

CAPITOLO 5

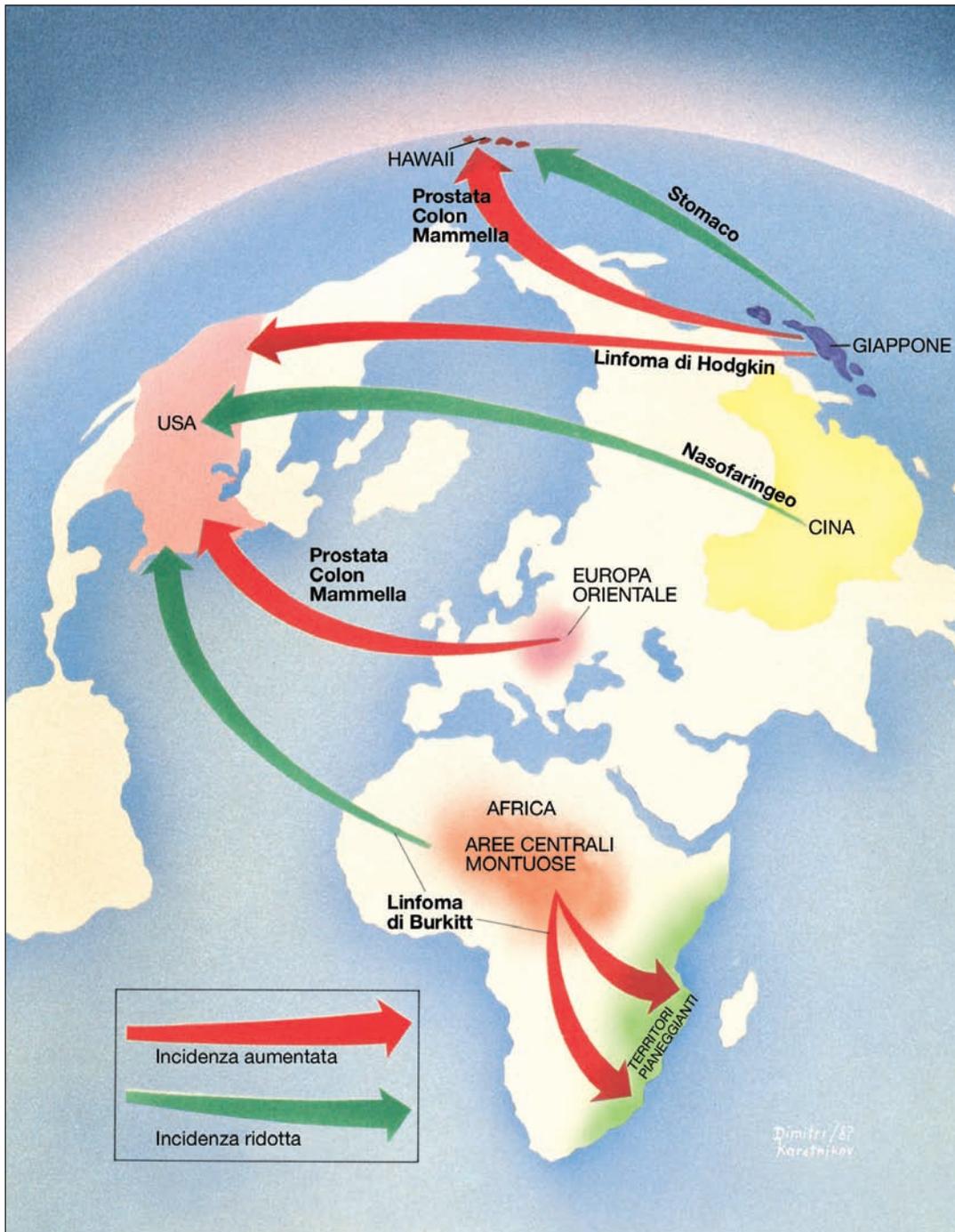


Figura 5.1 Epidemiologia dei tumori. L'influenza dei fattori ambientali sull'incidenza dei tumori viene illustrata dai risultati di numerosi studi epidemiologici classici di popolazioni migrate da un'area geografica a un'altra. La progenie degli immigrati giapponesi nelle Hawaii mostrava (1) una ridotta incidenza di tumori gastrici, (2) un'aumentata incidenza di tumori del seno, del colon e della prostata, e (3) un'aumentata incidenza del linfoma di Hodgkin. L'incidenza del carcinoma nasofaringeo diminuiva nella progenie di immigrati cinesi negli Stati Uniti. Gli abitanti dei paesi europei dell'Est emigrati negli Stati Uniti mostravano un'aumentata incidenza di tumori del seno, del colon e della prostata. Infine, l'incidenza del linfoma di Burkitt cambiava negli africani che migravano dalle zone montuose centrali verso le zone costiere o verso gli Stati Uniti.

