

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Lezioni di Oncologia

Oncologia

Clinica e teoria - 2

Prof Antonio Frassoldati
Oncologia Clinica – AOU di Ferrara

Giovanni 72 anni

Operaio edile in pensione

In anamnesi: Forte fumatore (60 p-y). Colectomia per colelitiasi, BAV II grado tipo I, portatore di PM, Iperensione arteriosa, Diabete .

ECOG PS 1

Dicembre 2017: Tosse produttiva e iperpiressia trattata con antibiotico terapia con beneficio

Gennaio 2018: Accesso in PS per ricomparsa di tosse da una settimana con episodi di emoftoe

EO MV marcatamente ridotto con presenza di ronchi diffusi. Restante obiettività negativa

COSA FARE ?

RX TORACE

Opacità rotondeggiante di 4 cm circa si proietta al terzo medio inferiore del campo polmonare di destra con associato versamento pleurico omolaterale.

Presenza di pace-maker bicamerale.



Ricovero in Pneumologia

SpO₂ 92% in aria-ambiente

EGA in aria-ambiente : pH 7.47, PaCO₂ 35 mmHg,
PaO₂-misurata 49 mmHg

Insufficienza respiratoria severamente ipossiémica →
Ossigenoterapia continua 1-2 litri /minuto.

Come procedere?

TC TORACE con mdc

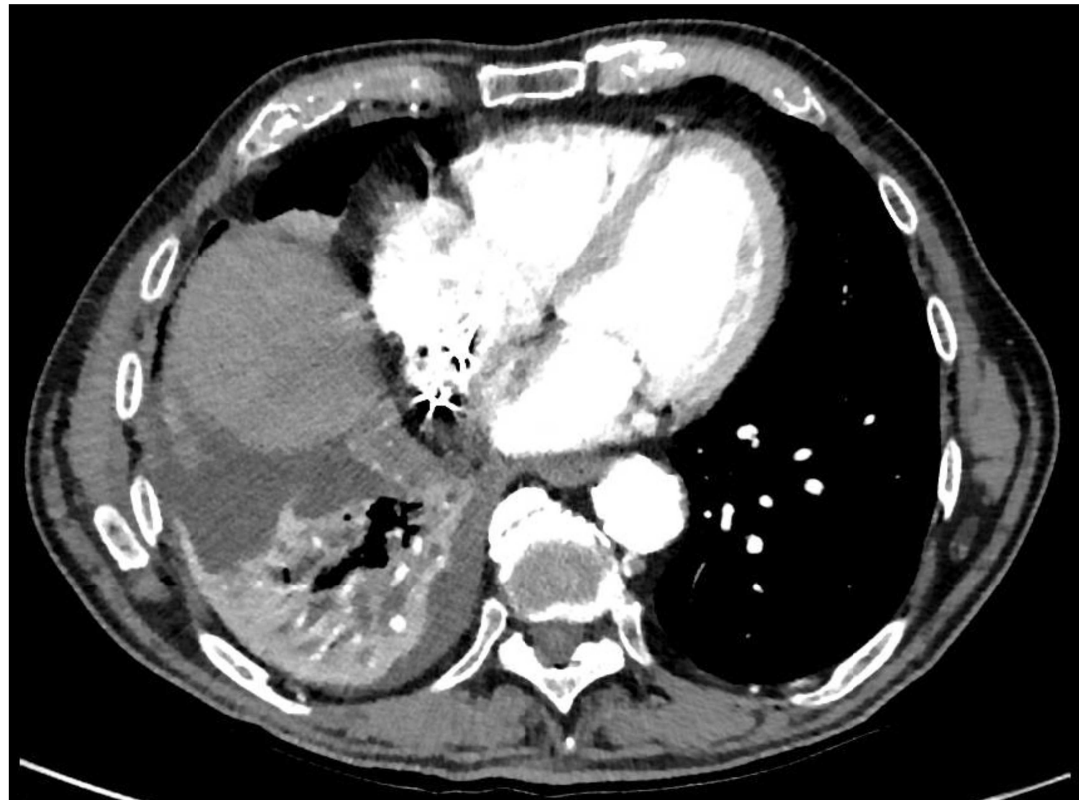
Tessuto neoformato in sede perilare medio-inferiore destra, con estensione assiale di almeno 5 cm, che determina steno-ostruzione del bronco principale destro e che ingloba il ramo lobare inferiore dell'arteria polmonare e le vene polmonari. Componente linfadenopatica ilare omolaterale, continua con ulteriore componente solida a margini sfrangiati che circonda le diramazioni bronchiali per il lobo superiore destro e che determina stenosi di rami subsegmentari del circolo arterioso polmonare distrettuali.

