



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

Scuola di Scienze
Matematiche, Fisiche e Naturali

corso di laurea magistrale
Biologia



LAUREA MAGISTRALE BIOLOGIA MOLECOLARE E APPLICATA- Curriculum Biosanitario e della Nutrizione

Corso di ONCOLOGIA

27 settembre 2019

Classificazione dei tumori

CLASSIFICAZIONE BIOLOGICA

- Benigno
- Maligno

CLASSIFICAZIONE ISTOGENETICA

- Tessuto di origine

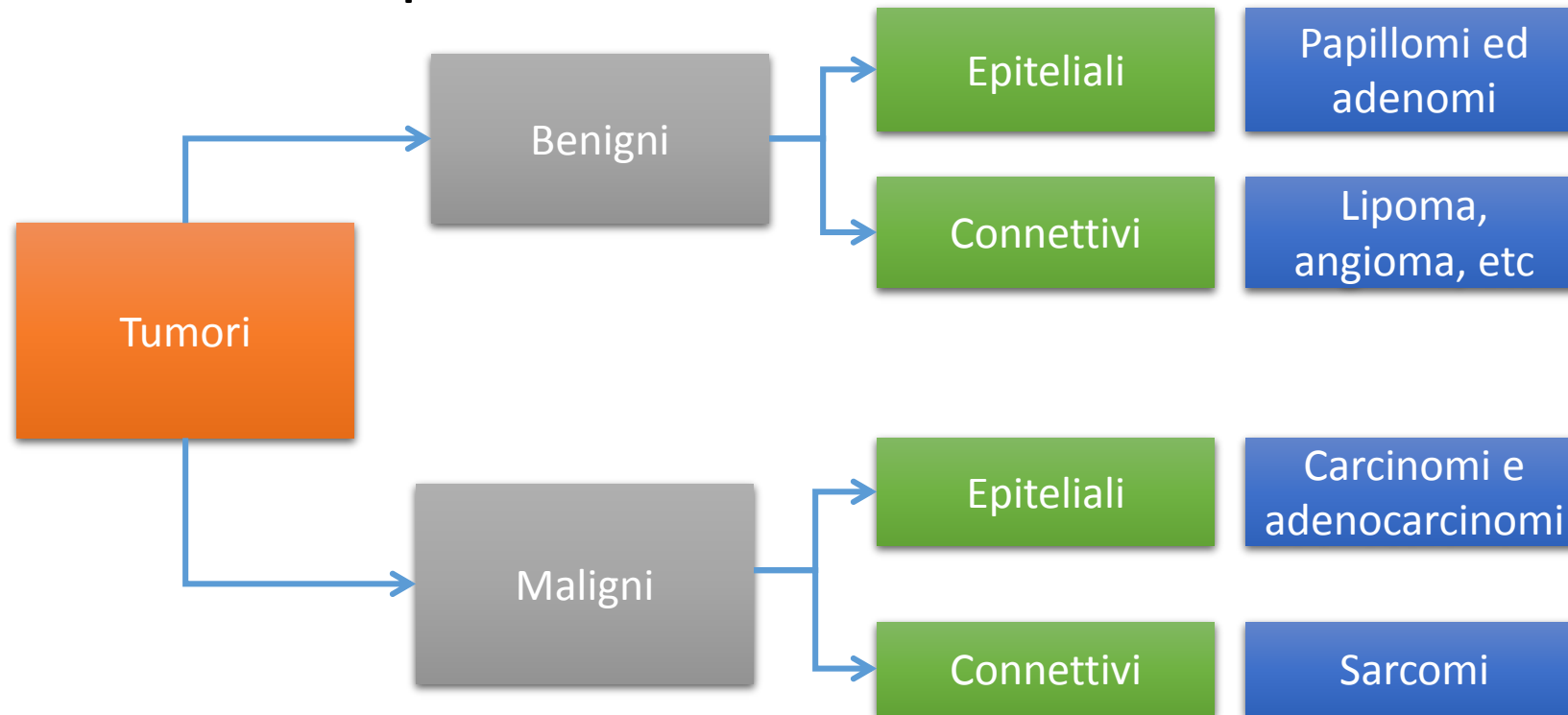
CLASSIFICAZIONE CLINICA

- Prognosi

Classificazione istogenetica

➤ La classificazione istologica dei tumori comprende numerose suddivisioni in base allo specifico tessuto di origine (soprattutto per quelli di origine connettivale), ma le principali categorie di provenienza sono:

- ✓ dalle **cellule epiteliali**
- ✓ dal **tessuto connettivo**
- ✓ Sono classificati a parte quelli di derivazione dalle cellule **ematopoietiche**



Nomenclatura dei tumori

- Tutti i tumori hanno il suffisso “-oma”
- I tumori benigni epiteliali sono denominati papillomi o adenomi
- I tumori benigni del tessuto connettivo hanno un prefisso che denota la cella di origine
- I tumori maligni epiteliali sono denominati carcinomi o adenocarcinomi
- I tumori maligni del tessuto connettivo sono denominati sarcomi
- Alcuni tumori hanno mantenuto nomi comuni in base alla loro originale descrizione piuttosto che alla descrizione istologica (Linfoma di Burkitt, Sarcoma di Ewing, Sarcoma di Kaposi, tumore di Grawitz, ect)
- Una altra serie di tumori in cui l’origine tissutale non ricade dentro questi grandi gruppi mantiene nomi il più possibile descrittivi come i tumori di origine embrionale (teratomi e blastomi), tumori misti (carcinosarcomi), APUDomi, amartomi etc

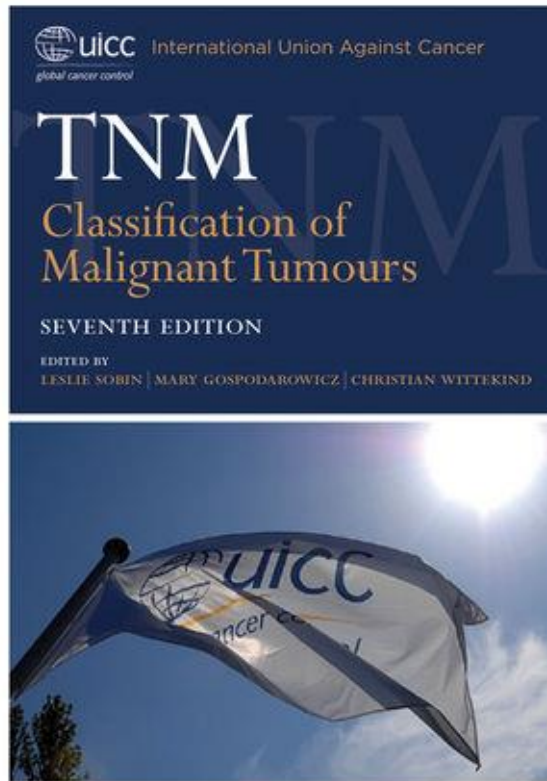
Tessuto di origine		Lesione Benigna	Lesione Maligna
T. Epiteliale	Di rivestimento	Polipo, Papilloma	Carcinoma
	Ghiandolare	Adenoma	Adenocarcinoma
	Mesotelio		Mesotelioma
T. Connettivo	Fibroblasti	Fibroma	Fibrosarcoma
	Osteoblasti	Osteoma	Osteosarcoma
	Adipociti	Lipoma	Liposarcoma
	Condrociti	Condroma	Condrosarcoma
	Meningi	Meningioma	-
T. Muscolare	Liscio	Leiomioma	Leiomiosarcoma
	Striato	Rabdomioma	Rabdomiosarcoma
T. Nervoso	Astrociti	Astrocitoma	Glioblastoma
	Neuroblasti	Ganglioneuroma	Neuroblastoma
	C. Di Schwann	Schwannoma	-
	Melanociti	Nevo	Melanoma
Sangue	C.Staminali emopoietiche	-	Leucemia
	Linfociti	-	Linfoma
	Plasmacellule	-	Plasmacitoma

Comportamento dei tumori

- Gli effetti finali dei tumori maligni sono determinati dal comportamento biologico delle cellule neoplastiche che lo formano, tra cui le proprietà più importanti sono la capacità di invadere e di metastatizzare.
- Quindi, gli effetti clinici che si osservano nei soggetti con tumori sono attribuibili alla loro ubicazione, al tipo di cellula di origine ed al suo comportamento.
- Gli effetti possono essere:
 - ✓ Locali
 - ✓ Metabolici (sia tumore specifici che non-specifici)

Effetti locali dei tumori

- I tumori maligni esercitano effetti locali attraverso la compressione e spostamento dei tessuti adiacenti e attraverso la distruzione dei tessuti per una invasione vera e propria. Questo può essere fatale se una struttura vitale è erosa, per esempio una arteria polmonare da un carcinoma del polmone.
- I tumori maligni su superfici mucose sono spesso ulcerate. Il sangue può fuoriuscire da queste lesioni, questo può comportare la perdita di sangue occulto nel caso di tumori gastrointestinali, che può essere una causa molto importante di anemia.
- Superfici ulcerate anche esporre il paziente al rischio di infezione.



1. To aid the clinician in the planning of treatment
2. To give some indication of prognosis
3. To assist in evaluation of the results of treatment
4. To facilitate the exchange of information between treatment centres
5. To contribute to the continuing investigation of human cancer
6. To support cancer control activities

NORME GENERALI DELLA CLASSIFICAZIONE TNM

La classificazione TNM descrive l'estensione anatomica del tumore, basandosi sulla valutazione di tre componenti:

- T - identifica l'estensione del tumore primitivo;
- N - identifica l'estensione di metastasi nei linfonodi regionali;
- M - identifica l'assenza o la presenza di metastasi a distanza.

L'aggiunta di numeri a queste tre componenti indica l'estensione del tumore, cioè:

T0, T1, T2, T3, T4

N0, N1, N2, N3

M0, M1

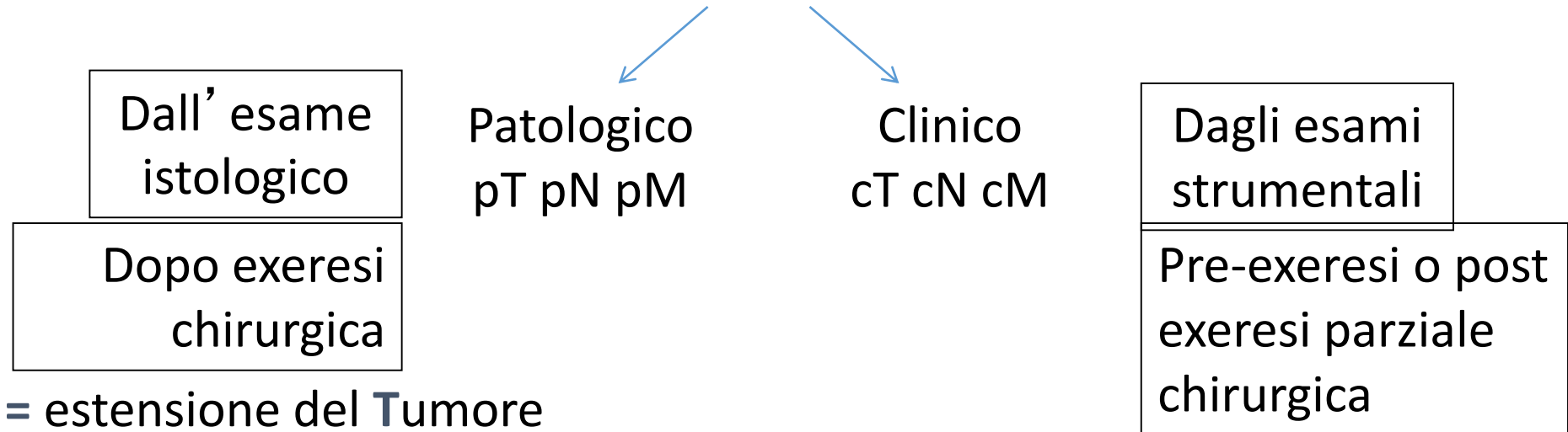
ESTENSIONE DEL TUMORE

Valutazione dell' estensione del tumore

=

STADIAZIONE DELLA MALATTIA

TNM



T = estensione del **T**umore

N = coinvolgimento **N**odale (linfonodi)

M = presenza/assenza di **M**etastasi a distanza

PER OGNI SEDE SONO DESCRITTE DUE CLASSIFICAZIONI, CIOÈ:

A) *Classificazione clinica* (pre-trattamento), indicata come **cTNM**. Basata sui dati raccolti prima del trattamento attraverso esame obiettivo, esami strumentali ed altri.

B) *Classificazione patologica* (post-chirurgica) indicata come **pTNM**. Essa è basata sui dati derivati dall'intervento chirurgico e dagli esami patologici.

La valutazione patologica del tumore primitivo (pT) implica l'asportazione del tumore primitivo od una biopsia tale da consentire la determinazione della più alta categoria pT.

La valutazione patologica dei linfonodi regionali (pN) richiede la rimozione e l'esame di un numero sufficiente di linfonodi; per ogni linfadenectomia è indicato il numero minimo di linfonodi necessario per definire correttamente la categoria pN.

