

## ONCOLOGIA - PROF. ARPINO

1° LEZIONE – 08/11/2022

### CARCINOGENESI

La **carcinogenesi** è la modalità con la quale si originano i tumori. Le cause sono:

- Fattori genetici;
- Fattori ambientali.

C'è una differenza importante tra le *cellule normali* e quelle *neoplastiche*.

Se al microscopio andiamo a valutare una cellula tumorale e una normale noteremo che sono strutturalmente diverse: la cellula neoplasica si presenta più frastagliata e ha la capacità di andare ad infiltrare i tessuti circostanti.

La *cellula normale* ha un meccanismo di regolazione della sua crescita e quindi ha un meccanismo di blocco della crescita quando non c'è più bisogno che ci siano cellule per comporre un organo. Un vantaggio che determina la sopravvivenza delle *cellule neoplastiche* è il fatto che c'è una proliferazione abnorme, cioè incontrollata, e che non ci siano fattori che determinano il blocco della crescita per cui i tumori tendono ad invadere tutte le zone circostanti attraverso i vasi sanguigni e linfatici senza un meccanismo che le possa bloccare. La neoplasia è data dall'accumulo patologico di cellule cancerogene, mentre la carcinogenesi è quel meccanismo che porta la cellula normale a diventare cellula tumorale (esso non è un meccanismo multi-step, ovvero si verifica nel tempo, più mutazioni e danni formano la cellula tumorale).

Nella cellula normale ritroviamo infatti il fenomeno dell'inibizione da contatto: quando si forma un organo (processo di organogenesi), le cellule proliferano ingrandendo l'organo ma ad un certo punto quando c'è un affollamento cellulare tale da toccarsi l'una con l'altra c'è il fenomeno dell'inibizione da contatto che blocca la stessa proliferazione.

Nella cellula tumorale l'inibizione da contatto non esiste e la crescita è tumultuosa per cui risultano esserci masse informi. Se la cellula tumorale viene messa in Agar, ossia quei piatti di coltura usati in laboratorio, essa continua a crescere mentre quella normale no; come anche se iniettiamo una cellula tumorale in un topo, quest'ultimo svilupperà un tumore nel 90% dei casi, mentre se vi iniettiamo una cellula normale non accade nulla. Inoltre c'è una importante correlazione con i fattori di crescita esogeni: ad esempio, una cellula mammaria si sviluppa in funzione degli ormoni sessuali (per cui durante l'infanzia non si sviluppa, mentre durante l'adolescenza e l'età adulta gli ormoni stimolano queste cellule); le cellule tumorali non hanno un meccanismo di stimolazione dai fattori di crescita esogeni ma spesso autoproducono le molecole che permettono loro di proliferare. Per cui per le cellule tumorali non esistono meccanismi che bloccano la proliferazione.

I tumori possono essere:

- **Maligni;**
- **Benigni.**

La prima cosa da valutare è il differenziamento. Per differenziazione intendiamo la somiglianza delle cellule tumorali alle cellule di partenza; più sono simili tra loro, meglio è

perché significa che il tumore non ha avuto tante mutazioni da diventare del tutto diverso dal tessuto di origine e [perché le cellule sono ancora soggette ai meccanismi di regolazione](#).

Per il tumore benigno non c'è la pericolosità che possa evolvere a maligno, ad esempio un fibroadenoma non degenererà mai e può tendenzialmente restare in sede per tutta la vita.

I **tumori benigni** sono tumori ben differenziati circoscritti da membrana per cui sono dei noduli che alla palpazione risultano essere molto duttili, elastici e morbidi; hanno una velocità di crescita abbastanza lenta per cui ci vuole tempo affinché il fibroadenoma invada la mammella e che il mioma distrugga l'utero; sono masse che si mantengono a livello locale e che non danno metastasi, non tendono ad invadere i linfonodi e il sangue; l'unico problema che può insorgere è se il tumore benigno si sviluppa in un punto critico in cui può dare fastidio.

I **tumori maligni**, al contrario, sono molto poco differenziati quindi non ricordano nella maniera più assoluta l'organo da cui sono nati; hanno una crescita irregolare e in genere abbastanza rapida o hanno una velocità alternata tra rapida e lenta; possono infiltrare i tessuti. I tumori maligni danno metastasi sistemiche perché per crescere in maniera tumultuosa hanno bisogno di formare vasi sanguigni che, collegandosi a quelli normali, determinano la fuoriuscita di cellule neoplastiche dal torrente ematico e linfatico che vengono quindi invasi.

