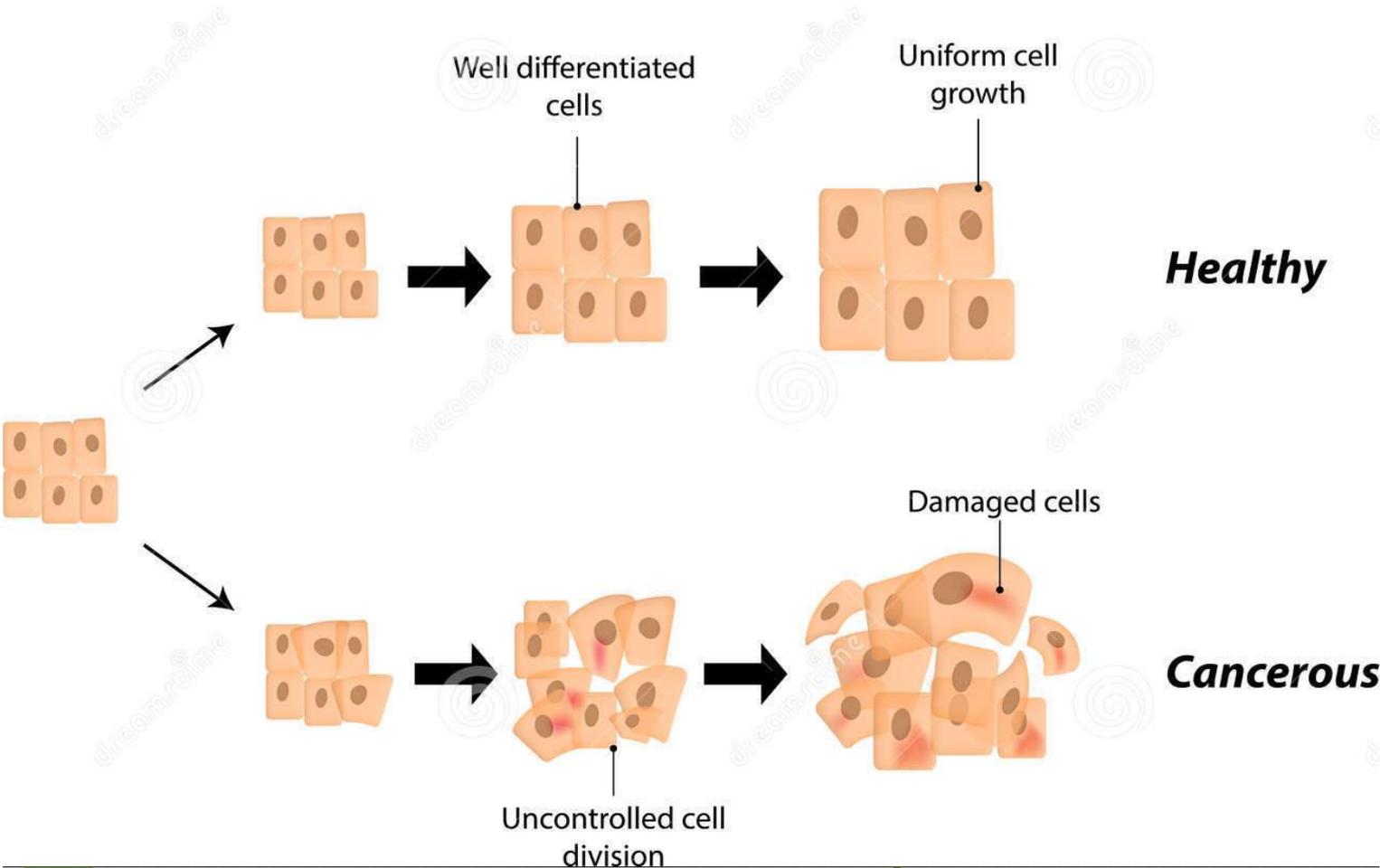


Cancer Progression



Download from
Dreamstime.com

This watermarked comp image is for previewing purposes only.

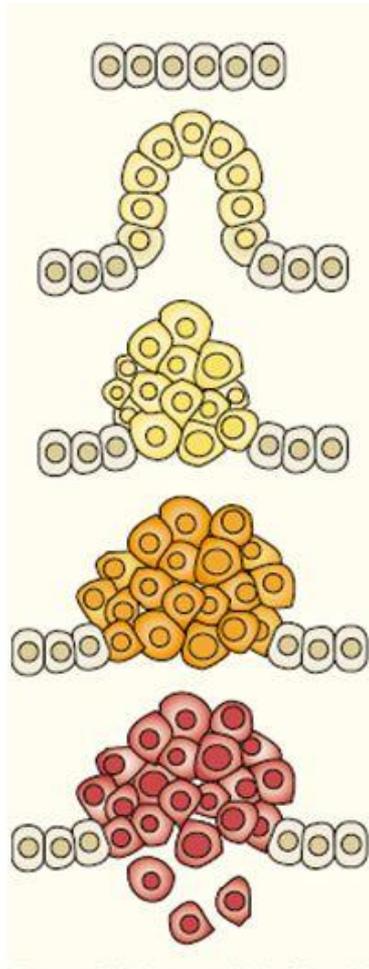
ID 43334622

© Josha42 | Dreamstime.com

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



Tappe della progressione tumorale: modello multi-stadio

Promozione:

Agenti promotori :

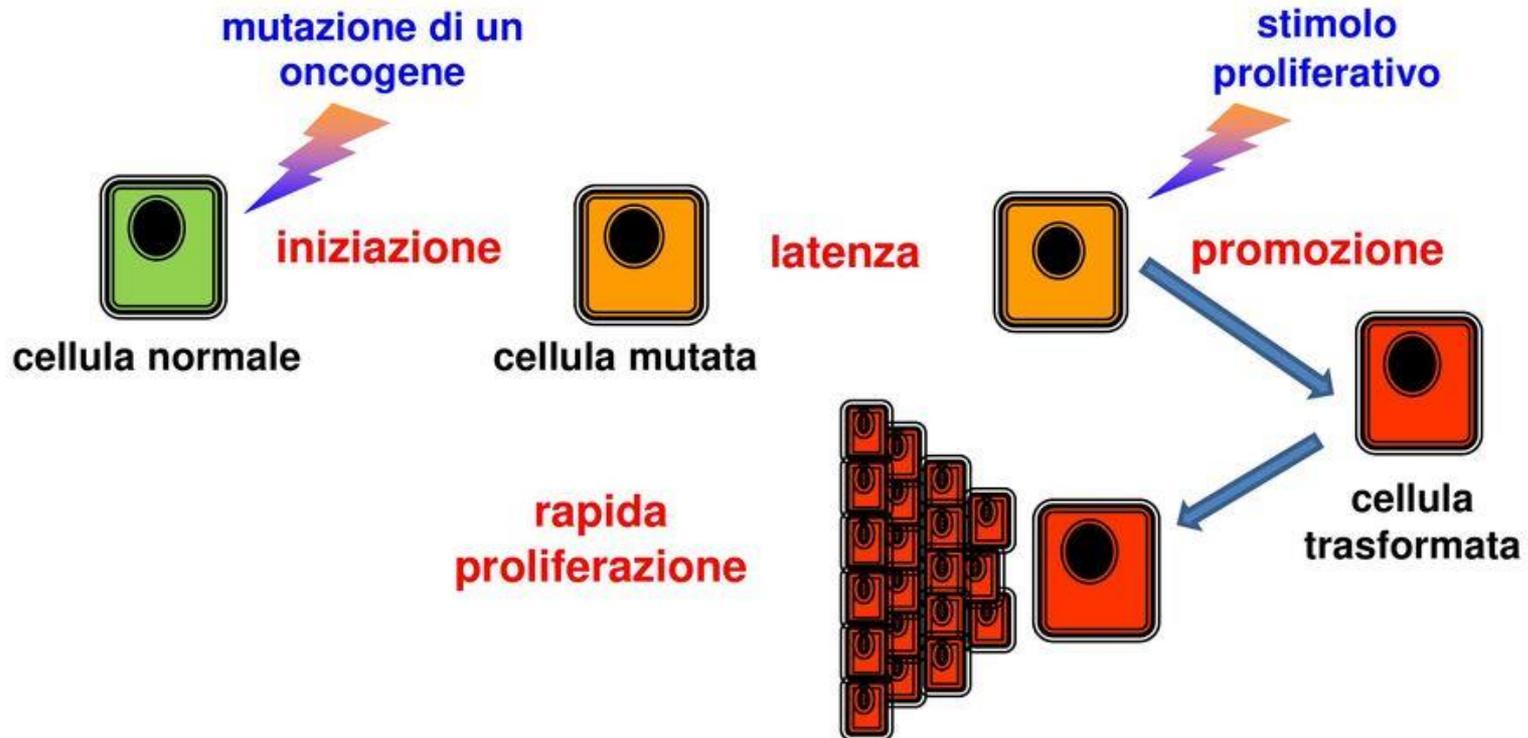
Agenti chimici (esteri del forbolo), fattori rilasciati nelle ferite, resezione parziale di un organo, ormoni,
infiammazione cronica.

Agenti promotori:

inducono proliferazione
richiamano cell. infiammatorie

Favoriscono l'insorgenza di nuove mutazioni

INIZIAZIONE E PROMOZIONE



Le cellule in rapida proliferazione sono più vulnerabili all'azione di mutageni. Ciò è sostanzialmente dovuto al fatto che:

- la cellula proliferante passa più tempo in metafase, quando la cellula è più sensibile ai mutageni.
- la rapida suddivisione del materiale genetico impedisce ai sistemi di riparazione di agire ripristinando il DNA danneggiato



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**

INDUZIONE SPERIMENTALE DI TUMORI NELL' ANIMALE DA LABORATORIO

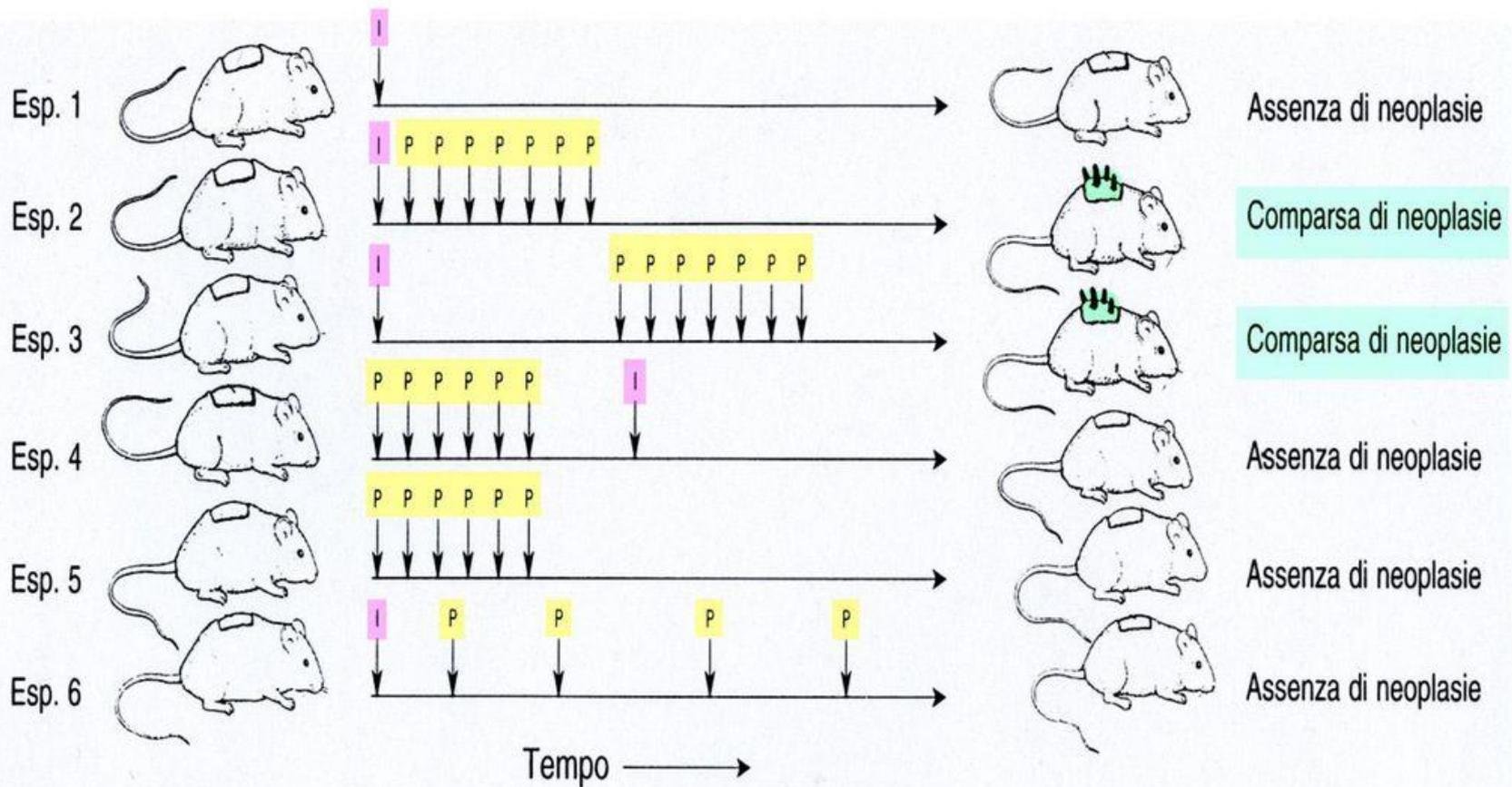


Figura 8.1. Schema del protocollo sperimentale di Beremblum e Boutwell che dimostra l'esistenza nella cancerogenesi cutanea del topo di uno stadio di iniziazione e di uno stadio di promozione. Le frecce verticali indicano le varie applicazioni dell'agente iniziante o trasformante (I) e di quello promotore (P).

