

Titolo: Approcci alla prevenzione del cancro epiteliale durante il periodo preneoplastico -  
Approaches to Prevention of Epithelial Cancer during the Preneoplastic Period

Codice: RET006

Autore: Sporn M.B.

Data: 1976

Rivista: Cancer Research 36: 2699-2702

Argomento: retinoidi

Accesso libero: si

DOI: PMID: 1277177

URL: [https://aacrjournals.org/cancerres/article/36/7\\_Part\\_2/2699/481389/Approaches-to-Prevention-of-Epithelial-Cancer](https://aacrjournals.org/cancerres/article/36/7_Part_2/2699/481389/Approaches-to-Prevention-of-Epithelial-Cancer)

BLOG: <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2023/01/29/ret006-sporn-1976/>

Parole chiave: retinoidi, differenziazione, epiteli, tumori epiteliali, carcinomi

Tumore: n/a, tumori di origine epiteliale

Traduzione: totale e fedele

**Punti di interesse:** Il tessuto epiteliale è uno dei quattro tipi fondamentali di tessuto animale. È costituito da cellule di forma regolare, che aderiscono le une alle altre. Nei vertebrati questo tessuto costituisce, in particolare, il rivestimento interno ed esterno della maggior parte delle superfici corporee. Ha funzione di rivestimento, secrezione, trasporto, assorbimento.

L'approccio clinico convenzionale per i tumori epiteliali è stato quello di attendere la malattia invasiva e quindi trattare questa malattia con chemioterapia citotossica, chirurgia, radioterapia. Nell'approccio convenzionale alla malattia, il cancro è trattato come se fosse un'entità che potrebbe essere distrutta o rimossa, ignorando l'evidenza che il cancro è un processo diffuso, evolutivo, e sempre in sviluppo.

Quello che viene chiamato "cancro" nelle statistiche di incidenza clinica è il processo nelle sue fasi terminali; a questo punto molti dei controlli fisiologici che consentono una crescita epiteliale ordinata sono andati perduti.

Un approccio alternativo al problema del cancro epiteliale è quello di considerare la malattia come un processo che richiede molti anni per raggiungere la sua fase finale e invasiva nell'uomo. Questo processo patologico ha il potenziale per essere controllato da meccanismi fisiologici o farmacologici durante le sue fasi iniziali, con l'obiettivo di prevenire la malattia allo stadio terminale e invasiva.

Il cancro è un processo patologico che inizia al momento dell'insulto cancerogeno originale, non nel momento in cui a un paziente viene diagnosticata una malattia invasiva. Questo approccio alternativo ci porta a considerare 2 argomenti. (a) Quali proprietà fondamentali e comuni sono note per essere condivise dalle lesioni epiteliali preneoplastiche? (b) Quali possibili meccanismi sono noti per mezzo dei quali la progressione di tali lesioni può essere stabilizzata, arrestata o invertita?

### Proprietà delle lesioni preneoplastiche

a) Le lesioni epiteliali preneoplastiche sono spesso diffuse e multifocali; cioè, un intero organo può avere più focolai o centri di malattia preneoplastica. Questo è stato ora ampiamente documentato per il seno, il polmone, la vescica e il fegato.

b) Una volta iniziata una lesione precoce individuale, non è inevitabile che progredisca verso la malignità; si può solo affermare la probabilità statistica che una popolazione di lesioni preneoplastiche si trasformi in un focolaio di carcinoma invasivo. È ormai chiaro che le lesioni preneoplastiche, una volta iniziate, possono essere arrestate, stabilizzate o addirittura fatte scomparire. In molti tipi di epiteli, affinché si verifichi una malattia carcinomatosa allo stadio terminale, è necessario un periodo prolungato di esposizione ad agenti cancerogeni, e agenti promotori. In assenza di tale esposizione cronica, l'epitelio può riparare l'insulto cancerogeno originale e tornare a uno stato differenziato più normale.

c) Una terza proprietà fondamentale di molte lesioni epiteliali preneoplastiche è che sembrano essere associate a una maggiore attività di sintesi del DNA, sia nello sviluppo originale delle lesioni sia durante la successiva progressione delle lesioni verso uno stato più neoplastico.

