

23. Storia naturale delle neoplasie

In collaborazione con la prof.ssa Annalisa Pession




(vale per tutto il capitolo)

23. Storia naturale delle neoplasie.....	1	23.1.11. Cascata di eventi nel processo della metastatizzazione ematogena.....	13
23.1. GENETICA E TUMORI.....	3	23.2. IL DOLORE NEOPLASTICO.....	14
23.1.1. Ereditarietà delle neoplasie.....	3	23.2.1. Generazione e trasmissione del dolore neoplastico.....	15
23.1.2. Origine monoclonale.....	4	23.3. PERCHÉ SI MUORE DI TUMORE?.....	18
23.1.3. Cellule staminali neoplastiche.....	5	23.4. VALUTAZIONE CLINICA DELLA NEOPLASIA.....	19
23.1.4. Cellule staminali neoplastiche: resistenza e metastasi.....	6	23.4.1. Staging (stadiazione).....	19
23.1.5. Lesioni in situ.....	7	23.4.2. Staging (stadiazione) del carcinoma polmonare.....	20
23.1.6. Accrescimento delle neoplasie.....	7	23.4.3. Grading (graduazione).....	21
23.1.7. Velocità di accrescimento del tessuto neoplastico.....	8	23.4.4. Grading di un adenocarcinoma.....	21
23.1.8. Multifasicità della trasformazione neoplastica.....	10	23.5. METODOLOGIE DIAGNOSTICHE PER LE NEOPLASIE.....	22
23.1.9. Meccanismi di invasione neoplastica e metastatizzazione.....	11	23.5.1. Diagnosi genomica e proteomica.....	23
23.1.10. Metastatizzazione.....	12	23.6. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	24



23.1. Genetica e tumori

23.1.1. EREDITARIETÀ DELLE NEOPLASIE

 La maggior parte delle neoplasie deriva da un evento sporadico nella cui genesi la predisposizione genetica può essere o assente o assai poco influente


In alcuni casi, tuttavia abbiamo una distribuzione familiare

La predisposizione ereditaria alle neoplasie può essere autosomica dominante o autosomica recessiva

- la predisposizione genetica autosomica dominante è di solito legata ad una mutazione in un gene TS (*tumor suppressor*)
- la predisposizione genetica autosomica recessiva è per lo più legata a difetti nei sistemi di riparazione del DNA

Le neoplasie con distribuzione familiare tendono ad essere bilaterali ed a sorgere più precocemente nel corso della vita rispetto alle analoghe neoplasie ad insorgenza sporadica

23.1.2. ORIGINE MONOCLONALE

 La maggioranza dei tumori ha origine monoclonale, cioè insorge da una singola cellula

L'origine monoclonale è ben esemplificata da due fenomeni

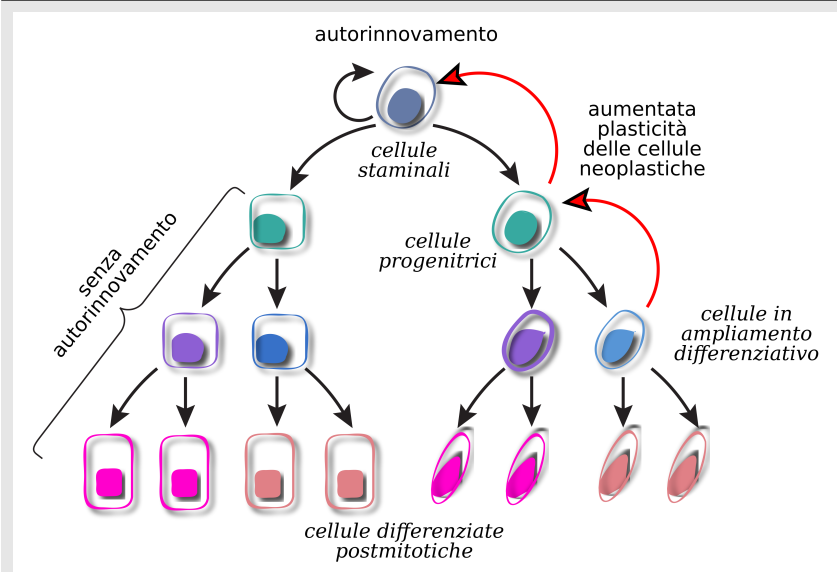
● *i mielomi multipli*

- i mielomi multipli sono neoplasie maligne delle plasmacellule. Tutti questi tumori sintetizzano una singola specifica immunoglobulina od un frammento immunoglobulinico, indicando così che tutte le plasmacellule hanno identica programmazione genetica e sono derivate da un unico precursore

● *il cariotipo femminile*

- cariotipicamente le donne sono mosaici di geni legati alla X; esiste una casuale inattivazione di un cromosoma X in tutte le cellule dell'embrione a circa 16 giorni di sviluppo
- così nella femmina esistono due popolazioni di cellule rispetto al cromosoma X; ciascuna di esse esprime i prodotti genetici di un solo cromosoma X attivo, dei due di origine materna o paterna
- nelle donne sono comuni forme varianti dell'enzima glucoso-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), che è governato da un gene legato all'X. In queste donne si può dimostrare che la maggioranza delle neoplasie possiedono una sola variante G6PD. Se le neoplasie fossero originariamente policlonali, la sorte imporrebbe due forme varianti di G6PD

23.1.3. CELLULE STAMINALI NEOPLASTICHE



Il tessuto normale si forma a partire da una cellula staminale centrale che cresce e si differenzia a creare popolazioni cellulari progenitrici intermedie e popolazioni cellulari mature. Le proprietà chiave delle cellule staminali normali sono:

