

**CORSO DI LAUREA IN SCIENZE INFERMIERISTICHE**  
**Anno Accademico 2018/2019**

**ONCOLOGIA MEDICA**

**Dr.ssa Giustina RICCIARDI**

**Dirigente Responsabile**

**UOSD ONCOLOGIA FRANCAVILLA-OSTUNI-FASANO**

**ASL BR**

# PROGRAMMA DEL CORSO DI ONCOLOGIA MEDICA (1)

- EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI: incidenza, mortalità, sopravvivenza, fattori di rischio, prevenzione e screening.
- MECCANISMI PATOGENETICI DELLE NEOPLASIE: genetica (oncogeni ed oncosoppressori), alterazioni del ciclo cellulare, proliferazione neoplastica, progressione tumorale, cancerogenesi, metastasi.
- STADIAZIONE: sistema TNM
- ESAMI DIAGNOSTICI IN ONCOLOGIA: diagnostica strumentale, indagini laboratoristiche.
- PRINCIPI DI TERAPIA ANTIBLASTICA: farmaci, manipolazione e smaltimento dei chemioterapici, effetti collaterali, somministrazione, stravasi.

# PROGRAMMA DEL CORSO DI ONCOLOGIA MEDICA (2)

- CATETERI VENOSI CENTRALI: accessi venosi, tipi di CVC, complicanze correlate e loro gestione.
- APPROCCIO AL PAZIENTE ONCOLOGICO
- TUMORI DEL TRATTO GASTROENTERICO (colon-retto, stomaco, fegato).
- TUMORI FEMMINILI (mammella).
- TUMORI URO-GENITALI (prostata, rene, vescica).
- TUMORE DEL POLMONE
- MELANOMA
- SARCOMA DI KAPOSÌ
- SINDROMI PARANEOPLASTICHE

**ONCOLOGIA MEDICA:  
DEFINIZIONI E CONCETTI  
GENERALI**

# NEOPLASIE (1)


- ❖ Neoplasia: crescita di una massa di tessuto che si verifica in modo indipendente dai tessuti normali circostanti e che persiste anche in assenza della causa che l'ha prodotta; tale crescita è causata da un'alterazione dei meccanismi che regolano la proliferazione cellulare e la morte cellulare programmata o apoptosi.
- ❖ Tumore: termine usato in passato per indicare qualsiasi tipo di accrescimento anomalo di un tessuto: tale definizione si può applicare sia alle neoplasie che ad altre forme di proliferazione anomale come gli ascessi cronici, i granulomi o le cicatrici.

# NEOPLASIE (2)

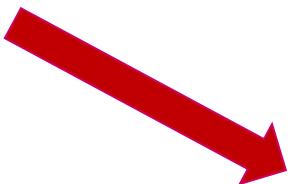
- ❖ Malattia genetica delle cellule somatiche che si manifesta clinicamente come un'alterazione tessutale che trae origine dal sovvertimento dei processi di:
  - proliferazione cellulare
  - differenziazione cellulare
  - localizzazione cellulare
  - morte cellulare
- ❖ Tali processi regolano la crescita ed il mantenimento di un organismo pluricellulare.

# NEOPLASIE (3)

**TUMORE**



**BENIGNO:** proliferazione di cellule neoplastiche raggruppate in un'unica massa che non invadono i tessuti circostanti: conservano le caratteristiche del tessuto di origine (es. adenomi)



**MALIGNO:** proliferazione di cellule neoplastiche con marcate atipie, con capacità di invadere i tessuti circostanti: perdono le caratteristiche di differenziazione del tessuto di origine ed acquisiscono la capacità di formare colonie a distanza (metastasi)  
(es. adenocarcinomi)

# CARATTERISTICHE DELLE NEOPLASIE MALIGNI (1)

In base al tipo cellulare da cui derivano, diversi istotipi possono essere presenti:

- ❖ Carcinomi: derivano dalle cellule epiteliali
- ❖ Sarcomi: derivano dai tessuti mesenchimali o muscolari
- ❖ Leucemie/linfomi: derivano dal sistema immuno-emopoietico
- ❖ Tumori che derivano dal sistema nervoso



# CARATTERISTICHE DELLE NEOPLASIE MALIGNI (2)

- ❖ INDIFFERENZIAMENTO ED ANAPLASIA
- ❖ TASSO DI PROLIFERAZIONE
- ❖ INVASIONE LOCALE
- ❖ INVASIONE A DISTANZA: METASTASI

# CARATTERISTICHE DELLE NEOPLASIE MALIGNI (3)

## INDIFFERENZIAMENTO E ANAPLASIA CELLULARE

- ❖ Le neoplasie benigne sono composte da cellule ben differenziate.
- ❖ Le cellule maligne presentano in maniera variabile un fenotipo indifferenziato (anaplasia):
  - nuclei grandi ed ipercromatici
  - rapporto nucleo/citoplasma 1:1 (normale: 1:4, 1:6)
  - formazione di cellule giganti plurinucleate
  - crescita disordinata
- ❖ La perdita di differenziazione è progressivamente accompagnata dalla alterazione funzionale del tessuto neoplastico

# CARATTERISTICHE DELLE NEOPLASIE MALIGNI (4)

## TASSO DI CRESCITA

- ❖ Spesso è più rapido nei tumori maligni (ad eccezione dei leiomiomi uterini, tumori della muscolatura liscia ad elevata proliferazione estrogenodipendente).
- ❖ I tumori ad elevato tasso di crescita vanno incontro a processi necrotici a causa di un insufficiente apporto ematico.
- ❖ La trasformazione neoplastica è spesso parallela al tasso di crescita.

# CARATTERISTICHE DELLE NEOPLASIE MALIGNI (5)

- ❖ **INVASIONE LOCALE:** la neoplasia benigna rimane localizzata nella sede di origine (ad es. fibromi e adenomi), si espande lentamente sviluppando una pseudocapsula fibrosa che la separa dal tessuto circostante. I tumori maligni tendono a diffondere localmente infiltrando le strutture vicine.
- ❖ **INVASIONE A DISTANZA:** formazione di metastasi, caratteristica principale per distinguere un tumore maligno (eccezioni importanti: basalioma cutaneo e maggior parte dei tumori primitivi del SNC). Generalmente più un tumore è anaplastico e voluminoso, più alta sarà la probabilità che abbia metastatizzato

# METASTATIZZAZIONE

La formazione delle metastasi avviene:

- ❖ Per contiguità
- ❖ Per via celomatica (cavità peritoneale, pleurica, ovarica)
- ❖ Per via linfatica
- ❖ Per via ematica
- ❖ Per via canalicolare (attraverso i dotto di una ghiandola esocrina)

# IL PROBLEMA “CANCRO” (1)

- ❖ Sin dai primi decenni del novecento, il cancro rappresenta in tutto il mondo una delle maggiori cause di morte.
- ❖ In Europa è la prima causa di morte ed in Italia è seconda solo alle malattie cardiovascolari.
- ❖ Ogni anno, nel mondo si ammalano di tumore maligno oltre 10 milioni di persone.

# IL PROBLEMA “CANCRO” (2)

In Italia negli ultimi anni costante incremento di nuovi casi di tumore

❖ 2006: 2 milioni.

❖ 2017: 4 milioni.

❖ 2020 (stima): oltre 5 milioni.

# IL PROBLEMA “CANCRO” (3)

- ❖ Il cancro non è una malattia unica, non ha un'unica causa né un unico trattamento.
- ❖ Esistono oltre 200 tipi di cancro, ognuno con le proprie caratteristiche ed il proprio trattamento. Per questa ragione, si sta consolidando il principio della “personalizzazione” della terapia oncologica.
- ❖ Il cancro colpisce ogni età ma si manifesta più frequentemente con l'età avanzata.
- ❖ Alcune malattie neoplastiche hanno incidenza, e prevalenza geografica differenti a causa di fattori ambientali, clima, virus o altri agenti patogeni, stili di vita.



# IL PROBLEMA “CANCRO” (4)

- ❖ La diagnosi precoce, la ricerca e le terapie innovative stanno modificando la prognosi di quello che un tempo veniva considerato un “male incurabile”.
- ❖ Allo stato attuale, il cancro è una patologia da cui si può guarir e oppure che sta assumendo sempre più frequentemente le caratteristiche di una malattia cronica che consente una vita attiva e soddisfacente.
- ❖ Occorre sottolineare la qualità del nostro Sistema Assistenziale in quanto la sopravvivenza nel nostro Paese è allineata alla media europea e per molti tipi di tumore è superiore.

# EPIDEMIOLOGIA

# EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI (1)

- ❖ Studia la frequenza delle neoplasie nella popolazione umana e le loro determinanti.
- ❖ I metodi sono quelli dell'epidemiologia generale ma con alcune specificità che dipendono dalle peculiarità dei tumori maligni nei confronti di altre patologie.

# EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI (2)

- ❖ INCIDENZA: numero di nuovi casi della malattia che si verificano in un determinato intervallo di tempo in una popolazione definita.
- ❖ Viene espressa come tasso di incidenza o come probabilità di ammalarsi in un dato intervallo di tempo o di età (cioè come rischio).
- ❖ L'incidenza dei tumori aumenta con l'età.
- ❖ In Italia l'incidenza dei tumori viene misurata da circa 20 Registri Tumori.

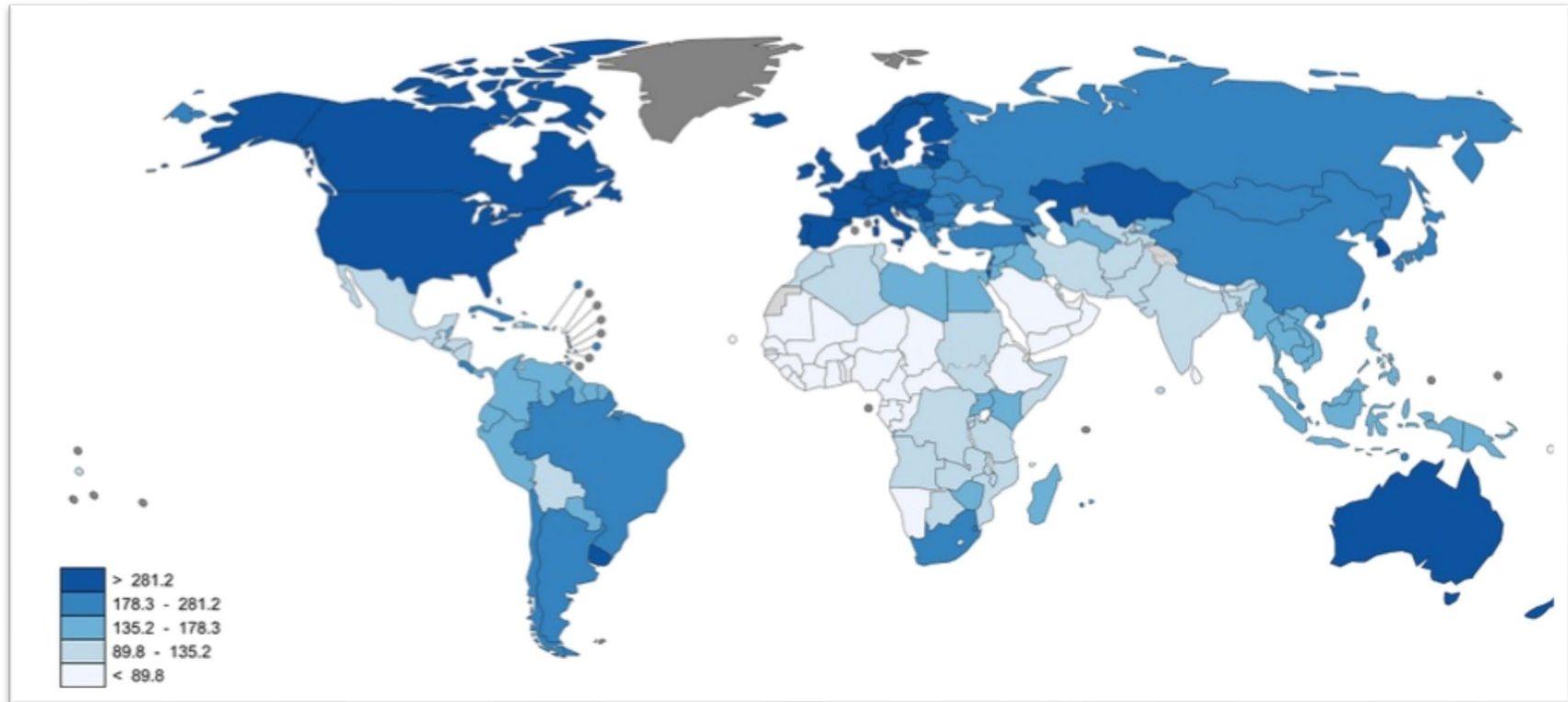
# EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI (3)

- ❖ **MORTALITA'**: numero di decessi causati dalla malattia in studio in un dato periodo di tempo in una data popolazione.
- ❖ **SOPRAVVIVENZA**: probabilità di essere vivo a un dato intervallo di tempo dalla diagnosi.
- ❖ **LETALITA'**: probabilità di morire entro un dato intervallo di tempo per chi è affetto dalla malattia.
- ❖ **PREVALENZA**: numero di malati esistenti in un dato momento in una popolazione.

# EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI (4)

- ❖ TEMPO DI INDUZIONE: intervallo fra l'esposizione ad un agente cancerogeno e l'insorgenza della lesione neoplastica.
- ❖ TEMPO DI LATENZA: intervallo tra insorgenza biologica e manifestazioni cliniche della malattia.
- ❖ RISCHIO CUMULATIVO: indica la probabilità teorica che un individuo riceva una diagnosi di tumore nel corso della sua vita (per convenzione viene considerato l'intervallo di tempo che va dalla nascita agli 84 anni).

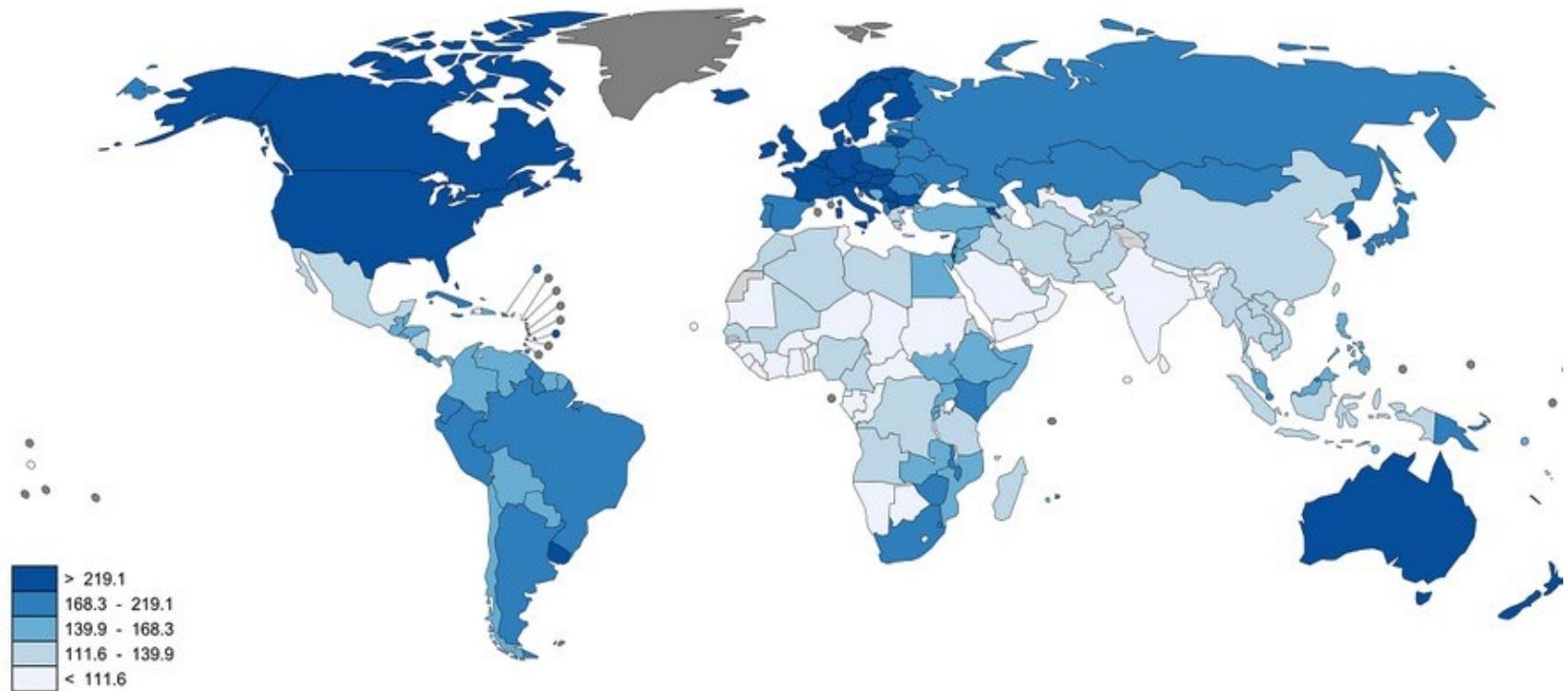
# INCIDENZA DEL CANCRO A LIVELLO MONDIALE (SESSO MASCHILE)



Le aree di colore scuro quelle in cui il numero di persone che si ammalano ogni 100.000 abitanti è più elevato (2012).

I paesi più colpiti sono i più industrializzati e sviluppati, come l'Europa Occidentale, il Nord America e l'Australia.

# INCIDENZA DEL CANCRO A LIVELLO MONDIALE (SESSO FEMMINILE)



Le aree di colore scuro quelle in cui il numero di persone che si ammalano ogni 100.000 abitanti è più elevato (2012).

I paesi più colpiti sono i più industrializzati e sviluppati come l'Europa Occidentale, il Nord America e l'Australia.



# INCIDENZA IN ITALIA (AIOM 2018)

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Prostata (18%)	Mammella (29%)	Mammella (14%)
2°	Colon-retto (15%)	Colon-retto (13%)	Colon-retto (14%)
3°	Polmone (14%)	Polmone (8%)	Polmone (11%)
4°	Vescica* (11%)	Tiroide (6%)	Prostata (9%)
5°	Fegato (5%)	Utero corpo (5%)	Vescica* (7%)

**TABELLA 6. Primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati e proporzione sul totale dei tumori (esclusi i carcinomi della cute) per sesso. Stime per l'Italia 2018**

\* Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

\*\* Comprende rene, pelvi e uretere.

# INCIDENZA IN ITALIA STIMATA NEL 2018

Sede	Maschi	Femmine
Vie aerodigestive superiori*	7.400	2.300
Esofago	1.500	500
Stomaco	7.400	5.300
Colon-retto	28.800	22.500
Colon	19.700	16.200
Retto	9.000	6.300
Fegato	8.900	3.900
Colecisti e vie biliari	2.300	2.600
Pancreas	6.500	6.800
Polmone	27.900	13.600
Osso	400	300
Cute (melanomi)	7.200	6.500
Mesotelioma	1.300	500
Sarcoma di Kaposi	600	300
Tessuti molli	1.200	900
Mammella	500	52.300
Utero cervice		2.400
Utero corpo		8.400
Ovaio		5.200
Prostata	35.300	
Testicolo	2.400	
Rene, vie urinarie**	8.900	4.500
Parenchima	7.600	3.900
Pelvi e vie urinarie	1.300	600
Vescica***	21.500	5.600
Sistema nervoso centrale	3.300	2.800
Tiroide	3.800	10.400
Linfoma di Hodgkin	1.200	1.000
Linfoma non-Hodgkin	7.600	6.100
Mieloma	3.100	2.800
Leucemie	5.100	3.800
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	194.800	178.500

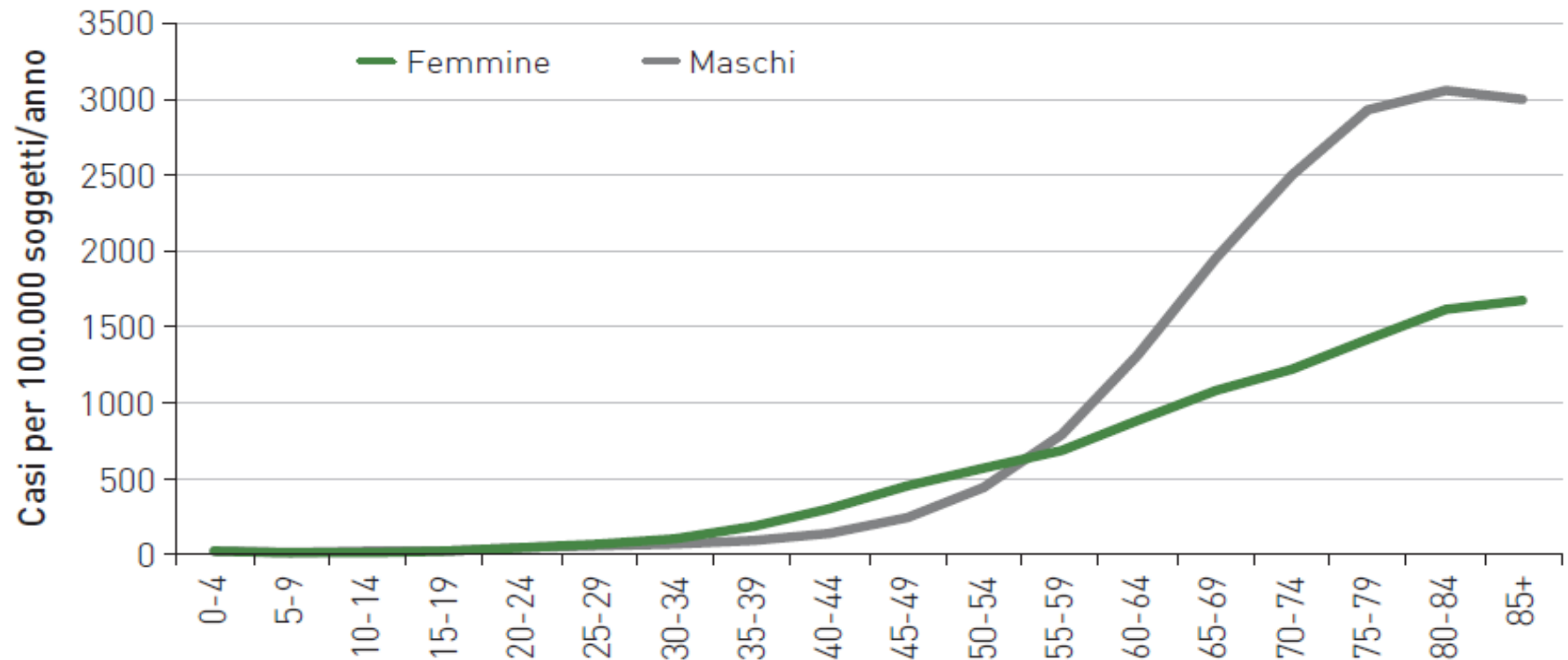
**TABELLA 5. Numero di nuovi casi tumorali, totale e per alcune delle principali sedi, stimati per il 2018 (popolazione italiana residente da previsioni ISTAT - [www.demo.istat.it](http://www.demo.istat.it))**

\* Comprende lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe.

\*\* Comprende rene, pelvi e uretere.

\*\*\* Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

# L'INCIDENZA DEI TUMORI AUMENTA CON L'ETA'



Tassi età-specifici (x 100.000) per sesso (tutti i tumori esclusi i carcinomi cutanei).

# CORRELAZIONE TRA INVECCHIAMENTO E TUMORI

- ❖ L'invecchiamento è un fattore determinante nello sviluppo del cancro.
- ❖ La relazione dipende dal fatto che con l'avanzare dell'età si accumulano nel nostro organismo i fattori cancerogeni, diminuiscono le capacità di difesa e si alterano i meccanismi di riparazione del nostro organismo.
- ❖ L'effetto dell'invecchiamento nel corso del tempo è evidente soprattutto per quelle sedi tumorali che hanno picchi di incidenza nelle età più avanzate (ad es. polmone e stomaco).
- ❖ Per i tumori che sono più frequenti in età giovanile (come ad esempio quelli tiroidei) l'invecchiamento della popolazione dovrebbe portare ad una riduzione dei casi.

# MORTALITA' PER TUMORE IN ITALIA

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Polmone (26%)	Mammella (17%)	Polmone (19%)
2°	Colon-retto (11%)	Colon-retto (12%)	Colon-retto (11%)
3°	Prostata (8%)	Polmone (11%)	Mammella (7%)
4°	Fegato (7%)	Pancreas (8%)	Pancreas (6%)
5°	Stomaco (6%)	Stomaco (6%)	Fegato (6%)

**TABELLA 9.** Prime cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi oncologici per sesso. Pool AIRTUM 2010-2014

I dati dei Registri Tumori indicano come prima causa di morte il tumore del polmone (19%) che risulta essere anche la prima causa di morte tra gli uomini (26%), mentre tra le donne è ancora il tumore della mammella la causa più frequente (17%).

Al secondo posto i tumori del colon-retto (11% tra gli uomini e 12% tra le donne), quindi il tumore della prostata tra gli uomini (8%) e il tumore del polmone tra le donne (11%).

# NUMERO DI DECESSI PER CAUSA E SESSO IN ITALIA NEL 2015

Causa iniziale di morte - European Short List	Maschi	Femmine	Totale
TUMORI	99.050	79.182	178.232
Tumori maligni:	94.498	75.228	169.726
di cui tumori maligni delle labbra, cavità orale e faringe	1.889	986	2.875
di cui tumori maligni dell'esofago	1.351	483	1.834
di cui tumori maligni dello stomaco	5.470	3.924	9.394
di cui tumori maligni del colon, del retto e dell'ano	10.084	8.851	18.935
di cui tumori maligni del fegato e dei dotti biliari intraepatici	6.351	3.324	9.675
di cui tumori maligni del pancreas	5.528	5.935	11.463
di cui tumori maligni della laringe	1.315	161	1.476
di cui tumori maligni della trachea, dei bronchi e dei polmoni	24.305	9.531	33.836
di cui melanomi maligni della cute	1.136	807	1.943
di cui tumori maligni del seno	107	12.274	12.381
di cui tumori maligni della cervice uterina	.	435	435
di cui tumori maligni di altre parti dell'utero		2.516	2.516
di cui tumori maligni dell'ovaio		3.186	3.186
di cui tumori maligni della prostata	7.196		7.196
di cui tumori maligni del rene	2.237	1.224	3.461
di cui tumori maligni della vescica	4.429	1.212	5.641
di cui tumori maligni del cervello e del sistema nervoso centrale	2.306	1.812	4.118
di cui tumori maligni della tiroide	218	331	549
di cui morbo di Hodgkin e linfomi	2.839	2.319	5.158
di cui leucemia	3.366	2.608	5.974
di cui altri tumori maligni del tessuto linfatico/ematopoietico	1.824	1.758	3.582
di cui altri tumori maligni	12.547	11.551	24.098
Tumori non maligni (benigni e di comportamento incerto)	4.552	3.954	8.506

**AIOM 2018**

# PREVALENZA

- ❖ Numero di persone viventi dopo una diagnosi di tumore.
- ❖ Dipende da:
  - frequenza della malattia (incidenza);
  - prognosi (sopravvivenza).
- ❖ Maggiore è l'incidenza, legata anche all'invecchiamento della popolazione, più elevata sarà la prevalenza dei tumori.
- ❖ Migliore è la sopravvivenza (quindi l'assistenza), maggiore sarà il numero di persone viventi dopo una diagnosi tumorale.

# PREVALENZA IN ITALIA 2018

Sede	Uomini	Donne	Totale
Vie aerodigestive superiori <sup>§</sup>	35,459	20,250	55,709
Esofago	5,807	1,926	7,733
Stomaco	42,446	36,956	79,402
Colon-retto-ano	244,046	226,652	470,697
Colon	169,083	158,351	327,434
Retto	74,106	61,930	136,036
Fegato	23,724	9,046	32,770
Colecisti e vie biliari	7,081	8,219	15,301
Pancreas	12,145	10,005	22,150
Polmone	67,405	36,645	104,050
Osso	8,479	11,513	19,992
Cute (melanomi)	73,076	82,066	155,142
Mesotelioma	4,123	1,345	5,467
S. di Kaposi	8,417	2,586	11,003
Tessuti molli	15,279	11,926	27,205
Mammella	-	799,198	799,198
Utero cervice	-	56,063	56,063
Utero corpo	-	114,485	114,485
Ovaio	-	50,032	50,032
Prostata	457,902	-	457,902
Testicolo	51,062	-	51,062
Rene, vie urinarie	81,603	43,858	125,461
Vescica	212,326	57,196	269,522
Sistema nervoso centrale	24,860	31,985	56,845
Tiroide	44,582	155,995	200,577
Linfoma di Hodgkin	39,205	31,246	70,451
Linfoma non-Hodgkin	73,570	67,681	141,251
Mieloma	17,853	18,002	35,855
Leucemie	45,198	39,682	84,880
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	1,531,157	1,837,412	3,368,569

**TABELLA 23. Numero di persone che vivevano nel 2018 dopo una diagnosi di tumore per sesso<sup>^</sup>**

<sup>§</sup> include lingua, bocca, ghiandole salivari, orofaringe, rinofaringe e ipofaringe

<sup>^</sup> Sono mostrati i tipi di tumore che interessano oltre 40.000 persone in Italia.

\*Tutti i tumori maligni, escluso cute non melanoma (ICD-10: C00-43, C45-96, D09.0, D30.3, D41.4).



# SOPRAVVIVENZA

Tipo di tumore*	Tempo dalla diagnosi (anni)		Già guariti** (tutte le età)		Frazione di guarigione		Tempo per la guarigione (anni)	
	>5	>10	N.	%	60-74 anni***		60-74 anni***	
					M	F	M	F
Tutti i tipi	2.219.866	1.331.242	909.514	27%	25%	37%	-	-
Mammella	557.019	374.100	127.872	16%	-	52%	-	20
Colon-retto	284.938	166.361	174.158	37%	43%	47%	9	8
Prostata	311.013	102.101	-	0%	42%	-	>20	-
Vescica	178.161	71.682	5.390	2%	28%	28%	>20	>20
Tiroide	132.146	63.397	152.438	76%	0,84	95%	4	1
Melanoma cutaneo	98.554	63.397	68.262	44%	0,54	66%	10	10
Linfomi non-Hodgkin	91.840	60.537	2.825	2%	0,18	14%	>20	>20
Corpo dell'utero	82.175	55.091	60.677	53%	-	62%	-	9
Testa e collo	66.006	43.432	23.829	23%	0,3	32%	18	17

**TABELLA 24. Pazienti che vivono nel 2018 dopo una diagnosi di tumore per tipo di tumore (prevalenza completa), per tipo di tumore, tempo dalla diagnosi, numero e percentuale di pazienti già guariti, frazione di guarigione e tempo per la guarigione**

\* Esclusi i non melanomi della cute, sono mostrati i tipi di tumore che interessavano oltre 100.000 persone.

\*\* Proporzione di pazienti che ha raggiunto un'attesa di vita simile alla popolazione generale, ottenuti applicando ai casi stimati nel 2018 le stime di guarigione al 2010.

\*\*\* Le stime degli indicatori di guarigione variano considerevolmente a seconda dell'età alla diagnosi. Sono mostrati gli indicatori nelle classi di età più frequenti (60-74) tranne per i tumori della tiroide la cui incidenza ha un picco tra i 45 e i 59 anni di età (AIRTUM 2014); >20 significa che l'eccesso di mortalità si osserva per oltre 20 anni.

# GUARIGIONE (1)

- ❖ Definiamo già guarite le persone con pregressa diagnosi di tumore che hanno un'attesa di vita paragonabile a quella delle persone non affette da tumore.
- ❖ Nel 2010 erano 704.648, pari al 27% di tutti i prevalenti e all'1,2% degli italiani.
- ❖ La percentuale dei pazienti vivi dopo la diagnosi dipende in modo sensibile dall'età in cui il tumore è stato diagnosticato.

# GUARIGIONE (2)

- ❖ Per diverse sedi neoplastiche, la maggioranza delle persone vive dopo la diagnosi di tumore non mostra eccessi rilevanti di mortalità rispetto alla popolazione generale e può essere considerata già guarita.
- ❖ In particolare, i pazienti già guariti sono:
  - 94% con pregressa diagnosi di tumore ai testicoli.
  - 76% con pregressa diagnosi di tumore della tiroide (frequentemente diagnosticati sotto i sei anni di età).
  - 74% delle donne con pregressa diagnosi di tumore della cervice uterina.
  - 72% delle persone con pregressa diagnosi di Linfoma non Hodgkin.
  - 67% delle persone con pregressa diagnosi di tumori del sistema nervoso centrale (quasi tutti diagnosticati in età pediatrica).

# GUARIGIONE (3)

- ❖ In sintesi, i dati dell'Associazione Italiana dei Registri Tumori indicano un costante aumento del numero degli italiani che vivono dopo una diagnosi di tumore, circa il 3% per anno.
- ❖ Il numero dei prevalenti, che era di 2 milioni e 244mila nel 2006, è aumentato sino a oltre tre milioni nel 2016 e uno su quattro può considerarsi guarito perché è tornato ad avere la stessa aspettativa di vita della popolazione generale.
- ❖ La definizione di guarigione dopo un tumore, basata sulla sopravvivenza relativa condizionata a 5 anni > 95%, rimane arbitraria, anche se viene utilizzata da diversi studi Internazionali.
- ❖ In aggiunta, queste stime sono esclusivamente *qualitative* e valutano quando il rischio di morte dovuto al tumore diventa trascurabile, senza esaminare indicatori altrettanto importanti quali la qualità di vita, la presenza di eventuali disabilità successive alla malattia o di recidive e non consentono direttamente una valutazione economica dei percorsi di cura.

# EPIDEMIOLOGIA: CONCLUSIONI

I dati illustrati sulla sopravvivenza, pur con i limiti delle varie stime, hanno conseguenze importanti per i pazienti:

- ❖ Possiamo affermare che i tumori non sono solo curabili, ma anche guaribili, dato che una quota importante di pazienti, il 27%, è già tornata ad avere la stessa aspettativa di vita della popolazione generale, cioè di chi non ha mai avuto una diagnosi di tumore.
- ❖ Questi risultati supportano l'urgenza di condurre studi sulla "scienza della riabilitazione", in particolare sulla riabilitazione oncologica.
- ❖ La conferma che un pieno recupero è possibile, ha importanti ricadute in molti aspetti della vita delle persone che hanno avuto una diagnosi di tumore e apre loro le porte alla possibilità di un completo reinserimento lavorativo e sociale.

