

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

Oncologia

*Tumori della mammella e
Tumori ginecologici*

Prof Antonio Frassoldati

Tumori della mammella - fatti

- 30% di tutti i tumori della donna
- Circa 50.000 nuovi casi nel 2017
- Circa 13.000 decessi dovuti a tumori mammari nel 2017
- Circa 500.000 donne vive con diagnosi precedente di tumore mammario
- Incidenza stabile o in lieve aumento, mortalità di calo

Fattori di rischio

	Fattore di rischio	Rischio relativo
Età	>60	4-5
Anamnesi familiare	Parentela di primo grado	2-4
BRCA1/BRCA2		30
Cultura occidentale		2-3
Radiazioni ionizzanti		1-?
Precedenti tumori	Colon, utero, ovaie e seno	
Mastopatia fibrocistica		
Mestruazioni precoci	<12	1.1-2
Prima gravidanza	>30	1.1-2
Mancanza di figli		1.1-2
Menopausa	>55	1.1-2
Alcool	> 2 drink/day	1.1-2
Celibi/sposati		1.1-2
Zone urbane/rurali		1.1-2
Apporto di grassi	>38 % di calorie di grassi	1.1-2
Obesità (postmenopausa)	>90 percentile	1.1-2
Attività fisica	bassa	1.1-1.5

Fattori di rischio

- In oltre il 70% dei casi i rischi sono “evitabili”
- Importanza della prevenzione primaria
 - Dieta
 - Stili di vita

Diagnosi precoce

- La dimensione del tumore alla diagnosi è un importante fattore prognostico
- Identificare la presenza di un tumore in fase iniziale aumenta significativamente la probabilità di guarigione
 - Conoscenza dei propri fattori di rischio
 - **Autopalpazione** (dai 20 anni, nella seconda settimana dopo il ciclo mestruale)
 - **Screening mammografico** (da 45 a 74 aa)
 - Annuale fino a 50 aa, poi ogni 2 anni
 - Esame clinico periodico dopo i 74 anni

Sintomi e segni di esordio

- 2 picchi di incidenza:
 - 40-45 anni (*pre-menopausa*)
 - 50-60 anni (*post-menopausa*)
- Il dolore mammario (*mastodinia*) non è un sintomo caratteristico di tumore, ed è più spesso legato a fenomeni infiammatori o a rapporti con la stimolazione ormonale

Sintomi e segni di esordio

- Sintomi
 - Per lo più asintomatico
 - Sensazione di fastidio, di punture di spillo
 - Possibili variazioni nella fase premestruale
- Alterazioni dell'aspetto mammario
 - Deformazione del profilo, asimmetria destra-sinistra, aree di infossamento cutaneo
 - Arrossamento diffuso o localizzato
 - Infossamento o retrazione del capezzolo
 - Erosioni o ulcerazione della cute

Sintomi e segni di esordio

- Secrezione del capezzolo
 - Monolaterale o mono-orificiale sono più sospette
 - (siero-)ematiche, o limpide sono più sospette
 - Lattescenti o puruloidi sono meno sospette
- Alterazioni alla palpazione
 - Addensamenti localizzati
 - Presenza di nodulo
 - Consistenza dura, margini poco netti, forma tonda o irregolare, fisso rispetto ai tessuti circostanti, non dolente sono più tipici di tumore
 - Coconsistenza teso-elastica, margini netti, forma fusata, dolorabilità sono più tipici di lesioni benigne

Diagnosi strumentale

■ **Mammografia**

- È l'esame principale, utilizzato anche per lo screening
- Visione panoramica, bilaterale, permette di rilevare noduli, distorsioni del tessuto, microcalcificazioni
- Capacità diagnostica limitata nella mammella "densa" (tipica della donna giovane, ricca di componente ghiandolare)

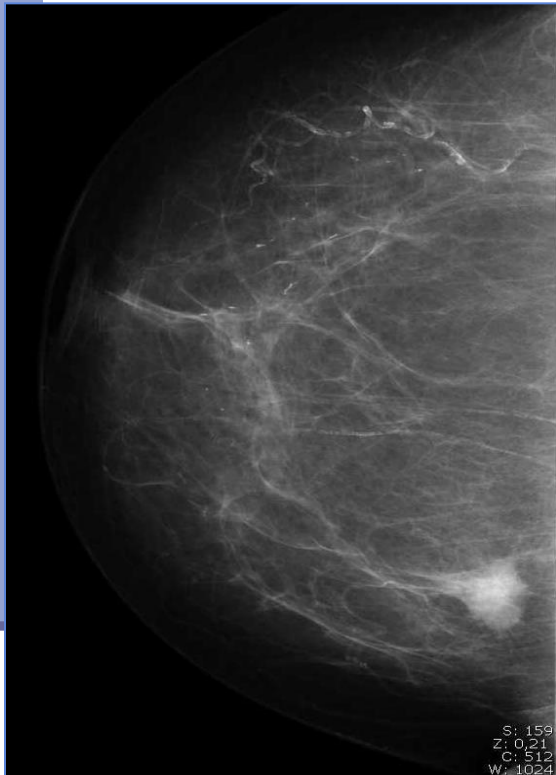
■ **Ecografia mammaria**

- È esame di secondo livello, o da utilizzare nella mammella densa o nella donna molto giovane

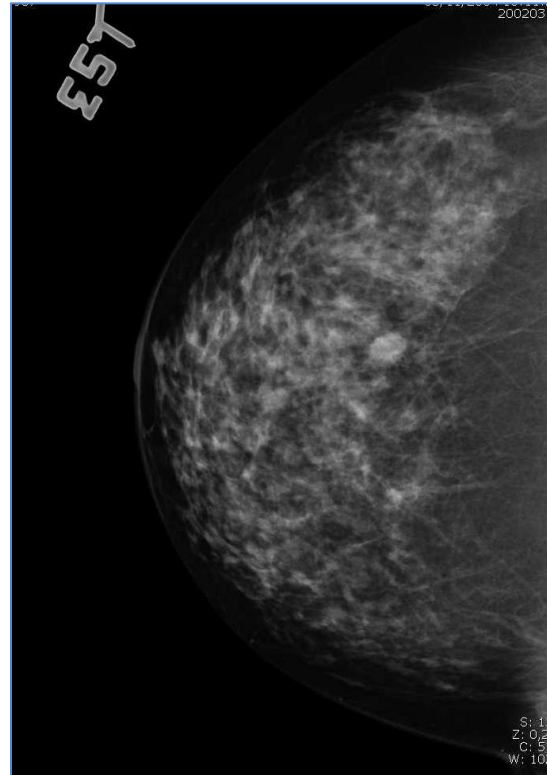
■ **Risonanza magnetica**

- È esame di terzo livello, da riservare a casi particolari (donne ad elevata familiarità o ereditarietà; tumori lobulari, che spesso non formano masse)

