

ONCOLOGIA MEDICA

Bianco

LEZIONE 1 DEL 07/10/2021

Che cos'è l'oncologia?

L'oncologia è la branca della medicina che si occupa dello studio, della cura e della diagnosi di neoplasie umane.

L'**oncologia medica**, in particolare, si occupa della cura dei tumori mediante **terapie mediche**, con dei farmaci; quindi, ad esempio non attraverso radioterapia o ancora chirurgia di cui si occupano invece rispettivamente il radioterapista ed il chirurgo oncologo.

L'**oncologo medico**, oltre a curare tumori mediante l'utilizzo di farmaci, deve anche coordinare il lavoro di **un'equipe oncologica (il GOM)**. Infatti, la gestione del paziente oncologico segue i **percorsi diagnostico-terapeutici (PDTA)**, una sorta di linea guida, definita per le varie tipologie di tumore, che definisce il percorso che bisogna seguire per ogni paziente, quindi come prenderlo in carico, la cura da somministrare e con che tempistiche procedere.

Ad esempio, considerando un paziente con sospetto di tumore del polmone, questo ha già un percorso definito, è evidente che questo preveda la compartecipazione di più figure: è richiesto il chirurgo se il paziente necessita di un'operazione, il radioterapista se ha bisogno, invece, di una cura radioterapica, ma anche da non sottovalutare la necessità spesso di un supporto psicologico, e ancora, può essere necessario un medico della terapia antalgica se il paziente lamenta dolore, così come è necessario un nutrizionista, se il paziente deve fare una terapia nutrizionale parenterale, perché non riesce più ad alimentarsi per via orale.

Tutte queste figure rientrano in quello che viene chiamato il GOM, **gruppo oncologico multidisciplinare**, ovviamente cambia da PDTA a PDTA quindi da tumore a tumore, per esempio possiamo non trovare il radioterapista se il trattamento non prevede questo tipo di terapia e così via. Il GOM, quindi, prende in carico il paziente oncologico, e di concerto viene decisa la strategia diagnostica terapeutica migliore possibile per quel tipo di caso.

I tumori possono essere distinti in: tumori **benigni** e **maligni**; la principale differenza tra questi è che il tumore maligno tende a dare metastasi a distanza.

Il tumore benigno, nonostante la crescita proliferativa incontrollata, invece, non dà metastasi. Solitamente la sua cura richiede un trattamento chirurgico, e risulta essere invece insensibile ai trattamenti farmaceutici. Quindi per le neoplasie benigne è richiesta la **rimozione chirurgica** per diversi motivi:

- **Compressione**, degli organi vicini;
- **Motivi estetici**, ad esempio un fibroma della palpebra, che oltre ad essere brutto esteticamente, in realtà crescendo potrebbe anche creare difficoltà nell'aprire l'occhio, o anche un lipoma sul decolté di una donna;
- **Trasformazione maligna**.

Infatti, per ogni tumore benigno, si conosce il cosiddetto **rischio di trasformazione in maligno**. Ad esempio, l'adenoma intestinale visto tramite colonscopia di solito viene rimosso (la colonscopia generalmente viene fatta per prevenzione, dopo una certa età, per fare diagnosi precoce), mentre solitamente il lipoma non viene eliminato.

Proprio perché i tumori benigni solitamente richiedono un trattamento chirurgico, l'oncologo medico, non si occupa di questi, ma invece prende in carico pazienti affetti da tumori maligni. Teoricamente dovrebbe occuparsi di tutte le neoplasie maligne, ma di solito si occupa principalmente delle **neoplasie di tipo solido** ed in genere nell'adulto, perché quelle pediatriche richiedono un'ulteriore specializzazione. Non si occupa di solito delle **neoplasie liquide**, ossia le malattie oncologiche del sangue, le leucemie, di interesse invece dell'ematologo.

Ci sono delle neoplasie che sono una via di mezzo tra un tumore solido e uno liquido, ad esempio i **linfomi**, che sono classificabili come neoplasie solide perché interessano i linfonodi, ma dal punto di vista patogenetico, morfologico e della derivazione sono anche liquide perché originano fondamentalmente dai linfociti quindi in qualche modo assimilabili alle leucemie, o ad esempio il **mieloma**, che ha la sua controparte solida il cosiddetto **plasmocitoma**.

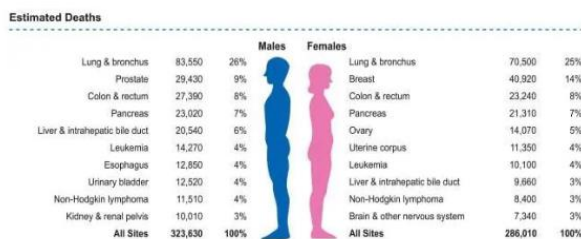
Ci sono anche neoplasie che sono una via di mezzo tra un tumore maligno e uno benigno, i **tumori a malignità locale**, o **borderline**, che raramente o addirittura mai danno metastasi a distanza, ma hanno una crescita invasiva locale; quindi, se non asportati chirurgicamente in maniera abbastanza tempestiva possono causare morte nel paziente per invasione di organi vitali vicini.

