

Biologia dei tumori

Definizioni

Il termine neoplasia significa «nuova crescita». Il termine tumore, originariamente riferito al gonfiore dell'infiammazione, è attualmente usato come sinonimo di neoplasia. L'oncologia è lo studio dei tumori o neoplasie.

Negli anni '50 l'oncologo inglese Willis ha definito la neoplasia come una massa abnorme di tessuto la cui crescita supera in modo sordinato quella dei tessuti normali e progredisce nello stesso modo eccessivo anche dopo la cessazione degli stimoli che ne hanno causato l'insorgenza.

In epoca moderna una neoplasia è definita come una patologia della crescita cellulare su base genetica iniziata da mutazioni.

La persistenza dei tumori, deriva da alterazioni genetiche che vengono trasmesse alla progenie delle cellule tumorali. Queste modificazioni permettono l'eccessiva e sregolata proliferazione cellulare che diventa autonoma dagli stimoli di crescita.

CLASSIFICAZIONE DEI TUMORI

Tutti i tumori possono essere classificati in tumori benigni o maligni

Tumori benigni: rimangono localizzati nel sito di origine e possono essere rimossi chirurgicamente. Sono denominati aggiungendo il suffisso -oma al tipo di cellule da cui derivano, es: fibroma, condroma, osteoma.

I tumori epiteliali benigni includono gli adenomi che derivano da tessuti ghiandolari. Le neoplasie epiteliali benigne che formano proiezioni sulle superfici sono denominate papillomi.

Tumori maligni: possono invadere e distruggere le strutture adiacenti e colonizzare siti lontani (metastatizzare). I tumori maligni che derivano da tessuti mesenchimali sono denominati sarcomi mentre quelli che colpiscono le cellule di origine ematopoietica sono definiti leucemie e linfomi. Le neoplasie delle cellule epiteliali sono definite carcinomi.

Nomenclatura dei tumori

Tabella 5.1 Nomenclatura dei tumori

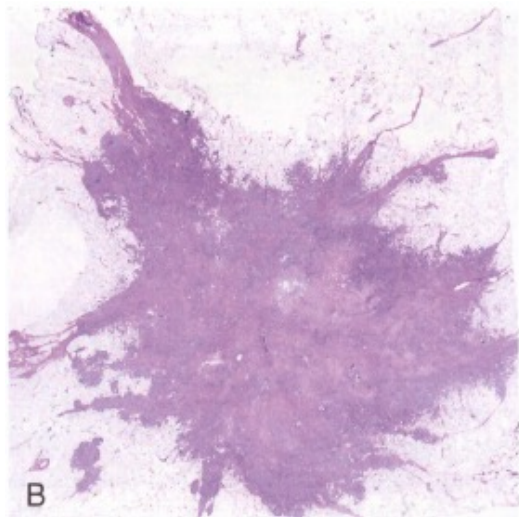
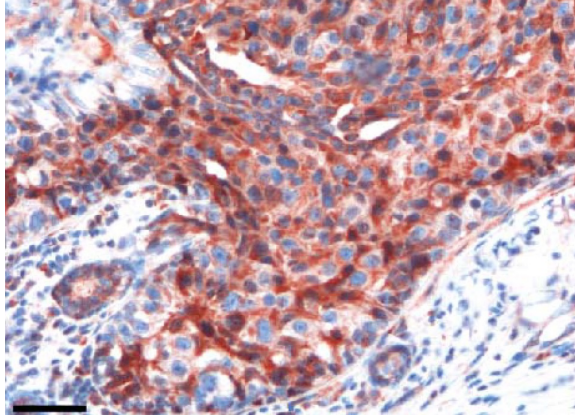
Tessuto di origine	Benigno	Maligno
Costituiti da un solo tipo di cellule parenchimali		
Tessuto connettivo e derivati	Fibroma Lipoma Condroma Osteoma	Fibrosarcoma Liposarcoma Condrosarcoma Osteosarcoma
Endotelio e tessuti correlati		
Vasi sanguigni	Emangioma	Angiosarcoma
Vasi linfatici	Linfangioma	Linfangiosarcoma
Mesotelio		Mesotelioma
Meningi	Meningioma	Meningioma invasivo
Cellule ematiche e cellule correlate		
Cellule ematopoietiche		Leucemie
Tessuto linfoide		Linfomi
Muscolo		
Liscio	Leiomioma	Leiomiomasarcoma
Striato	Rabdomioma	Rabdomiosarcoma
Tumori di origine epiteliale		
Squamosi stratificati	Papilloma squamocellulare	Carcinoma epidermoide o squamocellulare
Cellule basali di cute e annessi cutanei		Basalioma
Rivestimento epiteliale di dotti e ghiandole	Adenoma Papilloma Cistoadenoma	Adenocarcinoma Carcinoma papillare Cistoadenocarcinoma
Vie respiratorie	Adenoma bronchiale	Carcinoma broncogeno
Epitelio renale	Adenoma tubulare renale	Carcinoma del rene
Cellule epatiche	Adenoma epatocellulare	Carcinoma epatocellulare
Epitelio delle vie urinarie (di transizione)	Papilloma uroteliale	Carcinoma uroteliale
Epitelio placentare	Mole idatiforme	Coriocarcinoma
Epitelio testicolare (cellule germinali)		Seminoma Carcinoma embrionale

Caratteristiche dei tumori benigni e maligni

In generale i tumori benigni sono ben differenziati e cioè somigliano dal punto di vista morfologico e funzionale alle cellule normali da cui derivano. Nei tumori benigni ben differenziati le mitosi sono poco numerose e hanno una configurazione normale.

I tumori maligni variano da forme ben differenziate a forme indifferenziate. La mancanza di differenziamento è definita anaplasia. Alcuni adenocarcinomi ben differenziati della tiroide formano follicoli di aspetto normale. Altri tumori maligni sono altamente anaplastici e cioè non mostrano segni di differenziamento.

Invasione



Carcinoma invasivo della
mammella

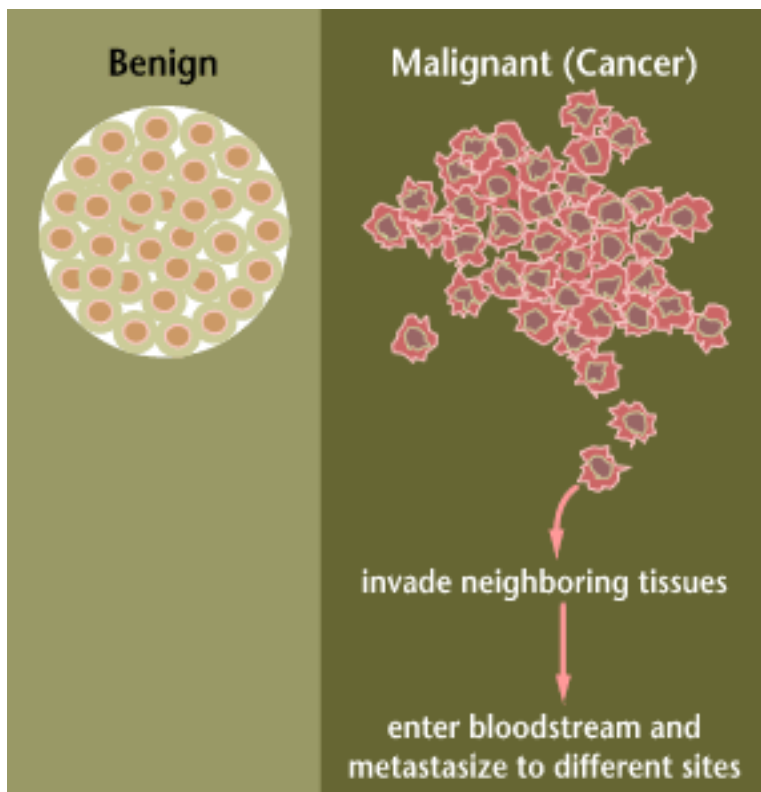
Lo sviluppo dei tumori maligni è associato a progressiva invasione e distruzione del tessuto circostante. Quasi tutti i tumori benigni crescono come masse compatte e espansive che rimangono circoscritte alla sede d'origine e non hanno la capacità di invadere i tessuti o metastatizzare a distanza.

I tumori benigni crescono lentamente e sviluppano un involucro di tessuto connettivo chiamato pseudocapsula. L'incapsulamento rende il tumore un elemento separato, asportabile chirurgicamente.

I tumori maligni generalmente non sono delimitati da tessuto normale e formano file di cellule tumorali che si infiltrano nelle strutture adiacenti.

Insieme allo sviluppo di metastasi l'invasività è la discriminante più affidabile fra tumori benigni e maligni.

Metastasi



La metastasi è definita come la diffusione di un tumore a siti fisicamente distanti dal tumore primario.

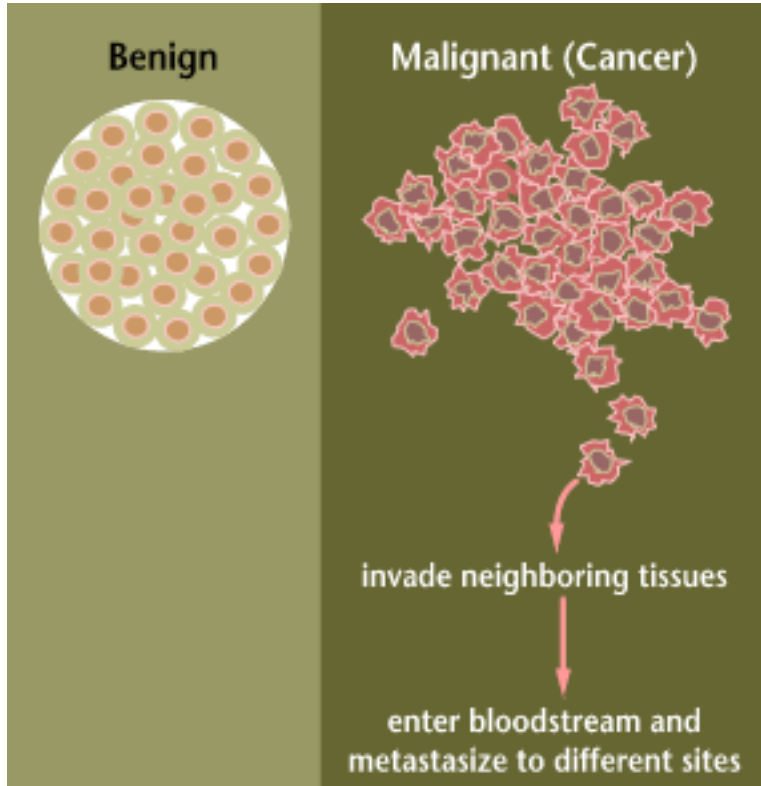
L'invasività dei tumori consente la loro penetrazione nei vasi sanguigni, nel sistema linfatico e nelle cavità corporee.