# PREVENZIONE E SCREENING

# FATTORI DI RISCHIO (1)

- ❖ Fattori ambientali implicati nella genesi dei tumori.
- ❖ Provocano modificazione del patrimonio genetico o DNA delle cellule consentendone la moltiplicazione indefinita e favorendo la vascolarizzazione e la diffusione metastatica.
- ❖ Vengono comunemente definiti anche:  
"AGENTI CANCEROGENI"

# PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO

❖ TABACCO

❖ ALCOOL

❖ OBESITA'

❖ DIETA ed ORMONI contenuti in alcuni alimenti

❖ INFEZIONI

❖ RADIAZIONI

❖ CANCEROGENI OCCUPAZIONALI



# QUOTA DI TUMORI ATTRIBUIBILI AI VARI FATTORI DI RISCHIO

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	-

# AGENTI CANCEROGENI PER L'UOMO E RELATIVI TUMORI ASSOCIATI

	Sufficiente evidenza negli umani	Limitata evidenza negli umani
<b>Agenti chimici e composti</b>		
Formaldeide	Leucemia, nasofaringe	Cavità nasali e seni paranasali
Benzene	Leucemia	
<b>Agenti occupazionali</b>		
Alluminio	Polmone, vie urinarie	
Alcool isopropilico	Cavità nasali e seni paranasali	
<b>Metalli</b>		
Cromo	Polmone	Cavità nasali e seni paranasali
Nichel	Polmone, cavità nasali e seni paranasali	
<b>Polveri e fibre</b>		
Asbesto	Laringe, polmone, mesotelioma, ovaio	Colon-retto, faringe, stomaco
Polveri di cuoio, polveri di legno	Cavità nasali e seni paranasali	
<b>Radiazioni</b>		
Radio 222	Polmone	Leucemia
Radio 226 e radio 228	Osso, processo mastoide, seni paranasali	
<b>Agenti biologici</b>		
Virus Epstein-Barr	Linfomi, nasofaringe	Carcinoma linfoepiteliale, stomaco
Virus epatite B, C	Carcinoma epatocellulare	Colangiocarcinoma
Papilloma virus 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Cervice	
Helicobacter pylori	Linfoma, stomaco	
<b>Abitudini personali</b>		
Alcool	Mammella, colon-retto, laringe, fegato, esofago, cavità orale, faringe	Pancreas
Fumo di tabacco	Leucemia mieloide, cervice, colon-retto, rene, laringe, fegato, polmone, cavità nasali e seni paranasali, esofago, cavo orale, ovaio, pancreas, faringe, stomaco, uretere, vescica; in figli di fumatori: epatoblastoma	Mammella; in figli di fumatori: leucemia
<b>Farmaci</b>		
Ciclosporine	Linfomi non-Hodgkin, cute, altre sedi	
Estrogeni in menopausa	Endometrio, ovaio	Mammella
Contraccettivi con estrogeni e progesterone	Mammella, cervice, fegato	
Estrogeni e progesterone in menopausa	Mammella, endometrio	

# TABACCO

- ❖ In Italia l'abitudine al fumo causa:
  - Circa l'85% dei tumori del polmone
  - Circa il 75% dei tumori del cavo orale, faringe, laringe, esofago, stomaco, pancreas, rene e vescica.
- ❖ In totale, il fumo causa circa il 30% delle morti per tumore: in Italia circa 30.000 persone muoiono ogni anno per tumore polmonare.
- ❖ L'abolizione del fumo ridurrebbe drasticamente le morti per tumore polmonare a circa 4.000 per anno.
- ❖ Oltre alle neoplasie, il fumo di tabacco causa anche broncopatie croniche, enfisema polmonare, infarto del miocardio ed altre malattie cardiovascolari.

# AGENTI CANCEROGENI PRESENTI NEL FUMO DI TABACCO

<b>Idrocarburi Alifatici</b>	<b>Aldeidi</b>	Acrylonitrile
1,3 butadiene	Acetaldehyde	4-aminobiphenyl
<b>Idrocarburi aromatici</b>	Formaldehyde	ortho-anisidine
Benzene	<b>Nitrocomposti</b>	Hydrazine
benz[a]antracene	4-(N-nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1butanone(NNK)	1,1-dimethylhydrazine
benzo[b]fluoranthene	N'-nitrosodimethylamine	2-naphthylamine
benzo[j]fluoranthene	N-nitrosodiethylamine	2-nitropropane
benzo[k]fluoranthene	N-nitrosodi-n-propylamine	ortho-toluidine
benzo[a]pyrene	N-nitrosodi-n-butylamine	Urethane
dibenzo[a,h]antracene	N-nitrosodi-n-methylamine	<b>Composti alogenati</b>
dibenzo[a,e]pyrene	N-nitrosomicotine	DDT
dibenzo[a,h]pyrene	N-nitrosodiethanolamine	vinyl chloride
dibenzo[a,i]pyrene	N-nitrosopyrrolidine	<b>Elementi inorganici</b>
dibenzo[a,l]pyrene	N-nitrosopiperidine	As
Indeno[1,2,3,cd]pyrene	dibenz[a,h]acridine	Cd
5 – methylchrysene	dibenz[a,j]acridine	Ni
Naphtalene	7-H dibenzo[c,g]carbazole	Cr (VI)
Cathecol	Acetamide	Pb

# EFFETTI DELLA SOSPENSIONE DAL FUMO DI TABACCO

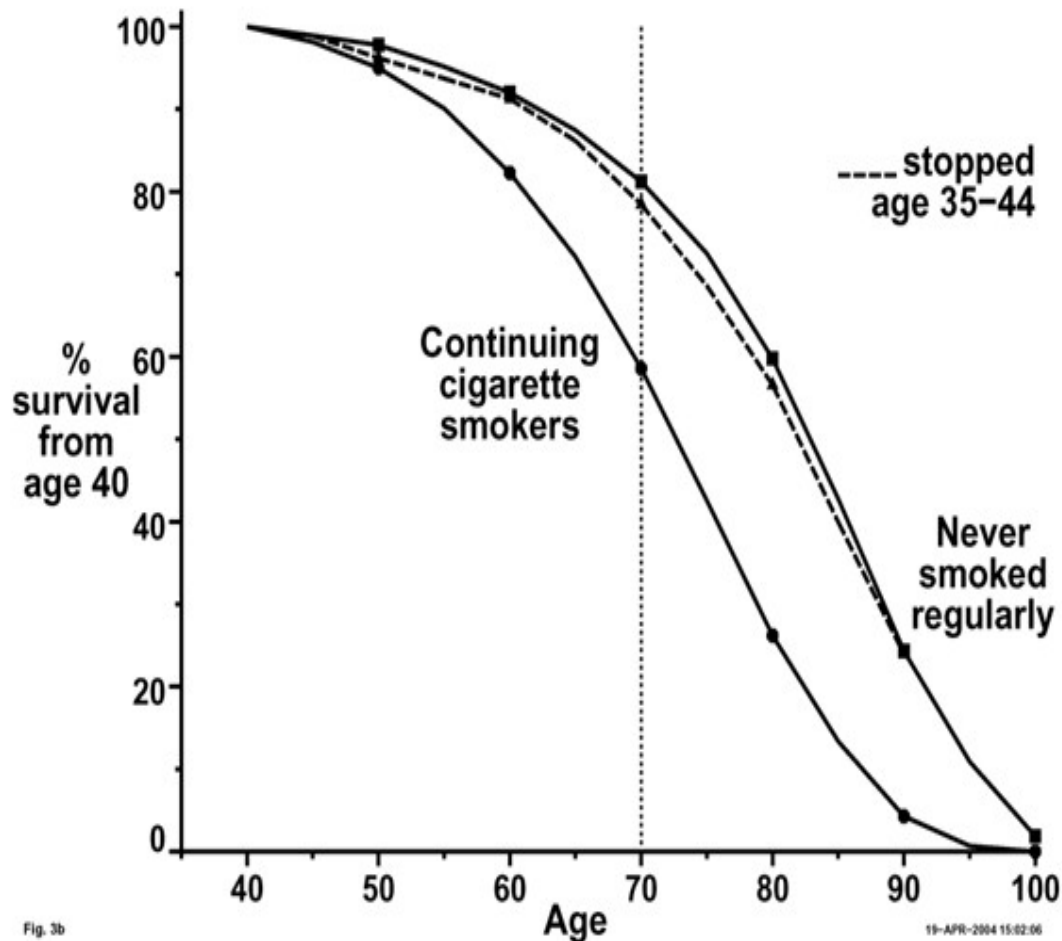


Fig. 3b

19-APR-2004 15:02:06

La sospensione del fumo di tabacco diminuisce significativamente e rapidamente il rischio di ammalarsi di tumore già nei primi anni. Tale rischio si riduce ancora progressivamente con il passare del tempo.

# ALCOOL

- ❖ Associato a neoplasie del cavo orale, faringe, laringe, esofago, fegato, colon-retto e mammella.
- ❖ La frazione di morti per tumore attribuibile all'alcool in Italia è circa il 3% del totale.
- ❖ Il consumo pro-capite di alcool in Italia si è ridotto per i soggetti di età media-avanzata ma è aumentato nella popolazione giovanile.

# SOVRAPPESO E OBESITA'

- ❖ Fattori di rischio per i tumori del colon-retto, mammella (post-menopausa), endometrio (corpo uterino), prostata e colecisti.
- ❖ Negli Stati Uniti sono responsabili di circa il 4% di tutti i tumori e del 10% di quelli nei fumatori (verosimile azione sinergica).
- ❖ In Italia, sono responsabili di circa il 3-5% dei tumori.
- ❖ In Italia e nel resto dei paesi industrializzati, l'obesità infantile sta aumentando.

# FATTORI ALIMENTARI

- ❖ Le diete ricche di frutta e vegetali freschi riducono il rischio di ammalarsi di cancro.
- ❖ Limitare il consumo di grassi saturi e propendere per l'olio di oliva.
- ❖ Limitare il consumo di carne rossa, preferendo il pesce.
- ❖ Sostituire cereali raffinati con quelli integrali.



# ALIMENTI IMPLICATI NELLA CANCEROGENESI

## INIZIATORI:

- ❖ Aflatossina B1 (conservante delle farine)
- ❖ Idrocarburi policiclici aromatici (benzopirene da cottura alla griglia)
- ❖ Nitrosamine (insaccati, additivi)

## PROMOTORI:

- ❖ Grassi saturi
- ❖ Proteine animali
- ❖ Sale (cr gastrico per > nitriti)
- ❖ Alcool

# FATTORI INIBENTI LA CANCEROGENESI

- ❖ VITAMINA B6 (inattiva i cancerogeni)
- ❖ VITAMINA E (antiossidante)
- ❖ VITAMINA A (inibisce i fattori di crescita)
- ❖ VITAMINA C (inibisce le nitrosamine, antiossidante)
- ❖ SELENIO (anti-radicali liberi)
- ❖ FLAVONOIDI (antiossidanti contenuti nell'uva, nei mirtilli e nelle arance rosse)

# PRINCIPALI AGENTI CANCEROGENI

## NEOPLASIE OCCUPAZIONALI

Cancerogeni chimici →

- **Organici**
  - Idrocarburi policiclici aromatici
  - Alchilanti diretti
  - Nitrosocomposti
  - Azocomposti
  - Ammine aromatiche
  - Altri
- **Inorganici**
  - Composti del cromo esavalente
  - Nichel
  - Cadmio
  - Asbesto ( Amianto)

Cancerogeni fisici →

- Radiazioni ionizzanti
- Raggi *alfa*, Raggi *gamma*
- Gas Radon
- Campi elettromagnetici ?

Cancerogeni biologici →

- HBV, HCV
- Papilloma virus
- EBV
- HIV
- Helicobacter pylori
- Schistosoma Haematobium

# SEDI DI INSORGENZA DEI TUMORI PROFESSIONALI

- ❖ CUTE: raggi UV, radiazioni ionizzanti, idrocarburi policiclici aromatici, arsenico.
- ❖ CAVITÀ NASALI E PARANASALI: nichel, cromo esavalente, polveri di legno, polveri di cuoio, formaldeide.
- ❖ POLMONE: amianto, arsenico, nichel, cromo esavalente, radon, berillio, cadmio, idrocarburi policiclici aromatici.
- ❖ PLEURA E PERITONEO: amianto.
- ❖ VIE URINARIE: amine aromatiche, idrocarburi policiclici aromatici.
- ❖ APPARATO EMOPOIETICO: benzene, radiazioni ionizzanti, idrocarburi policiclici aromatici, formaldeide.
- ❖ FEGATO: cloruro di vinile monomero.

# ASBESTO

- ❖ E' estremamente complesso fornire stime affidabili della quota di mortalità per tumori attribuibili a cancerogeni presenti nell'ambiente di lavoro e di vita, al di là dell'effetto dell'esposizione occupazionale all'asbesto (o amianto).
- ❖ Le polveri contenenti fibre di amianto, se respirate, possono causare gravi patologie: Asbestosi, Mesotelioma pleurico, Carcinoma polmonare e vescicale
- ❖ In Italia, la produzione e la lavorazione dell'amianto è fuori legge dal 1992, vendita compresa.
- ❖ L'asbestosi è stata la prima malattia professionale amianto-correlata riconosciuta dall'INAIL.
- ❖ In Italia, le zone con mortalità da amianto più elevata sono la provincia di Gorizia (Monfalcone), Trieste, Genova, La Spezia. Alessandria, Carrara, Livorno, Massa, Pistoia, Taranto, Siracusa.

# RADIAZIONI

❖ Le radiazioni si distinguono in:

1. Ionizzanti

2. Non ionizzanti (cosmiche e del suolo)

3. Radiazioni utilizzate a scopo medico

4. Residui degli esperimenti nucleari nell'atmosfera degli anni 1950-60

❖ Le radiazioni non ionizzanti, principalmente i raggi solari e le altre fonti di radiazioni ultraviolette, che causano i tumori della pelle, inclusi i melanomi.

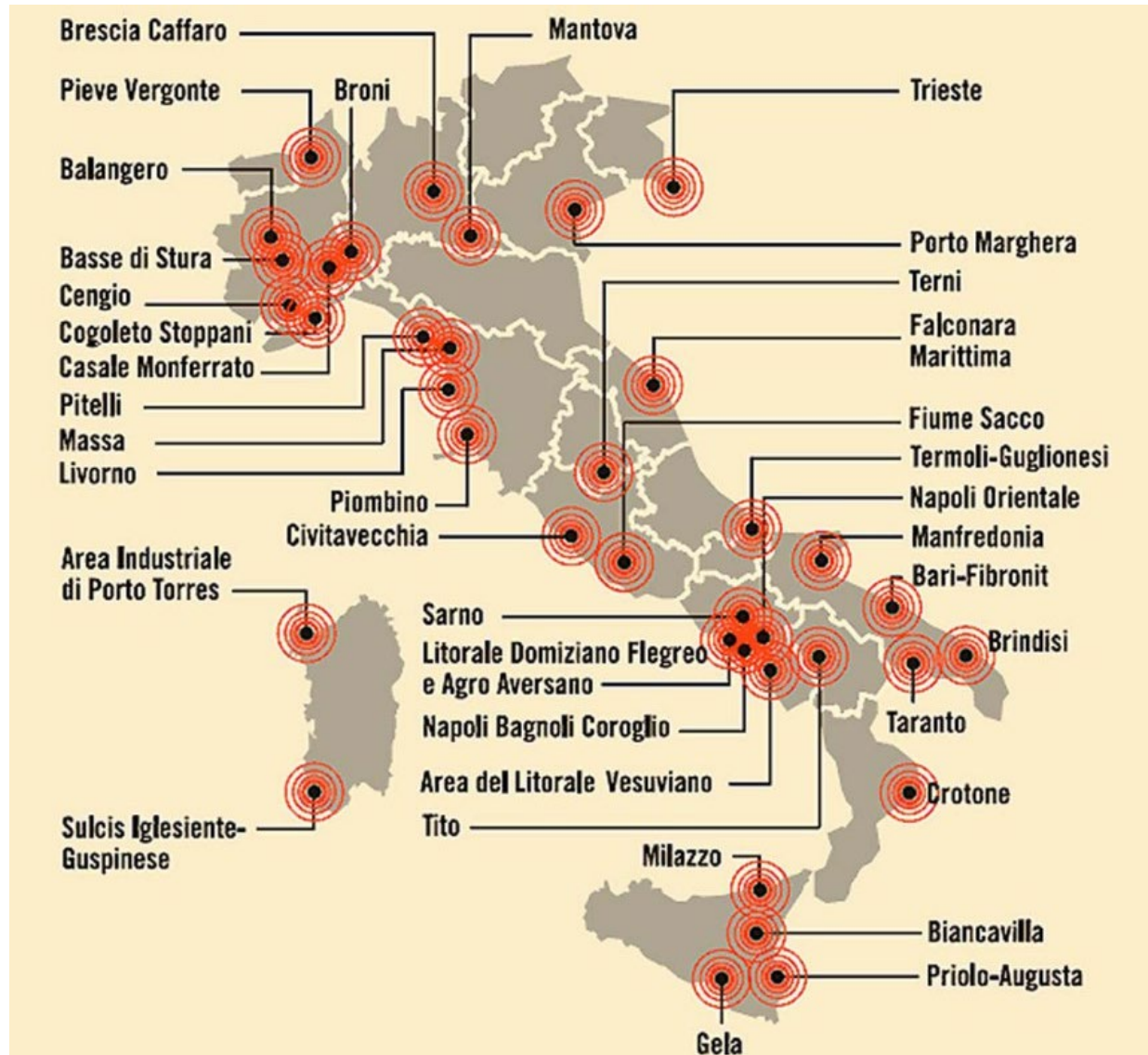
❖ E' importante evitare esposizioni acute e violente ai raggi solari, soprattutto nelle ore centrali della giornata e in particolare nei bambini.

❖ L'utilizzo a scopo abbronzante dei raggi UVA va evitato.

# INQUINAMENTO AMBIENTALE

- ❖ E' molto complesso quantificare il ruolo dell'inquinamento ambientale, in considerazione dei minori livelli in alcune zone e della diffusione dell'esposizione nella popolazione generale.
- ❖ Il principale inquinante ambientale è stato lo smog delle grosse concentrazioni urbane, con un possibile sinergismo con il fumo di tabacco, per cui i fumatori sarebbero più sensibili a questo fattore di rischio.
- ❖ In Italia le aree più inquinate in cui è maggiore il rischio di ammalarsi di tumore sono 44.

# LE AREE PIU' INQUINATE IN ITALIA (in totale 44)





# AGENTI BIOLOGICI

- ❖ HELYCOBACTER PYLORI: CARCINOMA GASTRICO
- ❖ HUMAN PAPILOMA VIRUS (HPV): CARCINOMA DELLA CERVICIA UTERINA
- ❖ VIRUS DELL'EPATITE (HBV E HCV): LINFOMI, CARCINOMA EPATICO
- ❖ VIRUS DELL'IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA (HIV): SARCOMA DI KAPOSÌ,
- ❖ VIRUS DI EPSTEIN-BARR (EBV): LINFOMI
- ❖ SCHISTOSOMA HAEMATOBIIUM: CARCINOMA VESCICALE

# FATTORI DI RISCHIO E PREVENZIONE

- ❖ La maggior parte dei fattori di rischio per i tumori non sono «nuovi» e neppure in aumento (ad eccezione del fumo di sigaretta nelle donne e nei giovani e del consumo di alcool sempre negli adolescenti).
- ❖ Il 40% delle morti per tumore che oggi si verificano in Italia potrebbe essere evitato semplicemente riducendo la prevalenza dei fattori di rischio.
- ❖ Pertanto è fondamentale attuare tutte le misure preventive volte a ridurre incidenza e mortalità correlate alle neoplasie maligne.

# PREVENZIONE

DISTINGUIAMO TRE FORME DI PREVENZIONE:

1.PRIMARIA

2.SECONDARIA

3.TERZIARIA

# PREVENZIONE PRIMARIA

- ❖ Ha lo scopo di ridurre l'incidenza del cancro tenendo sotto controllo i fattori di rischio modificabili (stile di vita).
- ❖ Gli strumenti utilizzati sono i vaccini contro specifici agenti infettivi, quali il virus dell'epatite B (tumori del fegato) o il Papilloma Virus (cancro della cervice uterina).
- ❖ Le strategie possono essere dirette a tutta la popolazione (alimentazione corretta, attività fisica) o a particolari categorie di persone considerate ad alto rischio genetico o fumatori.

# PREVENZIONE SECONDARIA

- ❖ Ha lo scopo di individuare il tumore in uno stadio molto precoce in modo che sia possibile trattarlo in maniera efficace e ottenere maggiori percentuali di guarigione con riduzione del tasso di mortalità.
- ❖ Utilizza come strumenti i PROGRAMMI DI SCREENING per consentire una *diagnosi precoce*.
- ❖ Le strategie sono dirette a particolari categorie di persone considerate ad alto rischio : ad esempio la mammografia nelle donne di età > i 50 anni, il PAP-test per le donne dall'inizio della vita sessuale attiva e comunque non oltre i 25 anni, la colonscopia fra i 50 e 70 anni.

# PREVENZIONE TERZIARIA

- ❖ Ha lo scopo di prevenire le recidive dopo che la malattia è stata curata con la chirurgia, radioterapia e/o chemioterapia.
- ❖ Comprende anche la terapia adiuvante (CT, RT, ormonoterapia).

# BASI MOLECOLARI DEL CANCRO

# IL CANCRO È UNA MALATTIA:

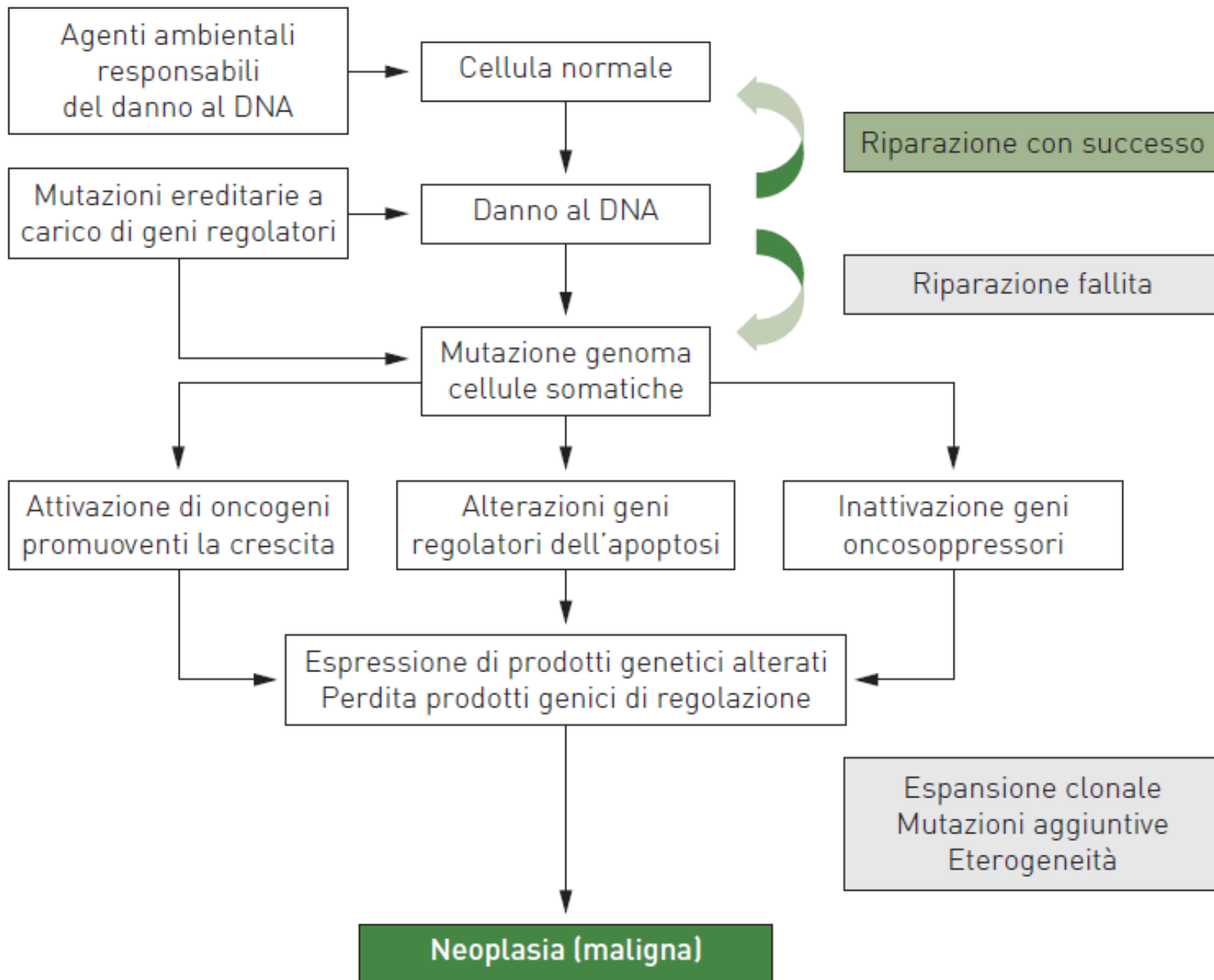
- ❖ *DEI GENI*: le alterazioni di particolari geni (proto-oncogeni e geni oncosoppressori) sono causa dell' insorgenza dei tumori.
- ❖ *DEI TESSUTI*: il tumore si sviluppa attraverso vari stadi (progressione neoplastica) che sovvertono gradualmente l'organizzazione del tessuto: la malignità coincide con l'invasività e la metastasi.
- ❖ *DELLA CELLULA*: il tumore si sviluppa da una singola cellula che prolifera in maniera incontrollata (processo microevolutivo clonale).



# CANCEROGENESI

- ❖ Il cancro scaturisce da modificazioni genetiche non letali che possono essere trasmesse alle cellule figlie.
- ❖ La maggior parte dei tumori ha uno sviluppo clonale, cioè origina da una una singola cellula che prolifera in maniera incontrollata.
- ❖ Una singola mutazione non sembra però essere sufficiente a favorire lo svilupparsi di una neoplasia.
- ❖ In realtà è l'accumulo delle mutazioni nella stessa cellula a determinare l'insorgenza della neoplasia, processo che viene definito «progressione tumorale».

# VIE CANCEROGENICHE



# PROGRESSIONE TUMORALE

❖ COMPARSA DI MODIFICAZIONI GENETICHE QUALITATIVE STABILI ED IRREVERSIBILI IN UNO O PIU' CARATTERI DI UN TUMORE IN ACCRESCIMENTO

❖ OGNI TIPO DI TUMORE ANALIZZATO SINORA, RIVELA MULTIPLE ALTERAZIONI GENETICHE COINVOLGENDO SIA L'ATTIVAZIONE DI ONCOGENI CHE LA PERDITA DI GENI ONCOSOPPRESSORI

❖ LA PROGRESSIONE TUMORALE AVVIENE IN TRE TAPPE:

1) INIZIAZIONE

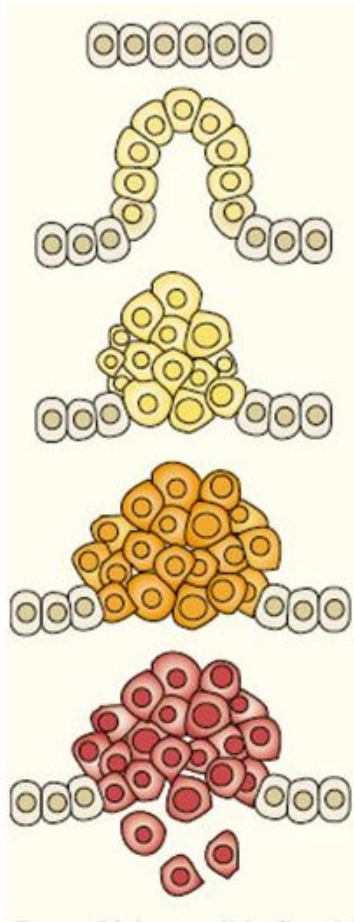
2) PROMOZIONE

3) PROGRESSIONE

# TAPPE DELLA PROGRESSIONE TUMORALE

## MODELLO MULTI-STADIO

### CELLULE NORMALI



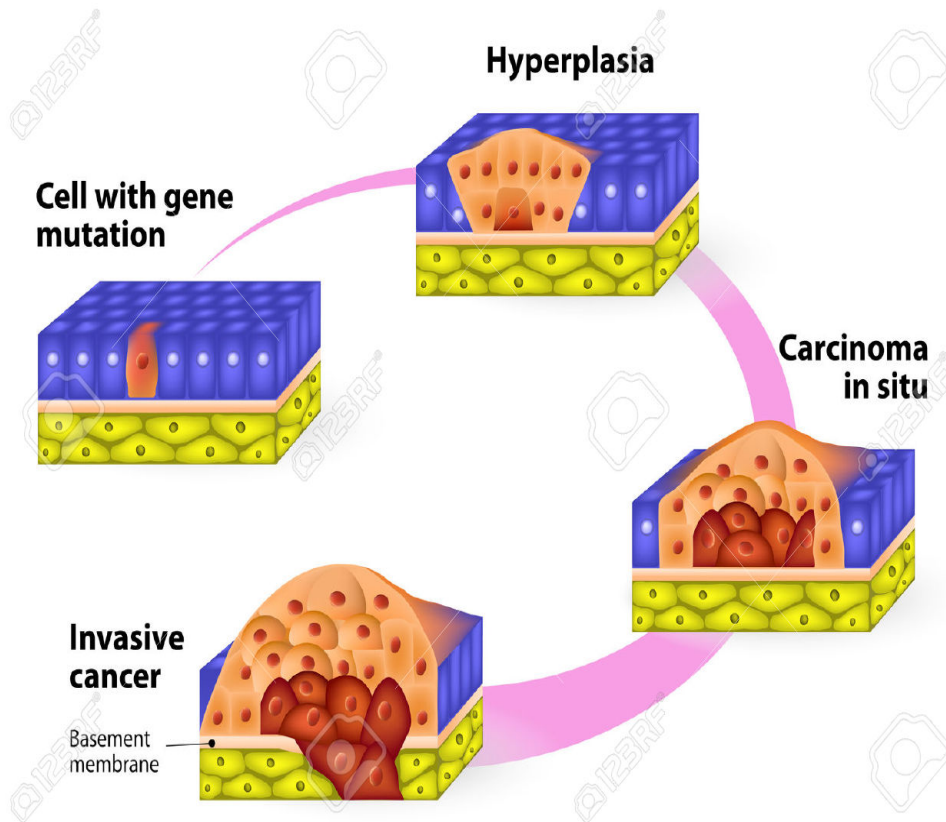
1) INIZIAZIONE: mutazioni che trasformano una cellula somatica in una cellula neoplastica latente.

2) PROMOZIONE: altri danni genomici causano la moltiplicazione della cellula neoplastica.

3) PROGRESSIONE: ulteriori mutazioni conferiscono invasività e capacità di metastatizzazione ad alcune cellule della massa neoplastica.

**FRAGILITA' GENOMICA:** quando le mutazioni genetiche colpiscono enzimi coinvolti nel processo di riparazione del DNA.

# CARATTERISTICHE DELLE CELLULE TRASFORMATE



**1) VANTAGGIO PROLIFERATIVO**

**2) SELEZIONE CLONALE**

**3) COMPORTAMENTO AGGRESSIVO**  
caratterizzato da proliferazione incontrollata indipendente dai fattori di crescita ed Insensibile ai meccanismi apoptotici

**4) CAPACITA' ANGIOGENETICHE**

**5) TENDENZA AD INVADERE I TESSUTI CIRCOSTANTI ED A DIFFONDERE A DISTANZA.**

# FENOTIPO DELLA CELLULA TRASFORMATA

Come conseguenza delle mutazioni genetiche, la cellula neoplastica va incontro alle seguenti acquisizioni fenotipiche:

- 1) Modificazione delle proprietà antigeniche (acquisizione di neoantigeni, perdita di antigeni di istocompatibilità).
- 2) Aumento della velocità di accrescimento con potenziale replicativo illimitato.
- 3) Diminuzione dei segni morfologici di differenziazione (perdita della funzione secernente o della capacità di sintetizzare pigmento).
- 4) Cambiamento delle caratteristiche metaboliche.
- 5) Indipendenza dal controllo ormonale (o da altri stimoli estrinseci a causa della perdita dei recettori specifici).
- 6) Perdita della farmaco-sensibilità.
- 7) Capacità angiogenica.
- 8) Capacità di infiltrare e metastatizzare.

# ALTERAZIONI GENETICHE: MUTAZIONI

## DISTINGUIAMO DUE GRUPPI DI MUTAZIONI:

1) MICRO-MODIFICAZIONI: coinvolgono le singole basi del DNA

- Delezione di una base,
- Sostituzione di una base.

2) MACRO-MODIFICAZIONI: coinvolgono segmenti di DNA

- Delezione,
- Riduplicazione,
- Traslocazione
- Attivazione, amplificazione e riarrangiamento genico
- Variazione del numero dei cromosomi ed aumento del contenuto nucleare di DNA

# GENI COINVOLTI NELLA CANCEROGENESI

I bersagli principali del danno genetico sono i geni che normalmente regolano importanti funzioni cellulari:

1) **PROTO-ONCOGENI**: promuovono la crescita (oncogeni dominanti, è sufficiente un solo allele mutato per avere una proliferazione incontrollata).

2) **GENI ONCOSOPPRESSORI**: inibiscono la crescita cellulare (oncogeni recessivi, è richiesta una mutazione su entrambi gli alleli per avere un effetto sulla proliferazione).

3) **GENI CHE REGOLANO L' APOPTOSI** (morte cellulare programmata): processo di suicidio cellulare come meccanismo di difesa.

4) **GENI COINVOLTI NELLA RIPARAZIONE DEL DNA**: riparano i danni al DNA (necessaria una mutazione su entrambi gli alleli).



