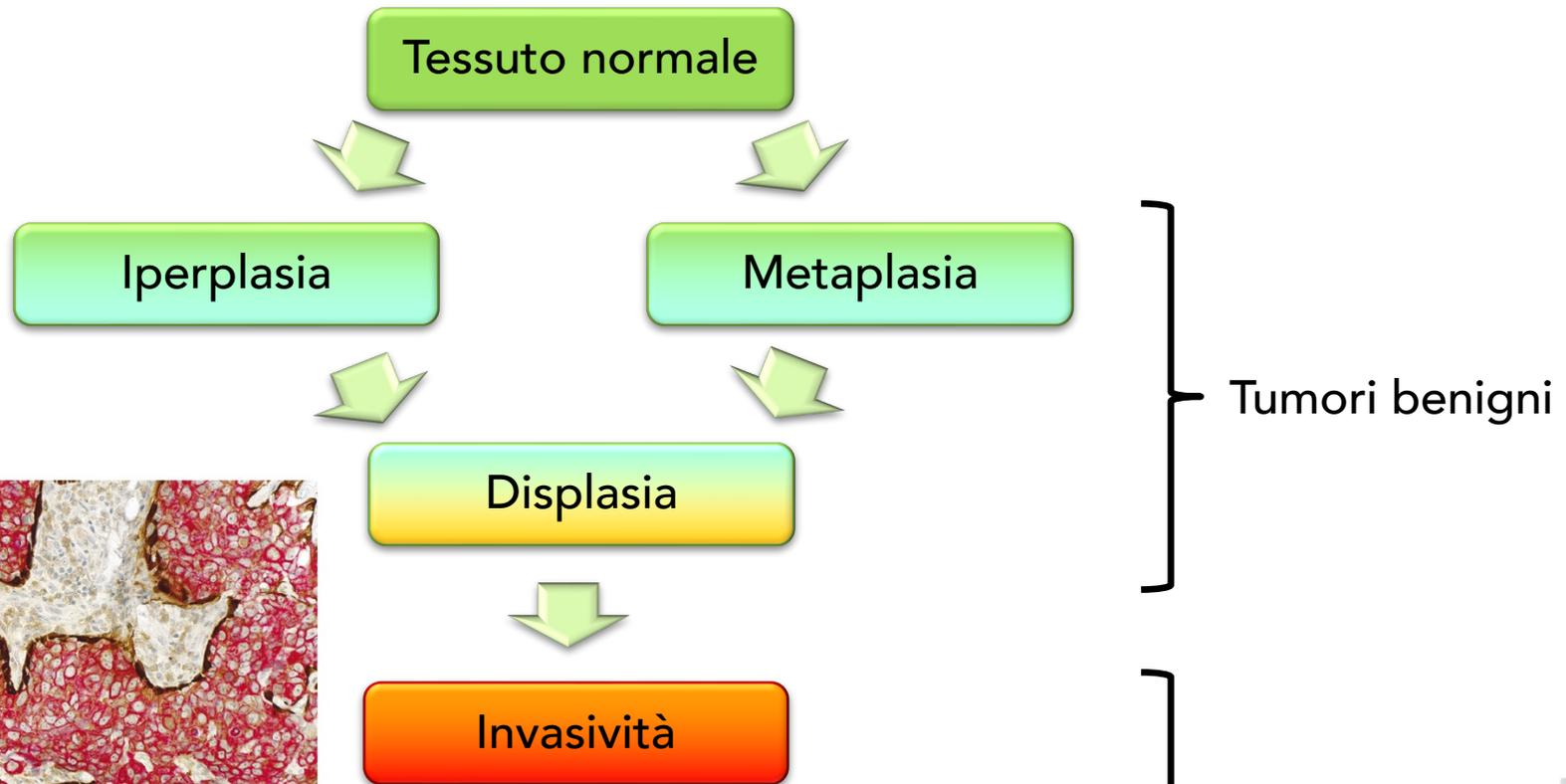
# Progressione tumorale



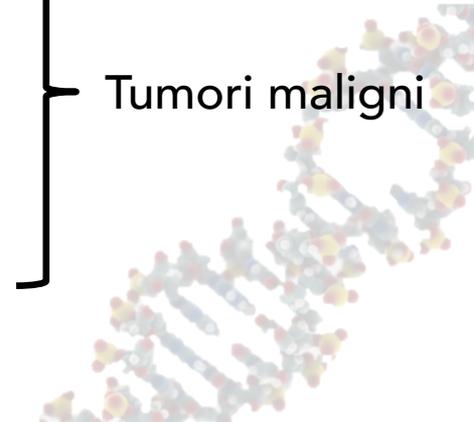
Formazione di epitelio displastico con cellule citologicamente anomale



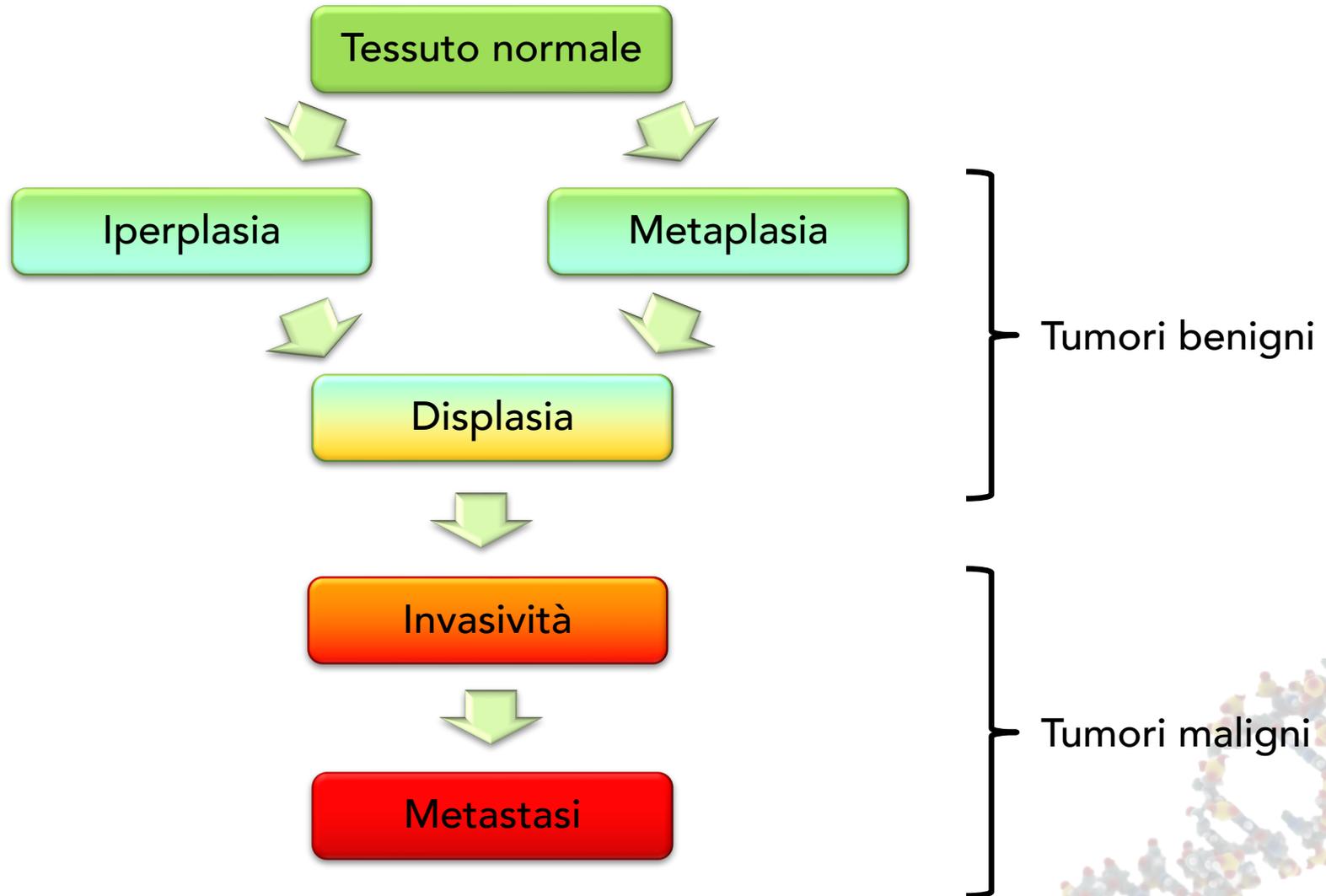
# Progressione tumorale



Carcinoma mammario duttale che ha invaso lo stroma attraversando le cellule mioepiteliali (marroni) e la membrana basale sottostante



