

Processo di cancerogenesi

Processo progressivo a tappe multiple nel quale si riconoscono 3 fasi:

- 1. Iniziazione:** agenti cancerogeni **chimici, fisici** o **virali** o **condizioni genetiche ereditarie**, responsabili della comparsa di una o più mutazioni trasformanti
- 2. Promozione:** agenti che stimolano la **proliferazione della cellula trasformata** portando alla trasmissione del genotipo trasformato alle cellule figlie e all'accumulo di ulteriori mutazioni
- 3. Progressione:** **acquisizione di nuove mutazioni e comparsa di diversi fenotipi** con caratteristiche di aggressività, invasività, ridotta immunogenicità, capacità di formare metastasi

Cancerogenesi chimica

Studi sperimentali hanno evidenziato come l'induzione del cancro mediante cancerogeni chimici possa essere divisa in due stadi:

- A. Iniziazione = insorgenza di mutazioni**
- B. Promozione = stimolo alla proliferazione**

Agenti iniziati

- Specie elettrofile che reagiscono con composti cellulari nucleofili quali DNA → formazione di legami covalenti che alterano la struttura della molecola
- Si dividono in:
 - agenti con **azione diretta**, elettrofili che **non richiedono trasformazione chimica**
 - agenti con **azione indiretta** che **richiedono una attivazione metabolica in vivo** per dare origine a composti elettrofili con capacità trasformante.

Agenti promoventi

- È necessario che le cellule trasformate dall'agente iniziante subiscano almeno un ciclo replicativo affinché la mutazione divenga permanente.
- **Gli agenti promoventi** sono esteri del forbolo, fenoli, ormoni e farmaci, che promuovono la cancerogenesi **inducendo proliferazione cellulare**
- **Si genera un clone di cellule iniziate che viene spinto a proliferare e può andare incontro ad ulteriori mutazioni sviluppando un tumore maligno**

Cancerogenesi da radiazioni

Radiazioni UV di origine solare

- UVC: filtrati dallo strato di ozono
 - UVB: i principali responsabili dei tumori cutanei
 - UVA: cancerogeni per gli animali e per l'uomo
- **aumento del carcinoma a cellule squamose, del carcinoma a cellule basali (basalioma) e del melanoma della cute**
- Le radiazioni UV provocano formazione di **dimeri di pirimidina nel DNA**;
 - se non vengono riparati in tempo → errori di trascrizione sempre più grandi trasmessi alla progenie cellulare
 - **La mutazione a carico di un proto-oncogene o di un oncosoppressore può avviare lo sviluppo di un tumore**
 - Rischio dipende da intensità dell'esposizione ai raggi solari e quantità di melanina presente nella pelle che assorbendo i raggi solari svolge un'azione protettiva

Cancerogenesi da radiazioni

Radiazioni ionizzanti

Radiazioni di fondo della crosta terrestre, centrali nucleari, radioterapia dei tumori, tecniche diagnostiche

Agenti mutageni (delezioni, inversioni, traslocazioni)

responsabili di:

- tumori cutanei nei radiologi
- tumori polmonari nei minatori che estraevano materiale radioattivo
- leucemie nei bambini esposti a raggi X durante la gestazione
- leucemie e tumori tiroidei in conseguenza di irradiazione terapeutica
- leucemie ed altri tumori in seguito all'esplosione di bombe atomiche e incidenti a centrali nucleari

Cancerogenesi da ROS

I radicali derivati dall'ossigeno (ROS) sono responsabili di danni a diversi componenti cellulari tra i quali il **DNA**.
Le mutazioni indotte nel DNA possono contribuire alla insorgenza di tumori

Cancerogenesi virale

Virus oncogeni a DNA

HPV, EBV, HBV

- **Il genoma di questi virus si integra stabilmente nel genoma della cellula ospite.**
- **In seguito all'integrazione la sequenza dei geni necessari per la replicazione virale viene interrotta → il virus non è più in grado di completare il suo ciclo replicativo**
- **Alcuni geni virali (precoci) comunque trascritti hanno un ruolo importante nella trasformazione neoplastica**

Papilloma virus (HPV)

- Alcuni tipi inducono **papillomi squamosi benigni** (verruche) nell'uomo, tra cui le verruche genitali (condilomi), con basso potere maligno
- Altri tipi (16 e 18): coinvolti nella **formazione di tumori maligni**, quali il carcinoma squamocellulare della cervice uterina
- DNA di HPV 16 e 18 è stato trovato nell'85% dei carcinomi invasivi della cervice uterina e dei suoi probabili precursori (displasia grave e carcinoma in situ).
- L'integrazione del DNA virale nella cellula ospite provoca l'espressione di **due proteine virali precoci che si legano una a Rb e l'altra a p53 cellulari inibendone la funzione.**
- il virus sembra partecipare così alla genesi del tumore, verosimilmente in cooperazione con altri fattori

Papilloma virus (HPV)

L'infezione persistente con HPV oncògeni (10% dei casi totali) è una condizione necessaria per l'evoluzione a tumore.

Fattori di rischio:

- Età del primo rapporto sessuale prima di 16 anni poiché l'infezione si contrae più facilmente da adolescenti
- Numero di partners
- fumo di sigaretta, infezioni concomitanti tra cui HIV, contraccettivi orali

Il **vaccino** contiene componenti dell'involucro esterno dei tipi 16 e 18. Consiste in 3 dosi da somministrare in 6 mesi per via i.m.

- Ha un'efficacia del 90-100% in donne che non hanno ancora avuto rapporti sessuali
- Viene offerto gratuitamente alle ragazze di 11 anni.
- Il Pap-test rimane comunque necessario per l'identificazione di eventuali alterazioni del collo dell'utero non dipendenti da HPV, oltre che di altri tipi di infezioni.

Virus di Epstein-Barr (EBV)

- Infetta i linfociti B, responsabile della mononucleosi infettiva
- Negli individui immuno-competenti l'infezione viene controllata dal sistema immunitario.
- Negli individui immuno-compromessi all'infezione può seguire l'insorgenza di un linfoma
- Il virus può mantenersi nei linfociti B in una forma latente senza replicarsi e senza provocare la morte della cellula (ciclo di latenza)
- **Alcune proteine virali precoci favoriscono la proliferazione cellulare e impediscono l'apoptosi attivando bcl-2 (inibitore della apoptosi)**
- I linfociti B diventano così immortali → possibilità di propagarsi → acquisizione di nuove mutazioni → neoplasia

Virus di Epstein-Barr (EBV)

- **Linfoma di Burkitt:** Neoplasia dei linfociti B
- Tumore frequente nei bambini di zone, quali Africa Centrale e Nuova Guinea, nelle quali la malaria endemica provoca indebolimento del sistema immunitario → sviluppo di cloni di linfociti B immortalizzati
- forma sporadica in tutto il mondo

- **Linfomi a cellule B negli individui immunosoppressi**
- Frequente in pazienti con AIDS o soggetti sottoposti a terapia immunosoppressiva in seguito a trapianto di organi
- Questi dati confermano l'importanza del sistema immunitario nel controllo dell'infezione da EBV e come il virus latente nei linfociti B possa riattivarsi in caso di immunodeficienza

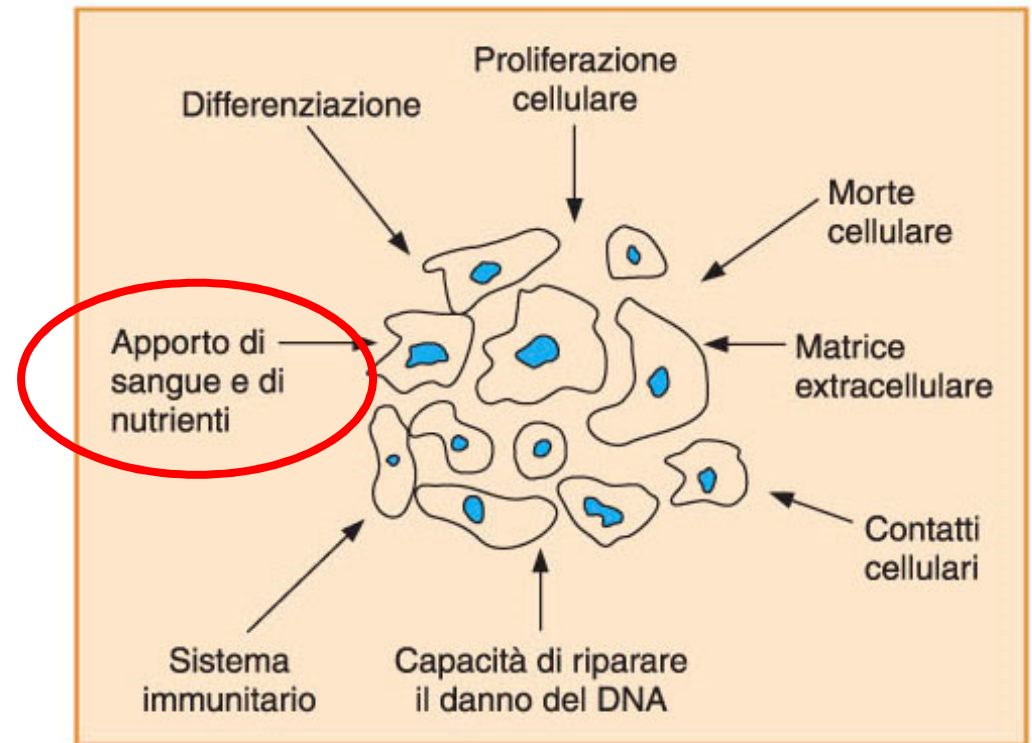
Virus dell'epatite B (HBV)

- Associazione tra infezione da HBV e carcinoma epatocellulare
- HBV è endemico nell'Estremo Oriente e in Africa dove l'incidenza del carcinoma epatocellulare è più elevata
- Nella insorgenza del tumore svolge un ruolo importante l'attività rigenerante delle cellule epatiche (iperplasia rigenerante) in corso di epatite cronica:
- **Inoltre, proteine codificate da HBV provoca l'attivazione di molti oncogeni cellulari con aumento della proliferazione**
- le cellule proliferanti vanno così incontro ad un rischio maggiore di mutazioni che possono essere spontanee o indotte da fattori ambientali.