- la capacità di auto rinnovamento
- la potenzialità di dare origine a cellule di linee diverse (vedi diversi colori nella figura)
- la grande capacità proliferativa

Le cellule staminali neoplastiche provengono da mutazioni nelle cellule staminali o nelle cellule progenitrici intermedie e successivamente crescono a formare tumori primari

Come le cellule staminali normali, le cellule cancerose possono

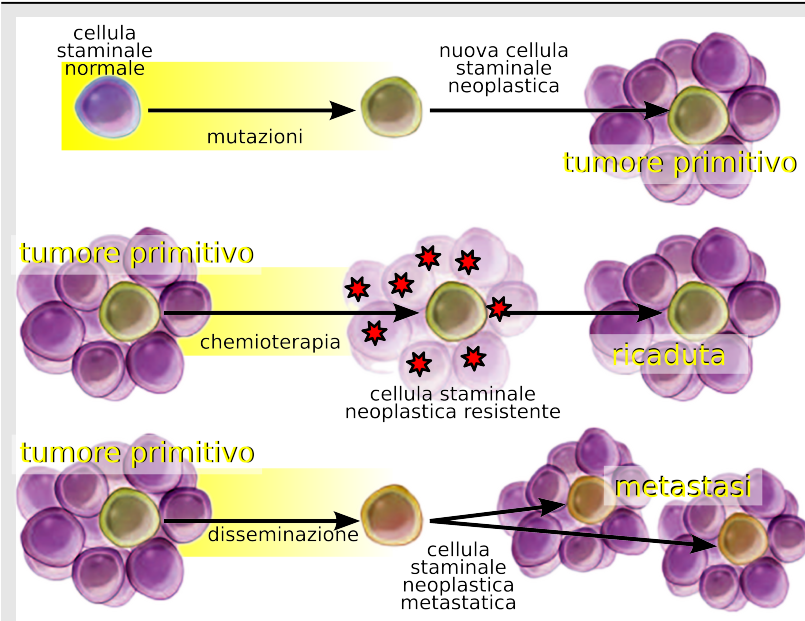
- auto rinnovarsi
- dare origine a popolazioni eterogenee di cellule figlie
- proliferare estensivamente

Figura 23.1. Cellule staminali neoplastiche

Anche i tumori hanno un compartimento germinativo, anche se meno definito rispetto ai tessuti normali

● Ne deriva che per bloccare la crescita neoplastica è necessario eliminare le cellule staminali neoplastiche: l'eliminazione delle cellule differenziate post-mitotiche non porta al blocco della crescita

23.1.4. CELLULE STAMINALI NEOPLASTICHE: RESISTENZA E METASTASI



Nella storia naturale di una neoplasia le cellule staminali neoplastiche possono essere all'origine di almeno tre scenari:

- la mutazione di una cellula staminale normale può creare una cellula staminale neoplastica che a sua volta genera un tumore primitivo
- durante il trattamento con chemioterapia la maggior parte delle cellule di un tumore primario può venire distrutta, ma se non vengono eradicati le cellule staminali neoplastiche, il tumore darà origine ed una recidiva
- cellule staminali neoplastiche di un tumore primitivo possono migrare a distanza e dare origine a metastasi

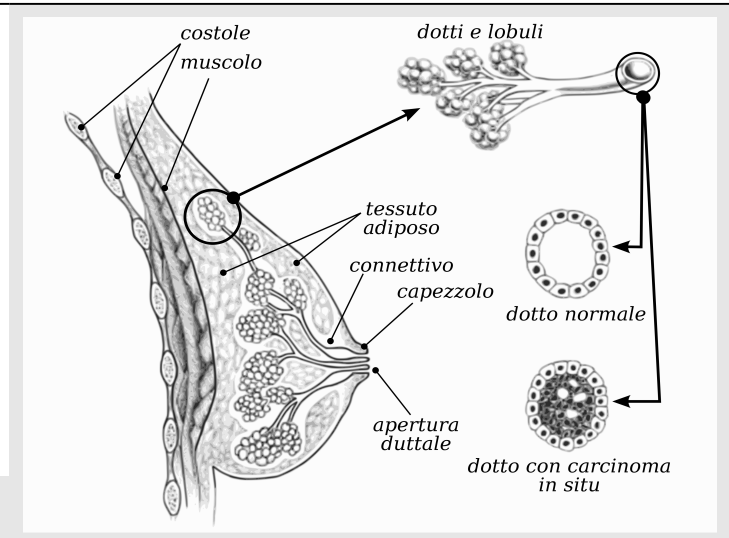
Figura 23.2. Scenari coinvolgenti le cellule staminali neoplastiche. Modificato da Jordan (2006)

23.1.5. LESIONI IN SITU

☞ Tutte le neoplasie iniziano come lesioni microscopiche

● *Le lesioni microscopiche che non hanno ancora superato la membrana basale sono dette in situ*

Figura 23.3. Carcinoma alveolare in situ. Modificato da Modena (2006) e www.nevdgp.org.au



23.1.6. ACCRESCIMENTO DELLE NEOPLASIE

☞ La velocità a cui le neoplasie aumentano di volume implica fattori correlati sia al tumore che all'ospite
L'accumulo di cellule può dipendere da uno dei seguenti tre fenomeni:

- un'espansione della quota di cellule in replicazione
- una riduzione dell'intervallo tra una duplicazione e l'altra
- un prolungamento del tempo di sopravvivenza delle cellule (inibizione dell'apoptosi)




23.1.7. VELOCITÀ DI ACCRESCIMENTO DEL TESSUTO NEOPLASTICO

☞ Alcuni fattori legati all'individuo ospite influenzano la velocità di crescita delle neoplasie

