

ALTERAZIONE DEI PROCESSI DIFFERENZIAATIVI CELLULARI

METAPLASIA: ALTERAZIONE DEL PROGRAMMA DIFFERENZIAATIVO NELLA SUA FASE FINALE. CONSEGUENTE SPESSO A STIMOLAZIONE CRONICA (FLOGOSI, SOST. CHIMICHE). RAPPRESENTA UNA CONDIZIONE PRE-NEOPLASTICA

STRUTTURALE O BIOCHIMICA:

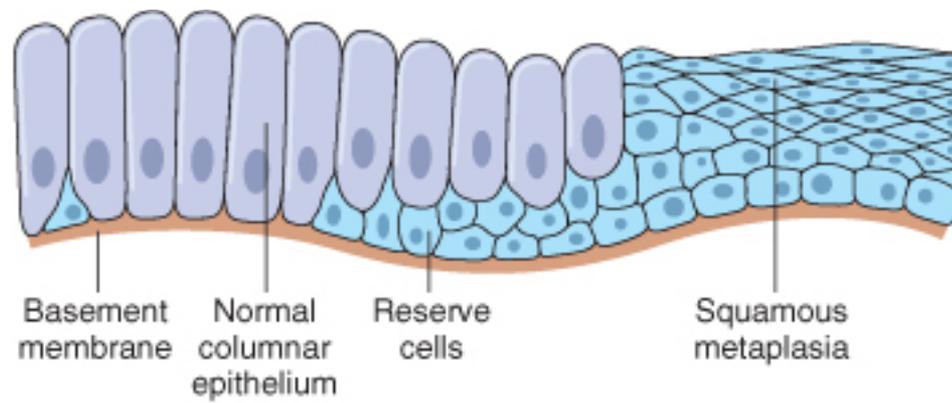
ESEMPI di **ALTERAZ. STRUTTURALE:**

M. EPITELIALE: COLECISTI:	EP.CUBICO	—————>	STRATIFICATO
	UTERO:	EP.CILINDRICO	—————> PAVIMENTOSO
	BRONCHI	EP. CILINDRICO	—————> SQUAMOSO

M. CONNETTIVALI: TESSUTO OSSEO NELLE CICATRICI
(TRASFORMAZIONE DI FIBROBLASTI IN OSTEOBLASTI)

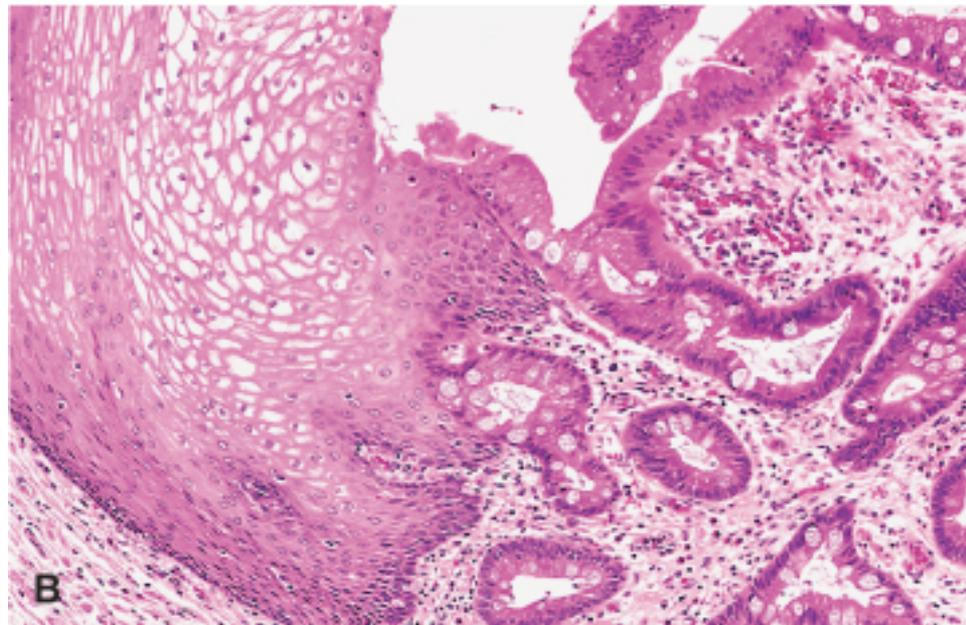
ESEMPI di **ALTERAZ. BIOCHIMICA** RIGUARDA LA PRODUZIONE DI ORMONI ED ENZIMI DIVERSI DA QUELLI TIPICI DI QUEL TIPO CELLULARE. AVVIENE SPESSO IN CONDIZIONI FLOGISTICHE.

DISPLASIA: COMPRENDE TUTTE LE ANOMALIE CITOLOGICHE ED ISTOLOGICHE RIGUARDANTI LA DIFFERENZIAZIONE, LA PROLIFERAZIONE E L'ORGANOGENESI.



A

© Elsevier 2005



© Elsevier 2005

**DISPLASIA: COMPRENDE TUTTE LE ANOMALIE
CITOLOGICHE ED ISTOLOGICHE RIGUARDANTI LA
DIFFERENZIAZIONE, LA PROLIFERAZIONE E
L'ORGANOGENESI.**

**ANAPLASIA: IMMATURITA' ASSOCIATA AD ANOMALIE
DELLA DIFFERENZIAZIONE TALI DA NON RICONOSCERE
PIU', MORFOLOGICAMENTE, IL TESSUTO DI ORIGINE.**

DISPLASIA/CARCINOMA *in situ*

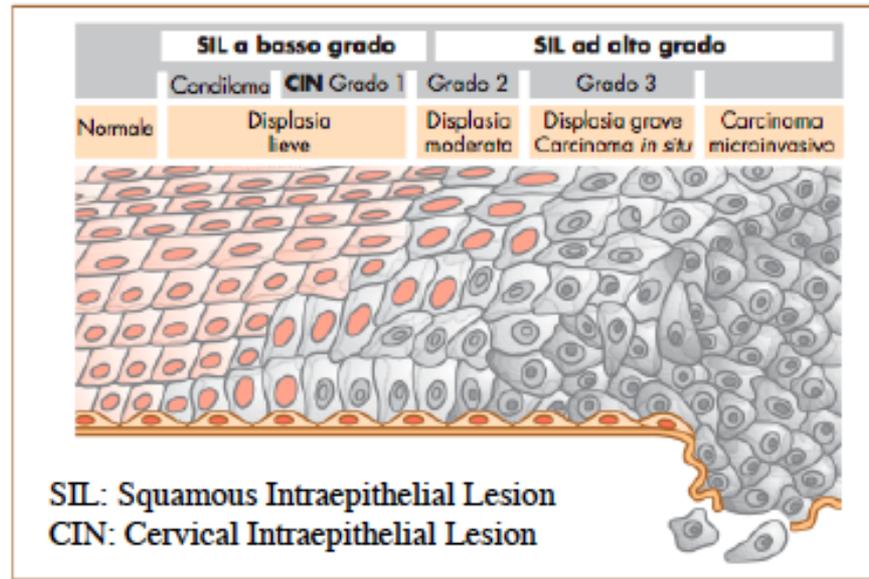
Per **DISPLASIA** si intende una proliferazione disordinata ma non neoplastica.

E' caratterizzata da pleomorfismo, ipercromatismo cellulare e perdita della normale organizzazione strutturale di un tessuto. I cambiamenti displastici si trovano solitamente negli epiteli, soprattutto nella cervice uterina.

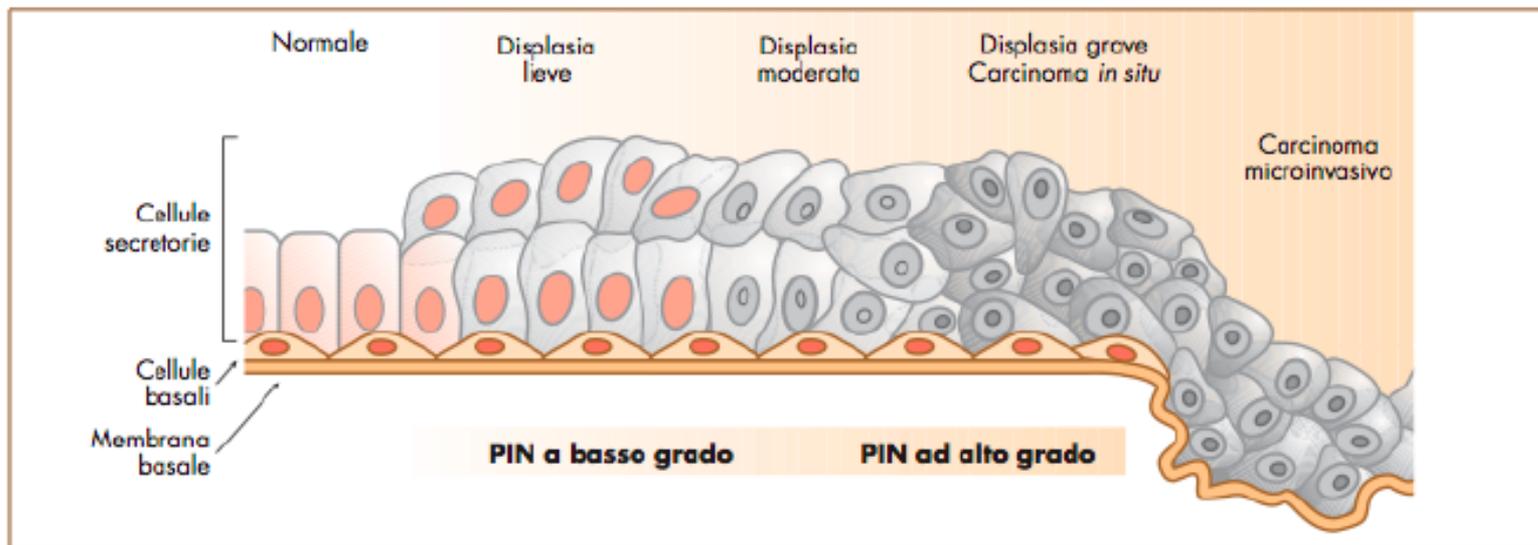
Quando i cambiamenti displastici sono marcati e coinvolgono l'intero spessore dell'epitelio, la lesione e' considerata una neoplasia preinvasiva e viene definita come **carcinoma in situ**. Questa lesione e' un precursore, in molti casi, di un carcinoma invasivo.

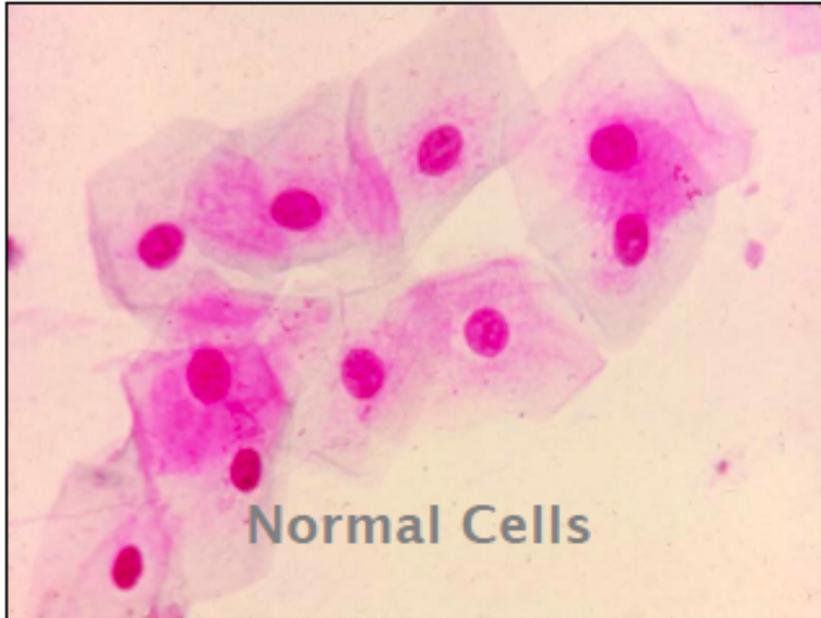
Una displasia non grave e' tuttavia comune nella cervice uterina e non porta sempre al carcinoma, essendo spesso reversibile quando la causa scatenante (es: infiammazione cronica) viene rimossa.