Biologia della crescita tumorale

La frazione proliferante (n. cellule in proliferazione / n. cellule totali) di un tumore si riduce con l'aumentare della massa tumorale per ridotto apporto nutritivo.

Perciò al momento della diagnosi la frazione proliferante del tumore può essere variabile

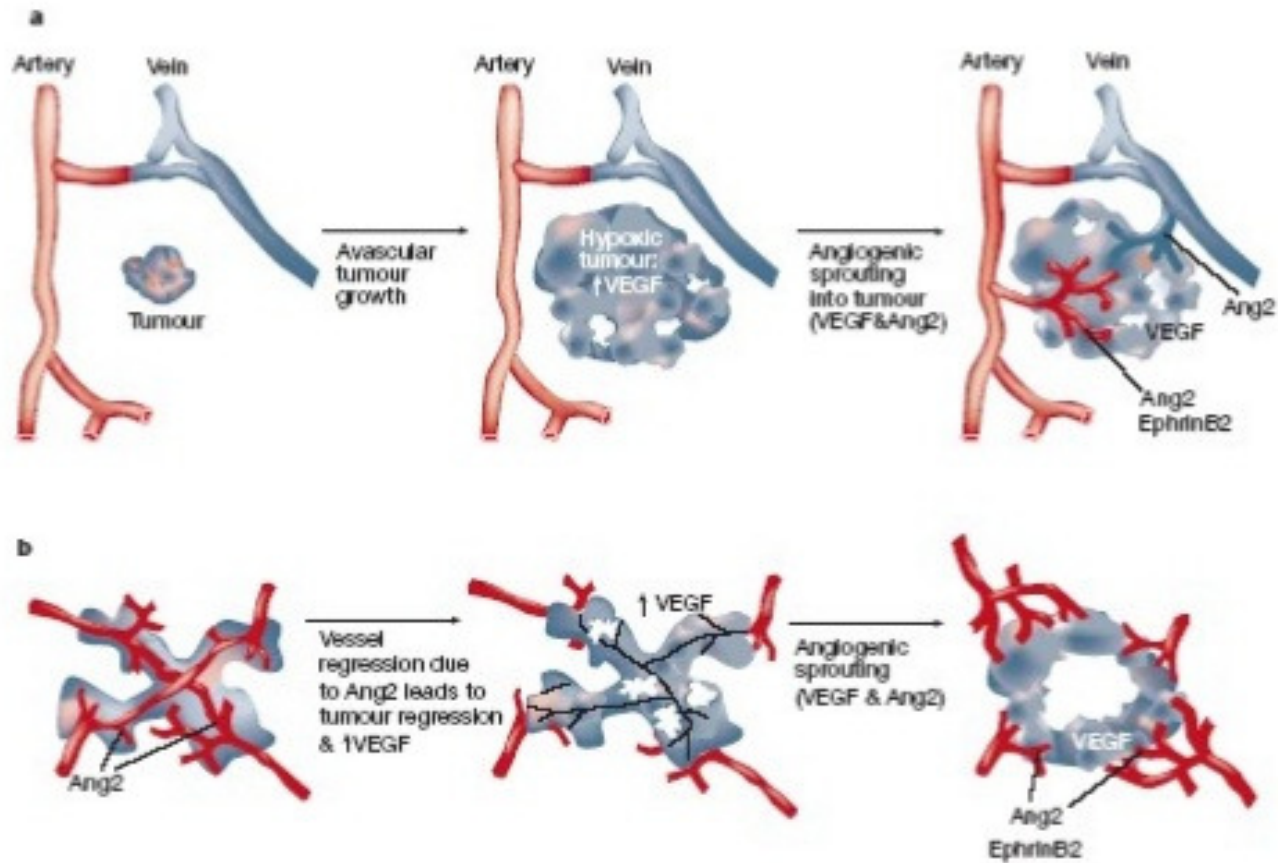


■ Figura 19.2 - Principali fattori che influenzano lo sviluppo neoplastico.

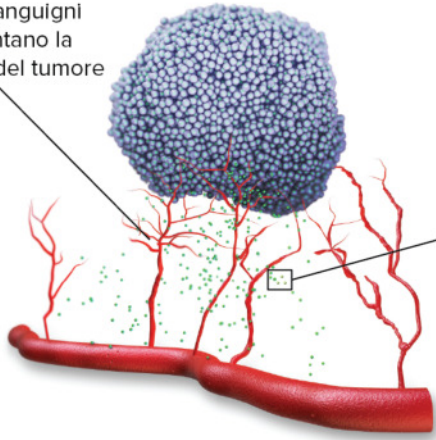
Angiogenesi nei tumori

- La crescita del tumore è dipendente dalla angiogenesi: nuovi vasi vengono formati per nutrire le cellule tumorali in crescita.
- Inoltre, l'angiogenesi fornisce vasi che possono essere utilizzati dalle cellule tumorali per metastatizzare
- I fattori angiogenetici (**VEGF**, FGF) vengono in parte prodotti dalle stesse cellule tumorali quali prodotti di oncogeni, e in parte dai **macrofagi associati al tumore (TAM)**

ANGIOGENESIS IN TUMORS



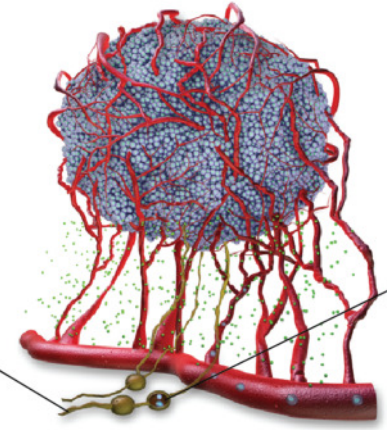
I vasi sanguigni
aumentano la
crescita del tumore



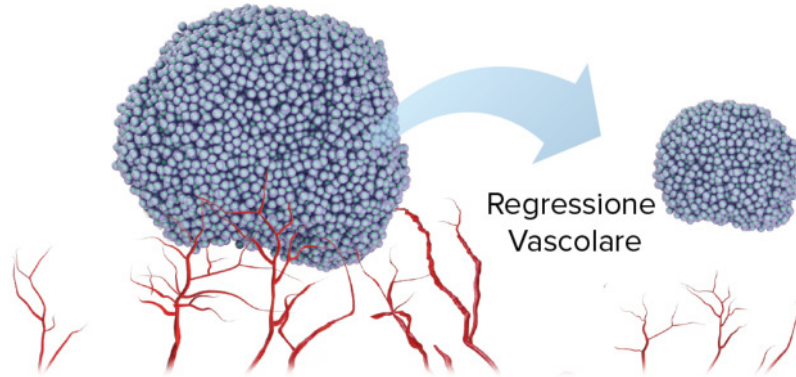
Fattori di Crescita



linfonodi



metastasi



Regressione
Vascolare

Un microambiente infiammatorio sembra potenziare la crescita delle cellule tumorali

Le cellule infiammatorie (es. macrofagi) possono fornire fattori di crescita per le cellule neoplastiche o per la angiogenesi

Farmaci anti-infiammatori nella terapia anti-tumorale

**Aspirin in the Treatment of Cancer:
Reductions in Metastatic Spread and in Mortality: A Systematic
Review and Meta-Analyses of Published Studies
Peter C. Elwood et al.
PLoS ONE 11(4): e0152402. doi:10.1371/journal.pone.0152402**

**Aspirin and Cancer
Paola Patrignani, PHD, Carlo Patrono, MD
JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
VOL . 6 8 , NO. 9 , 2 0 1 6
[http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.
083](http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.083)**

Ultima fase dello sviluppo del tumore: la progressione neoplastica

Le cellule staminali tumorali (CST) e la progressione neoplastica

- Le CST hanno un ruolo nella progressione delle neoplasie
- Le CST rappresentano un bersaglio per la terapia anti-neoplastica.
- Se la terapia non riesce ad eliminare le CST nel tumore primario o nelle metastasi è molto probabile che non riesca ad impedire la comparsa di recidive o metastasi

Le cellule staminali tumorali (CST) e i due modelli di cancerogenesi

- **Modello stocastico o casuale:** si basa sull'assunto che la trasformazione neoplastica sia la conseguenza di **mutazioni casuali a carico di una qualsiasi cellula di un tessuto adulto**, mutazioni che comportano la comparsa nel tempo di nuovi cloni di cellule neoplastiche con caratteristiche distinte.
- **Modello gerarchico o staminale:** secondo la teoria delle CST si può ipotizzare che **la trasformazione abbia origine in cellule staminali presenti nei tessuti adulti mediante un processo di deregolazione della proprietà di auto-rinnovamento** → espansione clonale di queste cellule che possono subire ulteriori alterazioni genetiche

