



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**

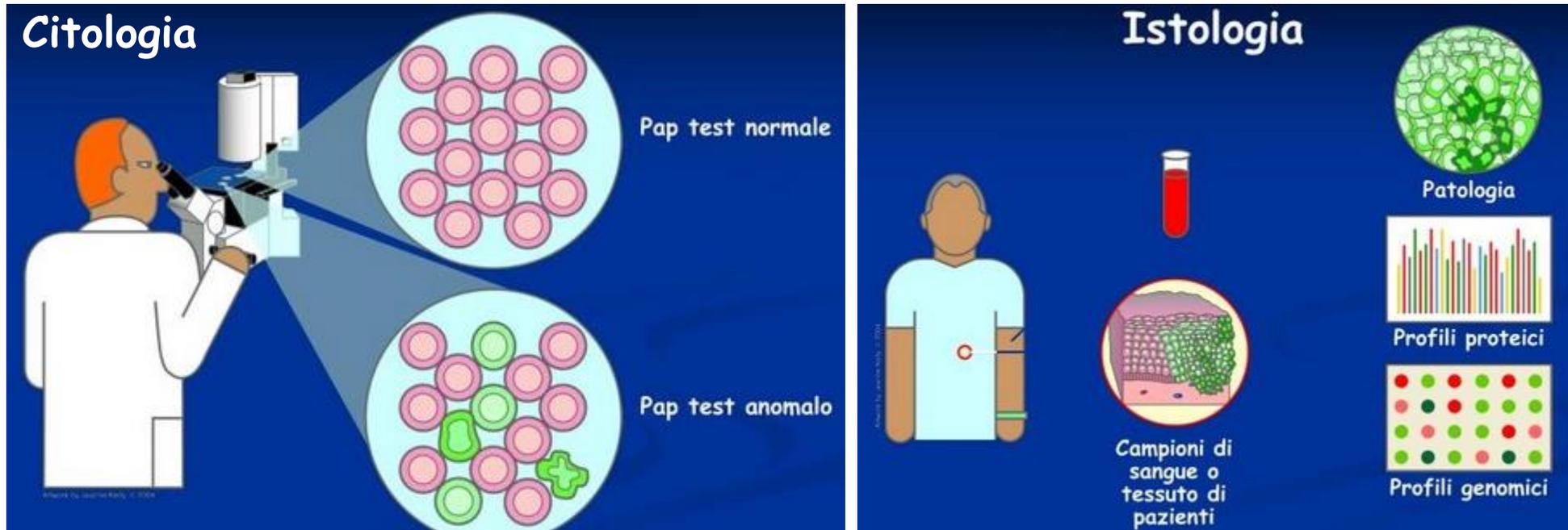
# Corso di ONCOLOGIA

04 ottobre 2019

# Caratteristiche del fenotipo maligno

1. Indipendenza dai segnali mitogenici
2. Insensibilità ai segnali anti-mitogenici
3. Evasione dall'apoptosi
4. Potenziale proliferativo illimitato
5. Promozione e sostegno dell'angiogenesi
6. Crescita invasiva e metastatica

# Metodiche di studio delle cellule tumorali



# CITOLOGIA

studio delle **caratteristiche morfologiche** delle cellule

1943, Papanicolaou & Traut: "Diagnosi del carcinoma uterino con striscio vaginale, la rilevanza clinica dell'uso di questa metodica nella diagnosi dei tumori dell'utero".

Nasce il PAP-test

**Campo di applicazione: diagnosi delle neoplasie**

# Esame citologico

## Tipi

- Esfoliativa: cervico-vaginale, endometriale, espettorato, brushing, lavaggio bronchiale, gastroenterico, urine, secreto mammario,
- Aspirativa: tiroide, mammella, linfonodi, masse superficiali e profonde, fegato, milza, pancreas, reni, prostata, ghiandole salivari,
- Versamenti: cavità sierose, liquido cefalorachidiano, occhio, cisti, articolazioni,
- Apposizione: cute, linfonodi, midollo, milza

## ***Caratteristiche della Cellula Tumorale***

### ***FORMA***

Può essere profondamente alterata, variabile ed irregolare *polimorfismo cellulare per architettura citoscheletro alterata*

### ***VOLUME***

Grande variabilità nelle dimensioni. Spesso cellule tumorali più piccole delle cellule normali; a volte giganti, plurinucleate per endomitosi (non si divide il citoplasma).

### ***RAPPORTO NUCLEO/CITOPL.***

Nelle cellule normali è largamente a favore del citoplasma, nelle cellule tumorali si sposta a favore del *nucleo*.

### ***N° NUCLEOLI***

*Aumentato* (anche fino a dieci volte).

### ***FORMA DIM. NU.***

Nuclei *polimorfici*, giganti e micronuclei, aumento o diminuzione quantità di DNA (*iperploide, ipoploide, cromatina addensata a zolle*).

### ***COLORABILITA'***

*Ipercromasia e ipocromasia*. Nuclei (ematossilina/eosina) più colorati di quelli delle cellule normali.

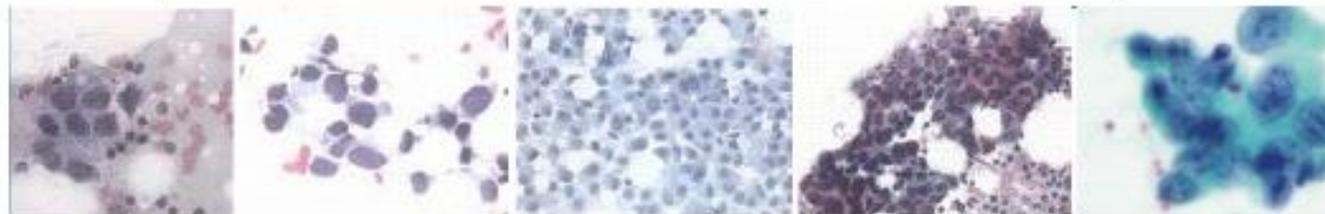
## ***ALTERAZIONI DEL CARIOTIPO E DEI SINGOLI CROMOSOMI***

### ***MEMBRANA NUCLEARE E PORI NUCLEARI***

*Alterazioni numero e distribuzione pori*

<b>NUCLEOPLASMA</b>	Presenta sovente <i>inclusioni</i>
<b>CITOPLASMA</b>	Nelle cellule tumorali tende a <i>diminuire</i>
<b>MEMBRANA PLASMATICA</b>	Alterazioni o cambio di funzionalità di <i>microvilli, complessi giunzionali, ciglia</i>
<b>CITOSCHELETRO</b>	Disorganizzazione <i>microtubuli e filamenti di actina</i>
<b>RECETTORI, CANALI</b>	
<b>RETICOLO ENDOPLASMATICO</b>	Aumento <i>polisomi e ribosomi liberi</i>
<b>MITOCONDRI</b>	<i>Numero e volume diminuito, forma irregolare, vacuizzati, inclusioni, creste diminuite ed irregolari</i>
<b>PEROSSISOMI</b>	<i>Diminuzione numero perossisomi, diminuzione superossido dismutasi</i> → aumento rischio cancerogeno

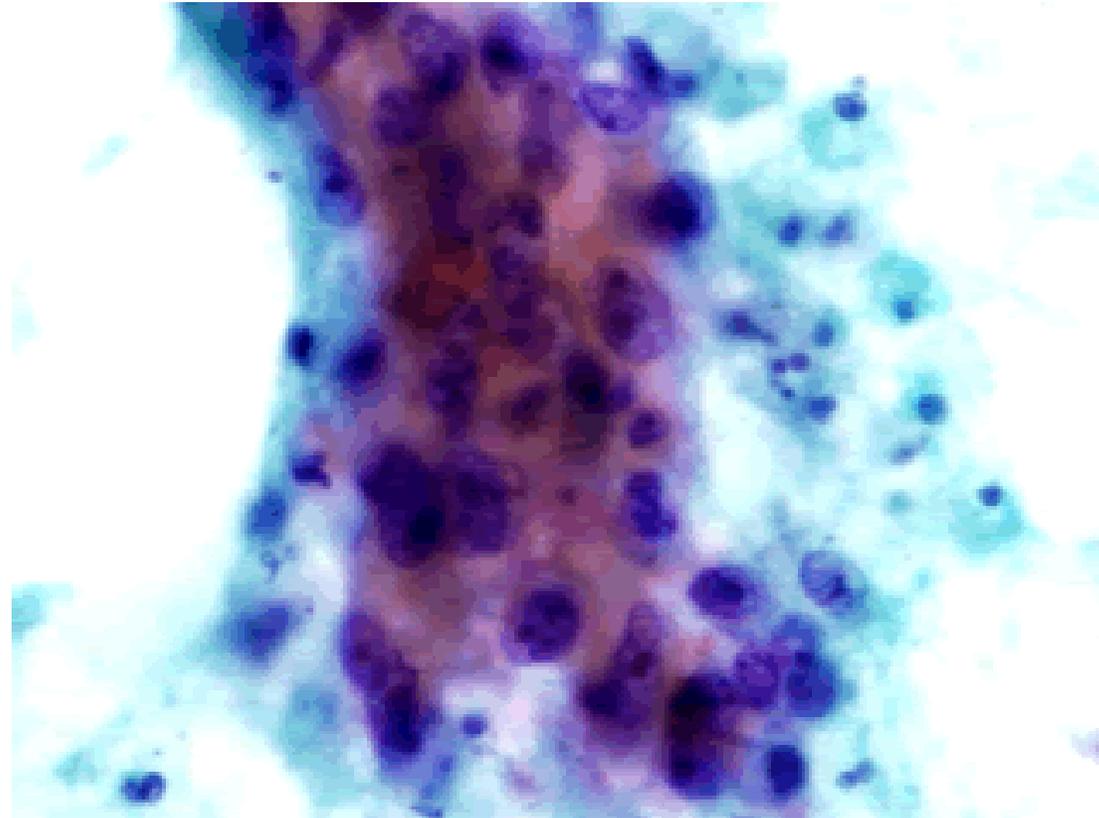
## Agoaspirato mediante ago sottile (Fine Needle Aspiration - FNA)



