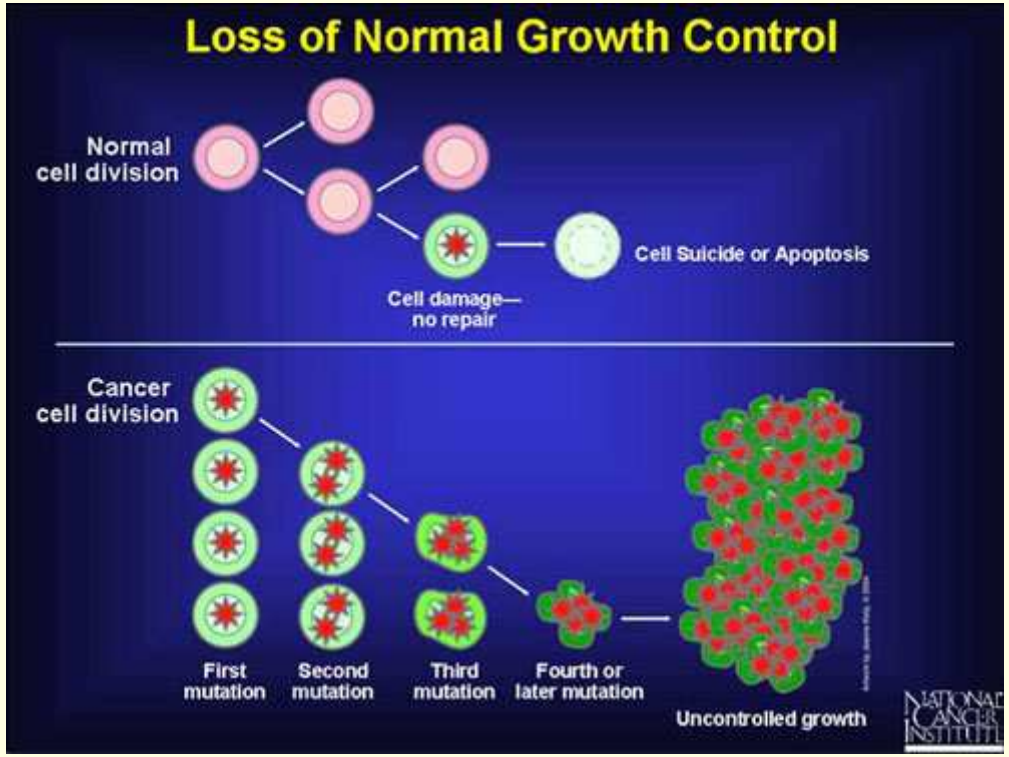
BIOLOGIA DEI TUMORI
Concetti generali e classificazione dei tumori

Silvia Patriarca
Registro tumori Piemonte - CPO Piemonte
Corso di base sulla registrazione dei tumori
Rho, 10 maggio 2010

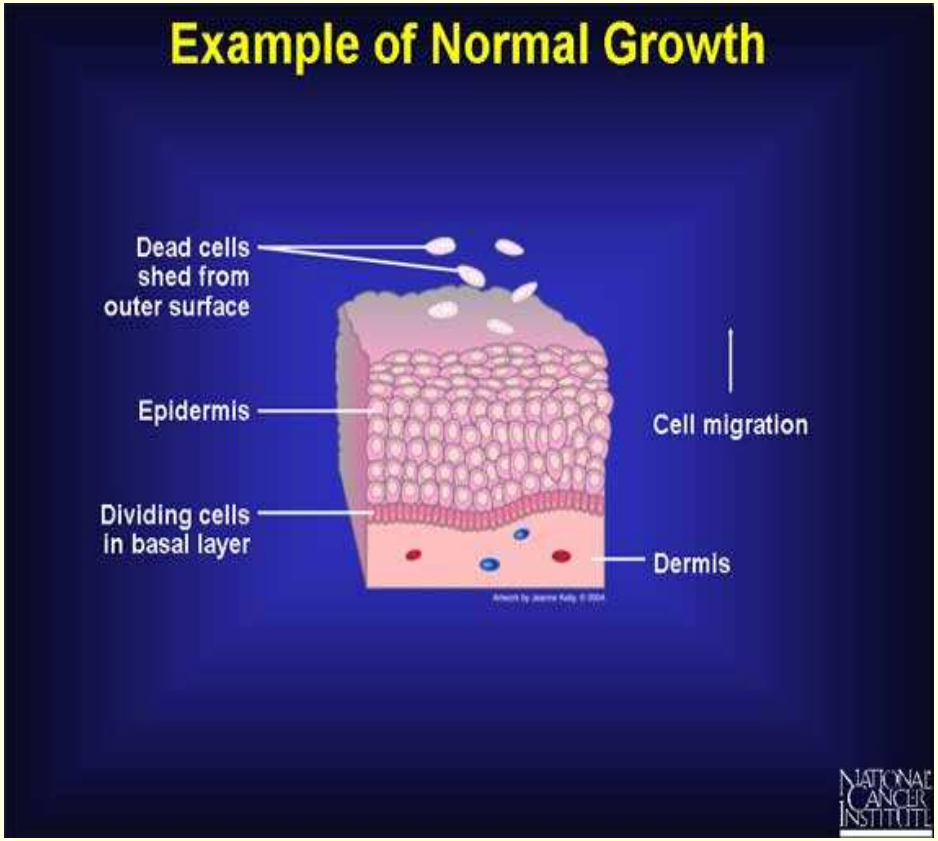
Origine dei tumori

- I tumori conseguono alla perdita del normale controllo della crescita cellulare
- Nei tessuti normali c'è un bilanciamento tra il tasso di crescita e quello di morte cellulare
- Nei tumori questo bilanciamento si rompe
- Ciò può essere dovuto ad una crescita cellulare incontrollata o alla perdita dell'apoptosi, il meccanismo attraverso il quale avviene l'autodistruzione delle cellule

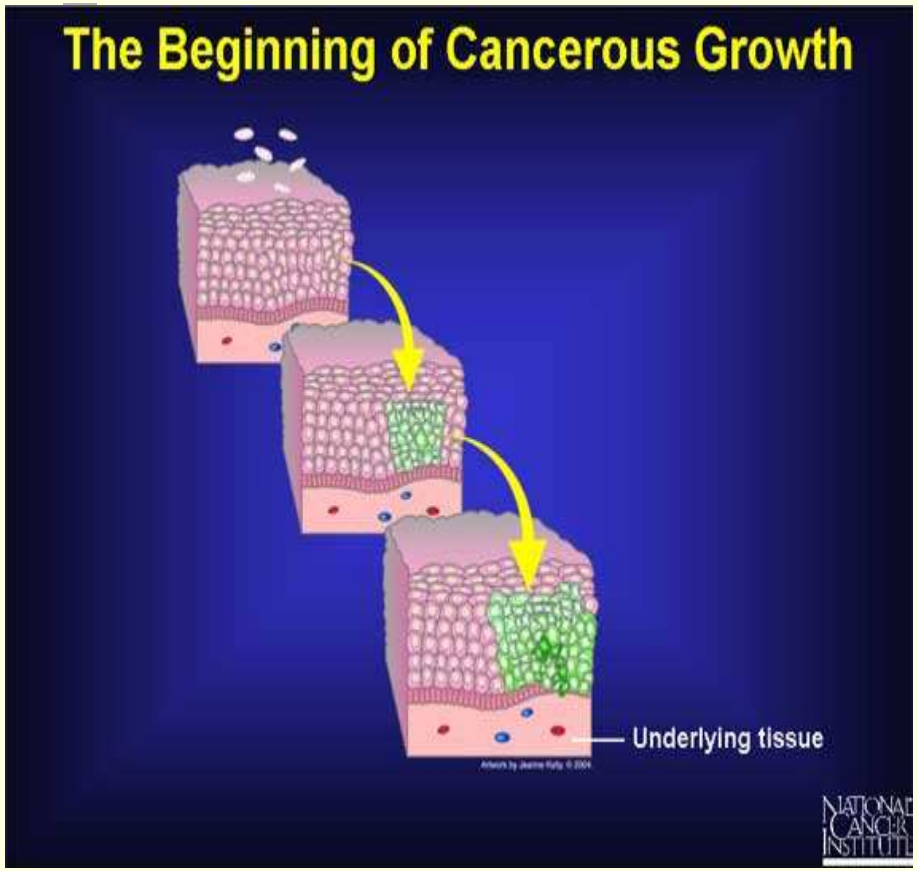


Il controllo della crescita cellulare: l'esempio della cute

- L'epidermide è costituita da una dozzina di strati cellulari.
- Le cellule nello strato inferiore si dividono con velocità sufficiente a rimpiazzare quelle che sfaldano dalla superficie cutanea.
- Ogni volta che una cellula basale si divide produce due cellule: una rimane nello strato basale e conserva la capacità di moltiplicarsi, l'altra migra in superficie e perde la capacità di dividersi.
- Il numero di cellule che si moltiplicano nello strato basale rimane quindi sempre lo stesso.