La progressione delle lesioni epiteliali preneoplastiche può essere stabilizzata, arrestata o invertita. Ci sono meccanismi attraverso i quali l'organismo si protegge dallo sviluppo di cloni aberranti potenzialmente pericolosi di cellule epiteliali invasive. Ci sono meccanismi a livello cellulare e tissutale. Ci sono anche risposte endocrine e immunologiche che possono sopprimere lo sviluppo del cancro invasivo.

Tutti i meccanismi protettivi innati per la soppressione di lesioni potenzialmente cancerogene, non sono di per sé adeguati per l'eliminazione del problema del cancro epiteliale. Il carico cancerogeno nel nostro ambiente, esterno o interno, è troppo grande. Se vogliamo raggiungere l'obiettivo della prevenzione del cancro invasivo durante il suo periodo preneoplastico, è necessario potenziare i meccanismi protettivi innati con potenziamento esogeno nutrizionale, ormonale, immunologico o farmacologico.

Per il potenziamento dei meccanismi protettivi con potenziamento esogeno nutrizionale si possono utilizzare la vitamina A e dei suoi analoghi sintetici, i retinoidi. Esiste una base scientifica razionale ben definita per considerare i retinoidi come agenti per modificare la preneoplasia. I retinoidi sono essenziali per la normale differenziazione cellulare degli epiteli che rappresentano più della metà del cancro primario totale sia negli uomini che nelle donne. Questi epiteli includono quelli dei bronchi e della trachea, dello stomaco, dell'intestino, dell'utero, dei reni e della vescica, del testicolo, della prostata, dei dotti pancreatici e della pelle. In assenza di retinoidi nella dieta, in questi epiteli non si verifica la normale differenziazione cellulare. I retinoidi sono molecole fondamentali per la stabilizzazione, l'arresto e l'inversione delle lesioni preneoplastiche.

I retinoidi sintetici, come classe di composti, sono molto promettenti per la modulazione della differenziazione epiteliale e del metabolismo del DNA senza causare citotossicità, presumibilmente potenziando i meccanismi fisiologici intrinseci per il controllo della differenziazione cellulare. Sembrerebbe che il ruolo fisiologico dei retinoidi in un epitelio sia quello di sopprimere la sintesi del DNA e la replicazione delle cellule basali, nonché di mantenere una corretta stabile differenziazione.

La preneoplasia non è stata un'area molto popolare per la ricerca. La metodologia è stata difficile e i punti finali e gli indicatori per quantificare i risultati sono stati pochi. Nonostante queste difficoltà,

credo che ci sia una crescente consapevolezza che dobbiamo risolvere il problema della preneoplasia epiteliale se vogliamo controllare il cancro epiteliale invasivo.

Traduzione articolo

### **Riassunto**

**Lo sviluppo del cancro epiteliale è un processo patologico che impiega molti anni per raggiungere il suo stadio finale e invasivo negli esseri umani. Questo processo patologico ha il potenziale per essere controllato con mezzi fisiologici o farmacologici durante i suoi stadi preneoplastici. Vengono discussi i meccanismi mediante i quali la progressione delle lesioni preneoplastiche può essere stabilizzata, arrestata o invertita. Il potenziamento farmacologico di tali meccanismi mediante analoghi sintetici della vitamina A (retinoidi) offre un possibile mezzo per la prevenzione del cancro epiteliale invasivo.**