Tutti i tumori maligni possono causare metastasi.

L'invasività e la metastatizzazione sono proprietà distinte di un tumore.

La disseminazione dei tumori può avvenire attraverso 3 vie:

- 1) Disseminazione diretta nelle cavità del corpo:** Questo avviene quando un tumore riesce a penetrare in cavità del corpo. Per esempio i tumori delle ovaie penetrano nel peritoneo.
- 2) Diffusione linfatica:** il trasporto attraverso i vasi linfatici è la via più frequente di diffusione dei carcinomi. Il tumore diffonde nei vasi linfatici situati ai suoi margini. Per esempio i carcinomi della mammella che normalmente insorgono nel quadrante superiore esterno del seno generalmente diffondono prima ai linfonodi ascellari e poi ai linfonodi infraclaveari e sovraclaveari.



Diffusione ematica: questo tipo di diffusione è tipica dei sarcomi. Solitamente i vasi coinvolti sono le piccole vene. Nell'invasione venosa le cellule tumorali trasportate per via ematica tendono a fermarsi nel primo letto di capillari che incontrano.

Criteria distintivi fra tumori benigni e tumori maligni

	Differenziazione e anaplasia	Tasso di crescita	Invasività locale	Metastasi
Tumore benigno	Cellule differenziate simili alla controparte normale	Lenta	Rimangono localizzati nella sede di origine e generalmente incapsulati	No
Tumore maligno	Ampia varietà di differenziazione delle cellule da ben differenziate a indifferenziate definite anaplastiche. Cellule anaplastiche pleomorfismo.	Rapida. Il tasso di crescita è inversamente correlato al grado di differenziamento	Si accrescono, infiltrando e invadendo i tessuti circostanti	Sono in grado di disseminare in tessuti a distanza

Cambiamenti morfologici delle cellule del cancro

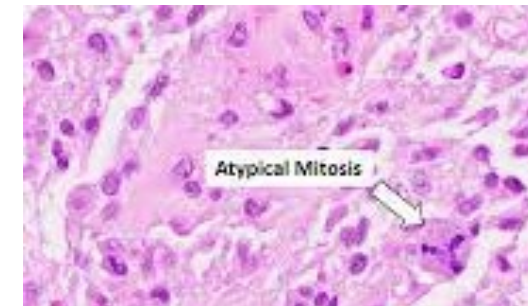
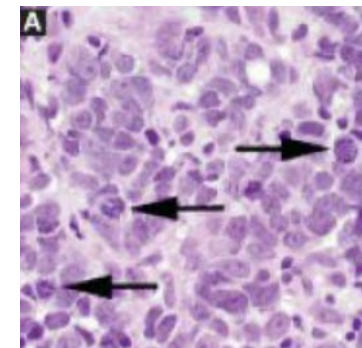
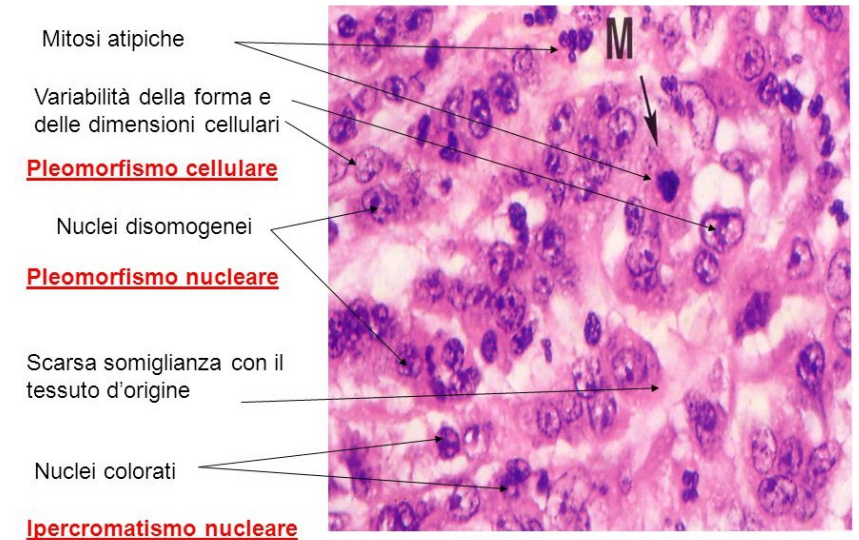
Pleomorfismo: variazione di forma e dimensioni della cellula. Le cellule all'interno di un tumore variano da piccole cellule a cellule giganti.

Anomalie morfologiche nucleari: le cellule del cancro hanno nuclei grandi; il rapporto nucleo/citoplasma è di circa 1:1 rispetto all'1:4-1:6. La forma del nucleo è variabile e la cromatina è condensata e disposta lungo la membrana nucleare.

Mitosi: le cellule tumorali maligne mostrano cellule in mitosi con figure mitotiche atipiche e aberranti.

Perdita della polarità: le cellule anaplastiche mostrano alterazioni nella disposizione fra cellule e rispetto alla membrana basale. Queste crescono in strati o masse non organizzate.

Altri cambiamenti: i tumori che crescono velocemente sviluppano aree di necrosi ischemica.



Cambiamenti morfologici: metaplasia, displasia e carcinoma in situ

La metaplasia, la displasia e il carcinoma in situ rappresentano cambiamenti morfologici cellulari con diverse cause.

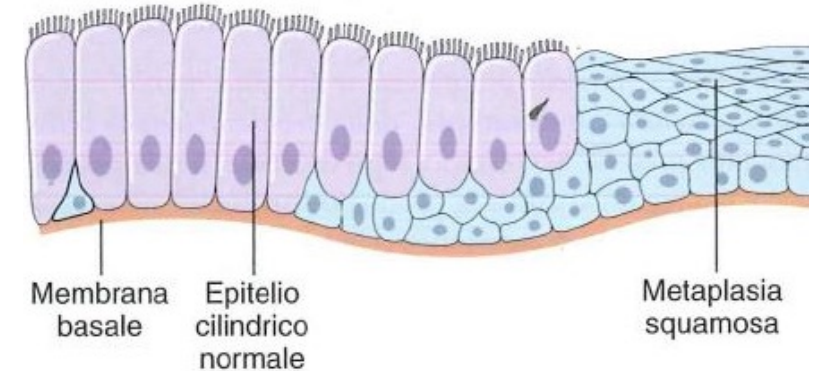
Metaplasia: sostituzione di un tipo cellulare con un altro tipo cellulare. E' un cambiamento reversibile e spesso rappresenta la risposta adattativa, in cui una cellula che è soggetta ad uno stimolo abnorme viene sostituita con un altro tipo di cellula.

La metaplasia epiteliale più comune è da colonnare a squamosa che si verifica per esempio nel tratto respiratorio in risposta ad uno stimolo cronico.

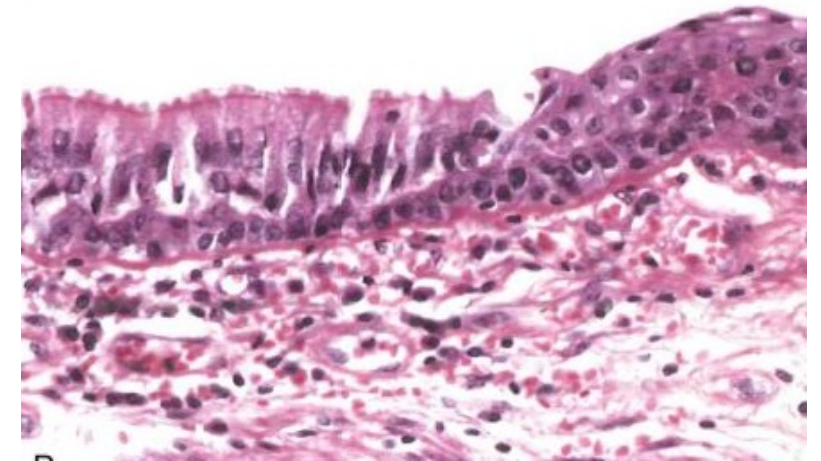
Es: Nel fumatore di sigarette le cellule epiteliali ciliate sono sostituite da cellule epiteliali squamose stratificate.

L'epitelio squamoso stratificato anche se è più resistente allo stress non è in grado di produrre muco e di svolgere la clearance mucociliare.

Lo stress che ha indotto la metaplasia può avviare la trasformazione maligna nell'epitelio metaplasico come si osserva nel carcinoma a cellule squamose che si sviluppa nei fumatori.