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
- L'integrazione del DNA virale nella cellula ospite provoca l'espressione di **due proteine virali precoci, E6 e E7, che si legano una a Rb e l'altra a p53 cellulari inibendone la funzione.**
- **HPV test** prevede la ricerca del DNA virale in cellule ottenute mediante raschiamento della cervice uterina

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 ch  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

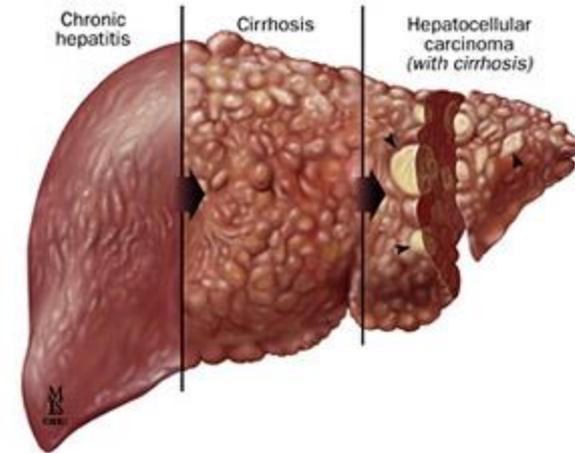
Virus di Epstein-Barr (EBV)

- **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 (HC)
- HBV è endemico nell'Estremo Oriente e in Africa dove l'incidenza del HC 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 provocano 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.



Epigenetica nei tumori

- La cancerogenesi non è solo associata a mutazioni genetiche
- Possono contribuire fenomeni epigenetici che regolano la trascrizione genica tra cui
 - Metilazioni di promotori di geni
 - microRNA (miRNA)
 - Long non coding RNA (lncRNA)
- miRNA e lncRNA possono anche essere circolanti nel sangue

[miRNA: A Diagnostic and Therapeutic Tool for Pancreatic Cancer.](#)
Qadir MI et al. Crit Rev Eukaryot Gene Expr. (2017)

[Mol Aspects Med.](#) 2019 Oct 18. pii: S0098-2997(19)30095-0.

doi: 10.1016/j.mam.2019.10.002.

Circulating miRNA analysis for cancer diagnostics and therapy.

[Valihrach L](#)¹, [Androvic P](#)², [Kubista M](#)³.

Successful treatment of cancer depends on early diagnosis and effective monitoring of patients' response to therapy.

Traditional tools based on **tumor biopsies lack the sensitivity and specificity to capture cancer development in its early phases** and are not applicable for continuous monitoring.

To overcome these barriers, **liquid biopsies** have been introduced as a **minimally invasive and cost-efficient means of diagnosis with high level of specificity and sensitivity**. Traditionally, liquid biopsy markers include circulating tumor cells and circulating tumor DNA. During the last decade, a new promising group of biomarkers has appeared and its utilization for cancer diagnosis and monitoring is intensively studied - the microRNAs (miRNAs).

.... importance of sampling and quality control, technical aspects of miRNA extraction and quantification,

[Int J Mol Sci](#). 2019 Oct 17;20(20). pii: E5143. doi: 10.3390/ijms20205143.

MicroRNA and Oxidative Stress Interplay in the Context of Breast Cancer Pathogenesis.

[Cosentino G](#)¹, [Plantamura I](#)², [Cataldo A](#)^{3,4}, [Iorio MV](#)^{5,6}.

Oxidative stress is a pathological condition determined by a disturbance in reactive oxygen species (ROS) homeostasis. Depending on the entity of the perturbation, normal cells can either restore equilibrium or activate pathways of cell death. On the contrary, cancer cells exploit this phenomenon to sustain a proliferative and aggressive phenotype.

ROS overproduction, or their reduced disposal, influence all hallmarks of cancer, from genome instability to cell metabolism, angiogenesis, invasion and metastasis. A persistent state of oxidative stress can even initiate tumorigenesis.

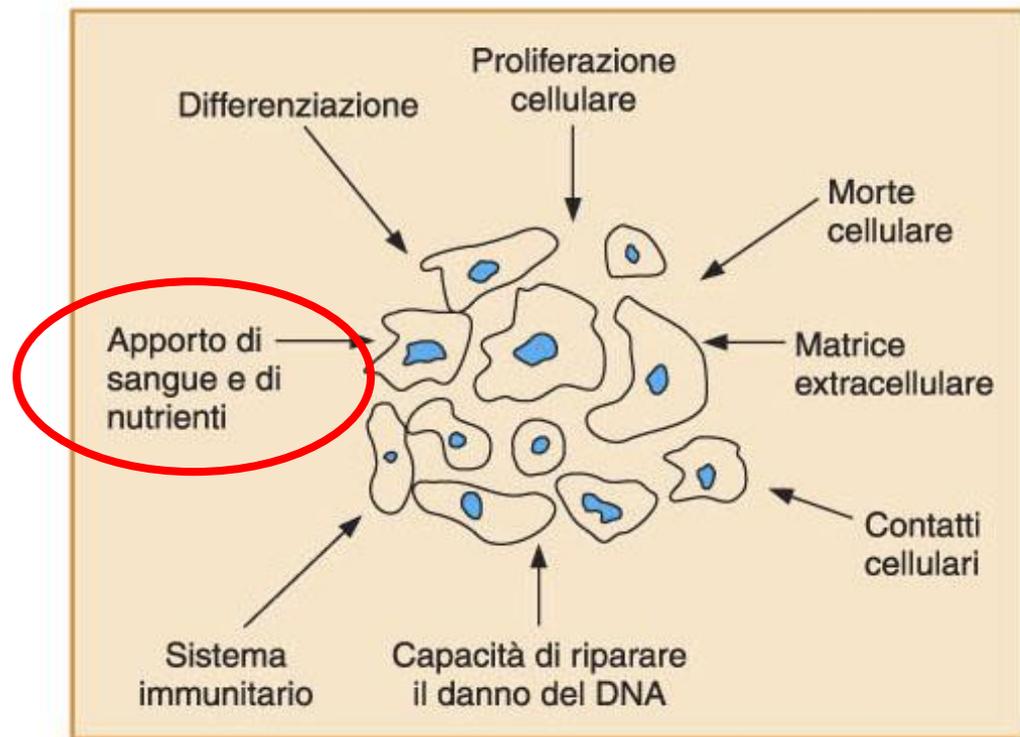
MicroRNAs (miRNAs) are small non coding RNAs with regulatory functions, which expression has been extensively proven to be dysregulated in cancer. Intuitively, miRNA transcription and biogenesis are affected by the oxidative status of the cell and, in some instances, they participate in defining it. Indeed, it is widely reported the role of miRNAs in regulating numerous factors involved in the ROS signaling pathways.

..... **miRNAs and ROS signaling interplay affects breast cancer progression.**

Biologia della crescita tumorale

La frazione proliferante di un tumore si riduce con l'aumentare della massa tumorale per ridotto apporto nutritivo: molte cellule muoiono, si differenziano o entrano in G0.

Perciò al momento della diagnosi molte cellule del tumore non sono in fase proliferativa.



■ 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)**

THE NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE 2019

Illustrations: Niklas Elmehed



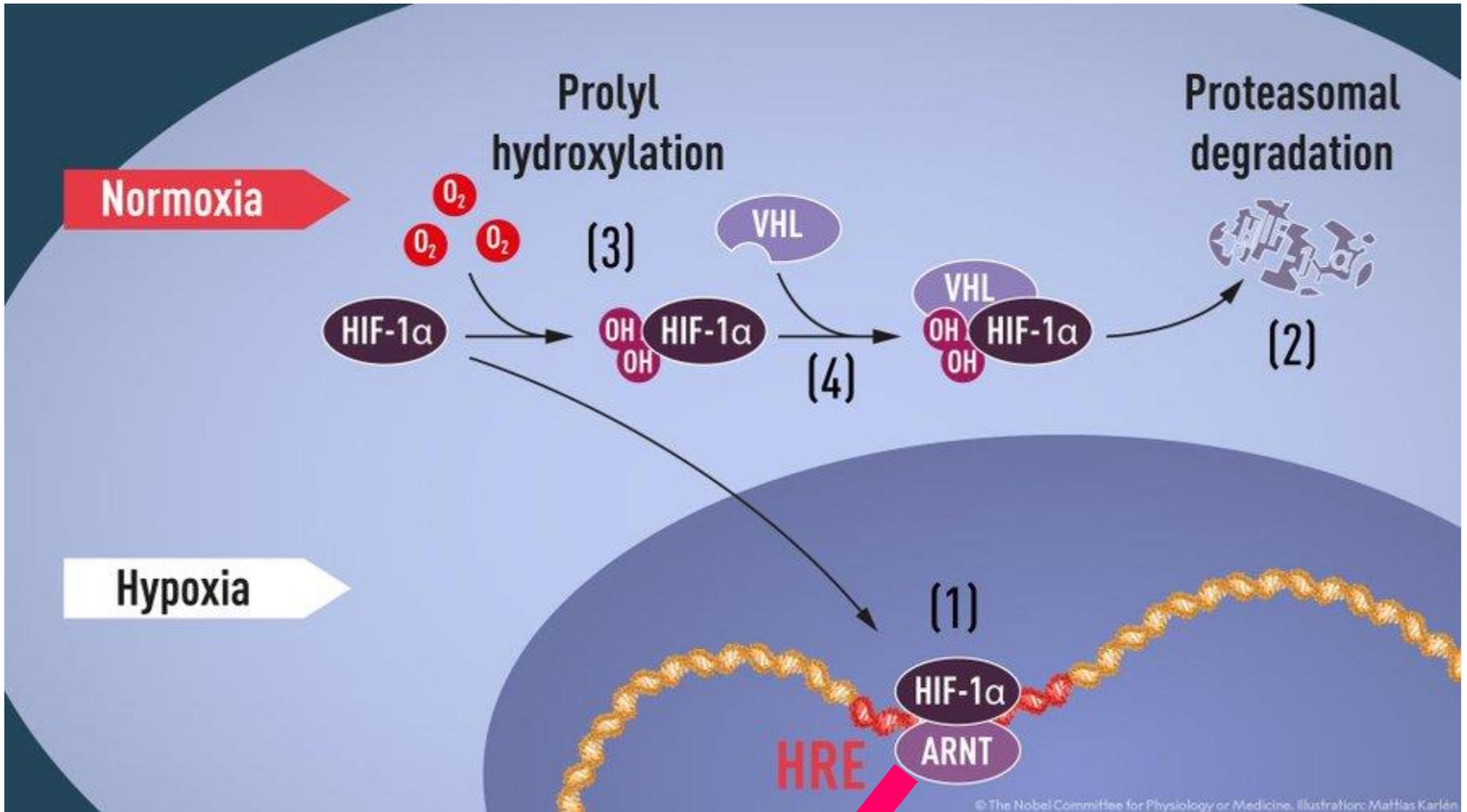
William G.
Kaelin Jr.

Sir Peter J.
Ratcliffe

Gregg L.
Semenza

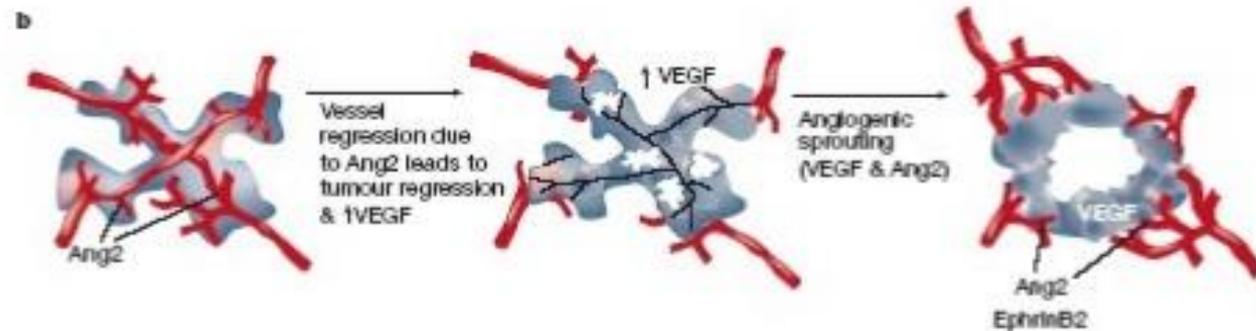
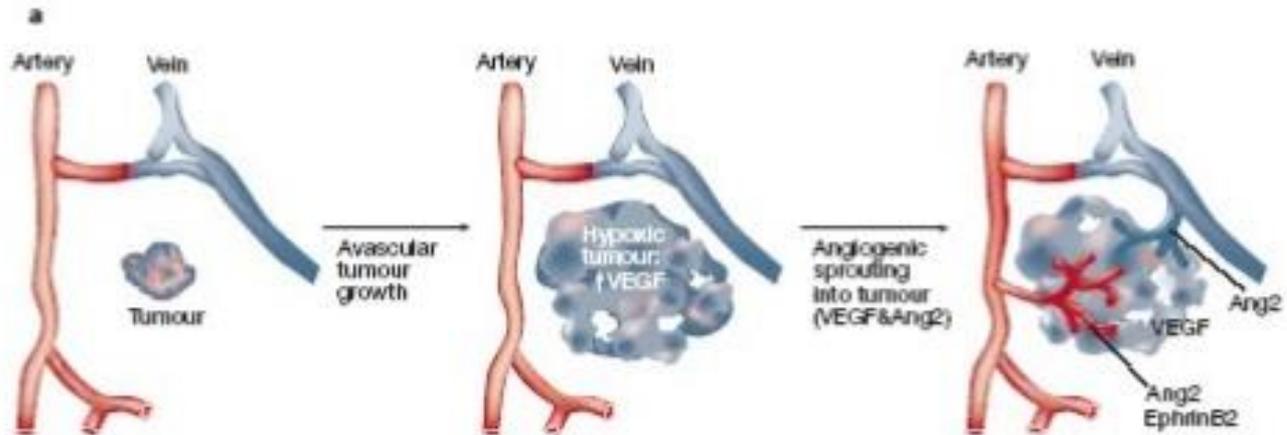
“for their discoveries of how cells sense
and adapt to oxygen availability”