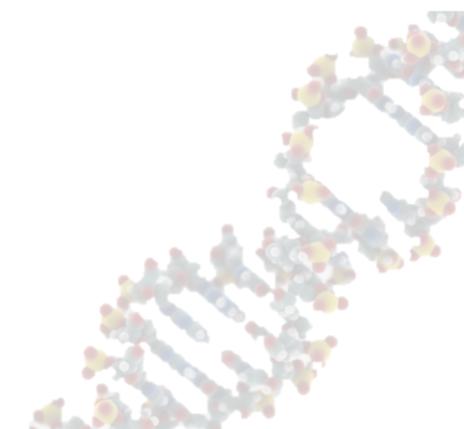
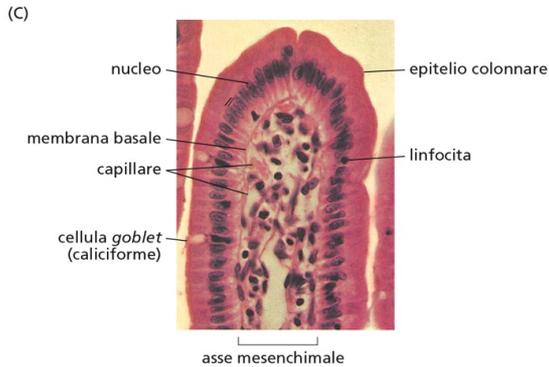
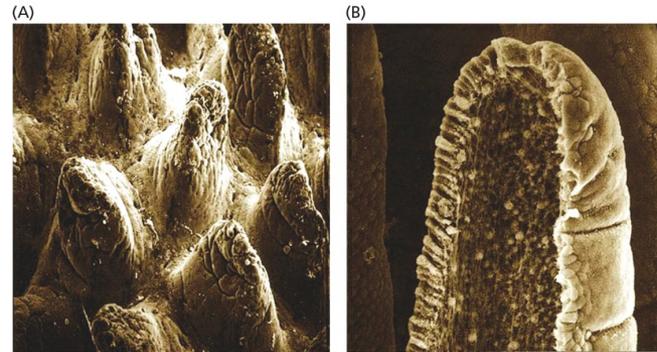
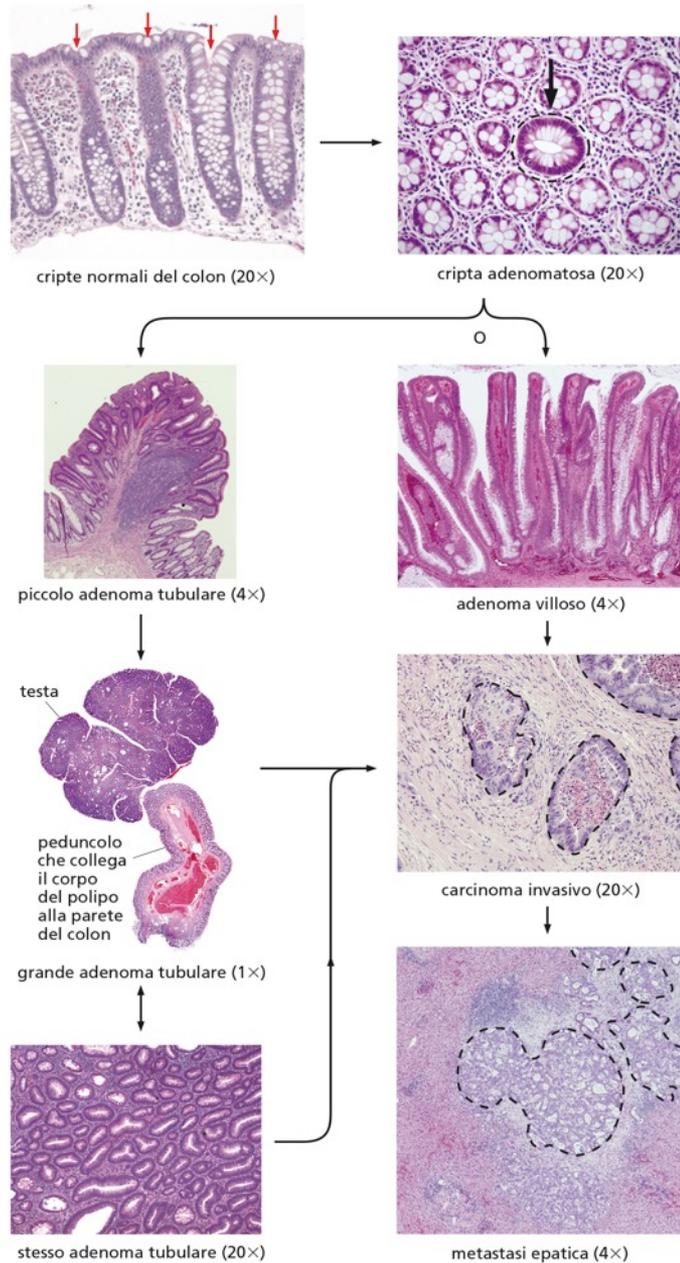
# Progressione tumorale



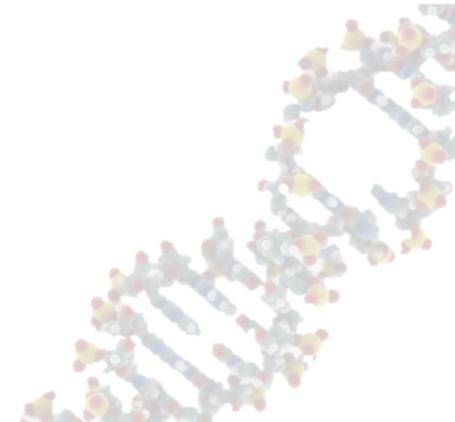
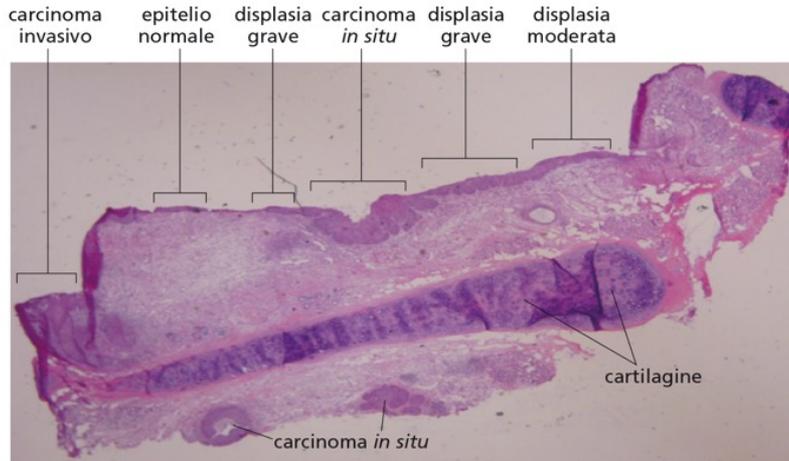
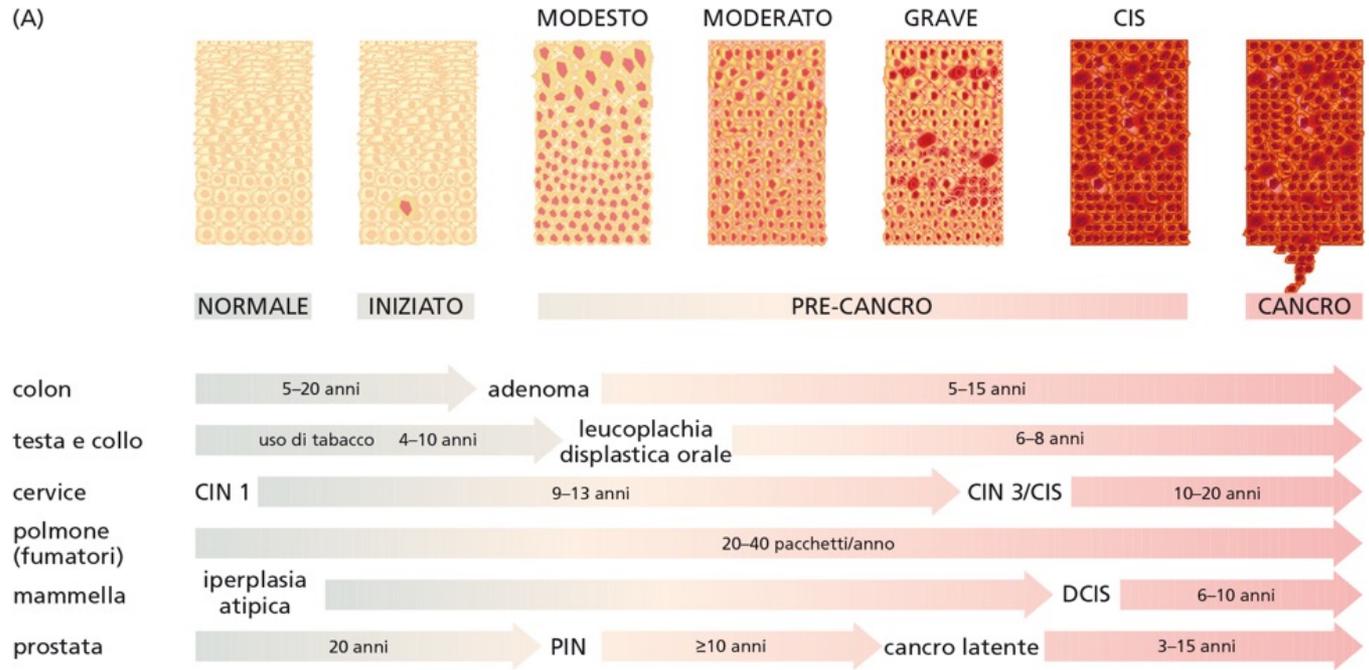
# Tappe del cancro nei tessuti

## Colon normale

Alterazioni  
istopatologiche  
nel colon



# Tappe del cancro nei tessuti

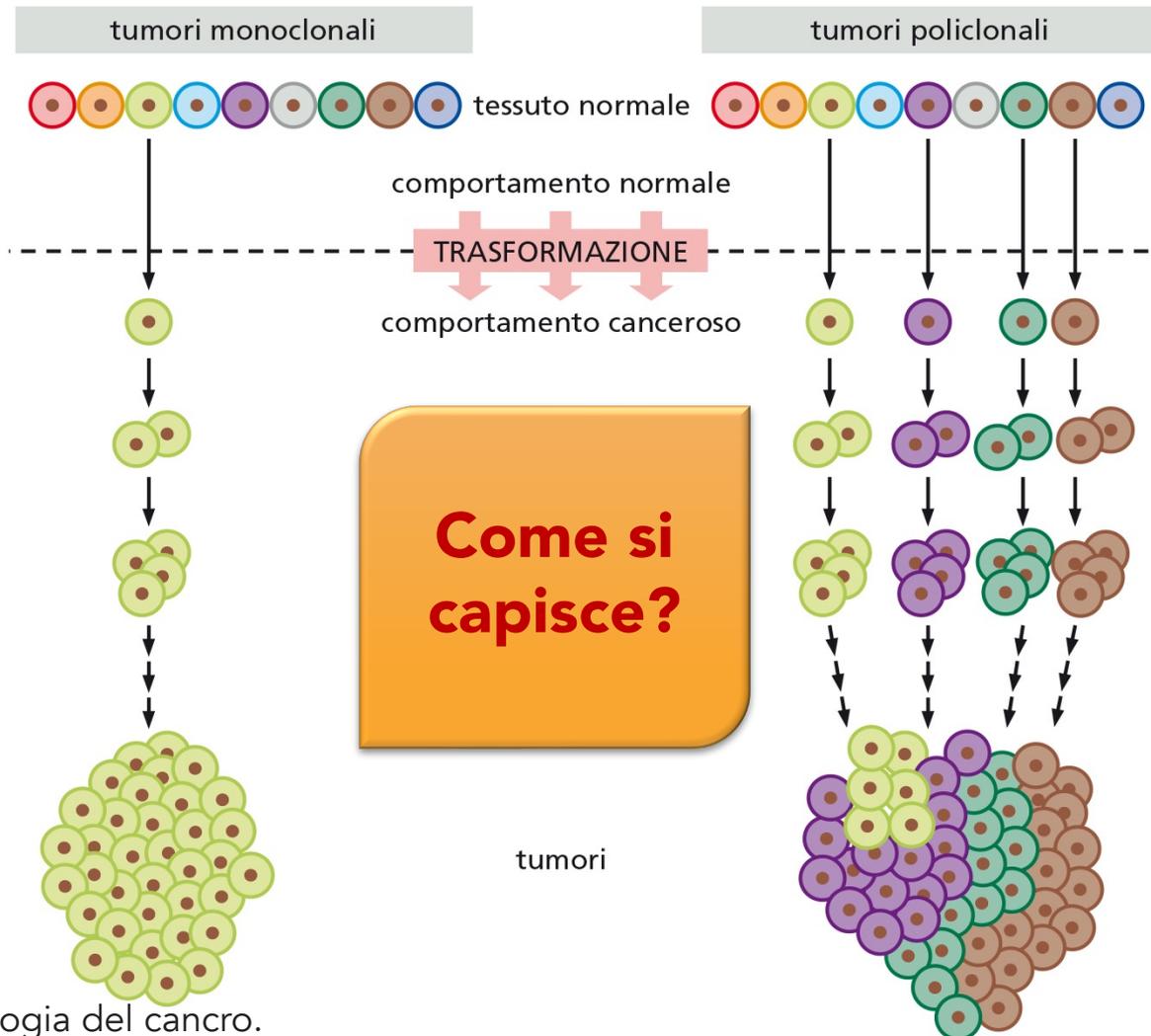




DA DOVE HA ORIGINE  
UN TUMORE?