La crescita delle cellule neoplastiche dipende da:

- *rifornimento sanguigno*
 - es.: la lenta crescita espansiva della massa del leiomioma uterino (neoplasia benigna della muscolatura liscia che è assai comune durante la vita fertile) comprime il rifornimento vascolare nel circostante miometrio e ciò può essere responsabile dell'apparente arresto della crescita dei leiomiomi stessi
- *nutrizione*
- *vulnerabilità verso le difese immunitarie*
- *influenze endocrine*
 - es.: il leiomioma uterino può lentamente crescere di volume in un arco di tempo di anni o decenni, e, dopo la menopausa, può subire una parziale regressione
durante la gravidanza, queste masse possono improvvisamente aumentare di volume e per converso dopo la menopausa, quando si ha una caduta del livello ormonale steroideo, esse possono coartarsi ed andare incontro ad una atrofia
 - es.: molti carcinomi mammari sono composti di cellule provviste di recettori steroidei. Tali tumori possono essere stimolati a rapida crescita quando i livelli di estrogeni aumentano, come si verifica in gravidanza, mentre al contrario possono essere frenati nella loro crescita da ovariectomia in età fertile e da surrenectomia

Variabilità della velocità di crescita delle neoplasie maligne

-  L'accrescimento dei tumori maligni è assai vario e imprevedibile
- molti vanno progressivamente aumentando di dimensioni
 - alcuni possono improvvisamente ridursi di volume, perché essendo cresciuti troppo in fretta rispetto al rifornimento sanguigno (neo-angiogenesi **tumorale**) e vanno incontro a necrosi ischemica
 - altri ancora possono andare incontro a fasi di espansione esplosiva
-
-  La velocità di crescita di una neoplasia, è di solito inversamente proporzionale al livello di differenziamento parenchimale
-
-  La velocità di accrescimento di un tessuto neoplastico non raggiunge mai la velocità di accrescimento del tessuto normale di origine, perché la cellula neoplastica è comunque una cellula con genoma mutato, non certo ottimale
- es.: nessun epatoma o epato-carcinoma cresce con la stessa velocità del fegato rigenerante

23.1.8. MULTIFASICITÀ DELLA TRASFORMAZIONE NEOPLASTICA


-  Si possono distinguere tre fasi che dipendono da un numero definito di eventi a livello molecolare

Tabella 23.1: Multifasicità della trasformazione neoplastica

	effetto	causa
Iniziazione	alterazione iniziale con svincolo dal controllo di replicazione e apoptosi	agente iniziante, cancerogeno primario, causa genetica
Promozione	induzione alla proliferazione	co-cancerogeno
Progressione	eterogeneità e selezione progressiva di cloni meglio adattati, più maligni	instabilità genetica

23.1.9. MECCANISMI DI INVASIONE NEOPLASTICA E METASTATIZZAZIONE

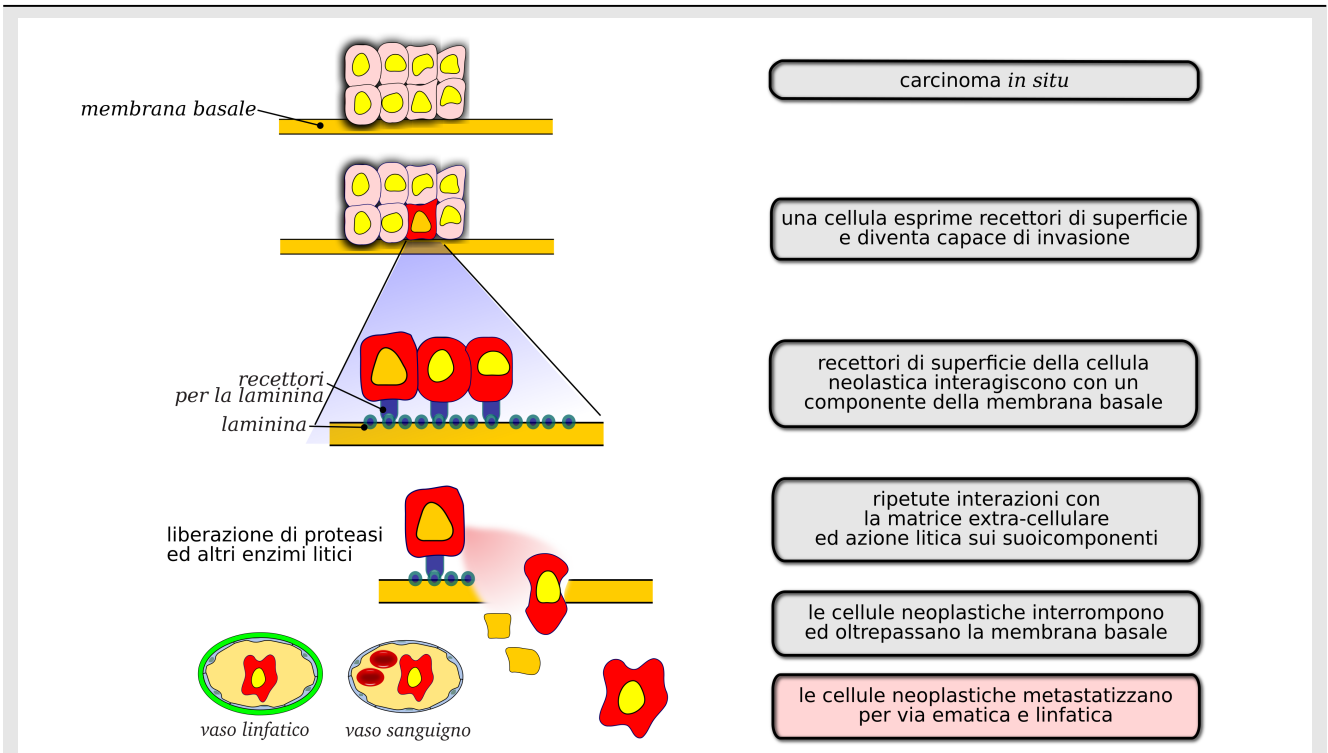


Figura 23.4. Metastatizzazione: processo di invasione e disseminazione. Adattato da Rubin (1994)

