

Corso di Laurea in Tecniche di Radiologia
Medica per Immagini e Radioterapia

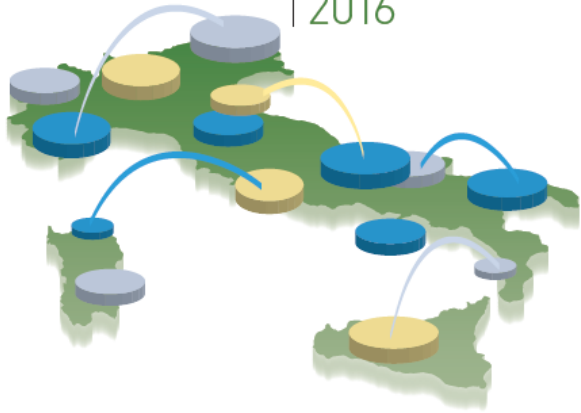
Oncologia

Generalità sui tumori

Prof Antonio Frassoldati

Quanti sono i pazienti con tumore in Italia?

I NUMERI
DEL CANCRO
IN ITALIA
2016



Aiom
Associazione Italiana di Oncologia Medica



- Nel 2018, in Italia, saranno diagnosticati circa 373.000 nuovi casi di tumore maligno
- Nel 2015, sono stati registrati circa 178.000 decessi

Incidenza e mortalità

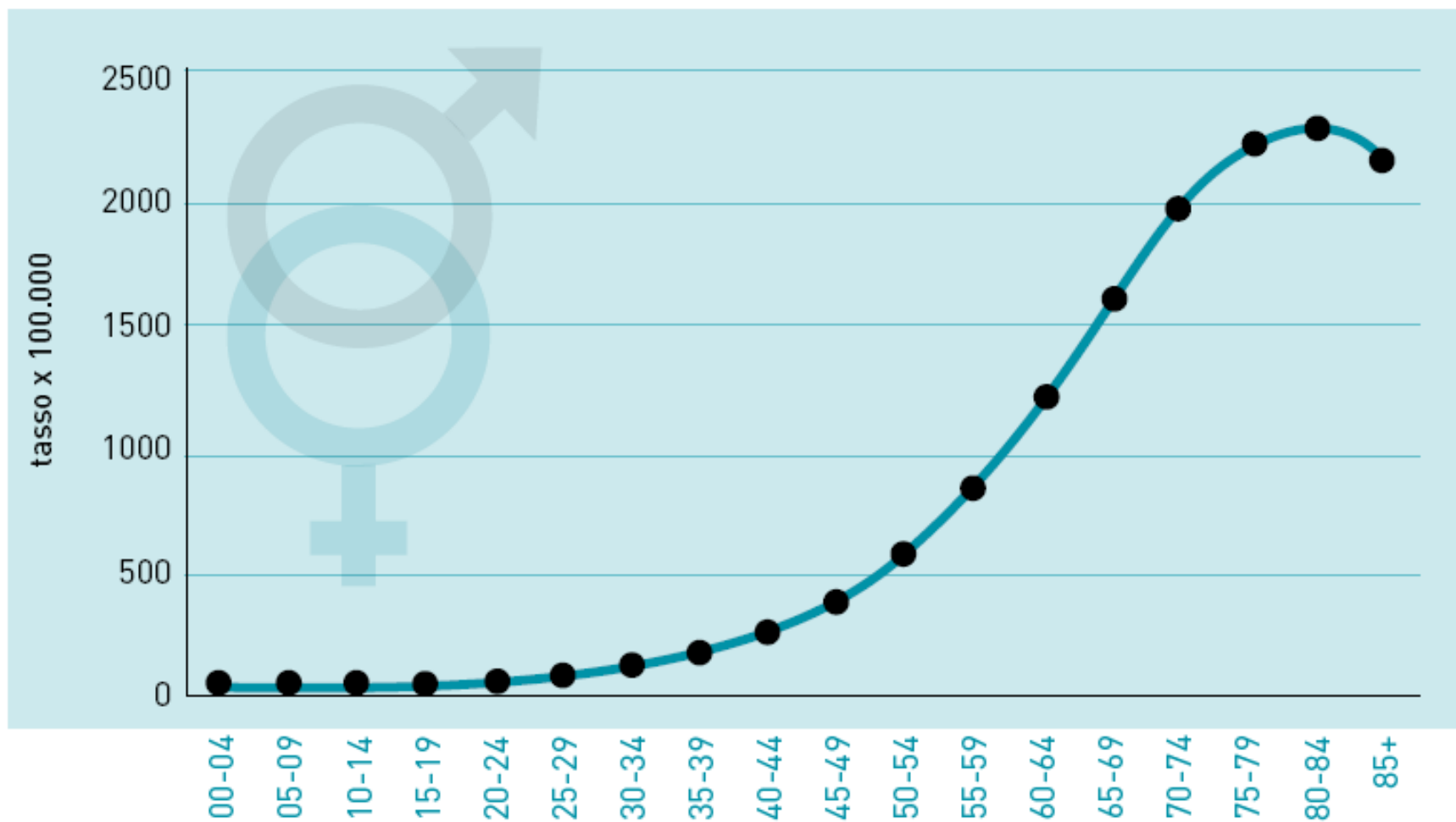
Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Prostata (18%)	Mammella (29%)	Mammella (14%)
2°	Colon-retto (15%)	Colon-retto (13%)	Colon-retto (14%)
3°	Polmone (14%)	Polmone (8%)	Polmone (11%)
4°	Vescica* (11%)	Tiroide (6%)	Prostata (9%)
5°	Fegato (5%)	Utero corpo (5%)	Vescica* (7%)

I più frequenti

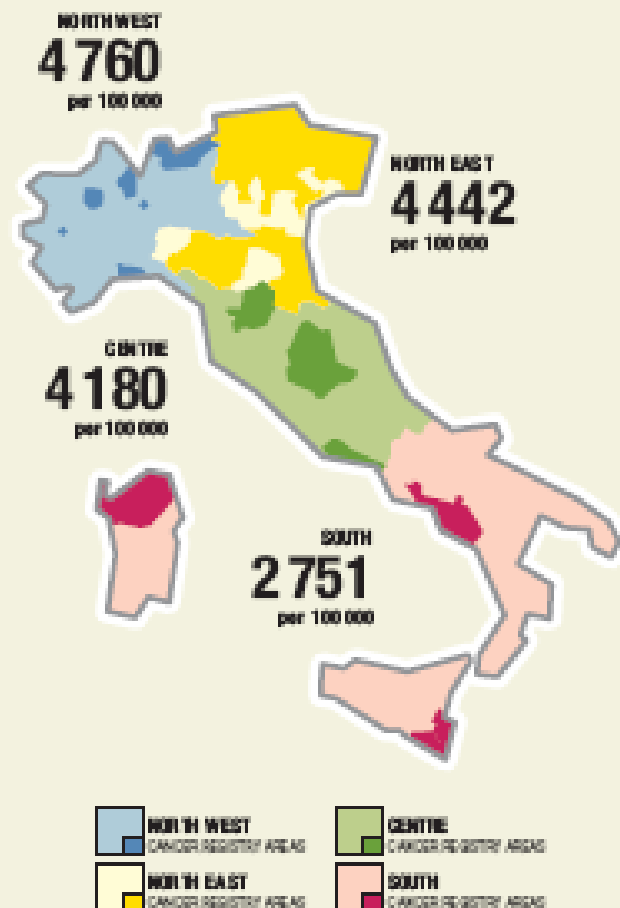
I più letali

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

La probabilità di sviluppare un tumore cresce con l'età



Quante sono le persone che vivono con una diagnosi di tumore



POPOLAZIONE RESIDENTE IN ITALIA, 1 GENNAIO 2008

58751711

PERSONE CON TUMORE

2243953

Cosa è un tumore

- Una crescita incontrollata di cellule che:
 - Invadono e distruggono la struttura dell'organo in cui si sviluppano
 - Si diffondono nell'organismo formando metastasi in altri organi
 - Determinano alterazioni delle funzioni d'organo e generali della persona
 - Possono provocare la morte dell'individuo

Quali sono i fattori di rischio

1. Fattori di rischio generali
2. Fattori di rischio specifici

Fattori di rischio generali

1. Età (il rischio aumenta con l'età)
2. Familiarità (genetici)
3. Razza
3. Sesso (ormoni prodotti dall'organismo)
4. Geografia
5. Dieta
6. Ambiente

E' possibile prevenire i tumori?