# Origine del tumore: monoclonale o policlonale?

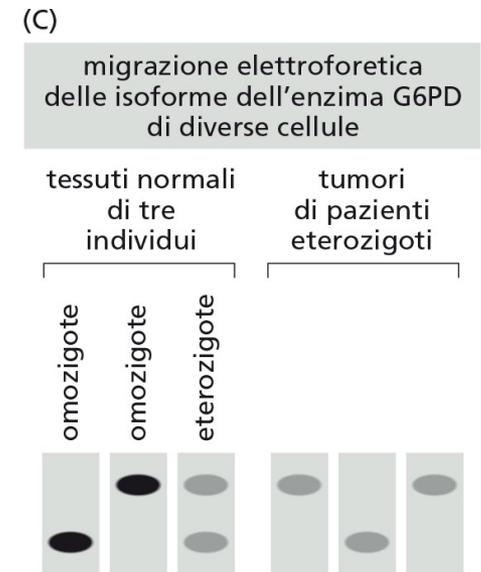
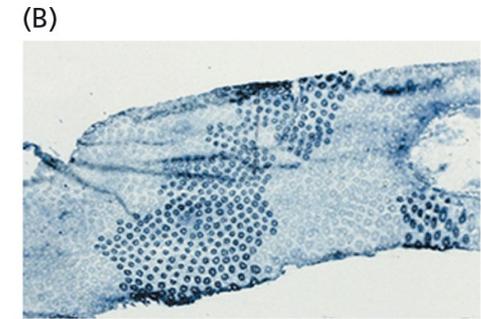
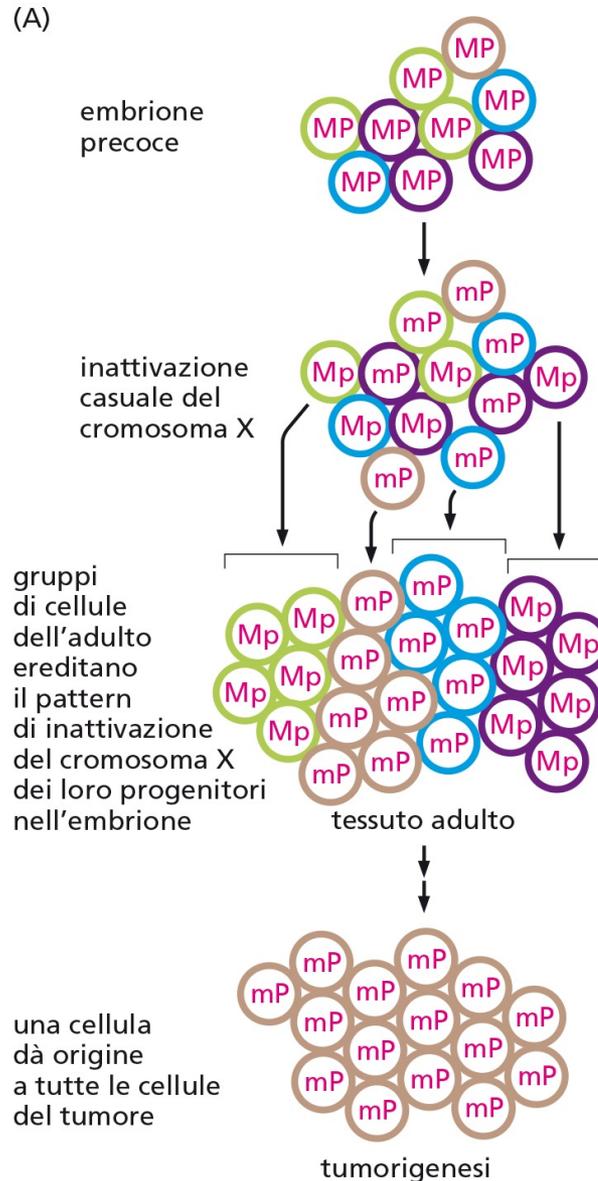
Il tumore origina da una cellula progenitrice modificata o da tante cellule normali che subiscono la stessa alterazione?



# Come si capisce?

# Origine del tumore: monoclonale o policlonale?

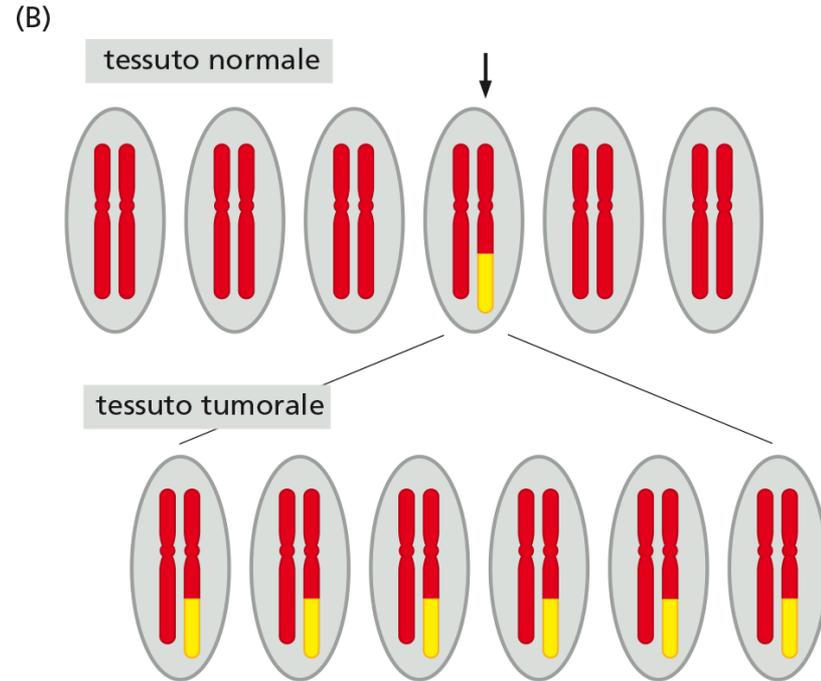
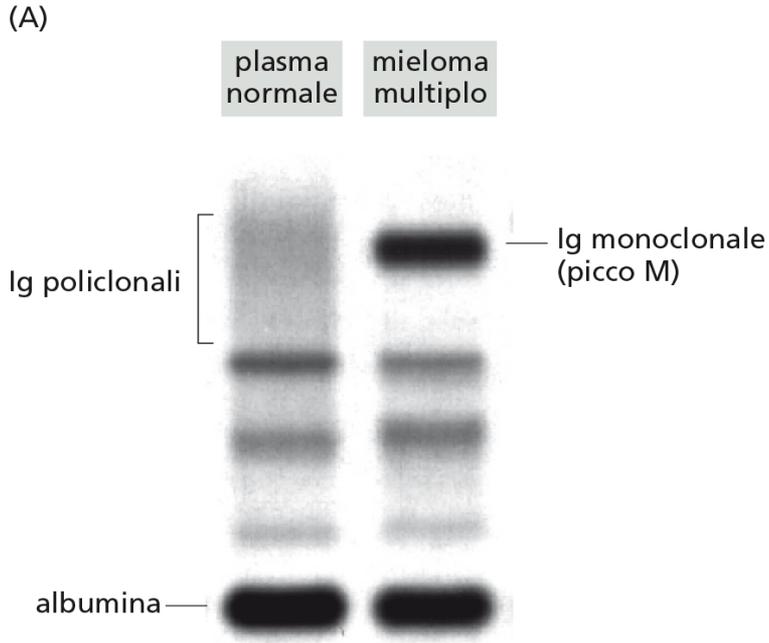
Profilo di inattivazione del X in casi di leiomiomi.  
 M: X chromosome from the mother  
 P: X chromosome from the father



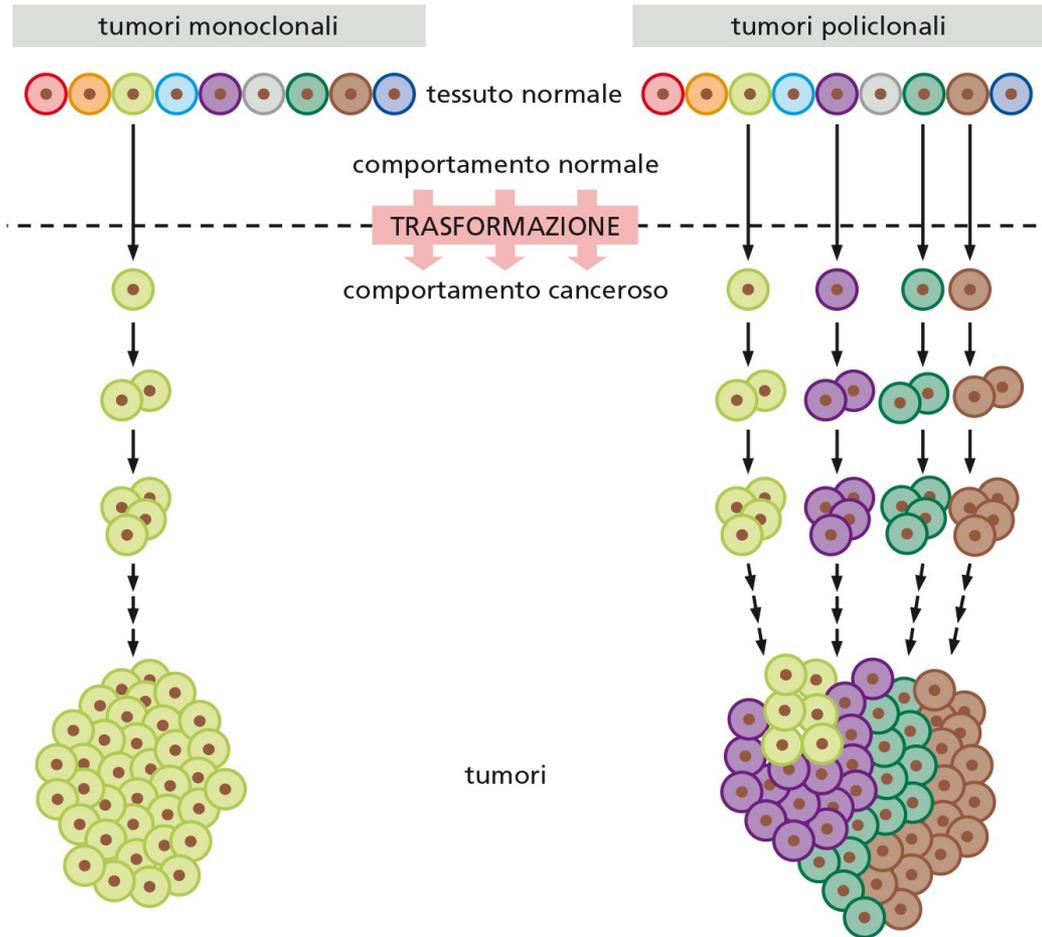
**Come si capisce?**

# Origine del tumore: monoclonale o policlonale?

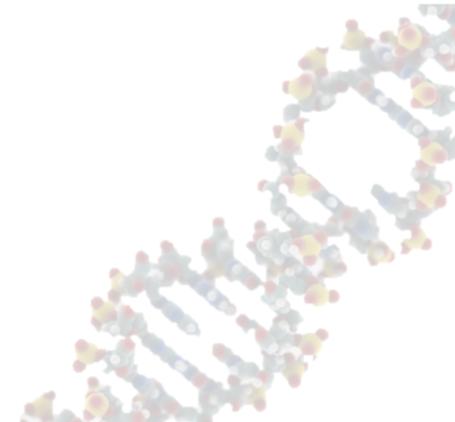
- A) Produzione di immunoglobuline nei mielomi
- B) Analisi cariotipica di cellule cancerose con particolari aberrazioni cromosomiche