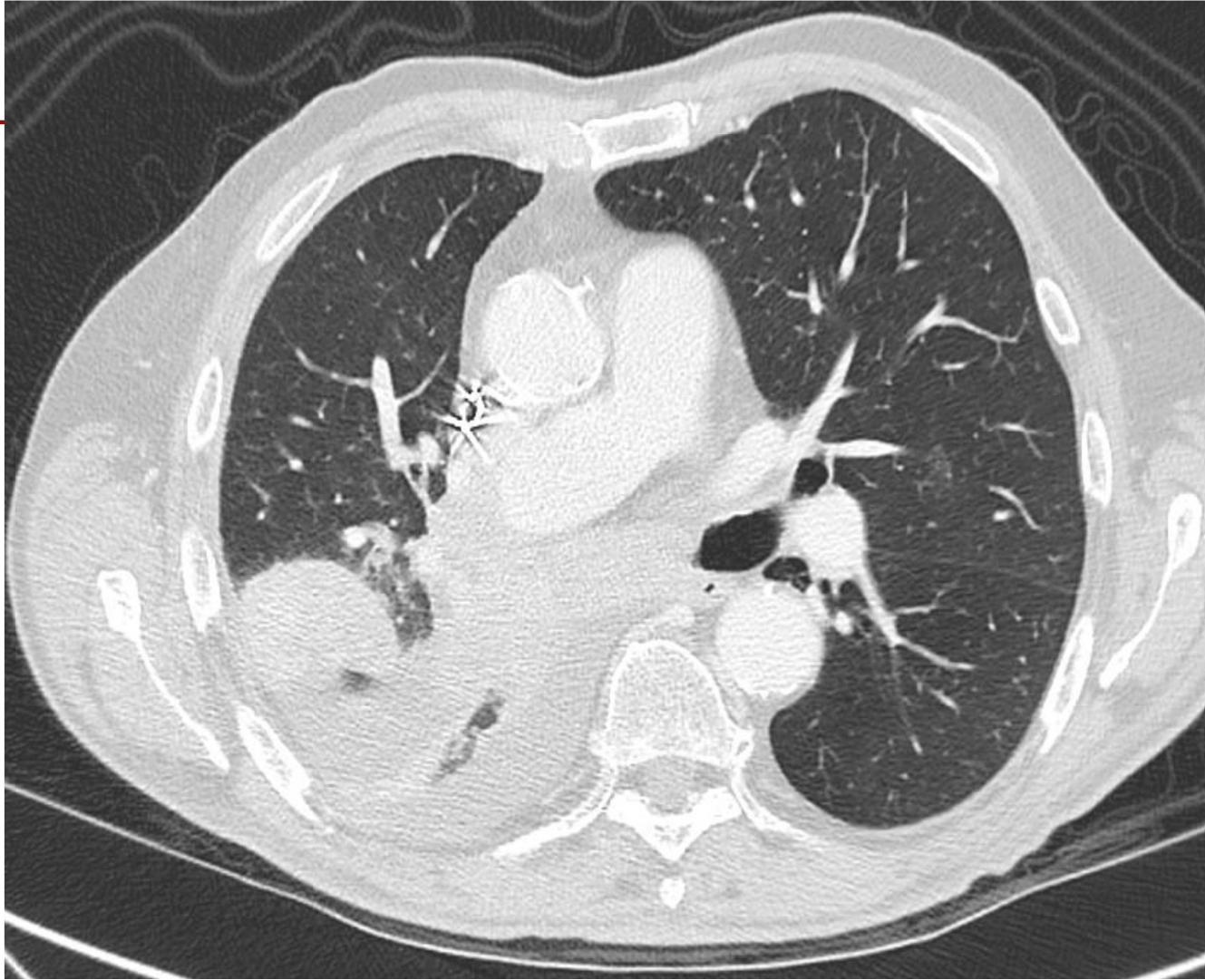


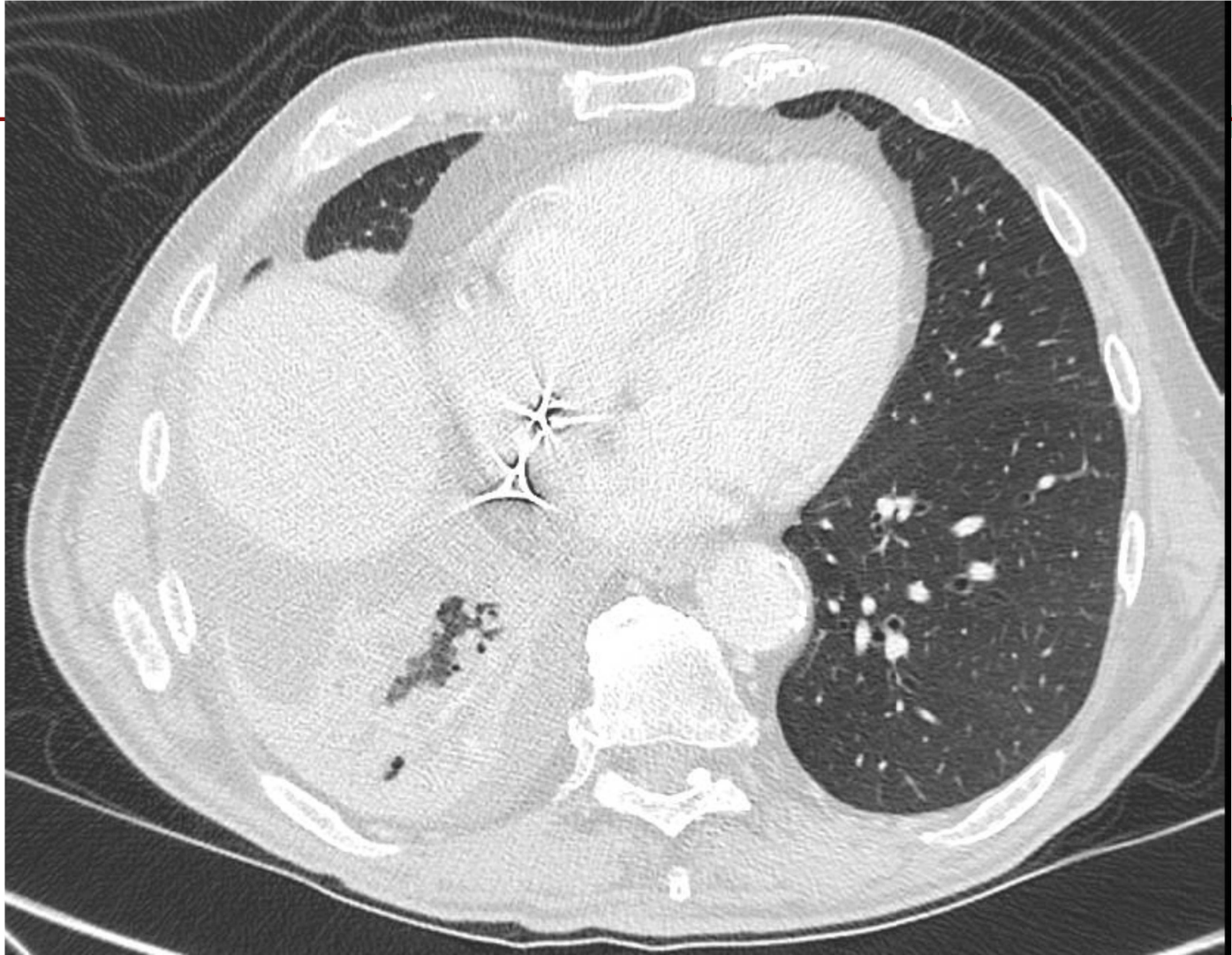
Tale tessuto si raccorda a sua volta in corrispondenza del segmento dorsale del LSD con ulteriore neoformazione rotondeggiante con diametro assiale di circa 45x30 mm, a struttura disomogenea, adesa alla superficie pleurica.

TC TORACE con mdc

Si associa atelettasia pressoché completa del LID. Versamento pleurico destro con disposizione parzialmente atipica, per impegno anche intrascissurale, con valori di densità fluida e spessore assiale massimo di 3 cm. Nel complesso, il campo polmonare di destra risulta aerato a livello del lobo superiore e di parte del lobo medio. Ulteriori linfadenomegalie si osservano in loggia del Baretty con diametro assiale di circa 28 mm e in sede sottocarenale, con diametri di 46 x 25 mm circa.







Altre indagini

TC ENCEFALO E ADDOME con mdc

Encefalo negativo. Lesione osteolitica a livello dell'ala iliaca destra e del soma di L2. Lesione surrenalica.

PET/TC con FDG

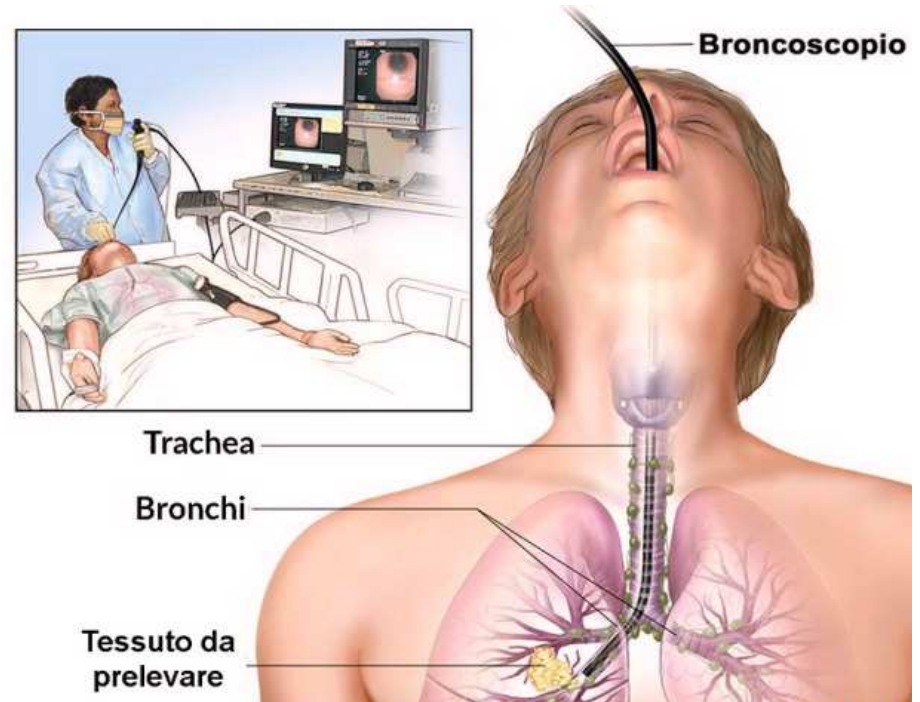
Presenza di due aree polmonari di intensa e grossolana iperfissazione del radiofarmaco che si proiettano: in sede perilare medio-inferiore destra (SUVmax 17.5) al segmento dorsale del lobo superiore destro, adesa alla superficie pleurica (SUVmax 24).

Multiple adenopatie iperfissanti radiocomposto che si proiettano: in sede paratracheale destra (SUV max 16.4), loggia del Barety (SUV max 14.8), ilare destra (SUV max 15.3), sede sottocarenale (SUV max 15.5).

A carico del distretto osseo iperfissazione a livello : del tratto anteriore del soma di L2 e L3 (SUV max 8,7 e 4,2), dell'ala iliaca destra (SUV 17,4).

FIBROBRONCOSCOPIA

Emisistema bronchiale destro caratterizzato da pressochè completa stenosi del bronco intermedio da compressione ab estrinseco con mucosa leggermente irregolare, presenza di neoformazione vegetante all'imbocco del bronco lobare superiore che viene rimossa en bloc, provocando lieve sanguinamento ben controllato da instillazione locale di acqua fredda e adrenalina diluita 1/20; in tale sede residua mucosa irregolare e sanguinante;



Esame istologico: Carcinoma scarsamente differenziato non a piccole cellule (NSCLC)

STADIO IV

EGFR wt.