[Quando un tessuto è altamente proliferante, al microscopio, le cellule presentano molte figure mitotiche.](#)

[Esempi:](#)

Il mioma uterino è infatti ben differenziato, si presenta come nodulo tondeggianti ben delimitato. Le cellule neoplastiche che hanno causato il mioma sono molto simili istologicamente al tessuto muscolare liscio. Il mioma risulta quindi essere piccolo con una velocità di crescita lenta per cui non si ingrandirà in breve tempo e non è invasivo perché non ci sono vasi sanguigni e quindi non ci sono cellule che invadono il torrente ematico.

Il tumore maligno, il leomiosarcoma, ha gli pseudopodi quindi tende ad invadere i tessuti circostanti e ad infiltrarsi proprio perché cerca continuamente spazio per crescere, invade il torrente ematico, forma dei vasi sanguigni per trarne nutrimento, non è differenziato, per cui le cellule tumorali sono diverse da quelle normali e hanno effettuato varie suddivisioni mitotiche e quindi presentano due nucleoli per la continua proliferazione. I tumori maligni hanno invasività locale perché infiltrano i tessuti per crescere e un'invasività sistemica purché danno metastasi ematiche e linfonodali.

Il fibroadenoma è un tumore benigno della mammella influenzato dagli estrogeni e infatti va incontro ad involuzione nella menopausa a causa del calo degli estrogeni per cui il fibroadenoma non si sviluppa più.

Il carcinoma mammario è un tumore maligno che con gli pseudopodi invade la mammella, il torrente ematico e il piano muscolare profondo del grande pettorale con varie problematiche associate.

Nei tumori maligni si effettua il **grading** che ci permette di capire quanto il tumore è differenziato:

- Cellula normale;
- G1 = carcinoma ben differenziato;
- G2 = carcinoma mediamente differenziato/intermedio;
- G3 = carcinoma poco differenziato.

Infatti in G1 si conserva ancora la struttura dell'acino ma in G3 si presentano strutture cubiformi e solide che non assomigliano più alla mammella originaria che continueranno a

proliferare per espandersi. In quest'ultimo caso significa che le cellule tumorali hanno proliferato a tal punto da ostruire i dotti.

Cosa porta alla formazione neoplastica?

- Fattori genetici
- Fattori ambientali

Per fattori genetici intendiamo mutazioni che si ereditano dai familiari che predispongono allo sviluppo del tumore, per cui in un soggetto con un patrimonio genetico già viziato a causa della presenza delle mutazioni si può, con una successiva mutazione, determinare un tumore.

Tra i fattori ambientali ricordiamo il fumo di sigaretta, l'alcol e radiazioni ultraviolette che sono i cancerogeni più frequenti che tendono a mutare il DNA e a generare un tumore nella zona mutata.

*Domanda: "Un soggetto che ha una mutazione genetica sviluppa il tumore in un solo posto o dovunque rispetto ad un soggetto che fuma? Se si eredita una mutazione, la si eredita in una sola cellula per una tipologia di organo o in tutte le cellule dell'organismo?"*

La cellula mutata ereditata è presente in tutto l'organismo (perché essa si divide e tutti gli organi avranno quindi quella mutazione) ma il tumore si svilupperà solo in organi specifici. In genere, le persone che ereditano queste mutazioni per la determinazione dei tumori sono persone che non sviluppano un solo tipo di tumore ma una sorta di Sindrome in cui si sviluppano più tipi di tumore insieme, come nel caso di Angelina Jolie che presenta l'alterazione del gene BRCA che si correla allo sviluppo del tumore alla mammella destra e sinistra, dell'ovaio, del pancreas e del melanoma.

Se il soggetto è fumatore probabilmente svilupperà il tumore dove il fumo passa quindi nel cavo orale, nella faringe, laringe e a livello polmonare. A livello della mucosa del cavo orale si determina leucoplachia a causa del passaggio del tabacco e della nicotina.

I tumori genetici sono pochi e rappresentano il 10% di tutte le neoplasie. All'anamnesi viene chiesto al paziente se ci sono casi di tumori in famiglia perché esistono dei cluster familiari specifici. Si studia il materiale genetico di un paziente per aumentare la capacità di diagnosi.

