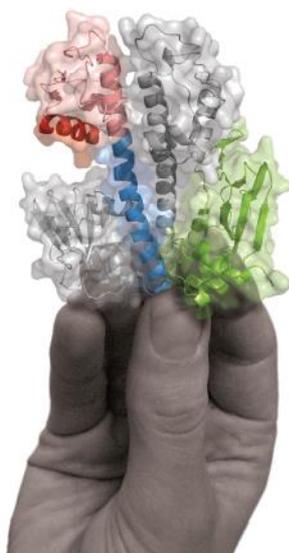




SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA



la Scienza a portata di mano



**Comunicazione
delle
Scienze Biomediche**

Prof.ssa Cristina Cerboni

Anno Accademico 2023-2024
"Immunità e tumori"

Il materiale presente in questo documento viene distribuito solamente per uso interno ed esclusivamente a scopo didattico.

21 novembre

Caratteristiche generali

***Tumore* (gonfiore) o *Neoplasia* (nuova crescita)**

- Popolazione cellulare di nuova formazione che ha quasi sempre origine da una sola cellula somatica dell'organismo
- Disordine genetico causato da mutazioni nel DNA e alterazioni epigenetiche (metilazioni DNA, modificazione istoni...) a carico di **geni chiave** che regolano: **crescita, sopravvivenza, invecchiamento...**
- Effetti fenotipici: comparsa di funzioni abnormi, perdita o riduzione di altre funzioni

La neoplasia o tumore

La **malattia neoplastica** è una patologia **MULTI-FATTORIALE**
(cancerogenesi)

La **neoplasia o tumore** è determinata da una proliferazione incontrollata di cellule trasformate

Il tumore è una **patologia localizzata** all'esordio, che può progredire in una **forma sistemica**

Il tumore ha una **origine monoclonale** legata al fenomeno della «fragilità genomica», con successivo accumulo di danni genomici

La cellula trasformata è caratterizzata da una **riprogrammazione genica**.

Le lesioni preneoplastiche

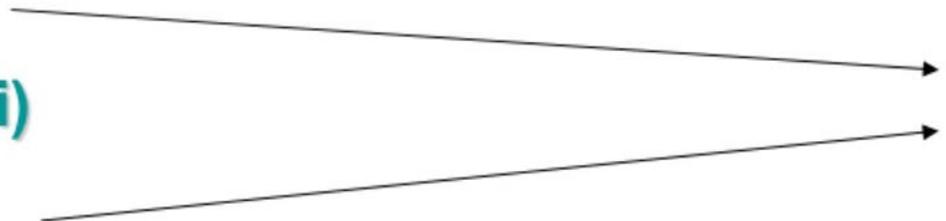
- Modificazioni strutturali e funzionali di tessuti che possono **preludere** ad una trasformazione neoplastica
- Risposte di tipo adattativo reversibili, **tendenti alla cronicizzazione** di varie cause di danno cellulare:
 - reazioni flogistiche*
 - aumentata stimolazione ormonale*
 - aumentata richiesta funzionale*
 - danni da agenti patogeni o chimici/fisici/biologici*
- Qualora lo stimolo perduri esiste **un punto di non ritorno** che rappresenta la fase iniziale della trasformazione multi-fasica tumorale (*iniziazione della cancerogenesi*)

Definizioni:

DISPLASIE

METAPLASIE (epiteliali)

IPERPLASIE



Non tutte le anomalie dell'accrescimento e della moltiplicazione cellulare sono di tipo neoplastico

Cambiamenti delle caratteristiche di crescita delle cellule

Cambiamento di grandezza delle cellule

Atrofia	Riduzione di grandezza delle cellule
Ipertrofia	Aumento di grandezza delle cellule

Cambiamento di numero delle cellule

Involuzione	Riduzione del numero delle cellule
Iperplasia	Aumento del numero delle cellule

Cambiamento del differenziamento delle cellule

Metaplasia	Cambiamento stabile a tipo cellulare diverso
------------	--

La cancerogenesi è multifattoriale e multifasica:



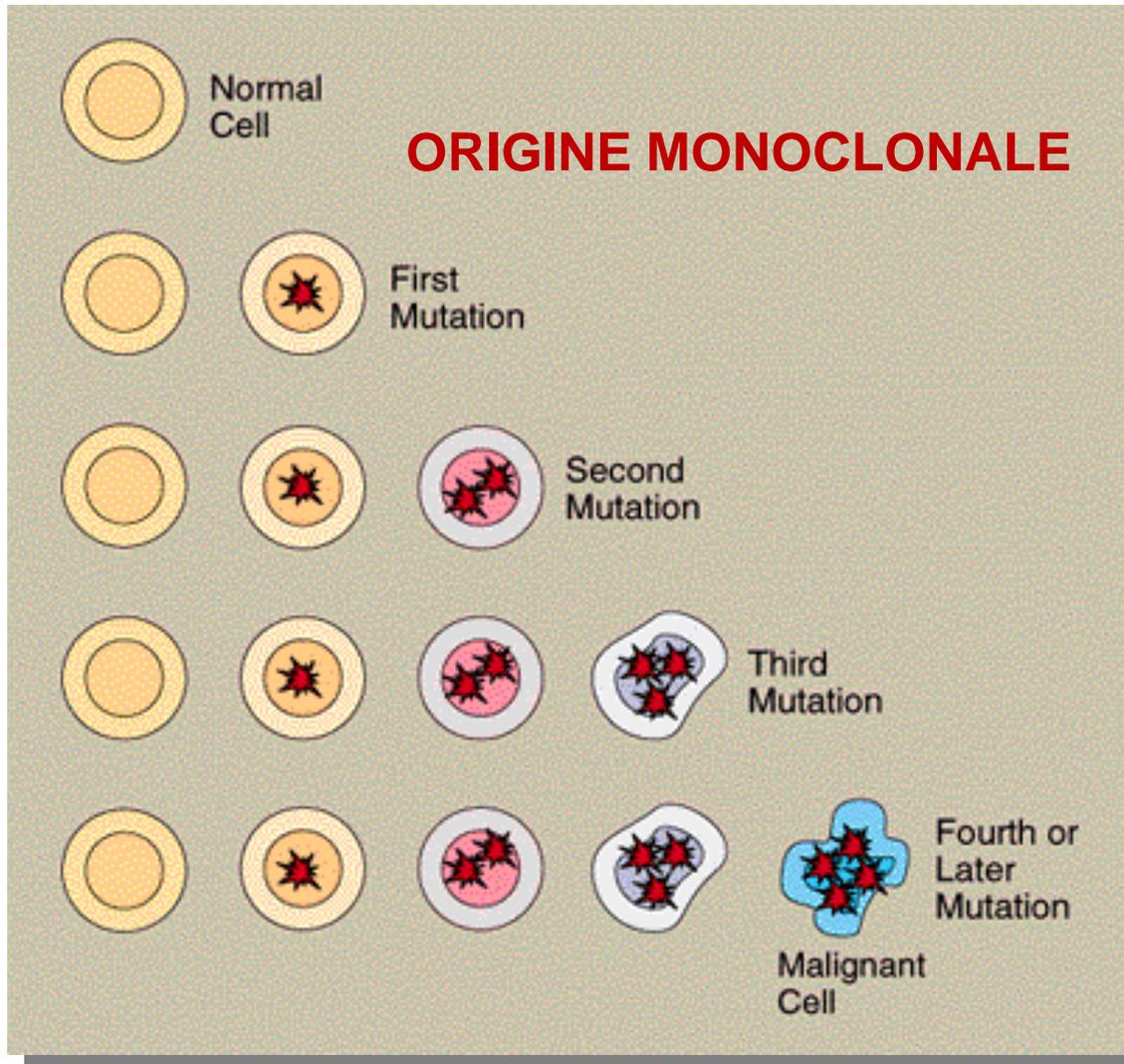
3 tappe evolutive:

INIZIAZIONE: cellula somatica normale trasformata in cellula neoplastica latente, però **ancora priva di autonomia replicativa**

PROMOZIONE: ulteriori danni genomici. La cellula mutata **comincia a moltiplicarsi**

PROGRESSIONE: inarrestabile **aumento della malignità**

I tumori possono essere definiti come un disordine genetico causato da mutazioni del DNA che sono per la maggior parte **acquisite spontaneamente** o indotte da **insulti ambientali**



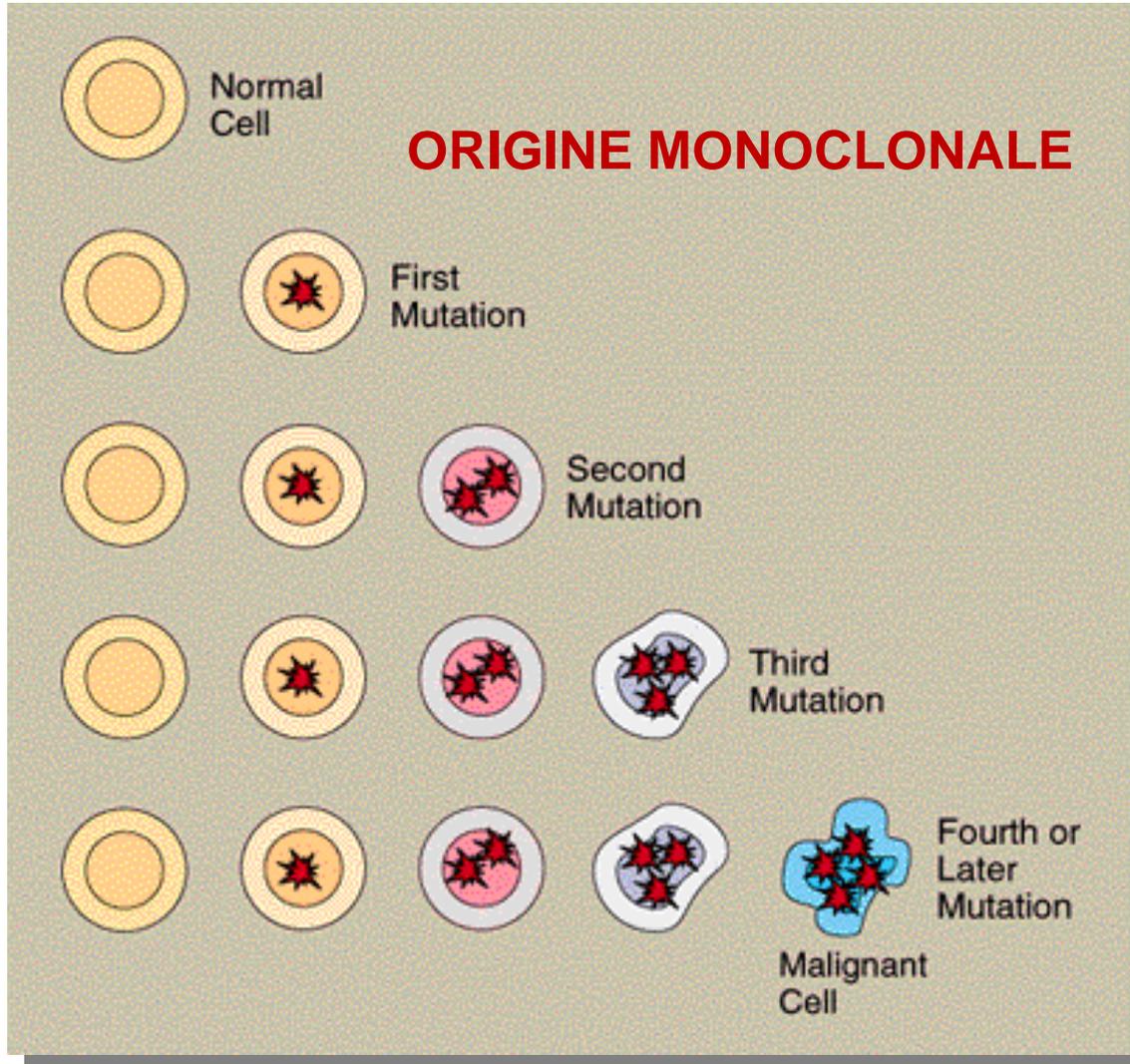
I tumori sono formati da una popolazione di cellule somatiche, che ha preso origine da una sola cellula dell'organismo che ha subito una serie sequenziale di mutazioni.

Una **singola mutazione non è sufficiente** per causare il cancro.

Sono necessarie più mutazioni per la progressione da una cellula normale ad una cellula neoplastica, e poi ad un tumore metastatico.

CANCRO

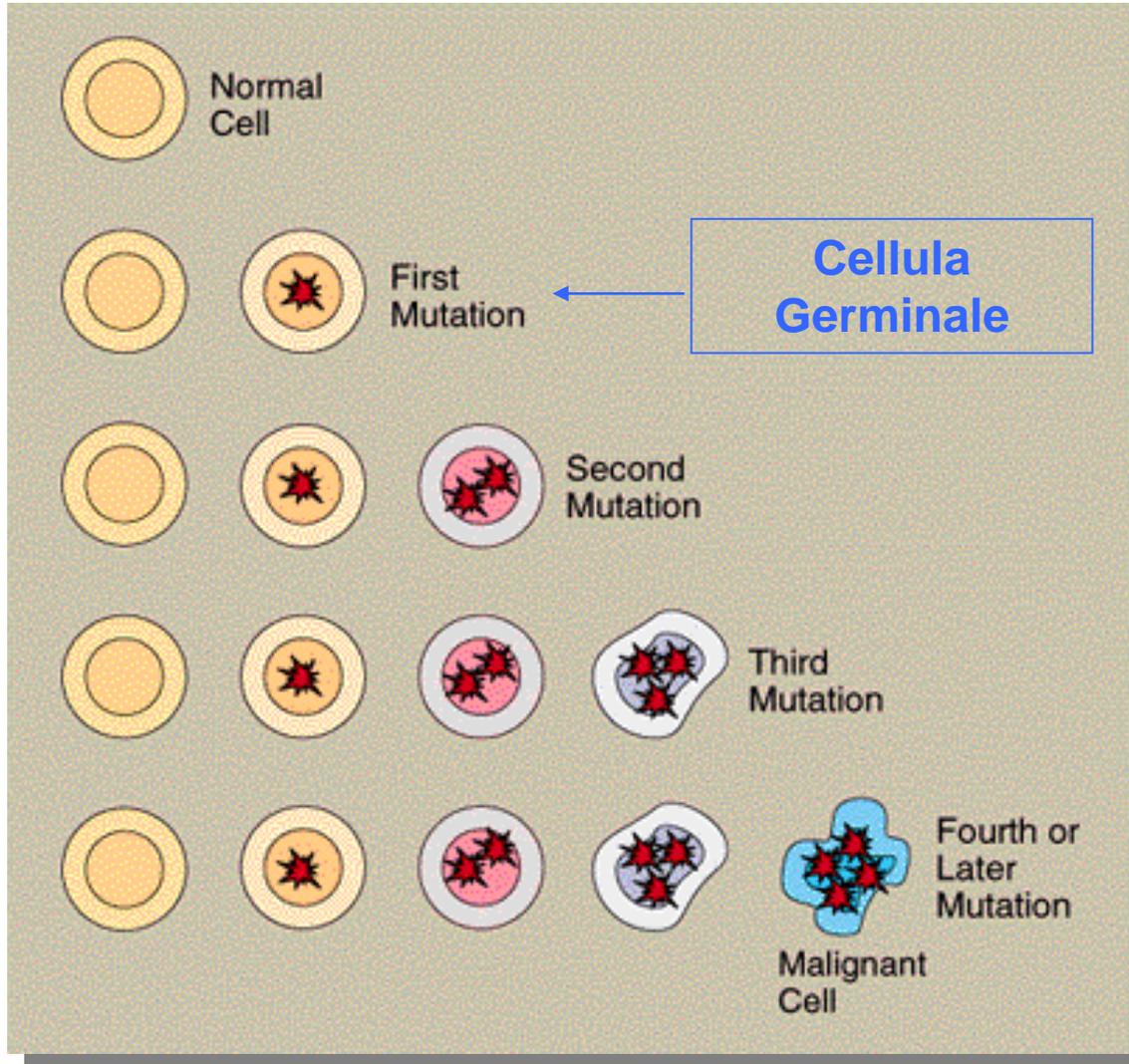
MALATTIA DEI GENI



NON VUOL DIRE
EREDITARIO,
MA TALVOLTA LO E'

*Chi ha FAMILIARITA'
è come se avesse già una
prima mutazione*

Cancro Ereditario



Tutte le cellule dell'organismo sono portatrici della mutazione



Aumento
del rischio
di cancro

Ciò che viene ereditato
non è la malattia,
bensì la
PREDISPOSIZIONE



In assenza di
ulteriori mutazioni
nella cellula

=

NO CANCRO

I tumori benigni e maligni

CLASSIFICAZIONE TUMORI

1. **CLASSIFICAZIONE BIOLOGICA**

- Tumore benigno o maligno

2. **CLASSIFICAZIONE ISTO-GENETICA**

- Nomenclatura in base al tessuto/cellula di origine del tumore
- Si esegue tramite biopsia di tessuto solido o liquido
- Analisi microscopica
- Definizione di diagnosi

3. **CLASSIFICAZIONE CLINICA**

- Definizione di prognosi

1.