Le linee guida Europee per la refertazione citologica degli agoaspirati mammari prevedono cinque categorie diagnostiche

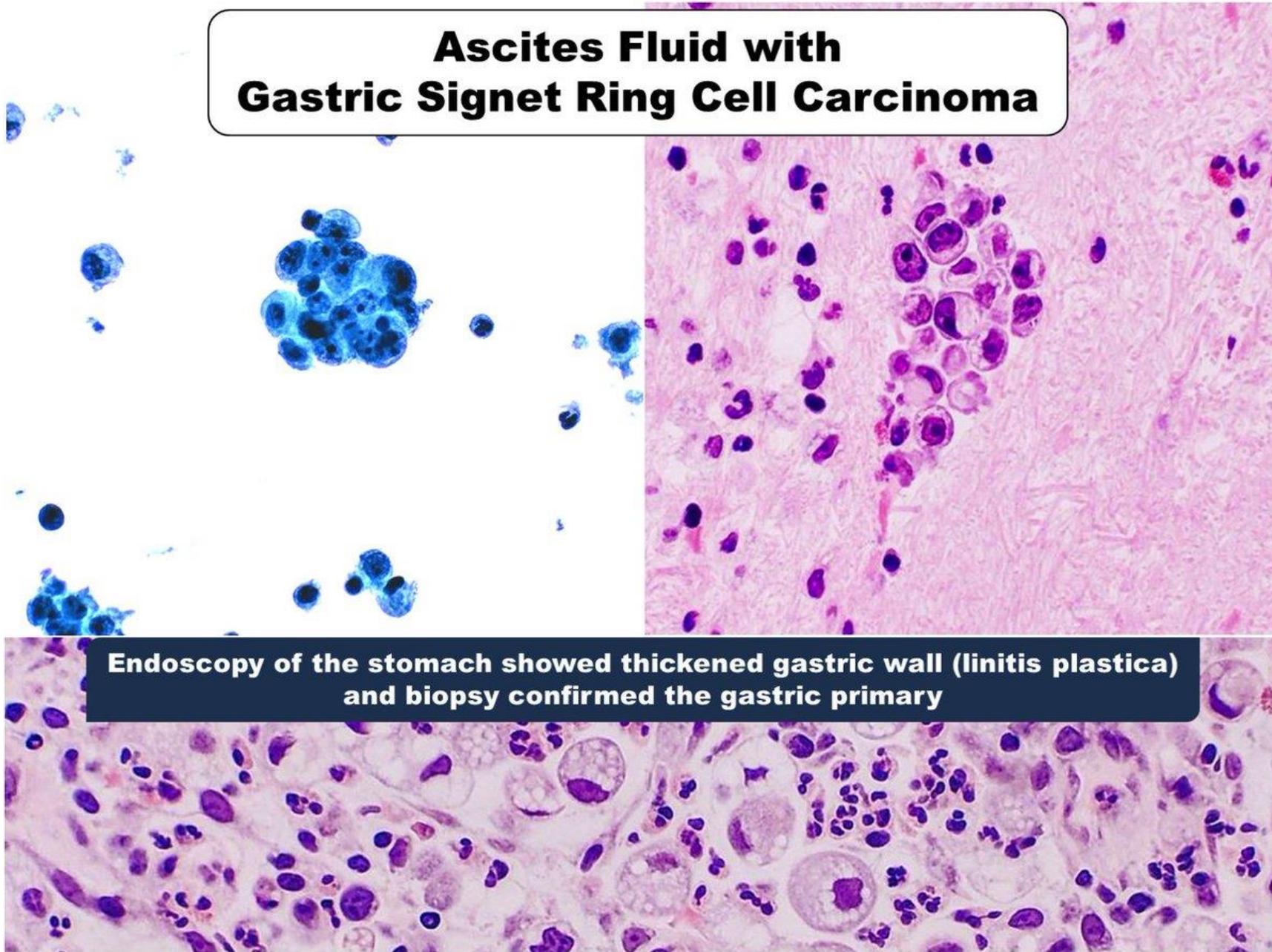
### Le conclusioni diagnostiche vengono codificate in cinque classi

- C1:** Inadeguato per un giudizio diagnostico (riportandone le cause ad es.: materiale alterato da intempestiva fissazione).
- C2:** Benigno / negativo per cellule tumorali (specificando se possibile una diagnosi di natura ad es. fibroadenoma).
- C3:** Citologia "atipica" ma probabilmente benigna. Il 20% dei casi operati risulta essere un carcinoma in genere di tipo tubulare
- C4:** Forte sospetto di malignità (la diagnosi non può essere formulata con certezza per scarsità di cellule neoplastiche o per minima atipia; l'80% dei casi operati è positivo).
- C5:** Presenza di cellule tumorali maligne da carcinoma. Il tasso di falsi positivi deve essere inferiore all'1%.



**Figure 2b:** Cancer cells had irregular and thickened nuclear membrane. The chromatin was remarkably hyperchromatic, and coarsely granular (Papanicolaou stain,  $\times 400$ ).

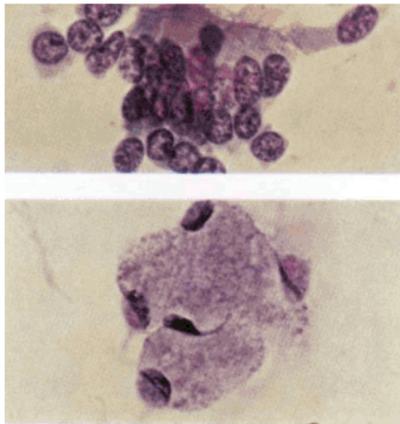
## **Ascites Fluid with Gastric Signet Ring Cell Carcinoma**



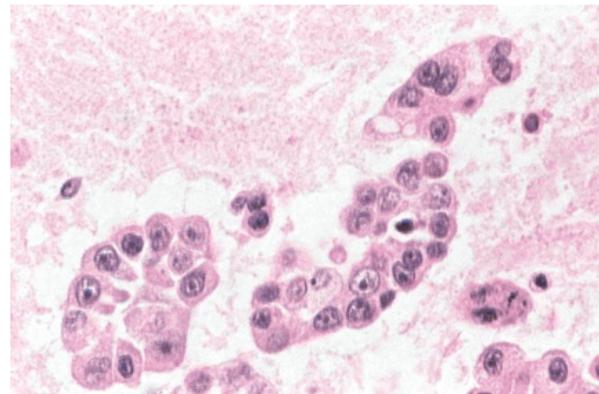
**Endoscopy of the stomach showed thickened gastric wall (linitis plastica)  
and biopsy confirmed the gastric primary**

**Nell'esame citologico la diagnosi si basa esclusivamente sulle caratteristiche morfologiche della cellula (citoplasma - nucleo) ed eventualmente sul pattern di aggregazione delle cellule.**

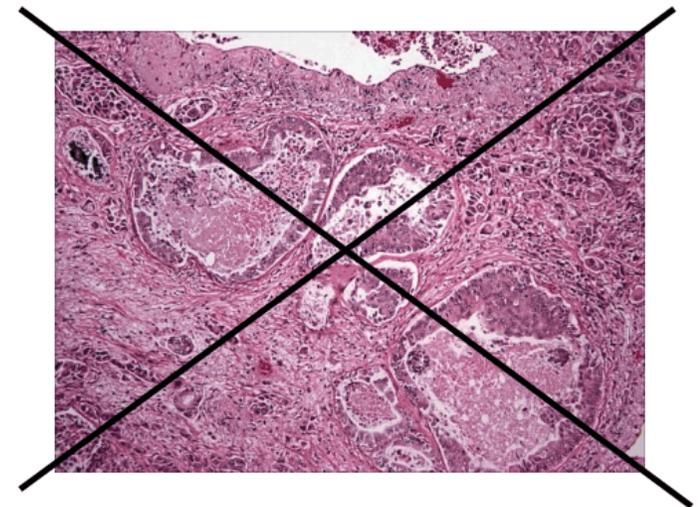
**Manca completamente il dato architetturale.**