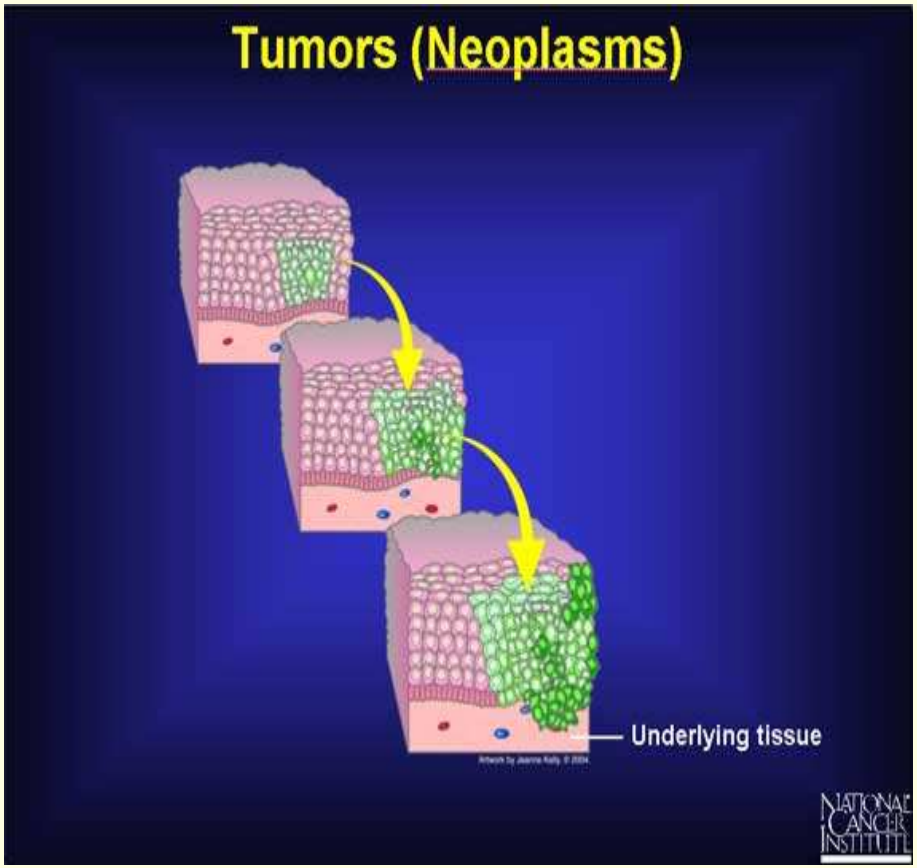
Lo sviluppo della crescita neoplastica



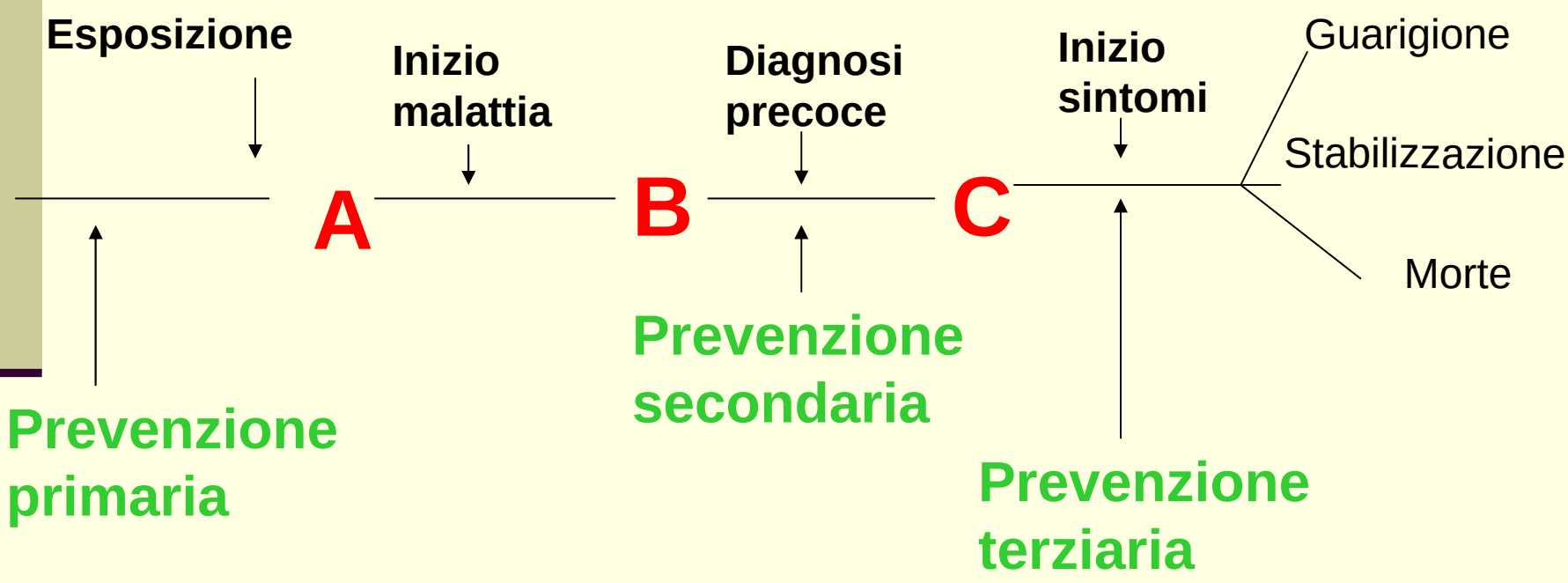
- Durante lo sviluppo di un carcinoma cutaneo l'equilibrio normale tra divisione e perdita cellulare si rompe.
- Le cellule basali si moltiplicano più velocemente di quanto sia necessario a rimpiazzare le cellule che sfaldano in superficie.
- Ogni volta che una cellula basale si divide, le due cellule neoformate spesso mantengono la capacità di dividersi, determinando un aumento del numero totale di cellule.

Lo sviluppo della crescita neoplastica

- Questo graduale incremento del numero di cellule capaci di moltiplicarsi crea una massa tessutale in crescita: il tumore.
- Se il tasso di mitosi è relativamente rapido e non ci sono segnali “suicidi” che innestino la morte cellulare, il volume tumorale crescerà rapidamente, se la divisione cellulare sarà più lenta, il tumore si accrescerà più lentamente.
- Ma, indipendentemente dal tasso di crescita, si avrà comunque un aumento di volume perché si producono più cellule del necessario.
- Col proseguire del processo la normale organizzazione tessutale si distruggerà



La storia naturale del cancro



L’esposizione
Agenti cancerogeni

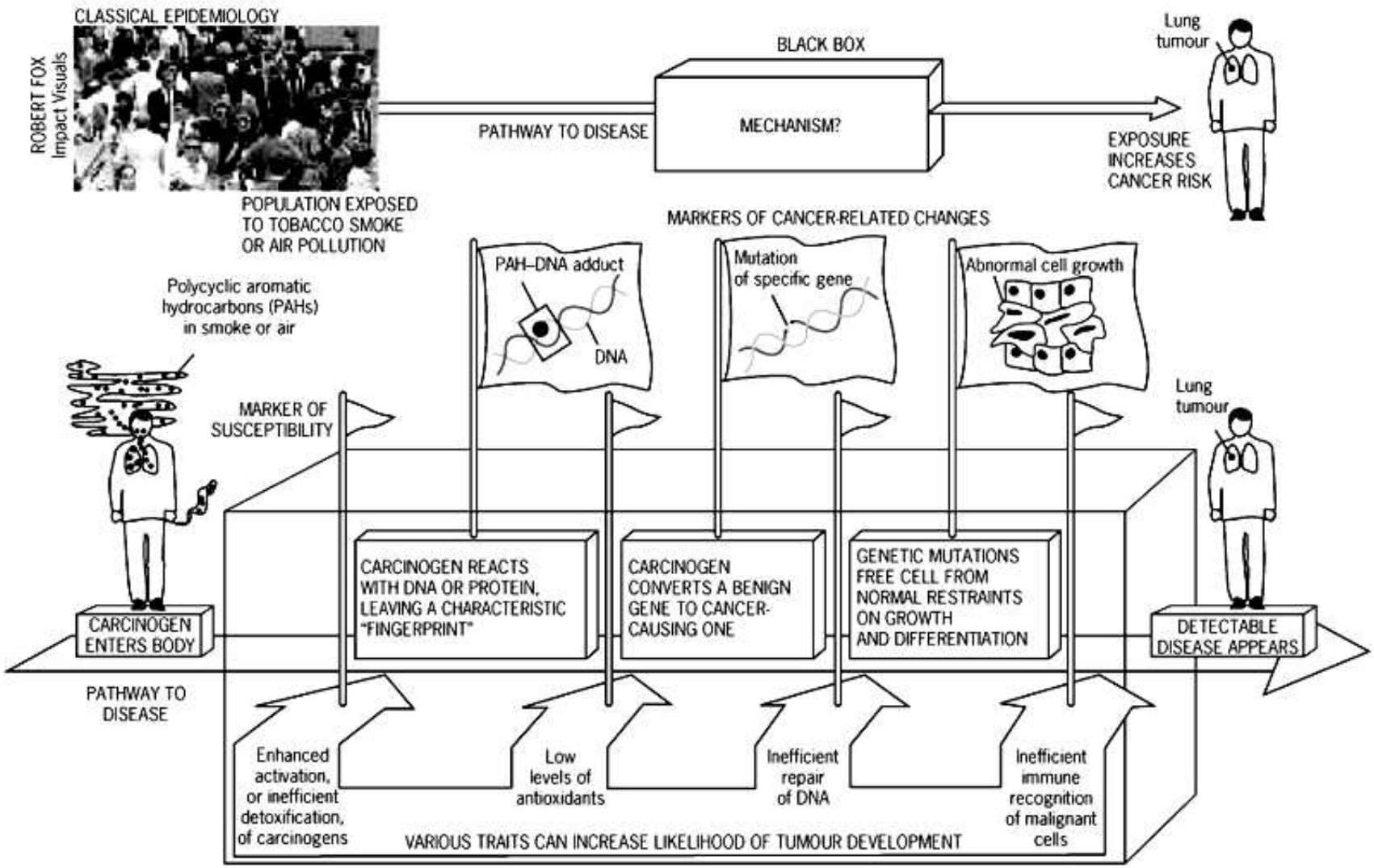
- Infezioni
  - Virus di Epstein Barr
  - Virus dell’epatite B e C
  - HLTV-1
  - HPV
  - HIV
  - Helicobacter pylori
  - Schistosomi
- Radiazioni
  - Ionizzanti
  - Ultraviolette
  - Corpuscolate
  - Elettromagnetiche
- Cancerogeni chimici

Agenti cancerogeni

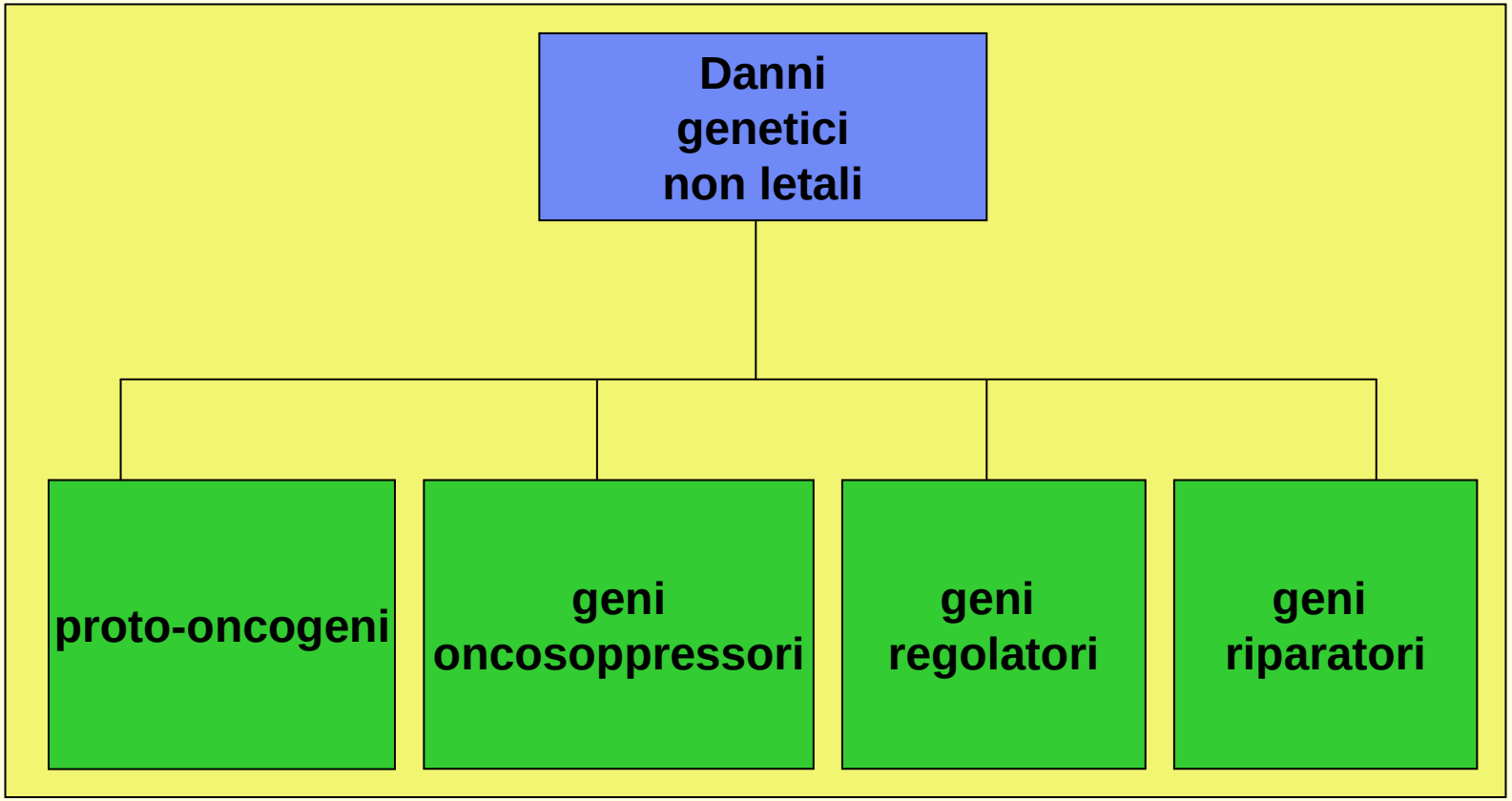
Agents evaluated in vols. 1–77 of IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans and the classification of their carcinogenicity to humans (http://www.iarc.fr)

