

21. Generalia neoplastica

II edizione

In collaborazione con Annalisa Pession



(vale per tutto il capitolo)

21. Generalia neoplastica.....	681	21.3.2. Differenziamento e neoplasie benigne.....	693
21.1. DEFINIZIONI.....	683	21.3.3. Differenziamento e neoplasie maligne: anaplasia.....	694
21.1.1. Autonomia delle neoplasie.....	684	21.3.4. Pleiomorfismo.....	695
21.1.2. Nome.....	684	21.3.5. Mitosi tipiche e atipiche.....	696
21.1.3. Tumori maligni e tumori benigni.....	685	21.3.6. Struttura tissutale.....	696
21.1.4. Benignità, malignità e prognosi.....	685	21.4. FUNZIONE.....	697
21.1.5. Tassonomia.....	686	21.4.1. Differenziamento funzionale.....	697
21.1.6. Tassonomia dei tumori benigni.....	687	21.4.2. Sindromi paraneoplastiche.....	698
21.1.7. Tassonomia dei tumori maligni.....	688	21.5. ETEROGENEITÀ E VARIABILITÀ.....	699
21.1.8. Classificazione delle neoplasie.....	690	21.5.1. Antigenicità delle cellule neoplastiche.....	699
21.2. CARATTERISTICHE DI MALIGNITÀ.....	692	21.5.2. Antigenicità ed eterogeneità delle cellule neoplastiche.....	699
21.3. MORFOLOGIA.....	693	21.6. TESSUTO DI SOSTEGNO.....	700
21.3.1. Differenziamento ed anaplasia.....	693	21.6.1. Stroma e vascolarizzazione delle neoplasie.....	700

21.7. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	702
--	-----



21.1. Definizioni

Definizione di neoplasia

Una neoplasia è una massa abnorme di tessuto il cui accrescimento è esorbitante ed inordinato con quello dei tessuti normali e progredisce nella stessa maniera eccessiva dopo la cessazione degli stimoli che lo hanno evocato



Le alterazioni neoplastiche possono insorgere teoricamente in ogni cellula nucleata, poiché tutte le cellule del nostro corpo possiedono un programma genetico per la loro replicazione



La perdita della risposta ai controlli della crescita normale è l'elemento fondamentale per l'origine di tutte le neoplasie

Le cellule neoplastiche riescono a riprodursi in modo parzialmente o totalmente indipendente dalle influenze regolatrici che presiedono all'omeostasi dei tessuti



Le neoplasie dipendono dalle risorse dell'organismo come le altre cellule ed i tessuti normali per quanto riguarda le loro esigenze metaboliche

Le neoplasie si accrescono in volume, potenzialmente danneggiando l'ambiente locale che le circonda, anche se dipendono dallo stato nutrizionale dell'ospite

Le neoplasie rallentano la loro crescita ma non la fermano anche in pazienti che sono peraltro cachettici

Definizione di cachessia

Cachessia: stato di gravissimo e progressivo deperimento generale dell'organismo

21.1.1. AUTONOMIA DELLE NEOPLASIE



L'autonomia delle neoplasie non è completa

- alcune neoplasie necessitano di un contributo endocrino (ormono-dipendenza)
- le neoplasie dipendono criticamente dall'organismo che le ospita per la loro nutrizione e vascolarizzazione

21.1.2. NOME



Nell'uso medico comune una neoplasia è spesso indicata come "tumore" e lo studio dei tumori è denominato "oncologia" (da **όνκος**, tumore, e **λόγος** studio)

A stretto rigor di termini, un tumore è essenzialmente una tumefazione, che potrebbe essere prodotta tra l'altro da edema o da emorragia all'interno di un tessuto

Tuttavia il termine tumore viene oggi usato esclusivamente per indicare masse neoplastiche che possono determinare ingrossamento di una superficie corporea; l'uso di tale termine per lesioni non neoplastiche è praticamente scomparso

I tumori maligni sono cumulativamente indicati come cancro, derivando la parola dal latino granchio (*cancrum*) anche se per cancro originariamente si intendeva una neoplasia maligna di origine epiteliale

21.1.3. TUMORI MALIGNI E TUMORI BENIGNI



In campo oncologico appare di particolare importanza la suddivisione fra tumori benigni e maligni

- si definiscono **tumori benigni** quei tumori la cui crescita non comporta infiltrazione dei tessuti circostanti e non da origine a metastasi
- si definiscono **tumori maligni** quei tumori che invadono i tessuti circostanti (invasione) e sono in grado di diffondersi a distanza (metastatizzazione)

