

ncología

línica

Oncologia Medica
Chirurgia Oncologica
Radioterapia



PRINCIPI GENERALI DELLA CANCEROGENESI

I tumori principali sono caratterizzati da sviluppo a tappe e da una storia naturale lunga. La conoscenza delle singole tappe permette di attuare uno screening efficiente e permette la diagnosi precoce, che migliora notevolmente la prognosi. In linea generale, per i tumori principali i tassi di incidenza non corrispondono ai tassi di mortalità, grazie alle strategie diagnostico-terapeutiche. Fanno eccezione i tumori ad alta aggressività che presentano una breve storia naturale.

La *carcinogenesi* è composta da prime tappe rapide:

1. Esposizione al precancerogeno
2. Attivazione del precancerogeno
3. Danno al DNA che nella maggioranza dei casi viene riparato correttamente e non lascia sequele.

Se il danno non può essere correttamente riparato e permette la replicazione cellulare, si passa alle tappe lunghe successive:

4. Intervento di promotori della carcinogenesi
5. Displasia
6. Carcinoma in situ
7. Carcinoma invasivo

Questo schema di eventi cancerogenici permette di capire le complessità delle interazioni tra fattori genetici e fattori ambientali nella determinazione della patologia. Basandoci su quanto detto, le strategie della lotta al cancro sono:

- La **prevenzione**:
 - **Prevenzione primaria**: rimozione delle *cause*
 - **Chemoprevenzione**: uso di sostanze che rallentano o determinano la regressione del *processo* carcinogenico: inibitori della COX, vitamine, sostanze vegetali.
 - **Prevenzione secondaria**: *riconoscimento e cura* delle fasi precoci della malattia neoplastica. La prevenzione secondaria comprende i *test di screening*, che devono essere dotati di:
 - Adeguata sensibilità: percentuale di test positivi nei malati
 - Adeguata specificità: percentuale di test negativi nei sani
 - Adeguato valore predittivo positivo: probabilità che la persona con un test positivo sia effettivamente affetta.
 - Adeguato valore predittivo negativo: la probabilità che una persona con un test negativo sia effettivamente non affetta.
- Le **modalità terapeutiche** possono essere varie (le ultime due sono modalità sistemiche):
 - **Chirurgia**
 - **Radioterapia**: pre-, intra-, o postoperatoria
 - **Chemioterapia**
 - **Immunoterapia**

PRINCIPI DI ONCOLOGIA MEDICA

Farmaci e Agenti

I farmaci sono molecole, di prevalente origine vegetale, con azione antiblastica, che colpiscono meccanismi replicativi cellulari, che sono in comune tra cellule neoplastiche e cellule sane:

pertanto i farmaci chemioterapici hanno effetto tossici non indifferenti. Spesso la chemioterapia antineoplastica non ha un substrato molecolare noto, ma è basata su dati empirici. I vari e molteplici **farmaci antineoplastici** agiscono su tappe diverse del meccanismo replicativo, per cui spesso e volentieri l'associazione di più farmaci risulta in una maggiore efficacia nel bloccare la proliferazione neoplastica, coprendo l'eterogeneità della popolazione della massa tumorale.

Gli **agenti**, per contro, sono delle nuove molecole terapeutiche “intelligenti” mirate agli specifici meccanismi di trasduzione del segnale o agli specifici antigeni di superficie espressi dalla popolazione neoplastica. In terapia medica dei tumori sono impiegati anche **ormoni** ed **antiormoni**, che sono utili in molti tumori: mammella, prostata, tiroide, che sono spesso neoplasie ormone-dipendenti. La **terapia immunologica** comprende vari agenti volti a stimolare la risposta immunologica dell'organismo contro le cellule neoplastiche. L'immunoterapia impiega diverse molecole: *IL-2*, *INF*, *TNF* (non più utilizzato), *levamisole*, *anticorpi monoclonali*, e agenti locali quali *BCG* e *Dinitro-cesio-benzene*.

Agenti alchilanti: <ul style="list-style-type: none"> • Mostarde azotate • Aziridine • Sulfonossialcani • Epossidi • Nitrosuree 	Agenti alchilanti non classici: <ul style="list-style-type: none"> • Triazeni • Metilmelamine • Procarbazina
Antimetaboliti: <ul style="list-style-type: none"> • Analoghi dell'Acido folico • Analoghi delle Pirimidine • Analoghi delle Purine 	Agenti antimicrotubuli: <ul style="list-style-type: none"> • Alcaloidi della Vinca • Taxani • Estramustina fosfato
Analoghi del Platino: <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatino • Carboplatino • Oxaliplatino 	Antibiotici antitumorali: <ul style="list-style-type: none"> • Antracicline • Antracenedioni • Antrapirazoli • Antibiotici non antraciclيني
Inibitori della Topoisomerasi I: <ul style="list-style-type: none"> • Camptotecine Inibitori della Topoisomerasi II: <ul style="list-style-type: none"> • Epipodofillotossine • Aminoacridine 	Miscellanei: <ul style="list-style-type: none"> • Agenti adrenolitici • Agenti fotosensibilizzanti • Agenti ipocalcemizzanti • Agenti piastrinopenizzanti • Antidoti • Citoprotettori • Derivati dell'urea • Difosfonati • Enzimi • Inibitori di Fattori di crescita • Inibitori delle Poliamine • Inibitori della Xantina Ossidasi • Sali • Composti tetraidroisochinolonici
Agenti Ormonali: <ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroidi • Androgeni • Antiandrogeni • Estrogeni • Modulatori selettivi del R degli estrogeni • Progestinici • Inibitori dell'aromatasi • Analoghi dell'LHRH • Analoghi della Somatostatina 	

Strategie chemioterapiche

- **Terapia primaria (neo-adiuvante):** *precede* il trattamento chirurgico locoregionale. Lo scopo della terapia neo-adiuvante è il down-staging della massa tumorale (è spesso usata in tumori del colon-retto bassi, mammella). Inoltre limita il potenziale metastatico e la probabilità di disseminazione intraoperatoria perché stimola la formazione di un tessuto fibroso residuante dal tessuto neoplastico regredito. Il rischio dell'impiego di questa strategia sta nella possibilità che un cancro non rispondente alla terapia diventi inoperabile nel tempo della sua attuazione. Pertanto le condizioni per l'impiego della terapia neo-adiuvante sono:

- *tumore fortemente chemio- / radiosensibile*
- la terapia deve essere *terminata al massimo 30 giorni prima dell'intervento programmato*.
- **Terapia adiuvante:** terapia messa in atto *dopo* intervento chirurgico radicale in casi a rischio di recidiva (stadiazione sfavorevole in tumori chemio/radiosensibili). La terapia adiuvante ha anche l'intento di eliminare eventuali micrometastasi occulte. Deve essere messa in atto *entro 2 mesi dall'intervento* chirurgico radicale.
- **Terapia curativa/paliativa:** attuata con lo scopo di *guarigione o rallentamento* della progressione; questo approccio è volto a modificare la storia naturale della neoplasia.
Definizione di Cure Palliative: presa in carico globale attiva di quei malati la cui malattia di base non risponde più ai trattamenti specifici curativi. Fondamentale è il controllo del dolore e degli altri sintomi, e l'affrontare i problemi psicologici, sociali e spirituali. Obiettivo delle cure palliative è il raggiungimento della miglior qualità di vita possibile per i malati e le loro famiglie. (WHO, 1990)

I concetti possono essere impiegati anche per la radioterapia.

Terminologia oncologica

- **Attività:** l'attività di un regime chemioterapico è un indice biologico che considera *l'effetto della terapia sulla massa tumorale*.
- **Efficacia:** *effetto della terapia sulla prognosi globale* in una categoria di pazienti
- **Risposta parziale:** *regressione >50%* della massa (metastasi incluse); il riscontro di una risposta parziale giustifica la continuazione del regime terapeutico.
- **Risposta completa:** regressione del *100%* della massa. Pone problemi di iter terapeutico, dal momento che le cellule neoplastiche di solito non sono completamente eradiccate, ma non sono evidenziabili dal chirurgo (come nel microcitoma).
- **Malattia stazionaria:** malattia stabile che *non progredisce in terapia*.
- **Progressione:** progressione della malattia *in terapia*.
- **Intervallo libero da progressione:** il tempo di stazionarietà
- **Intervallo libero da malattia:** il tempo di scomparsa della malattia fino alla sua ricomparsa.

Controindicazioni generali alla chemioterapia:

- Paziente moribondo: stato di validità minore di 30

Stato di validità (o <i>performance status</i>) secondo KARNOFSKY
<p>Capace di esplicare attività normale e di lavorare. Non è necessaria alcuna particolare assistenza.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 100 : Normale. Non ha sintomi o segni di malattia. • 90 : Capace di attività normale. Lievi sintomi o segni di malattia. • 80: Attività normale con sforzo. Alcuni sintomi o segni di malattia.
<p>Incapace di lavorare. In grado di vivere a casa e di occuparsi delle proprie necessità personali. È richiesto un certo grado di assistenza.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 70: Può accudire a se stesso. Incapace di condurre attività normale o lavoro attivo. • 60: Richiede assistenza occasionalmente, ma è in grado di accudire alla maggior parte delle proprie necessità. • 50: Richiede notevole assistenza e frequenti prestazioni mediche.
<p>Incapace di accudire a sé. È richiesto il ricovero ospedaliero. Progressione rapida della malattia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 40: Costretto a letto. Richiede assistenza e cure speciali. • 30: In condizioni serie. È indicata l'ospedalizzazione. • 20: In condizioni gravi. È necessaria l'ospedalizzazione ed un intenso trattamento generale di supporto. • 10: In condizioni gravissime. Progressione rapida della malattia. • 0: Morto.

