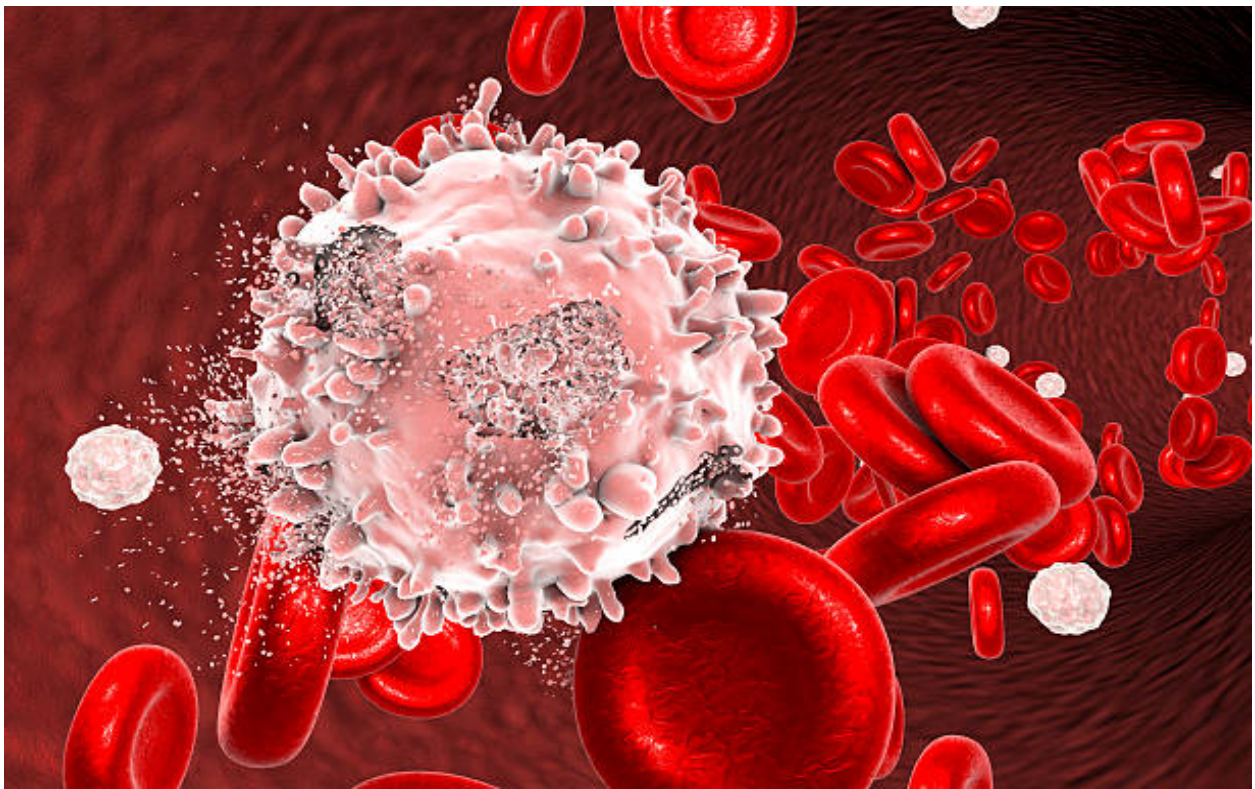
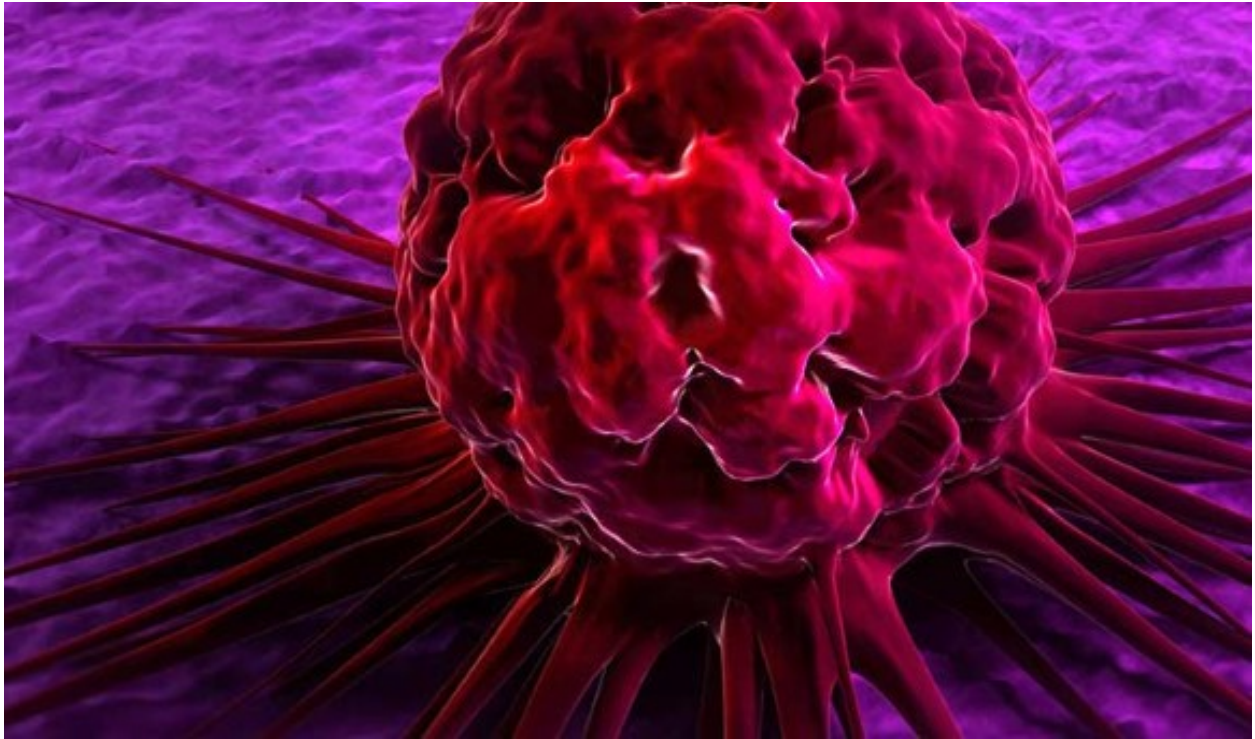


