

N.B. Queste info vengono tutte dal Pontieri. Mancano comunque degli argomenti, e cioè: i meccanismi di DIFFUSIONE DELLE METASTASI, e i tumori metastatizzanti al polmone e al fegato (stanno alla fine del capitolo apposito del Pontieri); manca la parte riguardante ORMONI e TUMORI; ONCOVIRUS; TERAPIA DEI TUMORI. Mi scuso per gli errori di battitura che sicuramente ci saranno.

## TUMORI

### Definizione.

Anziché il termine tumore (tumefazione) è più corretto usare il termine **neoplasia**, "nuova crescita", una massa abnorme di tessuto, il cui accrescimento supera in modo sconsiderato quello dei tessuti normali e progredisce eccessivamente anche dopo la cessazione degli stimoli che ne hanno causato l'insorgenza (questo lo distingue dalla **iperplasia**; tuttavia, questa può favorire lo sviluppo del tumore, come nel caso di carcinoma mammario che esprime recettori per estrogeni)

La persistenza dei tumori deriva da alterazioni genetiche ereditabili, che vengono trasmesse alla progenie dalle cellule tumorali, in modo che anch'esse proliferino in modo indipendente da stimoli esterni, sebbene rimangano comunque dipendenti dall'ospite per la loro nutrizione e l'apporto ematico.

Quando una cellula si altera in tal modo si dice che è sottoposta a **trasformazione neoplastica**.

### Origine e cancerogenesi.

Tutti i tumori, salvo qualche rarissima eccezione, hanno origine monoclonale.

Questo significa che le cellule di un tumore derivano dalla trasformazione neoplastica di una singola cellula.

**L'eziopatogenesi** dei tumori viene studiata dall'oncologia sperimentale e dall'epidemiologia dei tumori: la prima descrive cause e meccanismi su colture cellulari e modelli animali; la seconda è importante per definire l'eziologia, ma non la patogenesi.

La trasformazione neoplastica è resa possibile da **agenti cancerogeni** che possono essere chimici, fisici (radiazioni ionizzanti ed eccitanti), corpi estranei o anche agenti biologici (oncovirus, ad esempio).

### CRESCITA TUMORE.

La crescita ideale di un tumore è di tipo geometrico, esponenziale (da una cellula due, da due quattro, da quattro otto, e così via), e può essere espressa su un grafico in cui l'asse delle ascisse corrisponde al tempo, quello delle ordinate al numero di cellule tumorali, come una retta in salita.

Ma il tumore non cresce così, perché vi sono dei fattori che influenzano la sua crescita:

1. **La frazione di crescita**, cioè la percentuale di cellule neoplastiche con capacità replicativi( infatti non tutte si dividono)
2. **La velocità di crescita**, che dipende dalla velocità di divisione delle singole cellule. Se la crescita è di tipo geometrico, il tempo di raddoppiamento della massa tumorale deve essere costante(cioè, se in dieci giorni da 1 mm passa a 2 mm, nei successivi dieci giorni diventerà di 4 mm)
3. **La perdita di cellule**, che può essere per allontanamento delle cellule dalla massa tumorale(carcinomi desquamanti di epidermide e mucose) o per morte cellulare(nei tumori solidi come il cancro del polmone). Nel secondo caso, di solito le cellule morte si raccolgono al centro del tumore, dove, nella fase avascolare di crescita, i nutrienti non riescono ad arrivare abbastanza velocemente. Infatti un tumore attraversa due fasi di crescita:
  - fase AVASCOLARE**: le dimensioni sono abbastanza piccole per permettere alle cellule tumorali di nutrirsi per semplice diffusione.
  - fase VASCOLARE**: a un certo punto l'ipossia delle cellule più lontane dai vasi sanguigni stimola la produzione di fattori angiogenetici(VEGF) che causano la nascita di nuovi vasi per il sostegno del tumore.

### CANCEROGENESI CHIMICA

Gli agenti, che possono essere organici o inorganici, agiscono interagendo direttamente o indirettamente con il DNA, il quale può essere danneggiato.

Perché il danno induca **trasformazione neoplastica**, però, esso deve superare il sistema di riparazione cellulare, e causare l'alterazione dei meccanismi di controllo del ciclo cellulare in modo da favorire la proliferazione.

Per ogni singolo agente cancerogeno esiste una "**dose soglia**", un livello di esposizione al di sotto del quale la probabilità di comparsa di tumori dovrebbe essere nulla, anche se essa non è sempre un valore certo...anche perché spesso vi è un **periodo di latenza** anche lungo tra l'esposizione al cancerogeno e la comparsa del tumore.

Inoltre, l'**esposizione ripetuta nel tempo** a quantità ridotte di cancerogeni ha comunque un potente effetto oncogeno(questa situazione è tipica delle malattie professionali).

La cancerogenesi chimica può essere suddivisa in tre fasi:

1. **INIZIAZIONE**. Consiste in una mutazione che converte una cellula normale in una neoplastica latente(riguarda più spesso i protooncogeni della famiglia RAS), dovuta all'esposizione subliminale a un agente cancerogeno. Essa è **irreversibile**, a meno che il sistema di riparazione del DNA non intervenga prima della replicazione.

Però, non basta per far insorgere il tumore.

Inoltre, altre cause della presenza di cellule iniziate nell'organismo sono:

- La presenza di determinate mutazioni trasmesse per via ereditaria da uno o entrambi i genitori che predispongono all'insorgenza dei tumori.

- Infezioni da virus oncogeni
- Massiccio assorbimento di materiale radioattivo

2. **PROMOZIONE**. Perché si abbia la comparsa di un tumore è necessario che una cellula tumorale iniziata, detta "cancer stem cell", venga stimolata a proliferare. Le cancer stem cells mantengono un fenotipo simile alle cellule staminali adulte normali.

Gli **agenti promoventi** (dose residua del cancerogeno iniziante che supera la soglia, oppure altre sostanze) sono capaci di stimolare la proliferazione di queste cancer stem cells, oppure di indurre mutagenicità, il più delle volte indirettamente, tramite formazione ROS, perché non legano DNA.

La promozione è un evento **reversibile**, e non ha importanza l'intervallo di tempo che la separa dall'iniziazione.

Vedi tabella sui rapporti tra iniziazione e promozione sul Pontieri..

3. **PROGRESSIONE**. Consiste nell'accumulo di ulteriori mutazioni che portano a formazione di cellule tumorali sempre più invasive e indifferenziate.

#### Digressione su **CELLULE STAMINALI**.

In tutti i tessuti dell'**adulto** vi è una piccolissima quantità di cellule staminali a basso grado di proliferazione, che quando si dividono danno origine a una copia di se stesse, permettendo la loro conservazione, e a una cellula più differenziata (progenitore) dalla quale deriveranno cellule sempre più differenziate, fino a un ultimo stadio che sarà soggetto ad apoptosi.

