

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 10 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

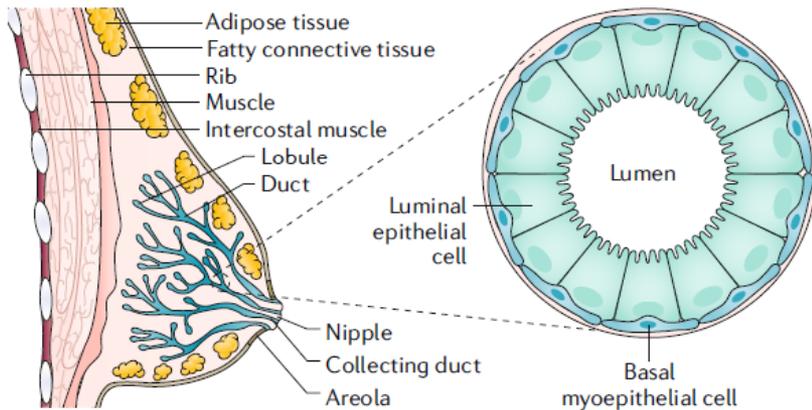
- Screening senologico
 - La prevenzione secondaria mediante screening mammografico biennale della popolazione asintomatica, è in grado di ridurre di circa il 30% la mortalità per carcinoma mammario.
 - Lo screening è efficace nella fascia di popolazione tra 50-69 anni mentre rimangono ancora alcuni 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.

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



Histological subtypes

- Preinvasive**
 Ductal carcinoma in situ (DCIS)
 • Spreads through ducts and distorts ductal architecture; can progress to invasive cancer; unilateral
 Lobular carcinoma in situ (LCIS)
 • Does not distort ductal architecture; can be bilateral
 • Risk factor rather than precursor
- Invasive**
 Ductal carcinoma no special type (NST)
 • Develops from DCIS; fibrous response to produce a mass; metastasizes via lymphatics and blood
 Lobular carcinoma (ILC)
 • Isolated tumor cells (*CDH1* mutations) minimal fibrous response; metastasizes preferentially via viscera

Intrinsic subtypes (PAM50)

- Basal-like**
TP53 mutations; genetic instability; *BRCA* mutations; medullary-like histology poorly differentiated
- Claudin-low**
 Largely triple-negative; metaplastic
- HER2-enriched**
HER2 amplification; *GRB7* amplification; *PIK3CA* mutations; *TOPO2* and/or *MYC* amplification; NST, pleiomorphic lobular and micropapillary histology
- Luminal B**
PI3KCA mutations (40%); *ESR1* mutations (30–40%)*; *ERBB2* and *ERBB3* mutations; NST, micropapillary and atypical lobular histology
- Luminal A**
 Activation of *ERS1*, *GATA3*, *FOXA1*, *XBP1*; NST, tubular cribriform and classic lobular histology
- Normal-like^b**

Breast cancer

Surrogate intrinsic subtypes

- Triple-negative**
 ER-, PR-, HER2-; high grade; high Ki67 index; NST histology; special type histology (metaplastic, adenoid cystic, medullary-like and secretory); poor prognosis except for some special types
- HER2-enriched (non-luminal)**
 ER-, PR-, HER2+; high grade; high Ki67 index; NST histology; aggressive disease but responds to targeted therapies; intermediate prognosis
- Luminal B-like HER2+ ER+ but lower ER and PR expression than luminal A-like;**
 HER2+; higher grade; high Ki67 index; NST and pleiomorphic; responds to targeted therapies; intermediate prognosis
- Luminal B-like HER2- ER+ but ER and PR expression lower than in luminal A-like;**
 HER2-; higher grade; high Ki67 index; high-risk GES; NST, micropapillary and lobular pleiomorphic histology; intermediate prognosis
- Luminal A-like**
 Strongly ER+ and PR+; HER2-; low proliferation rates; typically low grade; low Ki67 index; low-risk GES; NST, tubular cribriform and classic lobular histology; good prognosis



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)

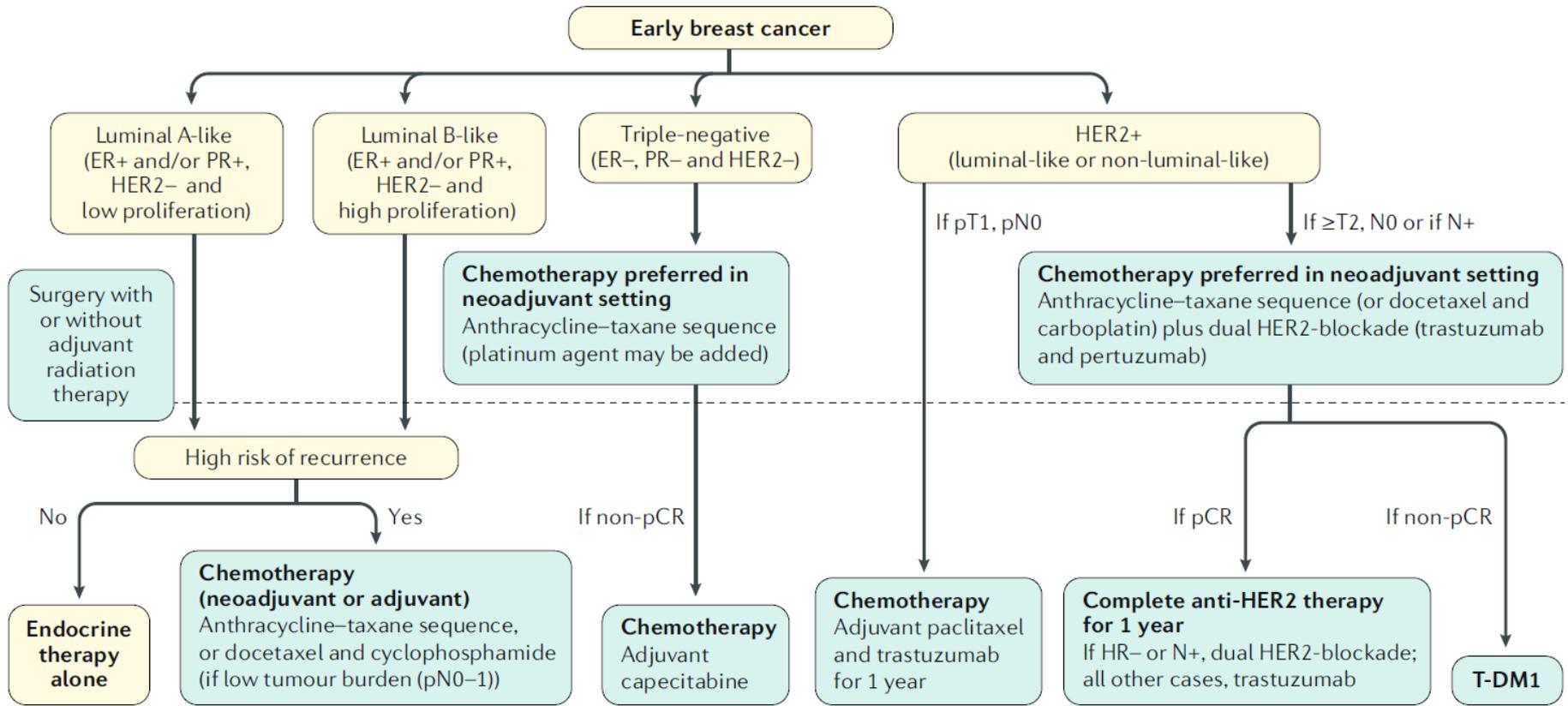
- Stage 0
 - Tis N0 M0
- Stage IA
 - T1 N0 M0
- Stage IB
 - T0 N1mi M0
 - T1 N1mi M0
- Stage IIA
 - T0 N1 M0
 - T1 N1 M0
 - T2 N0 M0
- Stage IIB
 - T2 N1 M0
 - T3 N0 M0
- Stage IIIA
 - T0 N2 M0
 - T1 N2 M0
 - T2 N2 M0
 - T3 N1 M0
 - T3 N2 M0
- Stage IIIB
 - T4 N0 M0
 - T4 N1 M0
 - T4 N2 M0
- Stage IIIC
 - 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



In all luminal-like tumours: adjuvant endocrine therapy (minimum 5 years; if high-risk, extended for up to 7–10 years)^a

- Premenopausal women: tamoxifen; if high-risk: GnRH analogue and tamoxifen or aromatase inhibitor
- Postmenopausal women: aromatase inhibitor and/or tamoxifen upfront or in sequence with each other
- Under investigation: CDK4/6 inhibitor plus endocrine therapy

In postmenopausal women or premenopausal women receiving ovarian suppression

- Consider adjuvant bisphosphonates

Ca mammella: trattamento

- Stratificazione dei pazienti
 - Stadio iniziale :
 - Stadio I, IIA, o un subset di IIB (T2N1).
 - Stadio localmente avanzato:
 - T3 senza interessamento nodale (T3N0) e IIIA o IIIC.
 - Il 5% dei casi alla diagnosi ha metastasi a distanza (stadio IV)

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

- **Biopsia del linfonodo sentinella**

biopsia del linfonodo sentinella

- 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, è solitamente indicata la dissezione ascellare

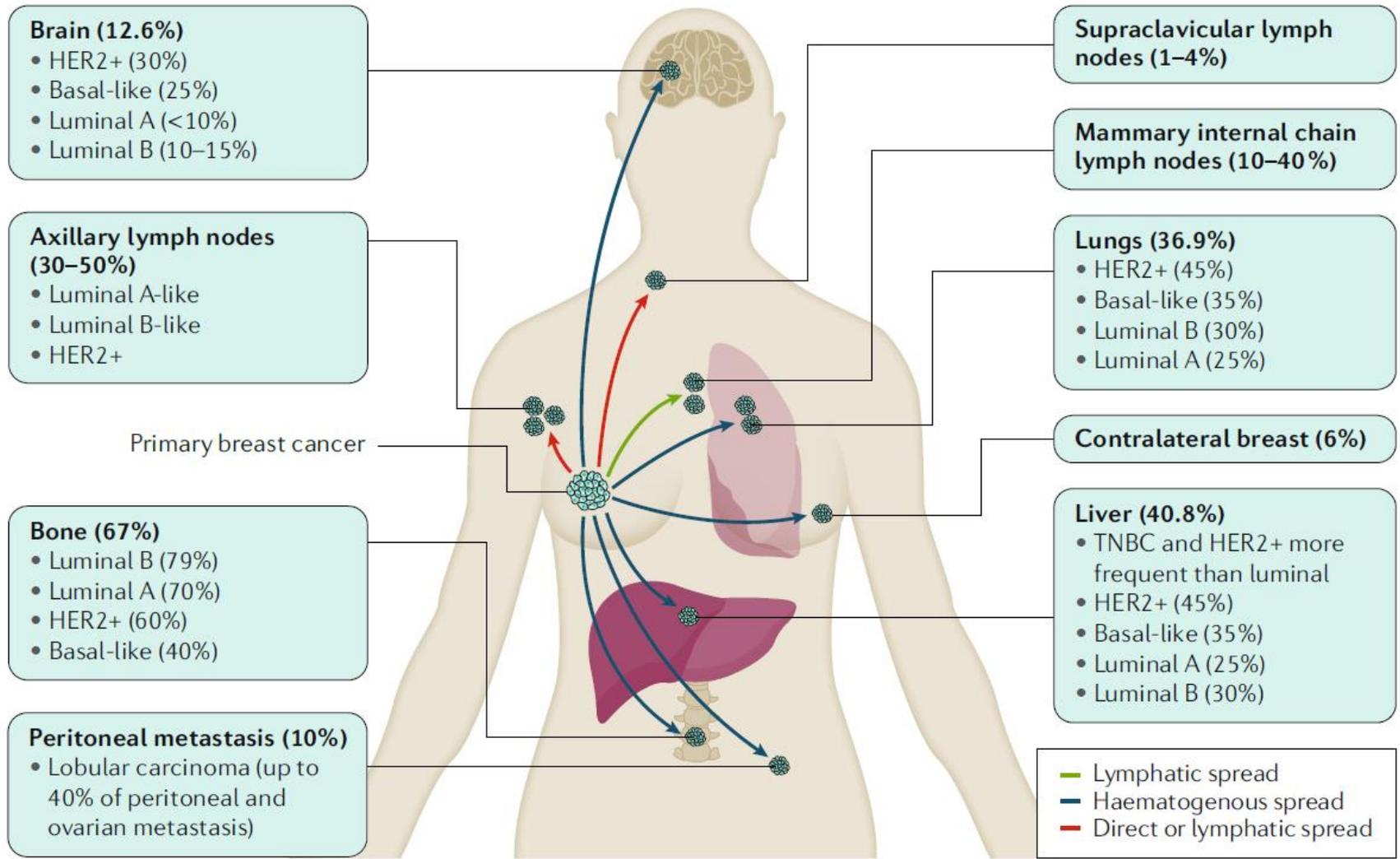
Terapia: malattia iniziale

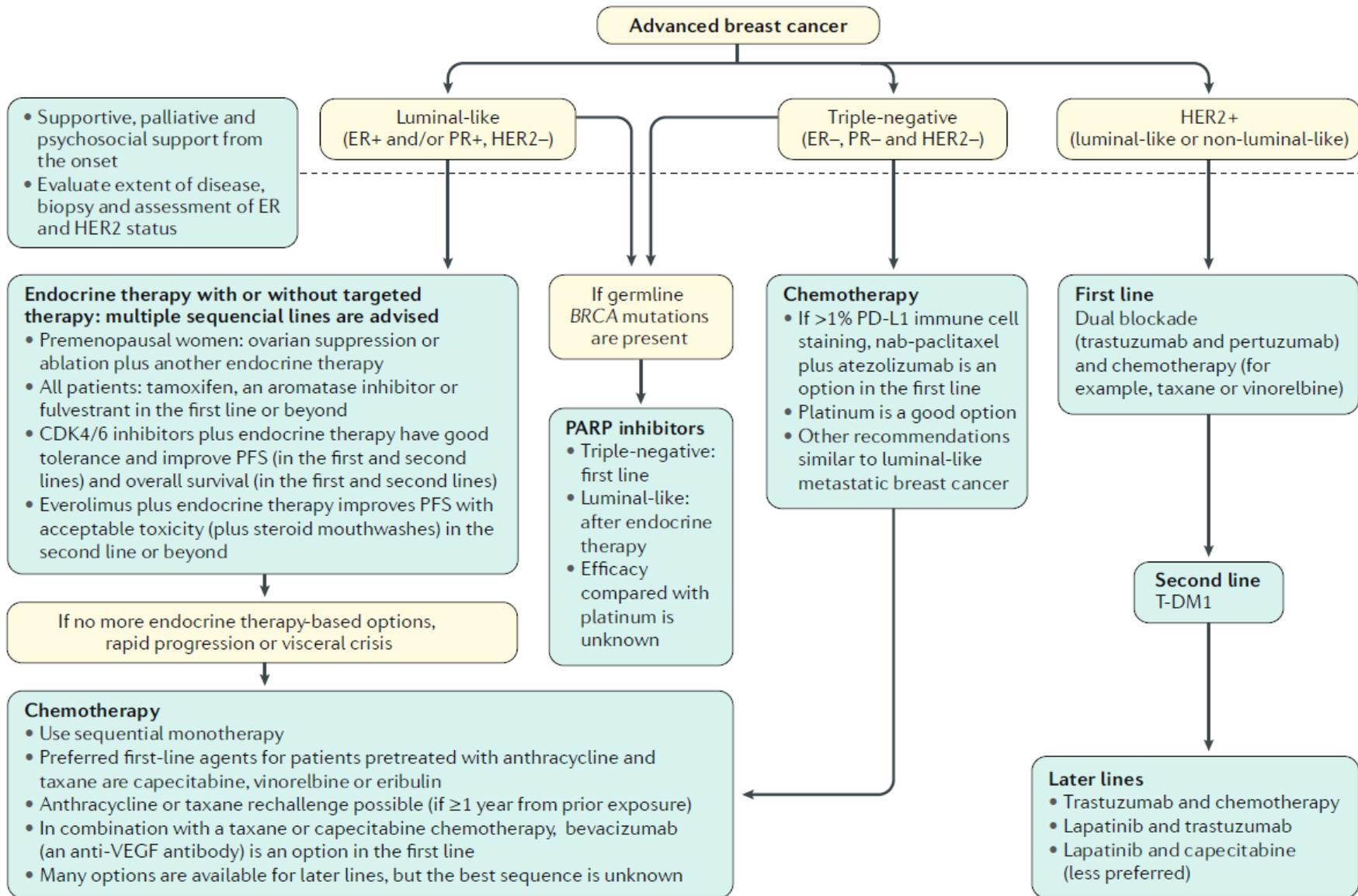
- **Terapia sistemica adiuvante**
 - Viene applicata dopo il trattamento chirurgico e radioterapico in pazienti a rischio di recidiva
- 3 modalità complementari
 - **Polichemioterapia**
 - CMF, antracicline (FEC, FAC) e taxani docetazel paclitaxel (TAC, TC etc)
 - Efficace in tutti i tumori ma sptt in 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

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

Common metastatic sites in breast cancer.





