

CARCINOMA DELLA MAMMELLA

epidemiologia

- È la neoplasia più frequente nel sesso femminile
 - In Italia si stimano circa 50.000 nuovi casi all'anno
 - Una donna su 8-10 è destinata ad ammalarsi
 - È la prima causa di morte per tumore nella donna
 - la sopravvivenza a 5 anni è pari all'87%
 - la sopravvivenza a 5 anni è pari all'80%
 - Complessivamente in Italia vivono 767.000 donne che hanno avuto una diagnosi di ca mammario, pari al 43% di tutte le donne che convivono con una pregressa diagnosi di tumore e pari al 23% di tutti i casi prevalenti (uomini e donne).
- I fattori eziologici sono in gran parte sconosciuti

fattori di rischio

- familiari genetici
 - la presenza di un familiare di primo grado ammalato comporta un rischio doppio di ammalarsi
 - Nel 5-7% di casi la predisposizione sembra essere ereditata come carattere autosomico dominante (con un rischio del 50%). Tale predisposizione sembra essere legata a:
 - mutazioni di p53 nella linea germinale in pazienti con sindrome di Li-Fraumeni
 - Mutazioni del gene BRCA-1 sul cromosoma 17 (rischio di ammalarsi 65%) e del gene BRCA-2 sul cromosoma 13 (rischio di ammalarsi 40%)

fattori di rischio

- Pregressa radioterapia
 - (a livello toracico e specialmente se prima dei 30 anni d'età).
- Precedenti displasie o neoplasie mammarie.
- Riproduttivi
 - Rischio inversamente correlato all'età della prima gravidanza e al numero di gravidanze a termine,
 - Allattamento (rischio ridotto)
 - menarca precoce e menopausa tardiva (rischio aumentato)

fattori di rischio

- Fattori ormonali
 - I livelli di esposizione agli estrogeni della ghiandola mammaria sembrano essere il principale fattore di rischio
 - Alcuni studi hanno osservato un aumentato rischio nelle pazienti che assumono terapia ormonale post menopausa.
- Antropometrici
 - Obesità: tessuto adiposo fonte di estrogeni circolanti nella menopausa
- Sindrome metabolica
 - Aumento cronico di insulinemia che stimola l'insulin-like growth factor -1 (IGF-1) e resistenza ai trattamenti endocrini e con anti-Her2
- Dietetici (deboli)
 - consumo di grassi animali e alcool (rischio aumentato)
 - Consumo di fibre vegetali (rischio ridotto)

Ca mammella: strategie preventive

- Screening senologico
 - La prevenzione secondaria mediante screening mammografico biennale della popolazione asintomatica, è in grado di ridurre di circa il 30% la mortalità per carcinoma mammario.
 - Lo screening è efficace nella fascia di popolazione tra 50-69 anni mentre rimangono ancora alcuni dubbi nelle donne sotto i 50 anni e oltre i 70 anni
 - Nelle donne ad alto rischio per importante storia familiare di carcinoma mammario o per la presenza di mutazione di BRCA 1 e/o BRCA 2, i controlli mammografici dovrebbero essere iniziati all'età di 25 anni o 10 anni prima dell'età di insorgenza del tumore nel familiare più giovane, nonostante la bassa sensibilità della mammografia in questa popolazione. La risonanza magnetica mammaria annuale è raccomandata, in aggiunta alla mammografia annuale, per le pazienti con mutazione di BRCA 1 e/o BRCA 2.

Ca mammella: strategie preventive

- Chemioprevenzione:
 - approccio ancora sperimentale
 - Antiestrogeni: tamoxifene raloxifene
 - Inibitori delle aromatasi: anastrozolo, lestrozolo, exemestano

Presentazione clinica

- I segni ed i sintomi presenti alla diagnosi dipendono dal grado di avanzamento della malattia.
- I casi diagnosticati con lo screening sono per lo più asintomatici
- Il segno più frequente al di fuori dello screening è la presenza di un nodulo duro, non dolente a margini mal delimitabili.
- Altri segni
 - Retrazione spontanea o provocata del capezzolo
 - Linfadenopatia ascellare omolaterale
 - Secrezione ematica
 - Erosione eczematoide pruriginosa (m. di Paget del capezzolo)
 - Segni di infiammazione (mastite carcinomatosa)
 - Localizzazioni metastatiche: più rare oggi alla diagnosi (linfonodali, cutanee, ossee, polmonari, epatiche, pleuriche, peritoneali, pericardiche, cerebrali)

diagnosi

- Esame clinico: ispezione, palpazione
- Esami strumentali
 - Mammografia (sensibilità e specificità superiori alla ecografia): nodulo radiopaco
 - Ecografia: sptt nelle donne giovani
 - per la diagnostica delle lesioni benigne (differenzia le lesioni cistiche da quelle solide)
 - biopsia eco guidata con ago sottile
- Esame citologico dell'agoaspirato
 - Ha sostituito in molti casi la biopsia chirurgica
- Biopsia chirurgica: in casi dubbi

Esami di stadiazione pre-chirurgica

- Il sistema più comunemente utilizzato è il TNM
- Indispensabili:
 - Esame clinico
 - Mammografia bilaterale
 - Rx torace
 - Ecografia epatica
 - Scintigrafia ossea
 - Marcatori sierici per il follow-up: Ca 15.3, CEA, TPA
- Su indicazione
 - Rx scheletro
 - TC encefalo, torace, addome, ossea
 - RMN

Stadi del carcinoma mammario (versione 2010)

- Stage 0
 - Tis N0 M0
- Stage IA
 - T1 N0 M0
- Stage IB
 - T0 N1mi M0
 - T1 N1mi M0
- Stage IIA
 - T0 N1 M0
 - T1 N1 M0
 - T2 N0 M0
- Stage IIB
 - T2 N1 M0
 - T3 N0 M0
- Stage IIIA
 - T0 N2 M0
 - T1 N2 M0
 - T2 N2 M0
 - T3 N1 M0
 - T3 N2 M0
- Stage IIIB
 - T4 N0 M0
 - T4 N1 M0
 - T4 N2 M0
- Stage IIIC
 - Any T N3 M0
- Stage IV
 - Any T Any N M1

Fattori prognostici

- Metastasi ai linfonodi ascellari e numero (>3) di linfonodi interessati
- Grading istologico: G1, G2, G3
- Dimensioni del tumore: <0,5 cm o > 5 cm
- Embolizzazione dei vasi linfatici peritumorali (all'esame istologico)
- Indice di proliferazione (immunoistochimica): Ki67
- Recettori ormonali (immunoistochimica):
 - La % di cellule tumorali che esprime recettori per estrogeni (ER) e per progesterone (PR) correla inversamente con il rischio di recidiva
- Espressione di HER2 (immunoistochimica)
 - recettore della famiglia di EGFR
 - L'iperespressione (classe +++) indica una maggiore aggressività
- Gene signatures

Fattori predittivi di risposta al trattamento

- Espressione dei recettori ormonali (ER e/o PR)
 - Predittiva di sensibilità alla terapia endocrina
- Iperespressione di HER2
 - Necessaria per la responsività ai farmaci a bersaglio molecolare diretti contro il recettore (trastuzumab e lapatinib)
 - Scarsa sensibilità alla terapia ormonale (tamoxifene)
- Indice di proliferazione
 - La % di cellule Ki67+ correla direttamente con la risposta alla chemioterapia ed inversamente alla risposta alla endocrino terapia
- Gene signatures
 - Sono in grado di predire la risposta alla chemioterapia

Carcinoma mammario in situ

- Il trattamento è la chirurgia:
 - chirurgia conservativa seguita da radioterapia sulla mammella residua oppure mastectomia *skin sparing* o *nipple sparing*.
 - La biopsia del linfonodo sentinella può trovare indicazione quando vi sono multipli *cluster* di microcalcificazioni e qualora sia indicata la mastectomia.
 - L'uso del tamoxifene dopo i trattamenti locali può rappresentare un'opzione per le pazienti con recettori ormonali positivi, valutando il bilancio tra benefici attesi (riduzione di incidenza di forme *in situ* e invasive) e potenziali rischi di effetti collaterali.