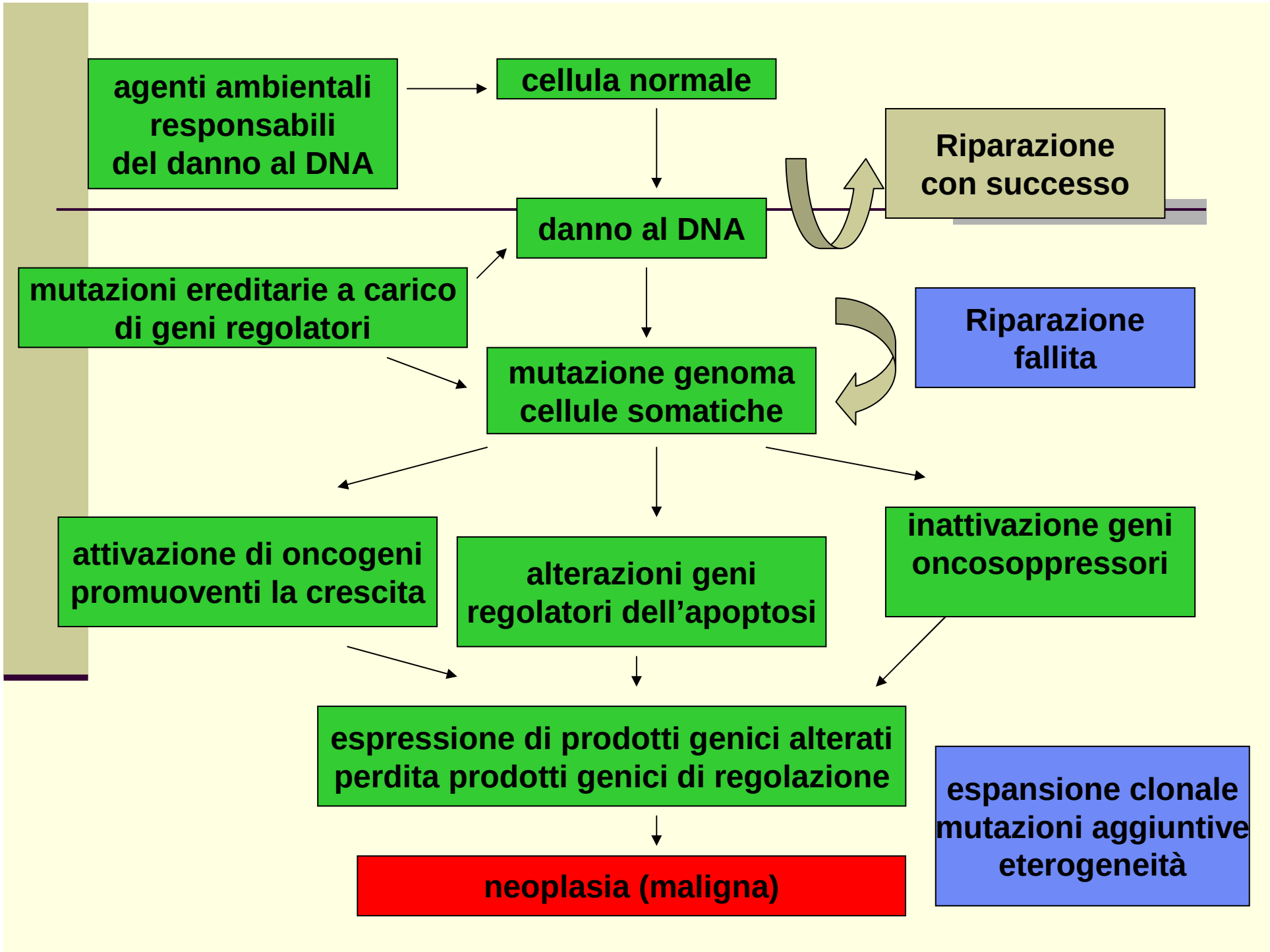
Group 1	
Carcinogenic to humans	78
Group 2A	
Probably carcinogenic to humans	63
Group 2B	
Possibly carcinogenic to humans	235
Group 3	
Not classifiable as to its carcinogenicity to humans	483
Group 4	
Probably not carcinogenic to humans	1
Total	860

Cancerogenesi: genetica e ambiente



Le basi molecolari




agenti ambientali responsabili del danno al DNA
cellula normale
Riparazione con successo
danno al DNA
mutazioni ereditarie a carico di geni regolatori
Riparazione fallita
mutazione genoma cellule somatiche
attivazione di oncogeni promuoventi la crescita
alterazioni geni regolatori dell'apoptosi
inattivazione geni oncosoppressori
espressione di prodotti genici alterati
perdita prodotti genici di regolazione
espansione clonale
mutazioni aggiuntive
eterogeneità
neoplasia (maligna)

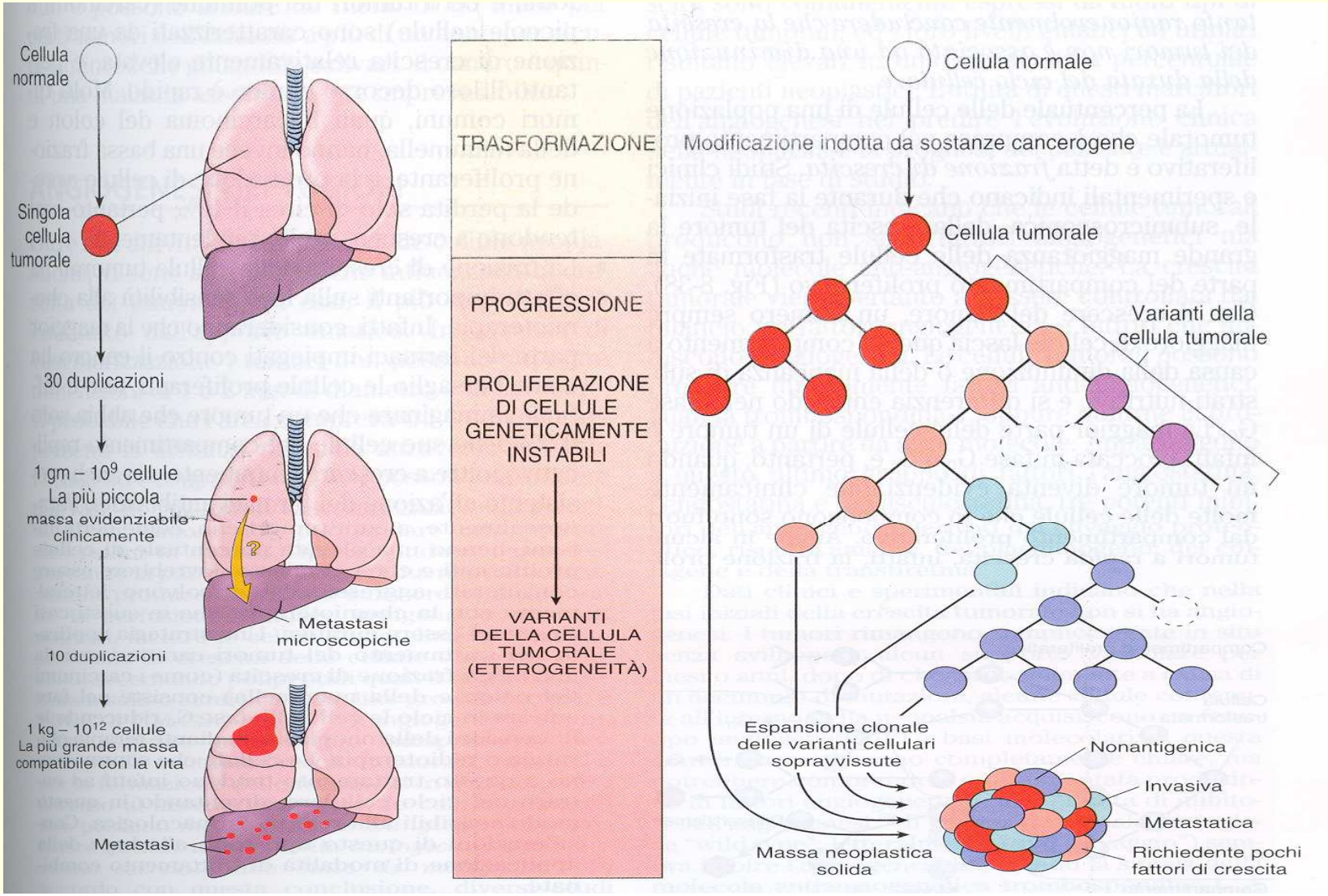
La crescita neoplastica

- Da una cellula ad un grammo: 30 duplicazioni (10^9 cellule)
- Da un grammo a 1000 grammi: 40 duplicazioni (10^{12} cellule)

Fattori

- Tempo di duplicazione
  - Tempo di crescita teorico e reale (latenza)
- Frazione di crescita
  - decorso clinico
  - Sensibilità alla terapia
- Frazione di perdita
- Risposta immunitaria