- Prevenzione primaria
 - eliminare o ridurre l'esposizione agli agenti cancerogeni
- Prevenzione secondaria
 - diagnosi precoce delle lesioni tumorali
- Prevenzione terziaria (*chemioprevenzione*)
 - interruzione del processo di cancerogenesi mediante farmaci o altre sostanze

Quale modalità è più efficace nel ridurre la mortalità da cancro?

Come si classificano i tumori

- In base al **comportamento clinico**
 - Tumori **benigni**
 - Tumori **a malignità incerta**
 - Tumori **maligni**

Tumori benigni

- Le cellule sono caratterizzate da autonomia moltiplicativa ma hanno caratteristiche morfologiche e funzionali simile a quelle normali
- Hanno una crescita più lenta e localizzata nel sito di insorgenza
- Sintomatologia:
 - Compressione degli organi adiacenti
 - Eccesso di funzione (produzione di ormoni da parte di ghiandole endocrine per esempio)

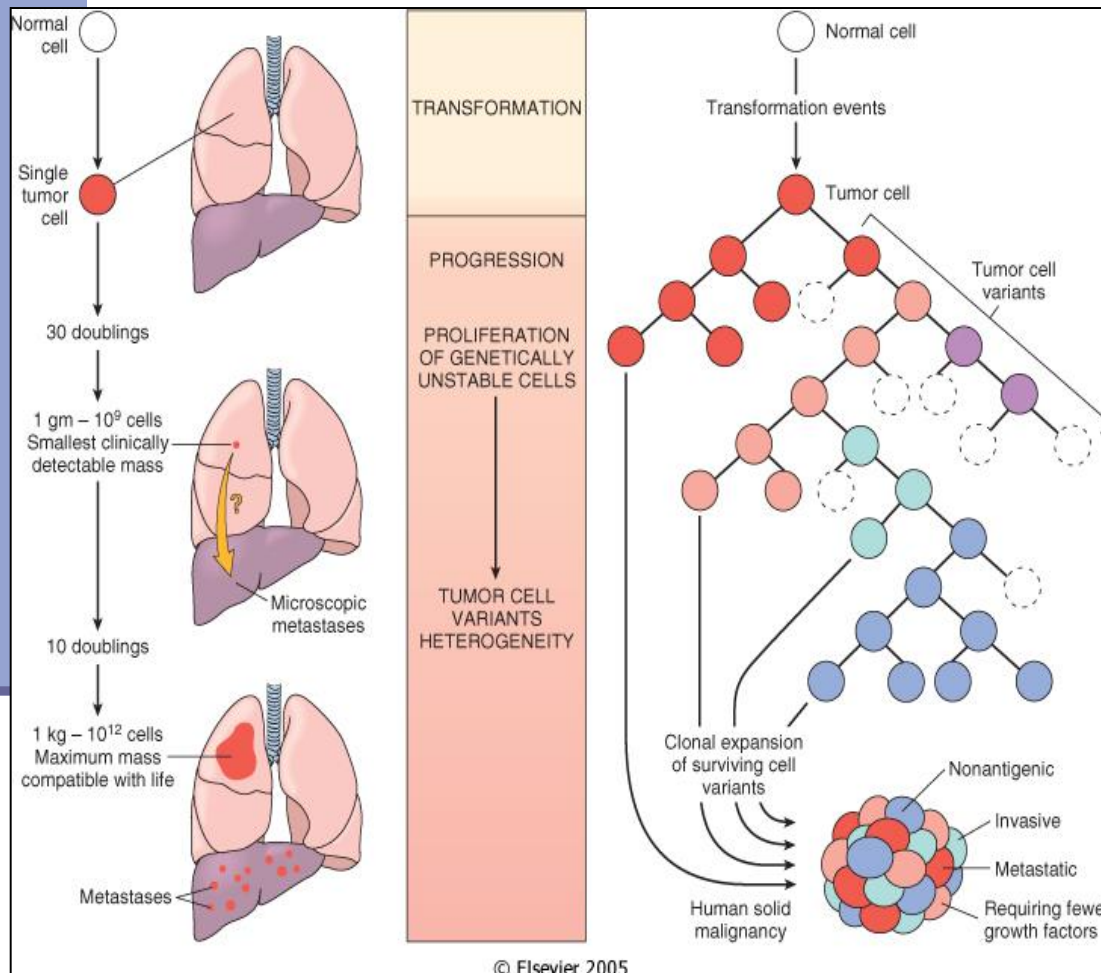
Tumori maligni

- Le cellule sono atipiche dal punto di vista morfologico e funzionale
- Accrescimento rapido
- Invadono l'organo in cui nascono
- Sono in grado di formare tumori secondari a distanza (metastasi)
- Tendono a riformarsi dopo l'asportazione recidiva
- Spesso causano cachessia neoplastica

Come si classificano i tumori

- In base alla **origine istologica**
 - Tumori **a origine epiteliale** (carcinomi)
 - Tumori **a origine connettivale** (sarcomi)
 - Tumori **a origine neuroendocrina**

Come si formano i tumori

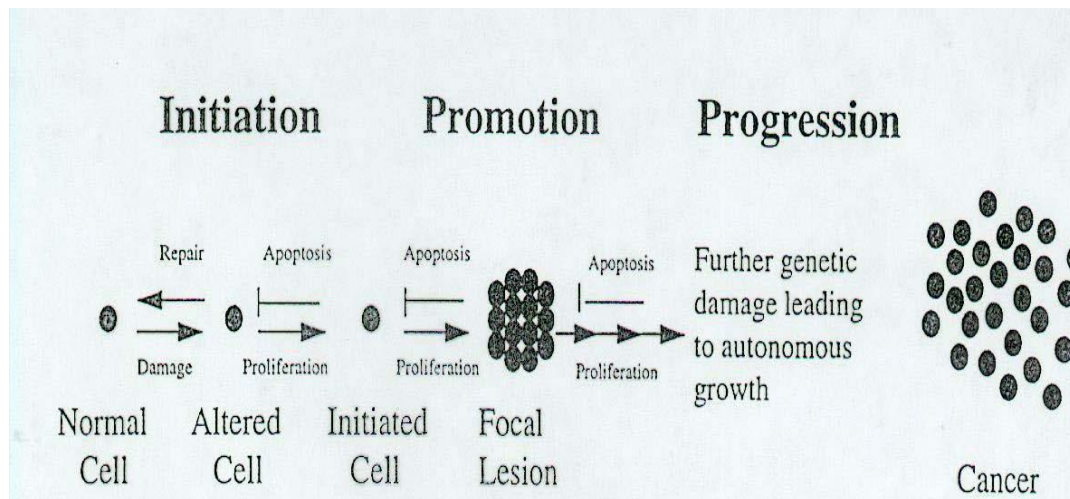


I tumori si sviluppano per la comparsa di alterazioni nei meccanismi di regolazione delle cellule:

- per difetti genetici
- per difetti dei sistemi di trasmissione di informazioni fra cellule
- per difetti dei meccanismi di controllo interni della cellula
- per difetti dei meccanismi di controllo immunitari

Principali tappe evolutive

- **Iniziazione:** mutazioni genetiche trasformano una cellula normale in una cellula neoplastica
- **Promozione:** altri danni genomici causano la moltiplicazione della cellula neoplastica
- **Progressione:** ulteriori mutazioni conferiscono capacità di invasione e di metastatizzazione