L'accertamento patologico di metastasi a distanza (pM) implica l'esame microscopico.

La stadiazione patologica non sostituisce la stadiazione clinica.

TNM = cTNM + pTNM

La stadiazione clinica è utile per discutere le indicazioni al trattamento primario, la stadiazione patologica è utile per avere informazioni sulla prognosi e può essere anche utilizzata in alcuni casi per decidere l'impiego di una terapia adiuvante.

Dopo aver definito le categorie T, N e M e/o pT, pN e pM queste possono essere raggruppate in stadi. Lo stadio clinico è essenziale per scegliere e valutare la terapia, mentre lo stadio patologico fornisce indicazioni utili per la prognosi e per valutare i risultati finali.

Se esistono dei dubbi riguardanti la corretta categoria T, N o M di un caso particolare, va scelta la categoria di grado inferiore (cioè la meno avanzata).

Le seguenti definizioni generali sono usate per tutte le sedi anatomiche:

T - Tumore primitivo

TX	Il tumore primitivo non può essere definito.
T0	Non segni del tumore primitivo.
Tis	Carcinoma in situ.
T1, T2, T3, T4	Aumento delle dimensioni e/o dell'estensione locale del tumore primitivo.

pTX	Il tumore primitivo non può essere definito istologicamente.
pT0	Non vi è dimostrazione istologica del tumore primitivo.
pTis	Carcinoma in situ.
pT1, pT2, pT3, pT4	Aumento dell'estensione del tumore primitivo accertata istologicamente.

N - LINFONODI REGIONALI

NX	I linfonodi regionali non possono essere definiti.
N0	Assenza di metastasi nei linfonodi regionali.
N1, N2, N3	Aumento dell'interessamento dei linfonodi regionali.

pNX	I linfonodi regionali non possono essere valutati istologicamente.
pN0	Con l'esame istologico non si osservano metastasi nei linfonodi regionali.
pN1, pN2, pN3	Aumento dell'interessamento dei linfonodi regionali accertato istologicamente.

M - Metastasi a distanza

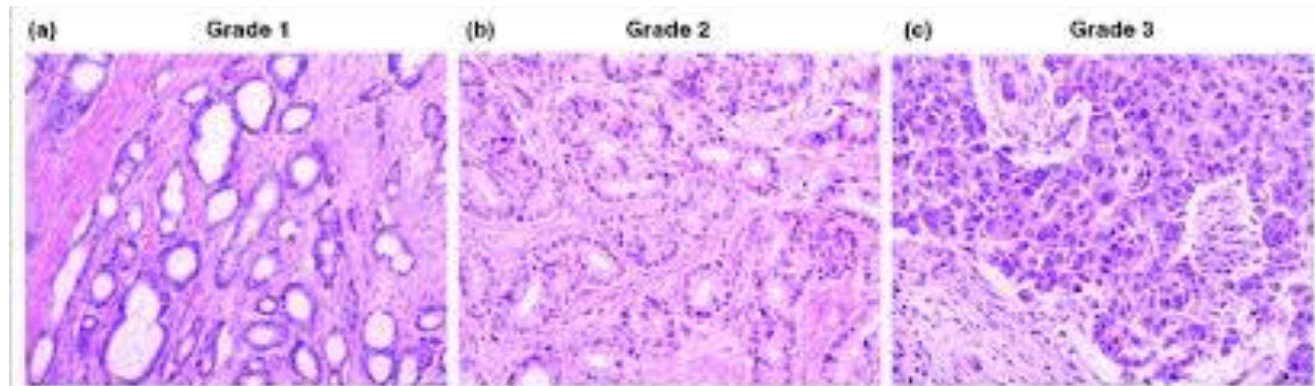
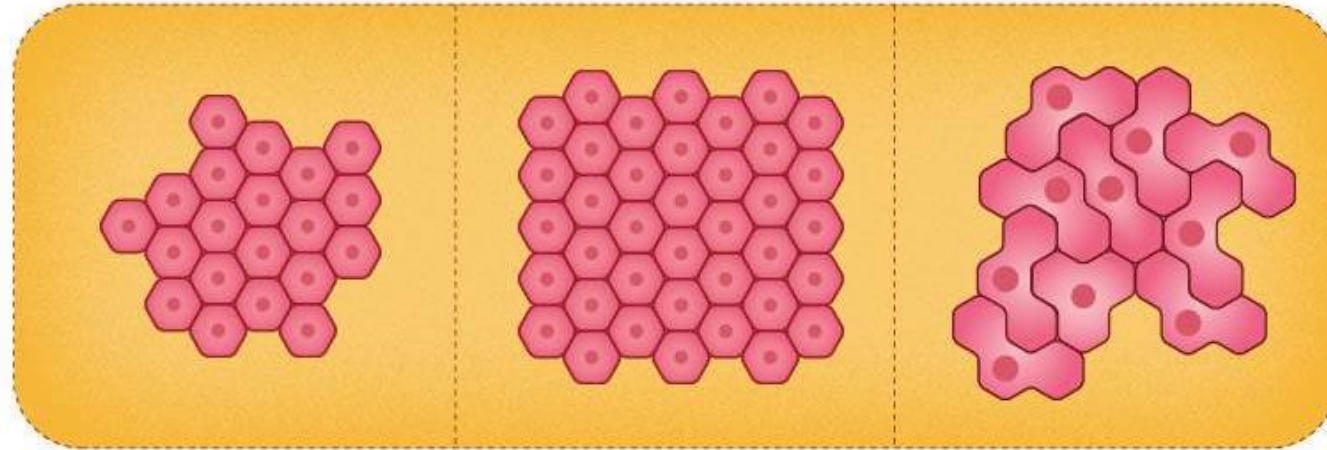
MX	La presenza di metastasi a distanza non può essere definita
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza

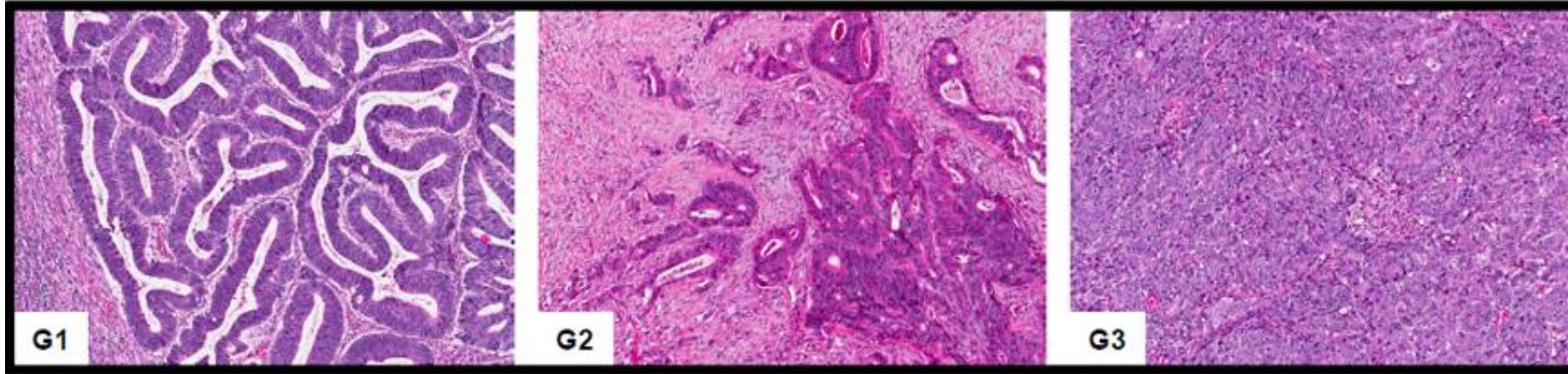
pM X	Non è possibile accertare microscopicamente la presenza di metastasi a distanza.
pM0	Con l'esame microscopico non si osservano metastasi a distanza.
pM1	Con l'esame microscopico si osservano metastasi a distanza.

G - Grading istopatologico

In alcune sedi anatomiche, ulteriori informazioni sul tumore primitivo possono essere riportate usando i seguenti simboli:

GX	Il grado di differenziazione non può essere definito.
G1	Ben differenziato.
G2	Moderatamente differenziato.
G3	Poco differenziato.
G4	Indifferenziato.





SUDDIVISIONE IN STADI

La classificazione TNM determina una descrizione precisa dell'apparente estensione anatomica della malattia. Combinando tra loro, per un ipotetico tumore, le quattro categorie di T, le tre categorie di N e le due categorie di M, si otterranno ben 24 categorie TNM. Allo scopo di preparare tabelle ed analisi è necessario condensare queste numerose categorie in un ridotto numero di stadi. La stratificazione adottata è tale da assicurare, per quanto possibile, che ogni stadio sia abbastanza omogeneo nei confronti della sopravvivenza.

Gli stadi sono indicati con i numeri: 0, I, II, III, IV.

Il carcinoma in situ é considerato stadio 0, i casi con metastasi a distanza sono considerati di stadio IV (eccetto i carcinomi papillari e follicolari della tiroide e i tumori del testicolo).

SISTEMA DI STADIAZIONE OTTIMALE

- ✓ Stima accurata dell'estensione della malattia;
- ✓ Efficace stratificazione prognostica;
- ✓ Appropriata selezione per la terapia.

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA
STADIAZIONI CLINICO-PATOLOGICHE