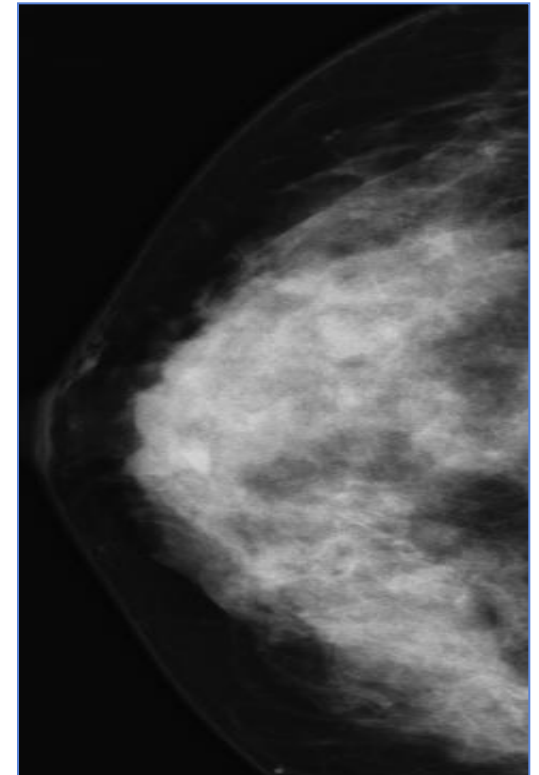
Classificazione radiologica della mammella



Chiara o
trasparente

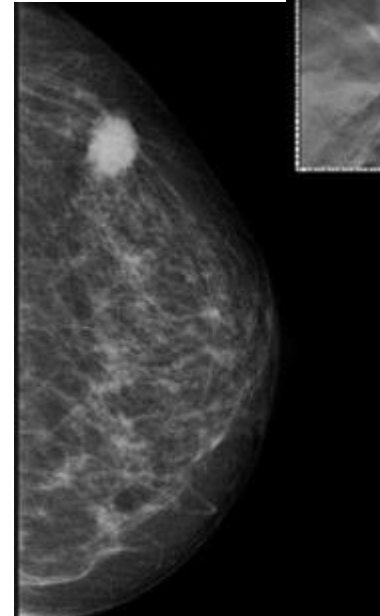
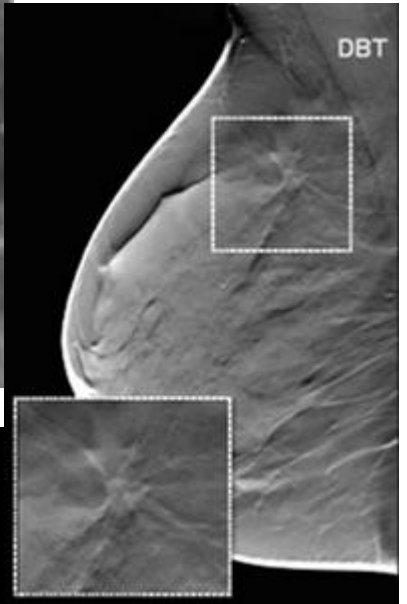
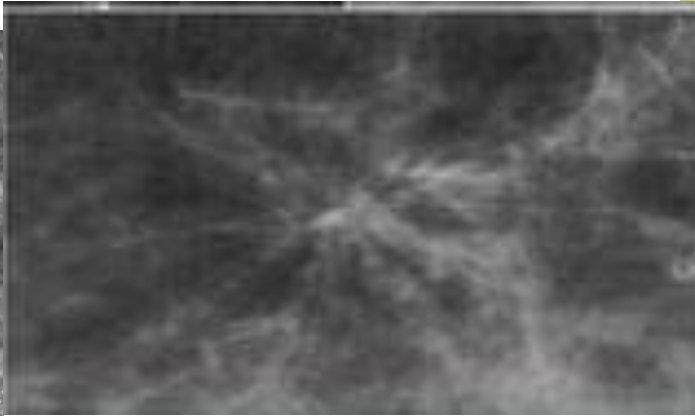
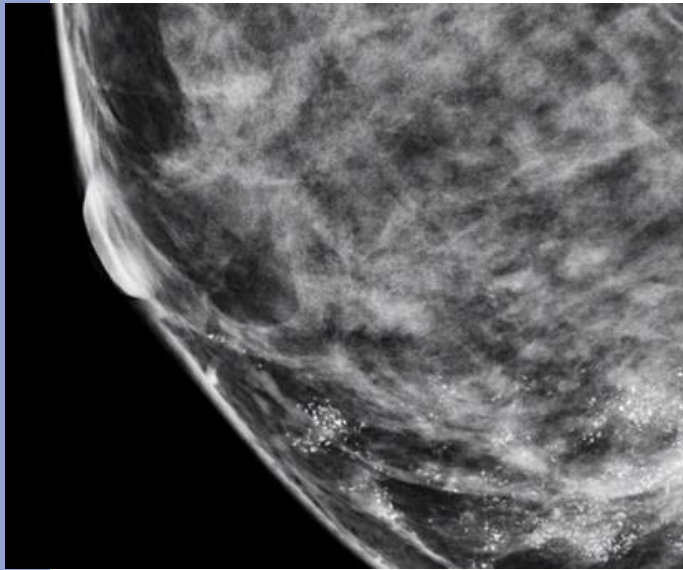