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

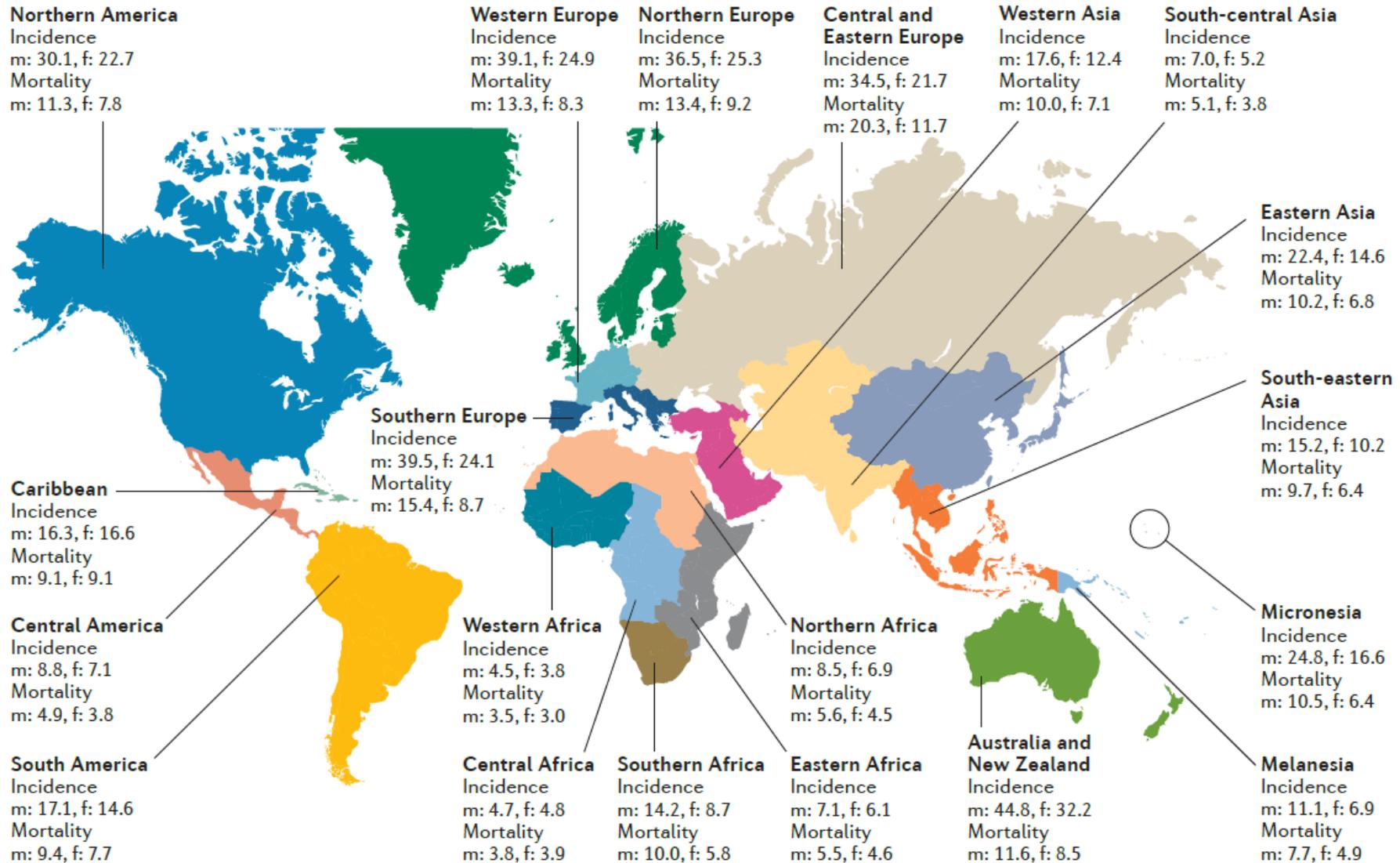
- Controlli programmati dopo il trattamento primitivo
- Obiettivi:
 - Anticipazione della eventuale recidiva
 - Monitoraggio delle tossicità del trattamento primario
 - Rilevamento dei risultati del trattamento primario
 - Consolidamento del rapporto medico paziente
- Esame clinico approfondito ogni 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.
- sopravvivenza (Italia)
 - a 5 anni 66% per il colon e 62% per il retto.
- L'eziologia del tumore del colon retto è sostanzialmente ignota

The age-standardized incidence and mortality rates in men and women (per 100,000 people) across geographical zones.



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 (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) eXELOX (capecitabina oxaliplatino)
 - Incerta l'indicazione alla chemioterapia negli stadi II
 - Non chemioterapia nello stadio I
- Retto
 - Solo chirurgia negli stadi I
 - Chemioradioterapia adiuvante negli stadi II e III seguita da chirurgia (total mesorectal excision) e da chemioterapia adiuvante + RT precauzionale

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

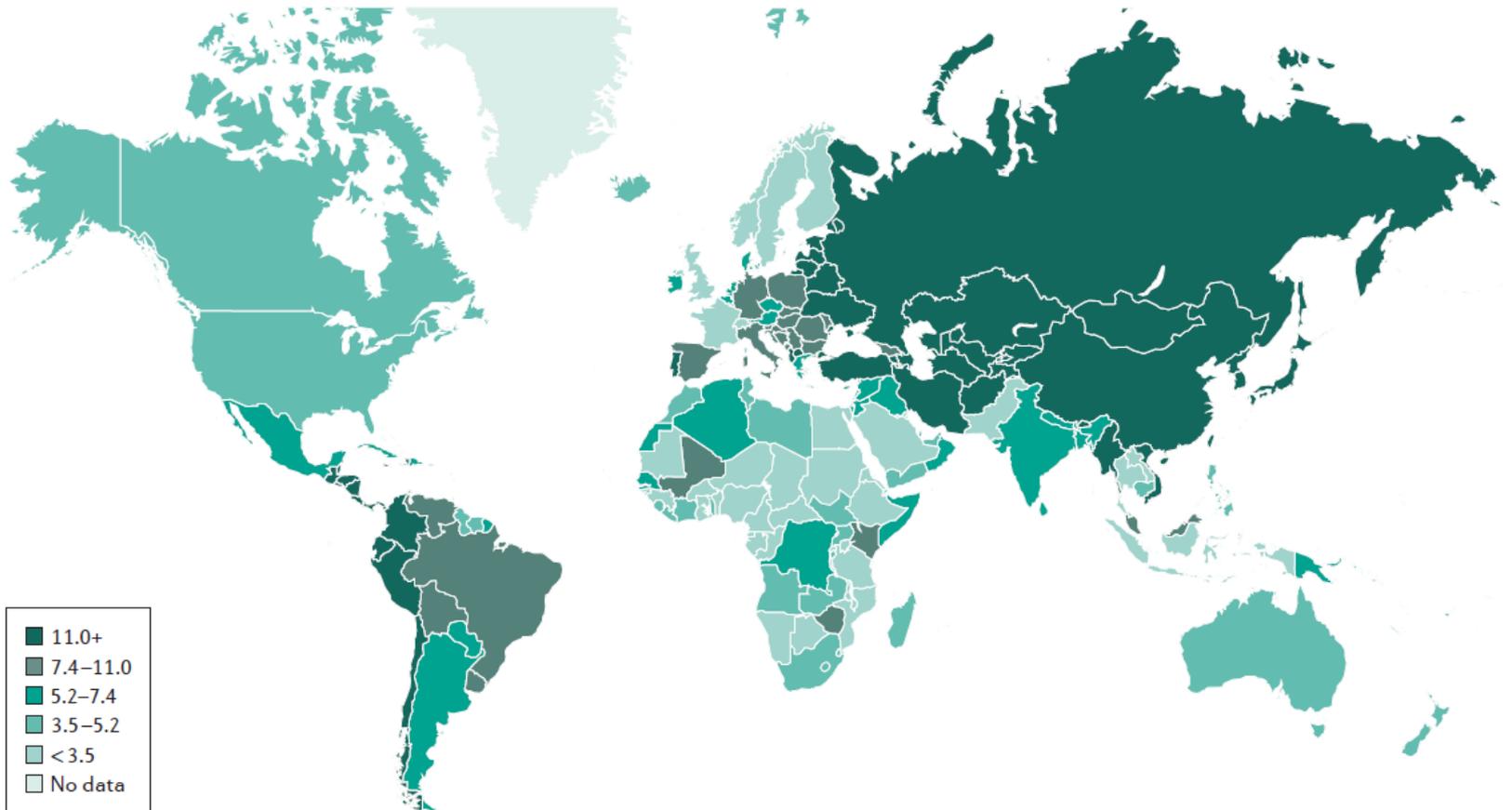
- Esame clinico ogni 3 mesi per i primi 2 anni
- Poi ogni 6 mesi per i successivi 3 anni
- TC toraco addominale ogni 6-12 mesi per i primi 3 anni
- Colonscopia al terzo anno e poi ogni 5 anni

TUMORE DELLO STOMACO

Epidemiologia

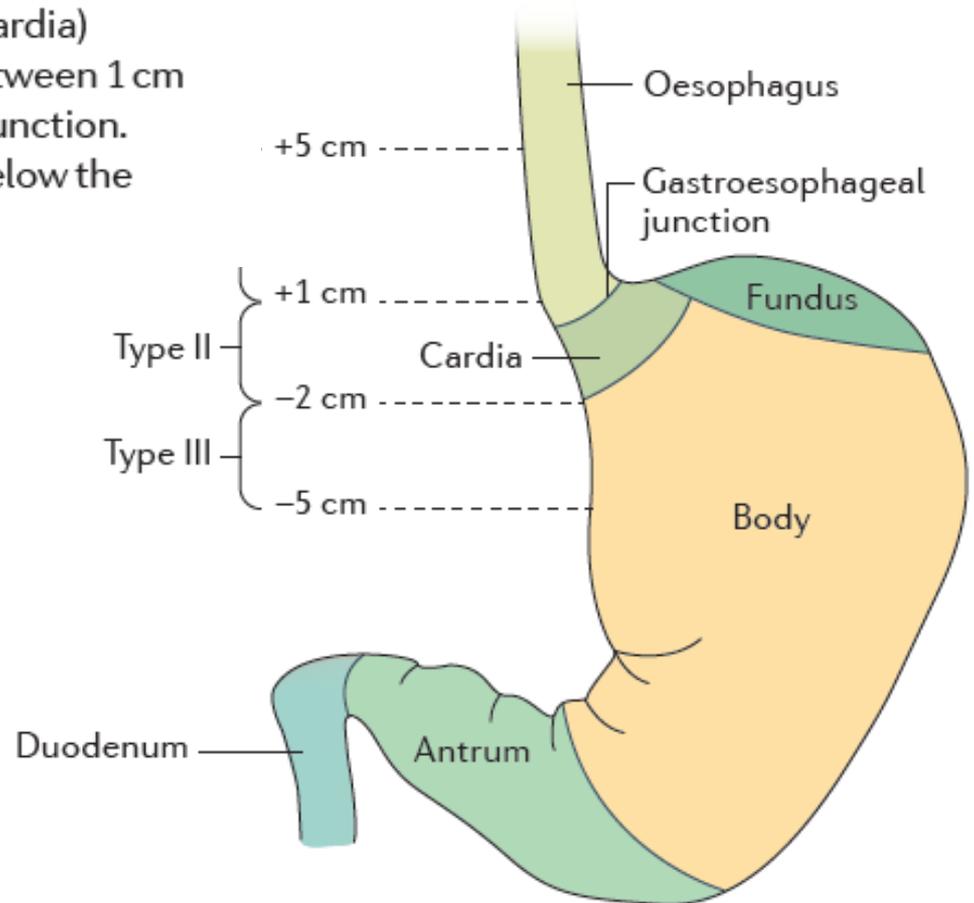
- Incidenza
 - Nel 2016 sono attesi circa 13.000 nuovi casi di carcinoma gastrico.
- Mortalità
 - Nel 2014 sono state osservate 9.557 morti per questa neoplasia delle quali il 60% nei maschi.
- Sopravvivenza: Italia
 - a 5 anni: pari al 31,8% con valori decrescenti all'aumentare dell'età.
 - Non si osservano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

Global incidence of gastric adenocarcinoma in 2012.



Ajani JA et al. Nat Rev Dis Primers. 2017 Jun 1;3:17036

Figure 2 | **The Siewert–Stein classification of gastroesophageal region cancers.** Type I gastric adenocarcinomas arise from Barrett oesophagus (cell damage as a result of gastric reflux) and are located within 1–5 cm above the anatomical gastroesophageal junction. Type II tumours are true junctional (cardia) carcinomas arising from the short segment between 1 cm above and 2 cm below the gastroesophageal junction. Type III adenocarcinoma are located 2–5 cm below the gastroesophageal junction.