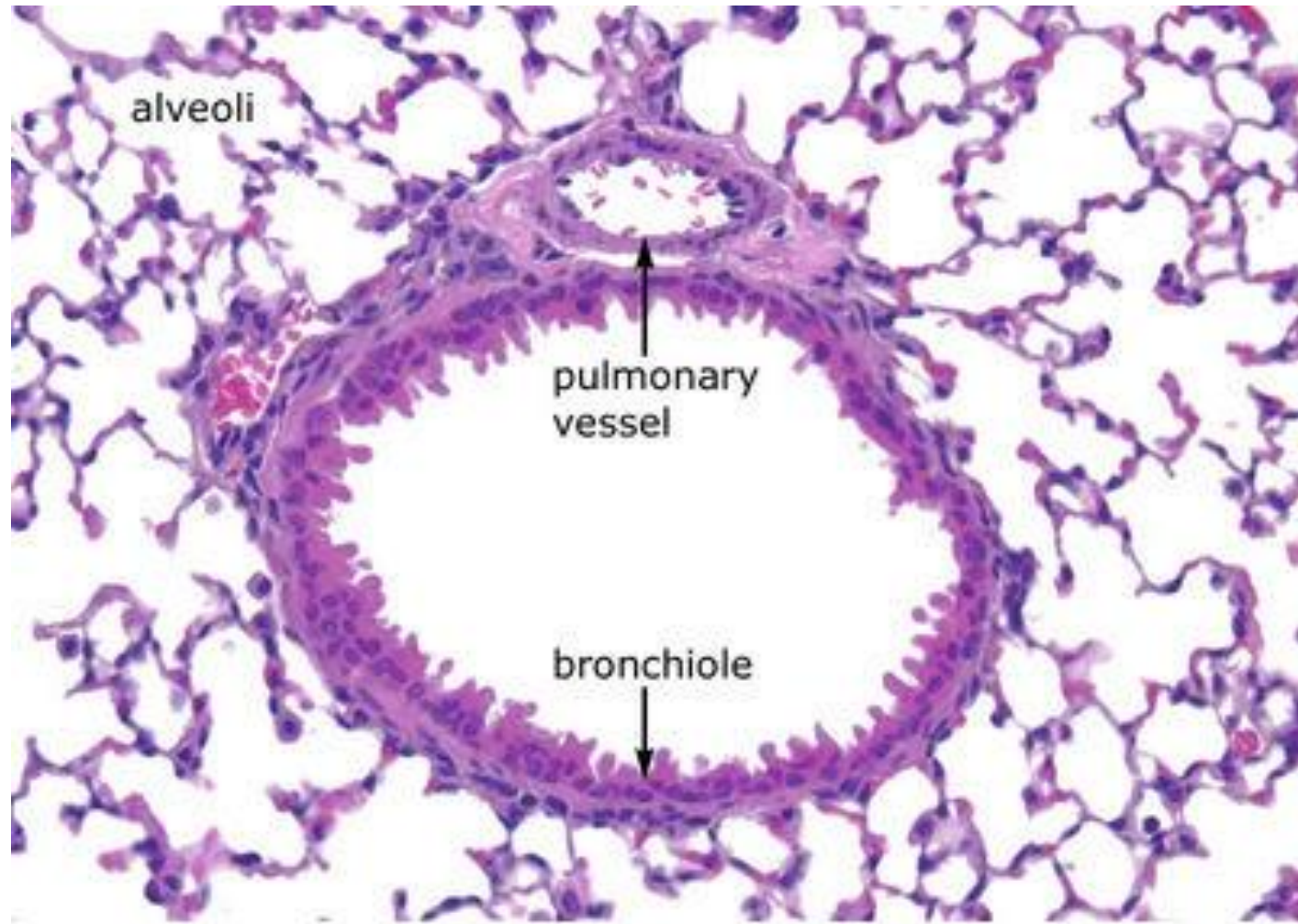
CLASSIFICAZIONE BIOMOLECOLARE

CARCINOMA POLMONARE

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA

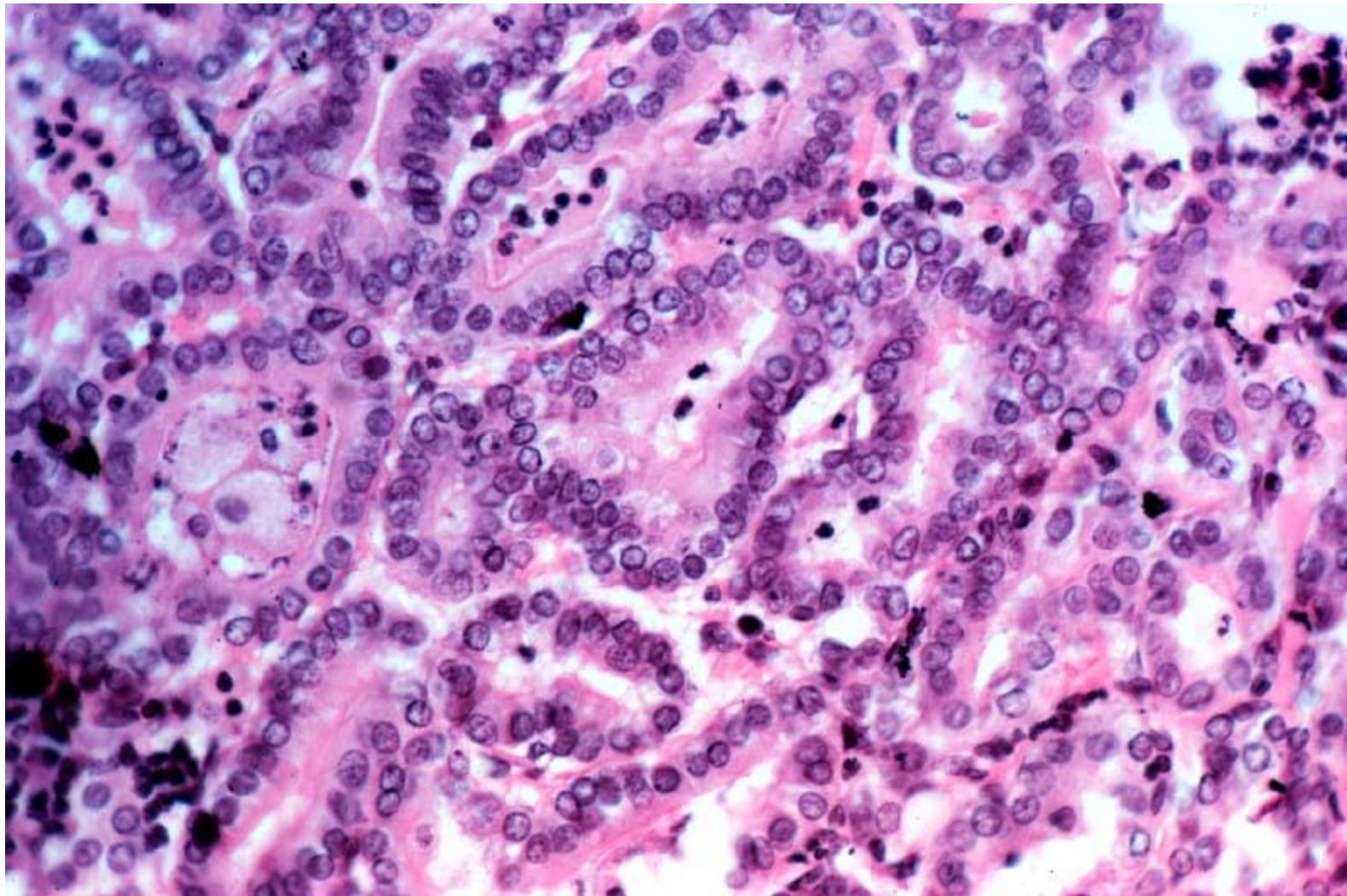
- Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)
 - Carcinoma squamoso
 - Adenocarcinoma
 - Carcinoma anaplastico a grandi cellule

- Carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC)

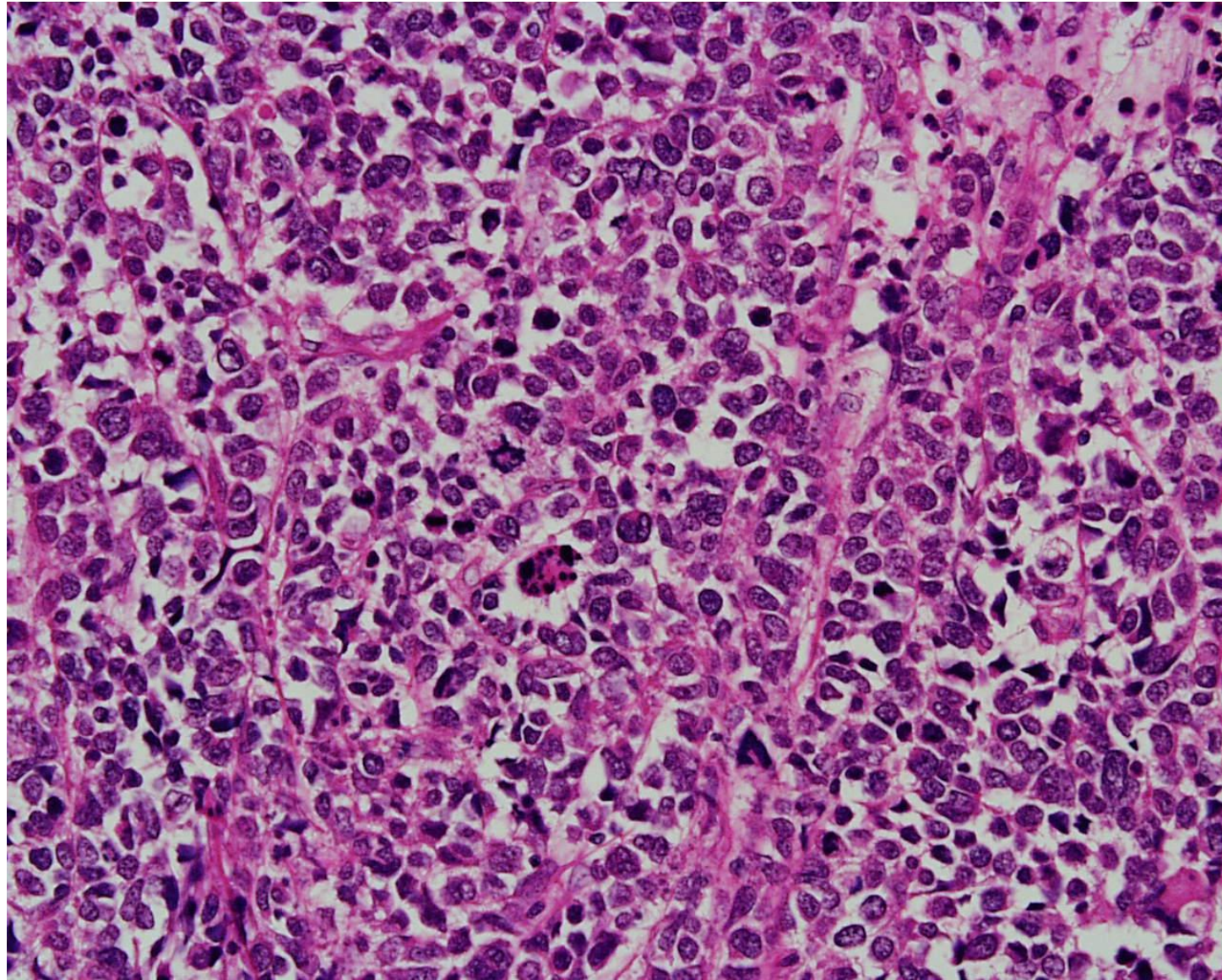


© Deltagen Inc.

NSCLC



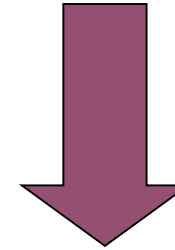
SCLC



ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS			
Occult Carcinoma	TX	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
Stage IIB	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Stage IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N3	M0
	T4	N2	M0
	T4	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1a
	Any T	Any N	M1b



Percentuale significativa di pz non correttamente stadiati: terapia non ottimale e sopravvivenza ridotta



IMPORTANZA DELLA STADIAZIONE BIOMOLECOLARE

STADIAZIONE BIOMOLECOLARE

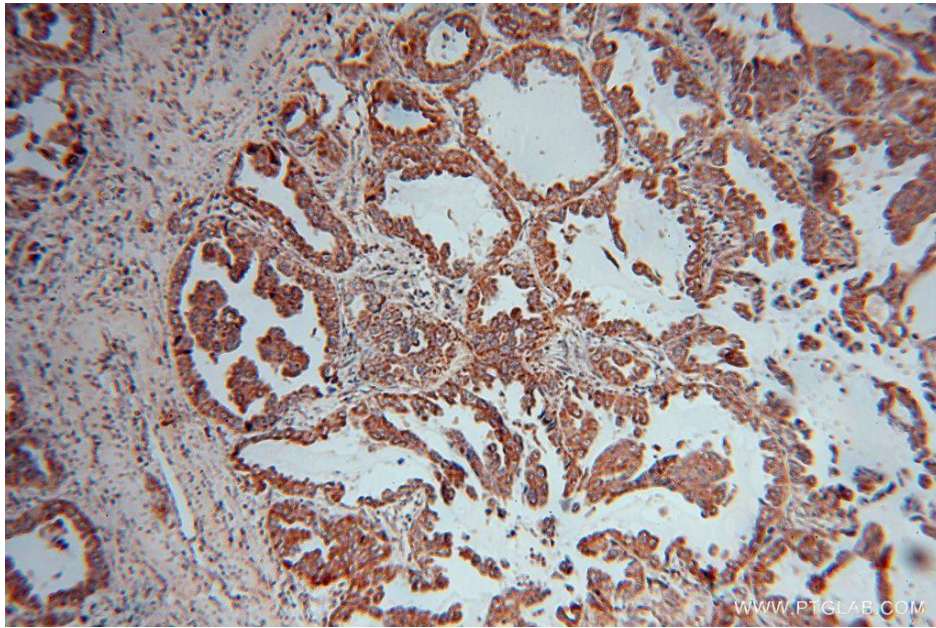
Identificazione dei marcatori tumorali coinvolti in diversi meccanismi che portano alla progressione neoplastica

Miglioramento della stratificazione dei pz in gruppi di rischio definiti dalla stadiazione TNM

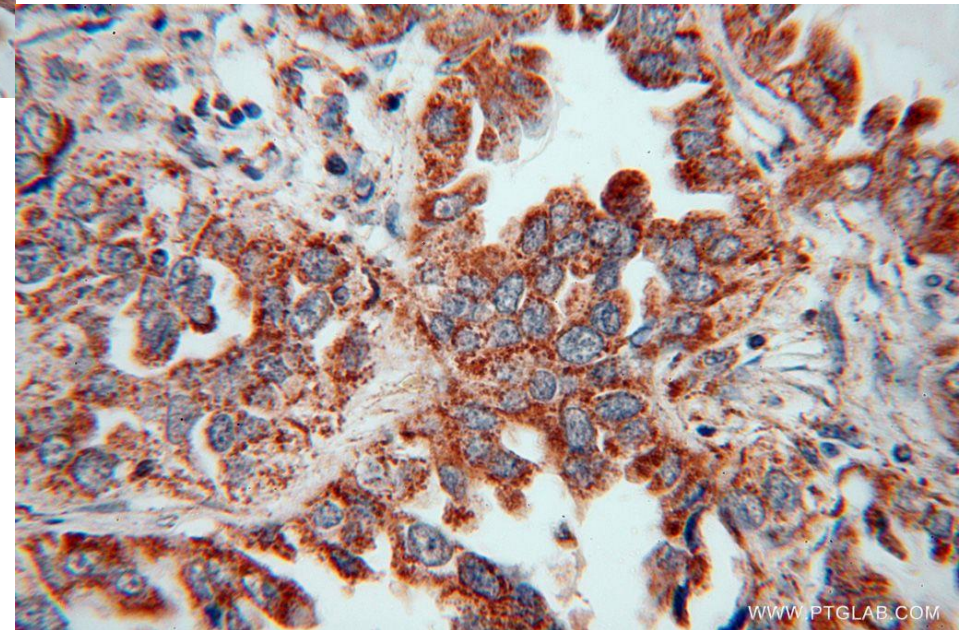
Potenziale applicazione a: tumore primario, linfonodi, midollo osseo, siero

Utile per: diagnosi precoce, determinazione prognosi, identificazione di metastasi occulte, scelta terapeutica, predizione di resistenza o sensibilità alla chemioterapia

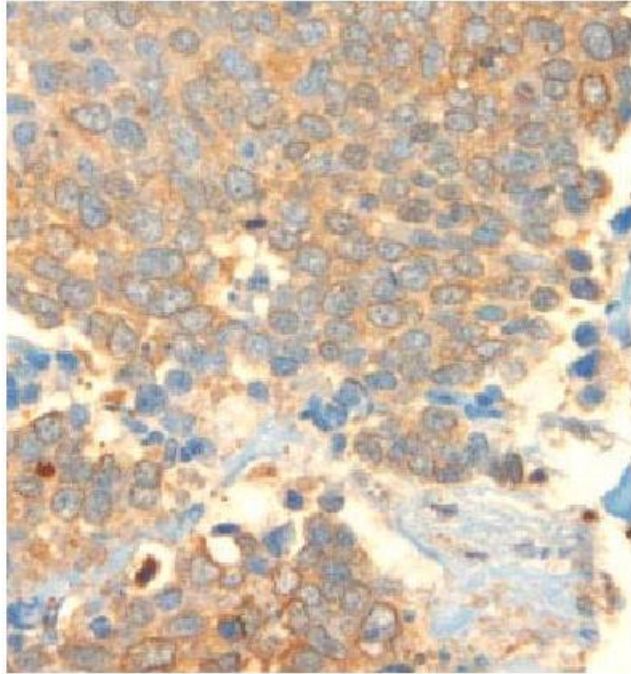
Pannello di marcatori (p53, erb-B2, rb....)



