



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA



## Comunicazione delle Scienze Biomediche

**Prof.ssa Cristina Cerboni**

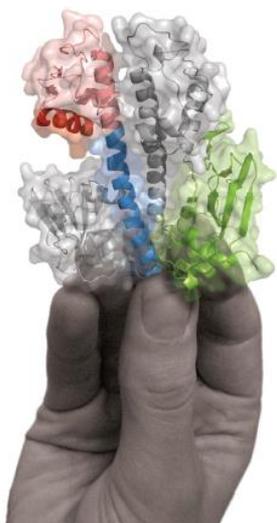
*I tumori: caratteristiche generali*

Anno Accademico 2024-2025

Il materiale presente in questo documento viene distribuito solamente per uso interno ed esclusivamente a scopo didattico.



la Scienza a portata di mano



# La neoplasia o tumore

La **malattia neoplastica** è una patologia **MULTI-FATTORIALE**  
(**cancerogenesi**)

La **neoplasia o tumore** è determinata da una proliferazione incontrollata di cellule trasformate

Il tumore è una **patologia localizzata** all'esordio, che può progredire in una **forma sistemica**

Il tumore ha una **origine monoclonale** legata al fenomeno della «fragilità genomica», con successivo accumulo di danni genomici

La cellula trasformata è caratterizzata da una **riprogrammazione genica**.

## ***Tumore (gonfiore) o Neoplasia (nuova crescita)***

- Popolazione cellulare di nuova formazione che ha quasi sempre origine da una sola cellula somatica dell'organismo
- Disordine genetico causato da mutazioni nel DNA e da alterazioni epigenetiche (metilazioni DNA, modificazione istoni...) a carico di **geni chiave** che regolano: **crescita, sopravvivenza, invecchiamento...**
- Effetti fenotipici: comparsa di funzioni abnormi, perdita o riduzione di altre funzioni

# La cancerogenesi è multifattoriale e multifasica:



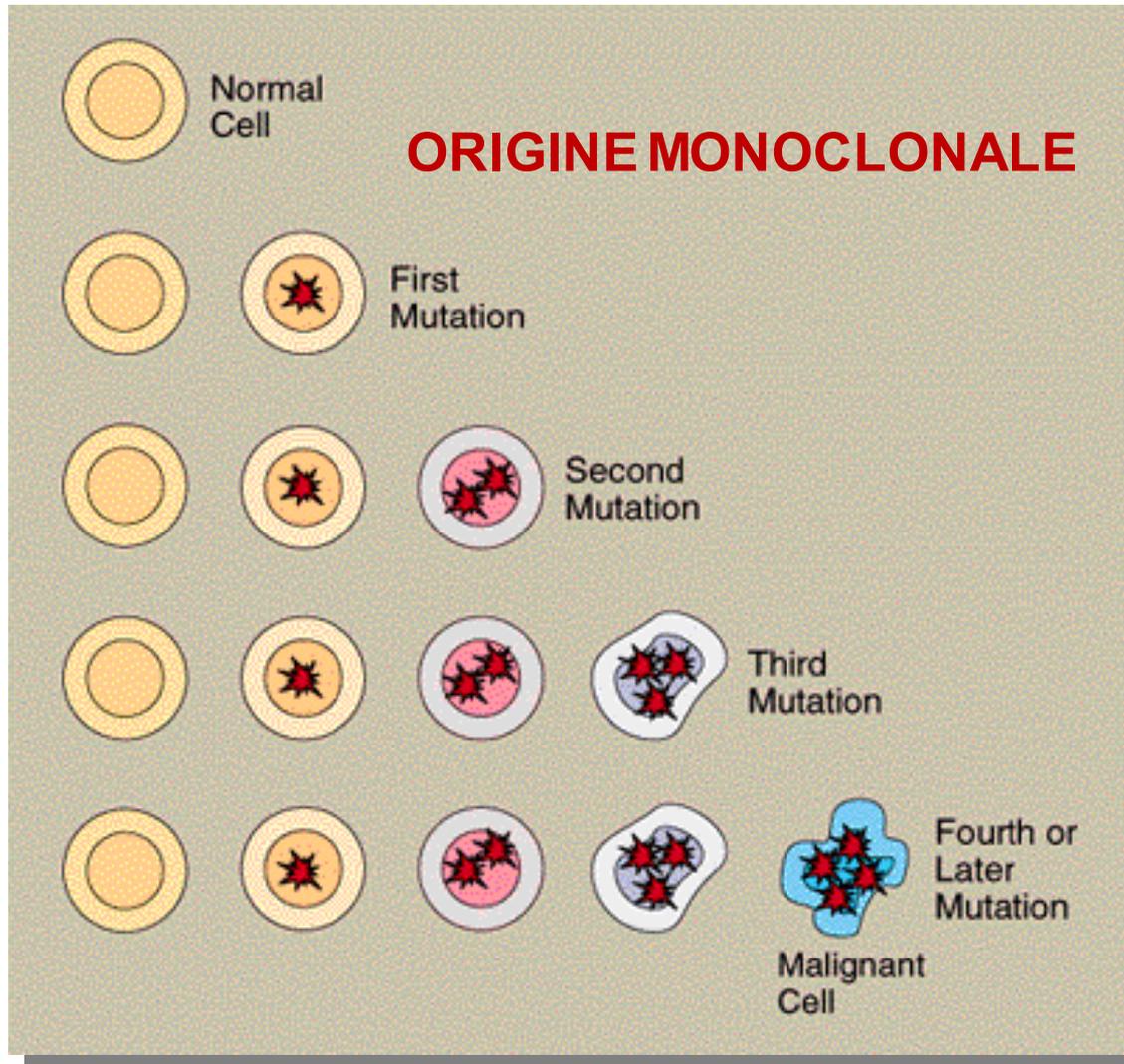
## 3 tappe evolutive:

**INIZIAZIONE:** cellula somatica normale trasformata in cellula neoplastica latente, però **ancora priva di autonomia replicativa**

**PROMOZIONE:** ulteriori danni genomici. La cellula mutata **comincia a moltiplicarsi**

**PROGRESSIONE:** inarrestabile **aumento della malignità**

I tumori possono essere definiti come un disordine genetico causato da mutazioni del DNA che sono per la maggior parte **acquisite spontaneamente** o indotte da **insulti ambientali**



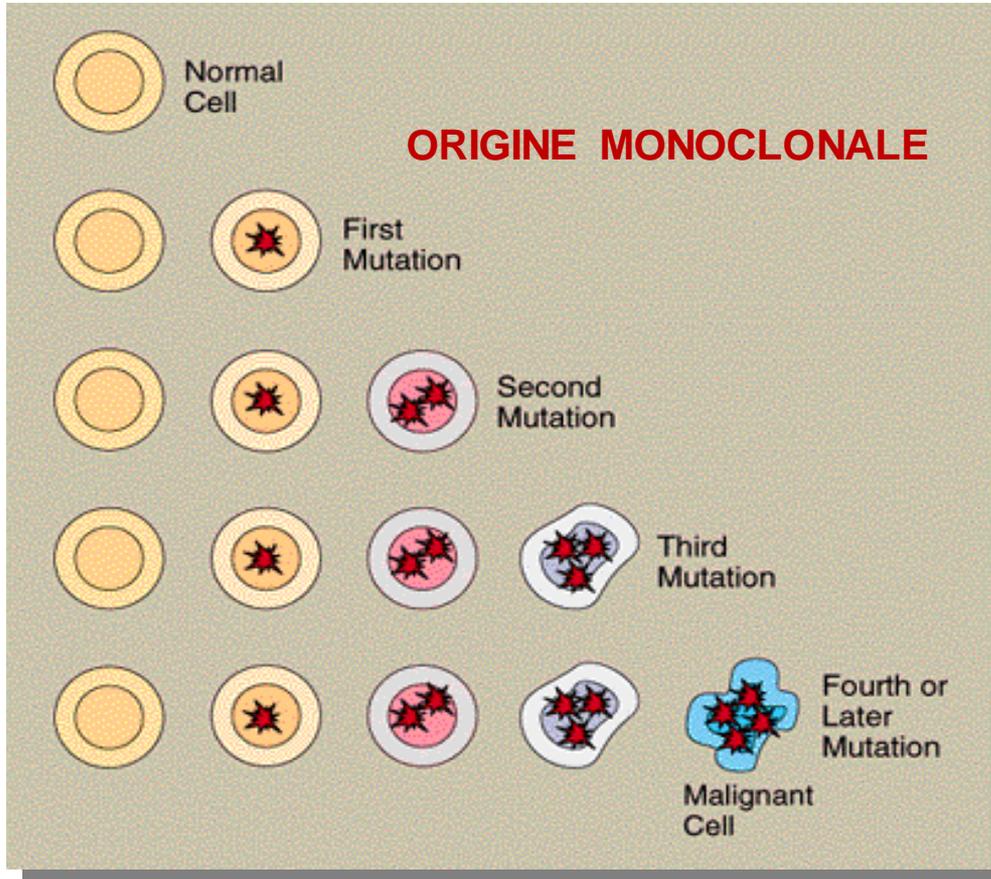
I tumori sono formati da una popolazione di cellule somatiche, che ha preso origine da una sola cellula dell'organismo che ha subito una serie sequenziale di mutazioni.

Una **singola mutazione non è sufficiente** per causare il cancro.

Sono necessarie più mutazioni per la progressione da una cellula normale ad una cellula neoplastica, e poi ad un tumore metastatico.

# CANCRO

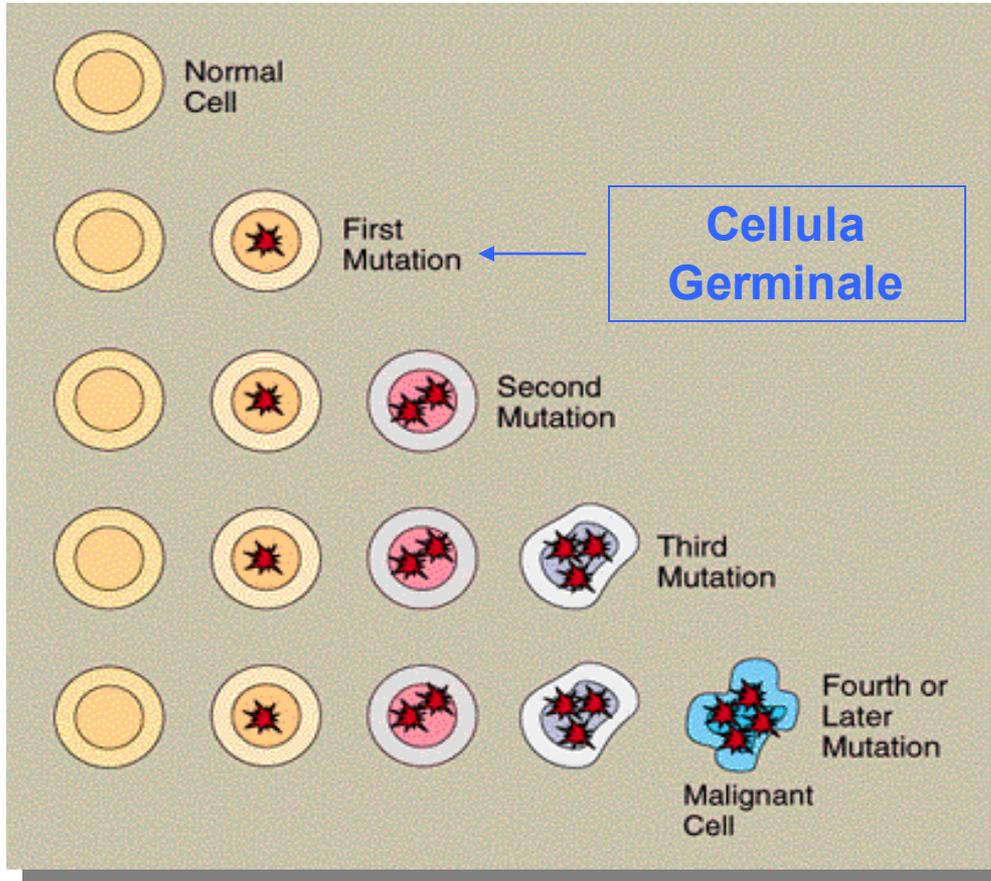
## MALATTIA DEI GENI



NON VUOL DIRE  
EREDITARIO,  
MA TALVOLTA LO E'