# ONCOGENI E SINDROMI CANCEROSE EREDITARIE

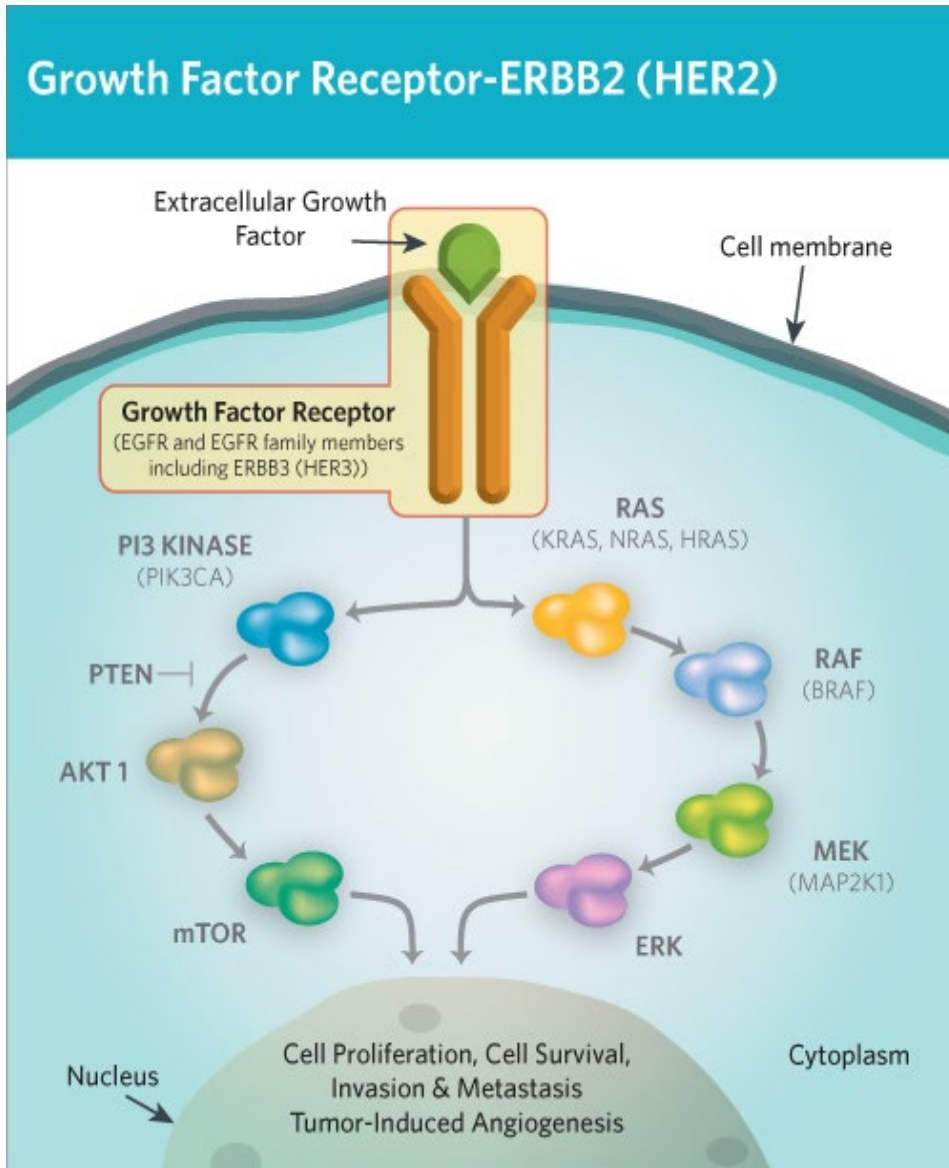
Sindrome	Tumore primario	Tumori o tratti associati	Localizzazione cromosomica	Gene clonato	Funzione proposta per il prodotto genico
Retinoblastoma familiare	Retinoblastoma	Osteosarcoma	13q14.3	<i>RB1</i>	Regolazione del ciclo cellulare e della trascrizione; legame a E2F
Sindrome del carcinoma nevoide delle cellule basali della cute (NBCCS)	Cancro delle cellule basali della cute	Cisti della mandibola, depressioni palmari e plantari, medulloblastomi, fibromi ovarici	9q22.3	<i>PTCH</i>	Recettori transmembrana per la molecola segnale hedgehog
Sindrome di Bloom's	Tumori solidi	Immunodeficienza; bassa statura	15q26.1	<i>BLM</i>	DNA elicasi (?)
Sindrome di Li-Fraumeni (LFS)	Sarcomi; cancro della mammella	Tumori del cervello; leucemie	17p13.1	<i>p53</i>	Fattore di trascrizione; risposta a danni del DNA e a stress; apoptosi
Sindrome di von Hippel-Lindau (VHL)	Cancro del rene (cellule chiare)	Feocromocitomi, angiomi retinici, emangioblastoma	3p25	<i>VHL</i>	Regolazione della elongazione trascrizionale dovuta alla RNA polimerasi II
Sindrome di Wiedmann-Beckwith (WBS)	Tumore di Wilms	Organomegalia, emi-ipertrofia, epatoblastoma, cancro della corticale del surrene	11p15	<i>p57/KIP2</i> (?) altri (?)	Regolatore del ciclo cellulare
Tumore familiare della mammella 1	Cancro della mammella	Tumore ovarico	17q21	<i>BRCA1</i>	Interazione con la proteina Rad51; riparo dei danni su entrambi i filamenti del DNA
Tumore familiare della mammella 2	Cancro della mammella	Tumore della mammella nei maschi, tumore del pancreas; (? per es. ovarico)	13q12	<i>BRCA2</i>	Interazione con la proteina Rad51; riparo dei danni su entrambi i filamenti del DNA (?)
Tumore di Wilms	Tumore di Wilms	WAGR (Wilms, anidria, anomalie genitourinarie, ritardo mentale)	11p13	<i>WT1</i>	Repressore della trascrizione
Xeroderma pigmentosum	Cancro della cute	Anomalie della pigmentazione cutanea; ipogonadismo	gruppi di complementazione multipli	<i>XPB</i> <i>XPD</i> <i>XPA</i>	Elicasi di riparo del DNA; riparo del DNA con escissione di nucleotidi

AML: leucemia mieloide acuta; HGF: fattore di crescita degli epatociti; GDNF: fattore neurotrofico di derivazione gliale; GAP: proteina di attivazione della GTPasi, regolatore negativo di p21 ras; CHRPE: ipertrofia congenita dell'epitelio pigmentato della retina; hedgehog: fattore che regola la determinazione del destino delle cellule tramite il legame con la proteina PTCH.

# RECETTORI PER I FATTORI DI CRESCITA

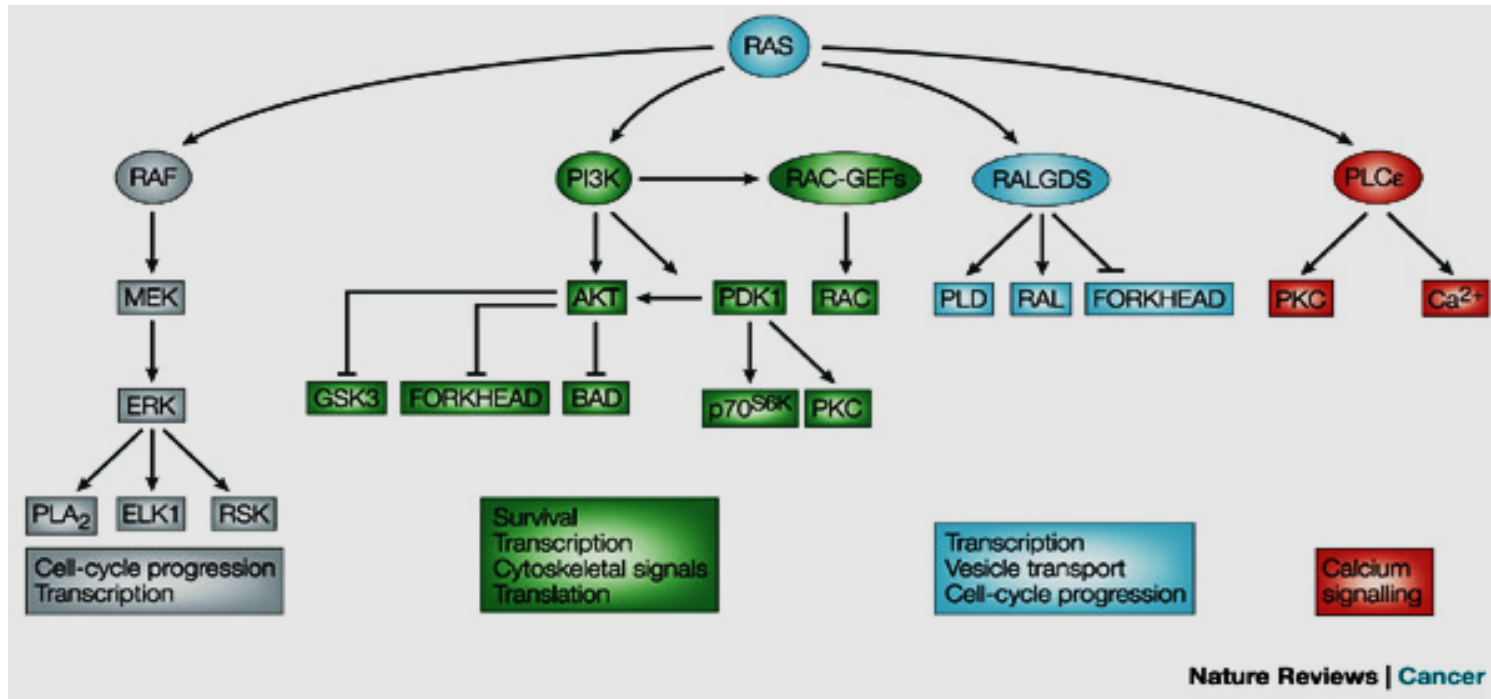
- ❖ Questa classe di geni è l'amplificazione del DNA o la over-espressione.
- ❖ L'esempio tipico è la famiglia di proto-oncogeni erb (Epidermal Growth factor-Receptors o EGFR).
- ❖ L'over-espressione di questi geni si riscontra in molti tumori.

# RECETTORI ERB



- ❖ Famiglia di recettori per i fattori di crescita cellulare che comprende erb-B1, 2 e 3.
- ❖ Le mutazioni più frequenti sono amplificazione del DNA o over-espressione e si traducono in aumento del segnale replicativo.
- In molte neoplasie la frequenza delle loro mutazioni è molto alta
- Erb-B2 (Her-2-Neu) è spesso amplificato ed i suoi livelli di espressione risultano molto utili per la prognosi ed la terapia

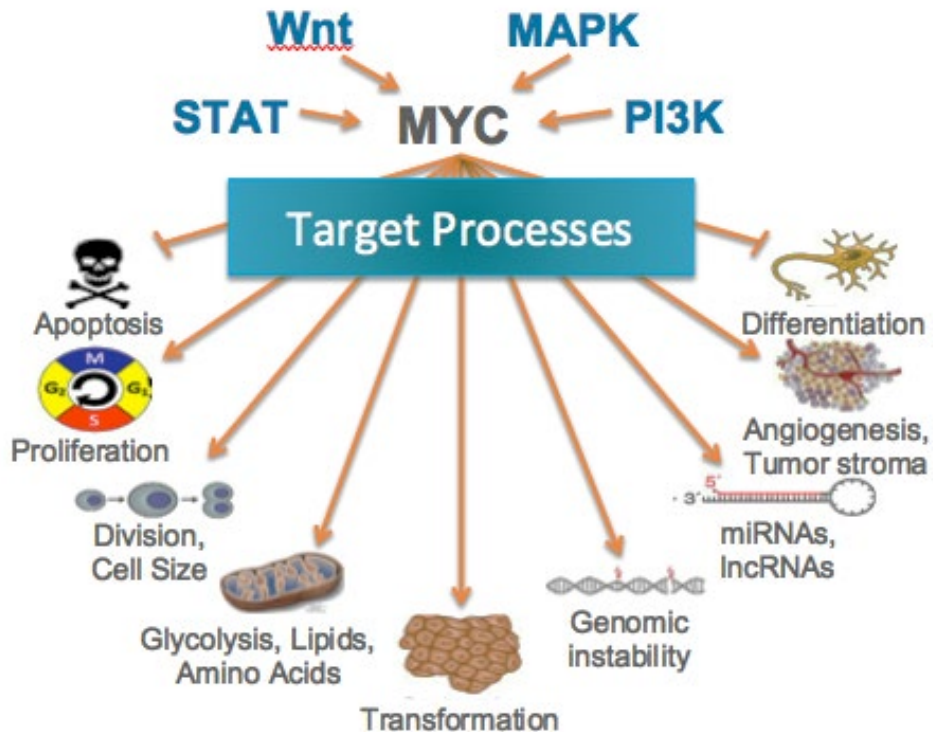
# ONCOGENE RAS



- ❖ Gene sul cromosoma 7 che codifica per una proteina ad attività GTP-asica.
- ❖ L'attività della proteina *Ras* è parte integrante della trasduzione del segnale proliferativo dalla membrana al nucleo.
- ❖ Sono state riscontrate mutazioni puntiformi del gene RAS proprio nella sequenza codificante per il dominio ad attività GTPasica.
- ❖ Il risultato di queste mutazioni è una proteina Ras costitutivamente attiva.

# ONCOGENE MYC

MYC Is a Key Inducer of Oncogenic Pathways



- ❖ Localizzato sul cromosoma 8.
- ❖ Codifica una fosfoproteina che agisce come fattore di trascrizione nucleare attivando la trascrizione di geni importanti per la proliferazione cellulare ed inibendo o antagonizzando l'attività di alcuni oncosoppressori (Rb, p27).
- ❖ L'over-espressione di myc determina proliferazione cellulare incontrollata.

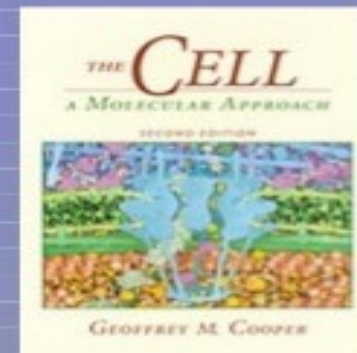
# GENI ONCOSOPPRESSORI

❖ Geni che codificano per proteine coinvolte nella regolazione del ciclo cellulare:

1. Fattori che inibiscono la crescita e recettori degli stessi (BCRA-1)
2. Molecole che regolano l'adesione cellulare (DCC e APC)
3. Regolatori della traduzione del segnale (NF1 come disattivante di Ras)
4. Regolatori del ciclo cellulare (p21 e p16 come inibitori delle cicline)
5. Regolatori dell'apoptosi (bcl-2 vs bax e bad)

# GENI ONCOSOPPRESSORI E TUMORI CORRELATI

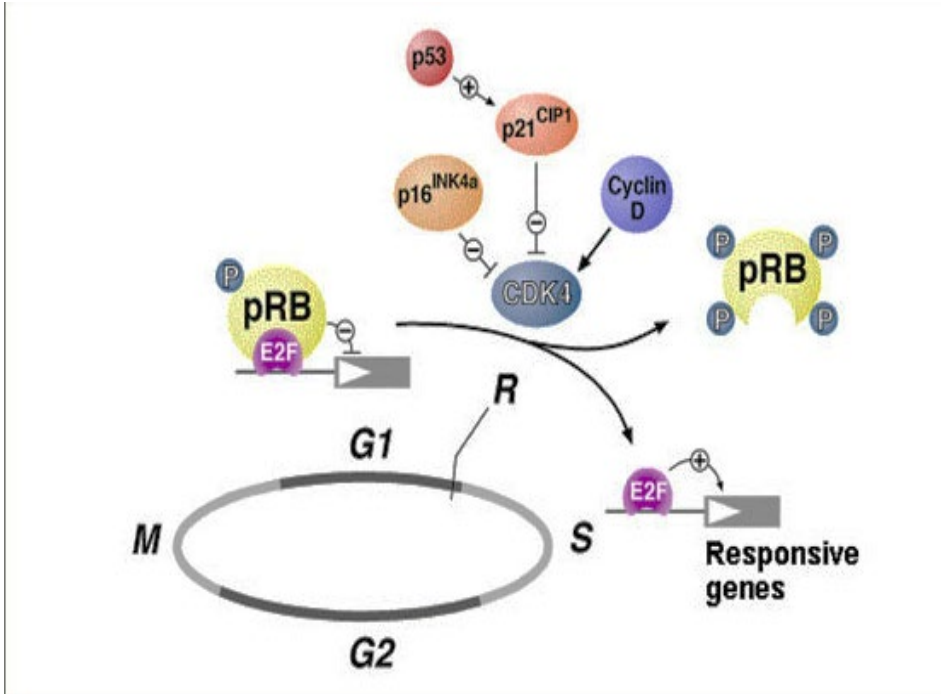
## Un elenco di geni oncosoppressori



<b>Gene</b>	<b>Type of cancer</b>
<i>APC</i>	Colon/rectum carcinoma
<i>BRCA1</i>	Breast and ovarian carcinomas
<i>BRCA2</i>	Breast carcinoma
<i>DPC4</i>	Pancreatic carcinoma
<i>INK4</i>	Melanoma, lung carcinoma, brain tumors, leukemias, lymphomas
<i>MADR2</i>	Colon/rectum carcinoma
<i>NF1</i>	Neurofibrosarcoma
<i>NF2</i>	Meningioma
<i>p53</i>	Brain tumors; breast, colon/rectum, esophageal, liver, and lung carcinomas; sarcomas; leukemias and lymphomas
<i>PTC</i>	Basal cell carcinoma
<i>PTEN</i>	Brain tumors; melanoma; prostate, endometrial, kidney, and lung carcinomas
<i>Rb</i>	Retinoblastoma; sarcomas; bladder, breast, and lung carcinomas
<i>VHL</i>	Renal cell carcinoma
<i>WT1</i>	Wilms' tumor

# ONCOSOPPRESORE RETINOBLASTOMA (Rb)

- ❖ Il primo gene oncosoppressore ad essere identificato, localizzato sul cromosoma 13.



- ❖ Coinvolto nella patogenesi del Retinoblastoma, tumore infantile raro (60% casuale, 40% familiare).

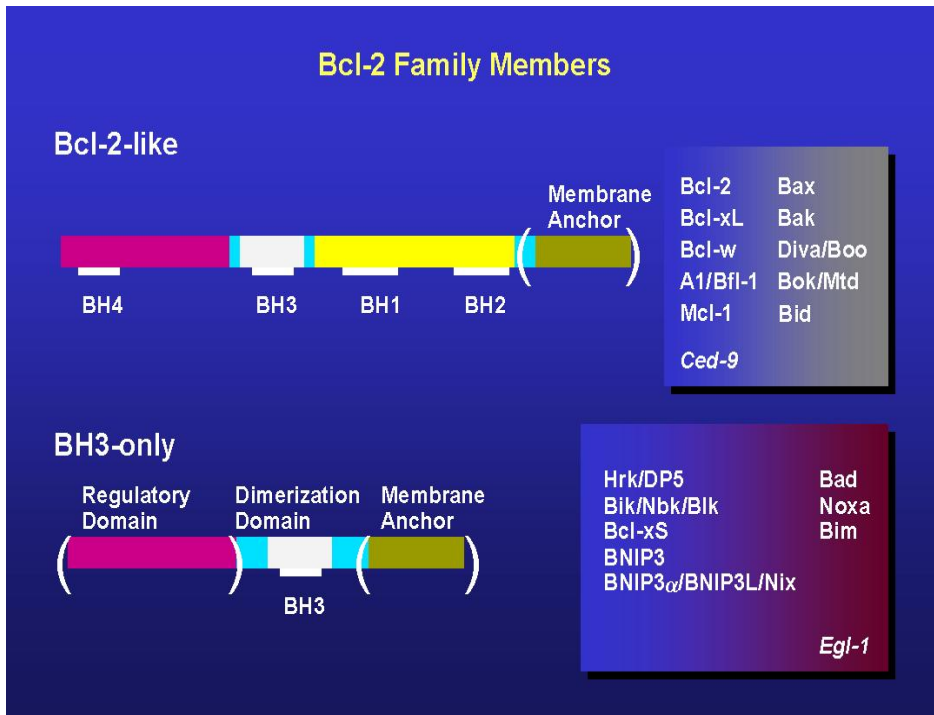
- ❖ Sono necessarie due mutazioni del gene Rb (inattivazione di entrambi gli alleli per produrre il retinoblastoma).

- ❖ Nei casi familiari, i bambini ereditano solo una copia difettiva del gene Rb, l'altro gene muta casualmente nella linea somatica.



# ONCOSOPPRESSORE BCL-2

❖ Famiglia di geni localizzati sul cromosoma 18



❖ Può inibire l'attività pro-apoptotica di base eterodimerizzando con esso

❖ L'over-espressione di Bcl-2 è stata riscontrata in diversi tumori solidi (cr mammario, melanoma)

❖ Nell'80% dei linfomi follicolari B è presente traslocazione cromosomica di bcl-2 sotto il promotore delle Ig (traslocazione t 14;18)

❖ L'aumentata espressione di bcl-2 favorisce la trasformazione neoplastica aumentando la sopravvivenza delle cellule

# ONCOSOPPRESSORE BRCA-1

- ❖ Gene oncosoppressore localizzato sul cromosoma 17, strettamente correlato con p53

## BRCA1 & BRCA2 Pathway

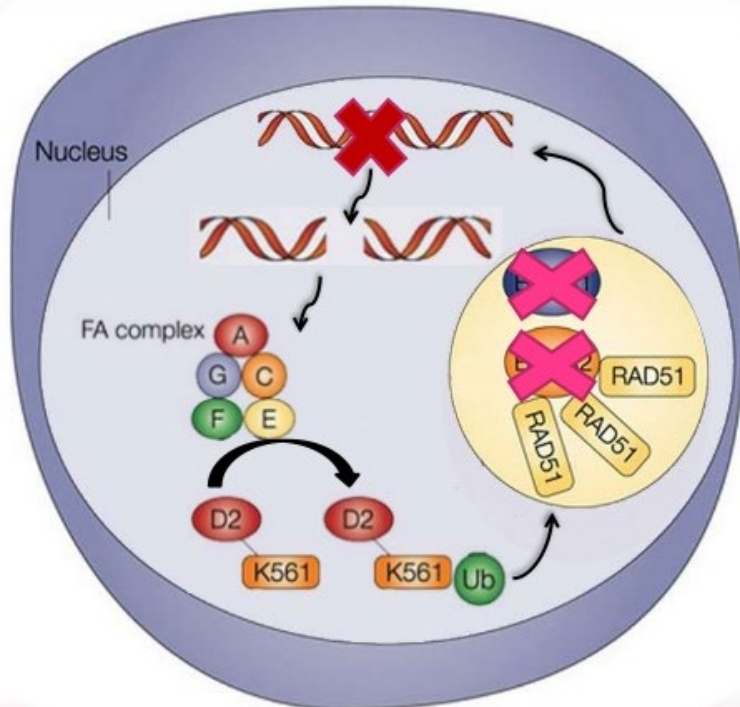
Diseased Cells

### BRCA1/2 mutations:

- Missing protein
- Non-functional protein

### Leads to defective:

- DNA repair
- Transcription
- G2/M cell cycle checkpoint regulation
- spindle checkpoint



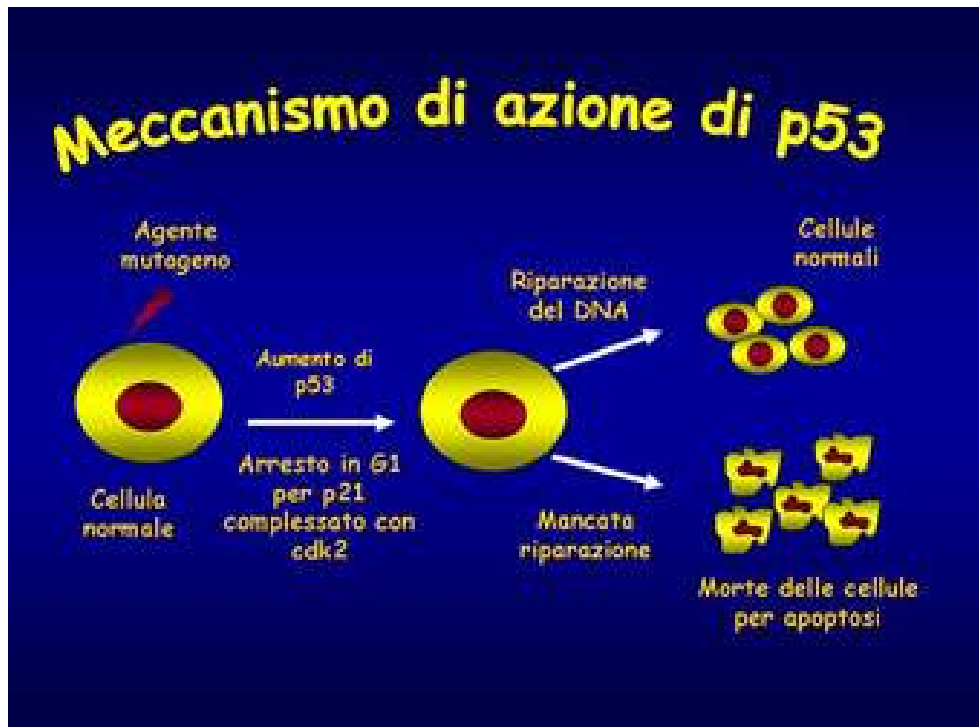
- ❖ Codifica per una proteina coinvolta in numerosi processi nucleari:

- trascrizione,
- rimodellamento cromatinico,
- silenziamento genico
- riparazione del DNA

- ❖ Le mutazione ereditarie che coinvolgono BRCA1 ed il suo omologo BRCA2 localizzato sul cromosoma 13, conferiscono un elevato rischio di sviluppare carcinoma mammario

# ONCOSOPPRESSORE P53: IL GUARDIANO DEL GENOMA (1)

- ❖ Gene oncosoppressore localizzato sul cromosoma 17, codifica per la proteina p53.

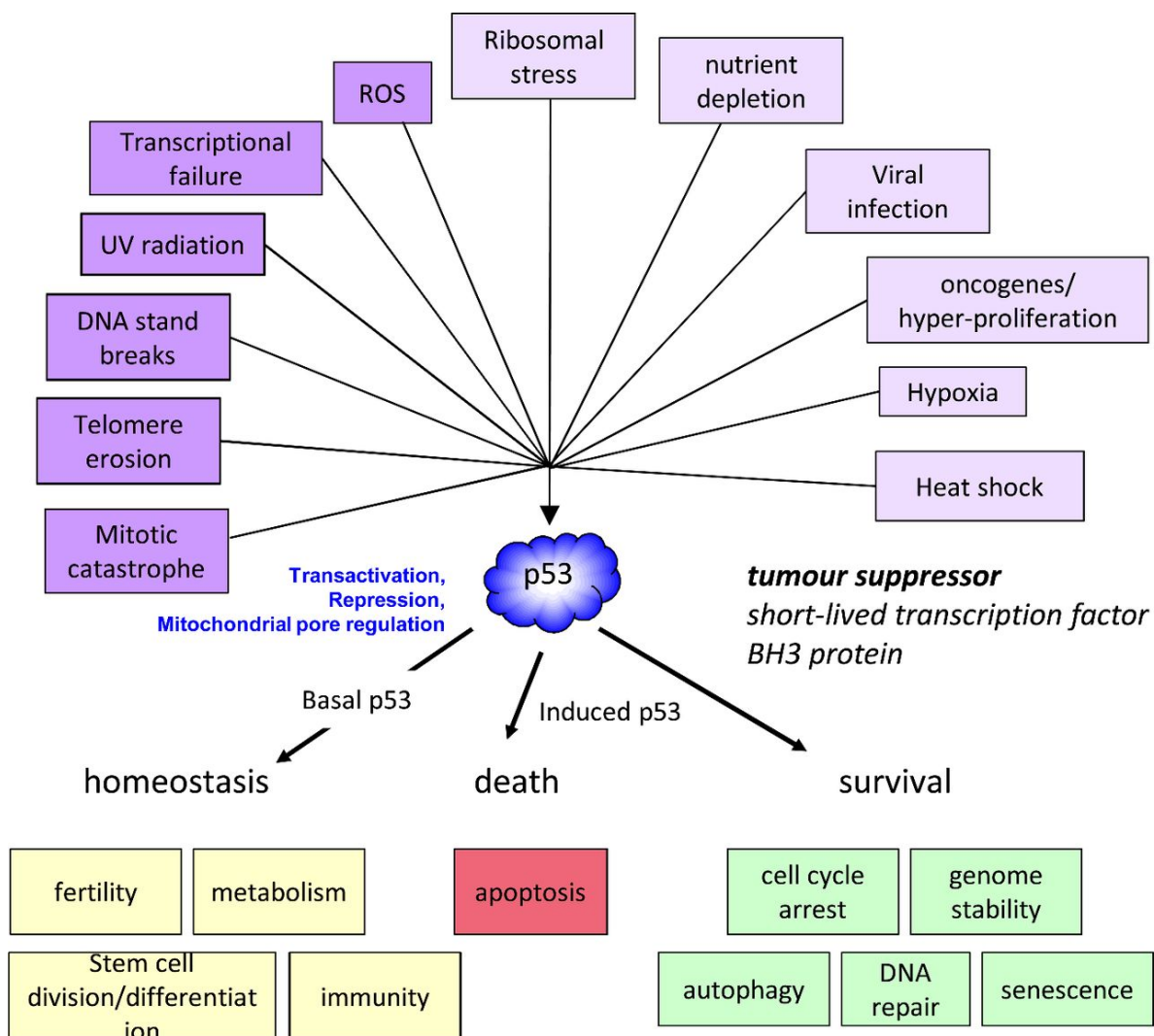


- ❖ Risulta mutato in oltre il 50% dei tumori umani.
- ❖ Il danno genomico stimola l'espressione e l'attivazione di p53 che lega specifiche sequenze del DNA modulando numerosi geni coinvolti nel controllo del ciclo cellulare.

# ONCOSOPPRESSORE P53: IL GUARDIANO DEL GENOMA (2)

- ❖ L'effetto finale di p53 è quello di bloccare la progressione del ciclo cellulare finché il danno non viene riparato agendo fundamentalmente a livello dei checkpoints di transizione  $G_1/s$  e  $G_2/m$ .
- ❖ Pertanto, ogni alterazione che riguarda l'attivazione di p53, favorisce la proliferazione cellulare incontrollata e quindi la trasformazione neoplastica.

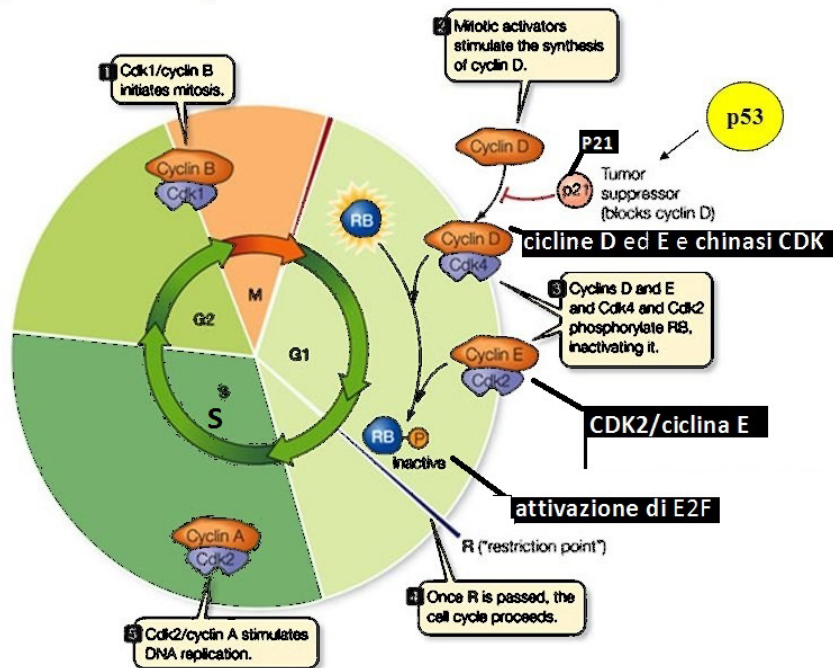
# ONCOSOPPRESSORE P53: IL GUARDIANO DEL GENOMA (3)



❖ P53 controlla anche i geni che regolano l'apoptosi e la sopravvivenza cellulare, quelli coinvolti nella riparazione del DNA e nell'angiogenesi e modula anche l'espressione di numerosi altri geni, quali BCRA-1 e MDM-2 .