Progressione della malattia



Angiogenesi nei tumori

FUNZIONI

1. Perfusione (ossigeno e fattori nutritivi)
2. Stimolo alla crescita
   - Fattori crescita prodotti dagli endoteli
   - Sensibilità alla terapia
3. Processo di metastasi

Progressione ed eterogeneità

DETERMINANTI

1. Fenotipo tumorale
2. Instabilità genetica
3. Rapporto cellula/ospite

Il grado di differenziazione

- Grado 1 (G1): tumore (bene) differenziato
- Grado 2 (G2): tumore moderatamente differenziato
- Grado 3 (G3): tumore scarsamente differenziato
- Grado 4 (G4): tumore indifferenziato

Grading (mammella)
Eston, Ellis 1991

Formazione tubuli	
>75%	Score 1
10-75%	Score 2
<10%	Score 3

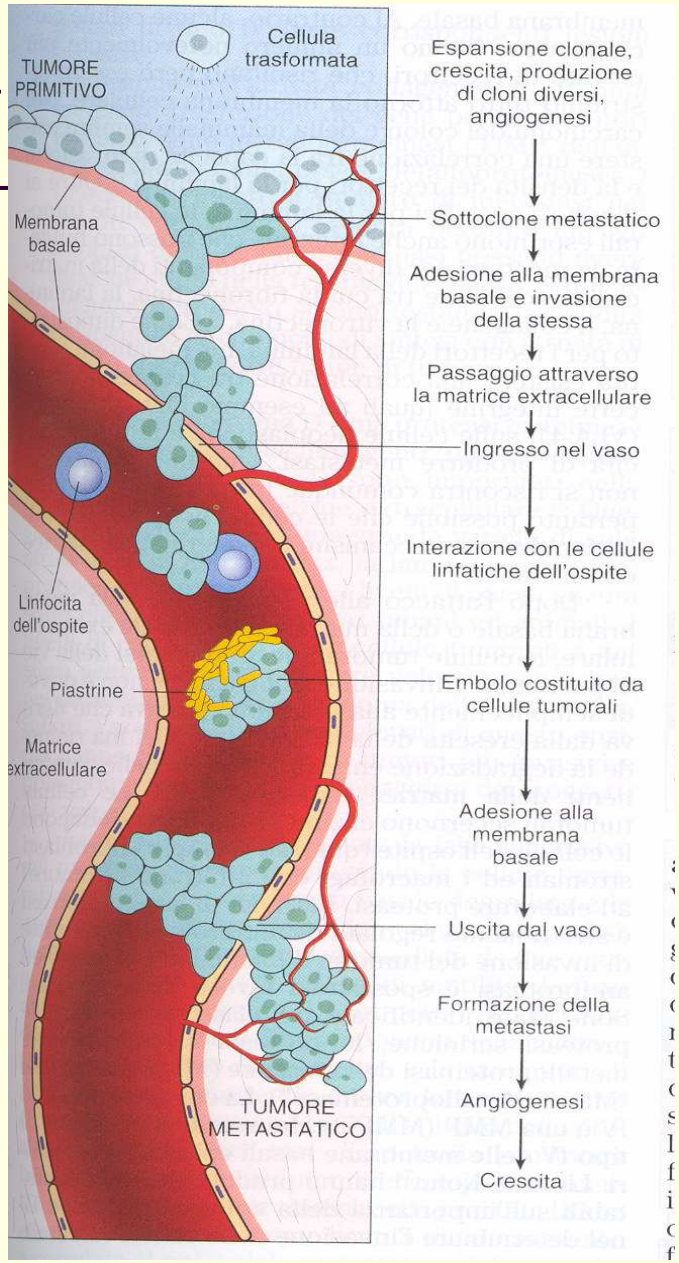
Mitosi (hpf=0,50 mm)	
fino a 7 x10 hpf	Score 1
da 8 a 14 x10hpf	Score 2
15 ed oltre x10 hpf	Score 3

Pleomorfismo nucleare	
Minimo	Score 1
Moderato	Score 2
Marcato	Score 3

Tubuli+Nuclei+Mitosi	
3-5	**G1**
6-7	**G2**
8-9	**G3**

Invasione e metastasi

- **Distacco delle cellule tumorali**
- **Attacco alle componenti della matrice**
- **Degradazione della matrice**
- **Migrazione delle cellule tumorali**



Metastasi

Vie metastatiche

- Contiguità
- Continuità
- Via linfatica
- Via ematica

Tropismo d'organo
Fattori

- Rapporto tumore/lingandi degli organi bersaglio
- Chemiotassi d'organo
- Fattori "ambientali favorevoli/sfavorevoli

Caratterizzazione biologica delle neoplasie

- **Individuazione di marcatori molecolari considerati:**
  - **potenziali fattori prognostici**
  - **bersaglio terapie mirate**

- **Esempi**

Carcinoma mammario:
- **Recettori estroprogestinici (ER, PR)**
- **Attività proliferativa (MIB-1)**
- **Oncogeni (HER2/neu)**
- **Oncosoppressori (p53)**

Carcinoma colorettale:
- **Indicatori di DNA repair**
- **Instabilità microsatelliti (MSI)**
- **Oncogeni/oncosoppressori**
- **Proliferazione cellulare**
- **Angiogenesi**
- **Markers di invasione**

Natura delle lesioni

Tumori benigni

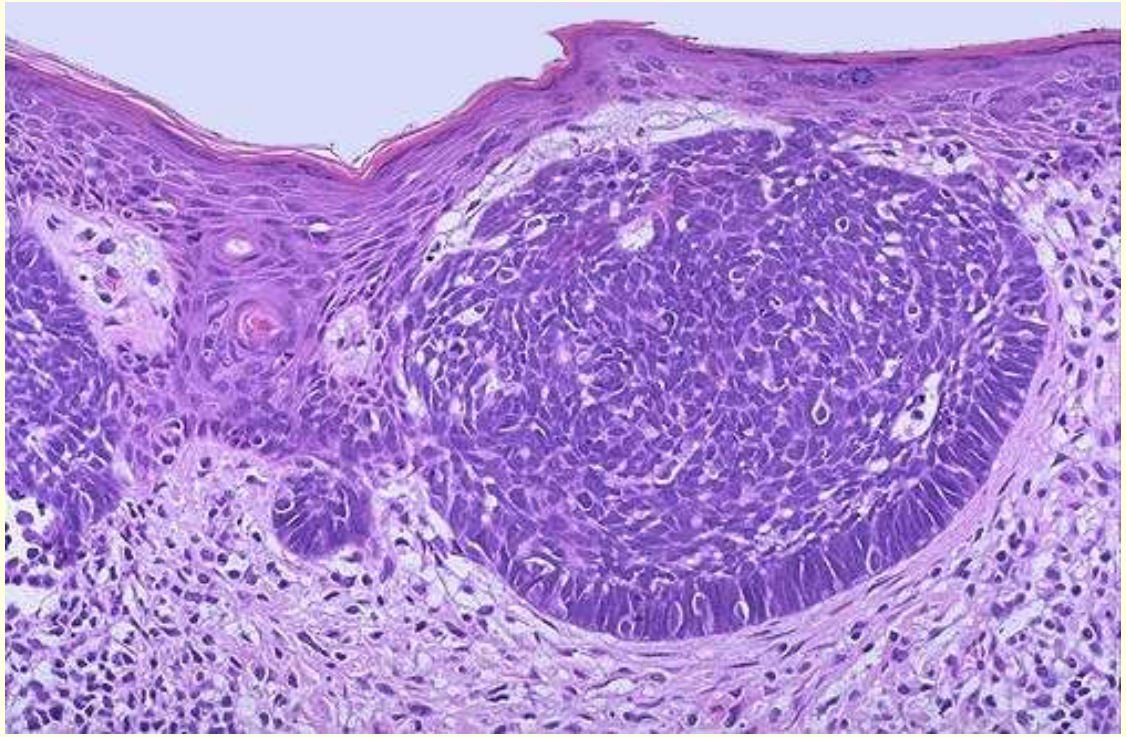
- **Monoclonali**
- **Crescita “espansiva”**
- **Assenza di atipie citologiche**
- **Crescita lenta**
- **Assenza di infiltrazione**
- **Assenza di metastasi a distanza**
- **Prognosi buona**

Tumori maligni

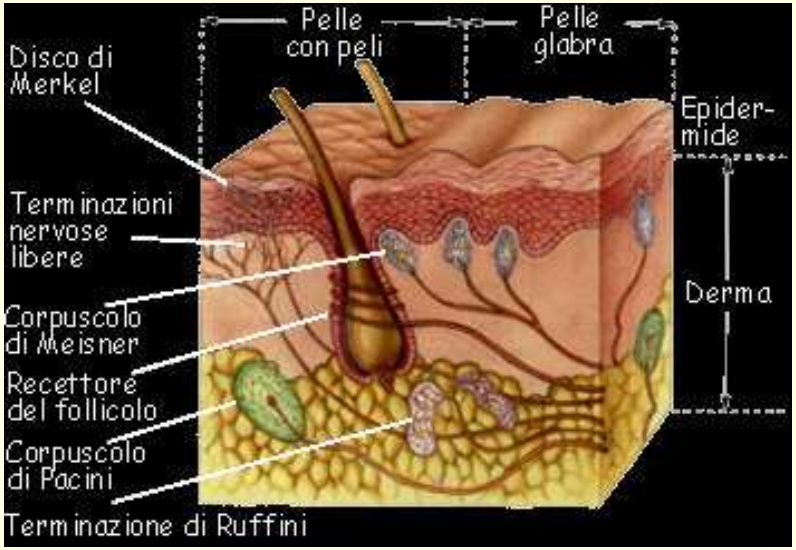
- **Monoclonali**
- **Presenza di atipie citologiche**
- **Crescita veloce**
- **Crescita infiltrativa**
- **Metastasi a distanza**
- **Prognosi spesso infausta**

Tumori benigni?