La presenza di tali cellule mutate è stata accertata in molti tumori, come il carcinoma mammario e leucemie....insieme a quella di cellule più differenziate.

Poi vi sono anche **cellule staminali embrionali**, che fino al quinto/sesto mese sono totipotenti, cioè capaci di dare origine a ogni tipo di cellula corporea, dopodiché diventano pluripotenti. Sembra che la differenza sia nel fatto che le pluripotenti non riescono a differenziarsi nelle cellule degli annessi embrionali.

### CANCEROGENESI FISICA

Anche in questo caso sembra valere la distinzione in iniziazione, promozione e progressione.

#### **RADIAZIONI IONIZZANTI.**

Le **radiazioni ionizzanti** possono indurre trasformazione neoplastica (si tratta di un **effetto a distanza**, insieme all'accorciamento della vita) attraverso danni al DNA, in conseguenza dei quali avvengono tre eventi:

1. Riarrangiamenti cromosomici che portano ad attivazione di proto-oncogeni( esempio cromosoma philadelphia)
2. Riarrangiamenti cromosomici(traslocazioni o inversioni) che causano la produzione di una proteina di fusione sempre attiva e capace di stimolare proliferazione.
3. Delezione o alterazione di un gene oncosoppressore, con l'assente produzione della proteina o la sua produzione alterata.

Maggiore è la dose, maggiore è la probabilità di indurre tumori.

Il tempo di latenza tra l'esposizione alle radiazioni e l'insorgenza del tumore varia molto fino anche a 20 anni.

Le radiazioni ionizzanti possono provenire da **fonti naturali o artificiali**.

Studi recenti hanno dimostrato che nelle cellule del carcinoma polmonare dei fumatori sono presenti mutazioni causate soprattutto dai prodotti della combustione del tabacco e altri cancerogeni del fumo, mentre in quelle dei non fumatori prevalgono le mutazioni compatibili con quella causate **dall'esposizione al radon**.

**Il radon** è un gas radioattivo che si presenta sotto forma di tre isotopi(219,220 e 222), e deriva dal decadimento dell'uranio che si ritrova nelle rocce, nel suolo e in molti materiali porosi adoperati nell'edilizia( come ad esempio il **tufo**) dai quali è rilasciato. La sua pericolosità è aumentata dal fatto che esso può rilasciare una particella alfa generando un altro elemento radioattivo, il **polonio**, che si accumula in locali mal ventilati come le cantine. I prodotti di decadimenti dell'uranio reagiscono con le molecole d'acqua, formando un aerosol che è inalato e raggiunge i bronchi.

Altre fonti naturali di radiazione sono quelle **cosmiche**, assorbite maggiormente dai piloti, astronauti e montanari, e oltre a quelle di materiali contenuti nelle rocce, anche in acque termali(come quelle di **Ischia**) che sono radioattive perché contengono residui di materiali vulcanici radioattivi.

Tra le fonti artificiali, vi sono le radiazioni delle **centrali nucleari**, abbastanza basse, quelle derivate dagli **esperimenti atomici** fatti nell'atmosfera, più elevate(adesso vengono fatti nel sottosuolo), e i raggi X utilizzati in **radiodiagnostica**; è stato calcolato che la quantità tollerabile di radiazioni assorbite è di circa 0,5 Rad l'anno(una persona dovrebbe fare una radiografia all'anno dunque).

I tessuti fetali sono maggiormente sensibili al danno da radiazioni ionizzanti, dato che hanno tutte le cellule in proliferazione ,quindi le madri dovrebbero evitare radiografie.

#### RADIOTERAPIA.

L'effetto delle radiazioni sulle cellule tumorali è simile a quello sulle cellule normali. Per far sì che la radioterapia sia efficace bisogna intervenire per ridurre il danno alle cellule normali o aumentare quello alle cellule tumorali.Vi sono vari meccanismi:

1. **Iperossigenazione** (ad esempio, nel carcinoma polmonare, la massa centrale del tumore è ipossica, e quindi più resistente alle radiazioni, che non le cellule con

normale ossigenazione) delle cellule tumorali, con il fine di favorire la formazione di radicali liberi.

2. **Frazionamento della dose.** Se dobbiamo raggiungere un tumore presente all'interno dell'organismo, se diamo tutta la dose necessaria a distruggerlo, distruggeremo anche le cellule tissutali che attraversa. Perciò, si può frazionare la dose, calcolando intervalli adeguati, e spostare la sorgente a ogni irradiazione in modo da colpire diverse zone di tessuto una sola volta (senza provocare danni irreversibili) ma la stessa massa tumorale più volte. La dose utilizzata non uccide completamente il tumore, ma può essere usata per inibire la sua crescita nel tempo.
3. **Scelta del tipo di radiazione utilizzata.** Le radiazioni elettromagnetiche sono molto penetranti, mentre quelle corpuscolari lo sono poco, ma danneggiano di più. Le seconde possono essere usate su tumori accessibili dall'esterno, come cancri della lingua, mediante infissione di aghi di uranio, o dell'utero (mediante inserimento di sostanze radioattive nella cavità uterina), per evitare l'intervento chirurgico.

### **RADIAZIONI ECCITANTI.**

Sono chiamate così perché hanno un'energia inferiore a 0,5 MeV, per cui l'energia che cedono non è sufficiente a causare l'espulsione dell'elettrone dall'atomo, ma solo a farlo saltare da un'orbita interna a minore energia, a un'orbita esterna a maggiore energia, "eccitando" l'atomo che diventa reattivo.

Solo quelle ultraviolette (lunghezza d'onda tra 100 e 400 nm) hanno potere oncogeno, perché sono le uniche la cui lunghezza d'onda è compatibile con quella delle cellule... in particolare gli acidi nucleici e le proteine assorbono le radiazioni con  $\lambda$  compresa tra 260 e 300 nm (picco massimo d'assorbimento a 260 e 280 rispettivamente)

Sono poco penetranti, ed è per questo che gli effetti dannosi si limitano alla cute, in particolare viso, testa e braccia; infatti causano l'insorgenza di **carcinomi** basocellulari o spinocellulari e di **melanomi**, specialmente nei soggetti portatori di difetti genetici a carico dei sistemi di riparazione del DNA. I danni da radiazioni ultraviolette sono i **dimeri di timina**: sono provocati da legami intranucleari tra basi pirimidiniche, e possono indurre mutazioni in quanto entrambe le basi che ne fanno parte sono lette sempre come timina, anche quando c'è una citosina.

Le persone dalla pelle chiara sono maggiormente esposte alle radiazioni, a causa della minore presenza di **melanina**, pigmento capace di assorbire la luce, prodotto dai melanociti derivati dai melanoblasti, che a loro volta derivano dalla cresta neurale. La pigmentazione si ha con due meccanismi, uno immediato e l'altro tardivo:

1. La radiazione induce produzione di ROS che provocano la rottura dei melanosomi, vescicole originatesi dai melanociti, con immediata diffusione di melanina.
2. Viene stimolato l'enzima "tirosinasi" che partendo dalla tiroxina porta alla formazione di melanina.