Poiché l'infiltrazione dei tessuti e la diffusione a distanza comportano notevoli difficoltà per una terapia radicale, la distinzione fra tumori "benigni" e "maligni" è spesso in accordo con il comportamento clinico di un tumore, anche se non sempre

21.1.4. BENIGNITÀ, MALIGNITÀ E PROGNOSI



Tumori benigni sono talora responsabili di gravi malattie e possono anche essere clinicamente non benigni

- es.: un tumore benigno ipofisario che causa atrofia da compressione e distruzione della circostante ghiandola
- es.: un tumore benigno delle isole di Langerhans che produca eccessiva quantità di insulina



L'aggettivo "maligno", applicato ad una neoplasia, implica che essa può invadere e distruggere le strutture anatomiche adiacenti e diffondersi a sedi lontane (metastasi) sviluppandosi sino a determinare direttamente od indirettamente la morte del portatore



Non tutte le neoplasie maligne tuttavia decorrono in modo così maligno

Alcune neoplasie, diagnosticate precocemente, possono essere trattate con successo: complessivamente il 50% dei pazienti colpiti da neoplasia maligna clinicamente evidente oggi muore per cause non correlate

21.1.5. TASSONOMIA



Tutti i tumori benigni e maligni hanno due componenti fondamentali:

- **il parenchima**, costituito dalle cellule neoplastiche in proliferazione non controllata
- **la impalcatura stromale**, costituita da tessuto connettivo, vasi sanguigni e linfatici



È il parenchima della neoplasia che determina il suo comportamento biologico ed è questa la componente da cui il tumore prende nome

Lo stroma, tuttavia, fornisce il supporto per la crescita delle cellule parenchimali ed è perciò indispensabile per la crescita delle masse tumorali solide

Stroma e classificazione



Lo stroma di una neoplasia o tessuto di sostegno di una neoplasia, viene indotto esattamente come viene indotto durante l'organogenesi normale

Lo stroma neoplastico viene però indotto da cellule con un genoma alterato (neoplasie maligne in particolare) e quindi presenta spesso alterazioni morfo-funzionali ed insufficienze od eccessi, caratteristiche che vengono utilizzate anche per la classificazione delle neoplasie

- es.: lo scirro è un adenocarcinoma mammario con induzione di una quantità notevole di tessuto connettivo denso che conferisce al tessuto la particolare consistenza dura

21.1.6. TASSONOMIA DEI TUMORI BENIGNI

- Sono designati attaccando il suffisso “-oma” al tipo cellulare da cui insorge il tumore
- **Adenoma** è il termine usato per le neoplasie epiteliali benigne derivato da tessuto ghiandolare (anche le mucose sono considerate tessuto ghiandolare)
- Le neoplasie benigne da epitelio di rivestimento che producono isolate formazioni aggettanti nel lume o sulla superficie vengono designate **papillomi** (struttura “a cavolfiore”) e **polipi** (struttura “a fungo”)

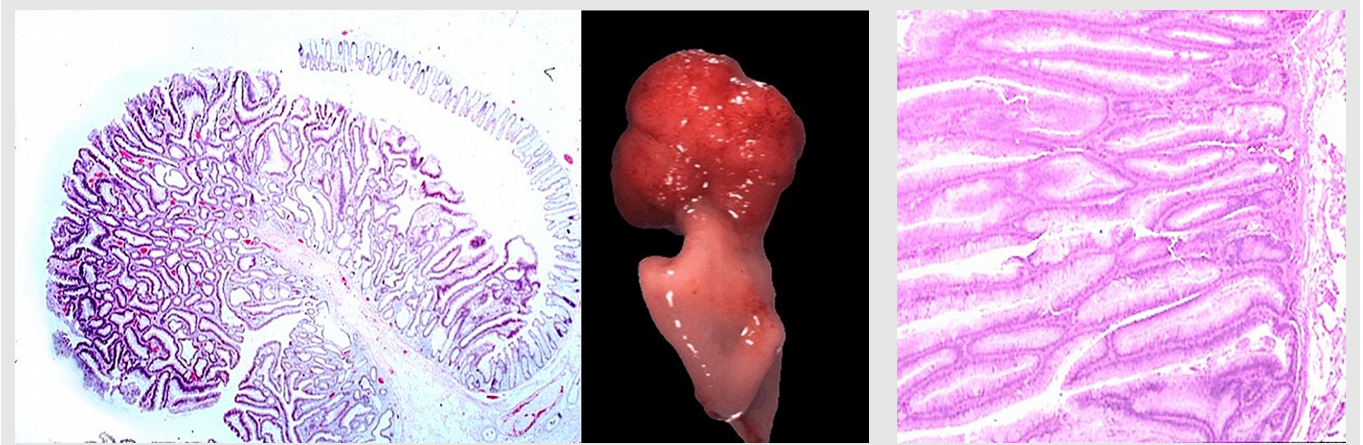


Figura 21.1. Polipo adenomatoso del colon. Da: WebPath at library.med.utah.edu

Questo piccolo polipo adenomatoso su un peduncolo corto presenta ghiandole più affastellate e meno organizzate della sottostante mucosa normale. È una lesione ben differenziata e circoscritta, senza invasione del peduncolo, ed è benigna. A dx macrofotografia della stessa neoplasia