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

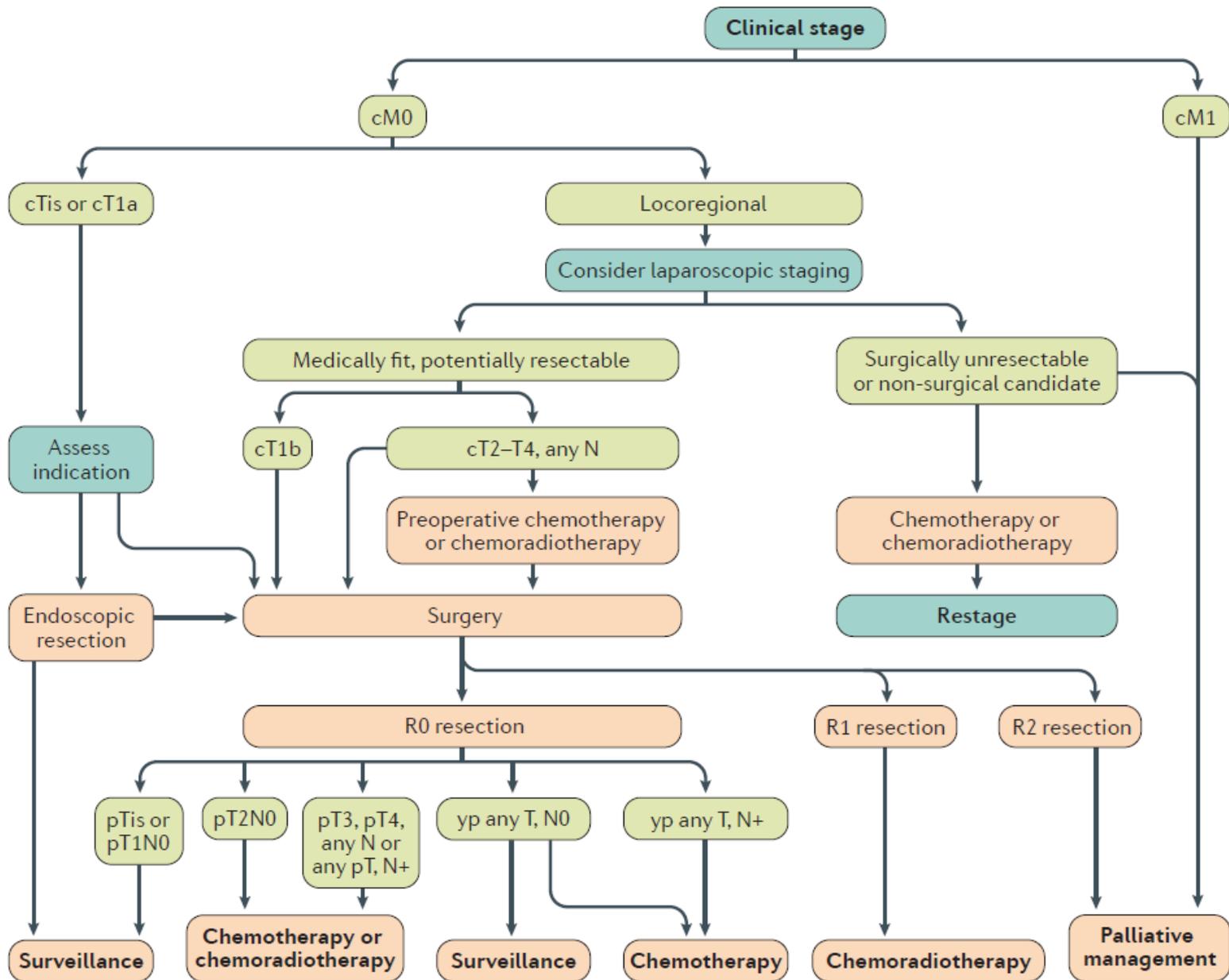
Anatomic stage/prognostic groups

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



■ Assessment
 ■ Stage
 ■ Treatment

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) per gli stadi II e III.
- Malattia metastatica: polichemioterapia
 - Platino+ fluoropirimidine + antracicline
 - FOLFIRI, docetaxl, trastuzumab

Follow-up

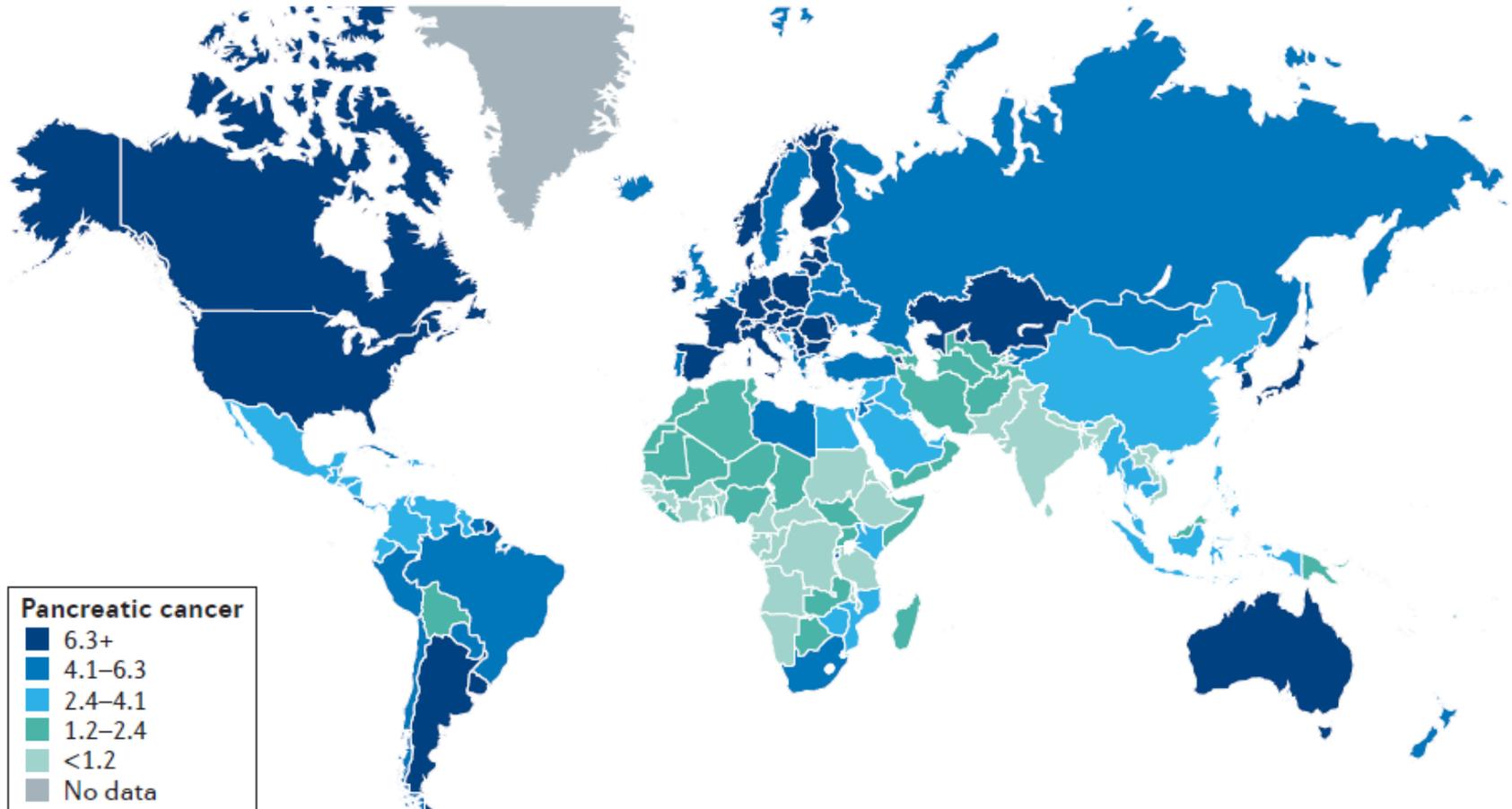
- Benefici limitati per l'inapplicabilità di un trattamento curativo delle metastasi

CARCINOMA DUTTALE DEL PANCREAS

epidemiologia

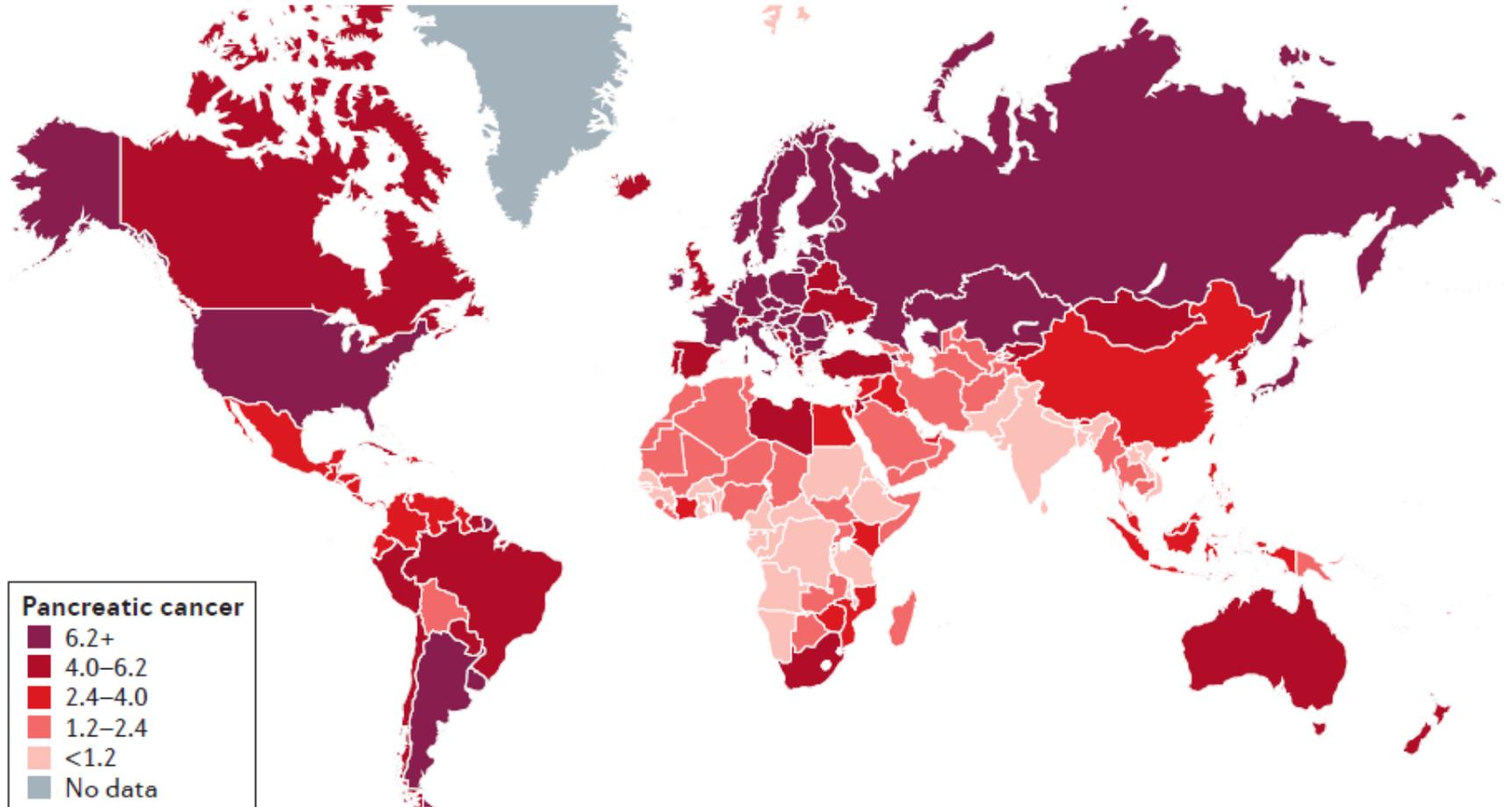
- Incidenza
 - Nel 2017 sono attesi circa 13.700 nuovi casi,
 - Rappresenta circa il 3% di tutti i tumori incidenti tra maschi e femmine.
- Mortalità
 - In Italia nel 2014 si sono verificati 11.186 decessi per tumore del pancreas (5.410 tra gli uomini e 5.776 tra le donne).
- Sopravvivenza
 - a 5 anni 8%.
 - a 10 anni 3%.

b Incidence ASR, both sexes



Kleef J et al. Nat Rev Dis Primers. 2016 Apr 21;2:16022.

a Mortality ASR, both sexes



Kleef J et al. Nat Rev Dis Primers. 2016 Apr 21;2:16022.

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 ereditarie
 - 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.

Table 1 | **Genetic syndromes associated with pancreatic cancer**

Syndrome	Affected genes	Relative risk*	Refs
Peutz–Jeghers syndrome	<i>STK11</i> (also known as <i>LKB1</i>)	132	275
Hereditary pancreatitis	<i>PRSS1</i>	53–67	276,277
Familial atypical multiple mole melanoma	<i>CDKN2A</i> [‡]	22–38	278,279
Lynch syndrome	<i>MSH2</i> , <i>MLH1</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS</i> and <i>PMS2</i>	9	280
Familial pancreatic cancer [§]	Unknown	9 (5–32 depending on the number of relatives affected)	162
Cystic fibrosis	<i>CFTR</i>	5	281
Breast and ovarian cancer syndrome	<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> and <i>PALB2</i>	2–4	282,283
Ataxia telangiectasia	<i>ATM</i>	Unknown	284
Li–Fraumeni syndrome	<i>TP53</i>	Unknown	285

Familial adenomatous polyposis (caused by mutations in the *APC* gene) is associated with ampullary and duodenal cancer but not with pancreatic cancer²⁸⁶. *Calculated against non-mutation controls. [‡]The p16 gene product is affected, not the p14ARF gene product. [§]In which ≥ 2 first-degree relatives are affected.