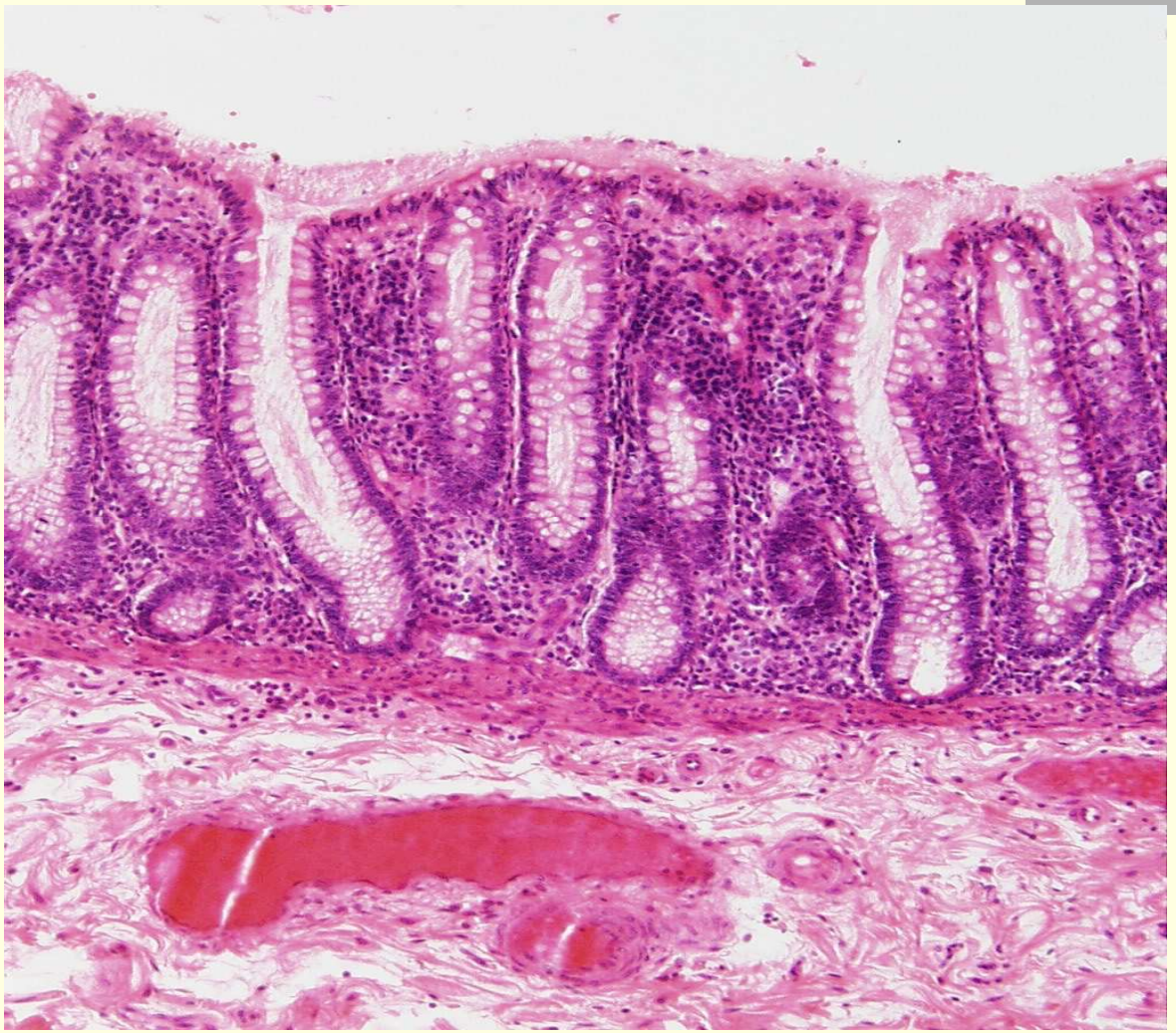
Tumori maligni?



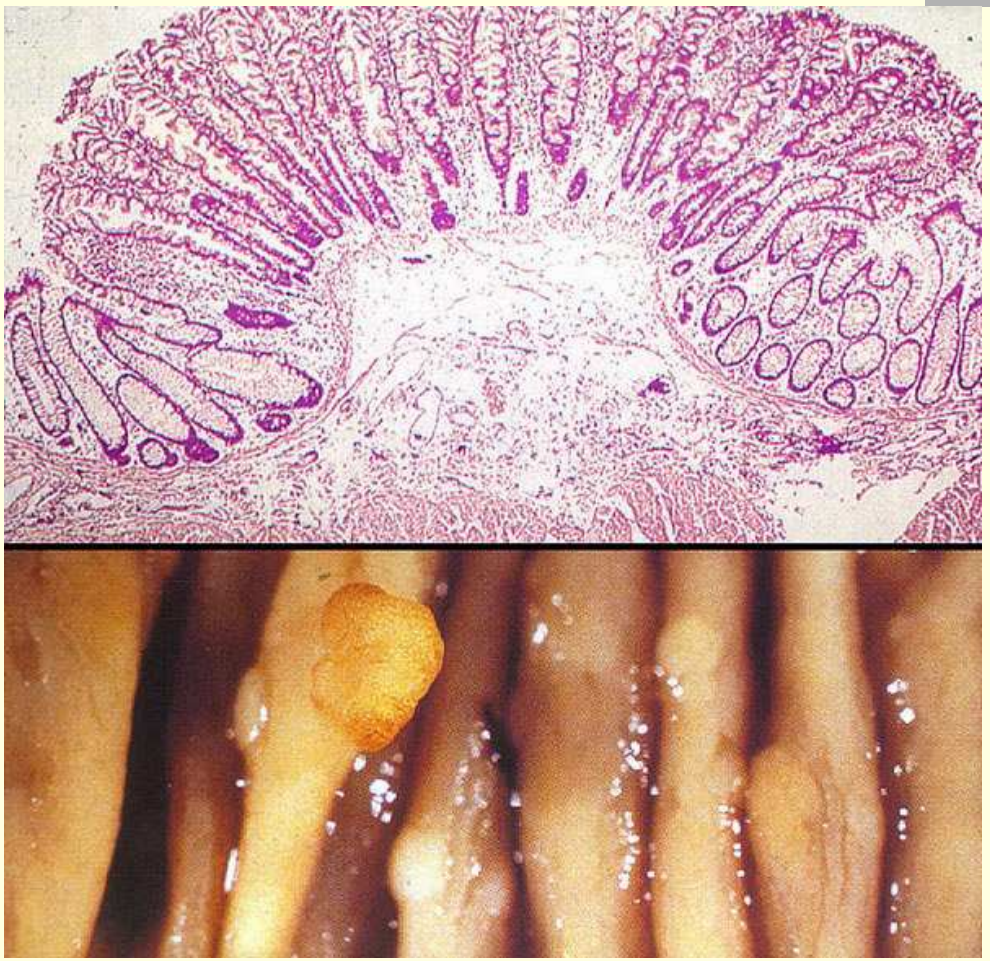
L’epitelio squamoso



L’epitelio ghiandolare

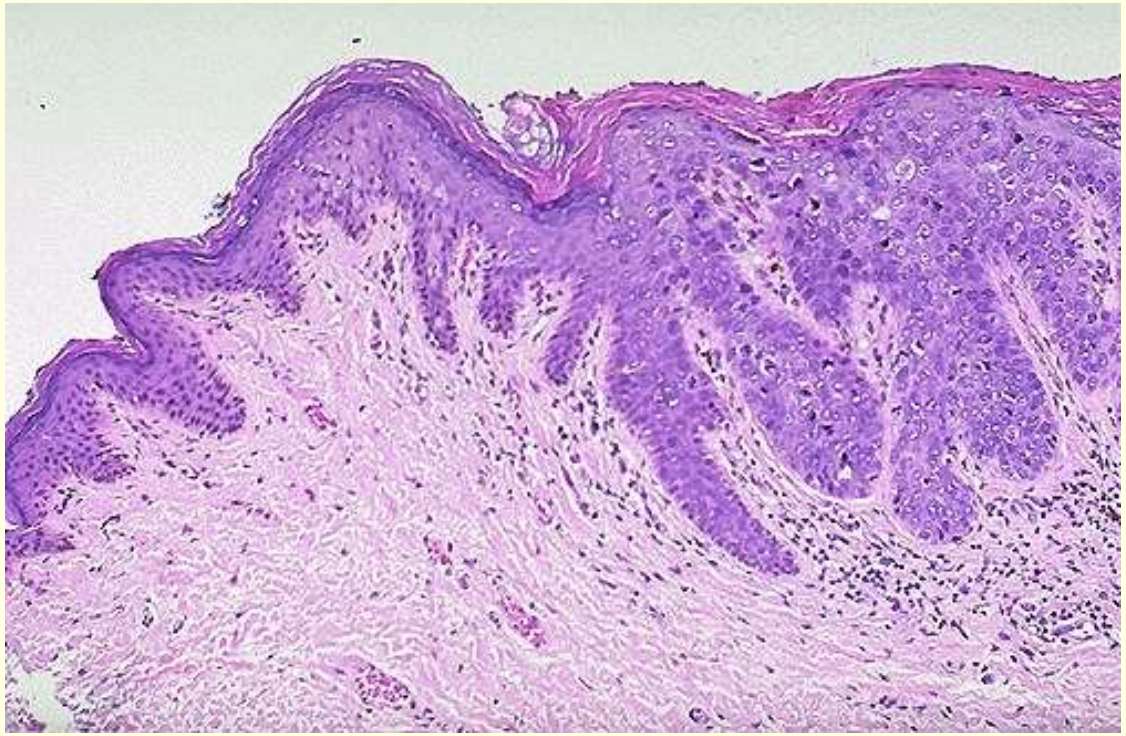


Tumori Benigni

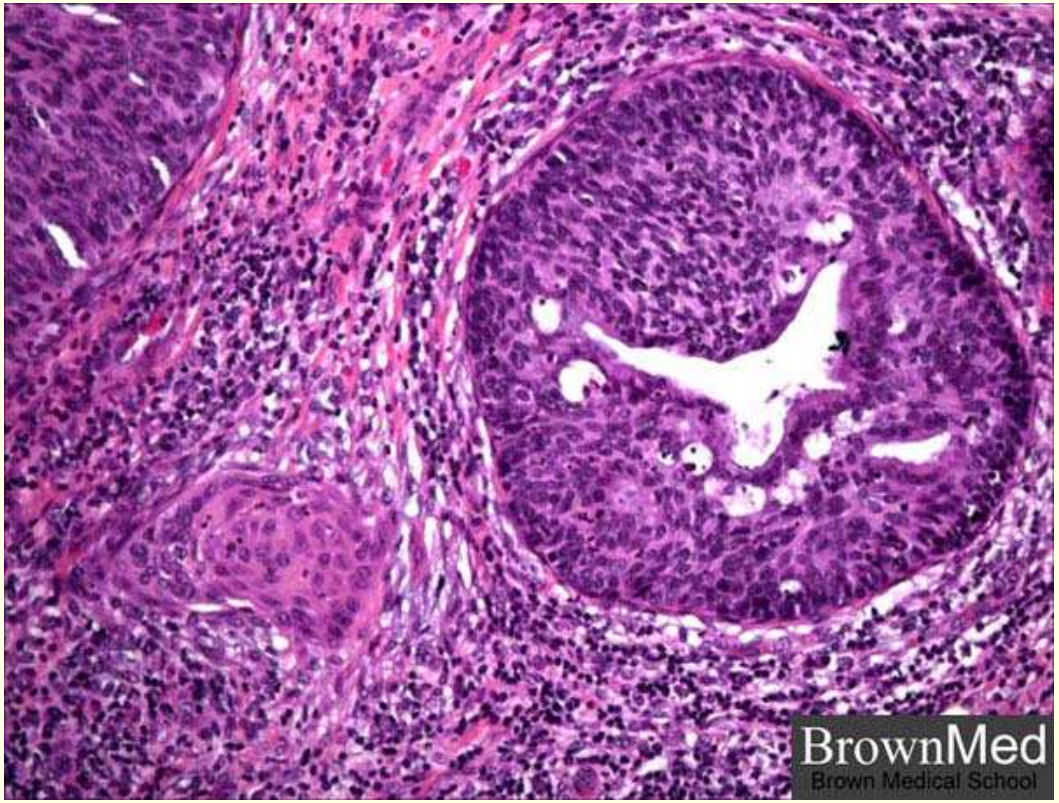


Epitelio ghiandolare (displasia)