Cervice Uterina



Prostata

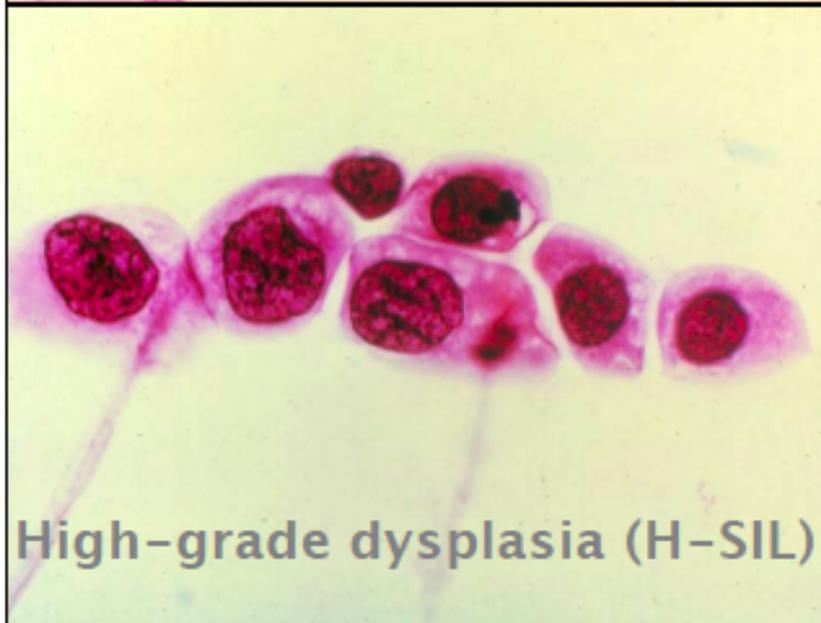




Normal Cells



**Low-grade dysplasia (L-SIL)
Koilocytosis**



High-grade dysplasia (H-SIL)



**Invasive Squamous Cell
Carcinoma**

Lesioni precancerose e carcinoma in situ

- Precedono nel tempo una neoplasia invasiva
- Senza trattamento vi è un significativo aumento nella incidenza di neoplasia maligna
- Possono coesistere con una neoplasia invasiva
- Possono essere sporadiche o ereditarie
- Sono importanti per le neoplasie epiteliali
- Rappresentano un marcatore di rischio

Le LESIONI PRE-NEOPLASTICHE

Lesioni a potenziale evoluzione verso la neoplasia

Es:

LEUCOPLACHIA: metaplasia cornea (cavo orale e genitali): 4-9% di potenzialita' di cancerizzazione

IPERPLASIA DUTTALE O LOBULARE della mammella

NEVI DISPLASTICI:

- ➔ LENTIGO: melanociti solo nello strato basale
- ➔ NEVO GIUNZIONALE: melanociti nell'epidermide e giunzione dermo-epidermica
- ➔ NEVO COMPOSTO: melanociti in sede epidermica e dermica
- ➔ NEVO DISPLASTICO: presenza di anomalie citologiche: ad elevato rischio di trasformazione in melanoma

POLIPPI: POLIPOSII INTESTINALE

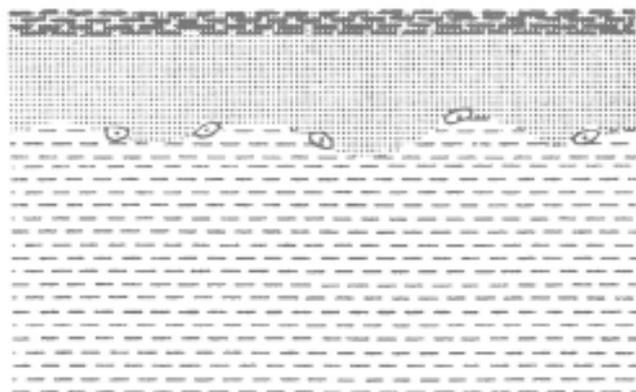
- 1) ADENOMATOSA: proliferazione elementi staminali delle cripte (ALTO RISCHIO)
- 2) IPERPLASTICA: Proliferazione epitelioцитi differenziati degli strati superiori dei villi

MASTOPATIA FIBROCISTICA: dilatazione cistiche della mammella (dotti)

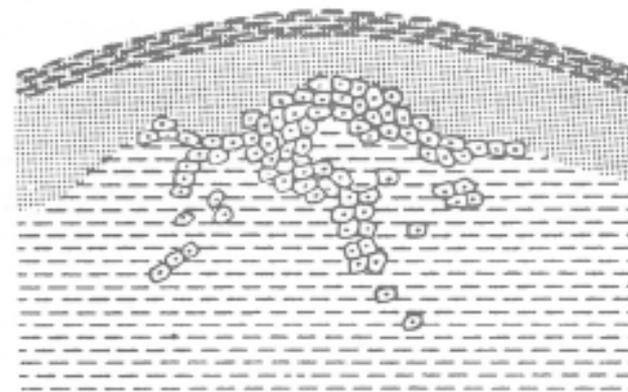
10% delle DONNE: cisti secretive (APOCRINE): tipo I

cisti piatte (trasudative): tipo II

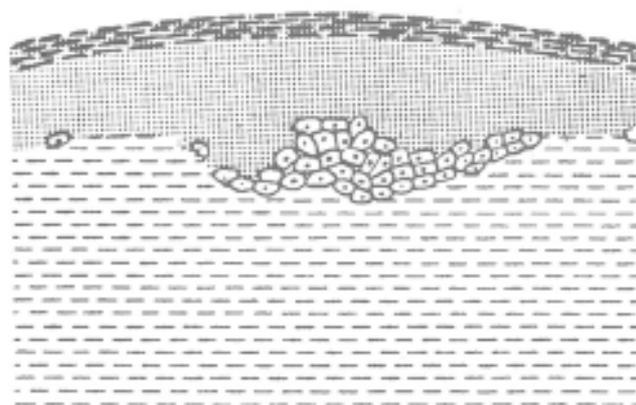
Le cellule del tipo I secernono deidroepiandrosterone solfato e EGF. Rischio CR. INVASIVO.



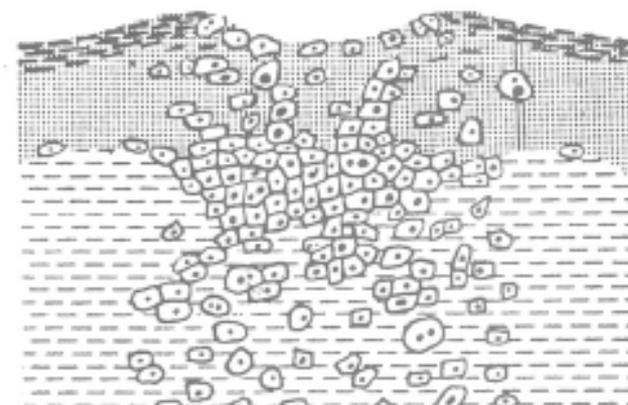
CUTE NORMALE



NEVO COMPOSTO

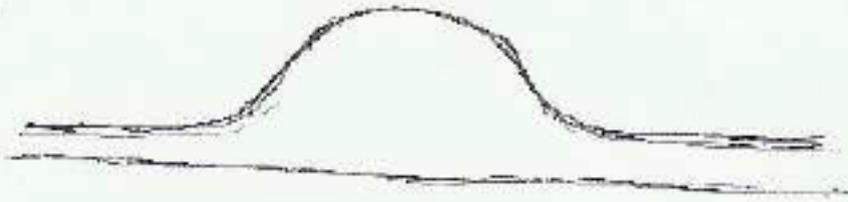


NEVO GIUNZIONALE

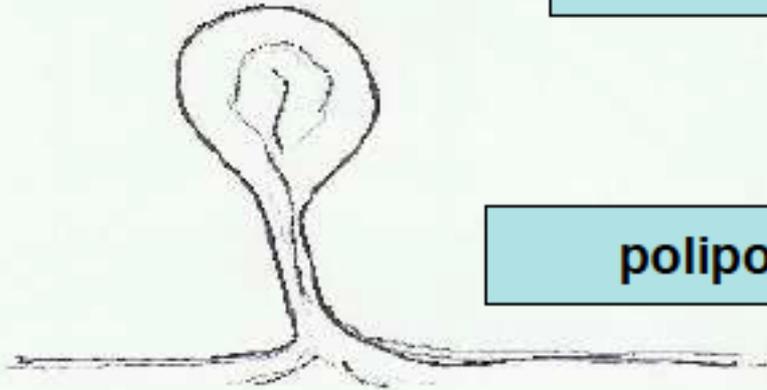


MELANOMA METASTATICO

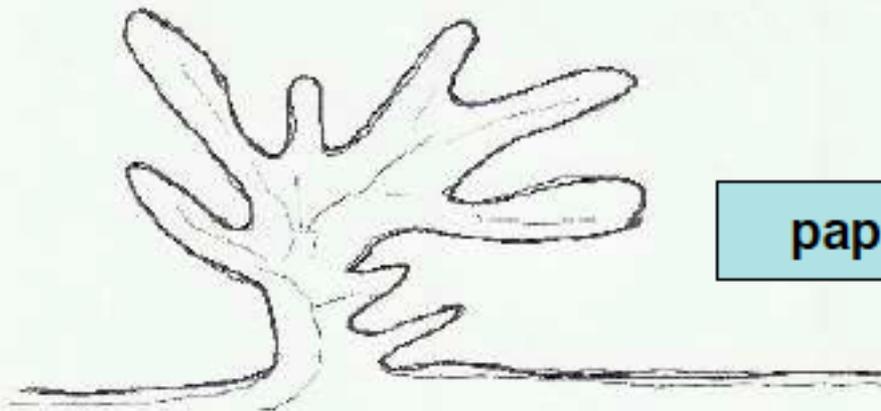
Figura 8.12. Rappresentazione schematica di un distretto cutaneo: normale, sede di formazioni nevice benigne, sede di un focolaio di melanoma a crescita verticale (metastatico). Vedasi testo per ulteriori dettagli.



tumore sessile



polipo



papilloma

NEOPLASIA

Massa di cellule originata da una sola cellula Ogni cellula può trasformarsi in cellula tumorale

Istologicamente: si hanno cellule da molto simili a molto diverse rispetto a quelle normali del tessuto in cui si sviluppa la neoplasia

Le cellule sono **immature** (anaplasia) e **atipiche**

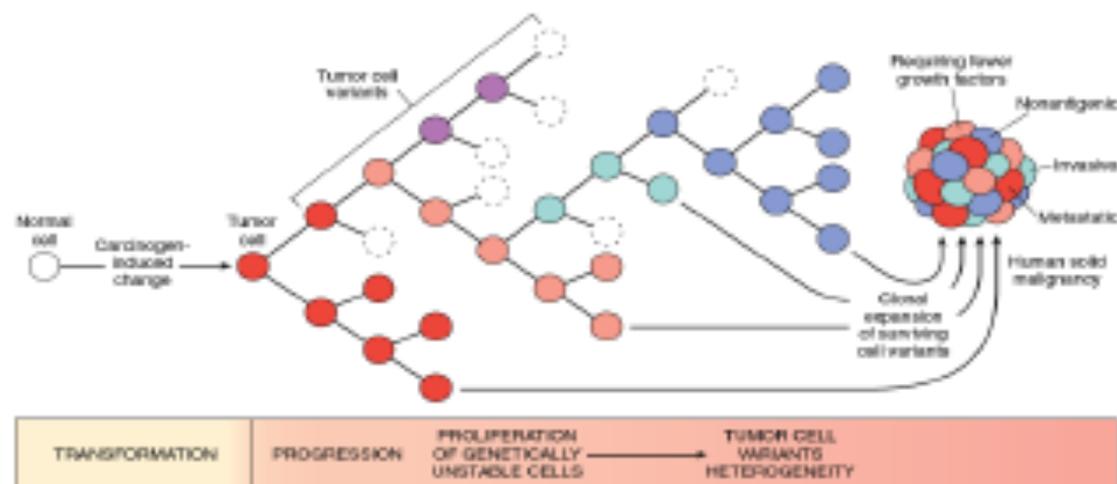
Funzionalmente: stessa funzione delle normali
diversa funzione
perdita di funzione

Tumori *benigni* e *maligni*

NEOPLASIA: espressione patologica piu' grave dei processi di proliferazione e differenziazione.