Esistono sostanze fotosensibilizzanti o **fotodinamiche** esogene, come il blu di metilene e l'eosina, o endogene, come le **porfirine** che si accumulano nelle porfirie. Tali sostanze sono fluorescenti, cioè assorbono le radiazioni ultraviolette ed emettono altre radiazioni a lunghezza d'onda superiore, quindi con minore energia, ma capaci di danneggiare i tessuti vicini: infatti chi è affetto da alcuni tipi di Porfiria sviluppa gravi dermatiti.

## CANCEROGENESI DA CORPI ESTRANEI.

Cenni particolari vanno fatti per l'**asbesto(o amianto)**.

Si tratta di silicati di magnesio di aspetto fibrillare, usati nell'industria edile e manifatturiera per creare migliaia di manufatti diversi. Le forme commerciali più importanti sono la crisolite, crocidilite, amosite e antrofilite...comunque tutte le forme vengono considerate **cancerogene**.

Esso colpiva all'inizio molti minatori delle miniere di asbesto ed operai di cantieri navali e industrie produttori materiali isolanti, associandosi al fumo di sigaretta come causa scatenante di **carcinomi polmonari**. Infatti le sue polveri sono capaci di accumularsi negli alveoli polmonari e dare **asbestosi**, una condizione di infiammazione cronica che può portare a tumori.

In particolare da ricordare è il **mesotelioma maligno**, che colpisce il rivestimento delle cavità sierose, come le pleure. Nonostante da quando si è scoperta la sua cancerogenicità, l'uso di asbesto è stato limitato, la sua diffusione nell'ambiente è ancora causa di tumori, e non solo in ambito professionale.

## EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI

Parametri dell' Epidemiologia descrittiva:

- Morbosità**: rapporto tra numero di malati di uno specifico tumore e numero totale di abitanti di una regione.
- Mortalità**: numero di decessi per uno specifico tumore in una data popolazione.
- Incidenza**: numero di soggetti affetti dal tumore (con esito infausto o meno) nell'arco di tempo.
- Rischio individuale**: la probabilità che ciascun individuo si ammali di un determinato tipo di tumore, in base all'età, sesso, stile di vita, distribuzione geografica...
- Prevalenza**: rapporto tra il numero di soggetti affetti da un determinato tumore e numero di abitanti al momento della raccolta dei dati

Epidemiologia analitica:

Essa esegue l'analisi comparativa sull'incidenza di un definito tipo di tumore tra due o più gruppi della stessa popolazione, con differenti caratteristiche. Questo ha lo scopo di verificare ipotesi sulla correlazione tra esposizione a eventuali agenti eziologici e comparsa di specifici tumori. Vengono utilizzati vari metodi per questo:

- Metodo anamnestic**. I dati sono rilevati al momento dell'indagine che viene condotta su due gruppi, uno composto da persone portatrici di un determinato

tumore(**caso**) e l'altro da persone che non lo hanno(**controllo**). Il metodo usa la risposta a questionari.

-**Metodo prospettico**. Si analizzano due o più gruppi(coorti) costituiti da soggetti sani ma con caratteristiche o abitudini nettamente diverse, e questi sono seguiti per un lungo periodo di tempo per vedere come si manifesta l'evento neoplastico.

Con i metodi epidemiologici si possono anche ipotizzare dei **fattori di rischio** e studiarne l'effettiva influenza sui soggetti esposti.

### Epidemiologia molecolare:

Essa sfrutta metodi epidemiologici congiunte a tecniche di biologia molecolare per dimostrare la correlazione tra determinati fattori e insorgenza di tumori; è così che è stata scoperta l'azione oncogena delle aflatossine.

### DATI EPIDEMIOLOGICI SU TUMORI

**In tutti i paesi industrializzati**, i tumori rappresentano la seconda causa di morte dopo le malattie dell'apparato circolatorio. Solo **in Giappone** costituiscono la principale causa di morte, ma solo perché lì le malattie cardiovascolari, date le diverse abitudini alimentari, sono meno diffuse.

Comunque, circa l'80% dei tumori è provocato da **cause ambientali** ed esiste la possibilità di ridurre l'incidenza con l'abbattimento dell'inquinamento ambientale e la modificazione dello stile di vita.

### DISTRIBUZIONE DEI TUMORI PER AREE GEOGRAFICHE.

L'incidenza del **carcinoma della mammella** nelle donne con fascia d'età tra 0 e 74 anni è molto più elevata nei paesi industrializzati dell' America del Nord e dell'Europa in confronto ai paesi asiatici e africani.

Sembra che i fattori di rischio giochino un ruolo fondamentale in questa differenza:

- Comparsa precoce del menarca
- Esposizione a elevate quantità di estrogeni( donne con menopausa tardiva o che assumono estrogeni esogeni)
- Numero limitato o nullo di gravidanze(suore)
- Obesità post-menopausa
- Fattori genetici(**BRCA 1 e 2**)

Il **carcinoma cervicale** insorge nelle donne che hanno avuto maggior quantità di rapporti sessuali, forse perché hanno maggior probabilità di essere esposte a virus oncogeni come HPV( l'incidenza è molto bassa nelle suore infatti).

Il **carcinoma cutaneo** ha maggiore incidenza tra le persone che esercitano la loro attività lavorativa all'aria aperta nelle regioni cutanee maggiormente esposte alla luce solare, e tra le persone con carnagione chiara.

Particolare è il caso del **carcinoma dell'esofago**, la cui incidenza in Iran varia moltissimo tra gli abitanti della costa occidentale e quelli della costa orientale del mar Caspio, e ciò sembra dovuto a fattori ambientali come lo stile di vita e l'alimentazione.

I neri residenti in America sono colpiti molto di meno da **carcinoma epatico** rispetto alle persone di colore che vivono in Africa, e ciò perché in questo continente vi sono molte aree endemiche per l'epatite virale.

Situazione simile avviene per il **carcinoma della prostata**, che colpisce di più i giapponesi emigrati negli USA rispetto ai giapponesi rimasti nel paese.

**Il carcinoma del colon-retto**, è di gran lunga più diffuso nei paesi industrializzati che nei paesi in via di sviluppo.

#### DISTRIBUZIONE TUMORI PER Età

La mortalità causata dai tumori aumenta in modo progressivo dopo i 30 anni, probabilmente per fattori legati all'invecchiamento (ridotto funzionamento sistema immunitario, sistema di riparazione del DNA) o ambientali, per aumentato contatto con cancerogeni.