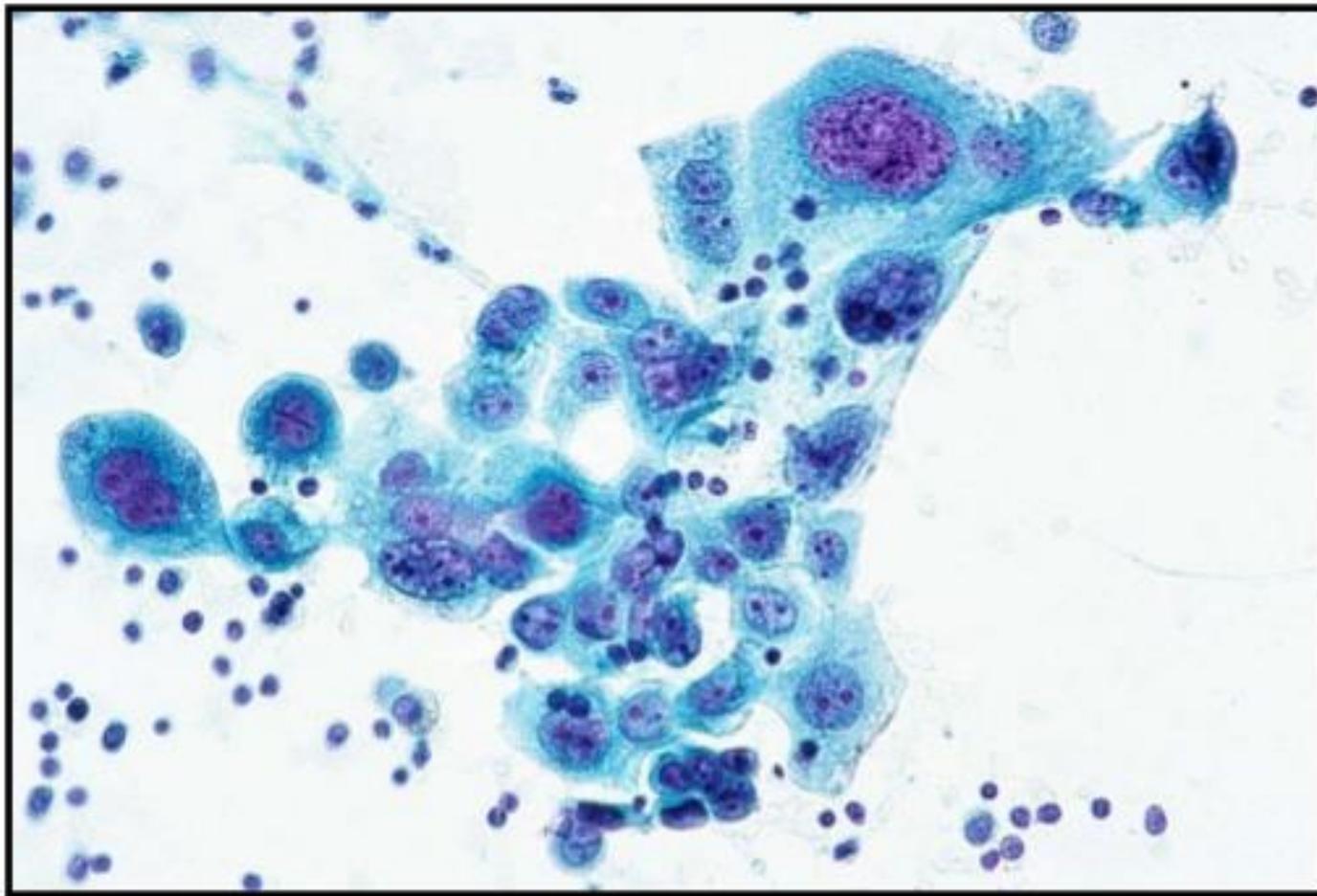
**Broncolavaggio normale**



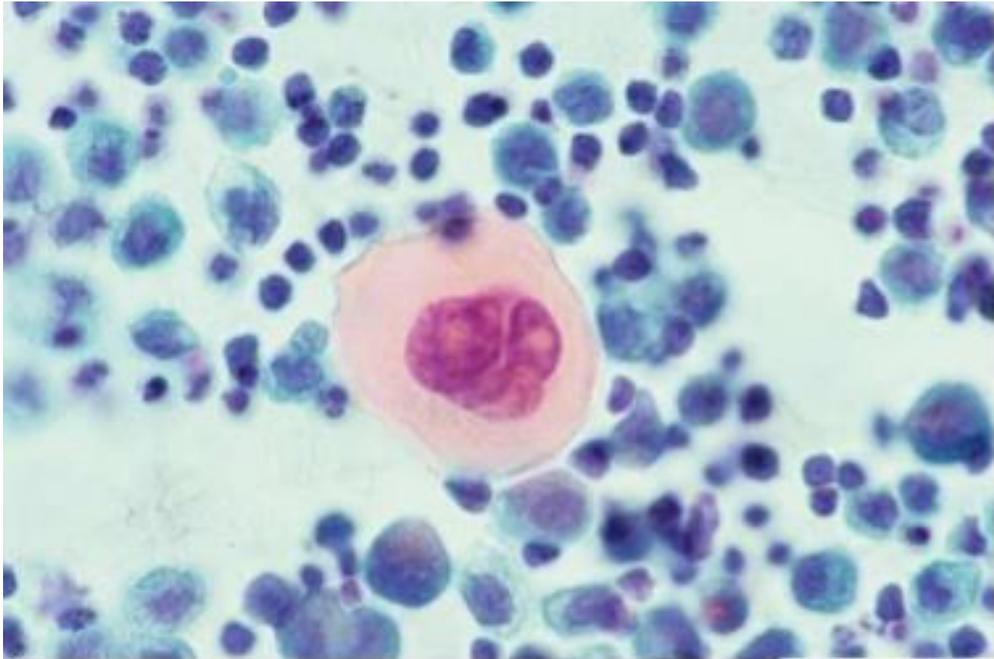
**Espettorato positivo per Adk**



**Adenocarcinoma su campione operatorio**



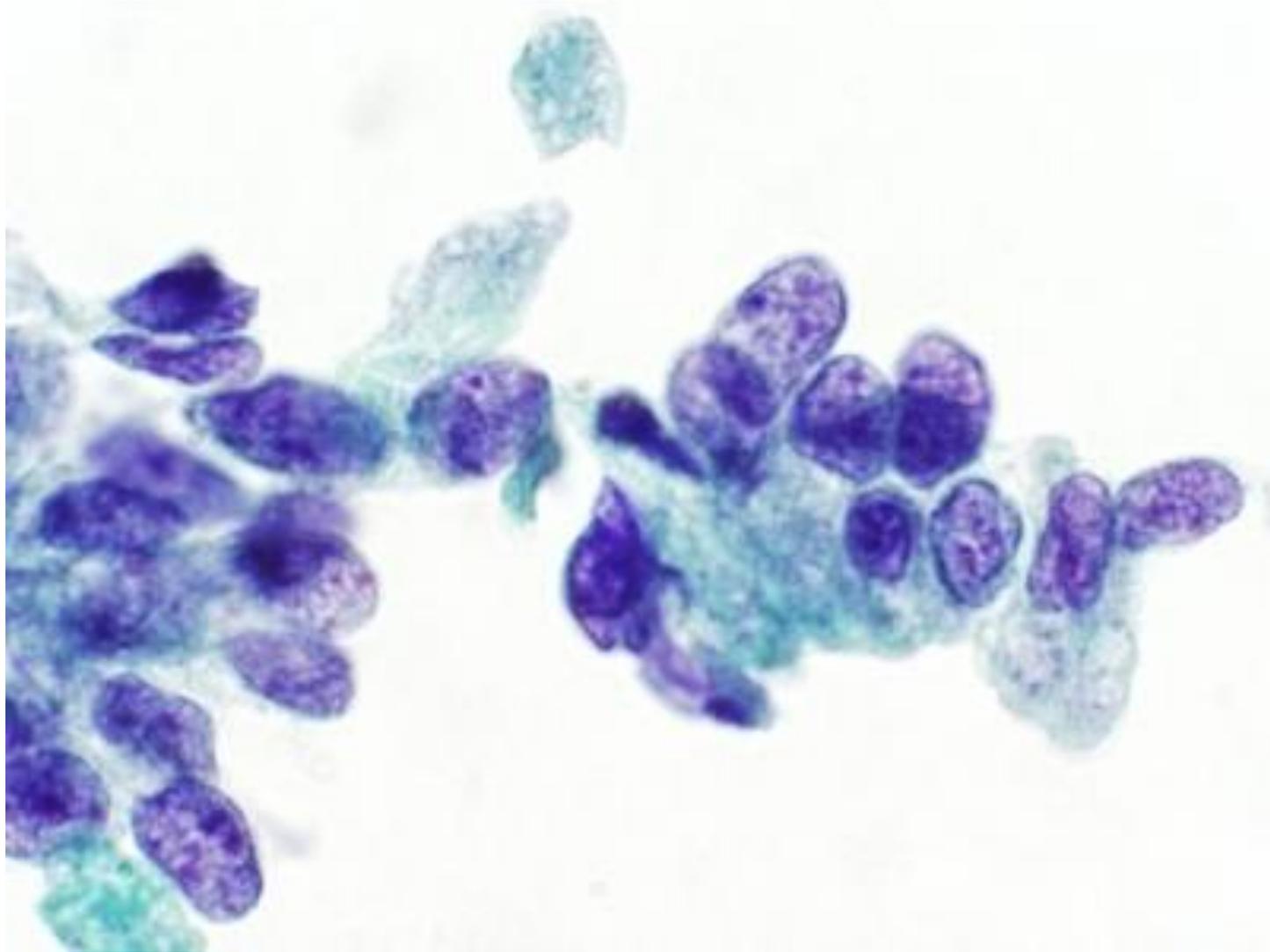
**Smear of pleural effusion depicting a fragment of nonkeratinizing squamous cell carcinoma of bronchus. Unlike a cluster of mesothelial or adenocarcinoma cells, this cluster of cells has a loose, angulated and “untidy” appearance (Papanicolaou × MP).**