DISTINZIONE TRA NEOPLASIE BENIGNE E MALIGNI

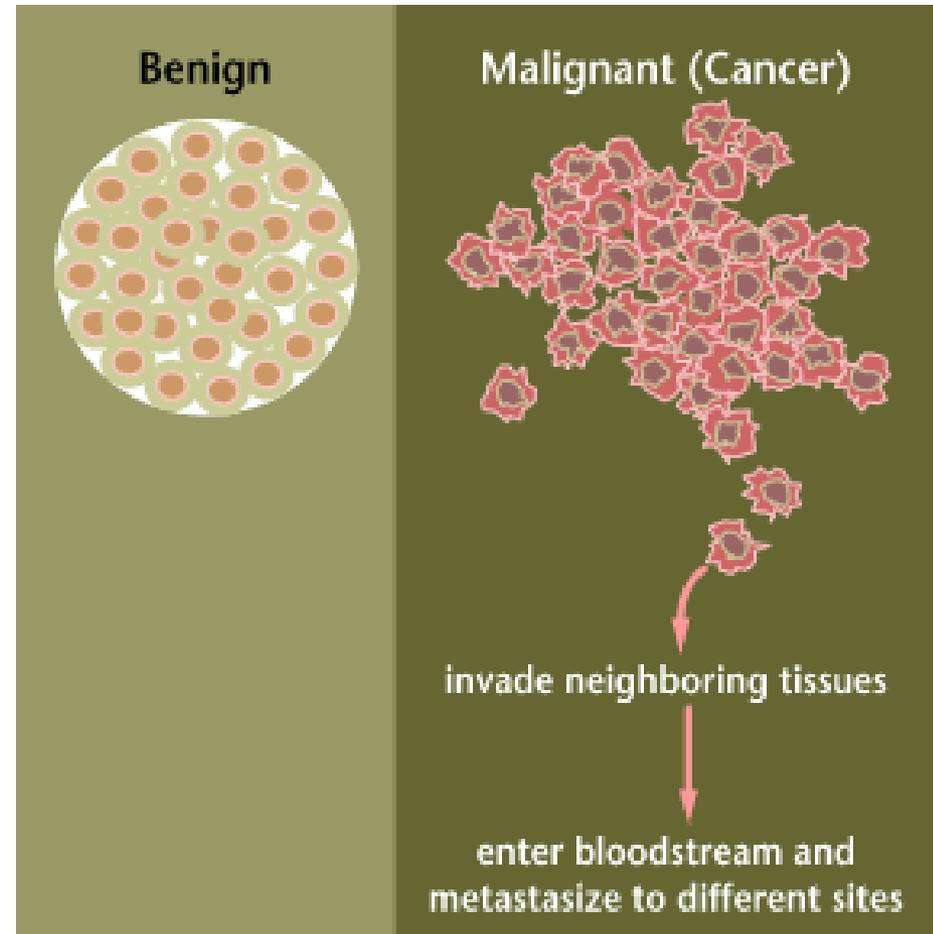
I criteri su cui si basa la distinzione tra tumori benigni e maligni possono essere raggruppati nei seguenti punti:

1) Differenziamento e anaplasia

1) Velocità di accrescimento

1) Invasività locale

1) Metastasi

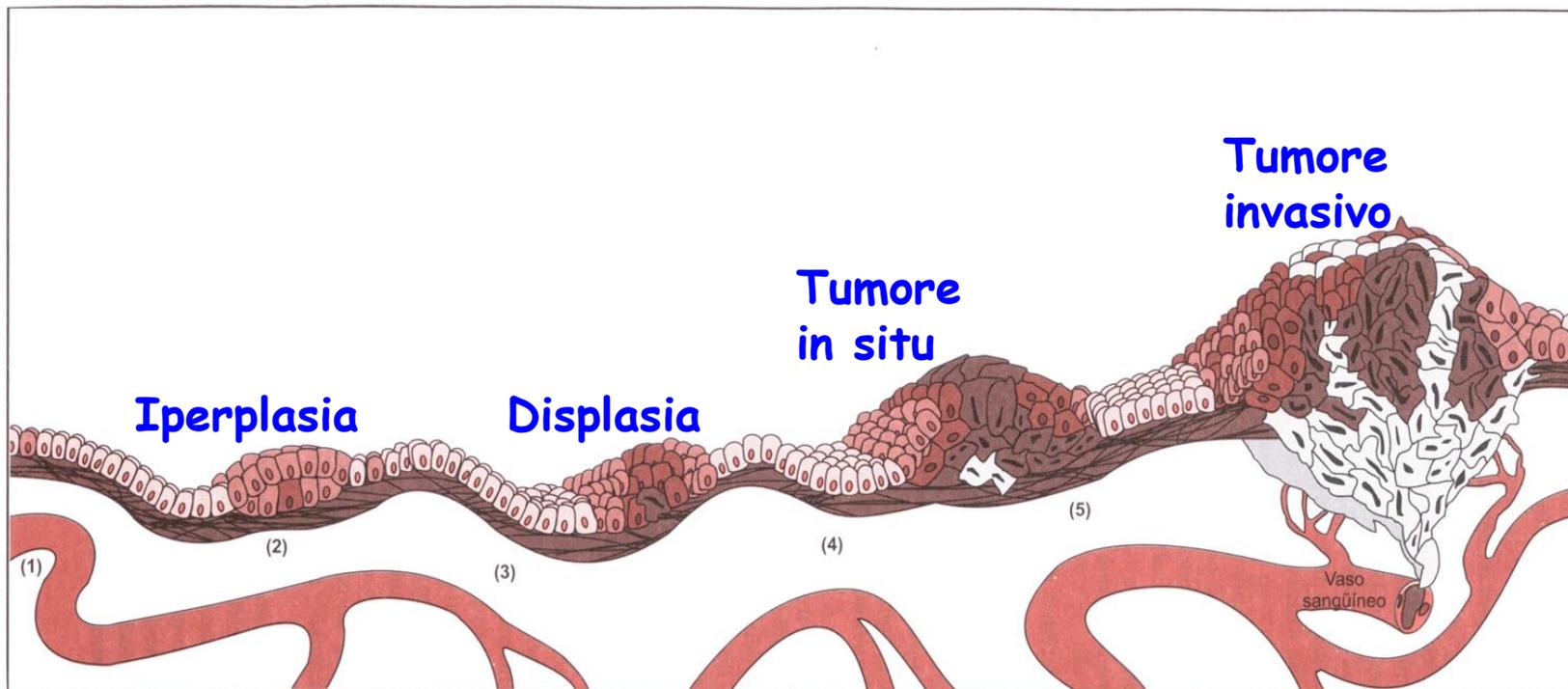


1.

DISTINZIONE TRA NEOPLASIE BENIGNE E MALIGNE

La maggior parte dei tumori benigni **cresce lentamente** nell'arco di diversi anni, mentre la maggior parte dei tumori maligni **cresce rapidamente**.

Tuttavia il comportamento delle singole neoplasie può essere estremamente variabile.



2.

Classificazione dei tumori sulla base del tessuto di origine:

- ❖ Epiteliali
- ❖ Del tessuto connettivo e muscolo
- ❖ Dei tessuti emopoietici
- ❖ Del sistema nervoso
- ❖ Dei melanociti
- ❖ Di origine placentare ed embrionale

Nomenclatura dei tumori

I prefissi indicano la provenienza

prefisso

significato

adeno- ghiandolare

condro- cartilagineo

eritro- eritrociti

emangio- vasi

sanguigni

epato- fegato

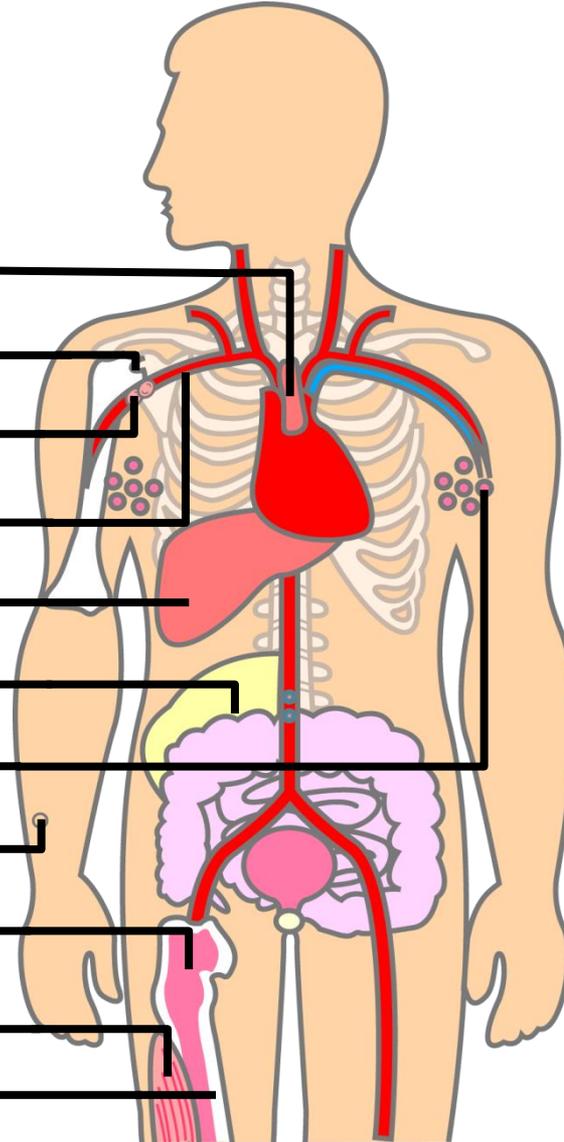
lipo- adipe

linfo- linfociti

melano- melanociti

mielo- midollo osseo

mio- muscolo



TUMORI EPITELIALI

Tessuto di origine	Tumori benigni	Tumori maligni
Epitelio di rivestimento	Polipi Papillomi Verruche	Epiteliomi (o anche carcinomi)
Epitelio ghiandolare	Adenomi	Adenocarcinomi (o carcinomi se scarsamente differenziati)

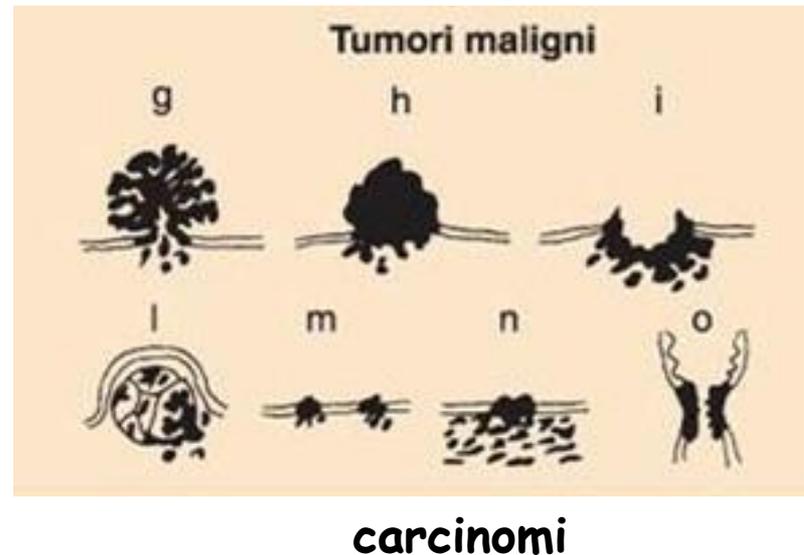
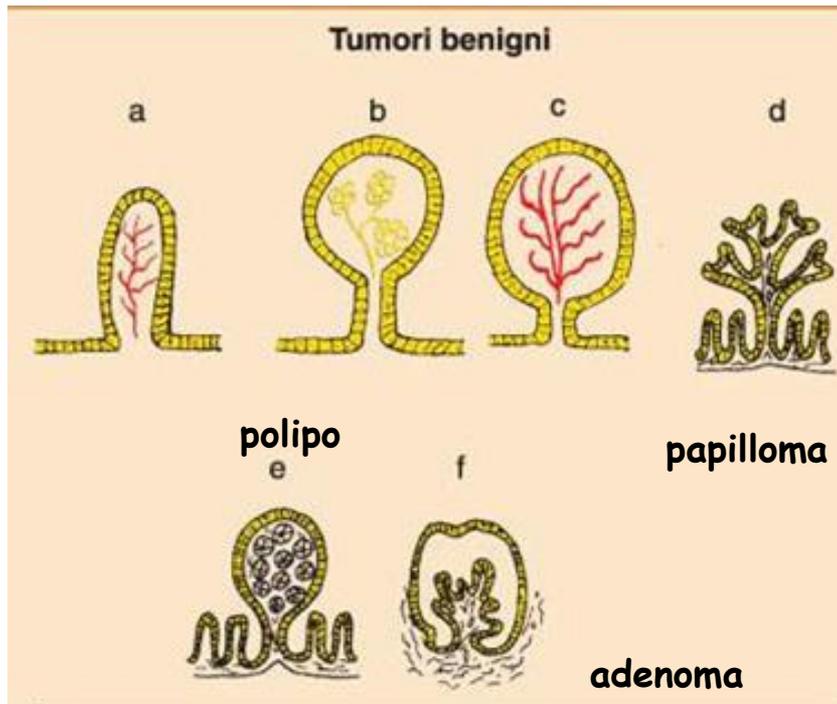


Tabella 14.4. Principali tumori mesenchimali benigni e maligni

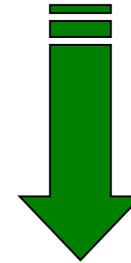
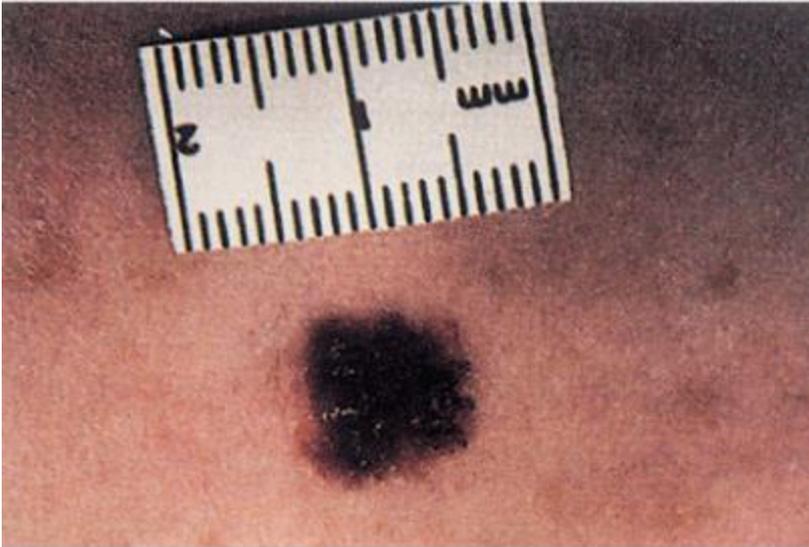
Tessuto di origine	Tumori benigni	Tumori maligni
Connettivo fibroso adulto	Fibroma	Fibrosarcoma
Connettivo fibroso embrionale	Mixoma	Mixosarcoma
Connettivo cartilagineo	Condroma	Condrosarcoma
Connettivo osseo	Osteoma	Osteosarcoma
Connettivo adiposo	Lipoma	Liposarcoma
Tessuto muscolare liscio	Leiomioma	Leiomiomasarcoma
Tessuto muscolare striato	Rabdomioma	Rabdomiosarcoma
Tessuto vascolare	Angioma	Angiosarcoma
Tutti i tipi di tessuto connettivo		Sarcomi anaplastici Sarcoma rotondocellulare Sarcoma fusocellulare Sarcoma pleomorfo

TUMORI DEL SISTEMA MELANOFORO

Nevo = qualsiasi lesione congenita della cute

Nevo melanocitario = neoplasia benigna congenita o acquisita dei melanociti

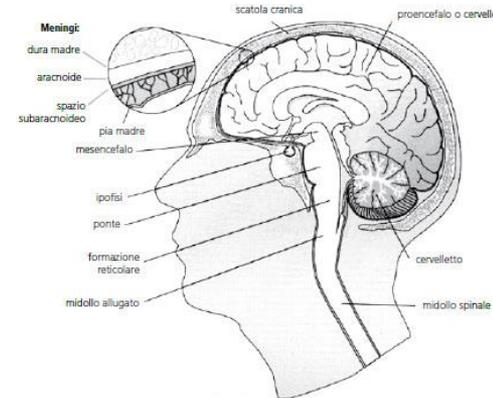
Nevo displastico = potenziale precursore del melanoma, mutazioni attivanti
NRAS e *BRAF*



Melanoma

Suffisso -oma però maligno

TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO



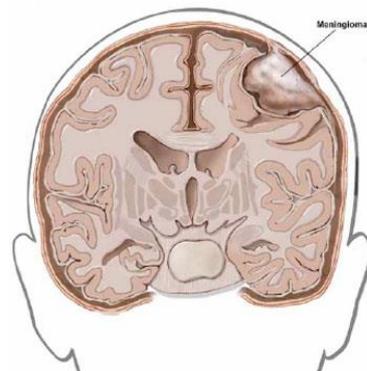
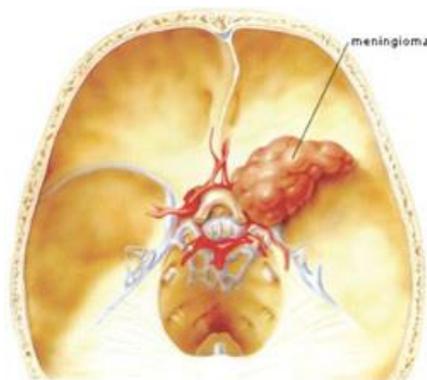
Origine	Tipi
Cellule nervose embrionali	Medulloblastoma. Medulloepitelioma. Spongioblastoma.
Cellule nervose adulte	Neuroblastoma. Retinoblastoma
Astrociti	Astrocitomi. Xantoastrocitomi. Glioblastomi.
Oligodendrogliia	Gliomi
Ependima	Ependimomi
Guaine del tessuto nervoso.	Neurilemmomi. Neuromi. Schwannomi. Neurofibromi
Dalle cellule meningee	Meningiomi. Sarcomi meningei.



