



Tumori: conoscerli per sconfiggerli

Chiara Segré - Responsabile Supervisione Scientifica FUV

Fondazione Umberto Veronesi

Sostegno alla ricerca

- Borse post-dottorato (1762 dal 2003)
- Progetti di ricerca (119 dal 2003)
- Scuola Europea di Medicina Molecolare

Divulgazione scientifica

- Progetti con le scuole
- Conferenze internazionali
- Attività editoriali
- www.fondazioneveronesi.it



Oncologia

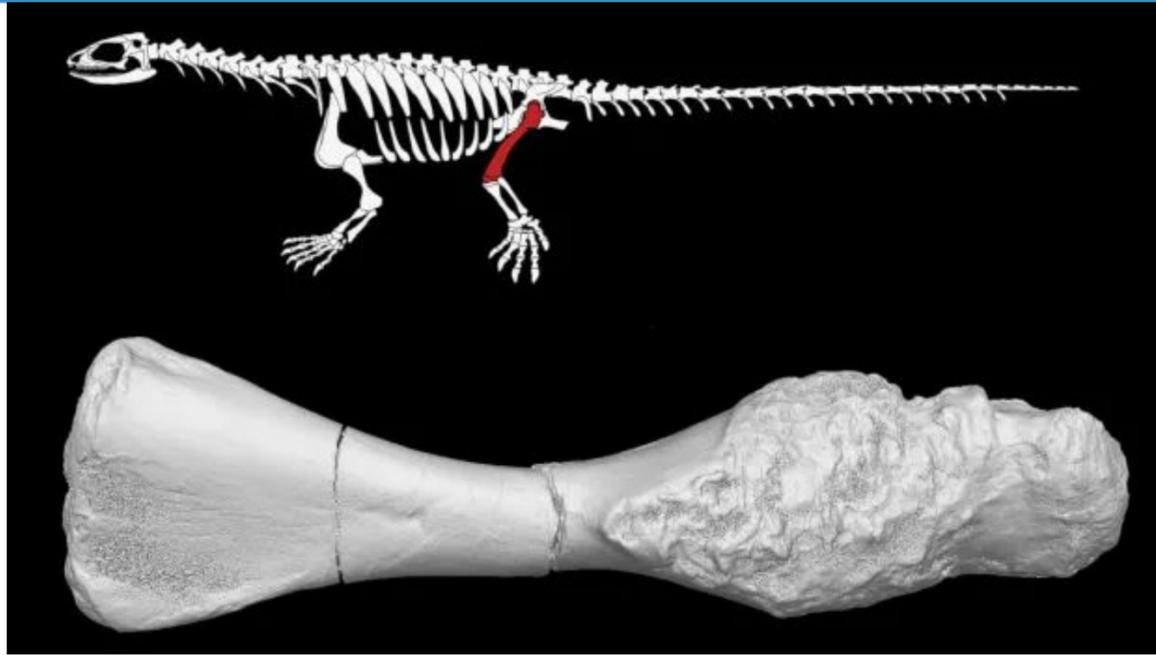
Dal greco *ónkos* = massa e *logos*=studio
Branca specialistica della medicina che studia i tumori
e in particolare quelli maligni (cancro)

Cancro

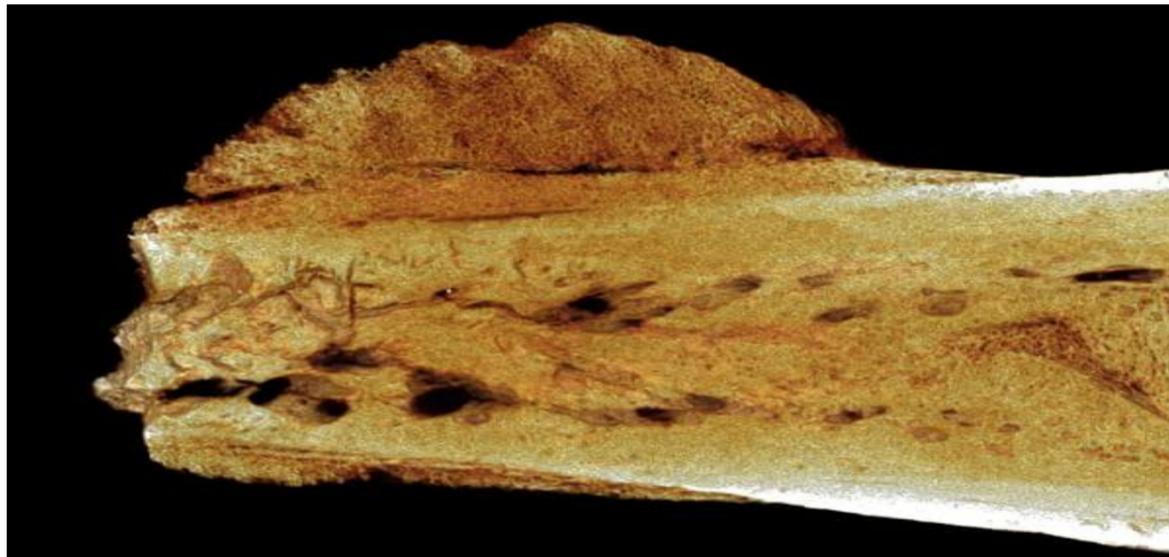
Dal greco *karkinos* = granchio



Col termine «cancro»
in realtà si intende
un gruppo di oltre 200
malattie
diverse dal punto di vista
molecolare, clinico,
istologico.



Pappochelys rosinae, Germania 240 milioni di anni fa



Sud Africa, ominide 1,7 milioni anni fa



Atossa regina di Persia, 2500 anni fa

Egitto, 2000 anni fa



I tumori in Italia

Circa 371.000 nuove diagnosi ogni anno

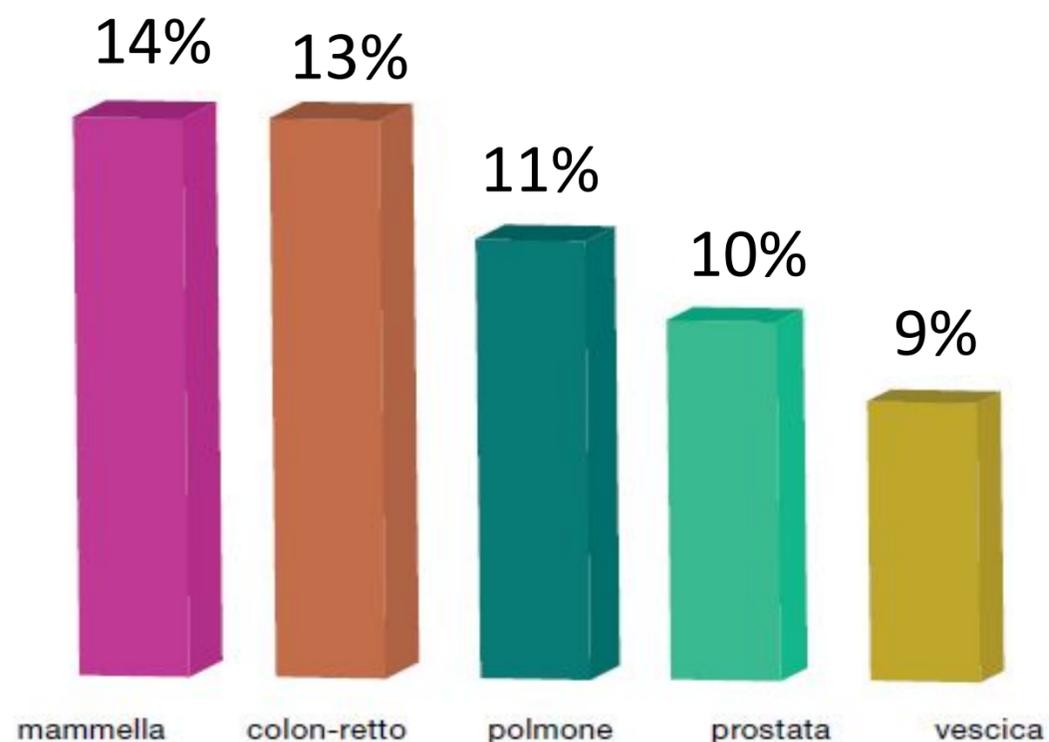


Tabella 1.1 I tumori più diffusi in Italia nella popolazione

Prostata 19%
Polmone 15%
Colon-retto 12%
Vescica 12%
Stomaco 4%



Mammella 30%
Colon-retto 12%
Polmone 12%
Tiroide 5%
Utero (corpo) 5%

I tumori in Italia

Principali cause per **morte oncologica**

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Polmone (27%)	Mammella (17%)	Polmone (12%)
2°	Colon-retto (11%)	Colon-retto (12%)	Colon-retto (7%)
3°	Prostata (8%)	Polmone (11%)	Mammella (4%)
4°	Fegato (7%)	Pancreas (8%)	Pancreas (4%)
5°	Stomaco (6%)	Stomaco (6%)	Fegato (4%)

Negli **uomini**, tumori e malattie cardio-circolatorie causano approssimativamente lo stesso numero di decessi (34%)

Nelle **donne**, il peso delle malattie cardio-circolatorie è più rilevante rispetto ai tumori (40% vs 25%)

Nel 2019 quasi **3,5 milioni di persone** vivono dopo una diagnosi di tumore
6% della popolazione italiana.