Mista



Densa

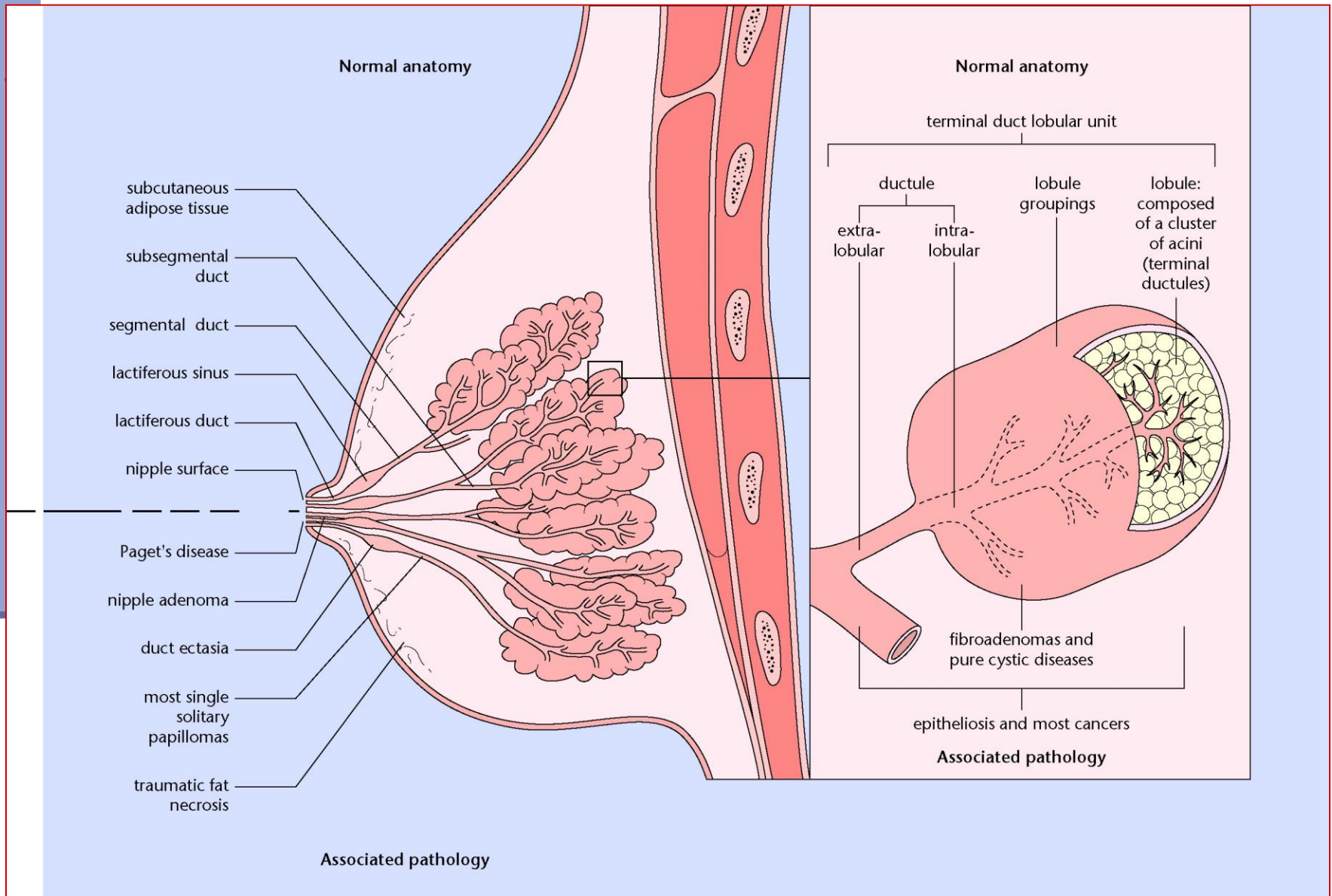
Aspetti radiologici



Diagnosi istologica

- E' sempre necessaria
- Viene eseguita mediante prelievo bioptico, di solito sotto guida ecografica o stereotassica
 - Citologico (*con ago sottile*)
 - Microistologico (*core-biopsy*)
 - Istologico (*mammotome, o chirurgico*)
- Permette di definire
 - Natura benigna o maligna del nodulo
 - **Tipo istologico** del tumore
 - **Caratteristiche biologiche** (*utili a fini prognostici e per la scelta dei trattamenti oncologici*)
 - Recettori per estrogeni e per progesterone
 - Recettore per fattore di crescita HER2
 - Attività proliferativa (Ki67)

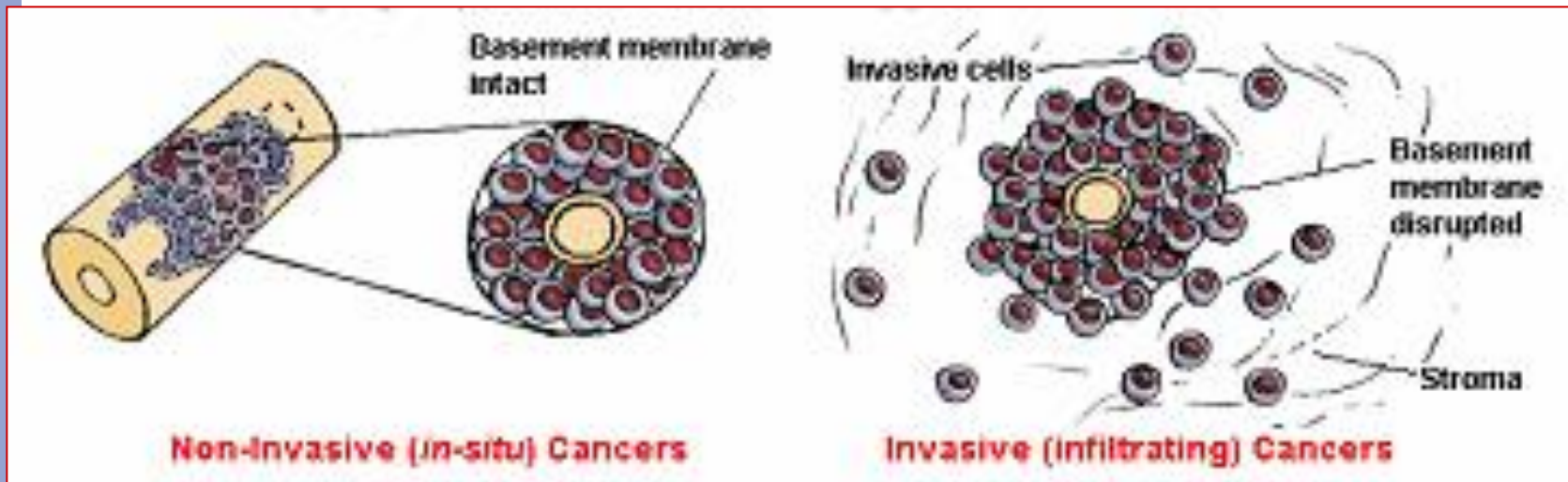
Dove si forma il tumore della mammella



CLASSIFICAZIONE DEI TUMORI MAMMARI

- **Neoplasie in situ (non invasivi)**
 - carcinoma duttale in situ
 - neoplasia lobulare in situ (LIN): *non è considerata una vera lesione tumorale*
- **Carcinomi invasivi (maligni)**
 - Duttale
 - Lobulare
 - Midollare
 - Apocrino
 - Papillare
 - Mucinoso: buona prognosi
 - Tubulare: buona prognosi