I soggetti in età infantile sotto i 5 anni sono principalmente colpiti da tumori a substrato ereditario, come retinoblastoma, leucemie acute, tumori sistema nervoso, **TUMORE DI WILMS** (è un carcinoma renale dell'infanzia, causato dall'inattivazione del gene WT-1, che è un attivatore della trascrizione di geni coinvolti nella differenziazione renale e delle gonadi; regola la transizione dal fenotipo mesenchimale a quello epiteliale che avviene durante lo sviluppo dei reni; l'effetto oncogeno sembra legato al ruolo del gene nella differenziazione dei tessuti genitourinari)

#### DISTRIBUZIONE TUMORI PER SESSO

L'incidenza di morbosità è pressoché uguale nei due sessi, mentre la mortalità risulta generalmente maggiore per i maschi.

Tuttavia le donne sono maggiormente colpite nella fascia d'età tra 45 e 65 anni dai tumori di mammella e utero.

I tumori dell'apparato respiratorio e del tratto superiore dell'apparato digerente colpiscono di più i maschi.

I tumori di tiroide e apparato riproduttivo invece colpiscono di più le donne.

#### ALTRE OSSERVAZIONI.

Circa il 20% dei tumori dipende da fattori endogeni tra cui quelli che hanno un substrato ereditario costituiscono una frazione compresa tra 1 e 5 %.

Il consumo abituale di frutta e verdura sono risultati esercitare un effetto anti-tumorale, al contrario invece dell'assunzione elevata di grassi animali.

Inoltre, eccessiva ingestione di bevande alcoliche è correlata alla comparsa del carcinoma esofageo; consumare alimenti contaminati da aflatossine espone al carcinoma epatico.

L'eventuale effetto oncogeno degli alimenti è stato analizzato sotto un aspetto **quantitativo**(in tal caso è stato visto che l'obesità è sicuramente correlata alla maggiore incidenza di tumori)**accidentale**(nel cibo possono essere presenti cancerogeni lasciati da microrganismi, come le aflatossine, radionuclidi o pesticidi),e qualitativo.

Sotto l'aspetto **qualitativo**, gli alimenti che influiscono sulla comparsa di tumori sono:

-La **cicasina**, isolata dalla farina delle noci di cicadia consumata da alcune popolazioni asiatiche, è un procancerogeno che viene trasformato in cancerogeno dai batteri intestinali

-**Gli antiossidanti**, protettori dall'azione mutagena esercitata dai ROS

-**Le fibre vegetali**, come la cellulosa, che facilitano la progressione delle feci nell'intestino, limitando il contatto dei composti cancerogeni con le cellule delle mucose dell'apparato digerente.

-**Cloruro di sodio** in eccesso può causare carcinoma gastrico.

-Eccessivo consumo di **carne** può portare a tumore, specie se si tratta di carne cotta alla brace ,che può presentare benzopirene(non sono stati ancora accertati altri motivi)

**RISCHI DEL FUMO e dell' ALCOL.**

Studi hanno calcolato che il rischio maggiore si ha col fumo di 30 e **più sigarette** al giorno e che anche con meno di 10 sigarette al giorno il rischio di sviluppare un tumore aumenta di 20 volte.

Anche se il **carcinoma polmonare** è la conseguenza più frequente del fumo di tabacco, anche altri organi sono raggiunti dai cancerogeni e promotori originati dal fumo(idrocarburi aromatici, nitrosamine, dimetilnitrosamine e numerosi agenti promoventi).

Poiché l'età di comparsa del tumore varia notevolmente in fumatori con le stesse abitudini, i **polimorfismi** dei geni codificanti i sistemi enzimatici di attivazione dei procancerogeni devono avere un ruolo importante nella "tolleranza" al fumo, diversa da persona a persona.

Per quanto riguarda il **consumo di alcol**, può causare tumori della laringe e della laringe.

**RISCHIO ONCOGENO INFETTIVO e IATROGENO**(vedi a pagina 879 Pontieri)

**COMPONENTI e CLASSIFICAZIONE TUMORI**

Tutti i tumori hanno due componenti di base(nei tumori del tessuto connettivo,però, c'è solo lo stroma):

-Il **parenchima**, costituito da cellule neoplastiche o trasformate.

-Lo **stroma** di sostegno, composto da tessuto connettivo e vasi sanguigni.

Le cellule del parenchima comunicano con lo stroma, producendo fattori di crescita per il connettivo e per l'endotelio vascolare....e in alcuni casi possono stimolare eccessivamente la formazione di collagene, fenomeno chiamato **desmoplasia**. Alcuni tumori possono arrivare a essere molto duri, e perciò vengono chiamati **scirrosi**.

**In base all'attività proliferativa, morfologia e comportamento nei confronti dell'organismo, si suddividono in:**

#### TUMORI BENIGNI

Hanno cellule molto simili a quelle normali, dei tessuti da cui derivano, per morfologia e funzione, cioè sono ancora **abbastanza differenziate**, e tuttavia queste hanno acquisito la indipendenza proliferativa.

Hanno uno sviluppo di tipo espansivo, e quindi danneggiano le cellule dei tessuti vicini per **compressione, che induce ipotrofia**, mentre il tessuto connettivale si addensa, formando una **capsula** che avvolge il tumore.

Un tumore benigno **non recidiva** se asportato totalmente. Continuano a crescere nel sito d'origine, e non danno metastasi.

#### TUMORI MALIGNI

Le loro cellule differiscono da quelle normali sia nella morfologia che nella funzione, sono molto indifferenziate (alto livello di **anaplasia**, cioè mancanza di differenziamento) talora da non permettere nemmeno il riconoscimento dell'origine. Il loro sviluppo è di tipo **infiltrante**, cioè esse si insinuano tra le cellule sane e le distruggono, sostituendole.

Sono quindi molto **invasive**, in quanto la loro motilità è esaltata, così come la produzione di enzimi degradativi che permettono loro di eliminare ostacoli come membrane basali e pareti di capillari; ciò conferisce loro la **capacità metastatica**, cioè di diffondersi in un altro sito dell'organismo, in vari modi (vedi dopo).

I tumori maligni hanno maggiore probabilità di **recidivare**, perché è difficile asportare totalmente tutte le loro cellule, data la loro capacità infiltrante.

Inoltre, i tumori maligni provocano **cachessia**, cioè grave deperimento, probabilmente per stimolazione della produzione di IL-1 e TNF.

**In base a un criterio istogenetico, che prende in considerazione il tessuto progenitore, si classificano in:**

## TUMORI TESSUTO EPITELIALE.

### Epitelio di rivestimento

I tumori BENIGNI possono essere protuberanze che emergono sull'epitelio, a cui aderiscono per mezzo di un peduncolo( **polipi**, che hanno una parte stromale centrale rivestita di cellule epiteliali), oppure ramificazioni molto sottili con aspetto arborente che originano dal peduncolo( **papillomi**) o ancora rilievi evidenti sulla superficie cutanea(**verruche**)

I tumori MALIGNI hanno aspetto irregolare e si insinuano nel tessuto sano con varie forme. Sono detti **epiteliomi o carcinomi**. Le due varietà più frequenti sono l'**epitelioma basocellulare** che prende origine dalla proliferazione delle cellule dello strato basale dell'epidermide(esso non metastatizza quasi mai) e l'**epitelioma spinocellulare**, che può insorgere in qualsiasi punto del rivestimento cutaneo o delle mucose(nelle sue forme più differenziate si riconosce la presenza delle spine intercellulari e di agglomerati concentrici di cheratina,le perle cornee) ed ha grande capacità metastatizzante.