Ad esempio, il **basalioma**, tumore della pelle, tende ad approfondirsi lentamente all'interno della cute, è necessario intervenire velocemente perché potrebbe esserci il rischio di amputazione se la neoplasia infiltra strutture muscolari o nervose troppo profonde. Talvolta può essere, però, impossibile l'asportazione dal punto di vista chirurgico.

In campo oncologico il termine **Big killer** fa riferimento ad una neoplasia che è in grado di uccidere più persone in un anno, è per antonomasia il **tumore del polmone**.

Ogni anno nei paesi sviluppati porta alla morte di un numero di persone pari alla somma del numero di pazienti che muoiono a causa di tutte le altre neoplasie messe insieme (prostata, mammella, colon, etc.).

Morti stimate per cancro (USA) 2018



In Europa muoiono per cancro circa un milione e mezzo di persone all'anno, è un numero enorme, ma è comunque al secondo posto come causa di mortalità, al primo posto ci sono invece le **malattie cardiovascolari** (infarto, ictus, etc.).

L'oncologia medica moderna è molto cambiata negli ultimi anni grazie allo **sviluppo biomedico**, che è la branca della scienza umana che ha la maggiore velocità di progressione, circa dieci volte più rapido della tecnologia quotidiana. Pochi anni fa per fare un'analisi di una mutazione di un solo gene bisognava fare una biopsia e inviarla all'unico laboratorio presente in Italia e poi aspettare mesi per avere i risultati. Ad oggi solo con poche gocce di sangue, la cosiddetta **biopsia liquida**, si può ottenere il DNA tumorale circolante di un paziente oncologico e da quello risalire a tutto il genoma del tumore, venendo a conoscenza delle sue mutazioni in maniera facile e poco costosa.

Lo studio del tumore del polmone, nonostante sia ancora il big killer, negli ultimi 7/8 anni ha subito uno **sviluppo enorme**, prima potevamo contare per il trattamento di questa neoplasia soltanto sulla **chemioterapia**, con un aumento della sopravvivenza dai 4/6 mesi agli 8/12 mesi nei casi migliori. Ad oggi all'arrivo di un paziente con tumore del polmone inizio con una biopsia liquida, quindi proseguo con un'analisi molecolare mutazionale di tutte le **mutazioni** per il suo tumore, e poi inizio con la terapia medica e la differenza rispetto al passato è l'enorme possibilità di scelta nel trattamento migliore tra diverse tipologie di cura.

Quindi è cambiata in maniera mostruosa la prognosi del paziente ed è per questo che proprio in riferimento al tumore del polmone ad oggi si è arrivati a coniare un'espressione, **effetto lazzaro**, il paziente quasi in fin di vita, inizia la terapia e rinasce.

L'**immunoterapia** è una nuova arma che ha stravolto il trattamento del tumore e che ogni anno si aggiorna sempre più. Per esempio, ad oggi sono disponibili tredici diversi farmaci per il tumore del polmone, 3/4 anni fa ne era presente uno solo.

(**esempio: farmaci anti-EGFR**. Il tumore trattato con questi farmaci presenta una mutazione specifica di EGFR, non molto frequente nell'etnia caucasica, più frequente in Asia. Oggi se presente questa mutazione con cancro al polmone si provvede con questa cura ormai non più sperimentale, e il paziente al 99% dei casi risponde alla terapia.

Durante la sperimentazione si osservò che vi erano dei fattori comuni alle persone che rispondevano alla terapia, oltre che alla mutazione di EGFR, erano quasi sempre tutte donne, specialmente di zone dell'Est, prevalentemente Asia, inoltre frequentemente con un istotipo adenocarcinoma e con particolari abitudini, ad esempio non fumatrici).

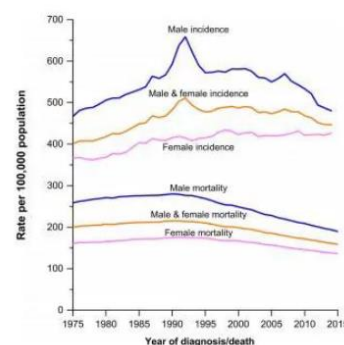
Quando parliamo di **mortalità**, facciamo riferimento al numero di persone che muoiono per una data patologia per X abitanti; invece, l'**incidenza** è il numero di diagnosi per X abitanti. Nella donna, il tumore del polmone e della mammella hanno un'incidenza simile, circa 30000 diagnosi all'anno, ma la mortalità del tumore del polmone è molto più alta, rispetto alla neoplasia della mammella, che è molto curabile, ed il paziente grazie al trattamento guarisce, nel polmone invece no.

Con il passare del tempo l'**incidenza** dei tumori è **aumentata**, mentre la **mortalità** sta lentamente **scendendo**. Le persone tendono ad ammalarsi di più, o ad oggi è più semplice fare diagnosi di tumore rispetto ad anni fa, ma la mortalità diminuisce grazie al **miglioramento delle cure**, ad esempio il tumore del testicolo è una neoplasia molto aggressiva, che colpisce di solito soggetti giovani e che in assenza di terapia porta a morte molto rapidamente, ma in seguito a trattamento chemioterapico c'è il 99% di possibilità di guarigione, anche se presenti metastasi.