Carcinoma mammario infiltrante operabile

- **trattamento loco-regionale e terapia sistemica adiuvante**
- Il ***trattamento loco-regionale*** standard del carcinoma infiltrante stadio I-II e costituito dalla **chirurgia conservativa associata alla radioterapia o dalla mastectomia**.
 - La scelta del tipo di intervento dipende dalla localizzazione del tumore e dal rapporto tumore/dimensioni della mammella, dalle caratteristiche mammografiche, dalla preferenza della paziente e dalla presenza o meno di controindicazioni alla radioterapia.
 - Nelle donne sottoposte a mastectomia, sono inoltre oggi disponibili varie **tecniche ricostruttive**, tra le quali il posizionamento (immediato o differito nel tempo) di protesi mammarie.

Terapia: malattia iniziale

stadio clinico I, IIA, e un subset di stadio IIB (T2N1)

- Chirurgia
 - Interventi conservativi: quadrantectomia, tumorectomia, wide excision
 - Vanno associati alla dissezione linfonodale ascellare o alla biopsia del linfonodo sentinella e alla radioterapia della mammella controlaterale
 - Indicati in presenza di lesioni < 3cm
 - Non indicati in caso di mammelle piccole e tumori del quadrante areolare
 - Mastectomia radicale modificata:
 - nei casi in cui non indicati gli interventi conservativi
 - Mastectomia radicale di Halsted
 - se interessato il muscolo grande pettorale

Carcinoma mammario infiltrante operabile

- **La biopsia del linfonodo sentinella** è il trattamento standard nei tumori mammari con linfonodi ascellari clinicamente negativi.
 - Tale metodica determina, rispetto alla dissezione ascellare, un minor tasso di morbidità (edema, parestesie, dolore cronico e limitazioni funzionali dell'arto superiore), senza differenze in termini di sopravvivenza libera da malattia, sopravvivenza globale e recidive loco-regionali.
 - In presenza di metastasi al linfonodo sentinella, e solitamente indicata la dissezione ascellare, anche se studi recenti indicano che in pazienti adeguatamente selezionate potrebbe essere omessa.

Carcinoma mammario infiltrante operabile

- La ***terapia sistemica adiuvante*** viene presa in considerazione dopo la chirurgia, vista la significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte ottenuta con la **terapia ormonale**, con la **polichemioterapia** e con la terapia a **bersaglio molecolare**.
- L'indicazione a una terapia sistemica adiuvante viene decisa in base alle caratteristiche biologiche del tumore, al rischio di ripresa di malattia e all'entità del beneficio (in termini di riduzione assoluta e proporzionale del rischio di ripresa di malattia) prevedibile, valutando anche le tossicità della terapia, le preferenze della paziente, le malattie concomitanti e l'aspettativa di vita.

Carcinoma mammario infiltrante operabile

- **L'ormonoterapia adiuvante** è indicata in tutte le pazienti con tumori con recettori ormonali positivi (ER \geq 1% e/o PgR \geq 1%).
- Il **tamoxifene** (20 mg/os/die) è considerato il trattamento standard per le donne in **premenopausa** per una durata di 5 anni totali.
- Nelle donne in **postmenopausa** **gli inibitori dell'aromatasi** sono considerati i farmaci di prima scelta come monoterapia per 5 anni oppure in sequenza, dopo 2-3 anni di tamoxifene, per 5 anni complessivi di terapia ormonale.
- Il trattamento con 5 anni di letrozolo dopo 5 anni di tamoxifene adiuvante è risultato vantaggioso sia nelle donne in postmenopausa sia nelle donne in premenopausa alla diagnosi.

Carcinoma mammario infiltrante operabile

- La **chemioterapia adiuvante** è indicata in tutte le donne con **bassi livelli di recettori ormonali** (ER <10%) ed età inferiore a 70 anni.
- **Nelle donne i cui tumori esprimono recettori ormonali, l'effetto della chemioterapia è ridotto** ed essa va somministrata dopo un'attenta valutazione dei fattori di rischio e degli altri parametri biologici.
- La **policchemioterapia** è superiore alla monochemioterapia.
- Nelle pazienti con tumore **HER2-positivo** (3+ all'immunoistochimica o FISH amplificato), **la chemioterapia è indicata indipendentemente dai recettori ormonali.**
- Inoltre è indicata, in aggiunta alla chemioterapia e all'eventuale terapia ormonale, la terapia con l'anticorpo monoclonale **trastuzumab** per un anno, in considerazione dell'aumento significativo della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza globale.

Terapia: malattia iniziale

- Terapia sistemica adiuvante
 - Viene applicata dopo il trattamento chirurgico e radioterapico in pazienti a rischio di recidiva
- 3 modalità complementari
 - Polichemioterapia
 - CMF, antracicline (FEC, FAC) e taxani docetazel paclitaxel (TAC, TC etc)
 - Efficace in tutti i tumori ma sptt in quelli ER- e PR-
 - Endocrinoterapia: nei tumori ER+ e/o PR+
 - tamoxifene (premenopausa, per 5 anni) + analoghi del GnRH se non chemioterapia
 - inibitori delle aromatasi (postmenopausa)
 - Terapia a bersaglio molecolare (HER2+): trastuzumab
- Sottotipi tumorali
 - Triplo negativi (ER-/PR-/HER2-: chemioterapia
 - HER2+: chemioterapia + trastuzumab (+ endocrino terapia se ER+)
 - ER+ (o PR+)/HER2-: endocrinoterapia +/- chemioterapia

Terapia sistemica neoadiuvante (o primaria).

- Trova indicazione, come trattamento iniziale:
 - delle forme **localmente avanzate inoperabili** (stadio IIIB- IIIC) e del carcinoma infiammatorio (cui seguirò, ove possibile, la chirurgia e/ola radioterapia);
 - nei tumori operabili (stadio I-II-IIIA), ma candidati a mastectomia, al fine di **aumentare le possibilità di chirurgia conservativa** nei casi in cui non risulti effettuabile alla diagnosi;
 - in generale qualsiasi regime chemioterapico che si sia dimostrato efficace in terapia adiuvante e anche utilizzabile come chemioterapia primaria.
 - Le pazienti HER2-positivo devono ricevere il trastuzumab in terapia neoadiuvante associato alla chemioterapia e la durata del trastuzumab è complessivamente di 52 settimane (tra pre- e post-terapia locale).
- L'ormonoterapia primaria, nelle donne con recettori ormonali positivi, può essere presa in considerazione tenendo conto però che la durata ottimale del trattamento non è nota e che bisogna prevedere almeno 6 mesi di terapia.