*Chi ha FAMILIARITA'  
è come se avesse già una  
prima mutazione*

# Cancro Ereditario



Tutte le cellule dell'organismo sono portatrici della mutazione



Aumento del rischio di cancro

Ciò che viene ereditato non è la malattia, bensì la PREDISPOSIZIONE



In assenza di ulteriori mutazioni nella cellula

=

**NO CANCRO**

# Non tutte le anomalie dell'accrescimento e della moltiplicazione cellulare sono di tipo neoplastico

Cambiamenti delle caratteristiche di crescita delle cellule

## **Cambiamento di grandezza delle cellule**

---

Atrofia	Riduzione di grandezza delle cellule
Ipertrofia	Aumento di grandezza delle cellule

## **Cambiamento di numero delle cellule**

---

Involuzione	Riduzione del numero delle cellule
Iperplasia	Aumento del numero delle cellule

## **Cambiamento del differenziamento delle cellule**

---

Metaplasia	Cambiamento stabile a tipo cellulare diverso
------------	--

# I tumori benigni e maligni

# La classificazione dei tumori

## 1. **CLASSIFICAZIONE BIOLOGICA**

- Tumore benigno o maligno

## 2. **CLASSIFICAZIONE ISTO-GENETICA**

- Nomenclatura in base al tessuto/cellula di origine del tumore
- Si esegue tramite biopsia di tessuto solido o liquido
- Analisi microscopica
- Definizione di diagnosi

## 3. **CLASSIFICAZIONE CLINICA**

- Definizione di prognosi

# 1. **DISTINZIONE TRA NEOPLASIE BENIGNE E MALIGNE**

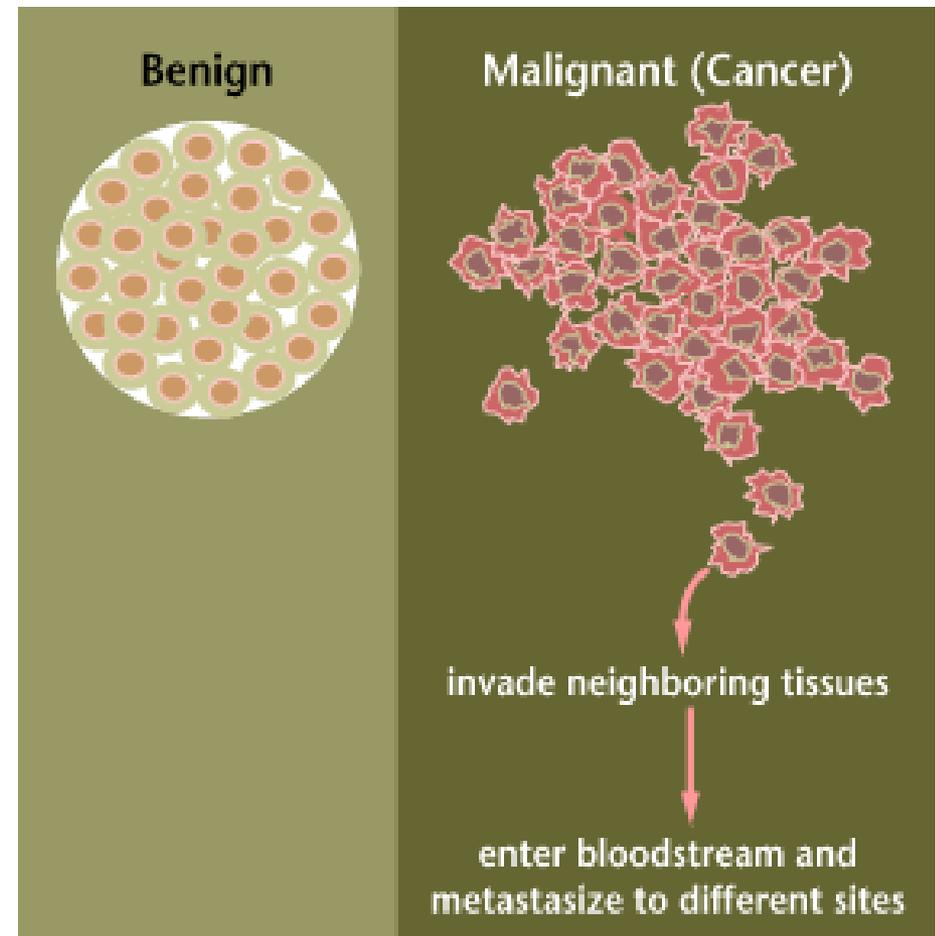
I criteri su cui si basa la distinzione tra tumori benigni e maligni possono essere raggruppati nei seguenti punti:

1) Differenziamento e anaplasia

1) Velocità di accrescimento

1) Invasività locale

1) Metastasi



# Le lesioni preneoplastiche

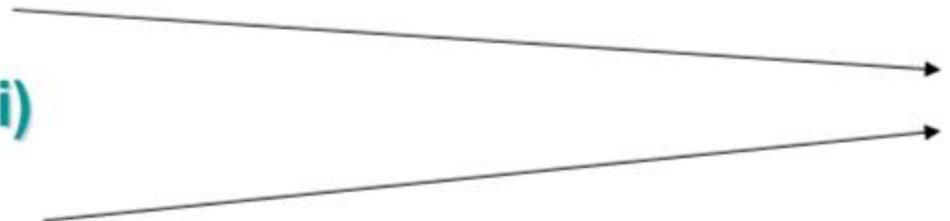
- Modificazioni strutturali e funzionali di tessuti che possono **preludere** ad una trasformazione neoplastica
- Risposte di tipo adattativo reversibili, **tendenti alla cronicizzazione** di varie cause di danno cellulare:  
*reazioni flogistiche*  
*aumentata stimolazione ormonale*  
*aumentata richiesta funzionale*  
*danni da agenti patogeni o chimici/fisici/biologici*
- Qualora lo stimolo perduri esiste **un punto di non ritorno** che rappresenta la fase iniziale della trasformazione multi-fasica tumorale (*iniziazione della cancerogenesi*)

## *Definizioni:*

**DISPLASIE**

**METAPLASIE (epiteliali)**

**IPERPLASIE**

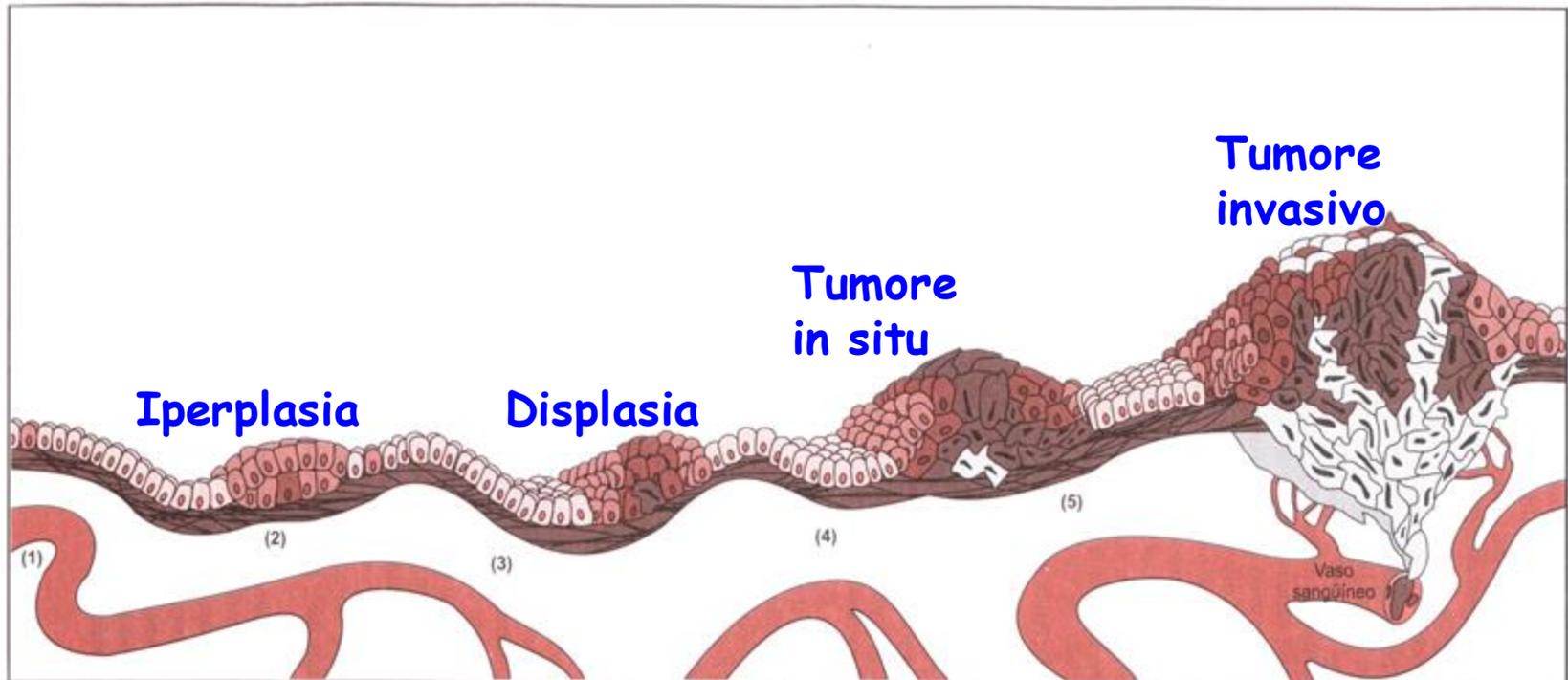


1.

# DISTINZIONE TRA NEOPLASIE BENIGNE E MALIGNE

La maggior parte dei **tumori benigni cresce lentamente** nell'arco di diversi anni, mentre la maggior parte dei **tumori maligni cresce rapidamente**.

Tuttavia il comportamento delle singole neoplasie può essere estremamente variabile.



2.

## **Classificazione dei tumori sulla base del tessuto di origine:**

- ❖ Epiteliali
- ❖ Del tessuto connettivo e muscolo
- ❖ Dei tessuti emopoietici
- ❖ Del sistema nervoso
- ❖ Dei melanociti
- ❖ Di origine placentare ed embrionale





**Tabella 14.4. Principali tumori mesenchimali benigni e maligni**

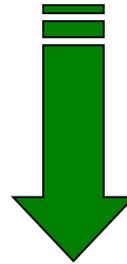
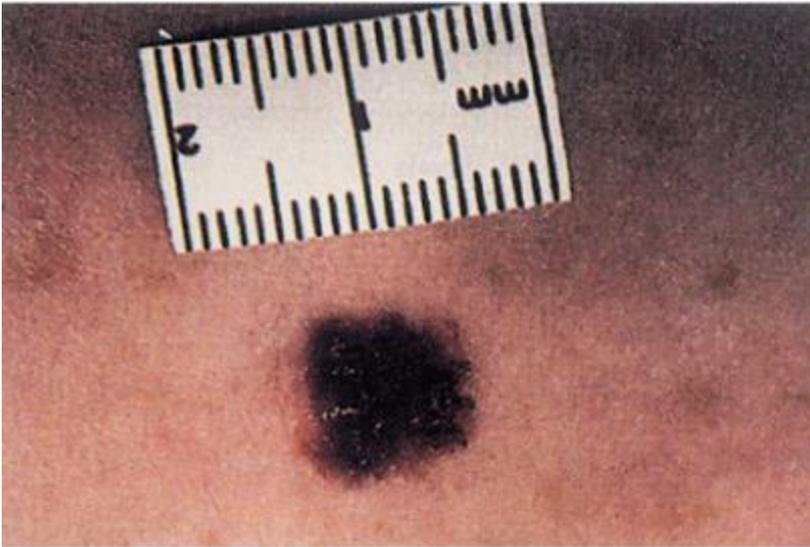
Tessuto di origine	Tumori benigni	Tumori maligni
Connettivo fibroso adulto	Fibroma	Fibrosarcoma
Connettivo fibroso embrionale	Mixoma	Mixosarcoma
Connettivo cartilagineo	Condroma	Condrosarcoma
Connettivo osseo	Osteoma	Osteosarcoma
Connettivo adiposo	Lipoma	Liposarcoma
Tessuto muscolare liscio	Leiomioma	Leiomiosarcoma
Tessuto muscolare striato	Rabdomioma	Rabdomiosarcoma
Tessuto vascolare	Angioma	Angiosarcoma
Tutti i tipi di tessuto connettivo		Sarcomi anaplastici Sarcoma rotondocellulare Sarcoma fusocellulare Sarcoma pleomorfo