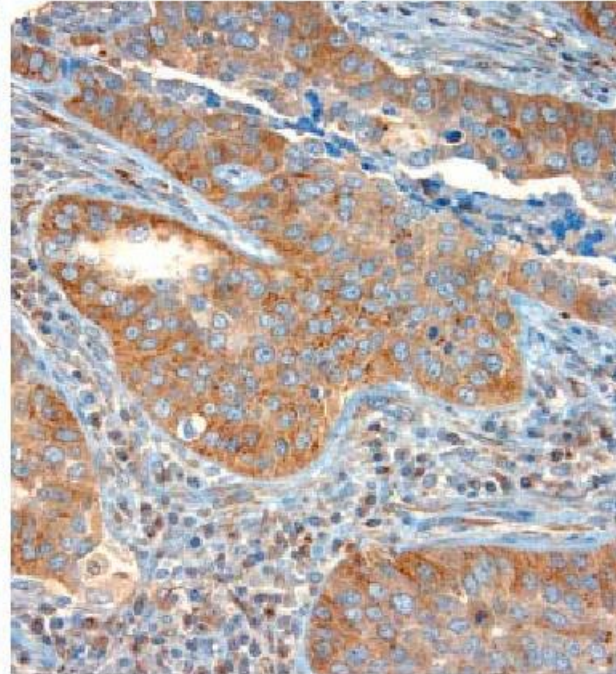
KRAS2A



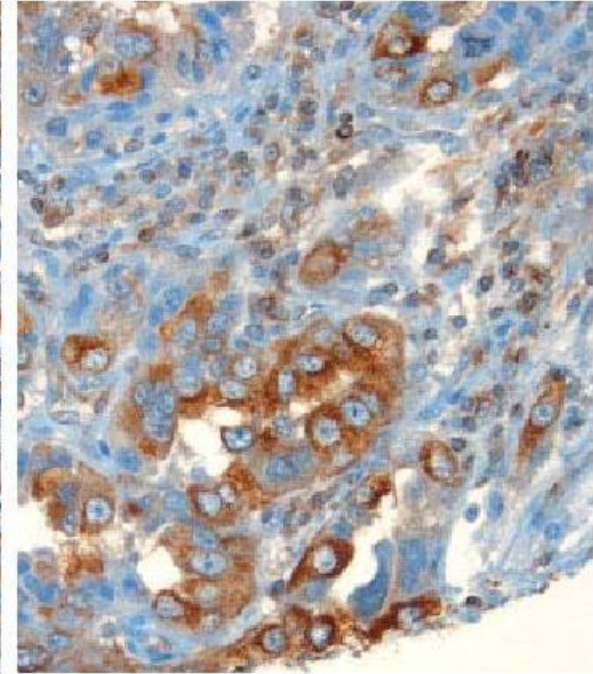
PDGFR α



1+



2+

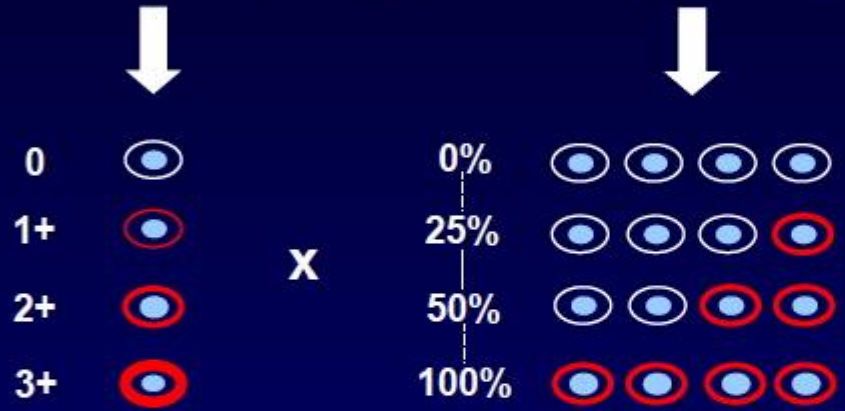


3+

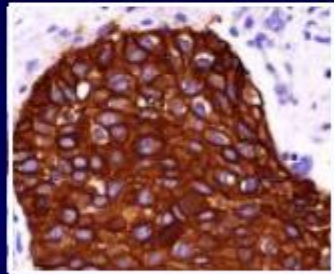
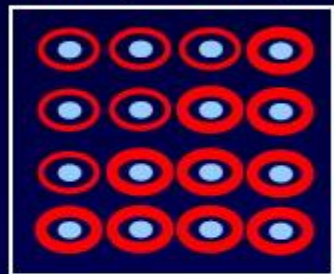
EGFR IHC score¹⁻⁶

DAKO pharmDx™ kit

Staining intensity and proportion of positive tumor cells



EGFR high expressing tumor (example)



EGFR IHC score (membrane staining) =
[1 x (% cells 1+) + 2 x (% cells 2+) + 3 x (% cells 3+)]

EGFR IHC score ranges from 0–300

IHC, immunohistochemistry

¹Hirsch FR, et al. J Clin Oncol, 2003; ²Cappuzzo F, et al. J Natl Cancer Inst, 2005; ³Hirsch FR, et al. Cancer, 2008; ⁴Felip E, et al. Clin Cancer Res, 2008; ⁵Gori S, et al. Ann Oncol, 2009; ⁶Lee HJ, et al. Lung Cancer, 2010

CARCINOMA MAMMARIO

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA

- Carcinoma duttale *in situ*
- Carcinoma lobulare *in situ*

- Carcinoma duttale infiltrante
- Carcinoma midollare infiltrante
- Carcinoma lobulare infiltrante
- Carcinoma colloide infiltrante
- Carcinoma tubulare infiltrante

Table 1. Frequency and outcome of histological types of invasive breast carcinoma [1,2]

Histopathological type of invasive breast carcinoma	Frequency	10-year overall survival rate
Invasive ductal carcinoma not otherwise specified (IDC NOS)	50–80%	35–50%
Invasive lobular carcinoma (ILC)	5–15%	35–50%
Adenoid cystic carcinoma	0.1%	90–100%
Apocrine carcinoma	0.3–4%	Like IDC NOS
IDC with osteoclastic giant cells	Unknown	Like IDC NOS
Medullary carcinoma	1–7%	50–90%
Metaplastic carcinoma	<5%	Unknown
Micropapillary carcinoma	<3%	Unknown
Mucinous carcinoma	<5%	80–100%
Neuroendocrine carcinoma	2–5%	Unknown
Tubular carcinoma	1–6%	90–100%

Weigelt B et al, J Pathol 2008: 216:141-150

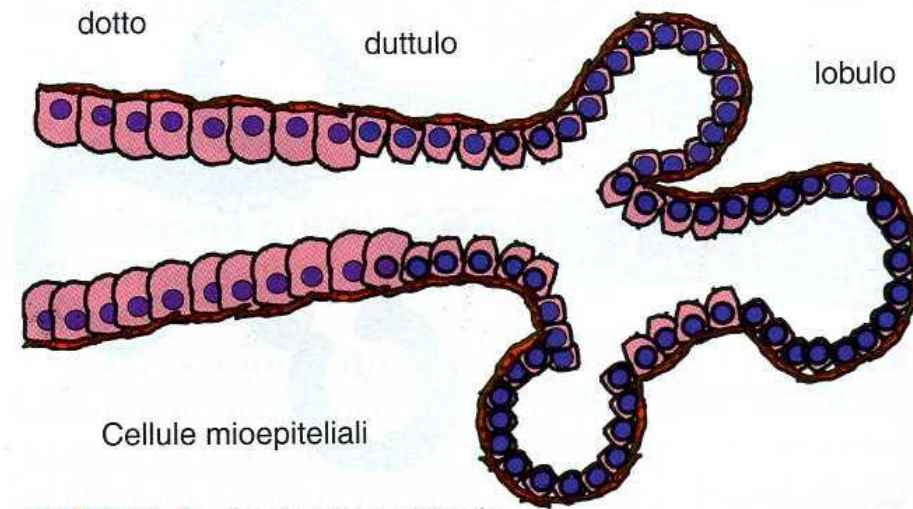
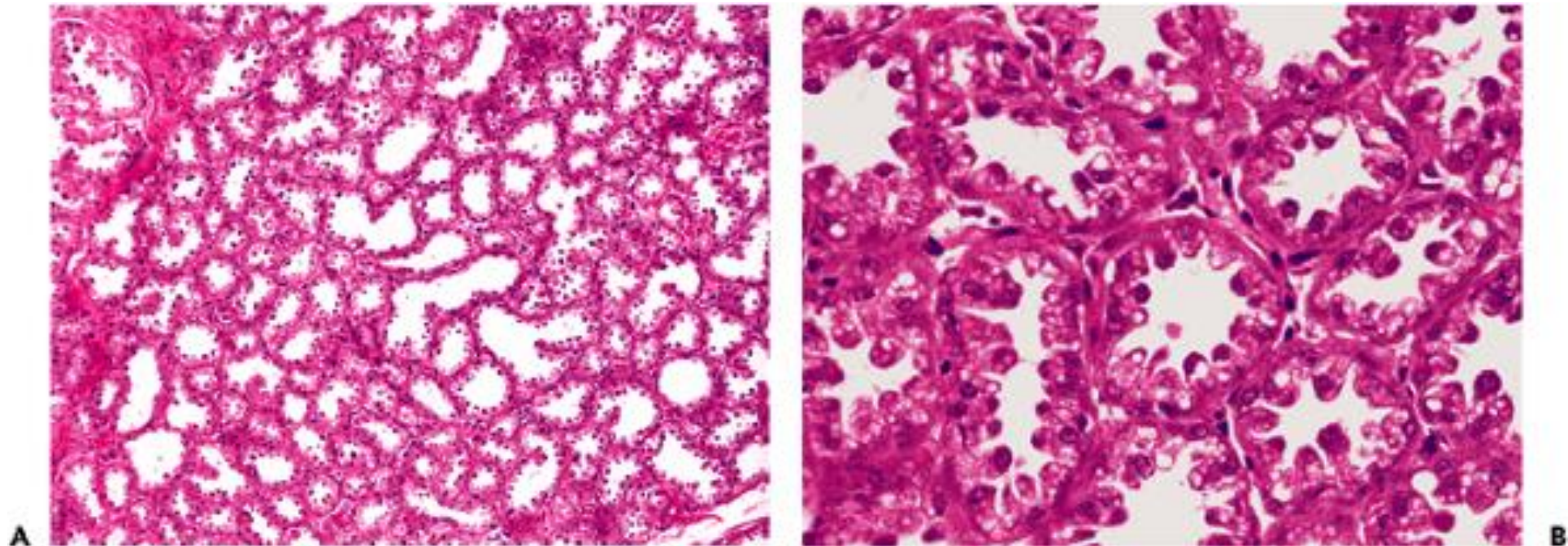
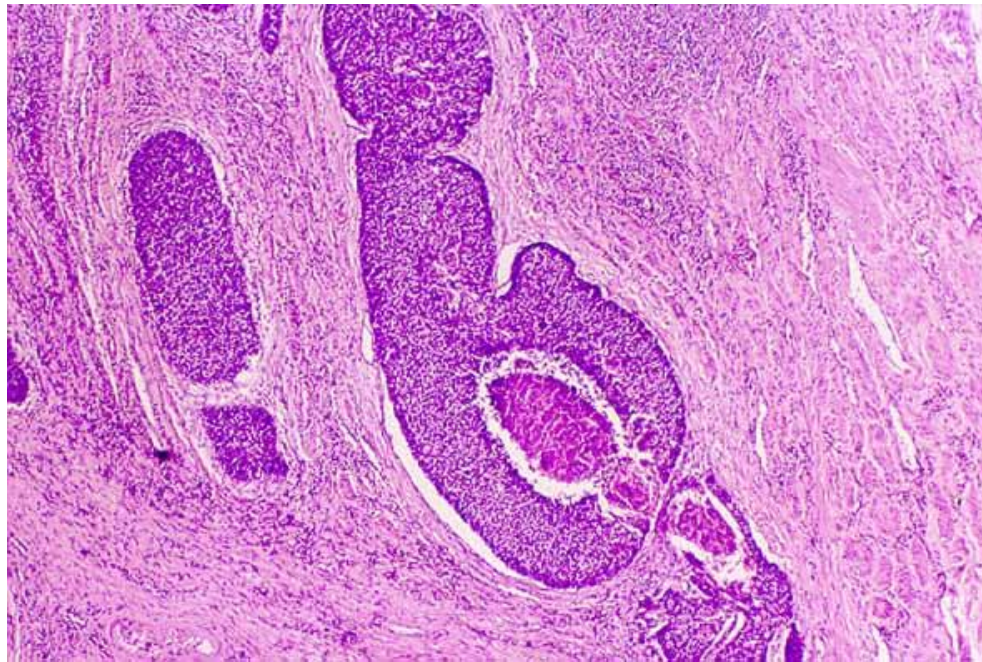