# Origine del tumore: monoclonale o policlonale?



Origine monoclonale largamente accettata per la stragrande maggioranza dei tumori umani, anche se l'eterogeneità genetica che caratterizza le cellule tumorali rende difficile le analisi





IL CANCRO È UNA  
MALATTIA GENETICA?

# Incidenza dei tumori in diverse popolazioni

Alcuni tumori hanno la stessa incidenza in tutte le popolazioni, ma per molti non è così



eredità o ambiente?

**TABELLA 2.5**  
Variazione geografica del tasso di incidenza e di mortalità per cancro

**Paesi che mostrano la più alta e più bassa incidenza di determinati tipi di cancro<sup>a</sup>**

Sito anatomico del cancro	Paese a maggior rischio	Paese a minor rischio	Rischio relativo H/L <sup>b</sup>
Cute (melanoma)	Australia (Queensland)	Giappone	155
Labbra	Canada (Terranova)	Giappone	151
Rinofaringe	Hong Kong	Regno Unito	100
Prostata	Stati Uniti (afroamericani)	Cina	70
Fegato	Cina (Shanghai)	Canada (Nuova Scozia)	49
Pene	Brasile	Israele (popolazione ashkenazita)	42
Cervice uterina	Brasile	Israele (popolazione non ebraica)	28
Stomaco	Giappone	Kuwait	22
Polmone	Stati Uniti (Louisiana, afroamericani)	India (Madras)	19
Pancreas	Stati Uniti (Los Angeles, coreani-americani)	India	11
Ovaio	Nuova Zelanda (polinesiani)	Kuwait	8

**Aree geografiche che mostrano il più alto e il più basso tasso di mortalità per specifici tipi di cancro<sup>c</sup>**

Sito anatomico del cancro	Area a maggior rischio	Area a minor rischio	Rischio relativo H/L <sup>b</sup>
Polmone, maschi	Europa orientale	Africa occidentale	33
Esofago	Africa meridionale	Africa occidentale	16
Colon, maschi	Australia, Nuova Zelanda	Africa centrale	15
Mammella, femmine	Nord Europa	Cina	6

<sup>a</sup> Vedi C. Muir, J. Waterhouse, T. Mack et al., (a cura di), *Cancer Incidence in Five Continents*, vol. 5. Lione: IARC, Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro, 1987. Tratto da V.T. De Vita, S. Hellman e S.A. Rosenberg, *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott, 1993.

<sup>b</sup> Rischio relativo: tasso di incidenza o mortalità corretto per età nell'area geografica a più alta incidenza o mortalità (H) diviso per il tasso di incidenza o mortalità corretto per età nell'area geografica a più bassa incidenza o mortalità (L). Questi numeri si riferiscono ai tassi corretti per età, per esempio, al rischio relativo di un soggetto di 60 anni di morire per un tipo specifico di tumore in un paese, rispetto a quello di un sessantenne di in un altro paese.

<sup>c</sup> Si veda P. Pisani, D.M. Parkin, F. Bray e J. Ferlay, *Int. J. Cancer* 83: 18-29, 1999. Tale indagine ha diviso la popolazione umana in 23 aree geografiche e analizzato i tassi di mortalità relativa per i vari tipi di cancro in ogni area.

# Incidenza dei tumori in diverse popolazioni

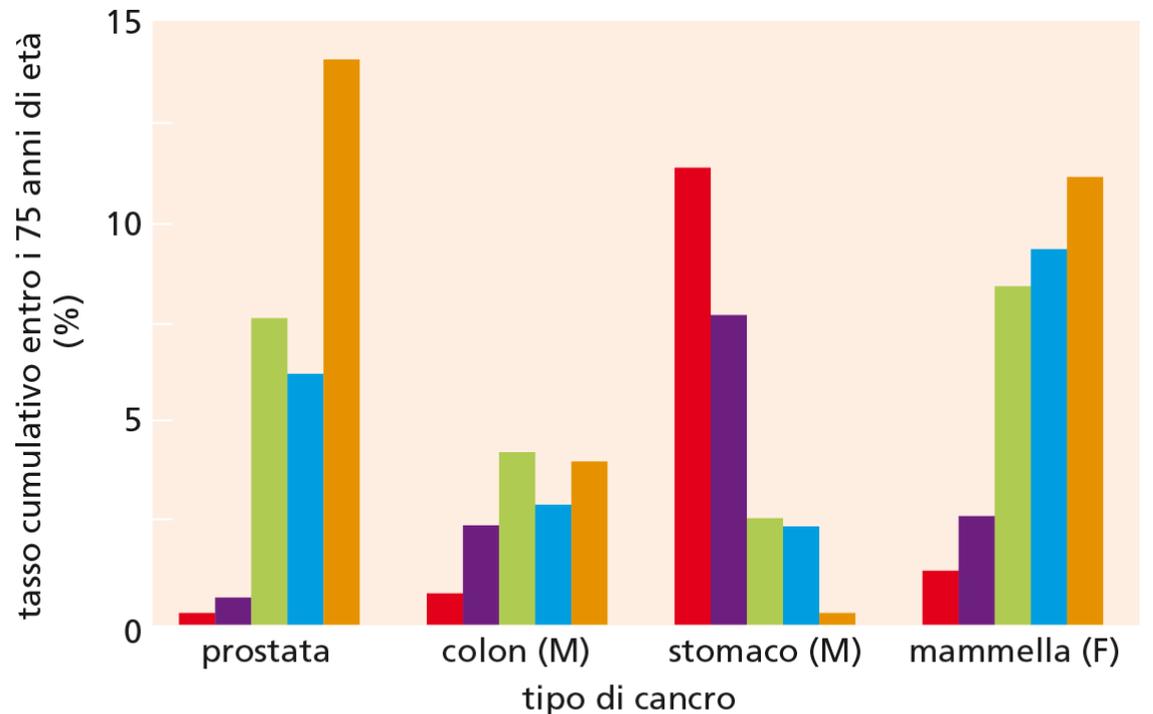
Incidenza tumori in Giappone e alle Hawaii. Dopo una generazione gli immigrati giapponesi alle Hawaii acquisirono un'incidenza di cancro pari a quella della popolazione residente



Effetto dell' Ambiente



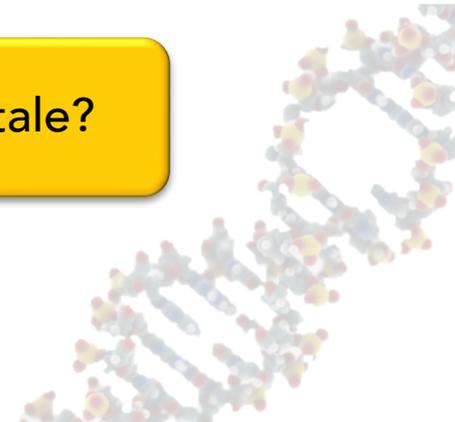
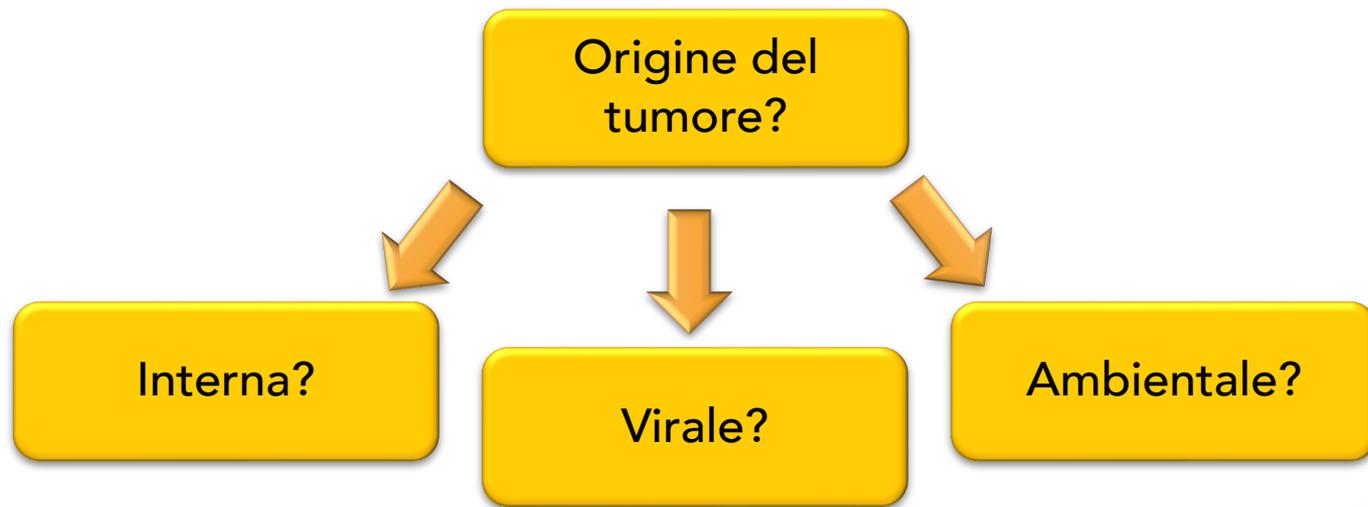
Lo stile di vita determina le variazioni geografiche dell'incidenza di cancro



- Osaka 1970-1971
- Osaka 1988-1992
- hawaiani di origine giapponese 1988-1992
- hawaiani di origine caucasica 1968-1972
- hawaiani di origine caucasica 1988-1992