ALK : presenza di traslocazione.

ROS- 1 : non riarrangiato.

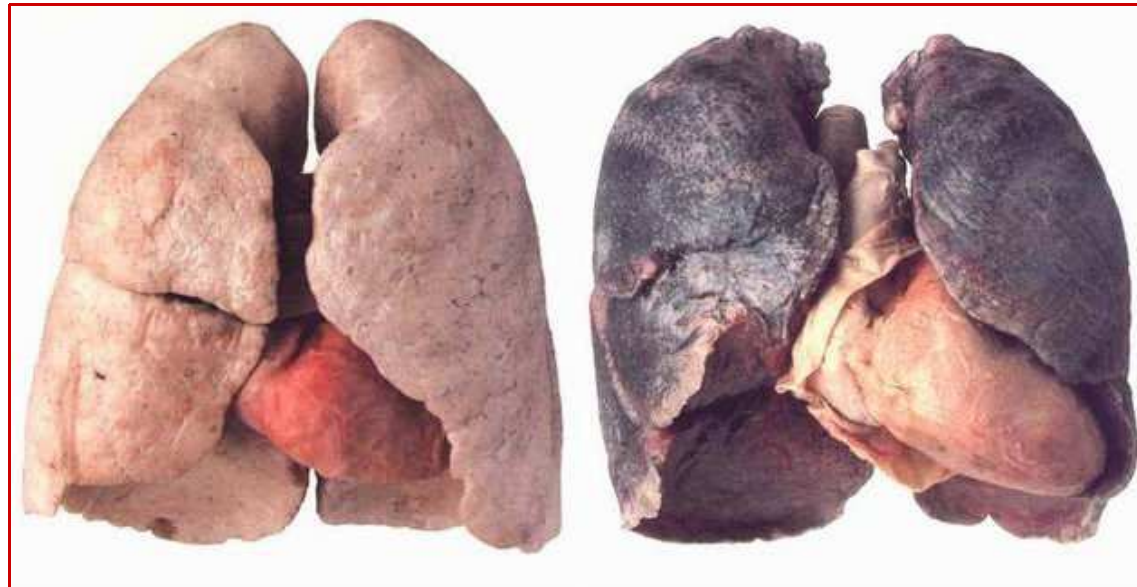
PDL1 = 85%.



TUMORI DEL POLMONE

Fattori di rischio

- Fumo di sigaretta (85% dei casi)
 - Rischio relativo fumatori vs non fumatori: da 14 a 20 volte più alto, sembra ridursi progressivamente nell'arco di 15-20 anni smettendo di fumare
 - Contiene moltissimi cancerogeni (amine aromatiche, idrocarburi policiclici, nitrosoamine, acetaldeide,...)



Non
fumatore

Fumatore

Fattori di rischio

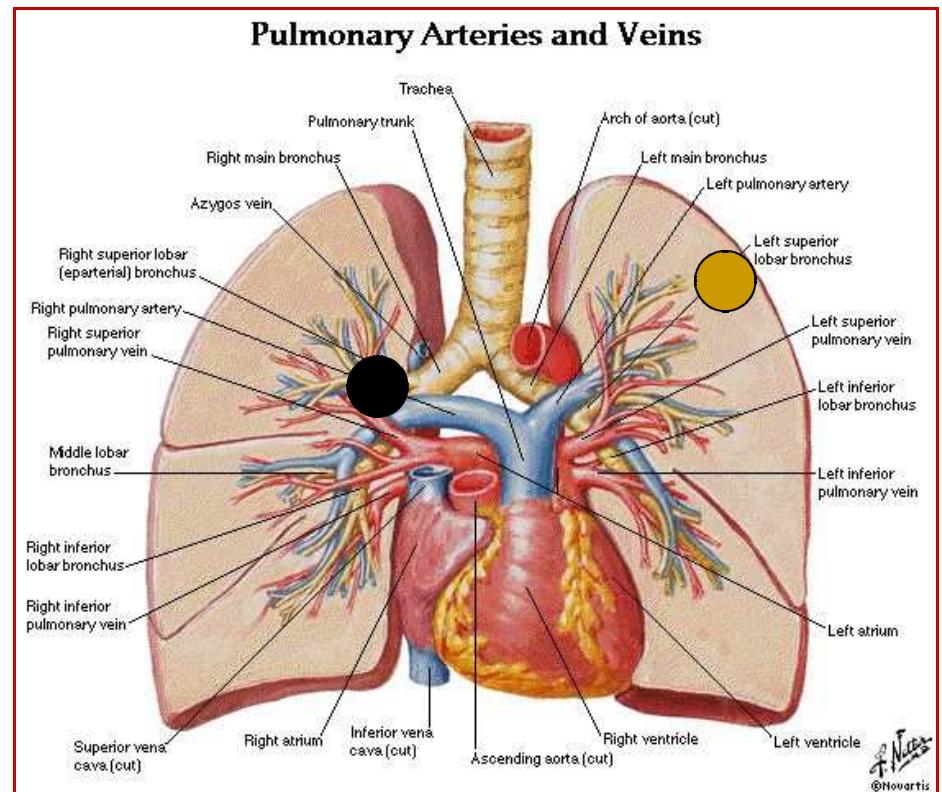
- Esposizione a sostanze tossiche
 - **Radon**: gas prodotto dal decadimento del radio 226 (presente nel suolo a concentrazioni variabili)
 - **Asbesto**: materiale molto usato in passato come isolante. Diversi tipi di fibre che possono essere inalate, inducendo danni cronici sul polmone. Il rischio aumenta se esposizione concomitante al fumo. Latenza molto lunga (anche 25-30 anni)
 - **Inquinamento ambientale** (riscaldamento civile e industriale, carbone, scarichi auto, ...)
- Flogosi cronica polmonare (BPCO, tubercolosi, ...)

Diagnosi

- Nella maggior parte dei casi, lo sviluppo del tumore del polmone è silente.
- La diagnosi di forme in stadio iniziale è per lo più casuale
- Quando sono presenti sintomi significativi, spesso la malattia è già avanzata

Sintomi e segni di esordio

- I sintomi sono simili a quelli di altre patologie polmonari croniche, e spesso sono confusi con quelli già presenti per altre cause (fumo, bpc, ecc)
- I sintomi dipendono anche dalla sede in cui il tumore si sviluppa (più sintomi nelle forme **centrali** che **periferiche**)



Segni e sintomi

- **Tosse** (secca, persistente)
- **Dispnea** (da sforzo o continua)
- **Calo peso** (spesso unico sintomo; se >5% fattore sfavorevole)
- **Emottisi o emoftoe** (emissione con la tosse di espettorato frammisto a sangue, o sangue puro)
- **Dita a bacchetta di tamburo ed unghie a vetro di orologio** (osteopatia paraneoplastica)
- **Ipercalcemia** (disidratazione, torpore, IRA, turbe neuromuscolari e cardiache)
- **Dolore** (toracico, interscapolare, spalla e braccio [s. Pancoast])
- **Disfonia** (paralisi nervo laringeo), **disfagia** (compressione esofago)
- **S. di Horner** (miosi, enoftalmo, ptosi palpebrale, anidrosi monolaterale)