Un tumore si presenta come l'insieme di una popolazione cellulare costituita dalla progenie di una sola cellula somatica (quindi in origine monoclonale) che ha subito in un certo momento della sua vita delle modificazioni genetiche peculiari che vengono quindi trasmesse alle cellule figlie.

Tali alterazioni sono diverse da tumore a tumore e anche nell'ambito di uno stesso tipo tumorale. Addirittura nell'ambito della singola massa neoplastica sono stati identificati fino a 50 cloni diversi, originatesi dalla "deriva" genetica del clone iniziale.



Tumor progression and generation of heterogeneity. New subclones arise from the descendants of the original transformed cell by multiple mutations. With progression the tumor mass becomes enriched for variants that are more adept at evading host defenses and are likely to be more aggressive.

A tumor is an abnormal mass of tissue, the growth of which is virtually autonomous and exceeds that of normal tissues. In contrast to non-neoplastic proliferations the growth of tumors persists after cessation of the stimuli that initiated the change. Tumors are classified into two broad categories: benign and malignant. → *Classificazione comportamentale*

CHARACTERISTICS OF BENIGN AND MALIGNANT NEOPLASMS

The distinction between benign and malignant tumors is based on appearance (morphology) and ultimately on behavior (clinical course), using four criteria:

1. Differentiation and anaplasia
2. Rate of growth
3. Local invasion
4. Metastases

DISTINZIONE TRA TUMORI BENIGNI E MALIGNI

CARATTERISTICHE BENIGNE

MALIGNI

Velocità di crescita	bassa percentuale di mitosi	alta percentuale di mitosi
	mitosi normali	mitosi anormali
	nucleoli normali	nucleoli ingranditi
Differenziazione	simile al normale	spesso scarsa
	mantenimento delle normali funzioni	funzioni perse o alterate
Diffusione	incapsulati	non capsulati
	no invasione	invasione locale
	no metastasi	metastasi

Malignant Tumors

Malignant tumors are often called *cancers* and are broadly divided into two categories:

1. *Carcinomas*, arising from epithelial cells
2. *Sarcomas*, arising from mesenchymal tissues

The nomenclature of specific types of carcinomas or sarcomas is based on their appearance and presumed histogenetic origin. Thus, malignant epithelial tumors with glandular growth patterns are referred to as *adenocarcinomas*, whereas sarcomas arising from or resembling smooth muscle cells are called *leiomyosarcomas*.

Cellule mesenchimali

Benigni: nome della cellula + **-oma**

fibroma (fibroblasti), condroma (condrociti),
osteoma (osteociti), lipoma (adipociti), mioma (cellule
muscolari) emangioma (vasi sanguigni)
linfangioma (vasi linfatici), ecc....

Maligni: nome della cellula + **-sarcoma**

-- *Differenziati:* fibrosarcoma, condrosarcoma, osteosarcoma,
liposarcoma, miosarcoma, emangiosarcoma,
linfangiosarcoma, ecc..

-- *Molto indifferenziati*

-- *Mesoteliali* (sierose)

-- *Tumori dei tessuti emopoietici* (leucemie)

Table 2.3 Various types of more common hematopoietic malignancies

acute lymphocytic leukemia
acute myelogenous leukemia
chronic myelogenous leukemia
chronic lymphocytic leukemia
multiple myeloma
non-Hodgkin's lymphoma^a
Hodgkin's disease

^aThe non-Hodgkin's lymphoma types, also known as lymphocytic lymphomas, can be placed in as many as 15–20 distinct subcategories, depending upon classification system.

Tumori del sistema nervoso:

centrale:

ependimomi (benigni) ventricoli, plessi corioidei, canale midollare

ependimoblastomi (maligni)

oligodendrogliomi (benigni)

oligodendroblastomi (maligni)

astrocitomi (tipo I-IV secondo la malignità)

glioblastoma: è la forma più anaplastica

Medulloblastomi, medulloepiteliomi (midollo spinale)

da cellule neuronali embrionali, infantili

retinoblastomi (retina) maligni,

retinocitoma (rara variante benigna, non esce dall'occhio)

Periferico:

neuroblastomi (neuroni immaturi) infanzia forme a varia gravità
ganglioneuromi (benigni) sono neuroblastomi nelle forme
meglio differenziate

Si sviluppano nella midollare del surrene e lungo le catene
e gangli simpatici.

schwannomi (cellule di Schwann)

Teratomi e teratocarcinomi: da cellule totipotenti di
varia derivazione

T

= dimensioni del tumore primario
e suo grado d'infiltrazione

N

= stato e estensione di interessamento
delle stazioni linfonodali

M

= presenza o meno
di focolai metastatici a distanza

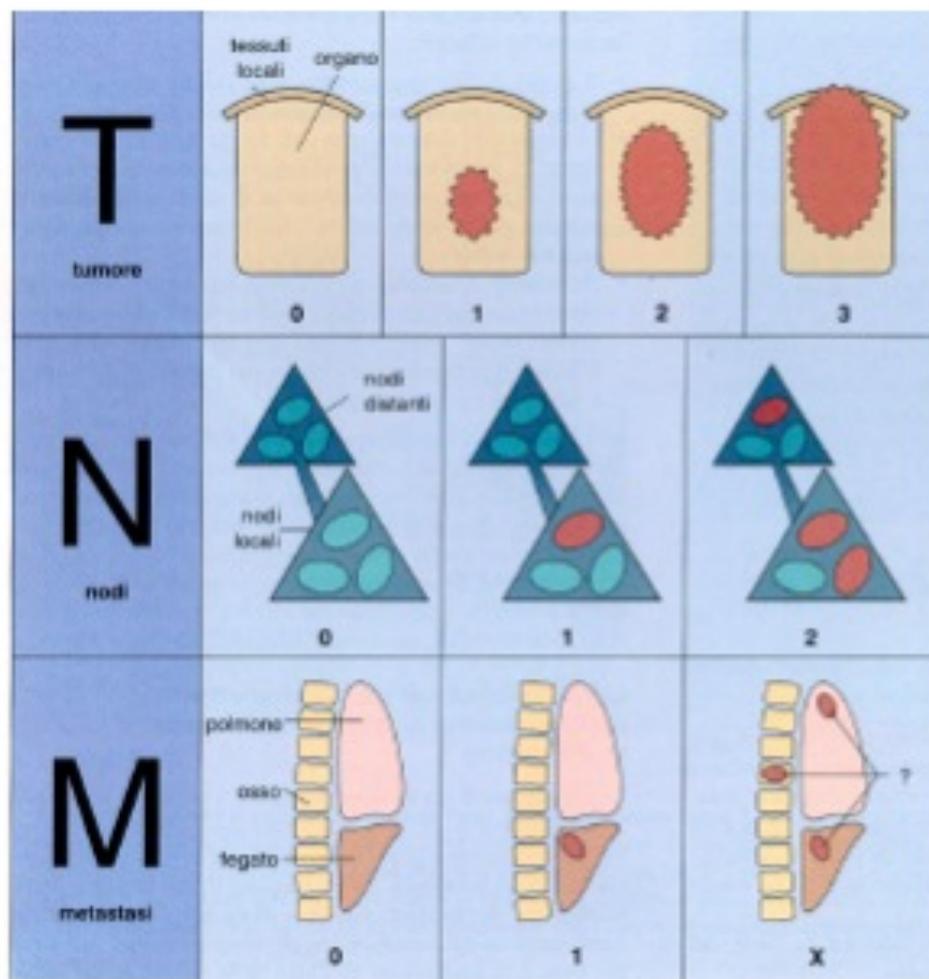


Figura 6.13 Stadiazione di un carcinoma con il sistema TNM. I principi generali del sistema TNM sono i seguenti:

T si riferisce al tumore primario. Il numero che lo accompagna denota la grandezza del tumore e la sua estensione locale. Il numero varia a seconda della sede.

N si riferisce al numero delle linfoghiandole interessate; un numero elevato denota un grado più elevato di interessamento.

M si riferisce all'estensione di metastasi a distanza.

Per esempio, la stadiazione TNM del carcinoma della mammella è:

T0 = la mammella non presenta tumori

T1 = lesione di diametro < 2 cm

T2 = lesione di 2-5 cm

T3 = la cute e/o la parete toracica sono state invase

N0 = nessun linfonodo ascellare è interessato

N1 = sono interessati linfonodi mobili

N2 = sono interessati linfonodi fissi

M0 = nessuna metastasi

M1 = sono dimostrabili metastasi

MX = metastasi sospette

- **Perchè i tumori causano sintomi clinici?**

- La crescita tumorale può causare pressione sugli organi circostanti
- Possibili ulcerazioni
- Emorragie, infezioni
- deficit funzionale di un organo
- Invasione locale
- Disseminazione a distanza (metastatizzazione)
- Produzione di sostanze
 - appropriate
 - inappropriate

EFFETTI SISTEMICI DIRETTI DELLE NEOPLASIE

EFFETTO	SINDROME CLINICA
COMPRESSIONE VASI	EDEMA
INVASIONE E EROSINE VASCOLA	EMORRAGIA
INVASIONE LINFATICA	LINFEDEMA
INVASIONE FASCI NERVOSI	DOLORE, DISESTESIA, SONNOLENZA
METASTASI CEREBRALI	DEBOLEZZA, SONNOLENZA, CEFALEA, DEFICIT di COORDINAZIONE, ALTERAZIONI VISTA
COMPRESSIONE MIDOLLO SPINALE	DOLORE, PARALISI, INCONTINENZA
INVASIONE E DISTR. OSSEA	DOLORE, FRATTURE
OSTRUZIONE E PERFORAZIONE TUBO GASTROENTERICO	NAUSEA, VOMITO, DOLORE
OSTRUZIONE VIE AEREE	DISPNEA, POLMONITE, PERDITA DI VOLUME RESPIRATORIO
OSTRUZIONE URETERALE	BLOCCO RENALE, INFEZIONI VIE URINARIE
INVASIONE E METASTASI EPATICHE	INSUFFICIENZA EPATICA
METASTASI POLMONARI E PLEURICHE	DISPNEA, DOLORE TORACICO
INFILTRAZIONE MIDOLLO OSSEO	PANCITOPENIA, INFEZIONI, EMORRAGIE

Le sindromi paraneoplastiche sono sindromi che si accompagnano frequentemente alle neoplasie e che però non sono una conseguenza diretta di effetti del tumore o delle metastasi. Ad esempio, alcuni tumori derivati da cellule non-endocrine possono secernere ormoni (secrezione ormonale ectopica);

Altri tumori sono associati con debolezza muscolare (miopatia), malfunzionamento dei nervi periferici (neuropatia) o atassia cerebellare. In tali casi, per esempio, e' sempre più frequente la constatazione che queste sindromi potrebbero essere dovute ad autoanticorpi prodotti contro le cellule tumorali, che cross-reagiscono con i tessuti normali e causano danni di tipo immunitario.