I geni colpevoli

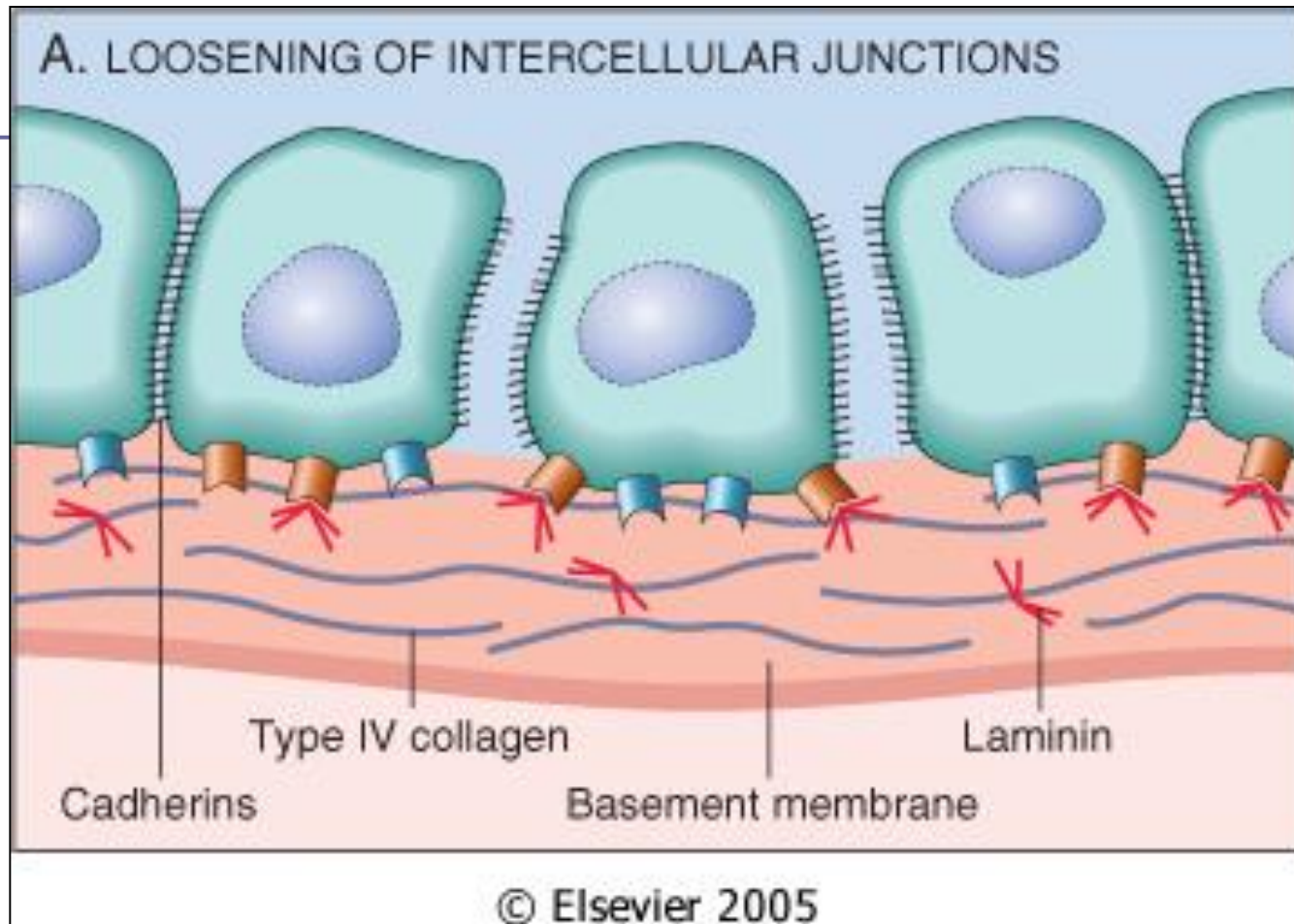
Geni che possono portare a formazione di tumori vengono chiamati:

- **oncogeni**: la alterazione di questi geni è da sola capace di provocare il tumore
- **geni oncosoppressori**: sono geni che in condizioni normali impediscono la formazione del tumore. Il loro mal funzionamento può favorire la comparsa di un tumore

Quali sono le caratteristiche biologiche delle cellule tumorali?

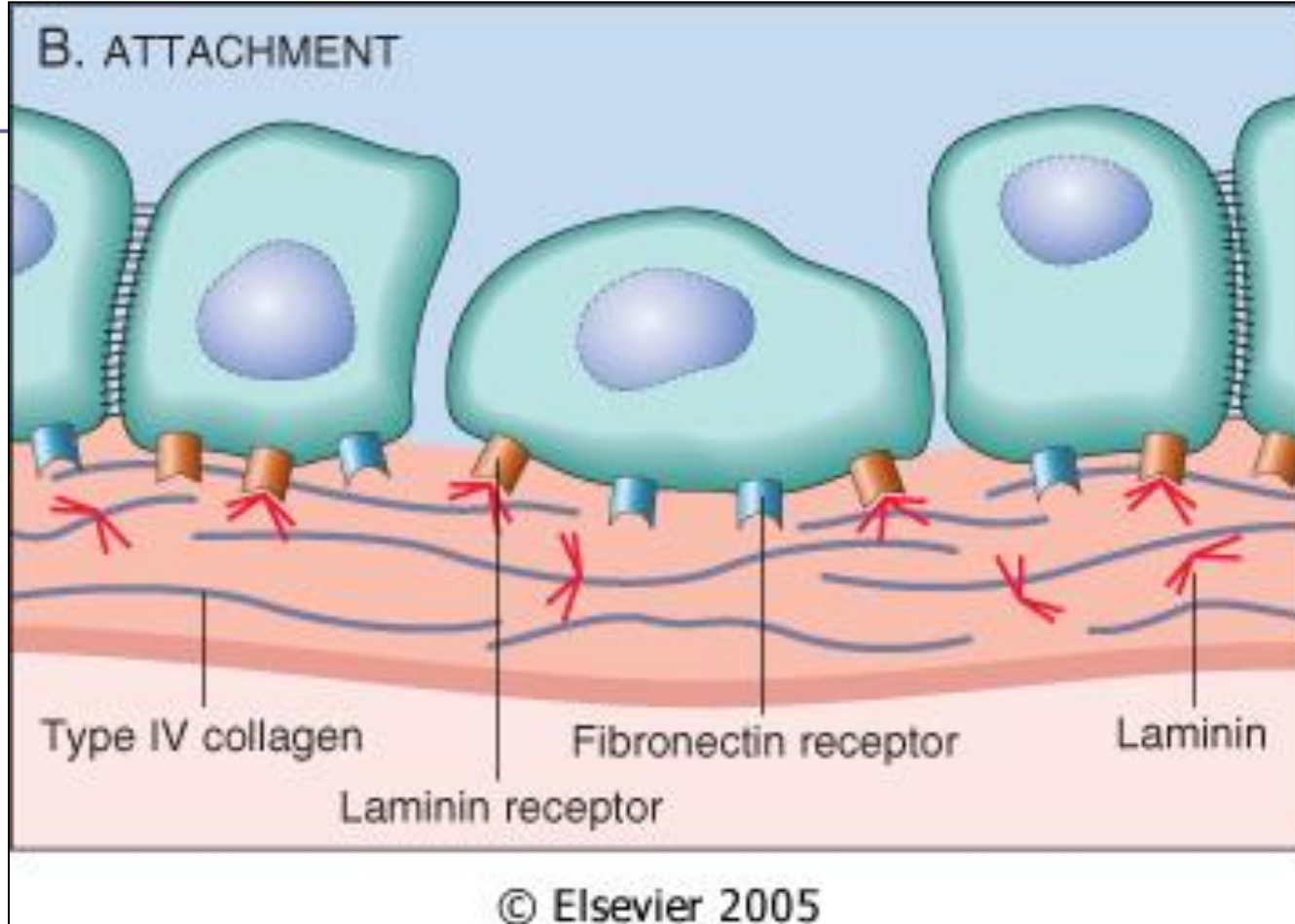
1. Alterazione della **proliferazione cellulare**
2. Riduzione o blocco della **apoptosi** (morte cellulare programmata)
3. Induzione di ***neo-angiogenesi***
4. Perdita della **capacità differenziativa** (perdita delle adesione alla membrana basale; rilascio di enzimi che degradano la matrice extracellulare).
5. Acquisizione **capacità metastatica**: le cellule tumorali sono in grado di entrare in circolo sanguigno/linfatico di formare tumori secondari (metastasi) in altri organi