- Grave mielodepressione (leucociti < 3'000/ml e/o piastrine < 75'000/ml)

- Pregressa chemioterapia se l'ultima dose fu somministrata nelle 3 settimane precedenti
- Processo infettivo in atto
- Gravidanza (primo trimestre)
- Pregresso intervento chirurgico di una certa entità (es. laparotomia, toracotomia, mastectomia) nei 10-12 gg precedenti
- Paziente senile o con gravi disturbi psichiatrici
- Difficoltà a controllare regolarmente il paziente nel tempo

PRINCIPI DI CHIRURGIA ONCOLOGICA

La terapia del cancro è una terapia multidisciplinare, e la strategia terapeutica persegue tre scopi:

1. La **prevenzione**:

- educazione, lotta al fumo, ...
- trattamento delle lesioni precancerose

2. La **diagnosi precoce**: screening selezionati su popolazioni ad alto rischio

3. Il **miglioramento delle terapie**

Così come è necessaria la stadiazione accurata, la diagnosi istologica è indispensabile e può essere ottenuta mediante una biopsia, che può essere:

- Incisionale
- Escissionale
- Mucosa
- Linfonodale
- Intraoperatoria o “estemporanea”

Regole generali per la biopsia (WHO, 1966):

- Il tessuto rimosso deve essere rappresentativo dell'intera lesione
- Evitare zone di emorragia, necrosi e di evidente infezione
- Evitare la frantumazione e la carbonizzazione dei tessuti asportati
- Includere margini di tessuto sano: lesioni della cute e delle mucose
- Evitare di immettere in circolo cellule cancerose
- Evitare il rilascio e l'impianto diretto di cellule neoplastiche nei tessuti sani circostanti
- Evitare ripetute biopsie della medesima lesione

L'intervento deve essere pianificato scrupolosamente: la migliore, e spesso unica, possibilità di essere curativi si ha al primo intervento. L'enucleazione e l'incompleta resezione del tumore non sono indicate quali misure terapeutiche: l'intervento chirurgico deve essere un intervento radicale che comprenda l'*asportazione della massa tumorale con i relativi margini di sicurezza e l'asportazione dei linfonodi drenanti*.

Gli **interventi radicali** possono essere *demolitivi* (con immediata o successiva ricostruzione mediante protesi, espansione tissutale, trasposizione di lembi) o *contenuti* (localizzati).

Gli **interventi palliativi** possono essere giustificati per migliorare la qualità di vita del paziente o per prevenire eventuali complicanze. Ad esempio, exeresi ripetute di secondarismi possono essere utili sia sul piano della qualità di vita sia per migliorare la sopravvivenza del paziente. Indicazioni per la chirurgia palliativa:

• **Miglioramenti funzionali**

- Ostruzioni biliari
- Ostruzioni gastrointestinali
- Emorragie
- Nutrizione scarsa

- Insufficienza renale
- **Sollievo sintomatologico**
 - Controllo del dolore
 - Ulcere da decubito
 - Ferite infette
 - Chirurgia citoriduttiva per sindromi paraneoplastiche
- **Ablazioni endocrine**
 - Ovariectomia
 - Surrenectomia
 - Ipofisectomia
 - Orchiectomia

Il 75% degli interventi vengono eseguiti con intento curativo. Fattori che rendono possibile il successo della terapia chirurgica:

1. Rimozione del tumore primitivo associata a ragionevoli margini di tessuto circostante sano
2. Assenza di foci metastatici

- Quando possibile eseguire “*en bloc resection*” (es: colon + mesocolon + linfonodi e organi limitrofi coinvolti).
- “*No-touch technique*”
- Evitare le autotrasfusioni poiché cellule neoplastiche si lasciano nel sangue del campo operatorio (non è chiaro se possono metastatizzare)
- La chirurgia laparoscopica ha portato a chiedersi se ci possa essere impianto (*seeding*) di cellule neoplastiche nei siti di introduzione dei trocar (*no-touch technique*)
- Le aderenze tra il tumore e i tessuti circostanti devono essere sempre considerate maligne e pertanto rimosse.
- Il tumore non deve mai essere perforato poiché il rischio è la diffusione (*spillage*) e la recidiva.
- I margini devono essere ampi.
- La migliore e spesso unica chance di essere curativi si ha al primo intervento
- Il chirurgo deve conoscere la biologia del tumore (ad es.: necessità di radioterapia postoperatoria → le tecniche devono essere conseguenti).

Prevenzione della disseminazione vascolare durante l'intervento:

- Evitare di manipolare il tumore
- Precoce legatura dei peduncoli vascolari
- Eseguire un'incisione di adeguate dimensioni per minimizzare l'inutile manipolazione del tumore

Determinanti del Rischio Operatorio

- Condizioni fisiche generali
 - Alterazioni elettrolitiche
 - Anemia
 - Carenze vitaminiche
 - Coagulopatie
 - Stato di malnutrizione
- Severità della malattia sottostante
- Grado di alterazione delle funzioni fisiologiche legate alla chirurgia
- Complessità tecnica della procedura (correlata con l'incidenza di complicanze)
- Tipo di anestesia richiesta
- Esperienza dell'equipe

Problemi di tecnica chirurgica in fase di discussione

- I **margin**i: storicamente 4 - 5 cm di diametro sono ritenuti necessari (margini circolari). La tendenza in molti organi è andata invertendosi (un esempio tipico è la mammella). I margini sono spesso stati definiti retrospettivamente. Ragioni cosmetiche, psicologiche hanno forzato il dato puramente anatomico, come nella mammella e nel retto.
- La **linfadenectomia**: l'interessamento metastatico dei linfonodi nei tumori solidi è un semplice indicatore di prognosi o è un fattore determinante la sopravvivenza? Le linfadenectomie hanno un valore terapeutico? Secondo alcuni le linfadenectomie estese o radicali non hanno vantaggi terapeutici, secondo altri invece la rimozione selettiva e completa delle stazioni linfonodali probabili sedi di metastasi, non solo stadia la malattia, ma potenzialmente migliora la sopravvivenza evitando residuo di malattia. Ci sono solo studi retrospettivi giapponesi sui risultati della linfadenectomia estesa perigastrica. I dati inizialmente riportati suggeriscono un incremento approssimativo del 10%, stadio per stadio, per pazienti con malattia in fase avanzata trattati con resezione R2 o R3. I benefici di una linfadenectomia estesa non sono stati confermati in centri non-giapponesi, e diversi studi randomizzati hanno fallito nel mostrare un beneficio in termini di sopravvivenza per linfadenectomie estese se si analizzava l'intera popolazione sottoposta al trattamento proposto.

EPIDEMIOLOGIA

Le neoplasie sono la causa più importante di morte dopo le patologie cardiovascolari e comprendono globalmente il *20% circa delle cause di morte*. L'incidenza varia nei due sessi:

Nel sesso maschile:	Nel sesso femminile:
<ul style="list-style-type: none">• Polmone 13%• Colon retto 9%• Vie urinarie 7%• Leucemie e linfomi 6%• Melanoma 3%• Neoplasie del cavo orale 3%• Stomaco 2%• Prostata 41%• Pancreas 2%	<ul style="list-style-type: none">• Mammella 31%• Polmone 13%• Colon retto 11%• Utero 6%• Leucemie e linfomi 6%• Vie urinarie 4%• Ovaio 4%• Cervice 3%

La mortalità mondiale individua solo leggere differenze tra i killers nei due sessi:

- Nei maschi: polmone, prostata, colon retto
- Nelle femmine: mammella, polmone, colon retto

In Italia i dati discostano leggermente dalle statistiche mondiali:

- Nei maschi: polmone, colon retto, stomaco
- Nelle femmine: mammella, colon retto, stomaco

I tumori prevalenti (i primi per incidenza) in base all'età sono:

1. < 15 anni: leucemie
2. 15 - 34 anni: leucemie, mammella
3. 35 - 54 anni: polmone, mammella
4. 55 - 74 anni: polmone

IL DOLORE ONCOLOGICO

Si possono distinguere diversi tipi di dolore:

- *Dolore nocicettivo*: indotto da compressione, distensione o invasione neoplastica dei visceri.
- *Dolore neuropatico*: deriva da un danno al sistema nervoso senza attivazione dei

recettori, è quindi un'alterazione del sistema di segnalazione. Questo tipo di dolore è il tipo più frequente in pazienti oncologici.

- *Dolore misto*: dovuto ad entrambi le componenti.

Nei pazienti oncologici possiamo distinguere sia come genesi sia come trattamento due componenti del dolore:

- *Componente fisica*: da infiltrazione, da decubito obbligato (che comporta stitichezza, trombosi profonde e altre situazioni dolorose), dalle terapie effettuate (dolore chirurgico, post-radioterapico o post-chemioterapico).
- *Componente emozionale*: dovuta alla depressione, alla rabbia e all'ansia della situazione, nonché alle sensazioni di perdita di ruolo familiare, sociale. Questa componente non è meno importante della componente fisica del dolore e pertanto deve essere trattata efficacemente.

Il dolore oncologico totale in pazienti terminali può essere efficacemente controllato ed eliminato con l'uso di 4-5 farmaci. Lo scopo della *terapia antidolorifica* in questo caso sta nel:

- Aumentare le ore di sonno senza dolore
- Alleviare il dolore a riposo e durante le eventuali attività

Raggiungendo questi obiettivi si riesce a migliorare nettamente la qualità di vita del paziente terminale.

L'approccio della terapia farmacologica è un approccio sequenziale in cui vengono usati farmaci progressivamente più potenti quando la classe meno potente perde l'efficacia (cioè è incapace di mantenere analgesia per 4 ore). Ci sono importanti aspetti della terapia antidolorifica cronica che deve tener conto della qualità della vita del paziente: deve essere somministrata ad orari fissi e non al bisogno per ottenere analgesia costante; deve essere effettuata possibilmente per via orale e devono essere evitate nei limiti del possibile somministrazioni notturne per non inferire ulteriormente sulla qualità della vita.