HEM ONC TIMES



J.Iaccarino e G.Fonzo

Oncologia

- **Introduzione all'oncologia:**
 - Epidemiologia e prevenzione pag. 3-7
 - Hallmarks tumorali pag. 8-14
 - Metodologia clinica in oncologia pag. 15-16
 - Studi epidemiologici e ricerca traslazionale pag. 17-26
 - Farmaci antitumorali pag. 27-44
 - Radioterapia oncologica pag. 45-51
 - Terapia palliativa e di supporto pag. 52-55
- **Carcinoma della mammella** pag. 56-71
- **Carcinoma del polmone** pag. 72-79
- **Tumori del tratto GI:**
 - Carcinoma gastrico pag. 80-84
 - Carcinoma del colon pag. 85-92
 - Carcinoma del retto pag. 93-94
 - Carcinoma del pancreas pag. 95-99
 - Epatocarcinoma pag. 100
- **Tumori apparato genito-urinario:**
 - Carcinoma renale pag. 102-103
 - Carcinoma della vescica pag. 104-106
 - Carcinoma della prostata pag. 107- 116
 - Carcinoma del testicolo pag. 117-121
 - Carcinoma endometriale pag. 122-123
 - Carcinoma della cervice pag. 124-127
 - Carcinoma dell'ovaio pag. 128-132
- **Miscellanea:**
 - Tumori testa-collo pag. 134- 136
 - Melanoma pag. 137-141
 - Tumori eredo-familiari pag. 142-149