Neoplasie

Emanuel Rubin

Raphael Rubin

Stuart Aaronson

Tumori benigni e maligni	178	Genetica molecolare dei tumori	196
		Cellule trasformate	197
Classificazione delle neoplasie	179	Oncogeni	197
Tumori benigni	179	Geni oncosoppressori	204
Tumori maligni	180	Metilazione del DNA	208
		Geni riparatori del DNA	208
Diagnosi istologica di malignità	181	Telomerasi	209
Tumori benigni	182	Sindromi tumorali ereditarie	209
Tumori maligni	182		
Microscopia elettronica dei tumori indifferenziati	183	Virus e tumori umani	211
Marcatori tumorali immunostochimici	184	Virus-I della leucemia umana a cellule T (HTLV-1)	211
		Virus a DNA	212
Invasione e metastasi	185		
Espansione per contatto diretto	185	Cancerogenesi chimica	213
Disseminazione metastatica	187	Mutagenesi	214
Invasione e metastasi	189	Cancerogenesi multifasica	214
		Attivazione metabolica	215
Grado e stadio dei tumori	192	Fattori endogeni e ambientali	218
Grado di differenziazione (grading) dei tumori	192		
Stadio clinico dei tumori	192	Cancerogenesi fisica	218
		Radiazione ultravioletta	218
Origine clonale del cancro	193	Asbesto	219
		Corpi estranei	219
Cancro come differenziazione alterata	194		
		Immunologia dei tumori	219
Crescita tumorale	195	Difese immunitarie contro i tumori	220
Tasso di crescita	195		
Angiogenesi tumorale	196	Effetti sistemici dei tumori nell'ospite	223
Quiescenza tumorale	196	Febbre	223
		Anoressia e perdita di peso	223

(continua)

Sindromi endocrine	223	Sindromi cutanee	226
Sindromi neurologiche	224	Amiloidosi	226
Sindromi muscolo-scheletriche	224		
Sindromi ematologiche	225	Epidemiologia dei tumori	226
Sindromi gastrointestinali	225	Differenze geografiche ed etniche	227
Sindrome nefrosica	226	Studi su migrazioni di popolazioni	229

Una **neoplasia** (dal greco *neo*, nuovo, e *plasis*, formazione) rappresenta la crescita autonoma di tessuti sfuggiti ai normali controlli della proliferazione ed esprimenti gradi variabili di fedeltà ai loro precursori. In alcuni casi, come ad esempio nel linfoma follicolare (vedi Capitolo 20), l'accumulo di cellule neoplastiche deriva da un'alterazione dei meccanismi di morte cellulare programmata (apoptosi). La somiglianza strutturale della cellula neoplastica con la sua cellula di origine consente conclusioni specifiche sulla sua fonte e sul suo potenziale comportamento. In virtù delle loro capacità di invadere gli spazi circostanti, le neoplasie sono chiamate **tumori** (dal greco, "rigonfiamenti"): quelli che rimangono localizzati sono considerati **benigni**, mentre quelli che diffondono a distanza vengono chiamati **maligni**, o **cancro**. Il processo neoplastico comporta non solo la proliferazione cellulare, ma anche una modificazione della differenziazione dei tipi cellulari coinvolti. Di conseguenza, in un certo senso, il cancro può essere considerato come una "caricatura" del normale sviluppo.

I tumori sono una malattia antica. Sono state trovate evidenze di tumori alle ossa in reperti preistorici, e la malattia è menzionata in antichi manoscritti dell'India, dell'Egitto, di Babilonia e della Grecia. Si ritiene che già Ippocrate avesse distinto la crescita maligna da quella benigna; a lui si deve peraltro l'introduzione del termine *karkinos*, da cui deriva il termine *carcinoma* che usiamo oggi. In particolare, Ippocrate descrisse il cancro della mammella, di cui poi Paolo di Egina studiò la frequenza.

L'incidenza della malattia neoplastica aumenta con l'età, e quindi necessariamente la maggiore longevità dei tempi moderni accresce la popolazione a rischio: già solo per questa ragione l'incidenza totale dei tumori è in aumento. Nelle generazioni di una volta, in media, le persone non vivevano abbastanza a lungo da sviluppare una gran parte dei tumori che sono particolarmente frequenti nell'età di mezzo e negli anziani, come quelli della prostata, del colon, del pancreas e del rene. Malgrado le affermazioni secondo cui la società contemporanea sarebbe o potrebbe essere in futuro soggetta a una vera e propria epidemia di tumori, i dati epidemiologici reali non sostengono una simile ipotesi. Se tutti i tumori dovuti al fumo di tabacco venissero tolti dalle statistiche, non si osserverebbe

alcun aumento nella mortalità totale del sesso maschile, aggiustata per età, negli ultimi 50 anni, e si osserverebbe una diminuzione costante del tasso di mortalità in quello femminile. Occorre comunque considerare che in questo periodo l'incidenza aggiustata per età ha subito oscillazioni anche ampie, per alcuni specifici tumori.

In generale, le neoplasie sono irreversibili e, nella maggior parte dei casi, hanno crescita autonoma. Sono importanti le osservazioni seguenti:

- le neoplasie sono derivate da cellule che normalmente mantengono una capacità proliferativa. Per questa ragione, i neuroni maturi e i miociti cardiaci non danno origine a tumori;
- un tumore può esprimere vari gradi di differenziazione, da strutture relativamente mature che mimano il tessuto normale, a un ammasso di cellule tanto primitive da non poter minimamente riconoscere le cellule d'origine;
- lo stimolo responsabile della proliferazione incontrollata può non essere identificabile, e di fatto è così per la maggior parte dei tumori;
- le neoplasie derivano da mutazioni a carico di geni regolatori della crescita cellulare, dell'apoptosi o della riparazione del DNA.

CONFRONTO FRA TUMORI BENIGNI E MALIGNI

Per definizione, i tumori benigni non penetrano (invadono) i tessuti adiacenti, né sono capaci di disseminarsi (dare metastasi) a distanza. Essi rimangono localizzati come masse abnormi nell'area di insorgenza e, di regola, sono più differenziati rispetto ai tumori maligni, cioè ricordano più da vicino il loro tessuto di origine. Al contrario, i tumori maligni, o cancro, hanno la proprietà di invadere i tessuti circostanti e di dare metastasi a distanza, dove le sottopopolazioni di cellule maligne si stabilizzano, e ricominciano di nuovo a proliferare e a invadere.

