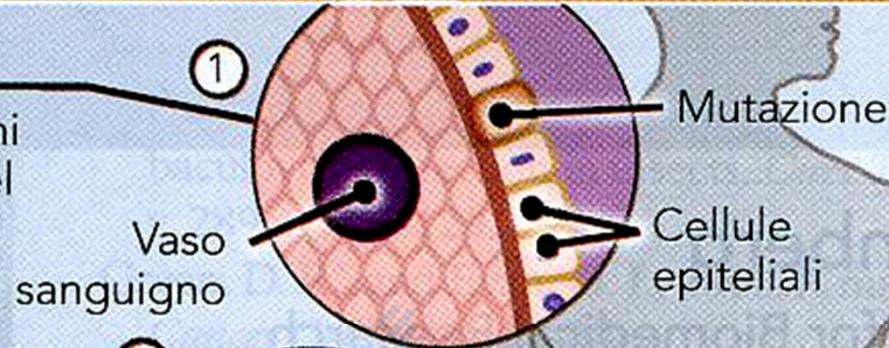


La formazione e la progressione di un tumore

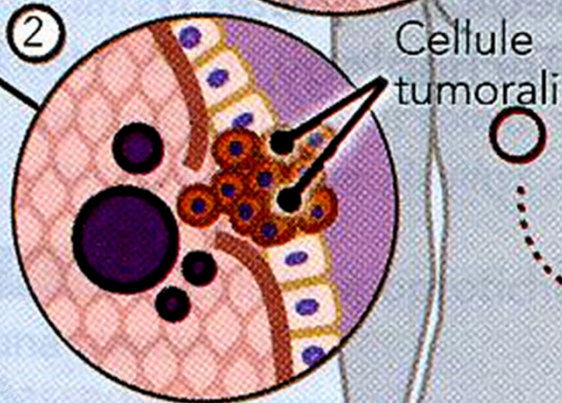
MUTAZIONE

Una serie di mutazioni abolisce i controlli del ciclo cellulare



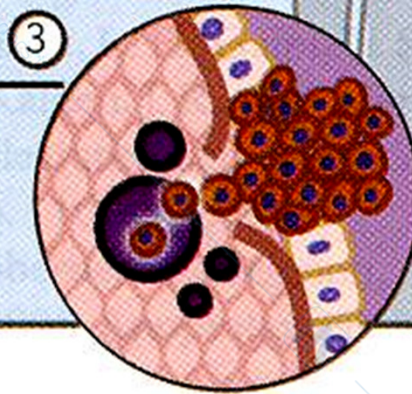
CRESCITA TUMORALE

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



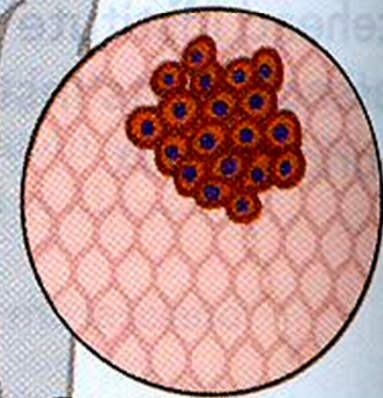
INTRAVASAZIONE

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



METASTASI

Le cellule maligne si stabiliscono in organi distanti



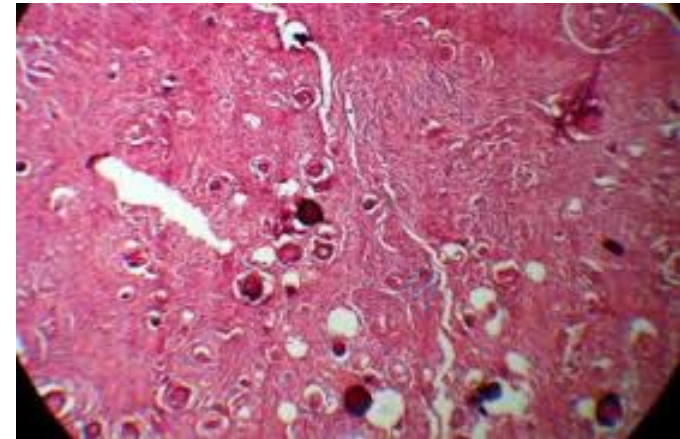
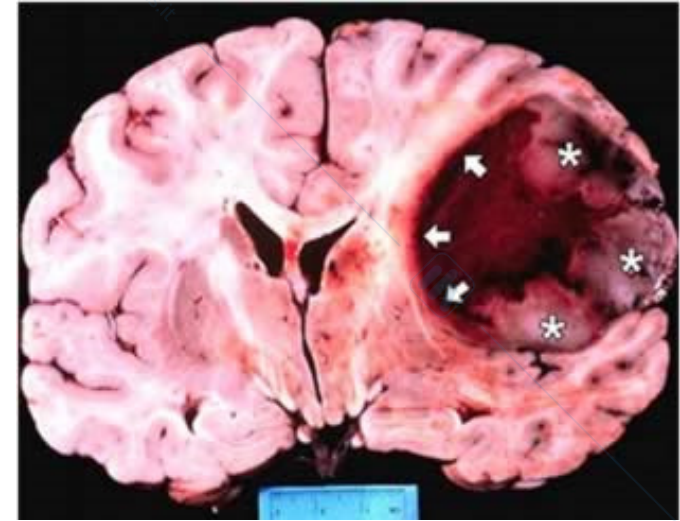
Caratteristiche cliniche dei tumori