- **Terapia con FANS**: devono essere sempre somministrati a dosi piene in associazione con inibitori di pompa (un'eventuale emorragia gastrica può rivelarsi fatale in questi pazienti). Nel 90% dei casi gli antiinfiammatori non steroidei sono sufficienti per ottenere effetti analgesici desiderati ma di solito sono poco efficaci su dolore viscerale. I FANS vanno somministrati a dosi piene:
 - Acetilsalicilato di lisina (Flectadol): 900mg x 4
 - Aspirina: 1gr x 4
 - Keterolac (Toradol): 30mg x 4
 - Diclofenac (Voltaren): 50mg x 4
 - Ketoprofene (Orudis): 100mg x 4

L'effetto collaterale più frequente e più serio in questi pazienti è la gastrolesività per cui bisogna associare i FANS ad inibitori di pompa. I disturbi della coagulazione e la nefrotossicità vanno tenuti presenti.

- **Terapia con oppioidi**:

Gli oppioidi usati possono essere agonisti puri o agonisti antagonisti ma mai in associazione dei due. Gli effetti collaterali includono depressione respiratoria, miosi, ipertonia della muscolatura liscia (stipsi, ritenzione urinaria), inibizione del riflesso della tosse, nausea e vomito. Di fronte all'aspettativa di vita del paziente oncologico terminale questi sono effetti avversi accettabili. Gli oppioidi sono controindicati in caso di occlusione intestinale, insufficienza respiratoria, epatica o renale. La morfina in questi pazienti può essere data per via orale e di fronte alla tolleranza che si manifesta già dopo 1 mese di terapia le dosi possono essere aumentate.

Un importante effetto collaterale frequente della morfina è la stipsi mentre la maggioranza degli altri effetti avversi va incontro a tolleranza.

- **Farmaci adiuvanti:** essenzialmente sono ansiolitici e sedativi (benzodiazepine)
 - *Benzodiazepine:* l'effetto ansiolitico (e sedativo) è molto utile in questi casi. È da tenere in mente che hanno effetti depressivi respiratori e usarli con cautela in associazione con la morfina.
 - *Antidepressivi triciclici:* gli effetti sedativi e l'elevazione del tono dell'umore sono gli effetti desiderati. I triciclici sono inoltre utili per i loro effetti analgesici in caso di neoplasie con interessamento nervoso.
 - *Corticosteroidi:* sono molto utili in caso di effetti compressivi sul midollo spinale, in anoressia e in cefalea ipertensiva.

LE SINDROMI PARANEOPLASTICHE

Le sindromi paraneoplastiche sono segni e sintomi legati al danno d'organo o di tessuto distanti dal sito d'origine della neoplasia ma che **non sono dovuti a metastasi**. Le sindromi paraneoplastiche sono presenti nel 30-50% dei pazienti oncologici, anche se sono di solito manifestazioni lievi come una febbre serotina. La patogenesi delle manifestazioni paraneoplastiche non è chiara ma possono essere chiamati in causa i seguenti meccanismi:

- Produzione da parte del tumore di **fattori di crescita, ormoni o citochine**.
- **Risposta autoimmune** verso antigeni tumorali presenti anche nei tessuti sani.

Le sindromi paraneoplastiche sono presenti con maggior frequenza nelle seguenti neoplasie:

- *Neoplasie polmonari:* in particolare in corso del microcitoma
- *Neoplasie gastrointestinali:* soprattutto nei tumori gastrici e pancreatici
- *Neoplasie urogenitali*
- *Neoplasie emolinfopoietiche*
- Altre: mammella, timo

La comparsa delle manifestazioni paraneoplastiche può precedere la scoperta del tumore, la gravità delle manifestazioni non correla con la gravità della neoplasia ma può essere un indicatore di efficacia della terapia antitumorale. Le sindromi paraneoplastiche possono essere distinte in:

- *Sistemiche:*
 - **Febbre o febbre serotina:** verosimilmente da TNF, IL-2 o IL-6
 - **Cachessia**
 - **Altre**
- *Specifiche:*
 - **Endocrine**
 - **Ipercalcemia paraneoplastica:** nell'80% dei casi è un'ipercalcemia umorale che deriva dalla produzione ectopica di PTHrP (PTH-related Peptide) e solo nel 20% dei casi è un'ipercalcemia osteolitica. Il quadro clinico comprende affaticamento, debolezza, nausea, vomito, polidipsia ed ha poco di caratteristico. La terapia consiste nella somministrazione di soluzione fisiologica, furosemide e bifosfonati. In casi gravi si aggiunge la calcitonina.
 - **SIADH:** secrezione inappropriata di ADH. Deriva da una produzione ectopica di ADH e si manifesta con iponatremia da diluizione, cefalea, affaticamento, debolezza eccetera. In casi gravi si può presentarsi uno stato precomatoso con confusione, letargia. La terapia è la somministrazione di soluzione fisiologica (in

- casi gravi: ipertonica tramite un CVC) o furosemide.
- **Cushing:** da produzione ectopica di ACTH, le manifestazioni peculiari sono l'ipoglicemia, la pigmentazione, l'irsutismo e l'ipokaliemia con alcalosi metabolica. La diagnosi è fatta con il dosaggio del cortisolo plasmatico e urinario e il test di soppressione al desametasone. Per escludere cause ipofisarie e surrenali si deve eseguire una TC cerebrale e addominale.
 - **Ematologiche**
 - **Tromboflebite:** è frequente in tumori produttori di mucina, quali il carcinoma gastrico e quello pancreatico. La trombosi venosa profonda in questi casi può insorgere in sedi inusuali e si può complicare con CID o con embolia polmonare. La terapia è quella standard per TVP, la diagnosi può essere confermata con ecodoppler.
 - **Eritrocitosi:** da produzione ectopica di eritropoietina (EPO)
 - **Trombocitosi:** verosimilmente da elevati livelli di IL-6. La trombocitosi è in sé asintomatica ma favorisce fenomeni trombotici.
 - **Neurologiche:** la patogenesi delle manifestazioni neurologiche sembra essere in gran parte dovuta a fenomeni autoimmuni.
 - **Polineuropatia, encefaliti, degenerazioni cerebrali e cerebellari** con quadro clinico identico a queste manifestazioni di patogenesi vascolare.
 - **Sd. di Guillan-Barré**
 - **Neuropatia sensitiva:** parestesie
 - **Miastenia gravis**
 - **Sd. miastenica di Lambert-Eaton**
 - **Dermatologiche:** la maggior parte di queste manifestazioni sono a genesi autoimmune, ad eccezione dell'Acantosi nigricans.
 - **Pemfigo e dermatite bollosa,** frequente in neoplasie ematologiche
 - **Acantosis nigricans:** patogenesi ignota, non infrequente in neoplasie gastriche. Si manifesta come lesioni verrucose pigmentate. La presenza di tali lesioni a livello delle mucose (soprattutto orale) è altamente specifica di una neoplasia in corso.
 - **LES:** spesso in corso di carcinomi mammari o bronchiali
 - **Eritema nodoso:** spesso a carico degli arti inferiori in corso di neoplasie ematologiche

TUMORI DELLA MAMMELLA

Anatomia:

La ghiandola mammaria è una ghiandola tubuloacinosa composta da elementi epiteliali (lobuli e dotti) e da una componente stromale di tessuto adiposo e connettivo. La ghiandola è sorretta sulla parete toracica tramite il legamento di Cooper, che parte dalla fascia pettorale per inserirsi sulla cute mammaria. La prevalenza della componente adiposa varia con l'età, e prevale nel postmenopausa, mentre in età fertile prevale la componente ghiandolare. Prima della pubertà la mammella è uguale nei due sessi; le differenze si accentuano sotto l'influenza ormonale di PRL, estrogeni e progesterone femminili, che spingono verso lo sviluppo della porzione ghiandolare fino ai dotti galattofori che sboccano nel capezzolo in numero di 12-18.

I vasi arteriosi della mammella sono rami delle arterie ascellare, scapolare inferiore, mammaria interna ed esterna, intercostali. Il drenaggio venoso è parallelo ai rami arteriosi. Il drenaggio linfatico è organizzato in due circoli:

- Superficiale: decorre nel sottocute e drena nel cavo ascellare
- Profondo: drena dagli strati posteriori, decorre fra i muscoli pettorali e nella fascia pettorale verso il cavo ascellare passando per i linfonodi di Rotter (linfonodi interpettorali). I quadranti mediali drenano verso i linfonodi mammari interni.

Epidemiologia:

Il picco di incidenza dei tumori mammari mappa a *50-70 anni* e l'incidenza annua è di 1,5 - 2 casi per 1'000. La storia naturale del tumore della mammella è molto lunga, e le recidive, anche molto tardive, sono imprevedibili. Si ritiene che il carcinoma mammario sia una **malattia sistemica già all'esordio** e le localizzazioni in siti santuari siano responsabili delle recidive tardive, ma questa teoria non è condivisa da tutti.

Eziologia:

Il principale fattore di rischio è la durata dell'**esposizione agli estrogeni** (soprattutto per le neoplasie duttali): menarca precoce e menopausa tardiva, anticoncezione estroprogestinica, eccetera. Un *fattore di rischio specifico* è il riscontro di mutazioni dei **geni BRCA-1 e BRCA-2**. Un altro fattore di rischio specifico è un **pregresso ca. mammario controlaterale**. In questa chiave di lettura è nata la chemioprevenzione con **tamoxifene** (che accresce però il rischio di tumori endometriali).

Anatomia patologica:

La maggioranza dei tumori origina dal **quadrante superoesterno** della mammella. I carcinomi possono essere distinti in forme in situ e forme invasive, in base al superamento o meno della membrana basale. I tumori invasivi sono per il **75% carcinomi duttali**: istotipi sieroso, mucinoso, cribriforme e altri. Tutti gli istotipi sono trattati con le stesse strategie terapeutiche, eccezion fatta per le terapie biologiche che dipendono dalle caratteristiche biomolecolari della singola popolazione tumorale.