Nell'uso corrente, i termini "benigno" e "maligno" si riferiscono al comportamento biologico "in toto" di un tu-

more, piuttosto che alle sue caratteristiche morfologiche. Quasi sempre i tumori maligni uccidono, mentre quelli benigni no, tranne quando siano localizzati in un distretto critico. Ad esempio, un tumore intracranico benigno delle meningi (meningioma) può essere letale a causa della pressione che esercita sul cervello. Un piccolo tumore benigno delle cellule ependimali del terzo ventricolo (ependimoma) può bloccare il circolo del liquido cefalorachidiano: l'idrocefalo che ne consegue è fatale. Un tumore mesenchimale benigno dell'atrio sinistro (mixoma) può causare morte improvvisa, bloccando l'ostio valvolare mitralico. In alcune sedi l'erosione da parte di un tumore benigno della muscolatura liscia può provocare una grave emorragia, come accade nell'ulcera peptica dovuta a un tumore stromale della parete gastrica. In rare occasioni, un adenoma endocrino benigno può mettere a rischio la sopravvivenza, come nel caso di un'ipoglicemia improvvisa associata all'insulinoma del pancreas, o nel caso delle crisi ipertensive provocate dalla presenza di un feocromocitoma nella midollare delle ghiandole surrenali. Al contrario, alcuni tumori maligni hanno una crescita così lenta da poter essere eradicati chirurgicamente; a questa categoria appartengono molti tumori della mammella e alcuni tumori maligni dei tessuti connettivi, come i fibrosarcomi.

Un certo numero di tumori sono difficili da classificare, perché non corrispondono a tutti i criteri dei tumori benigni o di quelli maligni. L'esempio meglio conosciuto a questo riguardo è l'epitelioma basocellulare, che è istologicamente maligno (cioè invasivo e aggressivo) ma solo molto raramente dà origine a metastasi a distanza. Analogamente, la crescita locale di un adenoma pleomorfo delle ghiandole salivari, che è classificato come benigno, può essere così aggressiva da resistere alla terapia chirurgica.

CLASSIFICAZIONE DELLE NEOPLASIE

In tutte le lingue, una classificazione di concetti e di oggetti è pratica e utile solo se, grazie alla sua accettazione generale, permette una comunicazione efficace. Allo stesso

modo, la nosologia dei tumori riflette i concetti storici, il linguaggio tecnico, la sede, l'origine, le modificazioni descrittive e le possibilità predittive del comportamento biologico. Sebbene il linguaggio della classificazione dei tumori non sia rigorosamente logico e coerente, esso ancora serve come ragionevole modalità comunicativa.

I tumori benigni sono identificati dal suffisso "oma"

Il carattere descrittivo primario di qualunque tumore, benigno o maligno, è la sua cellula o il suo tessuto di origine. La classificazione dei tumori benigni costituisce la base per la nomenclatura anche delle loro varianti maligne. **Il suffisso "oma", preceduto dal riferimento alla cellula o al tessuto di origine, identifica i tumori benigni.** Ad esempio, un tumore benigno le cui cellule sono simili ai condrociti è chiamato *condroma* (fig. 5.2). Se il tumore assomiglia ai precursori dei condrociti, viene detto *condroblastoma*. Se poi un condroma è localizzato interamente entro il tessuto osseo, è chiamato *encondroma*. Ai tumori di origine epiteliale viene attribuita una serie di nomi che si basano su quella che si ritiene la loro caratteristica principale. Così un tumore benigno dell'epitelio squamoso può essere semplicemente chiamato *epitelioma* o, quando si presenta ramificato e rilevato (esofitico), può essere denominato *papilloma*. I tumori benigni derivati dall'epitelio ghiandolare, come nel colon o nelle ghiandole endocrine, sono detti *adenomi*. Ad esempio, ci riferiamo ad adenomi della tiroide (fig. 5.3) o ad adenomi delle cellule degli isolotti pancreatici. In alcuni casi, la caratteristica principale è l'aspetto macroscopico, e allora si parla, ad esempio, di *polipo adenomatoso* del colon.

I tumori benigni che derivano dalle cellule germinali e contengono cellule derivate dai diversi foglietti embrionali sono chiamati *teratomi*; tali tumori insorgono preferenzialmente nelle gonadi e occasionalmente nel mediastino e possono contenere una varietà di strutture, come cellule cutanee, neuroni e cellule gliali, tessuto tiroideo, epitelio intestinale e cartilagine. Un'alterata differenziazione locale durante lo sviluppo embrionale può dare origine a un

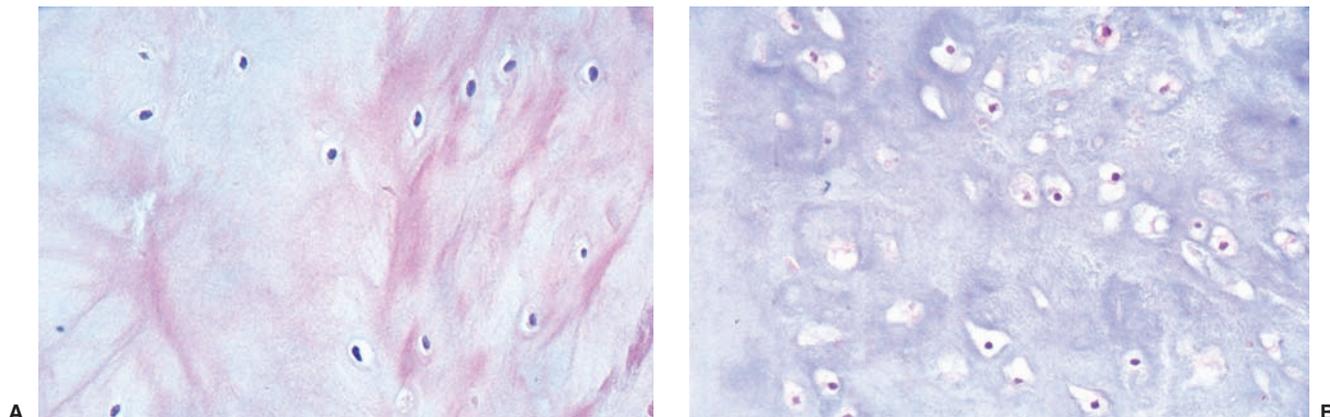


Figura 5.2 Condroma benigno. **A.** Cartilagine normale. **B.** Un condroma benigno che assomiglia molto alla cartilagine normale.