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

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

Effetti locali

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



meningioma

Effetti locali

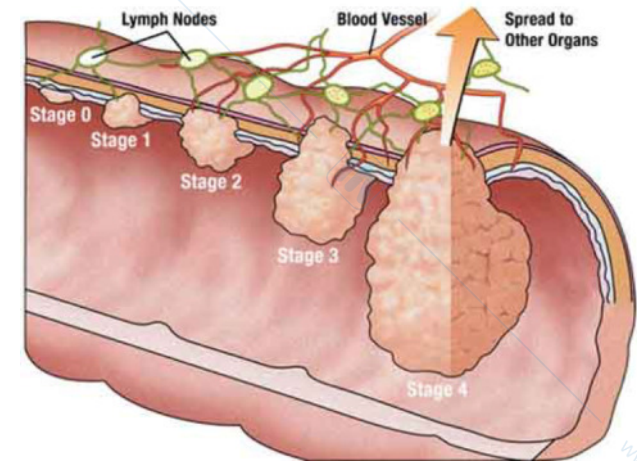
- Tumori benigni o maligni che interessano la parete di un organo cavo possono provocare:

- 1) occlusione del lume;
- 2) ulcerazione della superficie, con conseguente sanguinamento e/o infezione.

Ematuria: manifestazione tipica dei tumori dell'apparato urinario.

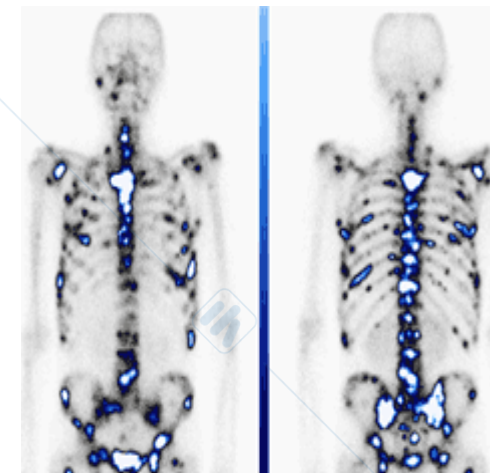
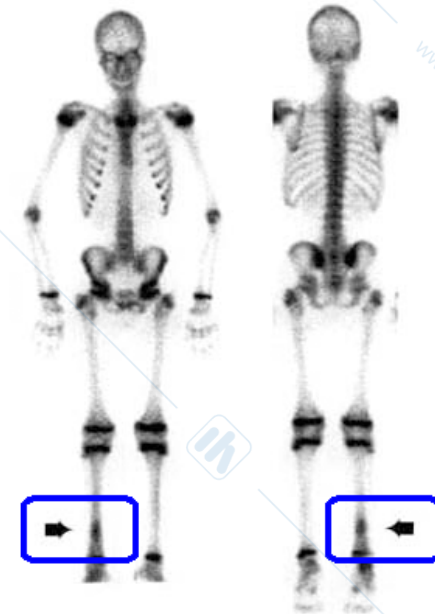
Melena: caratteristica dei tumori gastrointestinali.

- 3) perforazione



Effetti locali

- I tumori dell'osso (osteosarcomi, mieloma multiplo, leucemie) o le metastasi ossee (es. da ca mammario), possono provocare
 - 1) distruzione della matrice ossea (osteolisi) per rilascio di sostanze con attività osteolitica, quali IL-1, IL-6, 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

Effetti ormonali

- Tumori **benigni** (ben differenziati) delle ghiandole endocrine possono manifestarsi con **produzione eccessiva** di ormone
es. un adenoma delle cellule del Langherans di diametro inferiore ad 1 cm può provocare iperinsulinemia tale da portare a morte per ipoglicemia
- Viceversa, tumori che insorgono (maligni o benigni) o che metastatizzano (maligni) in una ghiandola endocrina possono provocare la **distruzione della rimanente ghiandola** e quindi l'insorgenza di deficit endocrini