Figura 21.2. Papilloma del colon. Dalla

collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

21.1.7. TASSONOMIA DEI TUMORI MALIGNI

La nomenclatura dei tumori maligni segue essenzialmente quella dei tumori benigni con qualche aggiunta

- I tumori maligni insorgenti nel tessuto mesenchimale o nei suoi derivati sono indicati come **sarcomi**
- Le neoplasie maligne originanti dalle cellule epiteliali sono indicate come **carcinomi**

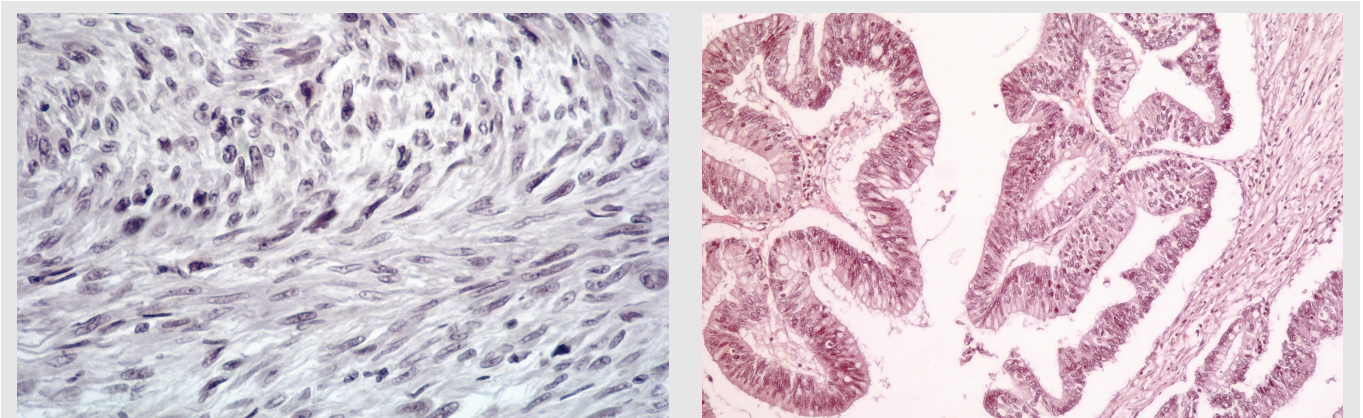


Figura 21.3. Sarcoma indifferenziato a cellule fusate. Dalla collezione Eugenio Bonetti Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

Figura 21.4. Adenocarcinoma del colon. Dalla collezione Eugenio Bonetti Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna



I carcinomi a loro volta possono essere ulteriormente definiti:

- **carcinoma squamo-cellulare** viene a designare un cancro in cui le cellule tumorali assomigliano all'epitelio pavimentoso pluri-stratificato
- **adenocarcinoma** è una lesione in cui le cellule epiteliali neoplastiche crescono riproducendo strutture ghiandolari o mucose

Talora è possibile identificare il tessuto o l'organo di partenza

es.: adenocarcinoma a cellule renali, o colangio-carcinoma, il quale ultimo implica un'origine dai dotti biliari

Qualche volta il tumore si accresce con atteggiamenti embrionali ed indifferenziati e va allora designato come **carcinoma indifferenziato od anaplastico**



La stragrande maggioranza delle neoplasie è composta da un solo citotipo

Poche hanno più di un tipo di cellula neoplastica. Queste neoplasie vengono indicate come miste

- es.: l'estremamente maligno nefroblastoma embrionale del rene (tumore di Wilms) nell'infanzia. Questa neoplasia può contenere strutture tubulari ed epiteliali come pure evidenti elementi di tipo connettivale, poiché tutti derivano da un solo foglietto embrionale

Le neoplasie costituite da cellule derivate da più di un foglietto embrionale, sono indicate come **teratomi**.