# TUMORI DEL SISTEMA MELANOFORO

Nevo = qualsiasi lesione congenita della cute

Nevo melanocitario = neoplasia benigna congenita o acquisita dei melanociti

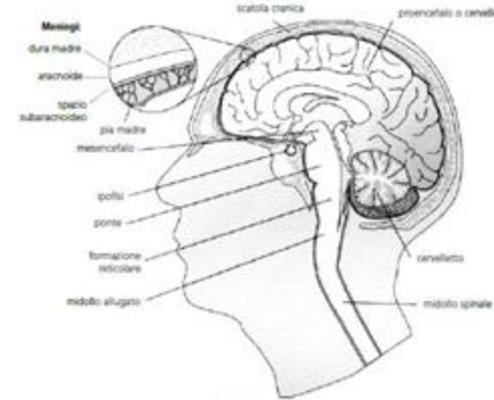
Nevo displastico = potenziale precursore del melanoma, mutazioni attivanti  
*NRAS* e *BRAF*



Melanoma

Suffisso -oma però maligno

# TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO



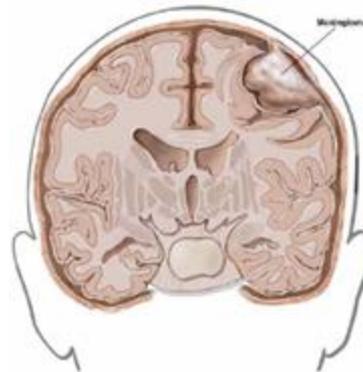
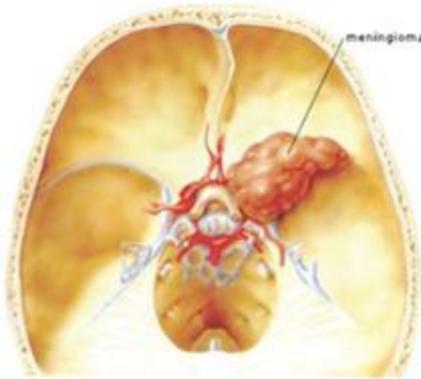
Origine	Tipi
Cellule nervose embrionali	Medulloblastoma. Medulloepitelioma. Spongioblastoma.
Cellule nervose adulte	Neuroblastoma. Retinoblastoma
Astrociti	Astrocitomi. Xantoastrocitomi. Glioblastomi.
Oligodendrogliia	Gliomi
Ependima	Ependimomi
Guaine del tessuto nervoso.	Neurilemmomi. Neuromi. Schwannomi. Neurofibromi
Dalle cellule meningee	Meningiomi. Sarcomi meningei.



Tumori degli  
elementi  
neuroepiteliali

Tumori delle guaine

Tumori delle meningi



**NON FORMANO METASTASI**

# TUMORI DEL TESSUTO EMOPOIETICO

## Leucemie

- Origine da cellule staminali emopoietiche
- Origine monoclonale
- Localizzazione nel midollo e nel periferico
- Presenza di blasti immaturi trasformati

## Linfomi

- Origine da linfociti
- Localizzazione linfo-ghiandolare o timica
- Neoplasie solide
- Più comuni linfomi di Hodgkin linfonodali

## Tumori plasmacellulari

- Origine da plasmacelle (es. Mieloma Multiplo)
- Monoclonali con produzione di Ig specifiche
- Presenza componente M plasmatica (picco monoclonale)
- Proteinuria con proteine Bence-Jones (catene leggere Ig)

3.

## Gli stadi di un tumore: *grading* e *staging*

**Gradazione (*grading*):** gravità delle caratteristiche istologiche e citologiche

Parametri: grado di differenziazione, frequenza di mitosi, pleomorfismo cellulare e nucleare, etc.

**Stadiazione (*staging*):** stadio di sviluppo in cui il tumore si trova al momento della diagnosi (eventualmente a quello dell'intervento chirurgico)

Parametri: **T** (estensione del tumore), **N** (invasione dei linfonodi), **M** (presenza di metastasi)

# Gradazione dei tumori

Indica il grado di differenziazione di un tumore (**GRADING**)

Determinata da parametri su base istologica e citologica

- Atipie cellulari
- Presenza/assenza di marcatori istotipo-specifici
- Pleomorfismo cellulare
- Numero mitosi
- Ipercromasia nucleare
- Rapporto nucleo-citoplasma
- Rapporti tra tumore e stroma – «reazione desmoplastica»

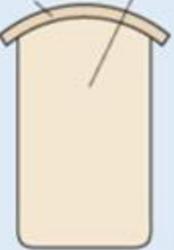
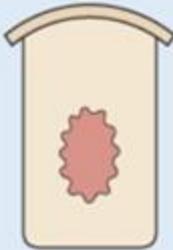
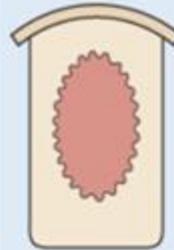
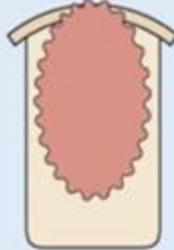
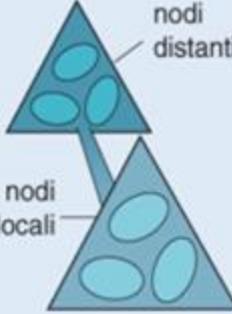
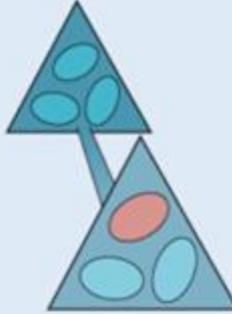
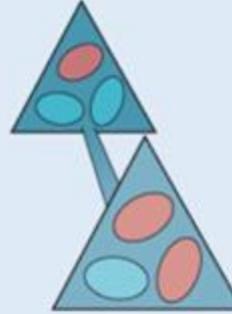
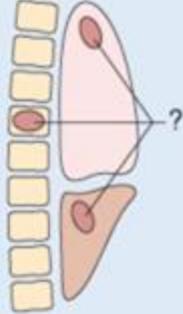
G1- tumori molto differenziati con prognosi migliore

G2- media differenziazione

G3- bassa differenziazione

G4- alto grado anaplastico e prognosi peggiore

# Stadiazione (staging): stadio TNM

<p><b>T</b> tumore</p>	<p>tessuti locali organo</p>  <p>0</p>	 <p>1</p>	 <p>2</p>	 <p>3</p>
<p><b>N</b> nodi</p>	<p>nodi locali</p> <p>nodi distanti</p>  <p>0</p>	 <p>1</p>	 <p>2</p>	
<p><b>M</b> metastasi</p>	<p>polmone osso fegato</p>  <p>0</p>	 <p>1</p>	 <p>X</p>	



# Epidemiologia dei tumori maligni

## Tumori negli adulti

75 % *carcinomi*

9 % *linfomi*

7 % *sarcomi*

6 % *tumori SNC*

3 % *altri*

## Tumori pediatrici

45 % *leucemie e linfomi*

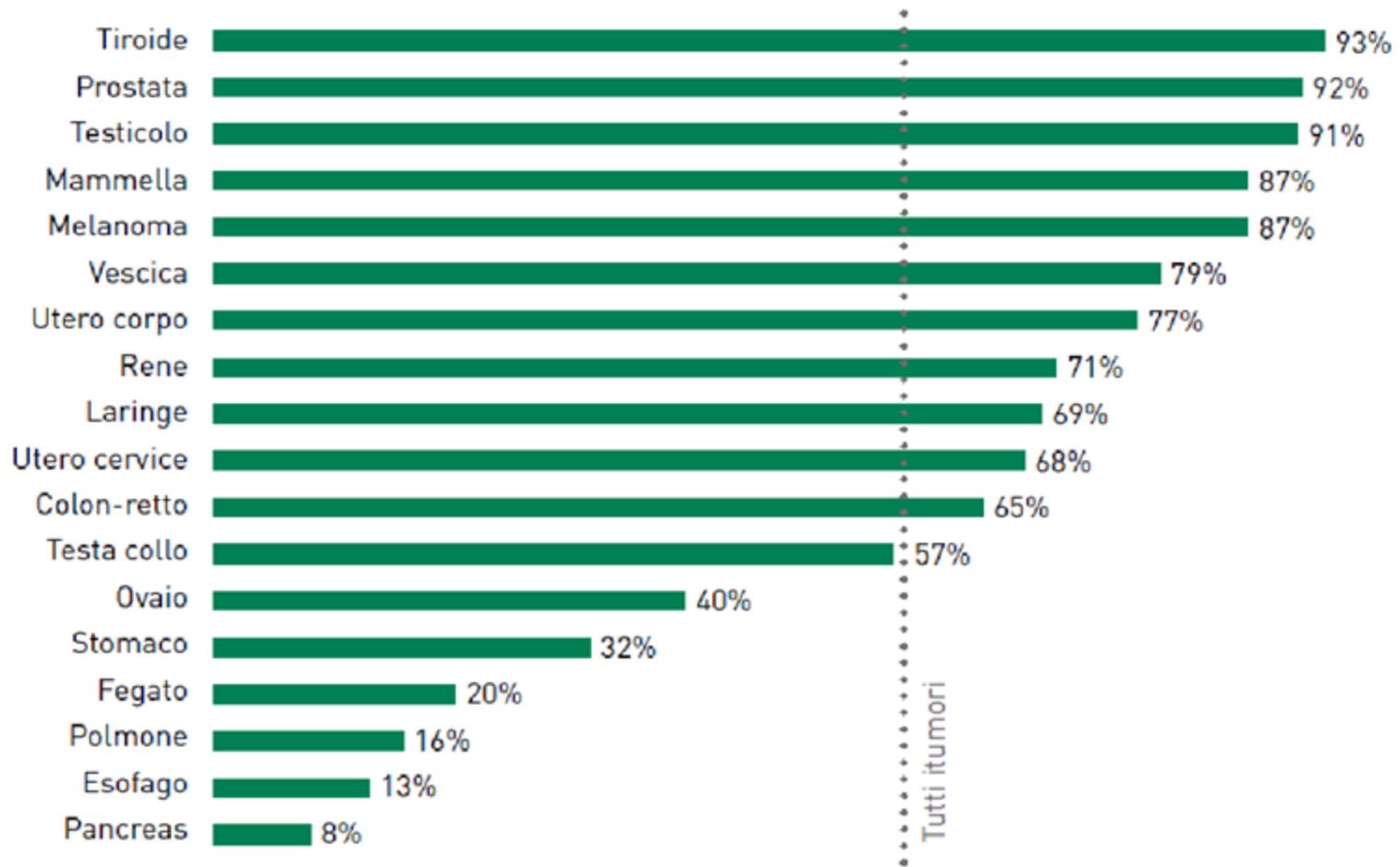
20 % *nefroblastoma*

20 % *neuroblastoma*

8 % *rabdomiosarcoma*

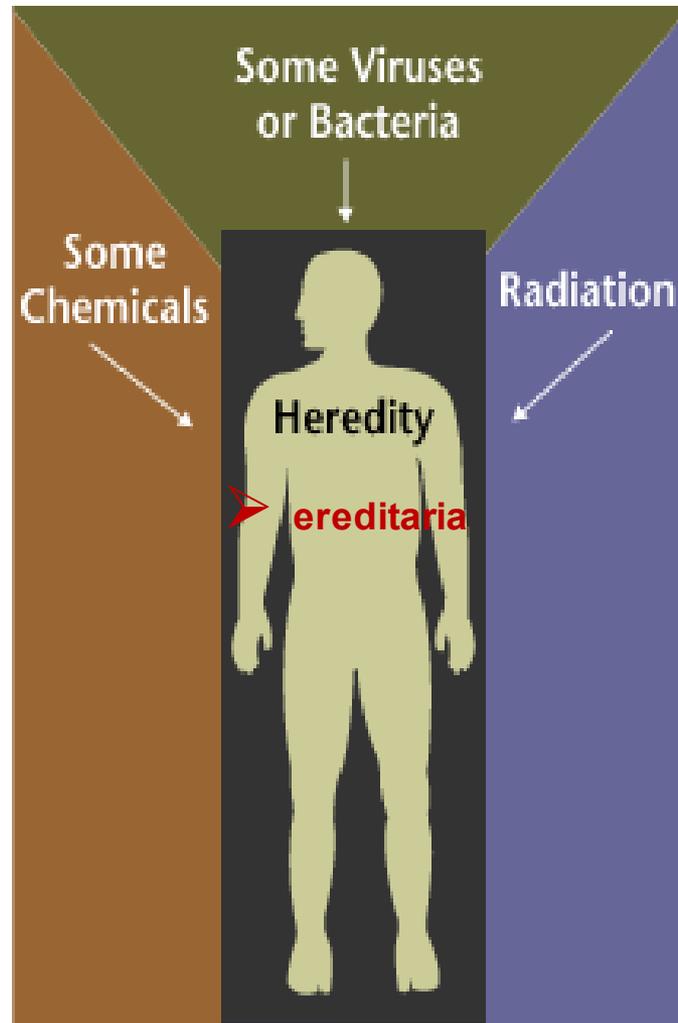
7 % *sarcomi ed altri*

# Sopravvivenza



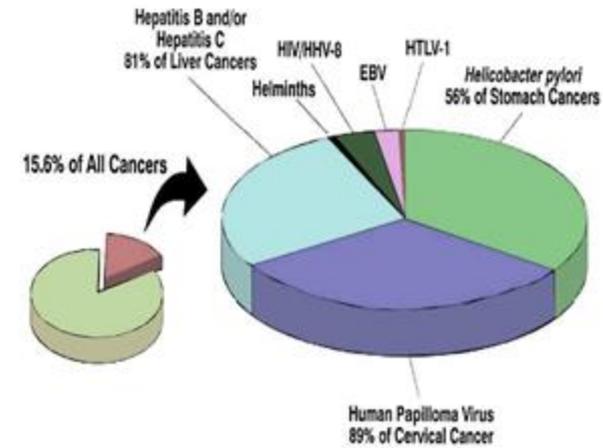
# La cancerogenesi:

➤ **chimica**  
(es., fumo, alcool, dieta, pesticidi, benzene, amianto)



➤ **ereditaria**

➤ **biologica**  
(es. HPV, HCV, HBV, E. pylori)



➤ **fisica**  
(es. radiazioni ionizzanti, UV)

## **Il tumore maligno:**

➤ **angiogenesi**

➤ **invasività**

➤ **metastatizzazione**

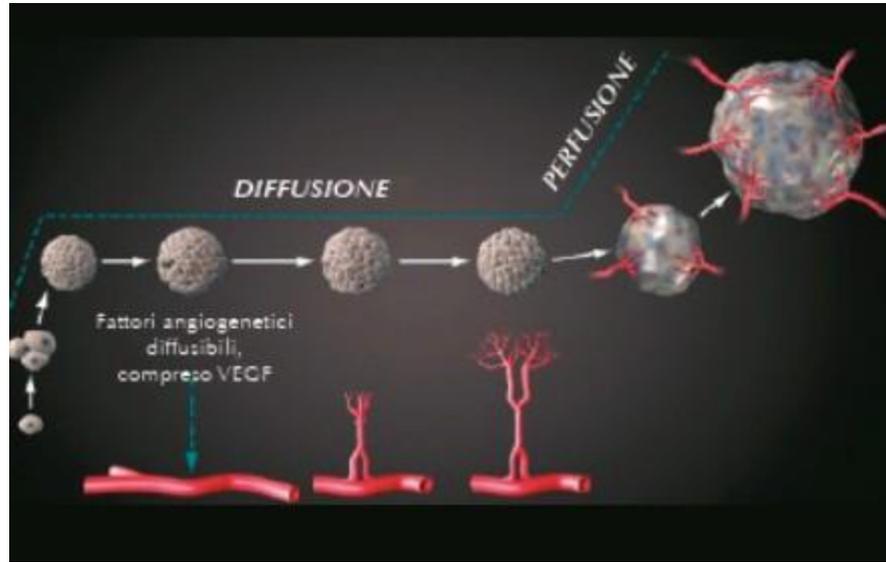
E' la capacità del tumore di stimolare la formazione di nuovi vasi

**Funzioni:**

- apportare nutrienti e ossigeno
- favorire l'ingresso nel circolo

# ANGIOGENESI

## neovascolarizzazione del tumore



Cellula mutata

Tumore avascolare inattivo (1-2 mm)

La secrezione di fattori angiogenetici stimola la proliferazione

Rapida crescita; tumore potenzialmente metastatico

VEGF è un fattore di crescita che stimola le cellule endoteliali a dividersi, migrare e formare i vasi sanguigni

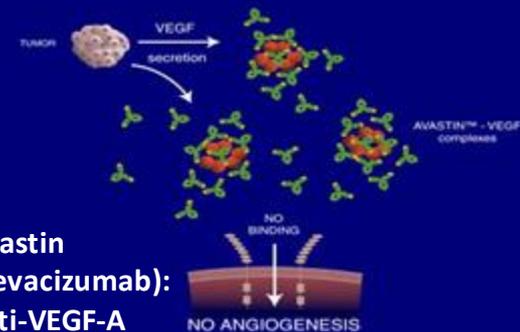


**Angiogenesi**

VEGF: vascular endothelial growth factor

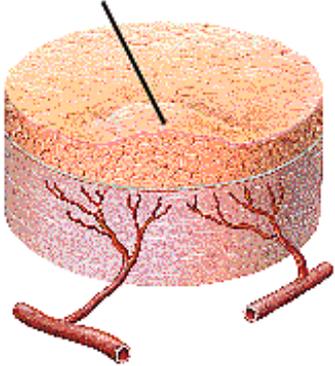
**Inibizione dell'angiogenesi come terapia antineoplastica (utilizzo di fattori anti-angiogenetici)**

### AVASTIN™ Blocks Angiogenesis

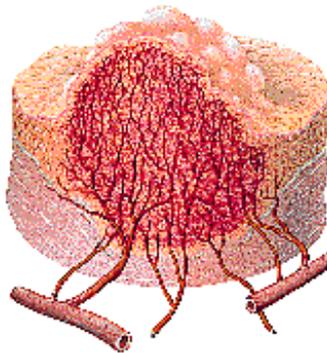


Avastin (bevacizumab): anti-VEGF-A

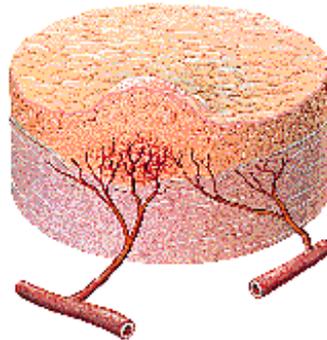
IN SITU TUMOR



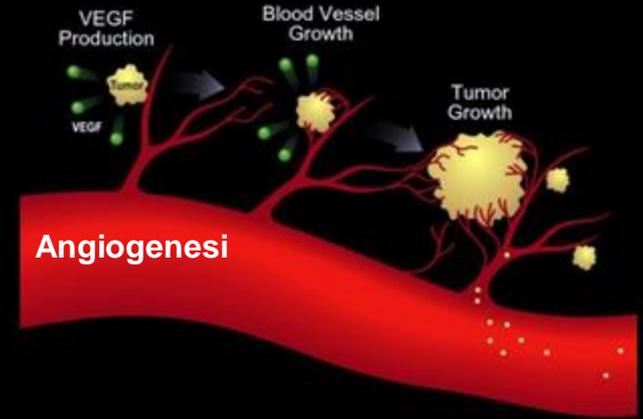
Tumor continues to expand, eventually spreading to other organs



After treatment with antiangiogenic drugs, tumor diminishes in size



VEGF è un fattore di crescita che stimola le cellule endoteliali a dividersi, migrare e formare i vasi sanguigni



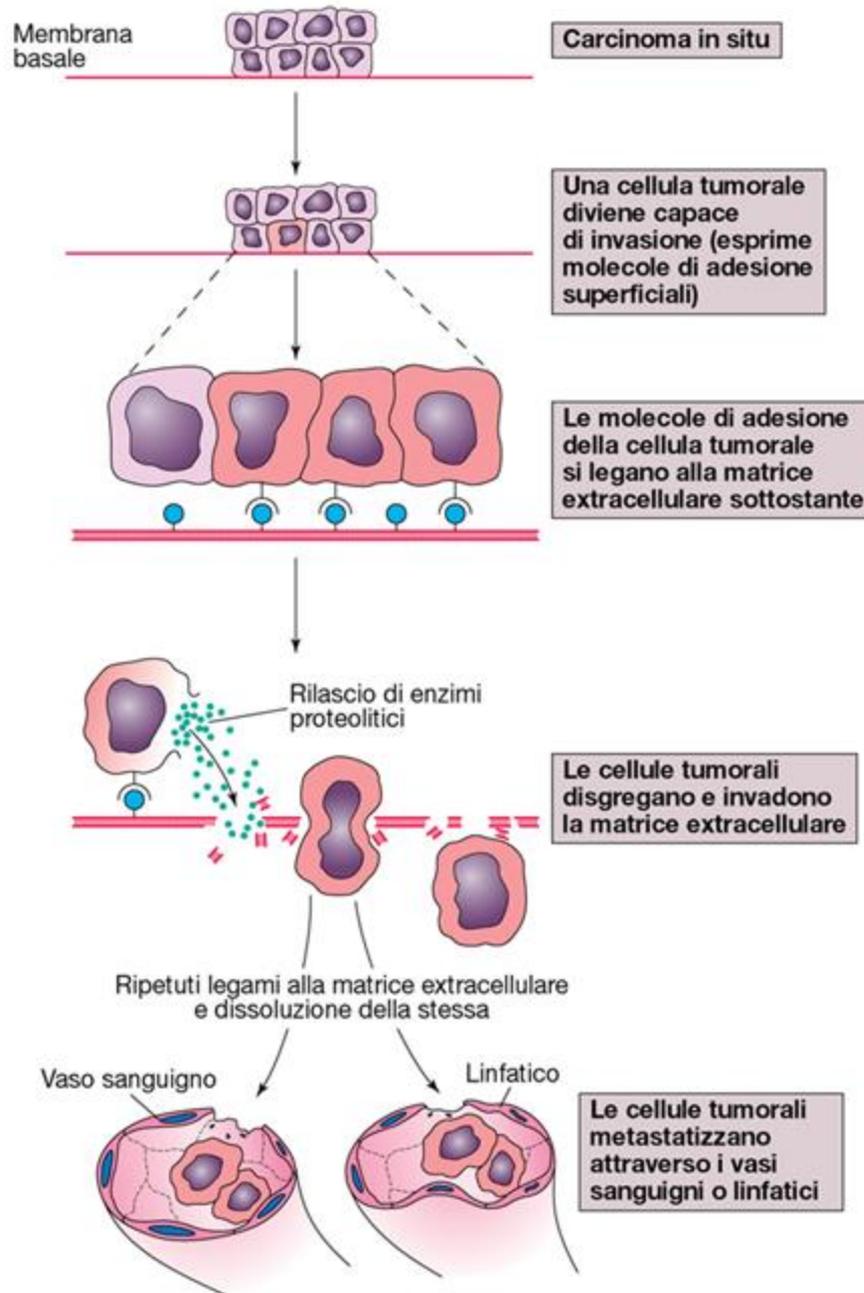
## **INVASIVITA' LOCALE**

- I fase: infiltrazione locale
- II fase: distruzione e sostituzione del tessuto infiltrato
- III fase: organizzazione tissutale della massa infiltrante - fase vascolare

## **FENOTIPO INVASIVO**

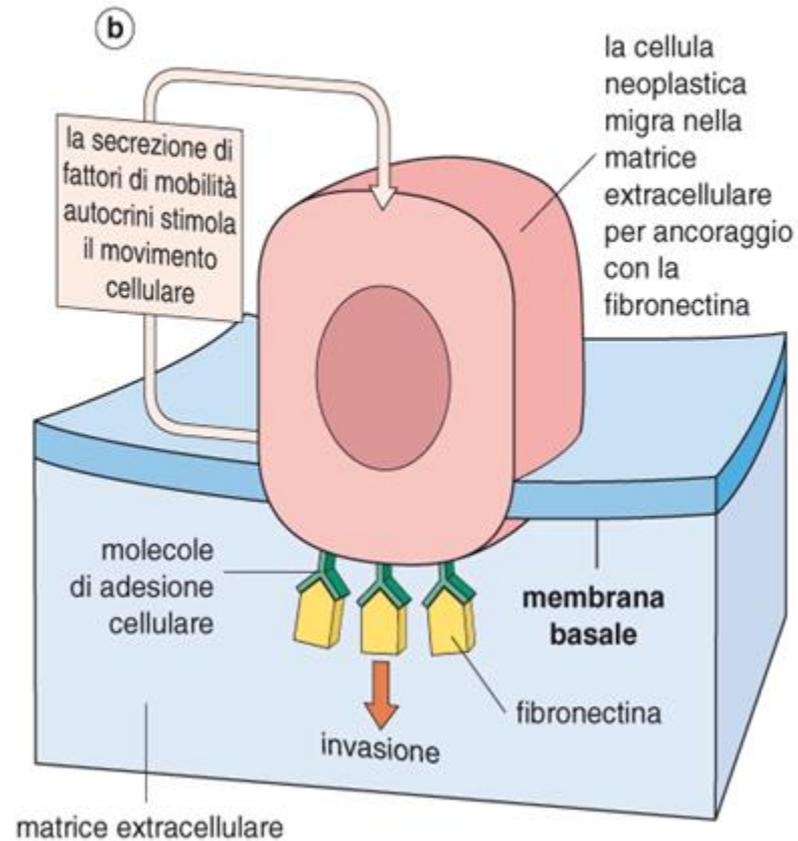
- Modificazione caratteristiche adesive
- Acquisizione motilità-chemiotassi
- Produzione enzimi litici
- Produzione di un proprio stroma e di vasi neoformati