- **Carcinoma in situ:**
 - Ca. **duttale** in situ
 - Ca. **lobulare** in situ
- **Carcinoma invasivo:**
 - **75% ca. duttale** infiltrante
 - **5-10% ca. lobulare** infiltrante
 - **5-7% ca. midollare**
 - altri

Linfonodo sentinella: è il primo linfonodo di drenaggio della zona interessata dalla neoplasia. Va identificato iniettando un tracciante colorato o radioattivo nei tessuti peritumorali. Il linfonodo identificato è asportato con una piccola incisione e analizzato in estemporanea. La metodica della biopsia del linfonodo sentinella ha dimostrato di essere una procedura sicura ed accurata in grado di predire con accuratezza lo stato dei linfonodi ascellari. Essa consiste nell'identificare con sicurezza il linfonodo più vicino al tumore, per poi analizzarlo rapidamente per accertare se contiene cellule maligne. Ciò consente di procedere alla *rimozione dei linfonodi dell'ascella solo quando è veramente necessario* (l'asportazione dei linfonodi ascellari può compromettere la funzionalità dell'arto, aumentare il rischio di linfedema ed avere altri effetti collaterali). I risultati di uno studio dell'IEO dimostrano che, dopo 5 anni dall'operazione, le pazienti trattate con questa tecnica presentano una percentuale di guarigione del 98%, analoga o addirittura migliore rispetto a quella delle donne sottoposte a rimozione dei linfonodi dell'ascella.

Storia naturale:

Circa un **1/3** dei casi presenta già all'esordio un **interessamento dei linfonodi ascellari**. Pertanto la tecnica del linfonodo sentinella riesce a distinguere i casi che devono subire lo svuotamento ascellare.

Diagnosi:

Per la diagnosi precoce l'esame più importante è l'**autopalpazione** e l'**esame clinico**.

Esami strumentali:

- Mammografia
- Ecografia: risoluzione fino a 5mm
- Agoaspirato o mammotome
- Duttogalattografia

L'indagine strumentale chiave è la **mammografia**, mentre l'utilità dell'ecografia nell'ambito oncologico è limitata. Il vantaggio della mammografia sta nella possibilità di evidenziare i depositi di calcio presenti spesso nel tessuto peritumorale; l'evidenza di microcalcificazioni in certi casi può essere un segno indiretto di un nodulo tumorale, anche se la maggioranza delle calcificazioni riscontrate sono di natura benigna. Un risultato sospetto va approfondito con **RMN**. Così come noduli sospetti vanno **biopsiati**. Ci sono dei marcatori sierologici, che per il carcinoma mammario sono:

- **Mucine: CA15,3** è molto specifico ma poco sensibile
- **Molecole di adesione: CEA** è molto specifico
- **C-erb-B2:** è un antigene di superficie (**recettore per EGF-2**) correlato all'aggressività del tumore. La sua presenza apre la possibilità di una terapia biologica con anticorpi monoclonali.

Tumori benigni

I tumori benigni della mammella possono originare da entrambe le componenti tissutali:

- ***Tumori epiteliali:***
 - **Polipo del dotto galattoforo, detto anche papilloma intraduttale:** una neoformazione epiteliale polipoide di 3 - 4mm di dimensioni (in genere non supera 1 cm) che si manifesta più frequentemente con perdite ematiche dal capezzolo. Tipico dell'età giovanile. Viene visualizzato tramite la duttogalattografia, perché difficilmente apprezzabile alla mammografia.
 - **Adenoma**

- **Tumori stromali:**
 - **Fibroadenoma:** più frequente *sotto i 20 anni*, nel 15% è multiplo omo- o controlateralmente. Si presenta come una tumefazione rotondeggiante, capsulata, di consistenza duro-fibrosa. Il nodulo è mobile, a superficie liscia, lobulata, non dolente. In genere le dimensioni sono contenute (1 - 3 cm). Caratteristicamente tende a *regredire dopo il ciclo mestruale*.
 - **Tumore filloide:** è una varietà del fibroadenoma ricco di cellule mixoidi, per cui raggiunge dimensioni notevoli (fino a 10 cm) e può provocare ulcerazioni cutanee per effetto massa. A differenza del fibroadenoma *non regredisce dopo il ciclo mestruale*. Talora può degenerare in senso maligno (cistosarcoma filloide).

Carcinoma

Il carcinoma della mammella rappresenta il *tumore maligno più frequente* nelle femmine (e la *1^a causa di morte*) e predilige donne di *40 - 50 anni*. In soggetti giovani frequentemente l'andamento è più aggressivo. Il carcinoma rappresenta il 90% circa delle tumefazioni della mammella. Epidemiologicamente esiste un gradiente di incidenza che aumenta da Sud a Nord, per cui è meno frequente nella razza nera. Tra i fattori di rischio vanno inclusi:

- Età > 30anni, sesso femminile (F:M = 150:1)
- Anamnesi familiare (di 1° grado) positiva
- Pregresso ca. mammario
- Menarca precoce, prima gravidanza dopo i 30 anni, nulliparità
- Esposizione a radiazioni ionizzanti in infanzia
- Obesità

La diffusione segue le modalità canoniche:

- **Locale:** per *contiguità*. Infiltra progressivamente il parenchima vicino, i dotti, i linfatici, la fascia pettorale, il tessuto subareolare.
- **Regionale:** diffusione *linfatica* (linfonodi ascellari e mammari interni). I linfonodi sono distinti in tre livelli in base ai rapporti con i muscoli pettorali:
 1. Linfonodi di primo livello: lateralmente al piccolo pettorale
 2. Linfonodi di secondo livello: sotto il grande pettorale
 3. Linfonodi di terzo livello: medialmente al piccolo pettorale
- **A distanza:** metastasi *ematogene*. In ordine di frequenza coinvolgono il polmone, il fegato, le ossa, il surrene e la pleura.

Esame obiettivo:

- **Forma:** nodulo piccolo, rotondeggiante, non dolente, superficie irregolare
- **Consistenza:** duro-lignea
- **Mobilità:** spesso immobile
- **Cute:** può essere retratta (anche il capezzolo) o “a buccia d'arancia”

Diagnosi:

- Anamnesi ed esame obiettivo
- Ecografia
- Mammografia
- RMN
- Agoaspirato o mammotome
- PET, scintigrafia
- Duttogalattografia

Fattori prognostici negativi:

- Età > 40aa
- Dimensioni > 3cm
- Sede centrale o quadranti mediali (interni)
- Invasione della cute o della parete toracica
- Tipo istologico
- Assenza di espressione dei recettori ormonali

Stadiazione:

La stadiazione del tumore mammario segue le linee del TNM e ha valenza per le decisioni terapeutiche

- **T:**
 - **T1:** dimensioni minori di 2 cm (a: < 0,5 cm; b: 0,5 - 1 cm; c: 1 - 2 cm)
 - **T2:** 2 - 5 cm
 - **T3:** > 5 cm. Questi tumori grandi possono essere trattati con **chemioterapia neoadiuvante** per tentare di limitare la demolitività dell'intervento chirurgico e sono di solito **molto chemiosensibili**.
 - **T4:** di qualsiasi dimensione, ma *infiltrante* la cute o la parete toracica (a: parete toracica; b: edema o ulcerazione della cute; c: a+b; d: carcinoma infiammatorio)
- **N:**
 - **N1:** metastasi in linfonodi omolaterali, ma *mobili*
 - **N2:** metastasi in linfonodi ascellari omolaterali fissi, o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili
 - **N3:** metastasi in linfonodi sottoclaveari ed ascellari (a); mammari interni ed ascellari (b); sottoclaveari (c)
- **M:** l'interessamento dei *linfonodi sopraclaveari* o *controlaterali* è considerato M1. Le sedi più frequentemente coinvolte sono:
 - Encefalo
 - Scheletro
 - Polmone e pleura
 - Fegato
 - Cute

In base alla stadiazione TNM si distinguono gli stadi della malattia neoplastica. Nella prognosi è di ovvia importanza lo stadio, ma incide in modo non indifferente anche l'interessamento linfonodale:

- **Stadio 0:** ca. in situ
- **Stadio I:** T1,N0,M0
- **Stadio II:** T0-1,N1,M0; T2,N0-1,M0; T3,N0,M0
- **Stadio III:** T0-2,N2,M0, T3,N1-2,M0; T4,N0-3,M0; T0-4,N3,M0
- **Stadio IV:** tutti i M1

Terapia:

- **Chemioterapia:** il dosaggio dei farmaci è personalizzato. Le sostanze chemioterapiche più usate nel cancro della mammella sono il **5-fluorouracile** e l'**adriamicina**. La chemioterapia può essere efficacemente sfruttata per il *down-staging* dal momento che molte neoplasie sono sensibili. Per decidere il regime terapeutico più appropriato i casi sono divisi in *tre categorie* poi ulteriormente distinte in sottogruppi, ed ognuna di queste categorie è considerata separatamente rispetto a:

- Espressione dei recettori per estrogeni
- Periodo di fertilità: pre-, peri-, o postmenopausale.

1^a categoria: tumore piccolo, linfonodi negativi.

Se sono soddisfatti tutti i seguenti criteri: *età > 35 anni, tumore < 1cm, grado G1, assenza di invasione vascolare peritumorale estesa ed espressione di ER e/o PgR e mancata overespressione o amplificazione di HER2* → **Non c'è bisogno di chemioterapia adiuvante**, ed il trattamento indicato è la **QUA.RT. (quadrantectomia seguita da radioterapia)** e la **terapia ormonale con antiestrogeni** per 5 anni.