Metastasi

- Impianti tumorali **discontinui** rispetto al tumore primitivo
- **Cellule del tumore primitivo si distaccano dalla massa tumorale, raggiungono il torrente circolatorio ematico o linfatico, e si localizzano in un organo distante**
- Generalmente più il tumore è a **crescita rapida o di grandi dimensioni** al momento della diagnosi, più è probabile che metastatizzi o abbia già dato metastasi.
- Questo perché:
 - La capacità di metastatizzare aumenta nel tempo con la progressione del tumore
 - è generalmente necessario che un elevato numero di cellule entri in circolo affinché almeno una di queste possa dare la metastasi;
- Importante è il **grado di anaplasia**: più il tumore è anaplastico più è probabile la formazione di metastasi

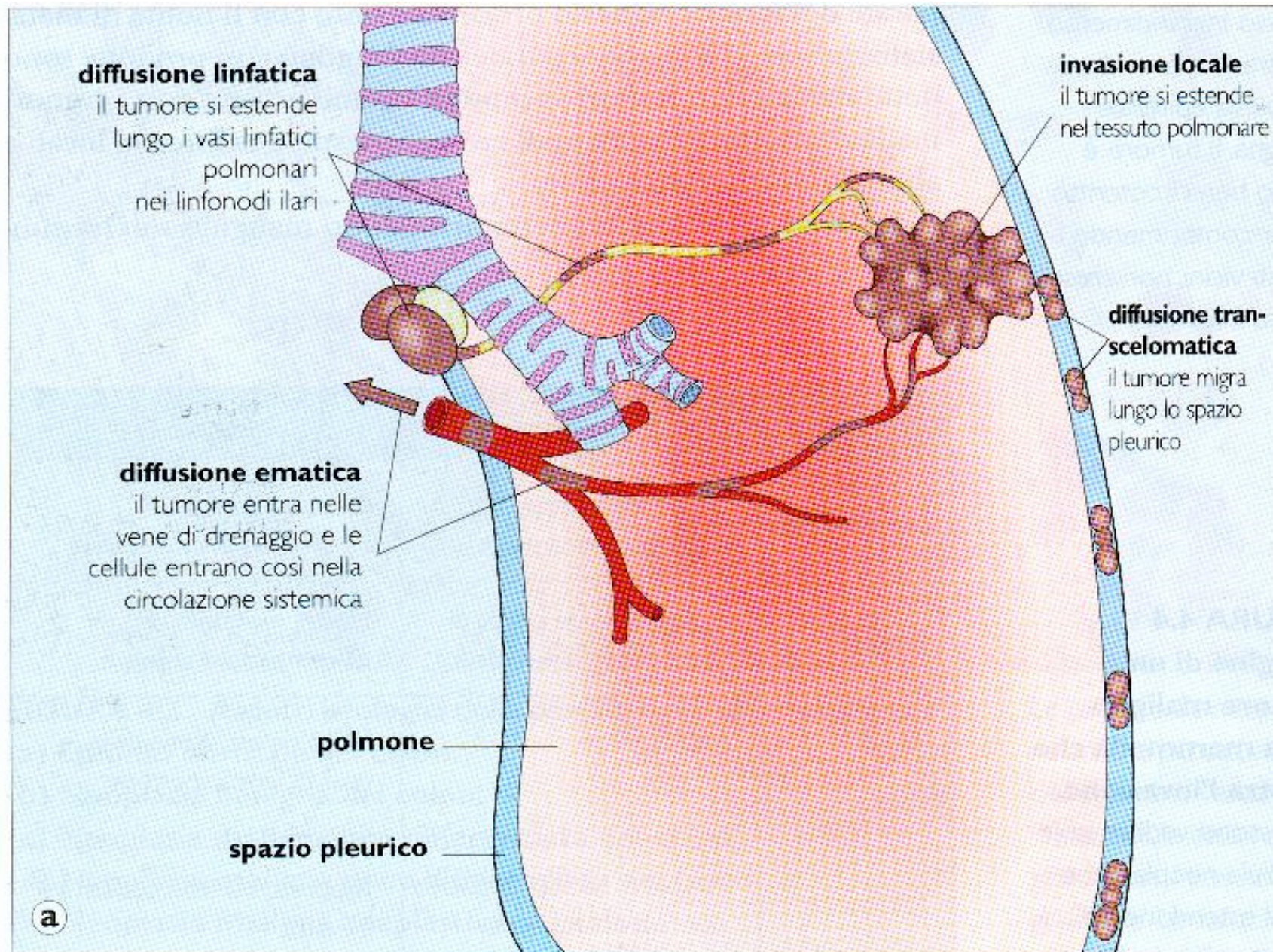
Metastasi

- Circa il 30% dei pazienti neoplastici ha già metastasi presenti al momento della diagnosi del tumore.
- **Metastasi “silenti”** o **micrometastasi** possono annidarsi in pazienti apparentemente guariti dopo intervento chirurgico o terapia. Possono rimanere silenti per 5, 10 o anche 30 anni per poi crescere improvvisamente. La latenza può essere interrotta da fenomeni traumatici o infiammatori.
- Una metastasi isolata può essere scambiata per un tumore primitivo, mentre la diagnosi è più facile quando le **metastasi** sono **multiple**, come nel fegato o nel polmone.
- A causa della rapida crescita le metastasi tendono ad essere **sferiche** e presentare aree di **necrosi** nelle zone centrali.

Metastasi

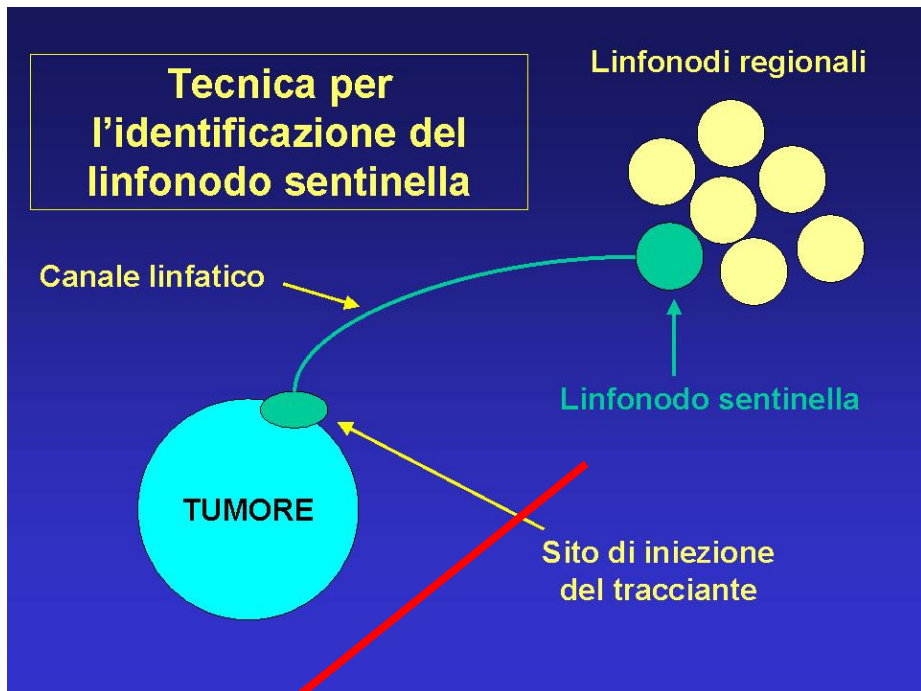
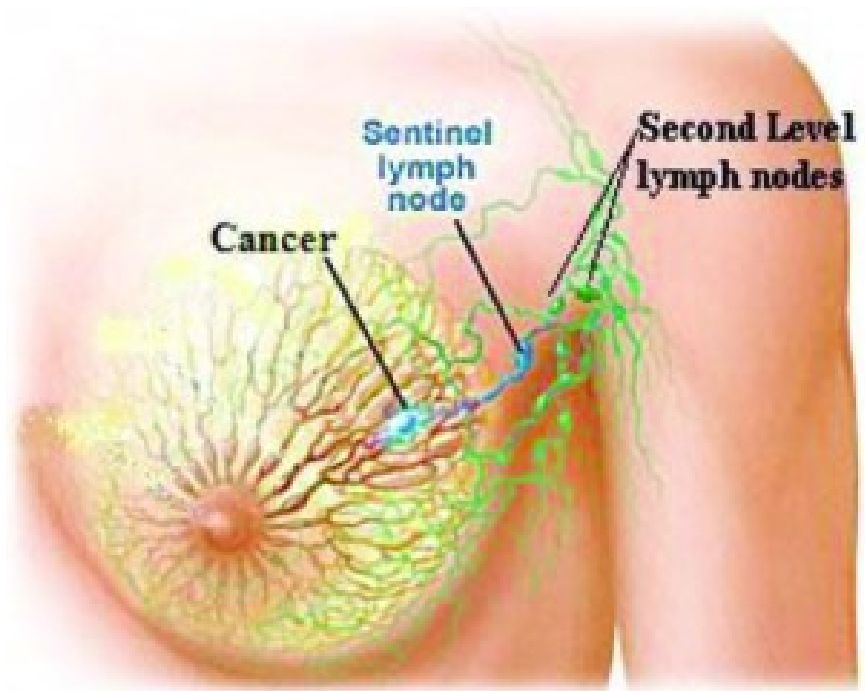
- In circolo le cellule tumorali possono associarsi alle **piastrine** andando a costituire un **embolo neoplastico**
- Possono essere aggredite da cellule del sistema immunitario, distrutte dalle forze emodinamiche nel torrente circolatorio, ecc
- Nel caso sopravvivano, le cellule tumorali possono raggiungere organi diversi entro i quali localizzarsi e dare origine ad un tumore secondario
- Le **sedi di metastasi** dipendono da:
 - **localizzazione anatomica del tumore primario**
 - presenza nell'organo bersaglio di molecole dell'adesione, sostanze chemiotattiche o fattori di crescita per le cellule di quel particolare tumore primitivo (**teoria del "tessuto ospite"**)