Malattia avanzata

- Malgrado lo screening un'alta % di donne presenta una malattia metastatica per
 - un esordio già in fase avanzata (5-7%)
 - lo sviluppo di una recidiva di casi diagnosticati in fase iniziale (35% dei casi con linfonodi+ o 20 % con linfonodi negativi)
- Non esistono linee guida definite per questi pazienti

Terapia: malattia avanzata

- Terapia medica sistemica
- Ormonoterapia: prima linea
 - Premenopausa: tamoxifene + soppressione ovarica (analoghi del GnRH)
 - Post menopausa: tamoxifene o inibitori delle aromatasi (anastrozolo, letrazolo, exemestano)
- Chemioterapia
 - Antracicline, taxani, alcaloidi della vinca, alchilanti, antimetaboliti, composti del platino in poli e mono chemioterapia.
 - La polichemioterapia prolungata sembra essere più efficace
- Terapie a bersaglio molecolare
 - Trastuzumab e pertuzumab (anti HER2)
 - Lapatinib: anti HER2

Follow up

- Controlli programmati dopo il trattamento primitivo
- Obiettivi:
 - Anticipazione della eventuale recidiva
 - Monitoraggio delle tossicità del trattamento primario
 - Rilevamento dei risultati del trattamento primario
 - Consolidamento del rapporto medico paziente
- Esame clinico approfondito ogni 3 mesi per i primi 2 anni, ogni 6 mesi per altri 3 anni e poi ogni 12 mesi
- Mammografia a cadenza annuale e/o biennale

CANCRO DEL COLON RETTO

epidemiologia

- Nei paesi occidentali rappresenta la seconda neoplasia per incidenza e mortalità.
- In Italia l'incidenza è stimata in circa 53.000 nuovi casi all'anno.
- Complessivamente in Italia rappresenta il 11% di tutti i decessi per tumore nei due sessi.
- La sopravvivenza a 5 anni in Italia è pari a 66% per il colon e 62% per il retto, senza alcuna differenza di genere.
- L'eziologia del tumore del colon retto è sostanzialmente ignota

Fattori di rischio

- Stile di vita
 - Elevato consumo di grassi animali
 - Azione protettiva di una dieta ricca di fibre
 - Obesità
 - Vita sedentaria
 - Consumo di alcol
 - Fumo
- Condizioni predisponenti
 - Malattie infiammatorie croniche dell'intestino
 - rettocolite ulcerosa > morbo di Chron
 - Ereditarietà
 - Poliposi adenomatosa familiare (FAP)
 - Sindrome di Gardner
 - Sindrome ereditaria del carcinoma coloretale senza poliposi (NHPCC)

Poliposi adenomatosa familiare (FAP):

- Autosomica dominante a penetranza variabile
 - 1/800 nascite
- 1% dei tumori colon
- Sviluppo in età giovanile
- Centinaia o migliaia di polipi adenomatosi al colon alcuni dei quali si trasformano in tumori maligni attorno ai 40 anni di età.
- Altre manifestazioni: ipertrofia epitelio pigmentato della retina, denti sovranumerari, tumori cutanei e tessuti molli, carcinomi ampolla duodenale, osteomi, glioblastomi, medulloblastomi
- Il gene responsabile della FAP è stato localizzato sul cromosoma 5
- Colectomia nei casi con profusa poliposi

ereditarietà

- Sindrome di Gardner
 - Insorgenza di polipi e la successiva trasformazione maligna è simile alla FAP
 - Incidenza 1/14000 nascite
 - Si associa alla presenza di altre formazioni per lo più benigne quali polipi dello stomaco e del duodeno, amartomi dello stomaco ed adenomi di duodeno
- Sindrome ereditaria del carcinoma coloretale senza poliposi (HNPCC)
 - Presenza nella stessa famiglia di numerosi casi di cancro del colon retto ad insorgenza precoce senza poliposi intestinale
 - 3% dei tumori colon
 - Sindrome di Lynch 1: solo tumore colon retto sptt a dx
 - Sindrome di Lynch 2: cancro colon retto + carcinomi endometrio e ovaio, e meno frequenti stomaco, tratto urinario, vie biliari e cute

prevenzione

- **Primaria**
 - Raccomandate alcune norme comportamentali quali ridurre l'assunzione di grassi animali, aumentare la dose di fibre, sotto forma di frutta e verdura, moderare il consumo di alcol, sale, cibi conservati ed affumicati
- **Secondaria**
 - Popolazione ad alto rischio (FAP o HNPCC), rettocolite ulcerosa, anamnesi familiare positiva per ca colon retto): colonscopia periodica
 - Popolazione a rischio standard (soggetti asintomatici di entrambi i sessi di età > 50 anni): RSO (+/- rettosigmoidoscopia) ogni 2 anni dopo i 50 anni

Presentazione clinica

- Sede del tumore
 - 70% al sigma retto
 - 15% al colon destro
 - 10% al colon trasverso
 - 5% al colon discendente
- I principali segni e sintomi sono:
 - Sangue nelle feci
 - Tenesmo o difficoltà nell'evacuazione (colon sx)
 - Dolore ai quadranti addominali inferiori (colon dx)
 - Stanchezza ed anemia
 - Anoressia, ripienezza gastrica e nausea
 - Dolore all'ipocondrio dx
 - Perdita di peso

presentazione

- Il quadro clinico può essere inoltre influenzato dalla diffusione della malattia a livello locale e dalla compromissione di organi e strutture addominali.
- Il tumore può invadere
 - l'intera parete intestinale e
 - Le anse del tenue,
 - l'uretere,
 - la vescica,
 - lo stomaco,
 - la prostata,
 - la cavità peritoneale (carcinosi peritoneale), è
 - le ovaie (sindrome di Krukenberg),
 - linfonodi,
 - metastasi a distanza: sptt fegato (20% quadri di esordio)

Presentazione clinica

- Un tumore colon retto può esordire con un quadro clinico legato ad una delle seguenti complicanze:
 - Occlusione:
 - generalmente legata alla presenza di una grossa massa nel colon sx, nelle flessure del colon trasverso,
 - Si manifesta con dolore, distensione addominale, alvo chiuso alle feci ed ai gas
 - presenza di livelli idroaerei alla radiografia in bianco dell'addome
 - emorragia
 - Poco frequente nei tumori del colon è più frequente nei tumori del retto e si può presentare con anemizzazione severa ed ipovolemia
 - perforazione intestinale
 - Conseguente alla distensione delle anse a monte di un'occlusione o della totale infiltrazione della parete intestinale e che si manifesta con un quadro di addome acuto

Diagnosi e stadiazione

- Le principali indagini da eseguire sono:
 - Esplorazione rettale
 - Colonscopia con biopsia ed esame istologico
 - Ecografia e/o TC addome
 - Radiografia standard del torace
- Stadiazione con sistema TNM

Diagnosi e stadiazione

- Le principali indagini da eseguire sono:
 - Esplorazione rettale (consente di individuare il 50% dei tumori del retto)
 - Colonscopia con biopsia ed esame istologico
 - Il clima opaco a doppio contrasto (se la colonscopia non è praticabile)
 - Ecografia e/o TC addome (per la stadiazione)
 - Radiografia o TC del torace (per la stadiazione)
 - Dosaggio CEA sierico (per il follow-up)
- Stadiazione con sistema TNM

Stadiazione del tumore colon retto

Stadio		TNM		Dukes	Astler-Coller
0	T is	N 0	M 0		
I	T 1 o T 2	N 0	M 0	A	A, B1
II A	T 3	N 0	M 0	B	B2
II B	T 4	N0	M 0	B	B3
III A	T 1 o T 2	N 1	M 0	C	C1
III B	T 3 o T 4	N 1	M 0	C	C2,C3
III C	Ogni T	N 2	M 0	C	C1,C2,C3
IV	Ogni T	Ogni N	M1		D

Fattori prognostici

- Stadio avanzato
- Grading G3
- Presenza di emboli neoplastici nei vasi linfatici
- Istotipo mucinoso o signet ring cell
- Genotipo aneuploide
- L'esame di meno di 12 linfonodi peritumorali
- Livelli preoperatori di CEA

Sopravvivenza a 5 anni

Stadio	Colon %	Retto %
I	93	80-90
IIA	85	55-70
IIB	72	55-70
IIIA	83	25-35
IIIB	64	25-35
IIIC	44	25-35
IV	8	<5