I tassi di morte per diverse forme comuni di cancro epiteliale sono aumentati o non hanno mostrato alcuna diminuzione durante il periodo di 20 anni dal 1950 al 1970 (47). Questi siti di cancro epiteliale includevano il polmone e il pancreas sia negli uomini che nelle donne, il colon e la vescica negli uomini e il seno e le ovaie nelle donne. Se includiamo i decessi di entrambi i sessi, i 6 siti di cui sopra rappresenteranno da soli la metà del totale dei decessi per cancro che si prevede si verificheranno negli Stati Uniti nel 1975 (47). Dovrebbe essere evidente che queste statistiche ci dicono che alcuni nuovi approcci sono necessari se intendiamo risolvere il problema del cancro epiteliale nell'uomo. L'approccio clinico convenzionale che è stato seguito con la maggior parte dei tumori epiteliali è stato quello di attendere che il paziente avesse una malattia invasiva e quindi trattare questa malattia con chemioterapia citotossica, chirurgia, radioterapia. Nessuna di queste modalità ha avuto singolarmente un successo per il trattamento di tutti i tipi di cancro epiteliale, nonostante alcuni progressi che si sono verificati. Nell'approccio convenzionale alla malattia, il cancro è trattato come se fosse un'entità che potrebbe essere distrutta o rimossa, ignorando l'evidenza che il cancro è un processo diffuso, evolutivo, in continuo sviluppo (18). Quello che viene chiamato "cancro" nelle statistiche di incidenza clinica è il processo nelle sue fasi terminali; a questo punto molti dei controlli fisiologici che consentono una crescita epiteliale ordinata sono andati perduti.

Un approccio alternativo al problema del cancro epiteliale è quello di considerare la malattia come un processo che richiede molti anni per raggiungere la sua fase finale e invasiva nell'uomo. Questo processo patologico ha il potenziale per essere controllato da meccanismi fisiologici o farmacologici durante le sue fasi iniziali, con l'obiettivo di prevenire la malattia allo stadio terminale, invasiva e terminale. Questo approccio alternativo richiede di considerare che il cancro è un processo patologico che inizia al momento dell'insulto cancerogeno originale, non nel momento in cui a un paziente viene diagnosticata una malattia invasiva. Questo approccio alternativo ci porta a considerare 2 argomenti. (a) Quali proprietà fondamentali e comuni sono note per essere condivise dalle lesioni epiteliali preneoplastiche? (b) Quali possibili meccanismi sono noti per mezzo dei quali la progressione di tali lesioni può essere stabilizzata, arrestata o invertita? L'argomento centrale di questo articolo riguarderà una discussione dei 2 argomenti di cui sopra. Nel considerare le proprietà comuni delle lesioni preneoplastiche degli epitelii provenienti da diverse sedi d'organo, possiamo iniziare con la proposizione assiomatica che queste lesioni non presentano tutte stati alterati di differenziazione epiteliale; questo infatti è il criterio con cui vengono riconosciuti come tali. Oltre a questa ovvia affermazione, studi sperimentali e clinici hanno chiarito molte altre importanti proprietà delle lesioni preneoplastiche che non sono così evidenti. Innanzitutto, le lesioni epiteliali preneoplastiche sono spesso diffuse e multifocali; cioè, un intero organo può avere più focolai o centri di malattia preneoplastica. Questo è stato ora ampiamente documentato per il seno, il polmone, la vescica e il fegato. Il problema del carcinoma mammario

primario bilaterale è stato a lungo riconosciuto come un'importante entità clinica (38, 40). Studi più recenti hanno ulteriormente confermato la misura in cui la malattia istologica diffusa può verificarsi in entrambi i seni (21, 50); un singolo seno può avere fino a 100 lesioni preneoplastiche discrete (50). Allo stesso modo, sono stati descritti più carcinomi primari del polmone (17, 31) e sia gli studi autoptici che quelli broncoscopici hanno confermato la misura in cui può verificarsi una malattia preneoplastica diffusa dell'epitelio tracheobronchiale (1, 5, 42). Lo studio istologico delle vesciche asportate per carcinoma ha dimostrato che la malattia preneoplastica è spesso diffusa in tutto l'epitelio vescicale (28, 33, 45). È noto da tempo che il fegato degli animali sperimentali alimentati con cancerogeni chimici mostra una risposta preneoplastica diffusa e che epatomi primari discreti multipli sono un risultato frequente di tale trattamento (15).