23.1.10. METASTATIZZAZIONE

Tabella 23.2: Fasi della genesi delle metastasi

Fase	
distacco	● minore coesività e maggiore mobilità
	● secrezione di proteasi e di attivatore del plasminogeno
	● recettori per la laminina
disseminazione	● per via ematica (sarcomi e carcinomi)
	● per via linfatica (carcinomi)
	● per contiguità
	● intra-cavitaria
	● iatrogena
impianto	● fegato (filtro capillare dell'area splancnica)
	● polmone (filtro capillare sistemico)
	● rene (filtro capillare sistemico)
	● linfonodi (filtro linfatico)
	● cervello, midollo osseo, etc.

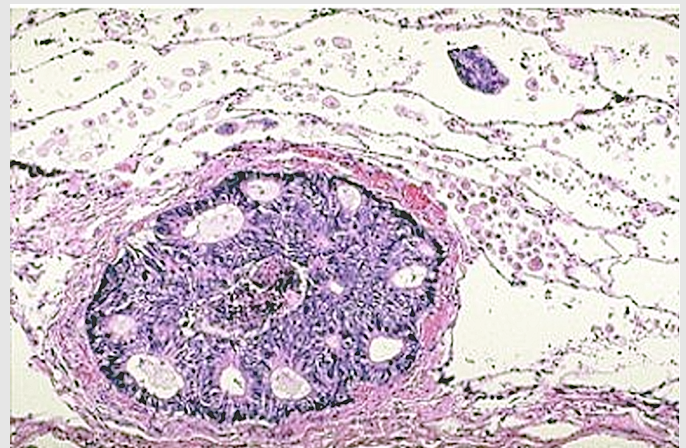


Figura.23.5. Metastasi di carcinoma mammario nel polmone
Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

23.1.11. CASCATA DI EVENTI NEL PROCESSO DELLA METASTATIZZAZIONE EMATOGENA

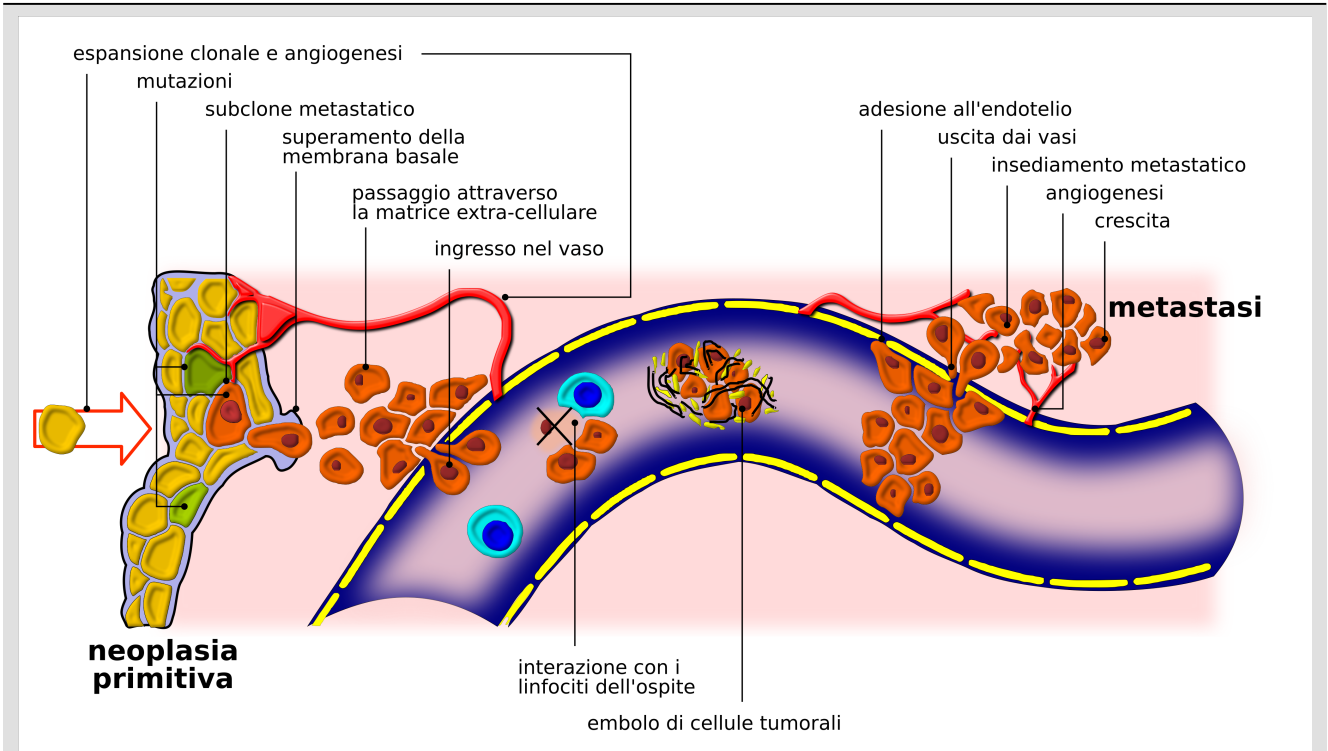


Figura 23.6. Eventi nel processo di metastasi ematogena. Adattato da Rubin (1994)