Tumori in situ e tumori invasivi



- E' possibile la evoluzione da carcinoma duttale in situ a carcinoma invasivo

Diversi tumori mammari

- Vengono classificati in rapporto alla espressione (*rilevabile con particolari indagini immunoistochimiche o molecolari, da parte del patologo*) in
 - **Luminali tipo A** (recettori ormonali espressi, bassa proliferazione, HER2 negativi)
 - **Luminale tipo B** (recettori ormonali poco espressi, alta proliferazione o HER2 positivo)
 - **HER2 puri** (recettori ormonali assenti, HER2 positivo)
 - **Triplo negativi** (recettori ormonali ed HER2 negativi)
- Ogni sottotipo ha un comportamento e prognosi diversa (migliore per luminali, peggiore per triplo negativi)

Stadiazione del tumore mammario

Malattia locale:

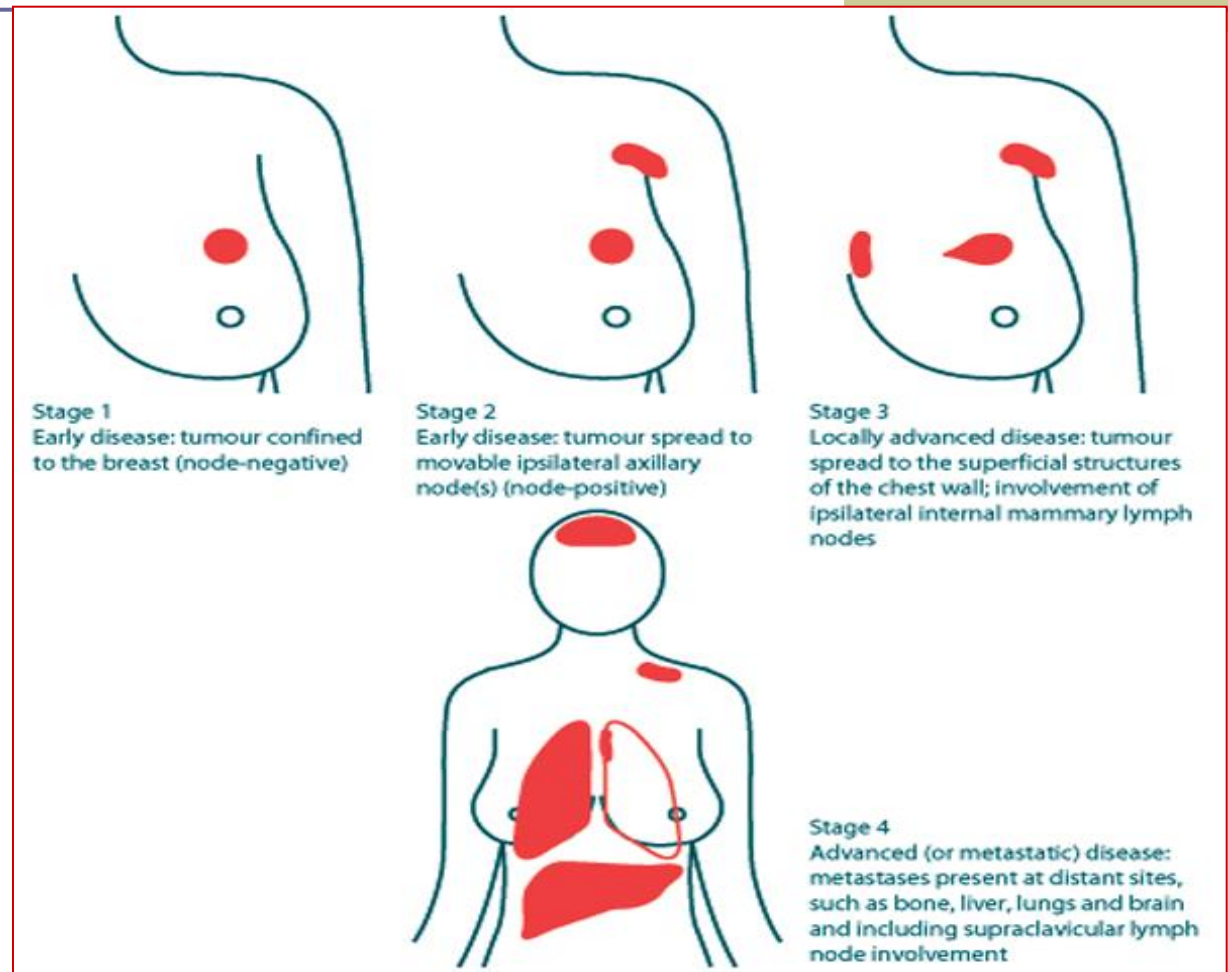
stadio I e II, con interessamento di mammella e linfonodi

Malattia Localmente avanzata:

coinvolgimento della cute, del muscolo o dei linfonodi mammari interni

Malattia Avanzata:

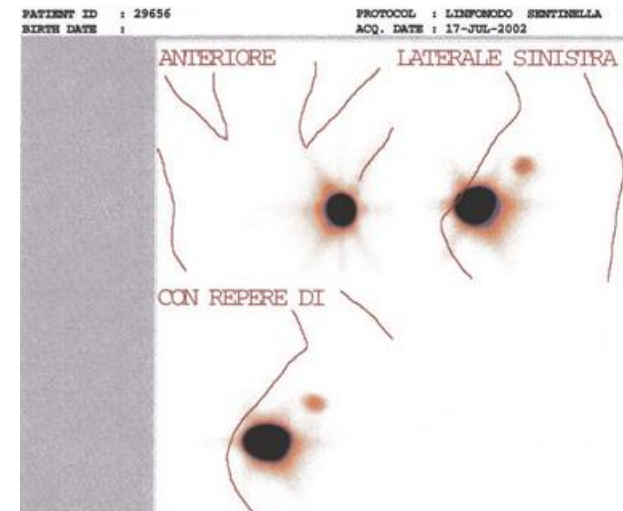
presenza di metastasi in altri organi



Sedi di metastasi più frequenti: osso, fegato, polmone, cervello, da indagare con TC mdc, scintigrafia ossea (PET/TC fdg), RM snc