Sequenze di eventi nel processo di invasione



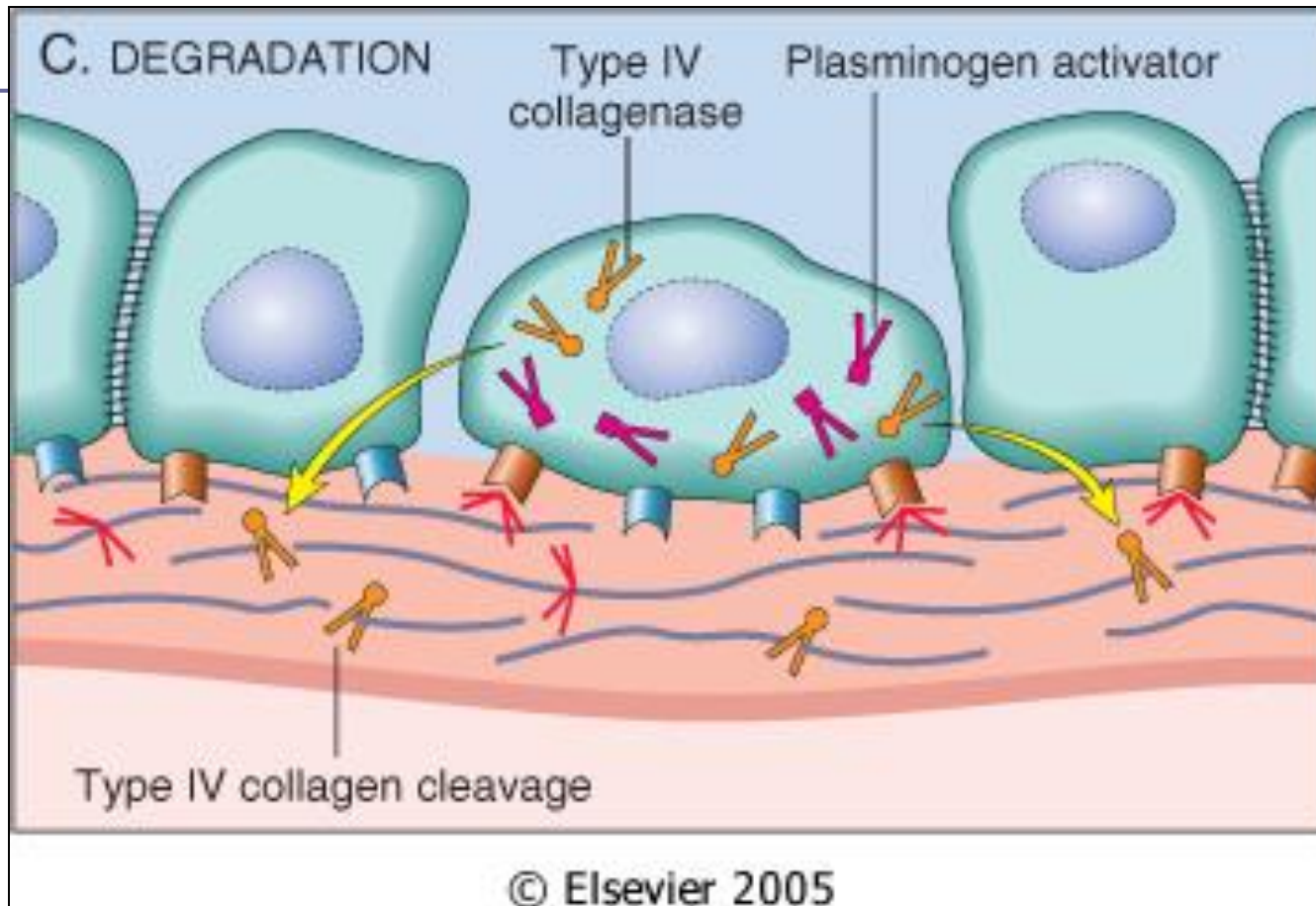
La riduzione della differenziazione porta a perdita delle proteine di adesione intercellulari.

Sequenze di eventi nel processo di invasione



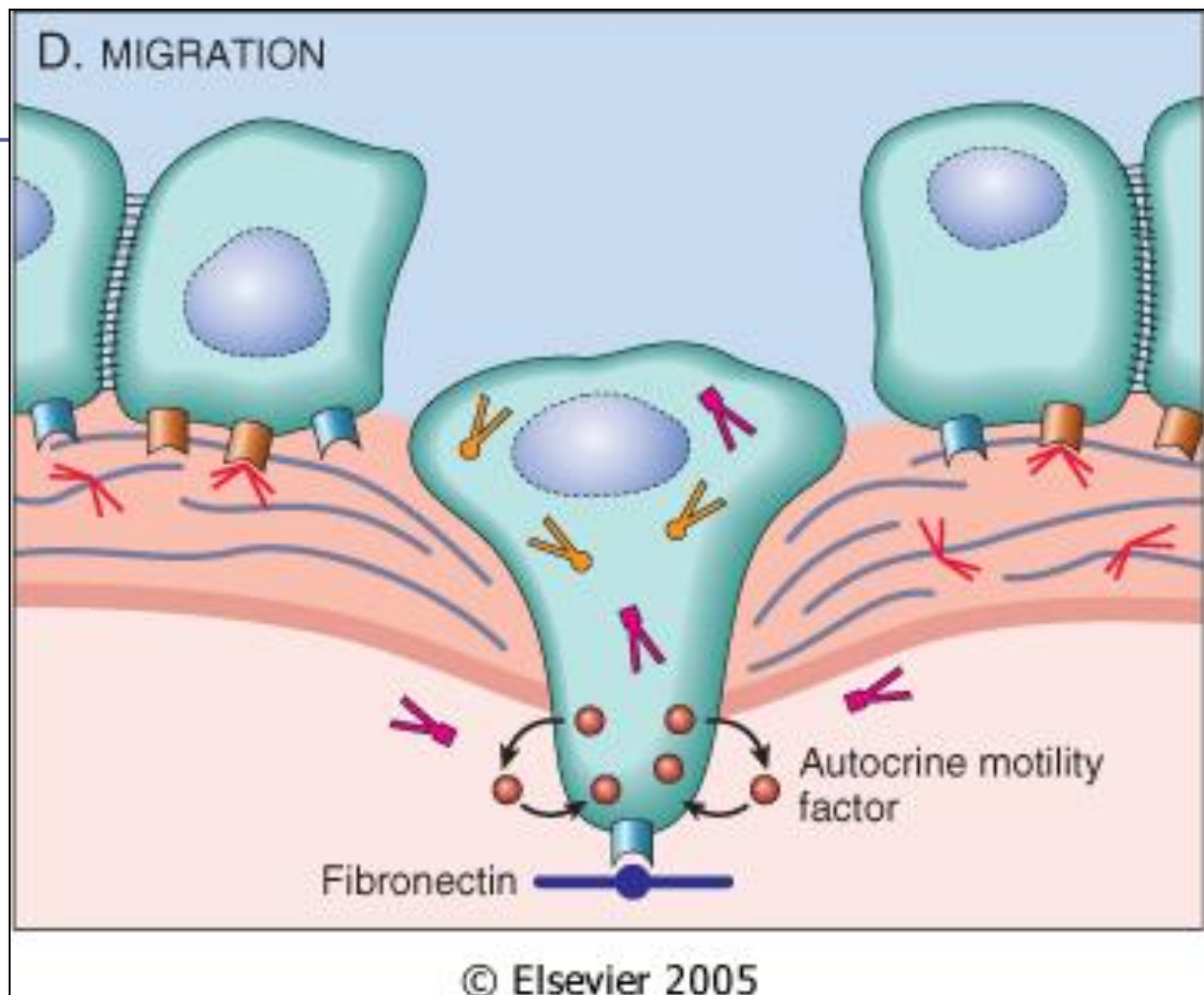
Le cellule si attaccano alla membrana basale tramite recettori per la laminina

Sequenze di eventi nel processo di invasione



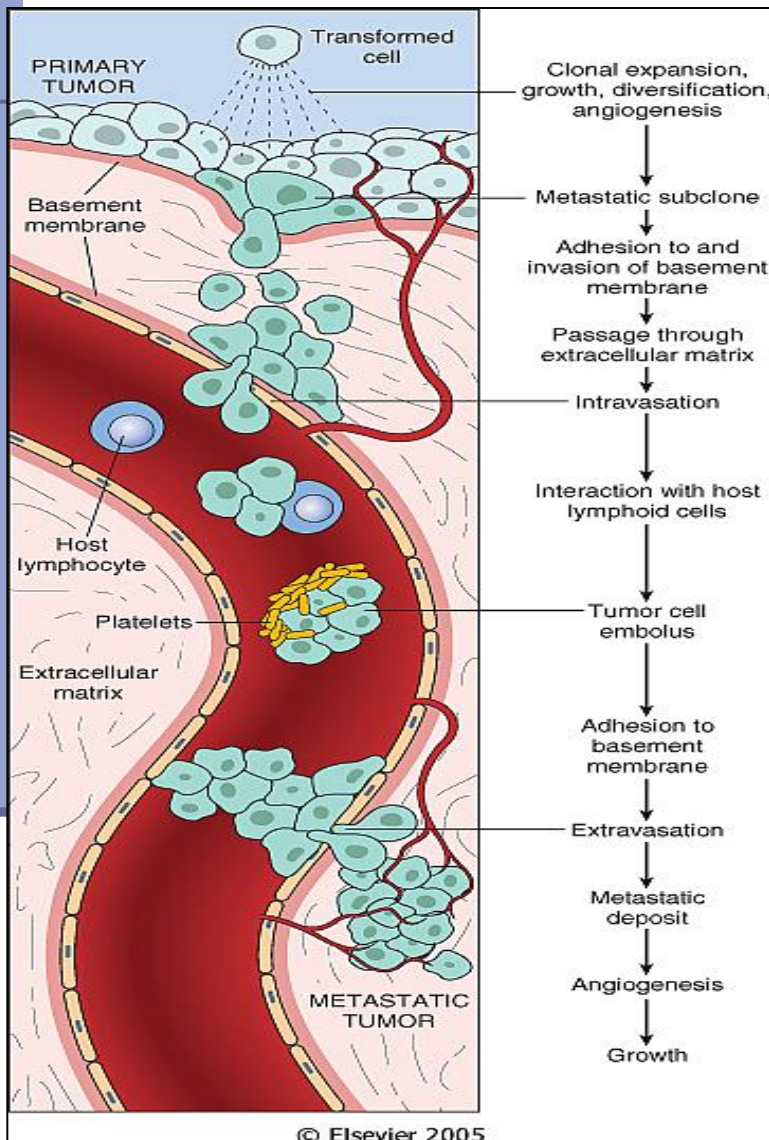
**Secernono enzimi proteolitici
(collagenasi, attivatori del plasminogeno)**