Terapia: fase iniziale

- Colon
 - Chirurgia radicale a scopo guaritivo (stadi I, II, III)
 - Chemioterapia adiuvante negli stadi III: schemi FOLFOX (oxaliplatino, 5fluorouracile acido folinico), FOLFIRI (irinotecano, 5fluorouracile acido folinico) e XELOX (capecitabina oxaliplatino)
 - Incerta l'indicazione alla chemioterapia negli stadi II
 - Non chemioterapia nello stadio I
- Retto
 - Chemioradioterapia adiuvante negli stadi II e III seguita da chirurgia (total mesorectal excision) e da chemioterapia adiuvante + RT precauzionale
 - Solo chirurgia negli stadi I

Malattia in fase metastatica

- **Chemioterapia**
 - Regimi di combinazione a base di 5-fluorouracile/capecitabina, oxaliplatino e irinotecano in associazione a farmaci biologici anti-angiogenetici (bevacizumab, aflibercept, ramucirumab) e anti-EGFR (cetuximab, panitumumab èer pazienti K-ras wild type) hanno determinato un ulteriore significativo miglioramento dell'efficacia clinica dei trattamenti
- **Chirurgia palliativa** salvo nei casi con metastasi epatiche o polmonari isolate ed operabili

Follow-up

- Esame clinico ogni 3 mesi per i primi 2 anni
- Poi ogni 6 mesi per i successivi 3 anni
- TC toraco addominale ogni 6-12 mesi per i primi 3 anni
- Colonscopia al terzo anno e poi ogni 5 anni

TUMORE DELLO STOMACO

Epidemiologia

- Incidenza
 - Nel 2016 sono attesi circa 13.000 nuovi casi di carcinoma gastrico.
- Mortalità
 - Nel 2014 sono state osservate 9.557 morti per questa neoplasia delle quali il 60% nei maschi.
- Sopravvivenza: Italia
 - a 5 anni: pari al 31,8% con valori decrescenti all'aumentare dell'età.
 - Non si osservano significative differenze tra le diverse aree geografiche.
 - a 10 anni: pari al 29%.
- L'eziologia non è nota.

Fattori di rischio

- L'infezione da *Helicobacter pylori* (HP) rappresenta il principale fattore di rischio per i carcinomi dello stomaco distale, sptt se di tipo intestinale.
- Altri fattori di rischio sono
 - il basso consumo di verdura e frutta e l'elevato consumo di carni rosse o di cibi conservati con sale, nitrati e nitriti, sostanze spesso presenti negli insaccati come antiossidanti.
- Il principale fattore di rischio per le neoplasie cardiacali e rappresentato dalla malattia da reflusso gastro-esofageo:
 - si tratta di una condizione che determina un'inflammazione cronica della mucosa esofagea distale e del cardias, attraverso la persistente esposizione di queste regioni agli acidi gastrici con insorgenza di metaplasia e displasia (esofago di Barrett).
- La netta maggioranza dei carcinomi gastrici e costituita da forme sporadiche e solo l'1-3% dei casi e ascrivibile a forme di predisposizione ereditaria.

Prevenzione

- Norme di carattere generale
- Evitare/limitare fumo, alcolici, cibi conservati e salati

Anatomia patologica

- Aspetti macroscopici
 - Vegetante
 - Ulcerato
 - Infiltrante
 - (se interessato tutto lo stomaco linite plastica)
- Aspetto istopatologico
 - 90% adenocarcinoma
 - Frequente il reperto di cellule ad anello con castone
 - Meno frequenti:
 - Carcinoma squamoso, indifferenziato
 - Rari
 - Sarcomi e linfomi (MALTomi)

Presentazione clinica

- Può insorgere in tutti i segmenti gastrici anche se le sedi più frequenti sono l'antro e la piccola curvatura
- I sintomi iniziali sono vaghi e aspecifici.
- La diagnosi è spesso tardiva
- Segni e sintomi
 - Anemia
 - Dispepsia
 - Dolore epigastrico
 - Nausea e senso di ripienezza
 - Disfagia e vomito postprandiale (ostruzione del cardias e piloro)
 - Ematemesi e melena
 - Sintomi da interessamento di altri organi vicini:
 - Pancreas, omento, lobo sx del fegato, diaframma, milza e peritoneo,
 - Metastasi per via ematica al fegato, polmone, ossa, SNC
 - Tumore di krukenberg (interessamento ovarico da interessamento peritoneale)

Diagnosi e stadiazione

- Diagnosi
 - Endoscopia con biopsia ed esame istologico
 - Ecoendoscopia: dà informazioni sul grado di invasione della parete e sullo stato dei linfonodi
- Stadiazione:
- TC total body e PET TC
 - Sistema TNM

Tumore dello stomaco

Anatomic stage/prognostic groups

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIA	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
	T4a	N0	M0
Stage IIB	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
	T4a	N1	M0
Stage IIIA	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
	T4b	N0	M0
Stage IIIB	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Stage IIIC	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
Stage IV	T4a	N3	M0
	Any T	Any N	M1

prognosi

- Legata allo stadio
- Radicalità dell'intervento
- Numero di linfonodi asportati ed analizzati (almeno 16 linfonodi)

Stadio alla diagnosi	Sopravvivenza a 5 anni %
0	89
Ia	78
Ib	58
II	34
IIIa	20
IIIb	8
IV	7

terapia

- La chirurgia con intento radicale è il principale trattamento
 - Chirurgia palliativa nelle forme avanzate non operabili
- Chemioterapia perioperatoria
 - (3 cicli prima 3 cicli dopo la chirurgia) è l'approccio più utilizzato per gli stadi II e III.
- Malattia metastatica: polichemioterapia
 - Platino+ fluoropirimidine + antracicline
 - FOLFIRI, docetaxl, trastuzumab

Follow-up

- Benefici limitati per l'inapplicabilità di un trattamento curativo delle metastasi

CARCINOMA DUTTALE DEL PANCREAS

epidemiologia

- Incidenza
 - Nel 2017 sono attesi circa 13.700 nuovi casi,
 - Rappresenta circa il 3% di tutti i tumori incidenti tra maschi e femmine.
- Mortalità
 - In Italia nel 2014 si sono verificati 11.186 decessi per tumore del pancreas (5.410 tra gli uomini e 5.776 tra le donne).
- Sopravvivenza
 - A 5 anni è pari all'8,1%; non si osservano differenze significative tra le diverse aree geografiche nazionali.
 - a 10 anni La sopravvivenza a 10 anni è pari al 3%.

Fattori di rischio

- Il fumo di sigaretta è il principale fattore di rischio.
- Altri fattori di rischio sono:
 - l'obesità,
 - la ridotta attività fisica,
 - l'alto consumo di grassi saturi
 - la scarsa assunzione di verdure e frutta fresca,
 - il consumo di alcool.
- Tra le patologie d'organo sono considerate condizione di rischio:
 - la pancreatite cronica,
 - il diabete mellito e
 - la pregressa gastrectomia.
- Una storia familiare viene rilevata fino al 10% dei pazienti ed in alcuni casi rientra nel contesto di sindromi
 - quali la sindrome di Peutz-Jeghers, la sindrome familiare con nevi atipici multipli e melanoma, la mutazione germline del gene BRCA-2, la pancreatite ereditaria e la sindrome di Lynch.
- La presenza di varianti dei loci genomici dei gruppi sanguigni ABO (in particolare nei gruppi non O) è stata correlata ad una maggiore tendenza a sviluppare tumori pancreatici.