1

Sopravvivenza a **5 anni** media per le donne: 63%
Per gli uomini: 54%

La ricerca scientifica ha fatto passi da gigante e ora da molti tumori si può guarire

Percentuali di sopravvivenza a 5 anni:

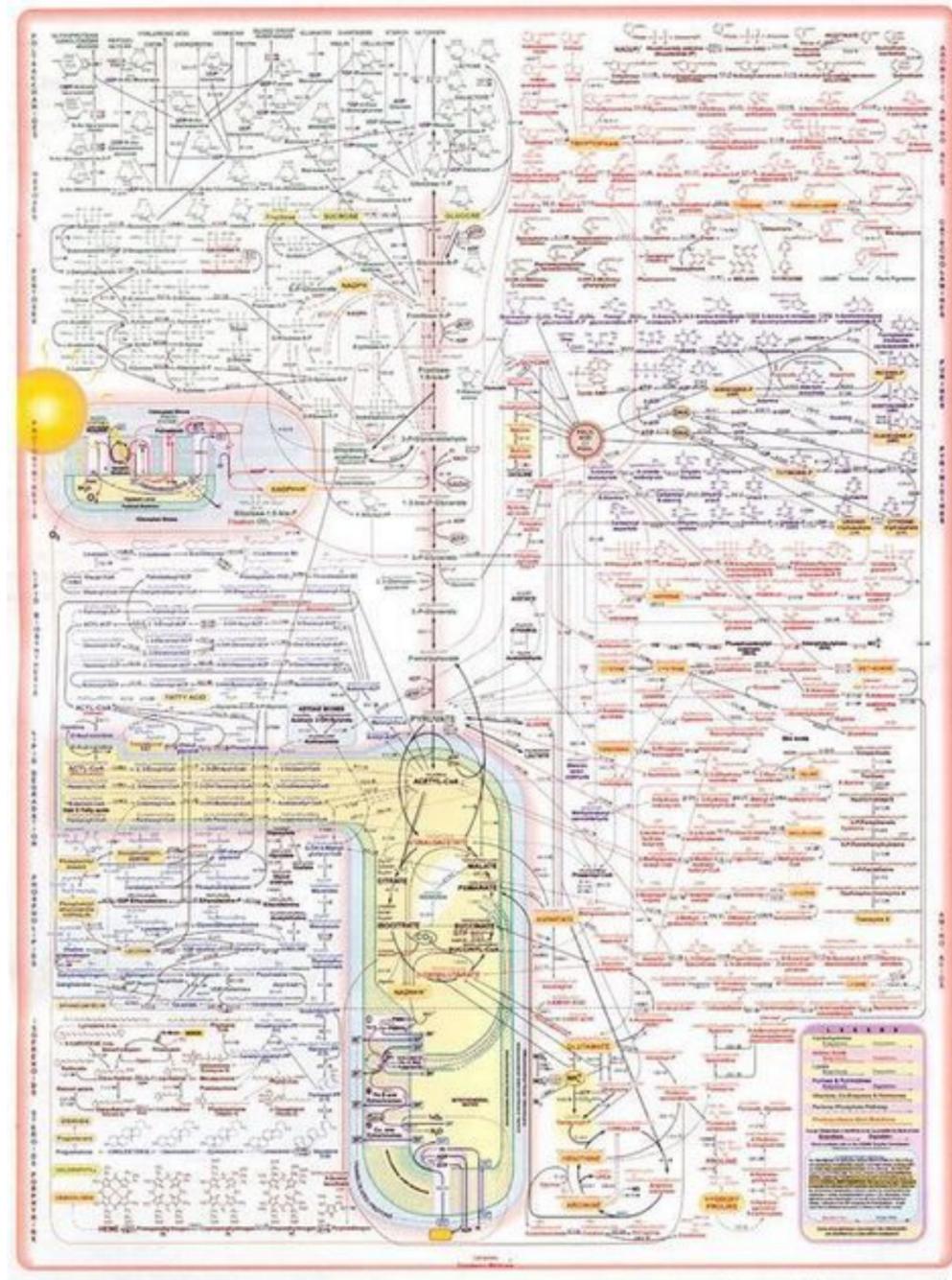
- Tumore al seno: 87%
- Tumore al testicolo: 94%
- Tumore alla tiroide: 91%
- Tumore alla prostata: 91%
- Melanoma (non metastatico): 84%

I tratti distintivi del cancro

- Attivazione costante di segnali di proliferazione
- Riprogrammazione metabolismo energetico
- Resistenza alla morte cellulare programmata
- Instabilità genomica
- Stimolazione dell'angiogenesi
- Capacità di invasione e metastasi
- Insensibilità ai segnali di soppressione della crescita
- Evita l'eliminazione da parte del sistema immunitario
- Capacità di replicazione infinita
- Promozione dell'infiammazione



Gestire la complessità



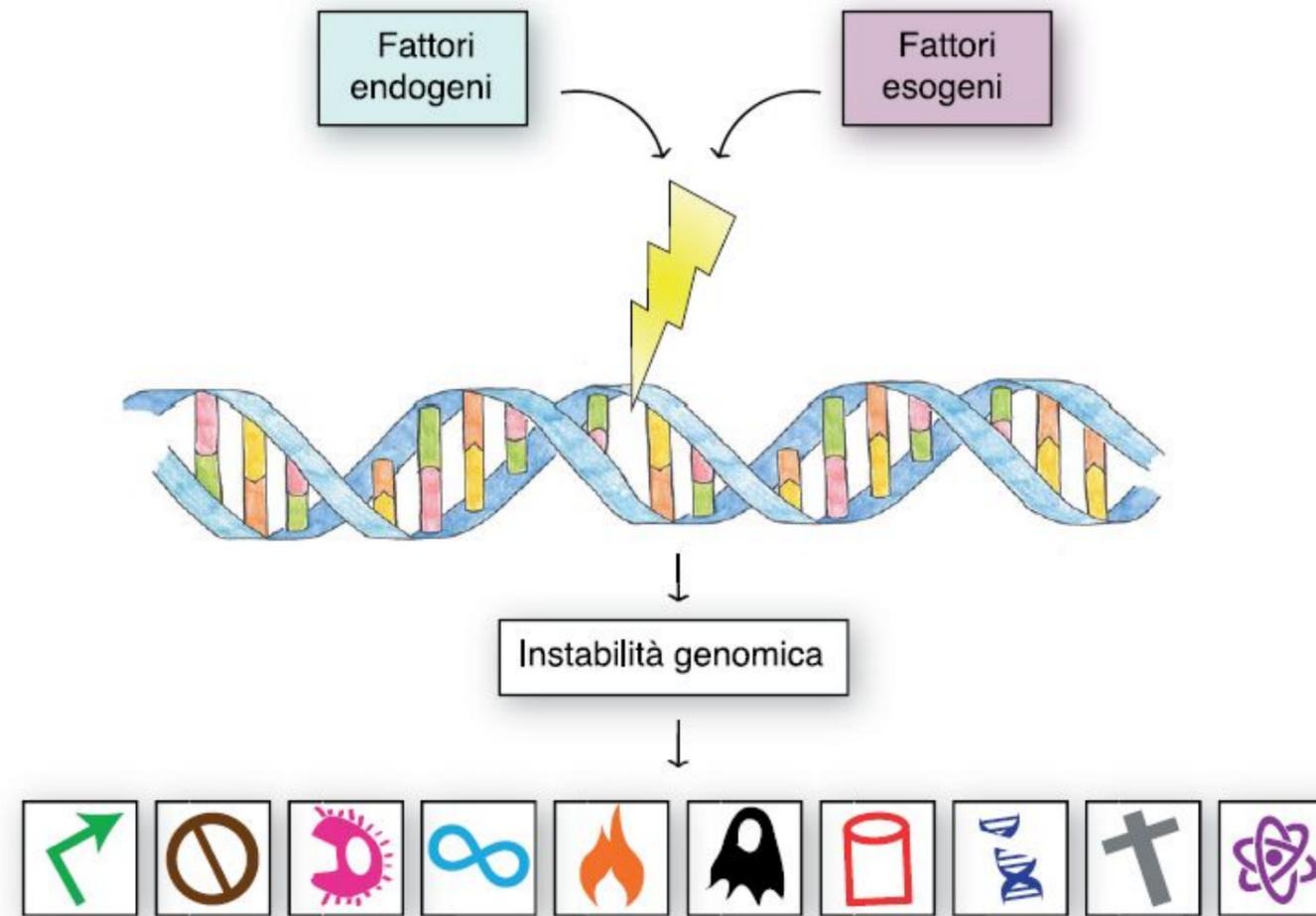
Network metabolici di una cellula

Instabilità genomica

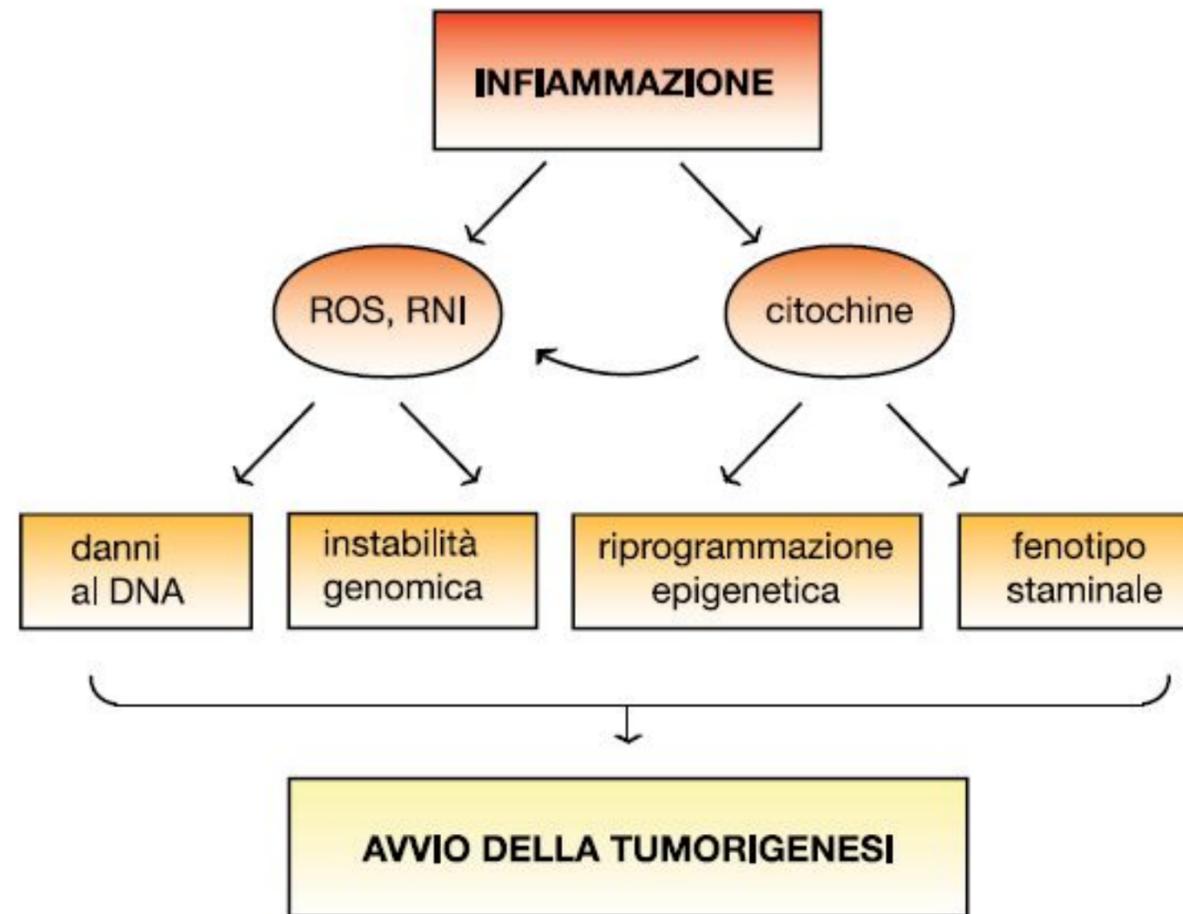


- Mutazioni spontanee
- Errori nella replicazione
- Mutazioni genetiche ereditarie (**BRCA1**)