A

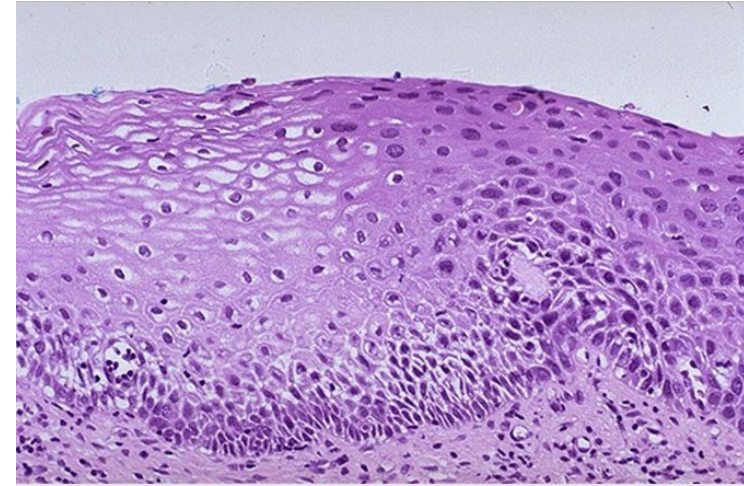
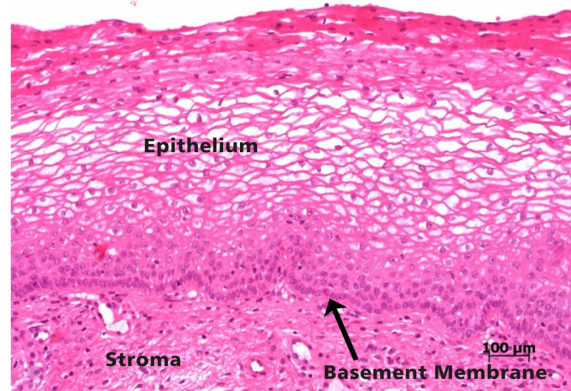


B

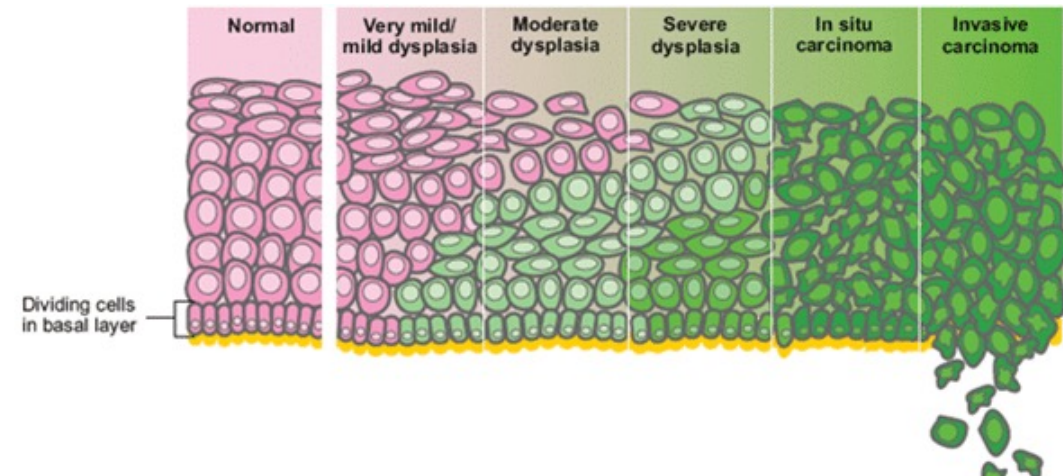
La **displasia** è una crescita disordinata. La displasia è un'alterazione delle cellule di un tessuto nella loro dimensione, forma, disposizione o anche nel numero. Colpisce principalmente le cellule epiteliali e si riconosce sulla base di diversi cambiamenti morfologici. Le cellule displastiche possono mostrare pleiomorfismo e avere un elevato rapporto nucleo/citoplasma. Nell'epitelio squamoso displastico viene persa la progressiva maturazione delle cellule dallo strato basale verso l'aspetto squamoso della superficie.

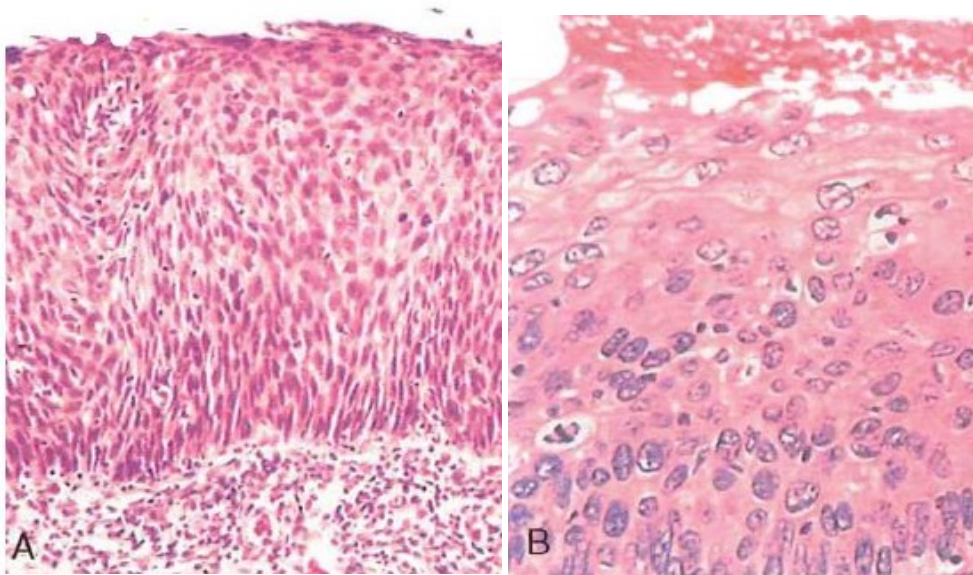
La displasia può essere classificata da moderata a grave a seconda della quantità di cellule che risultano alterate. La displasia sebbene possa rappresentare un precursore del cancro non sempre evolve in esso. Esempi di displasia sono la cheratosi attinica, la displasia bronchiale, del collo dell'utero, dello stomaco e dell'intestino.

Epitelio della cervice uterina normale



Epitelio squamoso della cervice uterina normale a sinistra e displastico a destra.





Carcinoma in situ: quando la displasia è grave e coinvolge l'intero spessore dell'epitelio senza che la lesione penetri nella membrana basale si parla di carcinoma *in situ*. Il carcinoma *in situ* si verifica spesso a livello della cute, della mammella, della vescica e del collo dell'utero cervice. I carcinomi *in situ* presentano tutte le caratteristiche citologiche di malignità e a meno che non siano trattati progrediscono frequentemente in forme invasive.

Aspetti chiave dei tumori (WHO)

- Il cancro è la seconda causa di morte nel mondo ed è stata la causa di morte di circa 10 milioni di persone nel 2020.
- I tumori più comuni colpiscono il seno, il polmone, il colon-retto e la prostata.
- Circa 1/3 delle morti causate da cancro sono dovute all'uso di tabacco, obesità, consumo di alcol, basso consumo di frutta e verdura e vita sedentaria.
- Infezioni virali che causano tumori come l'infezione da virus del papilloma umano (HPV) sono la causa del 30% dei tumori nei paesi a basso e medio reddito.
- Molti tumori possono essere curati se trattati precocemente e in maniera efficace

Le cause più comuni di morte per cancro nel 2020 sono state:

- Polmone (1.80 million deaths);
- Colon e retto (916 000 deaths);
- Fegato (830 000 deaths);
- Stomaco (769 000 deaths);
- Seno (685 000 deaths);

Ogni anno circa 400 000 bambini sviluppano un cancro.

Fattori di rischio per lo sviluppo del cancro

L'uso di tabacco, il consumo di alcol, una dieta insana, vita sedentaria, inquinamento sono fattori di rischio per lo sviluppo del cancro e di malattie non trasmissibili.

Alcune infezioni croniche sono fattori di rischio del cancro. Circa il 13% dei cancri diagnosticati nel 2018 sono da attribuire a infezioni da parte di microbi cancerogeni. Questi includono *Helicobacter pylori*, human papillomavirus (HPV), hepatitis B virus, hepatitis C virus, and Epstein-Barr virus .

L'infezione da parte dei virus dell'epatite B e C aumentano il rischio di sviluppare un tumore del fegato mentre l'infezione da parte del papillomavirus aumenta il rischio di sviluppare un tumore del collo dell'utero. L'infezione da HIV aumenta il rischio di sviluppare un cancro del collo dell'utero di sei-volte e di sviluppare altri cancri quali il sarcoma di Kaposi.

Principali cause di morte nelle diverse regioni del mondo dell'Organizzazione mondiale della Sanità

Lista delle regioni WHO

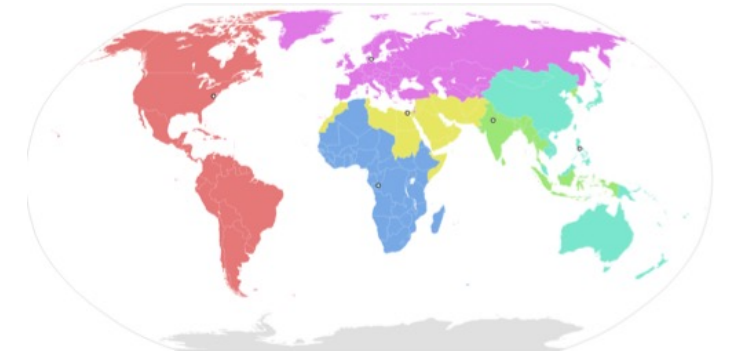


Table 4 | Leading causes of mortality in the different regions of the World Health Organization (2016)

Disease	Western Pacific [†]	Africa [†]	Americas [†]	South-East Asia [†]	Europe [†]	Eastern Mediterranean [†]
Total	13.778	8.845	6.876	13.819	9.215	4.122
Ischemic heart disease	2.391	0.512	1.091	2.234	2.342	0.835
Cancers	3.141	0.524	1.348	1.361	2.121	0.410
Stroke	2.393	0.373	0.437	1.250	0.986	0.326
Lower respiratory infections	0.470	0.917	0.311	0.783	0.245	0.221
Preterm birth complications	0.055	0.344	0.045	0.364	0.024	0.181
Cirrhosis of the liver	0.215	0.174	0.149	0.402	0.177	0.130
Road injury	0.343	0.284	0.157	0.409	0.078	0.128
Birth asphyxia and birth trauma	0.040	0.323	0.018	0.170	0.010	0.117
Diarrheal diseases	0.032	0.653	0.035	0.526	0.021	0.116
COPD	1.040	0.118	0.368	1.044	0.349	0.114
Kidney diseases	0.289	0.081	0.181	0.376	0.140	0.105
AD disease and other dementias	0.671	0.091	0.352	0.279	0.481	0.103
Tuberculosis	0.109	0.405	0.019	0.651	0.027	0.082
Hypertensive heart disease	0.313	0.072	0.111	0.181	0.157	0.058
Other circulatory diseases	0.229	0.135	0.218	0.097	0.342	0.057
Interpersonal violence	0.037	0.106	0.178	0.080	0.030	0.045
Falls	0.149	0.071	0.073	0.250	0.083	0.032
Self-harm	0.192	0.075	0.097	0.257	0.141	0.026
Parasitic and vector diseases	0.028	0.473	0.015	0.078	0.002	0.020
HIV/AIDS	0.037	0.719	0.054	0.126	0.058	0.017

[†]Million deaths. AD, Alzheimer's disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