SINDROMI PARANEOPLASTICHE

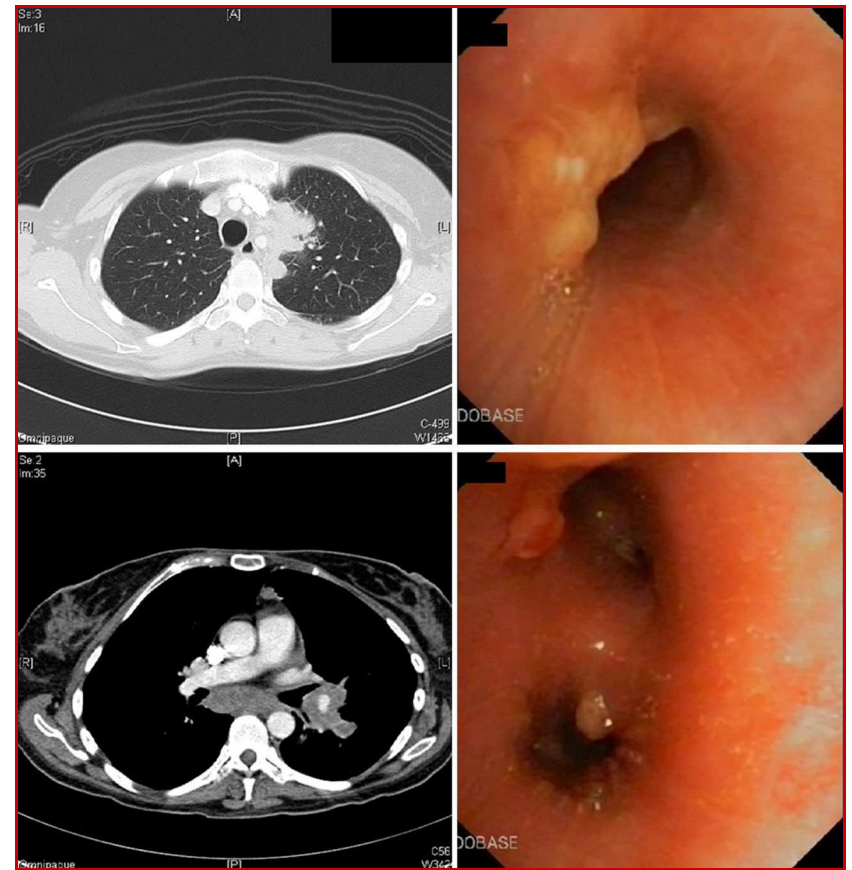
- **ENDOCRINE:**

- *Sindrome da inappropriata secrezione d'ormone antidiuretico (SIADH):* abnorme produzione di vasopressina che determina iperidratazione, iponatriemia con possibile edema cerebrale, convulsioni, letargia, confusione mentale fino al coma.
- *Sindrome da produzione ectopica di ACTH:* produzione di peptidi simili all'ACTH che stimolano la produzione di cortisolo. Si manifesta con sete, ipokaliemia, poliuria, edemi ed ipertensione.
- *Produzione ectopica di PTH:* ipercalcemia

- **NEUROMUSCOLARI** : degenerazione cerebellare subacuta, demenza, encefalite limbica, retinopatia, mielopatia necrotica sub acuta, neuropatia vegetativa, sindrome miastenica
- **CARDIOVASCOLARI:** tromboflebiti, endocardite trombotica non batterica, CID
- **EMATOLOGICHE:** eritrocitosi, leucocitosi
- **DERMATOLOGICHE:** dermatomiosite, acanthosis nigricans
- **NEFROLOGICHE:** sindrome nefrosica, glomerulonefrite

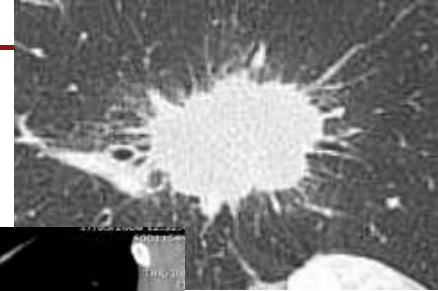
Diagnosi strumentale

- Radiografia del torace
- TAC del torace
- Broncoscopia con biopsia
- Biopsia trans-toracica



Presentazioni radiologiche

- Nodulo polmonare isolato
- Massa ilare o mediastinica
- Consolidamento o atelettasia polmonare



Reperto	Squamoso	Adenocarcinoma	A piccole cellule	A grandi cellule
Nodulo /massa periferici	30%	75%	15%	65%
atelettasia	40%	10%	20%	15%
consolidamento	20%	15%	20%	25%
ingrandimento ilare	40%	20%	80%	30%
massa mediastinica	< 5%	<5%	15%	10%
versamento pleurico	5%	5%	5%	5%
nessuna anomalia	5%	<5%	0%	0%
anomalie multiple	35%	30%	65%	45%

Diagnosi istologica

- **Carcinoma NON a piccole cellule** – origine epiteliale, crescita più lenta
 - **Carcinoma squamocellulare** (centrale)
 - **Adenocarcinoma** (periferico) [spesso con alterazioni genetiche tipiche – EGFR, KRAS, ALK, ROS1, MET]
 - **Carcinoma a grandi cellule**

- **Carcinoma a piccole cellule** (o microcitoma) – origine neuroendocrina, sede centrale, crescita rapida

ISTOTIPO

40% Adenocarcinoma

21% Carcinoma squamoso

12% Carcinoma a piccole cellule o microcitoma

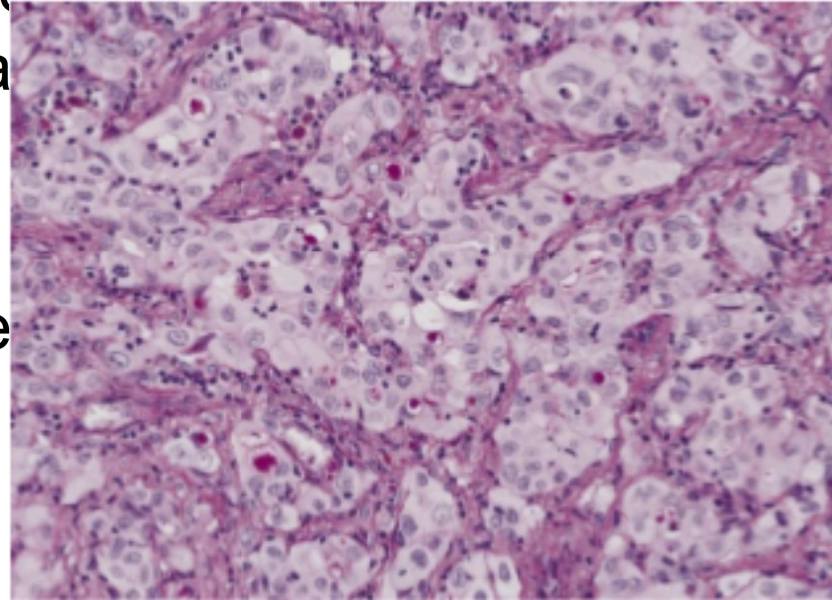
2% Carcinomi a grande cellule

Tumori neuroendocrini, Carcinoma adeno-squamoso, Carcinoma sarcomatoidi, Tumori di derivazione dalle ghiandole salivari

Altri tumori : tumori benigni , tumori mesenchimali, linfomi , tumori di origine ectopica , metastasi

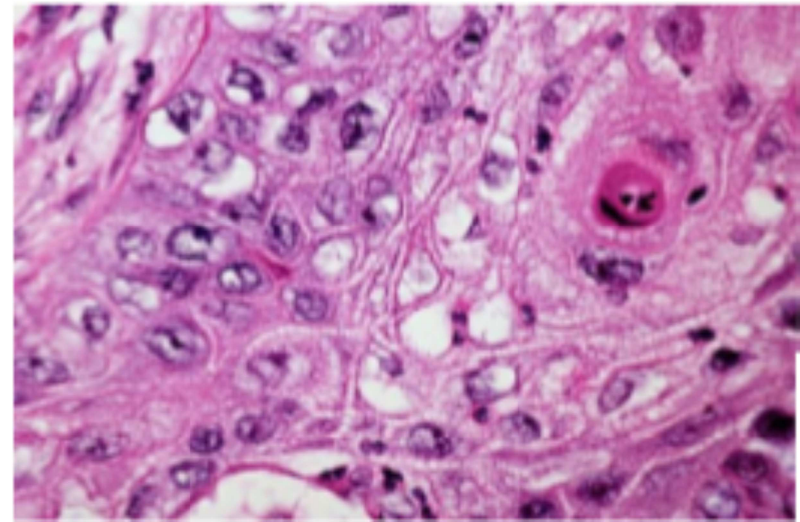
ADENOCARCINOMA

- Origina dall'epitelio di superficie e dalle ghiandole della mucosa bronchiale
- Prevalente sviluppo periferico
- Istotipo più frequente anche nel sesso femminile e nei non fumatori
- Diffusione linfonodale locoregionale, intraparenchimale ematica ed aerogena
- Precoce metastatizzazione a distanza