Sequenze di eventi nel processo di invasione



Segue la degradazione della membrana basale e la migrazione della cellula tumorale.

Metastatizzazione



Il fenotipo metastatico non è attribuibile a un singolo gene ma a più geni che conferiscono alle cellule tumorali entrate in circolo la capacità di arrestarsi in un determinato organo o tessuto e di sopravvivere resistendo alle difese immunitarie dell'ospite.

Ogni tipo di tumore ha un tendenza a dare metastasi in sedi caratteristiche.

Sistema immunitario e tumori

- Il sistema immunitario può riconoscere ed eliminare le cellule tumorali
- I tumori producono neoantigeni che possono essere riconosciuti ed attaccati dal sistema immunitario
- Il tumore però sviluppa anche meccanismi che gli permettono di “addormentare” il sistema immunitario

Quali aspetti devono essere considerati nella pratica clinica?

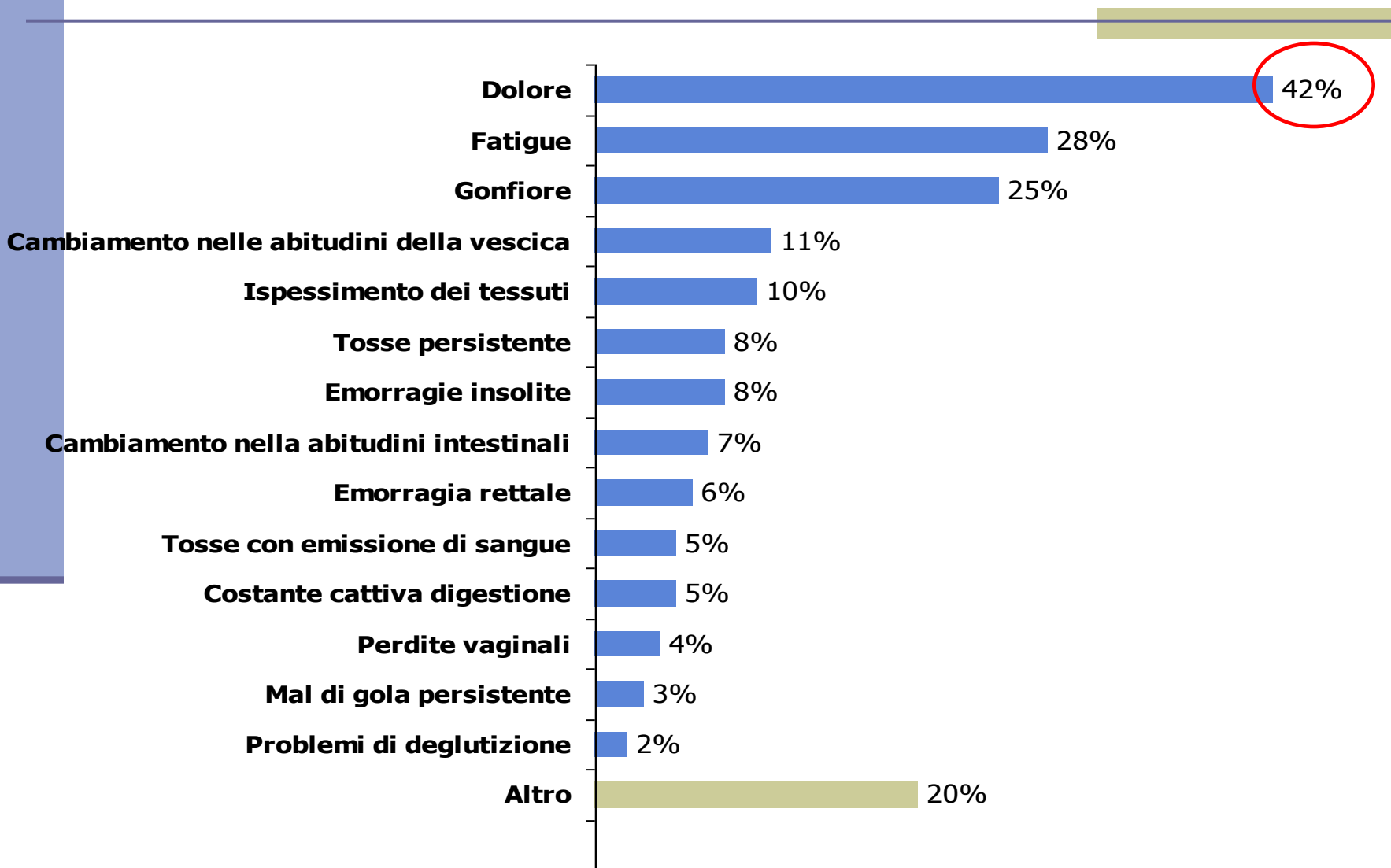
■ Le caratteristiche del paziente

- Anamnesi patologica (le altre malattie pregresse o attuali che possono condizionare la scelta delle terapie)
- Anamnesi farmacologica (farmaci assunti, allergie ed intolleranze a farmaci)
- Sintomi
- Segni (aspecifici e specifici)
- Performance status

Sintomi Aspecifici

- ✓ Dimagrimento
- ✓ Astenia
- ✓ Febbricola
- ✓ Dolore

Sintomi legati alla presenza di tumore



Performance status

- E' una scala che descrive il livello di funzionalità di un individuo, in termini di capacità di accudire a sé stesso, di condurre le normali attività quotidiane, di abilità fisiche (lavorare, camminare, ecc) e la necessità ed intensità di cure.
- E' importante per stabilire la capacità del paziente di tollerare i trattamenti oncologici standard

Performance status: scala di Karnosky

- K: 100%:** paziente senza segni nè sintomi
- K: 90%:** paziente con segni minori
- K: 80%:** paziente svolge attività normale con fatica
- K: 70%:** paziente incapace di lavorare,può badare a se stesso
- K: 60%:** paziente incapace di lavorare,richiede assistenza occasionale
- K: 50%:** paziente richiede frequenti cure mediche e spesso assistenza
- K: 40-30%:** paziente inabile;richiede cure continue
- K: 20%:** paziente sempre ricoverato;supporto
- K: 10%:** paziente moribondo

Performance status: scala ECOG/WHO

- 0: paziente attivo, in grado di lavorare
- 1: paziente attivo, ma limitato nel lavoro quotidiano
- 2: paziente a letto o seduto per meno del 50% del tempo di veglia
- 3: paziente a letto o seduto per più del 50% del tempo di veglia
- 4: paziente a letto per il 100% del tempo di veglia
- 5: paziente morto

Quali aspetti devono essere considerati nella pratica clinica?

■ Le caratteristiche del tumore

■ La aggressività della malattia

- fattori istologici e biologici riportati dall'esame istologico
- la storia oncologica (modalità di comparsa, risposta alle terapie, durata dei periodi di assenza di malattia)

■ La diffusione della malattia

- Lo stadio clinico (quello che deriva dagli esami clinici, di laboratorio e strumentali)
- Lo stadio patologico (quello che fornisce il patologo esaminando il tumore asportato dal chirurgo)

Come si arriva alla diagnosi di tumore?