Fattori ambientali



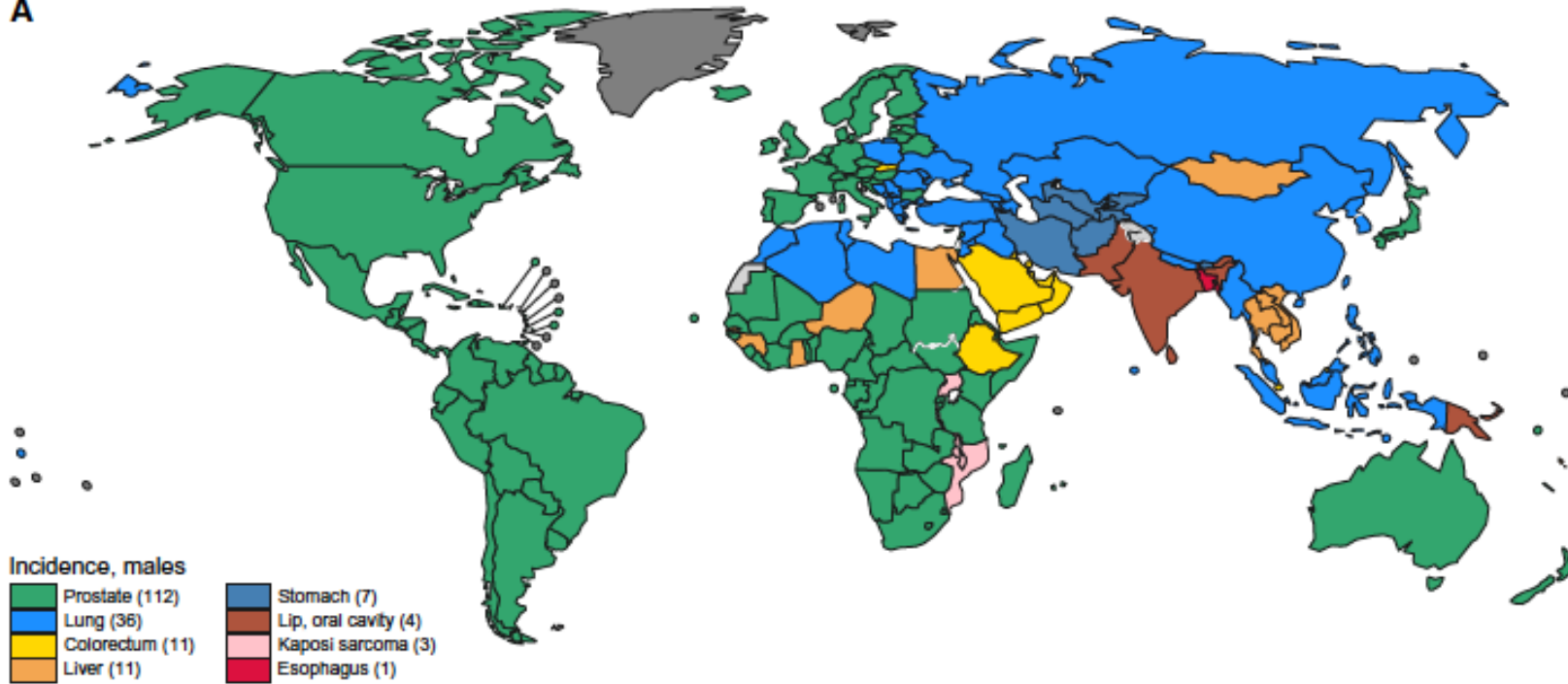
Gli studi epidemiologici correlano i fattori ambientali, ereditari e culturali con la comparsa di specifiche malattie. Nel 1775 Percival Pott, noto chirurgo inglese effettuò quello che viene ritenuto il primo studio di "epidemiologia occupazionale" o di "medicina del lavoro" riguardante l'alta frequenza di cancro dello scroto negli spazzacamini.

Il chirurgo ipotizzò che l'alta incidenza di tumori dello scroto negli spazzacamini fosse dovuto al contatto con la fuliggine durante la pulizia dei camini che insieme alle scarse condizioni igieniche causava lo sviluppo di tumori.

Per la pulizia dei camini venivano impiegati bambini che poi nell'adolescenza sviluppavano tumori.

Incidenza di tumori nel mondo

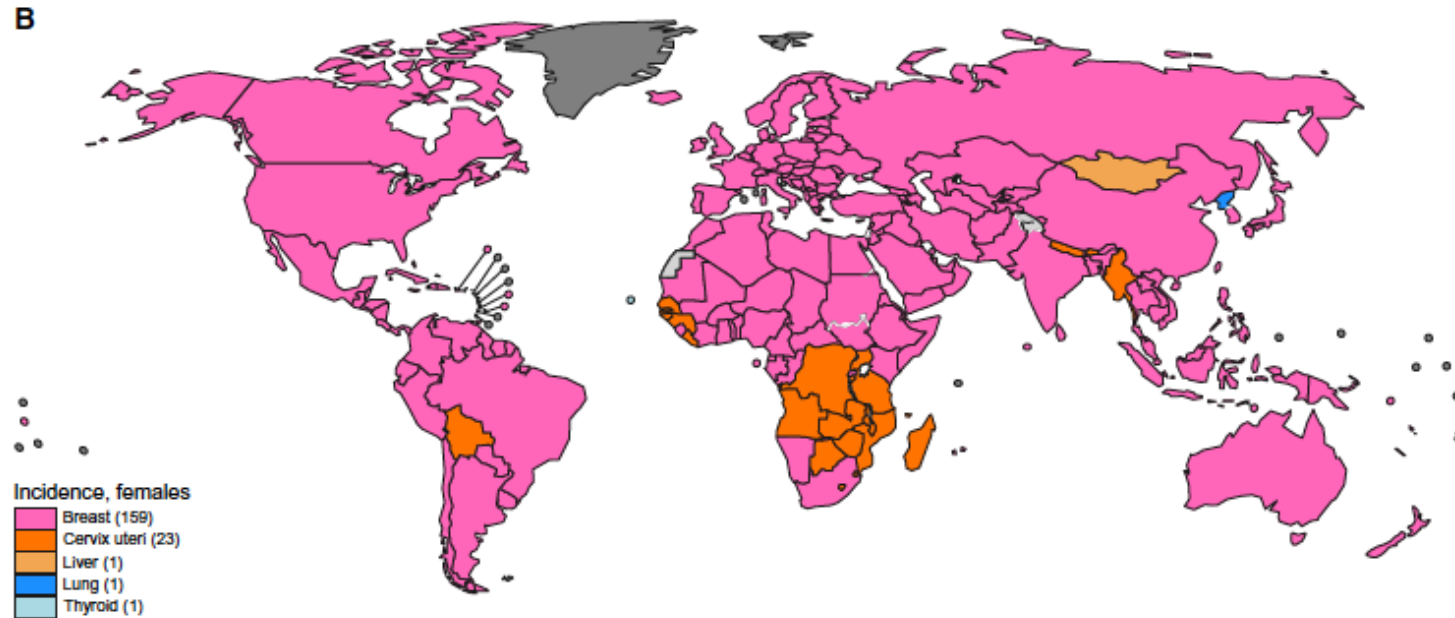
A



L'incidenza dei diversi tipi di tumore varia nelle diverse aree geografiche. I tumori più frequentemente diagnosticati negli uomini nelle diverse aree geografiche sono 8. Il cancro della prostata è il tumore più frequentemente diagnosticato in 112 paesi (verde). Seguito dal tumore del polmone. Quasi tutte le evidenze indicano che i fattori ambientali e non genetici sono la maggiore causa dei più comuni tumori sporadici. Gli emigranti con il passare delle generazioni assumono le frequenze di insorgenza dei tumori simili agli abitanti del paese di accoglienza.

Incidenza dei tumori più comuni negli uomini nel mondo

Incidenza di tumori nel mondo



Diversamente dagli uomini, i tumori più frequentemente diagnosticati nelle donne sono il tumore della mammella e della cervice uterina. Il tumore della cervice uterina è molto più frequente in Africa rispetto agli USA.