THE NOBEL ASSEMBLY AT KAROLINSKA INSTITUTET

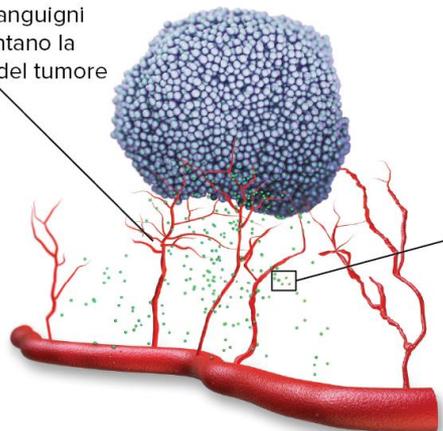


VEGF → **Angiogenesis**

ANGIOGENESIS IN TUMORS



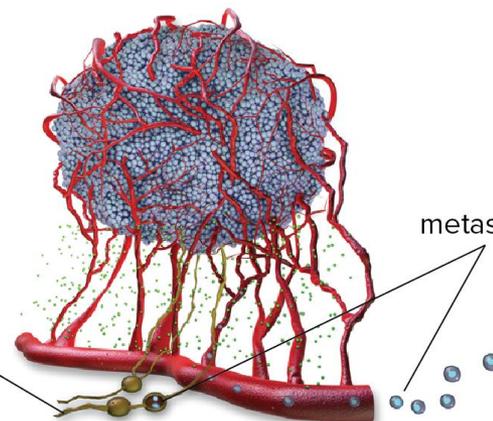
I vasi sanguigni
aumentano la
crescita del tumore



Fattori di Crescita

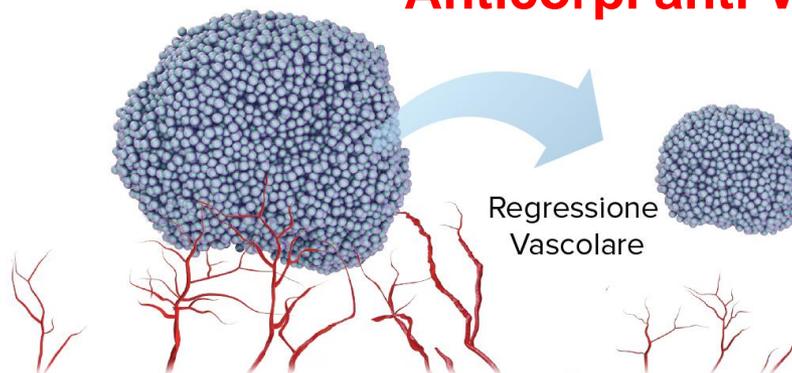


linfonodi



metastasi

Anticorpi anti VEGF



Regressione
Vascolare

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. 68, NO. 9, 2016

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.083>

Ultima fase dello sviluppo del tumore: la progressione neoplastica

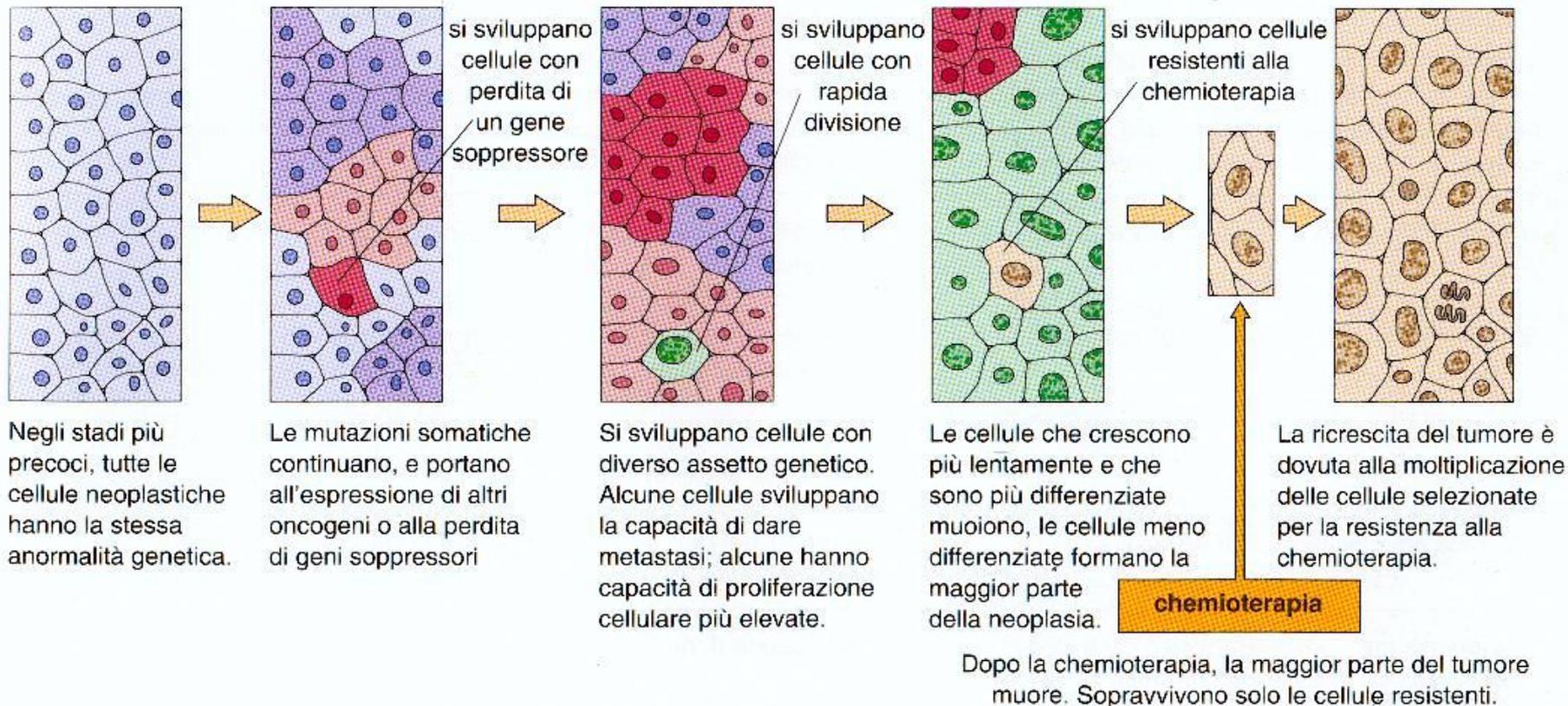


Figura 6.19 Progressione neoplastica e eterogeneità genetica. Nel mentre si sviluppano, le neoplasie vanno incontro a mutazioni somatiche che causano anomalie in altri oncogeni. Le mutazioni possono determinare anche morte cellulare. Una mutazione che mette una cellula in condizioni di svantaggio per la sopravvivenza porterà all'eliminazione del clone. Alla fine il tumore sarà costituito da parecchi sub-cloni di cellule, e i cloni con maggiore potenzialità di crescita gradualmente diverranno dominanti.

L'instabilità cromosomica dei tumori maligni è ben visibile nei cariotipi aberranti

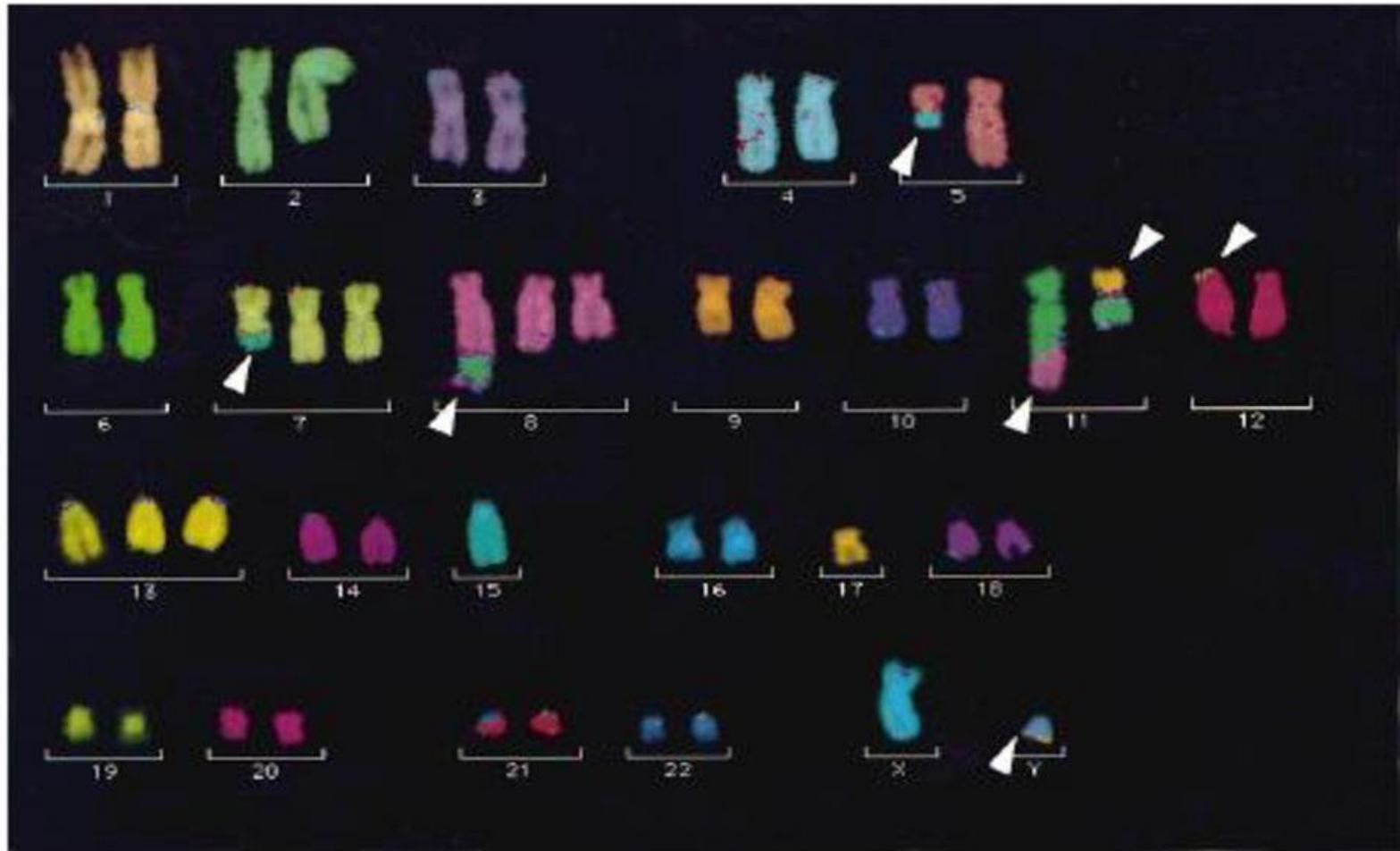
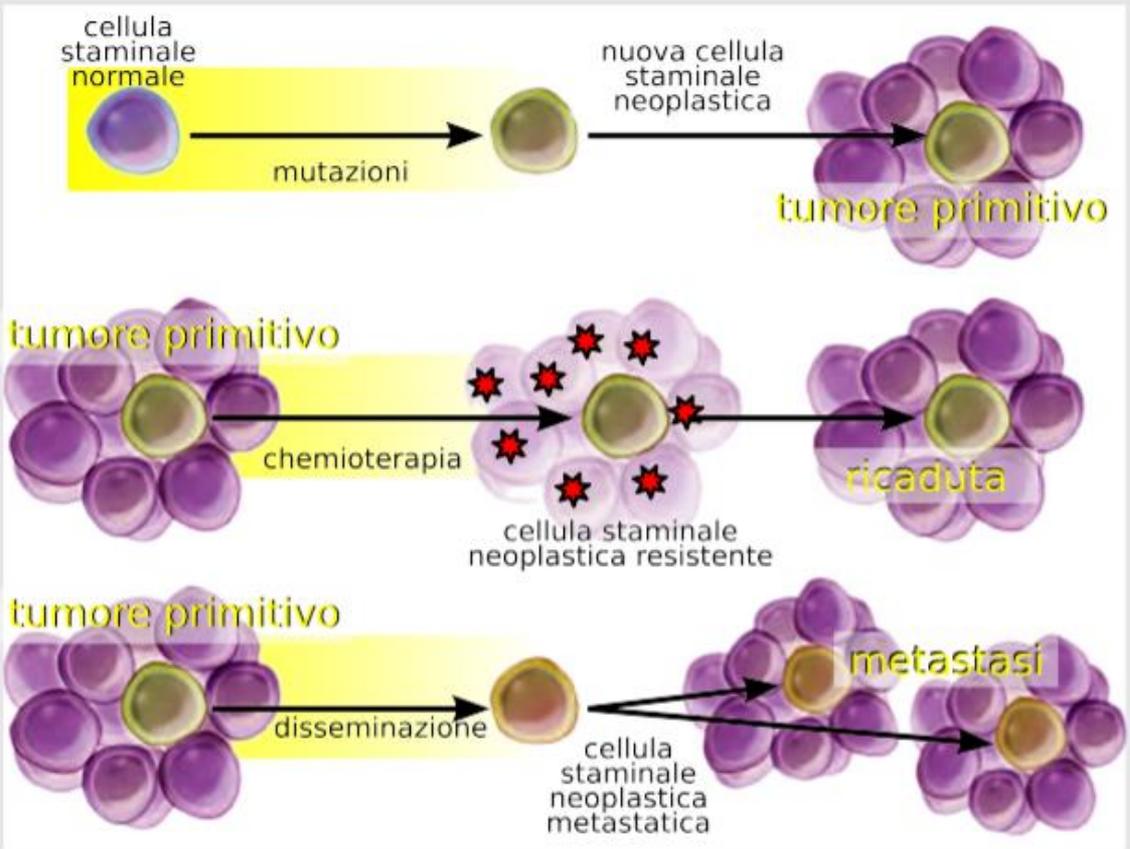


Figure 1. Representative color karyotype of GF-D8 cell line after M-FISH analysis. The structural abnormalities identified (arrowheads) are: $t(5;15)$, $der(7)t(7;15)$, $der(8)ins(8;11)$, $der(11)t(8;11)$, and $t(11;17)$. In this cell the $der(Y)t(Y;12)$ was visible, but difficult to identify accurately.