23.2. Il dolore neoplastico

☞ L'impatto negativo che il dolore neoplastico ha sulla qualità della vita non può essere sovrastimato

All'avanzare delle capacità di individuare i tumori e di prolungare la vita dei portatori della malattia, si impone una maggiore attenzione sulla qualità della vita dei pazienti

- per molti pazienti il dolore è il primo segno di cancro, il 30-50% di tutti i pazienti cancerosi sono destinati a sperimentare dolore da forte ad intensissimo
- il cancro può causare dolore ad ogni stadio della malattia, ma la frequenza e l'intensità del dolore tendono ad aumentare negli stadi più avanzati: il 75-95% dei pazienti con cancro metastatico o in stadio avanzato devono affrontare dolore profondo e continuativo

☞ Terapia antalgica

Oggi l'uso razionale di analgesici oppiacei e non per via orale, sistemica o loco-regionale permettono un controllo efficace della sintomatologia dolorosa anche nei pazienti con neoplasie avanzate

23.2.1. GENERAZIONE E TRASMISSIONE DEL DOLORE NEOPLASTICO

☞ L'informazione sensoriale dai tessuti periferici viene trasmessa al midollo spinale ed al cervello dai neuroni afferenti primari

Neuroni sensitivi specializzati (nocicettori) rilevano e convertono stimoli ambientali che sono percepiti come dannosi in segnali elettrochimici che vengono trasmessi al sistema nervoso centrale

Il dolore neoplastico si caratterizza come segue:

- le neoplasie secernono una varietà di fattori che sensibilizzano od eccitano direttamente i neuroni primari afferenti, causando la sensazione di dolore. Recettori per molti di questi fattori sono espressi dai neuroni afferenti primari
- sia il fluido intra-cellulare che quello extra-cellulare dei tumori solidi presentano un pH più acido di quello dei tessuti normali circostanti, fatto che attiva i neuroni sensoriali
- la crescita tumorale ingloba e danneggia direttamente i nervi, causando dolore neuropatico
- il midollo spinale ed il tronco encefalico vanno incontro a modificazioni neurochimiche e strutturali quando si instaura uno stato di dolore cronico
- l'intensità del dolore è altamente variabile da paziente a paziente e da sito a sito

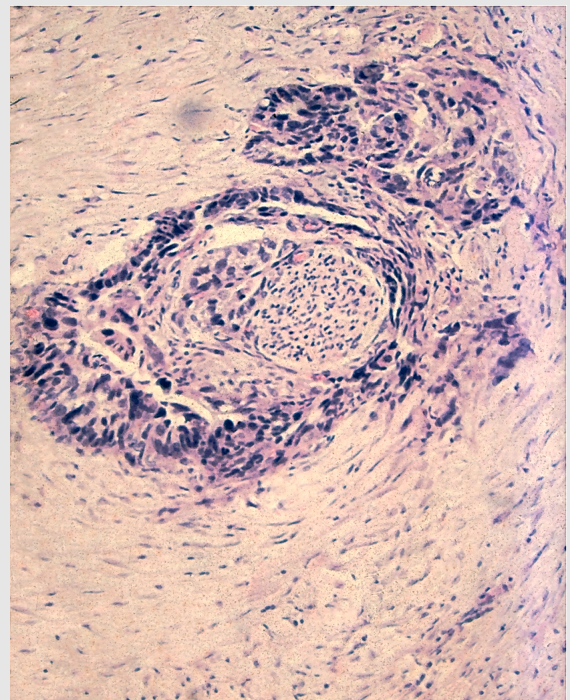


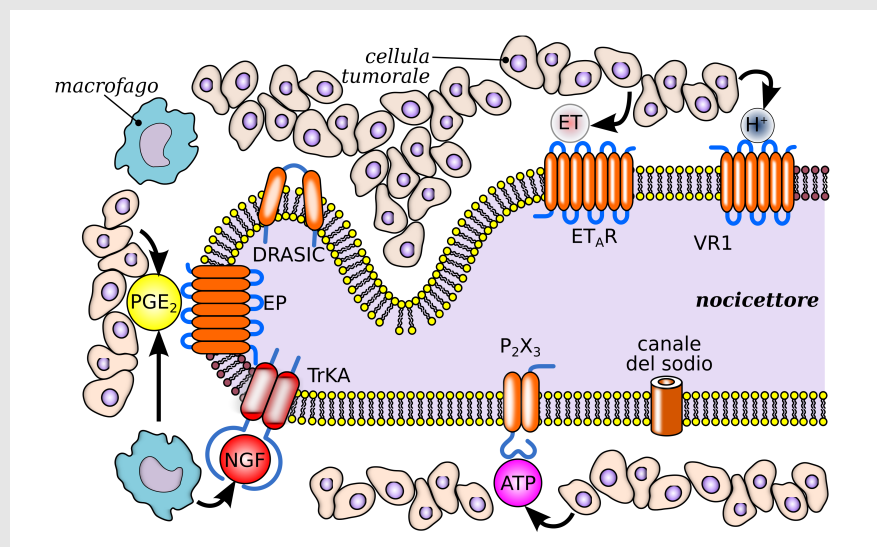
Figura.23.7. Infiltrazione metastatica di perinervio. Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

Nocicettori e dolore neoplastico

Figura.23.8. Il rilevamento da parte dei neuroni sensitivi degli stimoli dolorosi prodotti dai tumori. Adattata da Julius (2001) e Manthylh (2002)