- **Dopo il sospetto generato dai sintomi e dagli esami clinico e strumentali, è sempre necessario una conferma istologica, mediante una biopsia della massa.**
 - Con ago sottile (agoaspirato)
 - Con ago grosso (agobiopsia)
 - Con prelievo chirurgico (biopsia chirurgica)

Stadiazione dei tumori

Per stadiazione si intende la valutazione clinico-strumentale della estensione della malattia al momento della diagnosi

- ✓ Fornisce indicazioni per la pianificazione terapeutica
- ✓ Fornisce informazioni relative alla prognosi
- ✓ Aiuta nella valutazione dei risultati del trattamento.

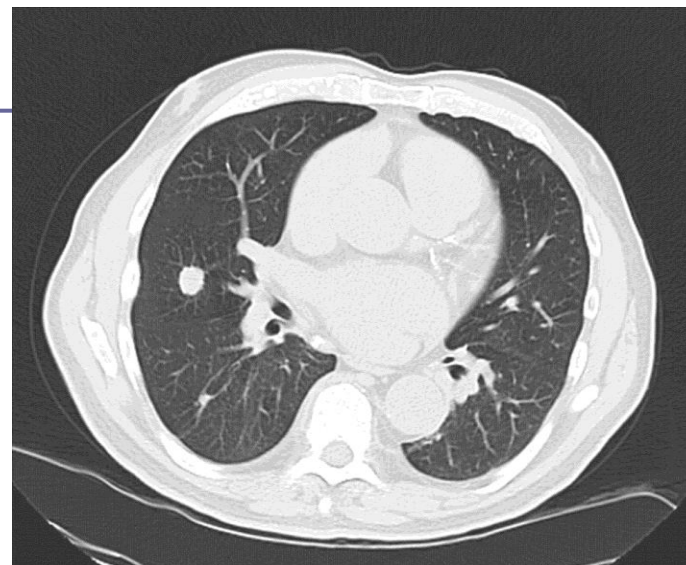
Come si fa la stadiazione

- ✓ Esame clinico del paziente
- ✓ Esami biumorali
- ✓ Esami strumentali di imaging
- ✓ Esami endoscopici

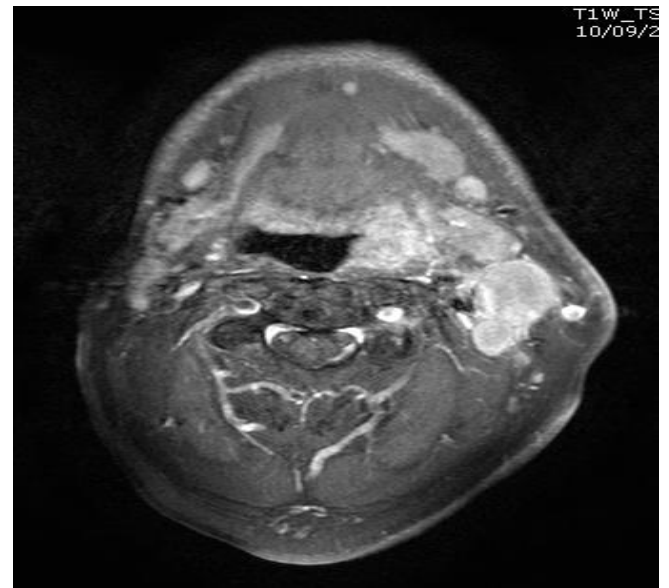
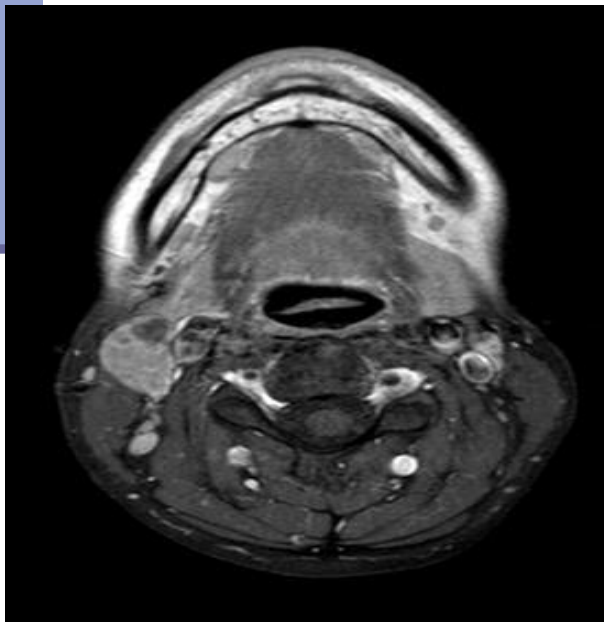
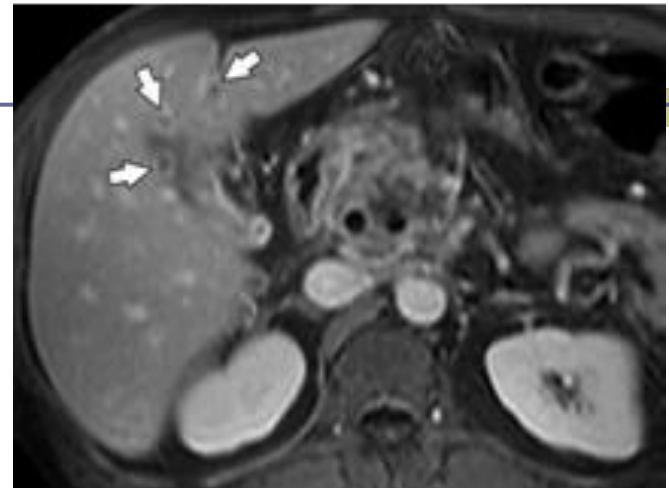
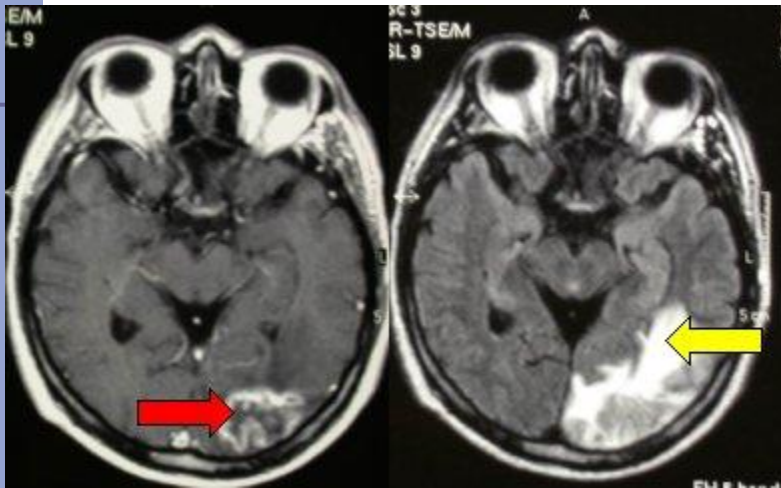
Esami strumentali utili per la diagnosi e stadiazione

- ✓ Rx torace
- ✓ Ecografia
- ✓ TAC con mdc
- ✓ RMN con mdc
- ✓ PET/TC con fdg
- ✓ Rx segmenti ossei