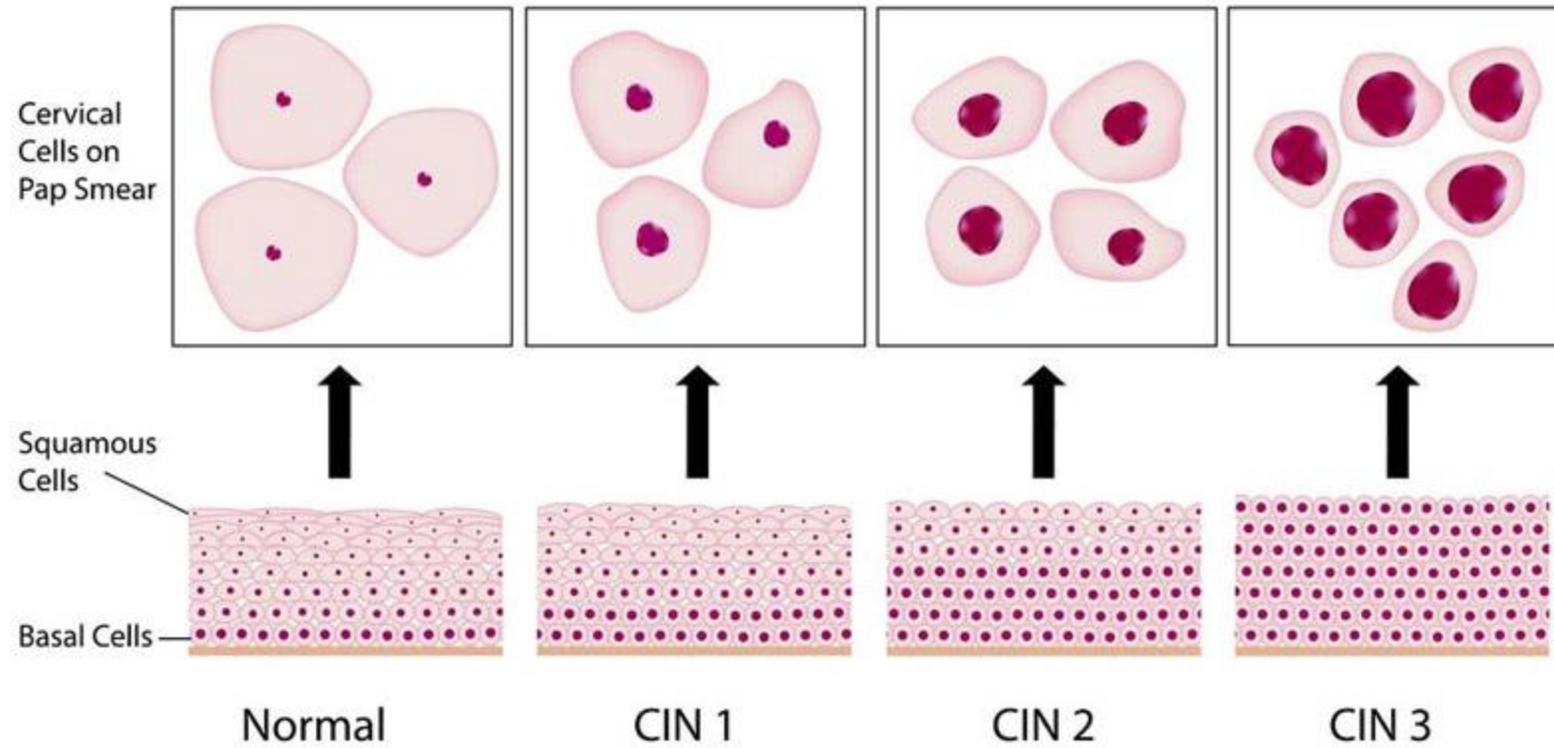
Smear of pleural fluid containing a metastatic **keratinizing cell of laryngeal squamous cell carcinoma**

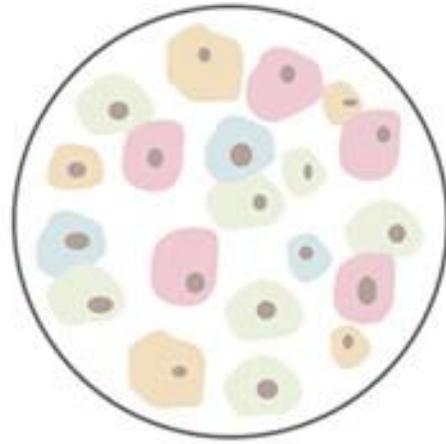
**Delicate concentric lines are visible in the cytoplasm of the larger cell; such lines are evidence of squamoid differentiation (Papanicolaou x OL).**



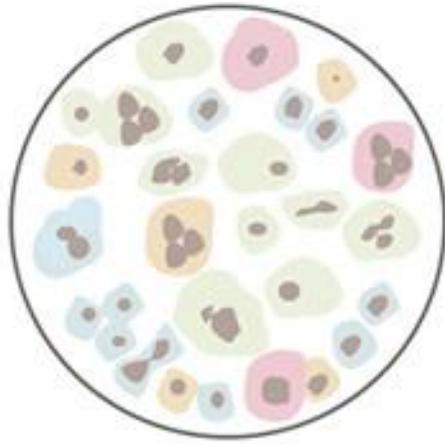


# Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)



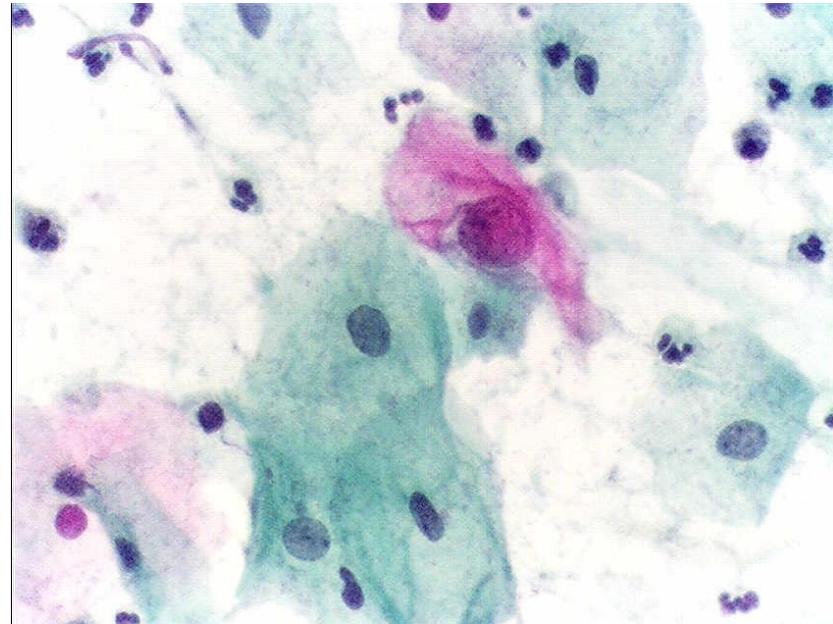
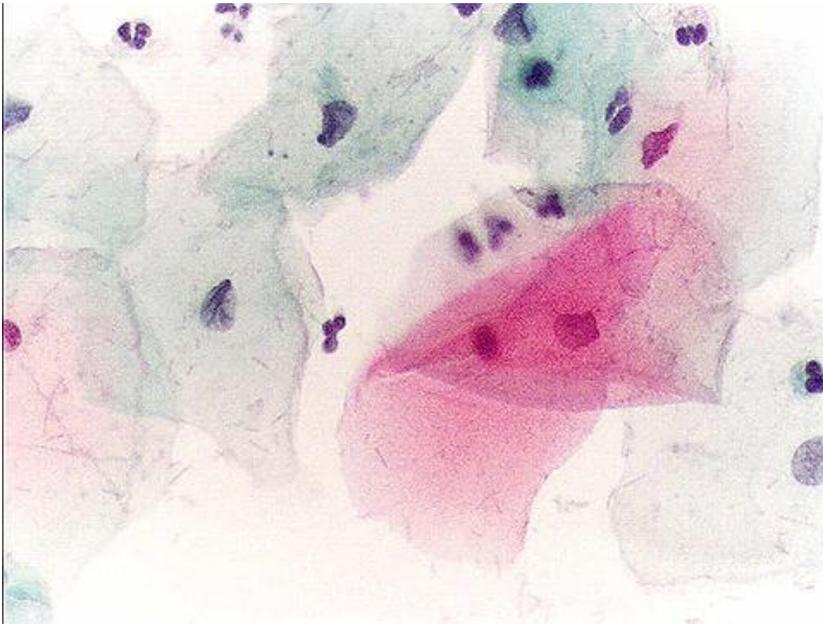