Sindromi paraneoplastiche

- Alcuni tumori possono provocare effetti che non sono spiegabili solo sulla base del tipo di tumore, della sua localizzazione o sulla presenza di metastasi.
- Tali effetti, che prendono il nome di **sindromi paraneoplastiche**, si verificano nel ~10% dei pz neoplastici
- Vanno valutate attentamente in quanto:
 - possono rappresentare il **segnale della presenza** di una neoplasia occulta
 - possono essere responsabili di **sintomi clinici importanti** che possono anche compromettere la vita del paziente
 - generalmente scompaiono se il tumore viene rimosso o distrutto e il loro **monitoraggio** può essere importante ai fini del controllo dell'insorgenza di recidive o metastasi

- **Sindromi endocrine**
 - **Malattia di Cushing**
 - **Ipercalcemia**
 - **Ipocalcemia**
 - **Ipoglicemia**
 - **Antidiuresi**

- **Sindromi ematologiche**
 - **Leucocitosi**
 - **Eritrocitosi**
 - **Anemia**
 - **trombocitosi**
 - **Stati di ipercoagulabilità**
 - **Trombosi venosa**
 - **CID**
 - **Endocardite trombotica abatterica**

• **Sindromi muscolo-scheletriche**

Sindromi paraneoplastiche

• **Amiloidosi**

• **Sindromi neurologiche**

• **Sindromi cutanee**

• **Sindrome nefrosica**

Sindromi endocrine

- **Produzione ectopica di ormoni**, in seguito a de-repressione dei geni codificanti la loro biosintesi.
- **Le sostanze prodotte ectopicamente da tumori sono proteine o ormoni peptidici**,
non esiste la produzione ectopica di tiroxine
la sintesi di ormoni steroidei è eccezionale
- la sintesi di ormoni proteici prevede generalmente la conversione di precursori in proormoni e quindi in ormoni attivi: spesso il tumore produce precursori inattivi biologicamente, definiti sostanze ormono-simili, che possono richiedere una successiva attivazione o che possono non produrre alcun effetto clinico evidente.
- Un singolo tumore (es. ca broncogeno a piccole cellule) può secernere diversi tipi di ormoni

Secrezione ectopica di ACTH

- **Sindrome paraneoplastica frequente**
- **Secrezione di ormone adrenocorticotropo (ACTH) da parte di ca polmonari a piccole cellule, ca midollari della tiroide**
- **L'ACTH provoca incremento della produzione di glucocorticoidi da parte della corticale del surrene (iperfunzione surrenalica ACTH-dipendente o malattia di Cushing).**
- **I pz tumorali hanno anche elevati livelli serici del precursore dell'ACTH, la proopiomelanocortina (POMC) che non si riscontra in caso di iperproduzione ipofisaria di ACTH.**
- **L'ablazione del tumore porta alla guarigione; la ricomparsa della sindrome indica la presenza di recidive.**
- **Se il paziente non può essere operato si somministrano farmaci bloccanti la sintesi di cortisolo.**

Caratteristiche della malattia di Cushing

Dipendono da

- grado e durata dell'eccesso di corticosteroidi
- livello degli androgeni surrenalici e dei mineralcorticoidi.

Obesità: insorgenza graduale di obesità del volto (facies a luna piena), del dorso (gibbo a dorso di bufalo) del tronco e dell'addome.

- **Caratteri sessuali secondari:** le donne tendono ad essere virilizzate con aumento della peluria al volto ed oligomenorrea
- **Apparato muscolo-scheletrico:** aumentato riassorbimento osseo che porta ad **osteoporosi** con possibili fratture (vertebrali, costali, ossa lunghe). La muscolatura va incontro a degrado (miopatia steroidea) con **debolezza muscolare**.

Ipercalcemia neoplastica

L'ipercalcemia accompagna molti tipi di tumori.

Può avere diverse origini tra cui

- Distruzione ossea da tumori primitivi dell'osso, quali osteosarcomi, leucemie, mieloma multiplo
- Metastasi ossee osteolitiche da tumori mammari, polmonari, melanomi, neuroblastoma
- **Sindrome paraneoplastica** conseguente alla secrezione da parte di alcuni tumori di una molecola correlata al paratormone, chiamata **proteina correlata all'ormone paratiroideo (PTHrP)**.