I tumori possono essere:

- Sporadici, [cause ambientali](#);
- Familiari, sono casi sparsi in famiglia quindi non c'è trasmissione verticale. Si parla di predisposizione familiare per indicare una predisposizione aspecifica non ereditaria. Per i tumori familiari si intende la presenza di tumori in più membri della famiglia, quindi quella famiglia presenterà più casi di tumori rispetto ad una famiglia normale. I tumori sono diversi tra di loro (possono esserci linfomi, tumori alla mammella, al polmone e così via) proprio perché non c'è un pattern di continuità tra gli stessi;
- Ereditari, si sviluppano con una trasmissione mendeliana autosomica dominante o recessiva e si ripete nella nonna, nel padre/madre e figlio come trasmissione verticale. Dall'anamnesi si rileva l'albero genealogico e successivamente si ricerca il gene responsabile. In genere si ha la consanguineità tra i parenti (esempio: zio, nonna, sorella della nonna, figlia, nipote).

Quando sospettare una sindrome genetica

*Domanda: "I tumori si presentano più frequentemente in soggetti giovani o anziani?"*

I tumori si presentano di più in soggetti anziani a causa dell'invecchiamento cellulare perché man mano che le cellule invecchiano hanno una minore finezza nel regolare la proliferazione per cui se c'è qualche cellula mutata, essa sfugge al controllo e può sviluppare il tumore.

Nei tumori ereditari, invece, i soggetti che sviluppano il tumore sono molto giovani. Da ricordare che normalmente i tumori dell'infanzia e della giovinezza sono pochi e i grossi tumori, come quello alla mammella, al polmone e al colon, si sviluppano nell'età avanzata dopo i 50 anni.

Ogni qual volta che il soggetto presenta un tumore prima dei 50 anni bisogna sospettare un'ereditarietà dello stesso. Il sospetto di tumore ereditario deve essere considerato anche nel caso in cui il soggetto presenti più tumori.

Ricapitolando, la diagnosi di ereditarietà può essere fatta considerando due diversi casi:

- DIAGNOSI DI EREDITARIETA': tumori multipli + età giovane di insorgenza;
- DIAGNOSI DI EREDITARIETA': tumore singolo + albero genealogico suggestivo per trasmissione mendeliana.

A seconda di quali sono i fattori preponderanti in gioco si afferma che:

- Nei casi sporadici di tumore sono maggiori le cause ambientali (fumo di sigaretta, infezione da HPV) che genetiche;
- Nei tumori familiari non c'è preponderanza tra i due fattori;
- Nei tumori ereditari la causa genetica è preponderante su quella ambientale. In questo caso un soggetto può sviluppare un tumore anche se non fuma, mangia bene e non ha contratto l'infezione da Papilloma virus.

Quando il tumore è sporadico, quindi, non è ereditario, l'agente patogeno arriva sulla cellula e la muta e, iniziando a proliferare, dà luogo al tumore. Esempio: il raggio solare agisce sull'epidermide, le cellule vengono mutate e si ha poi il melanoma nella zona di sensibilizzazione.

Nei tumori ereditari tutto il corpo presenta cellule mutate e non c'è bisogno dell'evento esogeno per determinare la mutazione ma basta semplicemente una seconda mutazione o un secondo evento che altera l'omeostasi cellulare che si sviluppa il tumore.

**Geni che determinano la proliferazione di una cellula:**

Gli **oncogeni** sono fattori di crescita che tendono a spingere la proliferazione cellulare (**recettori dei fattori di crescita, trasduttori del segnale ...**).

Gli **oncosoppressori** sono fattori che bloccano la proliferazione cellulare in presenza di un danno al DNA, quindi mettono la cellula in stand-by per poterla riparare.

Gli **oncogeni** codificano per proteine che sono implicate nella crescita cellulare. Quando c'è un fattore oncogenetico attivato, ovvero quando c'è una mutazione del fattore oncogenetico che tende a farlo funzionare tanto, si produce tanta proteina che stimola il ciclo cellulare e si può sviluppare la cellula tumorale.

*Domanda: "Per questo tipo di mutazione bisogna che ci sia un solo cromosoma alterato o entrambi?"*

Basta una sola mutazione. (Ricorda: un gene determina la produzione di una proteina)

Esempio: Il gene con mutazione di RAS produce tanta proteina RAS che favorisce la proliferazione cellulare; l'altro gene non mutato funziona e produce comunque la proteina RAS ma, in questo caso, avendo un'iperproduzione di proteina RAS prodotta a partire dal gene