I nocicettori usano recettori di diversa natura per rilevare e trasmettere segnali dannosi prodotti dalle cellule neoplastiche od altri aspetti del microambiente tumore-modificato

- il recettore vanilloide-1 (vanilloid receptor-1, VR1) rileva protoni (H^+) extra-cellulari e il recettore per l'endotelina-A (ETA-R) rileva le endoteline, rilasciate dalle cellule cancerose
- i "canali ionici delle radici dorsali sensibili agli acidi" (dorsal-root-acid-sensing ion channels, DRASIC) rilevano gli stimoli meccanici che si producono quando la crescita neoplastica stira le fibre nervose sensitive
- recettori per le prostaglandine (EP) che rilevano la prostaglandina E2 (PGE2) che viene prodotta sia dalle cellule cancerose che dalle cellule infiammatorie (macrofagi)
- il nerve growth factor (NGF) rilasciato dai macrofagi si lega al recettore tirosin-chinasi TrkA
- l'ATP extra-cellulare si lega al recettore purinergico P2X3



L'attivazione di questi recettori aumenta l'eccitabilità del nocicettore, inducendo la fosforilazione dei canali per il sodio e diminuendo la soglia richiesta per l'eccitazione del nocicettore stesso

Interfaccia tumore nocicettore e trasmissione centripeta del dolore neoplastico

La massa tumorale è costituita anche da cellule infiammatorie e vasi sanguigni, che sono spesso adiacenti ai nocicettori

Le cellule cancerose ed infiammatorie rilasciano una serie di prodotti: ATP, bradichinina, H^+ , nerve growth factor (NGF), prostaglandine, e vascular endothelial growth factor (VEGF), che o eccitano o sensibilizzano il nocicettore

Gli stimoli dolorosi vengono rilevati dai nocicettori, i pirenofori dei quali si trovano nei gangli delle radici dorsali, e vengono trasmessi ai neuroni del midollo spinale

Il segnale è quindi trasmesso ai centri superiori del cervello

I segnali del dolore associato al cancro ascendono al cervello attraverso almeno due vie separate: il tratto spino-talamico e la colonna dorsale

L'attivazione dei nocicettori da origine al rilascio di neurotrasmettitori come il "peptide correlato alla calcitonina" (calcitonin gene-related peptide, CGRP), endotelina, istamina, glutammato e sostanza P

L'attivazione del nocicettore provoca il rilascio di prostaglandine dai terminali periferici delle fibre sensitive, le quali possono indurre edema, richiamo ed attivazione di cellule immunitarie e vasodilatazione

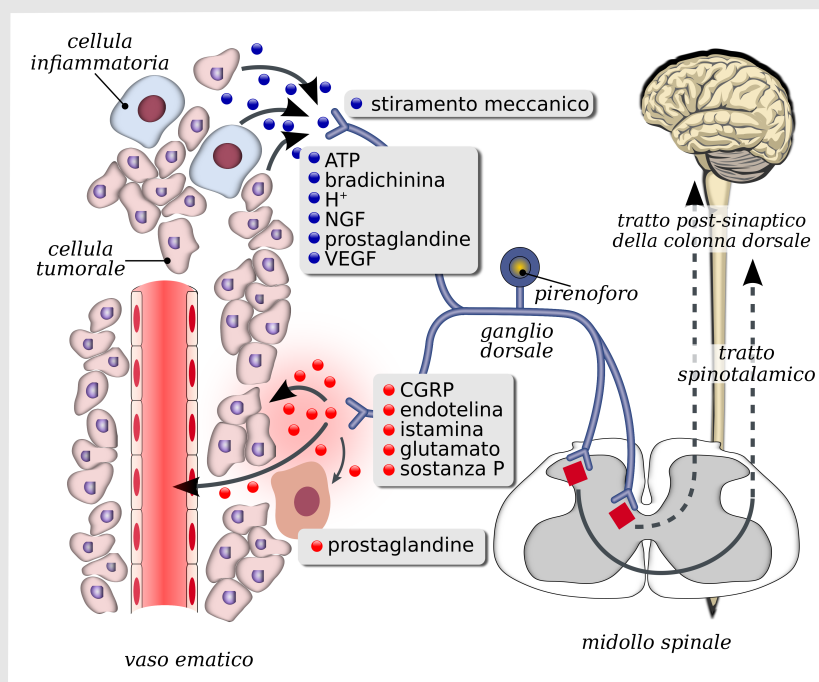


Figura 23.9. L'interfaccia tumore-nocicettore. Adattata da Lembeck (1982), Fields (1987), Julius (2001) e Manthyh (2002)

23.3. Perché si muore di tumore?

☞ La causa ultima di morte causata da una neoplasia può essere molto diversa da caso a caso