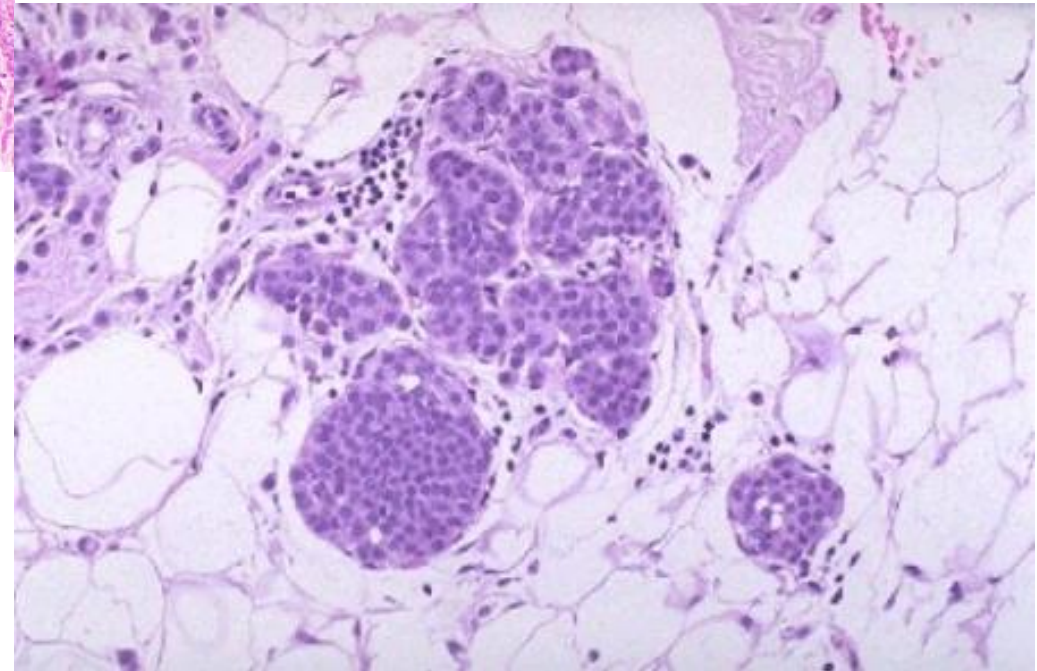
FIGURA 1. Istologia normale.

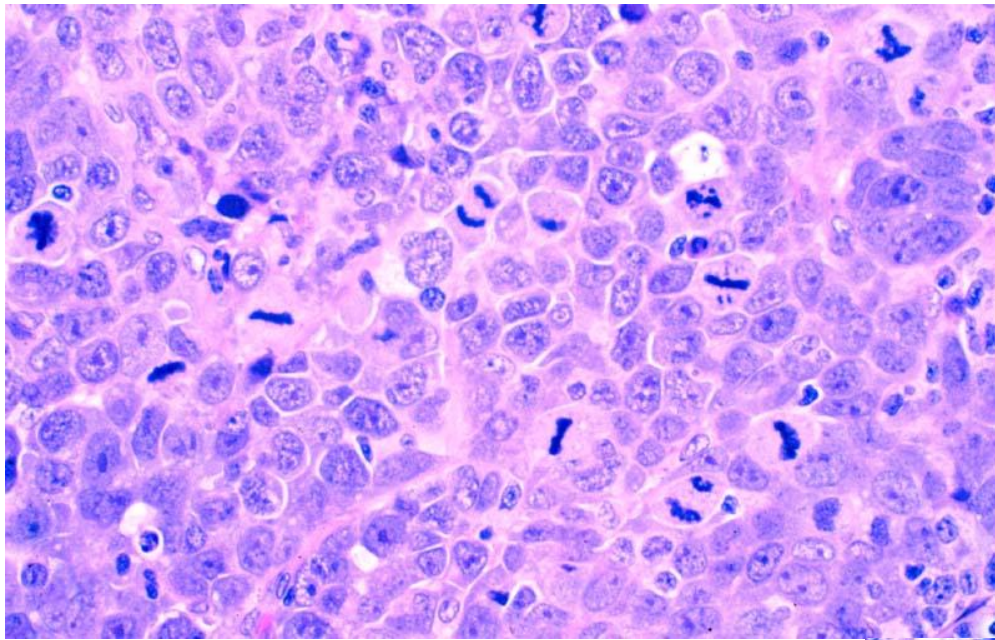




Adenoca. Duttale in situ

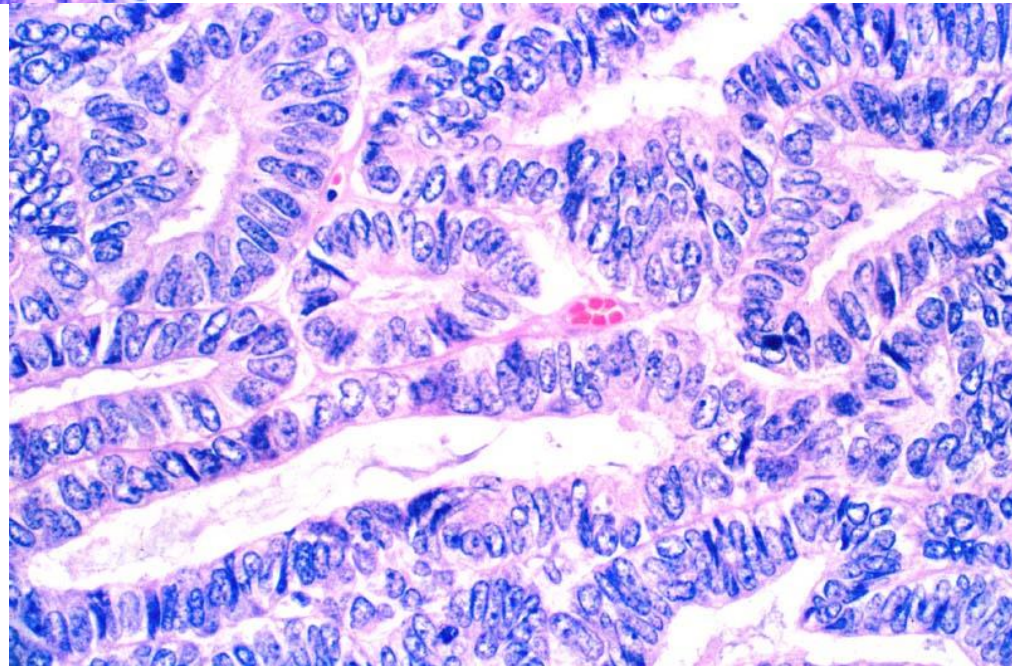
Adenoca. lobulare in situ





Adenoca. indifferenziato

Adenoca. differenziato



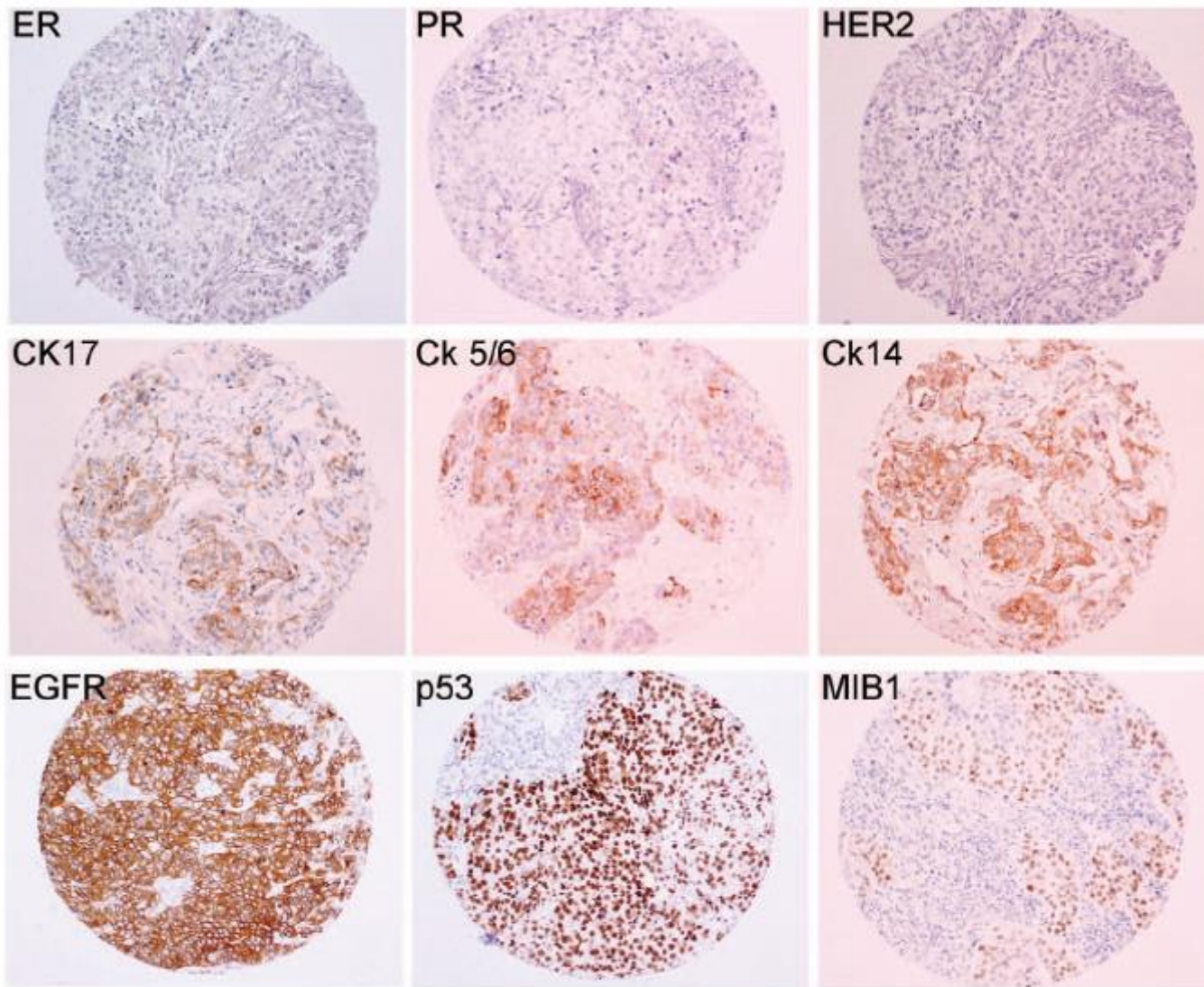
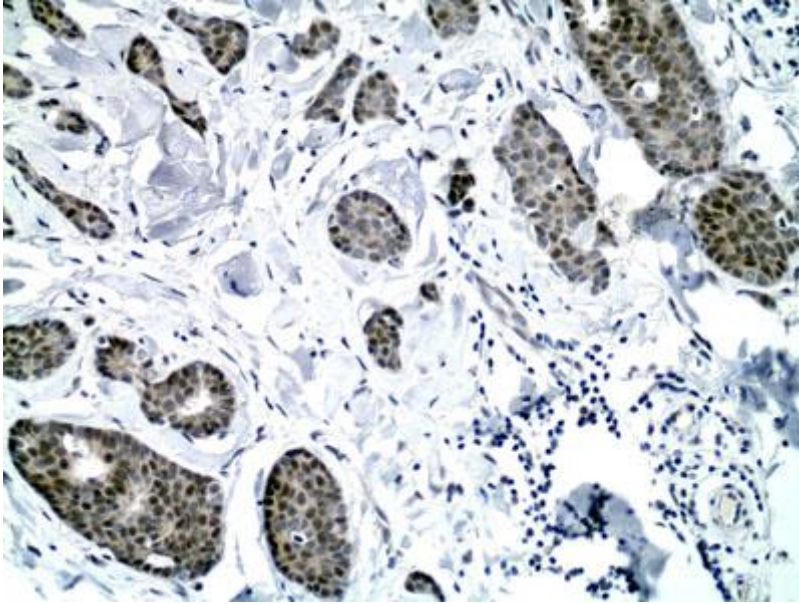