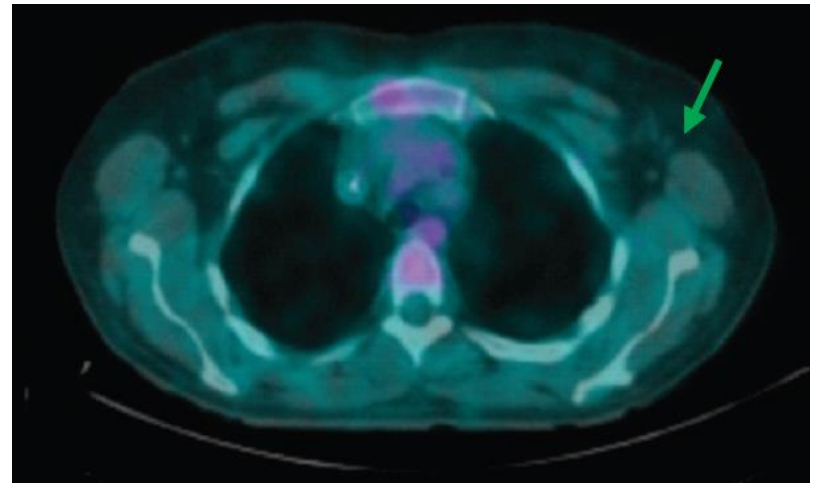
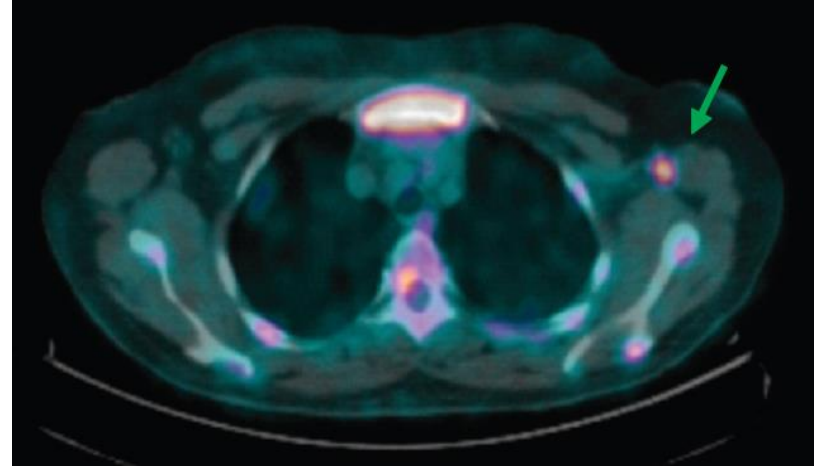
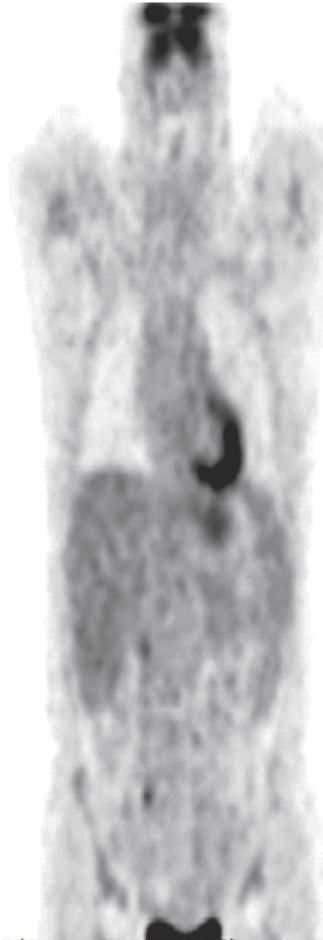
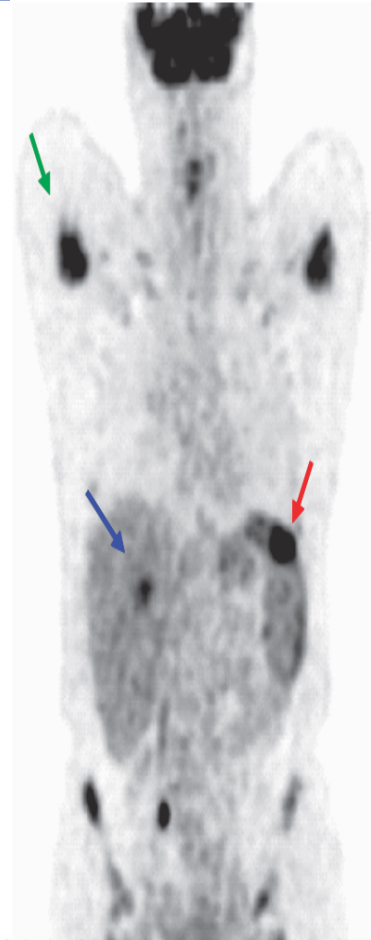
TAC



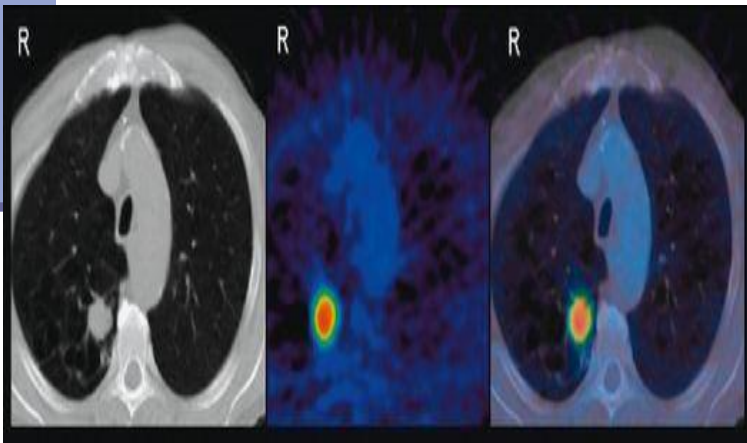
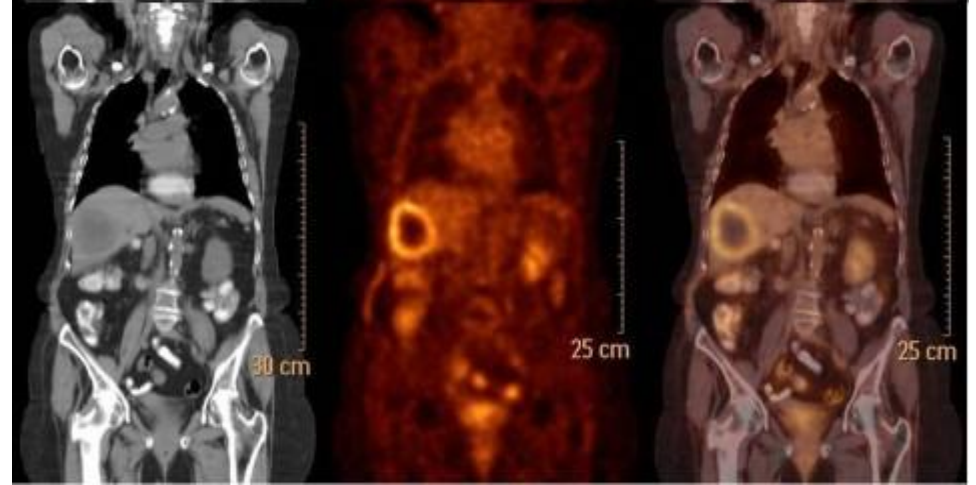
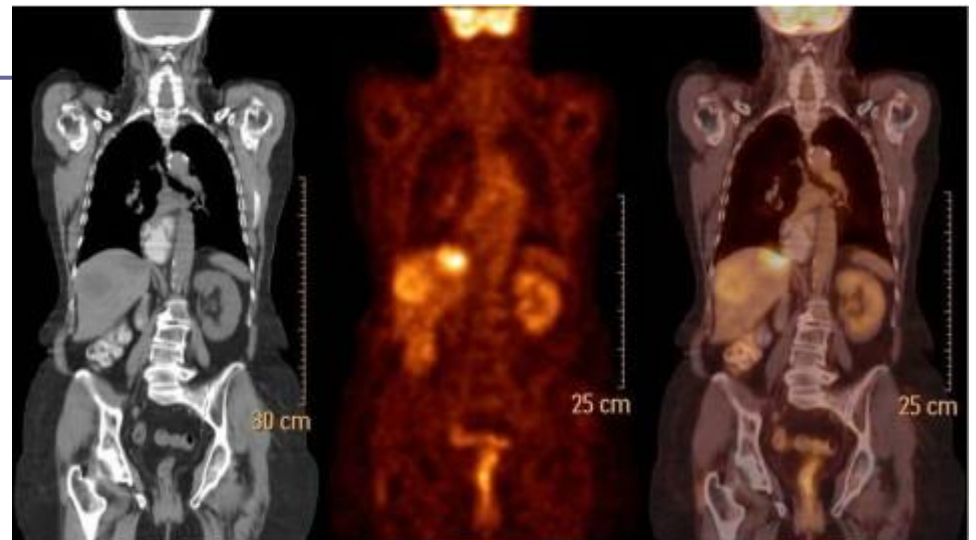
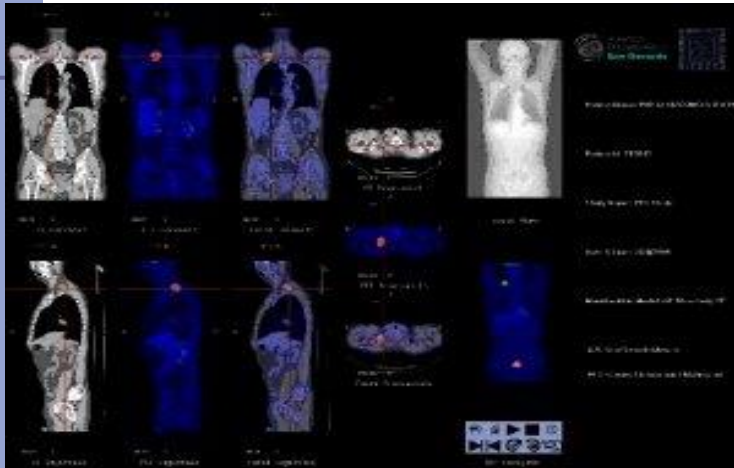
RMN