Ematologia

- **Diagnostica in ematologia** pag. 151-153
- **Anemie** pag. 154-171
- **Patologie delle piastrine e della coagulazione** pag. 172-181
- **Leucemie:**
 - AML pag. 183-187
 - Sindromi mielodisplatiche pag. 188-191
 - ALL pag. 192-196
 - Sindromi mieloproliferative Ph – pag. 197-201
 - CML pag. 201-203
 - Sindromi linfoproliferative croniche pag. 204-208
- **Linfomi e Gammopatie monoclonali:**
 - Work-up diagnostico linfadenopatie pag.210-211
 - LH pag. 212-217
 - LNH pag. 218-223
 - MM pag. 224-229
 - Amiloidosi e Macroglobulinemia di Waldenstrom pag. 230-232
- **Trapianto HSC** pag. 234-240

Epidemiologia e prevenzione tumorale

L'epidemiologia oncologica può essere definita come lo studio della distribuzione spazio-temporale dei tumori nella popolazione e dei suoi rapporti con eventuali fattori causali personali e/o ambientali

Rango	Maschi			Femmine		
	Età			Età		
	0-49	50-69	70+	0-49	50-69	70+
Totale casi incidenti	100% n=15.829	100% n=76.201	100% n=102.724	100% n=29.918	100% n=66.446	100% n=85.493
1°	Testicolo 12%	Prostata 22%	Prostata 20%	Mammella 41%	Mammella 35%	Mammella 22%
2°	Melanomi 10%	Polmone 14%	Polmone 17%	Tiroide 15%	Colon-retto 11%	Colon-retto 16%
3°	LNH 8%	Colon-retto 12%	Colon-retto 14%	Melanomi 8%	Utero (corpo) 7%	Polmone 8%
4°	Tiroide 8%	Vescica* 9%	Vescica* 11%	Colon-retto 4%	Polmone 7%	Pancreas 6%
5°	Colon-retto 7%	VADS** 5%	Stomaco 5%	Utero cervice 4%	Tiroide 5%	Stomaco 5%

TABELLA 7. Cinque tumori più frequenti (esclusi i carcinomi della cute non melanomi) come percentuale sul totale dei tumori incidenti stimati per il 2020, per sesso e fascia di età

Pool AIRTUM, 2008-2016. I dati presentati non sono frutto di stime ma sono casi reali forniti dai registri per le annate indicate

*Sono incluse neoplasie infiltranti e non infiltranti

**VADS (Vie Aero Digestive Superiori), comprendono le seguenti sedi: lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe

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

Tabella 1. Prime cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi oncologici per sesso. Pool AIRTUM 2010-2015

NB Invece di riportare una serie di cose sull'epidemiologia del capitolo 1 del Bianco che nessuno chiederà mai (ho scritto solo qualche accenno nella pagina seguente), ho riportato la lista dei tumori più incidenti e più mortali in Italia che può essere utile conoscere a prescindere dall'esame.

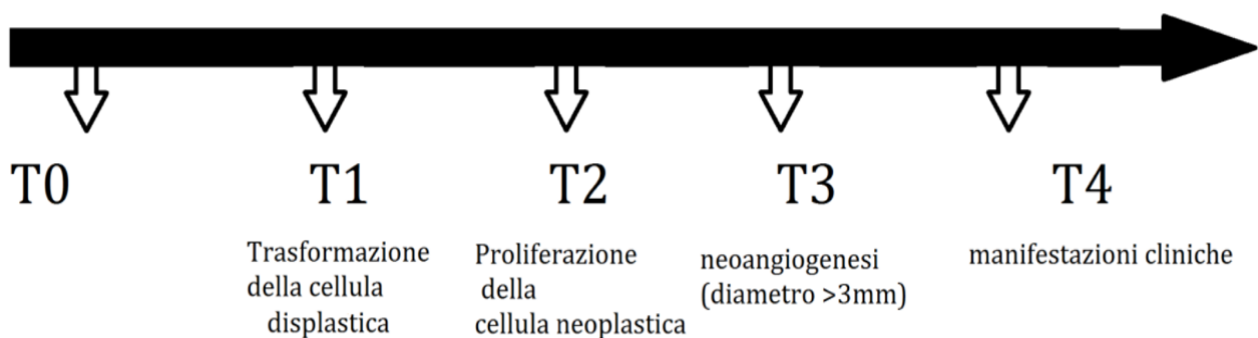
Agenti eziologici delle neoplasie:

- Fattori genetici: vedere capitolo sui tumori eredo familiari
- Fumo: il consumo di sigarette ed altri prodotti del tabacco è responsabile di circa il 30% della mortalità cancro-associata. Esso causa circa l'80-85% dei tumori di polmone e laringe ma è anche correlato all'insorgenza di tumori del cavo orale, esofago, e sembra rivestire un ruolo nello sviluppo dei tumori di vescica, rene, pancreas e cervice uterina. Il meccanismo esatto attraverso cui il fumo esercita il suo effetto cancerogeno sarebbero effetti di iniziazione e di promozione.
- Alcool: esercita azione sinergica con il fumo per l'insorgenza di tumori del cavo orale, laringe, e dell'esofago. Sebbene non ancora del tutto dimostrato, si ritiene che l'alcol agisca come solvente dei carcinogeni contenuti nel fumo. Inoltre c'è anche una sua azione sul metabolismo epatico dei cancerogeni nonché una azione indiretta attraverso l'induzione di deficit nutrizionali. Per quel che riguarda altre neoplasie, in misura minore di quella virus indotta, ma la cirrosi alcolica sembra essere un precursore di HCC.
- Fattori dietetici: spesso sono indicati tra i fattori eziologici ma non ci sono dimostrazioni certe. Sicuramente è stata dimostrata la correlazione tra la suscettibilità di sviluppo tumorale e una modificazione del regime alimentare in alcuni animali. Storicamente, il carcinoma del colon è stato collegato alla dieta occidentale ricca di grassi e povera di fibre. I grassi potrebbero agire attraverso la secrezione di bile che, a seguito dell'azione della flora batterica intestinale, verrebbe in parte trasformata in composti cancerogeni. In realtà, anche il carcinoma mammario e dell'utero sono stati correlati in quanto i grassi potrebbero alterare la produzione oppure il metabolismo degli ormoni endogeni andando a modificare il rischio per lo sviluppo di tali tumori. Molto discusso ed indagato è stato anche il ruolo delle vitamine, studi suggeriscono il ruolo protettivo della vitamina A nei tumori di polmone, orofaringe, laringe, vescica e colon. Per le altre vitamine, la vitamina C è stata studiata come fattore protettivo dei tumori gastrointestinali ma i risultati degli studi tendono a ridimensionarne il ruolo presunto.
- Radiazioni ionizzanti: aumentano il rischio di leucemie, linfomi e svariati tumori solidi. Le fonti principali di radiazioni sono i raggi cosmici e la radioattività terrestre mentre meno importante è la fonte iatrogena (procedure diagnostiche terapeutiche). Una sorgente naturale di irradiazione è il radon che, di recente, è stata studiata come fattore di rischio per il cancro del polmone.
- Luce solare: la componente UV è ritenuta responsabile della maggiore incidenza dei tumori cutanei (melanoma, carcinomi a cellule squamose, basaliomi) nelle aree di cute esposta.
- Ormoni endogeni: i carcinomi di mammella, ovaio, utero e prostata sono tumori dipendenti dagli ormoni. Nel cancro mammario e dell'utero l'effetto sembrerebbe essere legato a stimolazione estrogenica dell'epitelio duttale mammario o sull'epitelio endometriale. Nel caso, invece, dei carcinomi ovarici l'effetto sarebbe più indiretto e potrebbe spiegarsi con un maggior numero di ovulazioni le quali per un'azione traumatica non ancora del tutto chiarita favorirebbero l'insorgenza. Infine, nel carcinoma della prostata il ruolo degli androgeni favorisce la crescita.
- Agenti infettivi:

Neoplasia	Agente eziologico
• Linfoma di Burkitt	• Virus di Epstein-Barr
• Epatocarcinoma	• Virus delle epatiti B e C
• Carcinoma della cervice uterina	• Herpes simplex II + papillomavirus HTLV?
• Leucemia linfoblastica a cellule T	

Prevenzione: la storia naturale di un tumore si può esemplificare con il **diagramma di Hutnchinson:**

1. T1: primo clone neoplastico = insulti multipli inducono diverse amplificazioni, traslocazioni, riarrangiamenti che tendono a trasformare la cellula. Una volta, a proposito del ca. del colon si affermava che ci fosse bisogno di almeno 7 mutazioni per avere una trasformazione neoplastica (ma questo è un modo esemplificativo per affermare che non ne basta una).
2. T2: tumore non invasivo, asintomatico = qualora i meccanismi di riparo non siano efficienti, o i danni dovessero divenire ripetuti, la cellula trasformata comincia a proliferare e trasmette questa mutazione alle cellule figlie. In questo tempo T2, però, il soggetto (non si tratta ancora di un paziente) non ha consapevolezza del tumore, perché è asintomatica. Inoltre, non è neanche invasiva, cioè è confinata nella membrana basale. Da questo momento, però, con mezzi tecnologici si può cominciare a vedere (con una adeguata strategia di screening).
3. T3: tumore invasivo, asintomatico = l'invasività è dovuta al fatto che si avvia il processo di neoangiogenesi. A causa della porzione di necrosi che si raggiunge all'interno del tumore, si stimola la formazione di un fattore di crescita particolare (VEGF) che porta alla formazione di nuovi vasi. I nuovi vasi non sono uguali a quelli che già abbiamo, ma sono più fissurati. Attraverso questi si avvia il processo di metastatizzazione (che è uno degli aspetti che distingue i tumori maligni da quelli benigni). Questa fase T3 è quindi caratterizzata dall'elemento dell'invasione, ma il tumore è ancora asintomatico, il soggetto non ne ha consapevolezza.
4. T4: tumore invasivo, sintomatico = si considera come il tempo convenzionale della diagnosi, in cui il tumore non può sfuggire perché sintomatico. Ad es., in un tumore della mammella, il primo segno che spinge una persona dal medico è un nodulo, del quale la donna si accorge mentre per un tumore del retto invece il segno potrebbe essere il sangue nelle feci.
5. T5: decesso



Prevenzione primaria = tutto quello che si può fare prima di T1 viene definito prevenzione primaria. È un intervento di sanità pubblica in cui si mette in atto una serie di strategie per evitare che possa insorgere il primo clone neoplastico. La prevenzione primaria riduce l'esposizione a fattori eziologici noti (ad es. ridurre il fumo, ridurre esposizione al sole o radiazioni, seguire alimentazione sana ed eseguire attività fisica regolare) e quindi ha l'obiettivo di ridurre l'incidenza delle patologie. Si può ridurre anche la suscettibilità degli ospiti attraverso la *chemoprevenzione*, che si fa in America ad es. con l'ormonoterapia per il tumore della mammella. In Europa non è stata mai approvata perché si preferisce curare i tumori ormono-dipendenti piuttosto che trattare indipendentemente le donne.