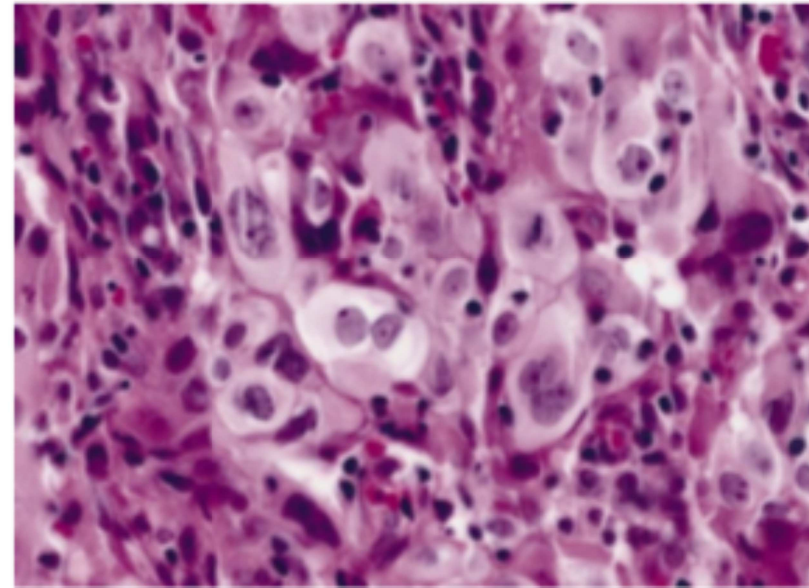
CARCINOMA QUAMOSO

- Istotipo a più lenta crescita rispetto agli altri
- Fortemente correlato al fumo di sigaretta
- Tende a crescere all'interno del lume bronchiale dando ostruzione e atelettasia
- Interessa prevalentemente le regioni ilari



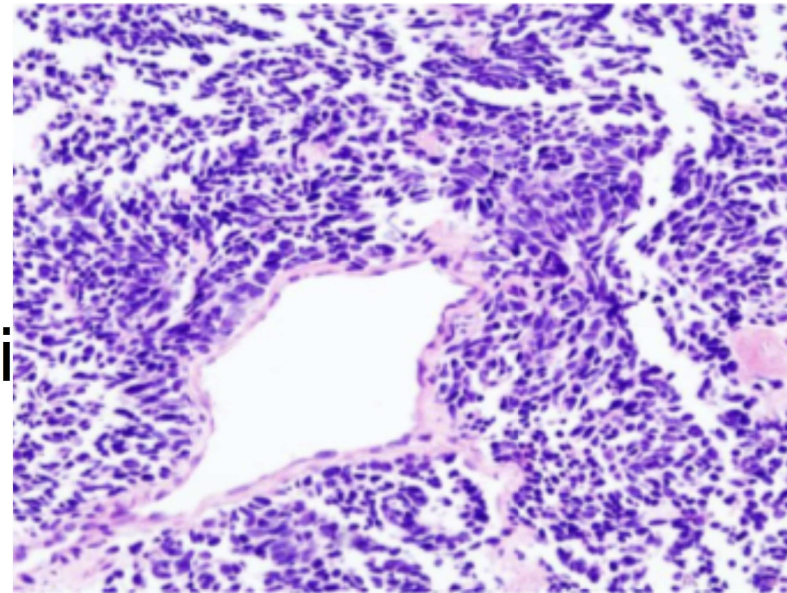
CARCINOMA A GRANDI CELLULE

- Scarsamente differenziato
- Diagnosi di esclusione
- Lesioni periferiche
- Prognosi simile all'ADC



CARCINOMA A PICCOLE CELLULE

- Neoplasia aggressiva
- Caratteristiche neuroendocrine ed epiteliali
- Origina centralmente
- Metastatizza molto rapidamente
- Sindromi paraneoplastiche più frequenti



CARATTERIZZAZIONE BIOMOLECOLARE

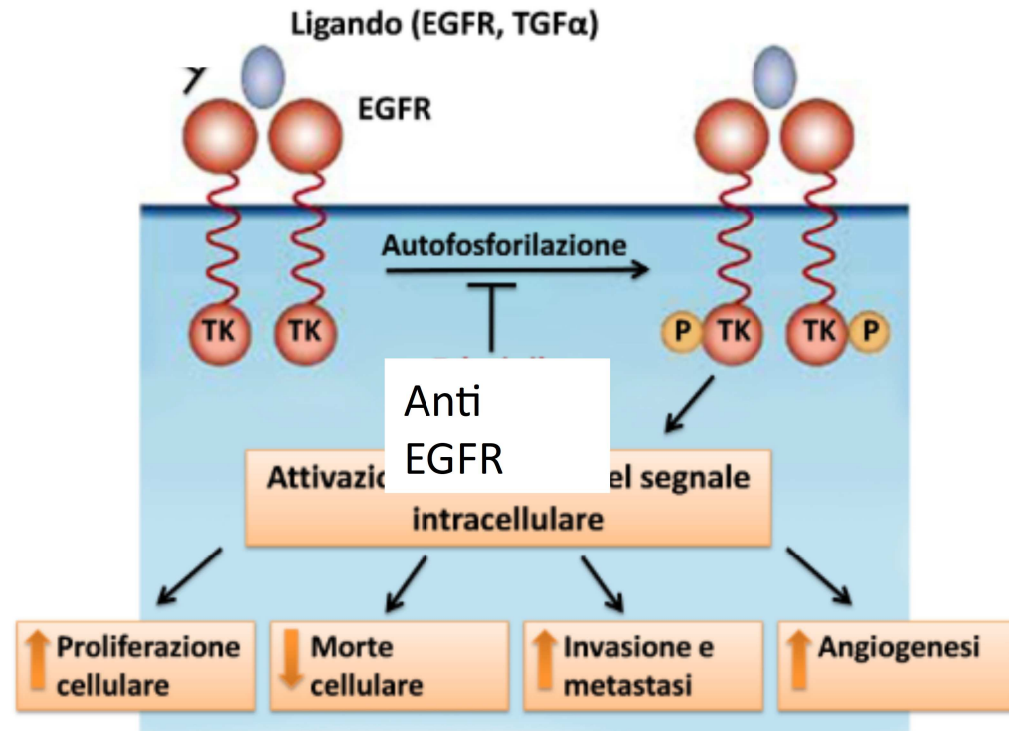
EGFR

mutazioni attivanti esoni 18, 19, 20 e 21
10-15% degli ADC pz caucasici, 40% pz asiatici, sesso femminile, non fumatori

FARMACI ANTI-EGFR

Gefitinib , Erlotinib, Afatinib →

Mutazione T790M = Resistenza al trattamento → Osimertinib



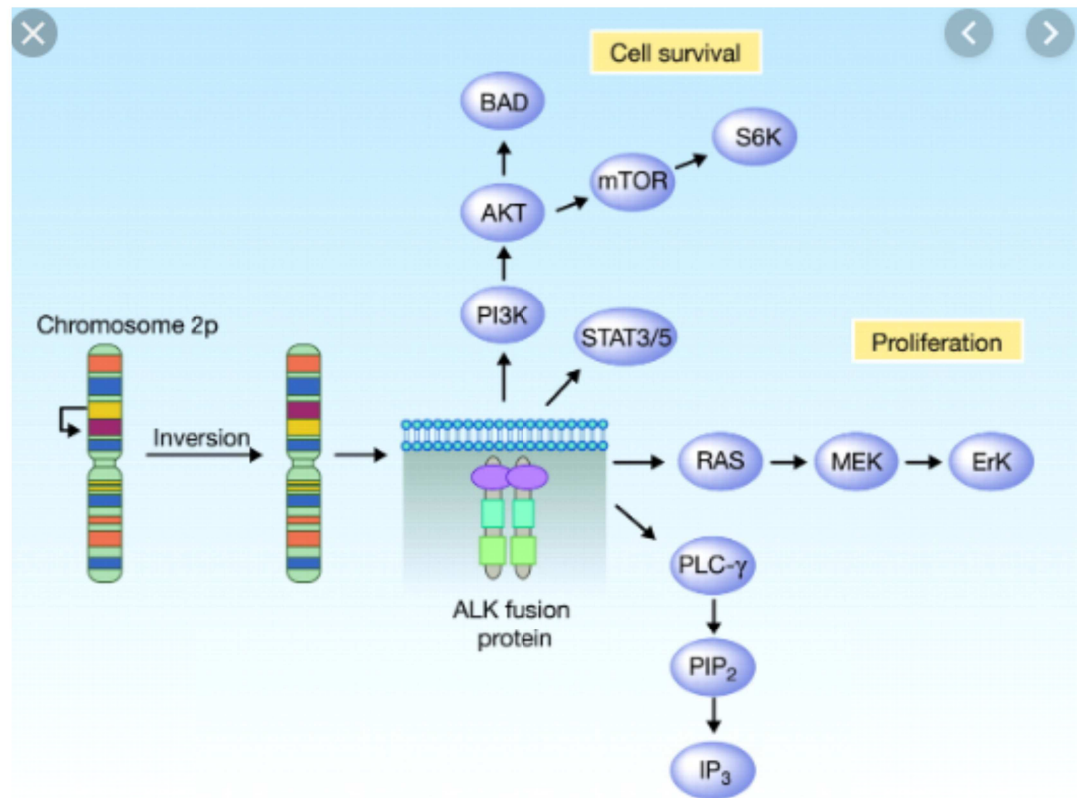
CARATTERIZZAZIONE BIOMOLECOLARE

ALK

3-7% degli ADC
Riarrangiamento dell'oncogene ALK con la proteina EML-4 braccio corto del cromosoma 2