Presentazione: sintomi

- ● Astenia - 86%
- ● Calo ponderale – 85 %
- ● Anoressia – 83 %
- ● dolore addominale – 79 %
- ● dolore epigastrico – 71 %
- ● urine scure – 59 %
- ● ittero – 56 %
- ● Nausea – 51 %
- ● dolore alla schiena – 49 %
- ● Diarrea – 44 %
- ● Vomito – 33 %
- ● Steatorrea – 25 %
- ● Tromboflebiti – 3 %

Presentazione segni

- ● ittero– 55 percento
- ● epatomegalia – 39 percent
- ● massa al quadrante addominale superiore destro – 15 percento
- ● Cachessia – 13 percento
- ● segno di Courvoisier (cistifellea distesa palpabile al margine costale dx) – 13 percento
- ● massa epigastrica – 9 percento
- ● Ascite – 5 percento

- La presentazione iniziale varia a seconda della localizzazione del tumore.
- Circa il 60 to 70% dei tumori è localizzato alla testa del pancreas, mentre il 20-25% sono nel corpo/cosa e la restante parte coinvolge l'intero organo

Diagnosi e stadiazione

- TC e RMN
 - Meno utili l'ecografia e angiografia
- Biopsia e/o agoaspirato Eco/TC guidato nei casi non resecabili
- Laparoscopia solo nei casi resecabili e con elevato Ca 10-9 (>5 volte i valori massimi)
- PET
 - Per la valutazione della remissione e il follow-up
- Marker tumorale : Ca 19.9
 - Positivo nell'80% dei casi
- La stadiazione si effettua con il sistema TNM che però non tiene conto della resecabilità del tumore che ha un notevole impatto prognostico

Stadiazione

TNM

- Stadio 0: TisN0M0
- Stadio 1 A: T1N0M0
- Stadio I B: T2N0M0
- Stadio II A: T3N0M0
- Stadio II B: T1-3N1M0
- Stadio III: T4 ogni NM0
- Stadio IV: ogni T ogni NM1

Clinico radiologica

- Stadio I:
 - malattia resecabile, senza coinvolgimento del troco celiaco o dell'a. mesenterica sup. e senza metastasi a distanza (T1-2 e selezionati gruppi T3, NX, M0)
- Stadio II:
 - malattia localmente avanzata con interessamento dei vasi del tripode celiaco o dell'arteria mesenterica superiore (T4) o con occlusione venosa (v. mesenterica sup. e v. porta) con coinvolgimento linfonodale, ma senza metastasi a distanza (T3, N0-1, M0)
- Stadio III:
 - malattia metastatica (ogni T, ogni N, M1)

terapia

- Chirurgica: le neoplasie del pancreas sono spesso inoperabili
 - i criteri di resecabilità sono
 - Assenza di metastasi ematogene o linfonodali (escluse le stazioni peripancreatiche) o di carcinosi peritoneale
 - Assenza di occlusione, stenosi o ispessimento semicircolare dei maggiori vasi peripancreatici (tripode celiaco, arteria mesenterica superiore, asse portomesenterico)
 - Assenza di invasione extrapancreatica con esclusione del duodeno e della via biliare principale
- Medica
 - Terapia adiuvante nei paziente resecati con 5-FU e Gemcitabina per 6 mesi iniziata entro 6-8 settimane dell'intervento
 - Combinazione chemio + radioterapia nei casi con margini positivi
 - Nei casi avanzati chemioterapia (gemcitabina, capecitabina) + terapia di supporto

EPATOCARCINOMA

epidemiologia

- L'incidenza varia a seconda delle aree geografiche
 - Sono quasi 13.000 i nuovi casi attesi nel 2017, il 3% di tutti i nuovi casi di tumore con un rapporto di circa 2:1 tra maschi e femmine.
- Mortalità
 - Nel 2014 in Italia si sono verificati 9.915 decessi per tumore del fegato (dati ISTAT).
- Sopravvivenza a 5 anni
 - pari al 20%, omogenea tra uomini e donne e tra aree.
- Sopravvivenza a 10 anni
 - pari al 10%.

Fattori di rischio

- Oltre il 70% dei casi di tumori primitivi del fegato è riconducibile a fattori di rischio noti, quali l'infezione da virus dell'epatite C (HCV) e da virus dell'epatite B (HBV).
- Nelle aree del Nord Italia circa un terzo dei tumori del fegato sono peraltro attribuibili all'abuso di bevande alcoliche.
- Ulteriori fattori di rischio sono rappresentati da:
 - aflatossine (in particolare Asia orientale e Africa sub-sahariana) assunte con l'alimentazione,
 - emocromatosi,
 - deficit di α -1-antitripsina,
 - obesità (specie se complicata da presenza di diabete)
 - steato-epatite non alcolica.
- Anche il fumo di tabacco è stato riconosciuto tra i fattori di rischio.

Quadro clinico

- Marcato peggioramento della funzione epatica
- Ascite
- Dolori addominali (epigastro, ipocondrio dx)
- Infiltrazione organi vicini (vie biliari e peritoneo)
- Trombosi vena porta (40% dei casi)
- Metastasi per via ematogena (intraepatiche e polmonari)

diagnosi

- Ecografia e TC addome che individuano l'area sospetta
- Biopsia o agoaspirato
- Altre indagini
 - RMN,
 - arteriografia, o
 - se coinvolgimento vie biliari la colangiografia retrograda
- Alfa fetoproteina (se > 400 ng/ml diagnostica)

terapia

- Resezione epatica nelle forme localizzate non associate a cirrosi o nei pazienti cirrotici con buona riserva funzionale (9-30% dei casi)
- Termoablazione ecoguidata
- Chemioembolizzazione per via arteriografica (antracicline + lipiodol)
- TACE: perfusione con agenti chemioterapici dell'a. epatica
- Terapia con agenti biologici
 - Sorafenib
- Prognosi molto severa

CARCINOMA DEL POLMONE

Epidemiologia

- Incidenza
 - Nel 2017 sono attese in Italia oltre 41.800 nuove diagnosi di tumore del polmone, delle quali oltre il 30% nel sesso femminile.
- Mortalità
- Nel 2014 sono state registrate in Italia 33.386 morti per tumore del polmone.
- Sopravvivenza (Italia)
 - a 5 anni: è pari al 15,8%, condizionata negativamente dalla grande proporzione di pazienti diagnosticati in stadio avanzato.
 - a 10 anni: è pari al 12% (11% tra gli uomini e 15% tra le donne).

Fattori di rischio

- Fumo di sigaretta:
 - è responsabile dell'85% di tutte le morti correlate al tumore del polmone
 - Il rischio è correlato al numero di sigarette al giorno fumate ed al numero di anni di abitudine al fumo
 - Il rischio dei fumatori rispetto ai non fumatori è pari a 14 volte
 - Il rischio dei forti fumatori (> 20 sigarette) è di 20 volte
- Radon gas radioattivo prodotto dal decadimento del radio 226
- Asbesto
- Altri fattori di rischio
 - Processi infiammatori polmonari
 - Tubercolosi
 - Storia familiare
 - Esposizione a sostanze cancerogene (idrocarburi policiclici aromatici, cromo, nickel, berilio , arsenico organico, cloruro di vinile, clorometilene)
 - Inquinamento atmosferico
 - Attività occupazionale (esposizione a sostanze radioattive, carbone, fumi di catrame, amianto)

Prevenzione

- Prevenzione primaria
 - Modificazione abitudine al fumo (ridotta mortalità nel sesso maschile)
- Prevenzione secondaria
 - Programmi di screening di massa con Rx torace senza miglioramenti significativi