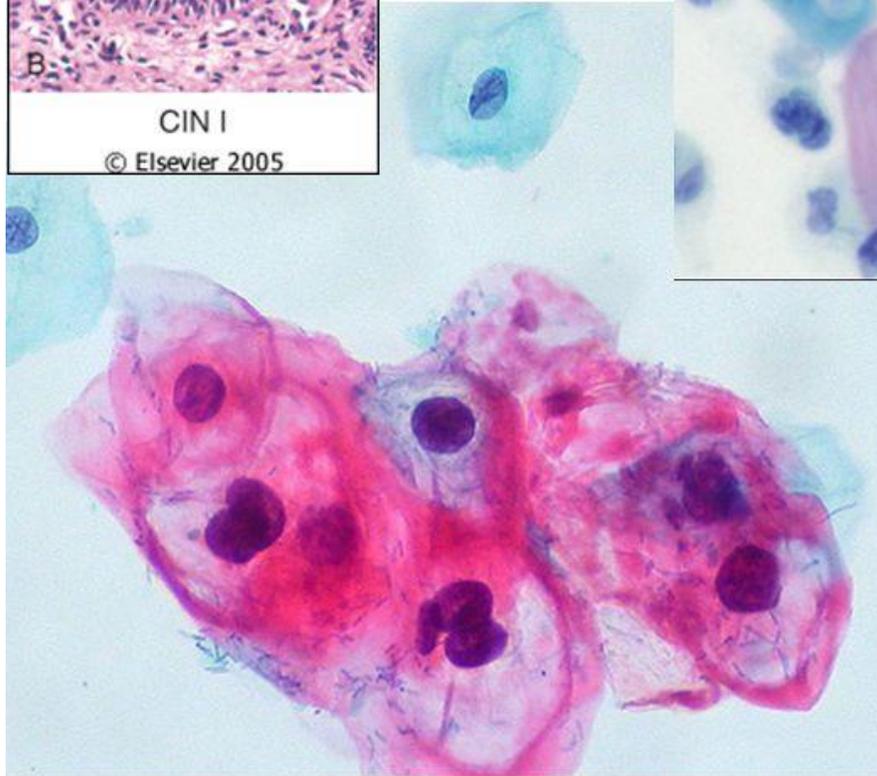
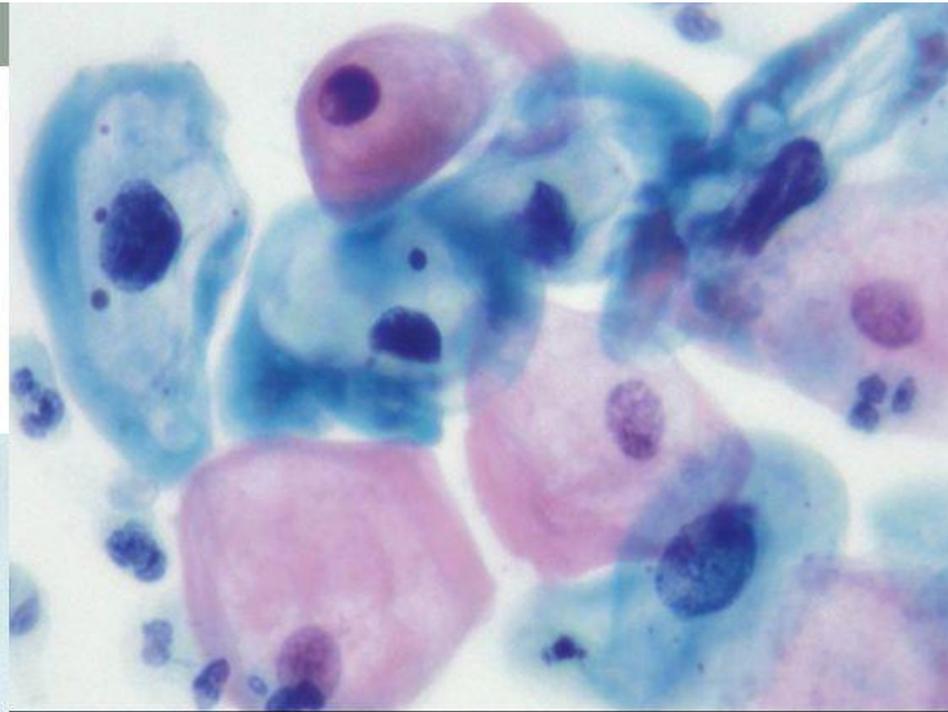
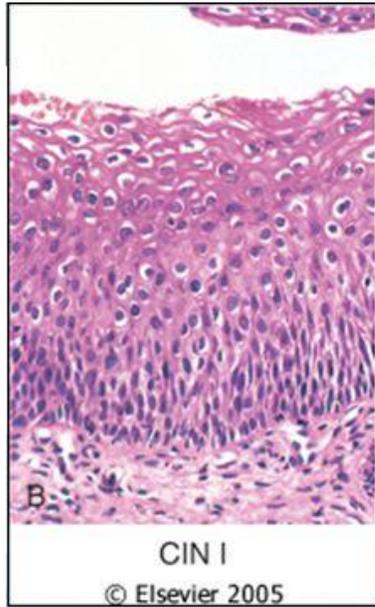
Normal Cells



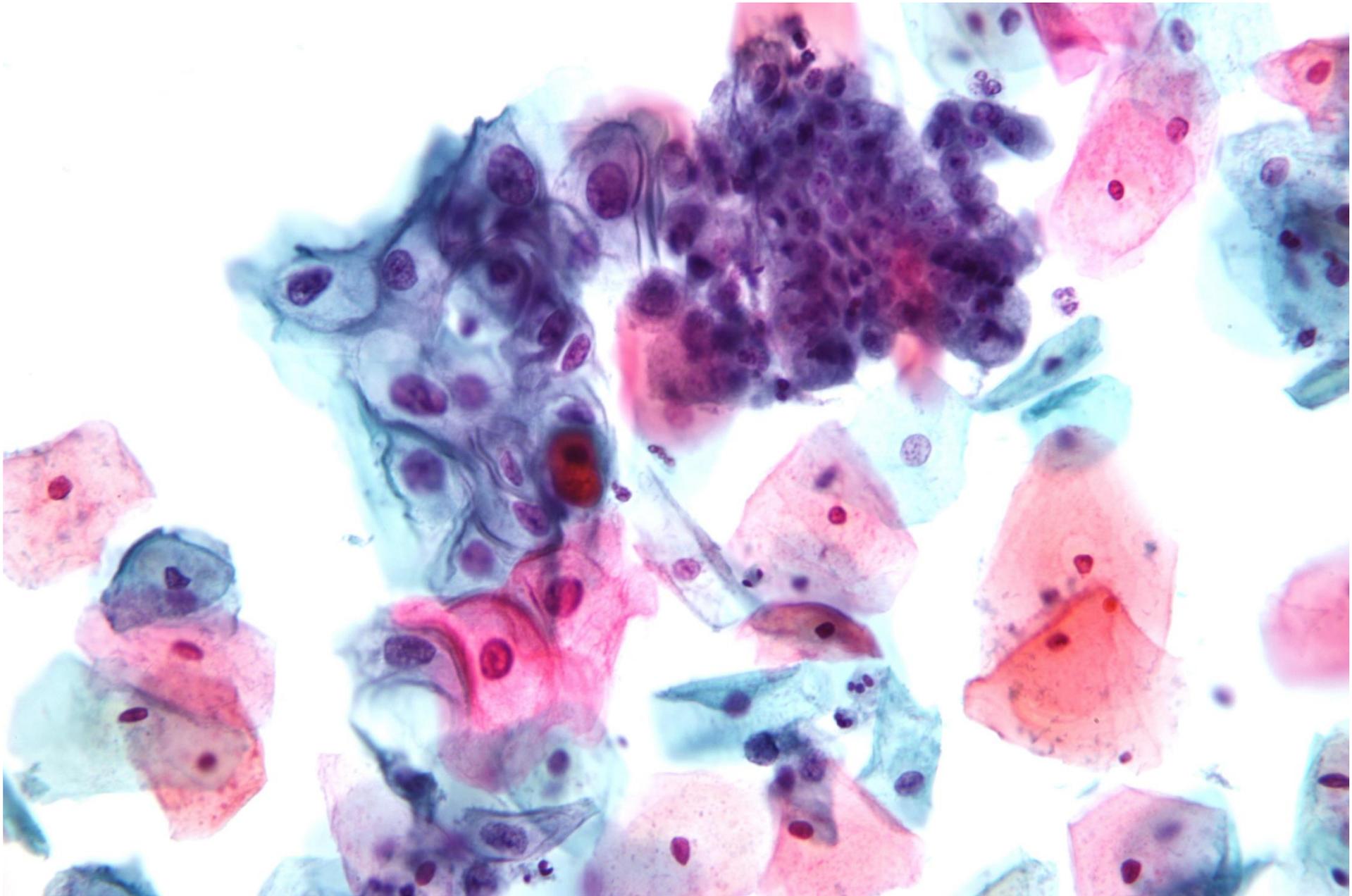
Abnormal Cells

© 2008 Ramin Mirhashemi, MD, [www.gynla.com](http://www.gynla.com)