Terapia - Chirurgia

- **La chirurgia è la prima terapia quando il tumore è in fase di malattia locale**
- **Chirurgia della Mammella**
 - Mastectomia
 - Radicale, allargata, modificata
 - Quadrantectomia
 - Tumorectomia
 - Chirurgia ricostruttiva o oncoplastica
- **Chirurgia dell'Ascella**
 - Svuotamento ascellare
 - Biopsia linfonodo sentinella



Possibili complicanze chirurgiche

- Emorragie e deiscenza della ferita
- Asimmetrie ed inestetismi

- Dolore alla spalla e disestesie
- Scapola alata e disfunzioni motorie

- Linfedema

Terapia - radioterapia

- La radioterapia viene eseguita dopo la chirurgia, sulla mammella operata in modo conservativo, o dopo mastectomia se il tumore era grande (>5 cm), di solito in 3-6 settimane (*a seconda del frazionamento della dose*)
- Può essere eseguita in casi particolare (*tumori piccoli, luminali, dopo i 60 aa*) anche come trattamento intraoperatorio, in una unica seduta

Terapia oncologica

- Adjuvante (in base a fattori prognostici e predittivi)
- Neoadjuvante
- Per malattia metastatica
 - Chemioterapia
 - Agenti anti HER2
 - ormonoterapia

Tumori dell'ovaio - fatti

- L' 60% di questi tumori origina dall' epitelio che riveste l' ovaio (carcinomi), con un picco d' incidenza tra i 55 e i 65 anni. 5% sono forme germinali
- Circa 5200 donne ogni anno,
- Circa il 3% di tutti i tumori femminili
- Circa 3000 decessi per tumore ovarico
- Sopravvivenza a 5 aa circa 40%
- 70-80% dei casi viene diagnosticato in fase avanzata
- solo 10% in stadio I

Fattori di rischio

- **Familiarità:** il 5 – 10% dei tumori dell' ovaio ha come fattore di rischio la familiarità.
- **Sindromi ereditarie:**
 - tre sindromi genetiche correlate al carcinoma ovarico:
 - la sindrome del carcinoma mammario-ovarico, per mutazione ereditaria dei geni onco-soppressori BRCA 1 e BRCA 2
 - la sindrome specifica del carcinoma ovarico
 - la sindrome di Lynch tipo II: include anche carcinomi del colon, della mammella, dell'endometrio, del primo tratto gastrointestinale e dell'ovaio

Fattori di rischio

■ Cause endocrine :

- Basso numero di gravidanze, nulliparità,
- uso di sostanze che inducono l'ovulazione,
- eccessiva esposizione androgenica,
- terapia ormonale sostitutiva in menopausa

■ Fattori ambientali

- Esposizione ad asbesto e talco
- Obesità e dieta ricca di grassi
- alcool

Patogenesi

- Forme sierose o indifferenziate
 - Origine a livello delle fimbrie e delle tube, con successivi impianti ovarici
- Forme endometriodi e cellule chiare
 - spesso associate ad endometriosi
 - Possibile origine da tessuto endometriale, con migrazione retrograda verso l'ovaio

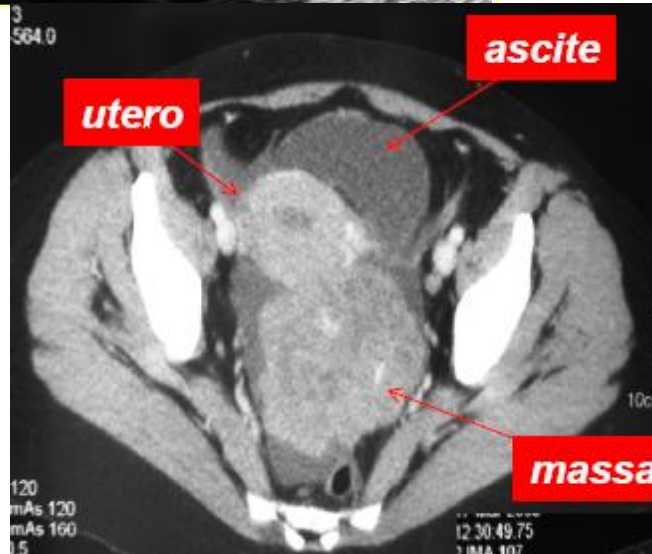
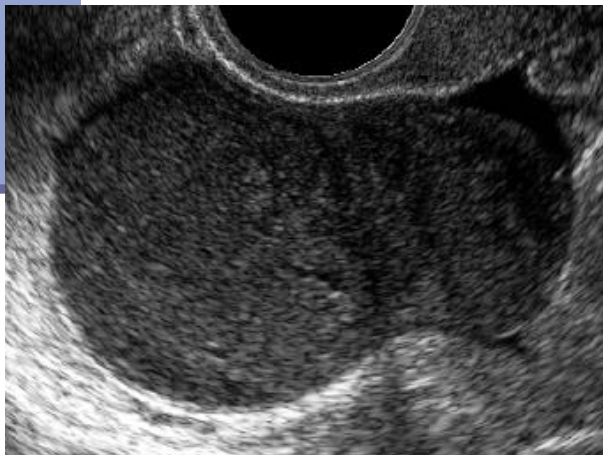
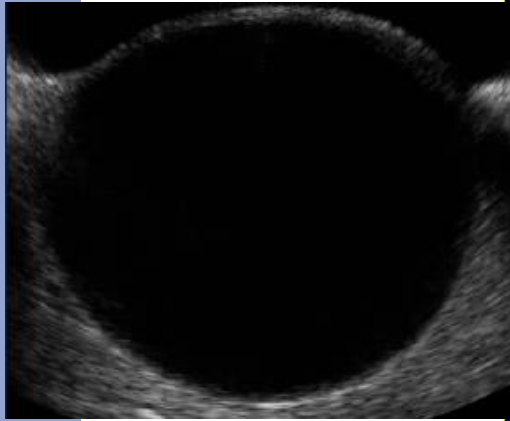
Diagnosi

- nel 60 – 70% delle pazienti si manifesta in fase avanzata
- Disturbi gastrointestinali, sensazione di pressione a livello pelvico, gonfiore addominale.
- Nella maggior parte dei casi sono non ci sono sintomi o sono lievi.