- presumibilmente il teratoma insorge da cellule toti- o multi-potenti che hanno la capacità di differenziarsi lungo diverse linee germinali
- in tali neoplasie si repertano cellule o strutture organoidi che richiamano i derivati di due o tre delle linee germinali di base



Tra i tumori maligni di origine mesenchimale sono annoverati il sinovioma ed il mesotelioma

- le corrispondenti lesioni benigne non esistono, e tutti i tumori insorgenti da tali tessuti e cellule sono da considerarsi maligni, per quanto differenziati essi possano apparire

21.1.8. CLASSIFICAZIONE DELLE NEOPLASIE

Tabella 21.37: Classificazione delle neoplasie

Tessuto	Benigno	Maligno
Epiteli		
pavimentoso stratificato	verruca papilloma	carcinoma spino-cellulare carcinoma baso-cellulare
ghiandola	adenoma polipo	adenocarcinoma
altri epiteli		carcinoma
melanociti	nevo	melanoma
placenta	mole idatidea	corion-carcinoma
resti embrionali	teratoma maturo	teratoma immaturo
Mesoteli		
pleura, peritoneo, sinovia, vaginale del testicolo		mesotelioma pleurico, peritoneale sinovioma

(continua)

(Tabella 21.1, classificazione delle neoplasie, continua)

Tessuto	Benigno	Maligno
Mesenchimi		
connettivo	fibroma	sarcoma
tessuto adiposo	lipoma	liposarcoma
cartilagine	condroma	condro-sarcoma
osso	osteoma	osteo-sarcoma
muscolo liscio	leiomioma	leiomio-sarcoma
muscolo striato	rabdo-mioma	rabdomio-sarcoma
vasi ematici	emangioma	angiosarcoma
vasi linfatici	linfangioma	linfangiosarcoma
Tessuto emopoietico		
eritrociti		leucemia eritroblastica
granulociti		leucemia mieloide
monociti		leucemia monocitica
linfociti		leucemia linfoide, linfomi
plasmacellule		plasmocitoma

21.2. Caratteristiche di malignità



Tutte le neoplasie, dalle più innocenti ed invariabilmente benigne sino a quelle più anaplastiche e sicuramente maligne, costituiscono una gamma di crescita cellulare abnorme. La linea di demarcazione tra forme del tutto benigne e maligne non è nettamente definita

Tabella 21.38: caratteristiche di malignità

Alterazione della crescita	Caratteristiche
iperplasia	↓ tempo di replicazione cellulare ↑ percentuale di cellule in replicazione ↓ differenziamento ↓ morte cellulare
anaplasia	anomala architettura dell'organo e del tessuto aumento del rapporto nucleo/citoplasma polimorfismo nucleare perdita dell'attività funzionale specifica
invasività	accrescimento infiltrativo produzione di fattori angiogenetici e linfangio-genetici superamento della membrana basale
metastasi	massa tumorale secondaria in altri organi

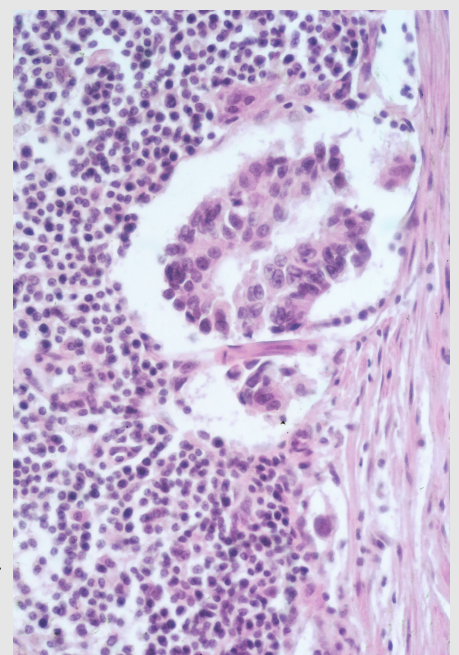


Figura 21.5. Metastasi di carcinoma in linfonodo. Cellule neoplasiche nel seno marginale
 Dalla Collezione Eugenio Bonetti, Dipartimento di Patologia sperimentale, Università di Bologna

21.3. Morfologia

21.3.1. DIFFERENZIAMENTO ED ANAPLASIA



Lo stroma, l'impalcatura di supporto strutturale e vascolare, contribuisce sia alla struttura che al potenziale accrescimento della neoplasia ma non è composto da cellule neoplastiche

Il differenziamento delle cellule parenchimali è in rapporto al grado di somiglianza con i loro precursori normali e ciò sia dal punto di vista morfologico che funzionale



In generale, in cellule specializzate altamente differenziate i programmi genetici per la replicazione sono repressi; nelle neoplasie questi programmi vengono riattivati e il differenziamento può verificarsi senza perdita della capacità riproduttiva

21.3.2. DIFFERENZIAMENTO E NEOPLASIE BENIGNE



Le neoplasie benigne sono composte da cellule ben differenziate che assomigliano da vicino alle loro consorelle normali

- il lipoma è costituito da lipociti maturi con citoplasma ripieno di goccioline lipidiche
- il condroma è costituito da cellule cartilaginee mature che sintetizzano la loro usuale matrice cartilaginea, evidenza questa di differenziamento sia morfologico che funzionale

Nei tumori benigni ben differenziati le mitosi possono essere aumentate di numero ma presentano strutturazione normale.