FARMACI ANTI-ALK

Alectinib, Crizotinib,
Ceritinib



CARATTERIZZAZIONE BIOMOLECOLARE

KRAS mutato nel 20-30% degli ADC, pz caucasici, fumatori, forma mucosecernenti o solide

ROS-1 riarrangiamento nel 1-2% degli ADC

FARMACO ANTI ROS-1 Crizotinib

RET riarrangiamento

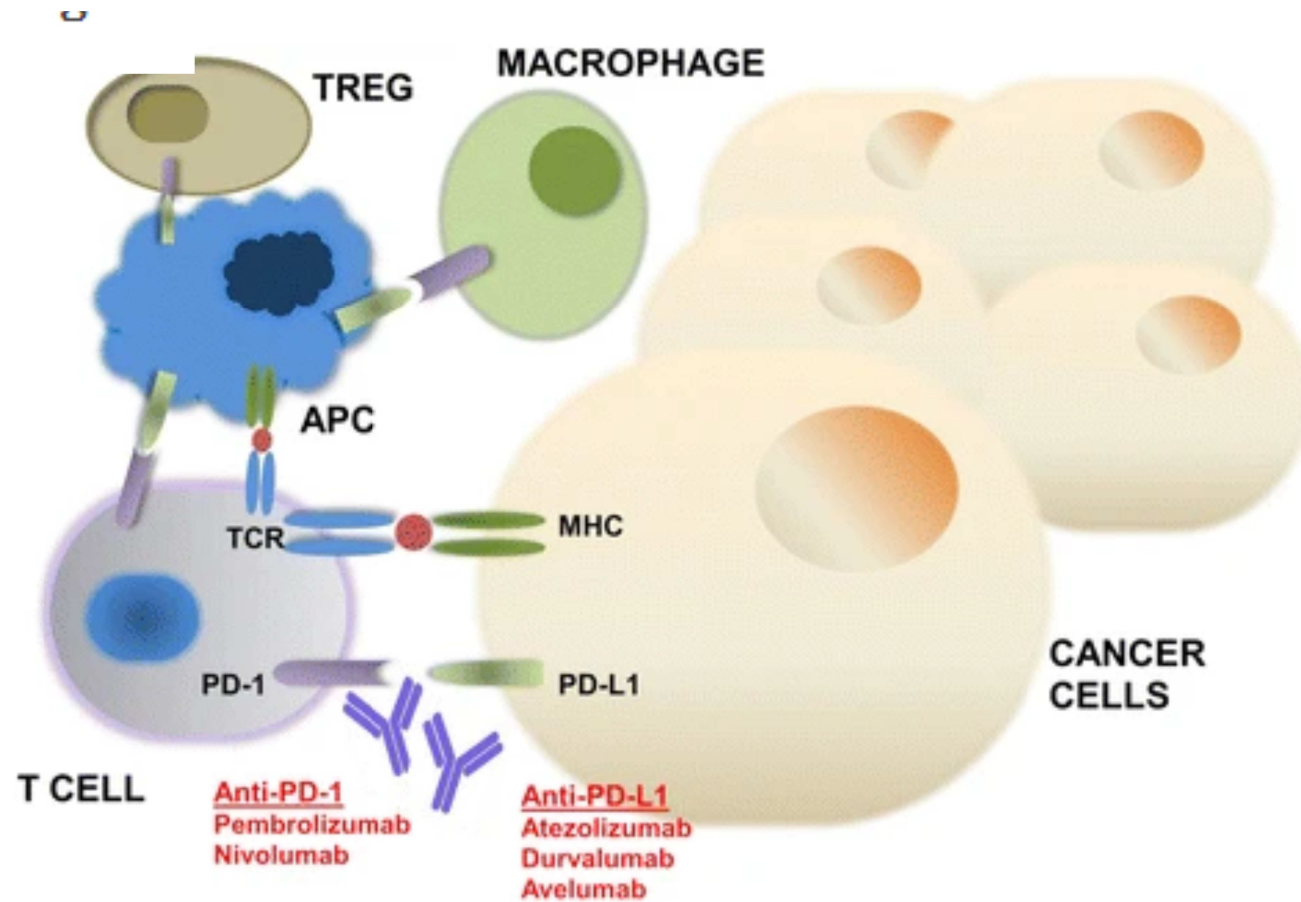
HER2 mutazione o amplificazione

BRAF mutazione attivante

MET mutazione o amplificazione

Nei carcinomi squamosi : alterazioni a carico dei geni FGFR1, PI3KCA, PTEN, PDGFR e DDR2.

VALUTAZIONE ESPRESSIONE DI ESPRESSIONE di PDL-1



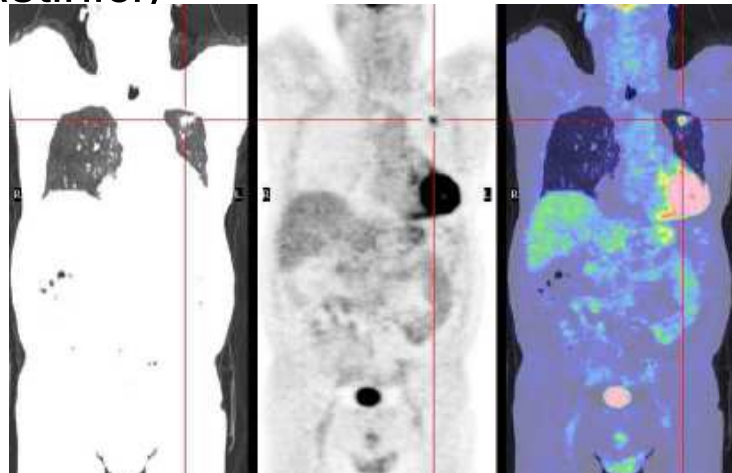
MODALITA DI DIFFUSIONE

- **Per contiguità** (pleura, grossi vasi, pericardio, diaframma parete toracica, colonna vertebrale).
- **Per via linfatica** (linfonodi lobari, poi linfonodi ilari del polmone e, da questi, ai linfonodi del mediastino, ai linfonodi sovraclaveari, scalenici ed extratoracici)
- **Per disseminazione ematogena** (il tumore invade rami delle vene polmonari: cuore sin. e grande circolo). Sedi più frequenti: polmone, fegato, cervello, ossa e surrene. (microcitoma e adenocarcinoma)

Stadiazione

- TAC torace con mdc (mediastino e organi toracici)
- TAC addome con mdc (metastasi surrene, fegato, linfonodi addominali)
- TAC encefalo con mdc (o RM)
- Scintigrafia ossea (metastasi ossee)

- PET/TC con fdg (anche per studio preoperatorio dei linfonodi mediastinici)



Raggruppamento in stadi VIII Edizione [45]

Stadio	T	N	M
Stadio IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stadio IA2	T1b	N0	M0
Stadio IA3	T1c	N0	M0
Stadio IB			
Stadio IIA	T2b	N0	M0
Stadio IIB	T1a, b, c	N1	M0
	T2a, b	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadio IIIA	T1a, b, c	N2	M0
	T2a, b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N1	M0
Stadio IIIB	T1a, b, c	N3	M0
	T2a, b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Stadio IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Stadio IVA	Qualunque T	Qualunque N	M1a
	Qualunque T	Qualunque N	M1b
Stadio IVB	Qualunque T	Qualunque N	M1c