Visita ginecologica (con retto e vescica vuoti).

- Alla palpazione dell'addome e/o all'esplorazione vaginale si può riscontrare la presenza di massa pelvica più o meno voluminosa e delimitabile con difficoltà; nodosità al Douglas
- Possibile esordio con versamento ascitico
- Masse peritoneali palpabili

Aspetti diagnostici strumentali



Diffusione

- Per continuità
 - Organi pelvici
- Per contiguità
 - Peritoneo
- Per via linfatica ed ematica
 - Linfonodi, pleura
 - Organi a distanza



Diagnosi

- **Sintomi:** possibili disturbi da compressione sulle strutture pelviche quali pollachiuria, stipsi, dolore pelvico e distensione addominale.
 - **Indagini strumentali e laboratoristiche:**
 - Ecografia pelvica e transvaginale
 - Dosaggio di marcatori sierici: CA 125 (utili anche per monitoraggio effetti terapie e nel follow up per rilevare ripresa di malattia)
- Se sospetto clinico confermato, utili esami di secondo livello per valutazione preoperatoria e stadiazione:
- TC torace/addome
 - Laparoscopia con biopsie
 - NO biopsia transparietale (rischio disseminazione addominale)

Trattamento - CHIRURGIA

- Rappresenta la terapia preferibile.
 - Permette di confermare la diagnosi,
 - Eseguire la stadiazione del tumore ovarico
 - Stadio I e II, tumore limitato ad una o entrambe le ovaie
 - Stadio III, diffusione peritoneale
 - Stadio IV, metastasi adistanza
 - rimuovere più radicalmente possibile la malattia (citoriduzione chirurgica primaria).

- Il livello di radicalità chirurgica costituisce il massimo fattore prognostico in termini di sopravvivenza: ogni aumento del 10% di asportazione ottimale di neoplasia si associa ad un incremento del 5.5% di sopravvivenza

Fattori prognostici

- **Stadio di malattia:** Sopravvivenza a 5 anni
 - Stadio I 70-90%
 - Stadio II 50-60%
 - Stadio III 20-40%
 - Stadio IV 10%
- **Grado istologico**
 - G1-2 buona prognosi
 - G3 cattiva prognosi
- **Istotipo**
 - Sieroso, cellule chiare, mucinoso: prognosi peggiore
 - Endometroide: prognosi migliore

Terapia

- Dopo chirurgia, negli **stadi iniziali**,
 - basso rischio (stadio I, G1-2): nessuna terapia
 - Alto rischio (stadio I-II G3 o stadio IC, IIC [lavaggio peritoneale positivo] o stadio II sono candidate a trattamento adiuvante (*Carboplatino+ Taxolo*)
- Terapia nello **stadi avanzati** (stadio III – IV)
 - Da preferire anche in questo caso a chirurgia, poi chemioterapia adiuvante
 - In caso la chirurgia radicale non sia possibile, si comincia con chemioterapia, poi se riduzione malattia chirurgia, poi chemioterapia adiuvante (*Carboplatino+ Taxolo*)

Tumori dell'utero - fatti

- Neoplasia ginecologica più frequente nell'emisfero occidentale
- Terza neoplasia in assoluto nel sesso femminile
- 8.300 nuovi casi anno
- 2.500 decessi ann0
- Sopravvivenza 5 anni 77%, a 10 aa 73%
- Età di diagnosi 50-69 anni

- La maggior parte dei casi sono forme epiteliali, diagnosticate in stadio iniziale, limitate all'utero
- Possibili anche forme mesenchimali (sarcomi)

Fattori di rischio

- Forme tipo 1 (endometrioidi)
 - Iperestrogenismo
 - Anovulazione
 - Obesità
 - Diabete
 - Ipertensione
- Forme tipo 2 (sierose, cellule chiare)
 - Radioterapia pelvica
 - tamoxifene

Diagnosi

- Sintomi di allarme:
 - Metrorragia o menorragia (90% dei casi)
- Più raramente
 - Sintomi di invasione locale (dolore pelvico, sintomi urinari, stipsi)

- Visita ginecologica
- Ecografia Trans-vaginale
- Isteroscopia e biopsia endometriale
- TC addome-pelvi con mdc
- RM pelvi

Fattori prognostici

- Interessamento della metà esterna del miometrio
- Grado istologico 3
- Invasione vascolare
- Coinvolgimento della cervice
- Istotipi aggressivi: sieroso-papillare, carcinoma a cellule chiare, sarcomi
- Interessamento extrauterino pelvico o addominale (peritoneo, omento), linfonodi pelvici e paraortici

Terapia

- La **chirurgia** è il trattamento base nella malattia locale
- La **radioterapia** (a fasci esterni \pm brachiterapia) si utilizza in presenza di invasione del miometrio oltre il 50%, o estensione extrauterina
- La **chemioterapia** è riservata agli stadi più avanzati (metastasi linfonodali o a distanza) o ad istotipi speciali con alto rischio di diffusione

Tumori della cervice uterina - fatti

- Il carcinoma invasivo della cervice uterina è un tumore in netta diminuzione come morbilità e mortalità
 - 2300 nuovi caso anno (2% dei tumori femminili)
 - Maggiore incidenza in età 50 anni
 - 460 decessi anno. Sopravvivenza a 5 aa 68%
- Una diminuzione della mortalità è stata riportata nei paesi dove si effettua lo screening

Fattori di rischio

- Inizio precoce dell'attività sessuale
- Partner sessuali multipli
- Gravidanze multiple
- Giovane età al primo figlio
- Basso stato socio-economico
- Scarsa igiene sessuale

Infezione da HPV e tumore della cervice

- Papilloma virus umano (**HPV**): ha un ruolo primario nella genesi del carcinoma della cervice (della vagina e della vulva)
- HPV: attualmente dei 26 più comuni HPV genitali sono da considerarsi oncogeni per l'uomo
 - Quelli a maggior potenziale oncogeno sono HPV 16 e 18 (90% dei casi)
 - Quelli associati a condilomi HPV 6 e 11