Il tumore raggiunge la sua dimensione grazie ad un prolungamento della sopravvivenza delle cellule neoplastiche che non vanno incontro ad ulteriore differenziamento né a morte (apoptosi)

21.3.3. DIFFERENZIAMENTO E NEOPLASIE MALIGNI: ANAPLASIA

- I tumori maligni sono caratterizzati da un'ampia gamma di differenziamento delle cellule parenchimali: alcuni sono sorprendentemente ben differenziati mentre altri sono completamente indifferenziati; vie di mezzo sono possibili
- Il termine anaplasia significa alla lettera "formarsi all'indietro": implica la perdita del differenziamento morfologico e funzionale delle cellule normali
- La maggioranza delle neoplasie, insorge da cellule staminali dei tessuti: alla base dei tumori indifferenziati c'è mancanza piuttosto che perdita di differenziamento di cellule già specializzate
- Le neoplasie maligne composte da cellule indifferenziate vengono indicate come anaplastiche
- Quando in un tumore è evidente l'anaplasia, è certo che si tratti di neoplasia maligna: la anaplasia è patognomica di neoplasia maligna
- Non tutte le neoplasie maligne, tuttavia, sono anaplastiche

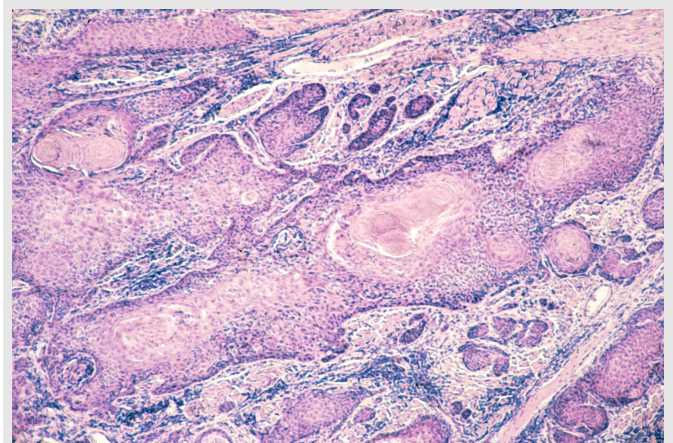


Figura 21.6. Carcinoma spinocellulare.

L'anaplasia non è completa: si possono osservare forme mantenute di differenziamento rappresentate dalla formazione di perle cornee

Dalla Collezione Eugenio Bonetti, Dipartimento di Patologia sperimentale, Università di Bologna



Le alterazioni tipiche dell'anaplasia costituiscono la base per il test di screening per il carcinoma dell'esocervice uterina di Papanicolaou (test citologico) il **PAP test**

21.3.4. PLEIOMORFISMO



Le cellule anaplastiche mostrano uno spiccato pleiomorfismo, cioè una marcata variazione in forma e volume. Questo pleiomorfismo è molto più spiccato di quello reperibile nelle cellule displasiche