# INVASIVITA' E INGRESSO NEI VASI SANGUIGNI E LINFATICI



# MIGRAZIONE

La migrazione delle cellule è stimolata da fattori di mobilità autocrini e ancoraggio della cellula a molecole della matrice extracellulare



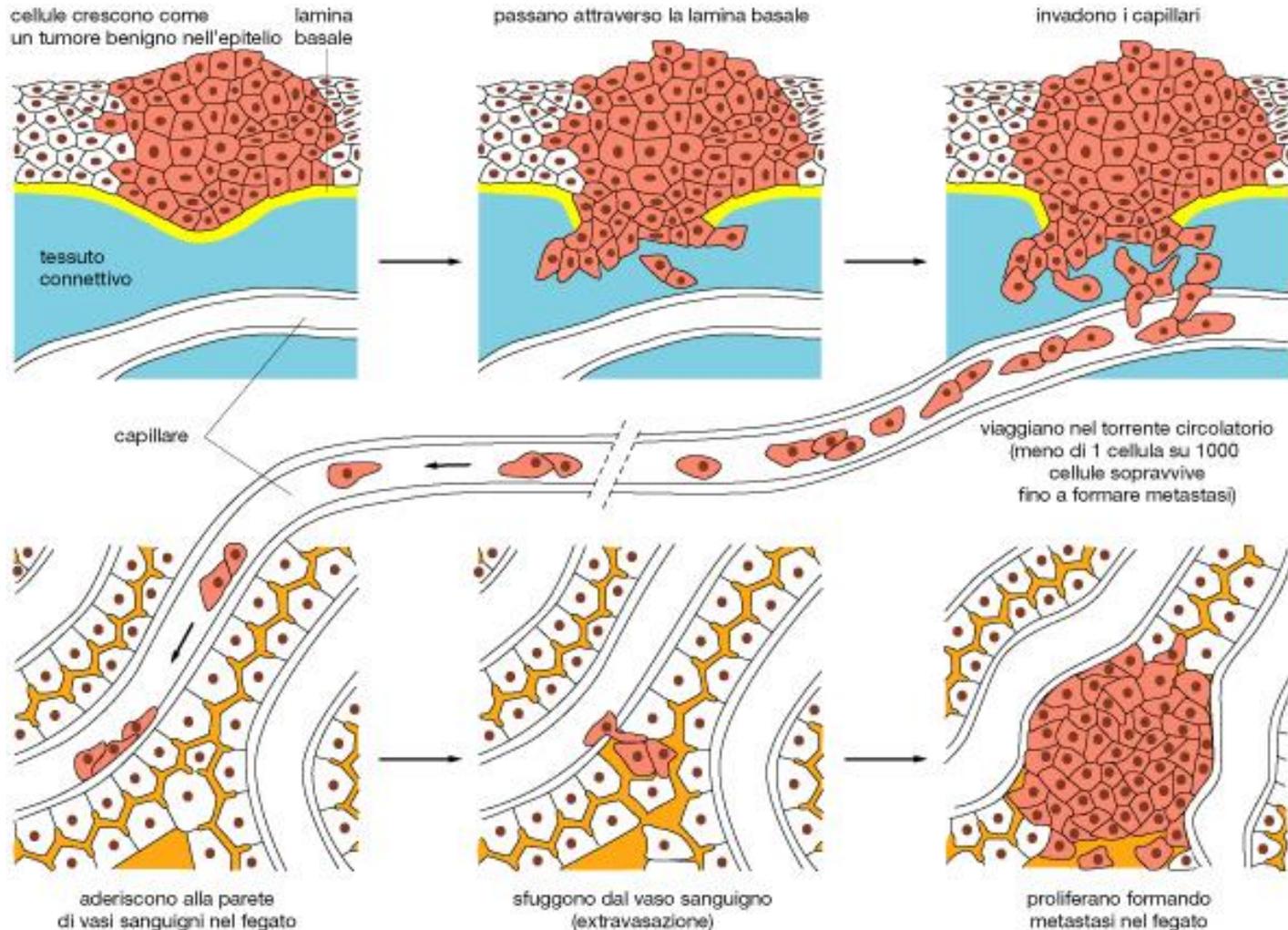
## **Una cellula metastatica è una cellula neoplastica pronta per:**

- **Penetrare nei vasi**
- **Eludere la sorveglianza immunitaria**
- **Uscire dai vasi**
- **Aderire alla parete endoteliale**
- **Arrestarsi negli organi a distanza**

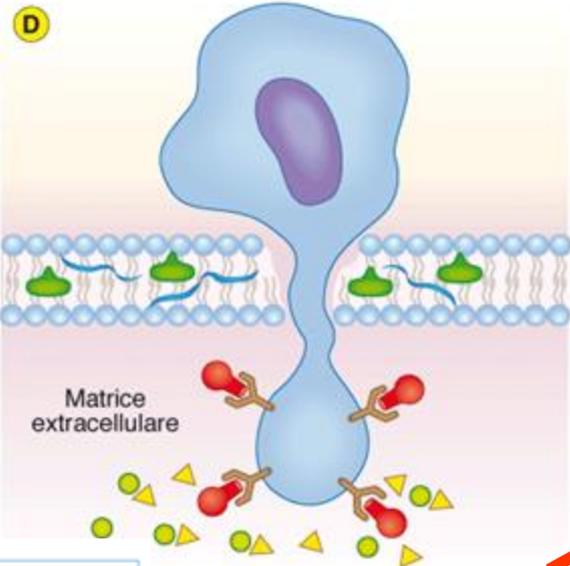
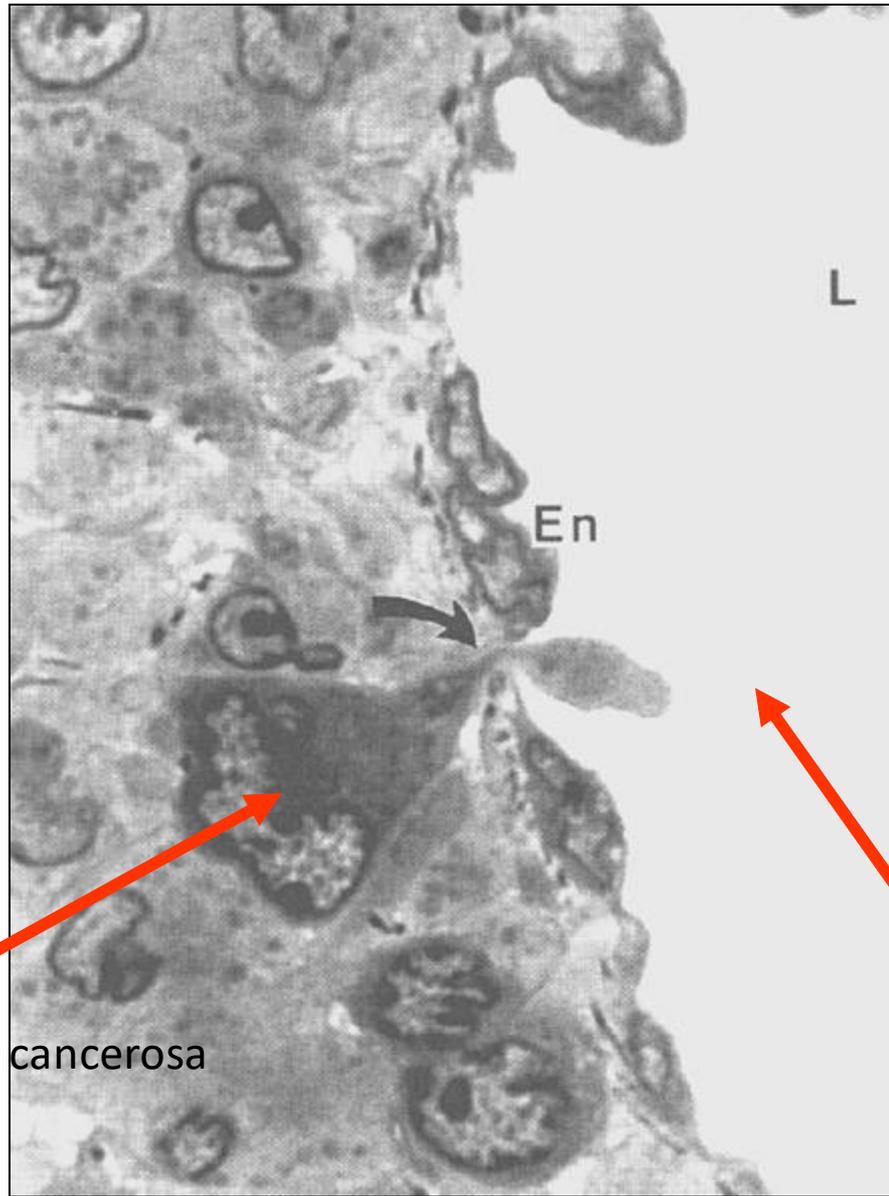
**L'instabilità genetica favorisce l'insorgenza di mutazioni. Alcune cellule del tumore primario accumulano mutazioni fino a sviluppare la capacità di dare metastasi.**

# DEFINIZIONE DI METASTASI

Autotrapianto spontaneo di cellule neoplastiche che, distaccatesi dal tumore primitivo, raggiungono un'altra sede più o meno distante, dando origine a un tumore secondario.



**Diapedesi di una cellula di carcinoma mammario: attraversamento dell'endotelio vascolare attraverso le giunzioni cellulari**



- Caderina E
- Laminina
- Collagene tipo IV
- Recettore per la laminina (integrine)
- Metalloproteasi, collagenasi...
- Fattori chemiotattici
- Fibronectina
- L'integrina si lega alla sequenza RGD della fibronectina

Cellula cancerosa

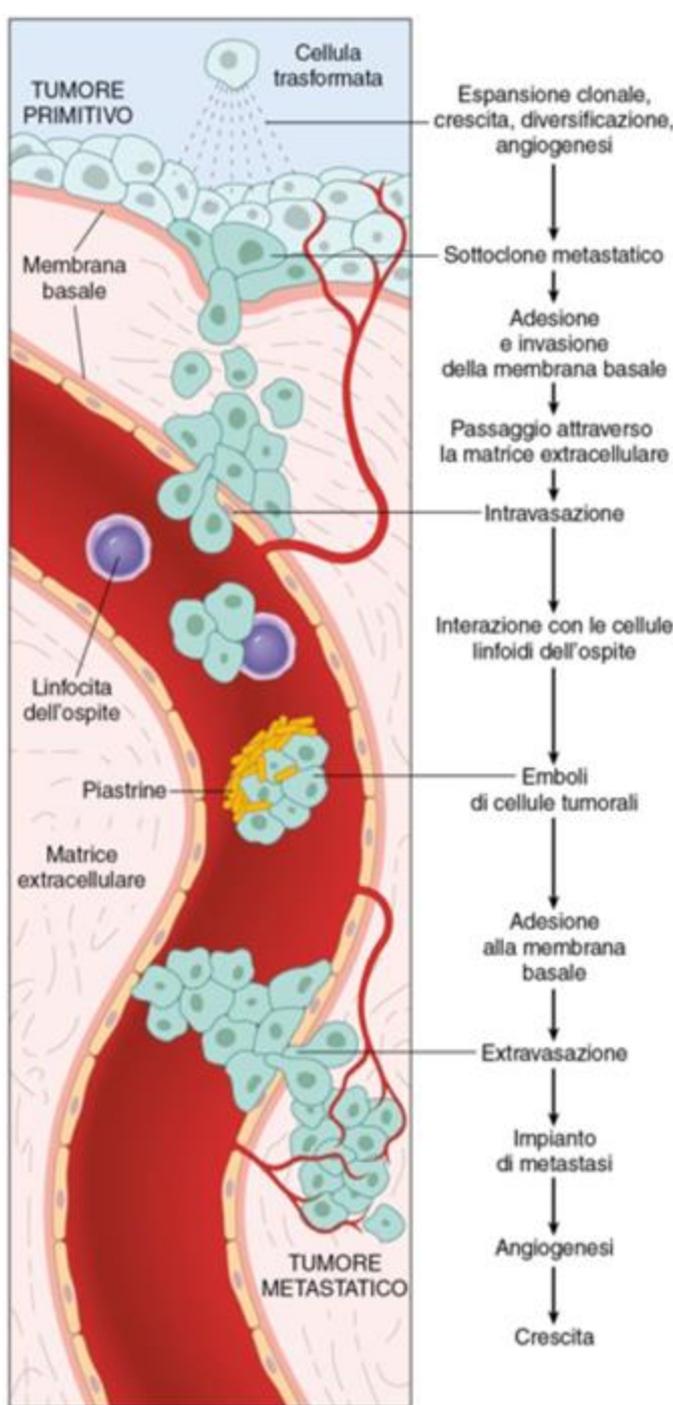
Vaso

## La metastatizzazione è un processo inefficiente

In modelli sperimentali, l'iniezione di milioni di cellule cancerose provoca un numero irrisorio di nuovi tumori