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
- achessia – 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/coda 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

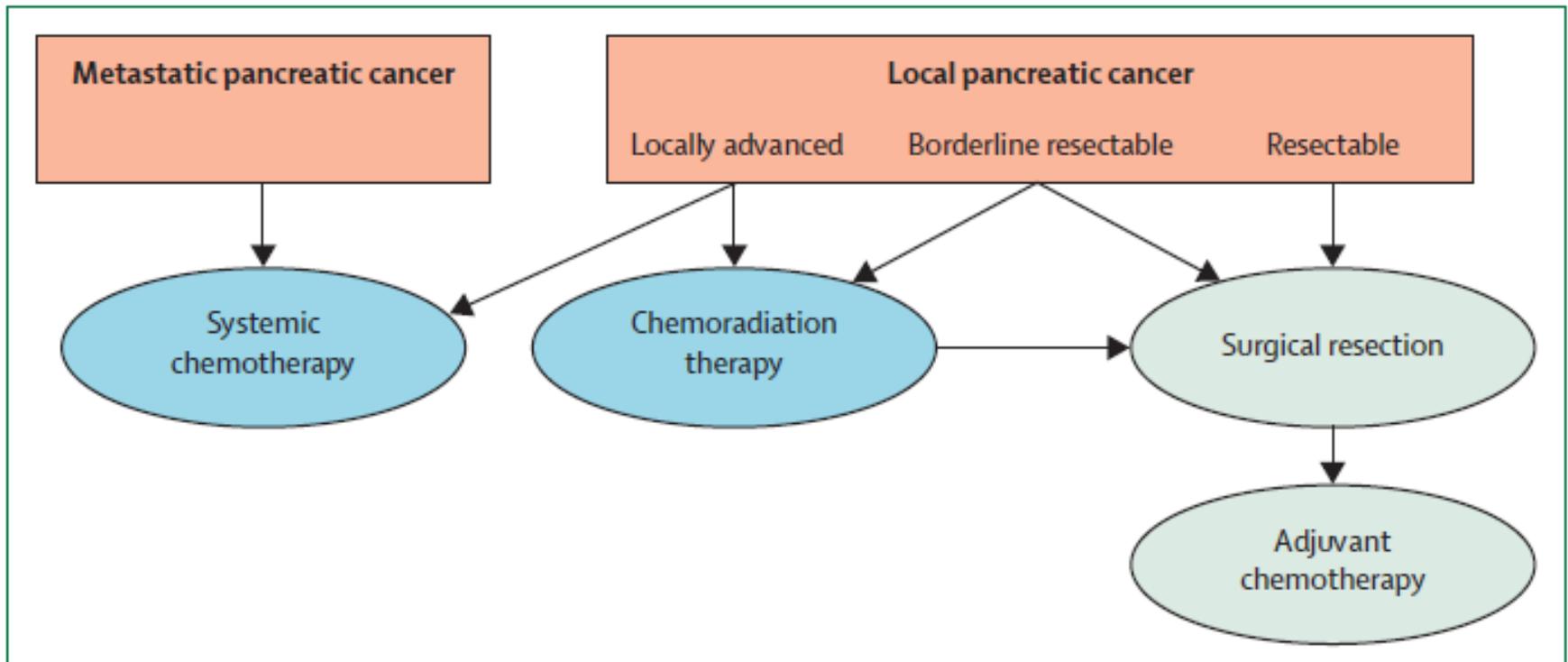
Clinico radiologica

- 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)

Pancreatic Cancer by Stage

Stage Classification		% at Diagnosis	5-Yr Survival, %
Localized		10	32
Regional		29	12
Distant		52	3

Trattamento del tumore del pancreas



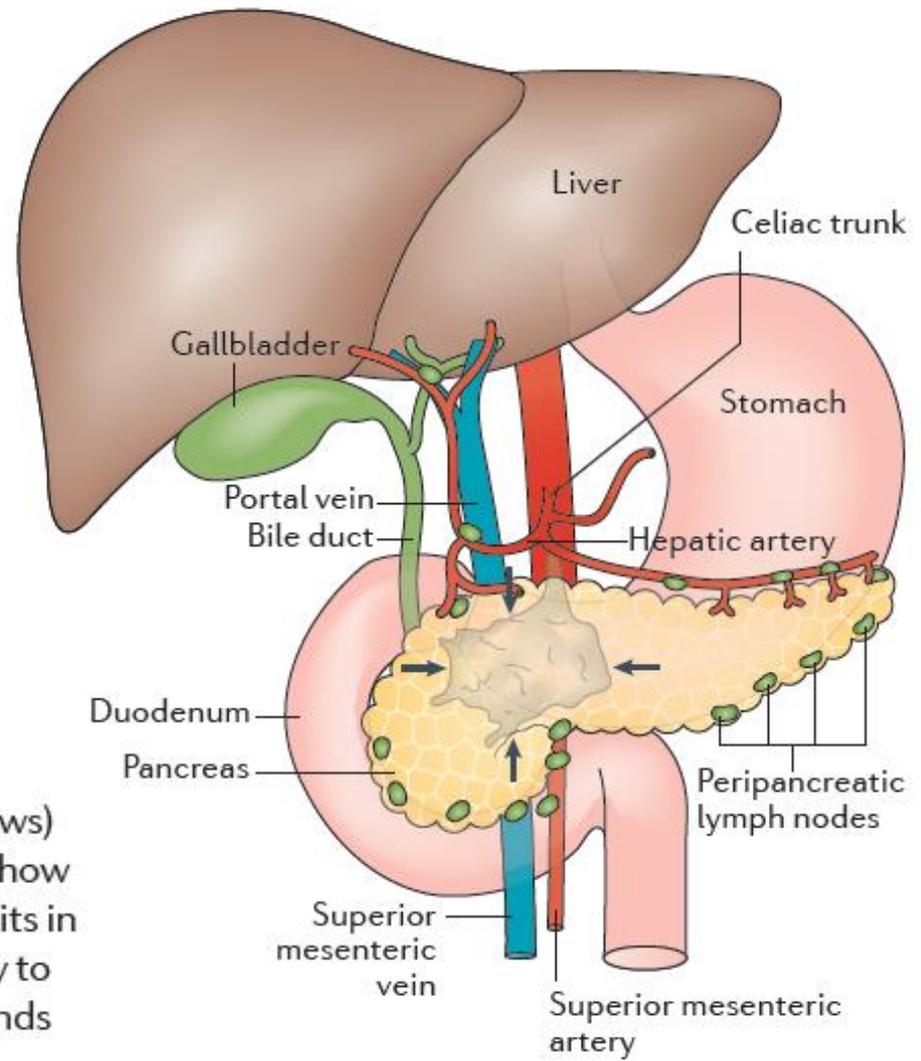


Figure 11 | **Resectability of pancreatic cancer.** The anatomical location of a pancreatic cancer (black arrows) in the organ in relation to vascular structures dictates how surgically resectable the tumour is. Here, the tumour sits in the pancreatic head and body and is in close proximity to the superior mesenteric vein and portal vein and extends towards the coeliac trunk. Image courtesy of M. Maak, University of Erlangen, Germany.

terapia

- Chirurgica: le neoplasie del pancreas sono spesso inoperabili
 - i criteri di reseccabilità 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
 - 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,
 - 3% di tutti i nuovi casi di tumore
 - rapporto di circa 2:1 tra maschi e femmine.
- Mortalità
 - Nel 2014 in Italia si sono verificati 9.915 decessi (ISTAT).
- Sopravvivenza
 - a 5 anni: 20%,
 - omogenea tra uomini e donne e tra aree.
 - a 10 anni: 10%.

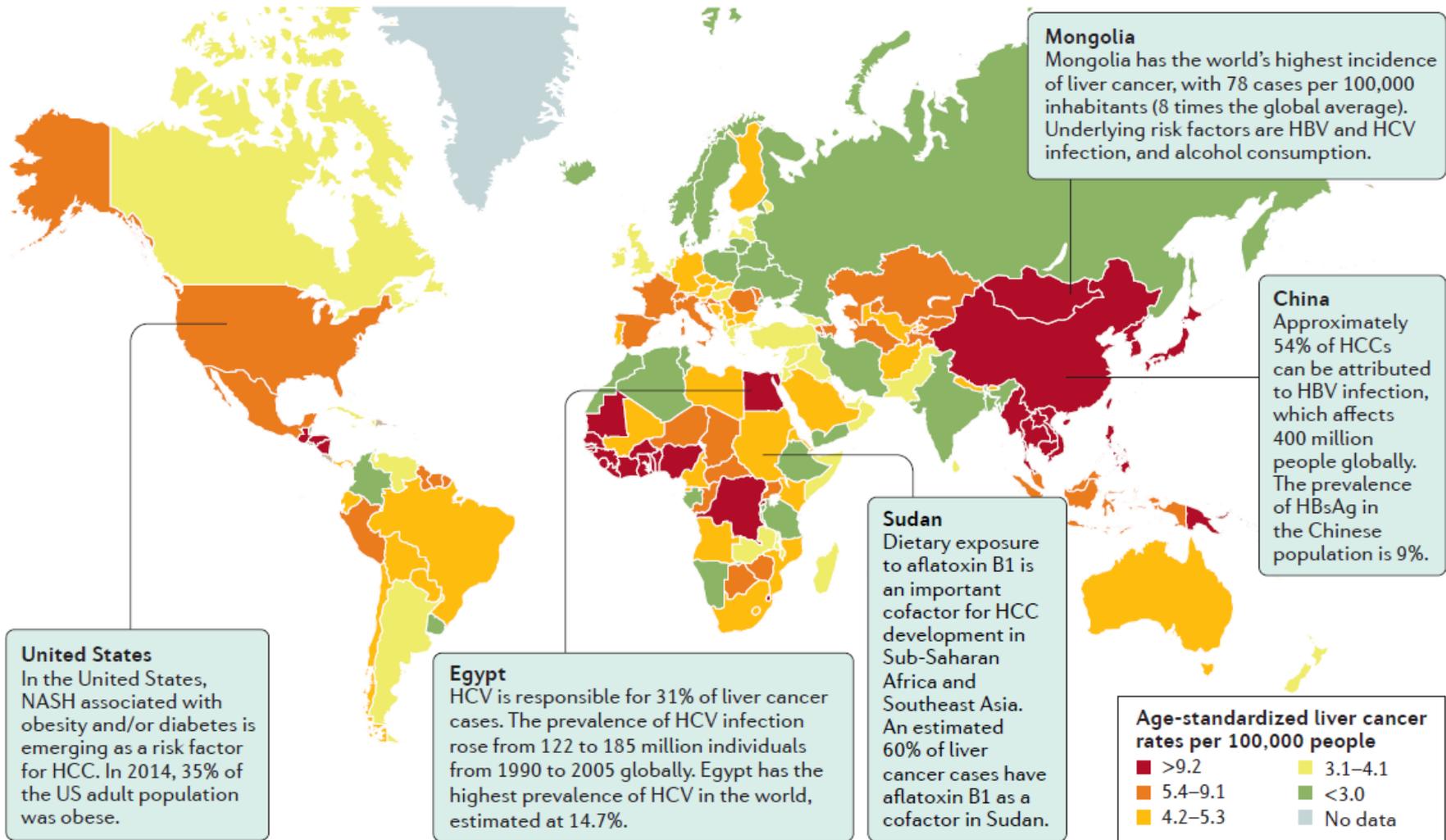


Figure 1 | **The global burden of HCC.** The incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) is shown. The main risk factors for HCC development are hepatitis C virus (HCV) infection (for example, Egypt), hepatitis B virus (HBV) infection (China), alcohol intake, non-alcoholic steatohepatitis (NASH; Unites States) and aflatoxin B1 ingestion (Sudan). Mongolia has the highest incidence of HCC globally. HBsAg, hepatitis B surface antigen. Data from Globocan 2012 (REFS 1,3–9). Adapted from REF. 10, Nature Publishing Group.

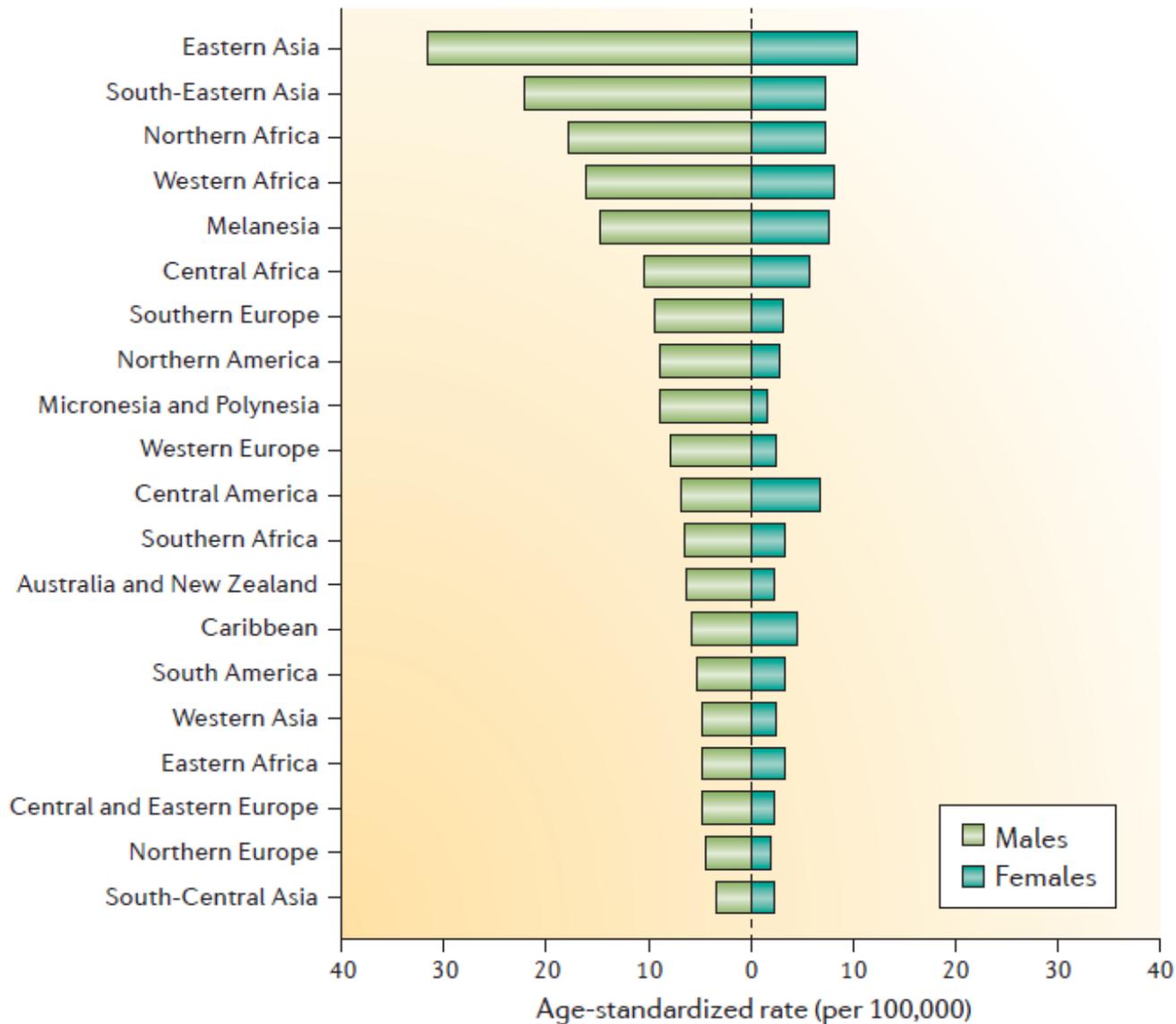


Figure 2 | **Liver cancer incidence according to region and sex.** The age-standardized incidence rate per 100,000 inhabitants is shown. Adapted with permission from REF. 1, Wiley.