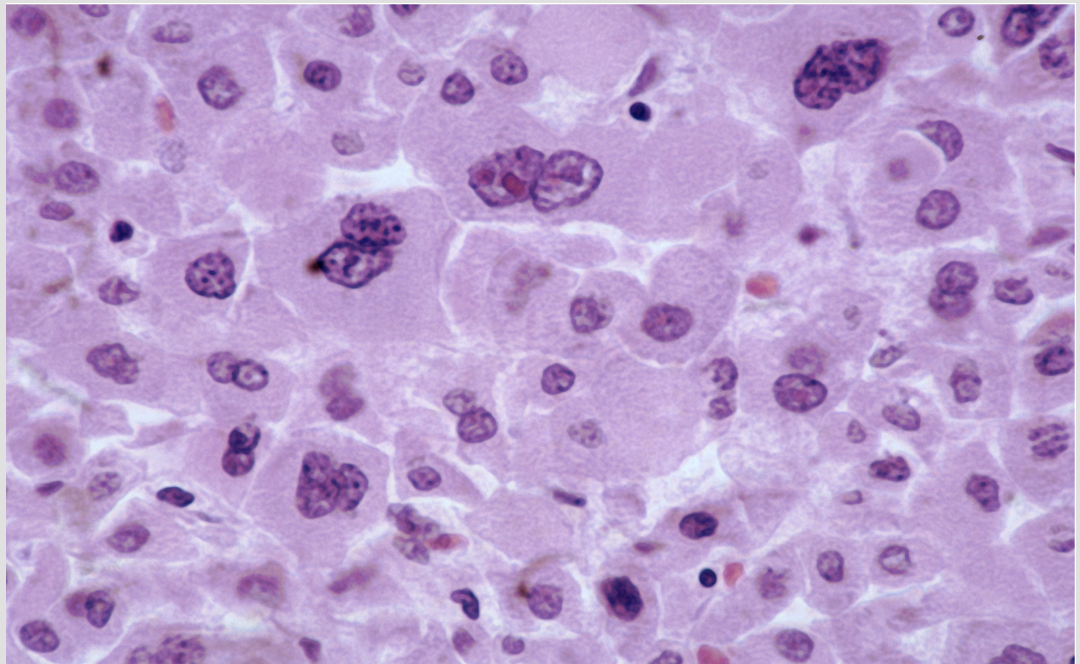
Figura 21.7.
Pleiomorfismo in
epatoma.

I nuclei sono estremamente ipercromatici ed ingrossati. Il rapporto nucleo-citoplasmatico può avvicinarsi a 1/1 invece del normale 1/4 o 1/6.

Possono comparire cellule giganti che sono notevolmente più grosse che non le loro circoscrizioni e che possiedono o un nucleo enorme o parecchi nuclei

I nuclei anaplastici sono variabili in volume e forma

Dalla collezione
Eugenio Bonetti,
Istituto di Patologia
generale dell'Università
di Bologna



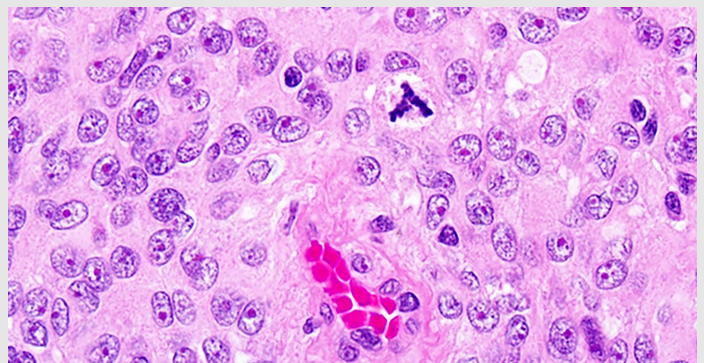
21.3.5. MITOSI TIPICHE E ATIPICHE



Figura 21.8. Mitosi tripolare. Adattato da originale di public domain di Arie Perry pubblicato in WHO_pubcan.org

Le mitosi sono spesso numerose e chiaramente atipiche

Possono essere presenti molteplici fusi anarchici che possono dar luogo a strutture tripolari o quadripolari, spesso con un fuso acromatico enormemente grosso e gli altri esili ed abortivi



21.3.6. STRUTTURA TISSUTALE



Possono crescere in continuazione con perdita di orientamento e di strutture organizzate, senza formazione di ghiandole o architettura squamosa pluristratificata, qualora il tessuto di origine lo prevedesse

Vasi ematici e linfatici si formano in modo spesso non adeguato portando a zone di ischemia

Il sovvertimento strutturale si correla con la perdita di funzione

21.4. Funzione

21.4.1. DIFFERENZIAMENTO FUNZIONALE



Tanto più completo è il differenziamento della cellula tumorale tanto essa potrà conservare le capacità funzionali della sua controparte normale

- le neoplasie benigne e le neoplasie maligne ben differenziate delle ghiandole endocrine, elaborano gli ormoni caratteristici delle ghiandole di origine
- i carcinomi squamosi ben differenziati dell'epidermide elaborano cheratina

Ci sono ben poche differenze nel profilo enzimatico di cellule tumorali ben differenziate rispetto alle loro corrispondenti normali

Come si discende la scala del differenziamento, vengono a perdersi enzimi e specifiche vie metaboliche e le cellule vanno incontro a semplificazione funzionale