Altri esami necessari

- **Prove di funzionalità respiratoria** (spirometria, diffusione DLCO, emogasanalisi arteriosa)
- **ECG ed ecocardiogramma**
- **Esami laboratorio**
 - Emocromo (poliglobulia)
 - Funzione renale (per uso cisplatino) ed epatica
 - LDH (se alto, indice prognostico sfavorevole)
 - Elettroliti (Na, K, Ca, P – possibili sindromi paraneoplastiche, con iponatremia ed ipercalcemia)
 - Marcatori tumorali (CEA [t. epiteliali], NSE e cromogranina [microcitoma])

TRATTAMENTO NSCLC

STADIO I :

- CHIRURGIA
- RADIOTERAPIA SBRT (se non operabile)

STADIO II – IIIAN1:

- CHIRURGIA
- CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE
- RADIOTERAPIA SBRT (se non operabile)

STADIO IIIAN2 per singola stazione linfonodale mediastinica si può valutare anche

- CHEMIOTERAPIA DI INDUZIONE – CHIRURGIA
- CHEMIO-RADIO DI INDUZIONE CHIRURGIA

STADIO IIIAN2 potenzialmente resecabile con multiple stazioni linfonodali

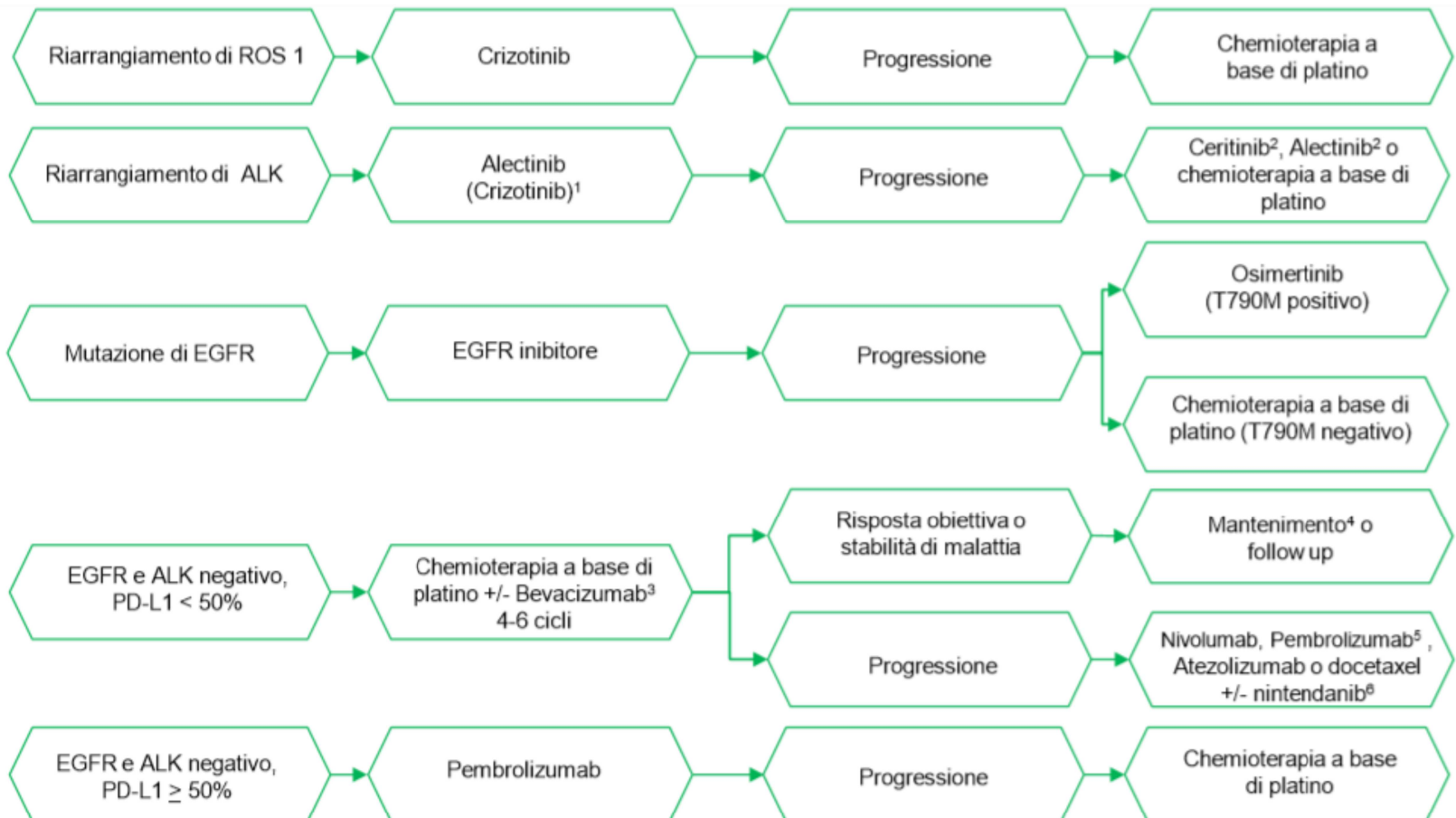
- CHEMIO-RADIOTERAPIA (eventuale CHIRURGIA)

STADIO IIIA non resecabile o IIIB (escluso N3 sovraclaveare e pz clinicamente selezionati)

- CHEMIO RADIOTERAPIA

TRATTAMENTO NSCLC AVANZATO

(stadi IIB-C non passibili di trattamenti locoregionali, stadio IV)



...Tornando al caso clinico

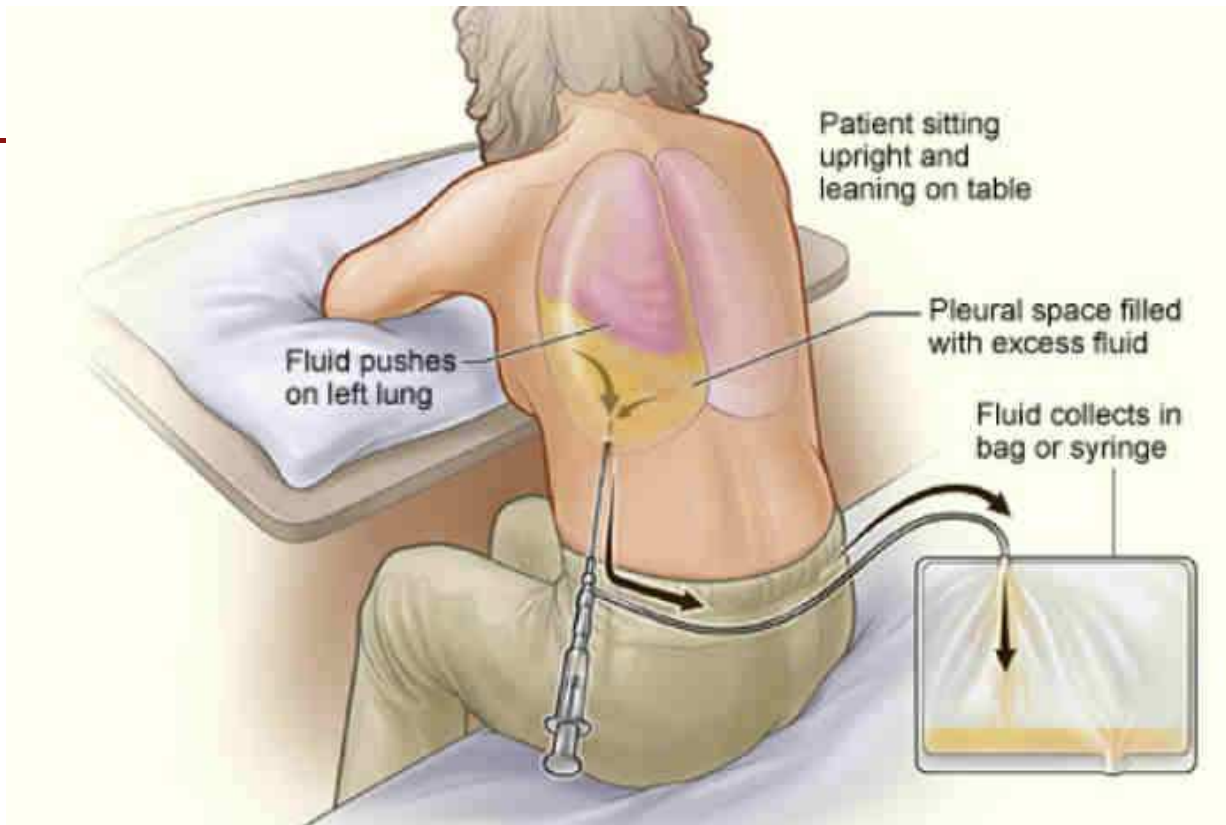
Esame istologico: Carcinoma scarsamente differenziato non a piccole cellule
STADIO IV

EGFR wt. ALK : presenza di traslocazione. ROS- 1 : non riarrangiato. PDL1 = 85%.