### Epitelio ghiandolare

I tumori BENIGNI si chiamano **adenomi**, dal greco adén, ghiandola. Rispettano abbastanza fedelmente la struttura della ghiandola da cui provengono; particolare è il **cistoadenoma**, nel quale le strutture ghiandolari si dilatano formano cisti piene di secreto.

I tumori MALIGNI sono detti **adenocarcinomi**, quando conservano ancora un minimo di differenziamento che li fa assomigliare al tessuto di origine, **carcinomi** se sono caratterizzati da elevata anaplasia.

## TUMORI TESSUTO CONNETTIVO

I tumori connettivali vengono definiti **istioidi**, cioè costituiti da un solo tessuto, a differenza di quelli epiteliali che sono **organoidi**, perché in essi lo stroma è sempre ben distinguibile dall'aliquota parenchimale.

Quelli BENIGNI sono indicati con un sostantivo in cui c'è un prefisso indicante il nome del tessuto di origine, seguito dal suffisso -oma (fibroma, mixoma, osteoma, lipoma, angioma....)

Quelli MALIGNI sono detti **sarcomi**, dal greco sarkòs,carne, in quanto hanno aspetto carnoso. Si distinguono quelli più differenziati( blastici) e meno differenziati(anaplastici).

## TUMORI SISTEMA MELANOFORO

Quelli **BENIGNI** sono **nevi**, ma spesso in realtà sono **amartomi**, cioè neoformazioni risultanti dall'accumulo casuale di più tessuti. Il **nevo nevocellulare** deriva dal melanocita, che deriva dalle cellule della cresta neurale che migrano nell'epidermide. Il **nevo giunzionale** è formato da melanociti disposti alla giunzione tra epidermide e derma; essi tendono a migrare verso il derma, dove possono dare origine al **nevo intradermico**.

Quelli **MALIGNI** sono i **melanomi**. Possono formarsi sia dai nevi sia da zone dell'organismo che ne sono sprovviste.

## TUMORI ORIGINE PLACENTARE ED EMBRIONALE

Alcuni derivano dal trofoblasto (**corionepitelioma**) ed altri da cellule embrionali pluripotenti, per cui risultano costituiti da vari tessuti (**teratoma**).

## TUMORI SISTEMA EMOPOIETICO.

I tumori **MALIGNI** che hanno origine dalle cellule emopoietiche progenitrici del midollo osseo sono detti **leucemie**, quelli che prendono origine dai linfociti maturi sono detti **linfomi**.

Vi sono poi tumori particolari, i **plasmacellulari**, in cui rientrano le gammopatie monoclonali; essi sono neoplasie delle plasmacellule, e detti anche plasmocitoma o mieloma multiplo. La loro origine monoclonale è accertata dal fatto che le cellule neoplastiche producono un eccesso di immunoglobuline che passano nel sangue e sono svelabili con l'elettroforesi, che mostra un picco globulinico omogeneo, indicato come componente M (Mieloma).

Le **malattie mieloproliferative** sono un gruppo di condizioni patologiche indotte dalla proliferazione incontrollata di uno o più precursori mieloidi, senza arresto del processo differenziativo, (per questo alcuni vi includono la leucemia mieloide cronica) con conseguente elevata concentrazione delle cellule mature in circolo. Ricordiamo:

**policitemia vera**, neoplasia emopoietica associata ad accumulo eritrociti, piastrine e granulociti, (la **falsa** non è una neoplasia, perché l'accumulo, esclusivamente di eritrociti, è causato dall'eccessiva produzione di eritropoietina);

**trombocitemia essenziale**, caratterizzata da iperplasia megacariocitaria midollare e iperproduzione di piastrine; **mielofibrosi**, fibrosi diffusa del midollo osseo, con conseguente emopoiesi extramidollare epatica o/e splenica ed epatosplenomegalia.

Le **sindromi mielodisplastiche** sono malattie in cui la proliferazione incontrollata della cellula staminale mieloide multipotente si associa a un deficit funzionale del midollo, a emopoiesi inefficace. Quindi se da una parte vi è ipercellularità del midollo osseo,

dall'altra vi è massiccia apoptosi delle cellule in maturazione, e conseguente mancanza nel sangue periferico.

## LEUCEMIE.

Hanno origine monoclonale: tra i progenitori, uno inizia a proliferare troppo. Ciò comporta il blocco maturativo in una delle tappe dell'emopoiesi, con conseguente accumulo nel midollo e anche passaggio nel sangue di cellule immature (questo nelle leucemie acute).

In base al decorso, si differenziano in **acute e croniche**.

In base al tipo di progenitore, in **linfoidi** (derivano da trasformazione di un progenitore dei linfociti T o B) e **mieloidi** (derivano da uno dei progenitori della linea mieloide; se si tratta di un progenitore della linea eritrocitica, si parla di eritroleucemie).

Soffermiamoci sulle **leucemie croniche**:

Esse, a differenza di quelle acute, permettono la completa maturazione dei loro elementi. Quindi anche se il clone leucemico prolifera continuamente, non perde la capacità di maturazione nelle varie cellule ematiche. Si distinguono in particolare due leucemie croniche:

1. **Leucemia linfatica cronica a cellule B.** I linfociti B si accumulano nel sangue periferico, nel midollo osseo, nei linfonodi (linfadenomegalia), nella milza (splenomegalia). In genere è diagnosticata in età avanzata.
2. **LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA.** In seguito alla trasformazione della cellula staminale emopoietica, si ha mieloproliferazione clonale.  
La malattia è caratterizzata, nel 95% dei pazienti, dalla presenza del cromosoma **Philadelphia** (con il gene di fusione BCR/ABL, vedi oncogeni).  
La malattia ha un'incidenza maggiore tra i 40 e i 50 anni, e consta di tre fasi:  
-Una fase cronica, in cui gli unici disturbi sono un'iperleucocitosi, frequente epatosplenomegalia, e ipercellularità del midollo.  
--Una fase accelerata, in cui i citostatici usati controllano difficilmente il numero dei globuli bianchi e inoltre si osserva piastrinopenia o piastrinosi altre anomalie cromosomiche e presenza di blasti nel sangue.  
---Una fase blastica, in cui non è distinguibile dalla leucemia acuta. Infatti il clone neoplastico perde la capacità di differenziare, con incremento dei blasti. La crisi blastica può essere mieloide, linfoide, o indifferenziata, e durante essa si osserva nel 50-80% dei casi la presenza di anomalie aggiuntive. Scarsa risposta alla chemioterapia.