Tumori degli
elementi
neuroepiteliali

Tumori delle guaine

Tumori delle meningi



NON FORMANO METASTASI

TUMORI DEL TESSUTO EMOPOIETICO

Leucemie

Origine da cellule staminali emopoietiche

Origine monoclonale

Localizzazione nel midollo e nel periferico

Presenza di blasti immaturi trasformati

Linfomi

Origine da linfociti

Localizzazione linfo-ghiandolare o timica

Neoplasie solide

Più comuni linfomi di Hodgkin linfonodali

Tumori plasmacellulari

Origine da plasmacelle (es. Mieloma Multiplo)

Monoclonali con produzione di Ig specifiche

Presenza componente M plasmatica (picco monoclonale)

Proteinuria con proteine Bence-Jones (catene leggere Ig)

Gli stadi di un tumore: *grading* e *staging*

Gradazione (*grading*): gravità delle caratteristiche istologiche e citologiche

Parametri: grado di differenziazione, frequenza di mitosi, pleomorfismo cellulare e nucleare, etc.

Stadiazione (*staging*): stadio di sviluppo in cui il tumore si trova al momento della diagnosi (eventualmente a quello dell'intervento chirurgico)

Parametri: **T** (estensione del tumore), **N** (invasione dei linfonodi), **M** (presenza di metastasi)

Gradazione dei tumori

Indica il grado di differenziazione di un tumore (**GRADING**)

Determinata da parametri su base istologica e citologica

- Atipie cellulari
- Presenza/assenza di marcatori istotipo-specifici
- Pleomorfismo cellulare
- Numero mitosi
- Ipercromasia nucleare
- Rapporto nucleo-citoplasma
- Rapporti tra tumore e stroma – «reazione desmoplastica»

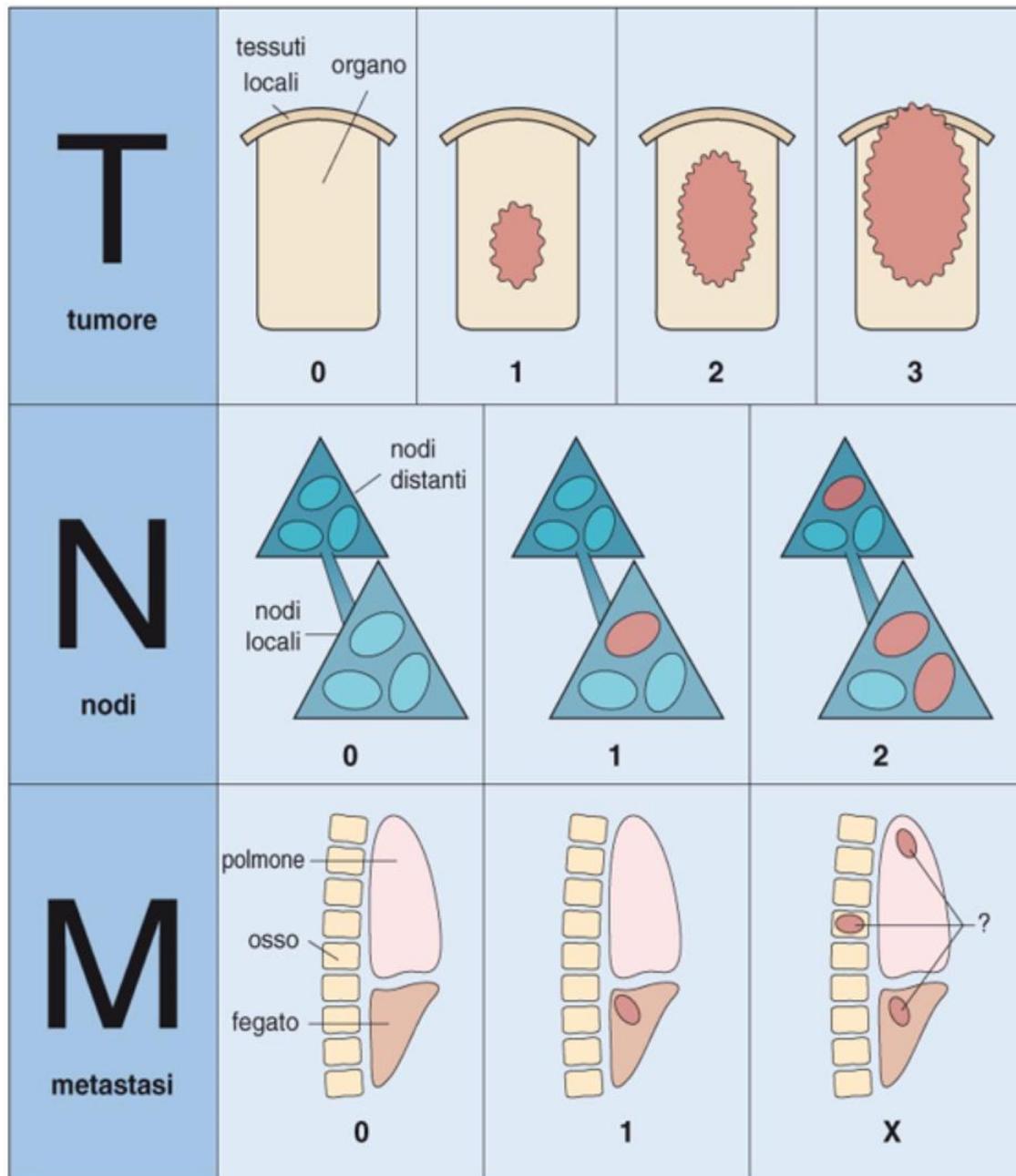
G1- tumori molto differenziati con prognosi migliore

G2- media differenziazione

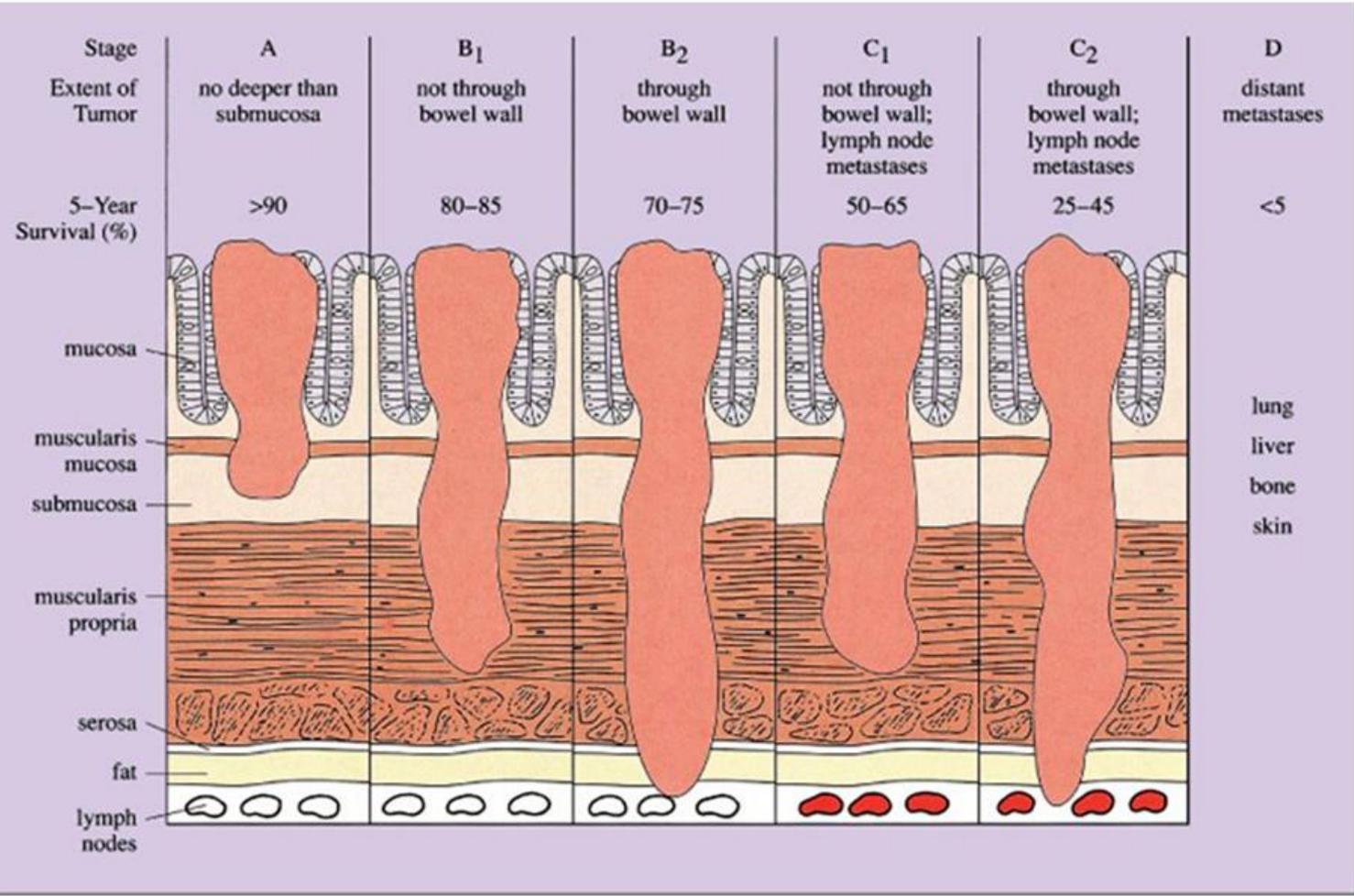
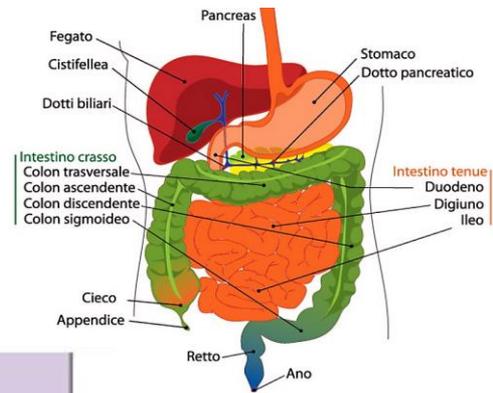
G3- bassa differenziazione

G4- alto grado anaplastico e prognosi peggiore

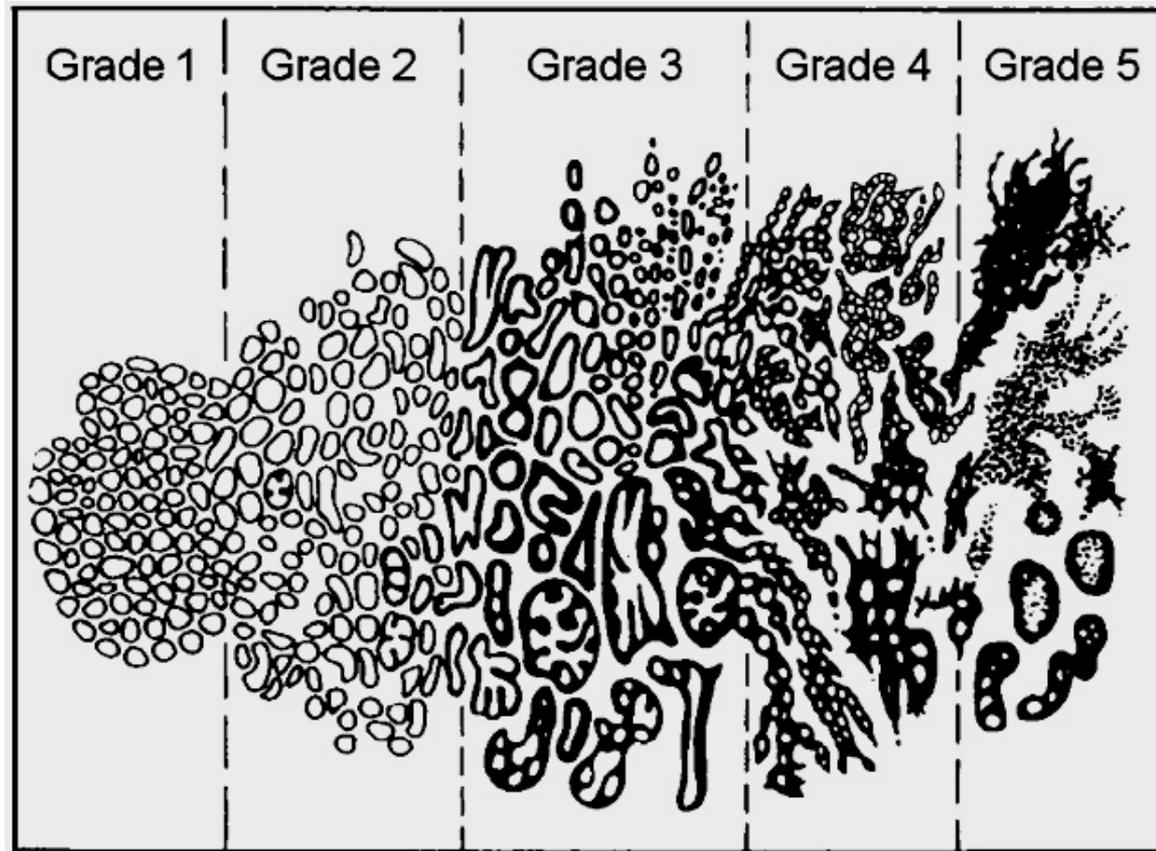
Stadiazione (staging): stadio TNM



STADI del tumore del COLON-RETTO



- **Staging** □ **Progressione** □ **Clinica - TNM**
- **Grading** □ **Differenziazione** □ **Microscopico**