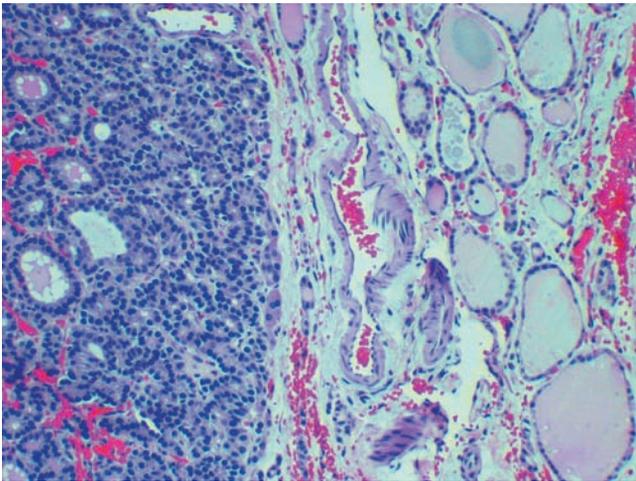


Figura 5.3 Adenoma tiroideo benigno. I follicoli di un adenoma tiroideo (a sinistra) contengono colloide e assomigliano a quelli di un tessuto tiroideo normale (a destra).

amartoma, una sorta di caricatura disorganizzata di componenti tissutali normali (fig. 5.4). Tali tumori, che non sono tumori in senso stretto, contengono, variamente associati, cartilagine, dotti o bronchi, tessuto connettivo, vasi sanguigni e tessuto linfatico. Le isole ectopiche di tessuto normale, dette *coristomi*, possono essere confuse con vere neoplasie. Queste piccole lesioni sono rappresentate da tessuto pancreatico nella parete dello stomaco o dell'intestino, residui di surrene sotto la capsula renale e noduli di tessuto splenico nella cavità peritoneale. Alcune masse benigne, clinicamente considerate come tumori, non sono realmente tali, ma rappresentano il risultato di una crescita abnorme di elementi tissutali normali. Esempi ne sono i polipi delle corde vocali, le pliche cutanee e i polipi iperplastici del colon.

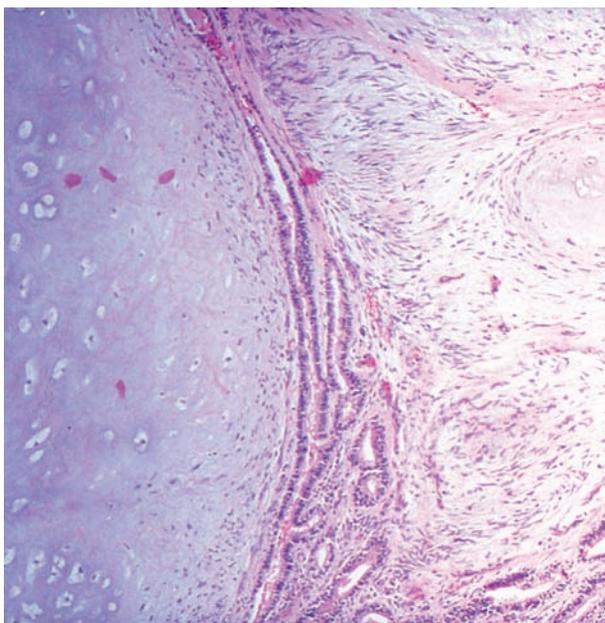


Figura 5.4 Amartoma del polmone. Il tumore contiene isole di cartilagine ialina e fessure rivestite da un epitelio cubico immerso in uno stroma fibromuscolare.

I tumori maligni sono per lo più carcinomi o sarcomi

In generale, i corrispettivi maligni dei tumori benigni vengono identificati con lo stesso nome, solo che il suffisso è "carcinoma" per i tumori epiteliali, e "sarcoma" per quelli di origine mesenchimale. Ad esempio, un tumore maligno dello stomaco viene detto *adenocarcinoma gastrico* o *adenocarcinoma dello stomaco* (fig. 5.5). Un *carcinoma a cellule squamose* è un tumore invasivo della cute o di altri organi rivestiti da un epitelio squamoso (ad esempio, l'esofago), oppure può insorgere nell'epitelio squamoso metaplastico dei bronchi o della cervice uterina. Il *carcinoma a cellule di transizione* è una neoplasia maligna dell'epitelio vescicale o degli ureteri. Al contrario, si parla di *condrosarcoma* (fig. 5.6) o di *fibrosarcoma*. A volte il nome del tumore suggerisce il tipo di tessuto originario, come nel *sarcoma osteogenico* o nel *carcinoma bronchiogeno*. Alcuni tumori hanno elementi neoplastici di diversi tipi cellulari, ma non sono germinali. Ad esempio, il *fibroadenoma* della mammella, composto da elementi epiteliali e stromali, è benigno, mentre, come indica il nome, il *carcinoma adenosquamoso* dell'utero o del polmone, è un tumore maligno. Un raro tumore maligno che contiene elementi carcinomatosi e sarcomatosi intimamente mescolati è noto come *carcinosarcoma*.