Il farmaco più usato è STI-571 (Signal Transduction Inhibitor) perché blocca l'attività tirosin-chinasica della proteina di fusione BCR/ABL.

## LINFOMI.

Neoplasie che originano dalle cellule residenti nelle strutture del sistema linfatico periferico (linfonodi, sistema immunitario associato a cute e mucose). Si differenziano dalle leucemie perché tendono a formare "massa neoplastica" piuttosto che causare iperleucocitosi.

Si distinguono in linfomi di **Hodgkin** (caratterizzati da una morfologia specifica, con cellule giganti di Reed-Steinberg) e **non Hodgkin**.

### **GAMMAPATIE MONOCLONALI.**

Per definizione vedi introduzione. Come si fa a distinguere tra una gammapatia monoclonale, una risposta infettiva e altre patologie che causano ipergammaglobulinemia? Ecco come:

- **Una stimolazione antigenica** causa una produzione di immunoglobuline **policlonali** le cui catene leggere sono prodotte e assemblate in modo che il rapporto tra quelle K e quelle lambda sia sempre all'incirca di 1:1 o di 2:1. La produzione è policlonale perché più tipi di linfociti vengono reclutati per una risposta immune efficace, e quindi diversi cloni produrranno diverse immunoglobuline.

- **Altre patologie** possono causare ipergammaglobulinemia, ma il rapporto tra catene leggere K e lambda rimane sempre 1:1 o 2:1.

- **Nella gammapatia monoclonale**, ci sarà elevata concentrazione di un solo tipo di immunoglobulina, che presenta un'unica catena leggera, o K o lambda. Perciò si avrà, all'**elettroforesi** del siero, oltre alla banda spessa corrispondente al picco di albumina, ve ne sarà un'altra spessa associata al picco dell'immunoglobulina secreta.

Nel **mieloma multiplo**, si ha produzione di IgG nel 60% dei casi, e di IgA nel 20%, ed escrezione di catene leggere (proteine di **Bence-Jons**). Di solito essa avviene nelle ossa, ma può essere anche extramidollare.

Si riscontrano frequentemente anomalie cromosomiche e mutazioni.

Nella crescita delle cellule mielomatose sono coinvolte citochine come IL-6

L'ambiente osseo è quasi sempre compromesso, con **lesioni osteolitiche** a livello di ossa lunghe, bacino, vertebre e cranio, causate da un'esaltata attività osteoclastica.

Questa è indotta da molti fattori prodotti da plasmacellule e cellule stromali, come IL-1, IL-6, IL-11, il TNF, i quali aumentano la produzione di RANK-L (ligando di Receptor Activator od Nuclear Factor KB) e riducono quella di OPG (osteoprotegerina).

**RANK** è espresso su osteoclasti e lega RANK-L, che insieme all'M-CSF stimola differenziamento osteoclasti. **OPG** funge da decoy receptor sugli osteoclasti, cioè lega RANK-L senza trasdurre il segnale.

Inoltre le plasmacellule producono anche VEGF ed FGF, promuovendo l'angiogenesi (inibita dalla talidomide, un farmaco antimieloma).

La complicanza più grave del mieloma multiplo è l'**insufficienza renale**, causata dall'accumulo di proteine di Bence-Jons a livello del neurone: le catene leggere passano attraverso il glomerulo vascolare, depositandosi in parte sulla membrana basale, e

sono massicciamente riassorbite, fino a saturare i tubuli e a precipitare al loro interno, accumulandosi.

La **Macroglobulinemia di Waldenstrom** è una malattia caratterizzata dalla produzione di immunoglobuline IgM da parte di tumori plasmacellulari.

La **Malattia delle catene pesanti** è un disordine linfoproliferativo in cui è riscontrabile produzione di immunoglobuline incomplete, costituite da sole catene pesanti.

Da ricordare poi le gammopatie monoclonali di incerto significato (**MGUS**)

## **MIELODISPLASIE**

L'iperplasia midollare si associa a difetti di maturazione (**diseritropoiesi** riferita alla linea eritroide, **dismielopoiesi** riferita alla linea mieloide). Infatti furono definite col termine di "anemia pseudo-aplastica" per questo a Luzzatto nel 1907.

La paradossale coesistenza di esaltata proliferazione e morte cellulare intramidollare rende le mielodisplasie le malattie del sangue più difficili da trattare.

La classificazione FAB (French-American-British) le suddivide in cinque tipologie:

1. **Anemia refrattaria**. I pazienti sono spesso asintomatici, vi è reticolocitopenia e meno del 5% dei blasti midollari.
2. **Anemia refrattaria con sideroblasti ad anello**. Simile alla precedente, si differenzia per la presenza di sideroblasti ad anello (hanno granuli concentrici attorno al nucleo).
3. **Anemia refrattaria con eccesso di blasti**. I mieloblasti midollari sono tra il 5 e il 20%, vi è citopenia di molti tipi di cellule ematiche, e la prognosi è sfavorevole.
4. **Anemia con eccesso di blasti in trasformazione\***. Mieloblasti nel sangue e nel midollo tra il 5 e il 20%, trasformazione leucemica presente, e prognosi più infausta. \*
5. **Leucemia mielomonocitica cronica\***. Spiccata monocitosi periferica accompagnata da citopenia degli altri stipiti cellulari.

Tuttavia, in seguito miglioramento delle tecniche di studio di queste sindromi, la classificazione è stata aggiornata, in questo modo.

-La leucemia mielomonocitica cronica\* è stata inclusa nelle sindromi mieloproliferative.

--L'anemia con eccesso di blasti in trasformazione\* adesso è considerata una leucemia acuta.

---Sono stati aggiunti nuovi sottotipi, come:

La **Citopenia Refrattaria con Displasia Multilineare**, che presenta neutropenia e piastrinopenia, con anomalie cromosomiche simili a quelle dell'anemia con eccesso di blasti, ma più elevata tendenza alla leucemizzazione;

**Mielodisplasie inclassificabili;**

**Sindrome del 5q negativo.** I pazienti affetti presentano una delezione del braccio lungo del cromosoma 5, con perdita di geni codificanti per citochine importanti (IL-3, GM-CSF, ECGF...eccetera) e hanno bisogno di continue trasfusioni, perché sono affetti da anemia refrattaria macrocitica, con presenza di ovalociti, ma scarsissima tendenza alla leucemia acuta mieloide;

**Mielodisplasie secondarie a terapia antineoplastica**(chemioterapica o radiante). Più del 90% dei soggetti affetti da queste sindromi in seguito alla terapia anche dopo molto tempo(15 anni per esempio) hanno anomalie cromosomiche indotte dalla terapia. Esse evolvono facilmente verso una leucemia acuta mieloide, e sono refrattarie a ogni trattamento convenzionale.

## GRADAZIONE E STADIAZIONE

### GRADAZIONE.

Valutazione del livello di gravità sulla base di caratteristiche istologiche e citologiche della neoplasia( cioè grado di differenziamento, frequenza mitosi, pleomorfismo cellulare e nucleare, e altro...),che stabilisce 5 gradi di tumore:

G1: tumori con cellule molto differenziate.