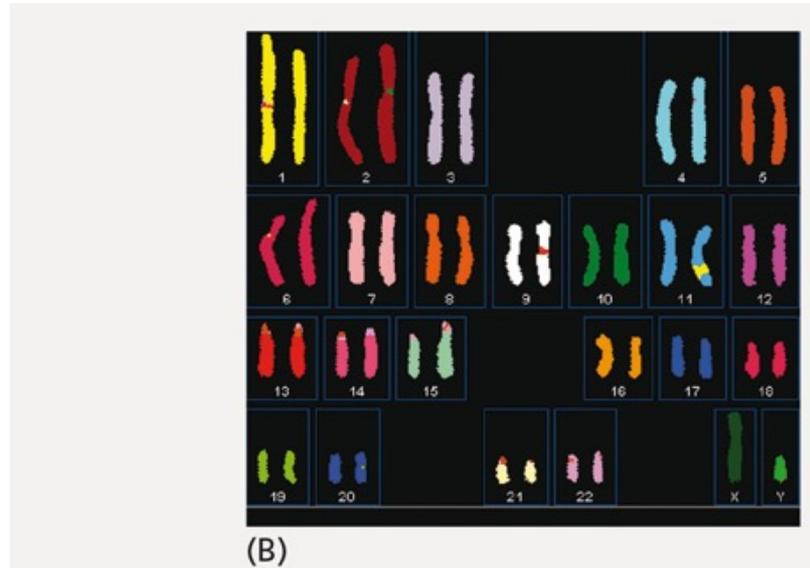
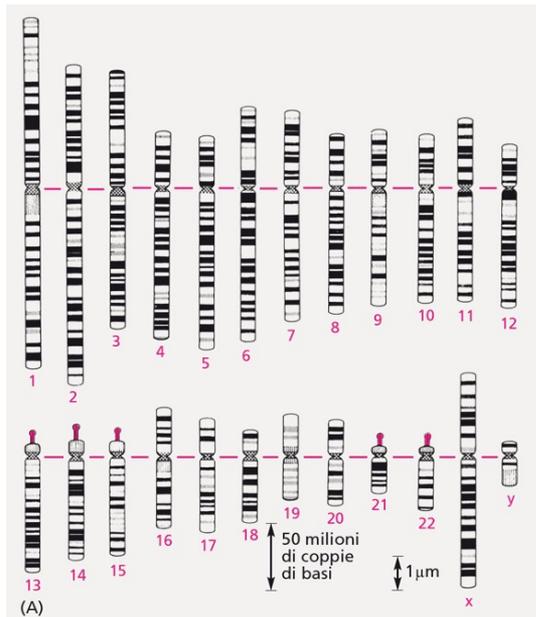
# Origine dei tumori

- Inizio XX secolo: agenti fisici o chimici possono indurre il cancro (raggi X, tabacco, catrami di carbone, cloruro di vinile, benzene, radio, arsenico, amianto, ...):
  - K. Yamagiwa, 1915: applicazione ripetuta di catrame di carbone alle orecchie dei conigli induce carcinomi cutanei
- Inizio XX secolo: virus possono indurre cancro: malattia infettiva?
  - P. Rouse, 1911: virus produce sarcomi nei polli

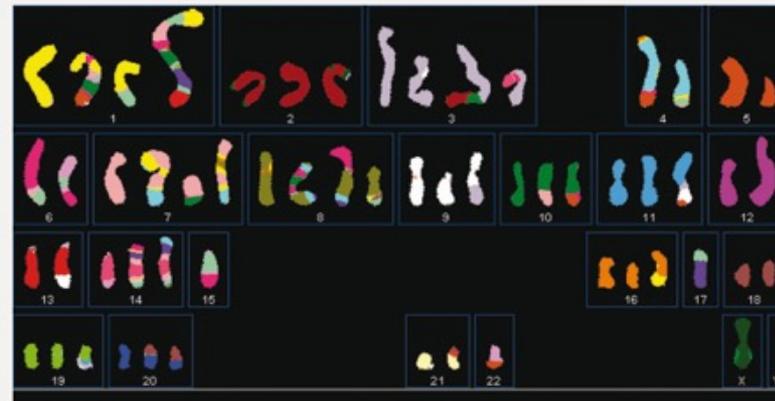


# Le cellule tumorali hanno un cariotipo anomalo

1892: esame dei cromosomi al microscopio ottico rivela aberrazioni numeriche e strutturali nelle cellule tumorali



Normal cell

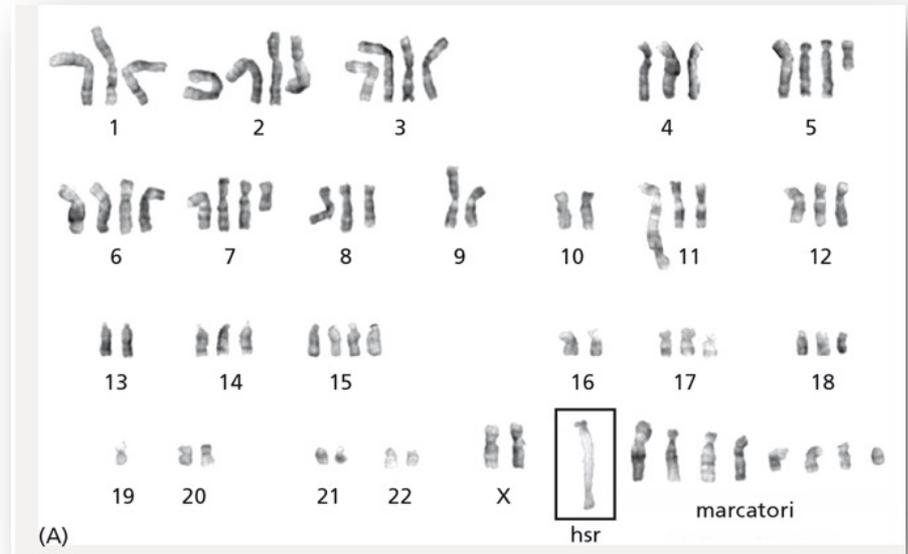
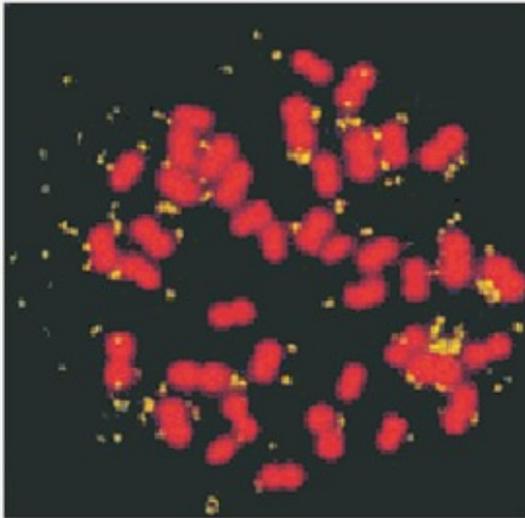


Cancer cell  
(pancreas)

1914: T. Boveri ipotizza che geni alterati causano cancro

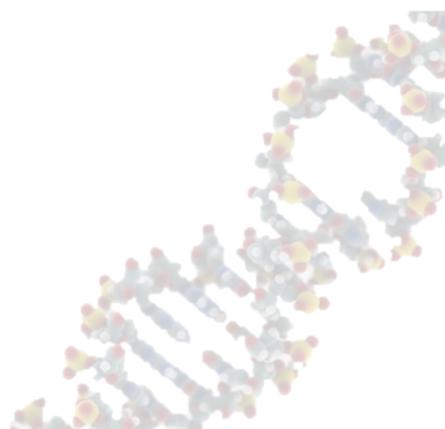
# Le cellule tumorali hanno un cariotipo anomalo

HSR (Homogeneously Staining Region)



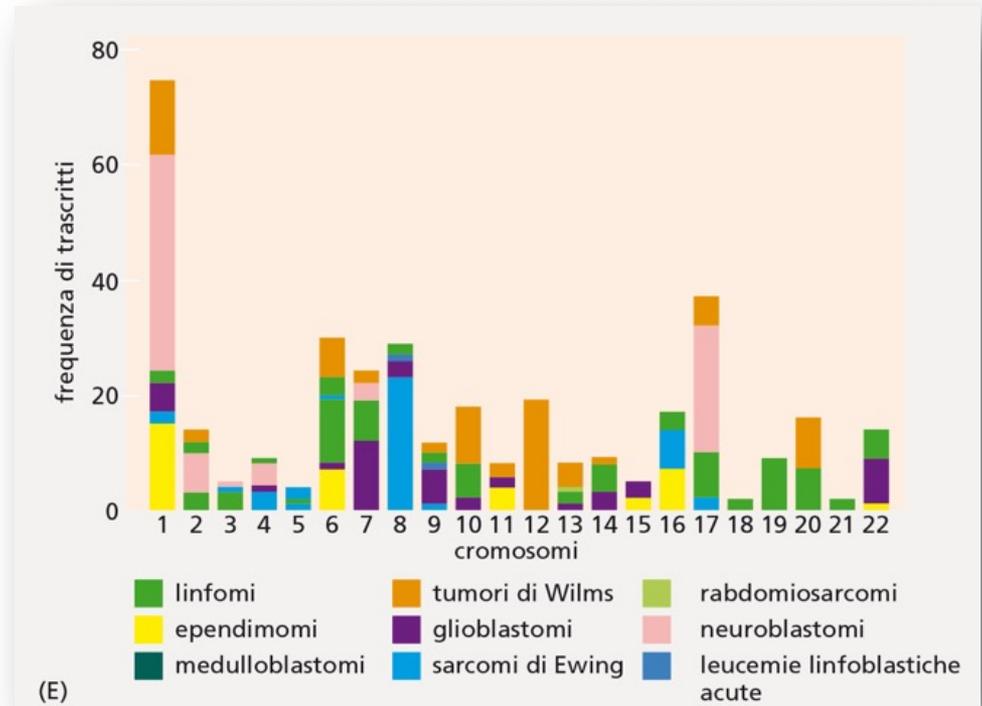
Cromosomi DM (Double minutes)