Per sconfiggere i tumori abbiamo due armi:

1. implementare, con la tecnologia, le **cure**;
2. lavorare sulla **prevenzione**, per evitarne proprio l'insorgenza.

Cancer statistics 2018



LEZIONE 2 DEL 12/10/2021

PRINCIPI MOLECOLARI DI ONCOLOGIA

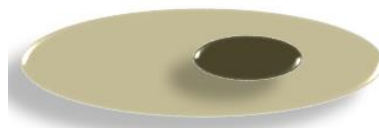
- Definizioni e principi molecolari della carcinogenesi;
- Cause della carcinogenesi (fattori genetici e fattori ambientali);
- Fasi della carcinogenesi.

LA TRASFORMAZIONE NEOPLASTICA

Se osserviamo al microscopio una **cellula normale** ed una **cellula neoplastica**, ci accorgiamo che ci sono delle differenze fenotipiche.

La cellula tumorale presente:

- Contorni frastagliati, irregolari;
- Propaggini;
- Pseudopodi (consentono alla cellula di potersi muovere, quindi propagarsi a distanza e fare invasione: processo che richiede più fasi).



Cellula normale



Cellula neoplastica

Una cellula sana, invece, ha dei contorni lineari.

Se volessimo “sintetizzare” le differenze che ci sono tra una cellula normale ed una neoplastica, possiamo fare riferimento a questa **tabella**:

CARATTERISTICHE	CELLULA NORMALE	CELLULA TRASFORMATA
Inibizione da contatto	SI	NO
Crescita clonogenica in agar	NO	SI
Tumorigenicità in vivo	NO	SI
Dipendenza da fattori di crescita esogeni	SI	Ridotta o assente

1. **Inibizione da contatto**: quando aumenta la densità cellulare, quindi, quando le cellule si sono divise numerose volte, lo spazio a loro disposizione si esaurisce; allora, a questo punto, avviano il ciclo d’arresto. È un **sistema di controllo** del nostro sistema

cellulare. Tale meccanismo si innesca nella cellula normale ma è assente in quella tumorale.

Esempio: in un individuo che ha subito **EPATECTOMIA**, ossia la rimozione di un pezzo del fegato, questo inizia a ricostruirsi in maniera piuttosto simile. Questa capacità di riformare e una struttura come era in origine è strettamente legata al processo di inibizione di contatto. Anche quando ad esempio ci feriamo, si avvia il sistema di riparazione ed il tessuto danneggiato viene eliminato o ricostruito. Una volta che la riparazione è terminata, il sistema si blocca.

Le cellule tumorali sono prive della capacità di bloccare la loro crescita e quindi si riproducono in maniera continua, come se volessero crescere all'infinito, fino a portare alla morte dell'ospite.

Se mettessimo in coltura, su una piastra, delle cellule neoplastiche osserviamo che: inizia il processo di crescita, occupano tutto lo spazio a loro disposizione fino a crescere anche l'una sull'altra.

Il fenomeno che osserviamo prende il nome di "**overgrow**": vengono consumati tutti gli spazi e tutti i nutrienti fino alla morte.

- 2. Crescita clonogenica in agar:** l'agar è un **mezzo di coltura semisolido**. Se noi prendiamo le cellule normali e le poniamo in agar, queste muoiono perché non sono in grado di crescere in sospensione ma crescono solo se sono in contatto con qualcosa, come ad esempio la membrana basale. La cellula tumorale riesce a crescere anche in condizioni di mancata aderenza.

Questa è una delle proprietà fondamentali per la cellula tumorale di metastatizzare a distanza; essa si stacca e si getta nel torrente circolatorio, galleggia quindi in un ambiente liquido nel quale una qualunque cellula normale generalmente morirebbe, non perché riconosciuta come estranea e quindi uccisa, ma perché non è in grado di sopravvivere senza aderenza.

Quando la cellula tumorale si sposta in circolo, essa non solo riesce a sopravvivere, ma è anche in grado di riprodursi e dare il cosiddetto fenomeno di "**crescita clonogenica**". Esse creano dei cloni che al microscopio appaiono come delle "palline" che si accrescono sempre di più.

- 3. Tumorigenicità in vivo:** se noi prendiamo delle cellule tumorali umane e le inoculiamo in un "**topo nudo**" esse riescono a crescere; quelle normali non sono in grado.

Un topo nudo è un topo che è stato privato di immunità e serve proprio ai ricercatori a simulare la crescita tumorale che avviene in un organismo vivente. Se inoculiamo una cellula maligna, sottocutanea, ad un topo nudo, esso non riuscirà a controbattere l'invasione esterna e le cellule tumorali riescono a crescere in vivo.

Se invece prendiamo delle cellule umane sane e le inoculiamo in un sistema immunocompetente, queste non riusciranno a crescere; infatti, quando bisogna eseguire un trapianto, bisogna sottoporre il paziente ad "immunodepressione" per evitare una situazione di "rigetto del trapianto", ossia che l'organo trapiantato viene riconosciuto come estraneo.