

Oncologia

Lezione 8: **Tumori della mammella e** **tumori ginecologici**

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-orifiziale 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

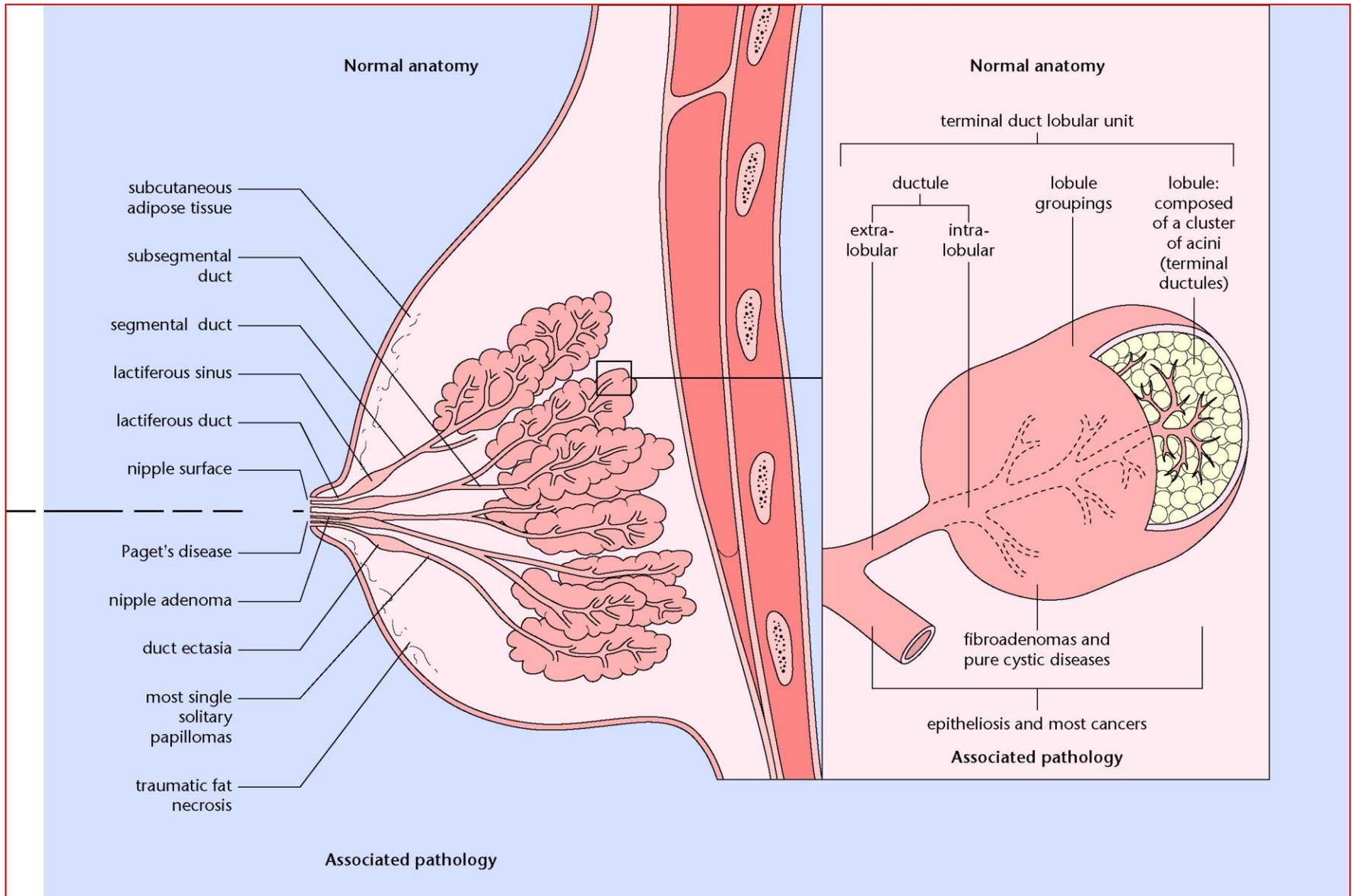
- **Risonanza magnetica**

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

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)