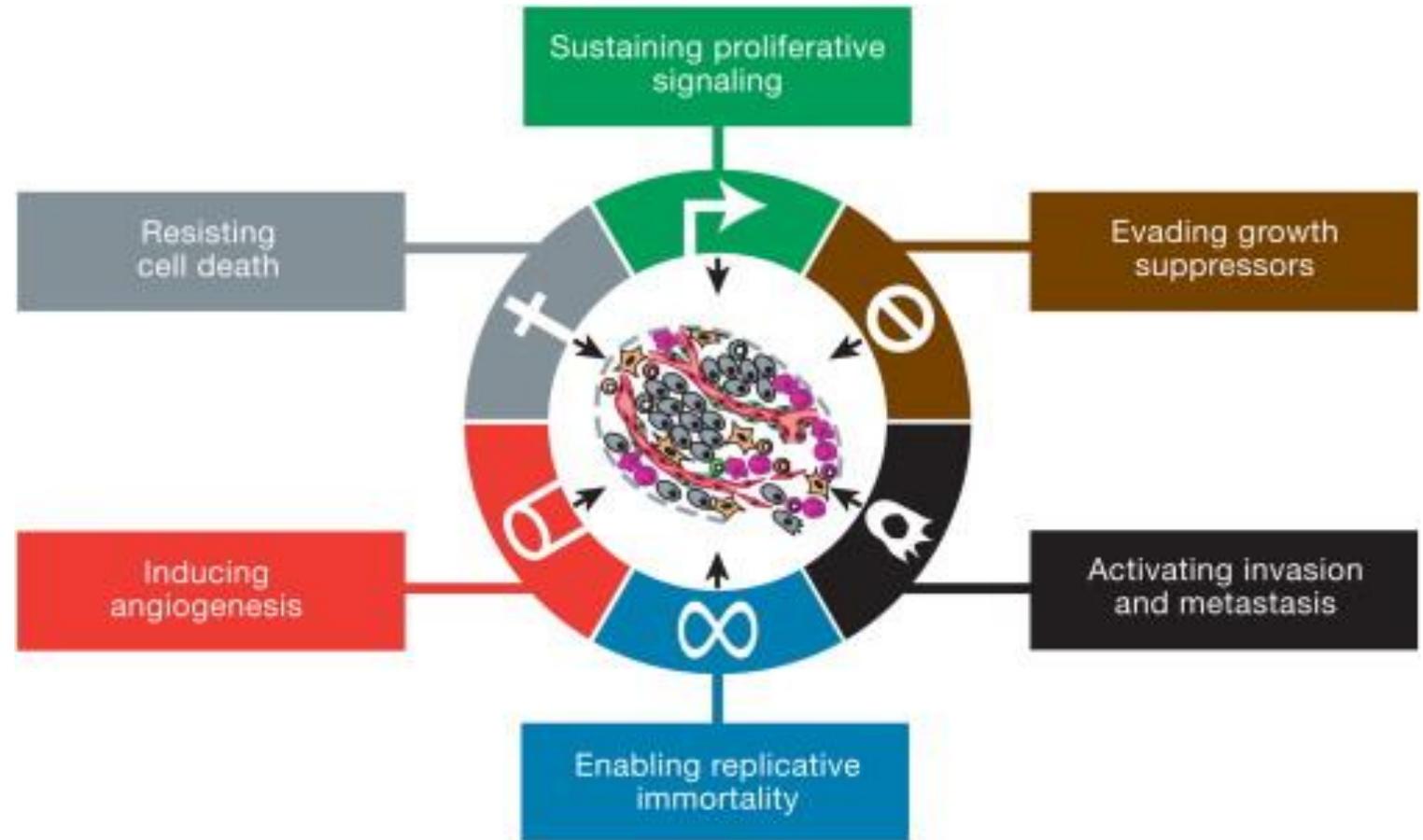


**Low grade SIL = CIN I**



# CARATTERI DELLE NEOPLASIE

1. Crescita in assenza di segnali di attivazione
2. Inibizione da contatto
3. Inibizione dei meccanismi di auto-distruzione cellulare
4. Induzione dell'angiogenesi
5. Immortalità
6. Invasività di tessuti limitrofi
7. Diffusione ad organi distanti



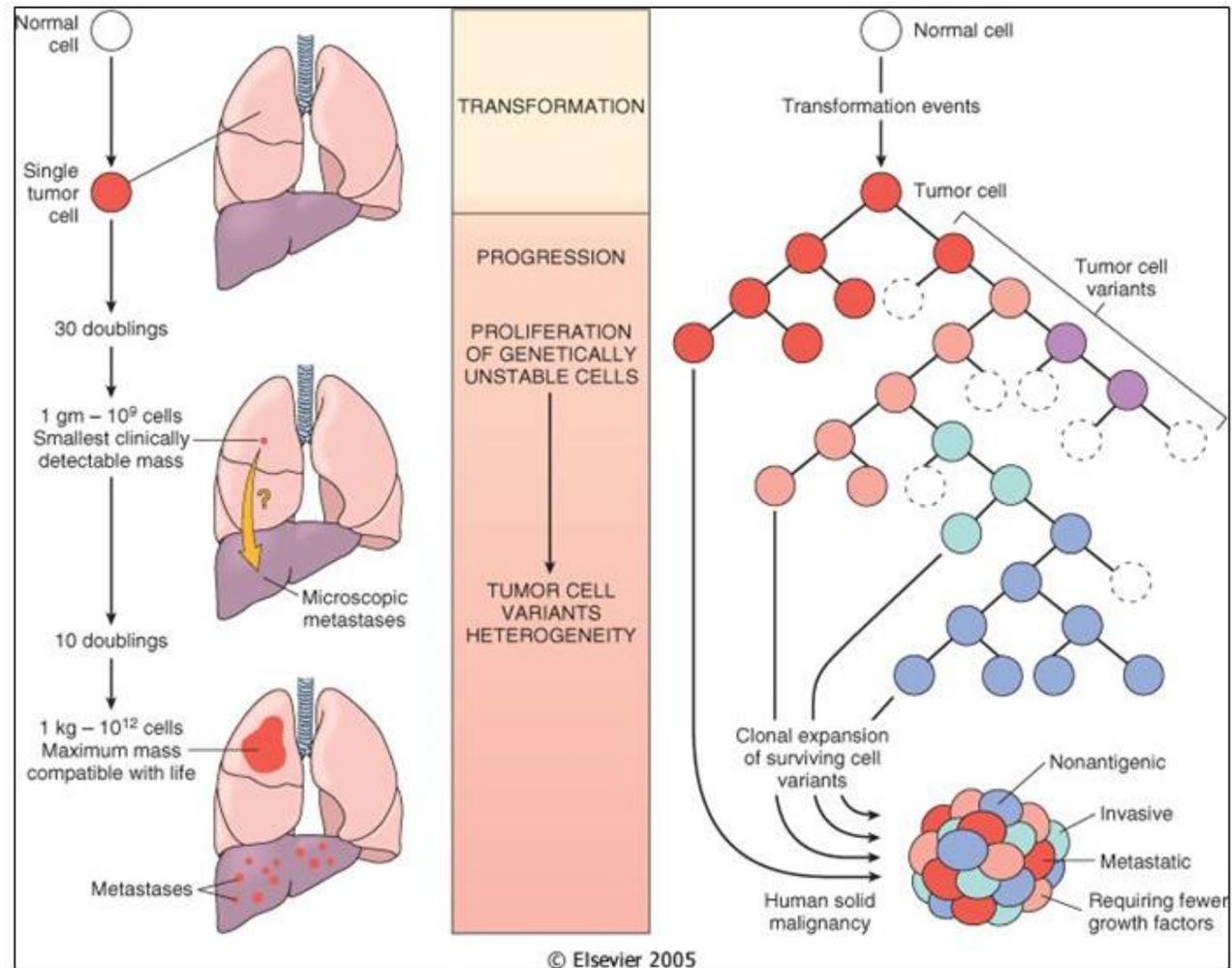


Figure 7-12 Biologia della crescita tumorale. Il pannello a sinistra illustra lo sviluppo preclinico di un tumore. E' evidente che quando viene rilevato il tumore questo ha già svolto numerosi cicli di raddoppiamento cellulare. Il pannello a destra illustra l'evoluzione clonale dei tumori e la generazione dell'eterogeneità delle cellule tumorali. Nuovi sottocloni hanno origine dai discendenti della cellula che ha avuto la trasformazione iniziale e con il procedere della massa tumorale questa si viene ad arricchire di varianti che hanno maggiori capacità di evadere le difese dell'ospite ed invadere altri tessuti.