- **Massa:** non si muore per la massa tumorale di per sé: la competizione per le riserve energetiche e metaboliche non giustifica una incompatibilità con la vita: pensiamo alle enormi massa muscolari dei culturisti che consumano moltissimo anche perché devono essere continuamente usate per mantenere l'ipertrofia
- **Cachessia:** in una patologia neoplastica avanzata si presenta uno stato cachettico. La cachessia è uno stato di deperimento organico generalizzato che può portare a morte di per sé od attraverso una riduzione conseguente delle capacità di difesa e riparazione del soggetto cachettico. Nei tumori la cachessia è spesso innescata dalla produzione di **tumour necrosis factor** (TNF) ed altre citochine anti-tumorali
- **Compressione:** un tumore può comprimere crescendo un organo vitale od il suo apporto vascolare: un tumore anche benigno dell'encefalo può uccidere per compressione di una zona vitale del cervello, poiché a fronte della sua crescita non ci può essere una espansione verso l'esterno, preclusa dalla scatola cranica
- **Invasione:** un tumore maligno può invadere un organo vitale compromettendone il funzionamento
- **Sostituzione:** progressiva sostituzione della massa tissutale normale con tessuto neoplastico non funzionante: mancanza di ormoni vitali in una neoplasia endocrina
- **Produzione di sostanze biologicamente attive:** tumori spesso benigni del sistema endocrino possono produrre in maniera inappropriata ormoni che causano squilibri potenzialmente letali
- **Produzione ectopica di sostanze biologicamente attive:** tumori come il microcitoma polmonare possono produrre sostanze che non sono prodotte dal tessuto di origine (es.: ACTH, nel caso del microcitoma polmonare) a causa di una disregolazione dell'espressione genica
- **Coagulazione:** i tumori spesso producono proteasi che provocano una attivazione non propria del sistema coagulativo con conseguenti trombosi e tromboembolia
- **Cause iatrogene:** la terapia anti-neoplastica è frequentemente causa di effetti collaterali gravissimi

23.4. Valutazione clinica della neoplasia



La valutazione clinica e biologica della malattia tumorale è essenziale per la definizione del protocollo terapeutico più efficace

Ogni singolo tumore per la serie di mutazioni che lo caratterizza e per la sua singola storia di progressione e selezione è in realtà una malattia a sé

Risulta quindi essenziale classificare ciascuna neoplasia con il massimo della precisione in modo da poter applicare il protocollo terapeutico che statisticamente ha dato il massimo successo: va da sé che più accurata è la classificazione più omogeneo è il gruppo di riferimento statistico e meno incerto l'effetto della terapia

Staging (stadiazione) e **grading** (graduazione) sono stati introdotti nella classificazione nosologica delle neoplasie maligne, per poter impostare la terapia in funzione delle caratteristiche biologiche e della prognosi della malattia

23.4.1. STAGING (STADIAZIONE)



In generale più alto è lo stadio più grande è la neoplasia e maggiore è la sua diffusione

Il sistema più comune di stadiazione è quello chiamato **TNM** (*tumour, node, metastasis*)

- il valore di T indica la dimensione e la diffusione della massa primitiva
- il valore di N indica il coinvolgimento linfonodale
- il valore di M indica la presenza di metastasi a distanza

Per ogni tipo di neoplasia i comitati internazionali hanno messo a punto una diversa classificazione TNM, che permette oltre al resto una accurata classificazione a scopi comparativi e statistici

23.4.2. STAGING (STADIAZIONE) DEL CARCINOMA POLMONARE

Tabella 23.3: staging del carcinoma polmonare non a piccole cellule

Tis *in situ*, non-invasivo (confinato all'epitelio)

T1A la neoplasia è confinata al polmone con un diametro inferiore ai 3 cm

T1B si verifica una delle seguenti condizioni:

- dimensione superiore ai 3 cm
- diffusione al bronco principale ed è a più di 2 cm dalla biforcazione tracheale
- diffusione alla pleura viscerale
- blocco parziale del bronco principale o dei bronchioli con collasso del polmone e flogosi

T2 più grande, più invasiva all'interno del luogo primitivo di insorgenza

T3 più grande e/o invasiva al di là dell'organo primitivo di insorgenza

T4 molto grande e/o molto invasiva, diffusione agli organi vicini

N0 nessun linfonodo coinvolto

N1 coinvolgimento dei linfonodi loco-regionali

N2 esteso coinvolgimento linfonodale

N3 coinvolgimento linfonodale a distanza

M0 nessuna metastasi

M1 metastasi a distanza

23.4.3. GRADING (GRADUAZIONE)



- Il *grading* è basato sull'aspetto microscopico della neoplasia sia morfologico che genetico
- In una neoplasia non omogenea (la norma) cioè con parti a *grading* diverso, correla con la prognosi e con la terapia quello più alto: il *grading* di un tumore non omogeneo è quello della sua parte con *grading* più alto (peggiore)
- In generale un grado più alto significa che c'è un minore differenziamento ed un comportamento biologico più maligno
- Una neoplasia ben differenziata è composta da cellule che assomigliano da vicino alle cellule di origine
- Uno schema di *grading* è stato messo a punto per moltissimi tumori. La maggior parte di essi sono formati da 4 gradi designati con numeri romani

23.4.4. GRADING DI UN ADENOCARCINOMA

Tabella 23.4: Grading di un adenocarcinoma

Grado	Definizione
I	ben differenziato
II	abbastanza differenziato
III	poco differenziato
IV	anaplastico

23.5. Metodologie diagnostiche per le neoplasie

Tabella 23.5: principali indagini cliniche, di laboratorio, e patologiche classiche per l'accertamento diagnostico in oncologia