# ONCOSOPPRESSORE P53: IL GUARDIANO DEL GENOMA (4)

p53, p21 e RB  
normalmente  
bloccano il ciclo  
cellulare e sono  
definite  
soppressori  
tumorali

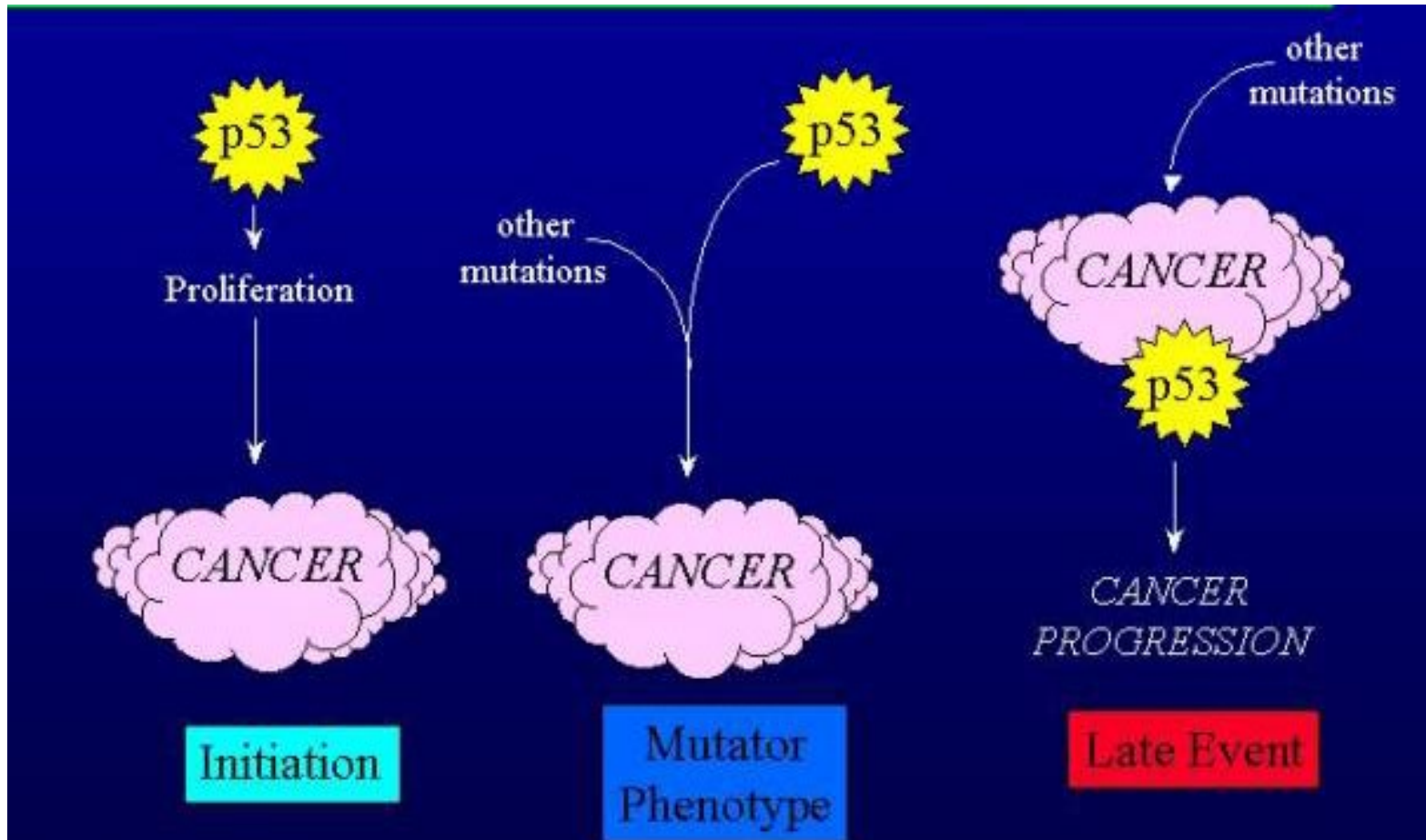


da RB e P21 slide\_18.jpg (CICLO CELLULARE e CONTROLLO della PROLIFERAZIONE CELLULARE.pdf)

## MECCANISMO DI ARRESTO DEL CICLO CELLULARE INDOTTO DA p53 IN RISPOSTA A UN DANNO AL DNA

- ❖ L'effetto finale di p53 è quello di bloccare la progressione del ciclo cellulare finchè il danno non viene riparato, agendo a livello dei checkpoints di transizione  $G_1/S$  e  $G_2/M$ .

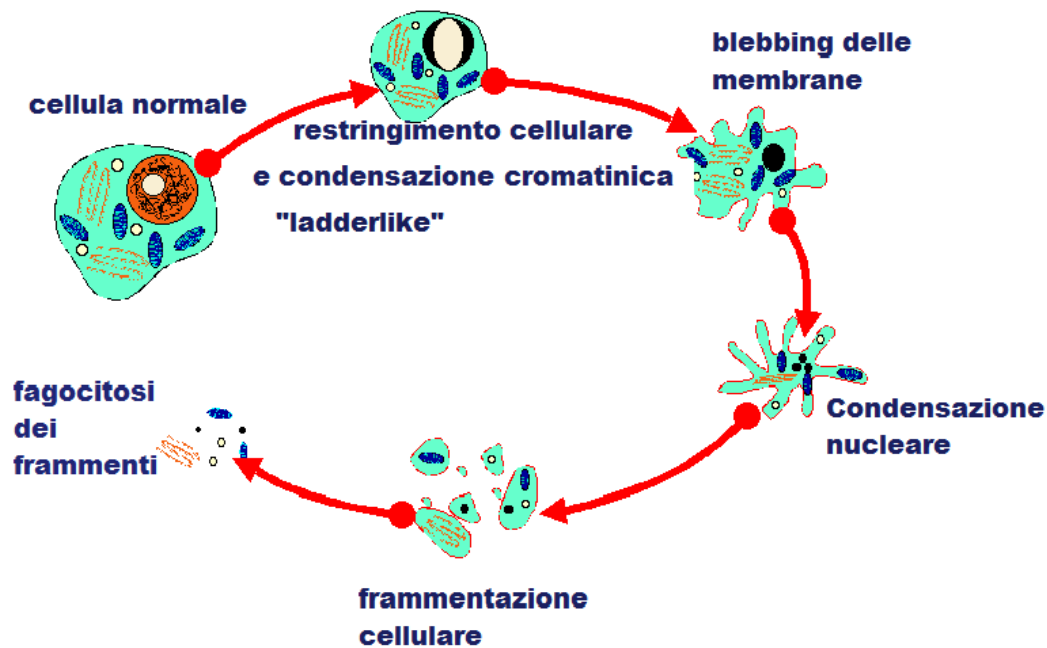
# ONCOSOPPRESSORE P53: IL GUARDIANO DEL GENOMA (5)



- ❖ Ogni alterazione che riguarda l'attivazione di p53 favorisce la proliferazione cellulare incontrollata e quindi la trasformazione neoplastica.

# APOPTOSI

❖ Morte cellulare programmata che viene attivata quando le cellule esauriscono il loro ciclo vitale oppure quando si verifica un danno genomico.



❖ L'apoptosi è strettamente regolata da numerosi geni oncosoppressori.

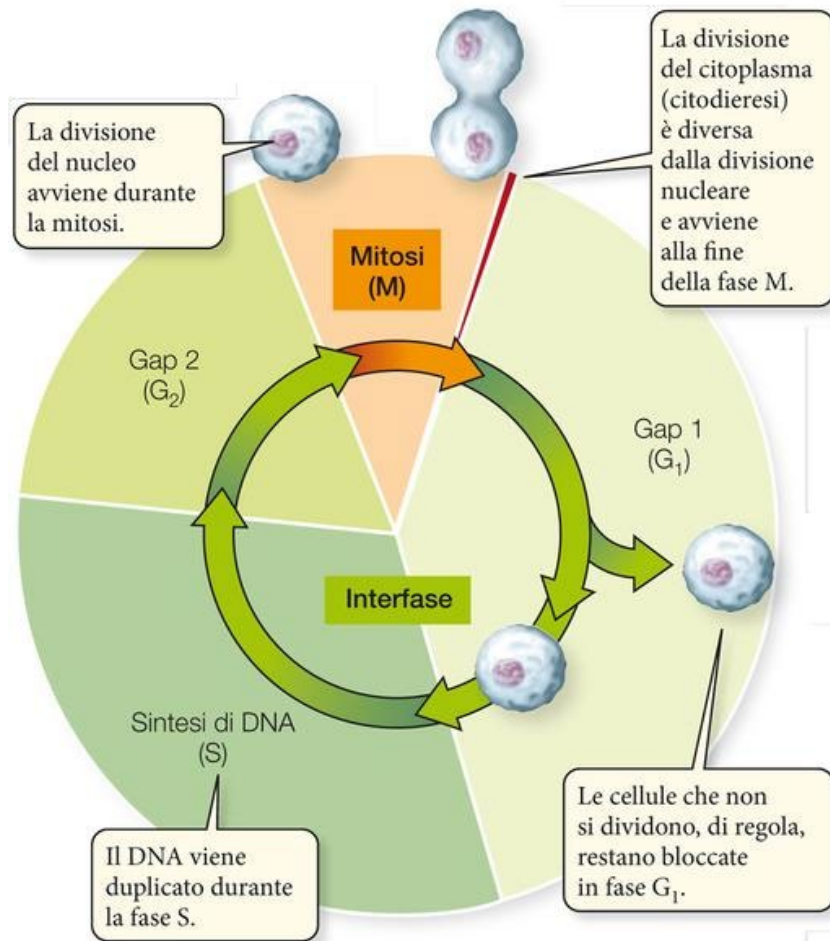
❖ Le cellule trasformate sono indipendenti dall'apoptosi.

❖ Il meccanismo apoptotico risulta alterato da mutazione dei geni oncosoppressori (repressione/soppressione) e degli oncogeni (over-espressione).



# CICLO CELLULARE (1)

❖ Serie di eventi che convergono nella duplicazione e nella divisione cellulare.



❖ Fasi:

1. Interfase: fase preparatoria che consta di tre stadi:

$G_1$ : inizia subito dopo la mitosi, avviene la sintesi delle macromolecole utilizzate nella successiva fase S

S: sintesi del DNA

$G_2$ : duplicazione dei cromosomi

2. Mitosi: divisione del nucleo per dare origine a due cellule figlie dotate dello stesso corredo cromosomico della cellula madre.

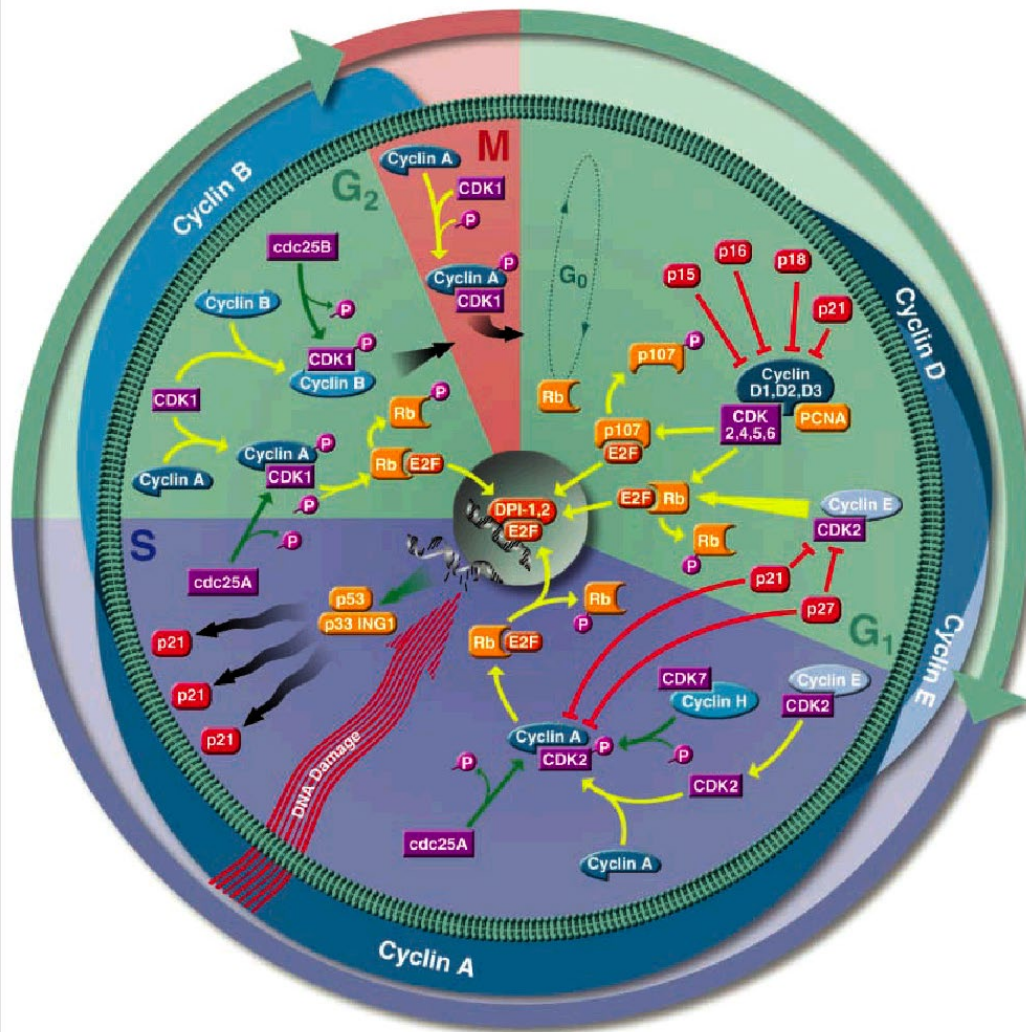
❖ Le cellule che persistono nella fase  $G_1$  per periodi estesi di tempo entrano in uno stato di quiescenza  $G_0$  e, sebbene metabolicamente attive, non proliferano, ma possono rientrare nel ciclo cellulare.

# CICLO CELLULARE (2)

- ❖ Una corretta divisione cellulare richiede l'ordinata ed unidirezionale transizione da una fase del ciclo all'altra secondo la sequenza:  $G_0/G_1 \rightarrow S \rightarrow G_2 \rightarrow M$ .
- ❖ Gli eventi molecolari che si verificano in una fase devono essere completati prima che inizi quella seguente, in quanto il prodotto di una reazione funge da substrato per quella successiva.
- ❖ I meccanismi che controllano la corretta sequenza delle fasi del ciclo cellulare vengono denominati checkpoints: essi controllano la corretta progressione di ogni fase del ciclo cellulare ed impediscono la ripetizione dei vari passaggi fino al ciclo successivo.

# CICLO CELLULARE (3)

- ❖ Il superamento dei checkpoints viene regolato da una specifica classe di enzimi, le chinasi ciclina-dipendenti (CDKs), espresse in maniera fase-specifica.



- ❖ La sintesi delle CDKs viene stimolata da vari fattori di crescita cellulare.
- ❖ Ogni chinasi agisce regolando una determinata fase del ciclo cellulare.
- ❖ Ad esempio, le chinasi CDK2, CDK4 e CDK6 regolano la transizione G<sub>1</sub> → S, mentre le chinasi CDK1 quella G<sub>2</sub> → M.

# CICLO CELLULARE (4)

- ❖ La progressione attraverso le fasi del ciclo cellulare è controllata da una famiglia di enzimi, le Chinasi Ciclina-Dipendenti o cCDKs, rese attive dal legame con le cicline.
- ❖ Le CDKs regolano la fosforilazione di importanti proteine bersaglio (Rb) e vengono espresse in forma inattiva.
- ❖ Molte cicline invece vengono espresse in determinate fasi del ciclo cellulare.
- ❖ Il sistema è estremamente controllato: le CDKs sono normalmente sotto il controllo di numerosi fattori codificati da oncosoppressori (p15, p16, p18, p19, p21, p27 e p57).
- ❖ Amplificazioni geniche delle cicline, perdita degli inibitori e di pRb causano una drammatica deregolazione del ciclo cellulare.

# CICLO CELLULARE (5)

- ❖ I checkpoints oltre ad assicurare la precisa coordinazione del ciclo cellulare, assicurano anche la fedele trasmissione del corredo cromosomico e, nelle cellule normali, la loro attivazione viene coordinata e regolata dai geni oncosoppressori la cui espressione viene stimolata dal danno genomico.
- ❖ La transizione tra le fasi  $G_1 \rightarrow S$  viene stimolata da alcuni fattori di crescita presenti nell'ambiente extracellulare quali PDGF (Platelet-Derived Growth Factor), EGF (Epidermal-Growth Factor) e IGF-1 (Insulin-Like Growth Factor), mentre è inibita da una citochina TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor- $\beta$ ).
- ❖ Alcune cicline che intervengono nella regolazione della fase S, sono attivate dalla proteina codificata dal gene oncosoppressore retinoblastoma (Rb).
- ❖ Generalmente le alterazioni della transizione  $G_1/S$  sono implicate nell'attivazione degli oncogeni e nella repressione degli oncosoppressori, mentre quelle della transizione  $G_2/M$  determinano aberrazioni cromosomiche.

# CICLO CELLULARE (6)

❖ MITOSI: Fase del ciclo cellulare in cui il nucleo si divide per ripartirsi equamente nelle due cellule figlie.

Interfase			<p>Si divide in 3 fasi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ fase G<sub>1</sub>, in cui la cellula si accresce;</li> <li>■ fase S, nella quale la cellula replica il materiale nucleare e il DNA;</li> <li>■ fase G<sub>2</sub>, durante la quale la cellula si prepara per la divisione.</li> </ul>
Mitosi	Profase		Si dissolvono la membrana nucleare e il nucleolo. Dai centri mitotici o centrosomi disposti ai poli opposti della cellula, si formano due fasci di fibre (fibre polari) che si irradiano fino a poco oltre la zona equatoriale costituendo una specie di rete detta fuso mitotico.
	Metafase		I cromosomi si portano sul piano equatoriale del fuso con i due fasci dei cinetocori orientati in direzione di poli opposti del fuso.
	Anafase		I cromatidi di ciascun cromosoma, attaccati alle fibre del fuso, si separano uno dall'altro e migrano verso i poli opposti del fuso, seguendo le fibre e secondo la direzione verso la quale i cinetocori sono orientati. Si formano così due gruppi di cromatidi nelle zone opposte della cellula.
	Telofase		Si dissolve il fuso, si forma la membrana nucleare intorno a ciascun gruppo di cromatidi che si despiralizzano, e si formano due nuclei con i relativi nucleoli. Si conclude in tal modo la divisione del nucleo.
Citodieresi (o Citocinesi)			All'incirca nella zona equatoriale della cellula si forma una piastra cellulare con una lamella mediana che divide completamente le due cellule, costituendo la parete cellulare.

# CICLO CELLULARE (7)

- ❖ Durante la mitosi, quando si verificano alterazioni della separazione dei cromosomi la cellula può andare incontro a catastrofe mitotica oppure diviene aneuploide.
- ❖ La catastrofe mitotica è una particolare forma di apoptosi che si verifica in metafase se il corredo cromosomico viene ripartito in maniera differente tra le due cellule figlie.
- ❖ Tuttavia, se la cellula in cui è avvenuta un'anomala segregazione cromosomica non viene eliminata, si instaura una condizione aneuploide.
- ❖ Le alterazioni aneuploidi delle cellule somatiche si riscontrano nella maggior parte dei tumori umani i quali contengono un abnorme numero di cromosomi (in genere compreso tra 60 e 80).

# ITER DIAGNOSTICO

## SEGNI E SINTOMI

Aspecifici → Specifici

PROGRAMMI DI  
SCREENING

IN CORSO DI  
ACCERTAMENTI  
PER ALTRE  
PATOLOGIE

**SOSPETTO DIAGNOSTICO**

## DIAGNOSI DI SEDE:

- Indagini di imaging
- Endoscopia

## DIAGNOSI DI NATURA:

- Citologica (FNAB)
- Istologica (TRU-CUT)
- Istologica intraoperatoria



# ITER DIAGNOSTICO

# ITER DIAGNOSTICO IN ONCOLOGIA



**ESTENSIONE LOCO-REGIONALE  
ESTENSIONE SISTEMICA-METASTATICA**

**CARATTERIZZAZIONE ISTOLOGICA  
E MOLECOLARE**



**STRATEGIA TERAPEUTICA**



**VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA IN CORSO DI TRATTAMENTO CHT**

**FOLLOW-UP**

# VALUTAZIONE DEL TUMORE

- ❖ **TUMORE PRIMITIVO: ORGANO SEDE DELLA NEOPLASIA (POLMONE, COLON, ...)**
- ❖ **CARATTERISTICHE BIOLOGICHE DEL TUMORE (CITOTIPO, ISTOTIPO ED IMMUNOTIPO)**
- ❖ **ESTENSIONE DEL TUMORE**



❖ **STADIAZIONE DELLA MALATTIA**

# STADIAZIONE DEI TUMORI (1)

- ❖ La classificazione in stadi rappresenta un metodo per descrivere in maniera precisa l'estensione della malattia.
- ❖ Aiuta il clinico nella pianificazione terapeutica
- ❖ Fornisce qualche indicazione prognostica
- ❖ Fornisce una valutazione dell'efficacia terapeutica
- ❖ Oltre all'estensione anatomica, al momento della diagnosi altri elementi importanti nella classificazione in stadi sono rappresentati da:
  - Sottogruppo istopatologico
  - Grado di malattia
  - Biomarcatori

# STADIAZIONE DEI TUMORI (2)

❖ Lo stadio di malattia rappresenta un fattore prognostico.

## CR MAMMARIO E STADIAZIONE

<b>STADIO</b>	<b>2 ANNI (%)</b>	<b>5 ANNI (%)</b>	<b>10 ANNI (%)</b>	<b>INCIDENZA %</b>
<b>I</b>	100	90	70	60
<b>II</b>	90	70	55	30
<b>III</b>	70	40	30	
<b>IV</b>	25	2-5	<1	10

❖ La SOPRAVVIVENZA GLOBALE MEDIANA (overall median survival) per il carcinoma mammario metastatico (MBC) è minore di 2 anni.

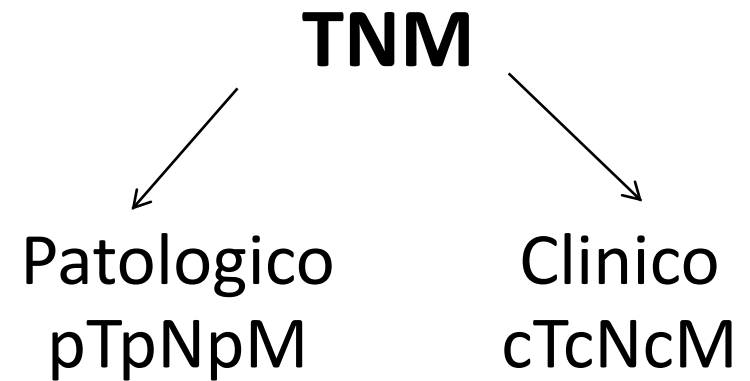
# SISTEMA TNM (1)

- ❖ Il tumore primitivo cresce progressivamente durante tutta la sua vita biologica, produce un'invasione locale seguita da diffusione ai linfonodi regionale primari che drenano la linfa dall'area tumorale ,e può dare metastasi a distanza.
- ❖ La classificazione TNM nata come classificazione di tipo clinico si può oggi definire come sistema duplice che consente sia una classificazione pre-terapeutica (clinica o cTNM) sia una post-chirurgica, patologica (pTNM).
- ❖ La prima viene impiegata nella scelta terapeutica, la seconda nella valutazione della prognosi e per il possibile trattamento adiuvante.

# SISTEMA TNM (2)

**ESTENSIONE DEL TUMORE**  **STADIAZIONE DELLA MALATTIA**

T = estensione del tumore  
N = coinvolgimento Nodale  
(Linfonodi)  
M = presenza/assenza di Metastasi a  
distanza



# SISTEMA TNM (3)

T: identifica il tumore primitivo e descrive l'aumento progressivo del tumore o l'infiltrazione locale per estensione diretta o entrambi gli eventi.

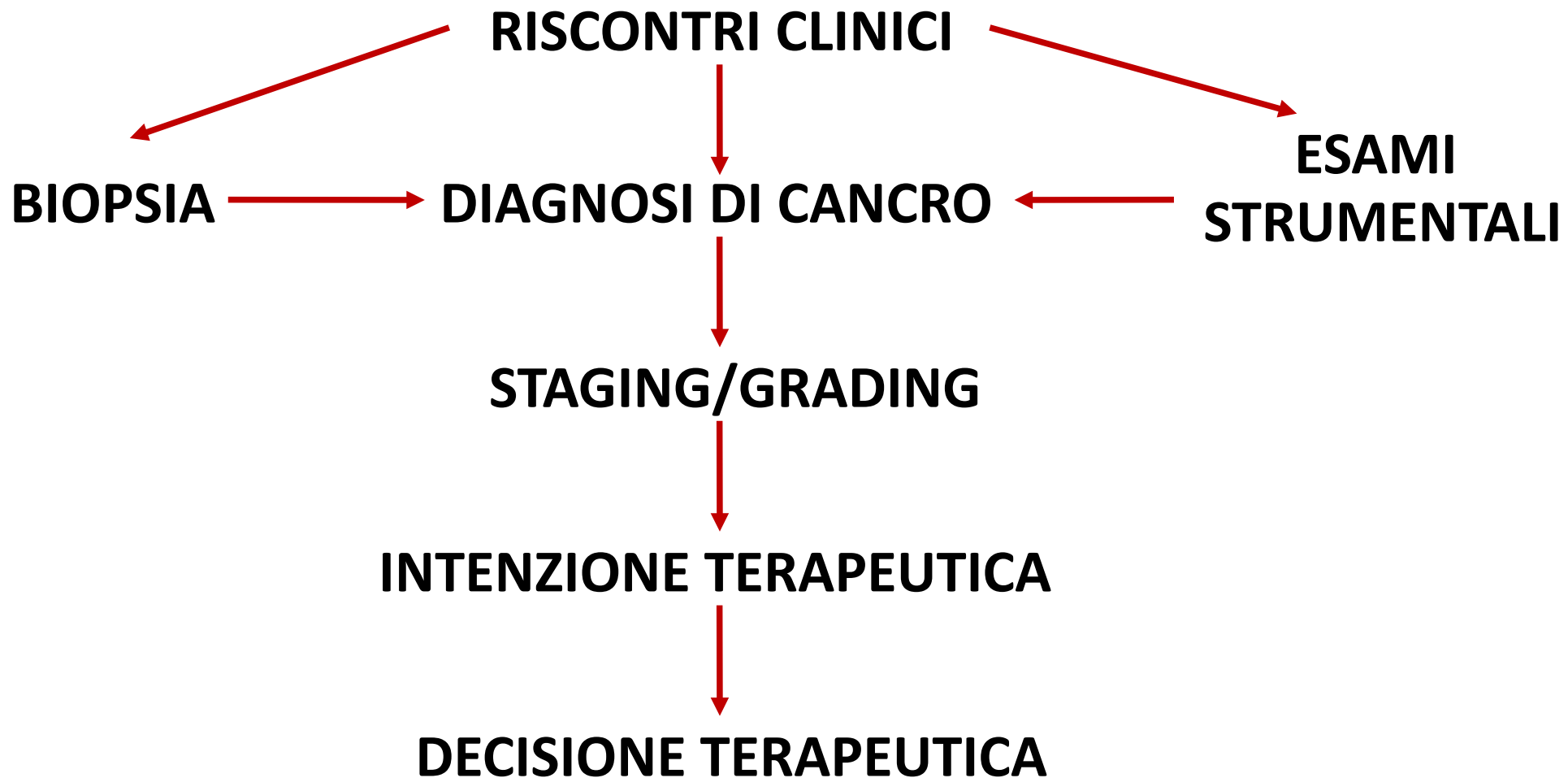
N: identifica la condizione dei linfonodi regionali e in alcune regioni anatomiche, quella dei linfonodi iuxtaregionali.

M: rappresenta l'evidenza di metastasi a distanza.

In altre neoplasie (ad es. il carcinoma ovarico), la classificazione TNM è affiancata dalla classificazione in stadi FIGO, per il melanoma quella di Clark e quella di Dukes per il carcinoma del colon-retto.



# GESTIONE DEL PAZIENTE ONCOLOGICO

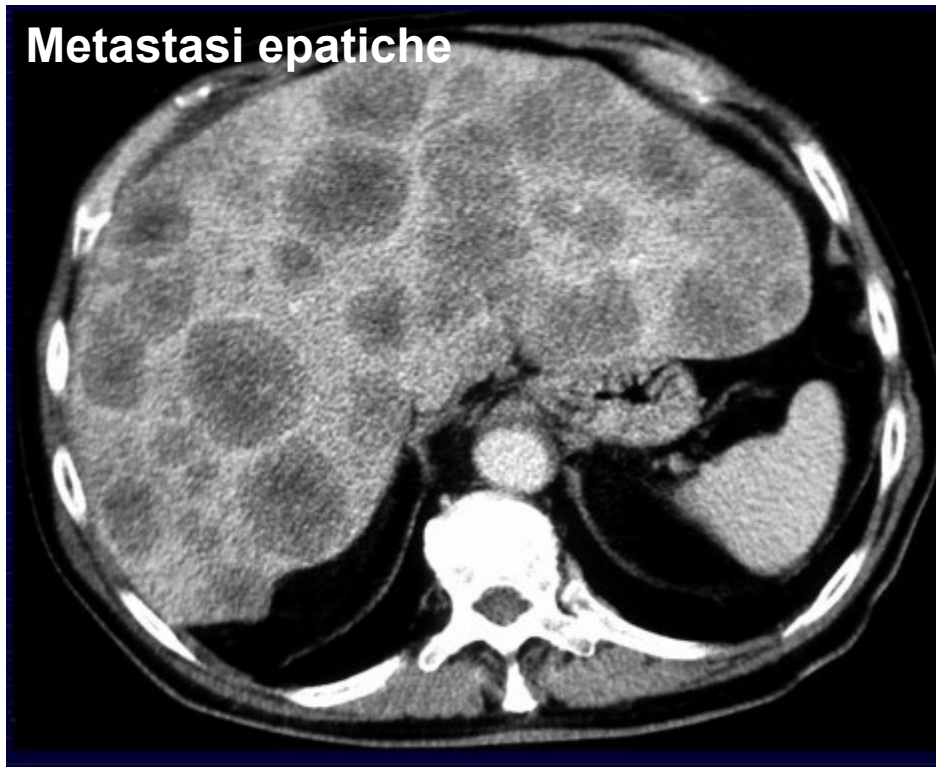


# INDAGINI

- ❖ Tecniche di imaging: TAC, RMN, PET, Scintigrafia
- ❖ Endoscopia: EGDS, colonscopia, videocapsula (tumori del tenue)
- ❖ Esami ematochimici
- ❖ Biomarcatori

# TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC O CT) O TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA (TAC)

❖ Metodica diagnostica per immagini che sfrutta radiazioni ionizzanti (raggi X) e consente di riproporre sezioni o strati (tomografia) corporei del paziente ed effettuare elaborazioni tridimensionali.

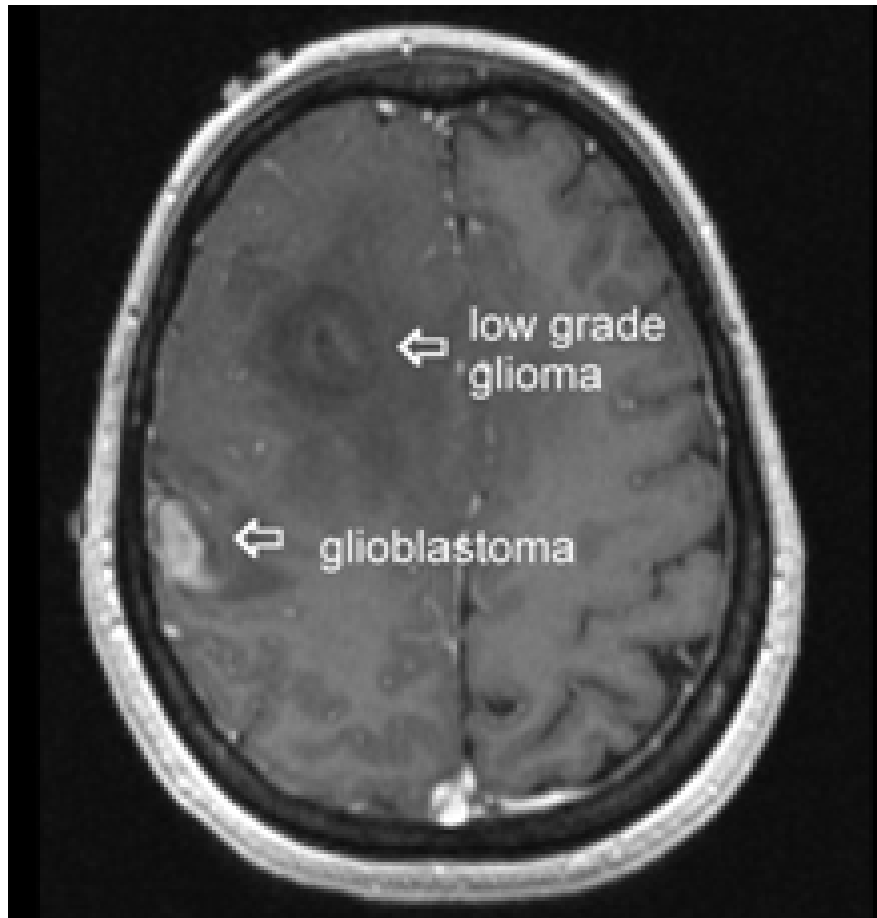


❖ Le immagini vengono elaborate da un computer.

❖ La TC viene usata in oncologia per la VALUTAZIONE MORFOLOGICA e di SEDE delle lesioni neoplastiche.

# RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RMN)

❖ Tecnica di indagine sulla materia basata sulla misura della precessione (rotazione) dello spin di protoni o di altri nuclei dotati di momento magnetico quando sono sottoposti ad un campo magnetico.



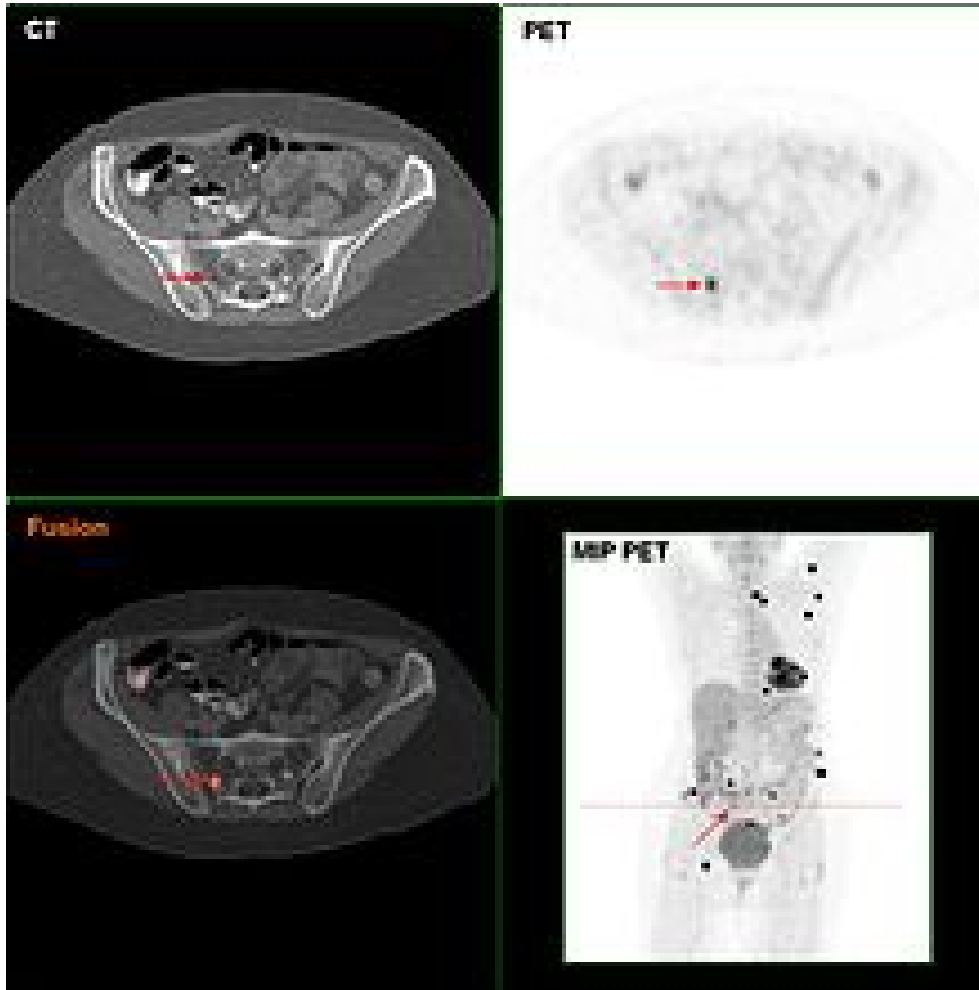
❖ In medicina viene usata a scopi diagnostici e genera immagini correlate alle strutture all'interno del paziente.