La persistenza di alcuni termini storici aggiunge un pizzico di confusione. Sono infatti altamente maligni l'*epatoma* del fegato, il *melanoma* della cute, il *seminoma* del testicolo e i tumori linfoproliferativi, detti *linfomi*. I tumori del sistema ematopoietico rappresentano un caso speciale in cui la correlazione con il sangue è indicata dal suffisso "emia"; quindi, *leucemia* indica una proliferazione maligna dei leucociti.

Il secondo gruppo di caratteri descrittivi (di nuovo, con alcune imprecisioni) indica le caratteristiche morfo-

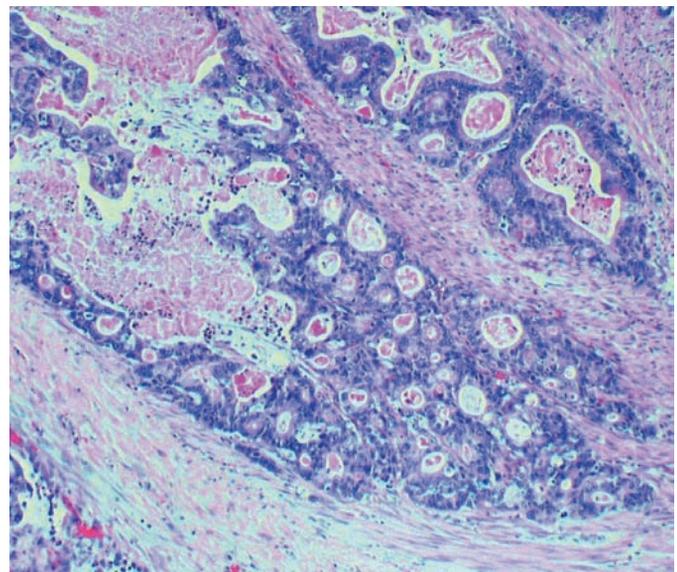


Figura 5.5 Adenocarcinoma dello stomaco. Ghiandole neoplastiche irregolari infiltrano la parete gastrica.

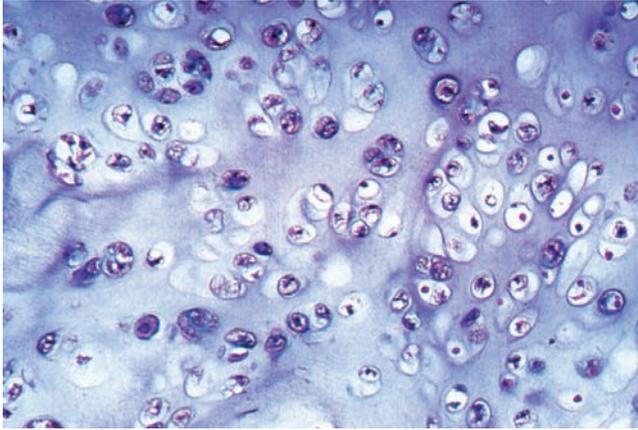


Figura 5.6 Condrosarcoma osseo. Il tumore è composto da condrociti maligni, che mostrano forme bizzarre e nuclei ipercromici irregolari, immersi in una matrice cartilaginea. Si confronti con figura 5.2.

logiche e funzionali di un tumore. Ad esempio, il termine *papillare* indica una somiglianza con una struttura frondosa (fig. 5.7). *Midollare* indica un tumore ricco di cellule, soffice, con poco stroma connettivale, mentre il termine *scirroso* o *dermoplastico* implica la presenza di uno stroma fibroso denso (fig. 5.8). I *carcinomi colloidali* secernono abbondante materiale mucoso in cui galleggiano isole di cellule tumorali. Il *comedocarcinoma* è una neoplasia intraduttale in cui del materiale necrotico può essere spremuto dai dotti. Alcune secrezioni visibili delle cellule tumorali possono costituire caratteristiche per la classificazione – ad esempio, la secrezione di mucina o di liquido sieroso. Altre denominazioni descrivono l'aspetto macroscopico di una massa cistica.

Da tutte queste considerazioni derivano alcune terminologie correnti, come *cistoadenocarcinoma papillare sieroso* dell'ovaio, *comedocarcinoma* della mammella, *carcinoma cistico adenoideo* delle ghiandole salivari, *adenocarcinoma polipoide* dello stomaco e *carcinoma midollare* della tiroide. Infine, ai tumori per i quali l'istogenesi non è del tutto conosciuta vengono spesso attribuiti degli eponimi – ad

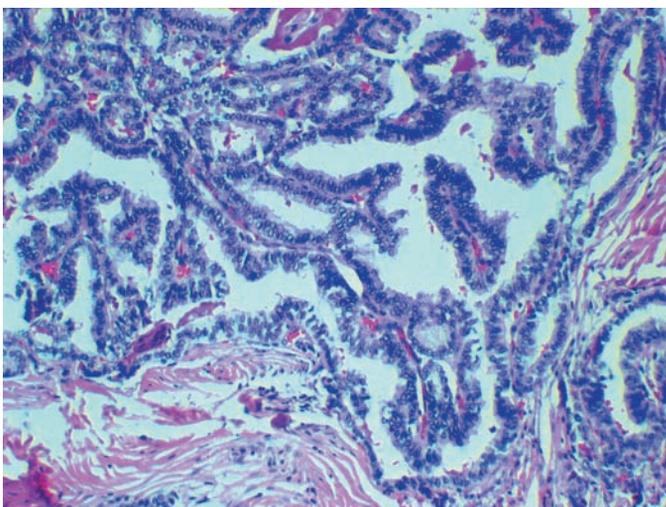


Figura 5.7 Adenocarcinoma papillare della tiroide. Il tumore presenta numerose papille rivestite da cellule epiteliali maligne.