Anatomia patologica

1. carcinoma a cellule squamose (epidermoide) e carcinoma fusiforme (25%)
2. Carcinoma a piccole cellule (15%)
 - A chicco d'avena
 - A cellule intermedie
 - Combinato
3. Adenocarcinoma (45%)
 - Acinoso
 - Papillare
 - Bronchiolo alveolare
 - mucosecernente
4. Carcinoma a grandi cellule (15%)
 - A cellule giganti
 - A cellule chiare
5. Carcinoide
6. Carcinoma delle ghiandole bronchiali
 - Carcinoma adenoidocistico
 - Carcinoma mucoepidermoide

Presentazione clinica

- Quadro clinico aspecifico con sintomi a comparsa spesso tardiva
- Sintomatologia locale: associati alla crescita del tumore dipendono dalla sede
 - Centrale:
 - tosse, emottisi, dispnea, dolore, sintomi da polmonite
 - Periferica:
 - tosse, dolore al torace, alla spalla e al braccio (tumore di Pancoast), dispnea, versamento pleurico, sintomi da ascesso polmonare , sde di horner (miosi omolaterale, ptosi, anidrosi)

Presentazione clinica

- Sintomatologia regionale: associata all'estensione del tumore primario e all'invasione extracapsulare di metastasi linfonodali
 - Disfonia (paralisi del nervo laringeo), dispnea (paralisi del nervo frenico), disfagia (compressione e invasione dell'esofago), sdr della vena cava superiore (compressione ed invasione), tamponamento pericardico (tachicardia, turgore delle giugulari, polso paradosso, tachicardia, sfregamento pericardico, toni parafonici)
- Sintomatologia sistemica: secondaria alle metastasi
 - Dolori e tumefazione addominali, ittero, dolori ossei, fratture patologiche, deficit neurologici, calo ponderale, astenia, anoressia

Presentazione clinica:

Manifestazioni paraneoplastiche

- cardiovascolari:
 - Tromboflebiti
 - Endocardite trombotica non batterica
- Neuromuscolari
 - Demenza
 - Encefalite limbica
 - Degenerazione cerebellare subacuta
 - Retinopatia
 - Sindrome miastenica
 - Neuropatia vegetativa
- Gastrointestinali
 - Sindrome da carcinoide
 - Anoressia e cachessia
- Ematologiche
 - Eritrocitosi
 - Leucocitosi
- Metaboliche
 - Inappropriata secrezione di ACTH
 - Inappropriata secrezione di ADH
 - Ipercalcemia
- Osteoartropatia polmonare ipertrofica
- Dermatologiche
 - Acanthosis nigricans
 - dermatomiosite

Modalità di diffusione

- Diffusione diretta
 - Con invasione della pleura parietale e viscerale, dei grossi vasi, del pericardio, del diaframma, della parete toracica, e della colonna vertebrale
- Diffusione per via linfatica
 - Con metastatizzazione ai linfonodi prossimali, e successivamente di quelli più distali
- Diffusione per via ematogena
 - con metastatizzazione a distanza di qualsiasi organo sptt polmone, fegato, cervello, scheletro, ghiandole surrenali

diagnosi

- Anamnesi
- Esame clinico
 - Performance status
- Esami di laboratorio
 - Marcatori tumorali: enolasi neuronospecifica (ca a piccole cellule) positivo nel 70% dei casi
 - CEA, CA125, TPA
- Esami strumentali
 - Rx torace
 - TC o RMN
 - Scintigrafia ossea
 - PET

Diagnosi anatomopatologica

- Esame citologico/istologico
 - dell'espettorato: positivo nel 45-90% dei casi (> nelle lesioni centrali rispetto a quelle periferiche)
 - Del broncoaspirato o spazzolato bronchiale o biopsia ottenuto mediante broncoscopia
 - Agobiopsia con ago sottile per via transtoracica TC guidata
 - Biopsia ottenuta mediante mediastinoscopia o mediastinotomia o videotoracosopia

Stadiazione TNM

T1	≤3 cm
T1a	≤ 2 cm
T1b	>2 cm, ≤ 3 cm
T2	Bronco principale ≤ 2cm dalla carena, invasione della pleura viscerale, parziale atelettasia
T2a	>3cm, ≤ 5cm
T2B	> 5 cm, ≤ 7 cm
T3	> 7 cm; parete toracica, diaframma, pericardio, pleura mediastinica, bronco principale < 2 cm dalla carena, atelettasia completa; uno o più noduli separati nello stesso lobo
T4	Mediastino, cuore, grossi vasi, carena, trachea, esofago, corpi vertebrali, uno o più noduli separati in un lobo omolaterale diverso
N1	Peribronchiali omolaterali, ilari omolaterali
N2	Mediastinici omolaterali; sottocarenali omolaterali
N3	Mediastinici i ilari controlaterali, scalenici o sovraclavearei
M1	Metastasi a distanza
M1a	uno o più noduli separati in un lobo controlaterale; noduli pleurici o versamento maligno pleurico o pericardico (era T4)
M1b	Metastasi a distanza

stadi

STADIO 0	Tis	N0	M0
STADIO IA	T1 a,b	N0	M0
STADIO I B	T2 a	N0	M0
STADIO II A	T2 b	N0	M0
	T1 a,b	N1	M0
	T2 a	N1	M0
STADIO II B	T2 b	N1	M0
	T3	N0	M0
STADIO III A	T1 a,b; T2 a,b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
STADIO III B	T4	N2	M0
	Ogni T	N3	M0
STADIO IV	Ogni T	Ogni N	M1

Stadiazione carcinoma a piccole cellule

- Malattia limitata
 - endotoracica, con o senza metastasi linfonodali omolaterali e controlaterali mediastiniche o sovraclaveari
 - Con o senza versamento pleurico omolaterale indipendentemente dalla citologia
- Malattia estesa
 - ogni sede di malattia oltre la definizione di malattia limitata

Terapia: carcinoma non a piccole cellule

- Le possibili modalità terapeutiche sono: chirurgia, radioterapia e chemioterapia.
- L'unica terapia efficace in termini di guarigione è la chirurgia.
 - Alla diagnosi il 40% dei pazienti è inoperabile.
- La chirurgia è di scelta:
 - Negli stadi I-II (20 % dei pazienti)
 - Nello stadio III in pazienti selezionati candidati a trattamento chemioradioterapico neoadiuvante
- Nello stadio IV è possibile solo il trattamento sistemico
- Nei pazienti non resecabili è raccomandato il trattamento radiochemioterapico

Fattori che indicano l'operabilità

- Performance status
- Età
- Estensione del tumore primitivo
- Presenza od assenza di metastasi linfonodali
- Coinvolgimento di organi vicini (trachea, pericardio, parete toracica, diaframma)
- Possibili interventi
 - pneumectomia
 - Lobectomia
 - Resezione segmentaria

chemioterapia

- Chemioterapia neoadiuvante
 - Con o senza la radioterapia viene utilizzata per rendere asportabile completamente la lesione primitiva e per ridurre il rischio di recidiva. I pazienti candidati a questo tipo di trattamento sono quelli in stadio III
- Chemioterapia adiuvante
 - Per il trattamento degli stadi II-III A dopo la chirurgia
 - 4 cicli con un derivato del platino + gemcitabina o paclitaxel, vinorelbina, pemetrexed
- Chemioterapia per la malattia avanzata
 - Palliativa
- Farmaci biologici
 - Inibitori di EGFR: gefitinib e erlotinib
 - Anti VEGF: bevacizumab

Terapia carcinoma a piccole cellule

- Malattia spesso sistemica ab initio
- La polichemioterapia è pertanto il trattamento di scelta (derivati del platino + etoposide)
- La chirurgia e la radioterapia hanno indicazioni limitate

TUMORE DELLA PROSTATA

Epidemiologia

- Incidenza
 - Il tumore della prostata e la neoplasia più frequente tra i soggetti di sesso maschile. Per il 2017 sono attesi circa 34.800 nuovi casi.
- Mortalità
 - Nel 2014 si sono osservati 7.174 decessi per cancro prostatico (ISTAT).
- Sopravvivenza (Italia)
- a 5 anni: pari a 91%. Per i pazienti in vita dopo 1 e 5 anni l'aspettativa di vita si mantiene stabile.
- a 10 anni: pari a 90%.