Patogenesi del tumore HPV correlato

- Effetto di HPV è lento.
- **Maggior parte dei casi infezioni a risoluzione spontanea.**
- In una minoranza dei casi il **DNA virale si incorpora in quello umano**, con formazioni di lesioni pre-neoplastiche (displasia grave, o H-SIL o lesione intraepiteliale squamosa di alto grado), rilevabili con PAP-test
- **Co-fattori** (*come Infezione da HSV-2, Fumo di sigaretta, Uso di Steroidi, Immunodepressione*) possono favorire la cancerogenesi sopprimendo la funzione di geni oncosoppressori, con trasformazioni in CIN (1-2 e 3) e tumori invasivi

Diagnosi precoce e screening

- Oggi viene eseguita con ricerca DNA virale (**HPV-test**) su cellule prelevate a livello cervicale, e con **Pap-test**
- Lo screening inizia a 25 anni, e viene prolungato fino a 64 anni
- **Età 25-35 aa:** Pap-test ogni 3 aa (la positività di HPV-test in questa età sarebbe troppo alta, con molti falsi positivi)
- **Età 35-64 aa:** HPV-test ogni 5 anni
- In presenza di prelievo positivo per HPV-DNA, viene eseguito il Pap-test
 - Se negativo, si ripete HPV-DNA dopo 1 anno, e se ancora positivo, si esegue colposcopia
 - Se positivo per H-SIL, si esegue colposcopia con biopsie

Vaccinazione anti-HPV

- Sono utilizzati estratti del capside virale, non virus vivi.
- Due vaccini disponibili
 - Quadrivalente (16, 18 e 6, 11)
 - Bivalente (16 e 18)
- Approvata per donne fra 9 e 26 aa (più efficace se usato prima dell'inizio rapporti sessuali – 90-100% copertura)
- Consigliata per tutte le donne nel 12° anno di età. 3 dosi in 6 mesi
- Non fornisce protezione assoluta, ma solo per i tumori legati ai ceppi virali specifici

Tipi istologici di tumori della cervice

- Carcinoma spinocellulare 90%
- Adenocarcinoma 8%
- Istotipi rari 2%

Istotipo	diff.locale	linfonodi distanza	
Spinocell	lenta	precoce	tardiva
Adenoca	lenta	lenta	precoce

Sintomi e segni

- Perdita ematica extramenstruale
- Leucoxantorrea
- Dolore pelvico
- Fistole
- Anemia
- Edema agli arti inferiori
- Emorragia acuta vaginale

Esami diagnostici

- Citologia cervico vaginale
- Colposcopia
- Biopsia
- Nessun esame radiologico è necessario per la diagnosi
- Stadiazione con TC addome-pelvi con, RM pelvi

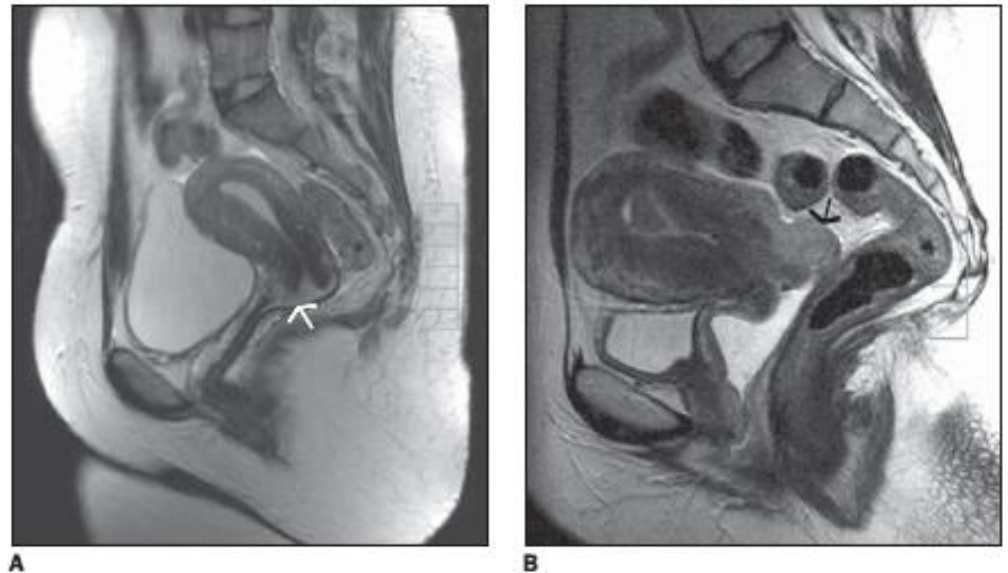


Figure 2. A: Sagittal T2-weighted TSE sequence, hyperintense uterine cervix tumor. Part of the (hypointense) cervical stroma is intact. Preserved vaginal canal (stage Ib). **B:** Sagittal T2-weighted TSE sequence, slightly hyperintense tumor in the posterior portion of the uterine cervix, extending to the upper vaginal third (stage IIa).

La RM ha un ruolo fondamentale nella stadiazione

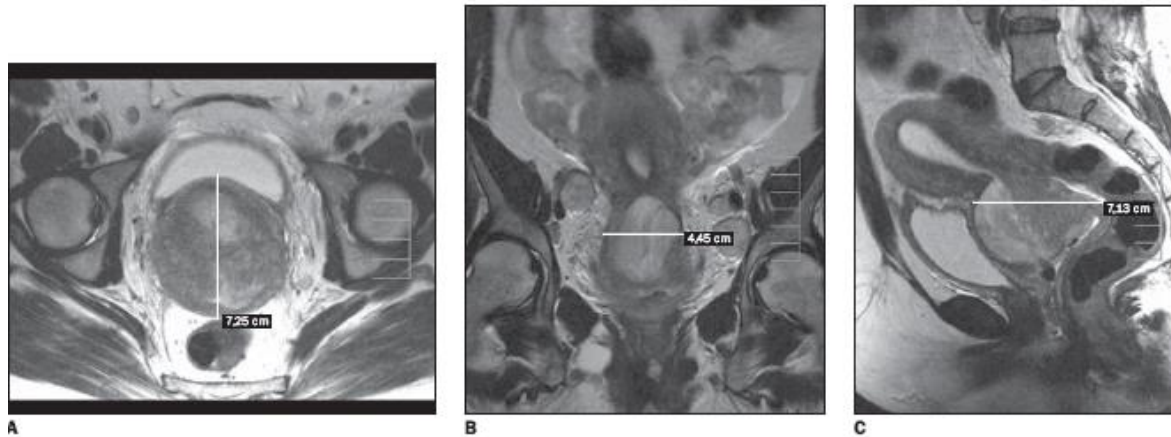


Figure 3. **A:** Axial T2-weighted TSE sequence, tumor completely replacing the cervical stroma in its largest anteroposterior diameter. **B:** Coronal T2-weighted TSE sequence of the same patient showing the largest latero-lateral diameter of the tumor. Note the bilateral adenomegalies. **C:** Sagittal T2-weighted TSE sequence, largest craniocaudal diameter of the tumor. Preserved signal of the bladder mucosa.