G2: tumori con differenziamento di medio grado.

G3: tumori con differenziamento di basso grado.

G4: tumori con cellule indifferenziate.

GX: tumori con cellule dal differenziamento non definibile.

### STADIAZIONE.

Valutazione dello stadio di sviluppo in cui il tumore si trova al momento della diagnosi e a quello dell'intervento chirurgico, prendendo in considerazione le dimensioni, il coinvolgimento dei linfonodi, e l'eventuale presenza di metastasi.

Tra i vari sistemi quello più seguito è il **sistema TMN**, definito così perché prende in considerazione i seguenti parametri:

**T**=estensione del tumore primitivo nella sede anatomica in cui è insorto. **T0**= presenza di metastasi, ma mancata identificazione tumore primitivo.

**N**=invasione da parte delle cellule tumorali dei linfonodi regionali e

juxtaregionali(linfoNodo) **NX**= dati insufficienti per definire l'interessamento linfonodale; da **N1** a **N3**= interessamento linfonodi regionali; **N4**= interessamento linfonodi iuxtaregionali

**M**=Assenza o presenza di metastasi a distanza. **MX**= metastasi non accertabili.

Se ci sono metastasi(**M1**) vengono indicate con abbreviazioni le regioni interessate(**PUL**monary; **OS**Seous; **BRA**in; **HEP**atic; **LYN**phonodes; **SKY**n)

In base a questo sistema sono identificati **5 stadi**:

**STADIO 0.** Tis= carcinoma in situ

**STADIO I** T1, N0, M0, tumore circoscritto senza coinvolgimento linfonodi e senza metastasi.

**STADIO II** T2, N1, M0 tumore circoscritto con interessamento linfonodale, senza metastasi

**STADIO III** T3, N2, M0 tumore infiltrante i tessuti vicini con coinvolgimento linfonodale senza metastasi

**STADIO IV** T4, N3, M1 tumore esteso con vasto interessamento linfonodale e metastasi.

Il corpo è stato suddiviso in regioni e sottoregioni dalla International Classification of Disease for Oncology (**ICD-O**). Per indicare le regioni si usano determinati numeri, a cui seguono decimi che definiscono la sede d'insorgenza all'interno della regione; si può aggiungere un **fattore C (certezza)** seguito da un numero per identificare la validità obiettiva della diagnosi (da 1 a 4, diagnosi con metodi standard, con metodi più sofisticati, con atto chirurgico tramite prelievo biotico o agoaspirato, con analisi istologica del pezzo asportato, e infine dati autotici).

Vi sono poi **dei casi particolari** da aggiungere a quelli suddetti in casi particolari e cioè:

**y**: classificazione eseguita in corso o durante una terapia

**r**= quando si tratta di recidiva

**a**: classificazione effettuata durante autopsia

**m**: presenza di tumori multipli

Se la classificazione avviene dopo intervento chirurgico, o comunque dopo trattamento, vengono utilizzati altri parametri (pTMN, dove p sta per post-chirurgica o patologica).

Dopo intervento chirurgico può rimanere una porzione di tumore residuale, indicata con **R (residuo)** definita in varia maniera, e cioè con:

**RX**= impossibile accertare tumori residuali; **R0**= assenza di tumori residuali; **R1**= residui tumorali microscopici; **R2**= residui tumorali macroscopici.

**I simboli L e V** sono utilizzati per indicare rispettivamente l'invasione linfatica e venosa dei tumori (**L1 o L2**=invasione linfatica superficiale o profonda; **V1 o V2**= presenza emboli neoplastici in vene efferenti dell'organo in cui è presente il tumore, oppure nelle vene distali).

### **INVASIVITÀ NEOPLASTICA E METASTASI.**

Con il termine di **invasività neoplastica** si intende la traslocazione di cellule neoplastiche dai siti originari, attraverso le barriere cellulari ed extracellulari dell'ospite.

L'invasività di un tumore dipende dalle **capacità adesive** e **motilità** delle sue cellule, dalla produzione di enzimi in grado di **degradare la matrice** extracellulare, e dalla capacità di **metastatizzare**.

## ADESIONE CELLULARE.

Quando avviene un'interazione tra molecole dello stesso tipo(adesività **omotipica**) o di tipo diverso(adesività **eterotipica**) situate su due cellule diverse oppure tra una che si espone sulla membrana plasmatica e l'altra appartenente sulla matrice extracellulare, viene attivato un complesso di trasduzione del segnale che porta alla stimolazione di vari processi. Le molecole coinvolte nell'adesione cellulare appartengono alla famiglia **CAM** (Cell Adhesion Molecules) :

**1. Caderine.** Sono glicoproteine transmembrana , calcio-dipendenti, sono coinvolti in processi di adesione sia omotipica sia eterotipica.

Poiché le code intracellulari sono prive di attività enzimatica propria, il segnale di trasduzione è trasmesso da proteine adattatrici, tra cui le catenine beta, le alfa, e le p120. Questi complessi poi prendono diretto contatto con il citoscheletro, modulando così molte proteine cellulari. Ad esempio **la catenina beta** può traslocare dal nucleo al citoplasma, dove induce attivazione trascrizionale. La sua concentrazione in forma libera è controllata dal legame con le caderine e dalla sua fosforilazione, necessaria per la degradazione da parte del complesso axina/APC. Se vi è un'alterazione delle caderine, la quantità di beta-catenina libera aumenta compromettendo la regolazione della trascrizione.

Tre tipi di alterazione vi possono essere a carico del complesso caderine-Catenine: -Perdita o diminuzione espressione delle Caderine(cosa documentata nella progressione del carcinoma ovario) o delle proteine di segnalazione intracellulare;

-alterazione struttura delle E-caderine o delle proteine di segnalazione intracellulare e conseguente inattivazione.

**2. Integrine**(vedi anche su Abbas). Sono glicoproteine transmembrana eterodimeriche, che possono stare in due soli stati conformazionali, che mostrano variazioni nell'affinità di legame per il substrato(regolata dalle chemochine). Esse legano con la porzione extracellulare differenti substrati dell'ECM, e altre molecole d'adesione, e con la porzione intracellulare sono collegate al citoscheletro di actina. Esse sono importanti per proliferazione, differenziamento cellulare, apoptosi, adesione e migrazione e, quando sono alterate, aumentano insorgenza di tumore e la capacità invasiva. Ad esempio, la progressiva sostituzione dei monomeri propri del tessuto d'origine con subunità improprie sembra portare non solo al distacco delle cellule, ma anche alla disseminazione e all'homing specifico delle cellule neoplastiche.

Sono state identificate anche specifiche integrine correlate ai fenotipi metastatici di determinati tumori, e proprio per questo è nato un filone di studio su nuovi farmaci anti-neoplastici che inibiscono l'effetto di queste integrine.