Emergono in alcune occasioni funzioni del tutto nuove

- alcuni carcinomi possono elaborare proteine fetali (antigeni) non elaborate dalle stesse cellule in età adulta
- neoplasie di origine non endocrina possono assumere capacità ormonopoietica tanto da produrre i cosiddetti ormoni ectopici
 - es.: i carcinomi broncogeni possono produrre ormone adrenocorticotropo, ormone paratiroideo, insulina e glucagone ed altri



Nonostante qualche eccezione, quanto più un tumore presenta rapida crescita e spiccata anaplasia, tanto meno è probabile che espliciti una attività funzionale specializzata

21.4.2. SINDROMI PARANEOPLASTICHE



Una sindrome paraneoplastica interviene ogniquale volta una neoplasia elabori una sostanza che produca un effetto che non sia direttamente legato alla crescita, invasione o metastasi della neoplasia stessa

La maggior parte delle sindromi paraneoplastiche sono dovute alla produzione di sostanze simil-ormonali

A volte il significato clinico di tali sindromi rappresenta la prima manifestazione clinica della neoplasia

Tabella 21.39. Sindromi paraneoplastiche

Sindrome	Meccanismo	Esempio
Sindrome di Cushing	ACTH o sostanza ad azione ACTH	carcinoma del polmone (microcitoma)
Iper-calcemia	sostanza ad azione paratormone	carcinoma del polmone (spinocellulare)
Ipo-natriemia	inappropriata secrezione di ADH	carcinoma del polmone (microcitoma)
Policitemia	sostanza ad azione eritropoietinica	carcinoma renale
Sindrome di Trousseau	stato iper-coagulativo	vari carcinomi
Ipoglicemia	sostanza ad azione insulina	vari carcinomi e sarcomi
Sindrome carcinoide	acido 5-idrossi-indolacetico	tumori carcinoidei maligni metastatici

21.5. Eterogeneità e variabilità



Le neoplasie, ed in particolare quelle maligne, sono costituite da cellule eterogenee

Le popolazioni neoplastiche sono geneticamente instabili in confronto alle cellule normali e pertanto durante l'evoluzione della neoplasia insorgono cloni varianti

21.5.1. ANTIGENICITÀ DELLE CELLULE NEOPLASTICHE



Almeno qualcuna delle cellule neoplastiche possiede antigeni tumorali

- è stato dimostrato che l'antigenicità delle cellule di osteo-sarcoma umano varia in rapporto alla localizzazione cellulare nel contesto della neoplasia indicando diverse sotto-popolazioni cellulari

21.5.2. ANTIGENICITÀ ED ETEROGENEITÀ DELLE CELLULE NEOPLASTICHE



Le cellule di ogni forma di neoplasia avanzata sono eterogenee. In base a mutazioni od a varia espressività dei geni vi si possono identificare sottogruppi con diversità in cariotipo, capacità invasiva, ormono-dipendenza, possibilità di metastatizzare, velocità di crescita e sensibilità alla chemioterapia

Tale eterogeneità impone che dal punto di vista clinico il giudizio sul livello di differenziamento di una neoplasia, spesso correlato con la prognosi, sia basato sugli elementi meno differenziati

La eterogeneità parenchimale è correlata alla possibilità che, col passare del tempo, tumori di natura meno aggressiva possano trasformarsi in lesioni più maligne

La selezione all'interno di una neoplasia tende a favorire l'emergenza di quei cloni che presentano crescita più vigorosa, alti livelli di malignità legati a maggior potenziale di invasione e di metastatizzazione, processo questo indicato come **progressione tumorale**

21.6. Tessuto di sostegno

21.6.1. STROMA E VASCULARIZZAZIONE DELLE NEOPLASIE



Una impalcatura vascolo-stromale è essenziale per la sopravvivenza e la crescita di una neoplasia, sia per il supporto strutturale per il parenchima sia per l'apporto sanguigno di nutrimento

Talora lo stroma contiene un infiltrato mono-nucleato di linfociti, plasmacellule e macrofagi. Questo dato è di un certo interesse perché può rappresentare una manifestazione di reazione da parte dell'ospite verso il tumore

La prognosi nel caso di alcune particolari neoplasie è infatti migliore in presenza di un significativo infiltrato linfo-monocitario



Il centro di molti tumori compatti diviene spesso necrotico, presumibilmente per mancanza di rifornimento ematico. L'ossigeno, infatti, può solamente diffondersi radialmente per circa 0.5 mm attorno ai capillari

Quando un piccolo nido di cellule neoplastiche viene a crescere in un ospite idoneo od in cultura di organo, si ha dapprima una espansione molto lenta del nodulo e quando questo raggiunge il suo volume critico (1 mm di diametro) non si ha ulteriore crescita