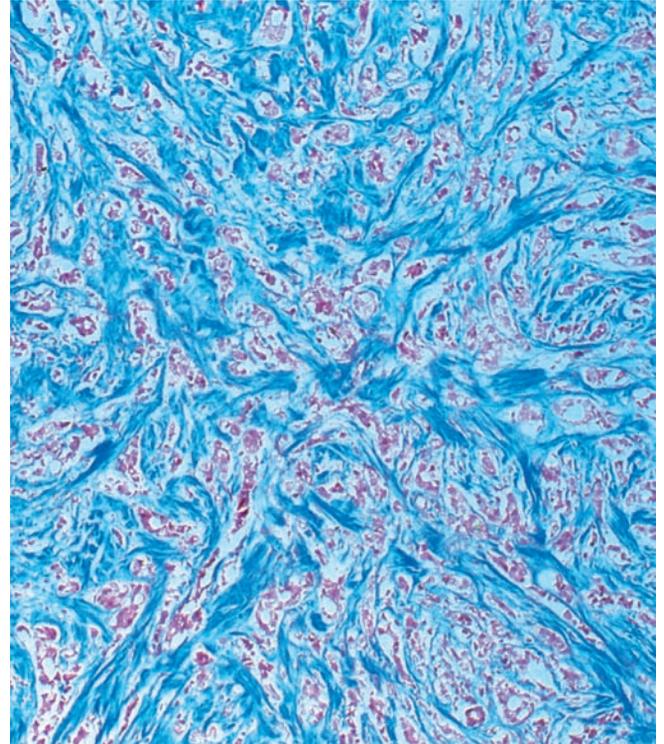


Figura 5.8 Adenocarcinoma scirroso della mammella. Una fissazione a tre colori mostra le isole di cellule tumorali (*in rosso*) immerse in uno stroma fibroso denso (*in blu*).

esempio, linfoma di Hodgkin, sarcoma osseo di Ewing, tumore ovarico di Brenner.

DIAGNOSI ISTOLOGICA DI MALIGNITÀ

Non esistono a oggi indicatori molecolari attendibili di malignità, e l'aiuto migliore per la diagnosi di cancro rimane la microscopia. Dal punto di vista pratico, la distinzione fra tumore benigno e maligno è la sfida diagnostica fondamentale per il patologo. Nella maggior parte dei casi, la differenziazione pone pochi problemi e solo in alcuni è necessario uno studio più approfondito per confermare la diagnosi. Ad ogni modo, vi sono alcuni tumori che sfuggono alle capacità diagnostiche e all'esperienza di qualunque patologo: in questi casi la diagnosi corretta richiede l'osservazione dell'andamento clinico. In effetti, i criteri usati per stabilire la reale natura biologica di ogni tumore non sono tanto basati su criteri scientifici quanto sulla correlazione storico-statistica tra le caratteristiche istologiche e citologiche e l'evoluzione clinica.

Sebbene siano universalmente riconosciuti alcuni criteri generali della malignità, essi devono essere usati con cautela in alcuni casi specifici.

Ad esempio, una proliferazione reattiva delle cellule connettivali, denominata *fascite nodulare* (fig. 5.9), presenta un quadro istologico più allarmante rispetto a quello di molti fibrosarcomi, e un errore diagnostico può determi-

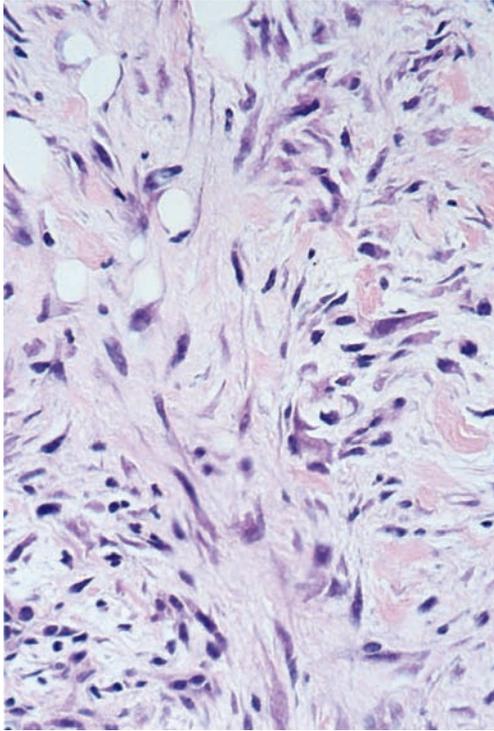


Figura 5.9 Fascite nodulare. Questa lesione cellulare reattiva contiene fibroblasti atipici e bizzarri e può essere confusa con un fibrosarcoma.

nare l'esecuzione di un intervento chirurgico non necessario. Per contro, molti adenocarcinomi endocrini ben differenziati sono istologicamente indistinguibili dai rispettivi adenomi benigni.