Una seconda proprietà importante delle lesioni epiteliali preneoplastiche è la natura statistica o probabilistica della loro progressione verso la malignità. In altre parole, una volta iniziata una lesione precoce individuale, non è inevitabile che progredisca verso la malignità; si può solo affermare la probabilità statistica che una popolazione di lesioni preneoplastiche si trasformi in un focolaio di carcinoma invasivo (3, 14, 15). Sebbene questo fenomeno possa essere intuitivamente evidente al citopatologo praticante, che vede molti più campioni epiteliali con minima anomalia istologica rispetto ai campioni con grave anomalia istologica, non è sempre stato riconosciuto. Con lo sviluppo di modelli per l'induzione del cancro epiteliale nell'animale sperimentale, è ora possibile analizzare le basi biologiche di questo fenomeno. È ormai chiaro che le lesioni preneoplastiche, una volta iniziate, possono essere arrestate, stabilizzate o addirittura fatte scomparire. In molti tipi di epiteli, affinché si verifichi una malattia carcinomatosa allo stadio terminale, sembrerebbe necessario un periodo prolungato di esposizione ad agenti cancerogeni, cocarcinogeni o agenti promotori. In assenza di tale esposizione cronica, l'epitelio può riparare l'insulto cancerogeno originale e tornare a uno stato differenziato più normale. Ad esempio, può verificarsi una ri-differenziazione delle cellule in un nodulo iperplastico del fegato per produrre cellule che assomigliano a normali cellule epatiche (15). Ancora un altro esempio di questo fenomeno nell'uomo è la riparazione del danno preneoplastico nell'epitelio tracheobronchiale che si è verificato dopo la cessazione del fumo (2).

Una terza proprietà fondamentale di molte lesioni epiteliali preneoplastiche è che sembrano essere associate a una maggiore attività di sintesi del DNA, sia nello sviluppo originale delle lesioni (20) sia durante la successiva progressione delle lesioni verso uno stato più neoplastico (4, 16, 22, 39, 49). Questa potenziata attività di sintesi del DNA può semplicemente riflettersi in quella che viene vista come iperplasia delle cellule basali, oppure può essere misurata in modo più sofisticato mediante la valutazione di un elevato indice mitotico su un elevato indice di marcatura della timidina. Sebbene le correlazioni non siano perfette, in molti casi esiste una buona corrispondenza tra la gravità di una lesione preneoplastica o neoplastica e l'intensità e l'estensione della sintesi del DNA all'interno della lesione (4, 22, 39). Inoltre, sembra che un ruolo importante dei cocarcinogeni o degli agenti promotori, che causano la progressione delle lesioni preneoplastiche, sia quello di migliorare la sintesi del DNA. Questo sembra essere ben stabilito per l'olio di croton (e i suoi costituenti attivi, gli esteri del forbolo) nella carcinogenesi cutanea (10, 24); recenti studi sul ruolo dell'amianto nella carcinogenesi respiratoria suggeriscono un simile potenziamento della sintesi del DNA (19). Se ci sia una connessione meccanicistica funzionale tra l'aumentata attività di sintesi del DNA in una lesione preneoplastica e lo stato alterato di differenziazione in quella particolare lesione rimane questione di congetture.

Vorrei ora passare al secondo argomento della nostra discussione, ovvero la considerazione dei possibili meccanismi mediante i quali la progressione delle lesioni epiteliali preneoplastiche può essere stabilizzata, arrestata o invertita. Abbiamo già detto che la progressione delle lesioni verso uno stato più maligno è un processo statistico e che la progressione non è inevitabile.