Molto differenziate



Differenziazione
non definibile

Epidemiologia dei tumori maligni

Tumori negli adulti

75 % *carcinomi*

9 % *linfomi*

7 % *sarcomi*

6 % *tumori SNC*

3 % *altri*

Tumori pediatrici

45 % *leucemie e linfomi*

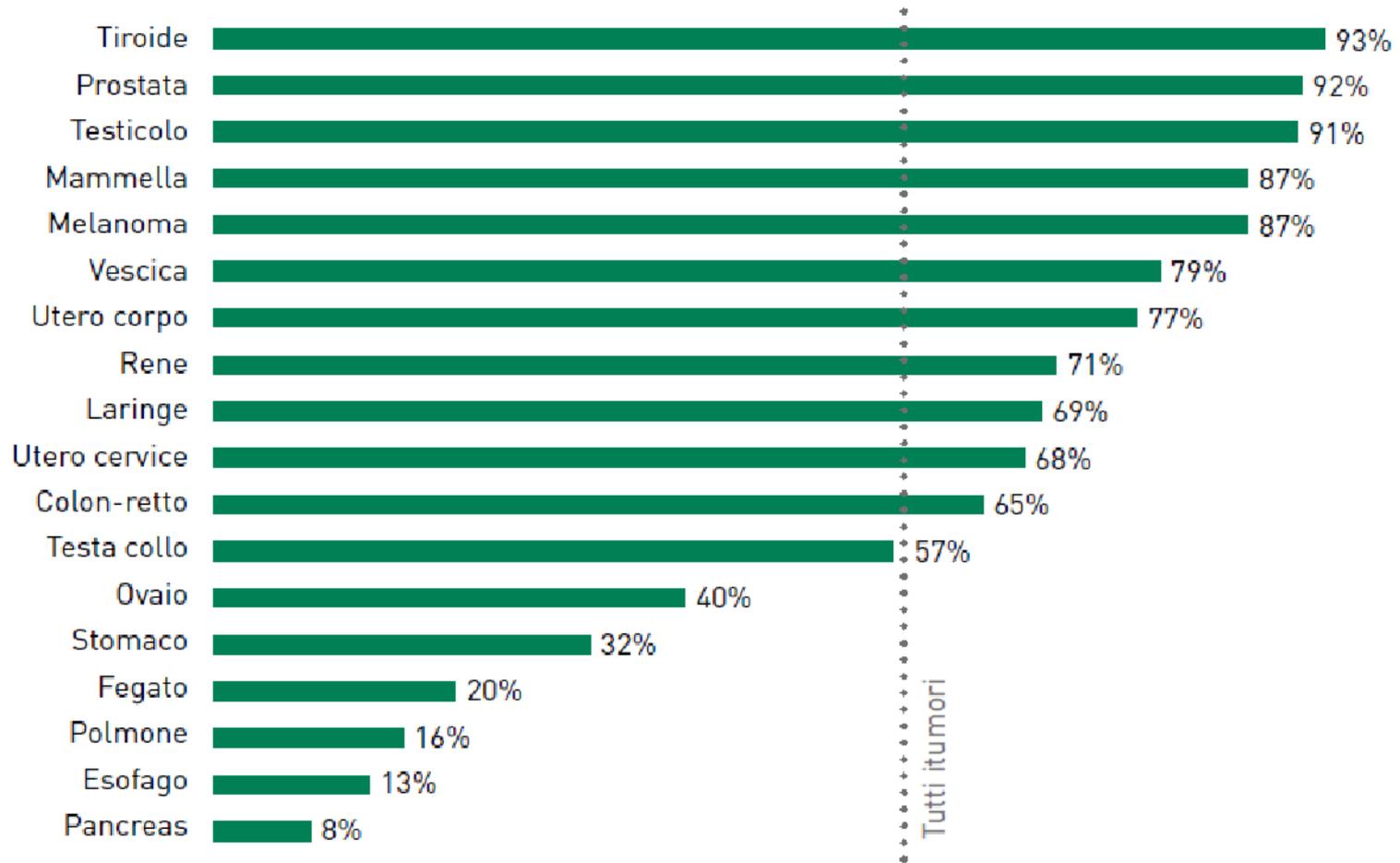
20 % *nefroblastoma*

20 % *neuroblastoma*

8 % *rabdomiosarcoma*

7 % *sarcomi ed altri*

Sopravvivenza



La cancerogenesi:

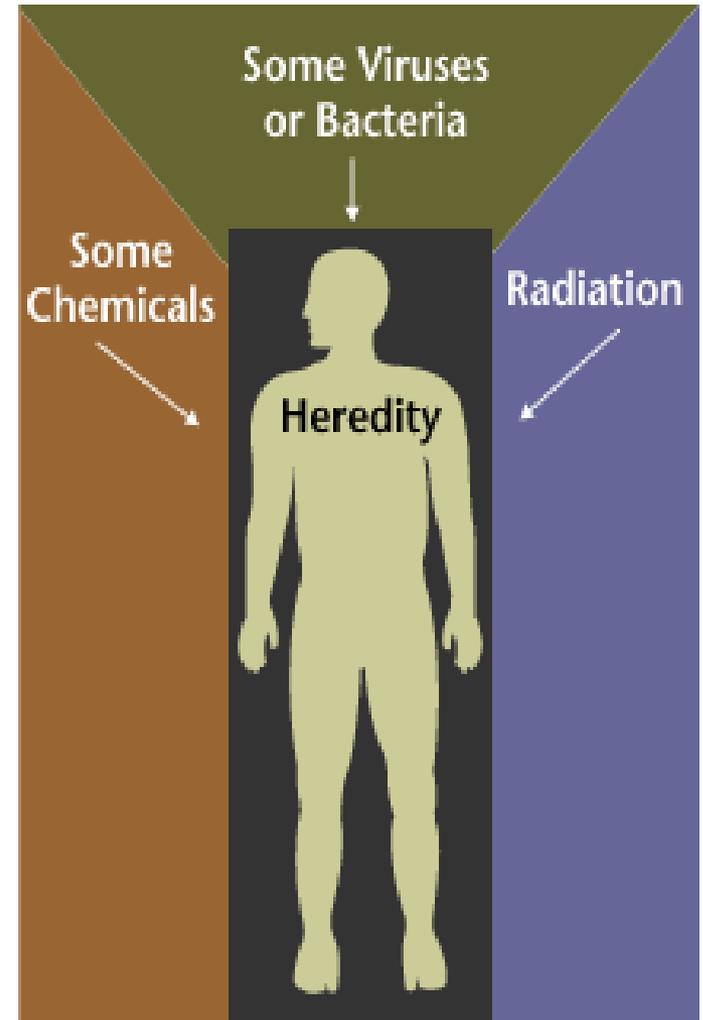
➤ **chimica**

➤ **fisica**

➤ **biologica**

Cosa causa il cancro?

- Il cancro è causato da alterazioni o mutazioni nel codice genetico.
- Può essere indotto nelle cellule somatiche da:
 - Carcinogeni chimici
 - Radiazioni
 - Alcuni patogeni
 - Eredità - 5%



Esempi di agenti chimici

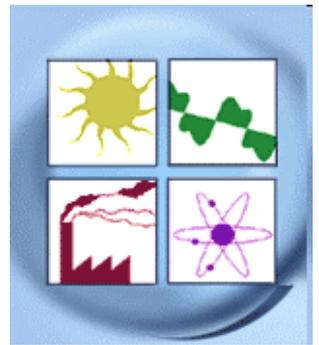
RISCHIO ONCOGENICO OCCUPAZIONALE

Molti agenti chimici con i quali gli operai vengono in contatto sono in grado di indurre comparsa di tumori negli animali da esperimento.

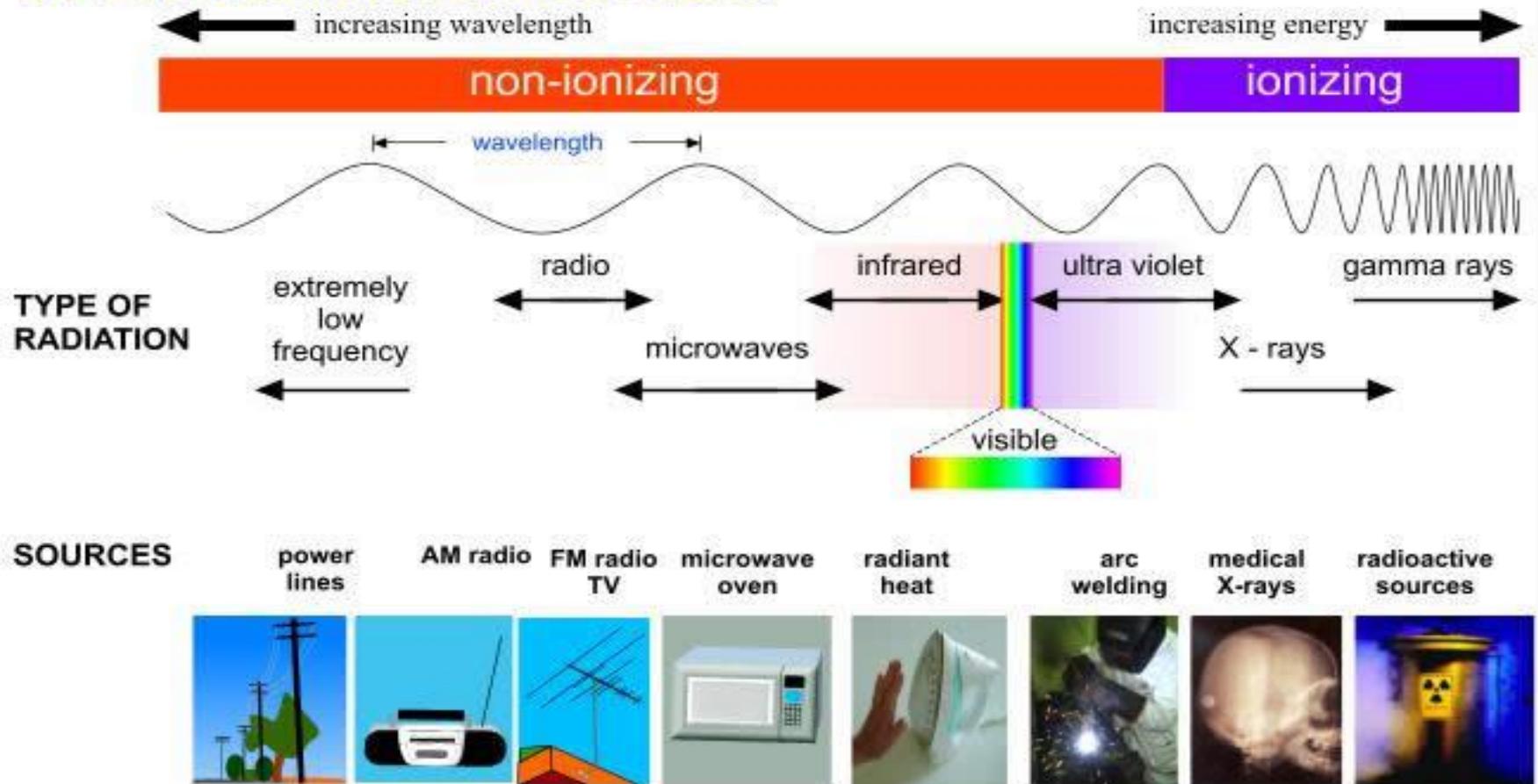
Tabella 14.19. Esempi di agenti chimici, associati all'insorgenza di tumori professionali, che si comportano da cancerogeni negli animali da esperimento

Agenti chimici	Principali categorie di lavoratori a rischio	Tipo di tumore
Asbesto.	Minatori delle miniere di asbesto; lavoratori dell'industria tessile, meccanici adibiti alla riparazione dei freni, muratori.	Mesoteliomi e carcinomi del polmone, dell'esofago, del colon.
Prodotti di combustione del carbon fossile. Derivati dell'anilina.	Addetti a caldaie o alla distribuzione dell'asfalto nelle strade.	Carcinomi del polmone e del rene.
β -propiolattone.	Operai di industrie di coloranti, biochimici, operai di industrie della gomma e di materiali plastici.	Carcinoma della vescica.
Tricloroetilene.	Operai di industrie di materiali plastici, chimici.	Carcinomi della cute, dello stomaco, del fegato.
Tetracloruro di carbonio. Cloroformio.	Lavoratori addetti alla pulitura a secco di indumenti, operai di industrie di coloranti e di saponi, pittori, calzolai. Operai di varie industrie.	Carcinoma del fegato.
Polvere di legno.	Chimici, operai di industrie farmaceutiche e della lavorazione della seta e delle industrie in cui si usano solventi. Falegnami e carpentieri.	Carcinoma del fegato.
Polvere di cuoio.	Calzolai e operai di industrie dove si lavora il cuoio.	Carcinoma delle cavità nasali e dei seni del mascellare.
Cromo e cromati.	Operai addetti alla cromatura.	Carcinoma delle cavità nasali e dei seni del mascellare.
Cloruro di vinile.	Operai addetti alla cromatura.	Carcinomi del polmone e del fegato.
Benzene.	Chimici organici addetti alla sintesi; operai dell'industria della gomma.	Carcinomi del fegato, dell'encefalo, sarcomi ossei.
Pesticidi cloroorganici.	Lavoratori di numerose industrie.	Leucemie.
Berillio.	Agricoltori, operai addetti alla produzione di essi.	Carcinoma del fegato.
Ossido di ferro.	Operai di industrie di metalli.	Carcinoma del polmone.
Piombo.	Operai di industrie di metalli, fabbri.	Tumori dell'apparato respiratorio.
Nickel e suoi derivati	Operai di industrie di vario tipo (ceramica, vetro), idraulici, etc., pittori, etc.	Carcinomi del polmone.
Cadmio e suoi sali.	Lavoratori di industrie producenti batterie, ceramisti.	Carcinomi del rene.
	Operai dell'industria della gomma.	Carcinomi del polmone e delle cavità nasali.
		Carcinomi della prostata e del polmone.

CANCEROGENESI DA AGENTI FISICI



THE ELECTROMAGNETIC SPECTRUM

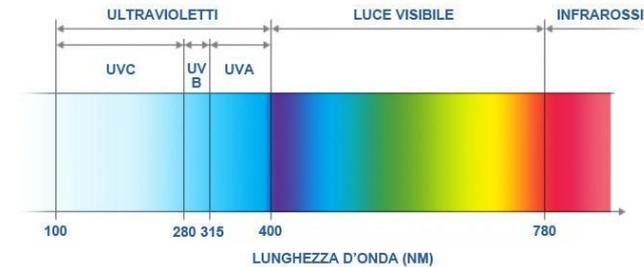
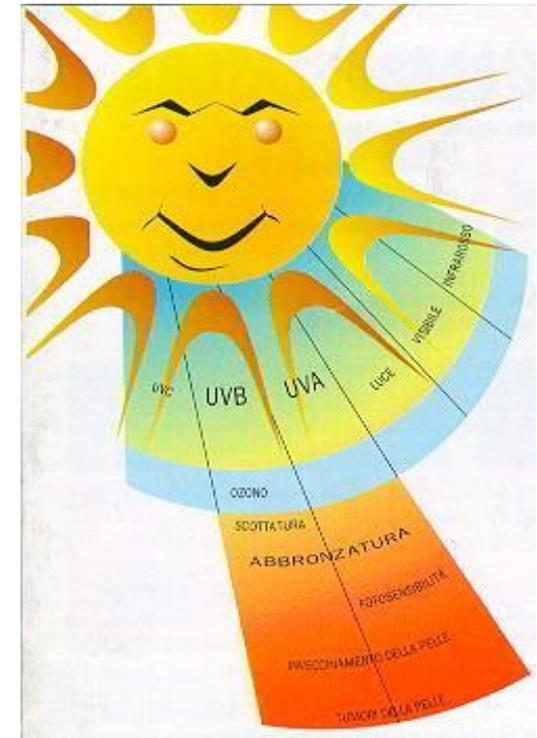
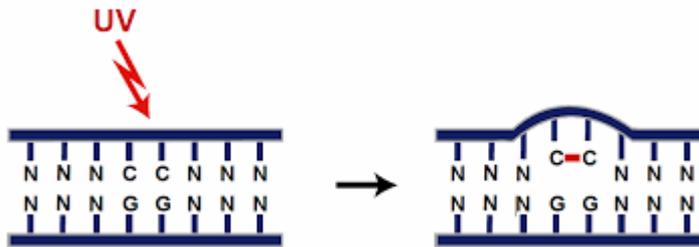


Radiazioni ultraviolette e ionizzanti

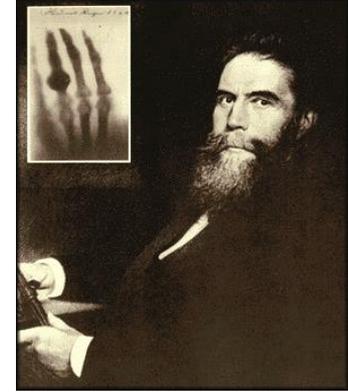
1. Si stima che gli UV causino 600.000 tumori della pelle (basaliomi, epitelomi, melanomi) ogni anno.
2. Radiazioni ionizzanti: leucemie e linfomi, ma anche mammella, polmone, esofago, ovaio.

RADIAZIONI ECCITANTI (ULTRAVIOLETTE)

Il potere cancerogeno delle radiazioni UVB è da attribuire soprattutto alla capacità di indurre la formazione di dimeri di basi pirimidiniche a livello del DNA.