I tumori benigni sono simili ai loro tessuti d'origine

I tumori benigni tendono a essere istologicamente e citologicamente simili ai loro tessuti di origine. Ad esempio, i lipomi, nonostante il loro aspetto macroscopico spesso lobulato, appaiono costituiti da adipociti normali (fig. 5.10). I fibromi sono composti da fibroblasti maturi e da uno stroma di collagene. I condromi presentano condrociti dispersi in una matrice cartilaginosa. Gli adenomi tiroidei formano acini e producono tireoglobulina. La struttura macroscopica di un tumore benigno può partire dalla situazione normale e assumere poi configurazioni papillari o polipoidi, come nei papillomi vescicali o cutanei e nei polipi adenomatosi del colon. **Ad ogni modo, l'epitelio di rivestimento di un tumore benigno assomiglia a quello del tessuto normale.** Sebbene molti tumori benigni siano circondati da una capsula di tessuto connettivo, molti altri, egualmente benigni, non sono capsulati: tra questi ultimi sono compresi papillomi e polipi degli organi viscerali, adenomi epatici, molti adenomi endocrini ed emangiomi. **Va comunque ripetuto che la definizione di un tumore benigno riguarda principalmente la sua incapacità a invadere i tessuti circostanti e a dare metastasi.**

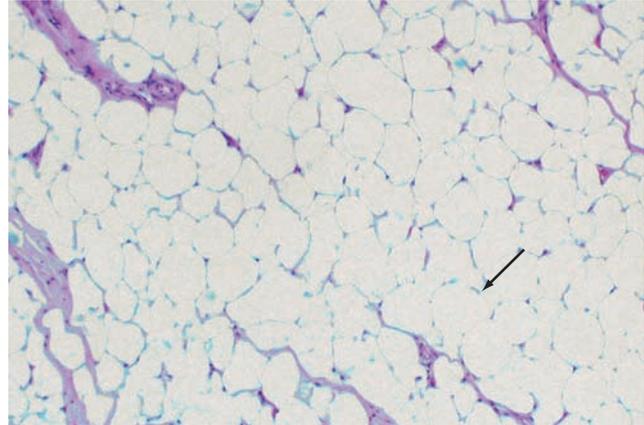


Figura 5.10 Lipoma. Questo tumore sottocutaneo, nodulare, degli adipociti è indistinguibile dal tessuto adiposo normale sia macro- sia microscopicamente.

I tumori maligni si discostano dal tessuto di origine sia morfologicamente sia dal punto di vista funzionale

Nonostante i tumori maligni si discostino dal loro tessuto di origine dal punto di vista istologico, un'identificazione accurata della loro origine dipende non solo dalla localizzazione ma anche dalla somiglianza morfologica con il tessuto normale. Alcune delle caratteristiche istologiche che favoriscono la malignità comprendono le seguenti.

- **Anaplasia e atipia cellulare.** Questi termini si riferiscono alla perdita di caratteristiche differenziate in una cellula tumorale. In generale, il grado di anaplasia correla con l'aggressività del tumore. L'evidenza citologica di anaplasia comprende: (1) variazioni nelle dimensioni e nella forma di cellule e nuclei (*pleomorfismo*), (2) nuclei ingrossati e ipercromici con cromatina grossolanamente aggregata e nucleoli ingrossati, (3) mitosi atipiche e (4) cellule bizzarre, tra cui cellule tumorali giganti (fig. 5.11). Molte di queste caratteristiche sono precedute da un epitelio preneoplastico displastico, che può poi portare a un carcinoma in situ (*vedi Capitolo 1*).
- **Attività mitotica.** L'abbondanza di mitosi è caratteristica di molti tumori maligni, ma non è un criterio necessario. In alcuni, infatti, la diagnosi di malignità (come ad esempio nei leiomiomi) può essere basata sulla presenza anche di poche mitosi.
- **Modello di crescita.** In comune con molti tumori benigni, i tumori maligni presentano spesso modelli di crescita disorganizzati e casuali, che possono essere evidenti sotto forma di foglietti di cellule uniformi, ammassi attorno ai vasi sanguigni, strutture capillari, rosette, spirali eccetera. I tumori maligni spesso crescono oltre l'apporto ematico e mostrano zone di necrosi ischemica.
- **Invasione.** La malignità è dimostrata dall'evidenza di invasione, in particolare di vasi ematici e linfatici. In alcuni casi (ad es. nel carcinoma squamocellulare della