Se uno dei requisiti sopraccitati non è soddisfatto, compare l'indicazione alla **chemioterapia adiuvante** in aggiunta al protocollo precedente. La chemioterapia (**antraciclina, 5-fluorouracile e ciclofosfamide** per 6 mesi) è eseguita *prima della terapia ormonale* in caso di positività dei recettori.

2^a categoria: linfonodi negativi

Se i linfonodi sono negativi e si associa almeno una delle seguenti condizioni: *tumore > 2 cm, G2-3, presenza di invasione vascolare peritumorale, mancata espressione di ER e/o PgR o presenza di overespressione o amplificazione di HER2, età < 35 anni* → salvo controindicazioni personali (tossicità da antracicline) è indicata la chemioterapia con **regime FAC (5-FU, antracicline e ciclofosfamide)** come in regime classico ogni 21 giorni per 6 mesi).

Se *N positivo (1-3 linfonodi coinvolti)* e vi è *espressione di ER e/o PgR e mancata overespressione o amplificazione HER2* → la chemioterapia di scelta è più aggressiva: primi 4 mesi di sole **antracicline** seguiti da altri 4 mesi di **CMF (ciclofosfamide, metotrexate, 5-FU)**. Questi schemi adiuvanti danno 50 - 70% di efficacia.

Regimi contenenti antracicline a tre farmaci (adriamicina, epirubicina, doxorubicina) sono risultati superiori al CMF.

3^a categoria:

Malattia metastatica; oppure N positivo (1-3 linfonodi coinvolti) e mancata espressione di ER e PgR, presenza di overespressione o amplificazione di HER2; oppure N positivo con 4 o più linfonodi coinvolti → la terapia consiste in **AT (antracicline e taxani)** con una maggiore aggressività e tossicità. L'efficacia nel controllo della malattia raggiunge l'86%; l'aggiunta dei taxani alle antracicline causa una riduzione del 5% del rischio di ripresa di malattia ed una riduzione del 3% del rischio di morte.

Chemioterapia ad intento **neoadiuvante:**

- Tumori non operabili ab initio
- Tumori operabili ma pz desiderose di un intervento conservativo

In *età fertile* va indotta una **menopausa farmacologica** con analoghi di **LHRH**.

- **Ormonoterapia:** la privazione ormonale della neoplasia può essere ottenuta per via chirurgica (**ovariectomia**) o meno cruentemente con mezzi farmacologici quali gli **antagonisti degli estrogeni** come il **tamoxifene**, che aumentano però il rischio di carcinoma endometriale. Gli **inibitori dell'aromatasi (exemestane, letromazolo, anastrozolo)** inibiscono invece la formazione di estrogeni da parte del tessuto adiposo.

Benefici ancillari del tamoxifene: aumento di densità ossea in post-menopausa; ridotta incidenza di carcinoma della mammella controlaterale; possibile riduzione della mortalità da cause cardiovascolari.

Il regime massimo di terapia ormonale sono 2-3 anni di inibitori recettoriali seguiti dagli inibitori dell'aromatasi; la durata ottimale di trattamento è di 5 anni, non si ottiene un ulteriore vantaggio con somministrazione prolungata. La *combinazione* delle due classi di farmaci è clinicamente *inutile*.

Se indicato in associazione a chemioterapia, si inizia al termine di quest'ultima. Bisogna ricordare che questa terapia è gravata da *effetti collaterali* ossei, metabolici e coagulativi.

- **Terapia biologica:** il farmaco in questione è il **trastuzumab** (Herceptin), **inibitore del C-erb-B2** che blocca efficacemente la replicazione e l'angiogenesi nel tessuto tumorale. Il farmaco ha dimostrato un miglioramento di sopravvivenza se usato *in associazione alla chemioterapia* nel regime terapeutico. La terapia biologica va attuata *prima della terapia ormonale* in terapia adiuvante.
- **Radioterapia:** la radioterapia adiuvante è indicata in localizzazioni centrali e mediane dopo la quadrantectomia. Lo svantaggio principale consiste nella possibilità che gli *esiti cicatriziali* delle radiazioni ostacolano la successiva ricostruzione. Il 10-20% dei casi hanno esiti di *linfedema*.
- **Terapia chirurgica:** l'approccio chirurgico al *IV stadio* è strettamente *palliativo*, eventualmente associato a terapie mediche (radioterapia, immunoterapia, chemioterapia). La chirurgia degli stadii aggredibili prevede invece diversi approcci:
 - **Mastectomia radicale sec. Halsted:** prevede l'asportazione della mammella, dei muscoli pettorali e lo svuotamento del cavo ascellare (linfonodi e tessuto adiposo). Questa tecnica è stata abbandonata in virtù della sua demolitività.
 - **Mastectomia radicale modificata sec. Patey:** asportazione della mammella, del piccolo pettorale e del linfonodo di Rotter, svuotamento del cavo ascellare. Anche questo approccio è stato abbandonato.
 - **Mastectomia radicale modificata sec. Madden:** asportazione in blocco della mammella con la cute e la fascia del grande pettorale, svuotamento del cavo ascellare. Può essere indicata in *carcinomi duttali infiltranti, multifocali* o nei casi con *scarsa risposta alla chemioterapia* oppure nei casi di *recidive*.
 - **QUA.RT. (Quadrantectomia con radioterapia):** escissione a losanga del nodulo con la cute sovrastante fino alla fascia del grande pettorale, svuotamento del cavo ascellare. Questa tecnica rappresenta il 90% dei trattamenti attuali, è il trattamento di scelta per *carcinomi T1- T2*.
 - **Adenomammectomia sottocutanea:** è indicata per il trattamento del *tumore filloide* e conserva la cute e il capezzolo ed è seguita da ricostruzione. L'indicazione a questa metodica è presente per la *mastopatia fibrocistica*.
 - **Settoectomia/tumorectomia:** asportazione della sola lesione con margini di 2 cm del tessuto sano. Viene integrata con la **radioterapia**. Le indicazioni non sono univoche per la *non radicalità oncologica* della tecnica.
 - **Linfoadenectomia ascellare:** ha uno scopo duplice, sia *stadiante* che *curativo*. Nel 99% dei casi l'*asportazione dei linfonodi di I° e II° livello* è sufficiente, solo nell'1% sono interessati dalla neoplasia anche i linfonodi di 3° livello. La linfoadenectomia ascellare ha una complicanza frequente data dal linfedema dell'arto superiore.

Dopo la chirurgia, la terapia sistemica riduce in modo significativo il rischio di recidiva e di morte.

Prognosi: in base a dimensioni del tumore, stato dei linfonodi ascellari, grado istologico, tipo istologico, stato dei recettori ormonali, età della paziente, sovraespressione di HER-2. La prognosi delle neoplasie mammarie è influenzata soprattutto dallo stadio:

1. **Stadio I: 60%** a 10 anni
2. **Stadio II: 40%** a 10 anni
3. **Stadio III: 20%** a 10 anni
 - Forte raccomandazione per **antracicline e/o taxani**
 - In pz HER2-positiva l'uso di **Trastuzumab** in *neoadiuvante* ha dimostrato un vantaggio in termini di risposte al trattamento
4. **Stadio IV: 5%** a 10 anni
 - **Polichemioterapia** > Monoterapia; nessun beneficio in OS
 - **Ormonoterapia** in pz positive ai recettori ormonali o malattia non aggressiva.

I carcinomi mammari maschili sono di solito di prognosi peggiore e costituiscono l'1% della totalità dei carcinomi mammari.

TUMORI DEL COLON-RETTO

La mortalità per tumori dell'intestino è in leggero calo nell'ultima decade ma queste neoplasie rimangono ancora al 2° posto per causa di morte per tumore.

La cancerogenesi del cancro del colon segue le solite fasi: iperplasia, adenoma, *early cancer*, *late cancer*. Questo processo a tappe è percorso dalla maggioranza dei tumori solidi, ma fanno eccezione i tumori ereditari (20% dei tumori del colon). Più si avanza nelle tappe cancerogenetiche, più si accorcia la durata della singola fase.

Nella prima fase (**iperproliferazione**) più cellule entrano in ciclo cellulare, e si inverte l'area di massima proliferazione: invece della massima proliferazione in fondo alle cripte, in corrispondenza del normale compartimento staminale, si nota una cellularità maggiore in corrispondenza del *colletto delle ghiandole* coliche. Questa anarchia proliferativa è la prima espressione di perdita di controllo della replicazione dell'epitelio colico.

L'**adenoma** (escrescenza piatta o pedunculata) compare come segno di un certo grado di displasia (alterazione citoarchitetturale del tessuto, esprime un'iniziale deviazione in senso neoplastico). I polipi non displastici sono rari (polipi giovanili, di Peutz-Jagers). Il grado di displasia indica il livello di severità della lesione: **displasia di alto grado** è sinonimo di **carcinoma della lamina propria** (non interessa la *muscularis mucosæ*) per il quale la rimozione del polipo è risolutiva.

Adenomi ad alto rischio:

- Istologia di tipo villosa
- Dimensioni > 1 cm
- Numero > 3

Quando il processo neoplastico sfonda la *muscularis mucosæ* si tratta di **early colic cancer**, il cui trattamento contempla una resezione colica.

Ci sono due condizioni ereditarie che hanno una cancerogenesi leggermente diversa:

- **FAP (Familial Adenomatous Polyposis):** rappresenta il 5% dei carcinomi colici. Nella FAP la mutazione del **gene APC sul cromosoma 5** rappresenta la tappa iniziante della cancerogenesi, e pertanto le tappe del processo risultano accelerate.
- **HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colic Cancer):** le tappe intermedie della cancerogenesi sono talmente rapide che sono virtualmente saltate, dal momento che il

difetto dei **geni MMR (MisMatch Repair)** si esprime soprattutto nelle fasi tardive della progressione del processo neoplastico. Questo comportamento preclude la possibilità di diagnosi precoce mediante identificazione di situazioni precancerose.