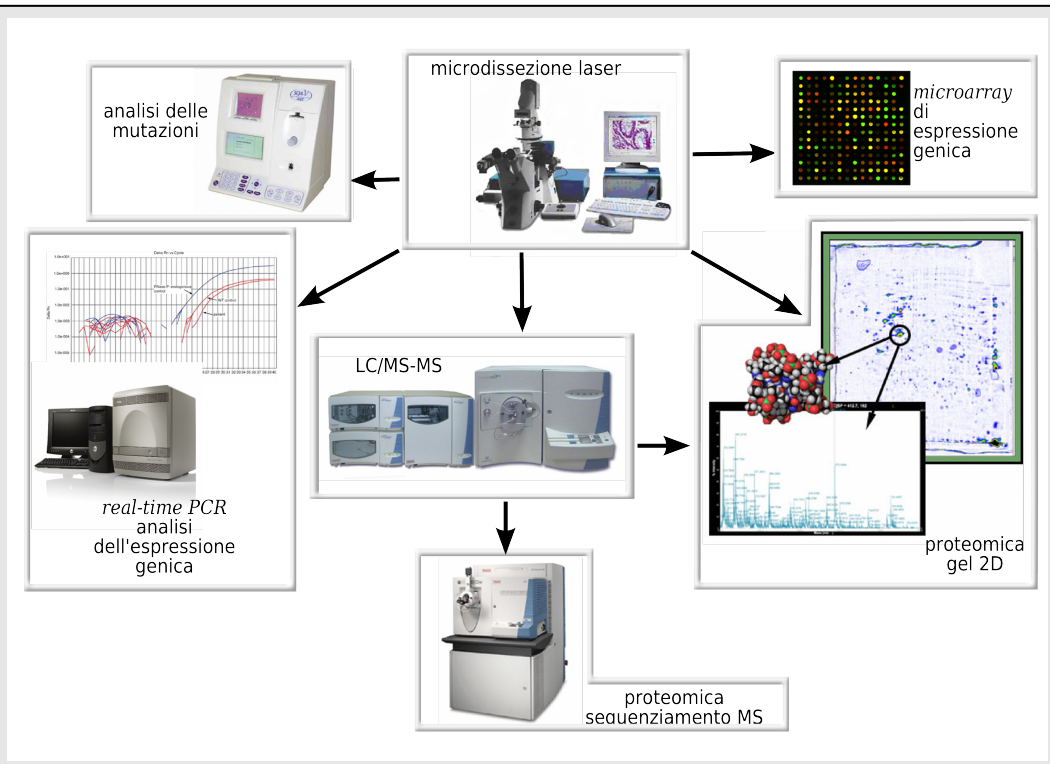
Metodo	Applicazione
Anamnesi ed esame fisico	segni e sintomi come perdita di peso, affaticamento, e dolore possono essere presenti. Dalla storia possono venire suggerimenti diagnostici molto importanti. Una massa può essere visibile e/o palpabile
Tecniche radiografiche	si usano immagini 2d tradizionali (raggi x), tomografia computerizzata (CT), risonanza magnetica nucleare (NMR), mammografia ed ultrasonografia (ecografia), PET (<i>positive electron emission tomography</i>) per localizzare masse primitive e metastatiche
Analisi di laboratorio	reperti generici come anemia, anormalità enzimatiche (aumento della fosfatasi alcalina, ad es.) ematuria e sangue occulto nelle feci sono di grande utilità anche se non patognomoniche. Test più specifici come la misura di antigeni prostatici possono aiutare in uno <i>screening</i> mirato a confermare la presenza di una specifica neoplasia
Citologia	metodi che consentono di campionare piccoli numeri di cellule sono poco invasivi ed economici. Un buon esempio è l'esame dello striscio secondo Papanicolaou (PAP test)
Istologia	metodi (endoscopia, etc.) che permettono di campionare piccoli frammenti della massa sospetta consentono spesso di formulare una diagnosi specifica. Il campionamento può avvenire anche durante un intervento chirurgico, permettendo spesso di orientare l'intervento stesso
Autopsia	a volte la diagnosi ultima non può essere fatta che all'esame autoptico. L'importanza di tale diagnosi è per la statistica e per la correlazione con la terapia. Queste statistiche orientano i protocolli terapeutici

23.5.1. DIAGNOSI GENOMICA E PROTEOMICA

Figura.23.10. Analisi genomica e proteomica. Liberamente tratto da Liotta (2008)

- La mutazione somatica di geni associati con la genesi e la progressione tumorale (sn., alto)
- misura di livelli di espressione genica mediante real time polymerase chain reaction (sn., in mezzo) o array di trascritti (dx., alto)
- frazionamento di proteine in gel 2D (dx., in mezzo), e sequenziamento di proteine per spettrometria di massa.

LC/MS-MS: cromatografia liquida ad alta pressione associata a spettrometria di massa; PCR: (polymerase chain reaction, reazione polimerasica a catena)



23.6. Principali fonti utilizzate

Fields, H. (1987) Pain. McGraw-Hill, New York

Jordan, C.T., Guzman, M.L., Noble, M. (2006) Cancer stem cells. *N. Engl. J. Med.* 355, 1253-1261

Julius, D., Basbaum, A.I. (2001) Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 413, 203-210

Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N., Mitchell, R. (2007) Basic pathology. VIII ed. Elsevier Saunders, Philadelphia

Lembeck, F., Gamse, R. (1982) Substance P in peripheral sensory processes. *Ciba Found. Symp.* 91, 35-54

Liotta, L.A., Belluco, C., Petricoin, E.F. III (2008) Genomics and proteomics. In: DeVita, V.T., Lawrence, T.S., Rosenberg, S.A. (eds.) *DeVita, Hellman & Rosenberg's Cancer: principles & practice of oncology*. VIII ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. Pp. 13-34

Mantheyh, P.W., Clohisy, D.R., Koltzenburg, M., Hunt, S.P. (2002) Molecular mechanisms of cancer pain. *Nat. Rev. Cancer* 2, 201-209

Rubin, R., Farber, J.L. (1994) Pathology. II ed. Lippincott, Philadelphia

siti web

meb.uni-bonn.de/cancer.gov

nevdp.org.au

visitato il 24/03/2008

visitato il 18/05/2010

accessibile il 24/06/2011

accessibile il 22/06/2011