❖ E' la metodica più sensibile per l'indagine dei tessuti molli.

# TOMOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSITRONI (PET)

- ❖ Tecnica di medicina nucleare e di diagnostica medica che utilizza la produzione di bioimmagini (immagini del corpo).
- ❖ Fornisce informazioni di tipo fisiologico, a differenza della TC e della RMN che forniscono informazioni di tipo morfologico.
- ❖ Si utilizza un radiofarmaco formato da un radio-isotopo tracciante con emivita breve legato chimicamente a una molecola attiva a livello metabolico (ad es. fluorodesossiglucosio o  $^{18}\text{F}$ -FDG oppure colina).
- ❖ La valutazione delle aree ipercaptanti sulle immagini viene effettuata utilizzando come parametro il SUV (Standardized Uptake Value) che viene calcolato con una formula matematica.
- ❖ Limite: risoluzione spaziale  $> 5\text{mm}$ .

# PET: INDICAZIONI IN ONCOLOGIA



Melanoma metastatico

- ❖ Stadiazione e ristadiazione a fine terapia.
- ❖ Monitoraggio in corso di terapie antineoplastiche.
- ❖ Diagnosi differenziale tra benignità e malignità delle lesioni.
- ❖ Ricerca di tumori primitivi occulti (tumori di origine sconosciuta che hanno già dato metastasi).
- ❖ Caratterizzazione metabolica delle lesioni neoplastiche.
- ❖ Ricerca del miglior punto dove effettuare una biopsia.
- ❖ Pianificazione dei trattamenti radioterapici .

# INDAGINI ENDOSCOPICHE: EGDS

- ❖ Esofagogastroduodenoscopia (EGDS): tecnica che permette di visualizzare il lume di esofago, stomaco e duodeno attraverso un apposito strumento denominato gastroscopio munito di una sonda con microcamera.
- ❖ Le patologie più comuni che possono essere diagnosticate tramite EGDS sono:
  - Ernia iatale
  - Esofagite
  - Gastroduodenite
  - Ulcere
  - Neoplasie
- ❖ L'EGDS offre il vantaggio di poter effettuare prelievi bioptici attraverso un canale interno della sonda.
- ❖ Inoltre, è possibile l'uso di strumenti per la gastroscopia operativa (cestelli, pinze, coagulatori).
- ❖ Dalla fine degli anni 90 si è diffusa anche la tecnica dell'ecoendoscopia o EUS, che combina l'esame endoscopico tradizionale ad una tecnica ecografica.

# INDAGINI ENDOSCOPICHE: COLONSCOPIA

- ❖ Esame diagnostico volto ad esplorare le pareti interne del colon per evidenziare eventuali lesioni, ulcerazioni, occlusioni e masse tumorali.
- ❖ Importante strumento di prevenzione che permette di individuare e rimuovere all'istante tumori anche molto piccoli ed in fase iniziale (es. polipi) impedendone lo sviluppo e la degenerazione.
- ❖ E' consigliata come attività di screening nei soggetti con familiarità per neoplasie del colon o comunque dopo i 50 anni quando si rileva positività del SOF.
- ❖ L'esame viene effettuato inserendo una sonda (colonscopio) munita di micro-camera per via anale ed insufflando contemporaneamente aria all'interno del lume.
- ❖ A seconda del tratto esplorato, distinguiamo: Rettoscopia, Rettosigmoidoscopia, Colonscopia sinistra, Pancolonscopia, Pancolonileoscopia (raramente possibile).



# INDAGINI ENDOSCOPICHE: COLONGRAFIA/TAC

- ❖ Endoscopia virtuale effettuata con TAC multistrato che compie rilevazioni ad elevatissima frequenza e tramite un particolare software che permette di ottenere immagini 3D di alta qualità.
- ❖ Richiede la stessa preparazione della colonscopia e non è invasiva però è meno sensibile nel rilevare lesioni inferiori ai 10mm o lesioni piatte ed espone il paziente a radiazioni.
- ❖ Inoltre, non permette l'esecuzione di biopsie o polipectomie.
- ❖ VIDEOCAPSULA: consiste in una capsula munita di microcamera che viene ingerita dal paziente e transita attraverso l'apparato digerente fino ad essere espulsa con le feci.
  - Viene soprattutto impiegata per lo studio dell'intestino tenue nei casi di anemia per escludere sanguinamento occulto o nei casi sospetta malattia infiammatoria.

# SCINTIGRAFIA

- ❖ Esame di medicina nucleare ottenuto mediante la somministrazione di un tracciante radioattivo che viene accumulato in maniera preferenziale in alcuni tessuti ed evidenziato tramite particolari strumenti.
- ❖ Il paziente è esposto a radiazioni ionizzanti.
- ❖ La scintigrafia fornisce notizie sul funzionamento di alcuni organi e permette il rilevamento di tessuti anomali quali le metastasi oppure può evidenziare una regolare circolazione nei vari organi.
- ❖ In campo oncologico si utilizzano più frequentemente:
  - Scintigrafia Ossea Total Body con difosfonato marcato con Tecnezio 99m che si concentra in modo proporzionale all'attività osteoblastica.
  - Scintigrafia tiroidea con Tc-99m pertechnetato.

# OCTREOSCAN

- ❖ Tecnica di medicina nucleare utilizzata per la diagnosi delle neoplasie neuroendocrine.
- ❖ Viene usato un tracciante un analogo della somatostatina ( $^{111}\text{indio-pentetreotide}$ ) che si lega selettivamente ai recettori espressi da molte neoplasie neuroendocrine.
- ❖ La valutazione scintigrafica avviene dopo 4 e 24 ore.
- ❖ Va precisato che esistono organi in grado di captare fisiologicamente il tracciante ponendo problemi di corretta interpretazione:
  - Tiroide
  - Fegato
  - Apparato escretore
  - Mammella
  - Milza
  - Intestino

# ESAME CITOLOGICO

- ❖ Analisi morfologica delle cellule che possono essere prelevate con differenti metodi:
  - Striscio (ad es. secrezione del capezzolo)
  - Apposizione o abrasione di lesioni erosive del capezzolo
  - Agoaspirazione con ago sottile di contenuto di cisti o di noduli solidi palpabili o non palpabili
  - Urine
  - Versamenti (pleurico, ascitico)
- ❖ Non richiede alcuna preparazione specifica né richiede anestesia generale, non è doloroso e dura alcuni minuti.
- ❖ L'esame citologico precisa la natura della lesione ma non distingue se è infiltrante oppure non descrive l'architettura del tessuto.
- ❖ Se il prelievo è sufficiente, permette l'esecuzione di indagini immunocito-chimiche.

# ESAME ISTOLOGICO

- ❖ Può essere eseguito su materiale prelevato con agobiopsia oppure su pezzo operatorio.
- ❖ Permette di valutare:
  - Architettura del tessuto.
  - Natura della lesione.
  - Margini di resezione.
  - Indici di proliferazione.
  - Indagini di immunoistochimica.

# ESAMI EMATOCHIMICI

- ❖ Routine: emocromo, funzionalità epatica (transaminasi, LDH, FA,  $\gamma$ -GT), bilirubina totale e frazionata, elettroforesi sieroproteica, azotemia, creatinina, glicemia, uricemia, elettroliti sierici, esame urine.
- ❖ In caso di anemia, dosaggio di sideremia, ferritina, transferrina, vitamina B12, acido folico e ricerca del SOF.
- ❖ Dosaggio marcatori tumorali circolanti: CEA, CA 19.9, CA 15.3, CA 125, alfa-fetoproteina, beta-2-microglobulina, NSE, Proteina S100, Cromogranina A, Calcitonina, Tireoglobulina, Beta-HCG, Cyfra 21.1, PSA, ecc.

# MARKERS TUMORALI (1)

❖ CIRCOLANTI: SOSTANZA PRESENTE NEL SANGUE E/O NEI FLUIDI BIOLOGICI DEI PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE.

❖ TESSUTALI: ESPRESSIONE ANTIGENICA SUPERFICIALE DI PROTEINE INTRA-CELLUARI PRESENTI NELLE CELLULE TUMORALI.

# MARKERS TUMORALI (2)

## ❖ LA CONCENTRAZIONE DEI MARKERS TUMORALI (MT) NEL SIERO DIPENDE DA:

- numero cellule produttrici di MT
- caratteristiche biochimiche dei MT
- quota di liberazione del MT dalla cellula tumorale
- vascolarizzazione del tumore
- grado di necrosi del tumore
- quota di metabolizzazione del MT
- complessazione con anticorpi

## ❖ ESEMPI DI FALSI POSITIVI CON I MT:

- CICLO MESTRUALE: AFP, HCG, MCA, CA125
- FUMO: CEA, TPA, TG
- ALCOOL: CEA, TPA

❖ PERTANTO, LA DIAGNOSI DI CANCRO NON PUO' ESSERE EFFETTUATA SOLO CON I MARKERS TUMORALI.



# MARKERS TUMORALI (3)

## ❖ APPLICAZIONI DEL DOSAGGIO DEI MARCATORI TUMORALI CIRCOLANTI:

- **SCREENING:** ricerca di eventuali individui sintomatici "a rischio"
- **DIAGNOSI:** differenziazione di patologie benigne e maligne
- **CONTROLLO:** valutazione degli effetti del trattamento chirurgico e/o antitumorale
- **FOLLOW-UP:** accertamento delle recidive

# MARKERS TUMORALI (4)

## ❖ USO DEI MT NEL FOLLOW-UP:

- I livelli sierici dei markers tumorali sono correlati con la presenza e l'estensione della malattia; variazioni positive o negative riflettono un aumento o una diminuzione del numero delle cellule neoplastiche.
- Dopo una fase di negativizzazione dei markers la comparsa di concentrazioni crescenti indica con elevata probabilità la presenza di metastasi.
- L'innalzamento di un MT può precedere da 2 a 10 mesi la documentazione strumentale di recidiva di malattia in quanto la massa critica può essere inferiore a quella rilevabile con le metodiche diagnostiche.
- Nel FU è considerata significativa la progressività e la continuità dell'incremento nel tempo piuttosto che il valore assoluto dei MT.

# MARKERS TUMORALI (5)

## ❖ USO DEI MT NEL MONITORAGGIO DELLA RISPOSTA DURANTE TERAPIA ANTITUMORALE

-In corso di trattamento chemioterapico l'entità della diminuzione o aumento del MT correla con la risposta alla CHT:

**MARCATORE**  **RISPOSTA**

Normalizzazione .....	Risposta Clinica Completa (RC)
Diminuzione .....	Risposta Parziale (RP)
Stazionario .....	..Malattia stabile (MS)
Aumento .....	Progressione di Malattia (PD)

# TRATTAMENTO DEL CANCRO

# EVENTI STORICI TRATTAMENTO DEL CANCRO (1)

- ❖ 1950: la resezione accurata e la radioterapia adeguata da sole non sono sufficienti a curare il cancro. Solo 1/3 dei tumori possono essere curati con l'utilizzo di questi due modalità di trattamento locale.
- ❖ Il primo a sviluppare farmaci per la cura contro il cancro fu Paul Ehrlich il quale coniò anche il termine “CHEMIOTERAPIA”.
- ❖ Gli studi nell'uomo cominciarono in seguito a due osservazioni:
  - 1) 1943: uso della mostarda nitrogena nei linfomi.
  - 2) 1948: report su antagonisti dell'acido folico per la temporanea remissione della leucemia giovanile.
- ❖ Successivamente, vennero effettuati i primi due studi nell'uomo:
  - 1975: Fisher testa un solo farmaco;
  - 1976: Bonadonna testa una combinazioni di farmaci (CMF: Cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracile).

# EVENTI STORICI TRATTAMENTO DEL CANCRO (2)

- ❖ 1968: Fisher introduce il concetto delle terapie integrate: “il carcinoma mammario ha un accesso precoce al sistema ematico e ai tessuti linfatici ..... la mastectomia radicale è sia troppo che troppo poco, troppo per i tumori piccoli e troppo poco per i grandi tumori che hanno già metastatizzato”.
- ❖ Nascono gli studi dei Gruppi Cooperativi per la Ricerca (ad es. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) di cui Fisher è fondatore che dimostrano che una minore chirurgia radicale associata alla chemio- e radioterapia ottengono un maggior risultato con una morbidity inferiore.
- ❖ Dal 2000 in poi, vengono sviluppati gli anticorpi monoclonali che agiscono legandosi selettivamente a specifici antigeni di membrana delle cellule neoplastiche.
- ❖ 2006: Drucker dimostra l'efficacia dell'Imatinib, farmaco utilizzato nella terapia della leucemia mieloide cronica che ha come bersaglio l'unica anomalia genetica della malattia. Da questo lavoro, nasce la terapia molecolare “Target Therapy”.

# TERAPIE ONCOLOGICHE

❖ Le terapie possono essere:

- FARMACI ANTIBLASTICI
- ANTICORPI MONOCLONALI
- FARMACI ANTIVIRALI
- FARMACI IN FASE DI SPERIMENTAZIONE
- TERAPIE DI SUPPORTO AI PROTOCOLLI CHEMIOTERAPICI

# CHEMIOTERAPIA

- ❖ Trattamento farmacologico a base di sostanze chimiche citotossiche.
- ❖ Più specificamente si riferisce ai farmaci capaci di uccidere gli agenti responsabili delle malattie e comprende quindi anche gli antivirali e gli antibiotici che eliminano i batteri (chemioterapia antimicrobica).
- ❖ Nel linguaggio comune, però, il termine è utilizzato soprattutto in riferimento alle più comuni cure farmacologiche rivolte contro il cancro (chemioterapia antineoplastica).



# CHEMIOTERAPIA ANTIBLASTICA

- ❖ Basandosi sul principio che le cellule tumorali si riproducono molto più rapidamente di quelle normali, le sostanze utilizzate per questi trattamenti interferiscono con i meccanismi legati alla replicazione delle cellule, uccidendole durante questo processo (azione citotossica).
- ❖ L'effetto della chemioterapia, quindi, si fa sentire soprattutto sui tumori che crescono velocemente, ma anche su alcuni tipi di cellule sane soggette a rapida replicazione (come le cellule dei bulbi piliferi, del sangue e quelle che rivestono le mucose dell'apparato digerente).
- ❖ Si spiegano così i più comuni effetti collaterali di questi trattamenti (perdita di capelli, anemia e calo delle difese immunitarie, vomito, diarrea e infiammazione o infezione della bocca).

# SCHEMI CHEMIOTERAPICI

- ❖ La chemioterapia consiste nella somministrazione di una o più sostanze capaci di uccidere le cellule tumorali durante il loro processo di replicazione.
- ❖ L'associazione di sostanze diverse consente di aggredire le cellule tumorali colpendo contemporaneamente diversi meccanismi essenziali per la loro replicazione. Si ostacola così la loro capacità di evolvere verso forme resistenti alle cure.
- ❖ Per le diverse malattie esistono quindi diversi schemi di chemioterapia chiamati con acronimi formati dalle iniziali dei medicinali utilizzati: per esempio CMF (ciclofosfamide, metotrexate e fluorouracile) per il tumore al seno o CVP (ciclofosfamide, vincristina e prednisolone) per alcuni linfomi.
- ❖ Esistono quasi un centinaio di sostanze che possono essere variamente combinate per combattere meglio le diverse forme di tumore, e nuove molecole sono continuamente scoperte, sintetizzate o estratte e messe a punto nei laboratori di tutto il mondo.
- ❖ Per ogni tumore e per ogni malato, i medici scelgono lo schema più adatto per ottenere il miglior risultato possibile con il minor carico di effetti collaterali.

# IL CICLO CHEMIOTERAPICO

- ❖ La chemioterapia viene spesso somministrata in cicli e non in maniera continua. Non tutte le cellule infatti sono contemporaneamente in fase di replicazione.
- ❖ Anche in un tumore a rapida crescita ce ne sono sempre alcune "a riposo" o, come si dice, "in fase quiescente". Queste cellule sfuggono all'azione dei farmaci che hanno la caratteristica di uccidere le cellule mentre si dividono. Per questo la ripetizione del trattamento in cicli successivi elimina progressivamente le cellule tumorali che entrano nella fase di replicazione.
- ❖ Per ciclo di trattamento si intende il periodo in cui si riceve il trattamento e la fase di intervallo prima di quello successivo.
- ❖ L'intervallo tra un ciclo e l'altro consente di attendere che una nuova popolazione di cellule tumorali entri in fase di replicazione e, nel contempo, permette all'organismo di riprendersi dagli effetti collaterali della cura, soprattutto quelli che colpiscono le difese immunitarie.

# OBIETTIVI DELLA CHEMIOTERAPIA

- ❖ Eliminare definitivamente la malattia, nel caso di tumori molto sensibili a questi trattamenti.
- ❖ Ridurre il volume della massa tumorale prima di un'operazione chirurgica o della radioterapia (chemioterapia neoadiuvante).
- ❖ Prevenire la recidiva della malattia dopo un intervento chirurgico o la radioterapia, eliminando le micrometastasi (chemioterapia adiuvante o precauzionale).
- ❖ **Prolungare la sopravvivenza** o ritardare la progressione della malattia quando questa non può essere eliminata del tutto perché già diffusa nell'organismo.
- ❖ Migliorare i sintomi provocati dalla massa tumorale quando questa non può essere asportata chirurgicamente.
- ❖ Preparare l'organismo a un trapianto di midollo osseo o di cellule staminali.

# STRATEGIE TERAPEUTICHE (1)

## **MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA = POTENZIALMENTE OPERABILE**

- ❖ Chemioterapia neoadiuvante (preoperatoria)
  - ❖ Radioterapia neoadiuvante (preoperatoria)
  - ❖ Radio/chemioterapia neoadiuvante
- +/- Chirurgia secondaria (se con intento radicale)

# STRATEGIE TERAPEUTICHE (2)

## VANTAGGI DELLE TERAPIE NEOADIUVANTI

- ❖ Recupero di pazienti non resecabili – conservazione d'organo
- ❖ Controllo precoce delle micrometastasi
- ❖ Possibilità di precoce superamento della farmaco-resistenza
- ❖ Aumento della sopravvivenza
- ❖ Test in vivo: determinazione dei markers biologici predittivi o prognostici
- ❖ Migliore tolleranza del trattamento in pre-chirurgia

# STRATEGIE TERAPEUTICHE (3)

## **MALATTIA AVANZATA = NON OPERABILE**

- ❖ Chemioterapia palliativa
- ❖ Radioterapia palliativa (su sedi di malattia sintomatiche, ad es. osso, metastasi cerebrali)
- ❖ Chirurgia palliativa (ad es. occlusione intestinale in cr colon plurimetastatico)

# STRATEGIE TERAPEUTICHE (4)

## LE STRATEGIE TERAPEUTICHE CAMBIANO IN BASE ALLO STADIO DI MALATTIA

### STADI PRECOCI

CHIRURGIA



CHEMIOTERAPIA  
ADIUVANTE



- GUARIGIONE
- PROLUNGAMENTO  
SOPRAVVIVENZA

### STADI LOCALMENTE AVANZATI

CHT NEOADIUVANTE  
O PRIMARIA



CHIRURGIA



- OPERABILITÀ
- GUARIGIONE
- PROLUNGAMENTO  
SOPRAVVIVENZA

### STADI AVANZATI METASTATICI

CHT +/-



RT CHIRURGIA



- (GUARIGIONE)
- PROLUNGAMENTO  
SOPRAVVIVENZA
- PALLIAZIONE



# CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI ANTIPROLIFERATIVI

- ❖ ALCHILANTI
- ❖ COMPLESSI DI COORDINAZIONE DEL PLATINO
- ❖ ANTIMETABOLITI
- ❖ ALCALOIDI DI ORIGINE VEGETALE
- ❖ ANTIBIOTICI ANTITUMORALI
- ❖ MISCELLANEI
- ❖ ORMONI E ANTIORMONI
- ❖ IMMUNOMODULANTI

# ALCHILANTI

- ❖ Reagiscono direttamente con il DNA e/o altre molecole, alterando l'integrità strutturale e le funzioni.
- ❖ Citotossici sulle cellule in qualunque fase del ciclo cellulare compresa la fase di quiescenza  $G_0$ .
- ❖ Effetto citotossico più pronunciato su tessuti in rapida proliferazione nei quali le fasi  $G_1$  e S sono più vulnerabili.

## CLASSI:

- 1) MOSTARDE AZOTATE: mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan, clorambucil, prednimustina, estramustina
- 2) ALCANSOLFATI: busulfan
- 3) NITROSUREE: carmustina, streptozocina
- 4) AZIRIDINE: Tio-TEPA
- 5) PROCARBAZINA
- 6) DIALCHITRIAZENI: dacarbazina, temzolomide

# COMPLESSI DI COORDINAZIONE DEL PLATINO

- ❖ Azione citotossica in seguito a legame stabile con il DNA con formazione di ponti intra- ed interfilamento e conseguente rottura della molecola dell'acido nucleico
- ❖ Agiscono anche a livello di RNA, proteine ed macromolecole
  
- ❖ Appartengono a questo gruppo:
  - 1) CISPLATINO (CDDP)
  - 2) CARBOPLATINO (CBDCA)
  - 3) OXALIPLATINO

# ALCALOIDI DI ORIGINE VEGETALE

- ❖ Sostanze di origine vegetale o loro derivati semisintetici che legano la tubulina ed interferiscono con la formazione del fuso mitotico.
- ❖ Sono agenti fase-specifici

## CLASSI

- 1) ALCALOIDI DELLA VINCA: vincristina, vinblastina, vinorelbina
- 2) EPIPODOFILLOTOSSINE: etoposide, teniposide
- 3) TAXANI: paclitaxel, (Taxol), docetaxel (Taxotere)
- 4) CAMPTOTECINE: topotecan

# ANTIBIOTICI ANTITUMORALI

❖ Questa classe di farmaci annovera numerosi composti che presentano meccanismi d'azione simili, ma con alcuni aspetti differenti.

CLASSI:

**ANTRACICLINE:** adriamicina (o doxorubicina) e loro formulazioni liposomiali, daunomicina, epirubicina idarubicina

- Si intercalano nel DNA con arresto della sintesi degli acidi nucleici, formazione di radicali liberi ed alterazione della permeabilità cellulare

**MITOXANTRONE:** si lega agli acidi nucleici ed inibisce la sintesi di DNA e RNA, bloccando la transizione G<sub>2</sub>-M

**ANTRAPIRAZOLI:** si intercalano nel DNA e determinano rottura di singolo e doppio filamento

**ANTIBIOTICI NON ANTRACICLINICI:** actinomicina D, bleomicina, mitomicina C

- Si intercalano nel DNA

# ANTIMETABOLITI

- ❖ Classe di farmaci antineoplastici a struttura chimica analoga a quella di metaboliti normali.
- ❖ Agiscono bloccando un sistema enzimatico oppure inducendo la sintesi di un composto metabolicamente inattivo.

## CLASSI:

- 1) ANTAGONISTI DELL'ACIDO FOLICO: methotrexate, raltitrexate, (Tomudex), perimetrexed (Alimta)
- 2) ANALOGHI DELLE PURINE: S-mercaptipurina, 6-tioguanina, fludarabina
- 3) ANALOGHI DELLE PIRIMIDINE: 5-fluorouracile (5-FU), 5-fluorodesossiuridina
- 4) NUOVI ANTIMETABOLITI: UFT (associazione tra fluorouracile e 5-FU), capecitabina (Xeloda), Citosina arabinoside, gemcitabina

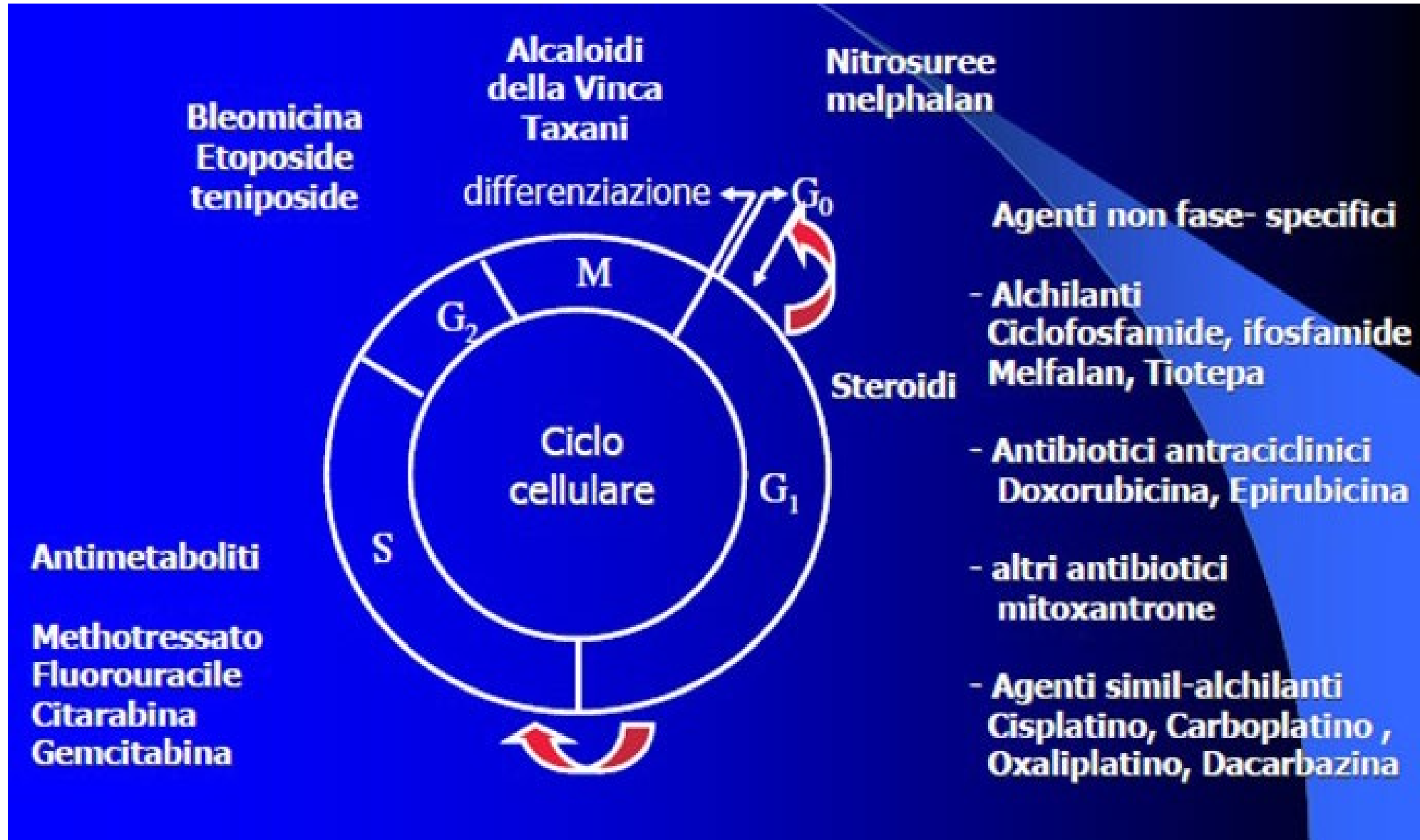
# MISCELLANEI

- ❖ Questo gruppo comprende quei farmaci che non hanno struttura chimica e meccanismo d'azione tali da poterli annoverare negli altri gruppi.

## COMPOSTI:

- 1) AMIFOSTINE: fosfato organico che in sede intracellulare lega le forme attivate degli agenti alchilanti e i composti del platino con loro inattivazione, lega ed inattiva i radicali liberi prodotti da reazioni di ossidazione.
- 2) L-ASPARAGINASI: unico enzima oncolitico che idrolizza l'asparagina in acido aspartico e la glutamina in glutamato e svolge la sua azione inibendo la sintesi proteica di cellule tumorali che non posseggono la capacità di sintetizzare l'asparagina
- 3) IDROSSIUREA: inibisce la ribonucleotide reductasi necessario per la sintesi di DNA
- 4) MITOTANE: isomero dell'insetticida DDD, che ha struttura chimica simile al DDT, ha un effetto citotossico diretto sui mitocondri delle cellule corticosurrenali e diminuisce anche la secrezione di steroidi con

# SPECIFICITA' CICLO-CELLULARE DEI FARMACI ANTINEOPLASTICI





# ORMONI E ANTIORMONI

❖ Classe di farmaci utilizzati nelle neoplasie ormono-sensibili quali il carcinoma mammario e prostatico.

## CLASSI

1)ORMONI: androgeni, estrogeni, progestinici, corticosteroidi, tiroidei

2) ANTIORMONI:

- Antiandrogeni: ciproterone acetato, flutamide, nilutamide
- Antiestrogeni: tamoxifene
- Inibitori delle aromatasi: aminoglutetimide, exemestano, letrozolo, anastrozolo
- Antiprolattinemici
- LH-RH analoghi: goserelin, buserelin, triptorelina, leuprolide
- Estramustina: estere della mostarda azotata e dell'estradiolo

# IMMUNOMODULANTI

❖ **ANTICORPI MONOCLONALI:** rituximab, bevacizumab, cetuximab, ecc.

❖ **INIBITORI DELLA TRASDUZIONE DEL SEGNALE E/O DI VIE METABOLICHE CHE CONTROLLANO IL CICLO CELLULARE:**

- INIBITORI DELLE TIROSIN KINASI
- INIBITORI DELLE FARNESILTRANSFERASI
- INIBITORI DELLE PROTEIN CHINASI C
- INIBITORI DELLE CHINASI CICLINA DIPENDENTI

❖ **INIBITORI DELL'ANGIOGENESI E DELLE METASTASI**

# GESTIONE OSPEDALIERA DEI FARMACI ANTIBLASTICI: CENTRALIZZAZIONE

- ❖ La manipolazione dei chemioterapici antiblastici deve essere effettuata presso la Farmacia Ospedaliera (HUMACA).
- ❖ Tale manipolazione deve essere eseguita sotto la supervisione del Farmacista.
- ❖ La centralizzazione dell'attività garantisce il raggiungimento di importanti obiettivi:
  - Maggiore sicurezza dell'operatore e dell'ambiente di lavoro;
  - Migliore garanzia sulla qualità del prodotto finito;
  - Razionalizzazione delle risorse, maggiore economicità di gestione, riduzione degli sprechi;
  - Riduzione del numero degli esposti;
  - Più tempo a disposizione per gli infermieri da dedicare agli utenti;
  - Riduzione dei possibili errori di terapia.

# TUTELA DEL PERSONALE

- ❖ Il personale con cadenza annuale viene sottoposto a visita medica da parte del Medico Competente ed all'esecuzione di esami ematochimici.
- ❖ Il personale femminile in caso di gravidanza oppure durante l'allattamento, non è autorizzato ad accedere ad alcuno dei locali di preparazione.

# MODALITA' DI CONTAMINAZIONE

- ❖ I farmaci antitumorali sono sostanze tossiche, per la maggior parte anche mutagene, teratogene e di per sé cancerogene.
- ❖ Le MODALITÀ secondo le quali l'operatore può essere contaminato sono:
  - CONTATTO (comune)
  - INALAZIONE (comune)
  - OCULARE (poco comune)
  - INGESTIONE (inusuale)

# ESPOSIZIONE PROFESSIONALE

❖ L'esposizione professionale riguarda diverse categorie di lavoratori coinvolti nelle:

- PREPARAZIONE
- SOMMINISTRAZIONE
- TRASPORTO
- SMALTIMENTO

# MANIPOLAZIONE DEI FARMACI ANTIBLASTICI

❖ L'attività di manipolazione dei farmaci antiblastici deve avvenire in AREE SPECIFICAMENTE DEDICATE dotate di:

- LOCALE ADIBITO A ZONA FILTRO
- LOCALE DEDICATO ALLA PREPARAZIONE DI FARMACI
- LOCALE UFFICIO
- LOCALE BAGNO DOTATO DI DOCCIA DI EMERGENZA

# ZONA FILTRO

Deve essere attrezzata con:

- ❖ Armadi contenenti:
  - Camici monouso sterili e non sterili
  - Cappellini monouso
  - Maschere FFP3/FFP2
  - Calzari monouso
  - Guanti sterili e non
  - Occhiali di protezione
  
- ❖ Lavabo doppio in acciaio con apertura a pedale
  
- ❖ Fontanella lavaocchi di emergenza
  
- ❖ Presidi per l'asciugatura delle mani (aria calda e carta)



# LOCALE MANIPOLAZIONE – LABORATORIO (1)

## ❖ CARATTERISTICHE DEL LOCALE:

- Porta di accesso a battente, con apertura verso l'esterno
- Pavimento e pareti rivestite di materiale lavabile (PVC)
- Impianto di condizionamento dell'aria indipendente, non collegato a quello centralizzato
- Cappe a flusso laminare verticale
- Due finestre a tenuta perfetta che permetterebbero l'adeguata illuminazione del locale, non devono essere mai aperte per mantenere costante la pressione negativa presente all'interno del locale e per proteggere l'area di lavoro da contaminazioni esterne
- Sedie girevoli
- Carrelli servitori posti a fianco dell'operatore
- Un frigorifero per la conservazione dei farmaci
- Oblò di collegamento con il locale ufficio per il passaggio dei fogli di lavoro e delle preparazioni pronte per l'invio
- Kit di emergenza

# LOCALE MANIPOLAZIONE – LABORATORIO (2)

- ❖ NEL LOCALE DI MANIPOLAZIONE È CONSENTITO SOLO L'ACCESSO AL PERSONALE AUTORIZZATO, DOTATO DI DPI ADEGUATI.
- ❖ AL SUO INTERNO È ASSOLUTAMENTE VIETATO MANGIARE, BERE, MASTICARE GOMME ED UTILIZZARE COSMETICI.