Table 2 | Risk factors and recommended surveillance for HCC according to aetiology

Aetiology	Risk	Criteria to begin surveillance
Cirrhosis	<ul style="list-style-type: none"> • Approximately one-third of patients will develop HCC in their lifetime • The 5-year cumulative risk of HCC is 5–30% 	<ul style="list-style-type: none"> • EASL and AASLD: cirrhosis owing to any cause • APASL: only cirrhosis owing to viral origin
Hepatitis B virus (HBV) infection	<ul style="list-style-type: none"> • The risk of developing HCC in cirrhosis is 2% per year • The risk of developing HCC in chronic hepatitis is 0.2% per year • Factors that increase HCC risk include male sex, family history of HCC, cofactors (aflatoxin intake, alcohol abuse, tobacco use and HCV infection), high levels of HBV viral load and infection with HBV genotype C 	<ul style="list-style-type: none"> • EASL: HBV infection associated with cirrhosis, chronic active hepatitis or family history of HCC • AASLD: HBV infection associated with cirrhosis, or HBV carriers without cirrhosis if Asian and aged >40 years (men) or aged >50 years (women), a family history of HCC, black patient aged >20 years or a REACH-B score of >8 (REF. 101)
Hepatitis C virus (HCV) infection	<ul style="list-style-type: none"> • The risk of developing HCC in cirrhosis is 3–7% per year • The risk of developing HCC in chronic hepatitis is 0.3% per year • Factors that increase HCC risk include male sex, alcohol abuse, HBV co-infection, diabetes and obesity 	<ul style="list-style-type: none"> • EASL: HCV infection associated with cirrhosis or bridging liver fibrosis (METAVIR score of F3 (REF. 3)) • AASLD: HCV infection associated with cirrhosis
Alcoholic fatty liver disease (AFLD)	<ul style="list-style-type: none"> • The risk of developing HCC in alcohol-induced cirrhosis is 1% per year • Factors that increase HCC risk include infection with HCV or HBV 	<ul style="list-style-type: none"> • EASL and AASLD: AFLD associated with cirrhosis
Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)	<ul style="list-style-type: none"> • Ninety per cent of patients with obesity and 70% of patients with diabetes mellitus have NAFLD • Patients with obesity and diabetes have a 1.5–2-fold greater risk of HCC than the general population 	<ul style="list-style-type: none"> • EASL and AASLD: NAFLD or NASH associated with cirrhosis

AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases; APASL, Asian Pacific Association for the Study of the Liver; EASL, European Association for the Study of Liver Disease; HCC, hepatocellular carcinoma; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; NASH, Non-alcoholic steatohepatitis; REACH-B, risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B.

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 attribuibili all'abuso di bevande alcoliche.
- Ulteriori fattori di rischio sono rappresentati da:
 - aflatossine assunte con l'alimentazione,
 - (in particolare Asia orientale e Africa sub-sahariana)
 - 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

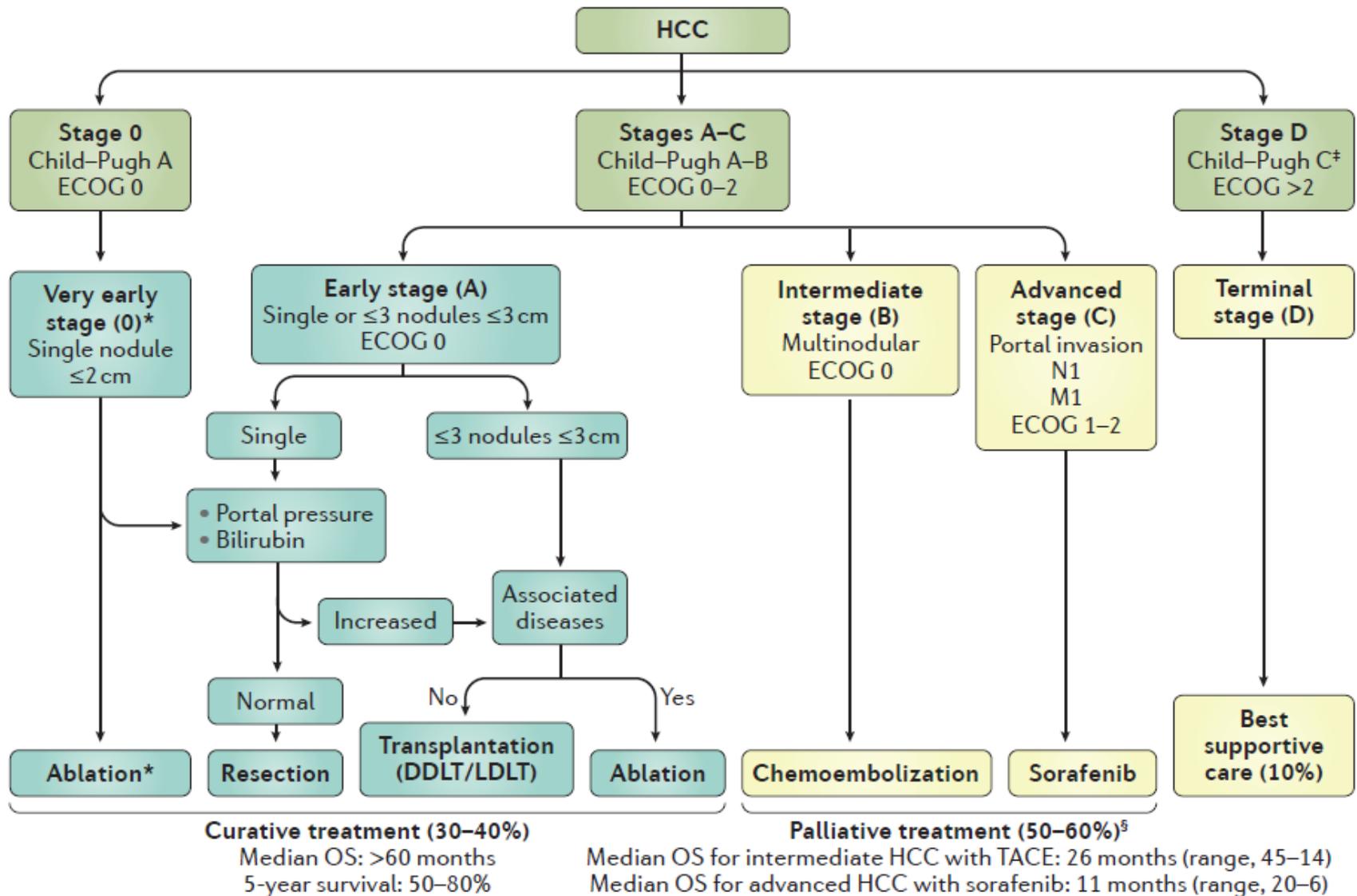
- Ecografia e TC addome che individuano l'area sospetta
- Biopsia o agoaspirato
- Altre indagini
 - RMN,
 - arteriografia,
 - se coinvolgimento vie biliari la colangiografia retrograda
- Alfa fetoproteina (se > 400 ng/ml diagnostica)

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

BCLC staging system and therapeutic strategy.



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: 15,8% (diagnosi in stadio avanzato).
 - a 10 anni: 12% (11% tra gli uomini e 15% tra le donne).

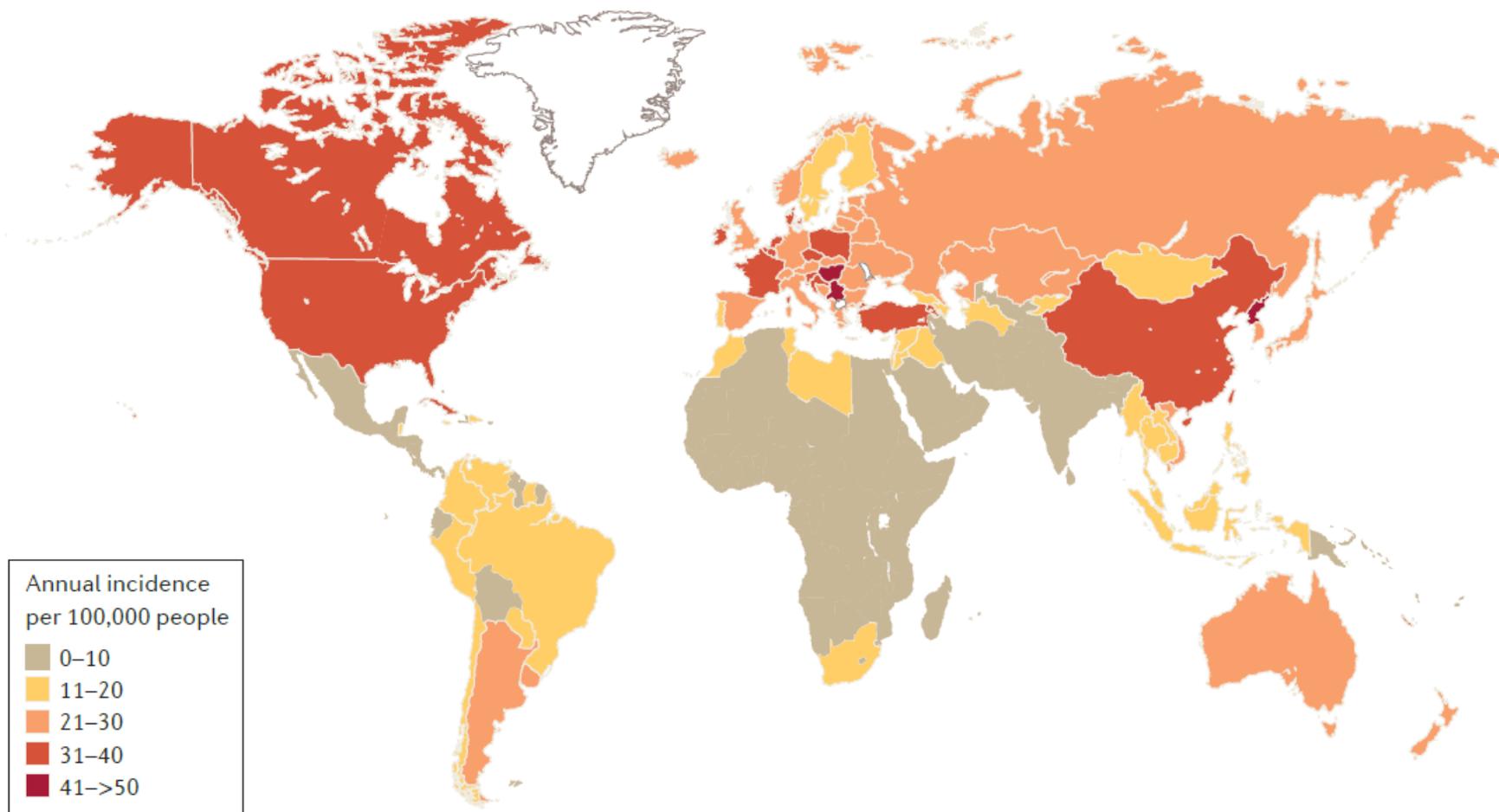


Figure 2 | **Annual incidence of lung cancer per 100,000 people in 2012.** Figure from REF. 168, Nature Publishing Group. Data from GLOBOCAN 2012 (<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>).

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

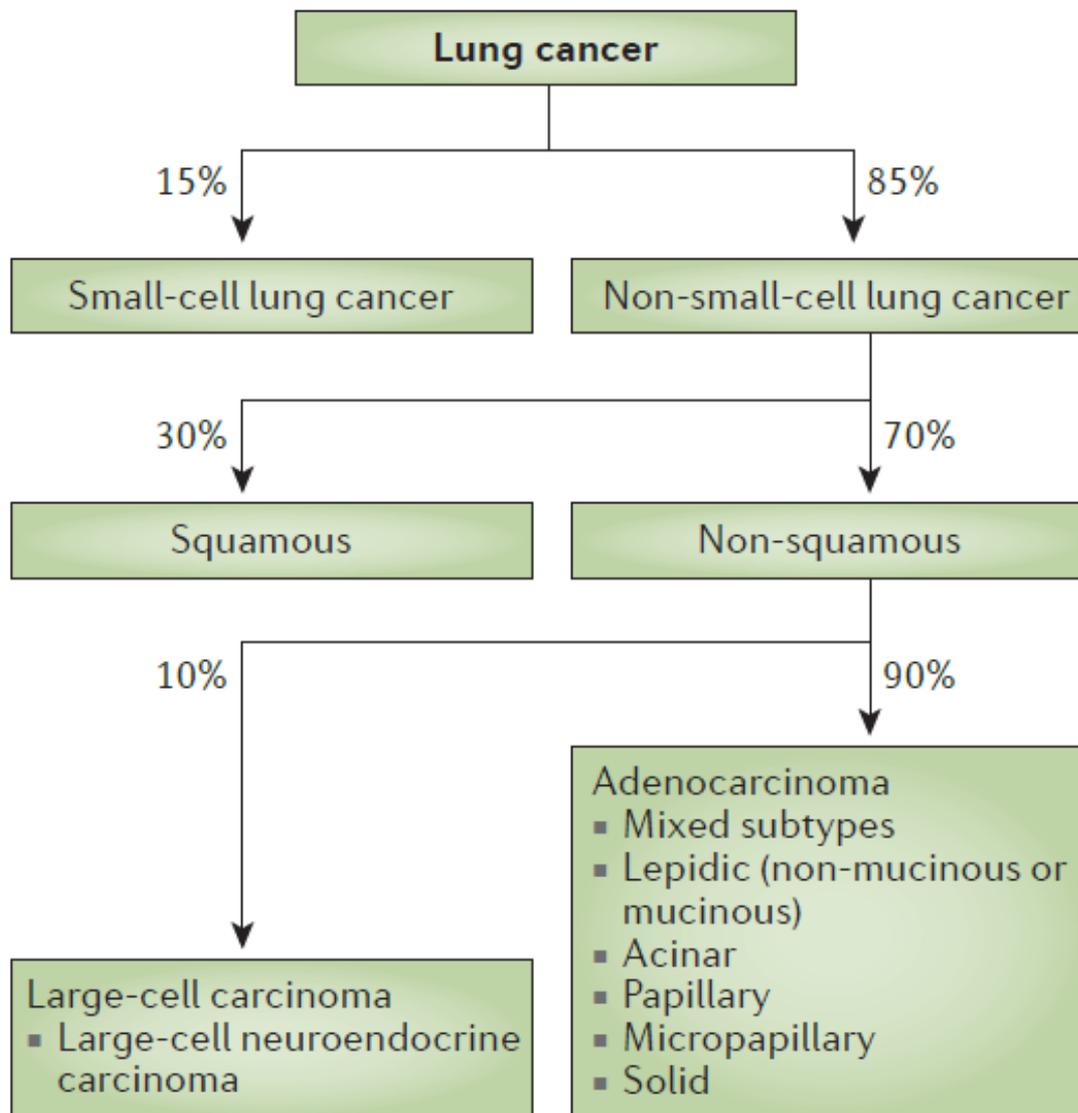


Figure 1 | **Lung cancer classification.** Terminology and criteria for adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and large-cell carcinoma in small biopsies and cytology⁵.