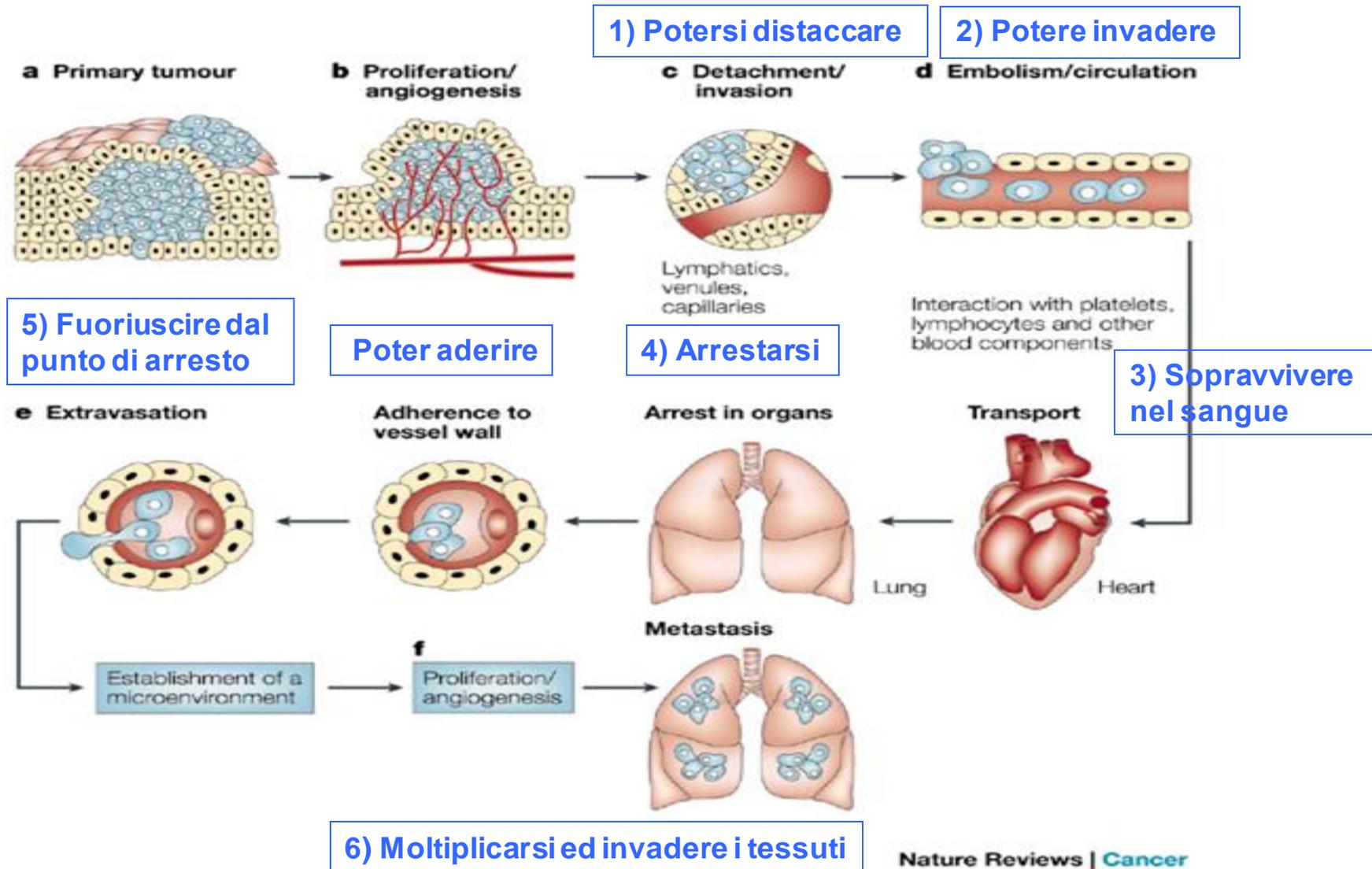
Attecchimento di una cellula metastatica:  
0.00001%

Pochissime tra le cellule che si staccano dalla massa riusciranno a raggiungere i tessuti a distanza!



# Fenotipo metastatico

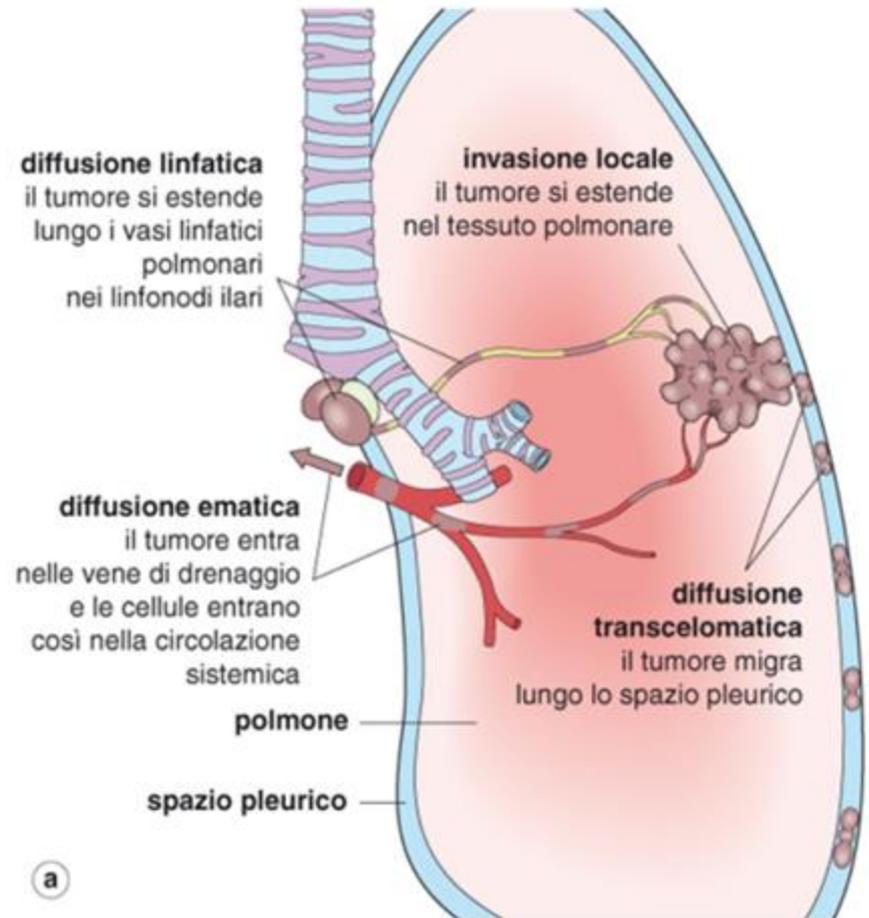
- Una cellula tumorale che è in grado di compiere tutte le tappe della metastatizzazione acquisisce il fenotipo metastatico



# La vie di metastatizzazione

- Ematica
- Linfatica
- Trans-celomatica
- Per contiguità
- Per caduta
- Canalicolare

*Es. tumore polmone*



# Metastasi

*Distacco di cellule neoplastiche dalla sede primitiva ed organizzazione di un nuovo tessuto tumorale in sedi più o meno distanti*

## DISSEMINAZIONE EMATICA

- invasione capillare di singole cellule
- infiltrazione diretta della massa tumorale
- caduta di cellule in lacune vascolari senza endotelio

## DISSEMINAZIONE LINFATICA

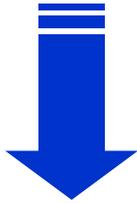
- capillare linfatico afferente → assenza membrana basale
- Linfonodo → istiocitosi dei seni linfatici

## DISSEMINAZIONE TRANS-CELOMATICA

- liquido pleurico
- liquido peritoneale → versamento - ascite - sferoidi metastatici

## DISSEMINAZIONE PER CONTIGUITA'

# Organotropismo delle localizzazioni metastatiche



localizzazione preferenziale delle metastasi in determinati organi

Metastatizzazione preferenziale

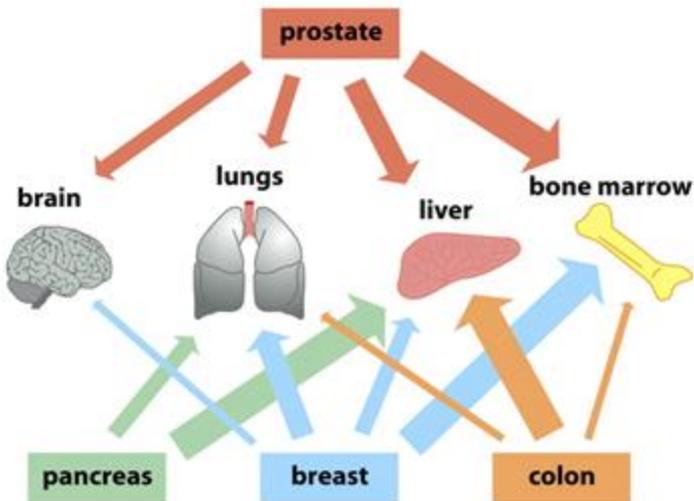
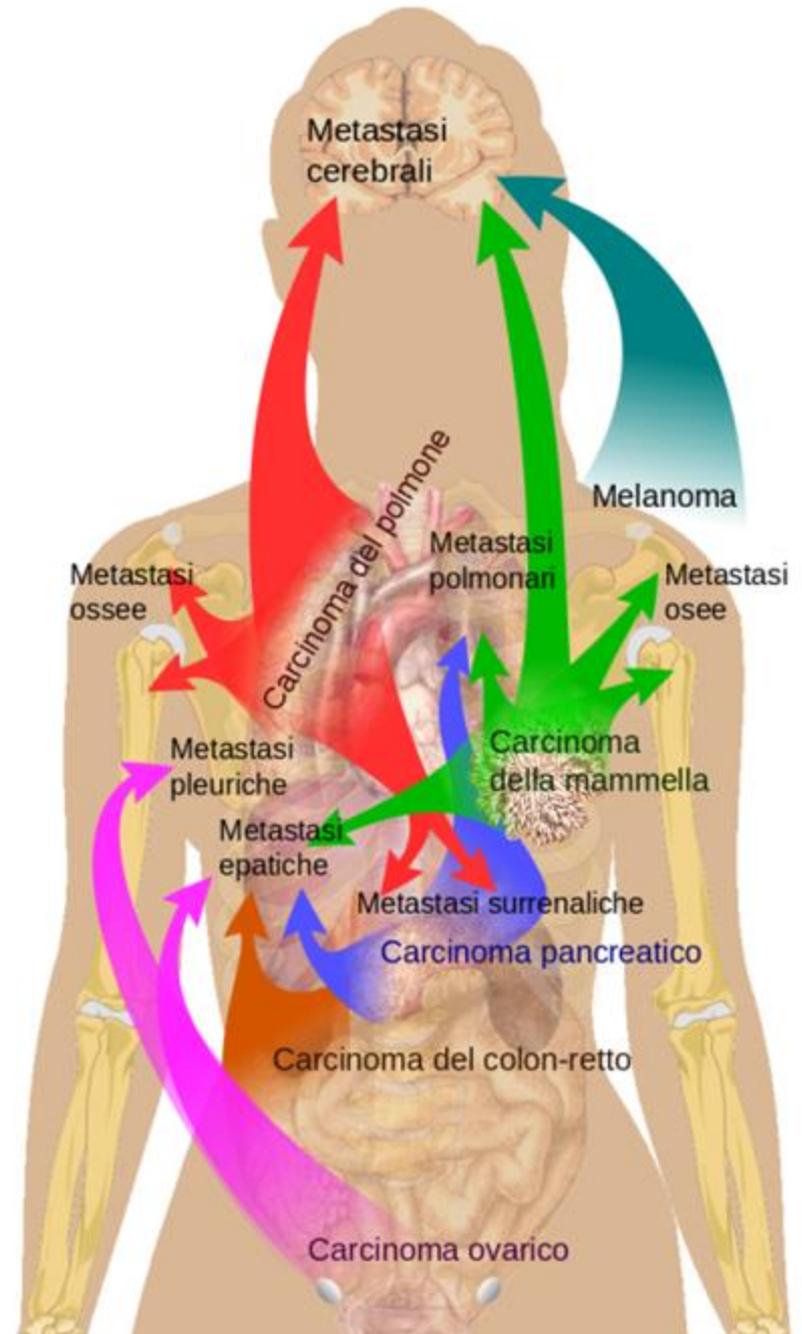


Figure 14-43 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)



## **I fatti sono...**

- 1. Gli organi bersagliati dalle metastasi sono spesso sempre gli stessi**
- 2. I reni, che ricevono il 25% della gittata cardiaca, sono raramente sede di metastasi**
- 3. Il miocardio, con tutto il sangue che riceve..... non è quasi mai sede di metastasi**
- 4. Non sempre le metastasi seguono “regole anatomiche”**

Quindi i tumori hanno “particolari” preferenze d’organo non sempre spiegabili su base anatomica

"When a plant goes to seed, its seeds are carried in all directions; but they can only live and grow if they fall on congenial soil."