Modalità di disseminazione



Disseminazione per via linfatica

- Caratteristica dei **carcinomi**. Le cellule neoplastiche migrano ai linfonodi dove possono essere distrutte da una risposta immunitaria specifica (**linfonodi reattivi**) o possono moltiplicarsi (**metastasi linfonodali**)
- La distribuzione delle metastasi linfonodali segue le normali **vie di drenaggio linfatico del tessuto (studio del linfonodo sentinella)**:
 - I ca della mammella del quadrante supero-esterno, metastatizzano ai linfonodi ascellari
 - I ca mammari del quadrante supero-interno metastatizzano ai linfonodi toracici e successivamente ai linfonodi intraclavicolari e sopraclavicolari



**Esame istologico
intraoperatorio del
linfonodo sentinella
per decidere il grado
di mastectomia**

Disseminazione per via ematica

- Via tipica dei **sarcomi** (anche carcinomi), generalmente tramite **venule e capillari, anche neoformati**,
- Dal circolo linfatico le cellule tumorali possono raggiungere il sangue tramite il dotto toracico.
- La diffusione tramite le vene porta le cellule tumorali ai siti di drenaggio del tessuto normale

principali sedi di metastasi per via ematica

tratto gastrointestinale fegato

sarcomi polmone

polmone e stomaco cervello

prostata e mammella osso

polmone e mammella ghiandole surrenali

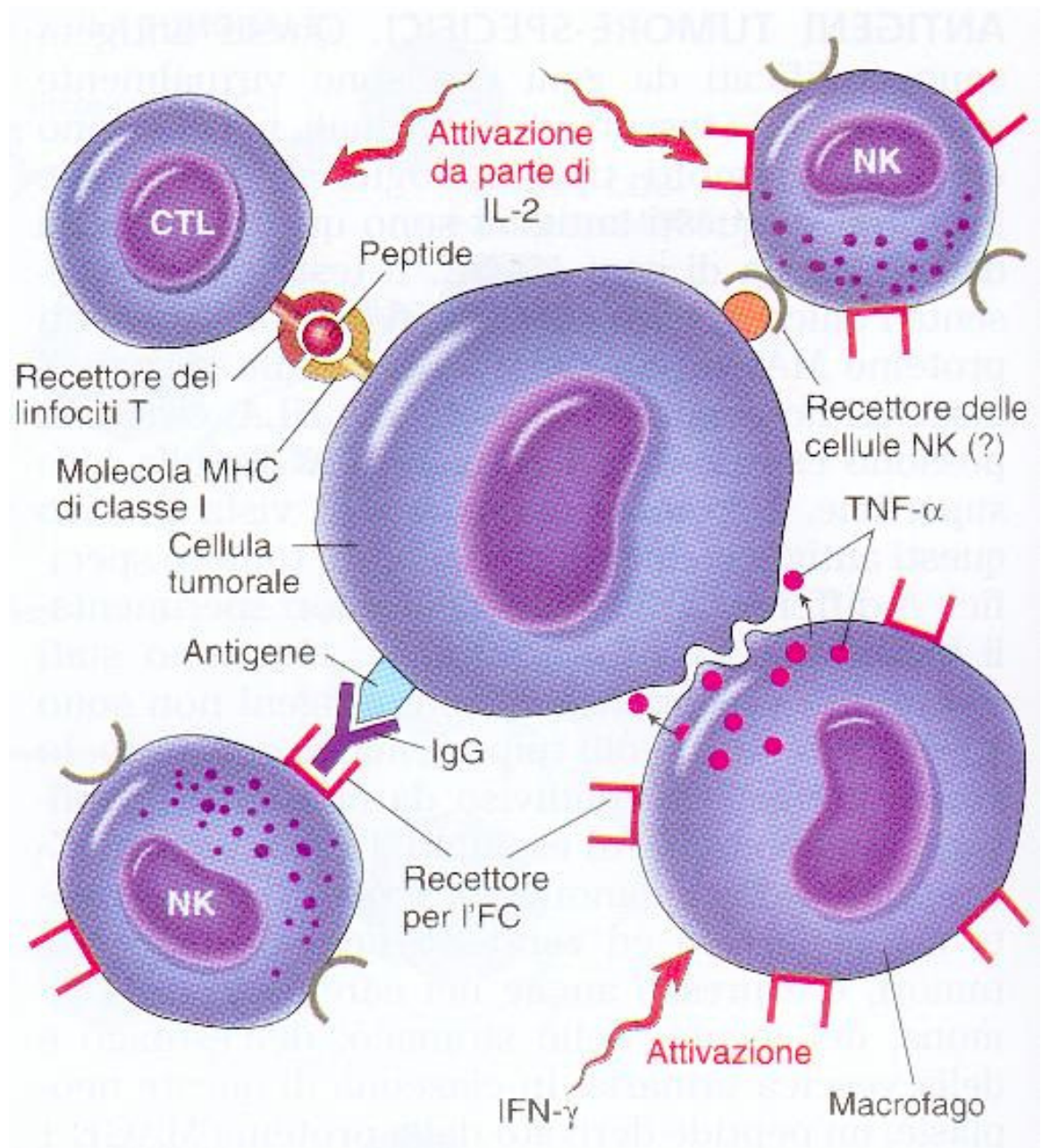
3. Disseminazione per via transcelomatica (impianto diretto in cavità)

- una neoplasia maligna penetra in uno spazio aperto naturale (cavità peritoneale, pleurica, pericardica, subaracnoidea, articolare)
- Caratteristica dei carcinomi polmonari, intestinali, ovarici

4. Disseminazione per via canalicolare

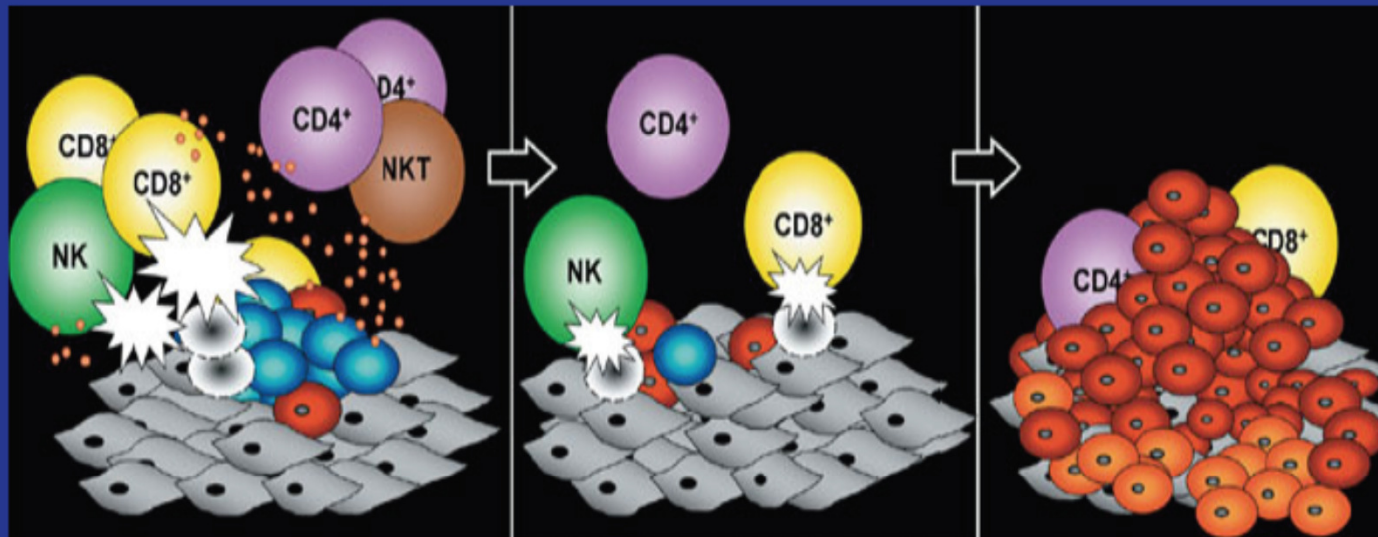
- Caratteristica di tumori in ghiandole con dotto escretore (es tumori renali che tramite gli ureteri metastatizzano in vescica)

Immunità anti-tumorale



Immunoterapia dei tumori

- **Vaccinazione** con antigeni tumorali purificati
- **Potenziamento delle risposte immunitarie cellulo-mediate** mediante trattamento con **citochine**; possibili effetti collaterali dovuti alla eccessiva stimolazione
- Terapia cellulare adottiva che consiste nella **raccolta dal soggetto con neoplasia di cellule immunitarie che vengono espanse ed attivate “in vitro” e re-infuse nello stesso soggetto**
- **Terapia con anticorpi tumore-specifici** che opsonizzano le cellule tumorali o attivano il sistema del complemento