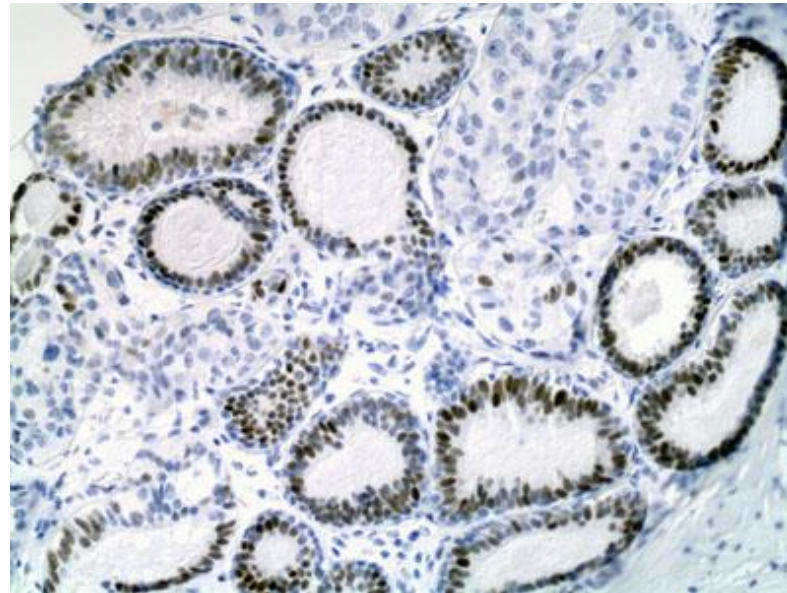
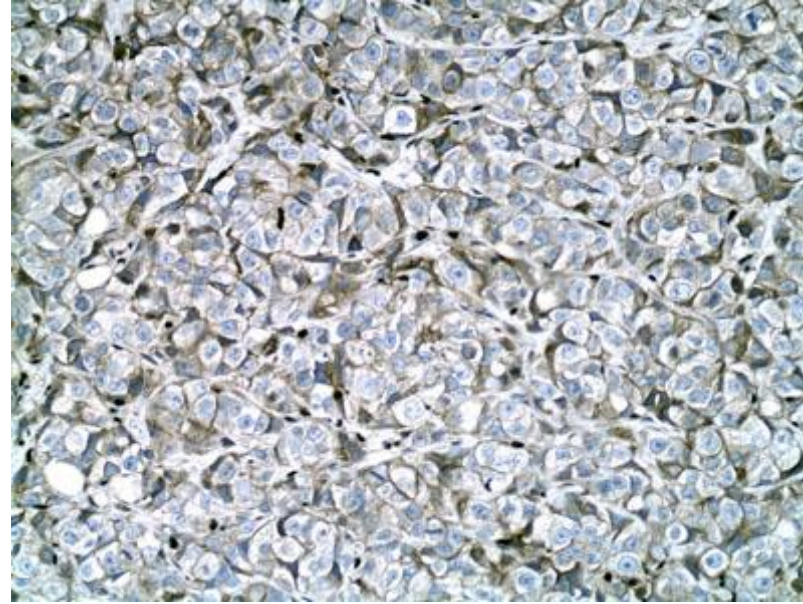
Figure 2. Immunohistochemical profile of basal-like breast carcinomas. Most, but not all, basal-like cancers are negative for the estrogen receptor (ER), the progesterone receptor (PR), and HER2. Expression of basal keratins is seen in >75% of triple-negative cancers. Epidermal growth factor receptor (EGFR) is found in approximately 50% of these tumors. P53 nuclear expression and/or TP53 gene mutations are found in most of these tumors. Basal-like cancers have the highest Ki-67 (MIB-1) labeling indices of all molecular subtypes of breast cancer (original magnifications $\times 100$).

Rakha E and Reis-Filho JS, Arch Pathol Lab Med 2009; 133: 860-868

Estrogeni

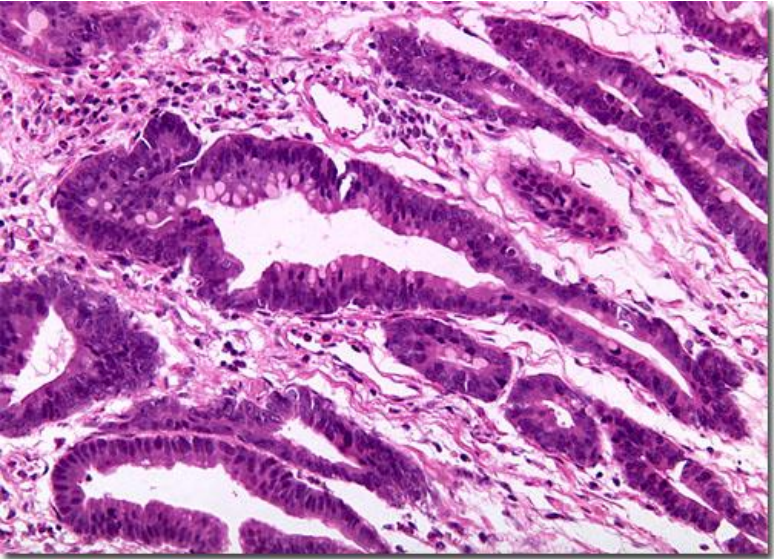
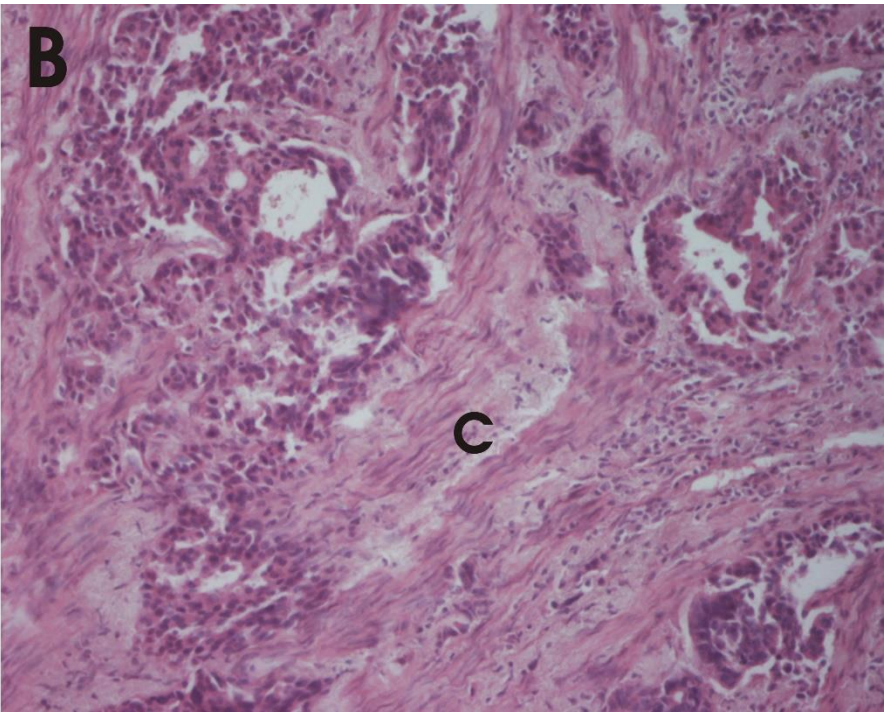
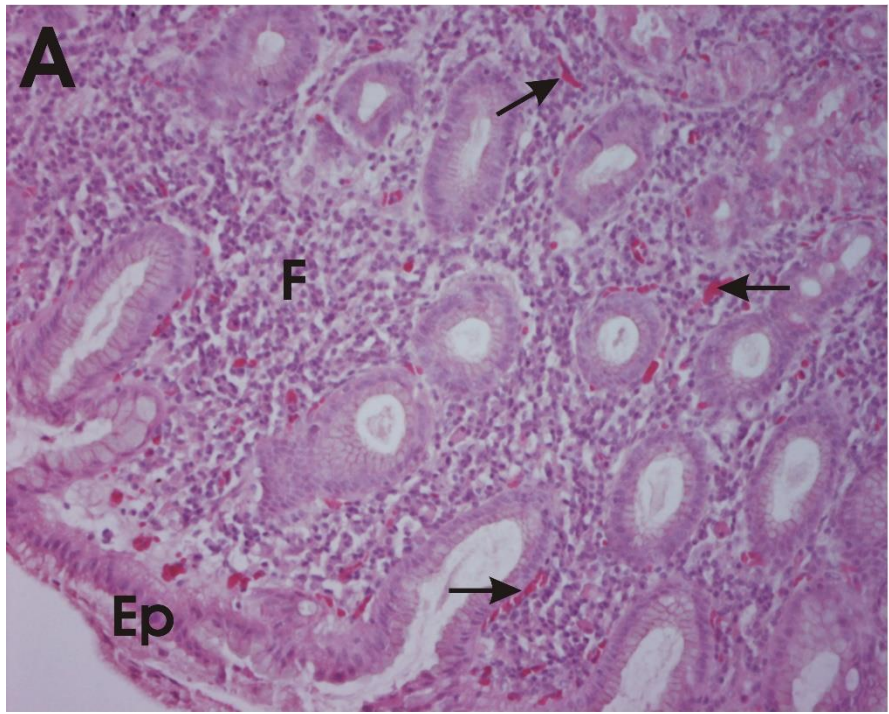


HER 2



Progesterone

CARCINOMA GASTRICO



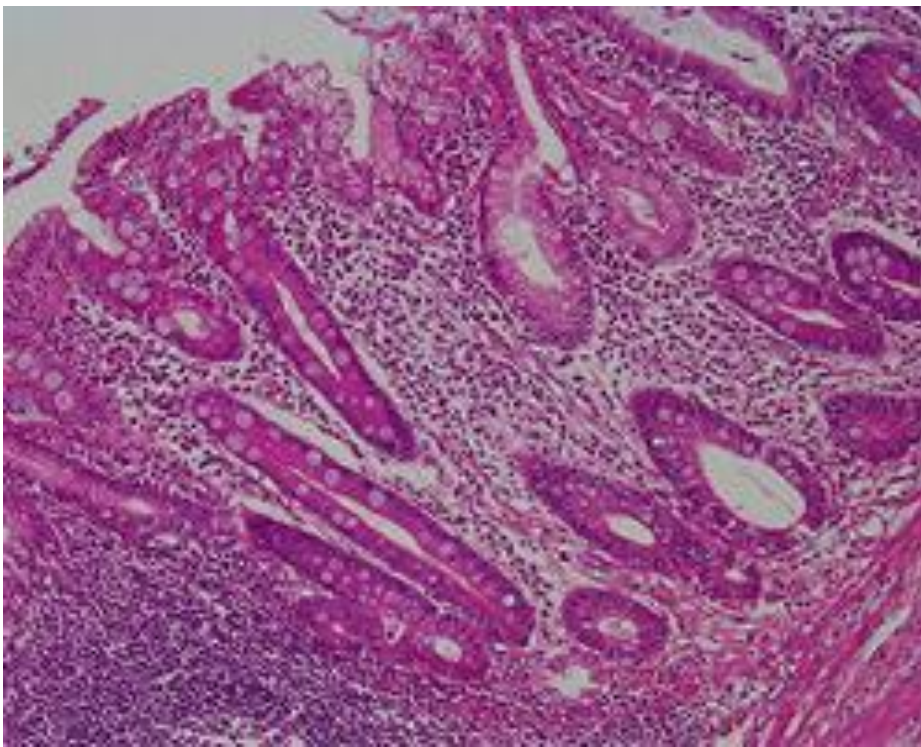
classificazione istologica (Laurén)

- **INTESTINALE**

- Polipoide
- Differenziato, strutture ghiandolari
- Scarsa produzione di muco
- Crescita espansiva
- Associazione metaplasia intestinale
- Età media: 55 anni
- Sex ratio M:F=2:1