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

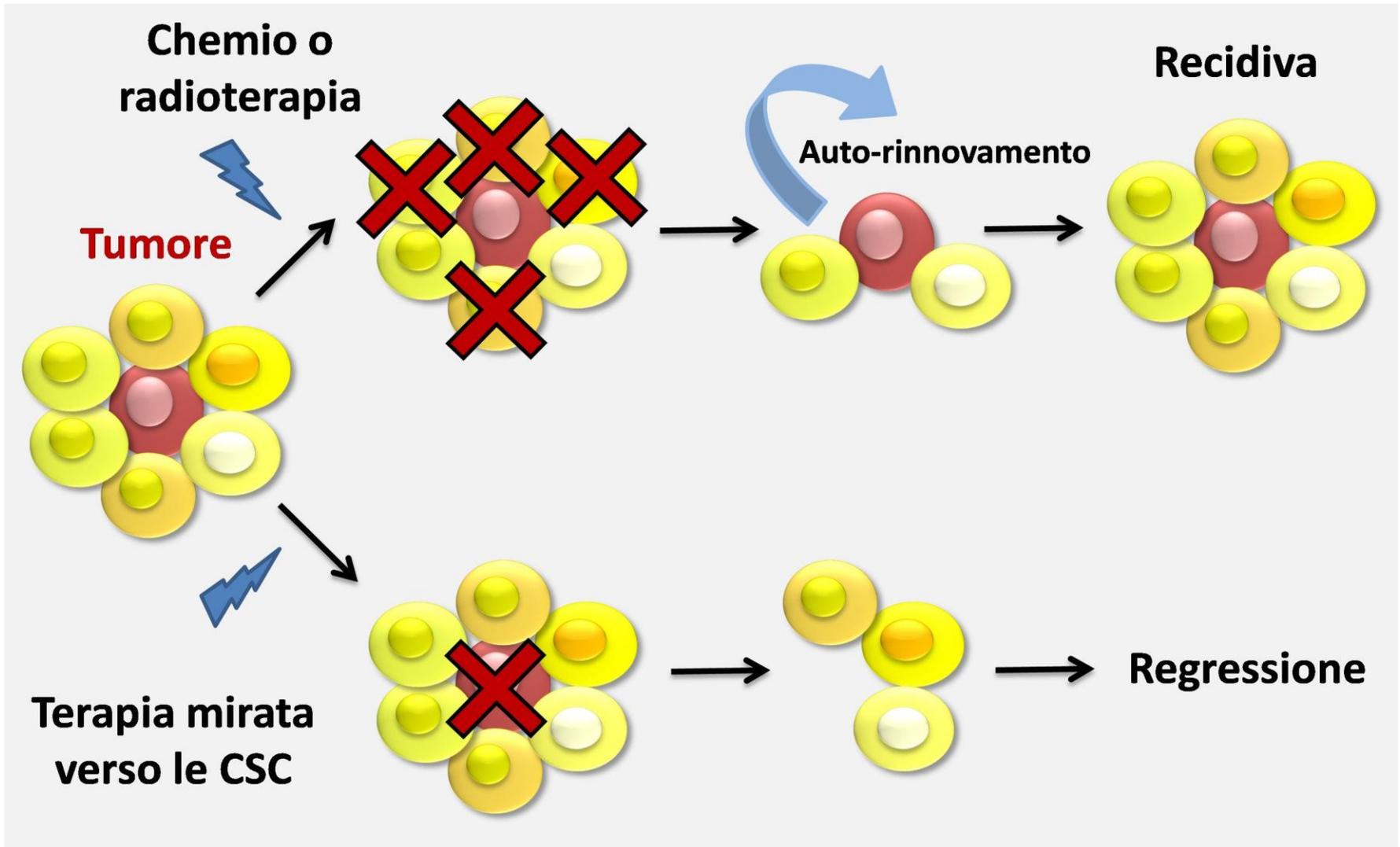


Nella storia naturale di una neoplasia le cellule staminali neoplastiche possono essere all'origine di almeno tre scenari:

- la mutazione di una cellula staminale normale può creare una cellula staminale neoplastica che a sua volta genera un tumore primitivo
- durante il trattamento con chemioterapia la maggior parte delle cellule di un tumore primario può venire distrutta, ma se non vengono eradiccate le cellule staminali neoplastiche, il tumore darà origine ed una recidiva
- cellule staminali neoplastiche di un tumore primitivo possono migrare a distanza e dare origine a metastasi

Figura 23.2. Scenari coinvolgenti le cellule staminali neoplastiche. Modificato da Jordan (2006)

Terapia anti-CSC (cancer stem cells)





Tutte le neoplasie iniziano come lesioni microscopiche

- *Le lesioni microscopiche che non hanno ancora superato la membrana basale sono dette in situ*

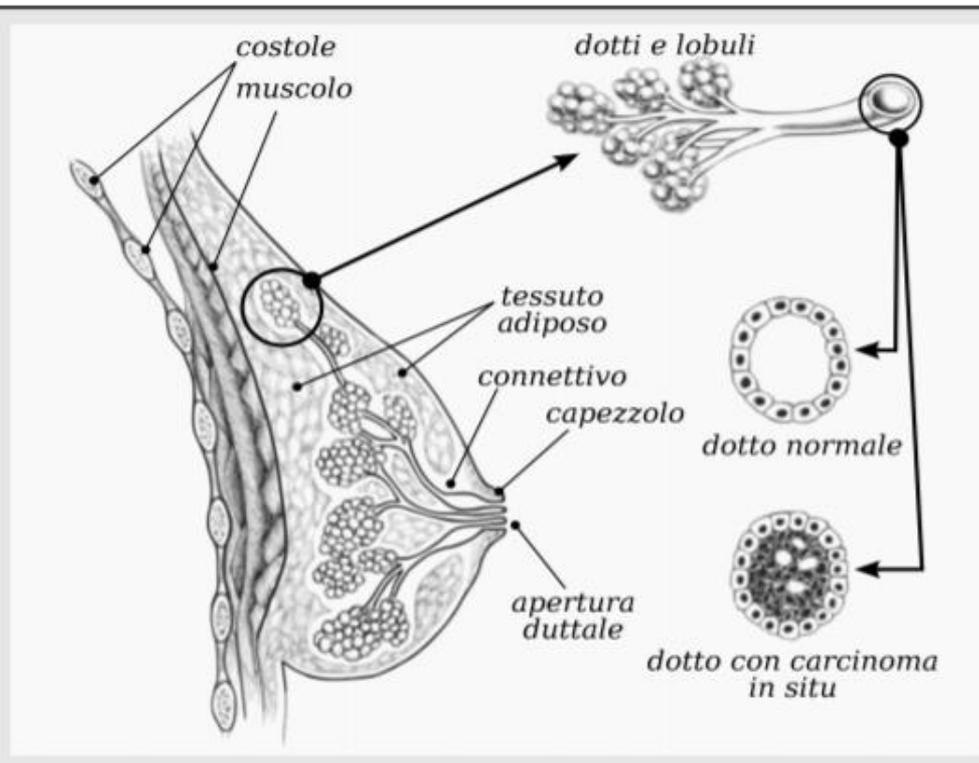


Figura 23.3. Carcinoma alveolare in situ. Modificato da Modena (2006) e www.nevdgp.org.au

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 grosse dimensioni** al momento della diagnosi, più è probabile che metastatizzi o abbia già dato metastasi.
- Questo perché:
 - è generalmente necessario che un elevato numero di cellule entri in circolo affinché almeno una di queste possa dare la metastasi;
 - La capacità di metastatizzare aumenta nel tempo con la progressione del tumore.
- 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.

23.1.11. CASCATA DI EVENTI NEL PROCESSO DELLA METASTATIZZAZIONE EMATOGENA

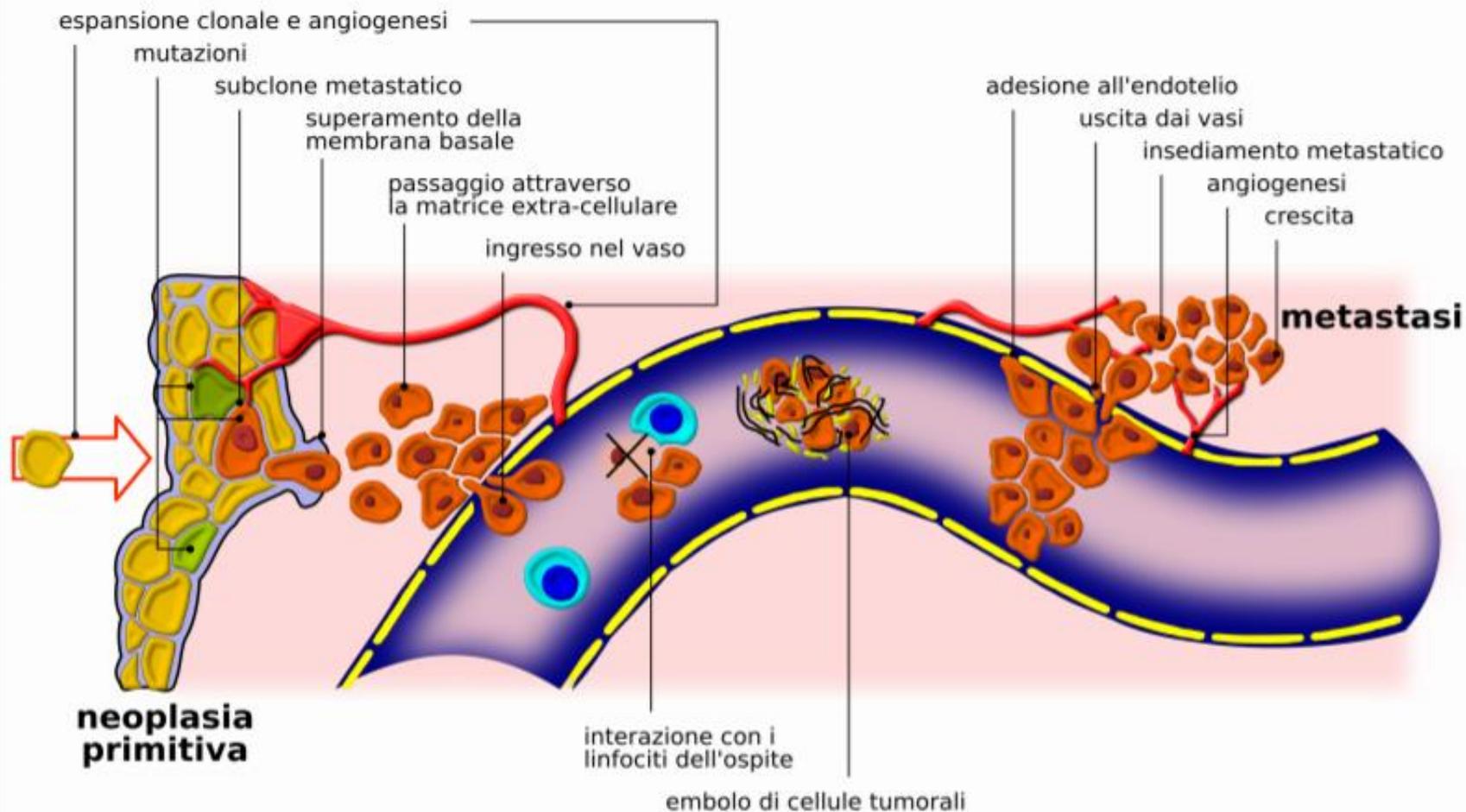
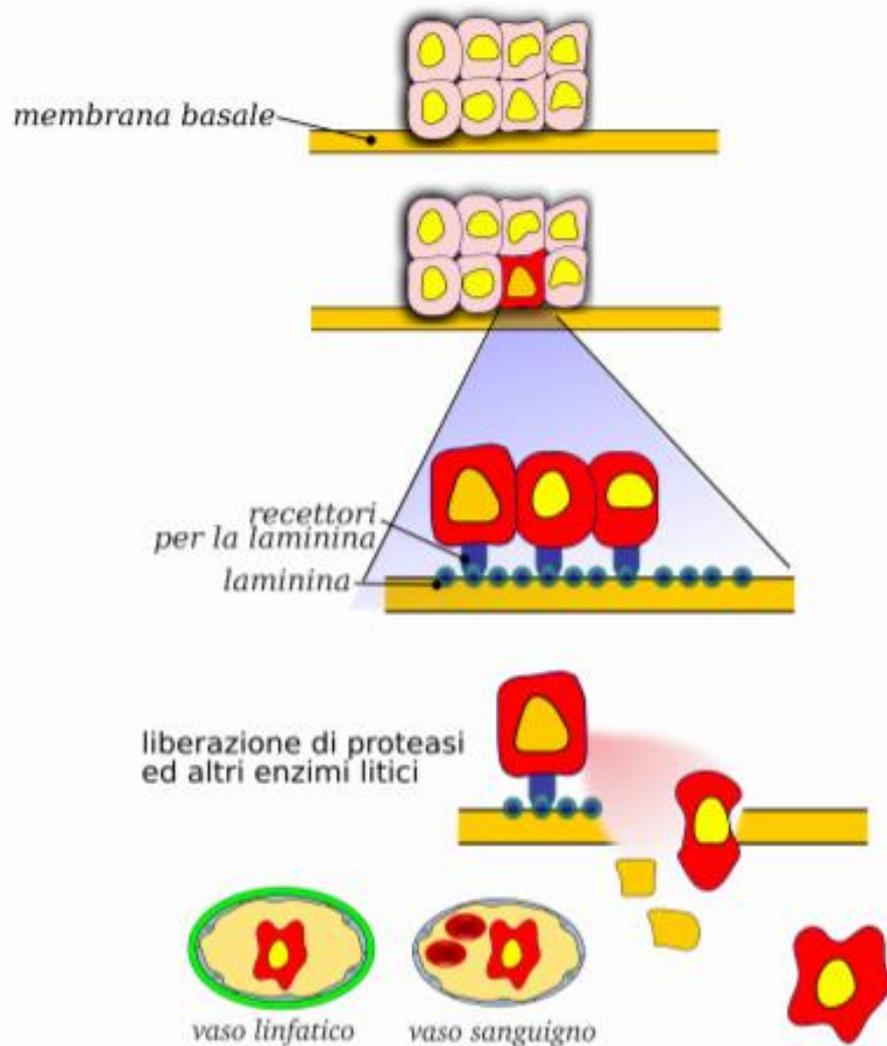