Gennaio 2018 Inizia terapia con Crizotinib

Aprile 2018 TC con mdc : Stabilità di malattia

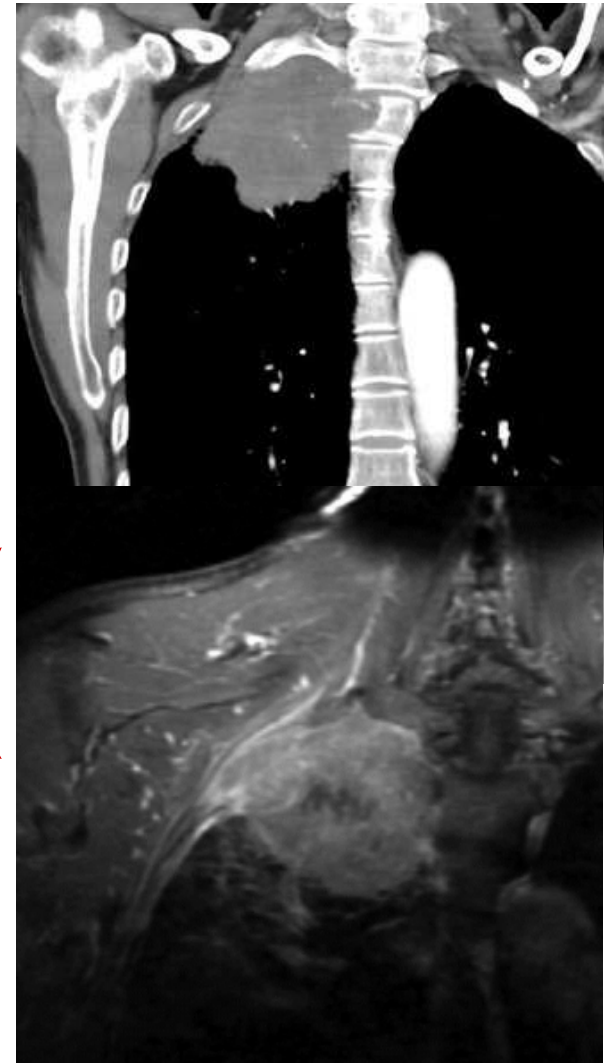
Agosto 2018 TC con mdc : Progressione di malattia con versamento pleurico
massivo



Eseguita toracentesi con evacuazione di 1200 cc di liquido giallo citrino

Problematiche nella malattia avanzata

- Dispnea progressiva (ossigenoterapia)
- Drenaggio pleurico
- Infezioni
- Sindrome vena cava superiore
- Tamponamento cardiaco
- Dolore per invasione parete toracica o plesso brachiale
- Problemi legati a sede metastasi
- Cachessia neoplastica



Agosto 2018 Inizia chemioterapia con Carboplatino e Gemcitabina

Interrotta a Settembre 2018 per tossicità ematologica (piastrinopenia G3, anemia G3, neutropenia G4)

Ottobre 2018 Inizia immunoterapia con Nivolumab

Gennaio 2019 Tc tb: “ Netta riduzione del versamento pleurico destro, netta riduzione delle multiple linfadenomegalie mediastiniche, stabili le lesioni ossee, riduzione della lesione surrenalica”

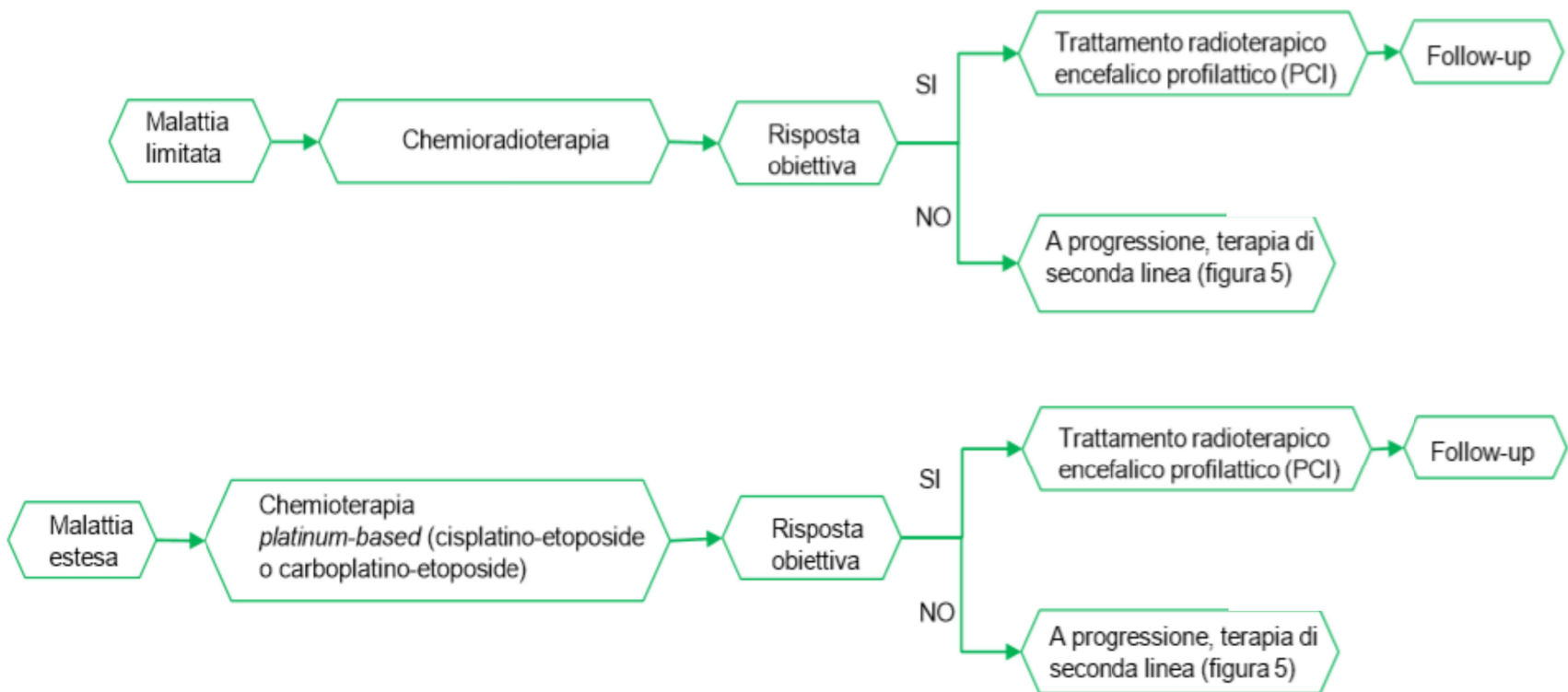
Giovanni 74 anni è tuttora in trattamento con Nivolumab
ultima TC di Agosto 2019 documenta stabilità di malattia

Diagnosi istologica

- **Carcinoma NON a piccole cellule** – origine epiteliale, crescita più lenta
 - **Carcinoma squamocellulare** (centrale)
 - **Adenocarcinoma** (periferico) [spesso con alterazioni genetiche tipiche – EGFR, KRAS, ALK, ROS1, MET]
Carcinoma a grandi cellule

- **Carcinoma a piccole cellule** (o microcitoma) – origine neuroendocrina, sede centrale, crescita rapida

TRATTAMENTO SCLC



TRATTAMENTO SCLC