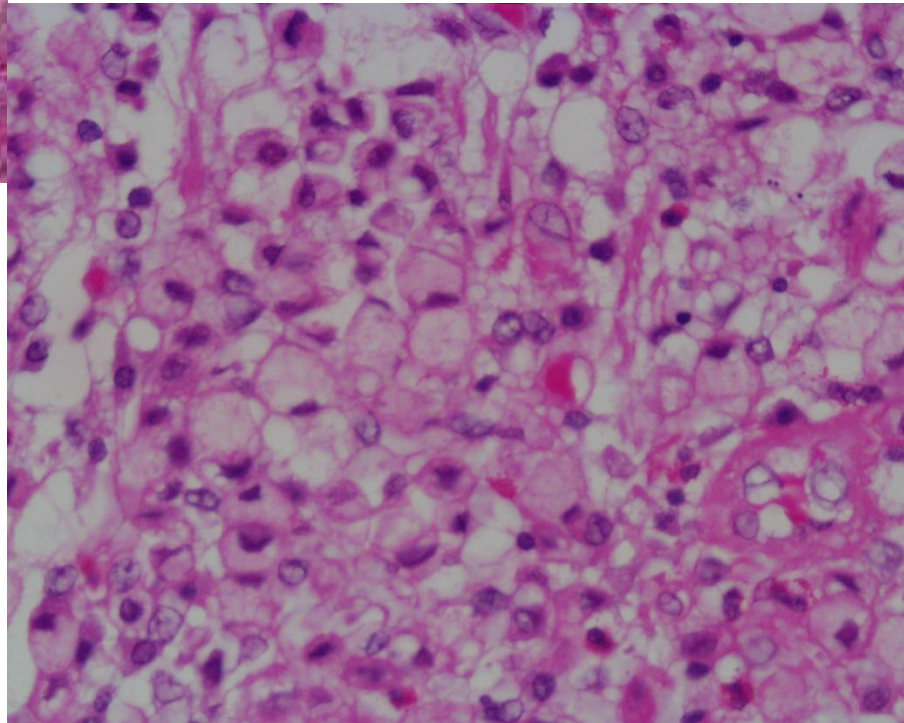
- **DIFFUSO**

- Ulcerato, infiltrante
- Poco differenziato, cellule castonate
- Intensa produzione di muco
- Crescita infiltrante
- Rara associazione con metaplasia intestinale
- Età media: 48 anni
- Sex ratio M:F=1:1



AGC tipo intestinale

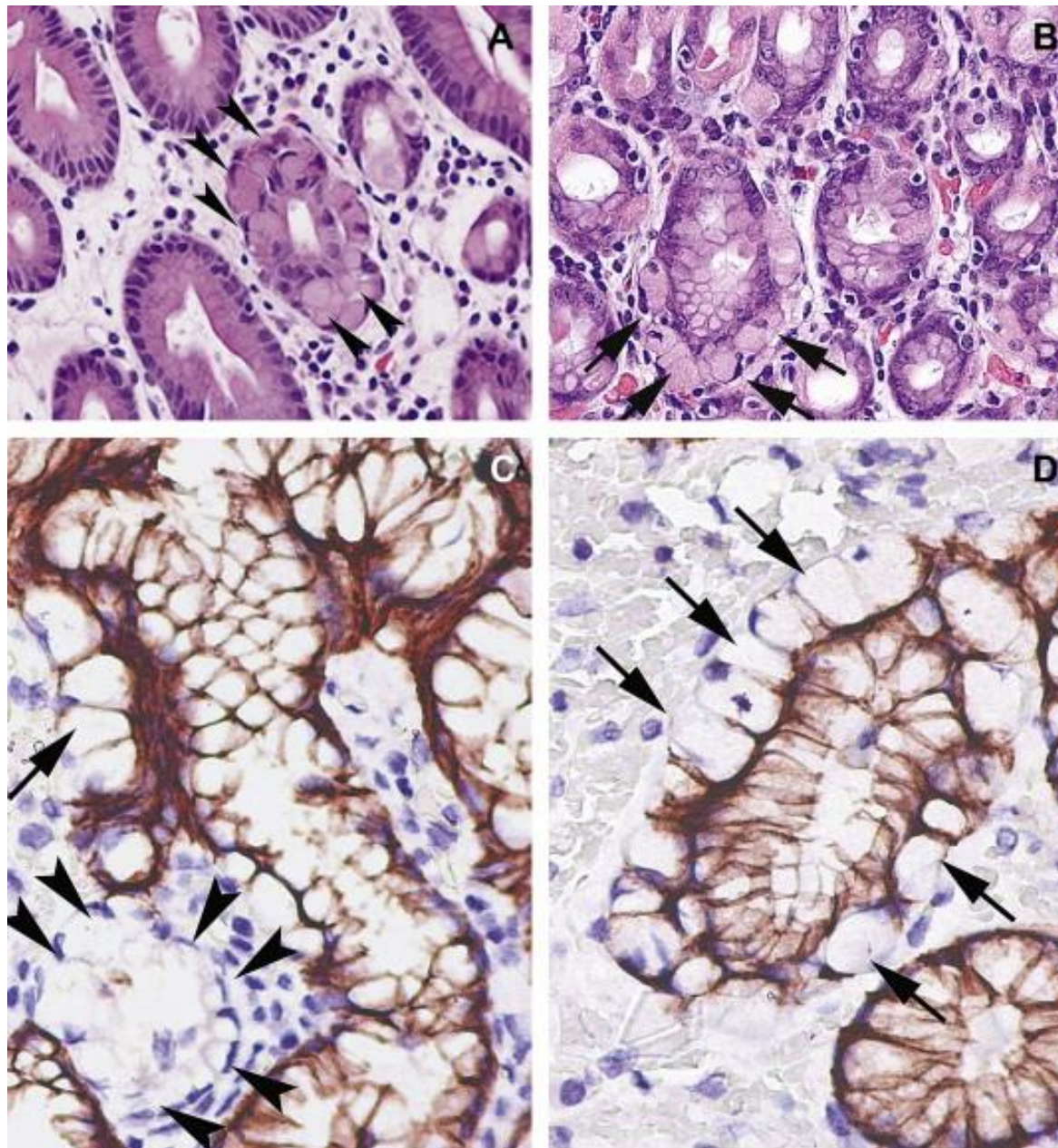
AGC diffuso (a cellule castonate)

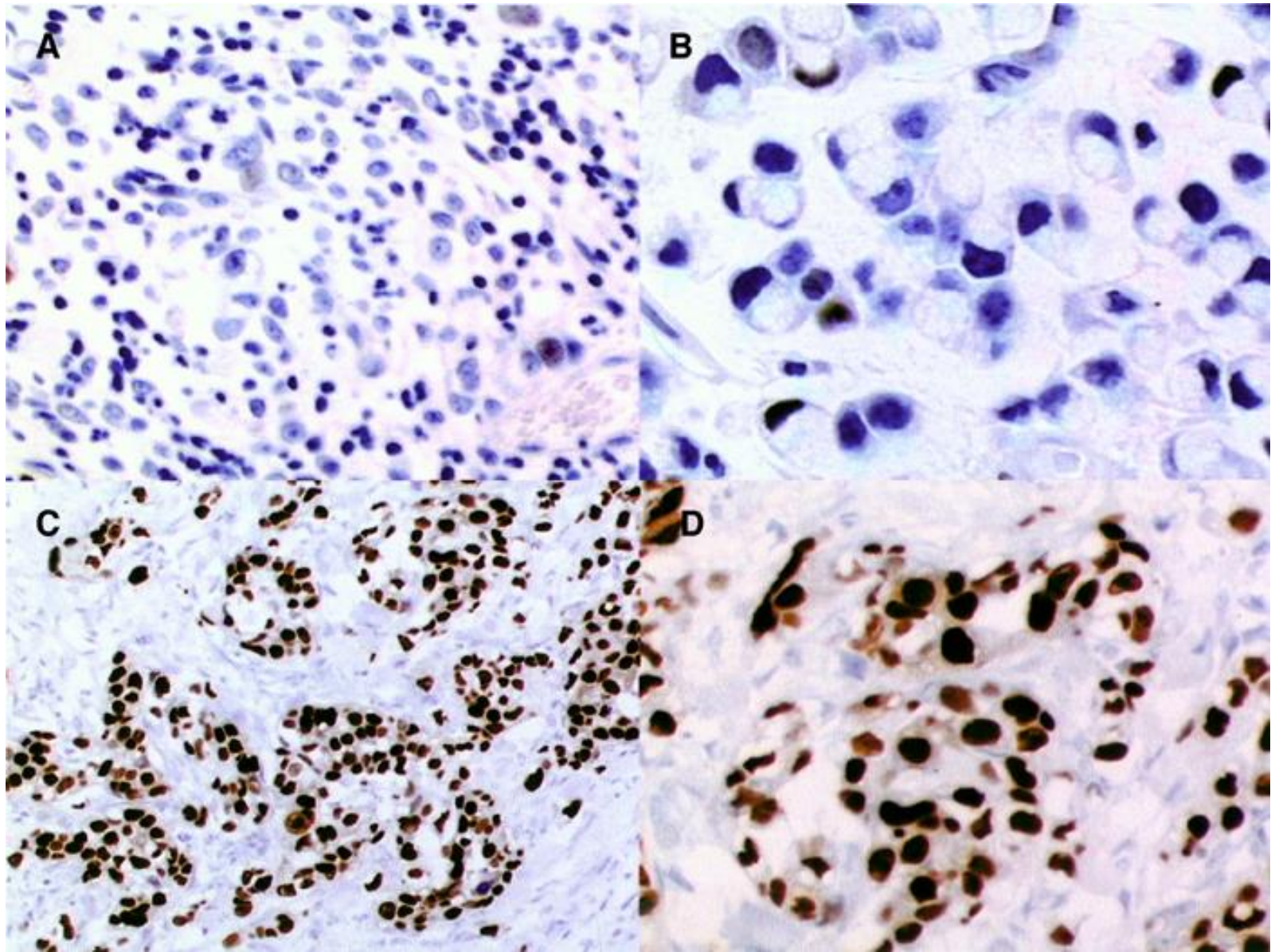


marcatori molecolari

- Mutazioni di p53
- Instabilità dei microsatelliti
- Mutazione caderina E
- Aumento espressione EGF-R
- Aumento espressione c-met (HGF-R)
- Aumento espressione VEGF

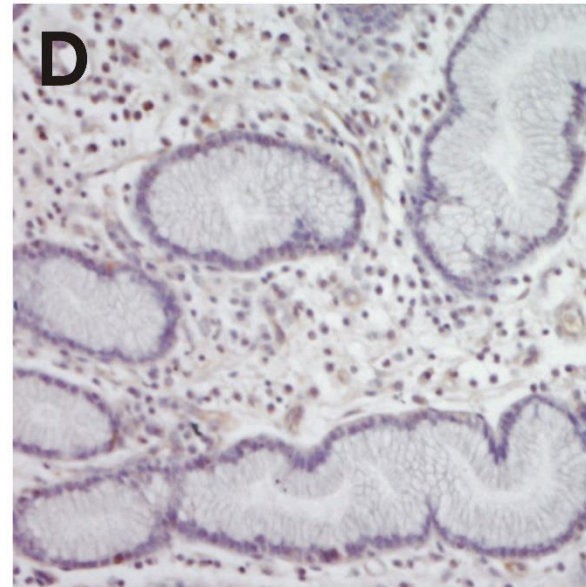
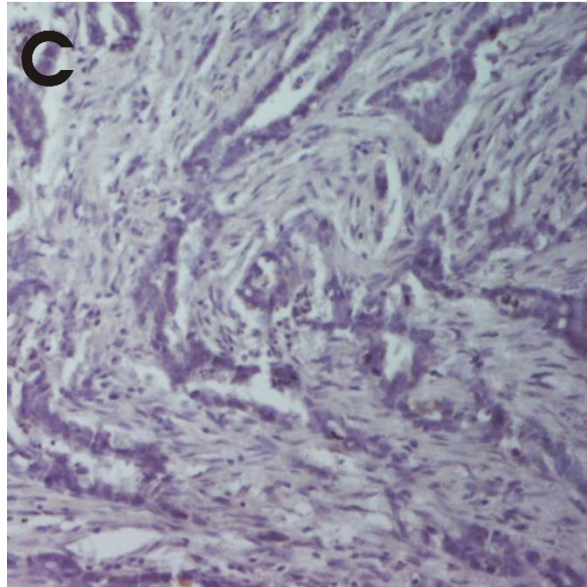
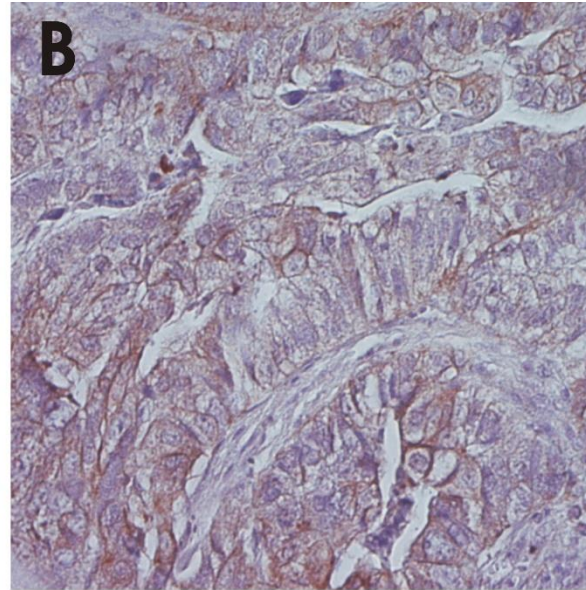
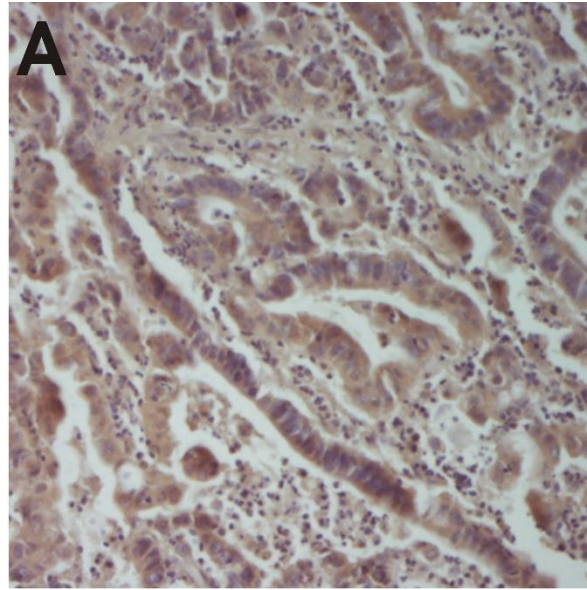
E Caderina