Figura 23.6. Eventi nel processo di metastasi ematogena. Adattato da Rubin (1994)



carcinoma *in situ*

una cellula esprime recettori di superficie e diventa capace di invasione

recettori di superficie della cellula neoplastica interagiscono con un componente della membrana basale

ripetute interazioni con la matrice extra-cellulare ed azione litica sui suoi componenti

le cellule neoplastiche interrompono ed oltrepassano la membrana basale

le cellule neoplastiche metastatizzano per via ematica e linfatica

ura 23.4. Metastattizzazione: processo di invasione e disseminazione. Adattato da Rubin (1994)

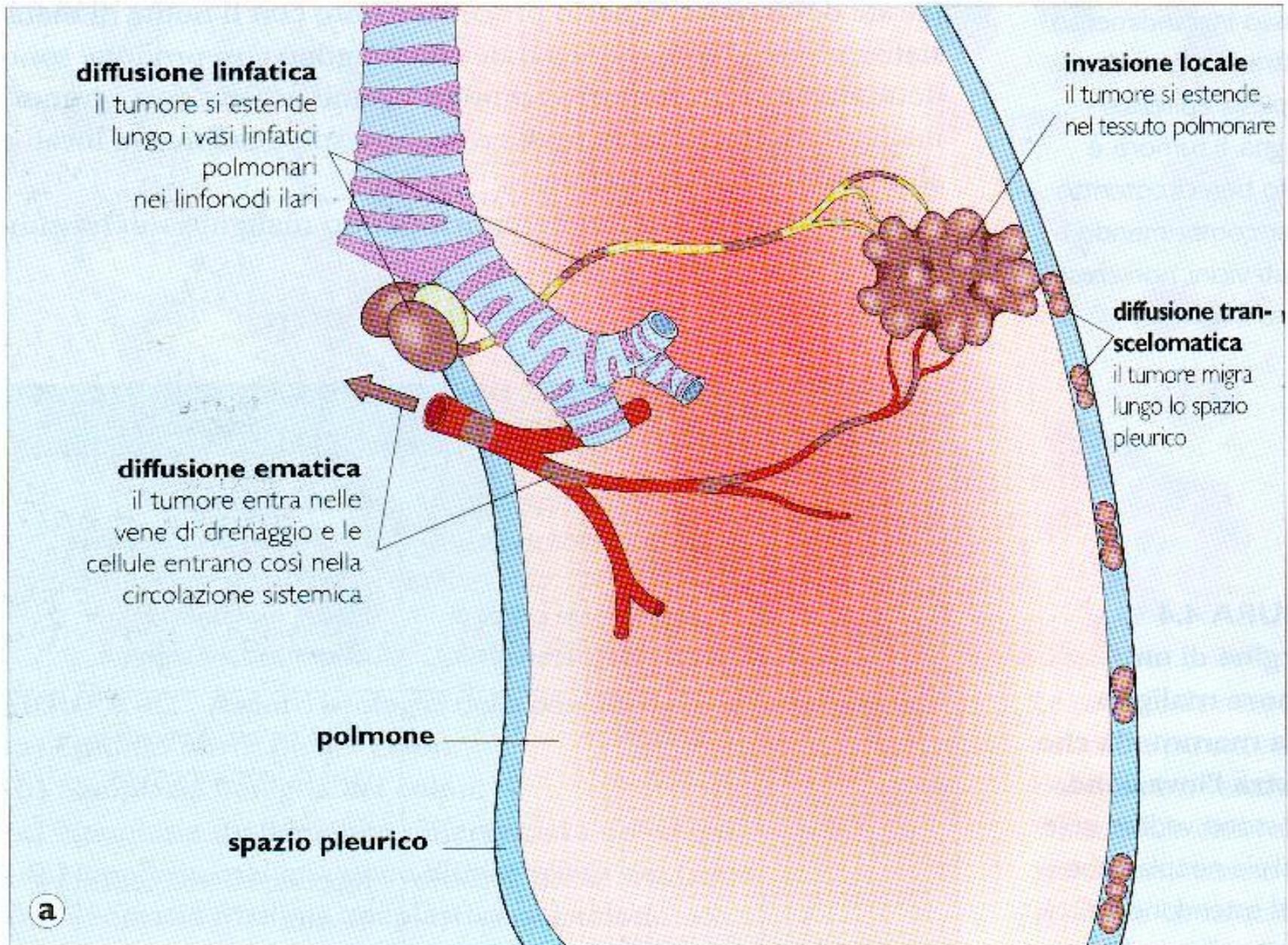
Fattori responsabili della invasività delle cellule tumorali maligne

- **Ridotta adesività omotipica** (tra cellule dello stesso tipo)
- **Aumentata adesività eterotipica** (tra cellule diverse)
- **Rilascio di enzimi degradativi** per la matrice (**MMPs**, collagenasi, elastasi, ecc)
- **Acidificazione dell'ambiente extracellulare** per rilascio di acido lattico
- **Movimento orientato**
- **Formazione di nuovi vasi (angiogenesi)**

Metastasi

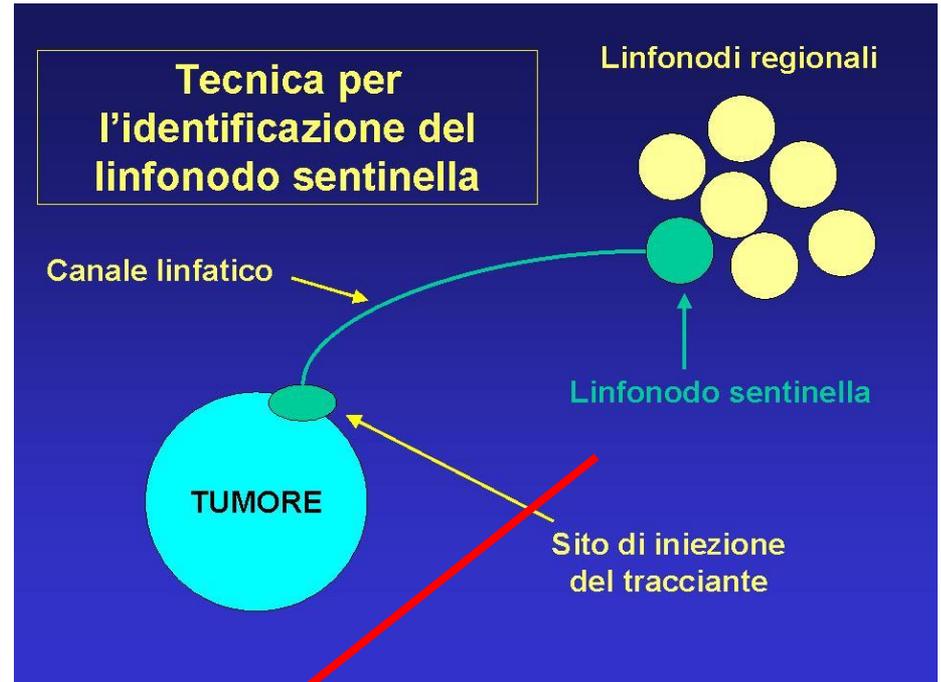
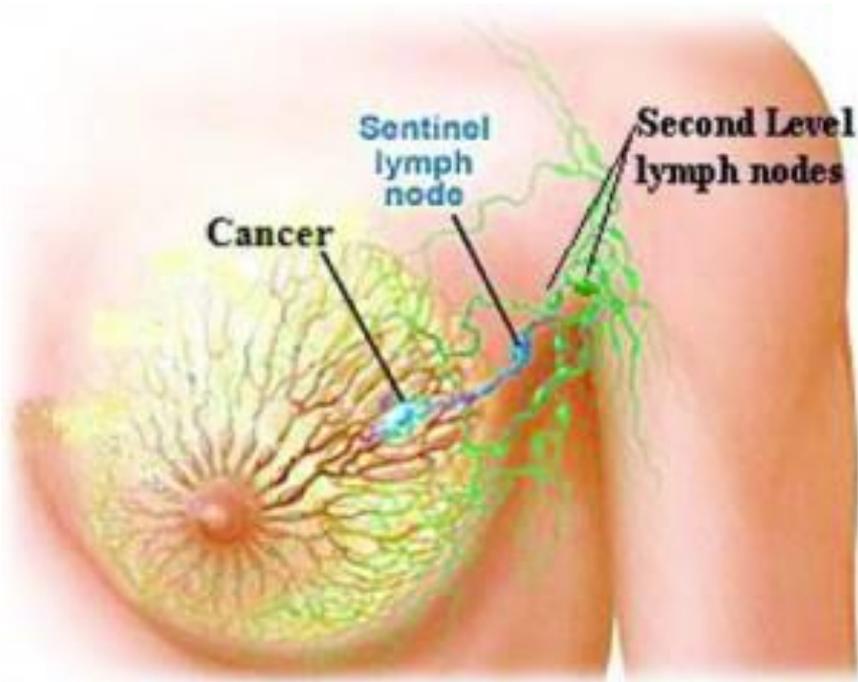
- In circolo le cellule tumorali possono associarsi alle **piastrine** andando a costituire un **embolo neoplastico**
- Possono essere aggredite da cellule del sistema immunitario, distrutte dalle forze emodinamiche nel torrente circolatorio, ecc
- Nel caso sopravvivano, le cellule tumorali possono raggiungere 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)