- Inquinanti
- Fumo/Alcol
- Virus



Promozione di uno stato infiammatorio



Condizioni infiammatorie e tumori

AGENTE EZIOLOGICO	CONDIZIONE INFIAMMATORIA PATOLOGICA	TUMORE
Base genetica	Malattie infiammatorie croniche dell'intestino	Cancro coloretale
Esposizione ad amianto, silice, fumo (nitrosammine, perossidi)	Bronchite	Mesotelioma, tumore del polmone
Schistosomiasi, utilizzo cronico di cateteri	Cistite cronica, infiammazione della vescica	Carcinoma della vescica, linfoma follicolare della milza
Alcolismo, base genetica	Pancreatite cronica	Carcinoma pancreatico
Acidi gastrici	Reflusso gastroesofageo, esofago di Barrett	Cancro dell'esofago
Raggi ultravioletti, base genetica	Inflammatione del derma	Melanoma
<i>Helicobacter pylori</i> , base genetica	Gastrite, ulcere	Cancro gastrico
Alcolismo, virus dell'epatite B e/o C	Epatite	Epatocarcinoma
Virus di Epstein-Barr	Mononucleosi	Linfoma non-Hodgkin, Linfoma di Burkitt
HIV, herpes virus umano di tipo 8	AIDS	Linfoma non-Hodgkin, sarcoma di Kaposi
Gonorrrea, clamidia, HPV	Malattie infiammatorie pelviche, cervicite cronica	Carcinoma ovarico, carcinoma della cervice

Anti-infiammatori come farmaci anti cancro?

TIPO DI FARMACO ANTI-INTIAMMATORIO	PRINCIPIO ATTIVO	POSSIBILE APPLICAZIONE	TIPOLOGIA DI TUMORE	FASE SPERIMENTALE
Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS)	Sulindac Acido acetilsalicilico Ibuprofene Piroxicam	Prevenzione e trattamento del tumore	Cancro coloretale, Tumore della mammella Cancro dei polmoni	Studi epidemiologici Follow-up clinici
Inibitori di COX-2	Celecoxib Rofecoxib Valdecoxib	Trattamento del tumore	Cancro coloretale Cancro ovarico	Studi clinici di fase I e II
Corticosteroidi	Dexametasone Idrocortisone Prednisone	Coadiuvante durante la chemio- e radioterapia	Glioma Tumore della mammella Cancro coloretale	Studi <i>in vitro</i> Studi <i>in vivo</i>

Tabella 11.2 Farmaci anti-infiammatori nella lotta contro il cancro

Maggiore sopravvivenza e riproduzione



Attivazione costante dei segnali di crescita



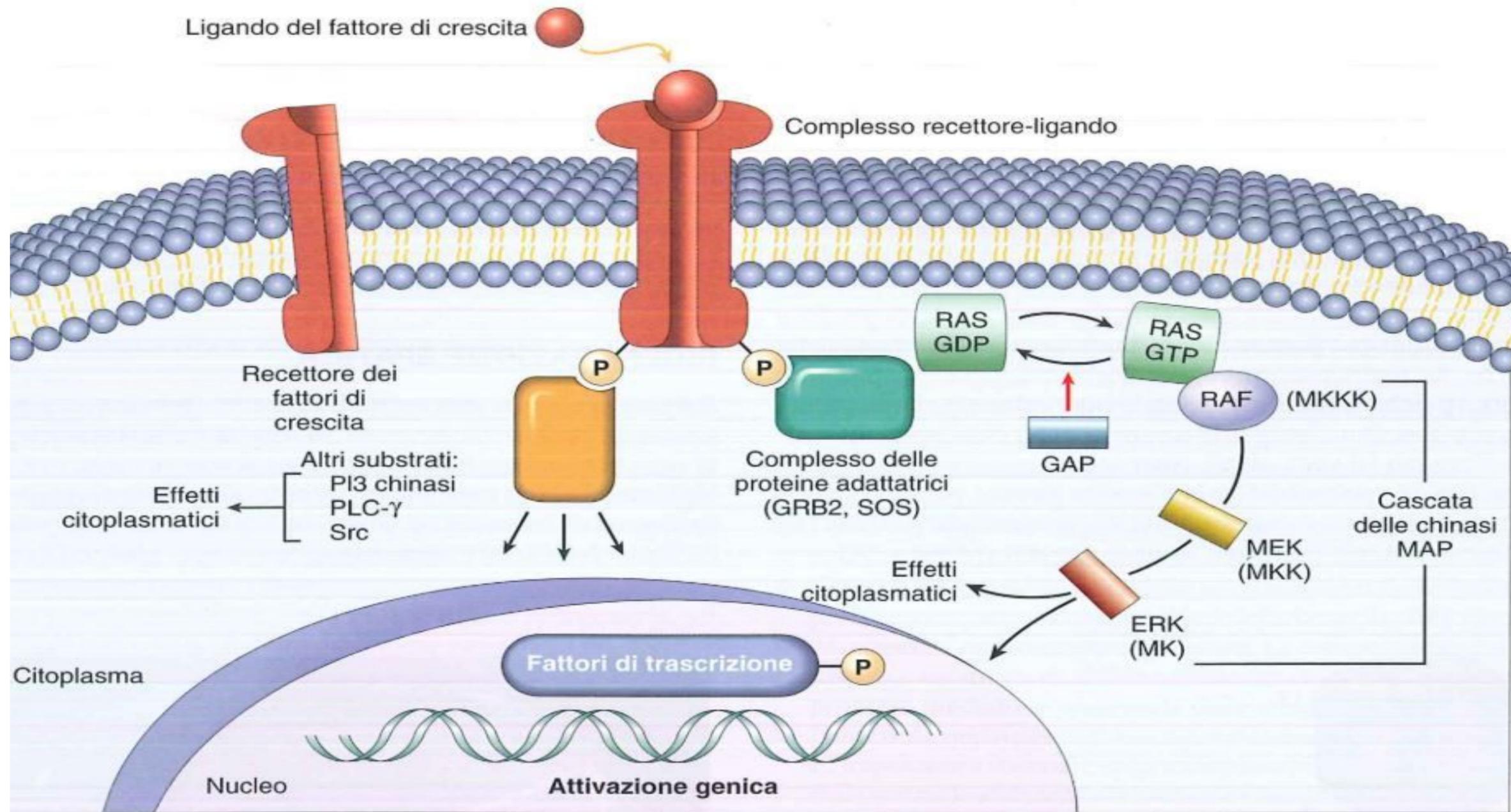
Insensibilità ai segnali di blocco della crescita