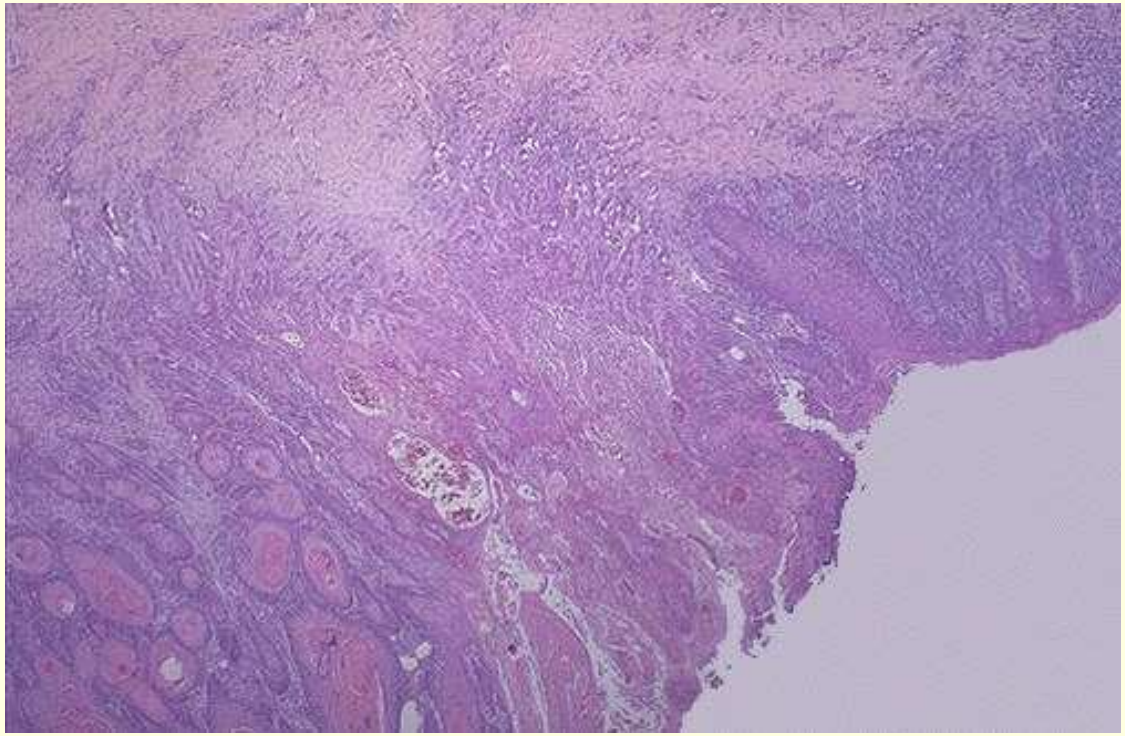
Epitelio squamoso (displasia)



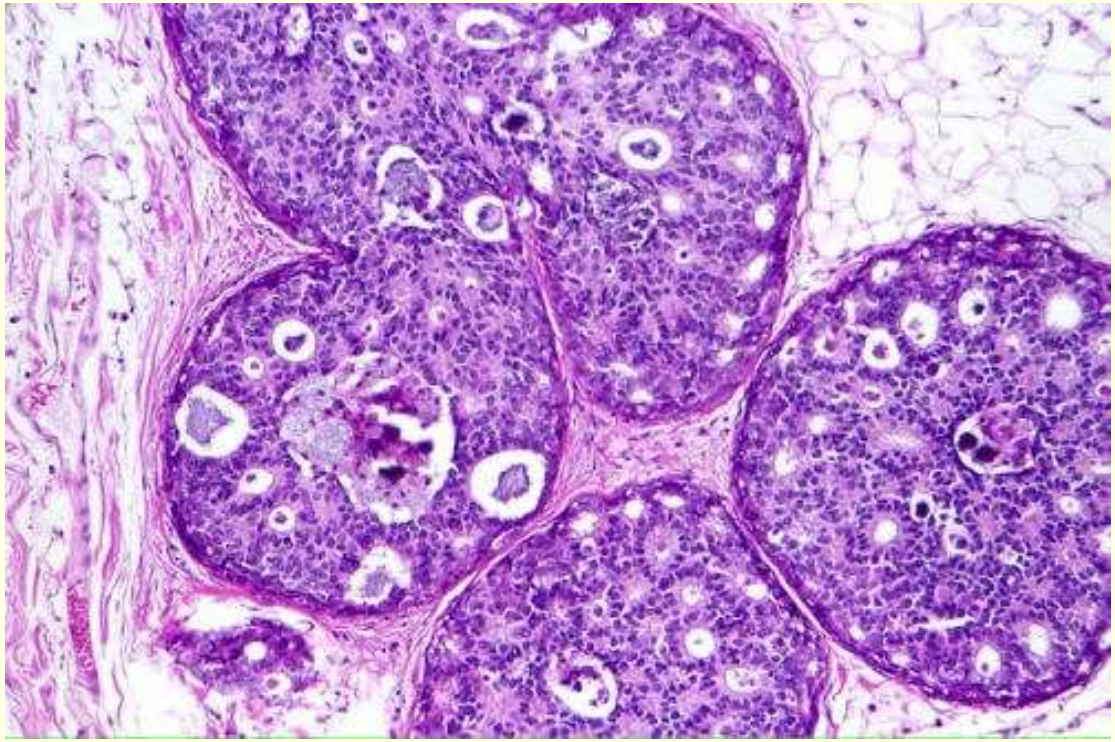
Epitelio squamoso: microinvasione



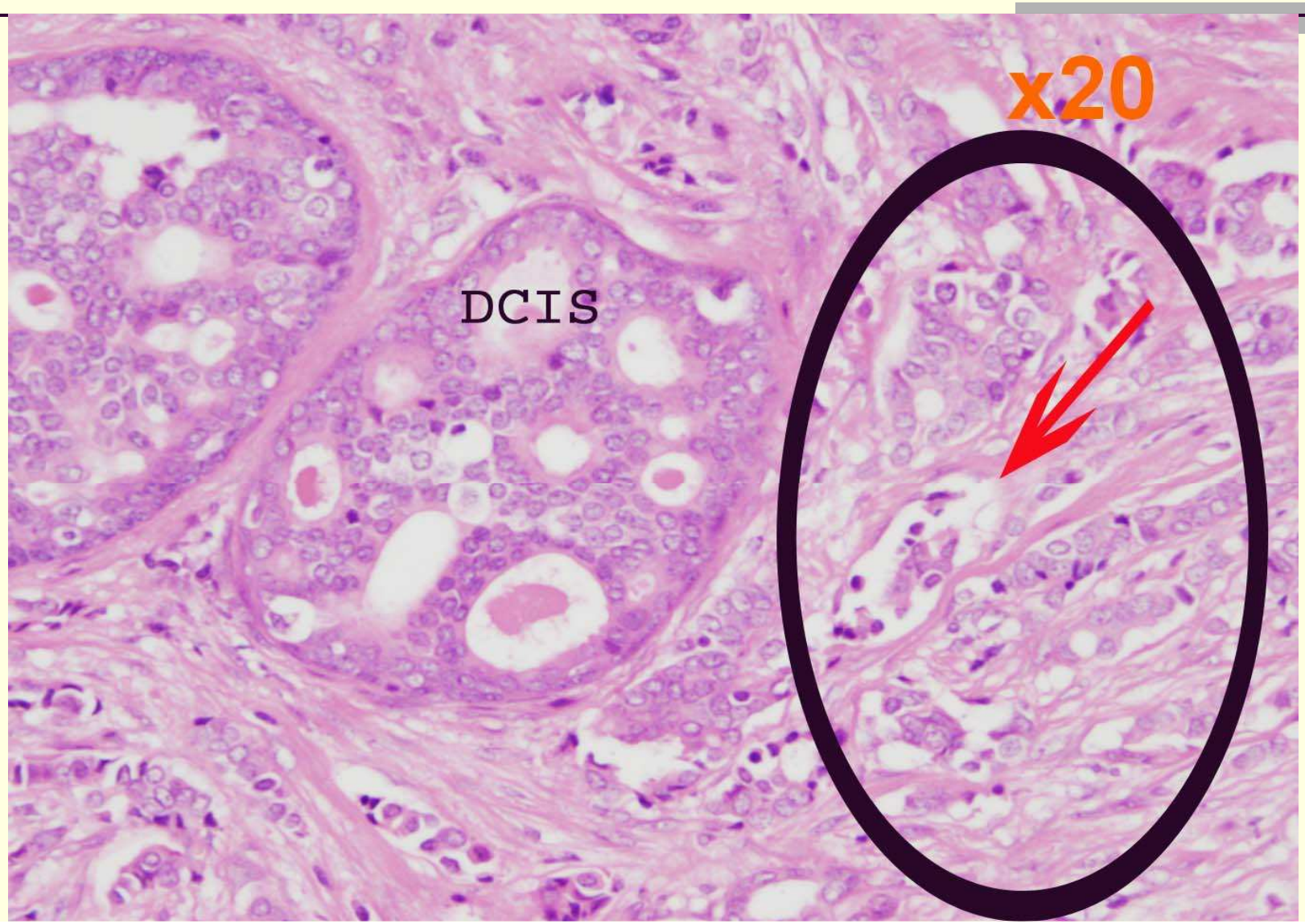
Epitelio squamoso (carcinoma invasivo)



Tumori “in situ”



Componente in situ e iinvasiva



Nomenclatura

Tessuto di riferimento	Tumori benigni	Tumori maligni
Epiteli	Papilloma, Adenoma	Carcinoma, adenocarcinoma
Mesenchima	Fibroma, lipoma, condroma, angioma, leiomioma	(Fibro, lipo, condro, angio, Leio, rabdomio…)sarcoma
Linfoemopoietici		Mieloma, linfoma, leucemia
Tess. Nervoso	Glioma, neurinoma	Astrocitoma, (glio, neuro, retino)blastoma
Melanociti	Nevo	Melanoma
Altri	Teratoma	Carcinoma embrionale

Istotipo

- Mammella, tumori epiteliali
  - Duttale NAS
  - Lobulare
  - Speciali
    - Tubulare
    - Papillare
    - Midollare
    - Mucinoso
    - Cribriforme

E’ lei?