Incidenza dei tumori più comuni nelle donne nel mondo

Incidenza e mortalità dei tumori

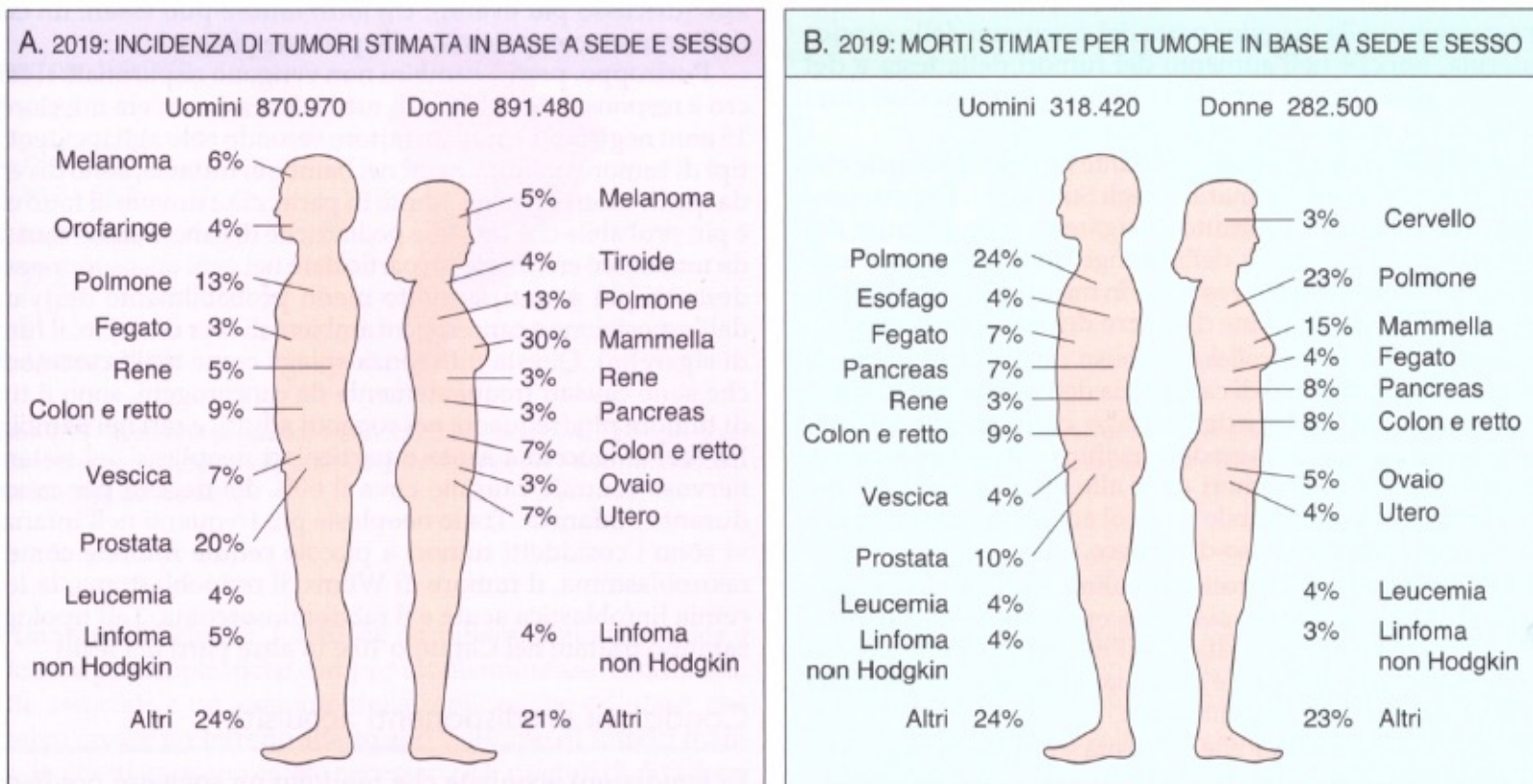


Figura 7.17 Incidenza (A) e mortalità (B) per cancro in funzione della sede di insorgenza e del sesso. Sono esclusi i carcinomi della cute basocellulari e squamocellulari e i carcinomi in situ, fatta eccezione per quelli della vescica. (Modificata da Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2017, CA Cancer J Clin 67:7-30, 2017.)

Il tumore alla prostata, del polmone e del colon-retto sono i tumori più comuni negli uomini. Mentre nelle donne i più comuni sono il tumore della mammella, del polmone e del colon-retto.

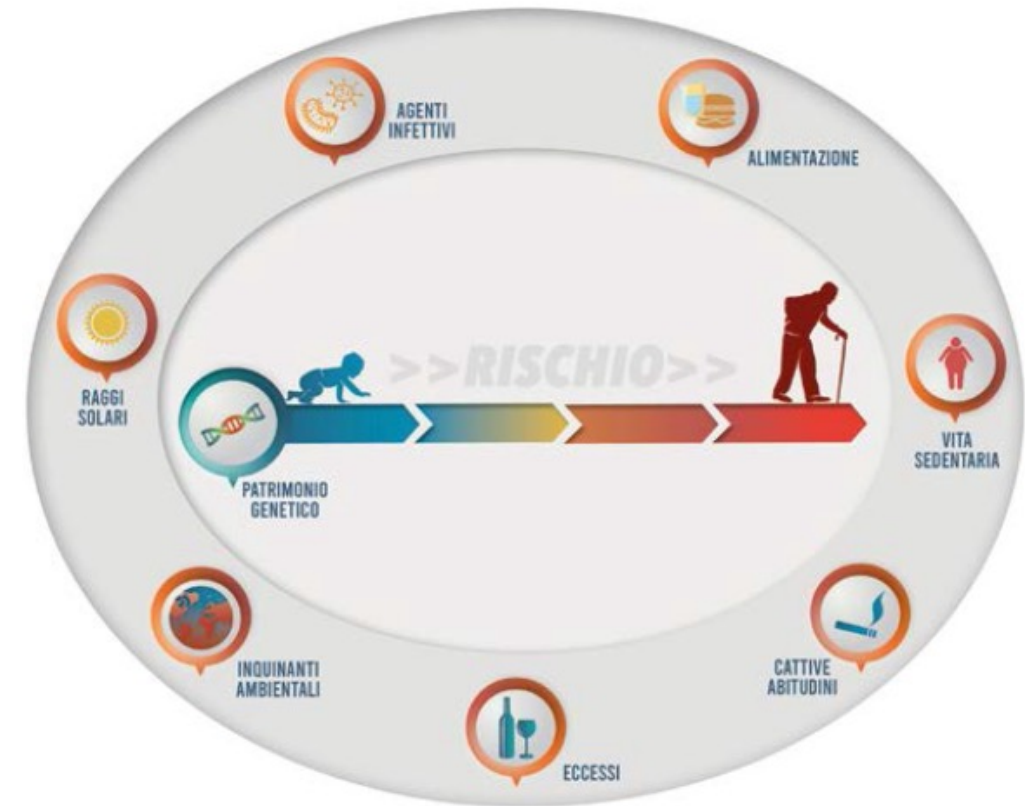
Dal 1995 il tasso di incidenza del cancro negli uomini e nelle donne si è stabilizzato mentre il tasso di mortalità è diminuito del 20% dal 1990 negli uomini e del 10% dal 1991 nelle donne. La diminuzione della mortalità legata ai tumori della mammella, della prostata, e del colon-retto sono dovuti ai progressi nella diagnosi e nel trattamento di tali tumori.

Negli ultimi 50 anni c'è stata una netta riduzione dei decessi causati dal cancro del collo dell'utero. Questa diminuzione è attribuita alla introduzione del test di Papanicolaou (Pap test) che ha permesso di rilevare lesioni pre-neoplastiche e tumori allo stadio iniziale.

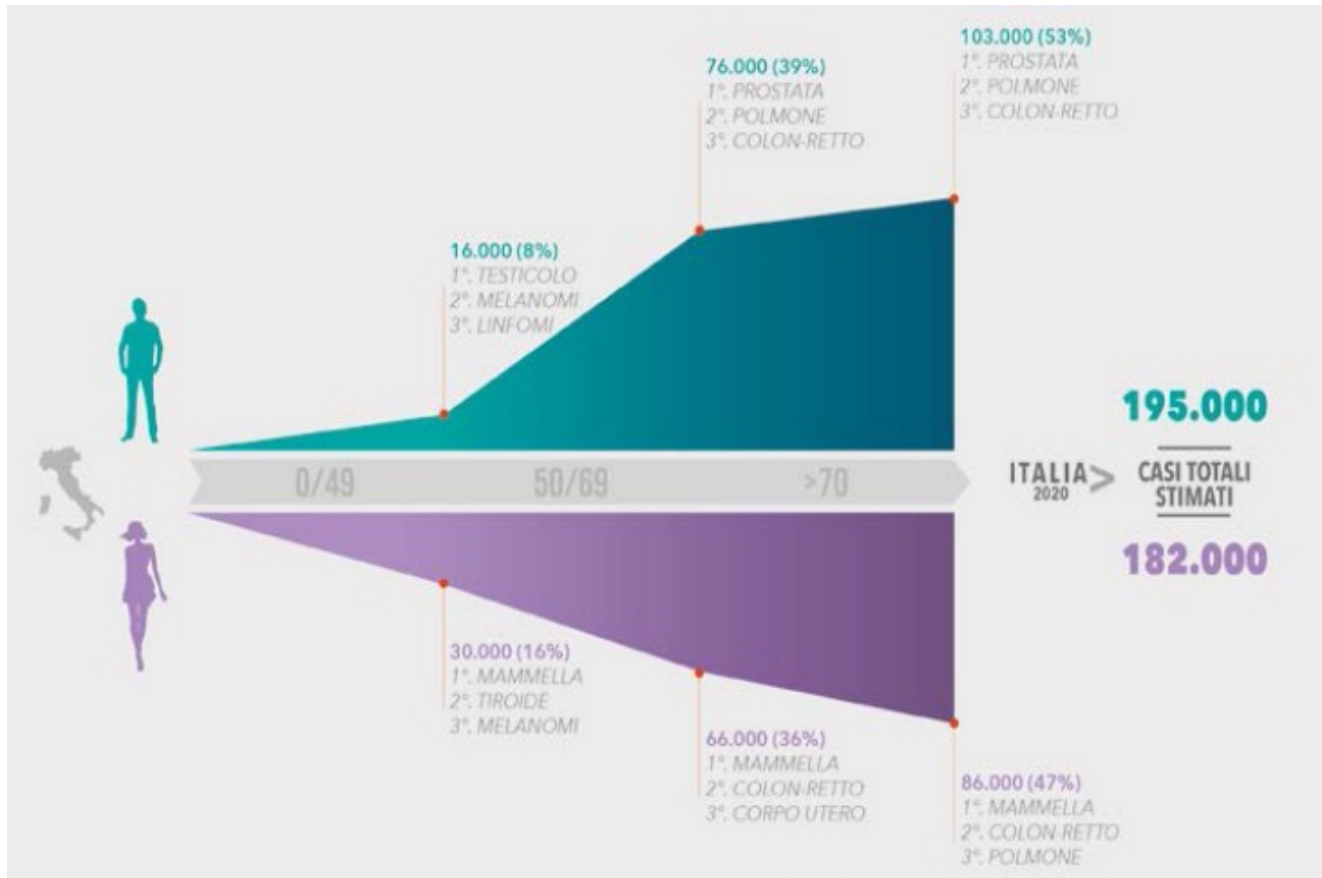
Fattori ambientali che influiscono sul rischio di tumori

I fattori ambientali che influiscono sul rischio di tumori includono:

- Agenti infettivi. Circa il 15% dei tumori nel mondo sono causati direttamente o indirettamente da infezioni virali. Esempi includono l'infezione da HPV che causa tumore del collo dell'utero o infezioni da parte del virus dell'epatite C o dell'epatite B.
- Il fumo di sigarette è fra le cause di circa il 90% dei tumori del polmone e del carcinoma del cavo orale, della faringe, laringe e della vescica.
- Consumo di bevande alcoliche. L'abuso di alcol incrementa il rischio di carcinoma del cavo orale, della faringe, laringe e del carcinoma epatocellulare.
- Dieta
- Sostanze cancerogene ambientali. Fattori cancerogeni includono i raggi UV, composti chimici.