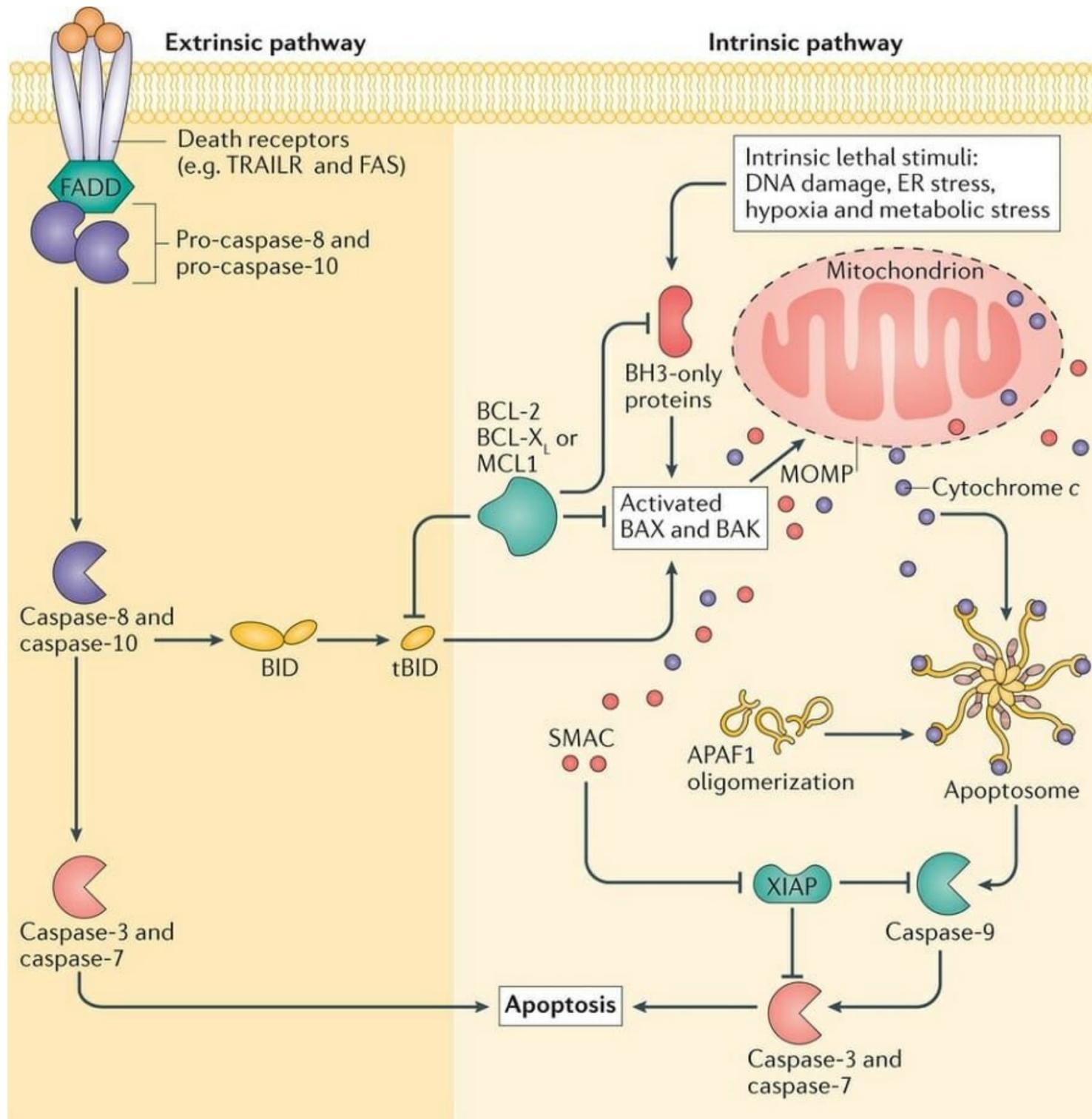


Resistenza alla morte cellulare programmata



Capacità di replicazione infinita





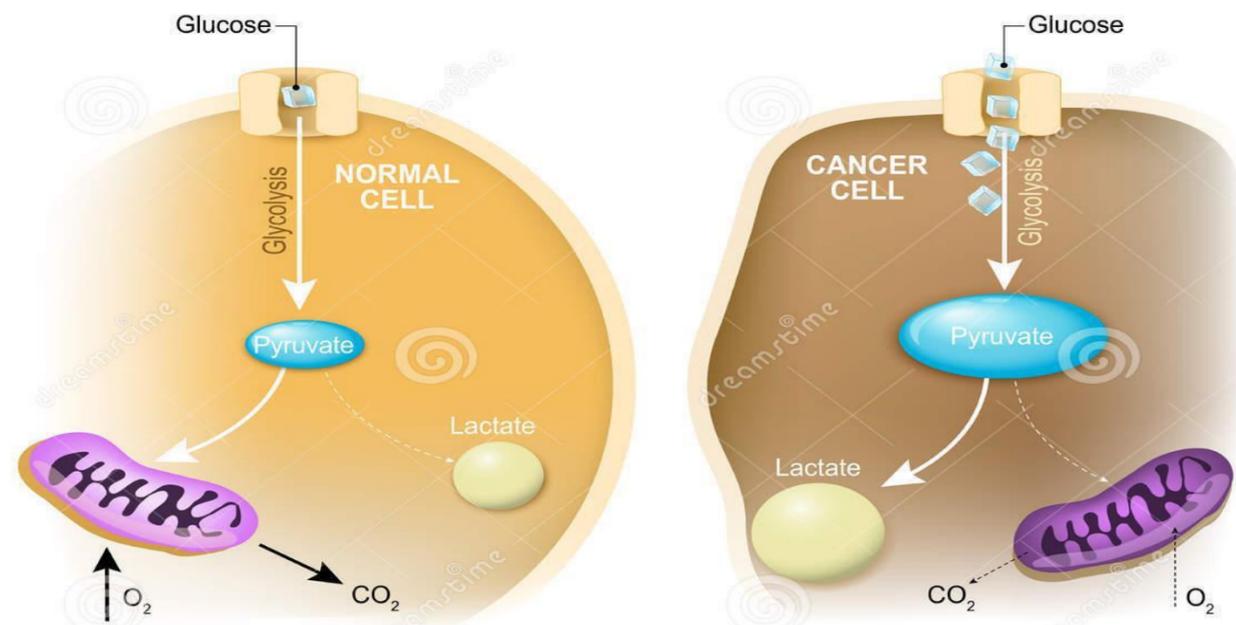
<https://biologydictionary.net/apoptosis/>

PRINCIPIO ATTIVO	AUTORIZZAZIONE EMA	INDICAZIONI TERAPEUTICHE	TARGET	TIPO DI MOLECOLA
Bevacizumab	12/01/2005	Cancro del colon-retto, della mammella, del polmone NSCLC, del rene	VEGF	Anticorpo monoclonale
Cetuximab	29/06/2004	Cancro del colon-retto metastatico in cui <i>egfr</i> è sovraespresso in assenza di mutazioni di <i>k-ras</i> ; cancro del distretto cervico-facciale	EGFR	Anticorpo monoclonale
Imatinib	07/11/2001	Leucemia mieloide cronica (CML) e leucemia linfoblastica acuta (ALL) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+)	BCR-ABL	Inibitore tirosin-chinasico
Trastuzumab	28/08/2000	Cancro della mammella in cui è <i>erbb2</i> è sovraespresso, cancro dello stomaco	ERBB2	Anticorpo monoclonale
Gefitinib	24/06/2009	Cancro del polmone NSCLC in cui sono presenti mutazioni attivanti di <i>egfr</i>	EGFR	Inibitore tirosin-chinasico
Sorafenib	19/07/2006	Carcinoma renale; carcinoma del fegato; carcinoma della tiroide	RAF, MEK, ERK, VEGFR, PDGFR	Inibitore chinasico ad ampio spettro
Pertuzumab	04/03/2013	Cancro della mammella in cui <i>erbb2</i> è sovraespresso	ERBB2	Anticorpo monoclonale
Erlotinib	19/09/2005	Cancro del polmone NSCLC in cui sono presenti mutazioni attivanti di <i>egfr</i>	EGFR	Inibitore tirosin-chinasico
Lapatinib	10/06/2008	Cancro della mammella in cui <i>erbb2</i> è sovraespresso	EGFR, ERB2	Inibitore tirosin-chinasico
Panitumumab	03/12/2007	Cancro del colon-retto in cui <i>egfr</i> è sovraespresso in assenza di mutazioni di <i>k-ras</i>	EGFR	Anticorpo monoclonale
Crizotinib	23/10/2012	Cancro del polmone NSCLC positivo alla chinasi ALK	ALK	Inibitore tirosin-chinasico
Nimotuzumab	18/08/2008	Cancro del pancreas	EGFR	Anticorpo monoclonale

Riprogrammazione energetica e metabolica



Warburg effect

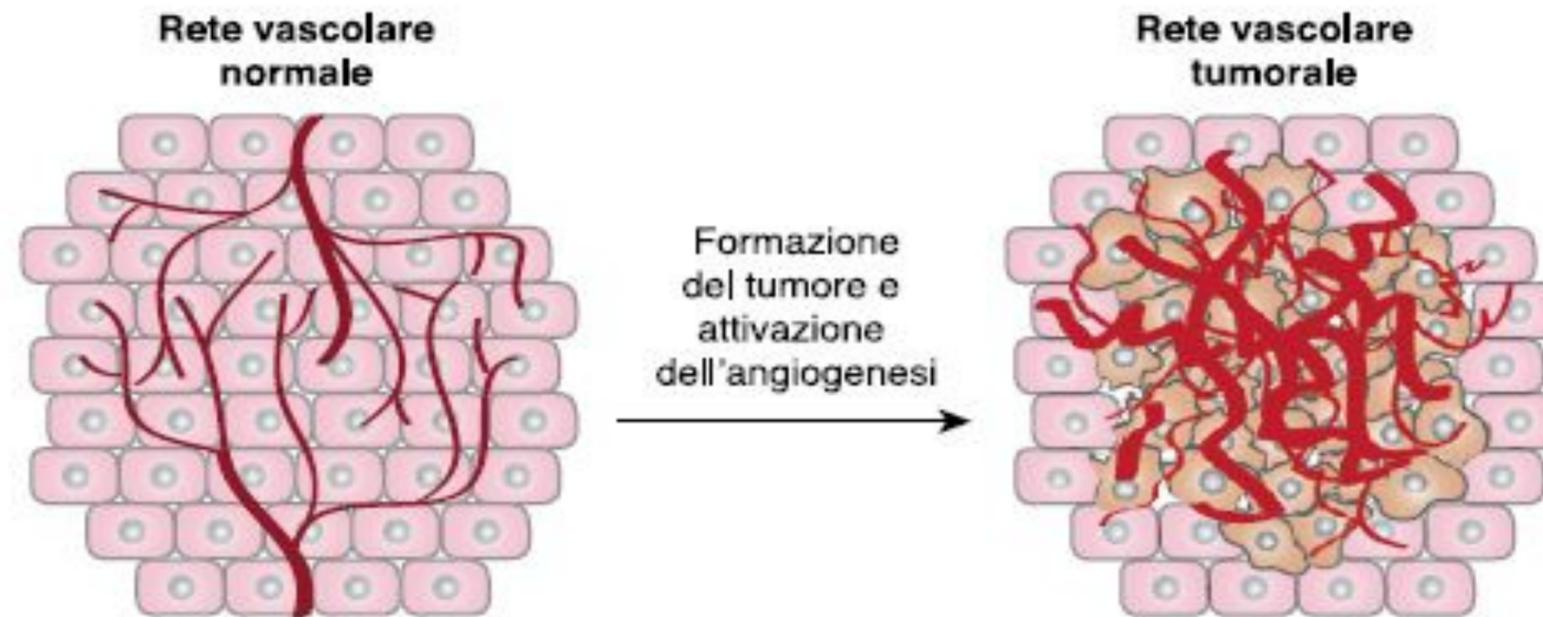


Fluorodesossi-glucosio

VIA METABOLICA	PRINCIPIO ATTIVO	STADIO DI SPERIMENTAZIONE	INDICAZIONI	MECCANISMO D'AZIONE
Metabolismo degli acidi nucleici	Metotrexato	Approvato	Trattamento di leucemie, carcinoma della mammella, del polmone, della vescica e della cervice uterina, carcinoma della testa e del collo	Antagonista dell'acido folico, inibisce due enzimi coinvolti nella sintesi delle purine e pirimidine
Metabolismo degli acidi nucleici	5-Fluorouracile	Approvato	Trattamento del cancro del colon-retto, della mammella, del pancreas, dello stomaco, dell'esofago e del fegato	Antimetabolita analogo delle pirimidine, blocca l'enzima che sintetizza la timidina
Metabolismo degli amminoacidi	L-asparaginasi	Approvato	Leucemia linfoblastica acuta	Enzima che modifica l'asparagina, un amminoacido essenziale per alcune cellule tumorali, come quelle della leucemia linfoblastica acuta, che non sono in grado di risintetizzarlo. In assenza di asparagina viene inibita la sintesi di DNA e RNA.