# KIT DI EMERGENZA (1)

❖ Le aree destinate alla manipolazione ed allo stoccaggio dei CHT devono essere dotate di un kit di emergenza da utilizzare in caso di fuoriuscita accidentale dei farmaci con conseguente contaminazione ambientale.

❖ Il kit deve contenere:

- DPI (camice, cuffia, calzari in TNT ed impermeabili, guanti, mascherine FFP3 con respiratore, occhiali di protezione)
- Garze e salviette assorbenti monouso per la raccolta dei liquidi
- Sacchetti in plastica spessa sigillabili
- Contenitori idonei allo smaltimento (helibox)
- Palette o pinze monouso per la raccolta di frammenti di vetro
- Soluzione di ipoclorito al 10% come neutralizzante
- Un pennarello o del nastro adesivo colorato per delimitare la zona interessata dallo spandimento.

## KIT DI EMERGENZA (2)

- ❖ Il kit deve essere collocato in una zona facilmente accessibile e corredato di un protocollo elencante le procedure per l'intervento immediato.
- ❖ LA SEGNALAZIONE DI AVVENUTA CONTAMINAZIONE ACCIDENTALE DEL PERSONALE DEVE ESSERE INVIATA AL MEDICO E AL RESPONSABILE DEL SERVIZIO DI PROTEZIONE, UTILIZZANDO L'APPOSITA MODULISTICA AZIENDALE PER LA SEGNALAZIONE DEGLI INCIDENTI SUL LAVORO.

# EFFETTI COLLATERALI DEI FARMACI ANTIBLASTICI

- ❖ La chemioterapia è un trattamento con farmaci chiamati "citotossici" oppure "antiblastici" che hanno la proprietà di distruggere le cellule cancerogene.
- ❖ I farmaci raggiungono tutte le cellule del corpo attraverso il sistema sanguigno distruggono le cellule cancerose, ma colpiscono anche le cellule sane del corpo provocando degli effetti collaterali tipici, che sono in genere temporanei in quanto le cellule sane riparano velocemente i danni indotti dai farmaci.
- ❖ Le sedi dell'organismo maggiormente colpite sono quelle dove le cellule si dividono con rapidità:
  - mucosa orale
  - mucosa gastroenterica
  - tessuto cutaneo,
  - follicoli piliferi
  - midollo osseo.

# TOSSICITA' DEI FARMACI ANTIBLASTICI

- EMATOLOGICA (leucopenia, anemia, piastrinopenia)
- NAUSEA E VOMITO
- MUCOSITE
- ALOPECIA
- DIARREA, STIPSI
- TOSSICITA' CUTANEA, RENALE, EPATICA, CARDIACA, POLMONARE
- FEBBRE
- ASTENIA
- TOSSICITA' GONADICA

❖ Non tutti i pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico presentano effetti collaterali e, d'altra parte, la chemioterapia può causare reazioni differenti nei vari individui.

❖ Il paziente che viene sottoposto a trattamento chemioterapico ha comunque il diritto di essere informato sugli effetti tossici che possono verificarsi.

❖ Tutti gli effetti collaterali sono transitori e scompaiono con la sospensione della terapia.

# SOMMINISTRAZIONE DEI FARMACI ANTIBLASTICI

- ❖ I farmaci antiblastici comprendono una vasta gamma di sostanze con caratteristiche fisico-chimiche e meccanismi d'azione anche molto diversi tra loro.
- ❖ Possono essere somministrati per:
  - VIA ENDOVENOSA (scelta più comune)
  - VIA SOTTOCUTANEA
  - VIA ORALE
  - VIA INTRAPERITONEALE
  - VIA INTRAPLEURICA
  - VIA INTRATECALE
- ❖ La maggioranza dei protocolli terapeutici antiblastici prevede la somministrazione di farmaci in combinazioni polichemioterapiche.
- ❖ La sicurezza degli operatori che manipolano i CHT e delle persone assistite richiede che tutto il personale infermieristico sia formato e che vengano utilizzati protocolli e procedure standardizzate.

# STRAVASO

- ❖ PRESENZA DI UN FARMACO VESCICANTE O IRRITANTE NEL TESSUTO SOTTOCUTANEO IN GRADO DI CAUSARE DANNO, NECROSI O DESQUAMAZIONE DEL TESSUTO.
- ❖ LO STRAVASO RAPPRESENTA UNA COMPLICAZIONE RARA MA NON PER QUESTO TRASCURABILE, POTENDO CAUSARE LESIONI GRAVI EPERSISTENTI DEI TESSUTI MOLLI, A INSORGENZA PRECOCE (ORE, GIORNI) O TARDIVA (SETTIMANE).
- ❖ L'INCIDENZA È STIMATA TRA 0,1 E 6,5%



# EFFETTI TOSSICI DELLO STRAVASO

❖ E' importante tenere in considerazione diversi fattori che determinano la gravità del danno secondario allo stravasato:

- 1) QUANTITA' DEL FARMACO
- 2) CONCENTRAZIONE DEL FARMACO
- 3) TEMPI E MODALITA'

❖ Gli effetti tossici causati dallo stravasato vanno da una temporanea irritazione con dolore locale sino a necrosi severe con danno ai nervi e ai tendini.

# STRAVASO DA ANTIBLASTICI

In base all'effetto tossico che inducono, vengono distinti in:

## ❖ IRRITANTI:

- Bleomicina
- Carboplatino
- Ciclofosfamide
- Cisplatino
- Docetaxel
- Fluorouracile
- Ifosfamide
- Oxaliplatino

## ❖ VESCICANTI/ NECROTIZZANTI:

- Adriamicina
- Epirubicina
- Etoposide
- Paclitaxel
- Vincristina
- Vinorelbina

# SEMEIOTICA DELLO STRAVASO

❖ La sede ottimale è rappresentata dalle vene superficiali dell'avambraccio prossimale e, in seconda istanza, distale.

1) SEGNI PRECOCI: dolore, bruciore, edema, prurito

2) RIDUZIONE DELLA VELOCITA' DI INFUSIONE o MANCATO RITORNOVENOSO in seguito ad aspirazione

3) SEGNI TARDIVI: eritema, tumefazione, indurimento, variazione del colore della cute

❖ In caso di farmaci vescicanti, la necrosi locale solitamente diviene evidente 2-3 settimane dopo l'evento.

# RICONOSCIMENTO DELLO STRAVASO (EONS, 2007)

Sintomi	Segni	Linea di infusione
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolore</li> <li>• gonfiore</li> <li>• rossore</li> <li>• senso di disagio</li> <li>• bruciore</li> <li>• sensazione di dolore pungente</li> <li>• altri cambiamenti acuti presso il sito</li> </ul>	Precoci: <ul style="list-style-type: none"> <li>• gonfiore o edema</li> <li>• arrossamento o eritema</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento di resistenza nel corso della somministrazione del farmaco</li> <li>• infusione lenta o quasi “bloccata”</li> <li>• variazione del flusso di infusione</li> <li>• mancanza o perdita di ritorno del sangue dall’agocannula</li> <li>• breve ritorno del sangue: 1) l’ago passa attraverso il lume della vena e poi perfora l’altra parete; 2) il ritorno si arresta quando l’ago supera la parete venosa posteriore; 3) in tal caso l’ago è passato attraverso il lume e tutta l’infusione passa nel tessuto circostante; 4) l’agocannula deve essere rimossa e la procedura riavviata; 5) si utilizza un altro ramo di vene o un altro punto sopra il sito originale sulla stessa vena ma più prossimo al cuore</li> </ul>
	Tardivi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• infiammazione</li> <li>• indurimento</li> <li>• vesciche</li> </ul>	

# STRAVASO E CONDIZIONI SIMILI: DIAGNOSI DIFFERENZIALE (EONS, 2007)

	<b>Stravasos</b>	<b>Reazione infiammatoria</b>	<b>Irritazione della vena</b>	<b>Shock venoso</b>
Segni e sintomi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dolore e bruciore (comuni)</li> <li>• sensazione di dolore pungente (può verificarsi durante l'infusione)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• macchie pruriginose</li> <li>• orticaria</li> <li>• dolore</li> <li>• bruciore (non comune)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dolore</li> <li>• vasocostrizione</li> </ul>	spasmo del vaso sanguigno
Colorazione	eritema attorno al sito di inserimento dell'agocannula o presso il sito della venipuntura	<ul style="list-style-type: none"> <li>• eritema ingravescente</li> <li>• macchie o eritema diffuso o irregolare lungo il decorso del vaso</li> </ul>	eritema o ipocromia lungo il decorso del vaso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ipocromia</li> <li>• pallore locale</li> </ul>
Insorgenza	appena dopo l'iniezione, sintomatologia duratura	improvvisa; dissipa entro 30-90 minuti	pochi minuti dopo l'iniezione (il cambio di colorazione è successivo)	appena dopo l'iniezione
Gonfiore	frequente, non scompare per diversi giorni	improbabile	improbabile	
Ritorno di sangue	di solito assente o lento	presente ma non sempre completo	presente ma non sempre completo	spesso assente

# TRATTAMENTO DELLO STRAVASO

- 1) SOSPENDERE IMMEDIATAMENTE L'INFUSIONE DEL FARMACO
- 2) TENTARE DI ASPIRARE IL FARMACO STRAVASATO LASCIANDO IN SEDE IL CATETERE VENOSO
- 3) APPLICAZIONI TERMICHE PER 15-20 MINUTI PER 3-4 VOLTE AL GIORNO PER 48-62 ORE (fredda o calda a seconda del farmaco Stravasato)
- 4) SOMMINISTRAZIONE DI ANTIDOTI FARMACOLOGICI SPECIFICI E.V. E PER VIA TOPICA E/O SOTTOCUTANEA TRAMITE MICROINIETTORI (dimetilsolfossido o DMSO, ialuronidasi, tiosolfato di sodio, cortisonici)

# PREVENZIONE DELLO STRAVASO: RACCOMANDAZIONI

- ❖ L'uso di cateteri venosi centrali (CVC) costituiti da un tubicino di materiale plastico biocompatibile (poliuretano o silicone) che permette il collegamento tra la superficie cutanea e un distretto ad alto flusso ematico.
- ❖ Il CVC è di lunghezza variabile con un diametro di alcuni millimetri che distalmente viene inserito in una vena centrale e la cui punta è posizionata nella vena cava superiore, nella vena cava inferiore o nell'atrio destro.

# VANTAGGI DEL CVC

- ❖ GARANZIA DI UN ACCESSO VASCOLARE SICURO E DI LUNGA DURATA
- ❖ POSSIBILITÀ DI INFONDERE SOLUZIONI MOLTO CONCENTRATE E GRANDI QUANTITÀ DI LIQUIDI
- ❖ POSSIBILITÀ DI ESEGUIRE PRELIEVI.



# ACCESSI VENOSI

# ACCESSI VENOSI

❖ Vene usate per l'introduzione di CVC tramite **ACCESSO PERIFERICO**:

- VENA BASILICA
  - VENA CEFALICA
  - VENA FEMORALE
- 
- PICC**

❖ Vene usate per l'introduzione di CVC tramite **ACCESSO CENTRALE**:

- VENA GIUGULARE
- VENA SUCCLAVIA

# VANTAGGI E SVANTAGGI DELLA VENA SCELTA

- ❖ **VENA GIUGULARE INTERNA:** è la via di accesso più corta e diretta. I problemi che possono verificarsi sono la possibilità di puntura accidentale dell'arteria carotide e l'occlusione del catetere dovuta al movimento del capo.
- ❖ **VENA SUCCLAVIA:** è la vena più vicina all'atrio destro. Le complicanze più comuni sono la trombosi e il pneumotorace.

# CVC A BREVE TERMINE (1-4 SETTIMANE)

- ❖ Sono disponibili in poliuretano e sono posizionati generalmente in vena femorale, comportano il rischio di trombosi.

# CVC A MEDIO-LUNGO TERMINE: PICC

- ❖ Realizzati in materiale biocompatibile.
- ❖ Le indicazioni sono:
  - EMATOLOGICHE per trapianto di midollo osseo
  - ONCOLOGICHE per trattamento chemioterapico di breve durata.
- ❖ La medicazione ed il lavaggio con soluzione fisiologica devono essere effettuate ogni 7 giorni.

# CVC: ACCESSO PERIFERICO



# CVC A LUNGO TERMINE

- ❖ Sono realizzati in poliuretano o silicone.
- ❖ Si distinguono in:
  - CVC esterni tunnellizzati
  - CVC totalmente impiantati
- ❖ Possono essere dotati di punta pervia o di una valvola terminale (Groshong).

# CVC ESTERNI TUNNELLIZZATI (GROSHONG)

- ❖ Si preferiscono al sistema Port quando si deve procedere alla somministrazione di terapie ad alti flussi (sangue, cellule staminali).
- ❖ L'accesso a tali sistemi è diretto senza l'utilizzo di aghi, non necessitano di eparinizzazione.

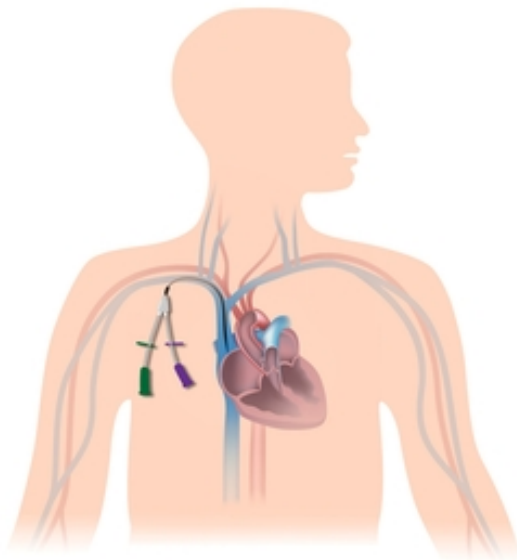


# SISTEMI TOTALMENTE IMPIANTABILI: PORT-A-CATH

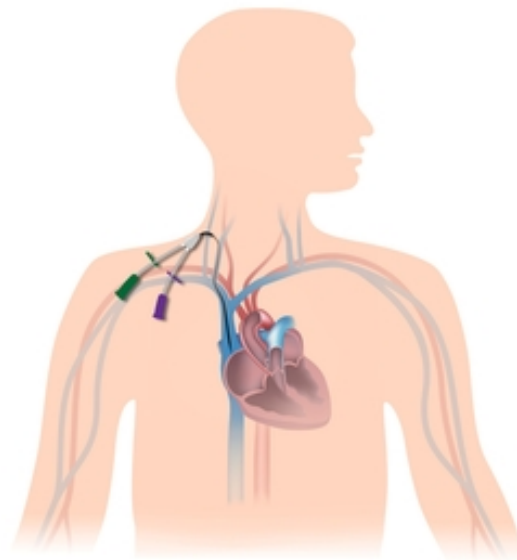
- ❖ Sono utilizzati per la somministrazione di farmaci antitumorali e sono ben tollerati dal paziente in quanto totalmente impiantati, lasciando inalterato l'aspetto esteriore.
- ❖ Il port è costituito da un reservoir perforabile alloggiato nel sottocute e da un catetere tunnellizzato.
- ❖ Con tecniche asettiche, è sufficiente pungere la membrana con ago di Huber che può essere lasciato in sede anche per una Settimana.
- ❖ La pervietà del catetere viene mantenuta con lavaggi di soluzione fisiologica ed eparina ad ogni utilizzo. Se non utilizzato per un periodo superiore ad un mese, occorre effettuare il lavaggio del catetere.

# CVC: ACCESSI CENTRALI

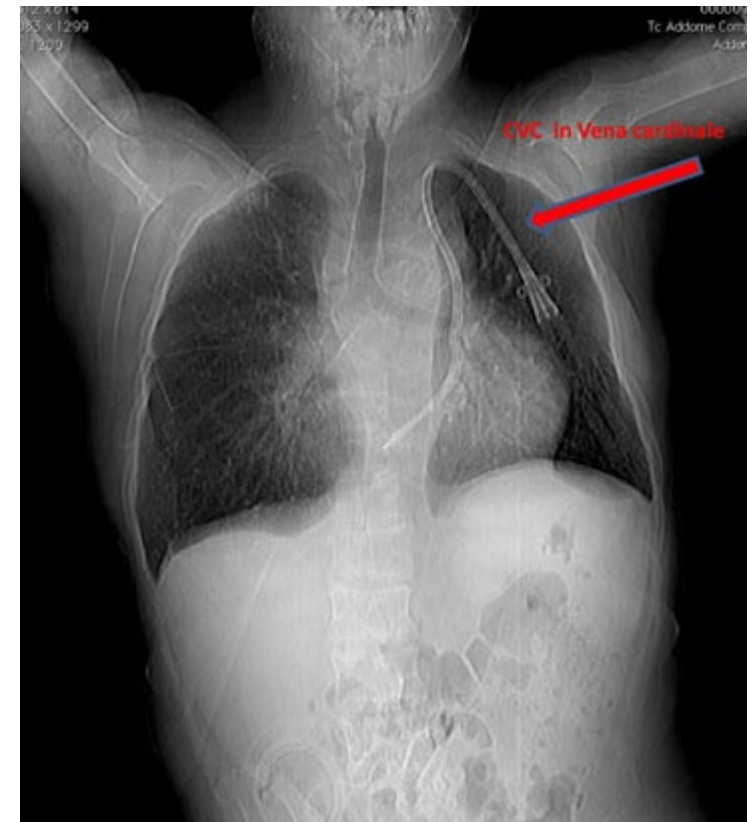
## Central Venous Catheter



Subclavian vein insertion



Internal jugular vein insertion



# COMPLICANZE IMMEDIATE CORRELATE AL CVC

- ❖ PUNTURA ARTERIOSA DELLA CAROTIDE
- ❖ PNEUMOTORACE
- ❖ ARITMIE CAUSATE DALLA GUIDA METALLICA
- ❖ MALPOSIZIONAMENTO DEL CATETERE (controllo standard radiografico)
- ❖ SANGUNAMENTO O EMATOMA
- ❖ EMOTORACE (secondario a piccole lacerazioni della pleura parietale)

# COMPLICANZE TARDIVE CORRELATE AL CVC

❖ **TROMBOSI DELLA VENA OSPITANTE IL CVC**

❖ **OCCLUSIONE DEL CVC**

❖ **STRAVASO DEI CHEMIOTERAPICI NEL SOTTOCUTE**

# PREVENZIONE DELLE INFEZIONI DEI CVC

- ❖ Un ruolo di fondamentale importanza nella prevenzione del rischio di infezioni associate a terapia intravascolare è l'igiene delle mani dell'operatore.
- ❖ L'uso di prodotti alcolici senza acqua o di un sapone antibatterico ed acqua possono far raggiungere un'adeguata igiene delle mani. Non sono necessari i guanti sterili.
- ❖ Le pellicole trasparenti semipermeabili in poliuretano sono i sistemi attualmente più utilizzabili per la medicazione dei siti di inserimento del catetere.
- ❖ Ruolo molto importante dell'infermiere è istruire l'utente e la sua famiglia sulle modalità di asepsi al fine di prevenire le infezioni.

# GESTIONE INFERMIERISTICA DEL CVC INFETTO

- ❖ SOSPENDERE LE INFUSIONI
- ❖ ESEGUIRE EMOCOLTURA DA CATETERE E DA SANGUE PERIFERICO PER TERAPIA ANTIBIOTICA MIRATA
- ❖ INIZIARE UNA TERAPIA ANTIBIOTICA A LARGO SPETTRO PER VIA SISTEMICA COMPRENDENTE ANCHE L'ANTIBIOSI DEL CATETERE (diluata in 100ml di soluzione fisiologica in 30 minuti senza eparina)

# GESTIONE IMMEDIATA DELLO STRAVASO

Dispositivo	
Di accesso venoso periferico	Di accesso venoso centrale
1. arrestare e scollegare immediatamente l'infusione/bolo e non rimuovere il dispositivo	
2. spiegare al paziente ciò che si sospetta sia successo e la procedura da porre in atto	
3. informare immediatamente il personale medico e recuperare un <i>kit</i> per stravasato	
4. con il dispositivo in sede aspirare la maggiore quantità di farmaco possibile con una siringa <i>luer lock</i> da 10 ml e prelevare il sangue dal dispositivo	
5. segnalare la zona interessata con pennarello indelebile	
6. per i farmaci vescicanti, e quelli per i quali venga ritenuto clinicamente opportuno, scattare un'immagine digitale del sito di stravasato	
7. rimuovere il dispositivo	7. non applicare una pressione manuale diretta sul sospetto sito di stravasato
8. non applicare una pressione manuale diretta sul sospetto sito di stravasato	8. eseguire le tecniche più idonee da effettuare in base al farmaco stravasato
9. eseguire le tecniche più idonee da effettuare in base al farmaco stravasato	9. se richiesto e prescritto, somministrare terapia antidolorifica
10. se richiesto e prescritto, somministrare terapia antidolorifica	10. organizzare per la rimozione del dispositivo e, in caso di catetere di Hickman o <i>port-a-cath</i> , considerare l'intervento di un chirurgo plastico per minimizzare i danni tissutali
11. invitare a muovere l'arto e tenerlo in elevazione per 48 ore	11. per ogni dispositivo considerare consulenze di chirurgia plastica
12. compilare in ogni sua parte la documentazione pertinente	12. invitare a muovere l'arto e tenerlo in elevazione per 48 ore
13. predisporre <i>follow-up</i> seriali	13. compilare in ogni sua parte la documentazione pertinente
14. predisporre consulenza di chirurgia plastica in caso di gravi danni tissutali	14. predisporre <i>follow-up</i> seriali; ogni paziente con stravasato da dispositivo di accesso venoso centrale deve essere valutato una seconda volta entro 48 ore dall'evento
15. ricomporre il <i>kit</i> di stravasato	15. ricomporre il <i>kit</i> di stravasato
<p><b>Note:</b> adozione di misure per limitare infiammazione, dolore e disagio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cloruro di sodio allo 0,9%: richiede consulenza specialistica per concedere il suo utilizzo</li> <li>- corticosteroidi: utili per trattare l'infiammazione ma non vi sono prove per sostenere il loro uso in caso di stravasato. In caso di stravasato accertato e su vasta scala, iniettare 100 mg (2 ml) per via endovenosa di idrocortisone (ogni iniezione da 0,1-0,2 ml in 6-8 punti attorno al sito)</li> </ul>	

# NEOPLASIE DELL'APPARATO DIGERENTE



# CARCINOMA DELLO STOMACO

- ❖ Quinta neoplasia più frequente in Europa sia nel sesso maschile sia in quello femminile.
- ❖ Incidenza maschi/femmine è di circa 1,6:1.
- ❖ Variabilità dell'incidenza e della mortalità nelle diverse regioni del mondo.
- ❖ Incidenza più elevata in Giappone e Sud America.

# Fattori di Rischio (1)

## ❖ Dieta:

- Alto consumo di sali responsabili per la formazione di addotti del DNA (N-nitroso composti) e irritazione della mucosa.
- Basso consumo di vegetali.
- Basso consumo di vitamina C e agrumi per il ruolo protettivo contro gli addotti del DNA.
- Alto consumo di alcool, soprattutto per il tumore del cardias.

## ❖ Obesità

## ❖ Reflusso gastroesofageo

## ❖ Esposizione a radiazioni e a sostanze tossiche, spesso associate all'attività lavorativa (minatori, contadini, operai addetti alle raffinerie del nichel)

# Fattori di rischio (2)

- ❖ Infezione da *Helicobacter Pylori*, responsabile della gastrite cronica atrofica a livello del corpo e del fondo dello stomaco o della formazione di ulcere peptiche.
- ❖ Metaplasia intestinale in seguito ad una gastrite cronica atrofica (HP o autoimmune) nel corpo e nel fondo dello stomaco con possibile evoluzione in forma displastica.
- ❖ Polipi gastrici con caratteristiche adenomatose (20-30%).
- ❖ Sindrome di Menetrier: gastropatia cronica ipertrofica.
- ❖ Pazienti sottoposti ad un intervento di gastroresezione per la presenza di reflusso duodenale di sali biliari (formazione di composti mutageni)

# Istopatologia (1)

- ❖ 95% rappresentato da adenocarcinomi
- ❖ Classificazione macroscopica di Borrmann
  - Tipo I Polipoide (7-8%) ben circoscritto alla base con fenomeni di necrosi ed erosione sulla superficie.
  - Tipo II Fungoide (30%) con escavazione e marcata infiltrazione centrale.
  - Tipo III Ulcerato (30-40%) con margini infiltranti.
  - Tipo IV Infiltrante (10-20%), chiamato anche linite plastica per la sua estesa infiltrazione della parete gastrica con ispessimento ed indurimento delle pareti.

# Istopatologia (2)

## ❖ Classificazione istologica del WHO:

- Adenocarcinoma papillare: lesione esofitica con scheletro fibrovascolare e connettivale.
- Adenocarcinoma tubulare: ghiandole con lume ben definito.
- Adenocarcinoma mucinoso: abbondante mucina prodotta dalle cellule tubulari.
- Adenocarcinoma ad anello con castone: presenza di cellule con mucina intracitoplasmatica che spinge il nucleo sul bordo cellulare.

## ❖ Classificazione di Lauren:

- Forma intestinale derivante da una metaplasia intestinale, ben differenziato con tendenza alla formazione di ghiandole.
- Forma diffusa caratterizzata da scarsa coesione e presenza di cellule ad anello con castone.

# Istopatologia (3)

- ❖ Classificazione di Ming:
  - Forma espansiva a prognosi favorevole.
  - Forma infiltrativa a prognosi sfavorevole.
- ❖ Classificazione di Broder (Grading):
  - G1: Ben differenziato (>95% formato da strutture ghiandolari).
  - G2: Moderatamente differenziato.
  - G3: Scarsamente differenziato.
  - G4: Anaplastici – Indifferenziati (Mancanza di strutture ghiandolari).
- ❖ Early Gastric Cancer: adenocarcinoma a sviluppo mucoso o sottomucoso, senza invasione della tonaca muscolare per cui non vi è interessamento dei vasi (assenza di metastasi a distanza).

# Storia Naturale

- ❖ Interessamento diretto degli organi adiacenti: esofago, duodeno, sierosa gastrica, peritoneo
- ❖ Localizzazioni linfonodali: linfonodi perigastrici, epatici, splenici, para-aortici
- ❖ Diffusione per via ematica (fasi avanzate): fegato, osso, cervello (raramente)
- ❖ Tumore di Krukenberg: metastasi gastriche ad entrambe le ovaie

# Segni e Sintomi (1)

- Diagnosi spesso tardiva per la totale assenza di sintomi o la presenza di sintomi vaghi: alla comparsa dei sintomi, il tumore è già in fase avanzata.
- Sintomi comuni: disturbi epigastrici, lieve pressione postprandiale, senso di pienezza, dispepsia, disfagia (giunzione gastroesofagea), vomito (costrizione del piloro), episodi di ematemesi.
- Sintomi comuni in fase avanzata: presenza di una massa addominale palpabile, franca anoressia, calo ponderale, anemia.



## Segni e Sintomi (2)

- Manifestazioni di malattia metastatica: dolore addominale, ingrandimento del fegato, presenza di ascite, ittero, presenza di tumefazioni ovariche, occlusione intestinale per diffusione peritoneale.
- Sindromi paraneoplastiche: manifestazioni dermatologiche (dermatomiosite, acanthosis nigricans), anemia emolitica angiopatica, CID.

# Esami diagnostici

- ❖ Esame clinico: difficoltà nell'ottenere una diagnosi, se non in fasi avanzate per la presenza di tumefazioni addominali.
- ❖ Esami radiologici: radiografia del torace e TC addomino-pelvica per l'estensione locale e l'eventuale presenza di metastasi.
- ❖ Laparoscopia per la valutazione di malattia extragastrica di piccole dimensioni.
- ❖ Esami endoscopici: EsofagoGastroDuodenoScopia per la diretta visione della mucosa e per la possibilità di effettuare biopsie, necessarie per l'esame istologico.
- ❖ Marcatori tumorali: elevazione del CEA e CA 19-9 (30-40% dei casi)

# Staging



---

**T**      **Grado di infiltrazione parietale**

---

T0	tumore primitivo non evidenziabile
Tis	tumore in situ, la lamina basale non è infiltrata
T1	tonaca propria, sottomucosa
T1a	tonaca propria
T1b	sottomucosa
T2	tonaca muscolare
T3	sottosierosa e/o infiltrazione dei legamenti gastro-colico, gastro-epatico, omento senza infiltrazione a tutto spessore del loro rivestimento peritoneale
T4a	infiltrazione della sierosa
T4b	infiltrazione di strutture contigue

---

**N**      **Metastasi nei linfonodi regionali**

---

N0	assenza di metastasi nei linfonodi regionali
N1	metastasi in 1 - 2 linfonodi regionali
N2	metastasi in 3 - 6 linfonodi regionali
N3a	metastasi in 7 - 15 linfonodi regionali
N3b	metastasi in 16 o più linfonodi regionali

---

**M**      **Presenza di metastasi**

---

M0	assenza di metastasi
M1	presenza di metastasi extralinfonodali, linfonodali para-aortiche, renali o a distanza, citologia peritoneale positiva)

# Terapia

- ❖ Chirurgia
- ❖ Radioterapia
- ❖ Chemioterapia neoadiuvante e adiuvante
- ❖ Farmaci biomolecolari
- ❖ Best Supportive Care

# CARCINOMA DEL COLON-RETTO

- ❖ Terzo tumore per frequenza, dopo il carcinoma del polmone e della mammella, nei paesi industrializzati.
- ❖ Rapporto maschi/femmine 1,5:1
- ❖ Il rischio si manifesta a partire dai 40 anni e aumenta esponenzialmente nelle decadi successive.
- ❖ 70-80% negli ultimi tratti del retto.

# Fattori di Rischio (1)

## ❖ Dieta:

- Elevato introito calorico
- Elevato consumo di grassi di origine animale per la secrezione di acidi biliari e la loro conversione in sostanze cancerogene
- Ridotto apporto di fibre, associate al legame con gli acidi biliari, diluzione dei carcinogeni, effetti antiossidanti
- Ridotto consumo di vegetali, contenenti un ampio spettro di sostanze con proprietà anticancerogene (folati, carotenoidi, fenoli)
- Elevato consumo di alcool
- Ridotto introito di calcio e acido folico

## Fattori di Rischio (2)

- ❖ Farmaci: meccanismo di protezione da parte dei FANS per l'inibizione dell'enzima COX, responsabile della formazione di prostaglandine.
- ❖ Malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD), specialmente la colite ulcerosa con rischio crescente con la durata e l'estensione della malattia.
- ❖ Precedente tumore al colon.
- ❖ Storia familiare di carcinoma colo-rettale.
- ❖ Presenza di adenomi benigni, specialmente con morfologia villosa, displasia, dimensione sopra i 2 cm.

# Fattori di Rischio (3)

## ❖ Forme ereditarie:

- Poliposi adenomatosa familiare (FAP) con le varianti come la sindrome di Gardner e di Turcot: mutazione del gene APC e formazione di migliaia di polipi in età giovanile.
- Sindrome di Lynch (HNPCC) dovuta alle mutazioni dei geni per la riparazione del DNA, responsabili per lo sviluppo di tumori colici anche multipli e sincroni.
- Poliposi giovanile rappresentata dalla presenza di polipi amartomatosi.
- Sindrome di Peutz-Jeghers caratterizzata da pochi grandi polipi amartomatosi e manifestazioni extra-intestinali.



# Patogenesi

- ❖ Processo multifasico con il progressivo accumulo di alterazioni genetiche ed epigenetiche, responsabile della trasformazione di una mucosa colica normale in adenocarcinoma.
- ❖ Lungo periodo di tempo (15-20 anni) per la sequenza adenoma → carcinoma.
- ❖ Geni coinvolti nel processo di cancerogenesi:
  - Oncosoppressori: p53, APC, DCC, MCC
  - Proto-oncogeni: c-MYC, kRAS
  - Instabilità microsatellitare
  - Iperespressione della COX-2

# Istopatologia

- ❖ Forma vegetativa (polipoide) con evoluzione in forma ulcerative: prevalenza nel colon destro e nella giunzione recto-sigmoidea.
- ❖ Forma stenosante (stroma abbondante e scarsa formazione ghiandolare): prevalenza nel colon sinistro.
- ❖ Forma mucinosa: istotipo aggressivo.

# Storia naturale

- ❖ Propagazione per continuità: infiltrazione neoplastica nella parete intestinale con diffusione lungo la parete dell'organo.
- ❖ Diffusione per contiguità: infiltrazione degli organi circostanti, a seconda della sede di insorgenza.
- ❖ Propagazione endocavitaria: carcinosi peritoneale con colonizzazione ovarica.
- ❖ Localizzazioni linfonoidali: linfonodi epicolici, paracolici, emoroidali superiori.
- ❖ Diffusione per via ematica (fasi avanzate):
  - Vena porta: fegato
  - Circolazione sistemica: polmoni

# Segni e Sintomi (1)

- ❖ Assenza di sintomi o presenza di sintomi aspecifici in stadi iniziali.
- ❖ Sintomatologia legata alla localizzazione e all'istotipo dell'adenocarcinoma.
- ❖ Colon destro – Forma vegetante con evoluzione in forma ulcerativa: dolore addominale, calo ponderale, anemia, emorragia.
- ❖ Colon sinistro – Forma stenosante: occlusione intestinale, dolore addominale, alterazioni dell'alvo (costipazione).

## Segni e Sintomi (2)

- ❖ Giunzione retto-sigmoidea - Forma vegetante con evoluzione in forma ulcerativa: alterazioni dell'alvo (diarrea e costipazione), feci con muco e sangue, proctorragie ricorrenti, dolore addominale, tenesmo, senso di evacuazione incompleta.
- ❖ Possibilità di apprezzare una massa addominale in stadi avanzati.
- ❖ Epatomegalia e adenopatie palpabili in caso di malattia metastatica.

# Esami Diagnostici

- ❖ Anamnesi ed esame obiettivo
- ❖ Esplorazione rettale: difficoltà nella distinzione tra forma infiammatoria e forma tumorale.
- ❖ Esami endoscopici: rettosigmoidoscopia o colonscopia a seconda della localizzazione.
- ❖ Esami radiologici: clisma opaco, colonscopia virtuale, ecografia addominale, TC, RM
- ❖ Marcatori tumorali: elevazione del CEA, CA 19-9, CA 125 (istotipo mucinoso).
- ❖ Esami di laboratorio (non specifici): anemia microcitica da carenza di ferro, alterazioni elettrolitiche, alterazioni della funzionalità epatica.