**3.SELECTINE(vedi anche Abbas).** Classe di tre differenti molecole omologhe definite L, P ed E-selectine che esprimono, nella porzione extracellulare, un dominio lectinico calcio-dipendente.

La loro espressione è specifica: le L-selectine sono presenti solo sui leucociti, le E-selectine su endotelio attivato, e le P-selectine su piastrine ed endotelio attivato. Hanno ligandi specifici(CD34, Mad-CAM1 e GlyCAM1 per la L-selectina, PSGL-1 e CD24 per la P-selectina, alcune molecole polisaccaridiche per la E-selectina), e tutti sono coinvolti nel processo di invasione metastatica; in particolare è accertato che l'iperespressione dei ligandi per l'E-selectina sia direttamente correlata all'homing di metastasi originate da molti tumori.

**4.la SuperFamiglia delle CAM ImmunoGlobuliniche(IgSFCAM).** Presentano nel dominio extracellulare vari domini Ig, e legano sia altre Ig che molecole adesive di tipo diverso, e sono distinte in 5 sottoclassi, in base alle funzioni svolte e all'espressione differenziale su citotipi diversi:

ICAM(Inter-cellula), VCAM(adesione Vascolare), PECAM(adesione Piastrinico-endoteliale), NCAM(adesione neurale), CEACAM(adesione correlata all'Antigene Carcino-Embrionale).

Studi sono ancora in corso sul loro coinvolgimento nella invasione neoplastica, e specialmente sulle molecole CEACAM, normalmente non implicate nell'adesione tra cellule normali, e invece presenti su cellule neoplastiche dove CEA inibisce differenziamento e causa perdita morfologia cellulare normale.

**5. Recettore CD44.** Glicoproteina che può presentarsi in varie forme, è il principale recettore dell'acido ialuronico, sebbene sia capace di legare anche componenti dell'ECM(come l'osteopontina e il collagene) e la Selectina L ed E. Può trasdurre il segnale legandosi da una parte ai suoi ligandi extracellulari, dall'altra a proteine adattatrici come Ezrina e Anchirina, con il controllo del citoscheletro e della motilità cellulare.

Sembra che CD44 sia iperespresso dalle cellule di diversi tumori, e addirittura necessario al processo di invasione ossea da parte di metastasi di tumori del seno, prostata e mieloma metastatizzante.

## MOTILITÀ CELLULARE

Il modello accettato di motilità prevede prima la protrusione della membrana nella direzione desiderata di movimento, poi l'ancoraggio della membrana al substrato attraverso adesioni focali, la contrazione della rete di fibre di actina per generare la

tensione sufficiente a spingere in avanti la cellula, permesso dal disassemblaggio delle adesioni focali nella parte posteriore.

## DEGRADAZIONE e RIMODELLAMENTO MATRICE EXTRACELLULARE PERITUMORALE

Le proteasi attive sulla matrice possono essere secrete nell'ambiente extracellulare oppure essere situate sulla membrana o nel citoplasma delle cellule neoplastiche e includono metalloproteasi(MMP), catepsina, serinoproteasi.

Le MMP sono endopeptidasi zinco-dipendenti che, sintetizzate in forma inattiva, sono attivate dal taglio proteolitico effettuato da altre proteasi, e sono frequentemente iperespresse nelle cellule neoplastiche.

La degradazione dell' ECM da parte delle MMP può favorire la progressione neoplastica sia mediando il rilascio di fattori di crescita legati a componenti della matrice stessa, o per generazione di frammenti proteici biologicamente attivi.

La degradazione delle membrane basali viene operata principalmente da MT-MMPs(TransMembrana), collagenasi importanti per l'invasività neoplastica.

La regolazione di questi processi viene effettuata da glicoproteine secrete definite TIMP( Tissue Inhibitors of MetalloProteasis) che legandosi alle MMP le inibiscono.

Le cellule di molti tumori, però, sono capaci di sintetizzare anche altri componenti dell'ECM, avviando un suo rimodellamento locale(DESMOPLASIA); in particolare esse rilasciano fattori come il PDGF che spinge i fibroblasti a liberare fattori trofici per il tumore, metalloproteinasi, e glicoproteine non collageniche insolite in quantità sproporzionate, che possono favorire il processo di distacco e disseminazione delle cellule neoplastiche.

## ANGIOGENESI TUMORALE.

**Angiogenesi**= formazione di microvasi per gemmazione di capillari di vasi pre-esistenti.

**Vasculogenesi**=assemblaggio di capillari a partire da progenitori endoteliali indifferenziati.

Normalmente l'angiogenesi è un processo regolato dal bilancio tra i fattori che stimolano la crescita di nuovi vasi, e fattori che la inibiscono. Se questo equilibrio si rompe a favore dei fattori stimolanti, si ha lo **switch angiogenico**. Questo può avvenire, tra gli altri casi, nella fase di crescita vascolare del tumore! L'ipossia in questa fase stimola la produzione di VEGF da parte di cellule neoplastiche(ma anche stromali, endoteliali, e di piastrine), il quale contribuisce al processo di angiogenesi.

Questo è quello fisiologico:

-la membrana basale endoteliale viene degradata ad opera di MMPs;

--i periciti di staccano dall'endotelio;

---vi è un aumento di permeabilità e la perdita delle connessioni tra le cellule endoteliali grazie all'angiopoietina-2;

----in risposta al VEGF, le cellule endoteliali proliferano e migrano nello spazio perivascolare

-----le cellule endoteliali si organizzano a formare un lume attraverso cui può fluire il sangue;

-----altre cellule di supporto(periciti e miocellule lisce) vengono richiamate in loco;

-----la membrana basale viene ricostruita e il vaso si fonde con quelli pre-esistenti.

I nuovi vasi formati con l'angiogenesi tumorale non sono distribuiti uniformemente,hanno diramazioni irregolari, molte fenestrature con conseguente elevata permeabilità; inoltre la maturazione è ritardata, e questo comporta la formazione di vasi fragili e facili alla rottura.

Vi può essere anche possibilità di **linfoangiogenesi**, guidata dal fattore VEGF-3.

Sia nel processo di angiogenesi sia in quello di linfoangiogenesi, i recettori possono associarsi a co-recettori detti **neuropiline**, che sono abbondantemente espresse durante la crescita tumorale!

### METASTASI.

Metastasi deriva dal greco meta=al di là, e stasis= posizione, e sta a indicare la disseminazione spontanea di cellule neoplastiche che si staccano dal sito di origine e vanno a colonizzare un altro punto dell'organismo.

Si tratta di un processo esclusivo dei **tumori maligni**. Infatti,la trasformazione dovuta ad attivazione di determinati proto-oncogeni non è comunque condizione sufficiente per l'acquisizione della competenza metastatica! L'instabilità genomica delle cellule neoplastiche può causare,con mutazioni consecutive, la produzione di sottopopolazioni cellulari con questa competenza....solitamente si tratta di un evento tardivo.