Aumento del numero di copie di segmenti cromosomici e amplificazione genica



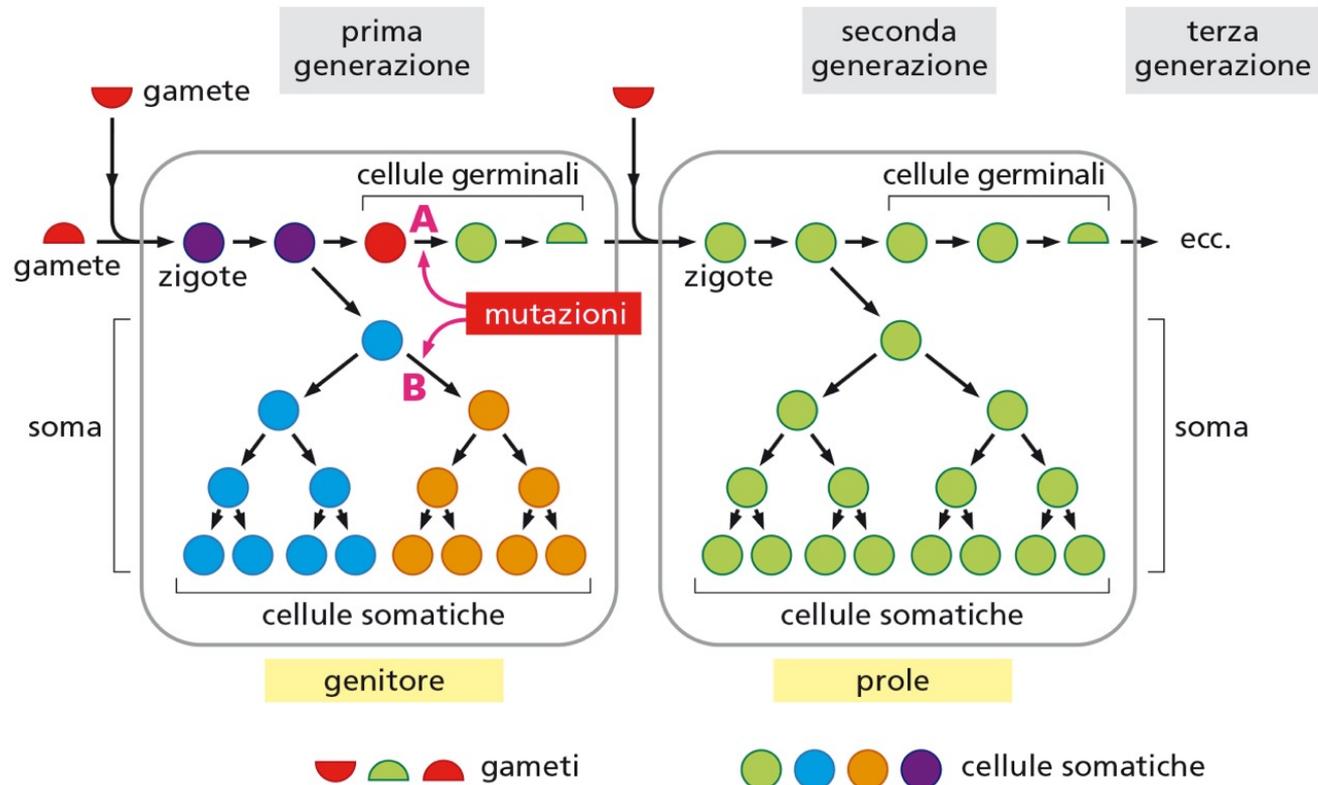
# Le cellule tumorali hanno un cariotipo anomalo

Profili di espressione genica dei 22 autosomi di 9 diversi tumori pediatrici



Amplificazioni e delezioni di particolari geni sono associate a specifici tipi di tumore. Specifici tumori hanno caratteristiche genetiche peculiari, ma ci sono anche mutazioni comuni nelle cellule tumorali

# Mutazioni somatiche e germinali



Mutazioni somatiche hanno un ruolo fondamentale nel processo di cancerogenesi.

Cellule che derivano da cellula progenitrice mutata costituiscono un clone.

# Origine dei tumori

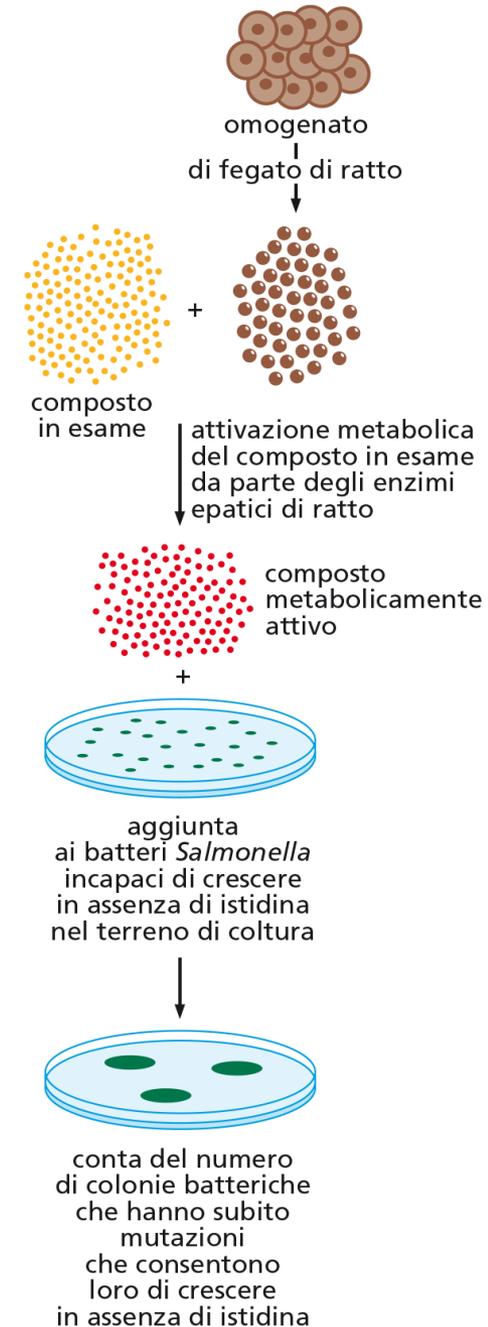
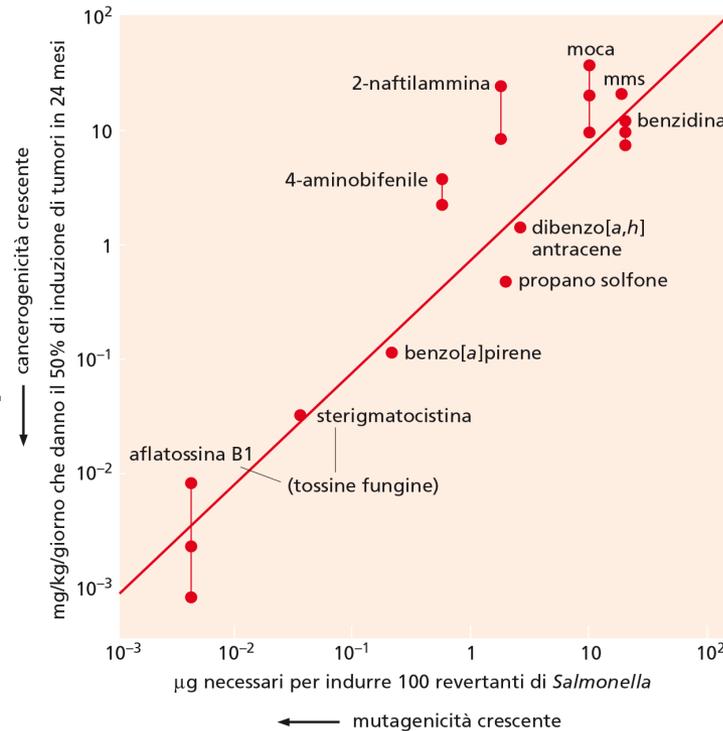
I cancerogeni fisici e chimici agiscono come mutageni

Test di Ames, 1975:

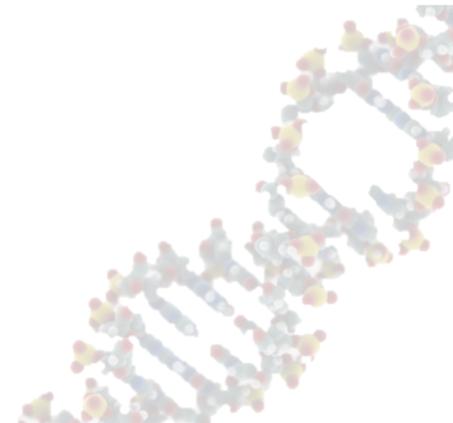
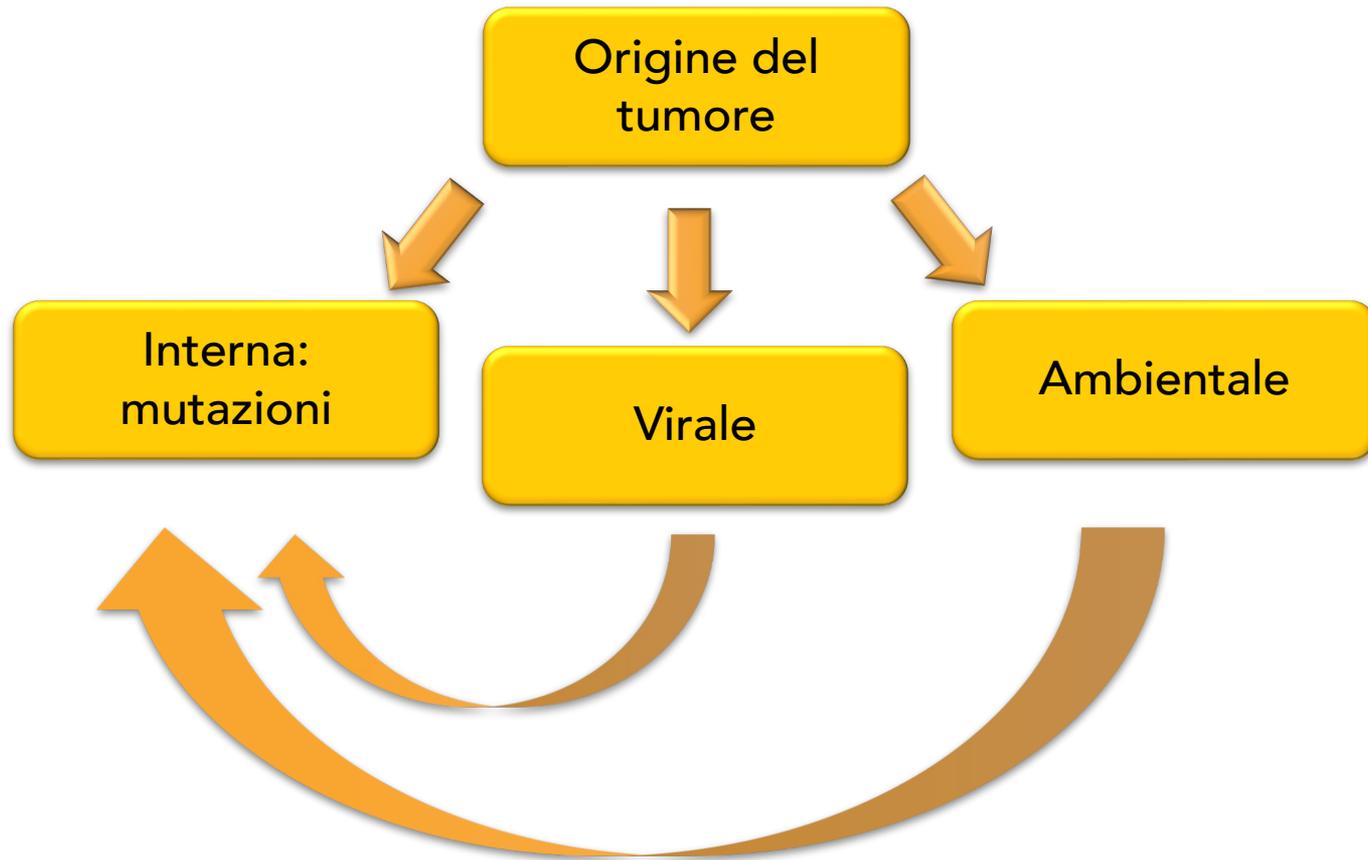
Sostanze applicate a un ceppo mutante di *Salmonella auxotrofo* per istidina. Misura retromutazioni come comparsa di colonie His+