PATOGENESI DELLE NEOPLASIE

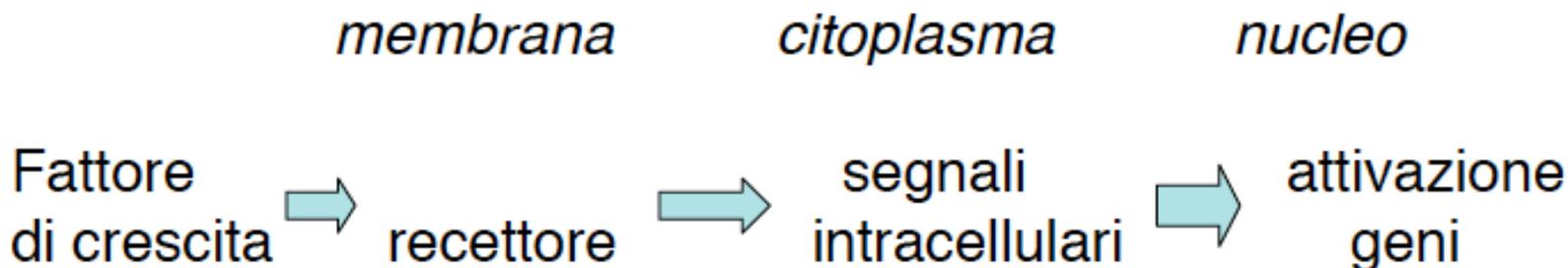
Esistono oltre 100 forme della malattia

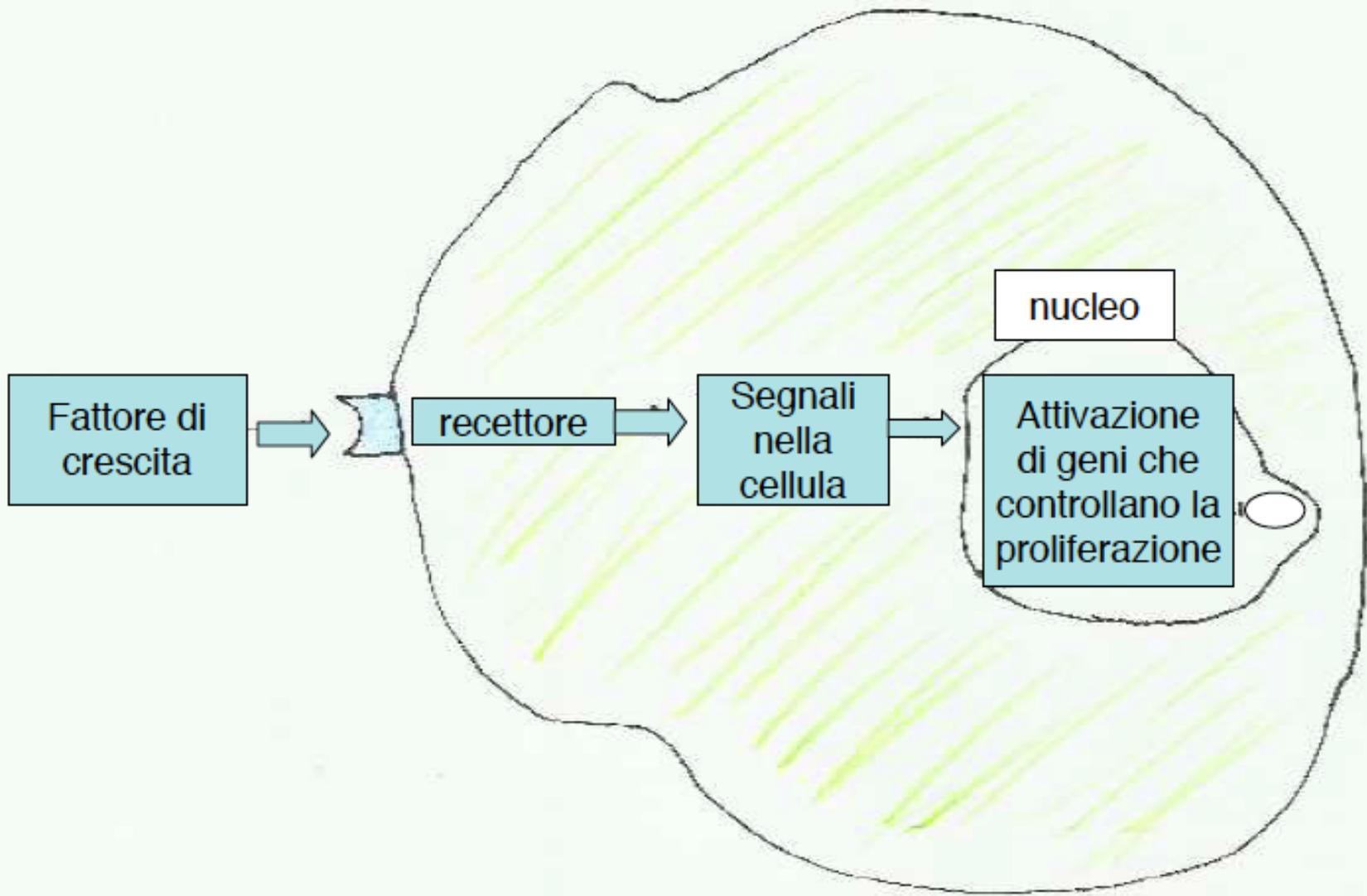
Tutto origina da cellule non ancora mature per mutazioni che riguardano certi geni (almeno 5-6 geni devono essere mutati)

Questi geni sono quelli i cui prodotti controllano la differenziazione e la proliferazione cellulare:

in senso positivo: **oncogeni**

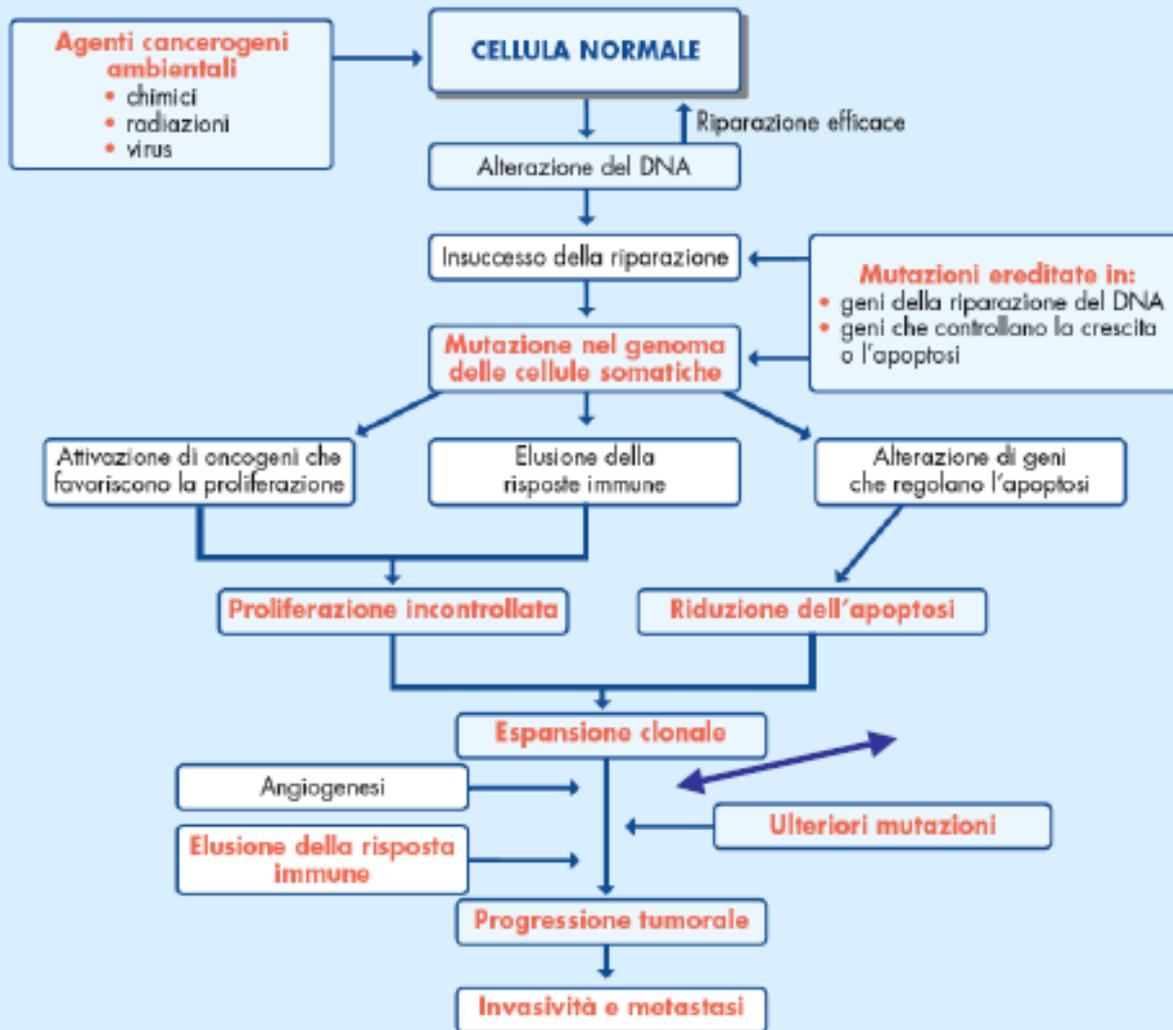
in senso negativo: **antioncogeni**





PROVE/OSSERVAZIONI CHE INDIRIZZANO VERSO UNA PATOGENESI GENETICA DEI TUMORI

1. Alterazioni macroscopiche e microscopiche dei cromosomi
2. Presenza costante e/o frequente di anomalie del nucleo e della mitosi cellulare
3. Caratteri che contraddistinguono le cellule neoplastiche si trasmettono da cellula a cellula
4. Tutte le sostanze che hanno azione cancerogena modificano il DNA (sono mutagene)
6. Le radiazioni causano tumori (alterando il DNA)
7. I virus, sia a DNA che ad RNA, possono produrre tumori, p.es. inserendosi nel genoma, modificando così l'informazione genetica cellulare
8. Esistenza di condizioni patologiche nelle quali viene trasmessa geneticamente una predisposizione a sviluppare neoplasie
9. Alta incidenza di neoplasie in soggetti che hanno difetti genetici dei meccanismi biochimici di riparazione del DNA
10. L'estrazione di DNA da una cellula trasformata in vivo e la sua introduzione (trasfezione) in cellule normali (*in vitro*) può dare origine a cellule tumorali. Oppure, dal DNA di tumori spontanei o sperimentali possono essere isolati e trasfettati certi geni che producono cellule neoplastiche (oncogeni).



- I GENI COINVOLTI SONO QUELLI CHE REGOLANO I PROCESSI DI PROLIFERAZIONE E DI DIFFERENZIAZIONE

PROTO-ONCOGENI: geni cellulari presenti nelle cellule sane che codificano per proteine che normalmente sono coinvolte nell'attivazione della proliferazione. Alterazioni della loro funzione o regolazione contribuiscono alla trasformazione neoplastica

ONCOGENI: proto-oncogeni "attivati", presenti nei tumori

GENI ONCOSOPPRESSORI O ANTIONCOGENI: geni che codificano per proteine che controllano e modulano negativamente i segnali proliferativi. La loro assenza (p.es. per una delezione) o la loro mancata funzione (inattivazione funzionale) porta ad un'alterata regolazione del controllo dei segnali positivi per la proliferazione e/o dell'azione degli oncogeni.

Quattro TIPI DI **ALTERAZIONI** (che possono interessare o la regione codificante o la regolazione della sua espressione) **POSSONO CONVERTIRE UN PROTOONCOGENE IN ONCOGENE:**

(a) **UNA PERDITA DI UNA PARTE DEL GENE;**

(b) **UNA SINGOLA MUTAZIONE O PICCOLI CAMBIAMENTI CHE INTERESSANO POCHE BASI**

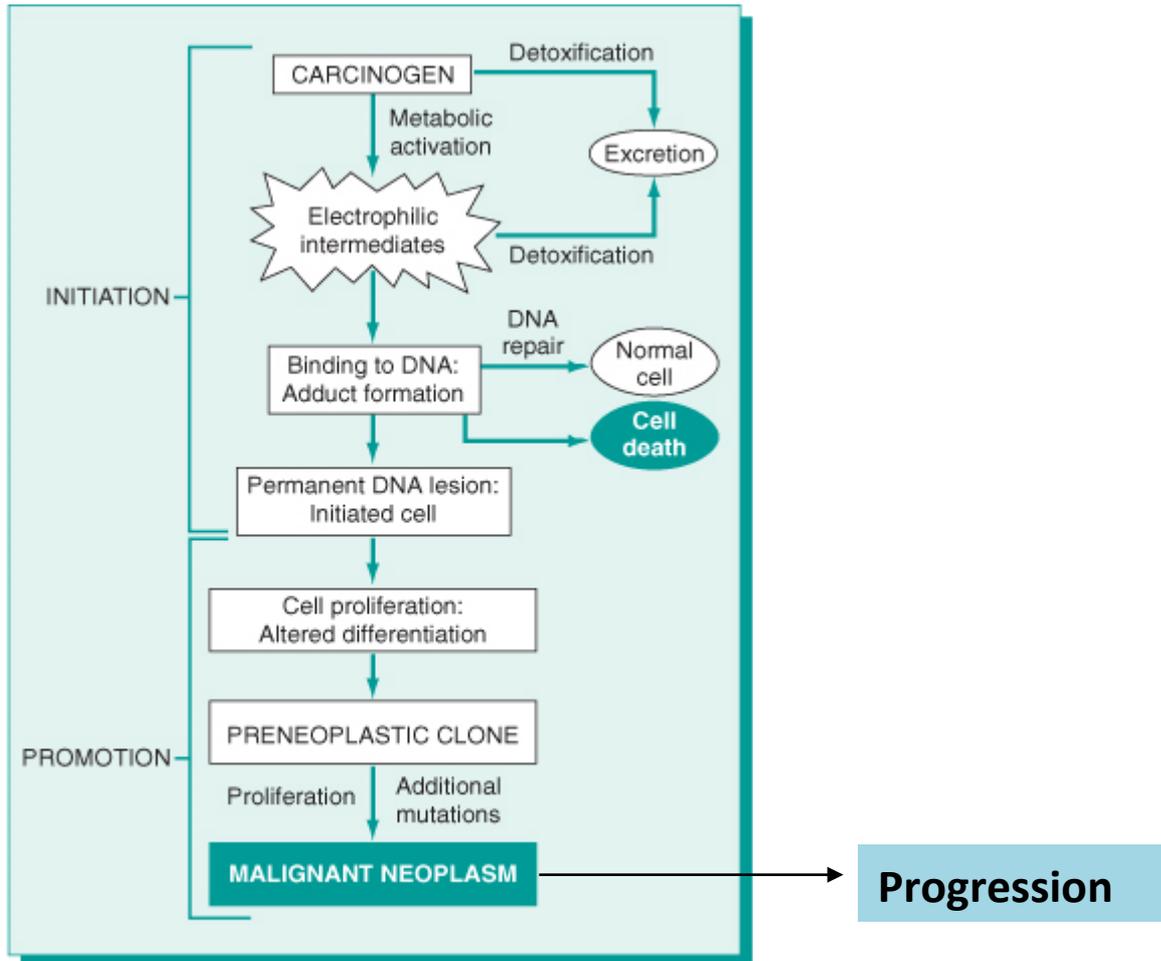
(c) **UN'AUMENTO (incontrollato) DELLA TRASCRIZIONE DEL GENE**