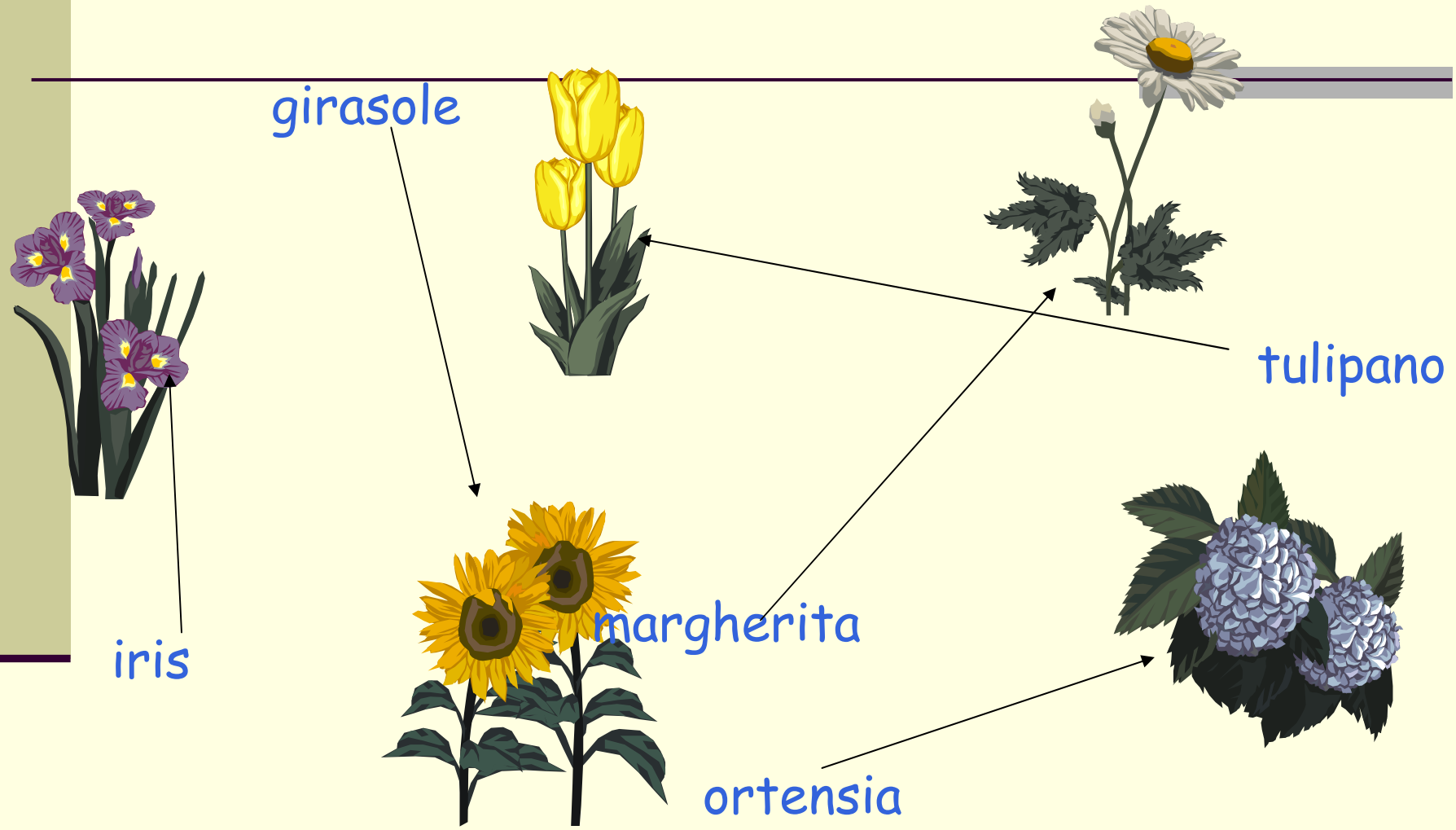
Torinese
Decisamente originale
Molto famosa
Osservata spesso da molte persone
Legata al mondo del cinema

E’ lei!

Torinese
Decisamente originale
Molto famosa
Osservata spesso da molte persone
Legata al mondo del cinema

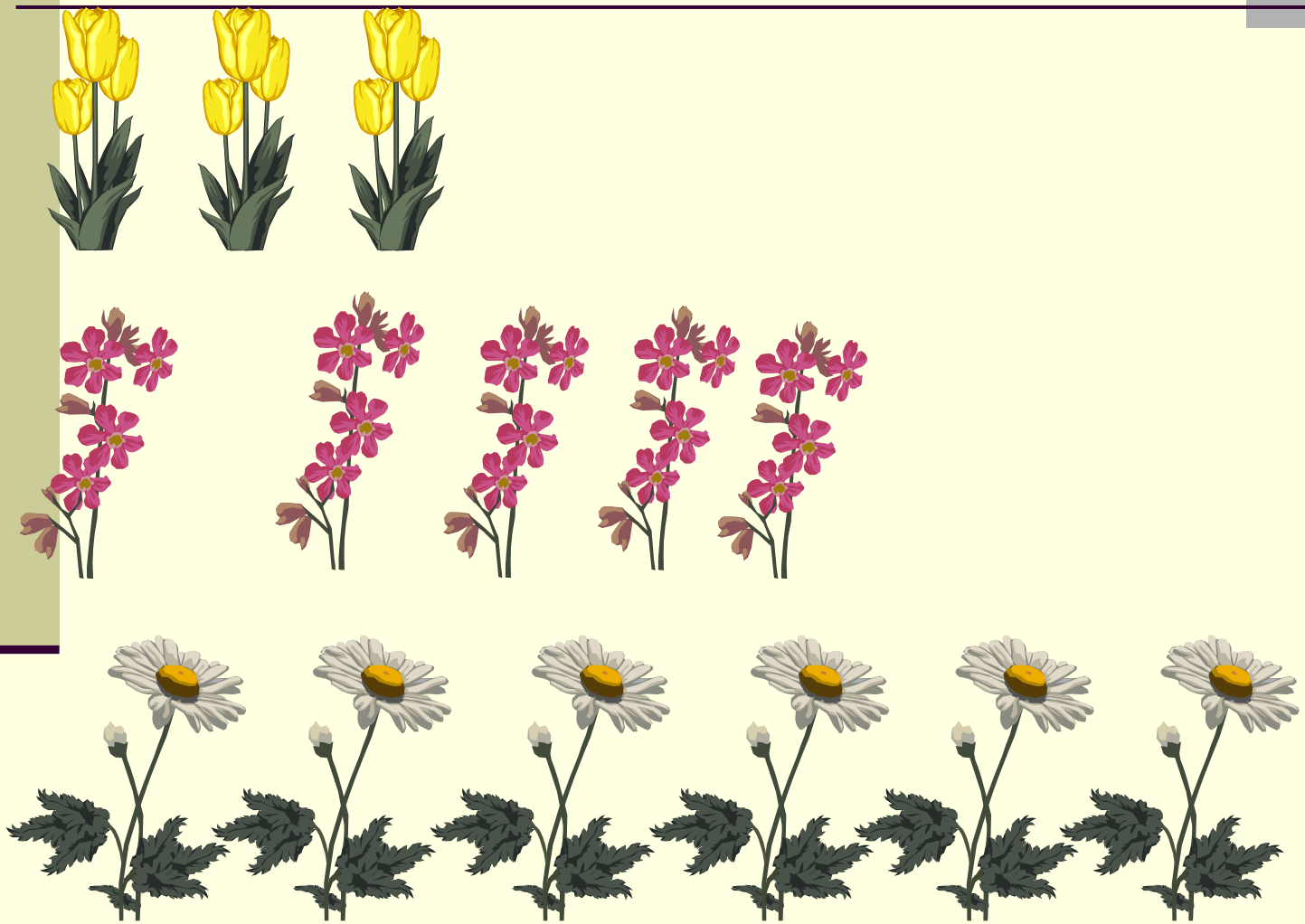
E quindi, dobbiamo classificare…

Dare un “nome”

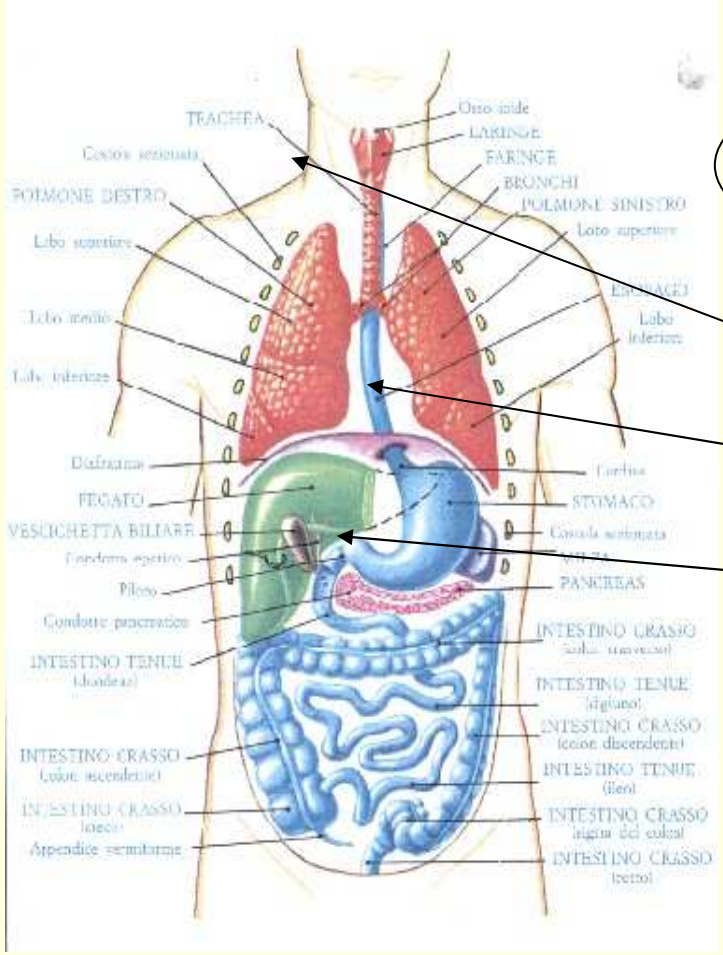


che ci permetta di....