(Dunn et al.
Nature Immunol.
2002)

immunoediting

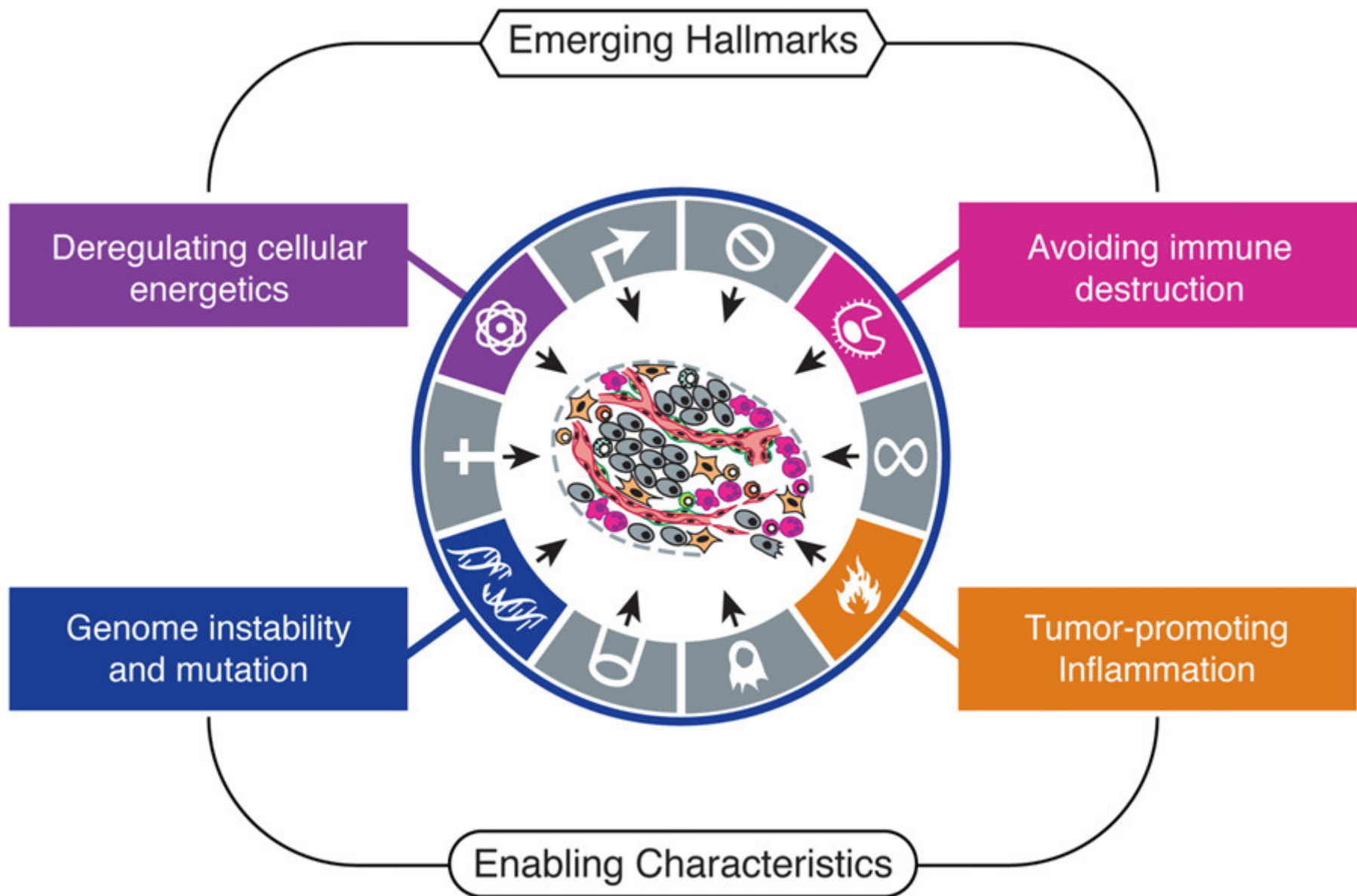
Elimination

Equilibrium

Escape

Preclinical Phase

Clinical Phase



Le cellule tumorali incrementano le loro attività metaboliche

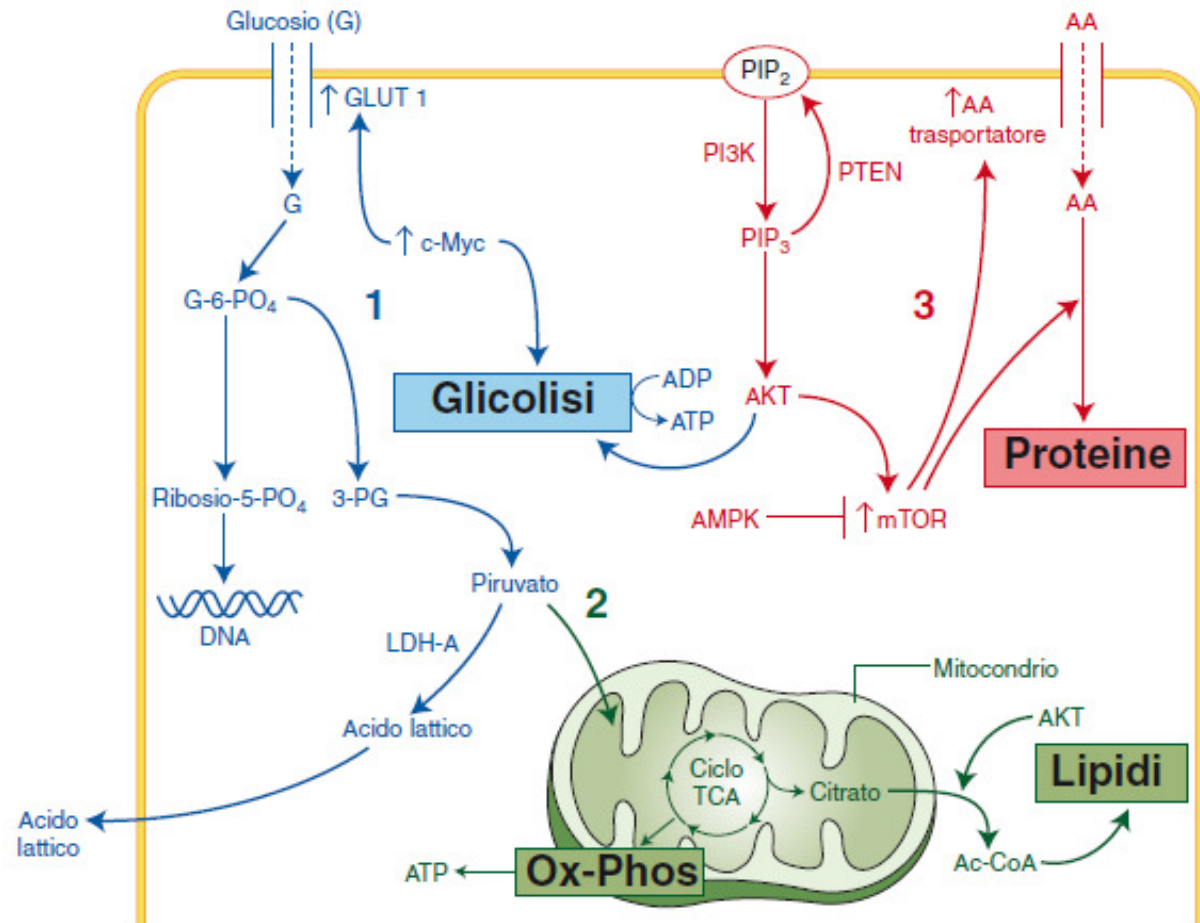


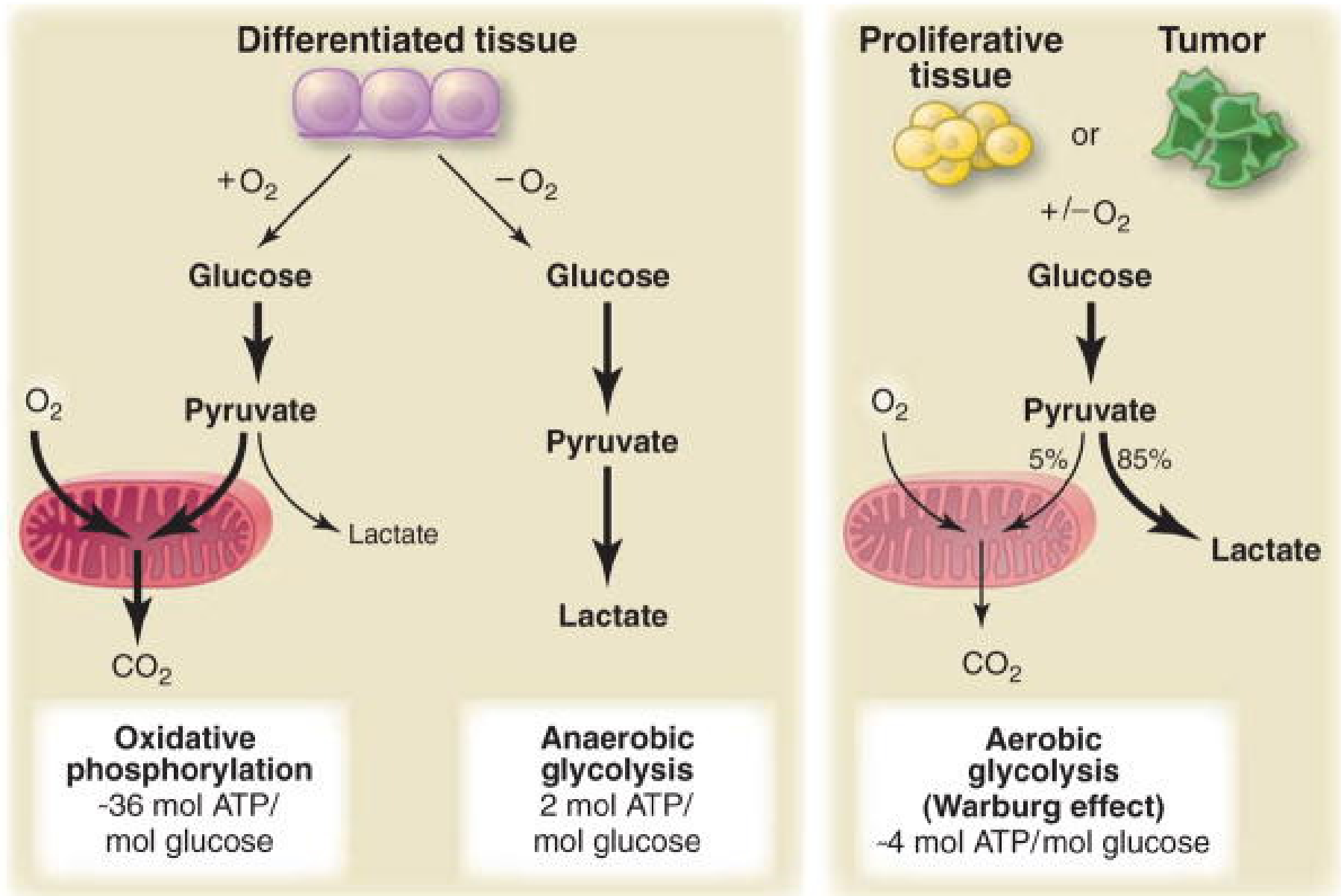
FIGURA 5-32. Metabolismo della cellula tumorale. 1. L'entrata del glucosio (G) nelle cellule tumorali è facilitata dall'aumento, mediato da *c-myc*, del trasportatore del glucosio, GLUT1. La maggior parte del glucosio è metabolizzato dalla glicolisi, che porta alla produzione di piruvato, che a sua volta è convertito in acido lattico. Come parte di questo processo, si generano 3-fosfoglicerato (3-PG) e glucosio 6-fosfato (G-6-PO₄), precursore del ribosio-5-fosfato (Ribosio-5-PO₄), un importante costituente nella sintesi degli acidi nucleici. 2. Una parte del piruvato prodotto dal metabolismo del glucosio entra nei mitocondri e partecipa al ciclo degli acidi tricarbossilici (TCA), che guida la fosforilazione ossidativa a produrre adenosina-trifosfato (ATP). Il citrato generato in questo ciclo è portato nel citosol, dove è incorporato nei lipidi; questo processo è stimolato dalla AKT attivata. 3. L'attivazione del fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K) porta alla produzione del fosfatidilinositolo-trifosfato (PIP₃) (che è diminuito da PTEN), che a sua volta attiva AKT, determinando un incremento della glicolisi e dell'attivazione di mTOR. Quest'ultimo è inibito dagli oncosoppressori AMPK e TSC1/2. mTOR stimola l'assorbimento di aminoacidi (AA) attraverso specifici trasportatori della membrana determinando un aumento della sintesi proteica.

Alterazioni biochimiche e metaboliche

- sintesi di proteine inappropriate (tempo, luogo o quantità), es. **antigeni oncofetal**: AFP, CEA (marcatori)
- Sintesi di **isoenzimi**: strutturalmente diversi, con uguale funzione catalitica ma **indipendenti dai controlli omeostatici** → funzioni alterate, es glicolisi accelerata
- Produzione inappropriata di **ormoni**: ACTH, paratormone, eritropoietina
- proteine codificate dagli **oncogeni**: chinasi → attivazione della proliferazione o del metabolismo.



- **rapida metabolizzazione del glucosio** (glicolisi aerobia)
- aumento dell'acido lattico
- **incremento della sintesi proteica**
- **aumento del contenuto in DNA**