(d) **Mancato o ridotto intervento di microRNA**

Queste **ALTERAZIONI** portano a:

1. **Un cambiamento qualitativo della proteina**
2. **Un cambiamento quantitativo della proteina (che e' normale)**

LE TRE TAPPE DELLA STORIA NATURALE DI UN TUMORE



© Elsevier 2005

Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease

Definizione di cancerogeno (J & E Miller)

Dicesi cancerogeno un agente che, somministrato a un animale previamente non trattato, induce, per azione genotossica diretta, un incremento statisticamente significativo dell'incidenza di una data neoplasia rispetto agli animali di controllo (non esposti all'azione dell'agente in questione); ciò indipendentemente dal fatto se, nella popolazione animale di riferimento, l'incidenza spontanea della neoplasia in oggetto sia alta o bassa.

CANCEROGENESI CHIMICA:

Alcune tappe salienti

- **1775:** Sir Percival Pott associa cr. Scroto a fuliggine negli spazzacamini inglesi
- **1915:** Yamagiwa e Ichikawa pennellano catrame grezzo sulla cute di conigli e causano neoplasie
- **1925:** Kennaway dimostra che i componenti attivi del catrame grezzo sono idrocarburi policiclici
- **1930:** Sintesi chimica del primo cancerogeno (dibenzantracene)
- **1935:** Cancerogenesi indiretta (coloranti azoici causano cancerogenesi epatica)

Cancerogeni

1) Chimici: *organici*

- idrocarburi
- amine aromatiche (coloranti)

alchilanti (farmaci)

composti azoici (coloranti alimentari)

alogenati (cloro)

inorganici

arsenico

asbesto

cromo

Nichel

2) Fisici: radiazioni

3) Biologici: virus

Azione: come tali o dopo metabolizzazione

I cancerogeni chimici hanno una comune modalità di azione: allo stato nativo o in seguito a trasformazioni metaboliche espongono gruppi elettrofili altamente reattivi che stabiliscono legami covalenti con siti nucleofili (ricchi di elettroni) di proteine e acidi nucleici formando composti di addizione (ADDOTTI)

I cancerogeni chimici più importanti per la salute umana sono:

- @ Gli idrocarburi aromatici policiclici ed eterociclici
- @ Le amine aromatiche e coloranti azoici
- @ Le N-nitrosamine
- @ Le aflatoossine

Idrocarburi aromatici policiclici

Si trovano nel petrolio e carbone fossile.

Sono anche prodotti di combustione incompleta di: combustibili fossili, legna, tabacco, grassi animali, carne e pesce affumicato, rifiuti urbani.

Quelli più imputati nel causare dei danni per la salute dell'uomo e degli animali sono:

l'acenaftene, l'acenaftilene, l'antracene, il benzo(a)antracene, il dibenzo(a,h)antracene, il crisene, il pirene, il **benzo(a)pirene**, l'indeno(1,2,3-c,d)pirene, il fenantrene, il fluorantene, il benzo(b)fluorantene, il benzo(k)fluorantene, il benzo(g,h,i)perilene e il fluorene.

Amine aromatiche: anilina e la beta-naftilamina.

I coloranti azoici che, per scissione di uno o più gruppi azoici, possono rilasciare una o più ammine aromatiche negli articoli finiti o nelle parti colorate degli stessi non devono essere usati in articoli tessili e in cuoio che potrebbero entrare in contatto diretto e prolungato con la pelle e la cavità orale umana. Il Comitato scientifico per tossicità, ecotossicità ed ambiente (CSTEA), consultato dalla Commissione europea, ha confermato che il potenziale cancerogeno dei prodotti tessili e del cuoio tinti con alcuni coloranti azoici. Infatti, i prodotti tessili e in cuoio contenenti taluni coloranti azoici possono rilasciare alcune arilammine potenzialmente cancerogene.

Le **N-nitrosammine**, comunemente chiamate **nitrosammine**, sono composti organici contenenti un gruppo nitroso, -N=O, legato all'azoto amminico.

Le nitrosammine si ottengono per reazione dei nitriti con una ammina secondaria, che può essere presente anche all'interno di una struttura proteica.

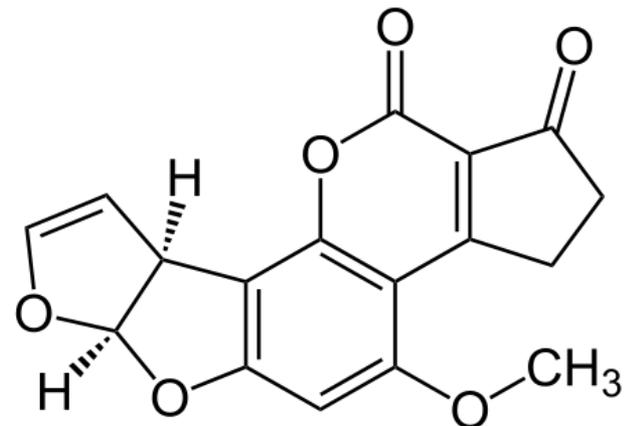
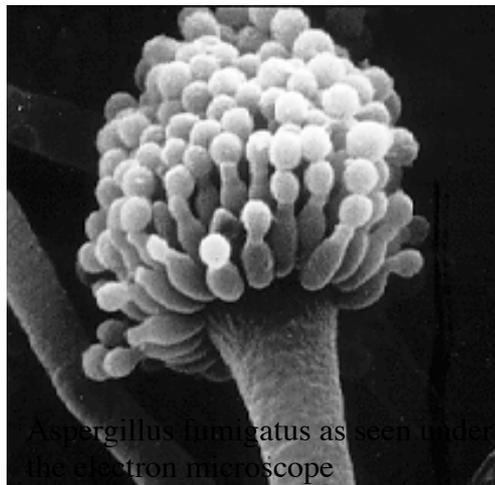
Le Aflatossine sono micotossine prodotte da specie fungine appartenenti alla classe degli Ascomiceti, genere *Aspergillus* (*flavus* e *parasiticus*). In condizioni ambientali favorevoli le spore degli *Aspergillus* germinano e successivamente colonizzano svariate tipologie di alimenti, quali granaglie, mais, riso, arachidi ed altri semi oleosi.

Tipi di Aflatossine - Ne esistono svariati tipi, i principali sono:

- Le aflatossine B1, B2, G1, G2 ed M1 sono fortemente sospettate di indurre mutazioni nel DNA e quindi "cancerogenesi".

- L' Aflatossina più pericolosa, secondo la letteratura, e' la B1

L'azione mutagena delle aflatossine B1 ed M1 È legata alla formazione dell'epossido, un intermedio metabolico che forma legami covalenti con la catena del DNA.



Chemical structure of Aflatoxin B₁

Causa-effetto tra sostanze chimiche e tumori umani

Sostanze e tipo di esposizione

● **Industriale**

Carbone fossile

Minerali di ferro

Asbesto

Asbesto + fumo di sigaretta

Ni, Cd, Cr

As

Benzene

Beta-naftilamina

Cloruro di vinile

● *Medica*

Clornafazina

Dietilstilbestrolo

Estrogeni

Idantoinici

Farmaci immunosoppressivi

Alchilanti, nitrosuree

● **Sociale**

Fumo di tabacco

Alcolici

Foglie di betel

Dieta

Sedi di neoplasia

Pelle, scroto, polmone

Polmone

Pleura, peritoneo

Pleura, peritoneo, polmone

Polmone

Pelle, fegato

Sistema linfatico

Vescica

Fegato

Vescica

Vagina

Mammella, fegato, utero

Tessuto linfatico

Sistema linfatico, midollo osseo

Midollo osseo, sistema linfatico

**Polmoni, laringe, cavità orale,
vescica, forse pancreas**

Esofago, fegato, cavità orale, laringe

Cavità orale

Colon, stomaco, mammella, prostata

BERSAGLI MOLECOLARI

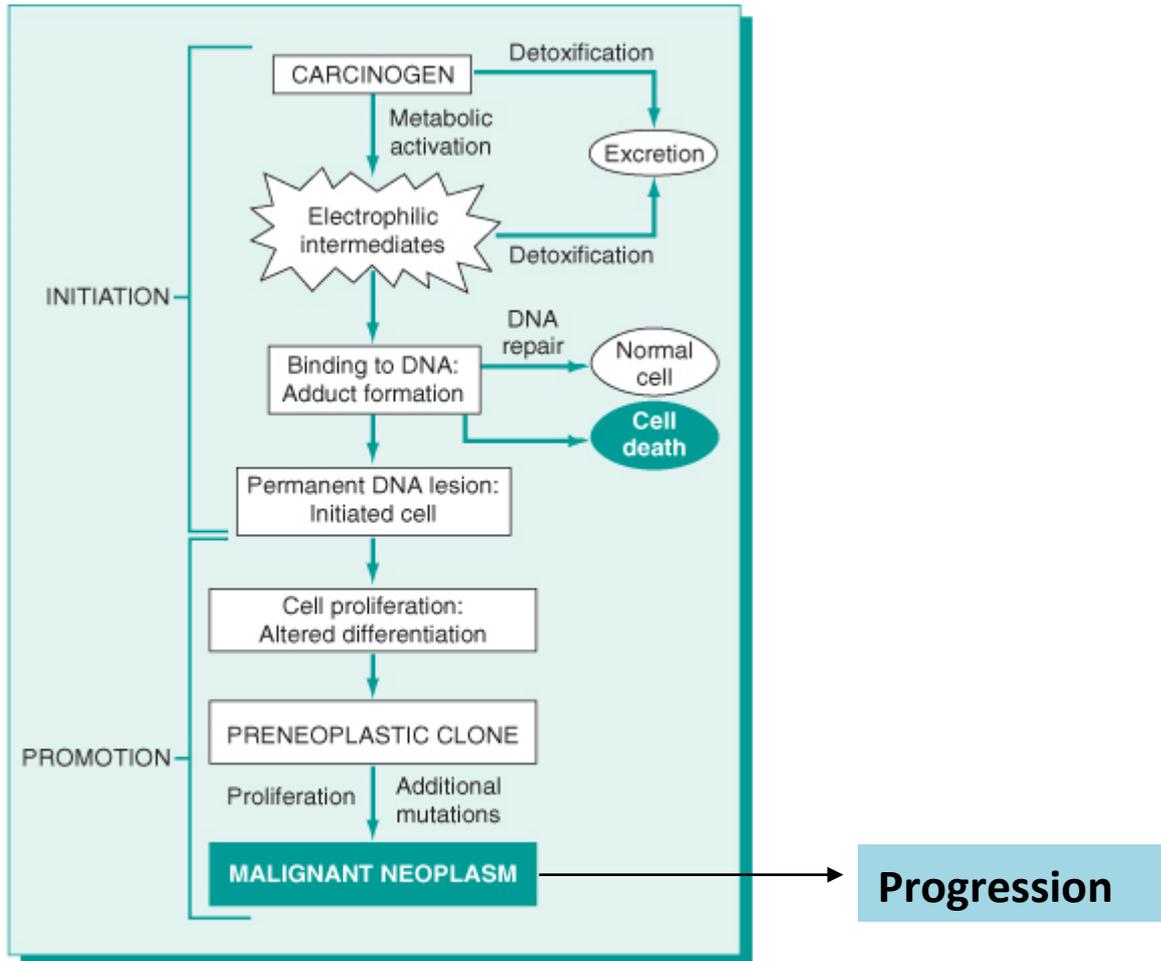
Legame a **DNA, RNA o proteine** in modo covalente con formazione di Composti di addizione (addotti).