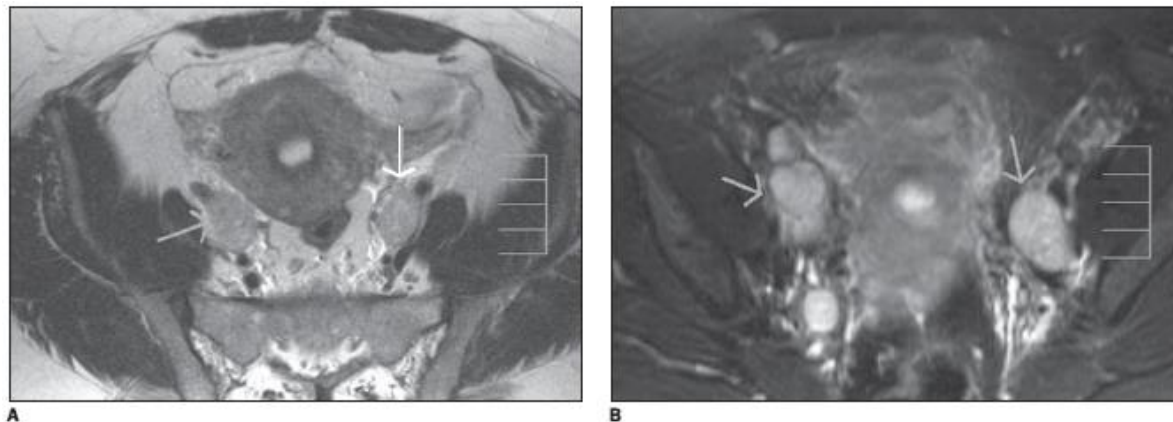
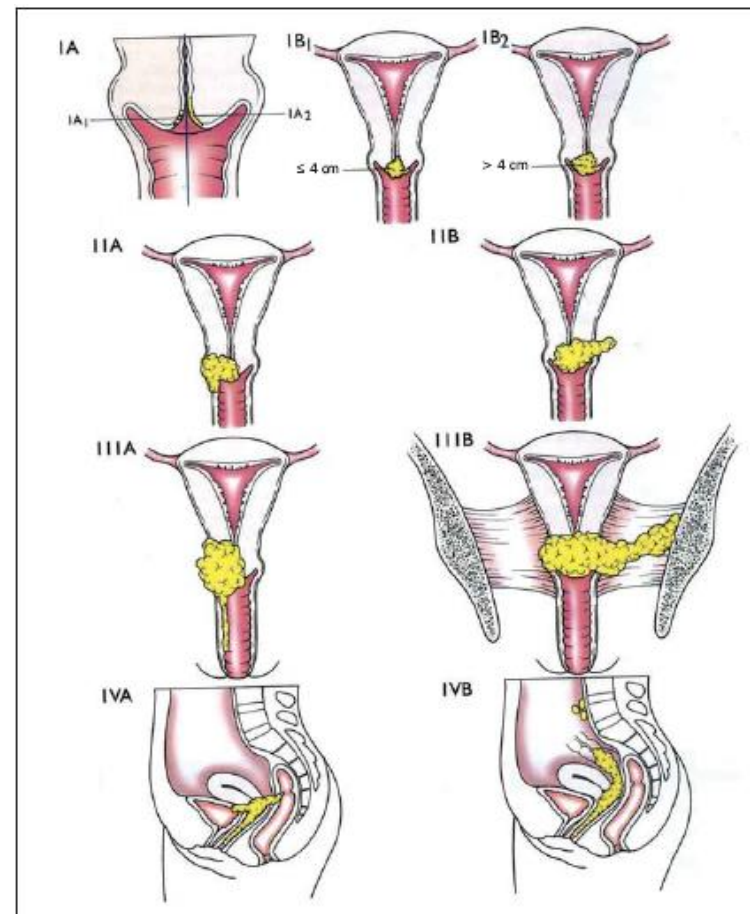


Figure 4. **A:** Axial T2-weighted TSE sequence, the same patient in Figure 3 in an uppermost plane. The arrows indicate bilateral adenomegalies, with a slightly hyperintense signal similar to the cervical tumor. **B:** Axial T2-weighted TSE sequence with fat suppression. The arrows indicate the same adenomegalies as **a**, more evident in this sequence.

Storia naturale del tumore della cervice

- Il carcinoma della cervice uterina diffonde per estensione diretta: continuità (canale cervicale, corpo uterino, parete alta vagina) e per contiguità (vescica, retto)
- Diffusione per via linfatica retroperitoneale: per primi gli iliaci, per secondi i lomboaortici, per terzi gli inguinali
- Stadi:
 - I - limitato alla cervica
 - II – estensione extracervicale
 - III – estensione alla pelvica (o con idronefrosi)
 - IV - diffuso a vescica o retto, o a distanza



Terapia del tumore cervicale

- Chirurgia: negli stadi iniziali (I e II)
- Radioterapia: nelle forme localmente avanzate (*è un tumore molto radiosensibile*)
- Chemioterapia: nel IV stadio, o come trattamento neoadiuvante preoperatorio (*il cisplatino è il farmaco di riferimento, spesso in combinazione con altri chemioterapici*)
- Terapia combinata con radioterapia e chemioterapia (*effetto radiopotenziante della chemio*): è lo standard nei casi localmente avanzati non operabili (*IIb e III*), con vantaggio sia in sopravvivenza che in tempo a ricaduta