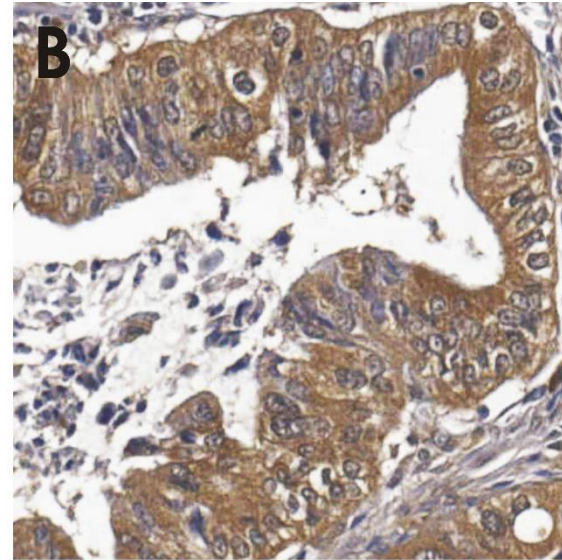
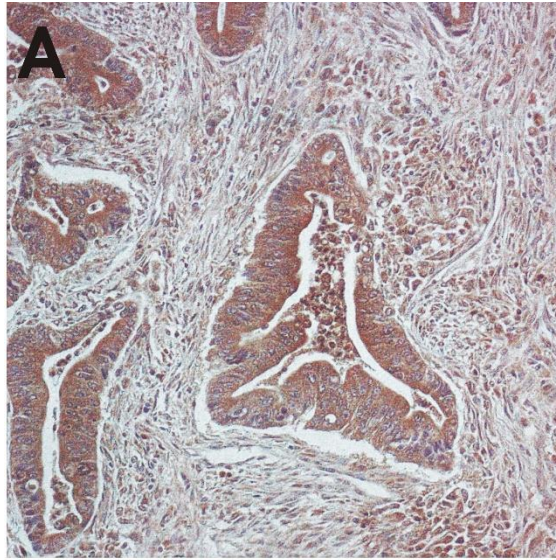




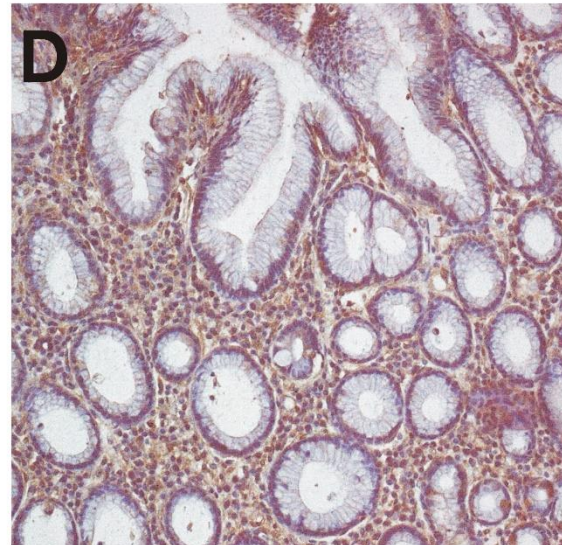
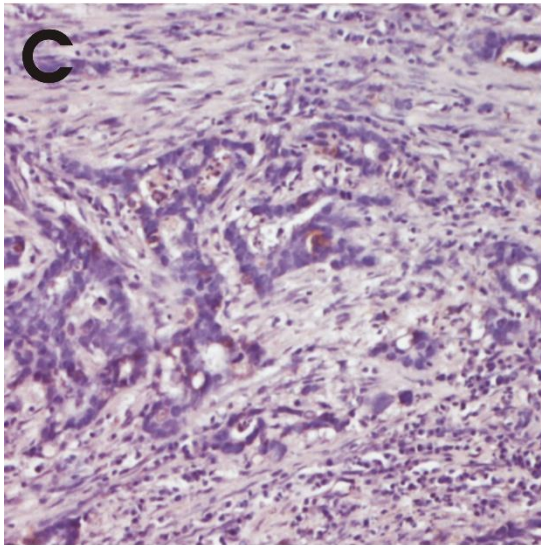
p53

EGFR

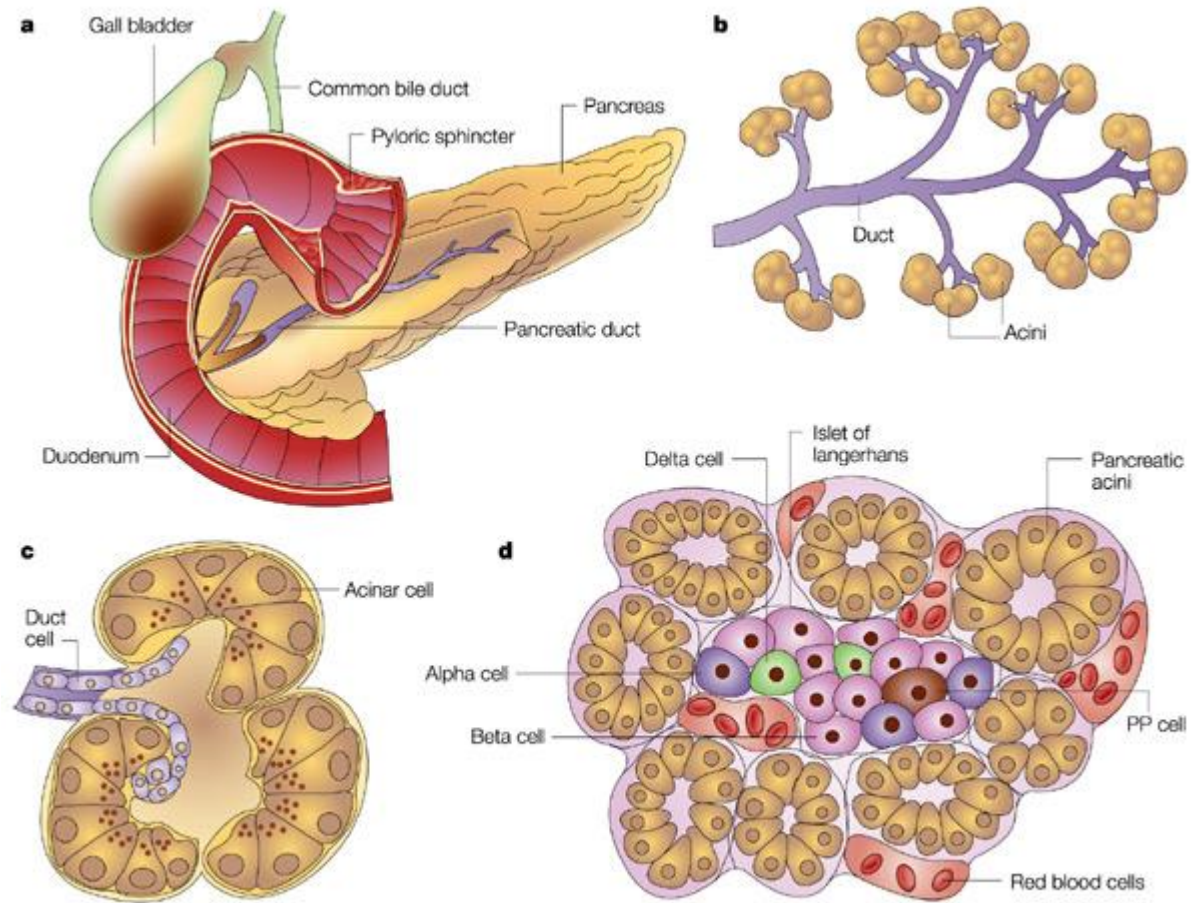




VEGF-A



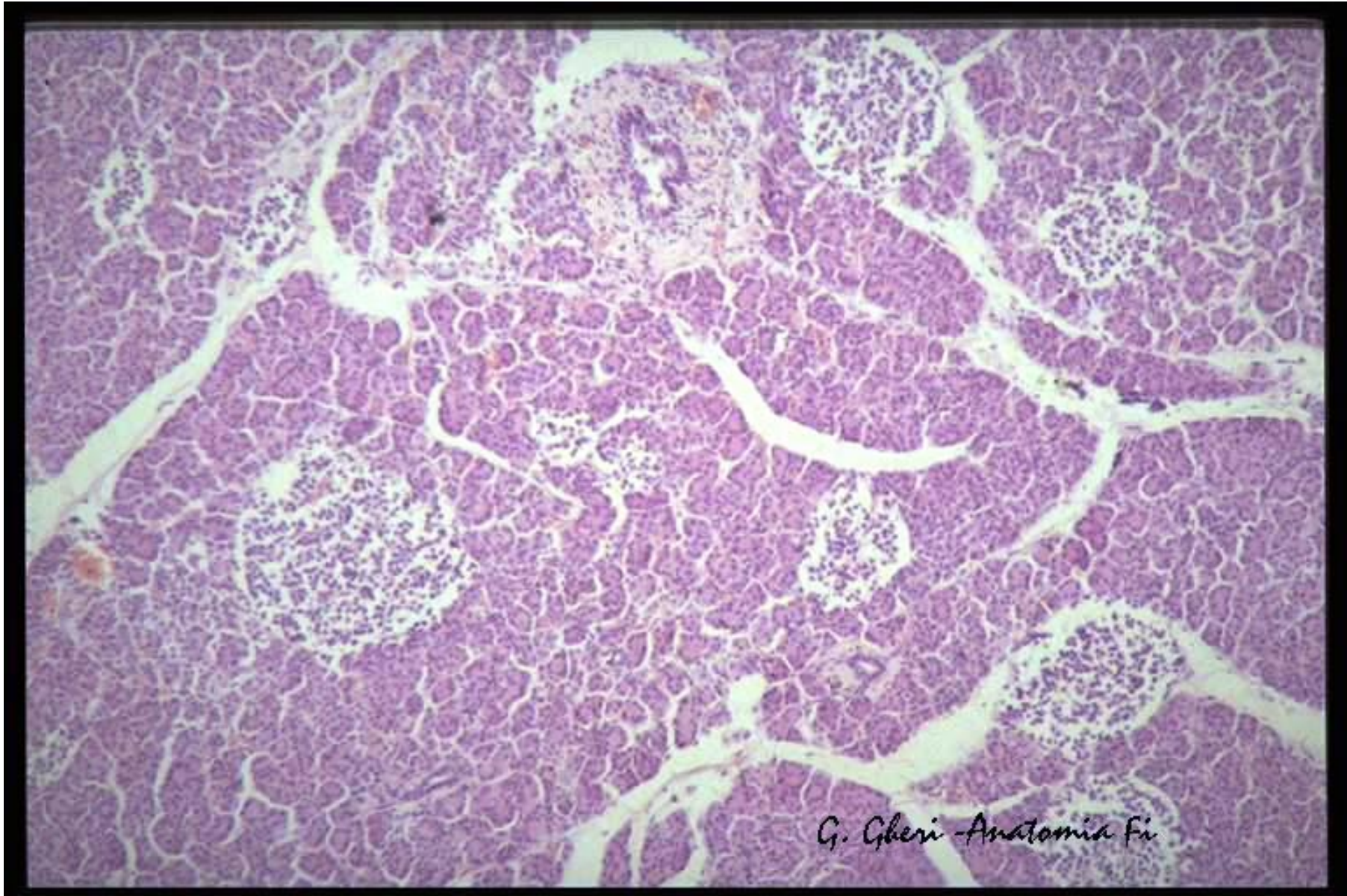
ADENOCARCINOMA PANCREATICO



Nature Reviews | Cancer

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA

- Tumori Epiteliali
 - Adenocarcinoma duttale
 - Carcinoma mucinoso non cistico
 - Carcinoma a cellule ad anello con castone
 - Carcinoma adenosquamoso
 - Carcinoma anaplastico
 - Carcinoma indifferenziato con cellule giganti simil-osteoclastiche
 - Carcinoma misto duttale/endocrino
 - Cistoadenoma sieroso
 - Cistoadenoma mucinoso
 - Carcinoma intraduttale papillare-mucinoso
 - Carcinoma a cellule acinari
 - Pancreatoblastoma
 - Carcinoma solido pseudopapillare
 - altri



G. Gheri - Anatomia Fi