Il legame al **DNA** provoca alterazione trasmissibile alle cellule figlie del codice genetico (mutazioni) che possono attivare proto-oncogeni (oncogeni silenti) o alterare geni regolatori. I gruppi piu' reattivi sono quelli purinici.

Il legame a **RNA o Proteine** causa danni **EPIGENETICI** (es: istoni, sistemi di controllo dell'espressione genica, etc.)

I bersagli sono comunque **geni regolatori della differenziazione e proliferazione cellulare**

LE TRE TAPPE DELLA STORIA NATURALE DI UN TUMORE



© Elsevier 2005

Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease

Fattori favorenti l'insorgenza di neoplasie umane - stimolano la proliferazione cellulare -

Ormoni

- estrogeni endometrio
- estro-progestinici.....mammella
- testosterone.....prostata

Farmaci

- contraccettivi orali.....fegato
- Steroidi anabolizzanti.....fegato

Agenti infettivi

- H. pilori.....stomaco
- Virus epatite B.....fegato
- Virus Epstein-Barr...tessuto linfatico
- Schistosomi.....vescica e colon

Sostanze chimiche

- Saccarina.....vescica
- Semi di arca.....cavo orale

Agenti fisici o meccanici

- Asbesto.....mesotelio, polmone
- Calcolosi biliare....cistifellea

Altre irritazioni croniche

- Ulcere.....cute
- Colite ulcerosa.....colon
- Pancreatite cronica....pancreas

Key risk factors for cancer that can be avoided are:

-**tobacco use** - responsible for 1.8 million cancer deaths per year (60% of these deaths occur in low- and middle-income countries);

-**being overweight**, obese or physically inactive - together responsible for 274 000 cancer deaths per year;

-**harmful alcohol use** - responsible for 351 000 cancer deaths per year;

-**sexually transmitted human papilloma virus (HPV)** infection - responsible for 235 000 cancer deaths per year; and

-**occupational carcinogens** - responsible for at least 152 000 cancer deaths per year.

-Cancer prevention is an essential component of all cancer control plans because about 30% of all cancer deaths can be prevented.

More than 30% of cancer could be prevented by modifying or avoiding key risk factors, according to a 2005 study by international cancer collaborators¹.

Risk factors include:

1.tobacco use

2.being overweight or obese

3.low fruit and vegetable intake

4.physical inactivity

5.alcohol use

6.sexually transmitted HPV-infection

7.urban air pollution

8.indoor smoke from household use of solid fuels

The main types of cancer leading to overall cancer mortality each year are:

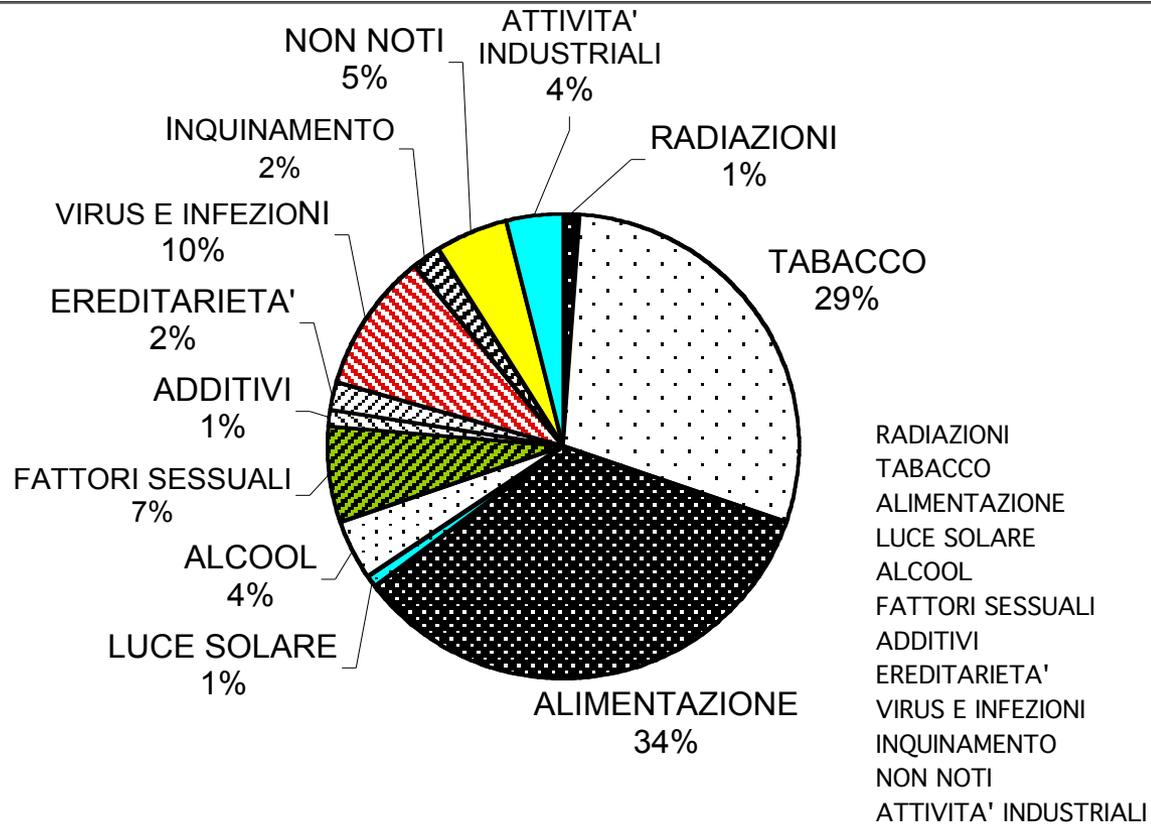
- lung (1.3 million deaths/year)**
- stomach (803 000 deaths)**
- colorectal (639 000 deaths)**
- liver (610 000 deaths)**
- breast (519 000 deaths)**

The most frequent types of cancer worldwide (in order of the number of global deaths) are:

Among men - lung, stomach, liver, colorectal, oesophagus and prostate

Among women - breast, lung, stomach, colorectal and cervical

CAUSE DI CANCRO



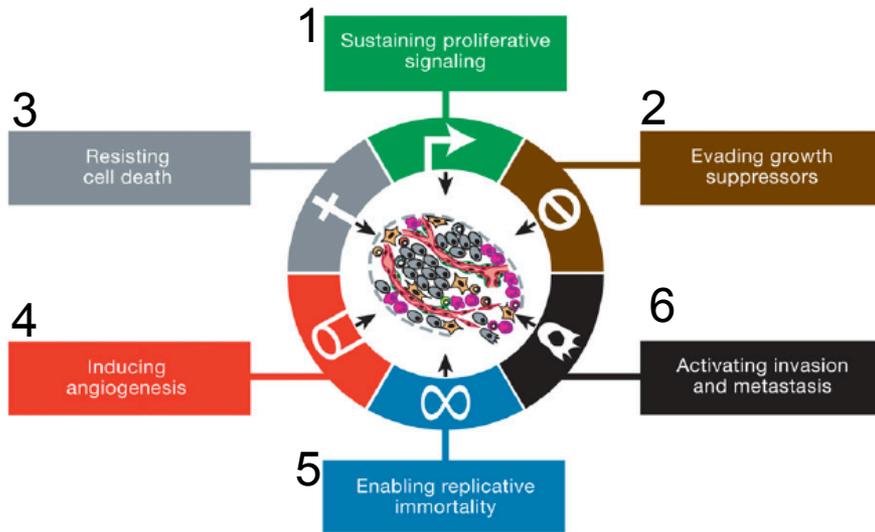
RADIAZIONI	1
TABACCO	30
ALIMENTAZIONE	35
LUCE SOLARE	1
ALCOOL	4
FATTORI SESSUALI	7
ADDITIVI	1
EREDITARIETA'	2
VIRUS E INFEZIONI	10
INQUINAMENTO	2
NON NOTI	5
ATTIVITA' INDUSTRIALI	4

**ESEMPI DI ATTIVITA' INDUSTRIALI CONTAMINANTI L'AMBIENTE E NOCIVE
PER L'UOMO TRASFERITE IN PAESI DEL "TERZO MONDO"**

ATTIVITA' INDUSTRIALE	LOCALITA'
FRANTUMAZIONE ASBESTO	SUD-AFRICA
MANIFATTURA TESSILE ASBESTO	MESSICO
MANIFATTURA CEMENTIERA ASBESTO	INDIA
PRODUZIONE PVC	MALAYSIA
MANIFATTURA α -NAFTILAMINA	PAKISTAN
PRODUZIONE COLORANTI	INDIA
MANIFATTURA CROMATI	MESSICO
IMPIANTI CLORO E MERCURIO	NICARAGUA
PRODUZIONE PESTICIDI	MALAYSIA, MESSICO

CARATTERISTICHE DELLA CELLULA TUMORALE

- **PERDITA DELLA INIBIZIONE DA CONTATTO**
- **MINORE ADESIVITA' ed AGGREGABILITA'**
- **PROLIFERAZIONE E SOPRAVVIVENZA IN ASSENZA DI ADESIONE**
- **NON NECESSITA DI FATTORI DI CRESCITA**
- **NON VA INCONTRO A SENESCENZA**
- **DIVERSE ANOMALIE GENETICHE, STRUTTURALI E METABOLICHE**
- **ATTRAVERSA LE MEMBRANE BASALI**
- **INDUCE NEOANGIOGENESI**
- **RESISTENTE ALLA REAZIONE IMMUNITARIA TRAMITE: ANTIGENI TUMORALI SCARSAMENTE IMMUNOGENI, VARIABILI, DEPRESSIONE PROGRESSIVA DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA**



Le 6 principali alterazioni di una cellula neoplastica maligna
 (Hanahan e Weiberg Cell 100:57-70, 2000)