# Staging



TX :	Tumore primitivo non accertabile
Tis :	Carcinoma in situ
T0:	Non evidenza di tumore primitivo
T1 :	Tumore che invade la sottomucosa
T2:	Tumore che invade la muscolare propria
T3:	Tumore che penetra attraverso la muscolare propria nella sottosierosa o nei tessuti pericolici o perirettali non ricoperti da peritoneo
T4:	Tumore che invade direttamente altri organi o strutture

NX:	Linfonodi regionali non valutabili
N0:	Linfonodi regionali liberi da metastasi
N1:	Metastasi in 1-3 linfonodi regionali
N2:	Metastasi in 4 o più linfonodi regionali

Mx:	metastasi a distanza non accertabili
M0:	Metastasi a distanza assenti
M1:	Metastasi a distanza presenti

# Terapia

- ❖ Chirurgia
- ❖ Radioterapia neoadiuvante e adiuvante
- ❖ Chemioterapia neoadiuvante e adiuvante
- ❖ Farmaci anti-angiogenetici
- ❖ Farmaci anti-EGFR
- ❖ Best Supportive Care



# CARCINOMA DEL FEGATO (HCC)

- ❖ Una delle neoplasie solide più diffuse al mondo (5% di tutte le neoplasie).
- ❖ Rapporto maschi/femmine 4:1.
- ❖ Aumento progressivo dell'incidenza con l'età: picco tra la quinta-sesta decade nei Paesi Occidentali e più frequente in giovane età in Africa e in Cina.
- ❖ Prognosi estremamente severa con sopravvivenza a 1 anno del 27% e a 5 anni del 7% (leggermente più elevata in pazienti giovani).

# Fattori di rischio (1)

- ❖ HBV: infezione cronica e sviluppo di cirrosi epatica, soprattutto in aree endemiche (Paesi in via di sviluppo) nell'infanzia.
  - Diminuzione dell'incidenza grazie alla maggiore diffusione dei vaccini contro l'HBV.
- ❖ HCV: infezione cronica e sviluppo di cirrosi epatica, soprattutto in Paesi industrializzati.
  - Aumento dell'incidenza per una maggiore diffusione di infezioni da HCV.
- ❖ Cirrosi epatica (60-80% degli HCC): virus epatotropici, alcolismo, autoimmune, emocromatosi, tirosinemia.

## Fattori di Rischio (2)

- ❖ Esposizione all'aflotossina prodotta dall'*Aspergillus flavus*, soprattutto nei Paesi in via di sviluppo a causa della peggiore conservazione degli alimenti.
  - Sostanza mutagena e responsabile di immunosoppressione, favorendo le infezioni da virus dell'epatite.
- ❖ Resistenza all'insulina presente in stati di obesità e diabete.

# Patogenesi

- ❖ Accumulo di mutazioni casuali dovute alla riparazione replicativa a seguito della distruzione di epatociti.
- ❖ Carcinoma epatocellulare composto da due entità separate: componente neoplastica più componente cirrotico-degenerativa.

# Istopatologia

- ❖ Forma nodulare in fegato cirrotico, solitamente ben demarcata e circondata da capsula fibrotica:
  - Nodulare singola
  - Nodulare singola con crescita perinodulare - noduli satelliti entro 2 cm dal nodulo primitivo.
  - Multinodulare
- ❖ Forma massiva in tumori non associati a cirrosi: singola massa estesa anche a tutto il lobo
- ❖ Forma diffusa

# Storia Naturale

- ❖ HCC definito come malattia d'organo: prevalenza di diffusione all'interno del fegato.
- ❖ Interessamento intraepatico: presenza di noduli singoli o multipli (>2 cm dal nodulo primitivo) per infiltrazione dei dotti biliari o della vena porta.
- ❖ Interessamento linfonoidale: linfonodi ilari
- ❖ Interessamento extraepatico (raro): osso

# Segni e Sintomi (1)

- ❖ 25% completamente asintomatico.
- ❖ Sintomi di presentazione: dolore in ipocondrio destro ed epigastrico, acuto e continuo.
- ❖ Altri segni comuni: epatomegalia, comparsa di ascite, senso di gonfiore addominale, anoressia da compressione gastrica, calo ponderale, ittero, astenia.
- ❖ Complicazioni: addome acuto da rottura tumorale in peritoneo, dispnea da sopra elevazione del diaframma per epatomegalia.

## Segni e Sintomi (2)

- ❖ Neoplasie di piccole dimensioni:
  - Su fegato sano, spesso asintomatiche.
  - Su fegato cirrotico, peggioramento della funzionalità epatica con ittero, ascite, dolore addominale ed epatomegalia
- ❖ Sindromi paraneoplastiche: ipoglicemia, eritrocitosi, ipercalcemia, ipercolesterolemia, ginecomastia.



# Esami diagnostici

- Anamnesi: evidenziare fattori di rischio e precedenti infezioni virali.
- Esame obiettivo: epatomegalia, circoli venosi superficiali, edemi declivi, splenomegalia per trombosi portale.
- Sospetto clinico di HCC in caso di alpha-FP elevata e di presenza di massa epatica.
- Conferma del sospetto clinico:
  - Biopsia con valutazione cito-istologica (alto rischio di complicazioni)
  - Studio radiologico con conferma di lesione (ecografia, TC spirale, RM), ipervascolarizzazione arteriosa, esami di funzionalità epatica, marcatori HBV/HCV

# Classificazione di Barcellona

- Stadiazione da A (HCC iniziale) a D (HCC terminale).
- Combinazione di diversi parametri:
  - Caratteristiche del tumore (numero di noduli, dimensione dei noduli, invasione vascolare, diffusione extraepatica)
  - Funzionalità epatica nei pazienti cirrotici secondo la classificazione Child-Pugh (bilirubina, ascite, encefalopatia, albumina, aumento tempo protrombina)

# Terapia

- ❖ Chirurgia
- ❖ Chemioterapia
- ❖ Farmaci biomolecolari
- ❖ Terapie loco-regionali
- ❖ Best Supportive Care

# NEOPLASIE DELL'APPARATO URINARIO

# CARCINOMA RENALE

- ❖ 2% di tutti i tumori.
- ❖ Rapporto maschi/femmine 2:1.
- ❖ Aumento dell'incidenza associata ad un miglioramento della sopravvivenza a 5 anni per il progresso della diagnostica per immagini, con diagnosi in fasi più precoci.
- ❖ Aumento del tasso di incidenza con l'età con picco massimo intorno ai 60 anni.
- ❖ Incidenza maggiore in Nord Europa e Stati Uniti.

# Fattori di Rischio

- ❖ Fumo di sigaretta
- ❖ Esposizione a sostanze tossiche, tra cui piombo, zinco, torotrast.
- ❖ Familiarità:
  - Sindrome di Von Hippel-Lindau: mutazione del gene VHL, responsabile dell'inibizione dell'angiogenesi.
- ❖ Malattia cistica renale acquisita nel corso di trattamenti dialitici.

# Istopatologia (1)

- ❖ Derivazione dall'epitelio tubulare nella corticale renale con espansione nella midollare e distruzione della pelvi e dei calici renali.
- ❖ Adenocarcinoma a cellule chiare:
  - Architettura alveolare compatta, tubulare, cistica.
  - Presenza di cellule con citoplasma chiaro per la presenza di glicogeno intracitoplasmatico.
  - Sottotipo con prognosi peggiore, associato alla mutazione del VHL e alla presenza di angiogenesi.

# Istopatologia (2)

- ❖ Adenocarcinoma a cellule cromofile:
  - Architettura papillare con aggregati di istiociti schiumosi.
- ❖ Adenocarcinoma a cellule cromofobe:
  - Architettura solida compatta con cellule dalle dimensioni variabili.
  - Associato ad una prognosi positiva.



# Storia naturale

- ❖ Estensione diretta dopo il superamento della capsula: tessuti perirenali, surrene, pancreas, intestino.
- ❖ Diffusione per via linfatica: linfonodi dell'ilo, lombo-aortici, cervicali (dopo l'invasione del dotto toracico).
- ❖ Diffusione per via ematogena (vena renale e vena cava inferiore): rene controlaterale, polmone, fegato, ossa, cervello (raro).

# Segni e Sintomi

- ❖ Spesso asintomatico in fasi precoci.
- ❖ Classica triade sintomatologica (10% dei casi):
  - Ematuria per distruzione dei vasi dovuta alla crescita tumorale.
  - Dolore addominale.
  - Massa addominale palpabile.
- ❖ Varicocele sinistro acuto per connessione con la vena renale.

## Segni e Sintomi (2)

- ❖ Effetti generali: astenia, perdita di peso, febbre, anemia.
- ❖ Ipercalcemia maligna associata alla secrezione del PTHrP e quindi al riassorbimento osseo.
- ❖ Iperreninemia (sindrome paraneoplastiche) associata ad ipertensione per il maggiore riassorbimento renale.

# Esami Diagnostici

- ❖ Esame clinico per l'individuazione di una massa palpabile renale o un varicocele sinistro.
- ❖ Esami radiologici: radiografia in bianco dell'addome, ecografia, TC, PET, arteriografia selettiva renale.
- ❖ Esami di laboratorio: VES, ematocrito, azotemia, clearance della creatinina, calcemia, fosfatasi alcalina, LDH, reperti ematochimici da sindrome paraneoplastica (protrombina, ALP, LDH, EPO, renina)

# Stadiazione

## ❖ TNM, Robson

<i>Tumore primitivo (T)</i>	<i>TNM</i>
T1	Tumore fino a 7 cm, confinato al rene
T1a	Tumore $\leq 4$ cm, confinato al rene
T1b	Tumore $> 4$ cm $\leq 7$ cm, confinato al rene
T2	Tumore $> 7$ cm, confinato al rene
T3	Tumore esteso all'asse venoso, al surrene o al grasso perirenale ma non oltre la fascia di Gerota
T3a	Infiltrazione del grasso perirenale o del seno renale o del surrene
T3b	Trombosi della vena renale o della vena cava inferiore sottodiaphragmatica
T3c	Trombosi della vena cava sopradiaphragmatica o infiltrazione della parete della vena cava
T4	Neoplasia estesa oltre la fascia di Gerota
<i>Linfonodi (N)</i>	
Nx	I linfonodi regionali non sono stati valutati
N0	Assenza di metastasi linfonodali
N1	Metastasi ad un singolo linfonodo regionale
N2	Metastasi a più di un linfonodo regionale
<i>Metastasi a distanza (M)</i>	
Mx	Le metastasi a distanza non sono state valutate
M0	Metastasi a distanza assenti
M1	Metastasi a distanza presenti

### *Sistema di stadiazione di Robson (utilizzato soprattutto negli USA)*

- **Stadio I:** tumore confinato entro la capsula renale
- **Stadio II:** tumore che infiltra la capsula renale ma è confinato entro la fascia di Gerota
- **Stadio IIIA:** infiltrazione della vena renale o della vena cava inferiore
- **Stadio IIIB:** metastasi ai linfonodi regionali
- **Stadio IIIC:** invasione sia della vena renale o della vena cava inferiore, sia dei linfonodi regionali
- **Stadio IV:** invasione degli organi adiacenti, oltre il surrene omolaterale (IVA), o metastasi a distanza (IVB)

# Terapia

- ❖ Chirurgia
- ❖ Farmaci anti-angiogenetici
- ❖ Farmaci biomolecolari
- ❖ Immunoterapia
- ❖ Best Supportive Care

# CARCINOMA DELLA VESCICA

- ❖ 3% di tutti i tumori con incidenza in costante aumento nelle zone industrializzate.
- ❖ Rapporto maschi/femmine 3:1.
- ❖ Aumento dell'incidenza con l'età a partire dai 50 anni (93% nella fascia d'età 75-79 anni).
- ❖ Periodo di latenza tra 6 e 20 anni, con estensione massima anche oltre i 45 anni.

# Fattori di Rischio (1)

- ❖ Occupazionali: lavorazioni di coloranti, metalli, gomma, cuoio.
- ❖ Ambientali:
  - Fumo di tabacco
  - Amine aromatiche, nitrosamine
  - Farmaci (ciclofosfamide, analgesici)
  - Dimora in aree rurali



# Fattori di rischio (2)

## ❖ Fisici:

- Infezioni croniche vescicali.
- Infezione da Schistosoma Hematobium, particolarmente diffuso in Egitto.
- Calcolosi vescicale

## ❖ Familiarità: storia di neoplasia delle vie urinarie.

## ❖ Mutazione gene RB (retinoblastoma).

# Istopatologia (1)

- ❖ Carcinoma a cellule di transizione (97%):
  - Forma papillare (75%): presenza di papillomi con crescita esofitica o endofitica (invertiti) ed evoluzione in carcinoma con strati cellulari maggiori di 7.
  - Forma piatta e nodulare: evoluzione di un carcinoma in situ in forma invasiva (possibile interessamento dei dotti prostatici e dell'uretra)

# Istopatologia (2)

- ❖ Adenocarcinoma (2%): origine da residui ghiandolari dell'uraco o da aree di metaplasia ghiandolare (cistite ghiandolare).
- ❖ Carcinoma squamoso primitivo (1%):
  - Prevalente nei Paesi Orientali
  - Eziologia parassitaria (*Schistosoma hematobium*)
  - In casi di flogosi cronica o metaplasia piatta dell'epitelio transizionale.

# Storia Naturale

- ❖ Evoluzione variabile: crescita monocentrica o sviluppo progressivo o pluricentriche.
- ❖ Diffusione locale (a seconda della sede del tumore primitivo): collo vescicale, prostata, vescicole seminali, vagina, retto, tessuti pelvici, peritoneo retrovescicale.
- ❖ Diffusione linfatica: linfonodi della fossa otturatoria, iliaci interni, iliaci esterni.
- ❖ Diffusione ematica: polmone, fegato, scheletro.

# Segni e Sintomi (1)

- ❖ Sintomatologia tipica: ematuria macroscopica (non correlata alla gravità della malattia) con andamento capriccioso e formazione frequente di coaguli.
- ❖ Sintomi comuni: pollachiuria, disuria, dolore o minzione urente, ritenzione acuta di urina, irritabilità vescicale (invasione della muscolare).
- ❖ Presenza di coliche renali in caso di coinvolgimento dell'ottimo uretale.

## Segni e Sintomi (2)

- ❖ Sintomi di progressione della neoplasia: sintomi ostruttivi, infezioni, ematuria intermittente, dolore intenso, presenza di frammenti neoplastici nell'urina.
- ❖ Nevralgia come espressione di idronefrosi.
- ❖ Sintomi in forme avanzate: dolore pelvico per compromissione di radici nervose, edema degli arti inferiori da occlusione metastatica, sintomi da compressione rettale.

# Esami diagnostici

- ❖ Esame clinico (raramente diagnostico) per la raccolta anamnestica sull'ambiente di lavoro, abitudini di vita, presentazione dell'ematuria.
- ❖ Esplorazione rettale e vaginale o esplorazione bimanuale in anestesia a vescica vuota per la localizzazione e le caratteristiche della neoplasia.
- ❖ Esami radiologici: cistoscopia con biopsia, urografia, cistografia retrograda e minzionale, ecografia percutanea o transrettale, TC addomino-pelvica.
- ❖ Diagnostica di laboratorio: esami ematochimici convenzionali, esame delle urine con urinocoltura.

# Stadiazione



## T- Tumore primario

<b>Tx</b>	Materiale non sufficiente
<b>T0</b>	Non evidenza di malattia
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ:tumore piatto
<b>Ta</b>	Non infiltrante la tonaca sottomucosa
<b>T1</b>	Infiltrante la tonaca sottomucosa
<b>T2a</b>	Infiltrante la prima metà della tonaca muscolare
<b>T2b</b>	Infiltrante la seconda metà della tonaca muscolare
<b>T3a</b>	Infiltrazione microscopica del grasso peri-vescicale
<b>T3b</b>	Infiltrazione macroscopica del grasso peri-vescicale
<b>T4a</b>	Infiltrazione organi vicini: prostata,vescicole seminali utero, vagina
<b>T4b</b>	Infiltrazione parete pelvica e/o addominale

## N-Linfonodi

<b>Nx</b>	Linfonodi non valutabili
<b>N0</b>	Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
<b>N1</b>	Metastasi in un singolo linfonodo di una stazione endopelvica (otturatori, iliaci interni, iliaci esterni, presacrali)
<b>N2</b>	Metastasi multiple di stazioni endopelviche
<b>N3</b>	Metastasi multiple di stazioni endopelviche

## M- Metastasi a distanza

<b>Mx</b>	Metastasi a distanza non valutabili
<b>M0</b>	Assenza di metastasi a distanza
<b>M1</b>	Presenza di metastasi a distanza



# Terapia

- ❖ Chirurgia
- ❖ Radioterapia
- ❖ Chemioterapia
- ❖ Immunoterapia (Studi Fase III)
- ❖ Best Supportive Care

# NEOPLASIE DELL'APPARATO GENITALE MASCHILE

# CARCINOMA DELLA PROSTATA

- ❖ Aumento del numero di diagnosi di tumore (soprattutto precoci) per la maggiore informazione sanitaria, l'aumento dei controlli di screening per le patologie neoplastiche e il prolungamento dell'età media.
- ❖ Seconda causa di morte dopo il tumore polmonare nel sesso maschile.
- ❖ Aumento dell'incidenza con l'età a partire dai 50 anni.

# Fattori di Rischio

- ❖ Età a partire dai 50 anni.
- ❖ Razza nera a maggiore rischio.
- ❖ Maggiore presenza di androgeni biologicamente attivi, dato che la prostata è una ghiandola androgeno-dipendente.
- ❖ Fattori dietetici: alimentazione ricca di grassi animali (saturi).
- ❖ Fattori ambientali.
- ❖ Storia familiare di carcinoma prostatico.

# Istopatologia

- ❖ Area di origine: 70% gruppi ghiandolari periferici e posteriori, 30% zona di transizione.
- ❖ 95% adenocarcinoma con un vasto spettro di varianti, spesso multifocale ed eterogeneo.
- ❖ Lesioni precancerose: neoplasia prostatica intrepiteliale e proliferazione micro acidaro atipica.
- ❖ Valutazione del grado istologico con il sistema di Gleason:
  - Caratteristiche architettoniche del tessuto neoplastico (5 aspetti architettonici)
  - Score prognostico basato sul punteggio assegnato ai due tipi di tessuto più rappresentati (2-10)

# Storia naturale

- ❖ Espansione locale: vescicole seminali, collo vescicale, uretra prostatica, invasione del pavimento pelvico e retto (stadi avanzati).
- ❖ Via linfatica: linfonodi otturatorici, perivescicali, ipogastrici, iliaci.
- ❖ Via ematogena: ossa con lesioni prevalentemente osteoaddensanti (prevalentemente colonna vertebrale).

# Segni e Sintomi

- ❖ Asintomatico in stadio clinico localizzato.
- ❖ Sintomatologia ostruttiva/irritativa in caso di presenza concomitante di ipertrofia prostatica.
- ❖ Sintomi disurici (pollachiuria, urgenza minzionale) in caso di malattia localmente avanzata, raramente macroematuria.
- ❖ Idroureteronefrosi in caso di interessamento del trigono vescicale.
- ❖ Dolore scheletrico in caso di metastasi ossee.

# Esami Diagnostici (1)

- ❖ PSA – Prostate Specific Antigen: indicatore aspecifico
  - Valore ematico normale  $<4$  ng/mL, Zona grigia (a rischio) per valori tra 4-10 ng/mL, alta probabilità di presenza della neoplasia per valori  $>10$  ng/mL.
  - Elevazione del PSA: neoplasia, ipertrofia, prostatite acuta o su acuta estesa, ritenzione urinaria acuta, manovre strumentali.
  - PSA velocity: variazione del marcatore nel tempo considerando l'aumento fisiologico con l'età ( $<0,75$  ng/anno).
  - PSA ratio: rapporto espresso in percentuale tra il PSA libero e frazionato (legato ad alpha-anti-chemotripsina), con diminuzione elevata della percentuale libera ( $<20\%$ ).



## Esami diagnostici (2)

- ❖ Esplorazione digito-rettale: nodulo palpabile spesso già in fase relativamente avanzata.
- ❖ Ecografia prostatica transrettale (II livello).
- ❖ Agobiopsia prostatica: diversi campioni bioptici per la presenza di lesioni multiple.
- ❖ TC addomino-pelvica, RM, PET.
- ❖ Scintigrafia ossea per la presenza di metastasi.

# Stadiazione



Classificazione TNM	
Stadio	Descrizione
T1a	tumore in meno del 5% del parenchima.
T1b	tumore in più del 5% del parenchima.
T1c	come 1b + PSA elevato.
T2a	coinvolge 1 lobo.
T2b	coinvolge entrambi i lobi.
T3a	oltrepassa la capsula prostatica da un solo lobo.
T3b	oltrepassa la capsula da entrambi i lobi
T3c	invade le vescichette seminali.
T4	invade organi adiacenti.
N1a	metastasi linfonodali non rilevabili
N1b	una sola minore o uguale a 2 cm
N1c	una sola fra 2 e 5 cm
N2a	oltre 5 cm o multiple
MX	metastasi a distanza non rilevabili
M0	assenza di metastasi a distanza
M1a	linfonodi extraregionali
M1b	scheletro
M1c	altri siti

# Terapia

- ❖ Chirurgia
- ❖ Chemioterapia
- ❖ Ormonoterapia
- ❖ Best Supportive Care

# NEOPLASIE DEL POLMONE

# CARCINOMA DEL POLMONE

- ❖ 13% di tutti i tumori maligni e prima causa di morte per cancro.
- ❖ Maggioranza dei casi nella fascia di età compresa tra 45 e 70, con picco tra i 45-54 anni.
- ❖ Rapporto maschi/femmine in Europa 3:1.
- ❖ Interessamento linfonoidale o metastasi a distanza alla diagnosi in più dei due terzi dei pazienti.
- ❖ Tasso di incidenza variabile a seconda delle aree geografiche e del consumo di tabacco: alta frequenza in Europa e Stati Uniti.

# Fattori di Rischio (1)

- ❖ Fumo di sigaretta (85-90%):
  - Rapporto dose-effetto = numero di sigarette fumate e durata dell'abitudine.
  - Sostanze ad azione cancerogena diretta (idrocarburi aromatici policiclici, nitrosamine, radicali liberi) + sostanze ad azione promuovente (fenoli, aldeidi)
  - Esposizione passiva al fumo di sigaretta: 20-50% di aumento del rischio.

## Fattori di Rischio (2)

- ❖ Cancerogeni ambientali e professionali: asbesto, radon.
- ❖ Sostanze potenzialmente oncogene se combinate con altri fattori: cromo, arsenico, cadmio, cobalto, catrame, berillio.
- ❖ Fattori geneticamente determinati, responsabili della variazione della suscettibilità nella popolazione.

# Patogenesi

- ❖ Lungo periodo di latenza: intervallo minimo di 20 anni e picco di incidenza di 40-50 anni dopo l'inizio dell'abitudine al fumo.
- ❖ Il processo di carcinogenesi si sviluppa attraverso una serie di lesioni genetiche con specifiche anomalie cromosomiche (EGFR, MYC, p53, k-RAS).
- ❖ Alterazioni presenti nei geni responsabili del controllo della proliferazione, dell'apoptosi e della differenziazione.
- ❖ Alterazioni morfologiche preneoplastiche della mucosa: iperplasia, metaplasia, displasia bronchiale, carcinoma in situ.



# Istopatologia (1)

- ❖ Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC – 80%): carcinoma squamocellulare, adenocarcinoma, carcinoma a grandi cellule.
  - Derivazione dall'epitelio endobronchiale.
- ❖ Carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC – 15%): microcitoma, carcinoide.
  - Derivazione dal tessuto neuroendocrino.

# Istopatologia (2)

- ❖ Forme centrali – Carcinoma squamoso e a piccole cellule:
  - Interessamento dell'ilo, porzioni mediali e paramediastiniche.
  - Origine a livello della biforcazione tracheale, da un bronco principale o lobare.
- ❖ Forme periferiche – Adenocarcinoma, variante bronco-alveolare, Carcinoma a grandi cellule:
  - Origine dai bronchi e bronchioli periferici.

# Storia Naturale

- ❖ Diffusione locale: bronchi, pleura, parete toracica, diaframma, pericardio.
- ❖ Invasione di strutture adiacenti: mediastino, cuore, grossi vasi, trachea, esofago, vertebre, carena.
- ❖ Interessamento linfonoidale: linfonodi peribronchiali, ilari, mediastinici, sottoclaveari.
- ❖ Metastasi a distanza: osso, fegato, SNC, ghiandole surrenali.

# Segni e Sintomi (1)

- ❖ Sintomi associati a lesioni endobronchiali nelle forme centrali: tosse secca, presenza di espettorato mucoso o mucopurulento con striatura di sangue.
- ❖ Sintomi associati alle forme periferiche: pleurodinia per irritazione pleurica, dolore per interessamento metastatico della pleura e retrazione toracica in caso di versamento pleurico.
- ❖ Dispnea, sintomo frequente e precoce.

## Segni e Sintomi (2)

- ❖ Sintomi presenti in stadi avanzati:
  - Perdita di peso, astenia, anoressia.
  - Compressione dei Nervi laringeo e frenico - raucedine e paresi diaframmatica con dispnea.
  - Versamento pleurico ematico - dispnea, tosse.
  - Sindrome di Pancoast associata ad una nevralgia del plesso brachiale - dolore in zona scapolo-omerale, sovraclaveare e laterocervicale.

# Segni e Sintomi (3)

- Compressione e ostruzione della vena cava superiore – edema del viso, collo ed estremità superiori, sviluppo di circoli collaterali.
- Interessamento del pericardio - tamponamento cardiaco, scompenso, aritmia.
- Invasione mediastinica - disfagia per compressione esofagea e versamento pleurico da ostruzione linfatica.
- Carcinosi meningea – cefalea, alterazione dello stato mentale, confusione, demenza, emiparesi, diplopia.

# Segni e Sintomi (4)

- ❖ Sindromi paraneoplastiche:
  - Ipersecrezione di ACTH – Sindrome di Cushing, ADH, PTHrP – Ipercalcemia maligna.
  - Sindrome carcinoide.
  - Sindrome di Eaton-Lambert.
  - Neuropatia periferica.
  - Dermatomiosite.
  - Polimiosite.
  - Anemia.
  - Policitemia.
  - Coagulazione intravascolare disseminata.
  - Sindrome nefrosica.
  - Cachessia.

# Esami diagnostici

- ❖ Esame clinico: importanza dell'anamnesi per i fattori di rischio e per la presenza dei sintomi.
- ❖ Esami radiologici: Rx torace, TC del torace, PET, scintigrafia ossea, fibrobroncoscopia, biopsia transparietale/citologia dell'espettorato, toracotomia.
- ❖ Esami di laboratorio: esami biochimici per la valutazione della funzionalità epatica e renale, marcatori specifici (CEA/CYFRA per NSCLC, NSE/LDH per SCLC).



# Stadiazione

## ❖ TNM

Classificazione	Descrizione
<b>T</b>	Tumore primitivo
<b>TX</b>	Il tumore primitivo non può essere definito, oppure ne è provata l'esistenza per la presenza di cellule tumorali nell'escreato o nel liquido di lavaggio bronchiale, ma non è visualizzato con le tecniche per immagini o con la broncoscopia.
<b>T0</b>	Assenza di evidenza del tumore primitivo.
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ.
<b>T1</b>	Tumore di 3cm o meno nella sua dimensione massima, circondato da polmone o da pleura viscerale, e alla broncoscopia non si rilevano segni di invasione più prossimale del bronco lobare (bronco principale non interessato da malattia).
<b>T1a</b>	Tumore superiore a 2cm nel diametro maggiore.
<b>T1b</b>	Tumore superiore a 2cm ma non superiore a 3cm.
<b>T2</b>	Tumore superiore a 3cm ma non superiore a 7cm, o tumore con una qualunque delle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> <li>• interessamento del bronco principale, 2cm o più distale alla carina;</li> <li>• invasione della pleura viscerale;</li> <li>• associato ad atelettasia o polmonite ostruttiva che si estende alla regione ilare ma non interessa il polmone in toto.</li> </ul>
<b>T2a</b>	Tumore superiore a 3cm ma non superiore a 5 cm nel diametro maggiore
<b>T2b</b>	Tumore superiore a 5cm ma non superiore a 7 cm nel diametro maggiore
<b>T3</b>	O tumore del bronco principale a meno di 2 cm distalmente alla carina, ma senza interessamento della carina stessa; O associato ad atelettasia o polmonite ostruttiva del polmone in toto, o nodulo separato nel medesimo lobo del tumore primitivo.
<b>T4</b>	Tumore di qualunque dimensione, che invade direttamente alcune delle seguenti strutture: mediastino, cuore, grandi vasi, trachea, nervo laringeo ricorrente, esofago, corpo vertebrale, carina; nodulo/i separato/i in un lobo ipsilaterale ma differente rispetto al lobo del tumore primitivo.

<b>N</b>	Linfonodi regionali
<b>NX</b>	I linfonodi regionali non possono essere valutati.
<b>N0</b>	Assenza di metastasi nei linfonodi regionali.
<b>N1</b>	Metastasi nei linfonodi peribronchiali e/o ilari ipsilaterali e intrapolmonari, incluso il coinvolgimento per estensione diretta.
<b>N2</b>	Metastasi nei linfonodi mediastinici e/o sottocarenali ipsilaterali.
<b>N3</b>	Metastasi nei linfonodi mediastinici controlaterali, ilari controlaterali, sceleni ipsi- o controlaterali, sovraclaveari.
<b>M</b>	Metastasi a distanza
<b>M0</b>	Assenza di metastasi a distanza.
<b>M1</b>	Presenza di metastasi a distanza.
<b>M1a</b>	Noduli tumorali in un lobo controlaterale rispetto al tumore primitivo; tumore con noduli pleurici o versamento neoplastico pleurico o pericardico.
<b>M1b</b>	Metastasi a distanza.

# Terapia

- ❖ Chirurgia
- ❖ Chemioterapia neoadiuvante e adiuvante
- ❖ Radioterapia
- ❖ Farmaci anti-angiogenetici
- ❖ Farmaci anti-tirochinasi
- ❖ Farmaci anti-EGFR
- ❖ Immunoterapia
- ❖ Best Supportive Care

# MESOTELIOMA PLEURICO

- ❖ Tumore più frequente e caratteristico della pleura, relativamente raro nella popolazione generale.
- ❖ Incidenza e mortalità in costante aumento.
- ❖ Rapporto maschi/femmine 2:1.
- ❖ Grande importanza medico-legale nell'emisfero occidentale.

# Fattori di Rischio (1)

- ❖ Esposizione ad Asbesto: gruppo di silicati fibrosi, comprendente due famiglie di minerali (serpentine e anfiboli).
- Rapporto causa-effetto fra esposizione e comparsa di mesotelioma (90%).
- Esposizione professionale, presenza di asbesto in edifici pubblici e privati (cisterne d'acqua, impianti di condizionamento), rivestimento dei blocchi frenanti delle automobili, materiali plastici per imballaggio, tessuti utilizzati per il confezionamento di abiti protettivi.

# Fattori di Rischio (2)

- Legislazione per la limitazione dell'esposizione professionale all'amianto nel 1970.
- Aumento dell'incidenza associato ad un lungo periodo di latenza tra esposizione ed insorgenza della malattia.
- Esposizione primaria: lavoratori delle industrie estrattive e produttrici di minerale.
- Esposizione secondaria: addetti alla preparazione di manufatti contenenti asbesto.
- Esposizione terziaria: coloro che vivono in vicinanza o a contatto con luoghi o persone addette alla lavorazione del materiale.

# Fattori di Rischio (3)

- Limiti di concentrazione di asbesto in ambienti lavorativi e utilizzo di misure di protezione (maschere, tute, misure adeguate di igiene) per valori al di sopra di tale limite.
- ❖ Esposizione a fibre non-asbestiformi (erionite, fibre organiche), a radiazioni (terapeutiche e diagnostiche), a metalli pesanti (nichel, berillio).
- ❖ Infezioni virali (SV40), infiammazioni croniche.

# Patogenesi (1)

- ❖ Determinanti di rischio nell'oncogenesi: tipo e dimensione della fibra, tempo di esposizione, biopersistenza, proprietà di superficie delle fibre.
- ❖ Azione cancerogena dell'asbesto: comparsa di anomalie cromosomiche, danneggiamento delle membrane lisosomiali, assorbimento e trasporto da parte delle fibre di cancerogeni (ad esempio, fumo di sigaretta).

# Patogenesi (2)

1. Inalazione delle fibre come primo step della cancerogenesi, con eliminazione di gran parte dell'amianto con il movimento delle ciglia vibratili tracheali, l'ingestione da parte dei macrofagi e con le feci.
2. Attraversamento dell'endotelio e penetrazione dei tessuti interstiziali da parte delle fibre non eliminate.
3. Accumulo nel terzo inferiore del polmone in posizione contigua alla pleura viscerale.
4. Fagocitosi delle fibre da parte dei macrofagi alveolari con trasformazione degli idrocarburi policiclici in cancerogeni attivi, produzione di citochine per la proliferazione cellulare.



# Istopatologia (1)

- ❖ Tumore della membrana sierosa pleurica, caratterizzato dalla proliferazione delle cellule mesoteliali di rivestimento .
- ❖ Forma benigna (25%): tumore fibroso, ben localizzato e a crescita lenta.
- ❖ Forma maligna (75%): tumore aggressivo, multicentrico, invasivo e, nella maggior parte dei casi, fatale.

# Istopatologia (2)

- ❖ Possibilità della cellula staminale mesoteliale totipotente di differenziazione in senso epiteliale o mesenchimale:
  - Istotipo epiteliale puro (45-50% - tubulopapillare), prognosi favorevole.
  - Istotipo mesenchimale puro (25% - sarcomatoso).
  - Istotipo misto (15-20% - bifasico).