raggruppare contare confrontare



Classifichiamo un tumore 1



in base alla Sede di insorgenza

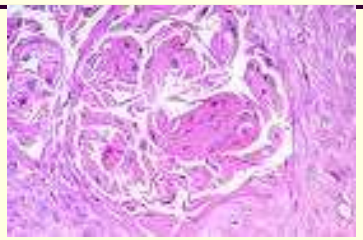
LARINGE

POLMONE

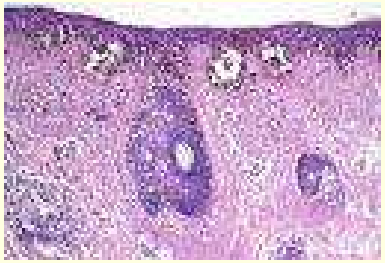
STOMACO

Classifichiamo un tumore 2

adenocarcinoma



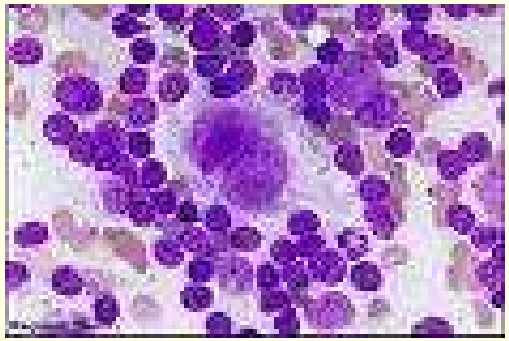
carcinoma squamoso



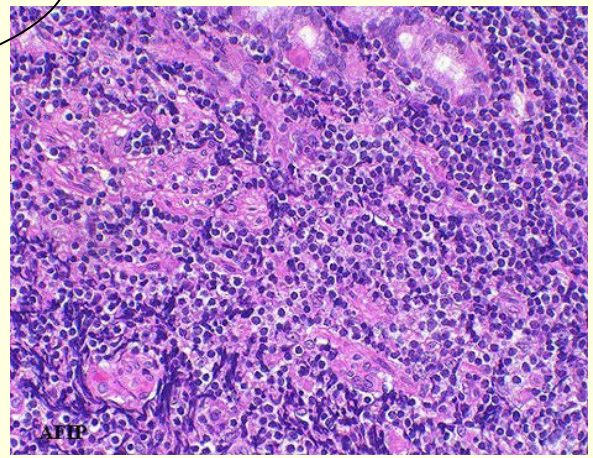
melanoma

in base alla

Morfologia

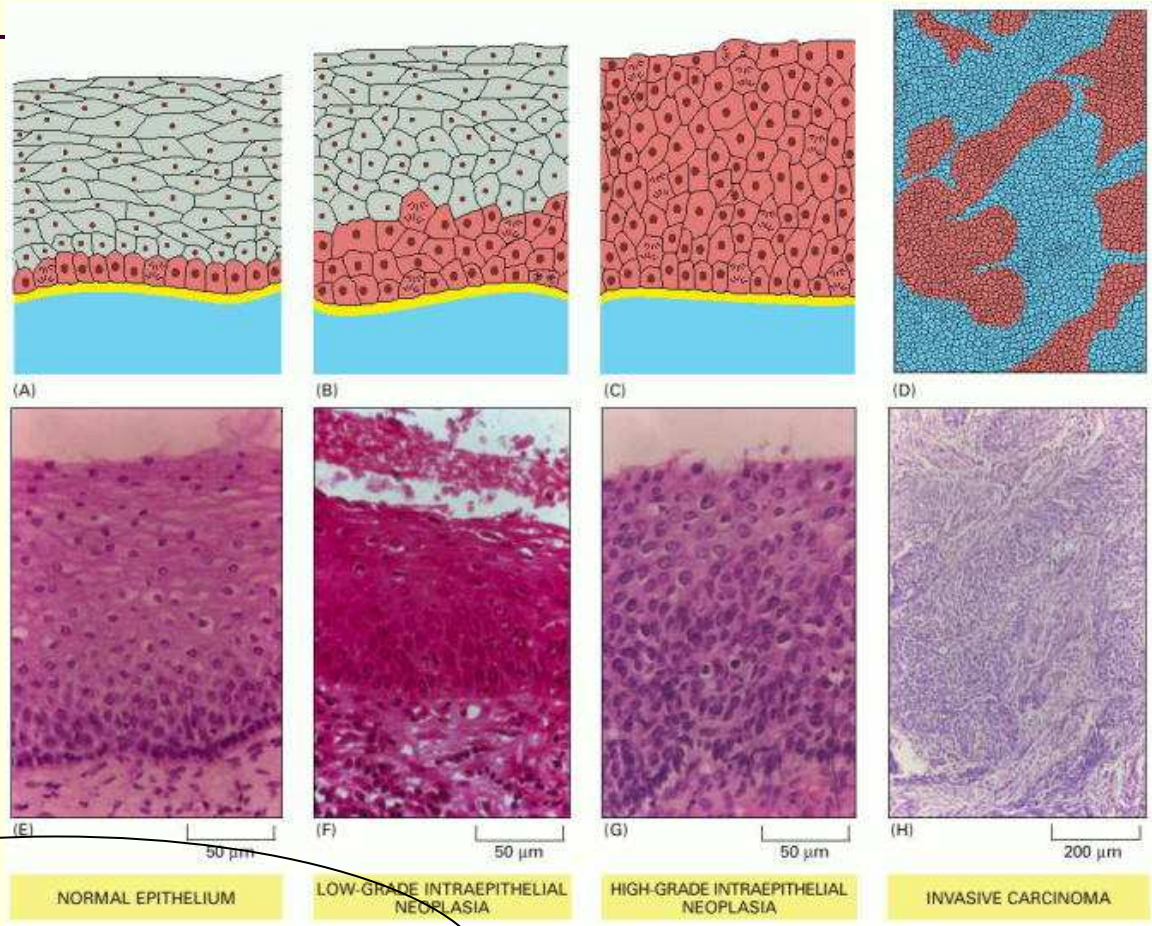


Linfoma di Hodgkin



Linfoma non Hodgkin

Classifichiamo un tumore 3



in base al

Comportamento

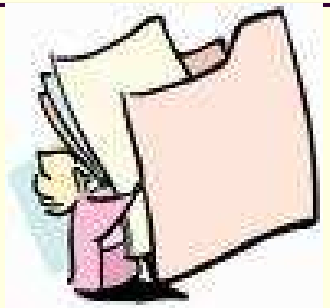
Classifichiamo un tumore 4

in base al GRADO (OMS)
o alla LINEA CELLULARE

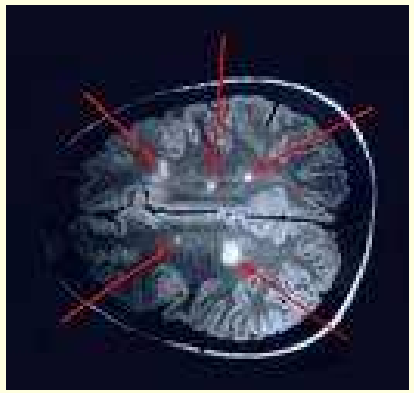
- 1 ben differenziato
- 2 moderatamente differenziato
- 3 scarsamente differenziato
- 4 indifferenziato, anaplastico
- 9 non determinato

- 5 cellule T
- 6 cellule B
- 7 cellule non B non T "null"
- 8 cellule NK
- 9 tipo cellulare non determinato

Classifichiamo un tumore 5



in base alla Modalità di diagnosi



Base della diagnosi

codici IARC/IACR

	0	DCO (Death certificate only)
Non microscopica	1	Clinica diagnosi prima del decesso ma senza nessuno dei codici seguenti
	2	Investigazione clinica radiodiagnostica, endoscopia, imaging,ecografia,chirurgia esplorativa, autopsia senza istologia
	4	Markers tumorali specifici marker biochimici o immunologici
Microscopica	5	Citologia compreso esame microscopico del sangue periferico
	6	Istologia delle metastasi compresi campioni autoptici
	7	Istologia del tumore primitivo compresi campioni autoptici
	9	Ignota

Il “nome” del tumore

Diagnosi istologica di adenocarcinoma duttale infiltrante della mammella, quadrante supero interno, moderatamente differenziato

C50.2 M8050/3 grado 2 modalità diagnosi 7

Quali classificazioni usiamo 1

La Classificazione internazionale delle malattie **ICD** è un sistema di classificazione nel quale le malattie e i traumatismi sono ordinati, per finalità statistiche, in gruppi tra loro correlati ed è finalizzata a tradurre in codici alfa-numerici i termini medici in cui sono espressi le diagnosi di malattia, gli altri problemi di salute e le procedure diagnostiche e terapeutiche.

Nel 1893, la Conferenza dell'Istituto internazionale di statistica, che ebbe luogo a Chicago, approvò la Classificazione internazionale delle cause di morte. L'Italia adottò tale Classificazione a partire dal 1924.

Sottoposta periodicamente a revisione, la Classificazione internazionale, pubblicata dall'OMS, a partire dalla 6° revisione (1948) fu adottata anche per rilevare le cause di morbosità.

Nel 1994 è stata pubblicata la 10° revisione **ICD10**.

Quali classificazioni usiamo 2

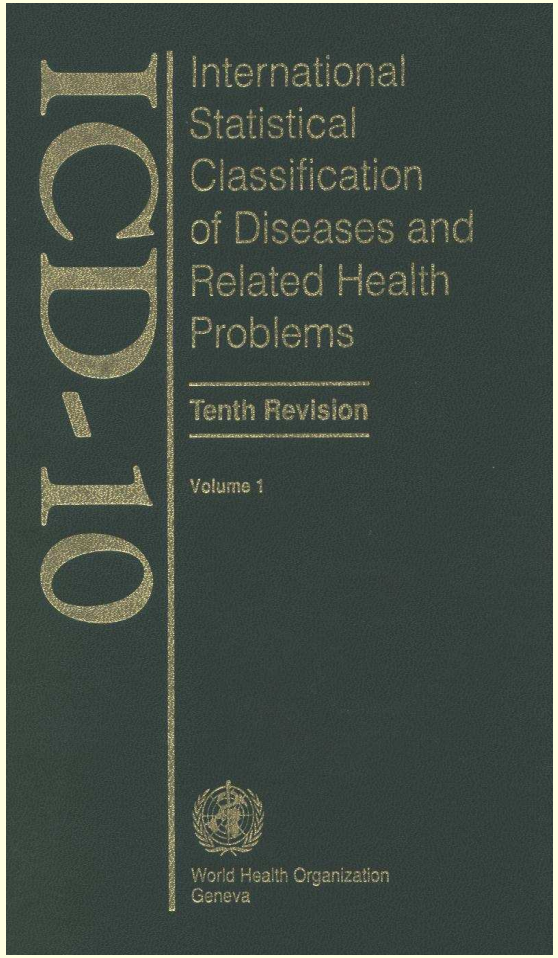
Il primo manuale con codici per la morfologia fu pubblicato dall'American Cancer Society (ACS) nel 1951 come Manuale di nomenclatura e codifica dei tumori MOTNAC.

L'edizione del 1968 del Motnac entrò nell'uso comune da parte dei Registri Tumori.

Nel 1968 l'Agenzia Internazionale per le Ricerche sul Cancro fu incaricata dall'OMS di formulare raccomandazioni sul capitolo neoplasie dell'ICD-9

Nel 1976 l'OMS pubblicò la prima edizione della Classificazione Internazionale delle Malattie per l'Oncologia **ICD-O.**

Nel 1990 è stata pubblicata la seconda edizione, e nel 2000 la terza.

La sezione topografica dell' ICD-O è basata sull'analoga sezione del capitolo neoplasie dell' ICD, la sezione morfologia deriva dal Motnac ma è costantemente aggiornata.

Quali classificazioni usiamo 3