Emerging Hallmarks

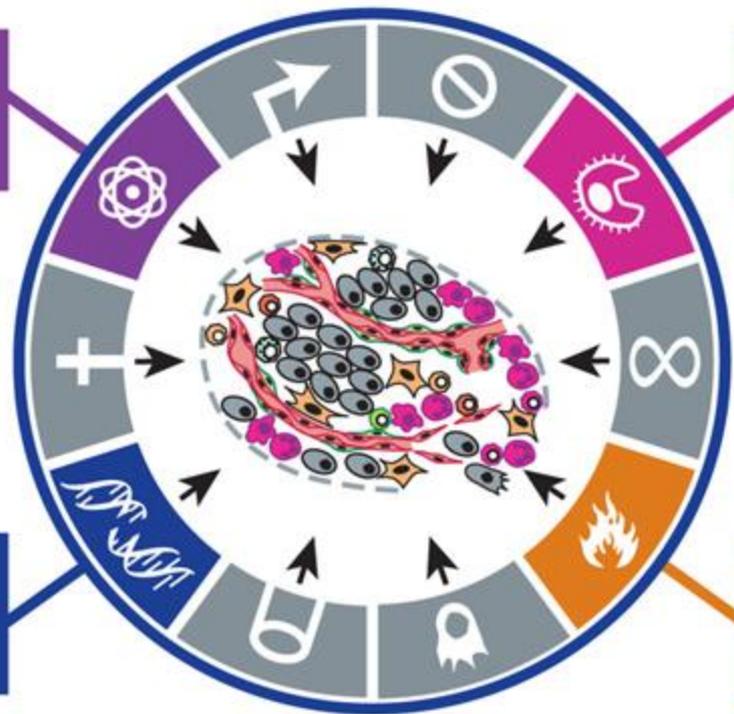
Deregulating cellular energetics

Avoiding immune destruction

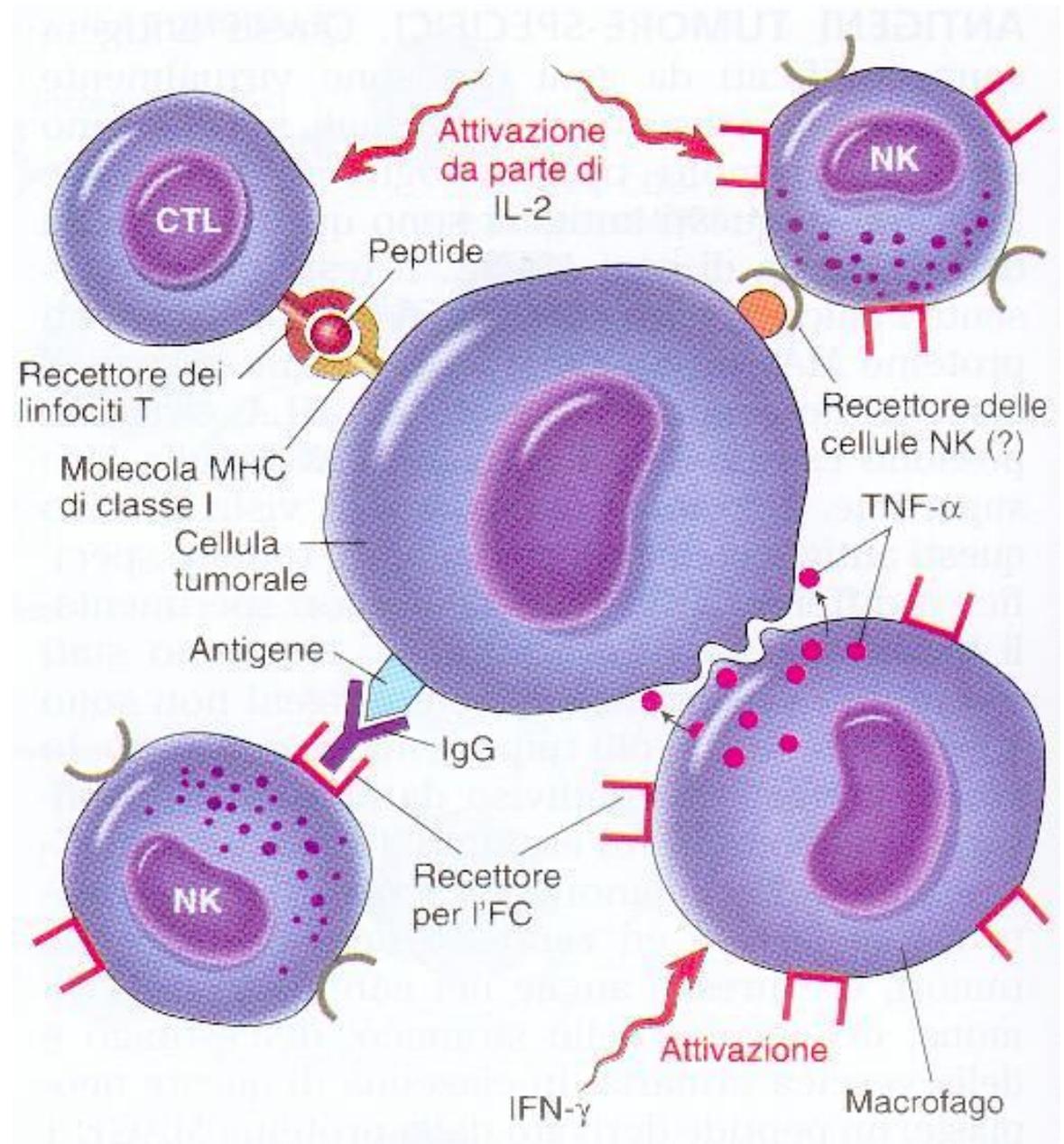
Genome instability and mutation

Tumor-promoting Inflammation

Enabling Characteristics

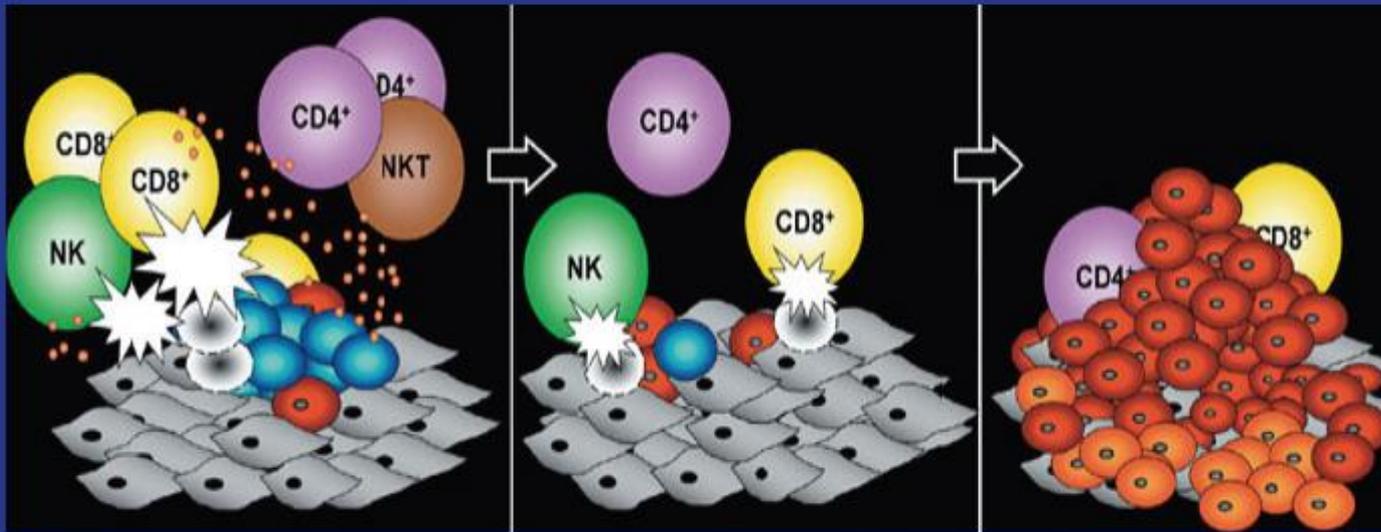


Immunità anti-tumorale



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

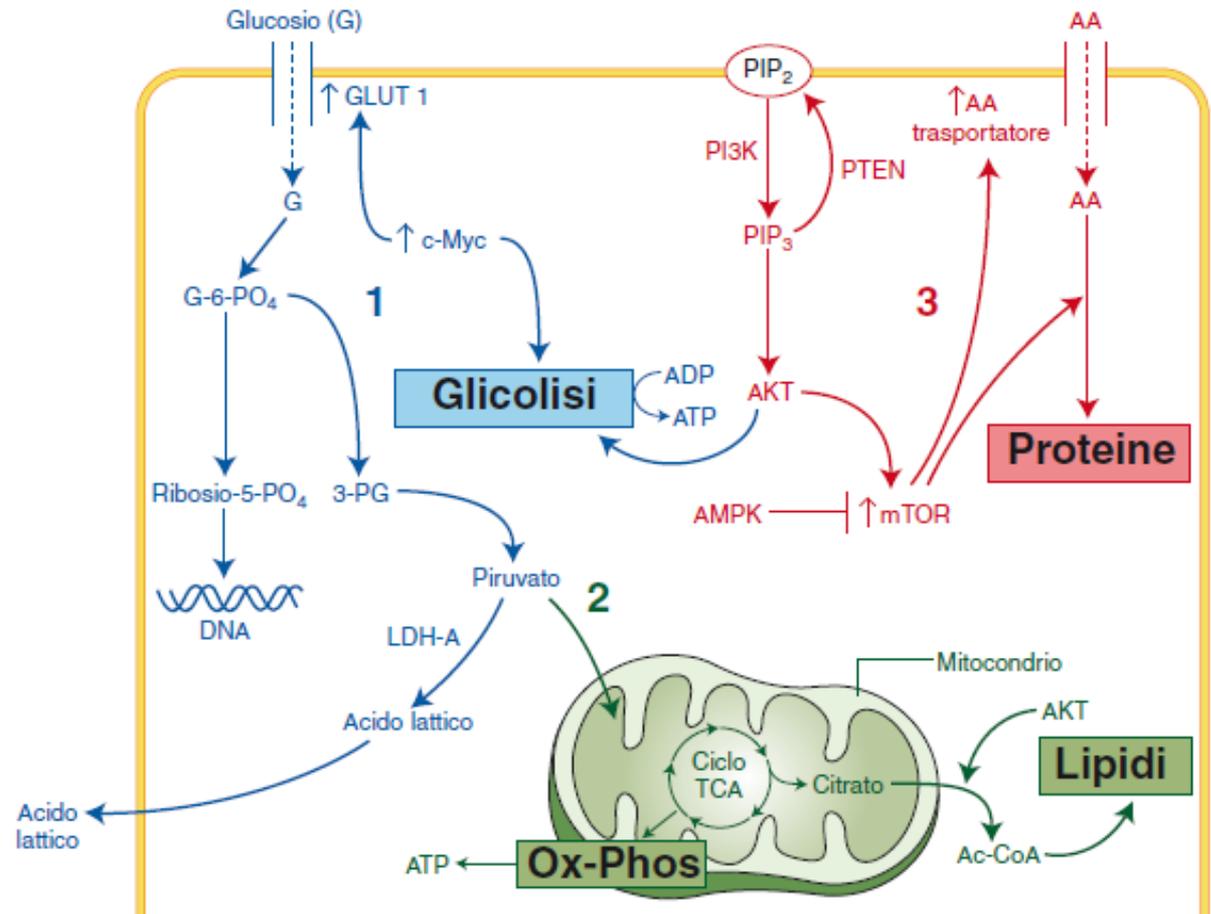


FIGURA 5-32. Metabolismo della cellula tumorale. 1. L'entrata del glucosio (G) nelle cellule tumorali è facilitata dall'aumento, mediato da *c-myc*, del trasportatore del glucosio, GLUT1. La maggior parte del glucosio è metabolizzato dalla glicolisi, che porta alla produzione di piruvato, che a sua volta 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.

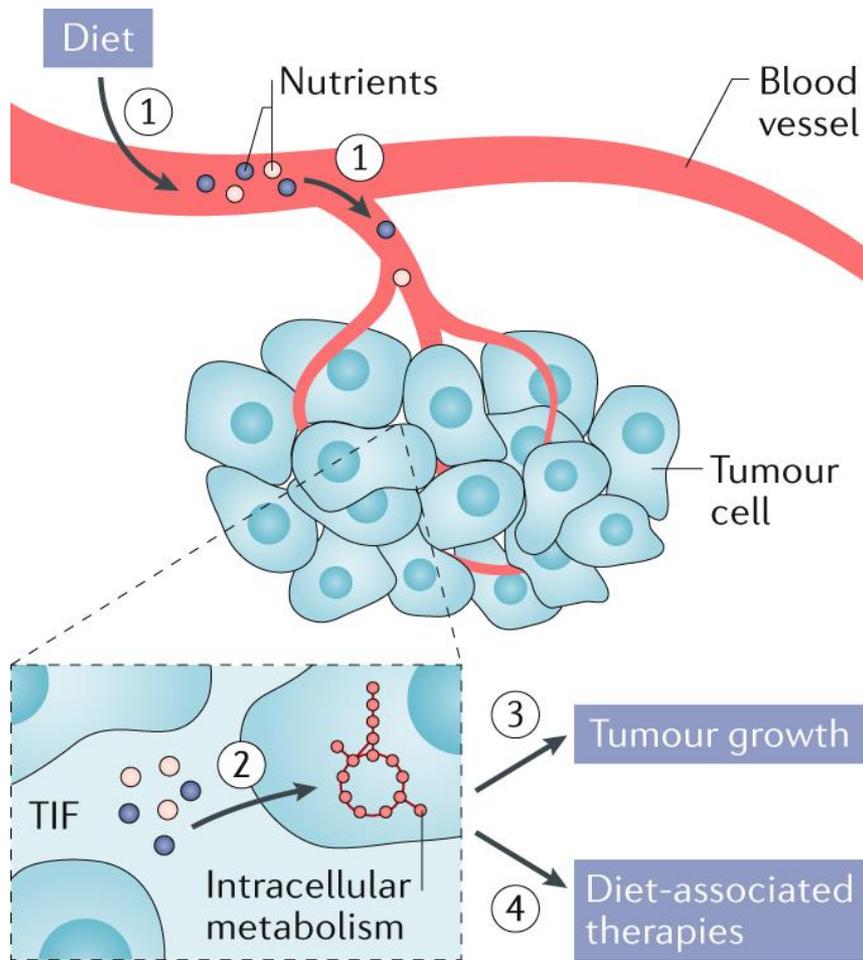
Alterazioni biochimiche e metaboliche

- proteine codificate dagli **oncogeni**: chinasi → attivazione della proliferazione o del metabolismo.
- Sintesi di **isoenzimi indipendenti dai controlli omeostatici** → funzioni alterate, es glicolisi accelerata
- Produzione inappropriata di **ormoni**: ACTH, paratormone, eritropoietina



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

Tumori e dieta



Diet may affect tumour growth and progression through mechanisms that alter cancer cell metabolism. These dietary effects may be mediated in part through changes in access to and utilization of nutrients by cancer cells within a tumour.

- (1) the concentrations of metabolites that are available to a tumour can be changed by altering components within the diet;
- (2) diet-induced changes in nutrient availability within the tumour environment can affect how cancer cells utilize these nutrients to support growth, proliferation and survival;
- (3) changes in dietary composition can affect the growth and progression of tumours;
- (4) diet-induced changes in cancer cell metabolism influence metabolic vulnerabilities that create potential synergies or antagonism between dietary factors and new or existing therapies.

Understanding which cancer types respond to various diets, how diet impacts cancer cell metabolism to mediate these responses and whether dietary interventions may open new therapeutic opportunities can help build a foundation for providing better scientific guidance for incorporating diet and nutrition into cancer therapy.

[Nutrients](#). 2019 Oct 24;11(11). pii: E2565. doi: 10.3390/nu11112565.

From the Table to the Tumor: The Role of Mediterranean and Western Dietary Patterns in Shifting Microbial-Mediated Signaling to Impact Breast Cancer Risk.

[Newman TM](#)¹, [Vitolins MZ](#)², [Cook KL](#)^{3,4}.

Diet is a modifiable component of lifestyle that could influence breast cancer development. The Mediterranean dietary pattern is considered one of the healthiest of all dietary patterns. Adherence to the Mediterranean diet protects against diabetes, cardiovascular disease, and cancer. Reported consumption of a Mediterranean diet pattern was associated with lower breast cancer risk for women with all subtypes of breast cancer, and a Western diet pattern was associated with greater risk. In this review, we contrast the available epidemiological breast cancer data, comparing the impact of consuming a Mediterranean diet to the Western diet. Furthermore, we will review the preclinical data highlighting the anticancer molecular mechanism of Mediterranean diet consumption in both cancer prevention and therapeutic outcomes. Diet composition is a major constituent shaping the gut microbiome. Distinct patterns of gut microbiota composition are associated with the habitual consumption of animal fats, high-fiber diets, and vegetable-based diets. We will review the impact of Mediterranean diet on the gut microbiome and inflammation. Outside of the gut, we recently demonstrated that Mediterranean diet consumption led to distinct microbiota shifts in the mammary gland tissue, suggesting possible anticancer effects by diet on breast-specific microbiome. Taken together, these data support the anti-breast-cancer impact of Mediterranean diet consumption.