1. Autosufficienza nella generazione di segnali implicati nella proliferazione cellulare

2. Ridotta sensibilità a segnali implicati nella inibizione della proliferazione cellulare

3. Ridotta apoptosi

4. Capacità di indurre la neoformazione di vasi

5. Potenziale replicativo illimitato

6. Capacità di invadere il tessuto e dare metastasi

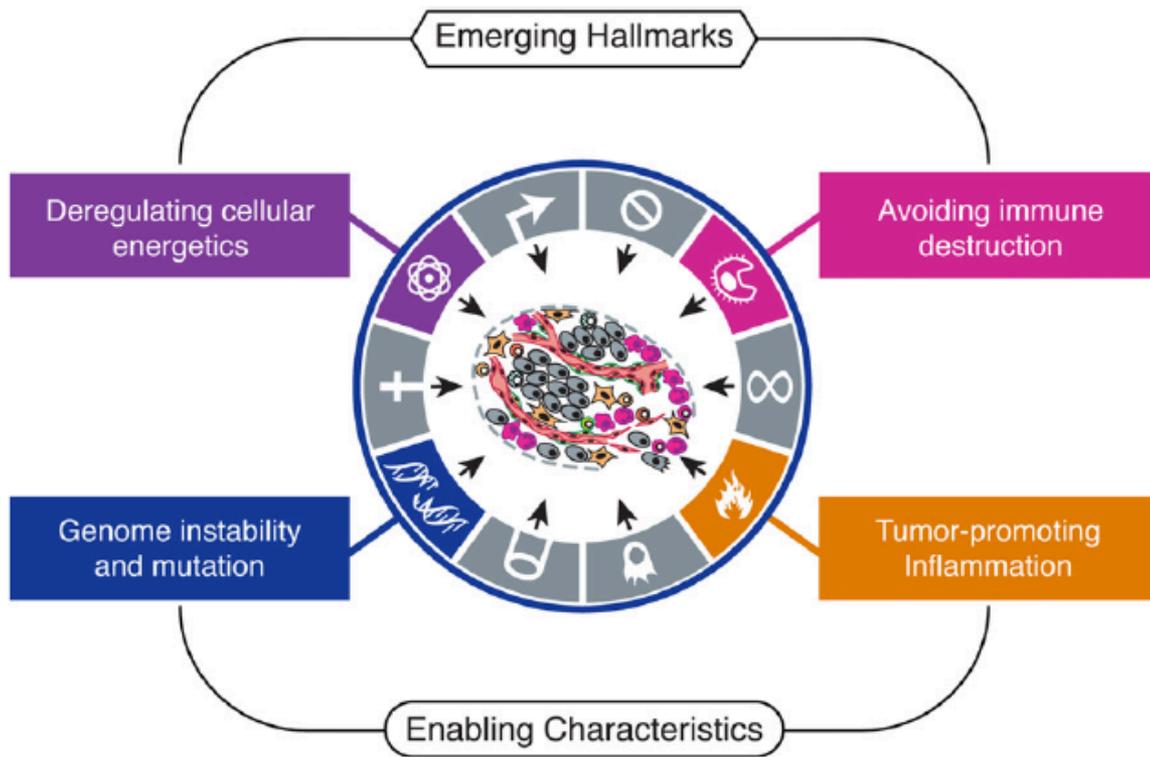


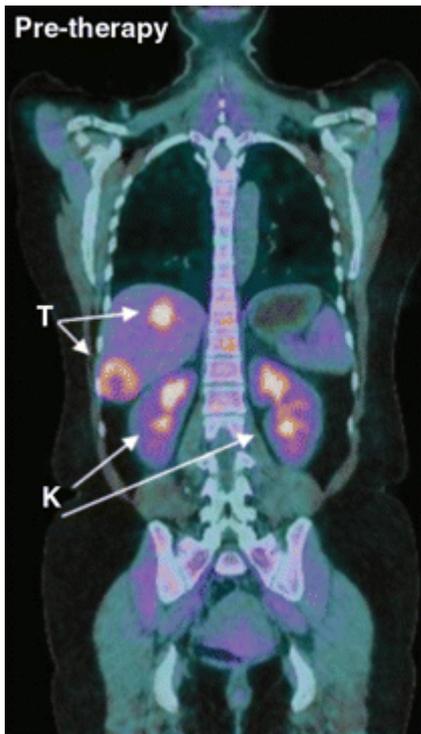
Figure 3. Emerging Hallmarks and Enabling Characteristics

An increasing body of research suggests that two additional hallmarks of cancer are involved in the pathogenesis of some and perhaps all cancers. One involves the capability to modify, or reprogram, cellular metabolism in order to most effectively support neoplastic proliferation. The second allows cancer cells to evade immunological destruction, in particular by T and B lymphocytes, macrophages, and natural killer cells. Because neither capability is yet generalized and fully validated, they are labeled as emerging hallmarks. Additionally, two consequential characteristics of neoplasia facilitate acquisition of both core and emerging hallmarks. Genomic instability and thus mutability endow cancer cells with genetic alterations that drive tumor progression. Inflammation by innate immune cells designed to fight infections and heal wounds can instead result in their inadvertent support of multiple hallmark capabilities, thereby manifesting the now widely appreciated tumor-promoting consequences of inflammatory responses.

Hallmarks of Cancer: The Next Generation

Douglas Hanahan^{1,2,*} and Robert A. Weinberg^{3,*}

L' aumentato trasporto di glucosio da parte delle cellule tumorali viene utilizzato per visualizzarle mediante fluorodesossiglucosio radioattivo mediante *“positron emission tomography”* (PET)

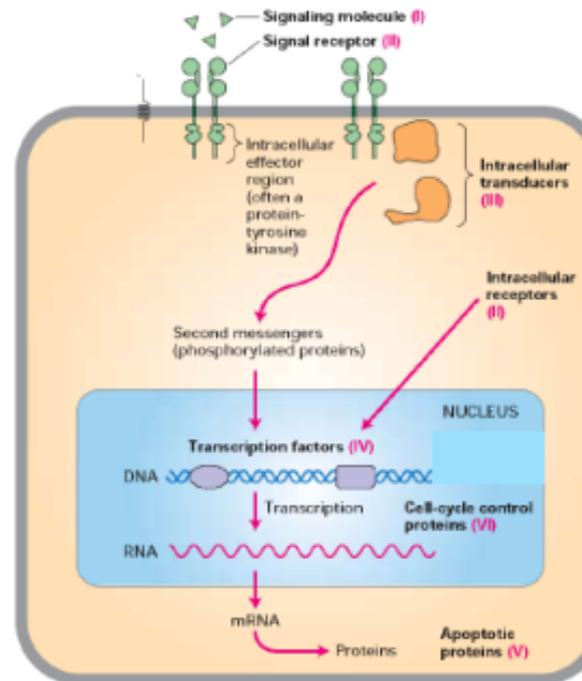


T=tumore

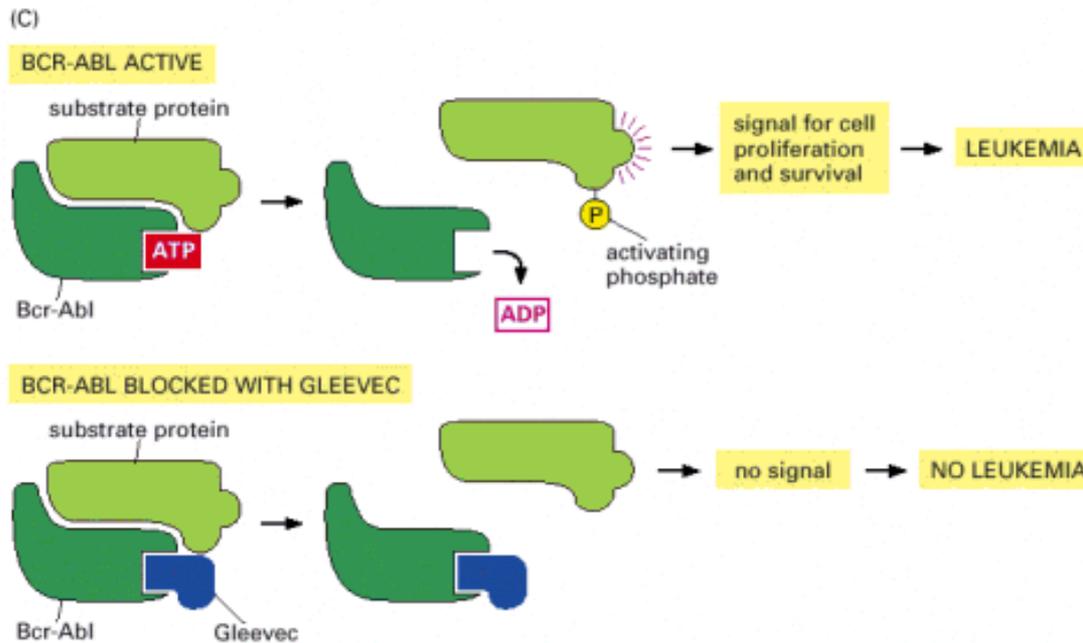
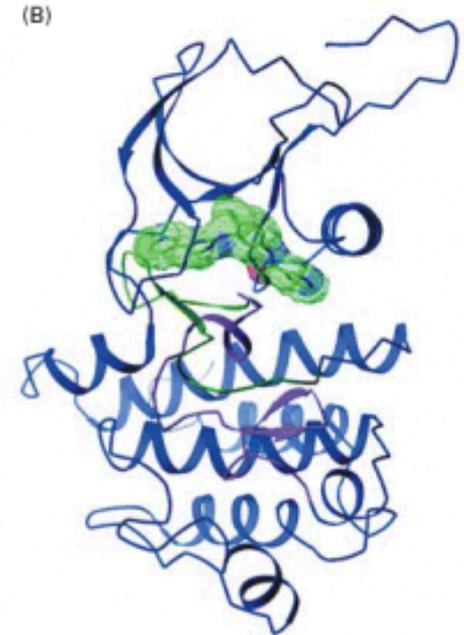
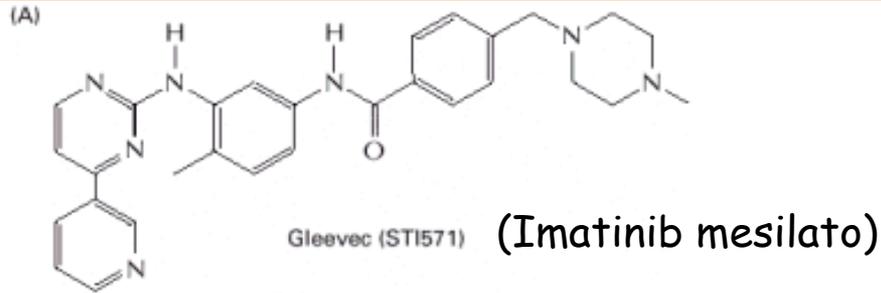
K=kidney (reni)

B=bladder (vescica)

ONCOGENI



La comprensione dei meccanismi di trasduzione del segnale e della funzione di specifici oncogeni ha permesso di trovare farmaci che hanno un bersaglio specifico e non agiscono semplicemente uccidendo cellule in attiva proliferazione



■ **Tabella 31.2 - Virus oncogeni e tumori associati.**

Gruppo di virus	Tumore associato
<i>I. Virus oncogeni a RNA</i> 1. Retrovirus	Tumori ematopoietici: vari tipi di carcinomi e sarcomi
<i>II. Virus oncogeni a DNA</i> 2. Hepadnavirus	Carcinoma epatocellulare
3. Papovavirus (Papilloma, Polioma, SV 40)	Vari tumori solidi, papillomi e carcinomi
4. Adenovirus	Vari tumori solidi
5. Herpesvirus	Linfomi, sarcomi e carcinomi
6. Poxvirus	Fibromi

Table 18.1. **Retrovirus Groups**

Oncornaviruses:

Avian leukosis-sarcoma viruses (ALSV)

Avian reticuloendotheliosis virus

Mammalian leukemia and sarcoma viruses (mouse/cat type C viruses)

Mouse mammary tumor virus

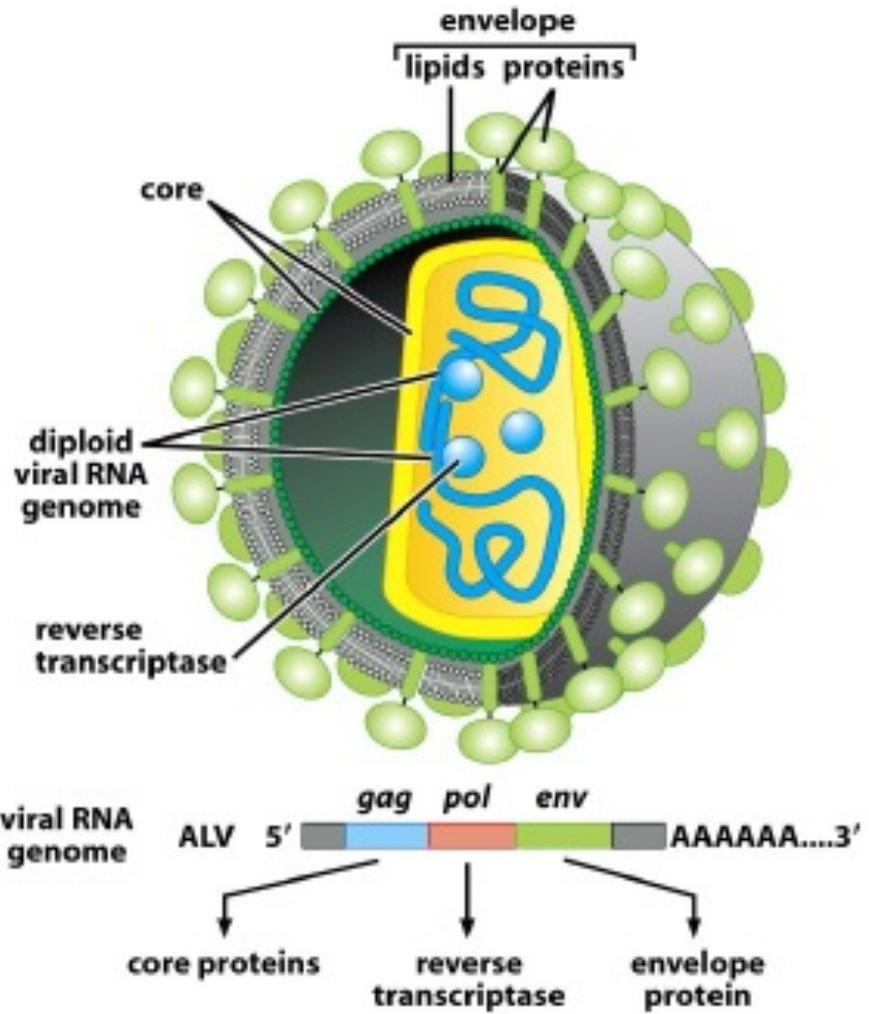
Human T-cell leukemia virus/bovine leukemia virus/ simian T-cell leukemia virus