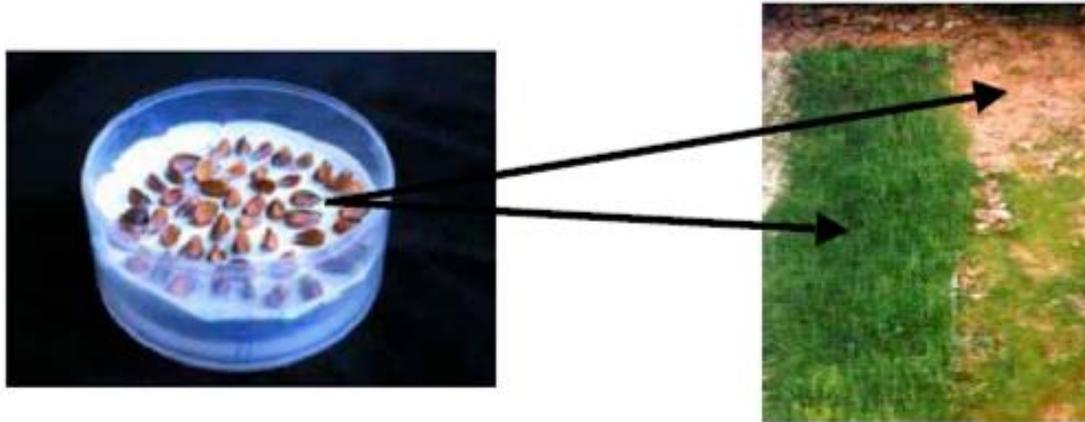
**Seed and Soil**



I semi vanno in tutte le direzioni, ma cresceranno solo quelli che cadranno dove il terreno gli è congeniale

## Teoria postulata nel 1889 dal Dr. Stephen Paget: “seed and soil”

la cellula metastatica (**the seed**) necessita di un appropriato microambiente (**the soil**) per crescere e svilupparsi in un'altra regione corporea diversa da quella di origine.



Le cellule tumorali (**seed**) hanno affinità per alcuni organi (**soil**).  
Si formano metastasi solo quando **seed & soil** sono compatibili

se una metastasi crescerà o meno in un tessuto dipende da:

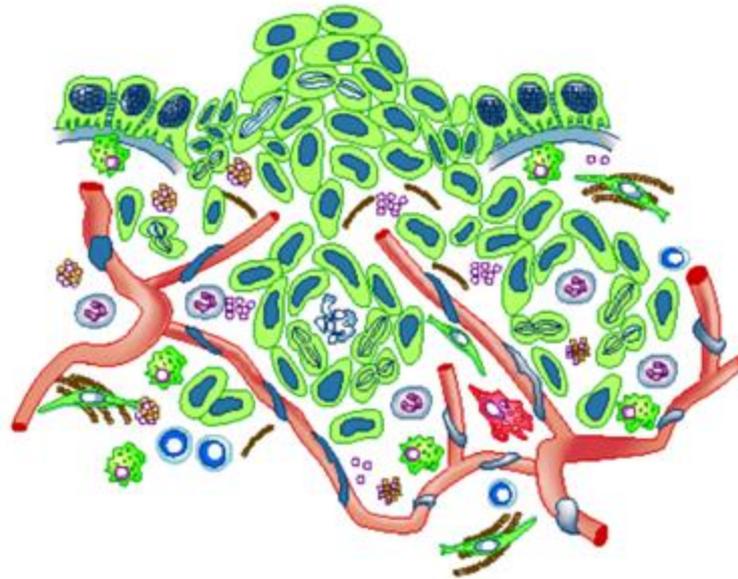
chemochine

citochine

fattori di crescita

recettori

**Il microambiente è importante!**



Il microambiente tumorale è un protagonista indispensabile del processo neoplastico, poiché favorisce la proliferazione, la sopravvivenza e la migrazione delle cellule tumorali.

*Coussens LM and Werb Z Nature 2002*

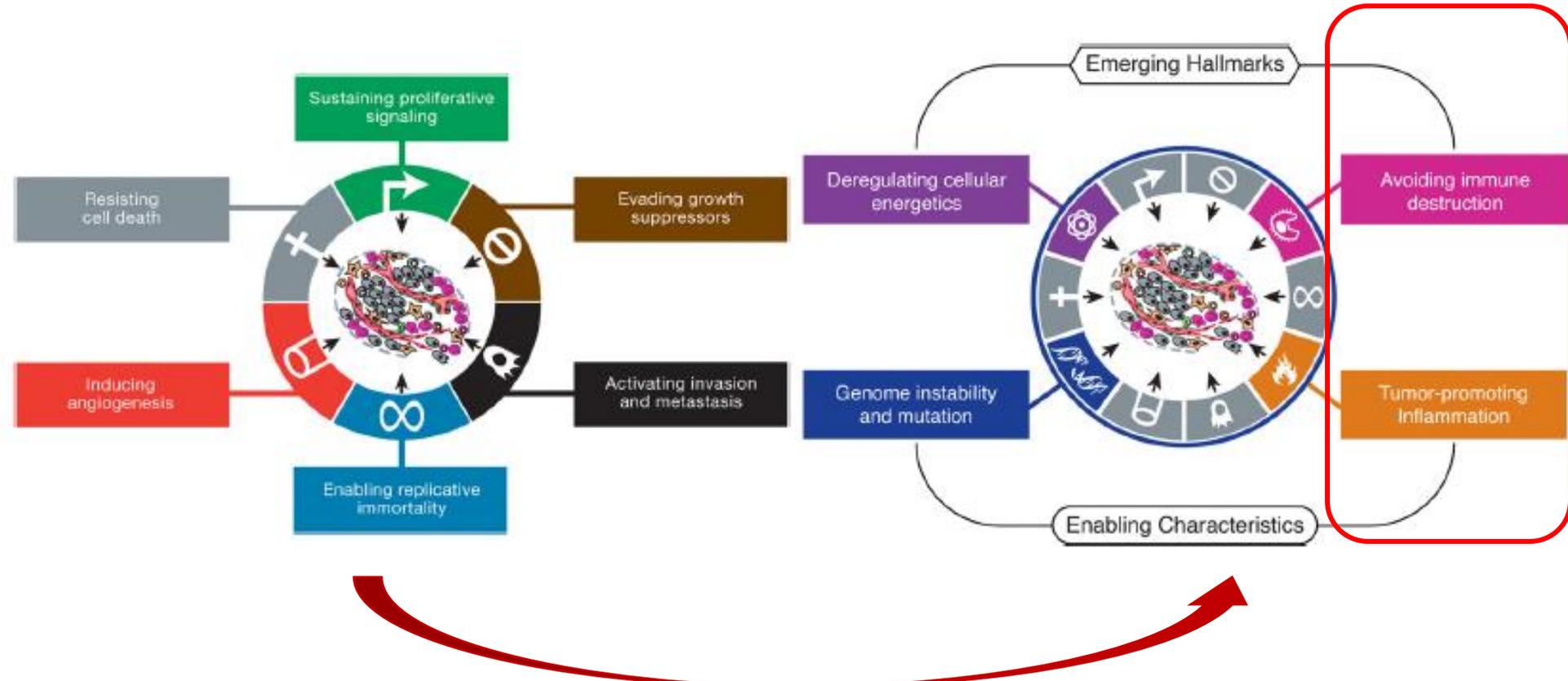
## Caratteristiche della cellula neoplastica

- Mutazioni multiple del genotipo
- Resistenza all'apoptosi
- Proliferazione incontrollata
- Perdita di responsività ai segnali inibitori della mitosi
- Alterazione del processo differenziativo
- Capacità di movimento ed invasione nei tessuti circostanti
- Capacità di indurre neo-angiogenesi
- Fenomeno della progressione che modifica nel tempo genotipo e fenotipo neoplastico (mutazioni geniche aggiuntive)

# Le proprietà di un tumore

2001

2011



10 anni dopo emergono nuove proprietà...

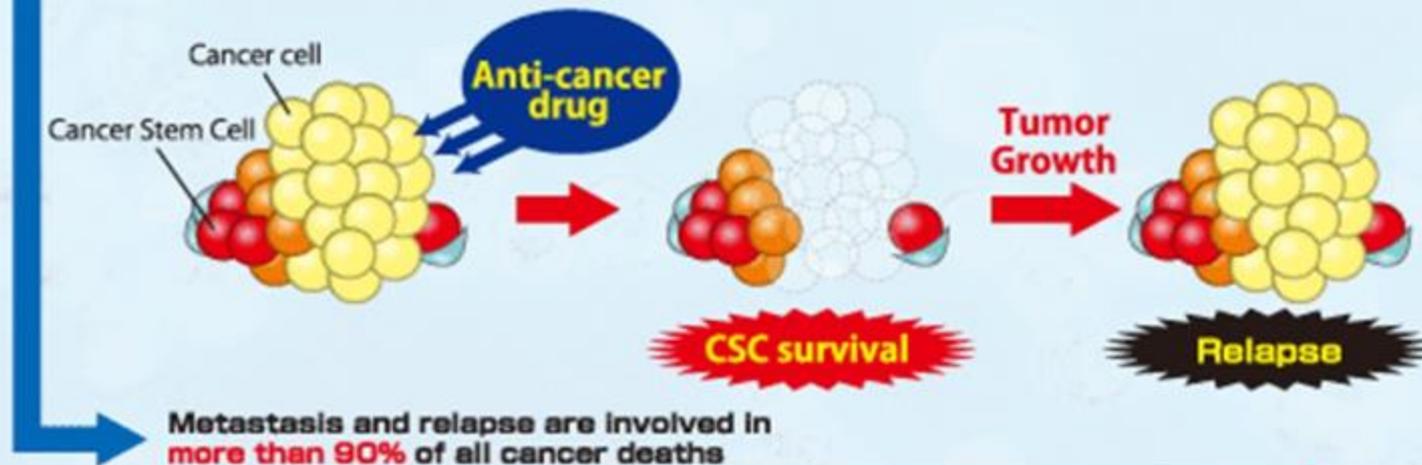
## **Il tumore maligno:**

- **Le cellule staminali tumorali (CSC)**
- **Le cellule tumorali circolanti (CTC)**