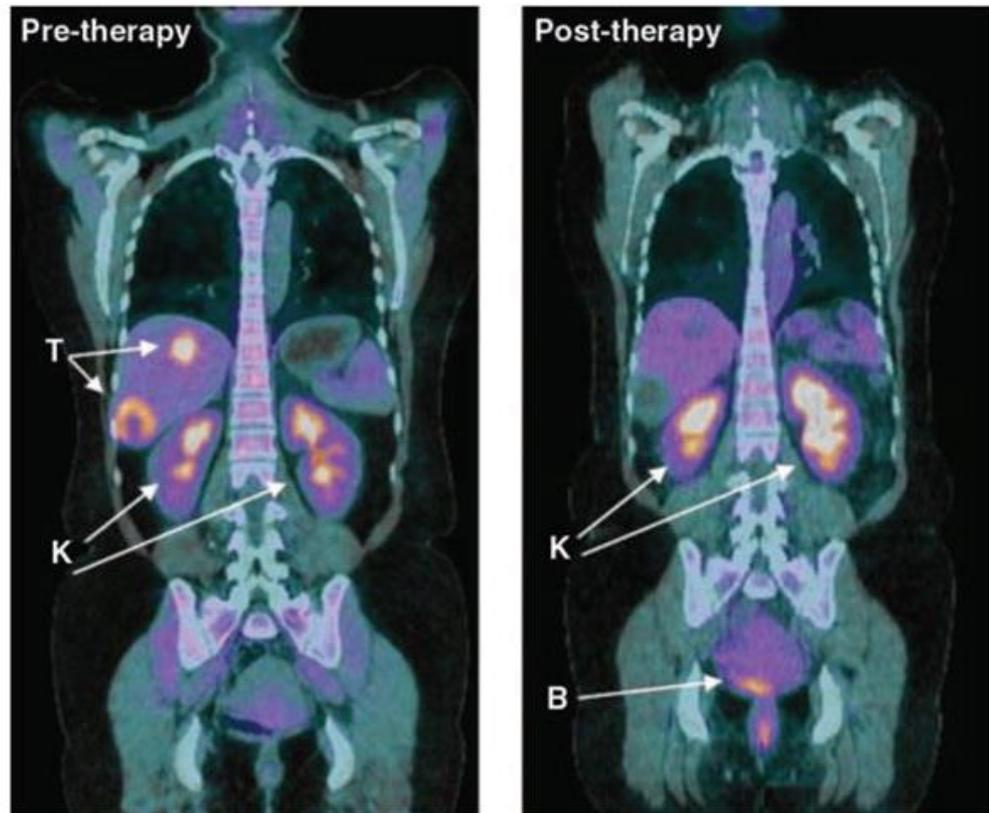
Diagnosi dei tumori con la PET

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

Immagini di FDG-PET

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.



23.5. Metodologie diagnostiche per le neoplasie

Tabella 23.5: principali indagini cliniche, di laboratorio, e patologiche classiche per l'accertamento diagnostico in oncologia

Metodo	Applicazione
Anamnesi ed esame fisico	segni e sintomi come perdita di peso, affaticamento, e dolore possono essere presenti. Dalla storia possono venire suggerimenti diagnostici molto importanti. Una massa può essere visibile e/o palpabile
Tecniche radiografiche	si usano immagini 2d tradizionali (raggi x), tomografia computerizzata (CT), risonanza magnetica nucleare (NMR), mammografia ed ultrasonografia (ecografia), PET (<i>positive electron emission tomography</i>) per localizzare masse primitive e metastatiche
Analisi di laboratorio	reperti generici come anemia, anormalità enzimatiche (aumento della fosfatasi alcalina, ad es.) ematuria e sangue occulto nelle feci sono di grande utilità anche se non patognomonici. Test più specifici come la misura di antigeni prostatici possono aiutare in uno <i>screening</i> mirato a confermare la presenza di una specifica neoplasia
Citologia	metodi che consentono di campionare piccoli numeri di cellule sono poco invasivi ed economici. Un buon esempio è l'esame dello striscio secondo Papanicolaou (PAP test)
Istologia	metodi (endoscopia, etc.) che permettono di campionare piccoli frammenti della massa sospetta consentono spesso di formulare una diagnosi specifica. Il campionamento può avvenire anche durante un intervento chirurgico, permettendo spesso di orientare l'intervento stesso
Autopsia	a volte la diagnosi ultima non può essere fatta che all'esame autoptico. L'importanza di tale diagnosi è per la statistica e per la correlazione con la terapia. Queste statistiche orientano i protocolli terapeutici

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**

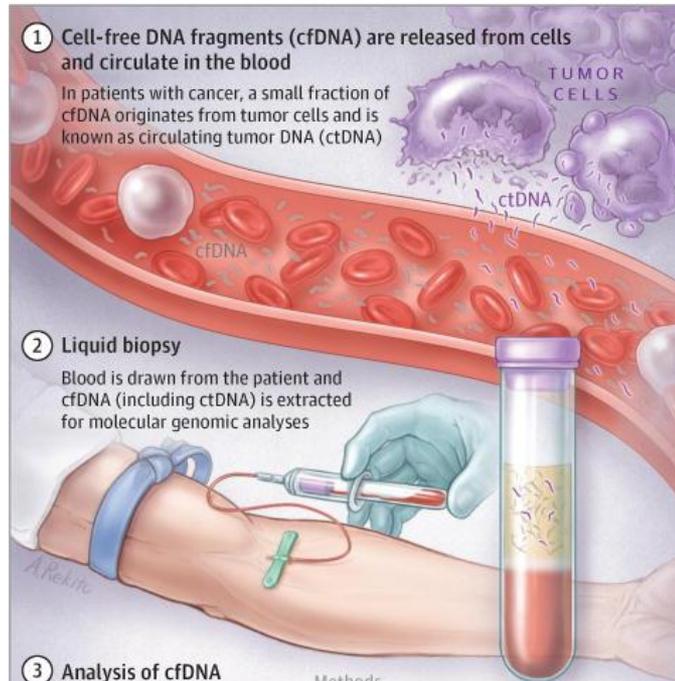
Circulating tumor cells: clinical validity and utility

Luc Cabel^{1,2} · Charlotte Proudhon² · Hugo Gortais¹ · Delphine Loirat^{1,3} ·
Florence Coussy¹ · Jean-Yves Pierga^{1,2,4} · François-Clément Bidard^{1,2,5}

Abstract Circulating tumor cells (CTCs) are rare tumor cells and have been investigated as diagnostic, prognostic and predictive biomarkers in many types of cancer. Although CTCs are not currently used in clinical practice, CTC studies have accumulated a high level of clinical validity, especially in breast, lung, prostate and colorectal

1 Cell-free DNA fragments (cfDNA) are released from cells and circulate in the blood

In patients with cancer, a small fraction of cfDNA originates from tumor cells and is known as circulating tumor DNA (ctDNA)

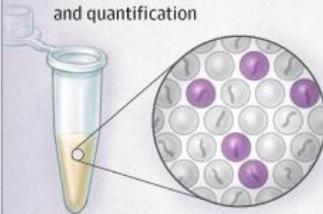


2 Liquid biopsy

Blood is drawn from the patient and cfDNA (including ctDNA) is extracted for molecular genomic analyses

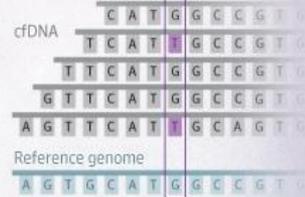
3 Analysis of cfDNA

Digital polymerase chain reaction
Targeting specific ctDNA alterations for mutation detection and quantification

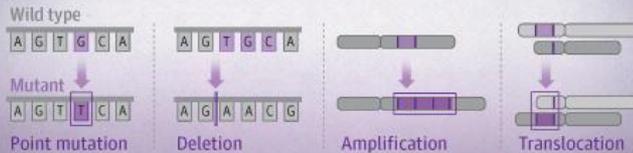


Methods

Next-generation sequencing
Sequencing genomic regions many times to identify tumor-specific alterations in cfDNA



4 Identification of ctDNA genomic alterations



5 Clinical application in cancer management

Cancer screening	Localized cancer	Metastatic cancer	Refractory cancer
Early detection	Detection of recurrence	Treatment selection, monitoring of response	Identification of resistance mechanisms

[J Mater Chem B](#). 2019 Oct 24. doi: 10.1039/c9tb01490j. [Epub ahead of print]
Advanced liquid biopsy technologies for circulating biomarker detection.
[Soda N](#)¹, [Rehm BHA](#)², [Sonar P](#)³, [Nguyen NT](#)⁴, [Shiddiky MJA](#)¹.

Liquid biopsy is a new diagnostic concept that provides important information for monitoring and identifying tumor genomes in body fluid samples.

Detection of tumor origin biomolecules like **circulating tumor cells (CTCs), circulating tumor specific nucleic acids (circulating tumor DNA (ctDNA), circulating tumor RNA (ctRNA), microRNAs (miRNAs), long non-coding RNAs (lncRNAs))**, in blood, saliva, urine, etc. **enables cancer screening, early stage diagnosis** and evaluation of therapy response through minimally invasive means.

From reliance on painful and hazardous tissue biopsies or imaging depending on sophisticated equipment, **cancer management schemes are witnessing a rapid evolution towards minimally invasive yet highly sensitive liquid biopsy-based tools.**

Clinical application of liquid biopsy is already paving the way for personalized medicine. This is achieved especially by enabling repeated sampling, which in turn provides a more comprehensive molecular profile of tumors.

La formazione e la progressione di un tumore

MUTAZIONE

Una serie di mutazioni abolisce i controlli del ciclo cellulare

①

Vaso sanguigno

Mutazione

Cellule epiteliali

CRESCITA TUMORALE

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

②

Cellule tumorali

INTRAVASAZIONE

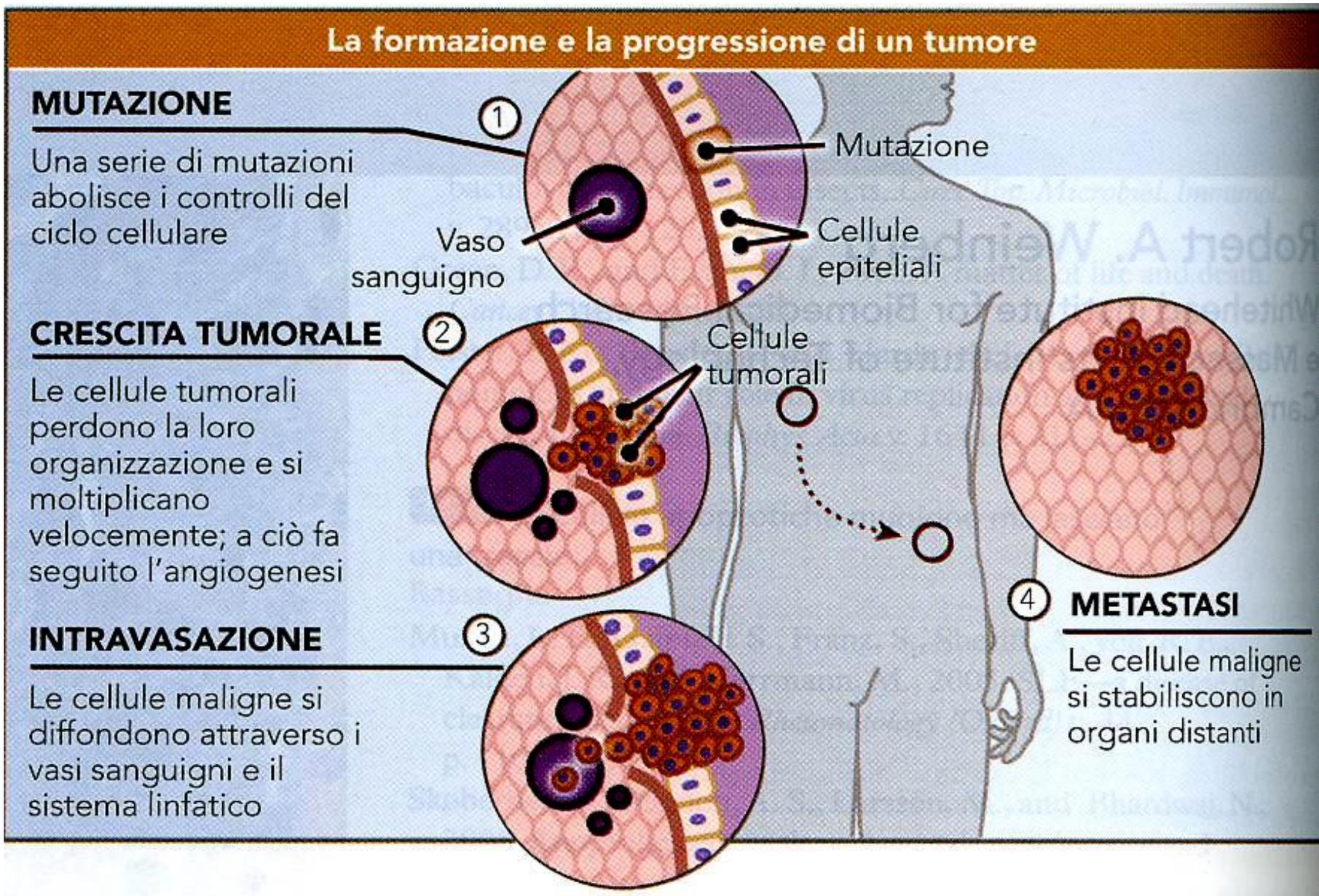
Le cellule maligne si diffondono attraverso i vasi sanguigni e il sistema linfatico