PET



PET



Indagini strumentali di prima scelta per le diverse neoplasie

<i>Neoplasia</i>	<i>Diagnosi</i>	<i>Stadiazione</i>	<i>Follow-up</i>
Polmone	Rx TAC	PET TAC (RM)	
Esofago	Endoscopia	TAC PET	
Stomaco	Endoscopia	TAC PET	
Fegato	Eco TAC RM	RM TAC PET	
Pancreas	Eco TAC RM	TAC RM	TAC ECO
Colon retto	Endoscopia	TAC RM EcoTR	US (TAC, RM, PET)
Rene	Eco (>2 cm) TAC	TAC RM	TAC
Vescica	Cistoscopia	RM TAC	TAC
Prostata	Eco, RMN	Scintigrafia ossea (TAC) PET/TC (colina, PSMA)	Scintigrafia ossea PET/TC (colina, PSMA)
Cervice, Utero	EcoTV, colposcopia	RM, TAC	TAC, RM
Ovaio	TAC, Eco	TAC	TAC

Sistemi di Stadiazione

Sistema "T N M" (cTNM e pTNM)

T : dimensioni del tumore primitivo

N : assenza o presenza di invasione linfonodale

M : assenza o presenza di metastasi

Classificazione Secondo il Sistema "T N M"

T – estensione del TUMORE PRIMITIVO

- T0 non vi sono segni di tumore primitivo
- TX il tumore non può essere definito (manca la certezza)
- Tis carcinoma in situ
- T1-4 estensione vera e propria del tumore

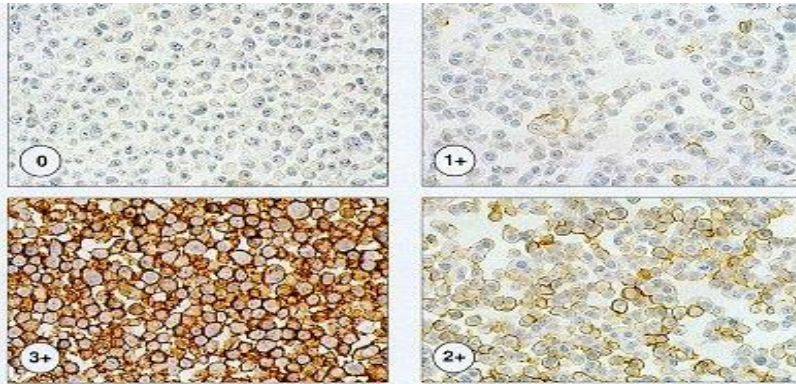
N – invasione dei LINFONODI LOCOREGIONALI

- N0 non vi sono linfonodi invasi dalla neoplasia
- NX non vi sono elementi per valutare linfonodi invasi
- N1-3 invasione più o meno estesa dei linfonodi regionali

M – METASTASI A DISTANZA

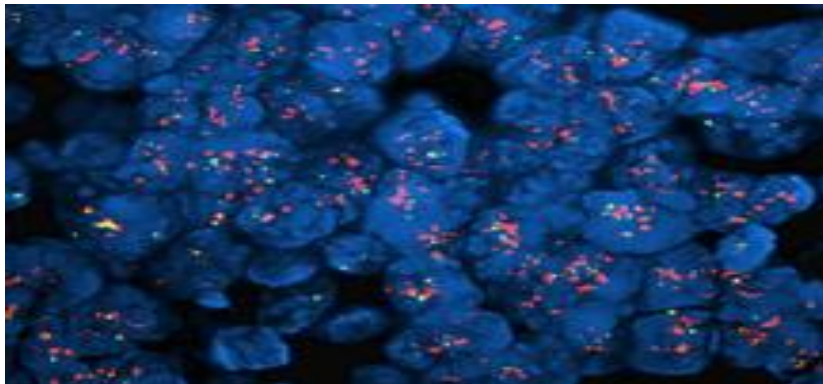
- M0 assenza di metastasi
- MX non vi sono elementi per valutare presenza di metastasi
- M1 presenza di metastasi

Altri fattori importanti nella definizione del profilo biologico del tumore



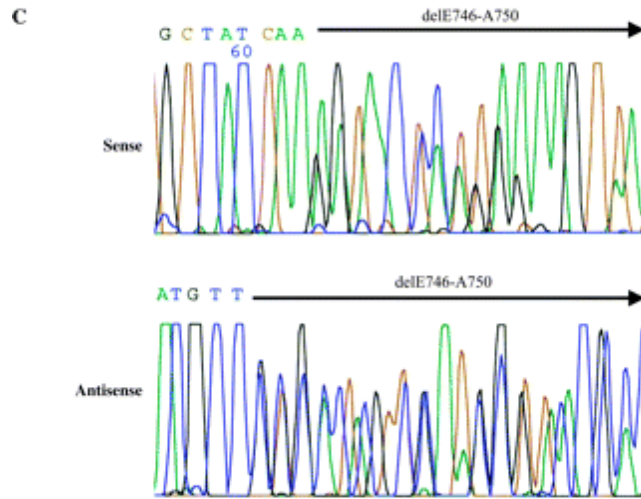
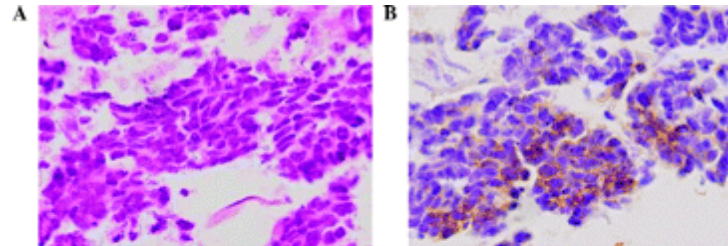
Clockwise from top left: 0 = normal HER2 expression (no staining or membrane staining in <10% of tumor cells). 1+ = borderline overexpression (faint membrane staining in >10% of cells). 2+ = moderate overexpression (weak to moderate complete membrane staining in >10% of cells). 3+ = strong overexpression (moderate to strong complete membrane staining in >10% of cells).

Analisi Immunisto chimica
(espressione di proteine)



Analisi di ibridazione in situ :
(variazione nel numero di geni)

Altri fattori importanti nella definizione del profilo biologico del tumore



EGFR protein	739	K I P V A I K E L R E A T S P K A N	756
EGFR gene	2215	AAAATTCCTCGCTATCAAGGAATTAAGAGAAGCAACATCTCCGAAAGCCAAC	2268
Present case		AAAATTCCTCGCTATCAA-----AACATCTCCGAAAGCCAAC	

Analisi molecolari per la ricerca di mutazioni o riarrangiamenti di alcuni geni

I Markers Tumoriali

Una sostanza misurabile quantitativamente nei tessuti e nei liquidi corporei (sangue, urina, ecc), che possa individuare la presenza di una neoplasia e possibilmente l'organo in cui si è sviluppata.

Caratteristiche del marker ideale

- ✓ Produzione esclusiva e precoce da parte della cellula tumorale.
- ✓ Concentrazione correlata allo stadio della malattia.
- ✓ Variazioni di concentrazione in relazione all'efficacia della terapia e all'andamento della malattia.
- ✓ Non misurabile in soggetti senza tumore.

Associazione Marcatore-Neoplasia

<i>MARKER</i>	<i>NEOPLASIA</i>
CA 15-3	Neoplasia Mammaria
PSA	Neoplasia Prostatica
CA 125	Neoplasia dell'ovaio
CEA CA19-9	Neoplasia del Colon-retto
CA 19-9	Neoplasia del Pancreas
α -fetoproteina, β -HCG	Tumori del testicolo
α -fetoproteina,	Epatocarcinoma
CEA, calcitonina	Tumori della tiroide

Limiti nell'uso clinico dei markers tumorali

- ✓ Sono per lo più aspecifici (alto tasso di falsi positivi)
- ✓ Sono poco sensibili (alto tasso di falsi negativi)
- ✓ Sono quasi sempre inutile nella fase della diagnosi
- ✓ Sono abbastanza utili nel monitoraggio delle terapie oncologiche
- ✓ Sono quasi sempre inutili nel follow-up