Ipercalcemia paraneoplastica

- La PTHrP viene prodotta in piccole quantità anche da tessuti normali quali cheratinociti, muscolo, osso e ovaio.
- La PTHrP **condivide con il PTH diverse funzioni biologiche** legandosi agli stessi recettori sugli osteoclasti e a livello del tubulo renale
- I tumori più comunemente implicati sono il **ca broncogeno squamocellulare**, ca renali, mammari ed ovarici.
- I livelli di PTHrP si riducono dopo trattamento anti-tumorale.
- L'ipercalcemia che provoca **poliuria, polidipsia con danno renale**, può essere fatale e necessita di un trattamento adeguato con **idratazione abbondante**;
- Può richiedere l'intervento con farmaci inibenti l'attività osteoclastica (**difosfonati**).

Ipocalcemia paraneoplastica

Complica **metastasi osteoblastiche** da tumori polmonari, della mammella e della prostata

Frequente nel ca midollare della tiroide secernente **calcitonina**

Ipoglicemia

Associata a sarcomi, carcinomi epatici e tumori del corticosurrene.

È associata alla produzione di **IGF-I e IGF-II**, dotati di attività insulino-simile, ma non sopprimibile da anticorpi anti-insulina.

L'ipoglicemia si riduce dopo asportazione del tumore.

Antidiuresi

Produzione di **ADH**, prevalentemente da tumori polmonari a piccole cellule, ma anche da ca di prostata, tratto gastrointestinale, pancreas, timomi, linfomi.

Può verificarsi ritenzione di acqua tale da provocare una **intossicazione da acqua** con alterazione delle condizioni mentali, convulsioni, coma fino alla morte.

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.

Sindromi ematologiche

- **Granulocitosi, eosinofilia o trombocitosi** possono presentarsi associate a diversi tipi di tumori che secernono i corrispondenti **CSF**.
- **Eritrocitosi**, con aumento dell'Hct, provocata da rilascio di **Eritropoietina** da alcuni tumori (polmone e rene).
- **Anemia emolitica microangiopatica**: formazione di frammenti eritrocitari (**schistociti**) in circolo in seguito al passaggio degli eritrociti in **capillari ostruiti da micro-emboli di cellule neoplastiche**.
- **Anemia sideropenica**. Tra i fattori responsabili vi possono essere:
 - **depauperamento delle riserve di ferro dell'organismo (es. per emorragie)**
 - **Riduzione della eritropoiesi per diminuzione del ferro plasmatico da parte di citochine (es. TNF- α)**

Stati di ipercoagulabilità

- In un elevato numero di pz neoplastici sono state osservate alterazioni del sistema della coagulazione, quali **riduzione del tempo di coagulazione (Quick)**
- Tali alterazioni possono essere dovute a:
 - **Aumentata produzione di piastrine (trombocitosi)** da fattori rilasciati dalle cellule tumorali (es. CSF)
 - **attivazione delle piastrine** da parte di prodotti tumorali (es. ADP)
 - **rilascio di fattore tissutale** o di altre sostanze con **attività tromboplastinica** da parte del tumore
- Queste alterazioni spiegano le **complicanze trombotiche o emorragiche da consumo** che si verificano in molti pz oncologici.

Stati di ipercoagulabilità

- Le principali manifestazioni cliniche sono
 - **Sindrome di Trousseau**, frequente in ca di pancreas, tratto digerente e polmone: comparsa di **trombosi venose multiple** in assenza di fattori predisponenti quali immobilizzazione a letto o vene varicose.
 - **CID**, frequente in adenocarcinomi e leucemia promielocitica
 - **endocardite trombotica abatterica**, caratterizzata dalla presenza di **masserelle di piastrine e fibrina sui foglietti delle valvole cardiache**, in particolare in pz con carcinomi avanzati: da queste possono originare **emboli** che possono raggiungere cervello, reni o altri organi

Amiloidosi

Circa il 15% dei casi di amiloidosi si osservano in associazione a tumori (mieloma multiplo e carcinomi renali, oltre ad altri tumori solidi e linfomi).
Associata a prognosi infausta.

Sindrome nefrosica

Danno renale nei pazienti oncologici può verificarsi per:

- **danno glomerulare da immunocomplessi** costituiti da antigeni tumorali complessati con anticorpi
- **calcificazione** del parenchima renale in caso di grave ipercalcemia
- **occlusione dei tubuli** da parte di agglomerati di immunoglobuline nel mieloma multiplo.

Sindromi cutanee

Acanthosis nigricans

- **iperpigmentazione grigio-nerastra con ipercheratosi verrucosa** che si presenta **simmetricamente sulle ascelle e su altre superfici flessorie.**
- **In più della metà dei casi indica la presenza di un tumore maligno, soprattutto del tratto gastroenterico**