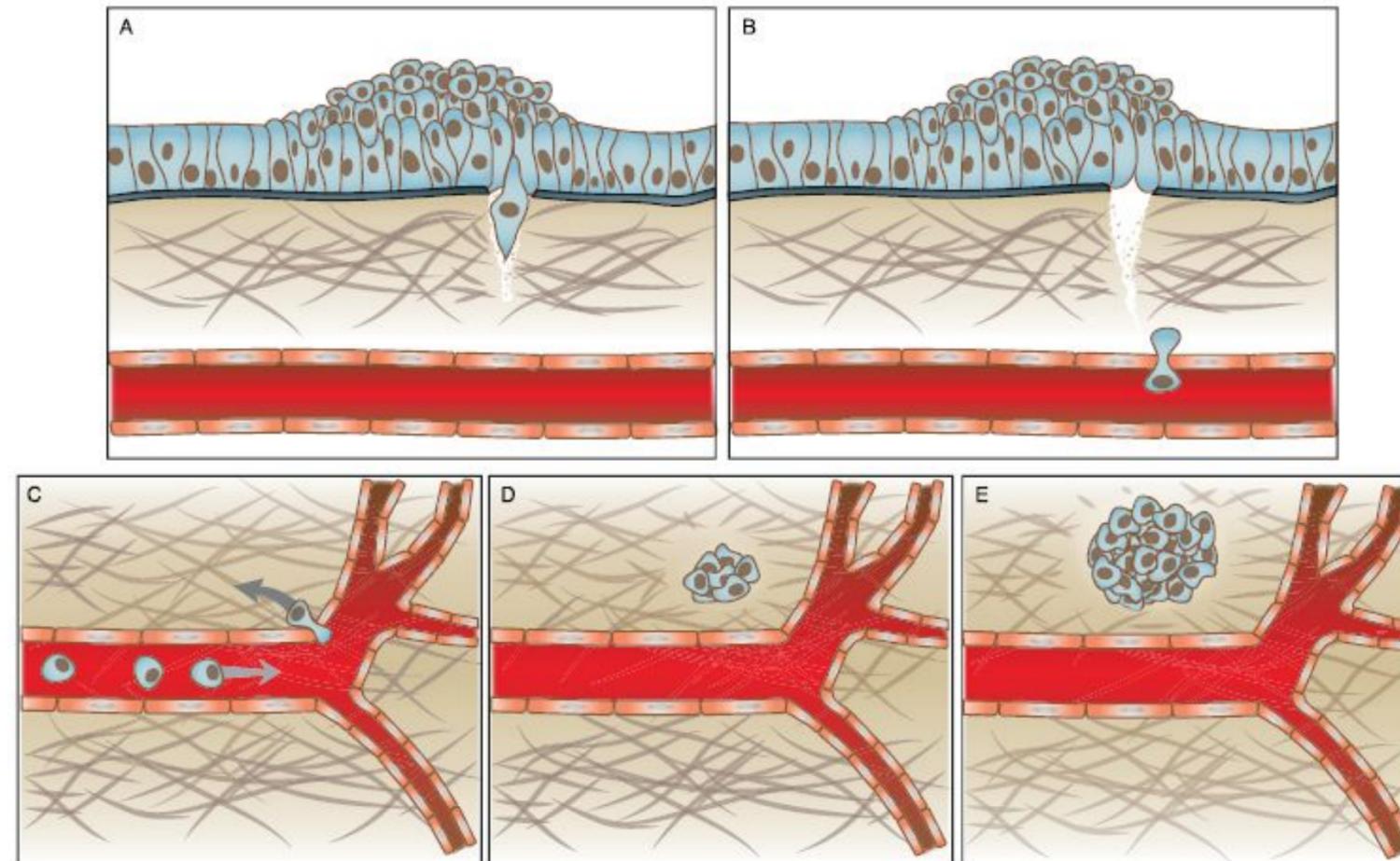
Metabolismo del glucosio	2-Desossiglucosio	Studi clinici e preclinici		Studi clinici di somministrazione di 2-desossiglucosio per valutare l'inibizione dell'enzima esochinasi che catalizza il primo passaggio della glicolisi, ovvero il trasferimento di un gruppo fosfato sulla molecola di glucosio
Metabolismo del glucosio	-	Studi preclinici		Studi di inibizione dell'enzima GLUT-1, che trasporta il glucosio all'interno della cellula
Ciclo di Krebs	Dicloroacetato (DCA)	Studi clinici di fase II	DCA è un farmaco già approvato per il trattamento di disordini metabolici	DCA inibisce l'enzima PDK (Piruvato Deidrogenasi Chinasi), che tramite la fosforilazione del complesso della piruvato deidrogenasi regola il metabolismo del glucosio. DCA inibisce <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> la crescita di alcune cellule tumorali, tra cui i gliomi

Capacità di stimolare nuovi vasi sanguigni



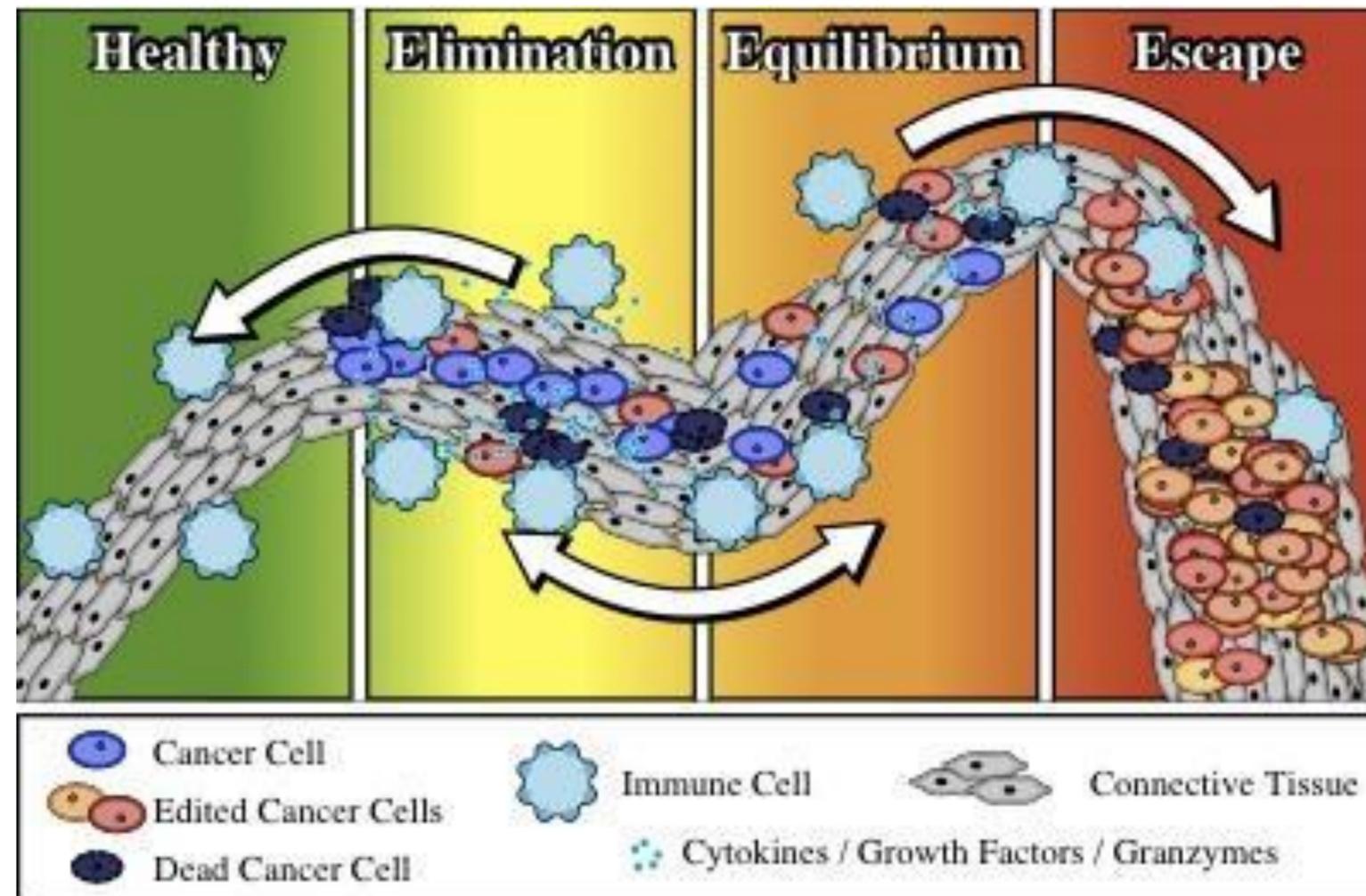
PRINCIPIO ATTIVO	TIPOLOGIA TUMORALE	TARGET	TIPO DI MOLECOLA
Bevacizumab	Cancro del colon-retto, della mammella, del polmone NSCLC, del rene	VEGF	Anticorpo monoclonale
Axitinib	Carcinoma renale	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3	Inibitore chinamico ad ampio spettro
Cabozantinib	Carcinoma della tiroide	c-Met, VEGFR-2	Inibitore tirosin-chinasico
Pazopanib	Carcinoma renale	VEGF, PDGFR, KIT	Inibitore tirosin-chinasico
Regorafenib	Cancro del colon-retto refrattario alle altre terapie	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR, FGFR, KIT, RAF, BRAF e altri	Inibitore chinamico ad ampio spettro
Sorafenib	Carcinoma renale, carcinoma del fegato, carcinoma della tiroide	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR, RAF	Inibitore tirosin-chinasico ad ampio spettro
Sunitinib	Carcinoma renale, tumore gastrointestinale, tumore del pancreas	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR, RET	Inibitore tirosin-chinasico
Vandetanib	Carcinoma della tiroide non operabile	VEGFR, EGFR, RET	Inibitore tirosin-chinasico