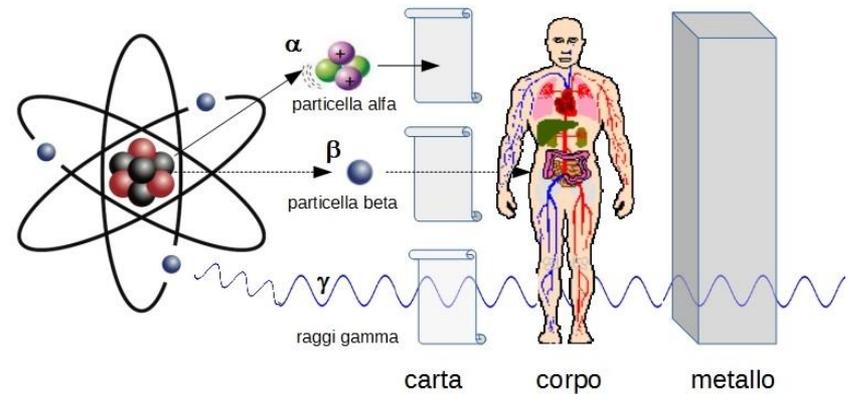
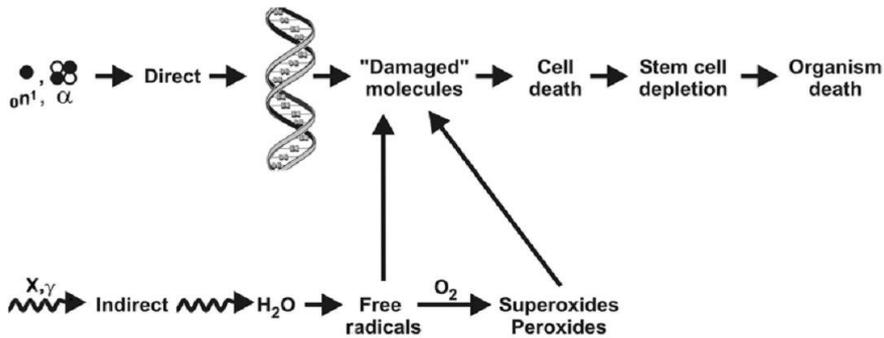


RADIAZIONI IONIZZANTI

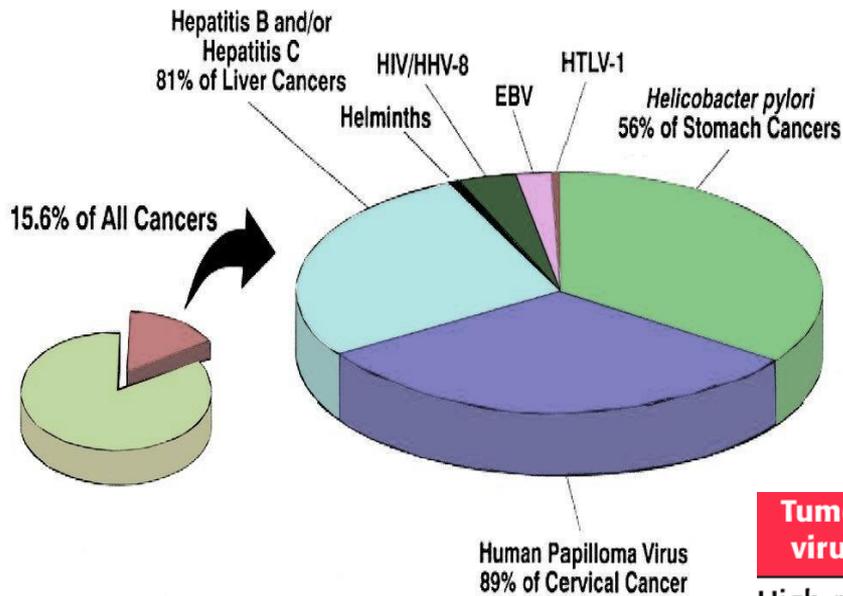


Wilhelm Conrad Röntgen
(1845-1923)

- Effetti più gravi rispetto alle radiazioni eccitanti.
- L'effetto lesivo è certamente a carico del DNA.
- Meno dannose in più somministrazioni che in unica dose
- Rischio professionale (radiologi, fisici), terapeutico e diagnostico.
- Oppure per eventi bellici (bomba atomica).



CANCEROGENESI BIOLOGICA



Tumor virus	Associated cancer(s)	Viral oncogenes or potential oncogenes*
High-risk HPVs	Cervical cancer, anal cancer, penile cancer, vaginal cancer, oropharyngeal cancer	E6, E7
MCV	Merkel cell carcinoma	T antigens
HTLV-1	Adult T-cell lymphoma	Tax
EBV	Burkitt lymphoma, Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma nasopharyngeal cancer, T-cell and NK lymphoma	LMP1
KSHV	Kaposi's sarcoma, primary effusion lymphoma, multicentric Castleman's disease	LANA, vFLIP, vCyclin, vGPCR, vIRF-1, K1
HBV	Hepatocellular carcinoma	HBx
HCV	Hepatocellular carcinoma	Core protein, NS3, NS4B, NS5A

* For KSHV, HBV and HCV, potential viral oncogenes are presented.

Il tumore maligno:

➤ **angiogenesi**

➤ **invasività**

➤ **metastatizzazione**

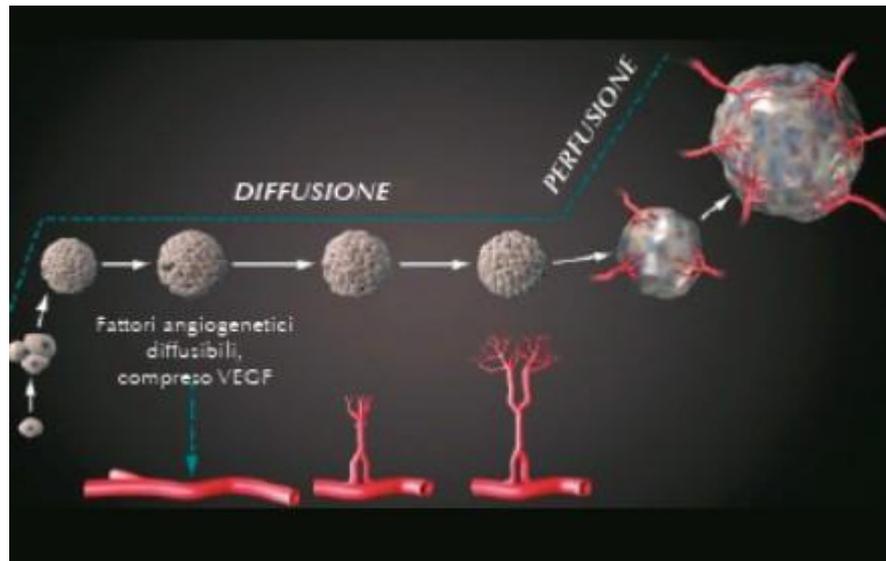
ANGIOGENESI

neovascolarizzazione del tumore

E' la capacità del tumore di stimolare la formazione di nuovi vasi

Funzioni:

- apportare nutrienti e ossigeno
- favorire l'ingresso nel circolo



Cellula mutata

Tumore avascolare inattivo

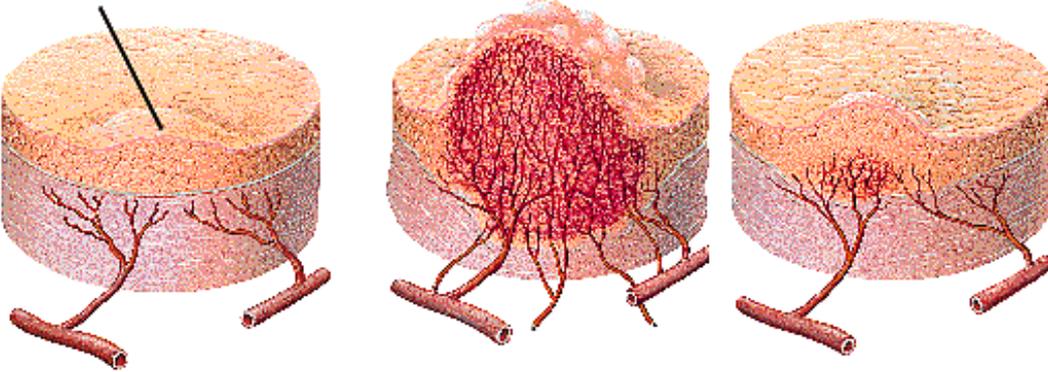
1-2 mm

La secrezione di fattori angiogenetici stimola la proliferazione

Rapida crescita; tumore potenzialmente metastatico

Inibizione dell'angiogenesi come terapia antineoplastica (utilizzo di fattori anti-angiogenici)

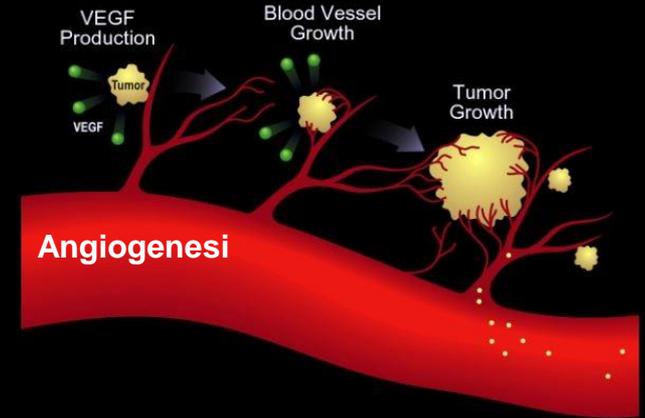
IN SITU TUMOR



Tumor continues to expand, eventually spreading to other organs

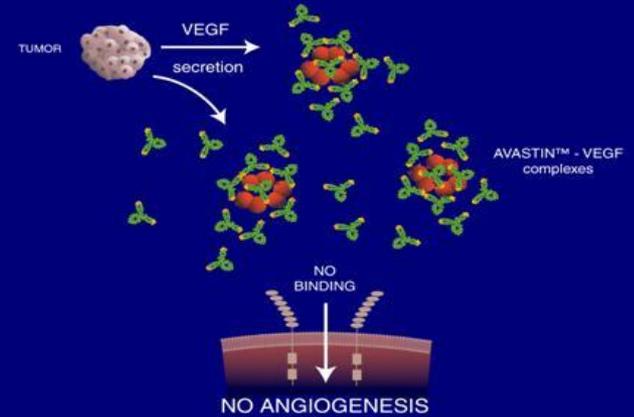
After treatment with antiangiogenic drugs, tumor diminishes in size

VEGF è un fattore di crescita che stimola le cellule endoteliali a dividersi, migrare e formare i vasi sanguigni



Angiogenesi

AVASTIN™ Blocks Angiogenesis



VEGF: vascular endothelial growth factor

Avastin (bevacizumab): anti-VEGF-A

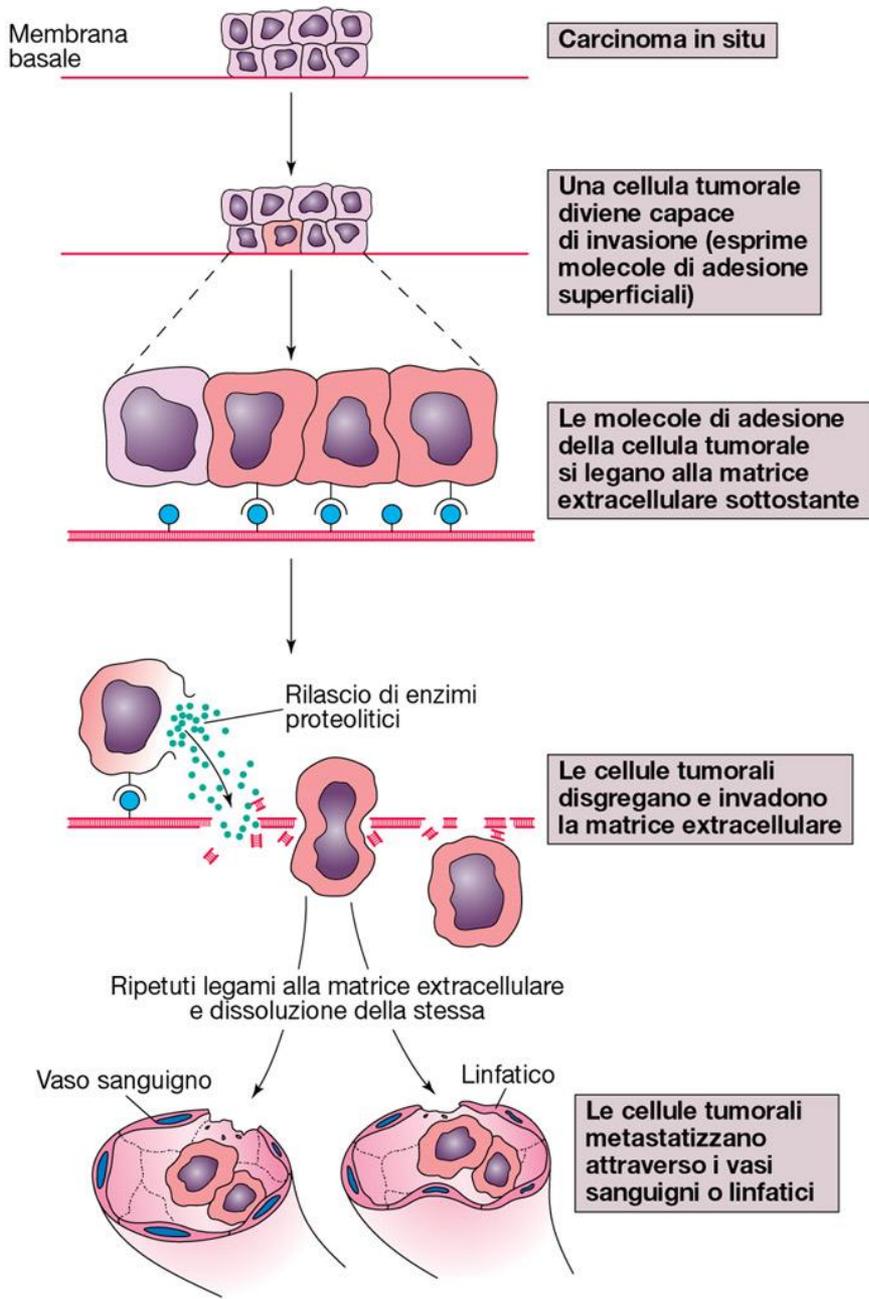
INVASIVITA' LOCALE

- I fase: infiltrazione locale
- II fase: distruzione e sostituzione del tessuto infiltrato
- III fase: organizzazione tissutale della massa infiltrante - fase vascolare

FENOTIPO INVASIVO

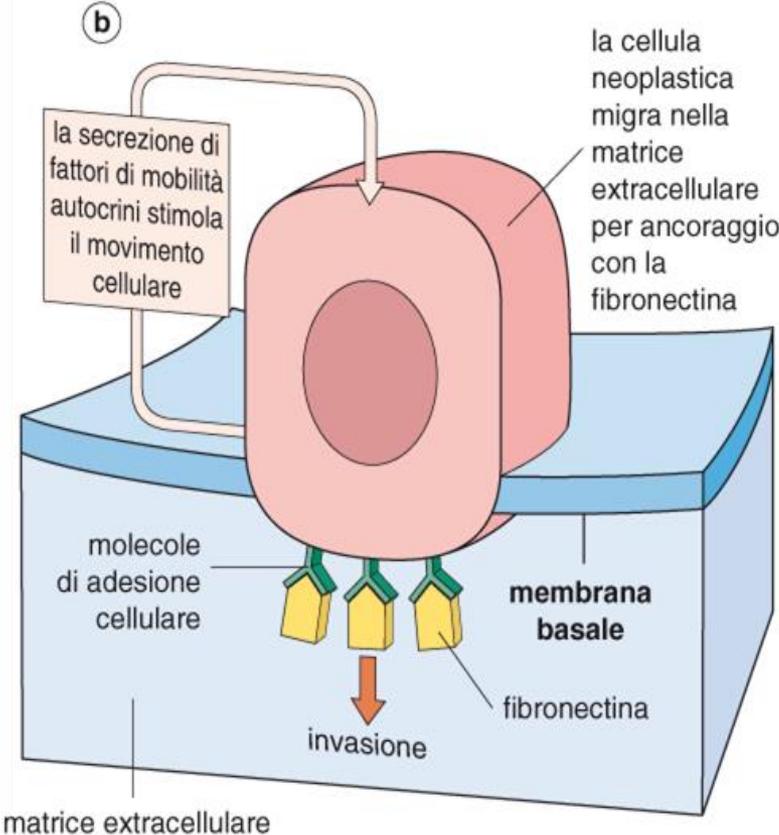
- Modificazione caratteristiche adesive
- Acquisizione motilità-chemiotassi
- Produzione enzimi litici
- Produzione di un proprio stroma e di vasi neoformati