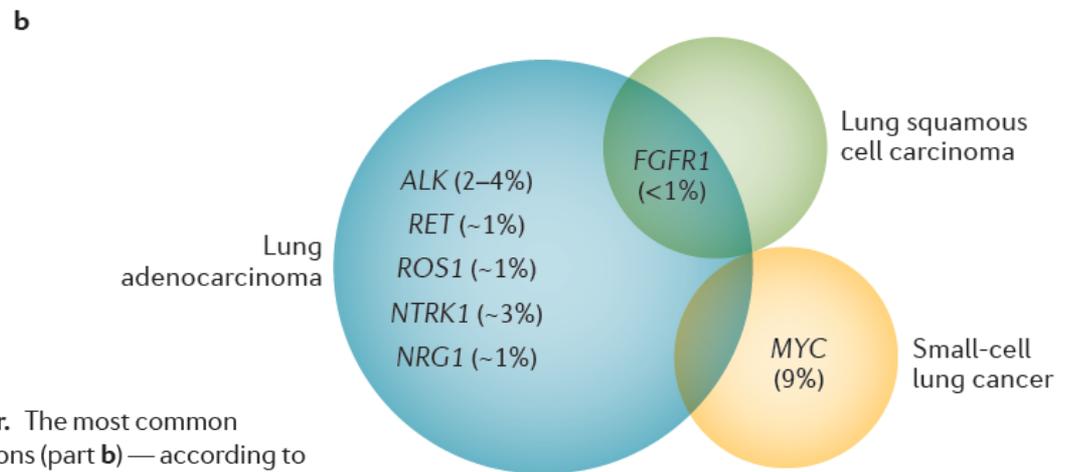
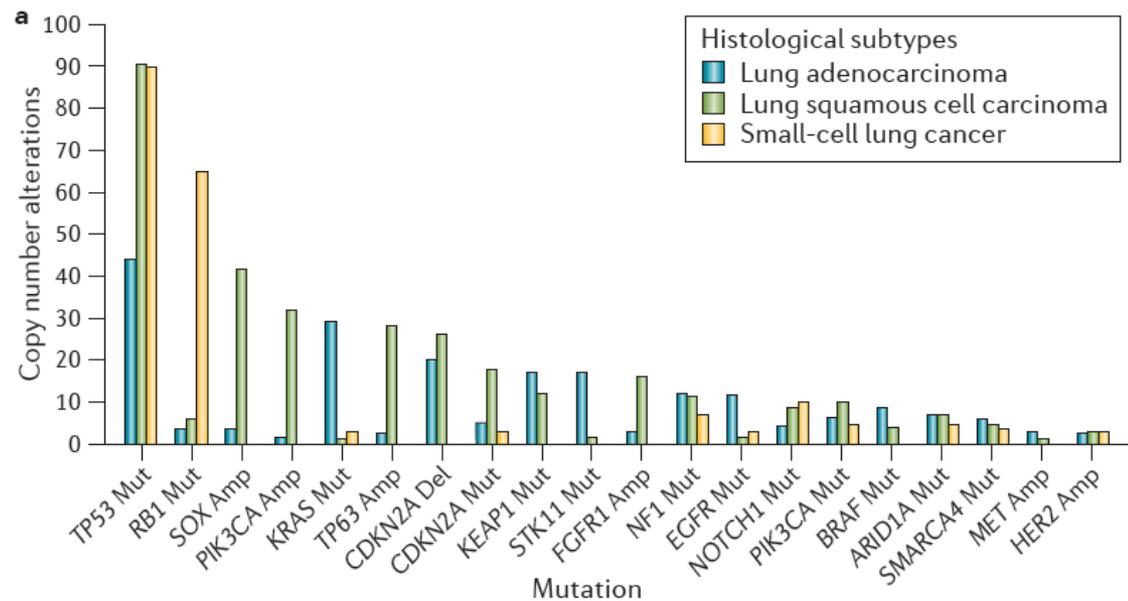


Figure 3 | Genetic adaptation in non-small-cell lung cancer. The most common mutations — copy number alterations (part **a**) and translocations (part **b**) — according to histological subtypes^{21,22}. *ALK*, anaplastic lymphoma kinase; Amp, amplification; *ARID1A*, AT-rich interactive domain 1A; *CDKN2A*, cyclin-dependent kinase inhibitor 2A; Del, deletion; *EGFR*, epidermal growth factor receptor; *FGFR1*, fibroblast growth factor receptor 1; *KEAP1*, kelch-like ECH-associated protein 1; Mut, mutation; *NF1*, neurofibromin 1; *NRG1*, neuregulin 1; *NTRK1*, neurotrophic tyrosine kinase, receptor, type 1; *PIK3CA*, phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha; *SMARCA4*, SWI/SNF related, matrix associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily A, member 4; *STK11*, serine/threonine kinase 11.

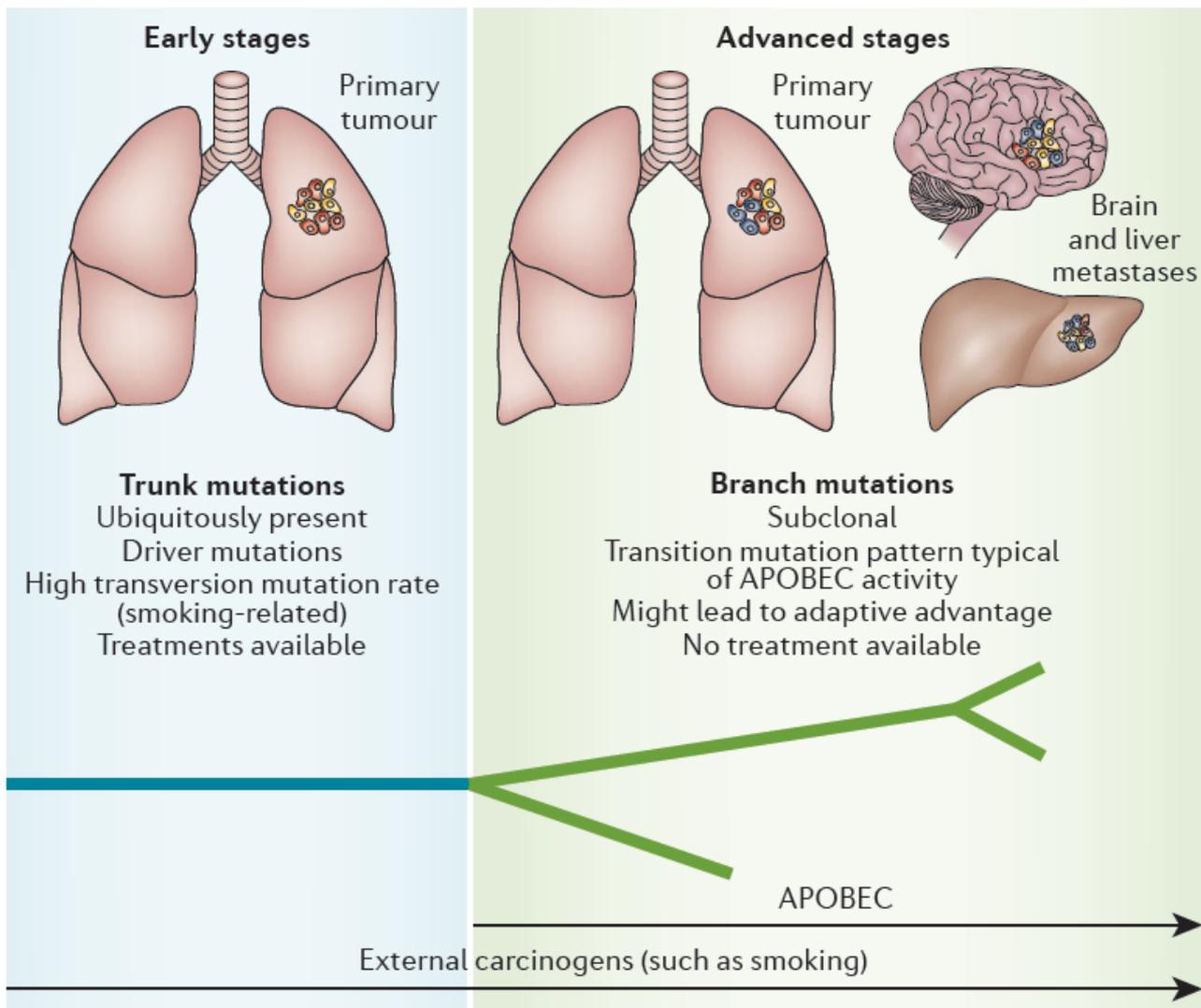


Figure 5 | **Illustration of intratumour heterogeneity in non-small-cell lung cancer development.** Trunk mutations occur early in tumour development, are ubiquitous across stages and include most oncogenic drivers of lung cancer. Branch mutations occur late and are responsible for most of the heterogeneity observed. APOBEC, apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like.

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

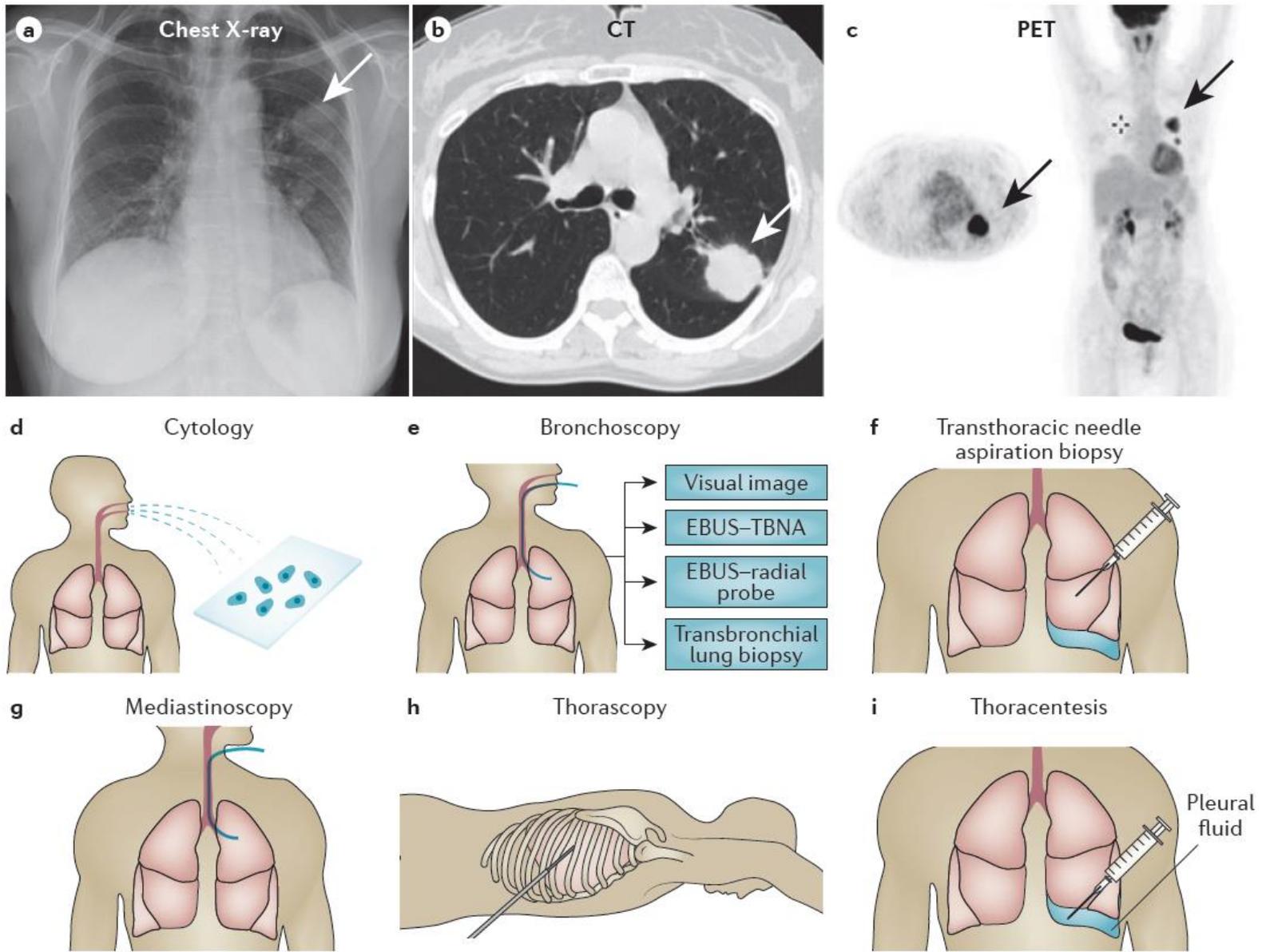


Figure 6 | **Diagnosis of lung cancer.** Chest X-ray (part a), CT scan (part b) and positron emission tomography (PET) scan (part c) showing the lung tumour (arrows). Schematic representations of different techniques (parts d–i) that are used to obtain a tumour specimen. EBUS, endobronchial ultrasonography; TBNA, transbronchial needle aspiration.

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 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

- Vari e non tutti ben accertati
 - il consumo elevato di carne e latticini,
 - Dieta ricca di calcio
 - con elevata concentrazione di IGF-I ematico
 - alti livelli di androgeni nel sangue.
- 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	Ossolo/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%.