Età e sviluppo di tumori



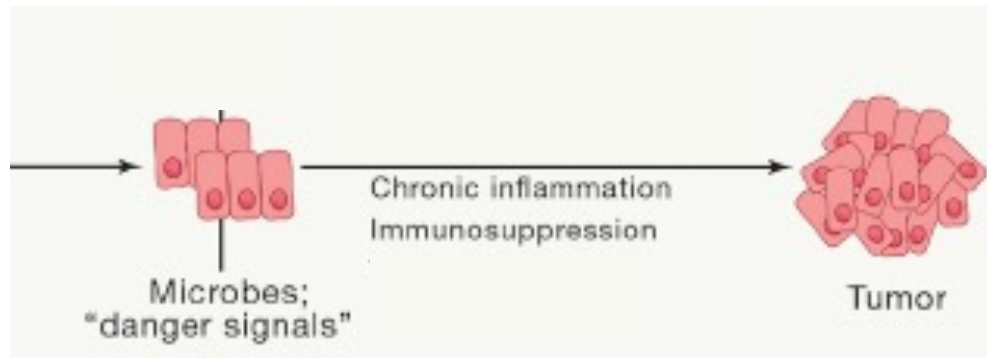
L'età influenza in modo significativo il rischio di sviluppare un tumore. La maggior parte dei carcinomi si presenta dopo i 55 anni.

L'incidenza di cancro aumenta con l'aumentare dell'età. A sinistra è riportata l'incidenza di casi di tumore nelle donne e negli uomini nelle diverse età in Italia.

I tumori più frequenti nei bambini di età inferiore a 14 anni sono leucemie (37%), seguite da tumori del cervello e del sistema nervoso (16%) e poi da linfomi (13%).

Incidenza di casi di tumori nel 2020 in Italia.

Condizioni acquisite predisponenti lo sviluppo di tumori

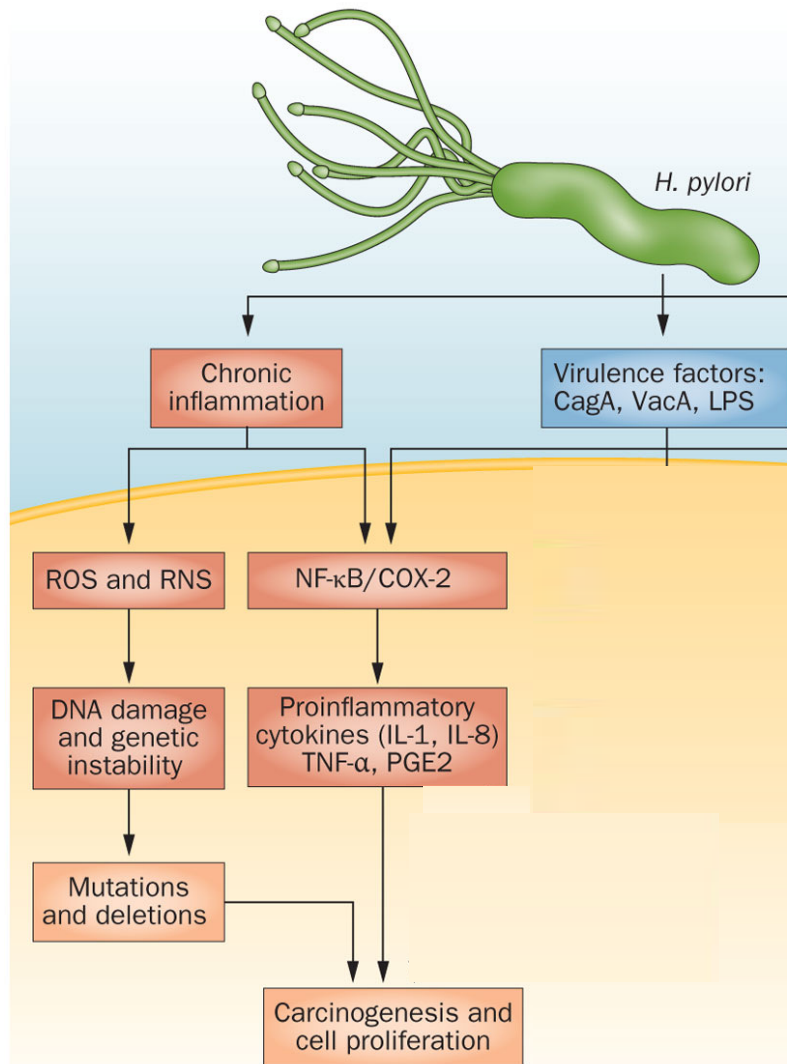


I disturbi infiammatori cronici, le lesioni preneoplastiche e stati di immunodeficienza sono condizioni che predispongono allo sviluppo di neoplasie.

I disturbi da infiammazione cronica e le lesioni preneoplastiche sono caratterizzate da un aumento della proliferazione cellulare che favorisce lo sviluppo di tumori maligni.

Il rischio di cancro aumenta nei soggetti affetti da infiammazioni croniche causate da agenti infettivi e non. Le lesioni indotte da tali agenti causano un processo infiammatorio cronico che si accompagna a proliferazione cellulare finalizzata a riparare il danno. Questo può aumentare la proliferazione delle cellule staminali mentre la produzione delle specie reattive dell'ossigeno può favorire il danno al DNA nelle cellule proliferanti.

Cancerogenesi da *Helicobacter pylori*



L'infezione da *Helicobacter pylori* è implicata nella genesi dei carcinomi dello stomaco.

L'infezione dello stomaco da parte di *H. pylori* causa una infiammazione cronica che implica una aumentata proliferazione delle cellule epiteliali. L'ambiente infiammatorio contiene agenti genotossici quali le specie reattive dell'ossigeno che causano danni al DNA.

H. pylori contiene inoltre geni direttamente implicati nella cancerogenesi. Ceppi associati all'adenocarcinoma gastrico contengono il gene CagA (cytotoxin associated A) che penetra nelle cellule epiteliali stimolando la crescita cellulare.

L'infezione determina inizialmente una gastrite cronica che evolve in metaplasia intestinale, displasia e cancro. Questa sequenza impiega decine di anni per essere completata e insorge nel 3% dei pazienti infetti.

Riduzione dell'insorgenza dei tumori

Fra il 30% e il 50% dei tumori può essere prevenuto evitando i fattori di rischio e adottando le strategie di prevenzione. Molti cancri hanno una alta probabilità di essere curati se sono diagnosticati presto e trattati in modo appropriato.

Il rischio di sviluppare il tumore può essere ridotto:

Con la prevenzione

- non facendo uso di tabacco
- mantenendo un peso corporeo sano
- seguendo una dieta sana
- facendo attività fisica regolarmente
- evitando o riducendo il consumo di alcol
- vaccinandosi contro l'HPV e l'epatite B
- evitando l'esposizione ai raggi UV
- minimizzando l'esposizione alle radiazioni ionizzanti

Basi molecolari dei tumori

Il cancro ha origine dall'accumulo di alterazioni genetiche in un precursore cellulare.

Alcuni aspetti genetici sono in comune a tutte le neoplasie:

- *Il tumore è formato dall'espansione clonale di un singolo precursore cellulare che ha subito diverse lesioni genetiche*
- *Il danno genetico non letale è alla base della cancerogenesi.* I danni genetici possono essere causati dall'azione di agenti ambientali (radiazioni, sostanze chimiche) o ereditari. Alcune mutazioni possono essere spontanee e casuali.
- *La cancerogenesi è un processo progressivo (multistep) a livello fenotipico e genetico.* La neoplasia maligna ha diverse caratteristiche fenotipiche come l'eccessiva crescita, l'invasività locale e la capacità di metastatizzare. Queste caratteristiche sono acquisite in maniera graduale attraverso un processo denominato progressione tumorale. A livello molecolare la progressione tumorale deriva dall'accumulo di lesioni genetiche.
- *I principali bersagli dei danni genetici interessano classi di geni implicati nella proliferazione cellulare* come i proto-oncogeni e gli oncosoppressori, geni che regolano l'apoptosi e geni coinvolti nel riparo del DNA.

Tappe della carcinogenesi

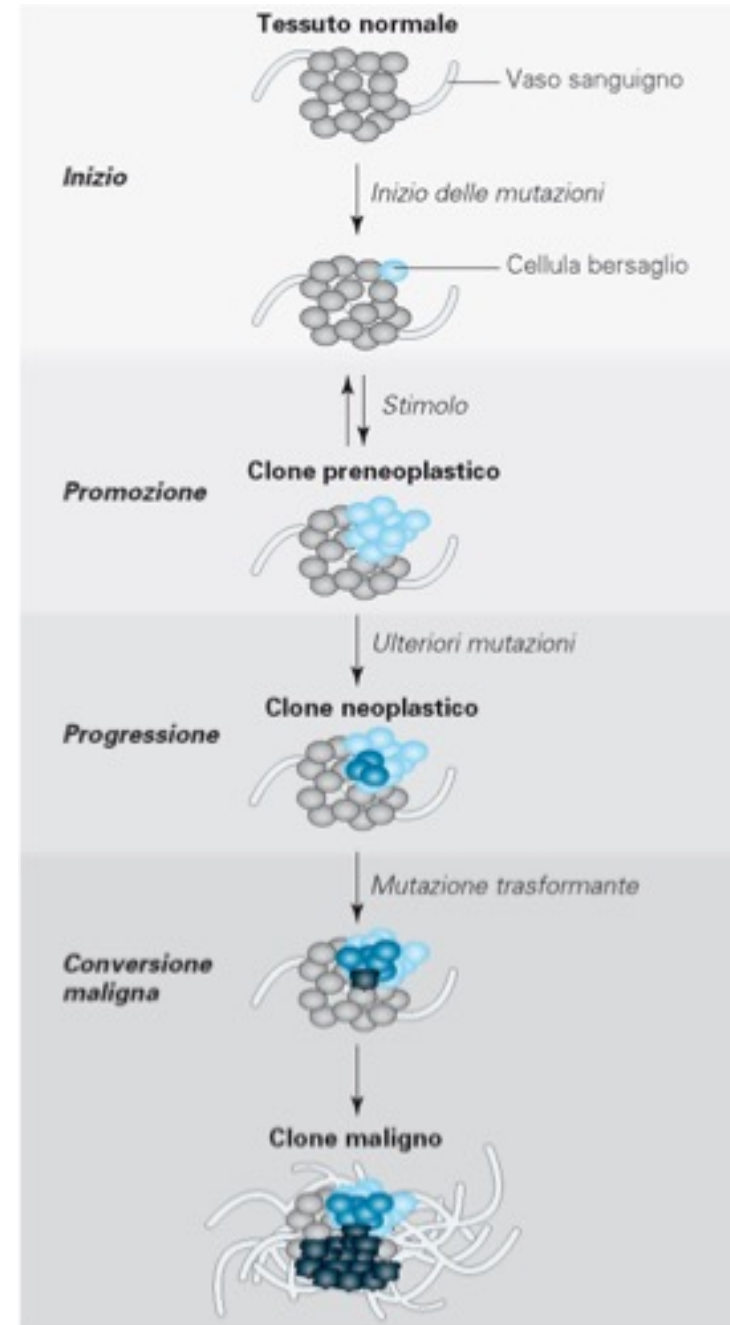
Quattro fasi della carcinogenesi:

Inizio: il DNA della cellula muta introducendo un errore che non viene riparato e altera la sequenza di una proteina coinvolta nella regolazione della crescita, del differenziamento o dell'apoptosi (cellula bersaglio o di origine del tumore).