INVASIVITA' E INGRESSO NEI VASI SANGUIGNI E LINFATICI



MIGRAZIONE

La migrazione delle cellule è stimolata da fattori di mobilità autocrini e ancoraggio della cellula a molecole della matrice extracellulare



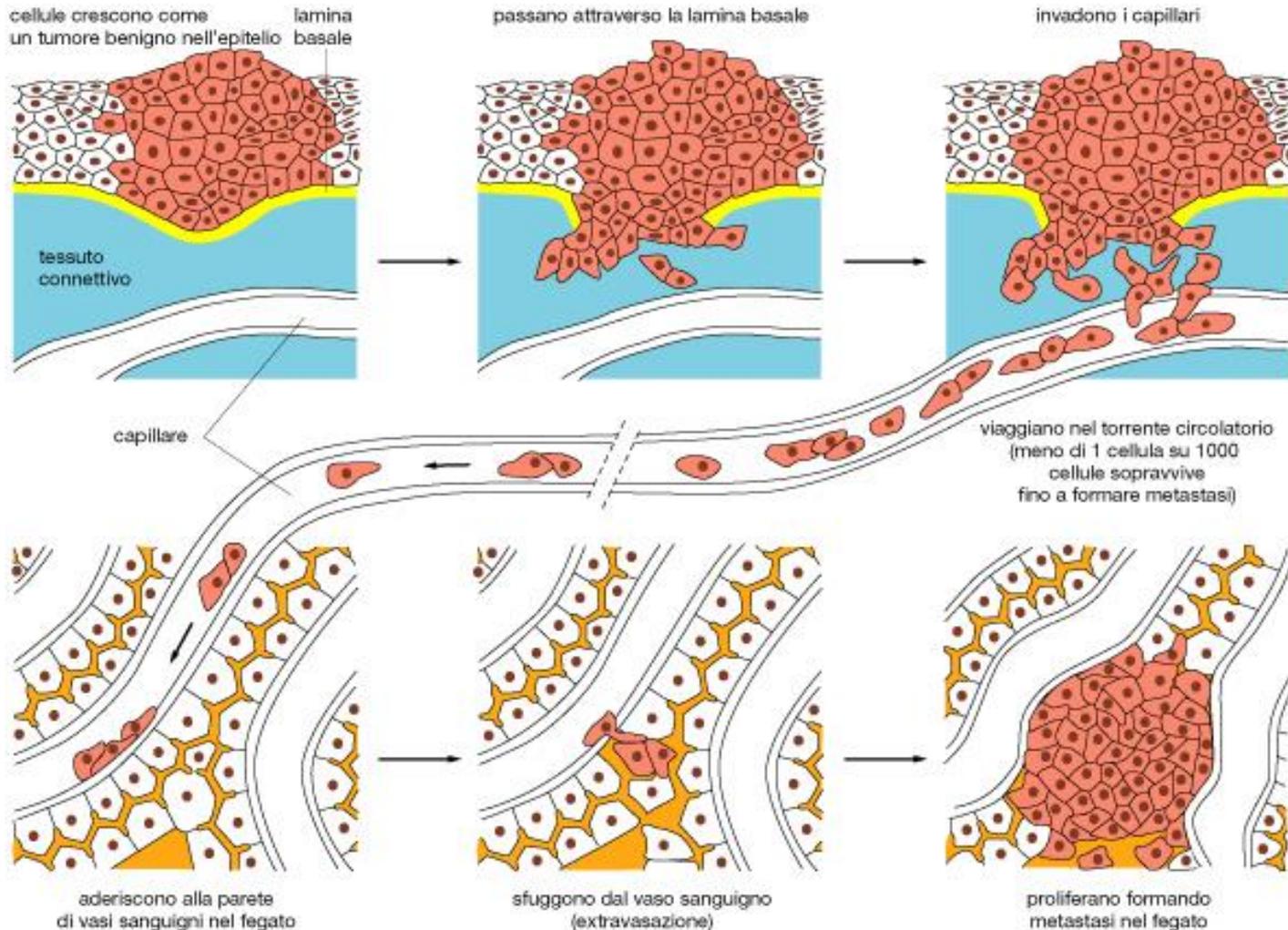
Una cellula metastatica è una cellula neoplastica pronta per:

- **Penetrare nei vasi**
- **Eludere la sorveglianza immunitaria**
- **Uscire dai vasi**
- **Aderire alla parete endoteliale**
- **Arrestarsi negli organi a distanza**

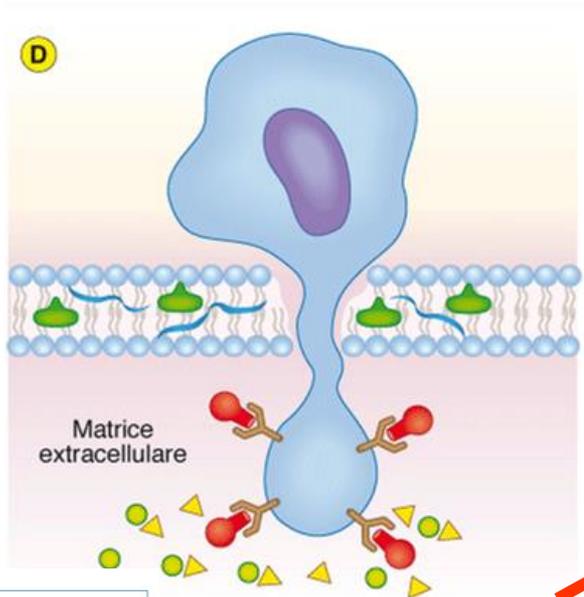
L'instabilità genetica favorisce l'insorgenza di mutazioni. Alcune cellule del tumore primario accumulano mutazioni fino a sviluppare la capacità di dare metastasi.

DEFINIZIONE DI METASTASI

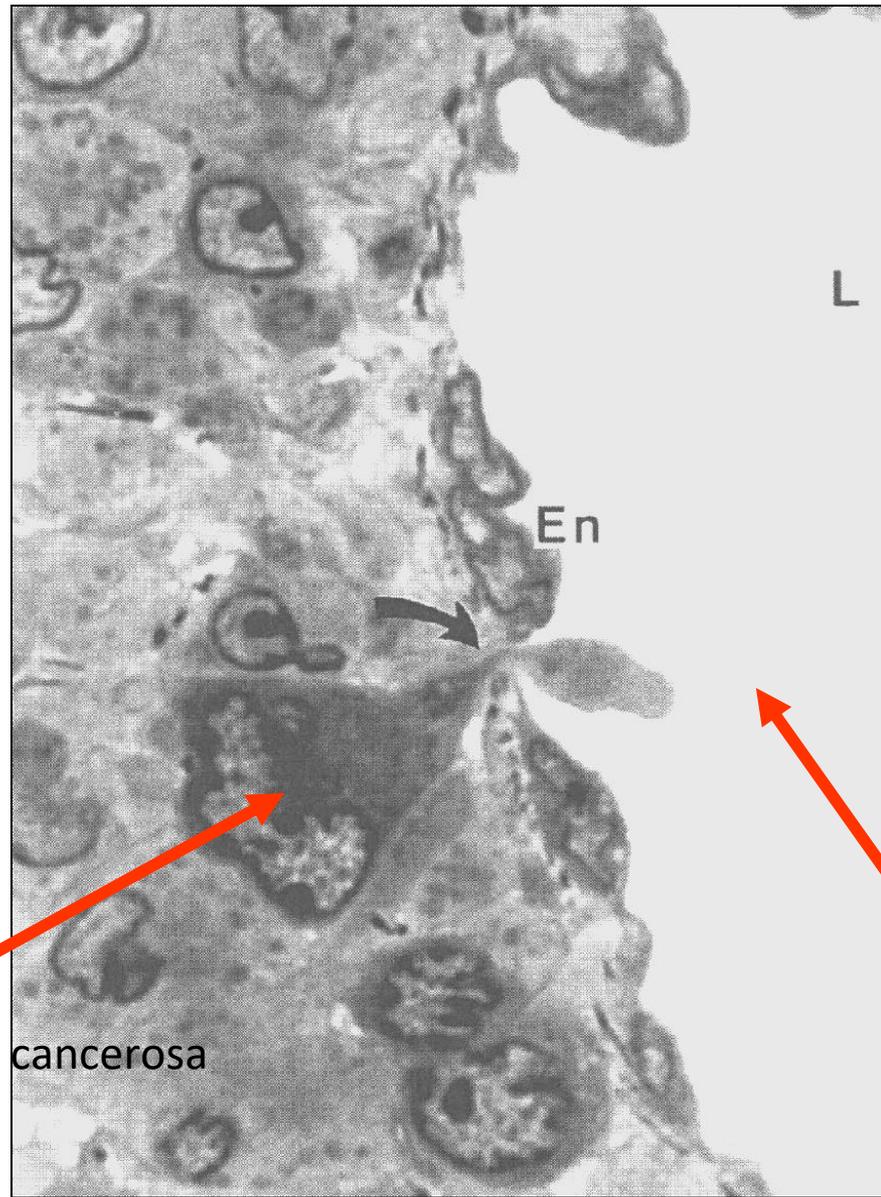
Autotrapianto spontaneo di cellule neoplastiche che, distaccatesi dal tumore primitivo, raggiungono un'altra sede più o meno distante, dando origine a un tumore secondario.



Diapedesi di una cellula di carcinoma mammario: attraversamento dell'endotelio vascolare attraverso le giunzioni cellulari



- Caderina E
- Laminina
- Collagene tipo IV
- Recettore per la laminina (integrine)
- Metalloproteasi, collagenasi...
- Fattori chemiotattici
- Fibronectina
- L'integrina si lega alla sequenza RGD della fibronectina



Cellula cancerosa

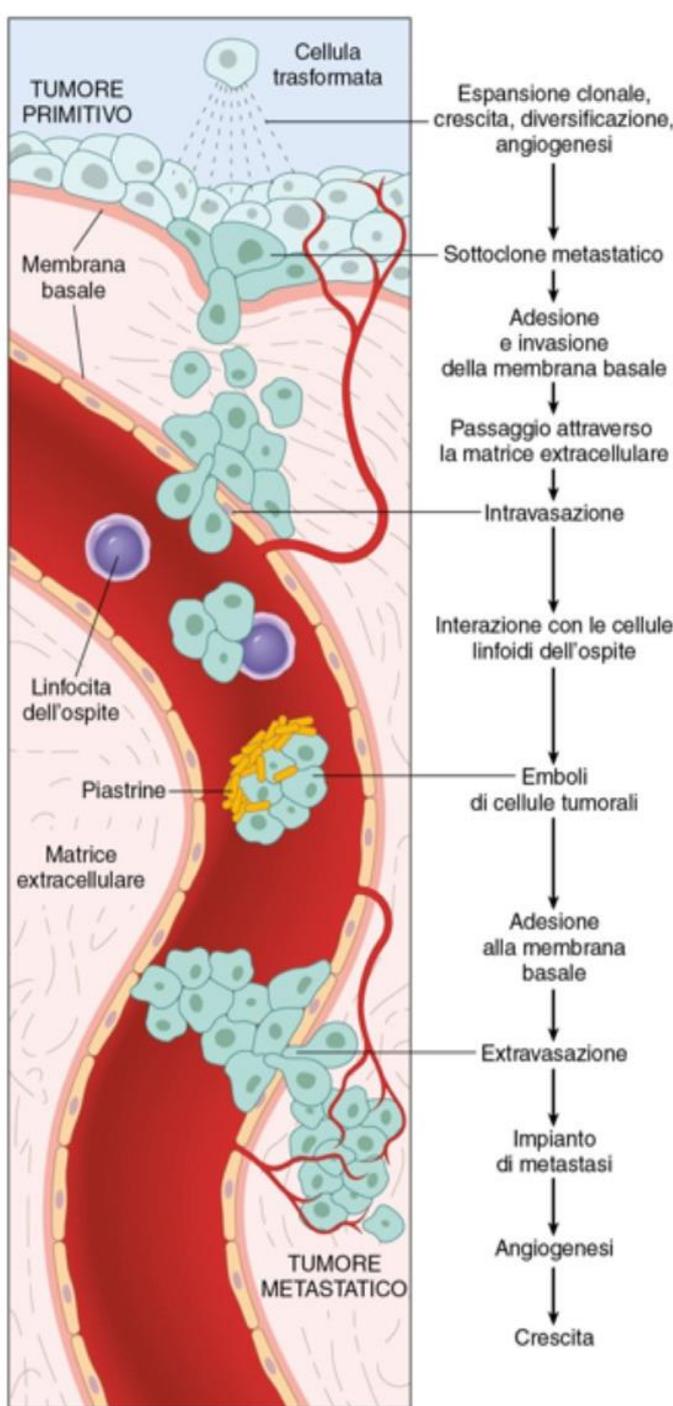
Vaso

La metastatizzazione è un processo inefficiente

In modelli sperimentali, l'iniezione di milioni di cellule cancerose provoca un numero irrisorio di nuovi tumori

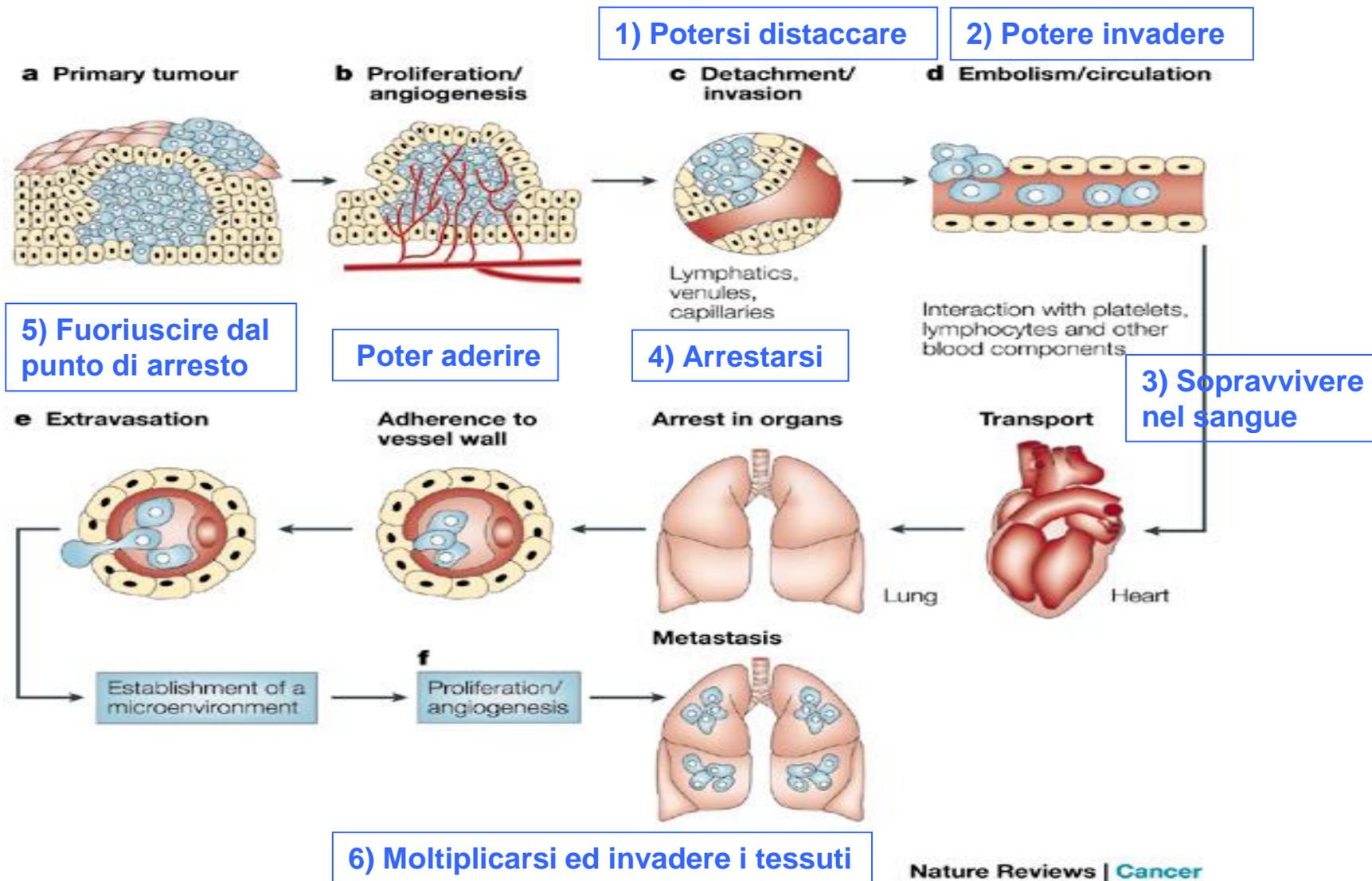
Attecchimento di una cellula metastatica:
0.00001%

Pochissime tra le cellule che si staccano dalla massa riusciranno a raggiungere i tessuti a distanza!