Fattori di rischio

- L'emergere di forme clinicamente silenti e biologicamente non aggressive ha infatti reso più difficile l'interpretazione degli studi eziologici e la valutazione della diversa distribuzione dei fattori di rischio in passato correlati all'insorgenza di questa malattia, tra i quali
 - il consumo elevato di carne e latticini,
 - Dieta ricca di calcio (con conseguente elevata concentrazione di IGF-I ematico) e
 - alti livelli di androgeni nel sangue.
- La malattia appare peraltro legata a fattori ereditari in una minoranza di casi (<15%).

Quadro clinico

- Sfumato e può confondersi con l'ipertrofia prostatica
- La diagnosi è spesso fatta su materiale proveniente da resezioni transuretrali eseguite per ridurre l'ipertrofia prostatica (10% dei casi)
- I sintomi più frequenti sono:
 - Disturbi della minzione (pollachiuria e nicturia),
 - ritenzione urinaria acuta
 - Ematuria
- La localizzazione metastatica più frequente è quella ossea (lesioni osteoblastiche, osteolitiche o miste).

diagnosi

- Gli esami più utili sono:
 - L'ecografia transrettale + biopsia ecoguidata
 - Ecografia o urografia dell'apparato urinario
 - Scintigrafia ossea per le localizzazioni ossee
 - TC
 - PSA (antigene prostatico specifico)
 - Può essere elevato anche nelle prostatiti e nell'ipertrofia prostatica
 - Valori tra 4-10 ng/ml possono essere compatibili anche con patologie benigne mentre valori > 10 ng/ml orientano per una neoplasia

Stadiazione TNM

T1	Non palpabile né visibile
T1a	≤ 5 cm
T1b	> 5 cm
T1c	Agobiopsia
T2	All'interno della prostata
T2a	≤ metà di un lobo
T2b	> metà di un lobo
T3	oltre la capsula prostatica
T3a	extracapsulare
T3b	vescicola/e seminale/i
T4	Adeso o infiltrante strutture adiacenti
N1	Linfonodo/i regionale/i
M1	Linfonodo/i non regionale/i
M2	Osso/a
M3	Altra/e sede/i

STADIO I	T1, T2a	N0	M0
STADIO II	T2b, T2c	N0	M0
STADIO III	T3	N0	M0
STADIO IV	T4	N0	M0
.	Ogni T	N1	M0
.	Ogni T	ogni N	M1

Anatomia patologica

- A differenza dell'adenoma benigno che ha una localizzazione centrale e periuretrale, il carcinoma della prostata insorge preferenzialmente a livello delle strutture periferiche della ghiandola del lobo posteriore (> 75% dei casi)
- Più del 95% dei casi sono adenocarcinomi
- Il grado di malignità è il fattore più importante per la prognosi e viene in tal senso utilizzata la classificazione di Gleason.

Gruppi prognostici

Gruppo I	T1 a-c	N0	M0	PSA <10	Gleason ≤ 6
.	T2 a	N0	M0	PSA <10	Gleason ≤ 6
Gruppo II A	T1 a-c	N0	M0	PSA <20	Gleason 7
.	T1 a-c	N0	M0	PSA ≥10 <20	Gleason 7
.	T2 a,b	N0	M0	PSA <20	Gleason ≤7
Gruppo II B	T2 c	N0	M0	ogni PSA	ogni Gleason
.	T1-2	N0	M0	PSA ≥20	ogni Gleason
.	T1-2	N0	M0	ogni PSA	Gleason ≥ 8
Gruppo III	T 3 a,b	N0	M0	ogni PSA	ogni Gleason
Gruppo IV	T4	N0	M0	ogni PSA	ogni Gleason
.	ogni T	N1	M0	ogni PSA	ogni Gleason
.	ogni T	ogni N	M1	ogni PSA	ogni Gleason

Terapia: malattia limitata (T1-T2)

- Intervento di scelta è la prostatectomia radicale con conservazione dello sfintere urinario e del fascio vascolonervoso associata alla linfadenectomia pelvica bilaterale (sopravvivenza 83-86% a 15 anni)
- La terapia radiante (7000 cGy in 6 settimane) è utilizzata nei pazienti anziani, in presenza di controindicazioni all'intervento, o se il paziente rifiuta l'intervento.

Malattia localmente avanzata (T3)

- Per l'alta frequenza di metastasi occulte difficilmente questi pazienti possono essere sottoposti a trattamento radicale chirurgico o radiante)
- Si ricorre pertanto a radioterapia in associazione con terapia ormonale (analogo del LHRH da solo, antiandrogeno da solo, blocco androgenico totale) per almeno 2-3 anni

Malattia metastatica

- Ormonoterapia
 - Analoghi sintetici superagonisti del LHRH ipotalamico somministrati per via im o sc (goserelin, buserelin, leuprolide)
 - Antiandrogeni: bicalutamide, flutamide, ciproterone acetato (effetti collaterali: ginecomastia e dolore mammario)
 - Poco utilizzata la castrazione chirurgica
- Per le forme resistenti al trattamento ormonale si ricorre alla chemioterapia: Docetaxel.

Follow-up

- Malattia localizzata:
 - Valutazione clinica, esplorazione rettale e PSA a 3, 6, 12 mesi dopo l'intervento chirurgico e quindi ogni 6 mesi
 - Dopo prostatectomia un valore di PSA > 0,2 ng/ml può essere associato a malattia residua o ricorrente
 - Le metastasi possono essere identificate con TC&RMN o scintigrafia ossea
- Malattia metastatica
 - Monitoraggio mensile

TUMORI GINECOLOGICI

Epidemiologia

- Seconda causa di morte per neoplasia nel sesso femminile
- Localizzati a livello dell'ovaio e dell'endometrio cervice uterina, vulva e vagina
- CORSO DI GINECOLOGIA ed OSTETRICA

TUMORE DEL RENE

epidemiologia

- Incidenza
 - I casi attesi nel 2017 di tumori del rene sono circa 13.600, 9.000 tra gli uomini e 4.600 tra le donne.
 - Circa 11.500 casi sono localizzati nel parenchima renale e circa 2.000 nelle vie urinarie.
- Mortalità
 - Nel 2014 sono stati 3.371 i decessi per tumore del rene (2.184 uomini e 1.187 donne).
- Sopravvivenza (Italia)
 - a 5 anni: è pari al 71%.
 - a 10 anni: è pari al 66%.

Fattori di rischio

- Al fumo di sigaretta e attribuibile circa il 40% dei casi nei maschi.
- A sovrappeso e obesità, soprattutto nelle donne, e attribuibile il 25% circa dei casi.
- Nel 4% circa si tratta di forme eredo-familiari.
- Alcune rare malattie genetiche predispongono alla insorgenza precoce.