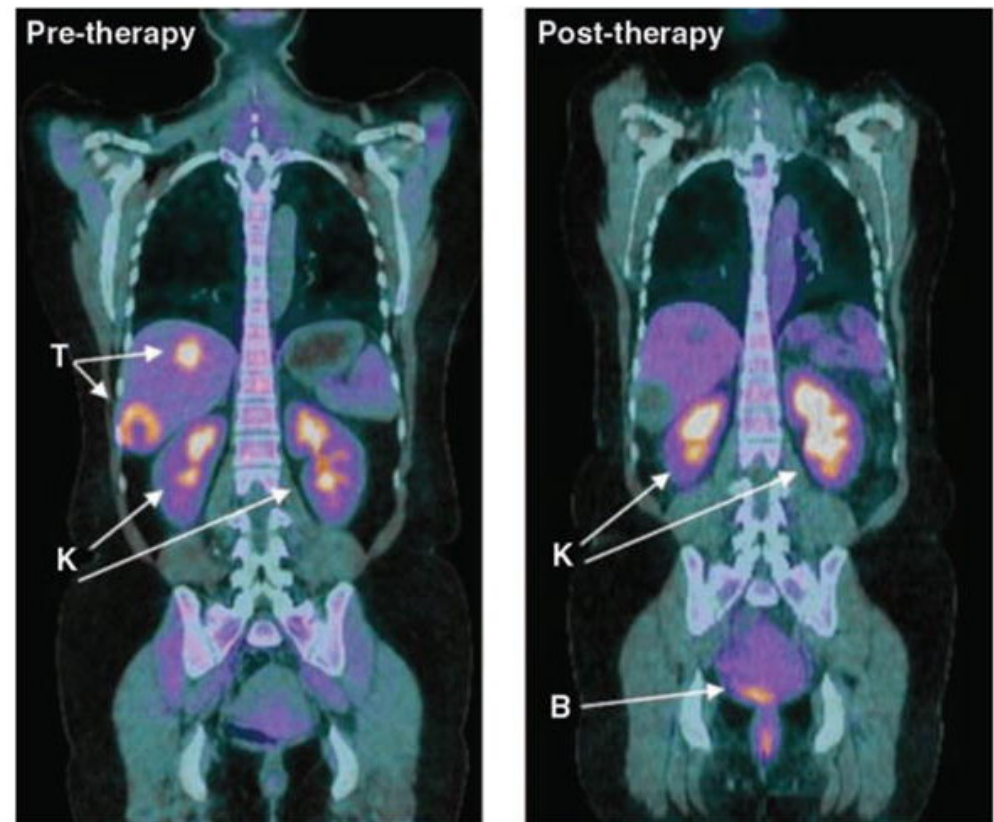
Diagnosi dei tumori con la PET

- Il **fenotipo metabolico della cellula neoplastica** è la base per l'imaging dei tumori divenuta un importante mezzo per la diagnosi ed il trattamento del cancro
- Viene seguita nel tempo l'assunzione di analoghi del glucosio, in particolare il **2-18F-2-deossiglucosio (FDG)** e l'analisi viene eseguita mediante la **tomografia ad emissione di positroni (PET)**.

Immagini di FDG-PET analizzate mediante tomografia computerizzata.

Prima della terapia l'FDG si trova nella tumore (T).

Dopo la terapia l'FDG si trova localizzato nei reni (K) e nella vescica (B) poiché eliminato con le urine.



Marcatori tumorali

- **Marcatori tumorali nel siero dei pazienti: strumento sia per la diagnosi dei tumori che per il monitoraggio del follow up nel tempo**
- **Neoplasia accertata, marcatore aumentato → resezione chirurgica della massa tumorale**
- **livelli ancora elevati del marcatore indicano la presenza di residui del tumore**
- **Una ripresa del marcatore nel follow-up dopo terapia indica recidiva del tumore**

I marcatori tumorali più comunemente utilizzati ed accreditati

- **Colon-retto** **CEA**
- **Prostata** **PSA**
- **Testicolo** **AFP**
- **Pancreas** **CA-19.9**
- **Ovaio** **Ca-125**
- **Tiroide** **Calcitonina**
- **Neuroendocrino** **insulina/glucagone/gastrina**

Antigene carcinoembrionario (CEA)

- Il marcatore più utilizzato per i tumori intestinali
- Prodotto normalmente nel tessuto embrionale di intestino, pancreas e fegato,
- Risulta aumentato nei seguenti carcinomi: **60-90% colon-retto**, 50-80% pancreas e 25-50% stomaco e mammella.
- **Aumenta inoltre in patologie infiammatorie non tumorali:** colite ulcerosa, malattia di Chron, cirrosi epatica, epatite.
- Il dosaggio del CEA manca di specificità necessaria per diagnosticare precocemente la presenza di neoplasie.
- **Più utile nel follow-up**

Antigene prostatico specifico (PSA)

- Non discrimina sempre le formazioni maligne da quelle benigne.
- Un suo incremento può verificarsi anche in condizioni infiammatorie
- deve essere verificato il suo **andamento nel tempo**
- è utilissimo per rivelare **metastasi o recidive dopo asportazione chirurgica** del tumore

PSA < 4 ng/ml	Soggetti normali
PSA 4 - 10 ng/ml	Ipertrofia prostatica
PSA > 10 ng/ml	Tumore prostata

Alfa-fetoproteina (AFP)