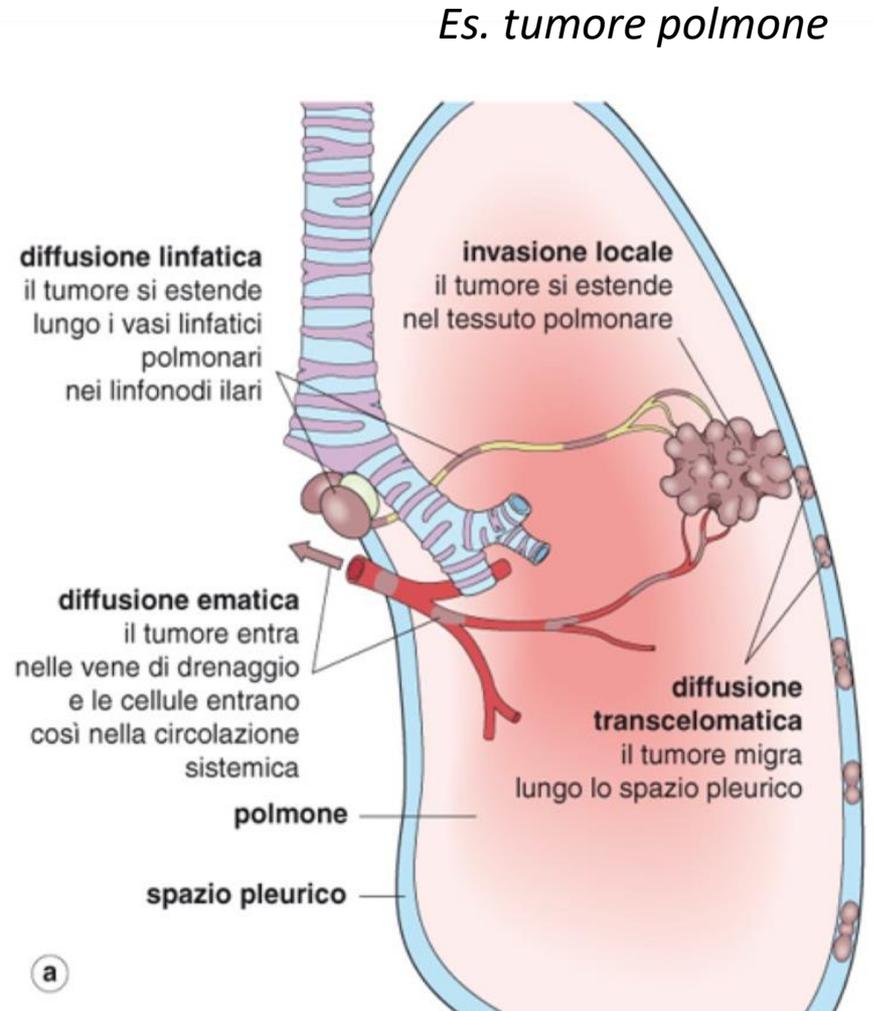
Fenotipo metastatico

- Una cellula tumorale che è in grado di compiere tutte le tappe della metastatizzazione acquisisce il fenotipo metastatico



La vie di metastatizzazione

- Ematica
- Linfatica
- Trans-celomatica
- Per contiguità
- Per caduta
- Canalicolare



Metastasi

Distacco di cellule neoplastiche dalla sede primitiva ed organizzazione di un nuovo tessuto tumorale in sedi più o meno distanti

DISSEMINAZIONE EMATICA

- invasione capillare di singole cellule
- infiltrazione diretta della massa tumorale
- caduta di cellule in lacune vascolari senza endotelio

DISSEMINAZIONE LINFATICA

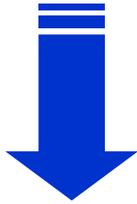
- capillare linfatico afferente → assenza membrana basale
- Linfonodo → istiocitosi dei seni linfatici

DISSEMINAZIONE TRANS-CELOMATICA

- liquido pleurico
- liquido peritoneale → versamento - ascite - sferoidi metastatici

DISSEMINAZIONE PER CONTIGUITA'

Organotropismo delle localizzazioni metastatiche



localizzazione preferenziale delle metastasi in determinati organi

Metastatzizzazione preferenziale

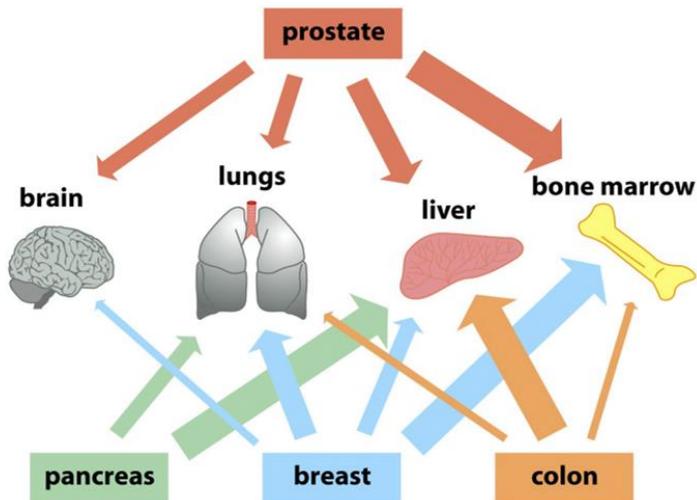
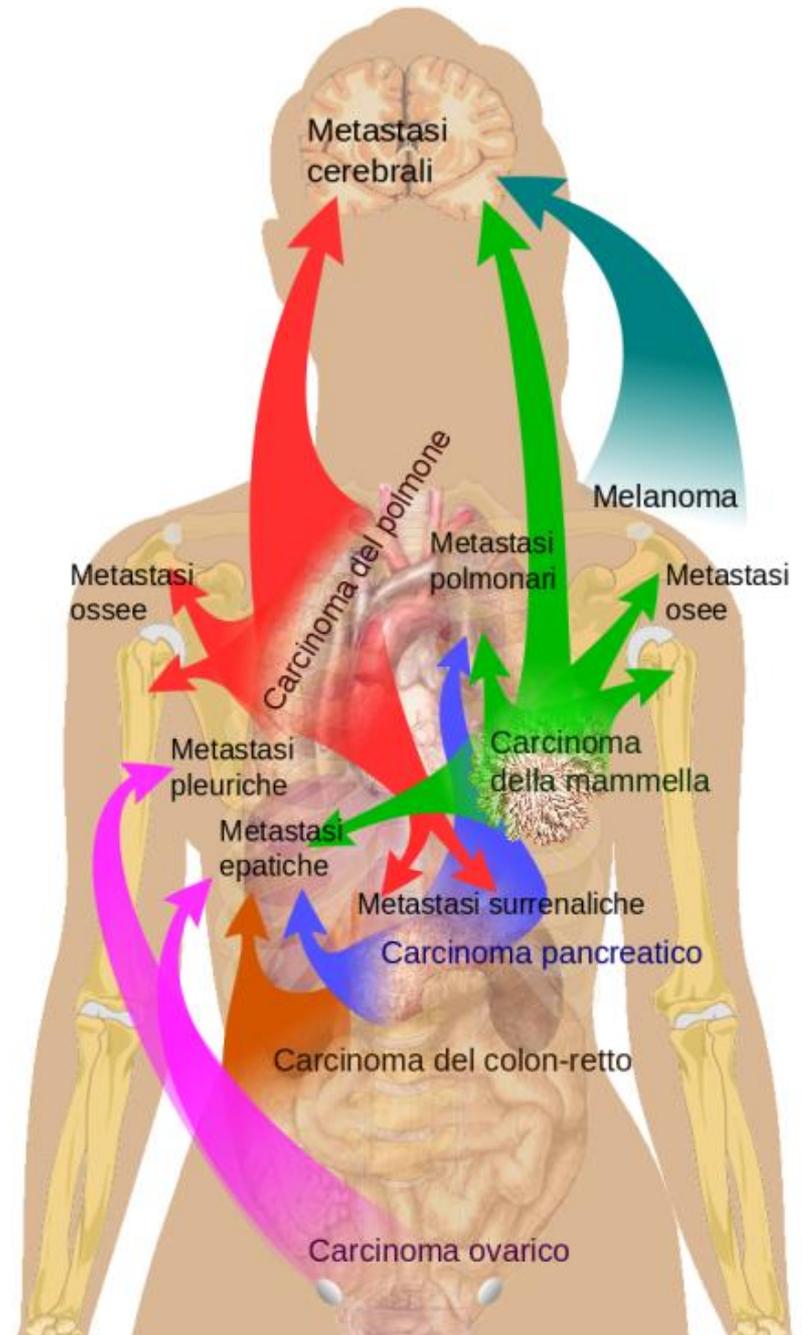


Figure 14-42 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)



I fatti sono...

- 1. Gli organi bersagliati dalle metastasi sono spesso sempre gli stessi**
- 2. I reni, che ricevono il 25% della gittata cardiaca, sono raramente sede di metastasi**
- 3. Il miocardio, con tutto il sangue che riceve..... non è quasi mai sede di metastasi**
- 4. Non sempre le metastasi seguono “regole anatomiche”**

Quindi i tumori hanno “particolari” preferenze d’organo non sempre spiegabili su base anatomica

"When a plant goes to seed, its seeds are carried in all directions; but they can only live and grow if they fall on congenial soil."

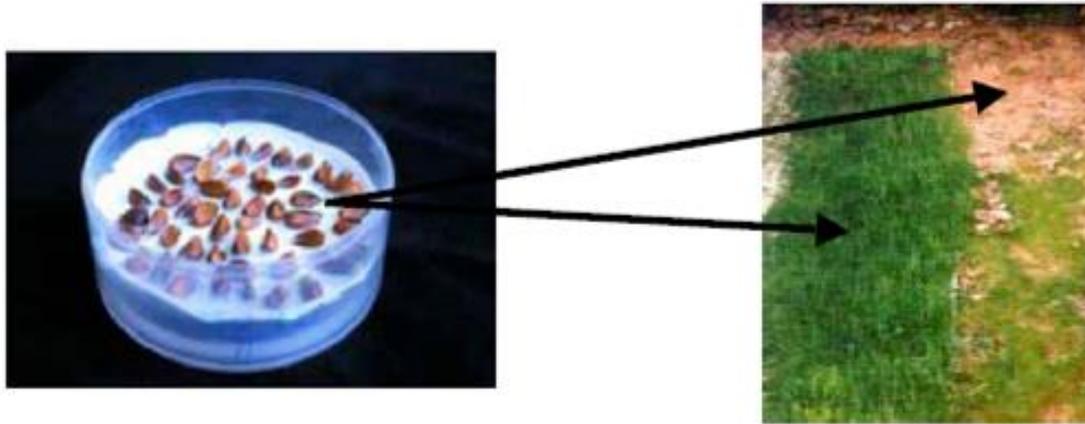
Seed and Soil



I semi vanno in tutte le direzioni, ma cresceranno solo quelli che cadranno dove il terreno gli è congeniale

Teoria postulata nel 1889 dal Dr. Stephen Paget: “seed and soil”

la cellula metastatica (**the seed**) necessita di un appropriato microambiente (**the soil**) per crescere e svilupparsi in un'altra regione corporea diversa da quella di origine.



Le cellule tumorali (**seed**) hanno affinità per alcuni organi (**soil**).
Si formano metastasi solo quando **seed & soil** sono compatibili

se una metastasi crescerà o meno in un tessuto dipende da:

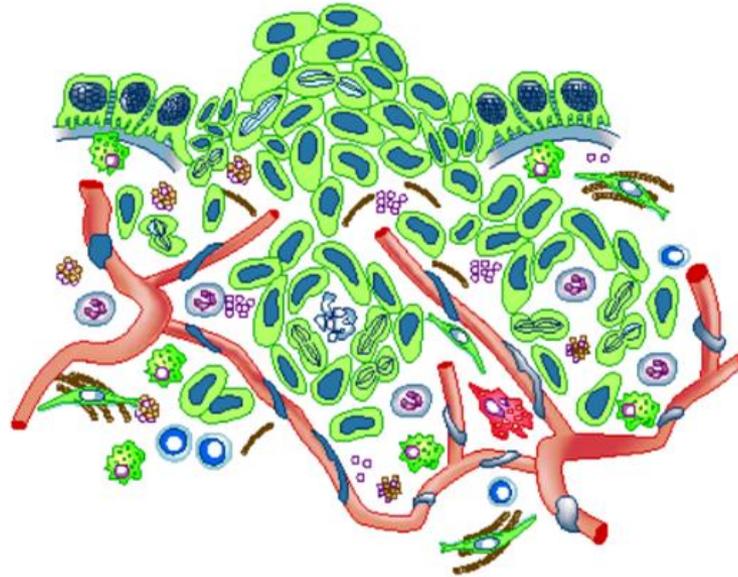
chemochine

citochine

fattori di crescita

recettori

Il microambiente è importante!



Il microambiente tumorale è un protagonista indispensabile del processo neoplastico, poiché favorisce la proliferazione, la sopravvivenza e la migrazione delle cellule tumorali.

Coussens LM and Werb Z Nature 2002

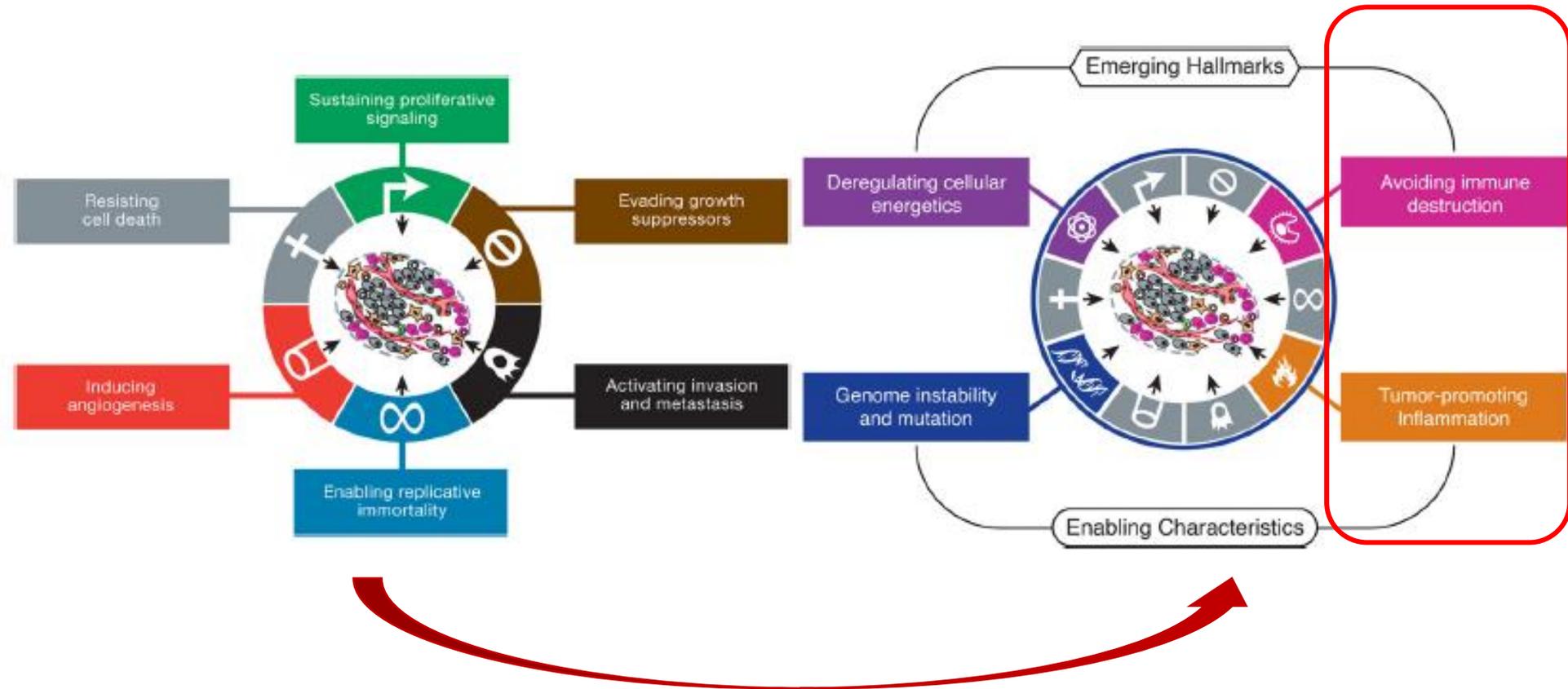
Caratteristiche della cellula neoplastica

- Mutazioni multiple del genotipo
- Resistenza all'apoptosi
- Proliferazione incontrollata
- Perdita di responsività ai segnali inibitori della mitosi
- Alterazione del processo differenziativo
- Capacità di movimento ed invasione nei tessuti circostanti
- Capacità di indurre neo-angiogenesi
- Fenomeno della progressione che modifica nel tempo genotipo e fenotipo neoplastico (mutazioni geniche aggiuntive)

Le proprietà di un tumore

2001

2011



10 anni dopo emergono nuove proprietà...