# Storia Naturale

- ❖ Prognosi infausta a breve termine nella forma maligna con sopravvivenza media da 4 a 12 mesi (soprattutto nelle forme mesenchimali e miste).
- ❖ Interessamento progressivo di tutti i foglietti pleurici e presenza di sinfisi come risultato finale.
- ❖ Diffusione in senso mediale nel mediastino con dislocazione della trachea, abbassamento del diaframma, interessamento epatico.
- ❖ Diffusione in senso periferico con invasione della parete costale, noduli sottocutanei, metastasi ai linfonodi ascellari e sovraclaveari.

# Segni e Sintomi (1)

- ❖ Forme solitarie molto spesso asintomatiche.
- ❖ Sintomi associati con la progressione della malattia: dispnea, febbre, tosse, dolore toracico (invasione dei nervi intercostali e disturbi da compressione), perdita di peso.
- ❖ Versamento pleurico emorragico libero o saccato con caratteristiche peculiari per la distinzione dalla pleurite acuta.
- ❖ Sintomi associati all'interessamento mediastinico: paralisi delle corde vocali, Sindrome di Horner, compressione ed ostruzione della vena cava superiore.

# Segni e Sintomi (2)

- ❖ Sindromi paraneoplastiche:
  - Osteopatia ipertrofizzante pneumica.
  - Piastrinosi e disturbi della coagulazione, tromboflebiti ed embolie polmonari.
  - Ipoglicemia.
  - Ipercalcemia associata ad una presenza elevata di ormone paratiroideo ectopico.

# Esami diagnostici

- ❖ Anamnesi per l'esposizione ambientale o professionale all'asbesto.
- ❖ Riscontro clinico di un versamento pleurico senza causa precisa con sintomatologia dolorosa prevalente.
- ❖ Esami radiologici: TC, RM, PET, 2D-ECHO.
- ❖ Toracentesi per la valutazione del liquido pleurico estratto con citologia, esami chimici (LDH, acido ialuronico).
- ❖ Tecniche bioptiche: agobiopsia, biopsia in pleuroscopia, toracotomia.

# Stadiazione

## ❖ TNM

<b>T1a</b>	tumore che interessa la pleura parietale e/o mediastinica e diaframmatica. Nessun coinvolgimento della pleura viscerale.
<b>T1b</b>	tumore che interessa la pleura parietale e/o mediastinica e diaframmatica. Alcuni noduli neoplastici sulla pleura viscerale.
<b>T2</b>	tumore che interessa sia la pleura parietale che viscerale con almeno uno dei seguenti aspetti: coinvolgimento del diaframma; tumore confluyente della pleura viscerale (comprese le scissure); tumore che si estende dalla pleura viscerale al sottostante parenchima polmonare;
<b>T3</b>	tumore localmente avanzato ma potenzialmente resecabile, che coinvolge tutte le superfici pleuriche omolaterali (parietale, mediastinica, viscerale e diaframmatica) con almeno uno dei seguenti aspetti: coinvolgimento della fascia endotoracica; infiltrazione del grasso mediastinico; focolaio neoplastico solitario, completamente resecabile, che si estende nei tessuti molli della parete toracica; interessamento del pericardio non trasmurale;
<b>T4</b>	tumore localmente avanzato non resecabile, che coinvolge tutte le superfici pleuriche omolaterali con almeno uno dei seguenti aspetti: estensione diffusa o masse multifocali a carico della parete, con o senza osteolisi; estensione diretta transdiaframmatica al peritoneo, alla pleura controlaterale, ad uno o più organi mediastinici, alla colonna vertebrale; tumore che infiltra il pericardio (versante interno) con o senza versamento; tumore che infiltra il cuore.
<b>Nx</b>	linfonodi non valutabili
<b>N0</b>	assenza di metastasi linfonodali
<b>N1</b>	metastasi ai linfonodi broncopulmonari o ilari omolaterali
<b>N2</b>	metastasi ai linfonodi sottocarenali o mediastinici omolaterali, inclusi i linfonodi mammari interni omolaterali
<b>N3</b>	metastasi ai linfonodi mediastinici controlaterali, mammari interni controlaterali, sopraclaveari omolaterali o controlaterali
<b>Mx</b>	metastasi a distanza non valutabili
<b>M0</b>	assenza di metastasi a distanza
<b>M1</b>	presenza di metastasi a distanza

# Terapia

- ❖ Chirurgia
- ❖ Chemoterapia
- ❖ Radioterapia
- ❖ Best Supportive Care



# NEOPLASIE DELLA MAMMELLA

# CARCINOMA MAMMARIO

- ❖ Neoplasia più frequente nelle donne dei Paesi Industrializzati e maggior causa di morbilità e mortalità oncologiche.
- ❖ Riduzione della mortalità per la diffusione dello screening mammografico per la diagnosi precoce e per i trattamenti adiuvanti e mirati su specifiche caratteristiche molecolari.

# Fattori di Rischio (1)

- ❖ Età: prolungato stimolo endocrino alla proliferazione, accumulo di mutazioni, sregolazione dei meccanismi connessi ai fattori di crescita.
- ❖ Fattori genetici e molecolari: BRCA1 (giovane età, carcinomi mammari e ovarici), BRCA2 (carcinoma della mammella maschile), TP53 (neoplasie multiple).
- ❖ Fattori legati alla riproduzione: menarca precoce e menopausa tardiva per maggiore esposizione agli ormoni riproduttivi, nulliparità (mancanza di differenziazione irreversibile delle cellule mammarie), età avanzata alla prima gravidanza.

## Fattori di Rischio (2)

- ❖ Ormoni endogeni: ruolo degli estrogeni e del progesterone per la progressione neoplastica.
- ❖ Fattori dietetici e stile di vita: acidi grassi insaturi, alcolici, fitoestrogeni, resistenza all'azione dell'insulina sui carboidrati.
- ❖ Patologia mammarie pregresse: precedente carcinoma mammario, modesto aumento del rischio in patologie proliferative senza atipia, importante aumento del rischio in presenza di iperplasia atipica.

# Fattori di Rischio (3)

- ❖ Fattori ambientali: esposizione a radiazioni ionizzanti, soprattutto procedure terapeutiche per linfomi di Hodgkin.
- ❖ Ormoni esogeni: terapia ormonale sostitutiva (estro-progesterinici), contraccettivi orali.
- ❖ Fattori protettivi: allattamento per lungo tempo, consumo di frutta e vegetali, attività fisica, agenti chemoprotettivi.

# Patogenesi

- ❖ Progressione del carcinoma mammario associata a danni del DNA da fattori ambientali, farmaci antitumorali, processi di senescenza cellulare, intrinseche alterazioni genetiche.
- ❖ Progressione: iperplasia duttale atipica carcinoma in situ carcinoma invasivo.

# Istopatologia

## ❖ Carcinoma duttale:

- In situ
- Infiltrante (65-80%) – formazione di strutture pseudoghiandolari o similduttali.

## ❖ Carcinoma lobulare:

- In situ
- Infiltrante (10-15%) – spesso multifocale e multicentrico, con controlateralità sincrona e metacrona.

# Storia naturale

- ❖ Diffusione linfonodale:
  - Fasi precoci – linfonodi ascellari omolaterali.
  - Fasi avanzate – linfonodi sovraclaveari, sottoclaveari, mediastinici, ascellari controlaterali.
- ❖ Metastasi a distanza: osso, fegato, polmone/pleura, SNC.
- ❖ Possibilità di recidiva dopo terapia loco-regionale per la presenza di micrometastasi disseminate.



# Segni e Sintomi

- ❖ Sintomi collegati alla presenza di metastasi:
  - Loco-regionali = ulcerazione della parete, infiltrazione dei plessi nervosi, sovrapposizione infettiva, edema del braccio.
  - Osso = dolore, fratture patologiche, deficit neurologici, anemia, ipercalcemia.
  - Viscera = ittero ed insufficienza funzionali per le lesioni epatiche, tosse e dispnea per la diffusione polmonare, cefalea e vomito in caso di coinvolgimento del SNC.

# Esami diagnostici

- ❖ Esame clinico con valutazione dei linfonodi ascellari.
- ❖ Diagnostica strumentale: mammografia, ecografia, esame citologico, biopsia percutanea, RM, scintigrafia mammaria, PET.

# Stadiazione



Stadiazione	Definizione
T0	tumore (T) non rilevabile
Tis	carcinoma <i>in situ</i> , o preinvasivo
T1	T ≤ 2 cm (T1a ≤ 0,5 cm; T1b ≤ 1 cm; T1c ≤ 2 cm)
T2	2 cm < T ≤ 5 cm (T2a senza fissità alla fascia o al muscolo pettorale; T2b con fissità alla fascia o al muscolo pettorale)
T3	T > 5 cm (T3a senza fissità alla fascia o al muscolo pettorale; T3b con fissità alla fascia o al muscolo pettorale)
T4	tumore di qualunque dimensione, con estensione alla parete toracica (costole, muscoli intercostali, muscolo dentato anteriore) o alla cute (T4a estensione alla parete toracica; T4b estensione alla cute; T4c = T4a + T4b; T4d carcinoma infiammatorio)
TX	tumore primitivo non accertato
N0	assenza di metastasi linfonodali
N1	metastasi ai linfonodi ascellari omolaterali, che sono mobili
N2	metastasi ai linfonodi ascellari omolaterali, che sono fissati tra loro o ad altre strutture
N3	metastasi ai linfonodi mammari interni omolaterali o edema del braccio
NX	non vi sono i requisiti minimi per stabilire se ci sono metastasi linfonodali
M0	assenza di metastasi a distanza
M1	presenza di metastasi a distanza
MX	non vi sono i requisiti minimi per stabilire se ci sono metastasi a distanza

# Terapia

- ❖ Chirurgia
- ❖ Radioterapia
- ❖ Chemioterapia neoadiuvante e adiuvante
- ❖ Ormonoterapia
- ❖ Farmaci biomolecolari
- ❖ Best Supportive Care

# MELANOMA

- ❖ Il melanoma è un tumore maligno che origina dalla trasformazione maligna dai melanociti, cellule cutanee per la produzione di melanina.
- ❖ La cute è la sede elettiva di origine del tumore.
- ❖ I melanomi extracutanei si riscontrano a livello delle mucose (congiuntiva, cavità orale, intestino, retto) e dell'occhio.
- ❖ L'incidenza del melanoma è in rapido aumento con un picco tra i 35 e i 50 anni.
- ❖ Nelle donne caucasiche la sede di localizzazione predominante è situata agli arti inferiori, nell'uomo bianco è invece al tronco.

# Fattori di Rischio

- ❖ Esposizione alla luce solare (raggi UVB di media intensità) intensa e intermittente, soprattutto sovraesposizione in età pediatrica con facilità di scottature
- ❖ Caratteristiche fenotipiche:
  - Carnagione chiara e capelli biondi/rossi
  - Facilità all'eritema solare e difficoltà ad abbronzarsi

## Fattori di Rischio (2)

- ❖ Numero, tipi e sede dei nevi melanocitici (arti inferiori nelle femmine, tronco posteriore nei maschi)
- ❖ Storia familiare o personale di melanoma:
  - La frequenza del melanoma maligno familiare varia dal 5 al 10%.
  - Indicazione indiretta dell'esistenza di una componente genetica nell'eziopatogenesi della malattia.



# Patogenesi

- ❖ Accumulo di numerosi eventi che coinvolgono proto-oncogeni e oncogeni soppressori: l'evoluzione clonale delle cellule neoplastiche avviene a seguito di un'accresciuta instabilità genetica.
- ❖ Presenza di meccanismi per sfuggire al controllo della sorveglianza immunologica, soprattutto al riconoscimento da parte dei linfociti T citotossici.

# Istopatologia (1)

- ❖ Il melanoma cutaneo è una neoplasia maligna che origina dai melanociti dello strato basale dell'epidermide e si sviluppa secondo due fasi di crescita.
- ❖ Fase 1 - Crescita orizzontale: estensione radiale confinata all'epidermide (in situ) o lieve infiltrazione nel derma papillare (cellule isolate o piccoli nidi).
  - Durata variabile da pochi mesi ad anni.
  - Assenza di aggressività e buona prognosi.

# Istopatologia (2)

- ❖ Fase 2 – Crescita verticale: Comparsa di uno o più cloni cellulari che acquisiscono capacità di proliferazione autonoma e di crescita coesiva con formazione di aggregati nel derma reticolare o nel sottocute.
  - Comparsa in modo non prevedibile.
  - Acquisizione di capacità invasive e metastatizzanti: elemento prognostico negativo.
  - Melanoma nodulare (eccezione): crescita verticale ab inizio, in assenza di una fase di crescita orizzontale riconoscibile.

# Storia Naturale

- ❖ Diffusione linfonodale: l'evoluzione della malattia è legata al numero dei linfonodi metastatici e all'estensione della metastasi.
- ❖ Diffusione per via ematica: cute e/o sottocute, polmone, fegato, encefalo, scheletro.
- ❖ Fenomeno dell'autoregressione spontanea (3-5%) della lesione primitiva che può manifestarsi solo per la comparsa delle metastasi regionali e a distanza.

# Segni e Sintomi

- ❖ In oltre la metà dei casi il primo segno di malattia è costituito dalla trasformazione di una lesione nevica preesistente – ABCDE:
  - Asimmetria
  - Bordi irregolari (fumati e irregolari)
  - Colore disomogeneo (variazione della pigmentazione)
  - Diametro > 6mm (aumento di volume)
  - Evoluzione rapida
  - Altre modificazioni: comparsa di piccole erosioni, ulcerazione/sanguinamento/secrezione sierosa (tardivi).

# Esami diagnostici (1)

- ❖ La diagnosi di melanoma è essenzialmente clinica.
- ❖ Molto importante nella diagnosi differenziale è l'esame dermatoscopico poiché permette di diagnosticare un melanoma in fase estremamente iniziale non altrimenti riconoscibile.
- ❖ L'identificazione precoce del melanoma è facilitata dal fatto che, trattandosi di una malattia cutanea, è frequentemente esposta alla vista del paziente e delle altre persone.

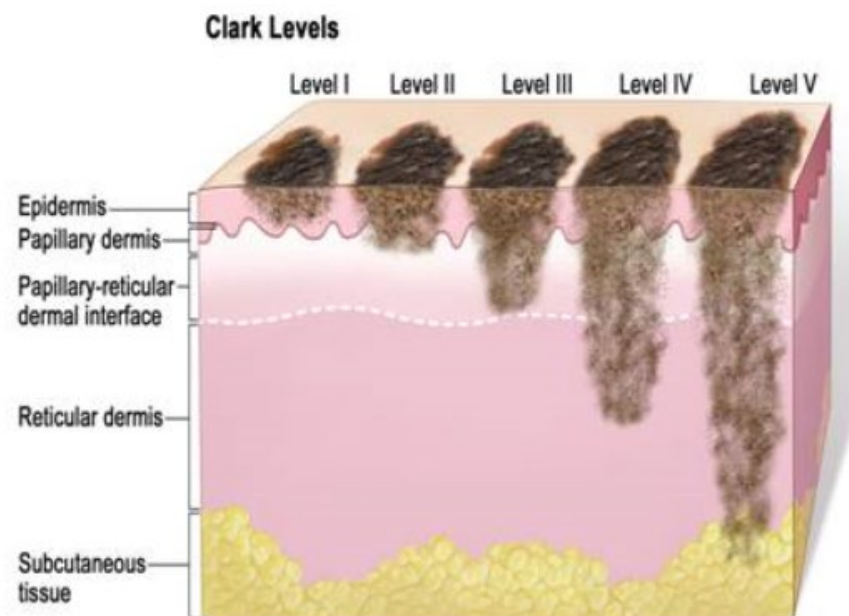
# Esami diagnostici (2)

- ❖ Accertamento istologico di una lesione cutanea sospetta: biopsia escissionale con incisione della cute a un minimo di 3mm di tessuto sano dal margine della lesione.
- ❖ Esami strumentali: radiografia del torace, ecografia epatica, TC o RM encefalica, scintigrafia ossea, PET.

# Stadiazione (1)

- ❖ Classificazione per livello di invasione di Clark: il melanoma primario viene classificato in base al livello cutaneo raggiunto dalla componente invasiva.

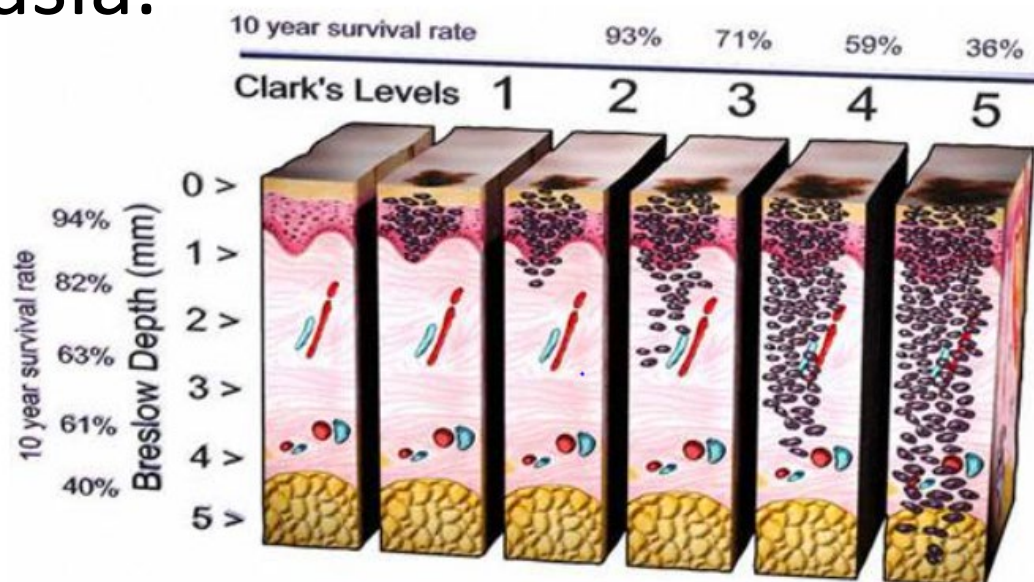
Livello I di Clark	Epidermide
Livello II di Clark	Derma superficiale
Livello III di Clark	Derma profondo
Livello IV di Clark	Derma reticolare
Livello V di Clark	Ipoderma





# Stadiazione (2)

- ❖ Classificazione per spessore secondo Breslow: valutazione dello spessore in mm, misurando la distanza compresa tra lo strato granuloso dell'epidermide e il punto di maggiore spessore della neoplasia.



# Terapia

- ❖ Chirurgia
- ❖ Radioterapia
- ❖ Chemioterapia
- ❖ Farmaci biomolecolari
- ❖ Immunoterapia
- ❖ Best Supportive Care

# Prevenzione

- ❖ Protezione della cute dei bambini dagli effetti delle radiazioni UV (periodi brevi di esposizione al sole) con l'utilizzo di creme filtro adatte all'età.
- ❖ Evitare d'estate l'esposizione prolungata al sole e ricorrere ai filtri solari protettivi.
- ❖ Evitare lunghe e ripetute esposizioni a lampade UV.
- ❖ Prima visita di controllo dei nevi attorno ai vent'anni per individuare soggetti a rischio.
- ❖ Controllo sistematico degli individui a rischio (e.g. pelle chiara e capelli rossi).
- ❖ Controllo ravvicinato in presenza di un nevo pigmentato sospetto (caratteristiche ABCDE).

# SARCOMA DI KAPOSI

- ❖ Sarcoma multifocale emorragico descritto per la prima volta nel 1872 dal dermatologo ungherese Moritz Kaposi.
- ❖ Origine da cellule endoteliali vascolari e linfatiche con manifestazioni a livello della cute, delle mucose o degli organi interni.
- ❖ Classificazione in 4 forme da un punto di vista epidemiologico.

# Classificazione (1)

- ❖ Forma classica – rara nella popolazione generale:
  - Prevalentemente in soggetti anziani di origine mediterranea
  - Unica localizzazione agli arti inferiori
  - Crescita lenta e prognosi favorevole
- ❖ Forma endemica o africana:
  - Nei bambini: localizzazione linfonodale, decorso rapido con morte entro 2-3 anni dalla diagnosi
  - Negli adulti: quadro clinico e severità estremamente variabili

# Classificazione (2)

- ❖ Forma iatrogenica:
  - Manifestazione in media 17 mesi dall'inizio di una terapia immunosoppressiva (ad esempio, pazienti sottoposti a trapianto d'organo)
  - Decorso aggressivo con interessamento diffuso della cute e delle mucose
  - Possibile regressione con la sospensione della terapia immunosoppressiva
- ❖ Forma epidemica associata ai AIDS (manifestazione tardiva):
  - Alta incidenza di una forma aggressiva
  - Neoplasia comunemente associata all'infezione da HIV
  - Diminuzione dell'incidenza con la diffusione della HAART

# Patogenesi (1)

- ❖ Patogenesi multifattoriale con alterazione del sistema delle citochine infiammatorie e azione trasformante dell'HHV8.
- ❖ Presenza del DNA virale dell'HHV8 nelle lesioni dei pazienti con tutte le forme di Kaposi.
- ❖ La latenza dell'HHV8 rende le cellule immortali tramite diversi meccanismi:
  - Inibizione dell'apoptosi
  - Prevenzione dell'arresto del ciclo cellulare
  - Deregolazione della trasmissione del segnale mitogenico



## Patogenesi (2)

- ❖ Il virus dell'HIV contribuisce alla patogenesi del Sarcoma di Kaposi poiché causa un deficit immunitario e un ambiente più permissivo per l'infezione da HHV8.
- ❖ L'HIV, inoltre, ha un effetto diretto sul sistema delle citochine, aumentando la capacità delle cellule endoteliali di rispondere agli effetti di proliferazione, adesione ed invasione della matrice extracellulare.

# Istopatologia

- ❖ Lesione multifocale di origine mesenchimale, caratterizzata da:
  - Intensa angiogenesi
  - Infiammazione, rappresentata da cellule mononucleate e macrofagi
  - Proliferazione di cellule fusiformi (spindle cells), considerati gli elementi neoplastici della lesione
- ❖ Esaminazione al microscopio ottico: fasci di cellule fusate che si intersecano con strutture vascolari in una matrice di fibre collagene e reticolari.

# Storia Naturale

- ❖ Presenza di lesioni linfonodali anche in assenza di lesioni cutanee (10-15%).
- ❖ Frequente coinvolgimento viscerale, in particolare del canale gastroenterico e del polmone (50%).
- ❖ Frequente coesistenza di infezioni opportunistiche che causano una rapida progressione della malattia, in quanto esse causano ulteriore liberazione di citochine infiammatorie.

# Segni e Sintomi (1)

- ❖ Lesioni cutanee e mucose (soprattutto orofaringee) di colore rosso vivo o violaceo con tendenza evolutiva da macula a papula a nodulo
- ❖ Le lesioni gastroenteriche colpiscono stomaco, duodeno, colon, retto
  - Asintomatiche nelle fasi iniziali
  - Ampio spettro di sintomi negli stadi avanzati – dolore, disturbi digestivi, diarrea, manifestazioni emorragiche

## Segni e Sintomi (2)

- ❖ Coinvolgimento polmonare come seconda sede di malattia extracutanea
  - Manifestazioni: dispnea, tosse, dolore toracico, emottisi
  - Coinvolgimento potenzialmente letale
- ❖ Presenza frequente di linfomegalia o linfedema a carico del volto, degli arti inferiori e dei genitali.

# Esami Diagnostici

- ❖ Diagnosi istologica tramite biopsia delle lesioni cutanee o mucose e, più raramente, con una biopsia linfonodale.
- ❖ Endoscopia del tratto gastroenterico con riconoscimento delle lesioni con aspetto simil-emorragico.
- ❖ Esame emocromocitometrico (conta dei CD4+ e viremia di HIV per la forma epidemica), ricerca del sangue occulto nelle feci per le lesioni gastroenteriche.
- ❖ Radiografia del torace per le lesioni polmonari: noduli singoli o multipli, versamento pleurico, infiltrato reticolo-nodulare diffuso.

# Terapia

- ❖ Radioterapia
- ❖ Chemioterapia
- ❖ Terapia antiretrovirale per la forma epidemica associata ad HIV
- ❖ Best Supportive Care

# SINDROMI PARANEOPLASTICHE



- ❖ Insieme di segni, sintomi e situazioni cliniche di dismetabolismo o compressione organo-funzionale, espressione delle azioni a distanza che il tumore esercita sull'ospite.
- ❖ Tali azioni, associate a neoplasia, non sembrano però avere alcun rapporto diretto né col tumore primitivo, né con le sue metastasi.
- ❖ Il tumore e l'ospite vivono, in una particolare simbiosi, un rapporto di interazioni biometaboliche che condizionano la crescita dell'uno e la sopravvivenza dell'altro.
- ❖ Le SP sono presenti all'esordio nel 7-10% dei pazienti, mentre nel corso della malattia fino al 50% dei casi di neoplasia sviluppa tale complicazione.

❖ I tumori maggiormente coinvolti sono:

- Carcinoide polmonare
- Tumori neuroendocrini del tratto gastroenterico
- Tumori urogenitali

# Patogenesi

- ❖ Produzione di sostanze biologicamente attive da parte del tumore: ormoni peptidici, fattori di crescita, citochine, prostaglandine, enzimi, immunoglobuline.
- ❖ Fenomeni immunitari (patogenesi autoimmunitaria): citotossicità nei confronti di tessuti normali, anche in seguito alla perdita di barriere protettive fisiologiche (BEE, membrane basali).

# Classificazione

- ❖ 33% - Sindromi disendocrine e/o dismetaboliche da produzione ormonale normotopica o ectopica.
- ❖ 33% - Alterazioni della cute e del connettivo.
- ❖ 16% - Compromissioni neurologiche, muscolari o miste.
- ❖ 15% - Disordini ematologici, coagulativi, cardiaci, vascolari.
- ❖ 15% - Alterazioni composite di organi ed apparati (gastroenterico, immunopoietico, uropoietico).

# IPERCALCEMIA

- ❖ Eccessiva immissione di calcio nei liquidi extracellulari che super la capacità di escrezione renale.
- ❖ Meccanismi:
  - Esteso riassorbimento osseo, il cui esempio classico è quello del carcinoma mammario con metastasi ossee.
  - Produzione di fattori che stimolano il riassorbimento osseo ed aumentano il riassorbimento tubulare del calcio (TGF- $\alpha$ , PTH-rp), associato a neoplasie epidermoidali del polmone e nei tumori del rene e dell'ovaio.

# TROMBOFLEBITE MIGRANTE

- ❖ Associata prevalentemente agli adenocarcinomi mucosecarnenti del tratto gastroenterico.
- ❖ Meccanismi alla base dello stato di ipercoagulabilità:
  - Coagulopatia da consumo con aumento del fattore antiemofilico del plasma
  - Innesto del processo di coagulazione per attivazione del fattore X da parte di glicoproteine tumorali.
- ❖ Caratteristiche: sedi differenti, presenza di un processo infiammatorio locale (febbre, leucocitosi) o solamente con la componente dolorosa.

# SINDROME DA CARCINOIDE

- ❖ Espressione a distanza esercitata da varie sostanze elaborate dai tumori carcinoidi: serotonina (principale), corticotropina, istamina, dopamina, prostaglandine.
- ❖ I carcinoidi che originano nel digiuno, colon e retto hanno spesso un comportamento maligno e la dimensioni del tumore correlano con la potenzialità metastatizzante.
- ❖ Saltuariamente il pancreas, lo stomaco, il polmone, il rene e il surrene possono essere sede di carcinoidi a comportamento maligno.

❖ Quadro caratteristico:

- Congestione
- Arrossamento cutaneo
- Diarrea
- Dispnea con broncospasmo
- Insufficienza valvolare del quadro destro

❖ Altre caratteristiche cliniche: sindrome di Cushing (polmone), gastrite cronica atrofica (stomaco), fibrosi retroperitoneale (ileo)



# L'UMANIZZAZIONE DELLE CURE

# PATIENT-CENTERED CARE

- ❖ Cura incentrata sulla persona e non sulla malattia (visione olistica dell'uomo):
  - Conoscenza della malattia.
  - Condivisione delle decisioni.
  - Consapevolezza degli obiettivi delle cure (sollievo dalla sofferenza, miglioramenti clinici).
- ❖ Gruppi multidisciplinari per la gestione di alcune tipologie di tumori, delle complicanze, dei trattamenti più innovativi e delle terapie di supporto.

# IL RUOLO DELL'INFERMIERE

- ❖ Farsi carico della complessità assistenziale della persona oncologica, considerando la continua interazione e influenza dei fattori bio-psico-socio-culturali dell'individuo.
- ❖ Importanza dell'acquisizione di competenze specifiche per garantire un'assistenza valida alla persona e un'informazione adeguata sia al paziente che ai suoi familiari.

# LA COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI (1)

- ❖ Impatto della "cattiva notizia" più o meno sconvolgente a seconda del contesto di vita e della interpretazione personale.
- ❖ Alterazione delle prospettive di vita, delle speranze e delle aspettative per il futuro in base alla prognosi e alla scelta dei tipi di cura possibili.
- ❖ Riconoscere la piena dignità della persona anche nell'affrontare la sofferenza e la morte.
- ❖ Parte dell'alleanza terapeutica, caratterizzata dalla comunicazione franca con il paziente e finalizzata ad una partecipazione attiva del paziente al processo di cura.

# LA COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI (2)

- ❖ L'importanza della verità della malattia, dell'inguaribilità e della terminalità:
  - Stabilire un rapporto di fiducia e collaborazione con il malato.
  - Riconoscere al paziente il diritto di prendere decisioni personali.
  
- ❖ Considerare il paziente come interlocutore diretto del medico/infermiere, eccetto nei casi in cui, a giudizio dei familiari, potrebbe non tollerare una verità così angosciosa o in presenza di severe patologie psichiatriche.

# LA COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI (3)

## ❖ Ruolo dell'infermiere:

- Sostegno alla persona/gruppo responsabili della comunicazione della diagnosi, riportando tutte quelle informazioni utili ad una gestione prudente del paziente (stati d'animo, domande critiche).
- Coinvolgimento del paziente per valutare i bisogni assistenziali al fine di esplicitare il livello di assistenza garantito.
- Importanza della conoscenza da parte dell'infermiere del processo diagnostico per le influenze sul piano di assistenza e la relazione con la persona.

# LA COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI (4)

- ❖ Stadio 1: Avviare il colloquio in un contesto idoneo, garantendo la privacy del paziente.
- ❖ Stadio 2: Esplorare cosa sa il paziente per comprendere il livello di conoscenza del paziente, lo stile comunicativo e le emozioni manifestate.
- ❖ Stadio 3: Capire quanto il paziente desidera sapere.
- ❖ Stadio 4: Condividere le informazioni con il paziente, considerando la diagnosi, il piano terapeutico, la prognosi e il supporto.
- ❖ Stadio 5: Rispondere ai sentimenti del paziente, variabili in base alle esperienze e alla cultura del paziente.
- ❖ Stadio 6: Pianificare ed accompagnare, chiarendo eventualmente ulteriori dubbi del paziente.

# IL DOLORE NEL PAZIENTE CON TUMORE (1)

❖ Dolore nocicettivo: evento lesivo periferico di intensità sufficiente a stimolare i nocicettori, solitamente correlato all'estensione del danno tissutale e differenziato in somatico (ben definito e localizzato) e viscerale.

-Risposta a FANS, paracetamolo e oppioidi.

❖ Dolore neurogeno: alterazione della funzionalità del tessuto con insorgenza dal sistema nervoso centrale o periferico.

-Dolore neuropatico: sindromi algiche acute e croniche, sottolineando l'aspetto clinico del problema.

-Risposta a oppioidi, antidepressivi, antiepilettici.

❖ Dolore psicogeno: problematiche psicologiche in assenza di qualsiasi stimolo algogeno periferico.



# IL DOLORE NEL PAZIENTE CON TUMORE (2)

- ❖ Dolore cronico: dolore che persiste oltre il tempo necessario al decorso della malattia che lo ha causato o che perdura indipendentemente dalla causa primaria (Tipo nocicettivo/neuropatico).
- Mancanza di modificazioni fisiologiche associate all'attivazione del sistema nervoso ortosimpatico (tachicardia, aumento della pressione, sudorazione).
- Associazione con un esaurirsi dei sistemi di difesa con iporeattività e depressione con tendenza all'isolamento del paziente.
- ❖ Presente nel 70% dei pazienti con patologia tumorale (variabilità nell'intensità e nella localizzazione).
- ❖ Importanza del continuo supporto psicologico e di un'attenta valutazione anche dei segni e degli effetti collaterali della terapia analgesica.

# IL DOLORE NEL PAZIENTE CON TUMORE (3)

- ❖ Misurazione: caratteristiche, intensità, sede, insorgenza e durata, dolore episodico o continuo, fattori che migliorano il dolore, problematiche associate, qualità della vita.
- Strumenti monodimensionali per l'analisi di una singola componente, tra cui la scala visiva analogica (VAS), la scala di valutazione numerica (NRS), la scala delle espressioni facciali, la scala numerica verbale (VNS).
- Strumenti multidimensionali per un approccio globale del dolore, tra cui McGill Pain Questionnaire (MPQ), Brief Pain Inventory, Edmonton Symptoms Assessment System.

# IL DOLORE NEL PAZIENTE CON TUMORE (4)

- ❖ Trattamento del dolore: Farmaci Antiinfiammatori Non Steroidei (FANS) o paracetamolo per dolore lieve, oppioidi deboli (tramadolo o codeina) per dolore moderato, oppioidi maggiori (morfina e derivati) per dolore intenso.
- Possibilità di aggiungere farmaci adiuvanti, soprattutto per dolore neuropatico (clonidina, anestetici locali, ansiolitici, antidepressivi, antiepilettici, steroidi).
- Terapia personalizzata secondo le caratteristiche del paziente e le caratteristiche farmacocinetiche.

# IL DOLORE NEL PAZIENTE CON TUMORE (5)

- ❖ Problemi infermieristici nella valutazione del dolore:
  - Percezione soggettiva del dolore, determinata da fattori fisici, psicologici, sociali e religiosi.
  - Attribuzione di un valore oggettivo per la scelta dell'intervento terapeutico più appropriato.
  - Rischio di interpretazione e alterazione della sintomatologia riportata dal paziente.
  - Scelta degli strumenti più adeguati per la misurazione della sintomatologia.

# PATIENT-CENTERED CARE

"Nella pratica della tua arte abbia la prevalenza il come far star bene il paziente; e se questo può essere fatto in più di un modo, scegli il meno complicato."

Ippocrate