Fattori di rischio:

- **Età**
- **Fattori genetici**
 - Sindromi famigliari (FAP)
 - HNPCC
 - Rischio famigliare
- **Fattori ambientali**
 - Nutrizionali
 - Stile di vita
- **Interazioni fra fattori ambientali e genetici**
- **Pregresso cancro coloretale, adenomi, IBD**

Sintomi del ca. del colon destro:

- **Anemizzazione**
- Presenza di sangue e/o muco nelle feci
- Massa vegetante
- Calo ponderale
- Diarrea
- Linfadenomegalie

Sintomi del ca. del colon sinistro:

- **Rettorragia**
- **Presenza di sangue e/o muco nelle feci**
- Stipsi
- Tenesmo
- Defecazioni in tempi ravvicinati
- Pseudodiarrea
- Senso di evacuazione incompleta
- Occlusione
- Linfadenomegalie

Sintomi del ca. del retto:

- **Rettorragia**
- **Presenza di sangue e/o muco nelle feci**
- **Massa vegetante del retto (esplorazione rettale)**
- **Tenesmo**
- Defecazioni in tempi ravvicinati
- Stipsi (soprattutto se di recente insorgenza)
- Senso di evacuazione incompleta
- Dolore pelvico viscerale
- Linfadenomegalie inguino-crurali

La presenza di questi sintomi è un campanello d'allarme ma non si può assumere un atteggiamento troppo aggressivo in ogni paziente; la prima cosa che si deve fare è attribuire una *classe di rischio* sulla base dei dati anamnestici:

- **Pazienti a basso rischio**
 - Sintomatologia a carico dell'ano in presenza di alterazioni della fisiologia intestinale
 - Sintomi ricorrenti per almeno tre mesi (da gestire con atteggiamento *wait-and-see*)
 - FOB-test positivo in presenza di sintomatologia
 - Riduzione ponderale giustificata da variazioni dietetiche
 - Familiarità per neoplasie colo-rettali
- **Pazienti ad alto rischio**
 - Incremento notevole della frequenza alvina; raramente *soiling*, discomfort anale e proctorragia
 - Massa rettale palpabile talvolta in sede perineale
 - Anemia sideropenica senza causa evidente
 - Alterazioni alvine persistenti per almeno 6 settimane senza proctorragia (over-60)
 - Proctorragia senza sintomatologia anale (over-60)

Diagnosi differenziale:

- Emorroidi

- Diverticoli del colon
- Rettocolite ulcerosa
- Colite ischemica
- Morbo di Crohn
- Polipi colici molto voluminosi

Diagnosi:

- **Anamnesi**
- **Esame Obiettivo**
 - Visita proctologica
- **Esami Strumentali**
 - **Rx clisma opaco DC:** è forse la metodica meno invasiva per evidenziare la presenza di masse endoluminali, anche se talvolta non consente una definizione sicura, infatti non si possono fare prelievi né vi sono elementi caratteristici di sicura malignità. Viene talvolta usato come elemento sostitutivo alla colonscopia in pazienti che presentano stenosi neoplastiche molto marcate, ma anche in questo caso lo si sfrutta maggiormente per il colon.
 - **Rettosigmoidoscopia, pancoloscopia:** sono il *gold-standard* della diagnostica poiché consentono di visualizzare chiaramente il lume intestinale ed effettuare eventuali biopsie su elementi sospetti. La scelta su quale dei due fare si fonda sulla possibilità di lesioni sincrone.
 - **Ecografia addomino-pelvica:** il suo ruolo non è legato alla diagnosi della malattia ma al vaglio delle potenziali metastasi a livello epatico o linfonodale, che renderebbero un intervento non radicale, ed eliminano quantomeno la necessità di dover eseguire interventi eccessivamente mutilanti.
 - **Endo-US (EUS):** è superiore per definizione ed infiltrazione degli strati della parete alla TC. È consentita dall'assenza di lesioni stenose del retto e per lesioni 6 - 13 cm. *Sottostadiazione rispetto alla TC negli stadi avanzati (C1-C3)!!*
 - **TC:**
 - Livello di infiltrazione della parete
 - Linfadenopatie
 - Metastasi a distanza (fegato, polmone)

L'accuratezza diagnostica nello *staging* di T è accresciuta da: accurata pulizia intestinale, farmaci ipotonizzanti, insufflazione rettale, studio TC in posizione prona
 - **MRI**
 - **PET:** il carcinoma del colon-retto capta avidamente il FDG (*Fluoro-Desossi-Glucoso*), per cui l'indagine mostra una sensibilità dell'80% (falsi negativi: tumori mucinosi) ed una specificità del 90%; questi valori superano il 90% nel caso delle recidive iuxta- e perianastomotiche. Si è recentemente pensato di utilizzare anche come mezzo di contrasto l'11-C-acetato per studiare i linfonodi (sensibilità del 40%). Il risultato migliore della PET è per le metastasi epatiche, in cui la sensibilità tocca il 100%, mentre per altri secondarismi i valori sono più discordanti.
 - **Staging laparoscopico:** una laparotomia in presenza di carcinosi peritoneale può a buon diritto essere definita oggi un eccesso chirurgico; in queste circostanze l'esame laparoscopico può fornire indispensabili elementi per modificare il proprio atteggiamento chirurgico.
 - **Indagini sierologiche:** stanno gradualmente divenendo elemento di interesse nella diagnostica oncologica, e mostrano una attendibilità sempre maggiore, ma si è

ancora lontani da una loro applicazione in prima linea. Sono per lo più utili per il monitoraggio delle recidive: **CEA, CA 19-9 (GICA)**.

Terapia:

Innanzitutto il caso va inviato al chirurgo e la neoplasia va rimossa per il pericolo di occlusione intestinale. Il 60% circa dei tumori del colon arriva alla diagnosi in stadi avanzati. I farmaci attualmente usati per la terapia medica del carcinoma colico sono:

- **Farmaci citotossici:**
 - **CPT-11:** inibitori della **topoisomerasi-I**
 - **Oxaliplatino:** danneggia il DNA spezzando le eliche
 - **Capecitabina:** precursore del **5-FU** che si forma nel tessuto tumorale, ragionevolmente selettivo nella sua tossicità
- **Agenti biologici:**
 - **Cetuximab:** anticorpi diretti contro **EGFR**
 - **Avastin:** anticorpi diretti contro **VEGF** che interferiscono con l'angiogenesi tumorale

L'attuale terapia medica modifica la sopravvivenza dai 4 - 6mesi (senza terapia) a 2 anni in media. Le nuove terapie non guariscono la patologia, ma permettono la sua cronicizzazione con una buona qualità di vita per il paziente. L'avvento degli agenti biologici ha aperto nuove prospettive terapeutiche molto promettenti. Gli attuali *regimi FOLFIRI e FOLFOX (5-FU in bolo e in infusione continua in associazione con altri chemioterapici)* si stanno combinando con i farmaci biologici con risultati promettenti in termini di sopravvivenza.

Early colic cancer

- Sempre preceduto da lesioni premaligne a lenta evoluzione
- Facilità di diagnosi
- Facilità di trattamento della lesione premaligna
- Radicalità del trattamento chirurgico della lesione maligna nei suoi stadi precoci

Screening:

- La malattia è un problema di salute pubblica
- Esistono lesioni pre-cancerose
- Il trattamento terapeutico effettuato durante lo stadio precoce della malattia comporta vantaggi rispetto al trattamento in uno stadio più tardivo
- Il test da utilizzare deve essere accettabile dalla popolazione, innocuo, facile da eseguire, ripetibile ed economico ed esistono strutture sanitarie qualificate in grado di effettuare la diagnosi e la terapia.

Lo screening del carcinoma colo-rettale risponde a tutti questi criteri perché

- Esiste una lesione precancerosa che è l'adenoma
- Una lesione maligna, se individuata in uno stadio precoce, può essere trattata in modo radicale, con una elevata sopravvivenza
- Un programma di screening è in grado di ridurre l'incidenza ed in maggior misura la mortalità per cancro coloretale
- Benefici dello screening sono superiori ai danni (costi e complicanze)

Dopo l'intervento chirurgico va valutato il rischio di ricaduta per decidere sull'utilità di un'eventuale *chemioterapia adiuvante*. Il **rischio di ricaduta** è stabilito in base alla **classificazione di Dukes** che si basa essenzialmente sul TNM:

<ul style="list-style-type: none">• T1: limitato alla sottomucosa• T2: infiltra la muscolare propria• T3: oltrepassa la muscolare propria• T4: estensione agli organi vicini	<ul style="list-style-type: none">• N1: 1-3 linfonodi positivi (su un minimo di 13-14 linfonodi esaminati)• N2: 4 o più linfonodi interessati• N3: estensione linfonodale a distanza
---	---

La classificazione di Dukes raggruppa in 4 categorie con prognosi diversa gli stadi TNM:

1. **Dukes A: T1-2** senza interessamento linfonodale
2. **Dukes B: T3-4** con positività linfonodale
3. **Dukes C: qualsiasi T con positività linfonodale**
4. **Dukes D: M+**

Ci sono varie modificazioni della classificazione di Dukes, ma non sono sostanziali dal punto di vista clinico. Le classificazioni sono importanti per definire la prognosi del paziente e decidere sulla chemioterapia da attuare:

- **Dukes A e B1:** la **chirurgia** è considerata risolutiva, *non c'è necessità di chemioterapia*. Lo stadio Dukes B non mostra significativi vantaggi dalla chemioterapia se non in sottogruppi con particolari fattori di rischio, quali *ascensualizzazione, ulcerazione profonda, infiltrazione perineurale o vascolare, stenosi*. In questi sottogruppi il rischio di ricaduta è alto e l'impiego della *chemioterapia* è vantaggioso.
- **Stadi successivi:** è indicata la **chemioterapia adiuvante**, che si è dimostrata efficace nel migliorare la prognosi. Il regime standard è **FOLFOX-4** per 6 mesi.