Il nodulo neoplastico elabora fattori angiogenetici tumorali, che stimolano la vascolarizzazione

Quando il nodulo diviene vascolarizzato, la proliferazione delle cellule tumorali tende a divenire esponenziale

- si va diffondendo l'impiego di farmaci anti-angiogenetici nella terapia anti-neoplastica

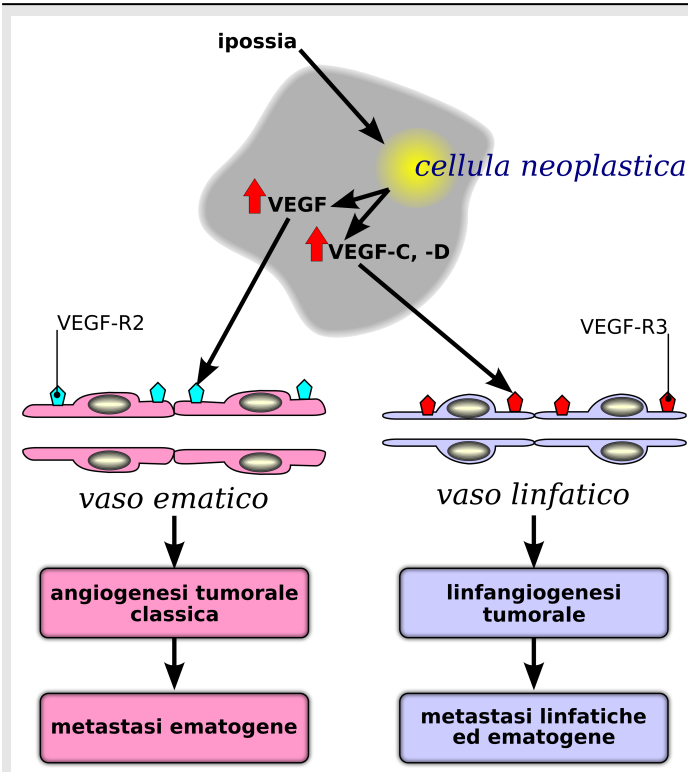


Figura 21.9. Angio- e linfangiogenesi tumorale. Liberamente tratto da Plate (2001)

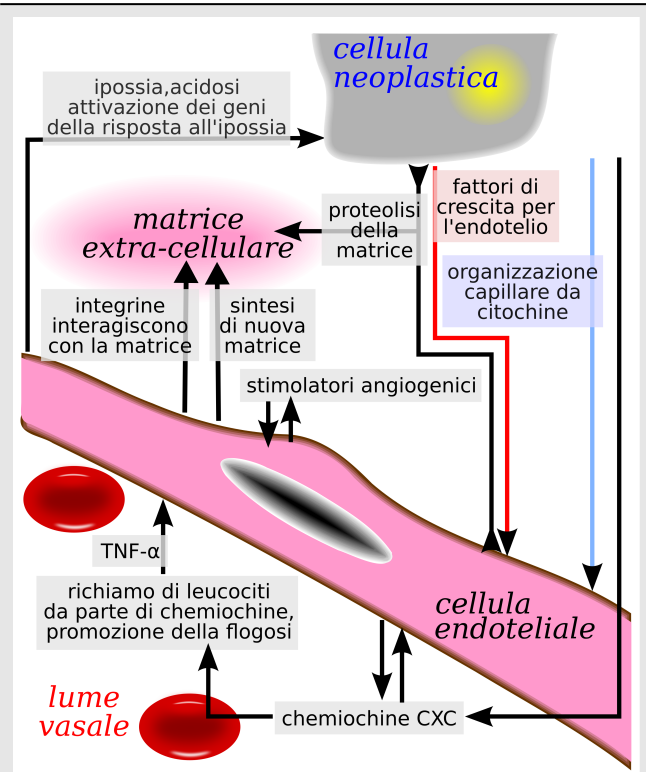


Figura 21.10. Cellula tumorale ed endotelio. Liberamente tratto da Brower (1999)

21.7. Principali fonti utilizzate

Brower, V. (1999) Tumor angiogenesis - new drugs on the block. *Nature Biotech.* 17, 963-968

Kumar, V., Fausto, N., Abbas, A. (2005) *Robbins and Cotran's Pathologic basis of disease*. VII ed. Elsevier Saunders, Philadelphia

Plate, K.H. (2001) From angiogenesis to lymphangiogenesis. *Nature medicine* 7, 151-152

Siti web

library.med.utah.edu/WebPath

WHO_pubcan.org_mitosi_tripolare

visitato il 01/12/2009

accessibile il 01/07/2012

visitato il 01/07/2012