- In condizioni normali è prodotta nel sacco vitellino e dagli epatociti fetali e in misura minore dalle cellule renali e del tratto gastrointestinale fetali
- **Aumento di AFP può essere rilevata in pz con tumori delle cellule germinali derivate dal sacco vitellino o con epatocarcinoma**
- Può essere aumentata anche durante la **gravidanza** o a seguito di **patologie non tumorali del fegato** (epatopatie tossiche, epatiti, cirrosi epatica)

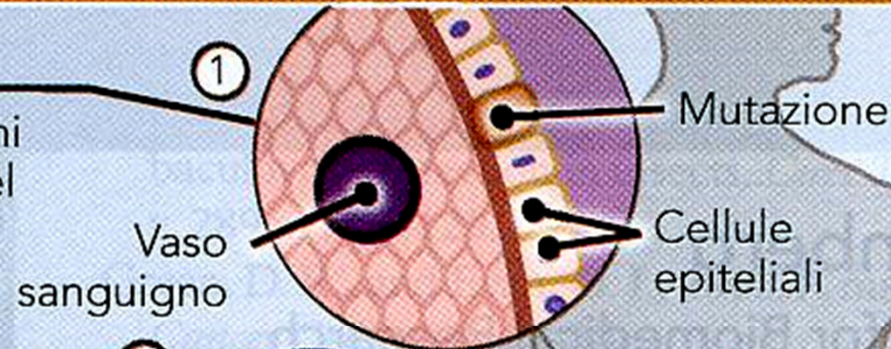
Mucine ed altre glicoproteine

- **CA19-9, CA 50, CA 19-5:** carcinomi del colon, del **pancreas** ed epatocellulari
- **CA 125: carcinoma ovarico**
a seguito di chemioterapia si può avere una riduzione di questo marcatore
- **CA 15-3: tumore della mammella**, è presente anche in altri adenocarcinomi: colon, polmone, ovaio e pancreas
può essere elevato anche nell'epatite cronica, nella cirrosi epatica, nella sarcoidosi, tubercolosi e nel lupus eritematoso sistemico

La formazione e la progressione di un tumore

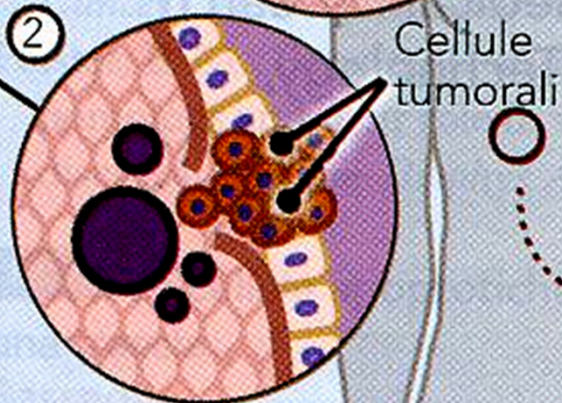
MUTAZIONE

Una serie di mutazioni abolisce i controlli del ciclo cellulare



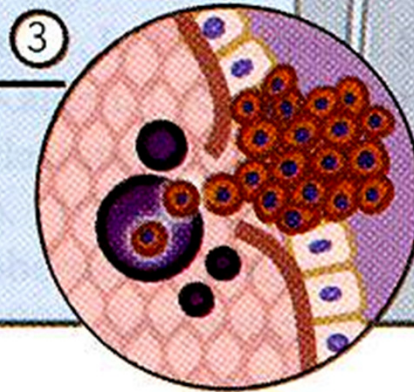
CRESCITA TUMORALE

Le cellule tumorali perdono la loro organizzazione e si moltiplicano velocemente; a ciò fa seguito l'angiogenesi



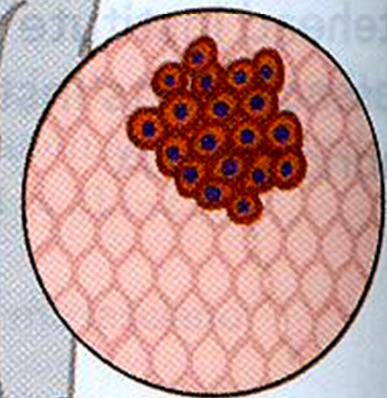
INTRAVASAZIONE

Le cellule maligne si diffondono attraverso i vasi sanguigni e il sistema linfatico



METASTASI

Le cellule maligne si stabiliscono in organi distanti



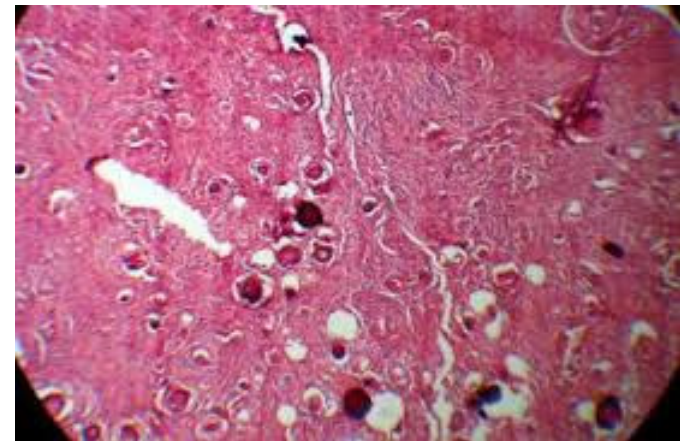
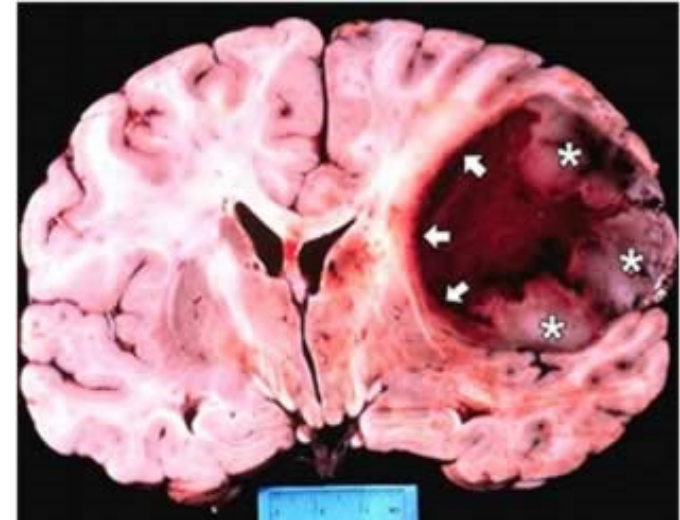
Caratteristiche cliniche dei tumori

Indipendentemente dalla natura benigna o maligna, i tumori possono provocare danni in funzione di:

- Localizzazione
- Attività funzionale (alterazioni funzioni organi o apparati)
- Sintomi
- Insorgenza di cachessia

Effetti locali

- Tumori benigni o maligni all'interno del cranio possono causare **danni a causa dello spazio ristretto** e delle strutture anatomiche delicate → possibilità di vari tipi di disfunzioni cerebrali



meningioma

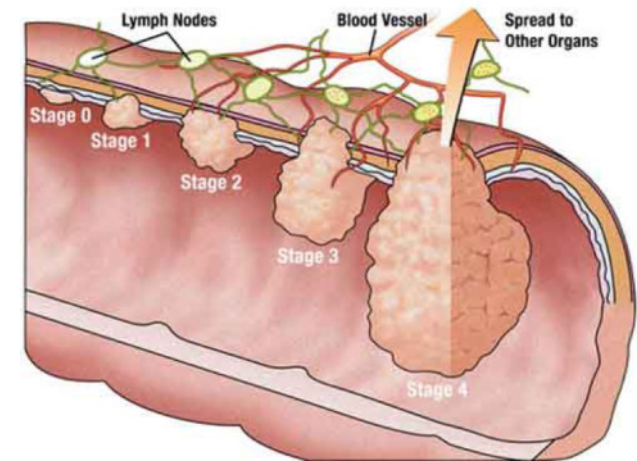
Effetti locali

- Tumori benigni o maligni che interessano la **parete di un organo cavo** possono provocare:
 - 1) **occlusione** del lume;
 - 2) **ulcerazione** della superficie, con conseguente **sanguinamento e/o infezione**.

Ematuria: manifestazione tipica dei tumori dell'apparato urinario.

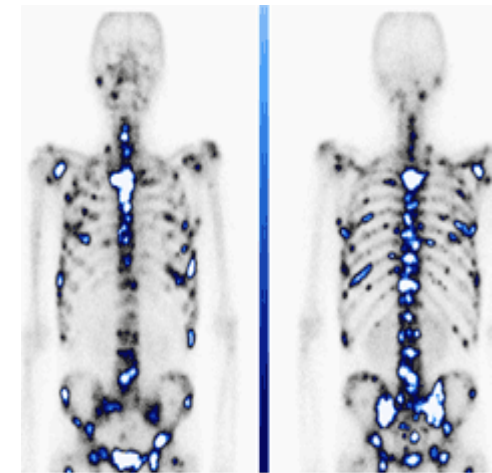
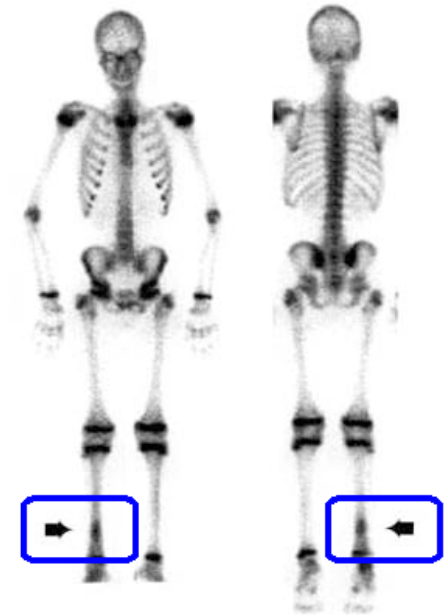
Melena: caratteristica dei tumori gastrointestinali.