Tumore del retto

I tumori del retto basso hanno problematiche leggermente diverse da quelle del resto dei tumori colici per il *rischio di recidive* locoregionali. Per questo motivo nella terapia di queste neoplasie trova il suo spazio anche la **radioterapia**. In questi casi la **chemioterapia adiuvante** è indicata **anche negli stadi B** con vantaggi in termini di sopravvivenza. La *chemioradioterapia preoperatoria* può essere usata ma non sono saldamente dimostrati i vantaggi di sopravvivenza.

Neoplasie in stadio iniziale: rappresentano il 3 - 5% di tutte le neoplasie del retto.

Includono tumori piccoli, esofitici (T1-2), senza fattori patologici sfavorevoli (alto grado, invasione linfatica e/o vascolare).

Trattamento:

- **Escissione** locale (anche per via endoscopica transanale)
- **Radioterapia endoluminale** (con ¹⁹²Ir)
- Nei **T2** o in presenza di **fattori patologici sfavorevoli** l'intervento chirurgico viene associato a **radioterapia esterna** pre- o post- operatoria

Nonostante i progressi terapeutici la ripresa di malattia loco-regionale coinvolge ancora circa il 15% dei pazienti in stadio avanzato di malattia alla diagnosi. Strumenti per migliorare il controllo loco-regionale:

- Miglioramento delle tecniche chirurgiche
- Chemioterapia (neoadiuvante e adiuvante)
- Radioterapia

Il trattamento combinato **chemio-radioterapico post-operatorio** è riconosciuto come lo standard terapeutico in quanto in grado di migliorare *disease free survival* e *overall survival*.

I pz con neoplasia resecabile all'esordio con un intervento non demolitivo e buone probabilità di radicalità possono essere indirizzati alla chirurgia, valutando l'indicazione ad un trattamento adiuvante in base all'esame istologico. Ancora oggi afferiscono alla **radioterapia** pazienti con *recidiva locale*, in stadio T3-4, N+ all'esordio, che non erano stati indirizzati a terapie adiuvanti. I pazienti candidati ad un *intervento demolitivo* vanno invece avviati a terapia **neoadiuvante (radioterapia o chemio-radioterapia)**.

Emicolectomia destra

1. Incisione della linea di Toldt
2. Scollamento coloepiploico
3. Identificazione e risparmio dell'uretere destro e del vaso gonadico
4. Mobilizzazione della flessura epatica mediante incisione del legamento epatocolico
5. Linfadenectomia: AIC, ACD e ACM devono essere sezionate all'origine; in questo modo la linfadenectomia include i linfonodi pericolici e quelli del ventaglio mesenteriale. Attualmente non sono dimostrati benefici di una linfadenectomia estesa alla regione paraortica nel cancro del colon destro.
6. *Anastomosi*: latero-laterali → miglior vascolarizzazione; termino-terminali → minor rischio di sindrome dell'ansa cieca
 - Ileo-trasverso latero-laterale
 - Isoperistaltica (più fisiologica)
 - Anisoperistaltica (meno diarrea)
 - Ileo-trasverso termino-terminale
 - Ileo-trasverso termino-laterale

Per tumori del trasverso prossimale si preferisce eseguire una emicolectomia destra allargata.

- *No-touch technique*: incremento della sopravvivenza del 6% rispetto alla tecnica convenzionale
- Legatura vascolare all'origine
- Estensione della linfadenectomia
- Anastomosi: meccanica vs manuale

Emicolectomia sinistra e proctectomia

1. Incisione della linea di Toldt
2. Scollamento coloepiploico
3. Identificazione e risparmio dell'uretere sinistro e del vaso gonadico
4. Mobilizzazione della flessura splenica mediante incisione del legamento spleno-colico
5. Dissezione vascolare: l'arteria mesenterica inferiore deve essere legata all'origine sull'aorta; la vena mesenterica inferiore deve essere legata in prossimità del legamento di Treitz
6. Anastomosi: l'anastomosi coloretale deve essere tension-free
 - Entrambi i segmenti colici devono avere una buona vascolarizzazione
 - Manuale o meccanica
 - Termino-terminale o latero-terminale

Stessi principi oncologici dell'emicolectomia destra:

- *No-touch technique*
- Legatura vascolare all'origine
- Estensione della linfadenectomia
- Anastomosi: meccanica vs manuale

Metastasi epatiche

Nel 60% dei casi di tumori colici avanzati ci sono metastasi epatiche alla diagnosi.

Biologia delle metastasi:

Il rischio di sviluppare metastasi può determinare la possibilità di una terapia profilattica (come la radioterapia cranica in caso di microcitoma). Il rischio di metastatizzazione segue la teoria di *seed and soil* dipendente dai fattori clinici e anatomici. Parlando di metastasi (*seed*) bisogna considerare le popolazioni cellulari più aggressive capaci di compiere tutte le tappe della metastatizzazione e questo può essere reso possibile mediante metodiche di microarray che forniscono profili genici peculiari di tali popolazioni cellulari e possono predire quindi il rischio metastatico. Considerando il fegato (*soil*) si introducono fattori pertinenti all'organo stesso, infatti un fegato cirrotico non è un buon accettore di metastasi:

- 32% di rischio metastatico in un fegato sano
- 15% in un fegato steatotico

- 4,5% in un fegato cirrotico

Le caratteristiche biologiche delle metastasi non sono sempre identiche a quelle della massa primaria di partenza, e il secondarismo può differire per espressione di EGFR o per altre caratteristiche. L'eterogeneità del tumore rimane uno dei maggiori problemi oncologici. Le caratteristiche biologiche della neoplasia potrebbero essere definite con metodiche di Medicina Nucleare e rappresenterebbero un enorme passo avanti nell'oncologia. Un altro obiettivo futuro dell'oncologia è quello di riuscire a colpire le cellule staminali del tumore, cioè cellule all'origine di tutta la massa tumorale che sono cellule-madri spesso non eradicata dalla terapia.

Storia naturale delle metastasi:

Se la metastasi è resecabile, la **chirurgia** è d'obbligo. In alcuni casi le metastasi possono essere trattate per via medica oppure osservate (pazienti inoperabili, che rifiutano la chirurgia o errori medici). La storia naturale infatti può essere estremamente lenta con un decorso indolente ma nella maggioranza dei casi la prognosi è notevolmente peggiorata dal riscontro di secondarismi. La possibilità di resezione delle metastasi epatiche dà un sopravvivenza del 30-40% a 5 anni, e *la chemioterapia sistemica non influisce significativamente* sulla sopravvivenza, ma questi dati vanno rivisti alla luce dei nuovi regimi chemioterapici con agenti biologici.

Terapia delle metastasi epatiche:

L'algoritmo terapeutico è complesso ma la logica su cui poggia non è complicata. Metastasi resecabili vanno **rimosse chirurgicamente**.

I criteri di non resecabilità sono ad esempio:

- più di 5 lesioni bilaterali
- invasione dell'ilo epatico o delle vene sovraepatiche
- altre caratteristiche

In realtà la resecabilità delle metastasi dipende dall'opinione del chirurgo in rapporto alle sue capacità e all'esperienza chirurgica del centro. Le metastasi resecabili possono essere sincrone o metacrone: le metacrone sono considerate ragionevolmente definitive essendo insorte dopo la rimozione della massa primaria (6 mesi), le sincrone invece possono essere il preludio di una massiva invasione. Pertanto le *metastasi sincrone periferiche* vanno **operate** mentre quelle *centrali o grandi* sono **operate dopo chemioterapia neoadiuvante**. Lo svantaggio in queste metodiche è rappresentato dalla non responsività delle metastasi, che è comunque rara.

Le metastasi non resecabili per problemi clinici vanno trattate in modo locoregionale a scopo palliativo. Quelle *non resecabili senza problemi clinici* sono inviate alla riduzione della massa con **chemioterapia** e ristadiazione al termine della procedura. La *resecabilità dopo una chemioterapia neoadiuvante* riporta la sopravvivenza a livelli simili dei casi primariamente resecabili. Attualmente circa il 50% delle metastasi sono rese operabili, incidendo sulla sopravvivenza globale dei pazienti. Bisogna aggiungere che, in caso ad alto rischio di ricaduta, la chemioterapia adiuvante sembra dare risultati migliori, in termini di una minore percentuale di ricadute.

TUMORI DELLO STOMACO

Precancerosi gastriche: condizioni morbose in cui vi è un aumentato rischio di insorgenza di tumore

- **Lesioni precancerose:** alterazioni istologiche della mucosa in cui il carcinoma si

manifesta più frequentemente

- *Displasia lieve*: modeste atipie cellulari (iper Cromia nucleare)
- *Displasia moderata*: parziale dedifferenziazione e riduzione dell'attività mucosecernente
- *Displasia grave*: spiccate alterazioni nucleari ed intensa attività mitotica
- **Condizioni precancerose**: patologie benigne in cui la probabilità che si sviluppi un carcinoma è più alta
 - **Gastrite cronica atrofica**: condizione più frequente fra le precancerosi
Atrofia della mucosa gastrica cui si associa spesso metaplasia intestinale; riduzione della secrezione cloridopeptica. Rischio di insorgenza di cancro: 5-10 volte maggiore
 - Tipo A: atrofia delle cellule parietali e principali del fondo e del corpo senza atrofia antrale (ipo-acloridria, ipergastrinemia anticorpi anticellula parietale e anti-fattore intrinseco)
 - Tipo B: atrofia delle cellule antrali, strettamente associata al reflusso biliare e all'infezione di *H. pylori*
 - **Metaplasia intestinale**: sostituzione dell'epitelio di rivestimento gastrico con mucosa di tipo intestinale. Soddisfa pienamente i criteri di displasia lieve: potrebbe essere quindi un precursore diretto del carcinoma. Potrebbe inoltre agire indirettamente sviluppando un microambiente favorevole all'insorgenza del cancro.
 - Metaplasia di tipo I: metaplasia completa con cellule colonnari, caliciformi e di Paneth
 - Metaplasia di tipo II: incompleta assenza di cellule di Paneth con cellule colonnari e secernenti mucina
 - Metaplasia di tipo III: metaplasia incompleta a notevole secrezione di solfomucine maggior rischio di sviluppo di carcinoma gastrico
 - **Infezione da *Helicobacter pylori***: batterio gram negativo facilmente isolabile a livello della mucosa gastrica. L'infezione è frequentemente associata a gastrite cronica antrale, ulcera peptica e linfoma gastrico. Frequente è il riscontro in aree geografiche ad alta incidenza di carcinoma gastrico. L'infezione indurrebbe una gastrite cronica, a cui farebbe seguito una metaplasia intestinale con alcalinizzazione del pH gastrico e nitrosazione endogena, con insorgenza di displasia ed evoluzione verso il cancro.