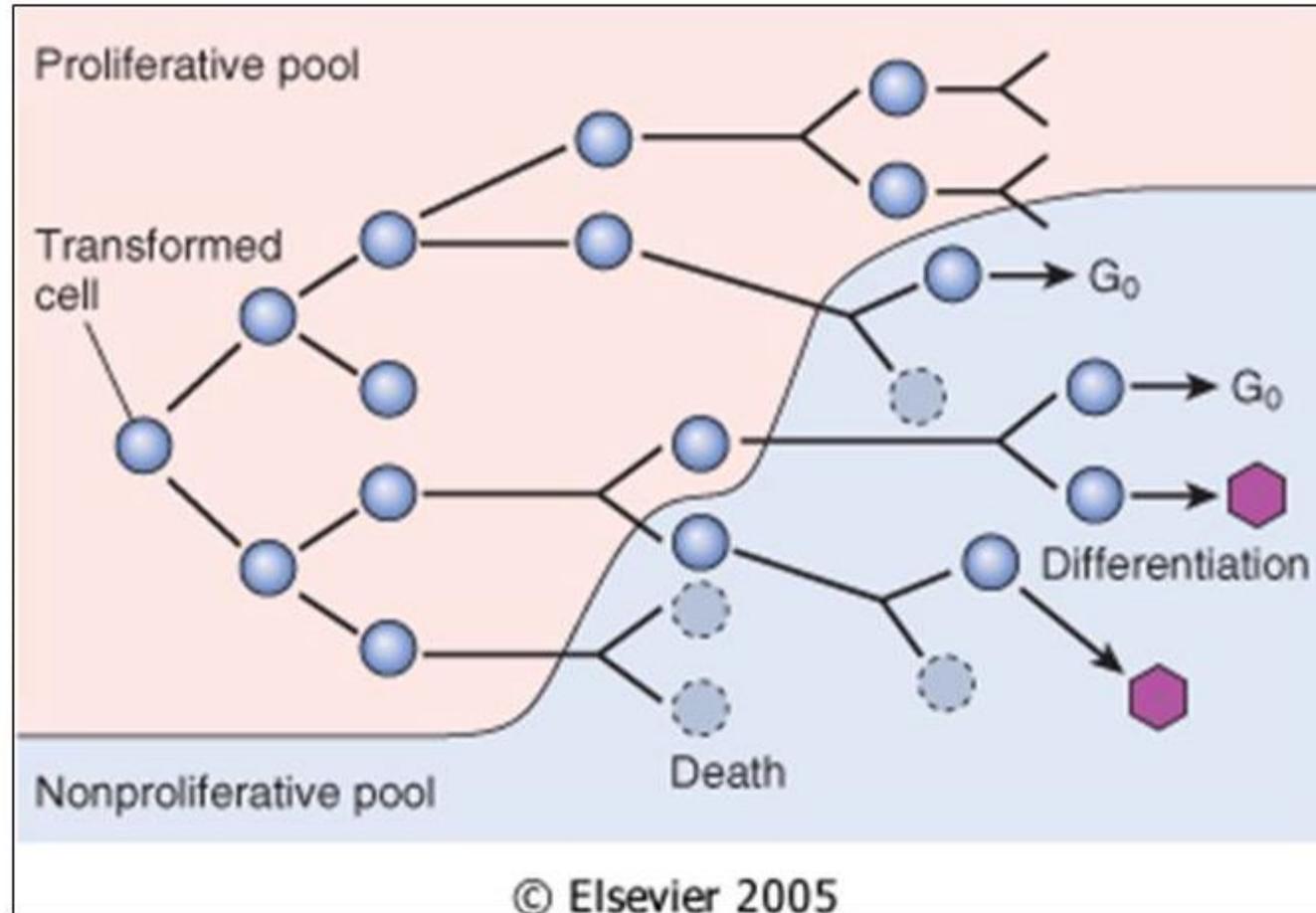


Figura 7-13 Rappresentazione schematica della crescita tumorale. Come la popolazione di cellule si espande, una percentuale progressivamente maggiore di cellule tumorali lascia l'area replicativa per giungere a G<sub>0</sub> (crescita 0), differenziazione cellulare e morte cellulare.

**CRESCITA NEOPLASTICA ESPONENZIALE**

*carcinoma in situ*



**AUMENTO DELLE DIMENSIONI**

(tumori solidi)



**AUMENTO NECESSITA' DI OSSIGENO**

**NO MAGGIOR APPORTO NUTRIENTI**



**RALLENTAMENTO DELLA CRESCITA PER ASSENZA DI VASCOLARIZZAZIONE**



**SELEZIONE DI NUOVE VARIANTI**



**ACCENSIONE "NUOVI  
GENI"**

es. fattori  
angiogenetici



**NEOVASCOLARIZZAZIONE**



**CAPACITA' DI  
SFUGGIRE AL SISTEMA  
IMMUNITARIO (es.  
MHC)**



**MINORE NECESSITA'  
NUTRIENTI**



**MINORE NECESSITA'  
OSSIGENO**



**CAPACITA' METASTATICA**

## NEOVASCULARIZZAZIONE DEL TUMORE: FATTORI ANGIOGENICI TUMORALI

*ANGIOGENESI o NEOVASCULARIZZAZIONE* → formazione di nuovi *capillari*

### SVILUPPO DEL TUMORE

**FASE AVASCOLARE:** nutrizione e fornitura di ossigeno solo per *diffusione*  
(agglomerato di cellule 1 mm)



**CARCINOMA *in situ*:** diametro 1 mm, *assenza vasi*



**MLTIPLICAZIONE INCONTROLLATA:** morte alcune cellule neoplastiche



**TUMORE INVASIVO:** aumento numero cellule



**SUPERAMENTO MEMBRANA BASALE**



**DISGREGAZIONE LITICA COSTITUENTI DEL DERMA**



**INFILTRAZIONE PARETE CAPILLARI E VASI LINFATICI**

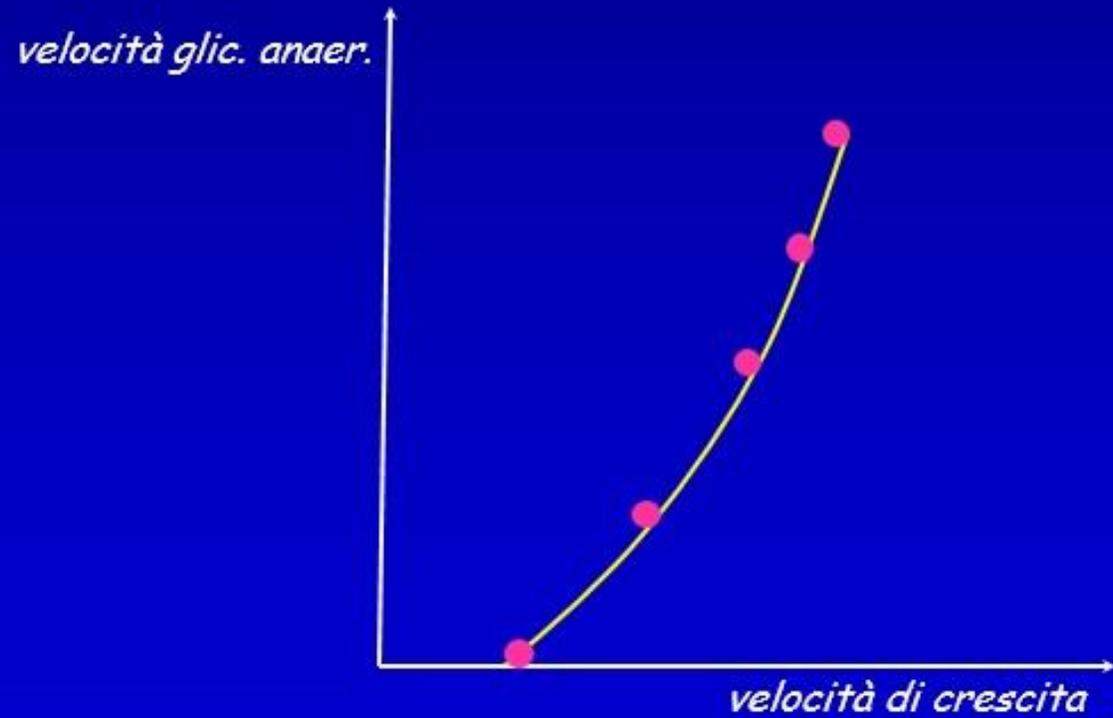


eventuale **METASTATIZZAZIONE**



TUMORE CLINICAMENTE RILEVABILE:  $10^9$  cellule  $\rightarrow$  circa 1 gr

TUMORE  $\rightarrow$  alterazione del *metabolismo glucidico*  $\rightarrow$  aumenta la *glicolisi anaerobia*



# LE METASTASI

**METASTASI:** *autotrapianto spontaneo di cellule neoplastiche* che si distaccano dal tumore raggiungendo con varie modalità uno o più siti diversi → nuove formazioni

## **METASTATIZZAZIONE**

(malignità del tumore): correlazione tra *capacità metastatica* e *mortalità* dei pazienti

Controllo delle metastasi → difficile e drammatico

Diagnosi tumore maligno → ci sono già metastasi e micrometastasi clinicamente silenti

*Nella popolazione neoplastica tutte le cellule sono tumorigene ma solo alcune sono metastatiche*

## MODALITA' DI DIFFUSIONE METASTATICA

Percorsi diversi

- 
- a) per CONTIGUITA'
  - b) per VIA CELOMATICA (*cavità sierose*)
  - c) per VIA LINFATICA
  - d) per VIA EMATICA
  - e) per VIA CANALICOLARE (*ghiandole*)

a) per CONTIGUITA'