Capacità di migrazione e metastasi



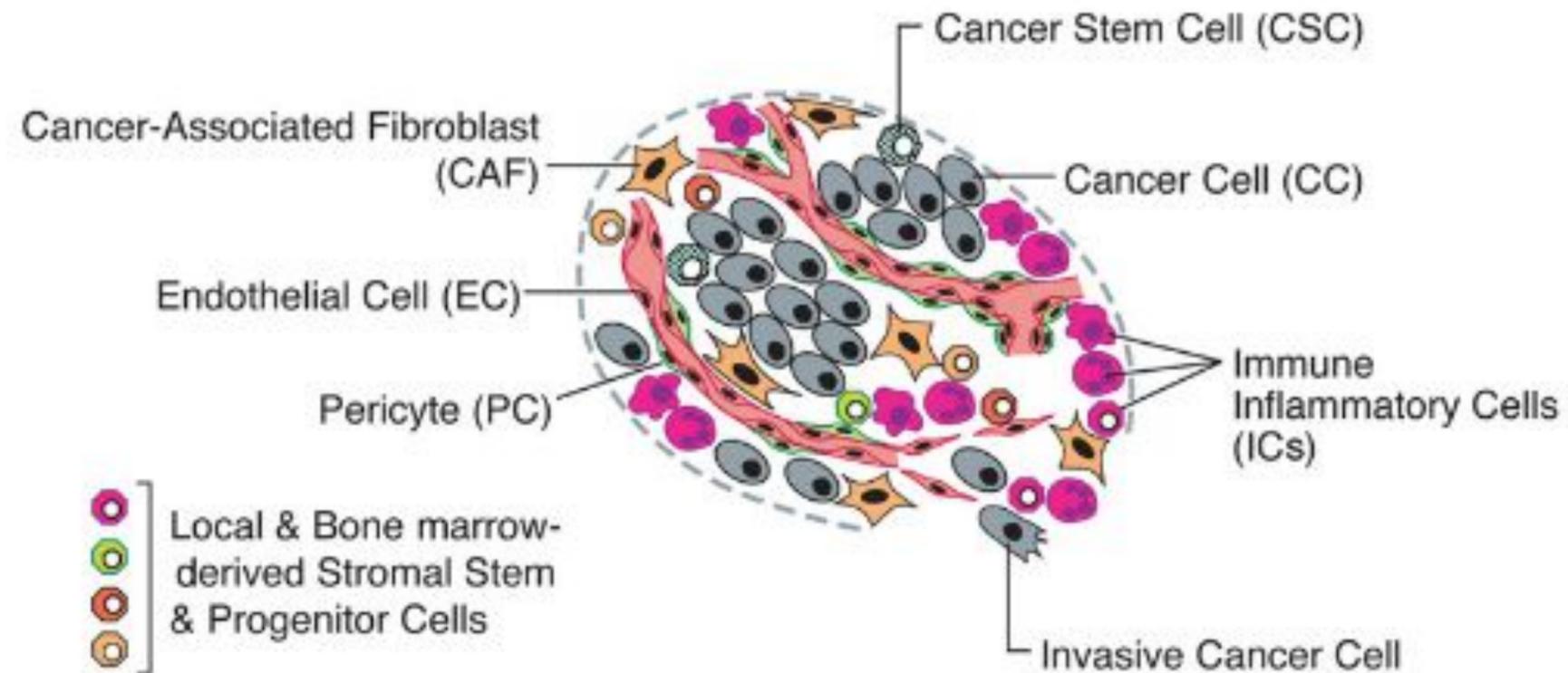
TIPOLOGIA TUMORALE	SITO PRIMARIO	SITO PRINCIPALE DI METASTASI
Adenocarcinoma della mammella	Mammella	Ossa, polmone, fegato, cervello
Carcinoma a piccole cellule	Polmone	Cervello, fegato, ossa
Melanoma	Pelle	Polmone, cervello, fegato
Adenocarcinoma prostatico	Prostata	Ossa
Carcinoma del testicolo	Testicolo	Fegato
Adenocarcinoma del colon-retto	Intestino (tratto colon-retto)	Fegato, polmone
Neuroblastoma	Mediastino, addome	Fegato

Capacità di evadere il sistema immunitario



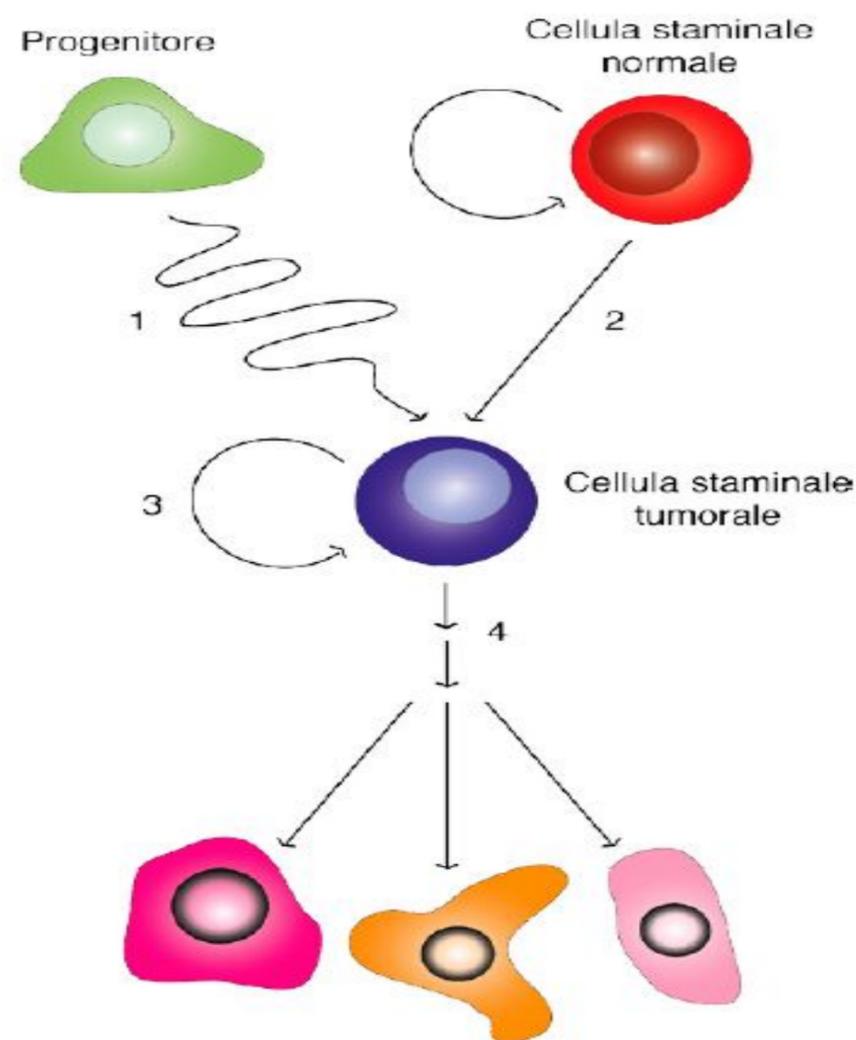
Created by Dr. M. La Croix and © Springer

Il tumore è un vero tessuto anomalo



- Le cellule tumorali «manipolano» le cellule sane circostanti (microambiente) per favorire la loro crescita.

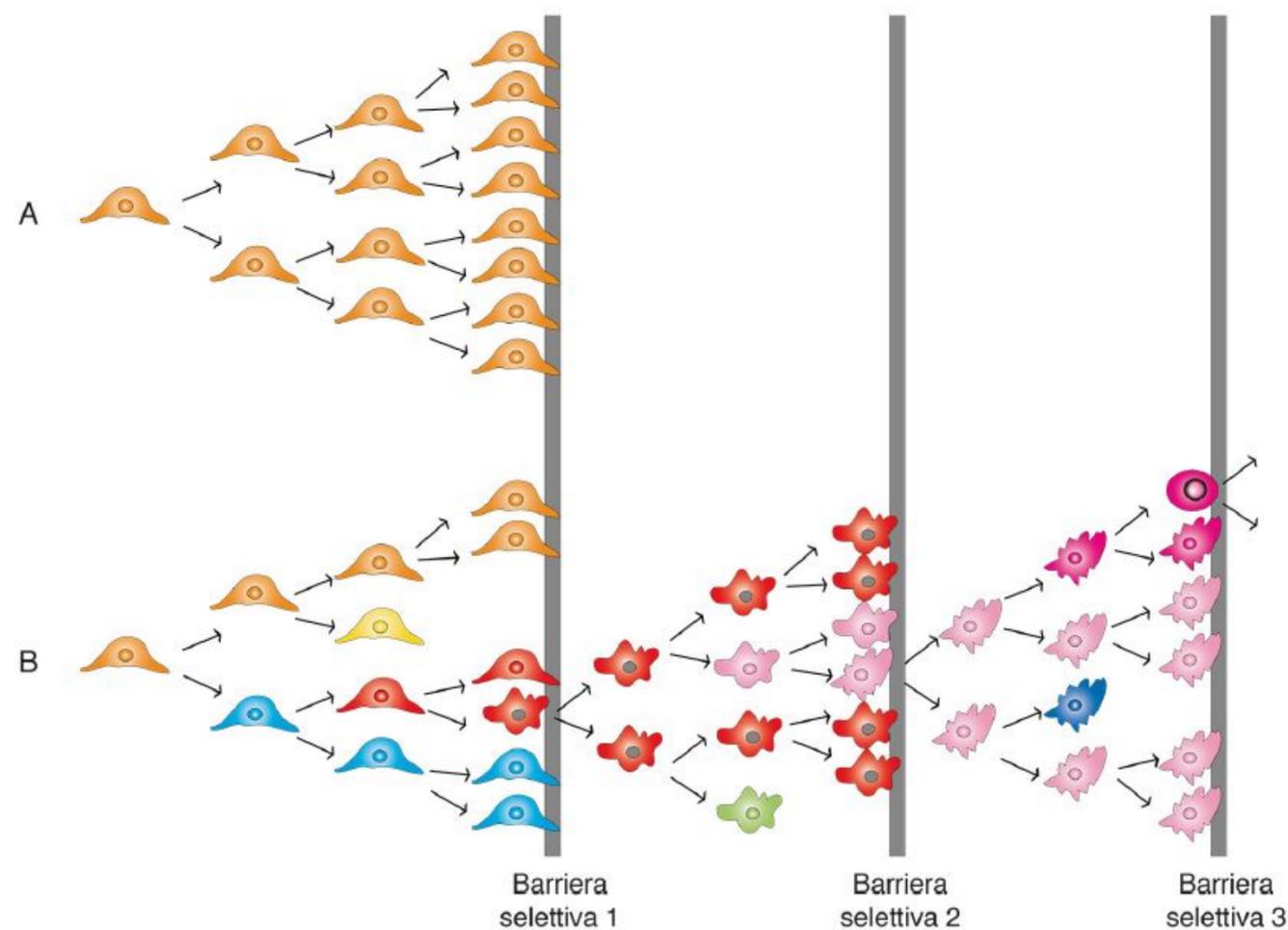
Le cellule staminali tumorali



Il tumore come evoluzione darwiniana

Cellule sane
Tutte geneticamente identiche

Cellule in trasformazione
Variabilità genetica



Perché è complesso curare i tumori

- Le cellule tumorali **sono diverse** (tra pazienti diversi e all'interno dello stesso paziente), **cambiano nel tempo**, possono sviluppare resistenza a un farmaco, mettere in atto i diversi meccanismi che abbiamo visto.
-
- Non è sempre facile **discriminare una cellula tumorale da una cellula sana**: ecco perché molte terapie hanno ancora effetti collaterali pesanti.
-
- I tumori si curano con **approcci terapeutici multidisciplinari** (chirurgia, radioterapia e diverse combinazioni di farmaci e chemioterapie).