## Le cellule staminali tumorali (cancer stem cells, CSC)

### Cancer Stem Cell [CSC] Characteristics

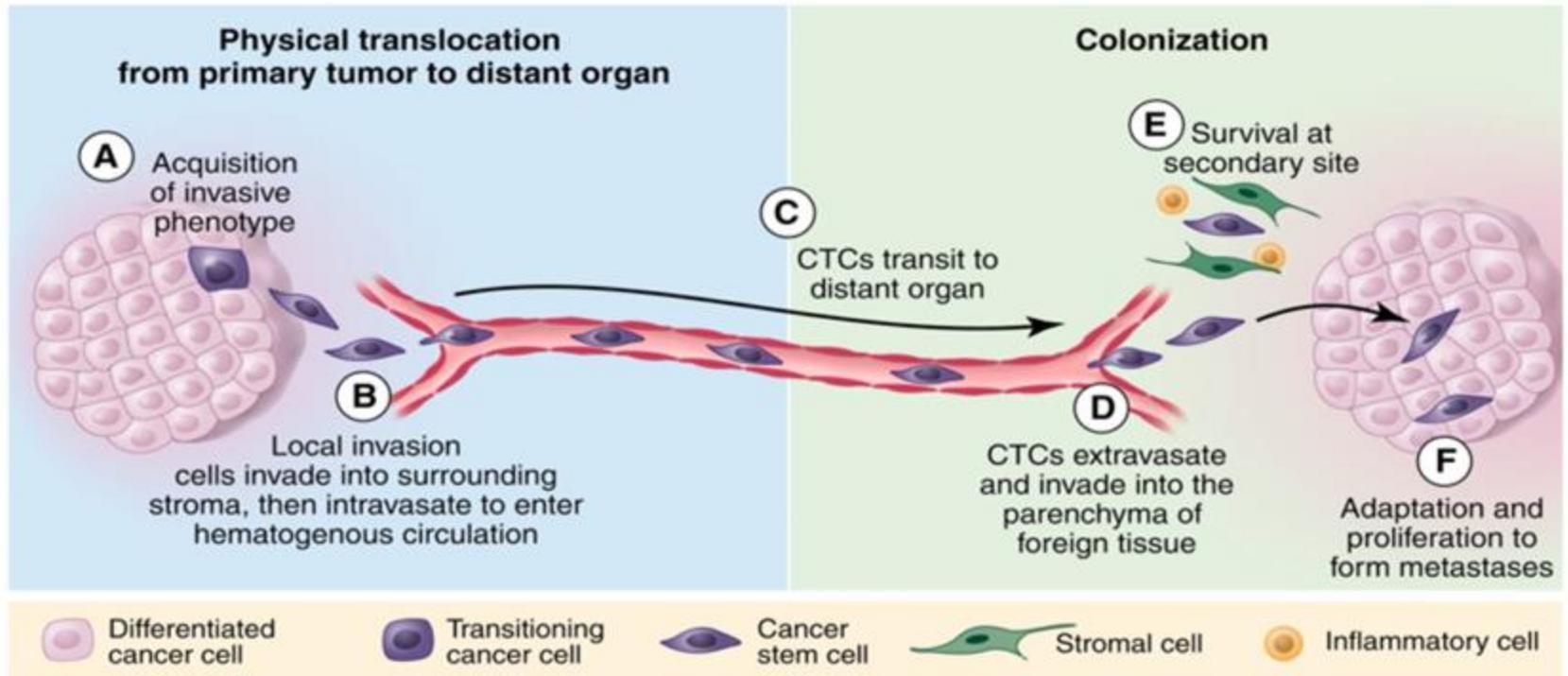
- Minor population in tumor : 0.1 - a few percent
- Self-renewing; infinite proliferative potential.
- Enhanced resistance to drugs, radiation, cell stress.
- Tumorigenic; give rise to other cell types in tumor.
- Associated with **metastasis** and **relapse**.



Metastasis and relapse are involved in **more than 90%** of all cancer deaths

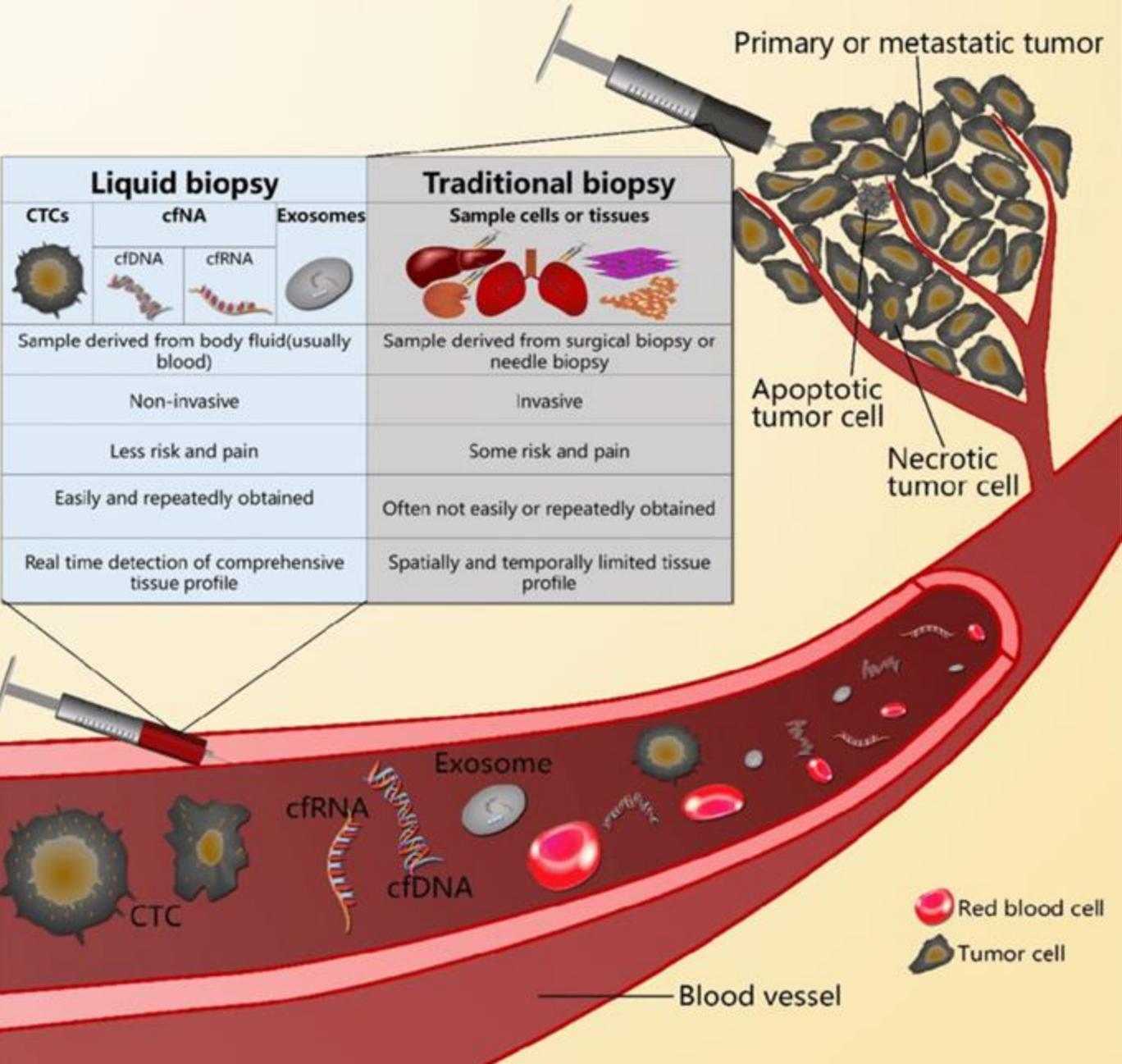
**Strategies to eradicate CSCs are an urgent topic in cancer research**

# Le cellule tumorali circolanti (circulating tumor cells, CTC)



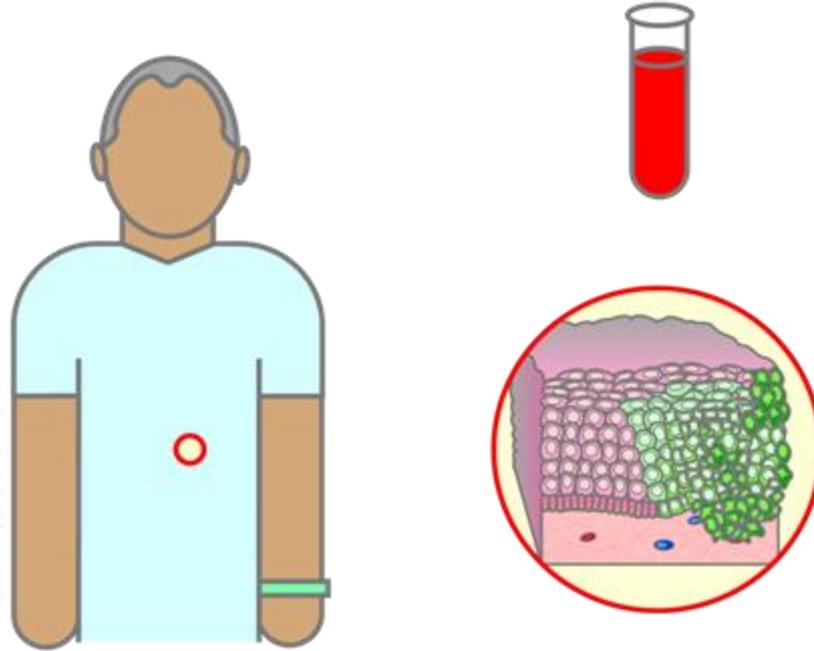
CTC= Circulating Tumor Cells

# La biopsia liquida



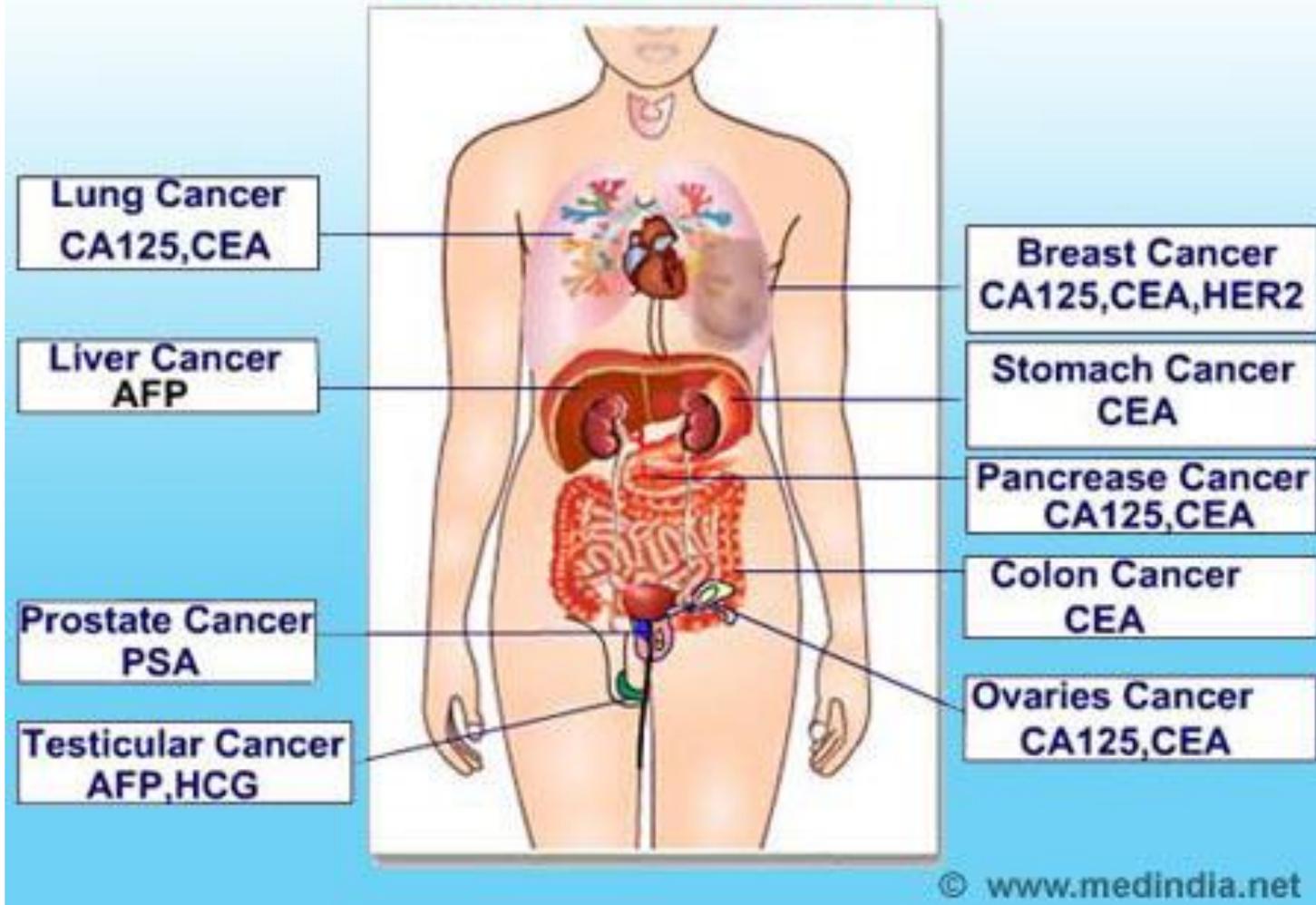
# I markers tumorali:

## i “classici” indicatori biochimici della presenza di un tumore



La loro principale utilità è nel confermare la diagnosi  
Aiutano a valutare la risposta alla terapia  
Individuano recidive durante il follow-up

## Clinical Tumor Markers



**CEA (antigene carcino-embrionale)**  
**AFP (alfa-fetoproteina)**

presenti in alta concentrazione nel siero del feto, scompaiono dopo la nascita.

Nei pazienti con cancro ricompaiono per riattivazione di alcuni geni, come risultato della trasformazione maligna delle cellule