Questo di per sé suggerisce ci devono essere dei meccanismi attraverso i quali l'organismo si protegge dallo sviluppo di cloni aberranti potenzialmente pericolosi di cellule epiteliali invasive. In un'importante revisione recente, Cairns (11) ha discusso 3 di questi possibili meccanismi epiteliali: (a) ridurre al minimo il numero di cellule staminali "immortali" nello strato basale dell'epitelio, riducendo così al minimo la possibilità di accumulo di mutazioni pericolose; (b) segregazione dei filamenti di DNA in replicazione, in modo che le cellule figlie "immortali" ricevano molecole di DNA che hanno il filamento di DNA parentale più vecchio delle due catene di DNA parentali, mentre le cellule figlie "mortalì" ricevano molecole di DNA che hanno il filamento parentale più giovane. Per mezzo di questo meccanismo si riduce l'accumulo permanente di mutazioni pericolose, poiché i filamenti di DNA difettosi vengono ceduti a cellule che verranno scartate dall'epitelio; e (c) limitare le cellule staminali a territori limitati, in modo che non possano competere tra loro. Tale meccanismo isola le cellule staminali potenzialmente pericolose e assicura che la loro progenie difettosa venga scartata dall'epitelio, piuttosto che consentire loro di formare cloni in espansione di cellule in replicazione.

Ci sono altri meccanismi protettivi innati noti per esistere, come le risposte endocrine e immunologiche che possono sopprimere lo sviluppo del cancro invasivo. La soppressione del cancro al seno nell'animale sperimentale mediante la gravidanza è stata descritta molti anni fa (25) e le influenze endocrine che sopprimono lo sviluppo del cancro al seno umano sono ben consolidate (26, 32). L'importante mole del sistema immunitario come meccanismo protettivo innato contro la cancerogenesi è stata discussa a lungo da altri (29, 34) e non verrà qui considerata.

Tutti i meccanismi protettivi innati per la soppressione di lesioni potenzialmente cancerogene, non sono di per sé adeguati per l'eliminazione del problema del cancro epiteliale negli esseri umani. Il carico cancerogeno nel nostro ambiente esterno o ambiente interno è troppo grande e, se vogliamo raggiungere l'obiettivo della prevenzione del cancro invasivo durante il suo periodo preneoplastico, alcuni tipi di potenziamento esogeno nutrizionale, ormonale, immunologico o farmacologico dei meccanismi protettivi innati saranno richiesti.

Nel resto di questo articolo discuterò un possibile approccio al problema del potenziamento dei meccanismi protettivi. Questo approccio prevede l'uso della vitamina A e dei suoi analoghi sintetici (che, presi insieme, chiameremo retinoidi) per la modulazione delle lesioni epiteliali preneoplastiche. Questo argomento è stato rivisto di recente (48) e verrà fornito solo un breve riassunto. Vorrei sottolineare che questa non è una moda alimentare. Esiste una base razionale definita per considerare i retinoidi come agenti per modificare la preneoplasia, poiché i retinoidi sono essenziali per la normale differenziazione cellulare degli epitelii che rappresentano più della metà del cancro primario totale sia negli uomini che nelle donne. Questi epitelii includono quelli dei bronchi e della trachea, dello stomaco, dell'intestino, dell'utero, dei reni e della vescica, del testicolo, della prostata, dei dotti pancreatici e della pelle. In assenza di retinoidi nella dieta, in questi epitelii non si verifica la normale differenziazione cellulare. In molti modi, la modalità di azione dei retinoidi assomiglia a quella degli steroidi androgeni o estrogeni che agiscono su specifici siti bersaglio prostatici o uterini.