③

④

METASTASI

Le cellule maligne si stabiliscono in organi distanti



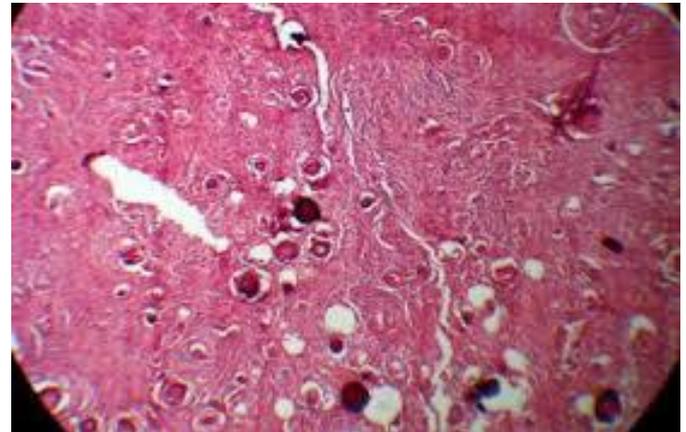
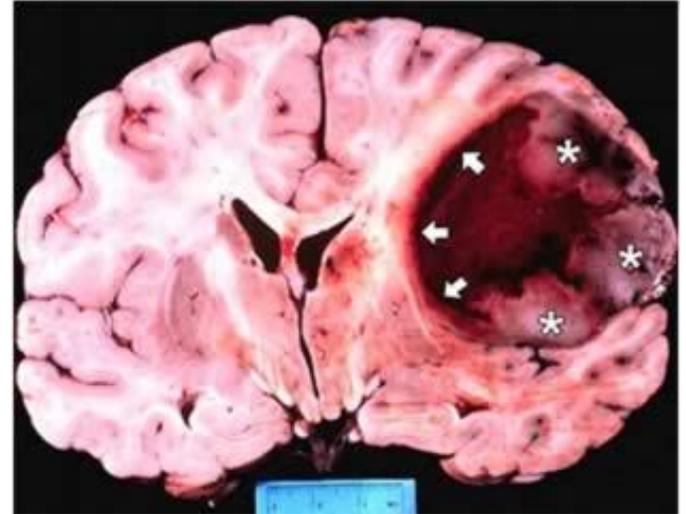
Caratteristiche cliniche dei tumori

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



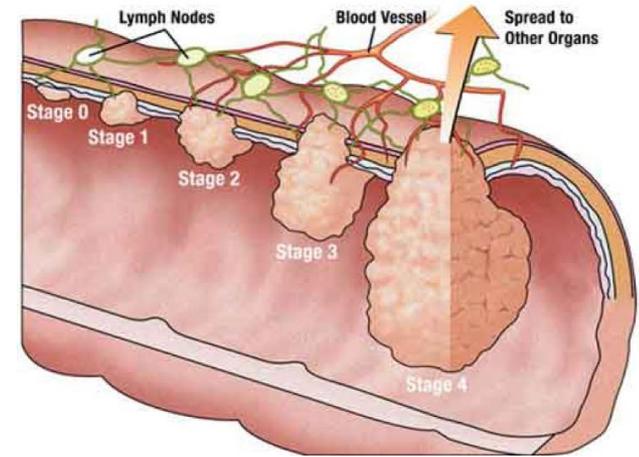
meningioma

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**.

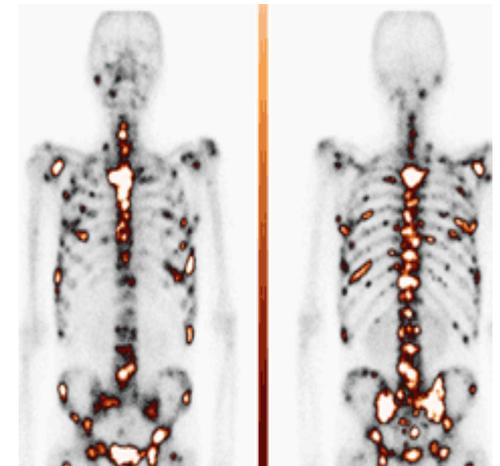
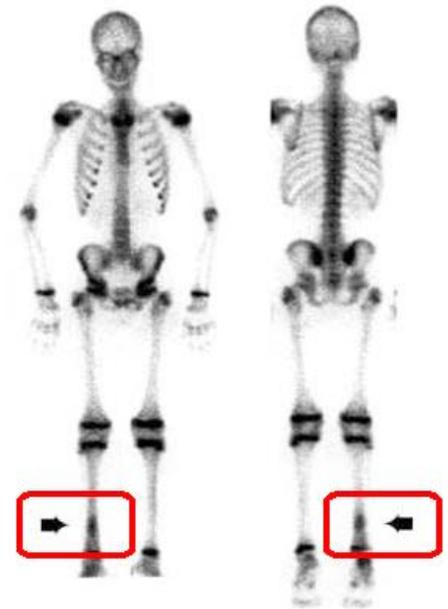
Ematuria: manifestazione tipica dei tumori dell'apparato urinario.

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 ematologiche

- Leucocitosi
- Eritrocitosi
- Anemia
- trombocitosi
- Stati di ipercoagulabilità
 - Trombosi venosa
 - CID

• Sindromi endocrine

- Malattia di Cushing
- Ipercalcemia
- Ipocalcemia
- Ipoglicemia
- Antidiuresi

Sindromi paraneoplastiche

```
graph TD; A[Sindromi paraneoplastiche] --> B[Sindromi ematologiche]; A --> C[Amiloidosi]; A --> D[Sindrome nefrosica]; A --> E[Sindromi cutanee]; A --> F[Sindromi neurologiche]; A --> G[Sindromi muscolo-scheletriche];
```

• Sindromi muscolo-scheletriche

- miastenia

• Amiloidosi

• Sindromi neurologiche

• Sindromi cutanee

• Sindrome nefrosica

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.

Sindromi neurologiche

- Frequentemente associate a tumori polmonari.
- **Reazioni immunologiche contro cellule tumorali necrotiche con produzione di anticorpi cross-reagenti con componenti delle cellule nervose.**
- Si può avere perdita di neuroni con danni diversi a seconda del distretto colpito:
 - **Interessamento cerebrale:** demenza, degenerazione cerebellare, neurite del nervo ottico
 - Danno nel **midollo spinale:** lesione **motoria**, caratterizzata da riduzione della forza, solitamente agli arti inferiori, ad andamento progressivo.
 - Interessamento dei **nervi periferici:** neuropatia periferica motoria e/o sensoriale caratterizzata da debolezza distale, deperimento e perdita del sensorio

Sindromi muscolo-scheletriche

- **Pz affetti da dermatomiosite o polimiosite** mostrano una **incidenza di tumori di 5-7 volte superiore** a quella della popolazione generale. Disturbo muscolo-cutaneo e neoplasia si presentano generalmente a meno di un anno l'uno dall'altro.
- **Sindrome miastenica di Lambert-Eaton**
Può comparire associata a tumori polmonari.
Autoanticorpi cross-reagenti con canali del calcio presenti nelle terminazioni nervose motorie (pre-sinaptiche).
La ridotta concentrazione intracellulare di calcio provoca il rilascio di un numero minore di vescicole in risposta ad ogni potenziale d'azione pre-sinaptico.
Si presenta con affaticamento e debolezza dei muscoli prossimali degli arti e del tronco.

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**

23.3. Perché si muore di tumore?



La causa ultima di morte causata da una neoplasia può essere molto diversa da caso a caso

- **Massa:** non si muore per la massa tumorale di per sé: la competizione per le riserve energetiche e metaboliche non giustifica una incompatibilità con la vita: pensiamo alle enormi massa muscolari dei culturisti che consumano moltissimo anche perché devono essere continuamente usate per mantenere l'ipertrofia
 - **Cachessia:** in una patologia neoplastica avanzata si presenta uno stato cachettico. La cachessia è uno stato di deperimento organico generalizzato che può portare a morte di per sé od attraverso una riduzione conseguente delle capacità di difesa e riparazione del soggetto cachettico. Nei tumori la cachessia è spesso innescata dalla produzione di **tumour necrosis factor** (TNF) ed altre citochine anti-tumorali
 - **Compressione:** un tumore può comprimere crescendo un organo vitale od il suo apporto vascolare: un tumore anche benigno dell'encefalo può uccidere per compressione di una zona vitale del cervello, poiché a fronte della sua crescita non ci può essere una espansione verso l'esterno, preclusa dalla scatola cranica
 - **Invasione:** un tumore maligno può invadere un organo vitale compromettendone il funzionamento
 - **Sostituzione:** progressiva sostituzione della massa tissutale normale con tessuto neoplastico non funzionante: mancanza di ormoni vitali in una neoplasia endocrina
 - **Produzione di sostanze biologicamente attive:** tumori spesso benigni del sistema endocrino possono produrre in maniera inappropriata ormoni che causano squilibri potenzialmente letali
 - **Produzione ectopica di sostanze biologicamente attive:** tumori come il microcitoma polmonare possono produrre sostanze che non sono prodotte dal tessuto di origine (es.: ACTH, nel caso del microcitoma polmonare) a causa di una disregolazione dell'espressione genica
 - **Coagulazione:** i tumori spesso producono proteasi che provocano una attivazione non propria del sistema coagulativo con conseguenti trombosi e tromboembolia
 - **Cause iatrogene:** la terapia anti-neoplastica è frequentemente causa di effetti collaterali gravissimi
-

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)

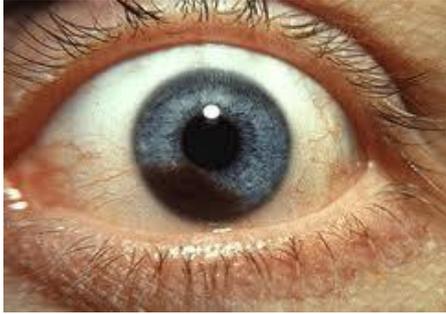
Associazioni tra lesione pre-neoplastica e neoplasia

- 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

Tumori dell'occhio



Melanoma uveale



Retinoblastoma

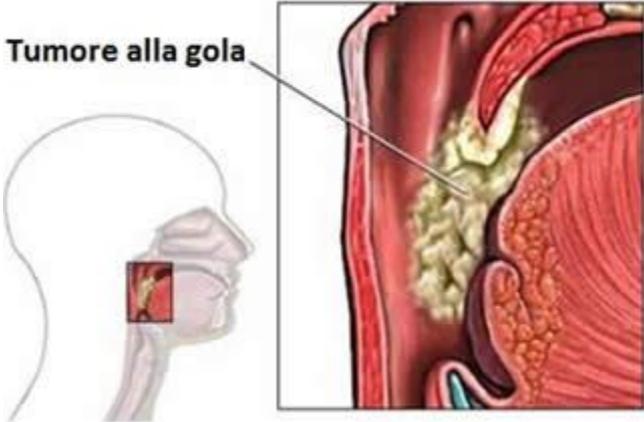


Tumore ghiandola lacrimale

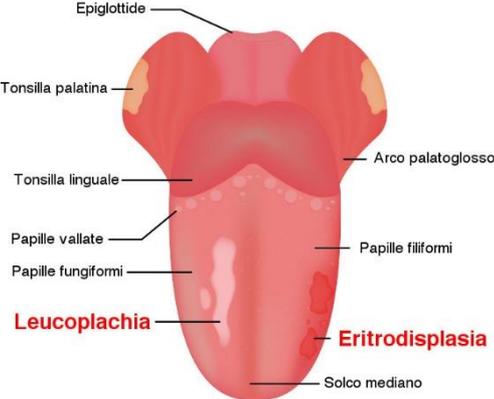


Tumore palpebrale

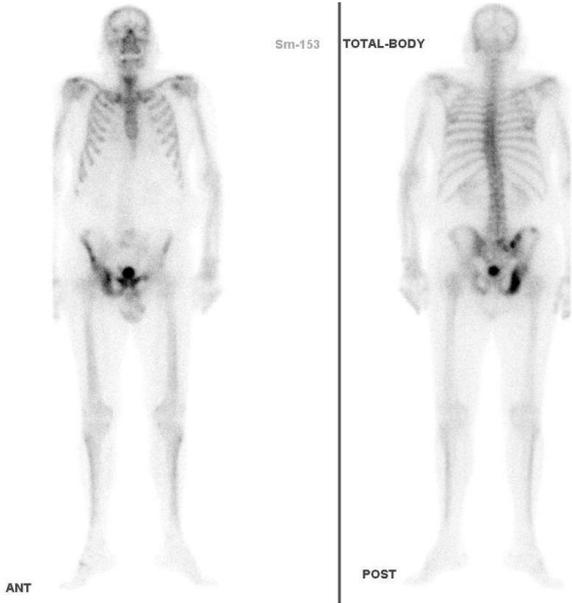
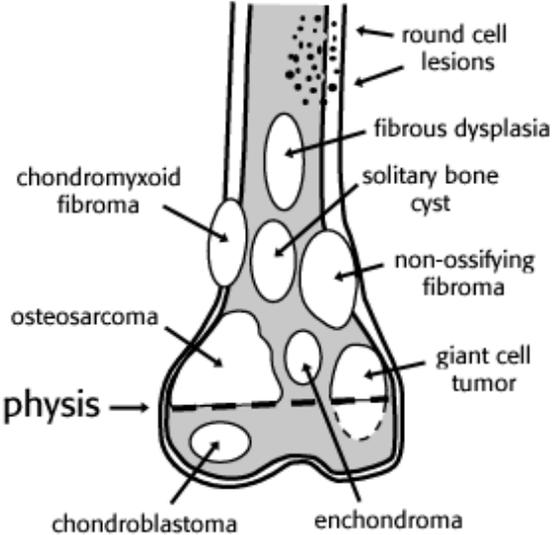
Tumori della bocca e della gola



Lesioni precancerose



Tumori dell'apparato muscolo scheletrico



Metastasi ossee