Promozione: esposizione della cellula a uno stimolo che ne permette la proliferazione selettiva. Processo reversibile (clone preneoplastico).

Progressione: Insorgenza di mutazioni secondarie che riguardano geni che controllano la crescita, il differenziamento e l'apoptosi (clone neoplastico)

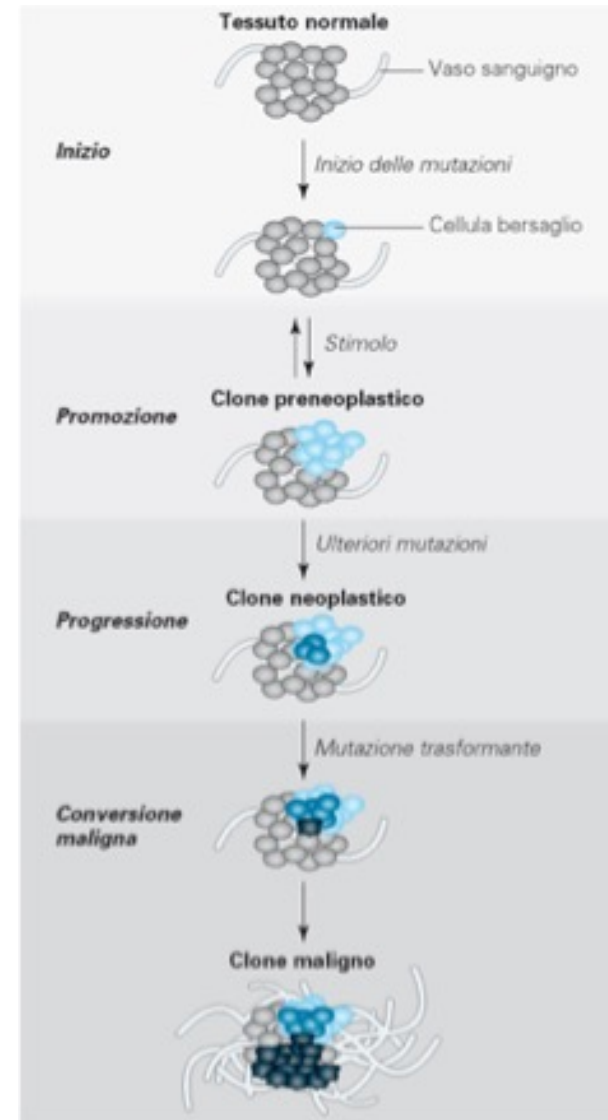
Trasformazione maligna: acquisizione di una mutazione trasformante che la spinge ad adottare una crescita invasiva.



Le cellule mutate e maligne danno origine a cellule che crescono in modo totalmente sregolato e danno origine al tumore primario.

Per crescere al di sopra di una dimensione minima il tumore primario deve indurre la formazione di nuovi vasi sanguigni in grado di portare sostanze nutritive all'interno della massa tumorale.

Questo processo definito angiogenesi è guidato da molecole secrete sia dal tumore primario che dalle cellule stromali circostanti.



Cancerogenesi

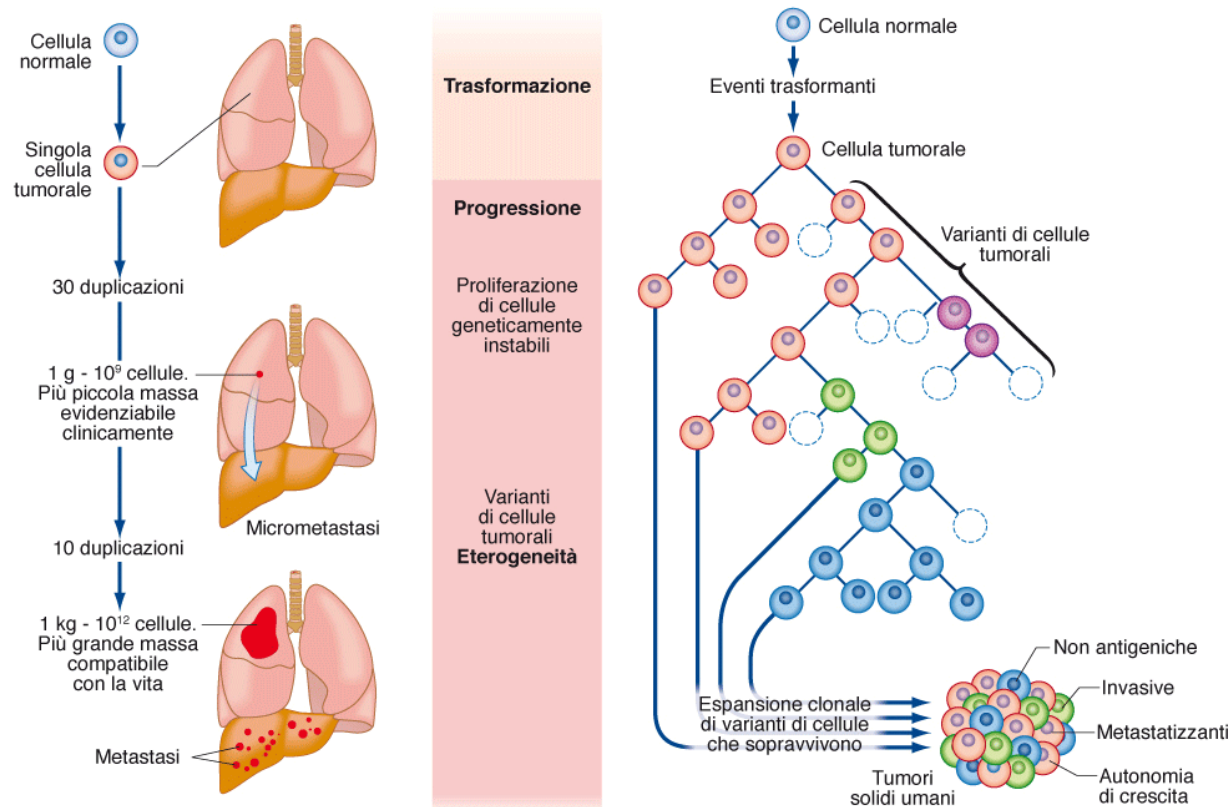


FIGURA 2-3 ▶ Sviluppo di una neoplasia. A sinistra è rappresentato il progressivo ingrossamento della massa neoplastica (e il numero minimo di duplicazioni cellulari necessarie per la sua formazione) a partire da una singola cellula fino al raggiungimento della massima dimensione compatibile con la vita. A destra, è schematicamente rappresentata la sommatoria di mutazioni che portano alla formazione di un tumore maligno. Come è possibile notare, la neoplasia ha un'origine clonale, non tutte le mutazioni sono favorevoli alla progressione tumorale (il colore viola è destinato a scomparire) e non tutte le mutazioni portano alla malignità (solo quelle degli stadi più avanzati). La massa tumorale è costituita da cellule diverse fra loro (eterogeneità).

La cancerogenesi è un processo multifasico che consegue all'accumulo di molteplici alterazioni geniche che danno origine al fenotipo trasformato. Il tumore origina da una cellula che accumula mutazioni in geni chiave nel controllo della crescita, della sopravvivenza e dell'invecchiamento.

Dopo un certo periodo di tempo i tumori diventano più aggressivi e acquisiscono un maggiore potenziale maligno.

A livello molecolare la progressione neoplastica è caratterizzata dall'acquisizione di molteplici mutazioni nelle cellule trasformate che danno origine a sottocloni con differenti caratteristiche. In questo processo oltre a favorire la generazione di varianti in grado di sopravvivere, crescere e metastatizzare alcune cellule moriranno.

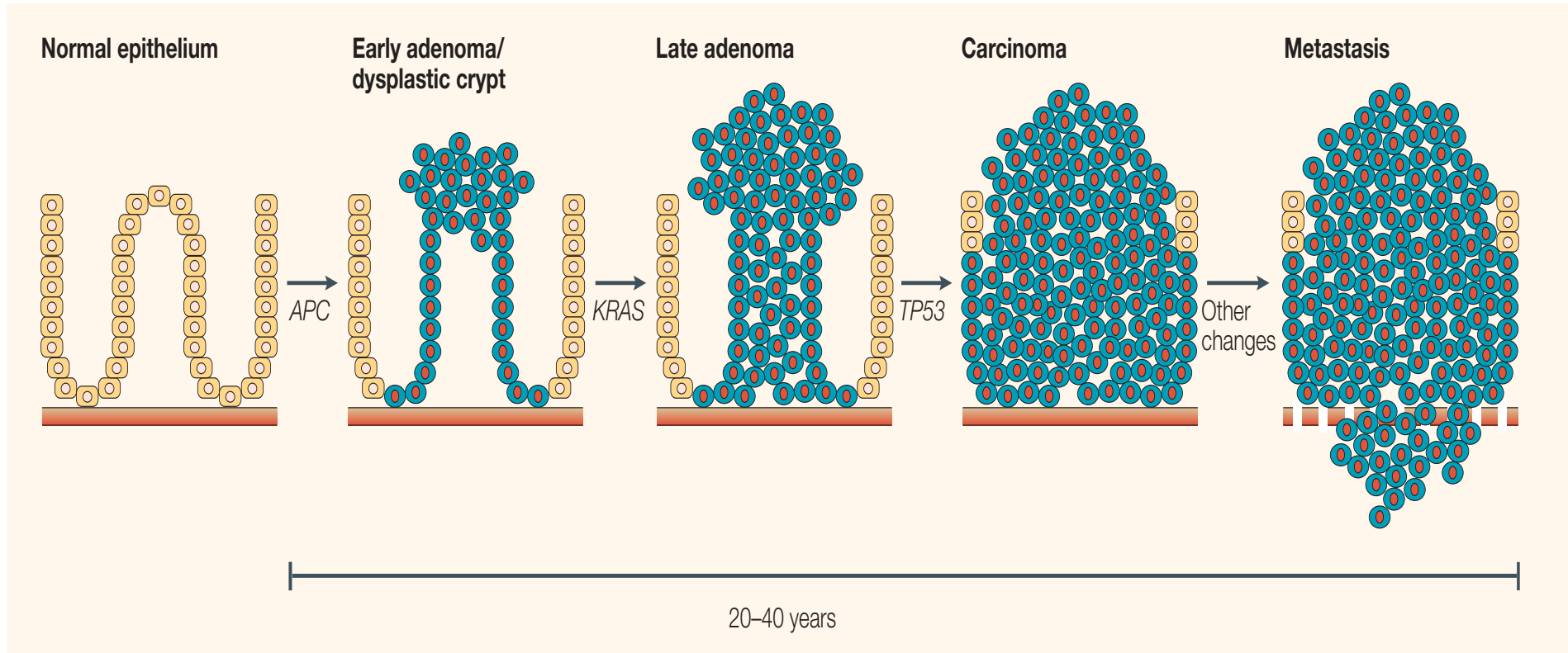
Per questo sebbene l'origine dei tumori è monoclonale nel tempo le cellule che costituiscono le neoplasie sono eterogenee.