Quadro clinico

- Diagnosi spesso tardive mediante ecoaddome
- La classica triade (dolore, ematuria, massa addominale) è presente nel 10-20% dei casi
- 40% dei casi in stadio avanzato
- Talora varicocele acuto
- Frequenti sedi di metastasi: polmone, fegato, surrene.
- Associazione con sindromi paraneoplastiche:
 - ipercalcemia (secrezione di PTH nel 5% dei casi),
 - ipertensione (secrezione di renina 20-40%),
 - policitemia, febbre con rash cutaneo (secrezione ectopica di ACTH)

diagnosi

- In caso di sospetta neoplasia l'esame diagnostico primario è l'ecografia addominale.
- La TC come approfondimento diagnostico e per la stadiazione.
- RMN per valutare eventuale infiltrazioni vascolari
- Biopsia

- Stadiazione: sistema TNM
- Stadio I: T1 N0 M0
- Stadio II: T2 N0 M0
- Stadio III: T1-T2 N1 M0, T3a-T3b N0 M0
- Stadio IV: T4 ogni N M0, ogni T N2-3 M0, ogni T ogni N M1

Malattia limitata

- Intervento di elezione:
 - nefrectomia radicale con surrenectomia in pazienti operabili e senza metastasi a distanza (stadio I, II e III)
 - Nei pazienti con T1 (1-7 cm) chirurgia conservativa (nefrectomia parziale)
- Fattori prognostici
 - Interessamento margine di resezione, presenza di metastasi linfonodali, invasione della cava, grading istologico

Malattia metastatica

- Nefrectomia + terapia sistemica
- Il tumore è generalmente resistente alla terapia citotossica ed alla terapia ormonale (tassi di risposta inferiori al 10%)
- In passato terapia immunologica (interferone alfa IL2) risposte in circa il 10-20% dei casi
- Oggi targeted therapy:
 - sunitinib e sorafenib (po)
 - Everolimus e(po) temsirolimus (ev): mTOR
 - bevacizumab

TUMORE DELLA VESCICA

Epidemiologia

- Incidenza
 - Nel 2017 sono attesi circa 27.000 nuovi casi di tumore della vescica, 21.700 tra gli uomini e 5.300 tra le donne (11% e 3% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente).
- Mortalità
 - Nel 2014 sono stati 5.610 i decessi per tumore della vescica (4.369 uomini e 1.241 donne) in Italia.
- Sopravvivenza (Italia)
 - a 5 anni: pari al 79,4%.
 - a 10 anni: pari al 71%.

Fattori di rischio

- Fumo di sigaretta
 - Al tabacco sono attribuiti i 2/3 del rischio complessivo nei maschi e 1/3 nelle femmine
- Esposizione a amine e arilamine (lavoratori dell'industria tessile, dei coloranti, del cuoio, della gomma)
 - alle esposizioni lavorative circa il 25% dei casi.
- Assunzione cronica di farmaci (ciclofosfamide, fenacetina)
- Caffè
- Infezioni parassitarie da Bilharzia (medio oriente ed Egitto)

Quadro clinico

- Sintomi:
 - Ematuria micro e macroscopica (75%)
 - Irritabilità vescicale da compressione muscolare (30%)
 - Pollachiuria (19%)
 - Disuria (4%)
- I tumori diffondono per contiguità, vie linfatica ed ematica (metastasi al polmone, fegato e scheletro)
- Spesso si associano a neoplasie sincrone della pelvi renale e dell'uretere (malattia uroteliale multidistrettuale)

Diagnosi

- In caso di sospetto si ricorre a
 - Ecografia
 - Urografia e TC (per valutare diffusione)
 - Cistografia
 - Cistoscopia (con prelievi bioptici: mapping vescicale)
- Dal punto di vista istologico il 90% dei casi è rappresentato da carcinoma transizionale
- Stadiazione TNM

terapia

- Neoplasia curabile nelle fasi iniziali, molto aggressiva in quelle avanzate
- Chirurgia, radioterapia, chemioterapia
- Malattia superficiale (T1: invasione del connettivo subepiteliale):
 - resezione transuretrale completa (neoplasia + muscolatura sottostante) in cistoscopia con adeguato follow-up
 - Instillazione di mitomicina C, doxorubicina, e gemcitabina nelle forme a basso rischio)
 - Immunoterapia con bacillo Calmette-Guerin nelle forme ad alto rischio
- Nelle neoplasie invasive (infiltrazione della tonaca muscolare):
 - cistectomia totale + chemioterapia (?)
 - In paziente non operabili: resezione transuretrale, radioterapia e chemioterapia
 - Malattia metastatica. Chemioterapia palliativa

MELANOMA

epidemiologia

- Incidenza
 - Nel 2017 in Italia sono attesi circa 14.000 nuovi casi di melanoma della cute, 7.300 tra gli uomini e 6.700 tra le donne (3% di tutti i tumori in entrambi i sessi).
 - Il melanoma rappresenta il 9% dei tumori giovanili negli uomini (seconda neoplasia più frequente); nelle donne rappresenta il 7% dei tumori giovanili (terza neoplasia più frequente).
- Mortalità
 - in Italia pari all'1% dei decessi per tumore in entrambi i sessi
- Sopravvivenza (Italia)
 - a 5 anni è pari all'87%.
 - a 10 anni è pari all'86%.

Fattori di rischio

- **Fattori genetici:**

- Storia familiare di melanoma
- Anamnesi personale per melanoma e carcinomi cutanei
- Presenza mutazione ereditaria del gene CDKN2A

- **Fattori fenotipici:**

- Fototipo cutaneo chiaro
- Elevato numero totale di nevi e presenza di nevi atipici
- Nevo melanocitico congenito largo (>20 cm)

- **Fattori ambientali:**

- Esposizione a raggi UV (eritemi solari ripetuti soprattutto nel corso dell'età infantile; esposizione a lampade abbronzanti in età <30 anni).

prevenzione

- Prevenzione primaria
 - Cauta esposizione solare
- Prevenzione secondaria (sorveglianza)
 - Soggetti con xeroderma pigmentosum e con sindrome nevodisplastica
 - Soggetti con familiarità per melanoma
 - Soggetti portatori di nevi congeniti

Presentazione

- Insorgenza di lesioni pigmentate o modifiche a carico di lesioni preesistenti
 - Colorazione nera o non uniforme: colore variegato, rosso, bianco, blu, marrone, nero
 - Margini irregolari: sfrangiati
 - Eritema, prurito, ulcerazioni
 - Presenza di lesioni satellite
 - Dimensioni > 6 mm e/o aumento delle dimensioni
 - Modifiche del colore
- Valutazione dermatoscopica
- Biopsia

stadiazione

- L'evoluzione del melanoma distinta in 2 fasi
 - Malattia localizzata:
 - importante lo spessore e la penetrazione della lesione a livello cutaneo
 - Metastatizzazione per via linfatica, ed ematica
- Biopsia
- Diagnostica per immagini
 - TC (localizzazioni polmone, fegato, linfonodi, SNC)
 - scintigrafia ossea
 - RMN (localizzazioni SNC e endorachide)

Prognosi

- L'incidenza di manifestazioni secondarie a distanza (linfonodali e viscerali) dipende dallo spessore della lesione primitiva.
- Il metodo di Breslow è quello più efficace per la valutazione del rischio (T1 < 1mm, T2 1-2 mm, T3 2-4 mm, T4 > 4 mm)
- Altri parametri sono:
 - Sede di insorgenza: arti prognosi migliore
 - Presenza di ulcerazioni
 - Crescita nodulare
 - Invasione vascolare o linfatica
 - Numero di mitosi
 - Aumento di LDH

terapia

- L'unica terapia efficace è quella chirurgica con adeguato margine di resezione
 - 1,5 cm per lesioni con spessore fino 1,5 mm, 2 cm per lesioni superiori (recidive < 5%)
 - Essenziale è pertanto la diagnosi precoce.
 - Rimozione linfonodi interessati clinicamente evidenziati in assenza di metastasi viscerali
- Malattia metastatica: chemioterapia, immunoterapia (ipilimumab, pembrolizumab, etc)