Correlazione tra potere cancerogeno e potere mutageno

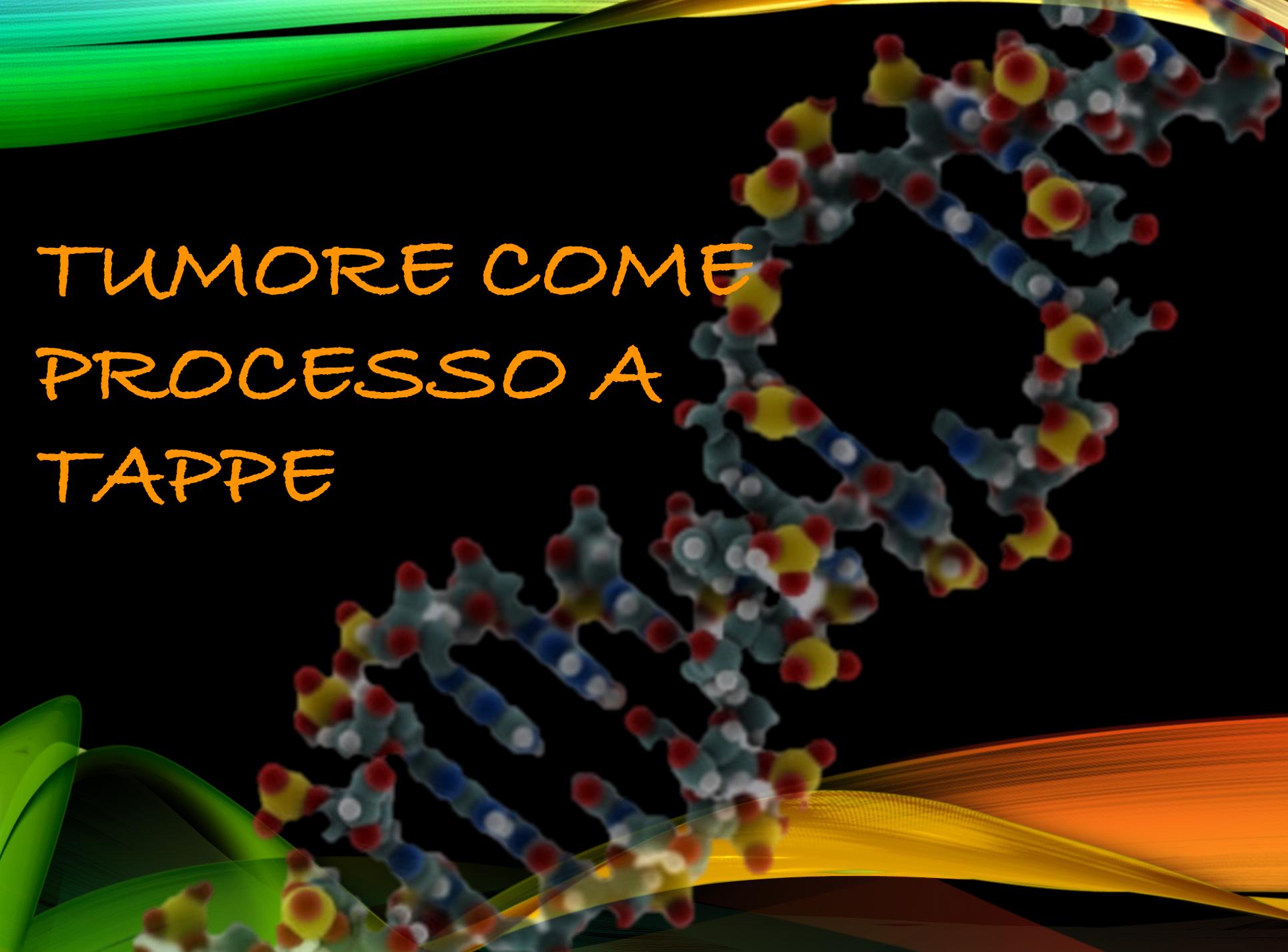
N.B.: tutti i mutageni sono Potenzialmente cancerogeni ma non tutti i cancerogeni sono mutageni