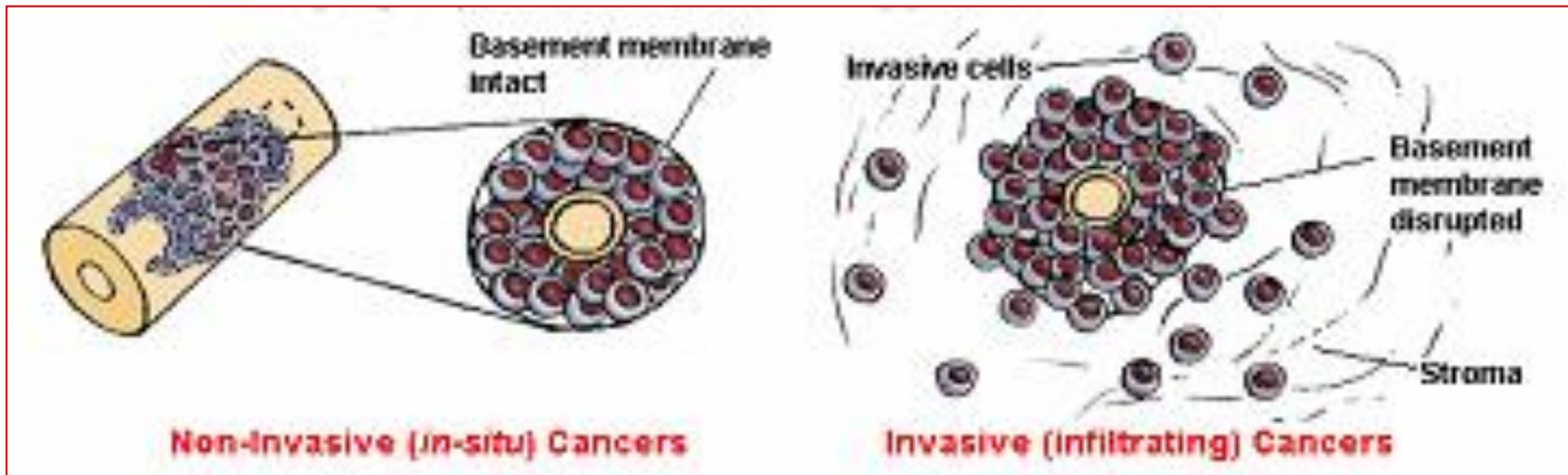
Dove si forma il tumore della mammella



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)