Invasione di organo anatomicamente limitrofo a quello del tumore primitivo. A volte “per innesto” o “iatrogenica” se il trasporto avviene accidentalmente nel corso di un intervento operatorio → comparsa del tumore nella zona della cicatrice o in zone attigue.

b) per VIA CELOMATICA (cavità sierose)

Nelle cavità sierose dell'organismo, interessamento pleura, peritoneo e indirettamente pericardio.

c) per VIA LINFATICA

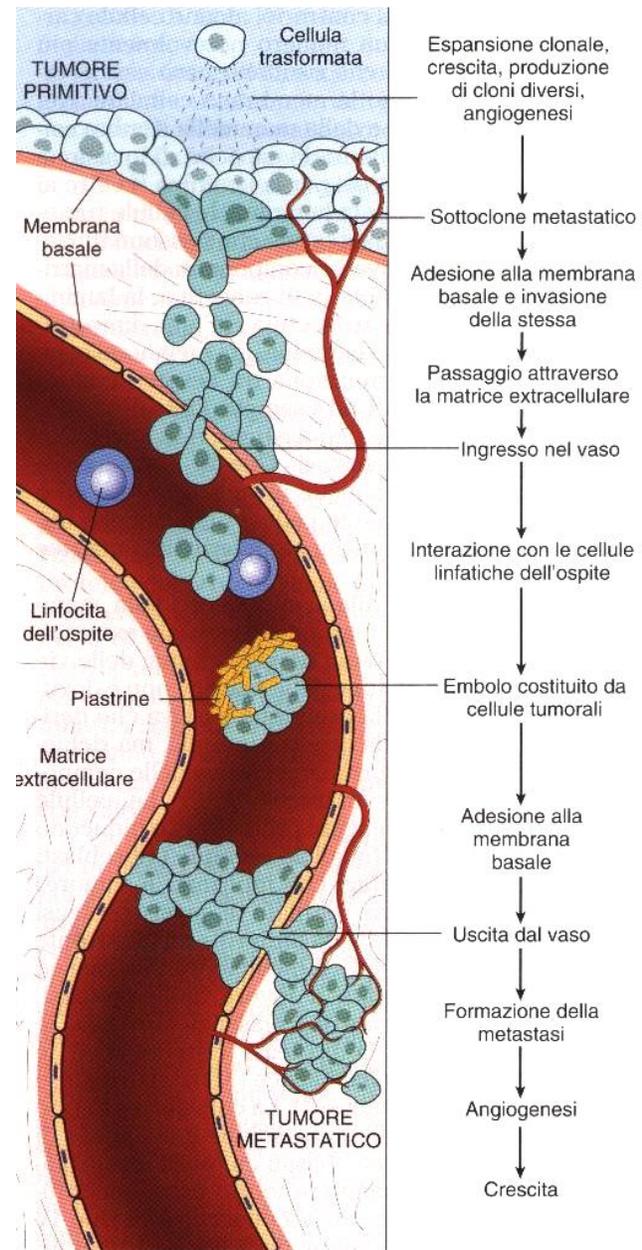
E' la via più frequentemente seguita per la diffusione metastatica dei tumori epiteliali. Cellule che aderiscono alla superficie del vaso, che proliferano e penetrano nei vasi linfatici → occlusioni, diffusione ai linfonodi, micrometastasi nei vasellini dei linfonodi.

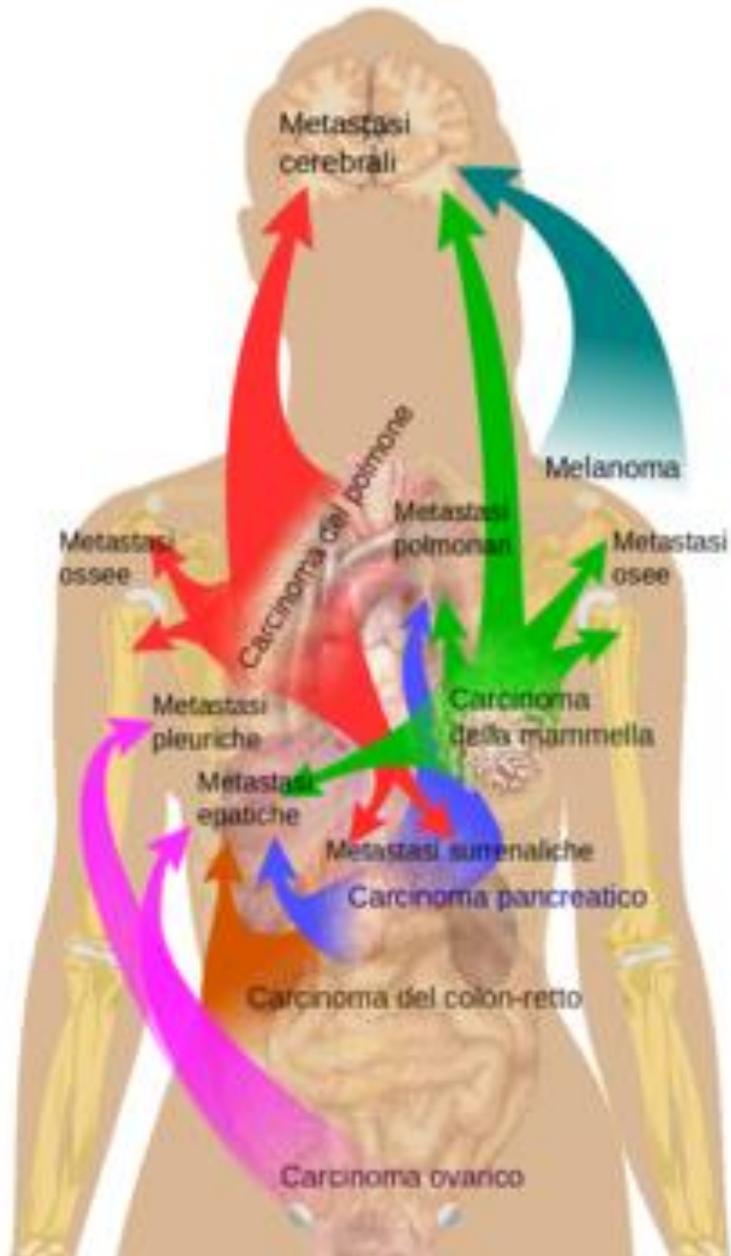
d) per VIA EMATICA

Nel sangue circolante, enzimi proteolitici, collagenolitici elab. dalle cellule tumorali → superamento parete capillare. Formazione di *trombi* (aggregati di fibrina e piastrine) → protezione cellule tumorali dall'attacco del S. I.

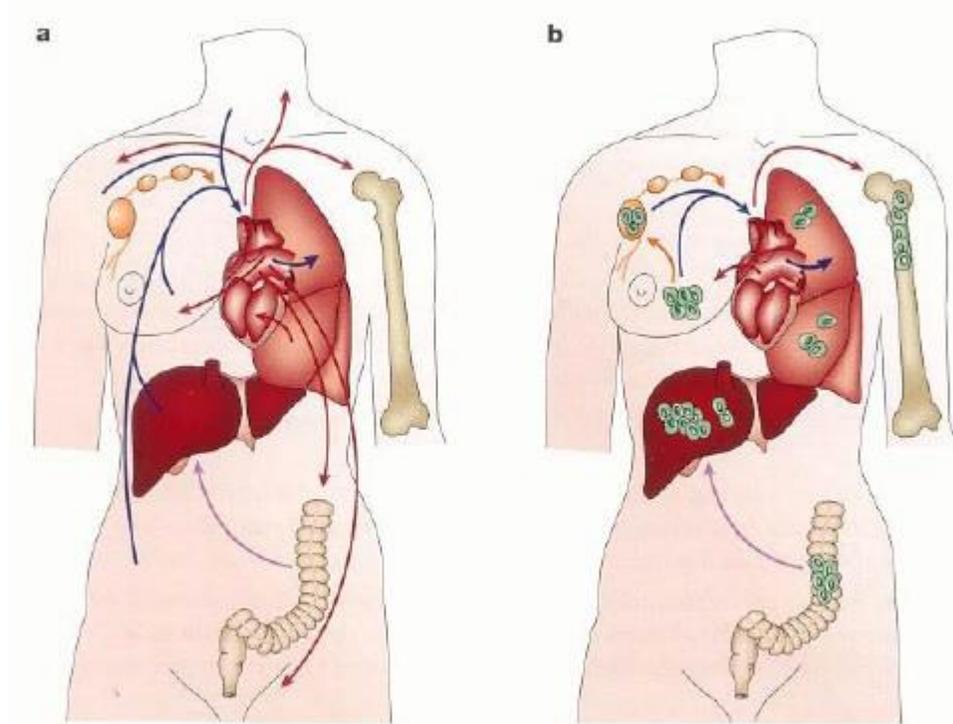
e) per VIA CANALICOLARE (ghiandole)

Dotto escretore di una ghiandola esocrina nella quale ha sede il tumore primario. Le cellule raggiungono organo in cui il dotto sbocca. Adenocarcinoma pelvi renali → uretere → metastasi nella vescica.





Sistema circolatorio (a), e vie di diffusione linfatica ed ematogena (b)



Via linfatica= carcinomi (origine epiteliale)

Via ematogena= sarcomi (origine connettivale)