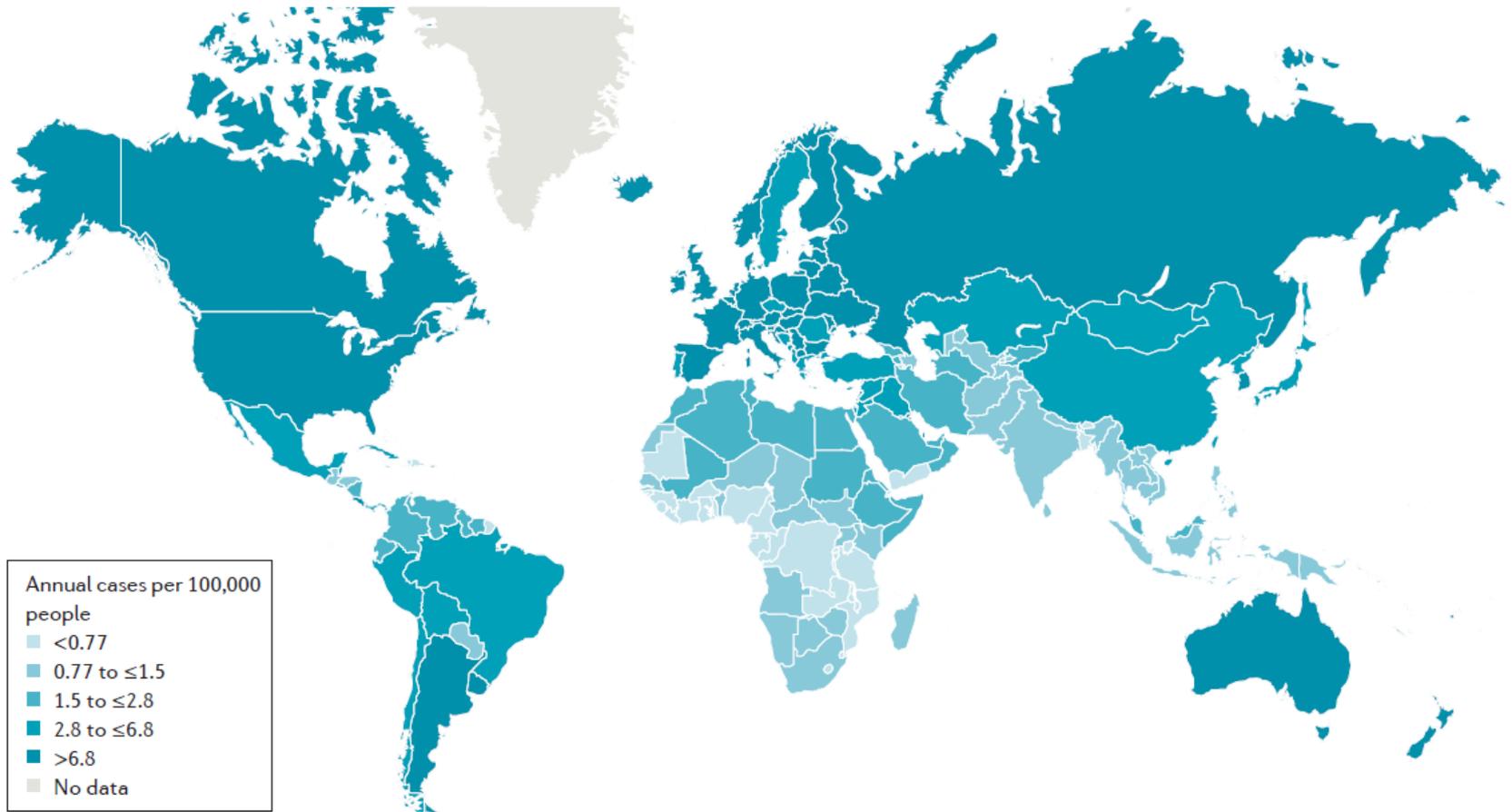


Figure 2 | **Global kidney cancer incidence.** Estimated age-standardized rates of incidence for both sexes (per 100,000 people) in 2012. Rates are generally higher in developed countries, with the highest incidence in the Czech Republic (reasons why are unknown). Reproduced with permission from Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D., Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 30/01/2017.

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.

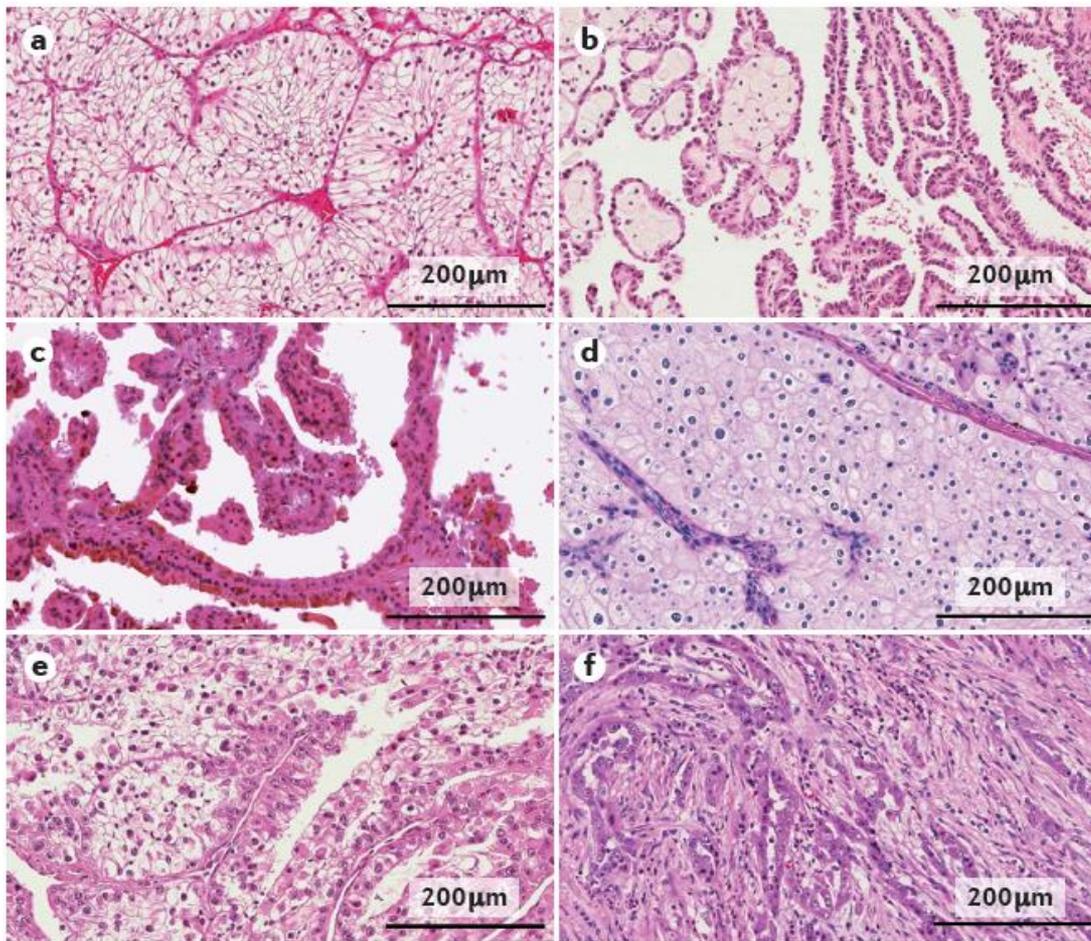


Figure 1 | Distinct subtypes of renal cell carcinoma. Approximately 75% of renal cell carcinomas (RCCs) are clear cell RCC (part **a**). Papillary RCCs make up ~15% of all kidney cancers and are divided into two types based on staining features: type 1 (basophilic; part **b**) and type 2 (eosinophilic; part **c**). Chromophobe RCCs make up ~5% of kidney tumours (part **d**). Other minor subtypes include MiT family translocation RCCs (part **e**) and collecting duct RCCs (part **f**). Additional minor subtypes include medullary RCC, clear cell papillary RCC, acquired cystic disease-associated RCC, tubulocystic RCC, mucinous tubular and spindle RCC, succinate dehydrogenase-deficient RCC, hereditary leiomyomatosis, RCC-associated RCC and oncocytoma. Tumours not fitting into any of these categories are designated as unclassified RCC.

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

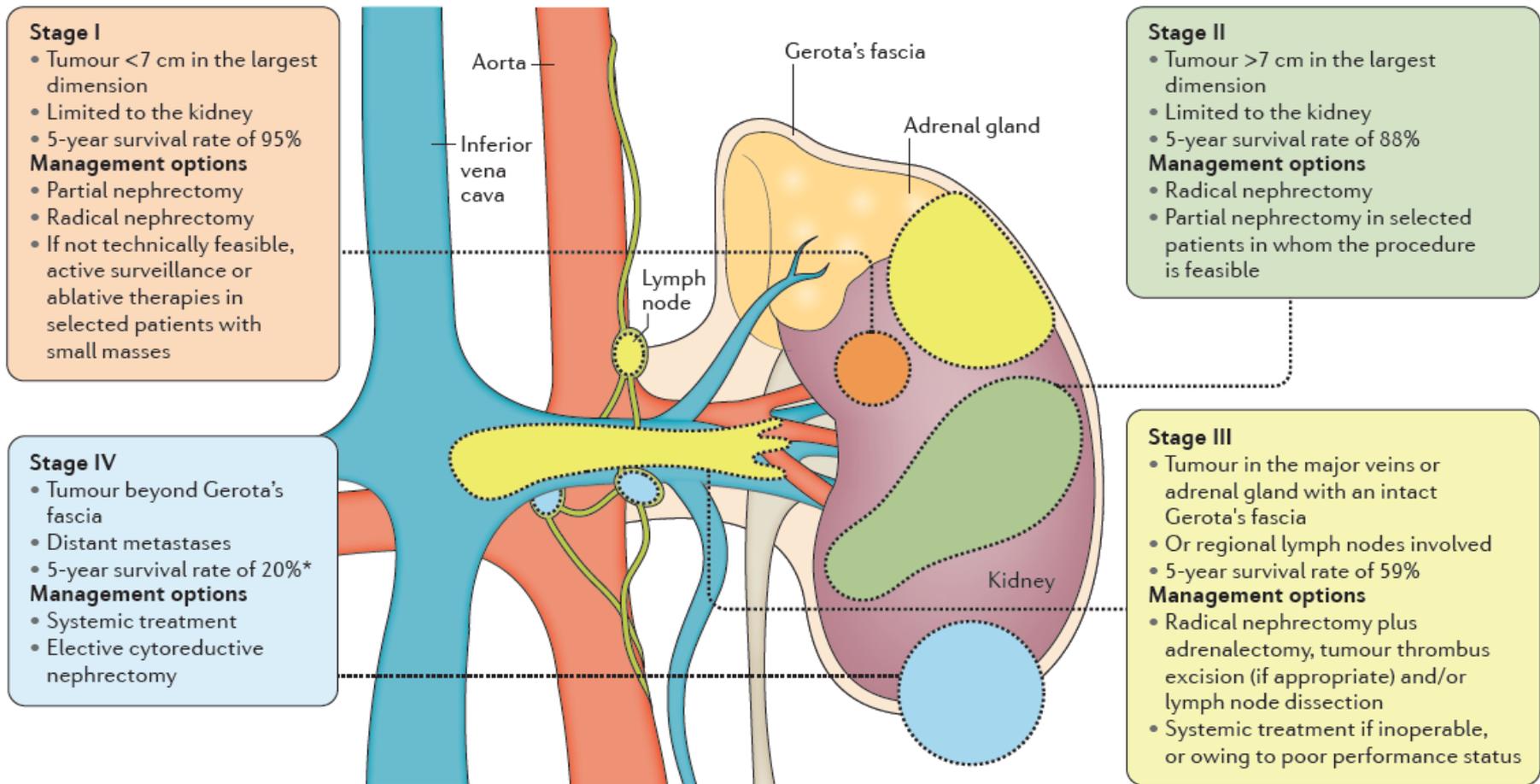


Figure 5 | Stages of kidney cancer and recommended treatments. Staging renal cell carcinoma (RCC) is based on size, position and lymph node involvement¹⁵. For example, a stage I or stage II tumour is enclosed wholly in the kidney. Stage III tumours can extend into major veins or adrenal glands within Gerota's fascia (the layer of connective tissue encapsulating the kidneys and adrenal glands) or can involve one regional lymph node. Stage IV tumours can invade beyond Gerota's fascia and/or have distant metastases. *Until the introduction of newer targeted therapies beginning in 2005, the 5-year survival of stage IV RCC was <10%.

Treatment is largely guided by stage^{15,24}. For example, those with stage I RCC who are fit for surgery are recommended partial nephrectomy. However, radical nephrectomy is also an option; for elderly patients or those who cannot undergo surgery owing to comorbidities, active surveillance or ablative therapies are recommended. In patients with stage III RCC, radical nephrectomy is recommended with lymph node dissection in those with clinically enlarged lymph nodes, but systemic therapies might be the only available option for those with extensive disease and poor performance status.

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

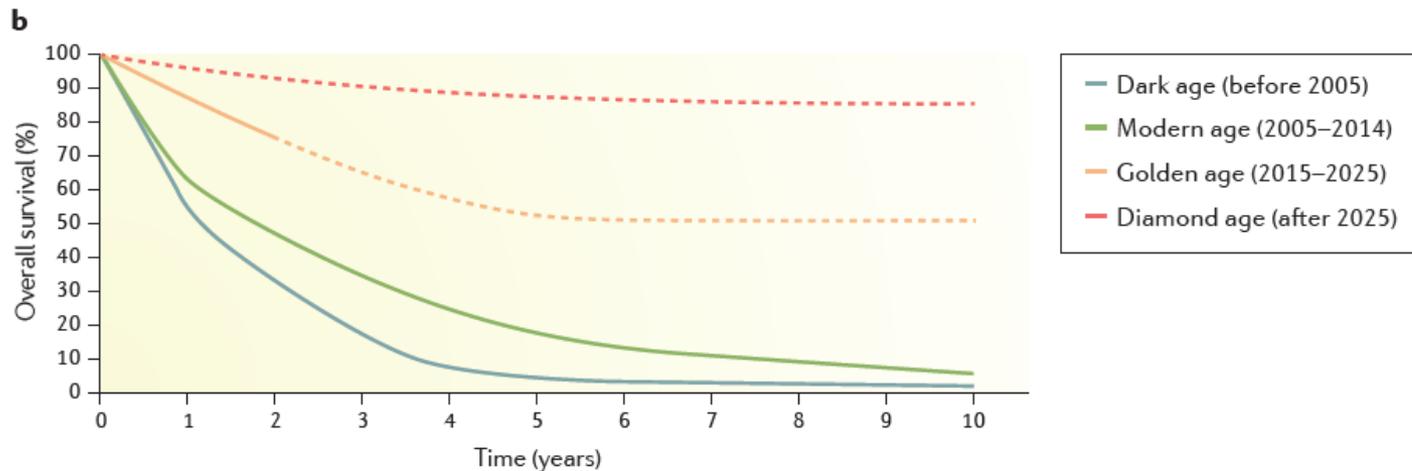
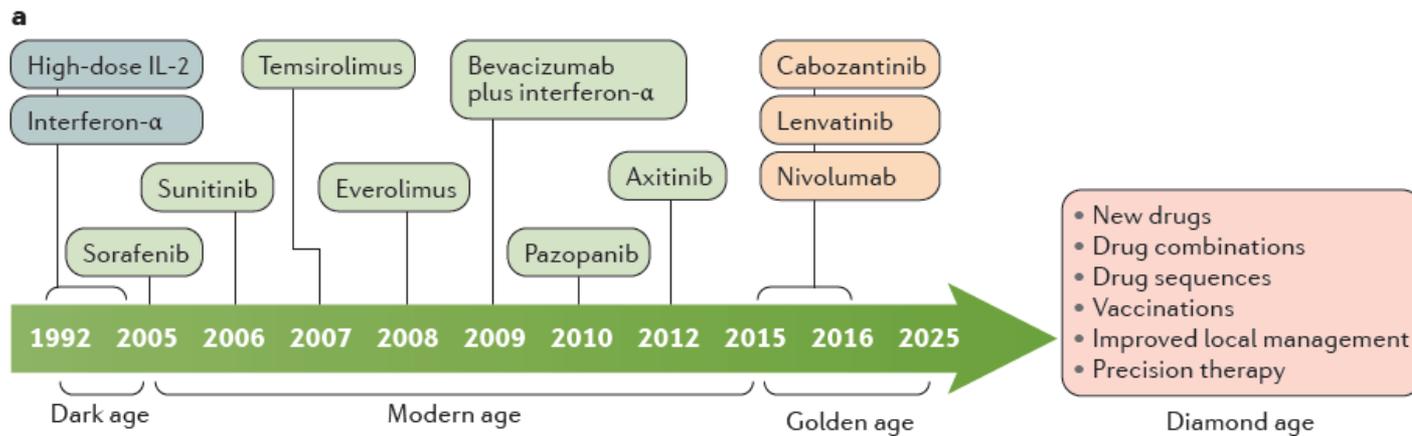


Figure 7 | **Therapeutic evolution and survival outcome of metastatic clear cell renal cell carcinoma through the four different eras.** **a** | Before 2005, two drugs were available to treat renal cell carcinoma (RCC; with a median survival of ~15 months). This so-called dark age of treatments was followed by the modern age (2005–2014), which saw seven additional regimens gain approval (increasing the median survival to ~30 months). Currently, the golden age has already witnessed the introduction of three drugs, with more anticipated over the next decade. **b** | These advances promise to be translated to a significant number of patients (~50%), achieving durable remissions under active surveillance by 2025 with a median survival of ~5 years. The ultimate goal of the future diamond age of drug approvals is >80% of patients with metastatic clear cell RCC achieving long-term survival. Dashed lines represent predicted survival.