Carcinogenesi

La carcinogenesi è un processo multifasico e queste fasi rappresentano alterazioni genetiche responsabili della progressiva trasformazione delle cellule normali in cellule altamente maligne.

- ❑ L'evidenza che l'incidenza dei tumori aumenta con l'aumentare dell'età ha suggerito che siano necessari da quattro a sette lesioni nella genesi del tumore.
- ❑ L'analisi di campioni patologici di diversi organi ha dimostrato l'esistenza di stadi intermedi nel processo di evoluzione della cellula normale in cellula tumorale invasiva.
- ❑ I genomi delle cellule tumorali sono alterati in più siti e queste lesioni includono mutazioni puntiformi fino a alterazioni cromosomiche.
- ❑ Lo studio degli oncogeni e oncosoppressori ha dimostrato che nessun singolo oncogene è in grado da solo di trasformare cellule *in vitro*. La combinazione di più oncogeni è necessaria per poter trasformare cellule *in vitro*.
- ❑ Conferma nei modelli sperimentali della cancerogenesi chimica nei quali il processo tumorale è distinto in fasi: inizio, promozione, progressione, conversione maligna

Modello multi-step dello sviluppo del tumore del colon



Il modello proposto di sviluppo del tumore dell'intestino (Vogelstein) prevede che cellule alterate delle cripte danno origine a adenomi precoci con un basso grado di displasia che evolvono in adenomi tardivi con alto grado di displasia e successivamente in carcinomi. Il tumore del colon-retto deriva dall'accumulo di mutazioni in oncogeni come KRAS e in oncosoppressori come APC e TP53. Queste mutazioni insorgono nelle cellule con una sequenza caratteristica. Una singola cellula acquisisce in modo sequenziale mutazioni nei geni APC, KRAS, TP53. Il tumore del colon retto si sviluppa in 20-40 anni.

Alterazioni della fisiologia cellulare nelle cellule tumorali

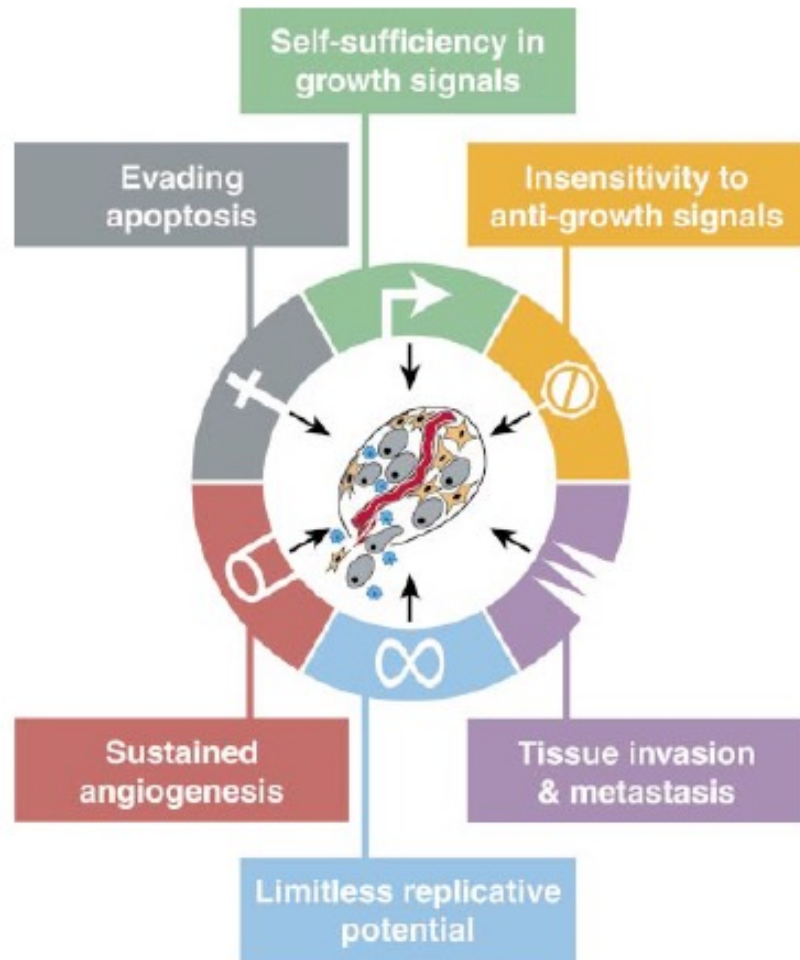


Figure 1. Acquired Capabilities of Cancer

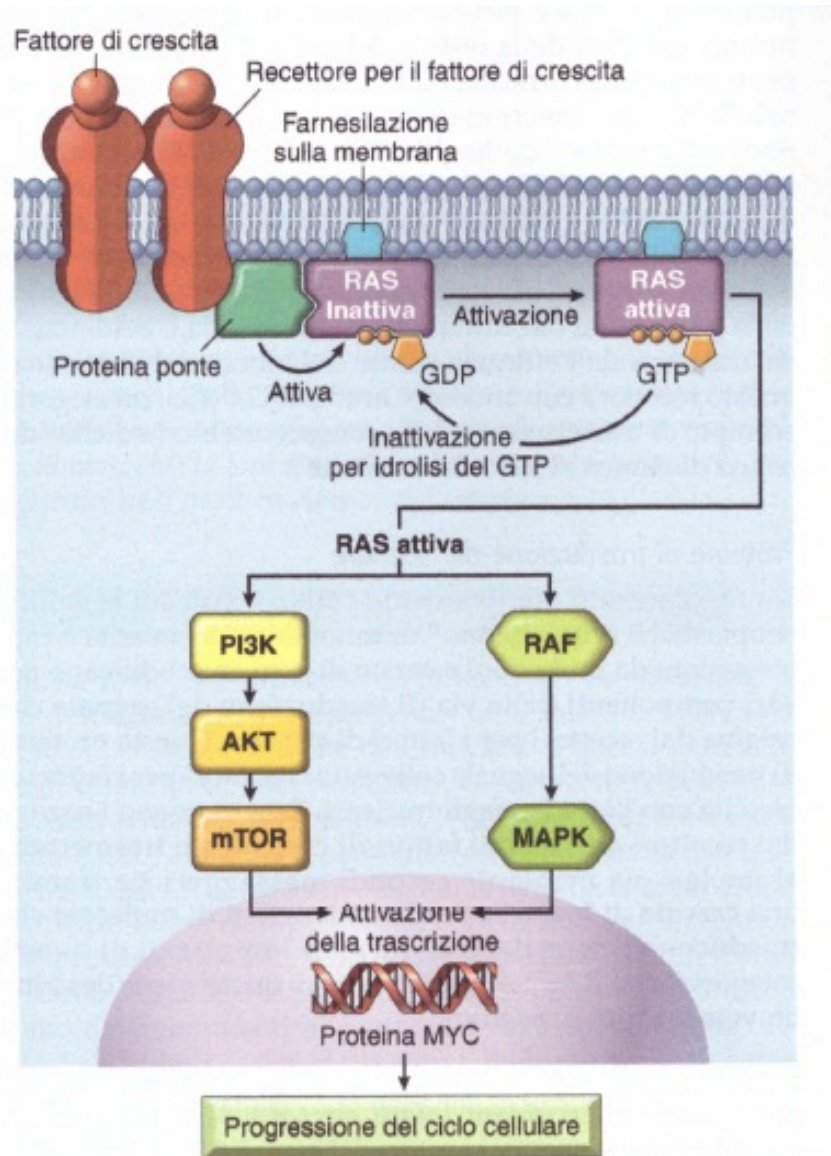
We suggest that most if not all cancers have acquired the same set of functional capabilities during their development, albeit through various mechanistic strategies.

Le cellule tumorali presentano alterazioni nei processi che regolano la proliferazione e l'equilibrio cellulare. Esistono più di 100 diversi tipi di cancro e alterazioni in centinaia di geni sono state associate ai tumori. Malgrado questa grande complessità è stato proposto che l'alterazione di sei funzioni fisiologiche cellulari caratterizza i genotipi delle cellule tumorali:

- 1) l'indipendenza dai segnali di crescita
- 2) Insensibilità ai segnali di inibizione della crescita
- 3) Evasione dall'apoptosi
- 4) Potenziale replicativo illimitato
- 5) Angiogenesi protratta
- 6) Capacità di invasione e di formare metastasi

1) Deficit nella riparazione del DNA
Queste caratteristiche sono comuni probabilmente a tutti i tipi di tumori.

Capacità proliferativa indipendente dalla presenza di segnali di crescita



La normale proliferazione cellulare è indotta dalla interazione dei fattori di crescita con i loro recettori cellulari. Tale interazione determina l'attivazione di vie di trasduzione del segnale intracellulari che culminano nella attivazione di fattori nucleari che regolano la trascrizione dell'DNA.

I meccanismi che conferiscono alle cellule neoplastiche la capacità di proliferare possono interessare ognuna di queste fasi. Quindi le cellule tumorali possono

- i) produrre i fattori di crescita
- ii) avere mutazioni in recettori di crescita o alterare l'espressione dei recettori
- iii) avere mutazioni in componenti della cascata di trasduzione del segnale del fattore di crescita
- iv) avere mutazioni in geni che regolano la trascrizione del DNA