# Origine dei tumori

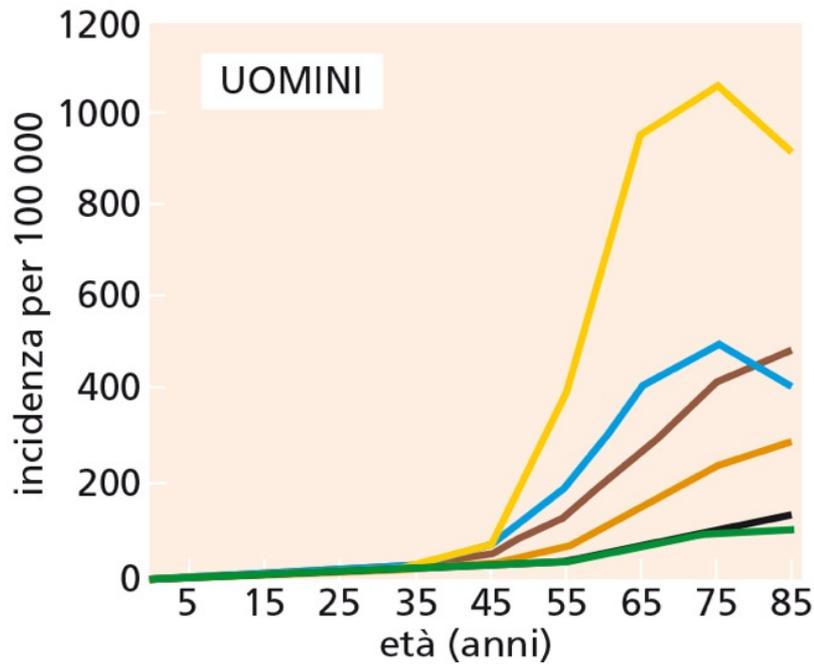


# TUMORE COME PROCESSO A TAPPE

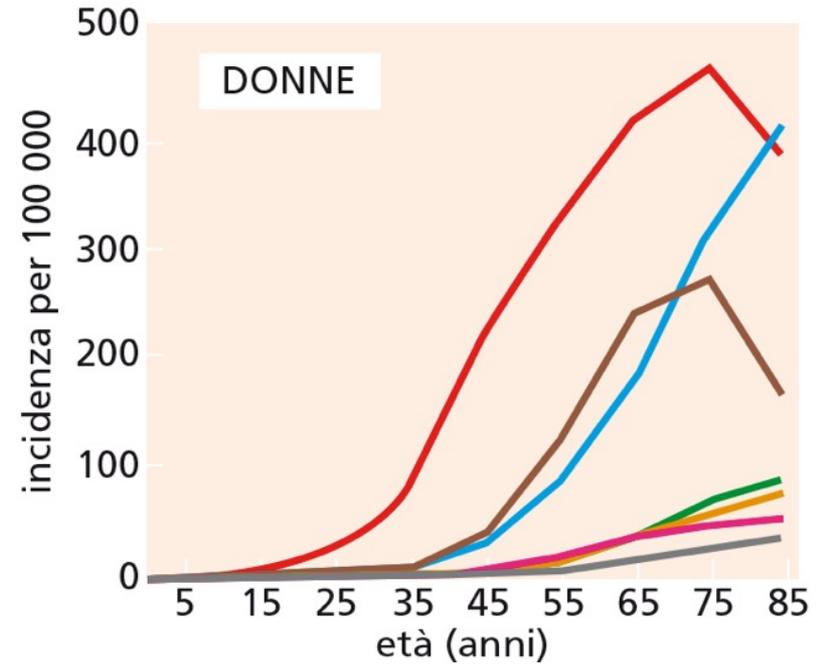


# Cancro e età

Incidenza aumenta in funzione dell'età



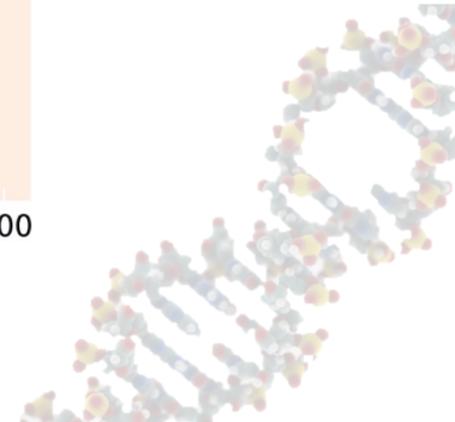
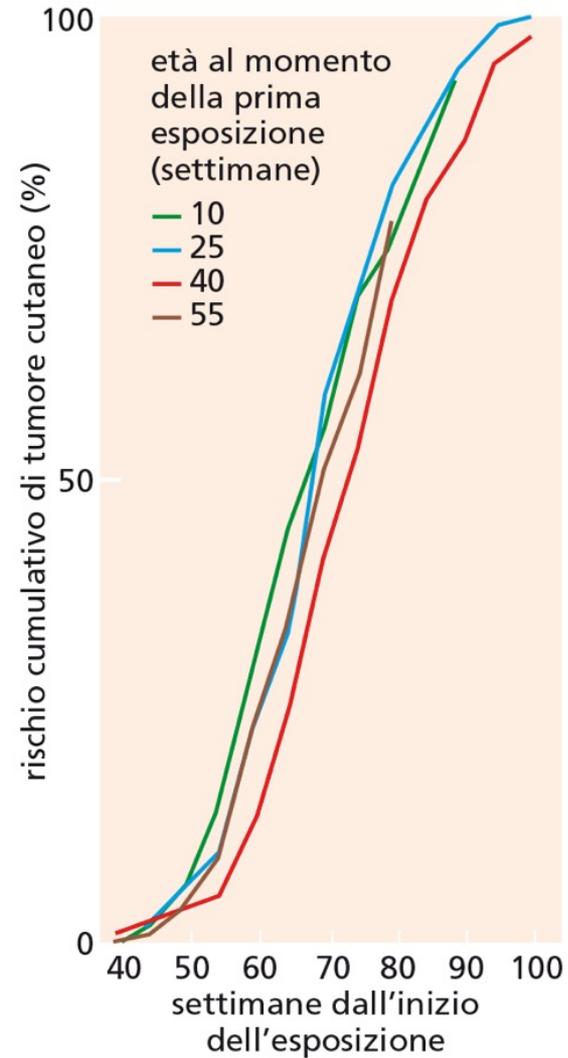
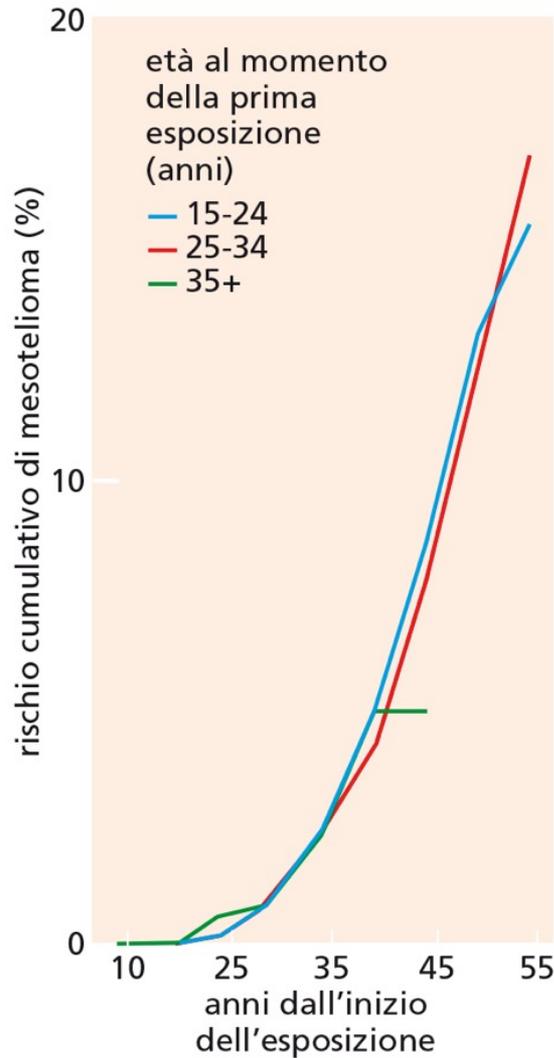
- prostata
- bronchi/polmone
- vescica
- colon/retto
- stomaco
- pancreas



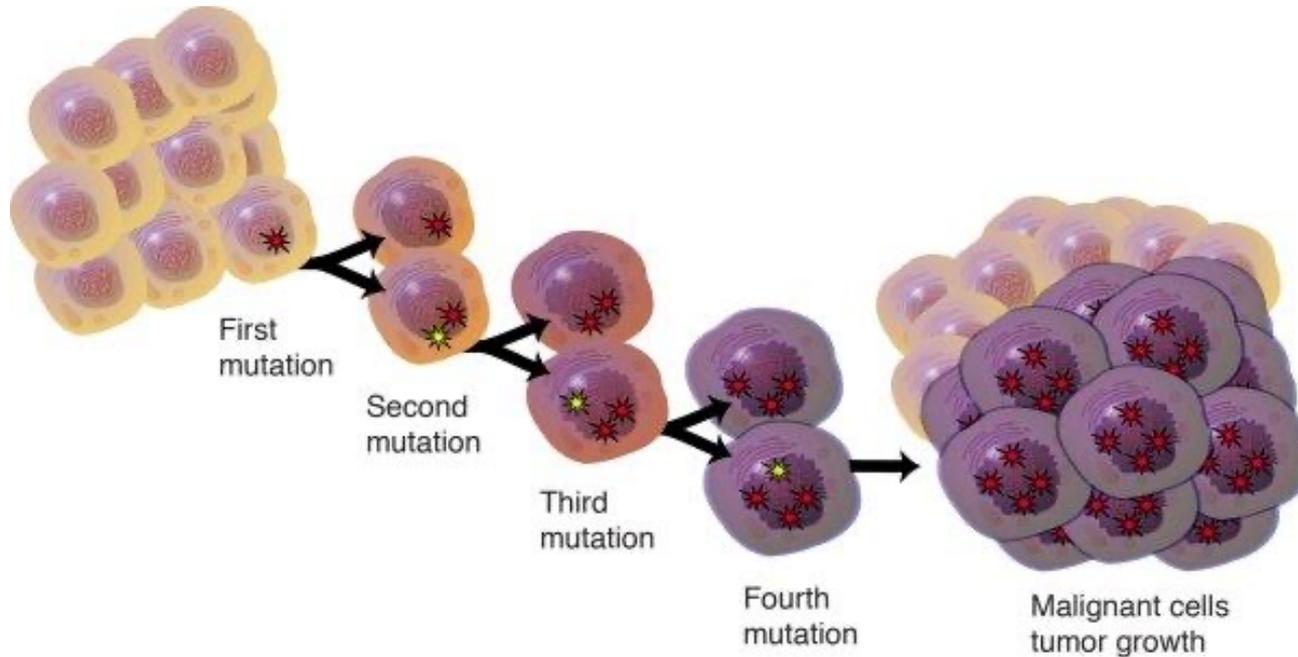
- mammella
- bronchi/polmone
- vescica
- utero
- colon/retto
- pancreas
- ovaio

# Cancro nel tempo

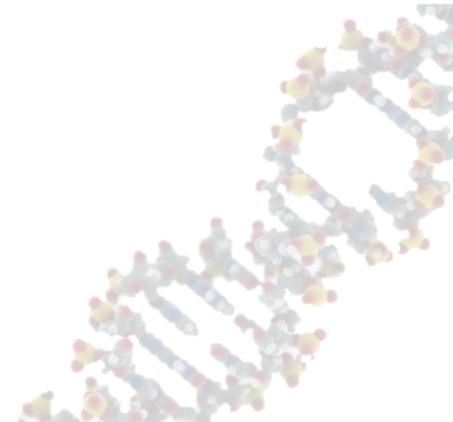
## Esposizione ai cancerogeni e cancro



# Una mutazione non è sufficiente per la cancerogenesi

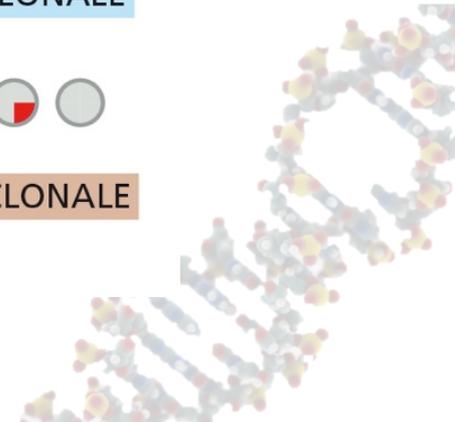
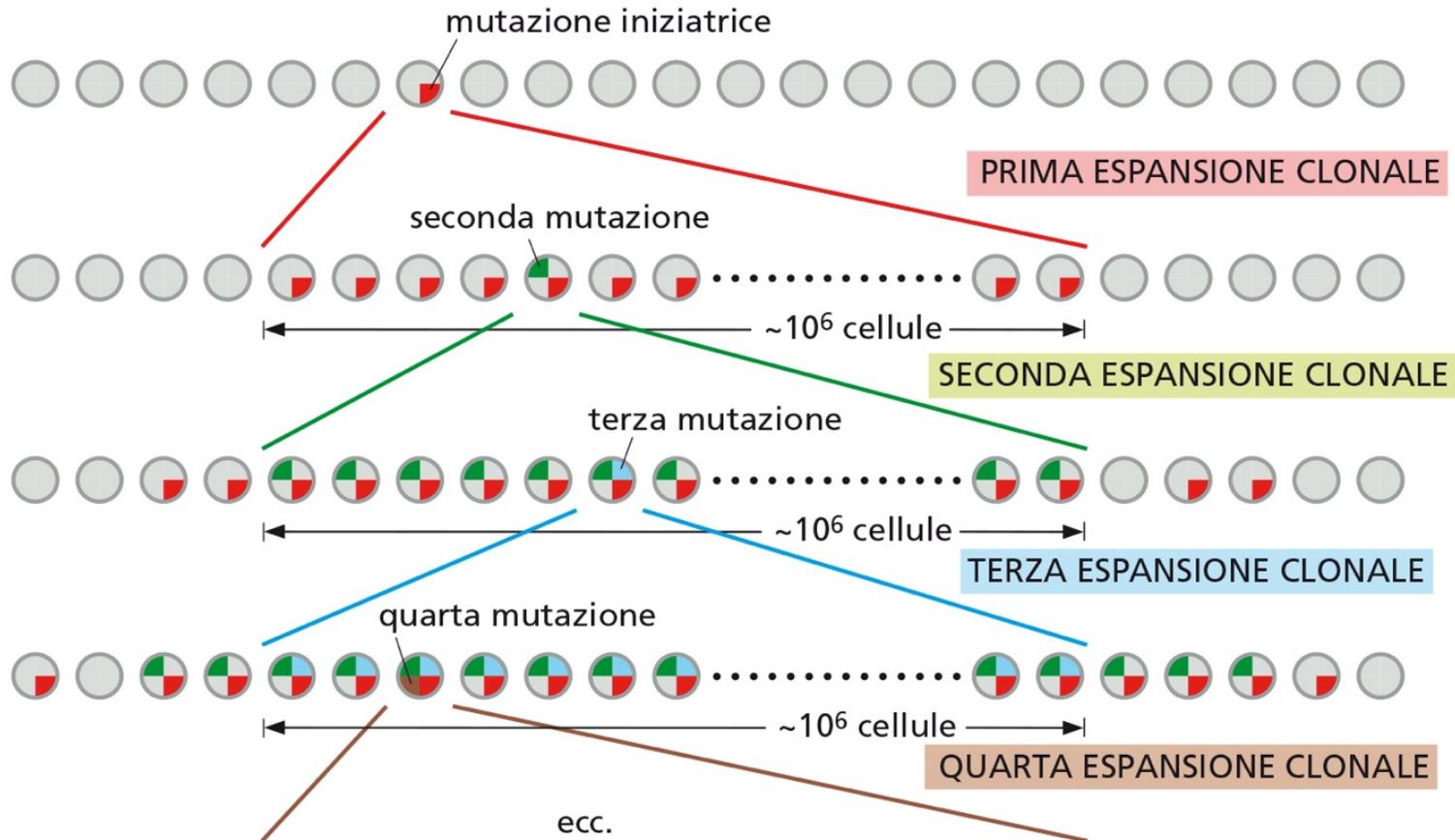


La cancerogenesi è un processo a tappe



# Una mutazione non è sufficiente per la cancerogenesi

Evoluzione darwiniana nei tumori



# Mutazioni e tumori