Le nostre armi contro il cancro

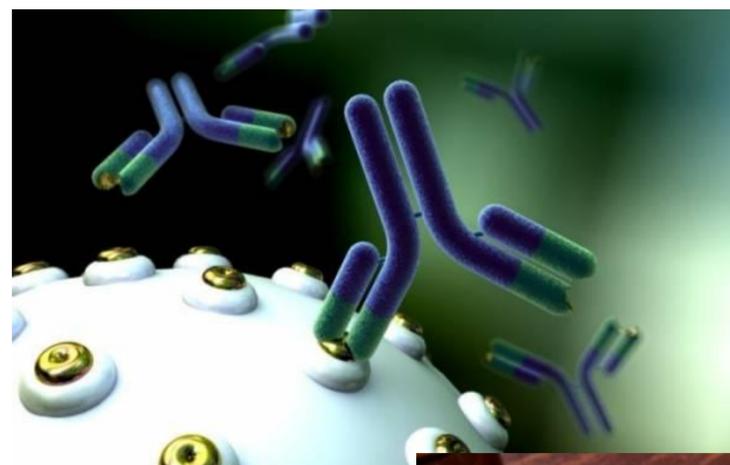


Chirurgia

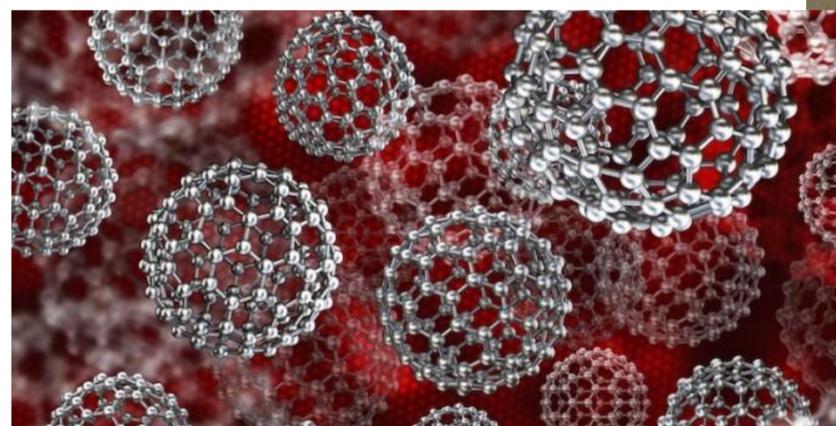
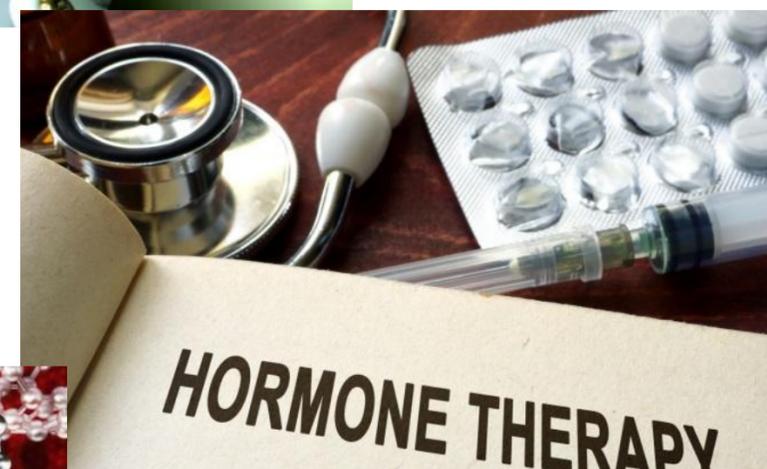


Radioterapia

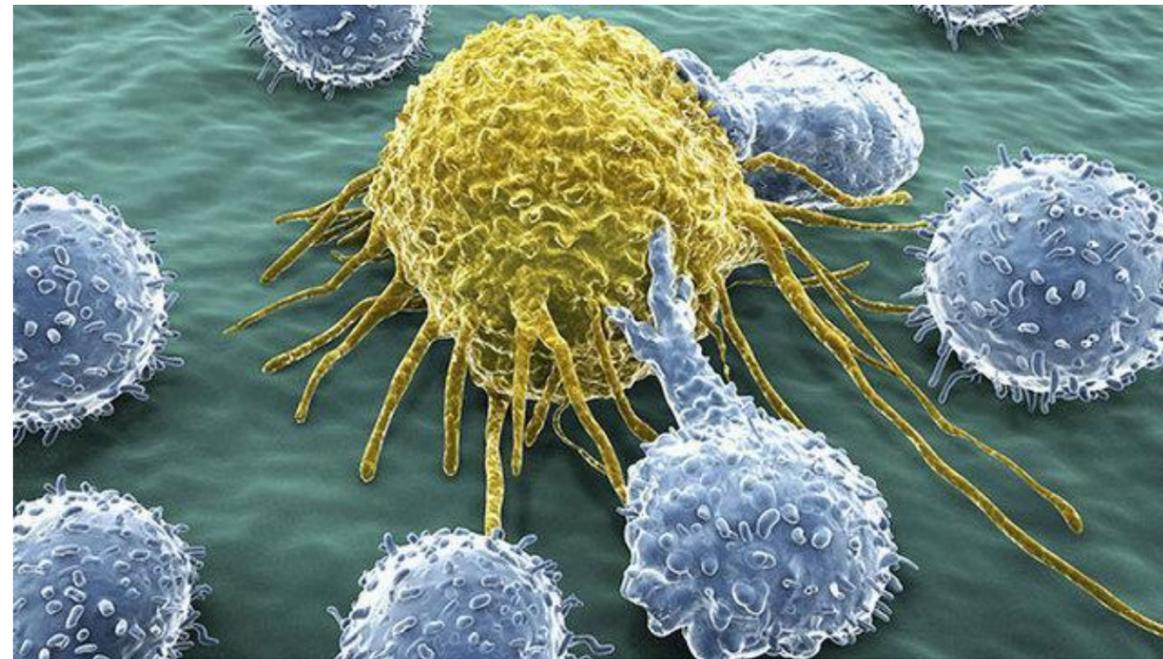
Le nostre armi contro il cancro



Farmaci selettivi/mirati



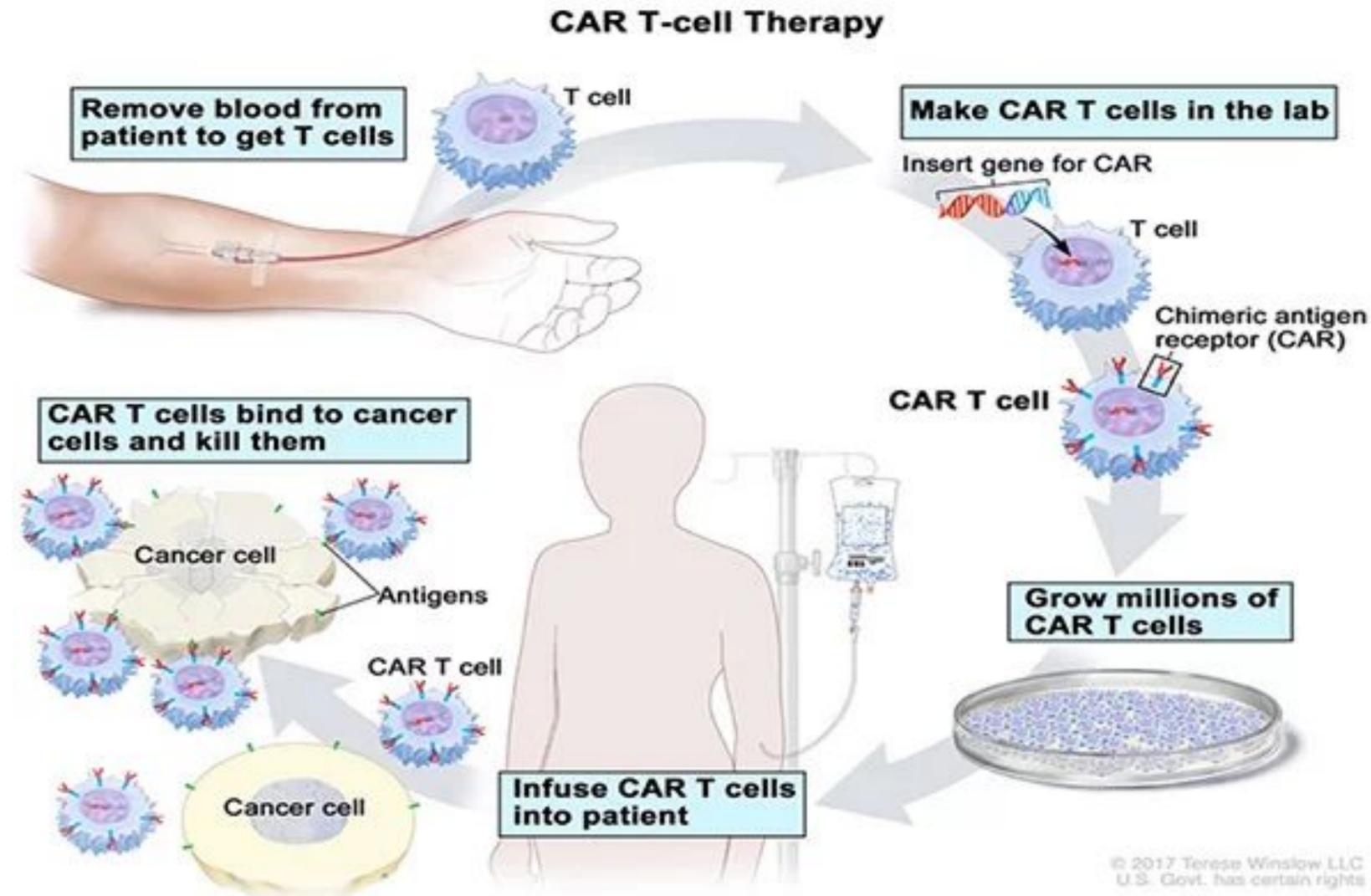
Nuove frontiere terapeutiche: immunoterapia



Farmaci che stimolano sistema immunitario
(melanoma, tumore al polmone e vescica)

Terapia genica-manipolazione dei
linfociti contro il tumore
(CAR-T)
(leucemia, glioblastomi)