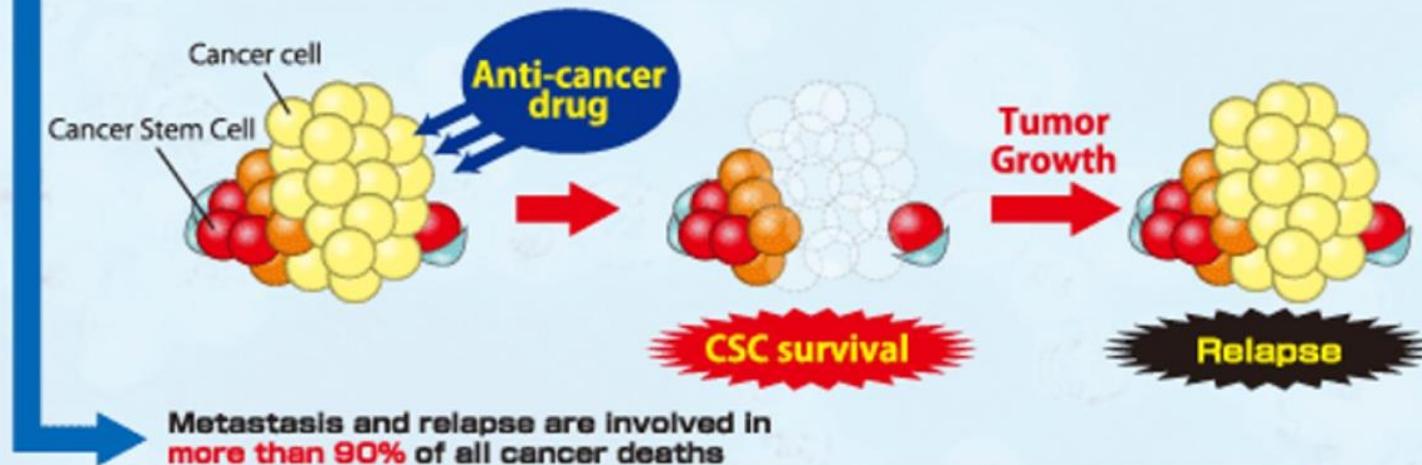
Il tumore maligno:

- **Le cellule staminali tumorali (CSC)**
- **Le cellule tumorali circolanti (CTC)**

Le cellule staminali tumorali (cancer stem cells, CSC)

Cancer Stem Cell [CSC] Characteristics

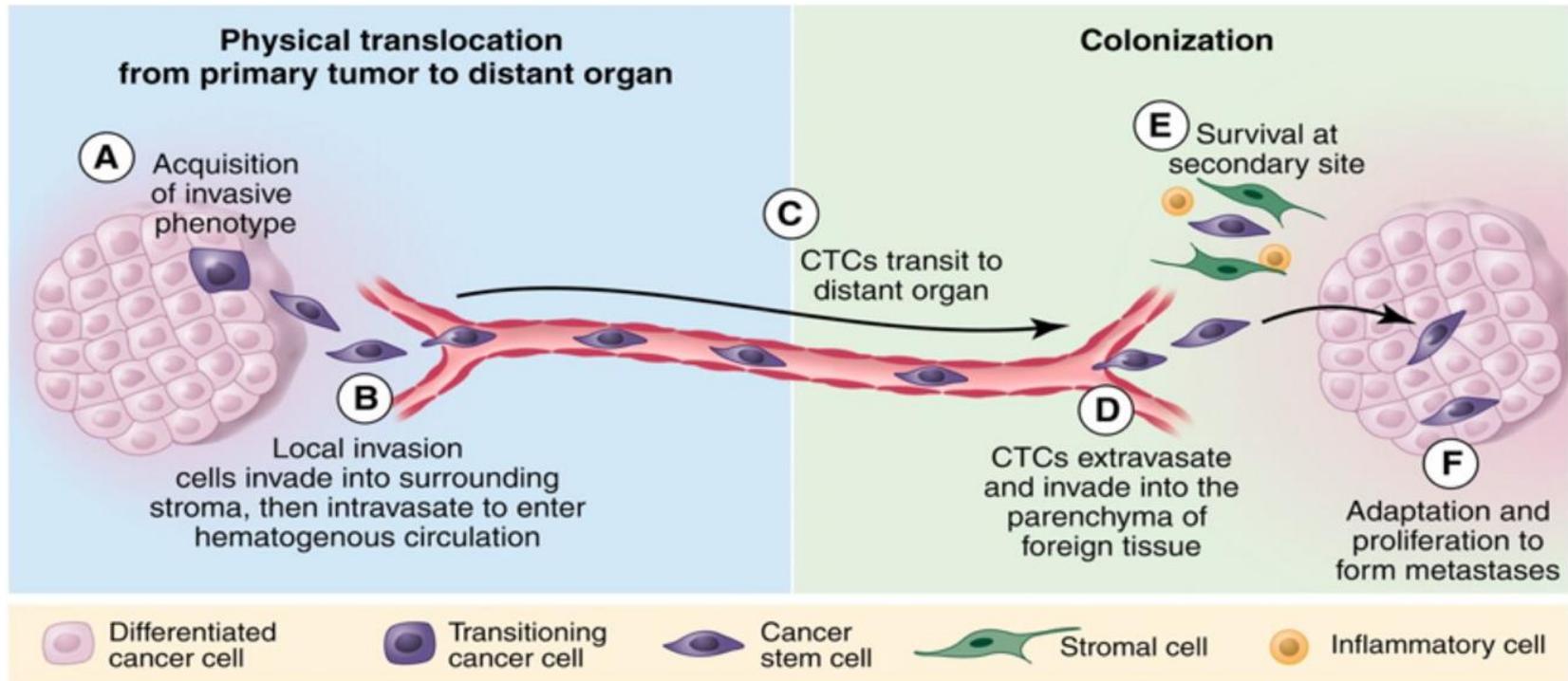
- Minor population in tumor : 0.1 - a few percent
- Self-renewing; infinite proliferative potential.
- Enhanced resistance to drugs, radiation, cell stress.
- Tumorigenic; give rise to other cell types in tumor.
- Associated with **metastasis** and **relapse**.



Metastasis and relapse are involved in **more than 90%** of all cancer deaths

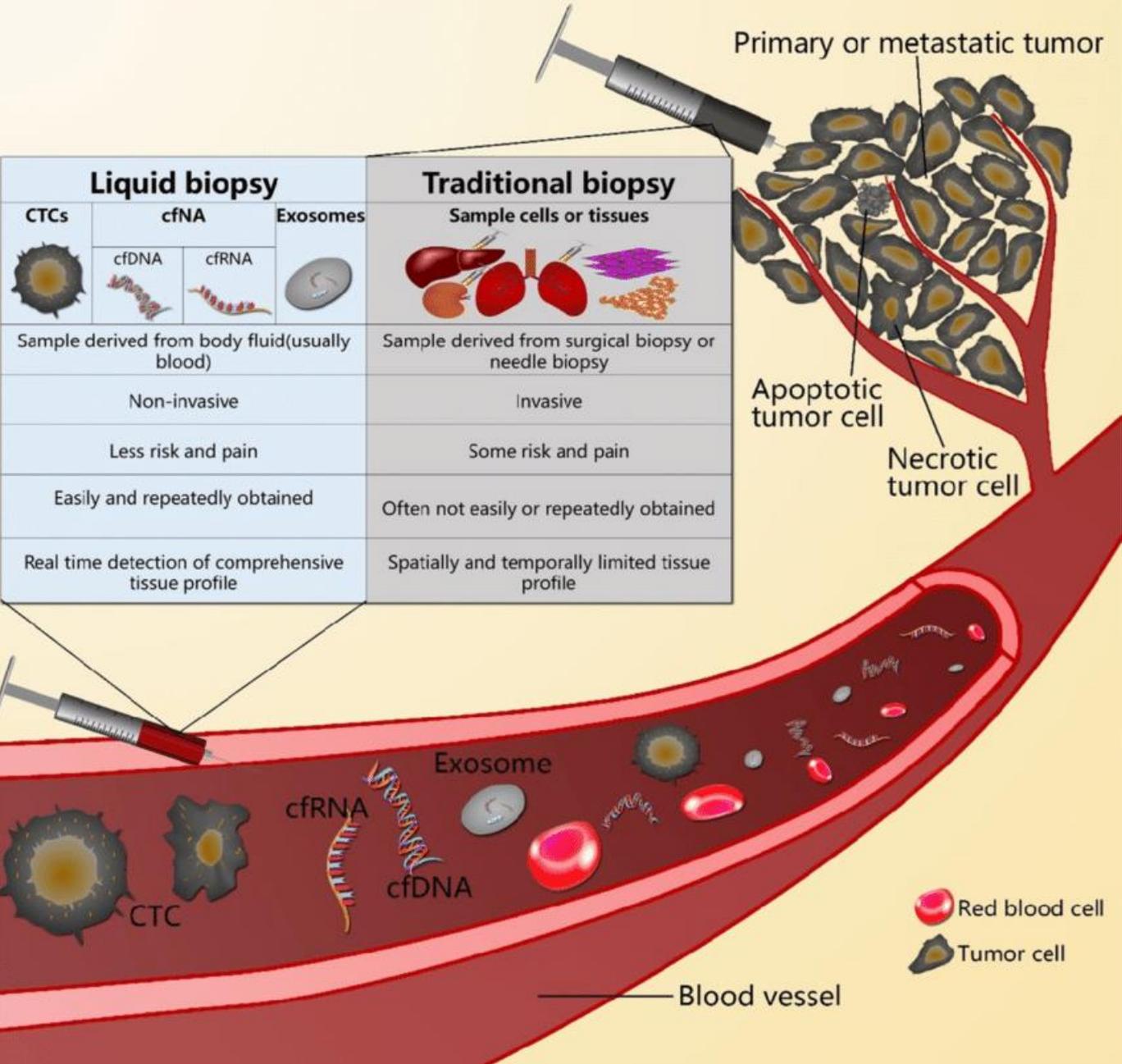
Strategies to eradicate CSCs are an urgent topic in cancer research

Le cellule tumorali circolanti (circulating tumor cells, CTC)



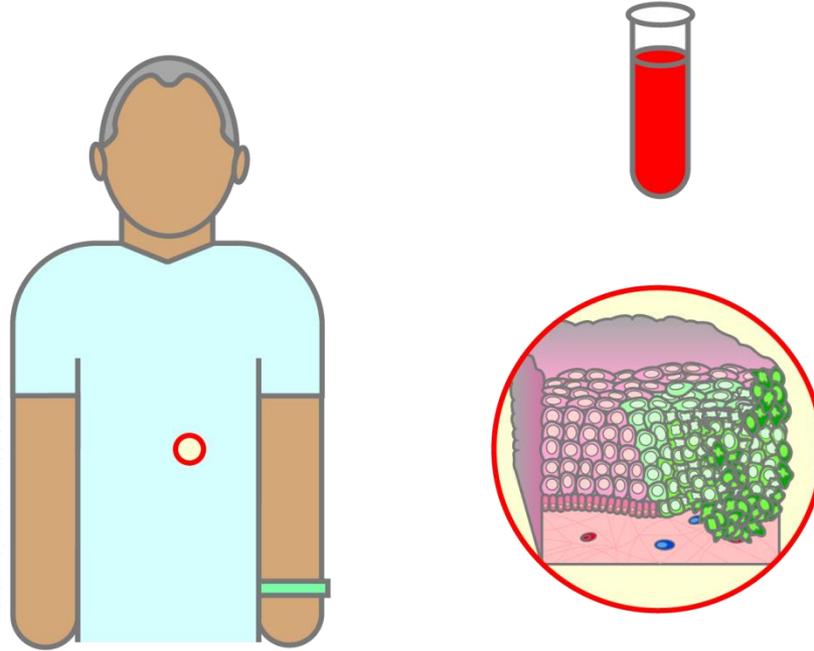
CTC= Circulating Tumor Cells

La biopsia liquida



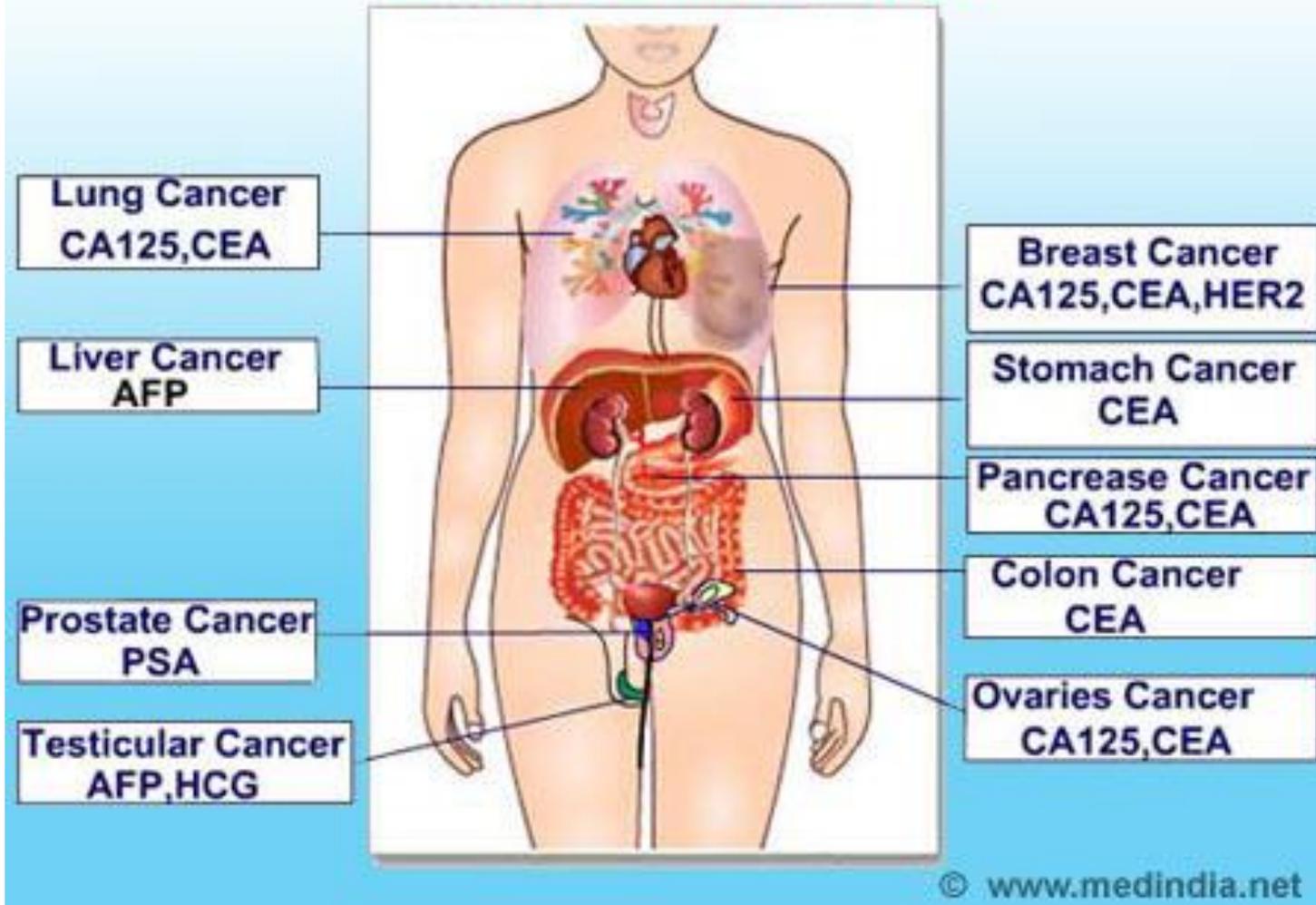
I markers tumorali:

i “classici” indicatori biochimici della presenza di un tumore



La loro principale utilità è nel confermare la diagnosi
Aiutano a valutare la risposta alla terapia
Individuano recidive durante il follow-up

Clinical Tumor Markers



CEA (antigene carcino-embrionale)
AFP (alfa-fetoproteina)

presenti in alta concentrazione nel siero del feto, scompaiono dopo la nascita. Nei pazienti con cancro ricompaiono per riattivazione di alcuni geni, come risultato della trasformazione maligna delle cellule