Molti anni fa, Wolbach e Howe (51) notarono che c'era un aumento dell'attività mitotica in alcuni epitelii di animali carenti di vitamina A, e suggerirono che le lesioni epiteliali metaplastiche de-differenziate da carenza di vitamina A avevano caratteristiche in comune con quelle di lesioni neoplastiche. Attualmente è noto che la sintesi del DNA in condizioni normali in alcuni epitelii, come quelli della trachea o della vescica, che dipendono dai retinoidi per il mantenimento della normale differenziazione, è molto scarsa. In condizioni normali, le cellule basali di questi epitelii sono minimamente marcate dalla timidina; i tempi del ciclo cellulare sono stati stimati fino a 2 settimane per l'epitelio tracheale e fino a 6 settimane per l'epitelio vescicale (6). Tuttavia, questi epitelii non sono carenti nella loro capacità di sintetizzare il DNA e subire la divisione cellulare, in quanto sono in grado di rigenerarsi e ripararsi rapidamente dopo il danno necrotizzante da parte di agenti chimici

(13, 27). Inoltre, dopo la somministrazione di agenti cancerogeni, in questi epitelii si verificano un'aumentata sintesi del DNA e iperplasia (13, 46). Per quanto riguarda il ruolo dei retinoidi in questi epitelii, studi quantitativi hanno mostrato un immenso aumento dell'attività di sintesi del DNA e dell'indice mitotico nell'epitelio tracheale durante la carenza di vitamina A (23). Sembrerebbe quindi che un ruolo fisiologico dei retinoidi in un epitelio come quello della trachea sia quello di sopprimere la sintesi del DNA e la replicazione delle cellule basali, nonché di mantenere una corretta differenziazione. Non è attualmente noto se i retinoidi abbiano un ruolo nel controllo dell'attività di sintesi del DNA in altri epitelii, come l'epitelio intestinale, che non hanno alti tassi di sintesi del DNA e ricambio cellulare.

Sembra quindi abbastanza chiaro un razionale per l'uso dei retinoidi come possibili agenti per la stabilizzazione, l'arresto e l'inversione delle lesioni preneoplastiche. Se questo si rivelerà o meno un approccio pratico al problema negli esseri umani non è ancora noto. È già chiaro che in opportune condizioni sperimentali, in particolare se si evitano livelli tossici, i retinoidi sono in grado di prevenire lo sviluppo del cancro epiteliale durante il suo periodo preneoplastico negli animali da esperimento nei seguenti siti bersaglio: pelle (7), trachea e bronchi (37, 41) e seno (35). Inoltre, studi eseguiti su colture di organi di prostata di topo (12, 30) e di trachea di ratto (B. P. Lane, comunicazione personale) hanno mostrato l'importante risultato che le lesioni epiteliali iperplastiche e anaplastiche indotte da cancerogeni chimici possono essere invertite mediante l'aggiunta di retinoidi alle colture, anche dopo che le lesioni si sono formate. Oltre alla riparazione morfologica dell'epitelio iperplastico o anaplastico, i retinoidi sopprimono l'aumentata attività di sintesi del DNA che è caratteristica di queste lesioni preneoplastiche della prostata sulla trachea.

L'utilità pratica dei retinoidi naturali per la prevenzione del cancro è limitata dalla loro inadeguata distribuzione tissutale o dalla loro intrinseca tossicità ad alti dosaggi (48). A causa di queste inadeguatezze dei retinoidi naturali, c'è attualmente un grande interesse nella preparazione di retinoidi sintetici che si spera abbiano proprietà farmacologiche più desiderabili. Molti di questi retinoidi aromatici sintetici si sono già dimostrati agenti utili per la prevenzione di papillomi e carcinomi cutanei nei topi (8, 9) e l'acido 13-cis-retinoico (un analogo sintetico che è nettamente meno tossico del suo congenere naturale, tutto -trans-retinoico) è stato utilizzato con successo per inibire lo sviluppo del carcinoma respiratorio nei criceti (37). Non è noto se qualcuno dei retinoidi sintetici attualmente conosciuti possa essere utile per la prevenzione del cancro negli esseri umani. Come classe di composti, sono molto promettenti per la modulazione della differenziazione epiteliale e del metabolismo del DNA senza causare citotossicità, presumibilmente potenziando i meccanismi fisiologici intrinseci per il controllo della differenziazione cellulare. La recente scoperta di specifiche proteine del recettore cellulare che legano sia i retinoidi naturali che quelli sintetici (36, 43, 44) aggiunge ulteriori prove a suggerire che gli effetti della soppressione di retinoidi nella preneoplasia sono il risultato di un potenziamento dei meccanismi fisiologici interni.