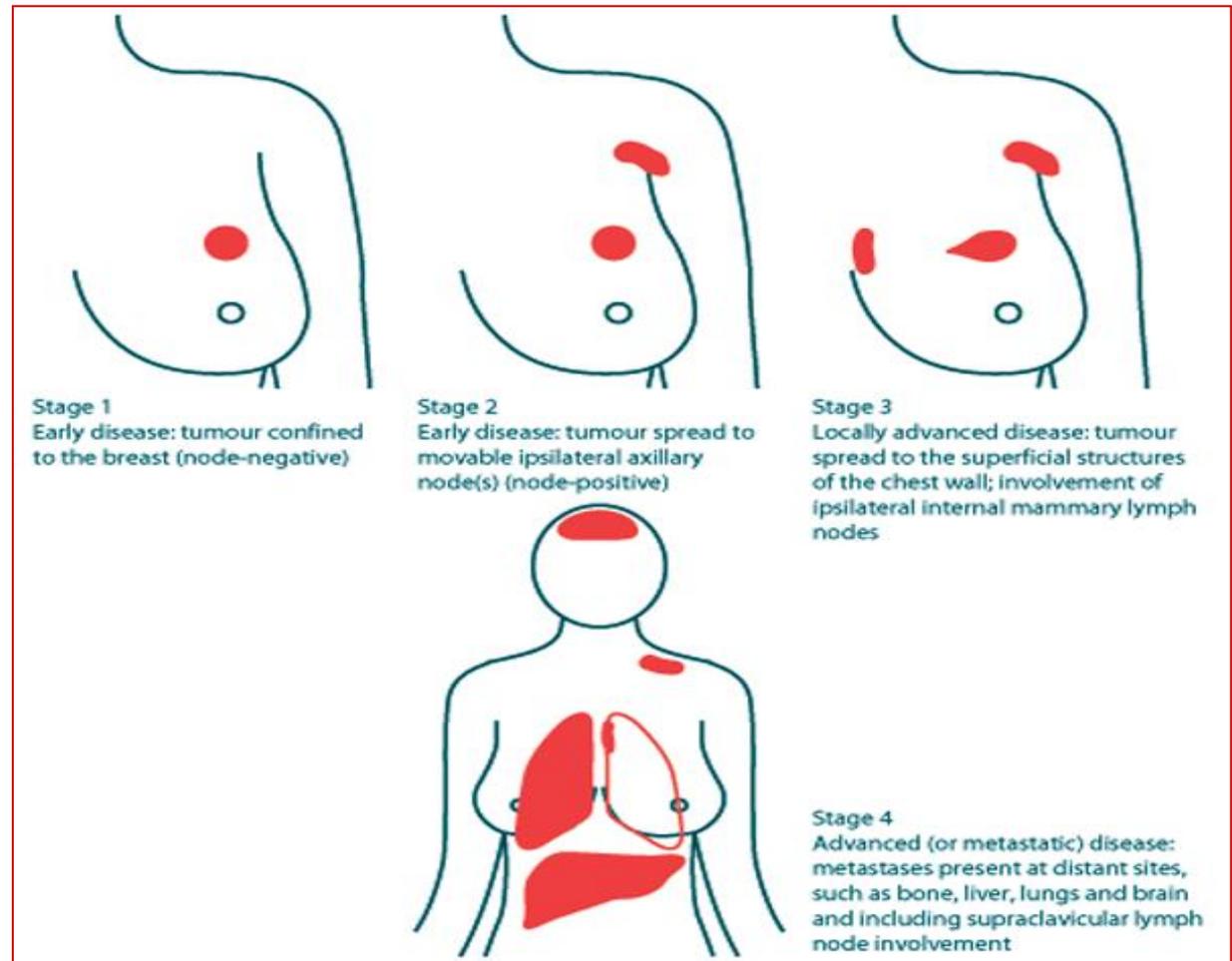
Stadiazione del tumore mammario

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

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

- Vengono utilizzati farmaci (*chemioterapia, ormonoterapia, terapia targeted*) a seconda delle **caratteristiche del tumore**
 - Stadio
 - Caratteristiche del tumore
 - Luminali: ormonoterapia \pm chemioterapia
 - HER2 positivi: chemioterapia + terapia targeted
 - Triplo negativi: chemioterapia
 - Importante anche la valutazione delle **caratteristiche della paziente**
 - Malattie concomitanti
 - Performance status

Terapia oncologica nel tumore mammario

- **Preoperatoria o neo-adiuvante**
 - Ridurre le dimensioni del tumore quando è > 3 cm, permettere chirurgia o chirurgia conservativa
- **Adiuvante**
 - Distruggere la malattia microscopica che potrebbe essere rimasta dopo la chirurgia, tanto più probabile quanto maggiori sono i fattori prognostici sfavorevoli
- **Per la malattia metastatica**
 - Prolungamento sopravvivenza
 - Controllo dei sintomi
 - Miglioramento qualità di vita

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

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 morbidità 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 (*fondamentale per valutare la diffusione locale*)

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 cervice
 - 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 radio-potenziante della chemio*): è lo standard nei casi localmente avanzati non operabili (*IIIb e III*), con vantaggio sia in sopravvivenza che in tempo a ricaduta