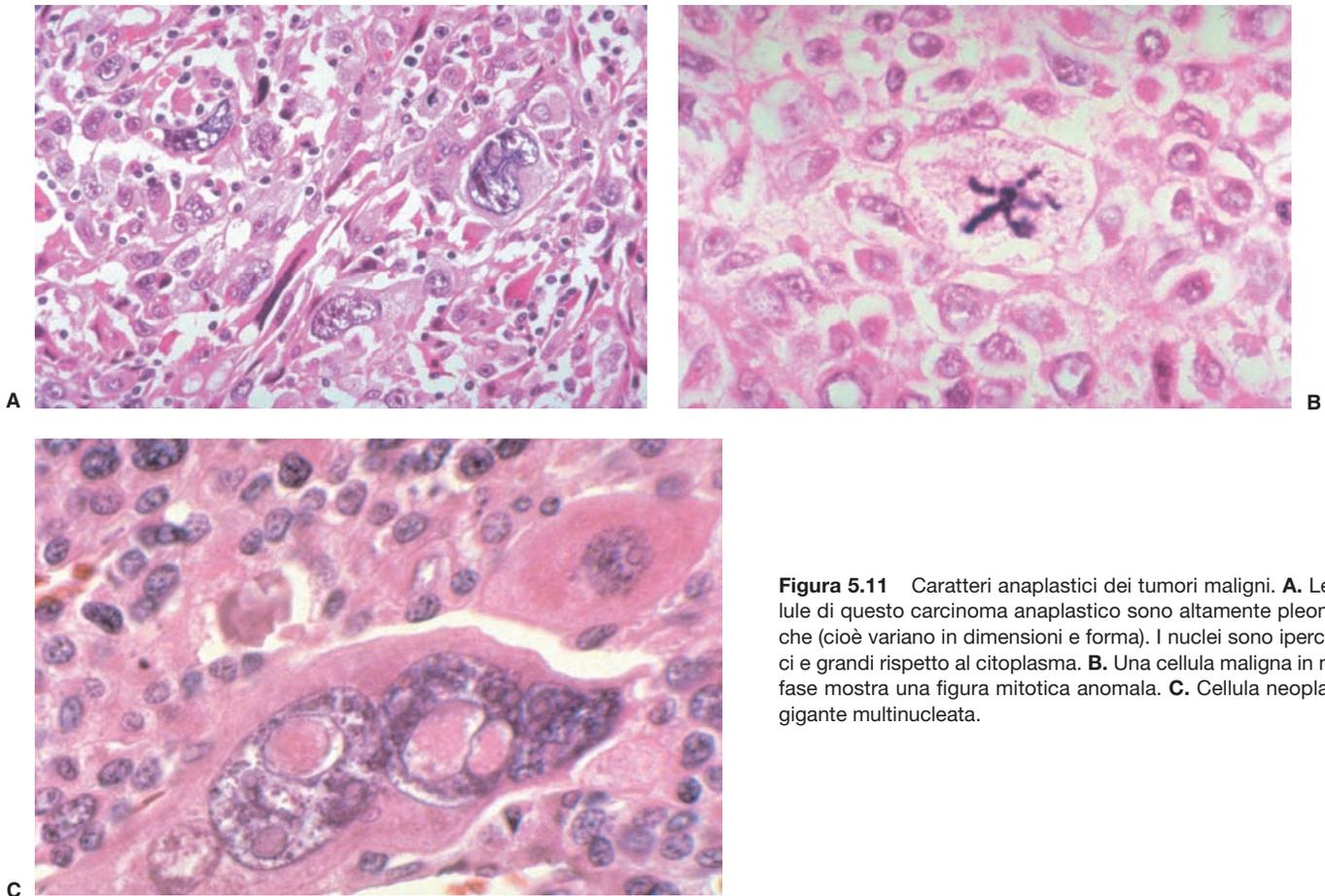


Figura 5.11 Caratteri anaplastici dei tumori maligni. **A.** Le cellule di questo carcinoma anaplastico sono altamente pleomorfe (cioè variano in dimensioni e forma). I nuclei sono ipercromici e grandi rispetto al citoplasma. **B.** Una cellula maligna in metafase mostra una figura mitotica anomala. **C.** Cellula neoplastica gigante multinucleata.

cervice e nel carcinoma che si sviluppa su un polipo adenomatoso) la diagnosi di trasformazione maligna può essere fatta sulla base dell'invasione locale.

- **Metastasi.** La presenza di metastasi identifica un tumore come maligno. Nella malattia metastatica non preceduta da una diagnosi clinica di tumore primitivo, spesso la sede non è facilmente evidente dall'osservazione delle caratteristiche morfologiche del tumore. In tali casi, l'esame in microscopia elettronica e la dimostrazione di marcatori tumorali specifici possono aiutare la diagnosi.

L'esame al microscopio elettronico dei tumori indifferenziati può identificarne l'origine

Non vi sono determinanti specifici di malignità o anche di neoplasia che possano essere rilevati in microscopia elettronica. D'altra parte questa tecnica può essere di aiuto nella diagnosi di tumori scarsamente differenziati, la cui classificazione è problematica all'esame routinario in microscopia ottica. Ad esempio, i carcinomi presentano spesso desmosomi e complessi giunzionali specifici, che non sono usualmente presenti nei sarcomi e nei linfomi. La presenza di melanosomi significa melanoma, mentre sono caratteristici delle neoplasie endocrine alcuni piccoli granuli legati alle membrane e con un core denso (fig.

5.12). Un altro esempio di granulo utile per la formulazione diagnostica è il granulo contenente cristalli caratteristici degli insulinomi sviluppati negli isolotti pancreatici.

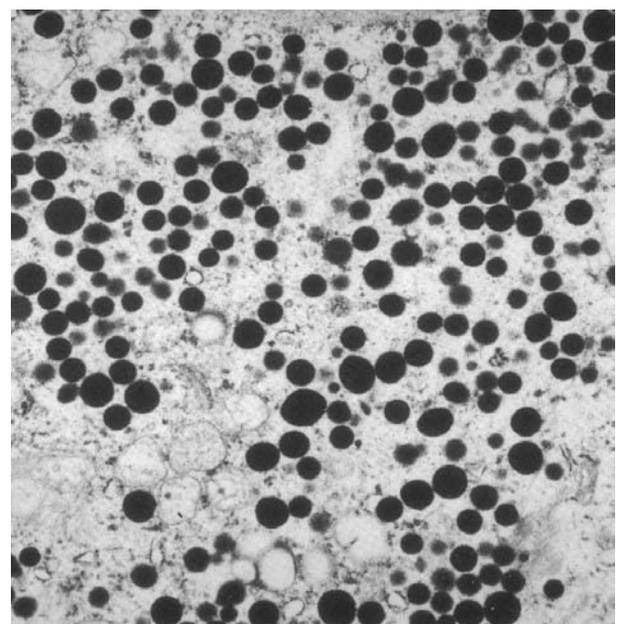


Figura 5.12 Immagine in microscopia elettronica di un cancro metastatico della midollare surrenalica (feocromocitoma). L'origine neuroendocrina di questo tumore scarsamente differenziato è stata identificata dalla presenza di granuli citoplasmatici secretori caratteristici.