In sintesi, abbiamo discusso alcune delle proprietà fondamentali delle lesioni epiteliali preneoplastiche che suggeriscono che potrebbero esserci modi alternativi per affrontare l'intero problema del cancro epiteliale nell'uomo, oltre a distruggere le cellule tumorali invasive con agenti citotossici, radiazioni o chirurgia. Alla base di questo approccio c'è il concetto che dobbiamo iniziare a pensare al cancro come a un processo patologico che negli esseri umani inizia molti anni prima che registriamo il "cancro" in quanto tale nelle nostre statistiche sulla prevalenza della malattia. Quindi, c'è un'eccellente probabilità che si trovino lesioni preneoplastiche significative in un numero enorme della nostra popolazione che attualmente non consideriamo avere il cancro. Fino a quando non supereremo questo problema semantico fondamentale e non inizieremo a renderci conto che il momento giusto per controllare la malattia è mentre è "preneoplastica" prima che venga diagnosticata come "cancro invasivo" e quindi spesso suscettibile di uccidere il suo ospite entro meno di 5 anni, dovremo dipendere dai trattamenti piuttosto insoddisfacenti della chemioterapia citotossica, della radioterapia e della sintesi.

Questa conferenza ha presentato una sintesi eccezionale delle nostre attuali conoscenze sulla preneoplasia negli epitelii. Dovrebbe essere evidente che la nostra comprensione dell'intero problema è ancora in uno stato molto primitivo e che resta da fare un'immensa quantità di ricerca di base in quest'area.

La preneoplasia non è stata un'area molto popolare per la ricerca.

La metodologia è stata difficile e i punti finali e gli indicatori per quantificare i risultati sono stati pochi. Nonostante queste difficoltà, credo che ci sia una crescente consapevolezza che dobbiamo risolvere il problema della preneoplasia epiteliale se vogliamo controllare il cancro epiteliale invasivo. Anche se questo non è un punto di vista molto diffuso nella ricerca sul cancro nel suo insieme, sono sicuro che ci sono molti ricercatori qui oggi che sarebbero d'accordo. Come dichiarazione conclusiva, non posso fare di meglio che ripetere la conclusione di Wellings, Jensen e Marcum (50) nella loro recente revisione delle lesioni preneoplastiche della mammella:

“Un approccio nuovo e produttivo al problema del carcinoma mammario umano sarebbe al centro di una maggiore attenzione sulla trasformazione da lesioni normali a lesioni preneoplastiche e da lesioni preneoplastiche a carcinoma in situ piuttosto che alla più tradizionale enfasi sulla progressione del carcinoma in situ a carcinoma invasivo e metastasi. Attualmente, un grande dispendio di risorse per il miglioramento delle prospettive della donna dopo che ha sviluppato la malattia ha portato a scarsi miglioramenti nel salvataggio della paziente. Si potrebbe ora spostare maggiore enfasi sulla delucidazione delle condizioni remote e precoci che precedono il cancro al seno umano. Questo è forse l'approccio migliore per la prevenzione, la diagnosi precoce e la cura.”

In questa affermazione (Rif. 50, p. 242) gli autori ci hanno lanciato una sfida per sviluppare un intero nuovo campo di indagine per tutti i tumori epiteliali. Credo che molti di noi che hanno partecipato a questo stimolante incontro condividano la convinzione comune che sia una sfida che vale la pena intraprendere.