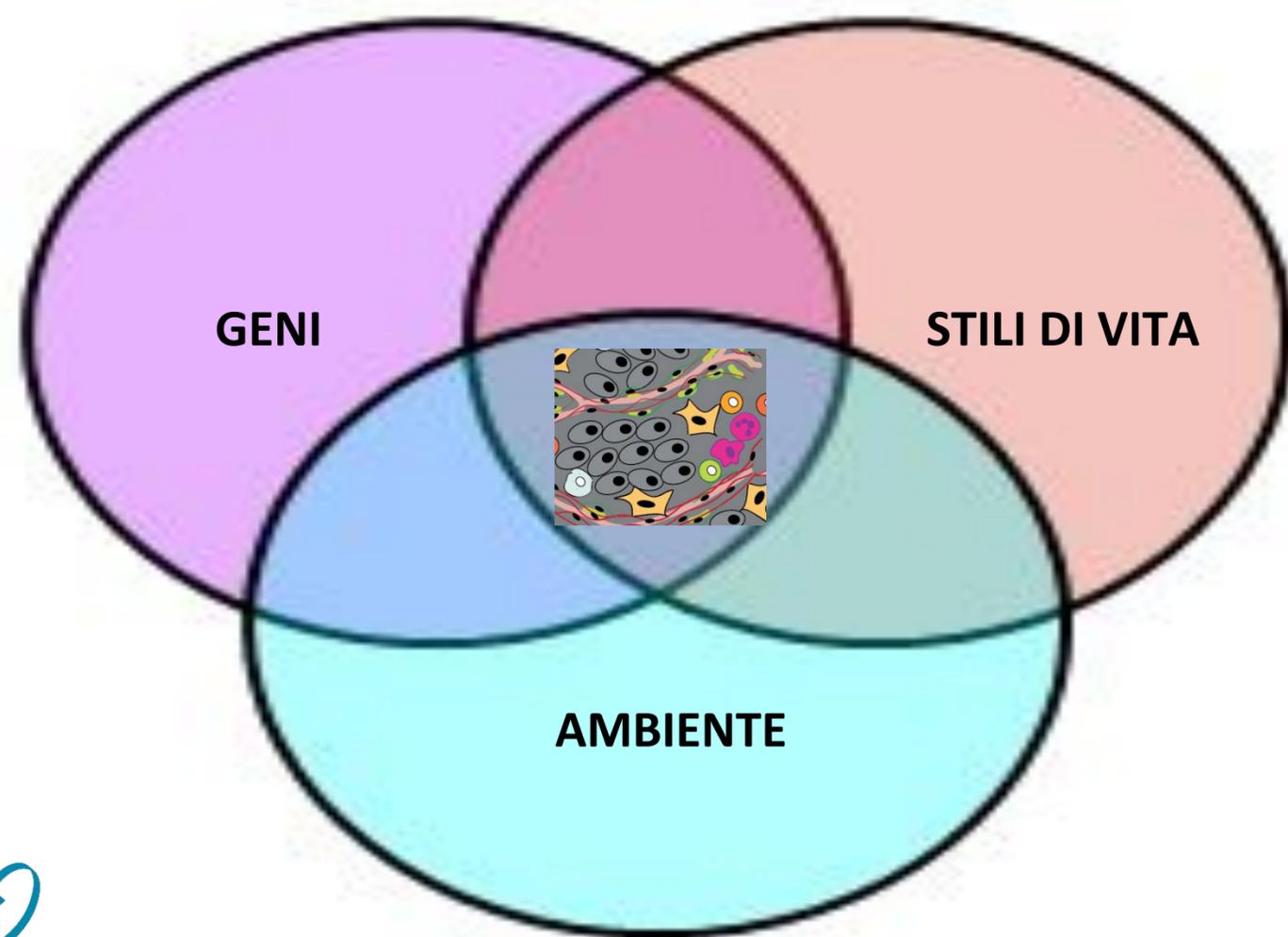
CAR-T: addestrare il sistema immunitario



Verso la personalizzazione delle terapie



Da cosa dipende lo sviluppo di un tumore?



- I fattori di rischio determinano la nostra probabilità di sviluppare una certa malattia

Rischio = fattori genetici x fattori esterni (ambientali)

Il fattore tempo



55 anni: età media insorgenza di un tumore

I fattori di rischio ambientale

Fattore di rischio	Quota di tumori attribuibili a vari fattori di rischio	
	USA, 2012*	Regno Unito, 2010**
	%	%
Tabacco	33	19
Dieta	5	19
Sovrappeso, obesità	20	5
Inattività fisica	5	1
Abuso di bevande alcoliche	3	4
Fattori occupazionali	5	4
Infezioni	8	3
Radiazioni ionizzanti e esposizione a raggi UV	2	5
Inquinamento ambientale	2	-

TABELLA 1. Quota di tumori attribuibili a vari fattori di rischio

Fonte: registro tumori AIRTUM 2019

La prevenzione

-
- Evitare i comportamenti che aumentano il rischio
-
- Attuare i comportamenti che riducono il rischio
-

*Un'oncia di
prevenzione vale
quanto una libbra
di cure*

**Benjamin
Franklin**

La prevenzione

Prevenzione primaria: impedire lo sviluppo della malattia

Rimozione delle cause

Alimentazione corretta - Esercizio fisico - Ridurre alcool - Niente fumo

Prevenzione secondaria: limitare gli effetti della malattia

Diagnosi precoce

Esami e controlli - Programmi di prevenzione personalizzata

Prevenzione terziaria: ridurre la mortalità da precedente malattia

Follow-up/controlli



La prevenzione primaria

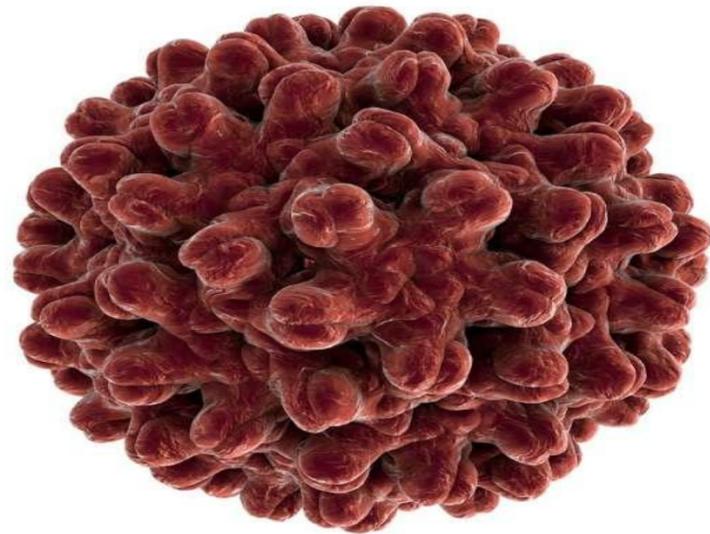


I tre capisaldi della
prevenzione primaria

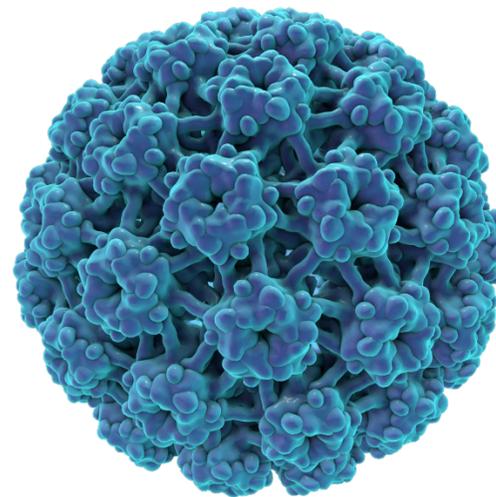


La vaccinazione contro i tumori

Carcinoma del fegato e cancro della cervice uterina

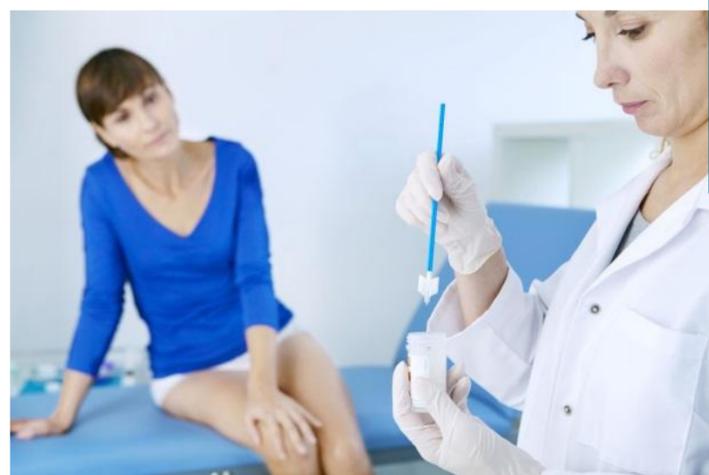
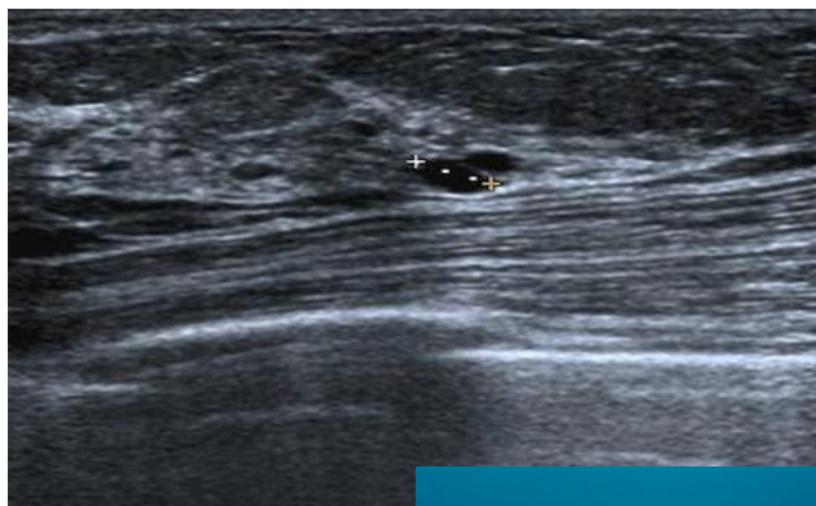


Virus Epatite B (HBV)



Virus del papilloma umano (HPV)

La prevenzione secondaria



Perché è importante sostenere la ricerca?



Conoscenza



Cure efficaci
Diagnosi precoce
Prevenzione



**Fondazione
Umberto Veronesi**
– per il progresso
delle scienze

Grazie per l'attenzione

www.fondazioneveronesi.it



**Fondazione
Umberto Veronesi**
– per il progresso
delle scienze





webinar@mondadorieducation.it

www.mondadorieducation.it