- 3) **perforazione**



Effetti locali

- I **tumori dell'osso** (osteosarcomi, mieloma multiplo, leucemie) o le **metastasi ossee** (es. da ca mammario), possono provocare
 - 1) **distruzione della matrice ossea** (osteolisi) per rilascio di sostanze con attività osteolitica, quali IL-1, TNF- α
 - ipercalcemia e comparsa di fratture patologiche ;
 - 2) **anemia, leucopenia o piastrinopenia** per distruzione dei precursori emopoietici



Effetti locali

- **Dolore** (anche se inizialmente i tumori dei visceri e del cervello non provocano dolore)
- **Perdita di funzioni** sensoriali o motorie, per compressione o distruzione di nervi
- **Edema** per ostruzione di vasi venosi o linfatici.
- **Reazione infiammatoria.**
- **Febbre.** Frequente presentazione iniziale di alcuni tumori (linfomi di Hodgkin, carcinomi renali ed osteosarcomi), non imputabile a concomitante malattia infettiva. Rilascio di pirogeni da parte del tumore o delle cellule infiammatorie infiltranti il tumore. La febbre scompare dopo trattamento del tumore e ricompare in caso di recidiva

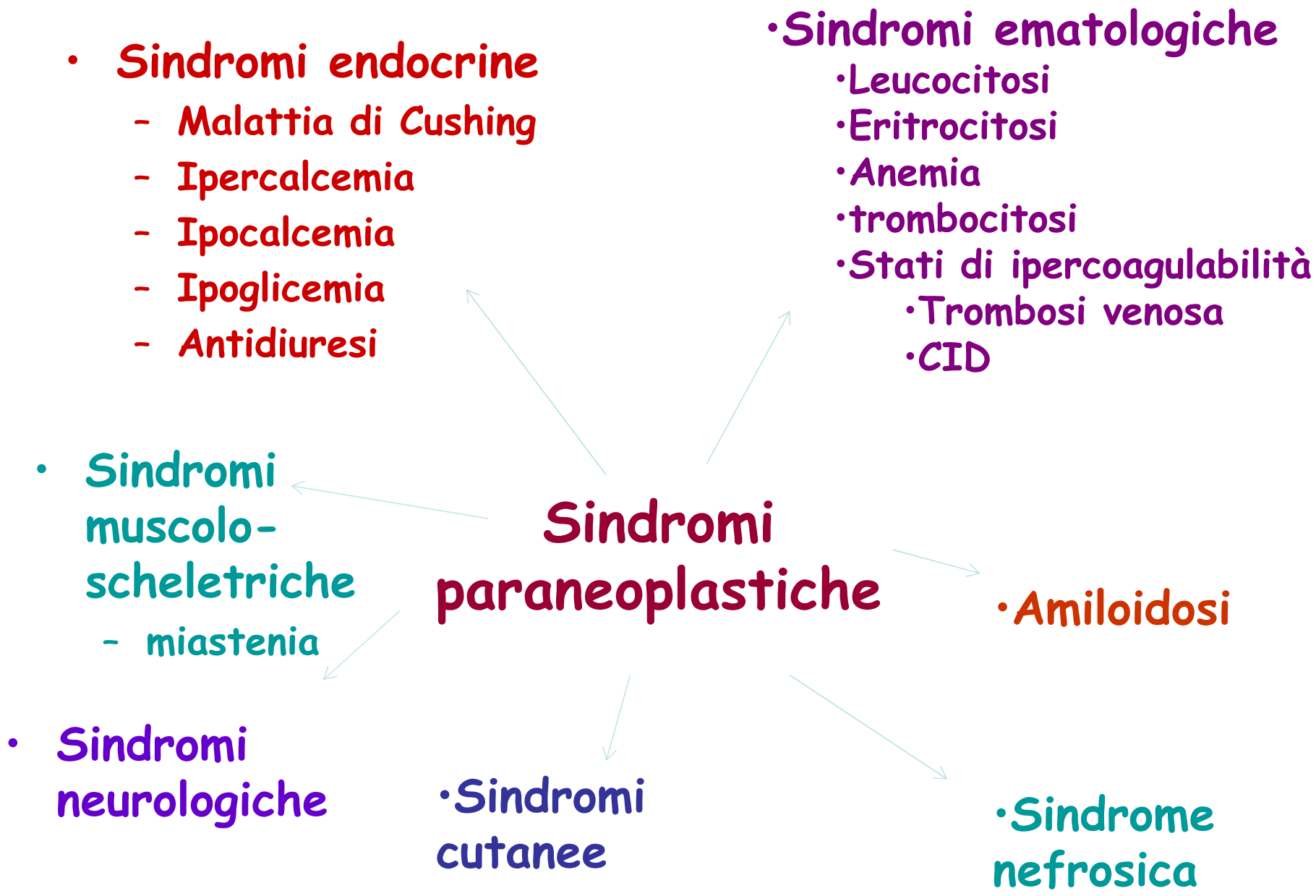
Effetti locali

I tumori **maligni** possono provocare infiniti danni locali:

- per es. nell'addome possono ridurre gli organi ad un'unica massa solida,
- erodere od occludere qualsiasi tratto dell'intestino,
- portare alla formazione di fistole tra intestino e cute, vescica e retto, o tra qualsiasi altro organo cavo

Sindromi paraneoplastiche

- Alcuni tumori possono provocare effetti sistemici che non sono spiegabili solo sulla base del tipo di tumore, della sua localizzazione o sulla presenza di metastasi.
- Tali effetti prendono il nome di **sindromi paraneoplastiche**; si verificano dal 7 al 50% dei pazienti neoplastici. La loro manifestazione può essere il segnale della presenza della neoplasia, perciò vanno valutati attentamente.
- Queste sindromi generalmente scompaiono se il tumore viene rimosso o distrutto: il loro monitoraggio può essere importante ai fini del controllo dell'insorgenza di recidive o metastasi



Sindromi paraneoplastiche

- In molti tumori si verifica **produzione ectopica (fuori sede) di ormoni** in seguito a de-regolazione genica
 - ipercalcemia paraneoplastica in tumori del polmone per produzione di sostanze ipercalcemizzanti **paratormone-simili (PTH-rp)**
 - Sindrome di Cushing per secrezione ectopica di **ACTH**.
- Frequentemente si verificano **alterazioni del sistema della coagulazione**, quali riduzione del tempo di coagulazione o aumento del fibrinogeno.
 - Queste alterazioni spiegano le **complicanze trombotiche o emorragiche** che si verificano nei pazienti oncologici.

Deperimento organico e cachessia neoplastica

Crescita del tumore, invasione locale e a distanza → alterazioni dell'intero organismo che sfociano nella condizione di cachessia neoplastica.

- alterazioni funzionali degli organi colpiti
- riduzione delle difese → infezioni
- Ulcerazioni → emorragie
- anomalie ormonali
- Sindromi paraneoplastiche
- alterazioni ematologiche, della coagulazione, del metabolismo del calcio
- depauperamento delle riserve dell'organismo
- deperimento fisico, progressiva perdita di peso, astenia, anoressia **effetto anoressizzante del TNF- α prodotto dai TAM**
- → **Cachessia: sindrome a cui vanno incontro i malati negli stadi terminali dei tumori maligni**

Principali cause di decesso dei pazienti neoplastici

- infezioni (circa il 30%)
- emorragie e fenomeni tromboembolici
- insufficienze d'organo

Lesioni preneoplastiche

Alterazioni strutturali dei tessuti a comparsa precoce e che presentano una tendenza alla formazione di neoplasia

Condizioni proliferative o di alterazione della differenziazione

- Iperplasia
- Metaplasia
- Displasia
- Alcuni tumori benigni
- Carcinoma in situ

Le cellule pre-neoplastiche differiscono dalle normali per attività metaboliche ed enzimatiche, sensibilità ad ormoni e fattori di crescita, velocità di crescita, in modo tale da favorire lo sviluppo di un clone cellulare trasformato in senso neoplastico

Tempo tra comparsa di una lesione pre-neoplastica e sviluppo di tumore è spesso molto lungo (15-25 anni)

Associazioni tra lesione pre-neoplastica e neoplasia

- iperplasia dell'endometrio e carcinoma
- displasia della cervice uterina e carcinoma
- metaplasia-displasia dell'epitelio bronchiale e carcinoma broncogeno
- cirrosi epatica (iperplasia) e carcinoma epatocellulare
- gastrite cronica (metaplasia-displasia) e carcinoma gastrico
- colite ulcerativa cronica (metaplasia-displasia) e adenocarcinoma
- tumori benigni in alcuni tessuti e carcinomi:
 - adenoma del colon: adenocarcinoma
 - polipi del colon: carcinoma

Alcune lesioni vengono trattate chirurgicamente per prevenire il successivo sviluppo di una neoplasia maligna:

- poliposi adenomatosa del colon
- carcinoma in situ della cervice uterina
- displasia del colon nella colite ulcerosa di lunga durata
- displasia dell'epitelio dello stomaco