Primate type D viruses (Mason-Pfizer monkey virus/ simian AIDS virus)

Tumori ematopoietici: vari tipi di carcinomi e sarcomi

Spumaviruses

Lentiviruses (including immunodeficiency viruses)



I retrovirus oncogeni a RNA determinano trasformazione neoplastica perché contengono proto-oncogeni, generalmente mutati e che agiscono quindi come oncogeni

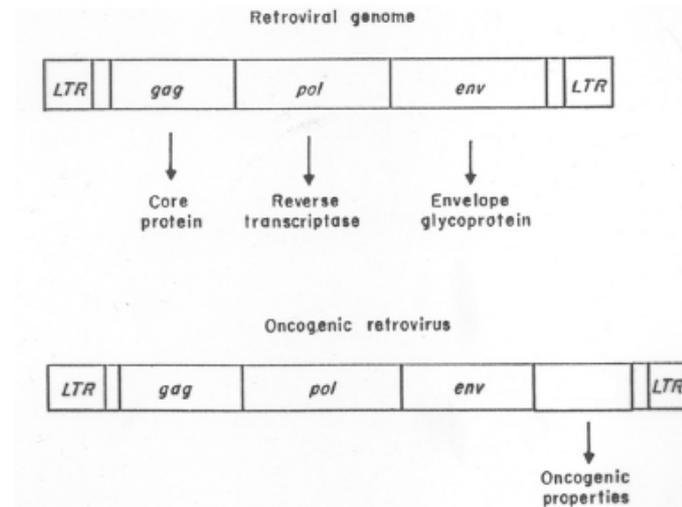
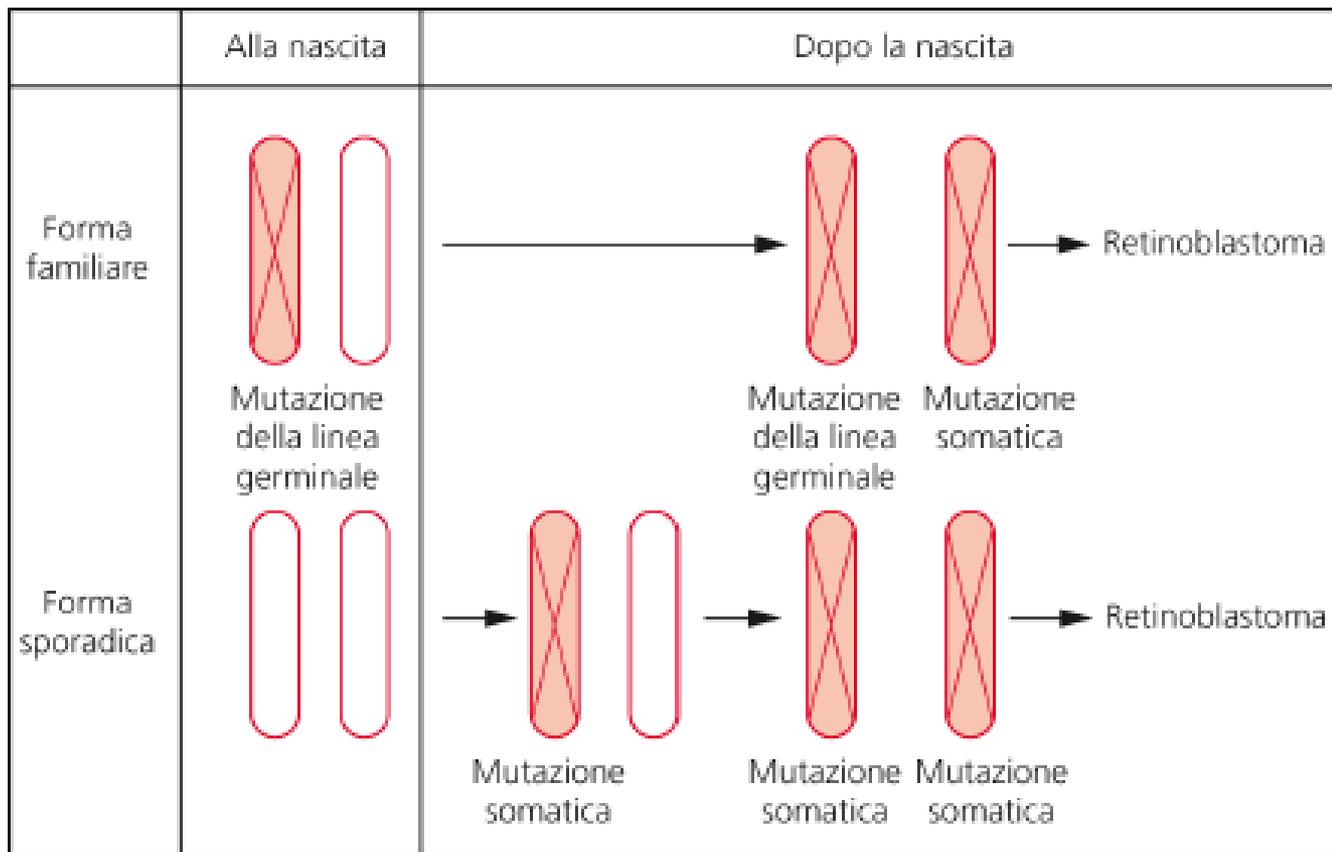


Table 1 Oncogenes of DNA tumor viruses

Virus	Gene	Protein	Location	Function
Polyomavirus	A	large T	nucleus	binds DNA
	hr-t	middle T	PM	complexes with c- <i>src</i> protein
SV40	A	small t	cyto	?
		large T	nucleus/PM	binds DNA, p53, and RB gene product
		small t	cyto	?
Bovine papillomavirus	E5	44 a.a.	?	?
	E6		?	?
Adenoviruses	E1A	289 a.a., 243 a.a.	nucleus	transcriptional regulators; bind RB gene product
	E1B	53–58 kD, 15 kD	nucleus (?)	?
Epstein-Barr virus	EBNA1–4	several	nucleus	?
	LMP	44 kD	PM	?

(EBNA) Epstein-Barr nuclear antigen; (LMP) latent membrane protein; (PM) plasma membrane; (RB) retinoblastoma. See Chapters 8–10 for greater detail.

I virus a DNA determinano tumori perché sintetizzano proteine che legano e attivano oncogeni o legano e inibiscono geni onco-soppressori



METASTASI

DISTACCO

→ **LOCALE (CONTIGUITA')**

MIGRAZIONE: DISSEMINAZIONE

→ **A DISTANZA (EMATICA O LINFATICA)**

ARRESTO

IMPIANTO

CRESCITA

ORGANI FILTRO (POLMONI, FEGATO)

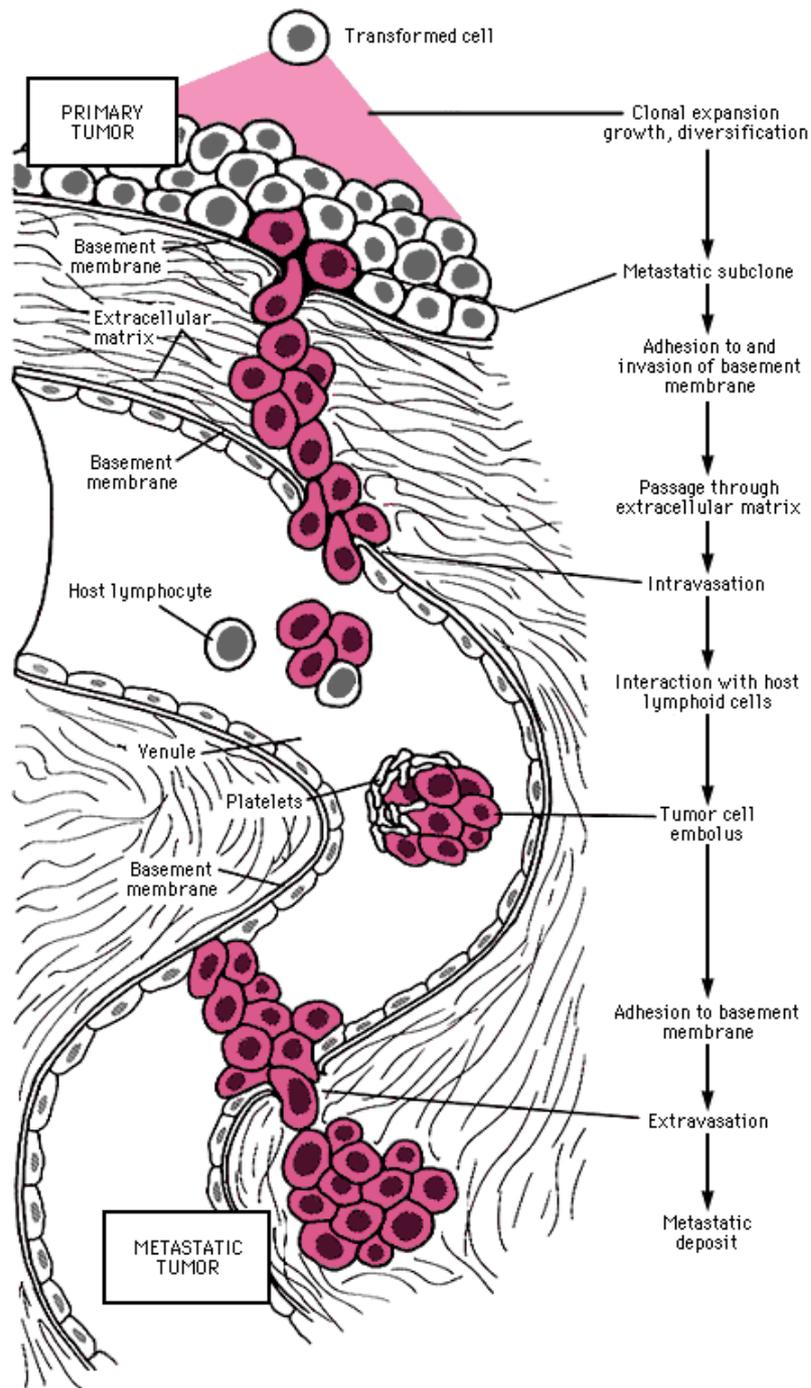
ORGANI PREFERENZIALI (Es: Cr. Prostata metastatizza preferenzialmente all'osso)

CACHESSIA

**SI TRATTA DI UN INSIEME DI ASTENIA, ANORESSIA,
DIMAGRIMENTO, PALLORE, NAUSEA, ANEMIA, INFEZIONI
FREQUENTI**

CAUSE: ALTERAZIONI ANATOMICHE, METABOLICHE, ORMONALI

La cascata metastatica



■ **Tabella 27.1 - Tumori che specificamente metastatizzano in determinati organi.**

Tumore primario	Specifiche localizzazioni metastatiche
Carcinoma renale a cellule chiare	Polmoni, scheletro, surreni
Carcinoma della prostata	Scheletro
Microcitoma	Encefalo, fegato, midollo osseo
Melanoma cutaneo	Fegato, encefalo
Melanoma oculare	Fegato
Neuroblastoma	Fegato, surreni
Carcinoma mammario	Scheletro, encefalo, surreni, polmoni, fegato
Carcinoma follicolare della tiroide	Scheletro, polmoni