Prevenzione secondaria = tutto quello compreso tra T2 e T4 cioè la fase preclinica diagnosticabile (o tempo di soggiorno del tumore nell'organismo) è prevenzione secondaria. Si parla di "preclinica" perché è prima dei sintomi, "diagnosticabile" con mezzi specifici (anticipando la convenzionale fase di T4 in cui avviene la maggior parte delle diagnosi). La sua durata dipende dal tipo di tumore, ad es. sul ca. mammario, può variare a seconda dell'età della paziente:

- Età 40-49 anni = 2-4 anni
- Età 50-59 anni = 3-7 anni
- Età 60-69 anni = 4,2 anni
- Età 70-79 anni = 4,0 anni

Questi 4 anni in media, sono un periodo assolutamente congruo per pianificare una prevenzione secondaria e diagnosticare un tumore, almeno con una periodicità di un test di screening biennale (come la mammografia). Biologicamente il tumore ha un tempo di soggiorno nell'organismo molto più lungo: il tempo di raddoppio delle cellule neoplastiche nella mammella è di 84 giorni, quindi ci vogliono circa 7-8 anni affinché diventi di 1 cm (palpabile).

+

La prevenzione secondaria riduce l'incidenza delle malattie avanzate: non sempre la prevenzione secondaria riduce l'incidenza. In casi come quelli di endoscopia, in cui ad es. si rimuovono delle lesioni preneoplastiche, o di colposcopia (che si fa dopo il pap-test) potrebbero anche ridurre realmente l'incidenza. Le strategie per attuare prevenzione secondaria sono:

1. **Early detection** = vigile attenzione sui sintomi iniziali della malattia con l'obiettivo di dimostrare o negare con certezza la presenza della malattia. L'utenza a cui è rivolta è il singolo pz che può essere sia asintomatico (diagnosi precoce) o sintomatico (diagnosi tempestiva). La modalità di realizzazione prevede la richiesta effettuata dal singolo pz ma è necessario un continuo stato di vigilanza da parte dei pz e attenzione da parte degli operatori sanitari. Ovviamente, in questo caso, si può trattare il pz, ma è alta la probabilità che egli cronicizzi.
2. **Screening** = procedura prediagnostica che NON fa diagnosi ma seleziona una popolazione che può essere affetta dalla malattia (popolazione a rischio) ma è asintomatica. Questa viene individuata da parametri dettati dai fattori di rischio o dalla conoscenza dell'epidemiologia. Allo screening non partecipano quelli che hanno superato il tempo T4, sarebbe un bias di valutazione perché ormai sono già sintomatici. La realizzazione prevede l'esecuzione di un test quanto più accurato possibile, con pochi FP, pochi FN e per giunta innocuo. Deve esistere un programma predefinito con test ripetuti periodicamente in accordo alle specifiche conoscenze con una offerta attiva da parte del SSN. Per coloro che sono negativi al test, ci sarà il richiamo dopo anni, a seconda del tipo di screening, mentre coloro che sono positivi al test verranno sottoposti ad indagini più approfondite, che corrispondono a quelle messe in atto per i pazienti sintomatici alla patologia sospettata (ad es. il protocollo diagnostico della mammella dopo la mammografia prevede ecografia, biopsia, eventualmente una TC e si arriva alla definizione di malattia e stadio). In questo caso, da un punto di vista terapeutico, la p di eradicare la patologia è più alta.



Presupposti per l'attuazione di un programma di screening di popolazione = se è vero che prendendo i tumori in tempo si riesce a curarli, allora si potrebbe pensare di fare lo screening per tutto ma in realtà devono essere presenti determinati presupposti:

- **Evidenza di efficacia:** lo screening DEVE anticipare la diagnosi e ridurre la mortalità. Se non succede questo non si ha evidenza di efficacia. Ad es., per il tumore del polmone, lo screening non fa né l'uno né l'altro perché la radiografia non anticipa la diagnosi e quindi non si traduce in una riduzione della mortalità. Oggi si sta lavorando sulla HRTC, che vede le lesioni al polmone in maniera abbastanza precoce. Ovviamente non si può fare sulla popolazione intera, ma solo sui fumatori accaniti, però si è ancora in fase di studio.