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%.

Table 1 | **Bladder cancer epidemiological data**

Region		n (×100,000)		Age-standardized rate (per 100,000 population)		Cumulative risk (%)	
		Incidence	Mortality	Incidence	Mortality	Incidence	Mortality
World	Men	3,303	1,230	9	3.2	1	0.3
	Women	994	420	2.2	0.9	0.2	0.1
More-developed regions	Men	1,960	589	16.9	3.7	2.0	0.4
	Women	577	210	3.7	1.1	0.4	0.1
Less-developed regions	Men	1,343	641	5.3	2.6	0.6	0.2
	Women	416	210	1.5	0.7	0.2	0.1

More-developed regions are all regions of Europe plus northern America, Australia, New Zealand and Japan. Less-developed regions are all regions of Africa, Asia (excluding Japan), Latin America and the Caribbean, Melanesia, Micronesia and Polynesia. Data from www.globocan.iarc.fr.

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

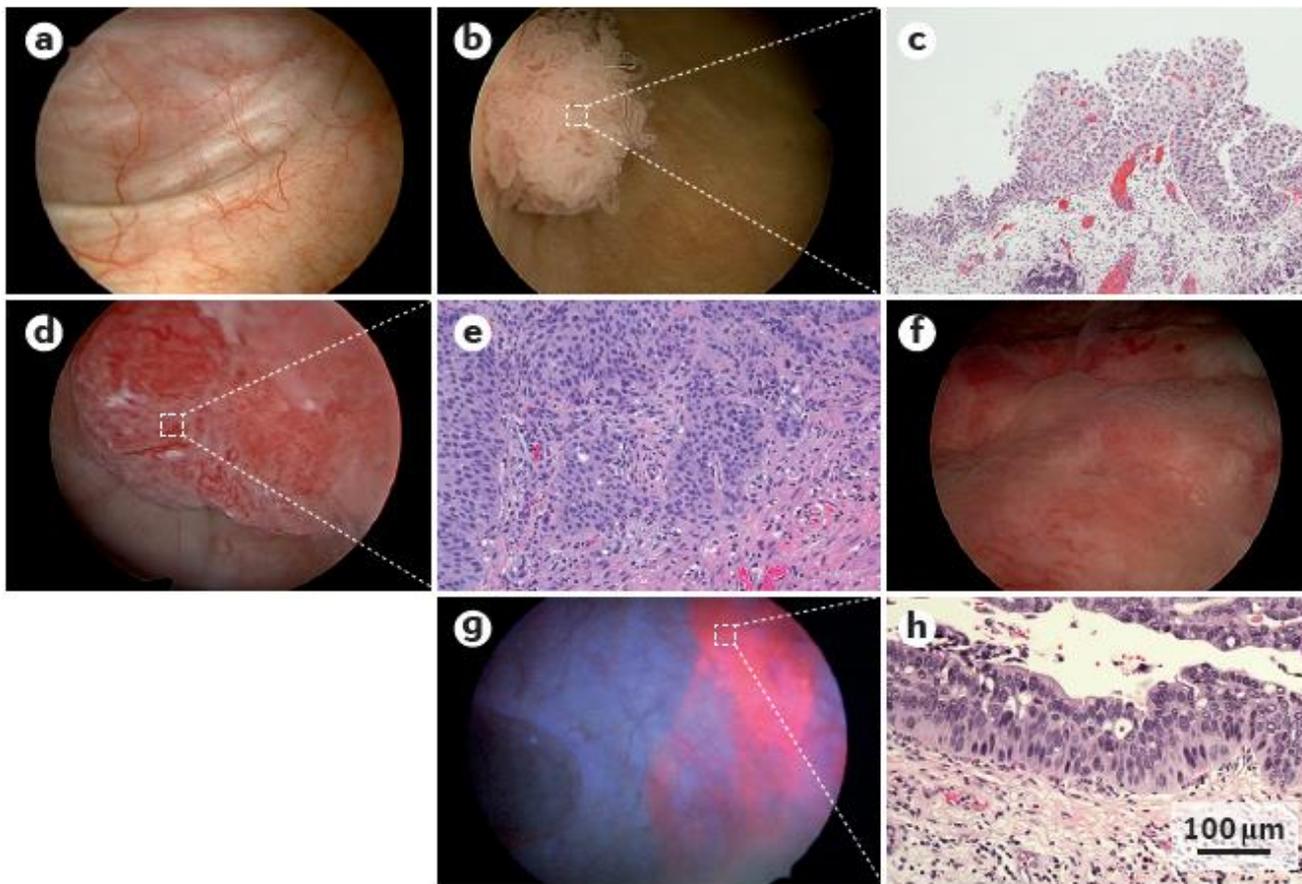


Figure 4 | **Diagnosing bladder cancer.** Normal bladder appearance by cystoscopy (part **a**). Papillary bladder cancer by cystoscopy (part **b**) with confirming histology slide (haematoxylin and eosin (H&E) staining) of low-grade (pTa) non-muscle-invasive bladder cancer (part **c**). Magnification $\times 100$. Muscle-invasive bladder cancer by cystoscopy (part **d**) with confirming histology slide (H&E staining) of high-grade (pT2) cancer (part **e**). Magnification $\times 200$. Cystoscopy image of the characteristic appearances of carcinoma *in situ* (CIS) as 'velvety' red patches at the base of the bladder (part **f**). Blue-light cystoscopy image of CIS visible at the anterosuperior portion of the bladder (part **g**) with confirming histology slide (H&E staining; part **h**).

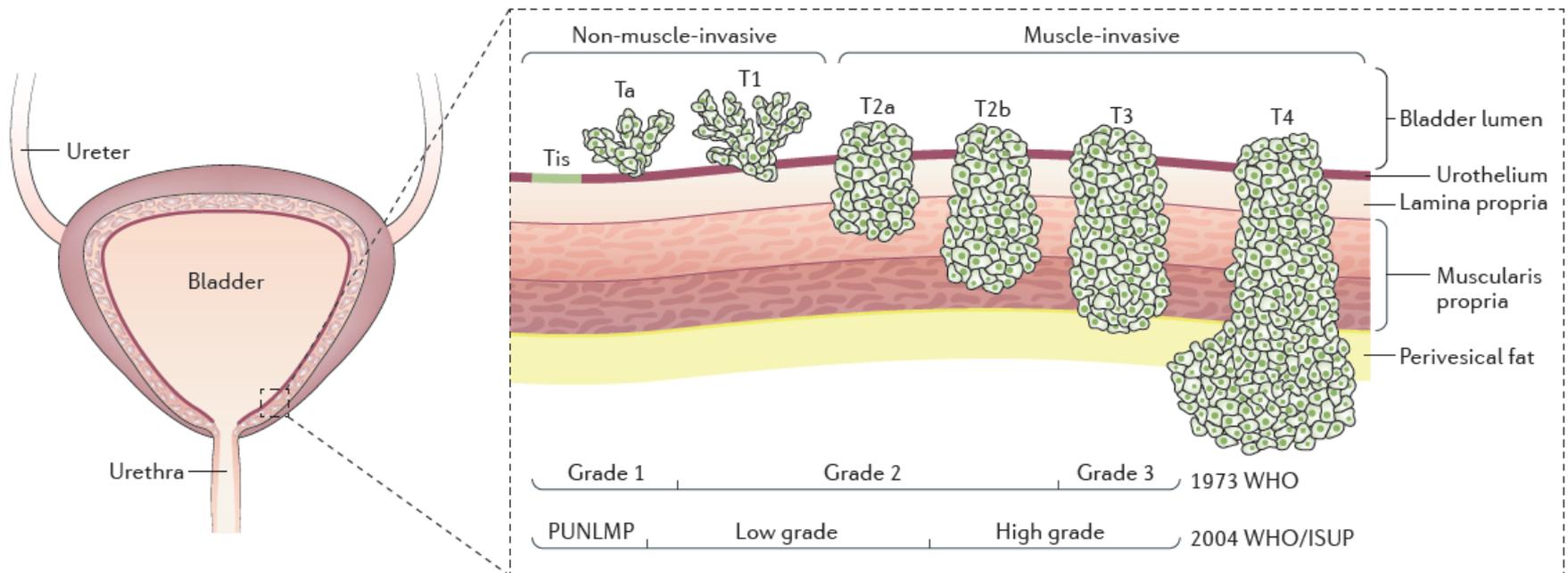


Figure 1 | Types and stages of bladder cancer. Staging of bladder cancer according to the Tumour, Node, Metastasis (TNM) system is shown. Bladder cancer generally originates from the epithelium (urothelium) of the bladder and is referred to as urothelial carcinoma. Papillary tumours that are confined to mucosa or have invaded the lamina propria (submucosa) are classified as Ta and T1, respectively. Carcinoma *in situ* (CIS; Tis in the TNM system) is a flat, poorly differentiated tumour confined to mucosa. Stage 2 tumours have invaded the muscle layer either superficially (T2a) or deeply (T2b). T3 tumours have invaded beyond the muscularis propria into perivesical fat (T3a invasion is microscopic, T3b is macroscopic). T4a tumours have invaded the prostate, uterus, vagina and/or bowel, whereas T4b tumours have invaded the pelvic or abdominal walls. The prefix 'c' can be applied to specify the grade is based

on clinical data; 'p' can be applied to the stage if confirmed by pathological assessment. In 2004, the WHO and International Society of Urological Pathology (ISUP) published a new histological classification of bladder cancer that provides a different patient stratification between individual categories compared with the older 1973 WHO classification¹³⁴. The most important grade differentiation is between low-grade and high-grade tumours (that is, the greater propensity for invasion). Notably, although CIS is confined to the mucosa (that is, non-invasive), it has a pronounced propensity to progress to invasive stages and is characterized by an aggressive tumour biology¹³⁵. PUNLMP, papillary urothelial malignancy of low malignant potential. Inset adapted with permission from REF. 65, Macmillan Publishers Limited.

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%.

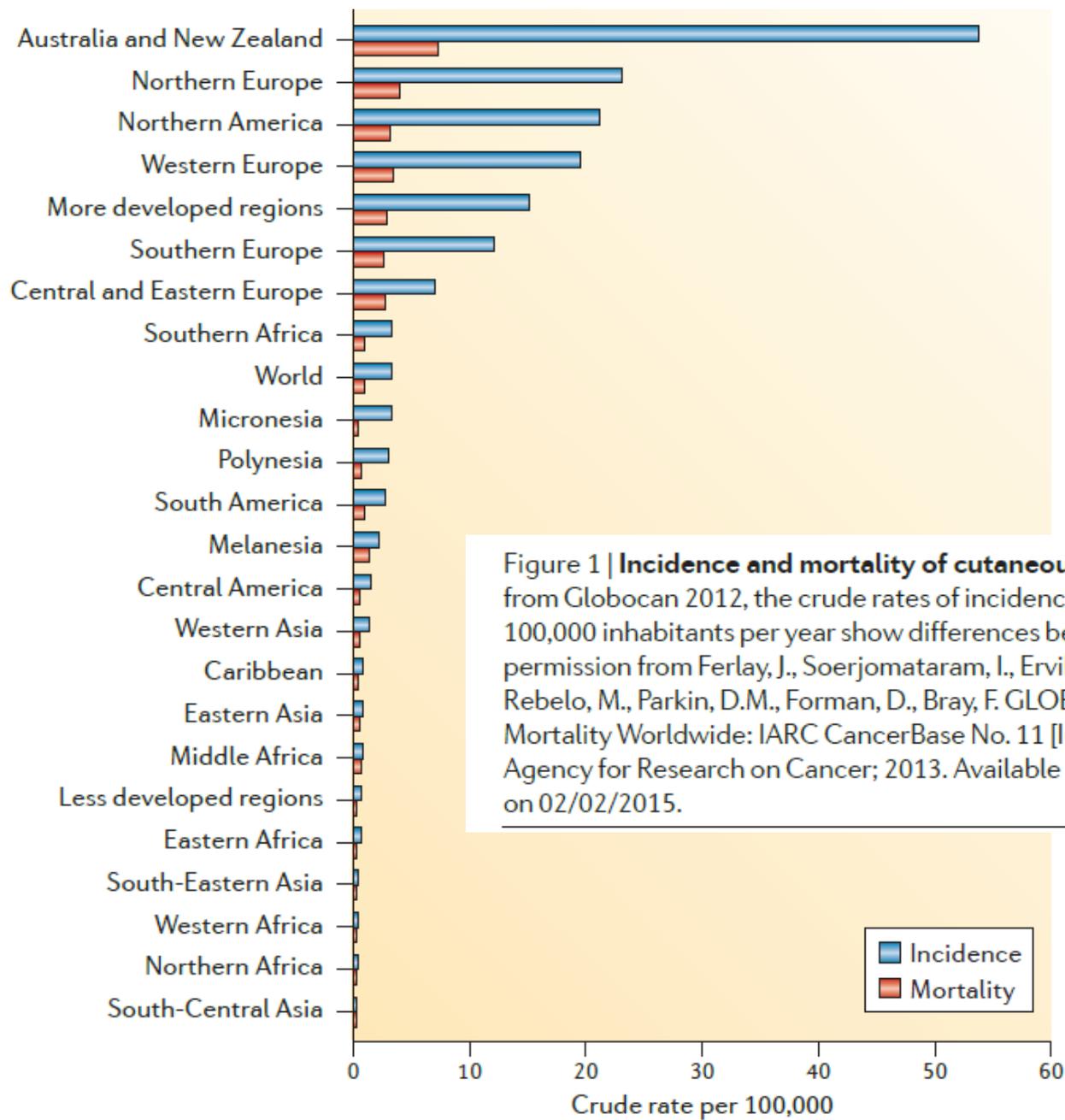


Figure 1 | **Incidence and mortality of cutaneous melanoma.** According to data from Globocan 2012, the crude rates of incidence and mortality from melanoma per 100,000 inhabitants per year show differences between countries. Reproduced with permission from Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D., Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 02/02/2015.

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)