La prevalenza dell'infezione da **H. pylori** (HP) è del circa 40% nella popolazione occidentale e nel mondo supera il 50%. Le modalità di trasmissione non sono chiare e le ipotesi maggiori sono la trasmissione oro-fecale e oro-orale; l'uomo è ritenuto ad essere l'unico serbatoio. Si sono trovati associati all'infezione da HP i seguenti fattori:

- Appartenenza a classi sociali meno agiate
- Sovraffollamento
- Età
- Gruppo etnico di appartenenza

L'HP è considerato attualmente un *cancerogeno di classe I* dal momento che:

- Aumenta il rischio di carcinoma gastrico di 3 - 12 volte
- I ceppi CagA+ triplicano il rischio

Il batterio interviene nella carcinogenesi mediante diversi meccanismi ipotizzati, tra i quali la liberazione di mediatori dell'infiammazione, la mutagenesi tramite l'*integrazione nel genoma dell'ospite* e l'*interferenza con peptidi promotori di crescita e di replicazione* della mucosa gastrica. La virulenza dell'HP deriva dalle sue caratteristiche peculiari:

- La produzione dell'ureasi permette la sopravvivenza del germe in ambiente

gastrico

- I *Toll-like receptor* sulle cellule della mucosa gastrica riconoscono tutti i tipi di lipopolisaccaride ad eccezione di quello dell'HP
- La creazione del *multivescicular body* protegge il germe dall'immunità dell'ospite
- I riarrangiamenti genici del batterio variano la sua antigenicità e contribuiscono all'evasione dai meccanismi immunitari.

L'HP è implicato anche nella carcinogenesi del *linfoma MALT gastrico* che rappresenta l'unica neoplasia in grado di essere guarita (negli stadi iniziali) con la *sola terapia antibiotica mirata* all'eradicazione del germe.

- **Ulcera peptica:** vanno distinte le ulcere peptiche con sviluppo di cancro dai tumori ulcerati. Non ci sono prove certe del possibile sviluppo di carcinoma da ulcere peptiche; la presenza di aree displastiche e di metaplasia intestinale sui bordi di un'ulcera potrebbe rappresentare l'elemento di progressione verso la trasformazione neoplastica.
- **Polipi:** la sequenza polipo-cancro non ha la stessa importanza di quella documentata per il cancro del colon
 - 70-90% sono polipi iperplastici in cui il rischio di cancerizzazione è < 1%
 - Solo il 5% dei polipi iperplastici può diventare adenomatoso. I polipi adenomatosi sono molto meno frequenti ma con un rischio di degenerazione del 40-50%
- **Moncone gastrico:** il rischio di sviluppo di carcinoma gastrico è 2-3 volte superiore rispetto alla popolazione generale nei pazienti gastresecati per patologia benigna
 - Reflusso alcalino
 - Ipocloridria o acloridria
 - Assenza del fattore trofico
- **Malattia di Menetrier:** gastropatia ipertrofica gigante, rappresenta una rara condizione patologica.
 - Ispessimento della mucosa gastrica con iperplasia delle cellule superficiali e ghiandolari
 - Le pliche mucose gastriche risultano ispessite e tortuose con frequenti ulcerazioni superficiali
 - Si assiste frequentemente a ipo-/acloridria con evoluzione verso la gastrite atrofica, con evoluzione verso il cancro in circa il 10% dei pazienti
- *Tumori benigni (10 %)*
 - **Polipo adenomatoso** (20 %) sessile o peduncolato
 - **Polipo iperplastico** (80 %)
- *Tumori maligni (90 %)*
 - **Carcinoma gastrico**

Incidenza maggiore nel sesso maschile (1,5 : 1); picco tra la 5^a e la 7^a decade di vita. 650'000 nuovi casi/anno nel mondo. È la seconda neoplasia più frequente dell'apparato digerente; incidenza più alta in Giappone, est asiatico ed America Latina. In Italia incidenza più alta in regioni come Toscana, Emilia Romagna, Friuli, Marche e Umbria. Dagli anni '50 si osserva una riduzione complessiva dell'incidenza e della mortalità nel mondo probabilmente legata ad un miglioramento delle condizioni di vita e delle abitudini alimentari.
 - **Linfoma gastrico**

La cascata carcinogenetica è stata descritta da P. Correa (dalla gastrite alla displasia, al cancro): la cascata può essere interrotta eradicando il batterio causa della gastrite. I fattori di rischio per l'insorgenza del carcinoma gastrico sono stati identificati in:

- **Fattori ambientali-comportamentali:**
 - Elevato consumo di sale
 - Alto consumo di alimenti speziati, salati, affumicati
 - Basso consumo di fibre e ridotto introito di vitamine A, C ed E
 - Tabagismo ed esposizione a polveri di carbone
 - Radiazioni ionizzanti
- **Fattori infettivi:**
 - Infezione da *Helicobacter pylori*
- **Fattori genetici:**
 - Razza nera
 - Gruppo sanguigno A
 - Familiarità: 1-3% dei casi (Hereditary Diffuse Gastric Cancer, Sindrome di Lynch, Poliposi Adenomatosa Familiare, Sindrome di Peutz-Jeghers)
- **Polipi adenomatosi gastrici**
- **Gastropatia ipertrofica (malattia di Menetrier)**

Sintomatologia:

- Sintomi aspecifici
 - *Dolore*: dolore localizzato in sede epigastrica, espressione di ulcerazione della neoplasia; in caso di infiltrazione del pancreas: irradiazione posteriore
 - *Anemizzazione*: spesso dovuta a stitico ematico, raramente sanguinamenti massivi con ematemesi e/o melena
 - *Calo ponderale*: sintomo presente nelle fasi avanzate
 - *Turbe dispeptiche*: per mancata distensione del viscere o alterazione della secrezione
- Sintomi specifici
 - *Anoressia*: legata ad insufficienza secretoria e digestiva dello stomaco
 - *Sintomi da ostruzione alta*: disfagia per ostruzione del cardias, senso di pienezza per localizzazione all'antro o al piloro

Diagnosi:

- Anamnesi
- Esame obiettivo: nelle forme avanzate massa palpabile in epigastrio e linfadenomegalia sopraclavare sn
- Esami laboratoristici: anemia ipocromica microcitica, rialzo di markers neoplastici **CEA-Ca19.9, Ca 72-4**, aspecifici più utili nel follow-up
- Esami strumentali:
 - I livello: endoscopia, studio radiologico contrastografico
 - II livello (stadiazione): TC, ecoendoscopia, eco con mdc

Classificazione

1. macroscopica

- **Early gastric cancer**: diffusione *limitata a mucosa e sottomucosa*, indipendentemente dal coinvolgimento linfonodale. Localizzato preferenzialmente sulla piccola curva e sull'angulus; localizzazioni multicentriche nel 10% dei casi.
 - Tipo I: protruso o polipoide
 - Tipo IIa: rilevato
 - Tipo IIb: piano

- Tipo IIc: depresso
- Tipo III: escavato
- **Advanced gastric cancer:** coinvolge gli strati della parete gastrica oltre la sottomucosa. 50% dei casi localizzato all'antro, 25% al corpo, 25% al cardias e al fondo.
 - Tipo I: polipoide
 - Tipo II: ulcerato
 - Tipo III: ulcerato ed infiltrante
 - Tipo IV: diffusamente infiltrante

2. **microscopica:**

- *Classificazione di Lauren*
 - Ca. gastrico intestinale (diffuso infiltrato infiammatorio, frequente metaplasia intestinale)
 - Ca. gastrico diffuso (cellule ad anello con castone, crescita diffusa e di tipo infiltrativo)
- *Classificazione di Ming*
 - Ca. a crescita espansiva
 - Ca. a crescita infiltrativa
- *Classificazione istologica sec. WHO*
 - Adenocarcinoma papillare
 - Adenocarcinoma tubulare
 - Adenocarcinoma mucinoso
 - Adenocarcinoma a cellule ad anello con castone
 - Carcinoma adenosquamoso e squamoso
 - Carcinoma indifferenziato

La diffusione segue le modalità canoniche:

- **Locale:** *per contiguità*, ad organi e strutture circostanti (pancreas, fegato, colon trasverso, milza, diaframma, parete addominale e retroperitoneo)
- **Regionale:** diffusione *linfatica*.
 1. Linfonodi di I livello: piccola e grande curvatura
 2. Linfonodi di II livello: arteria gastrica sn, epatica comune e splenica
 3. Linfonodi di III livello: peduncolo epatico, retropancreatici, mesenterici superiori e para-aortici
- **A distanza:**
 - *Per via ematogena:* al fegato attraverso il circolo portale; con minor frequenza ai polmoni, ossa e SNC.
 - *Per via transcelomatica:* superata la tonaca sierosa si può avere una propagazione intraperitoneale in altre sedi della cavità addominale (carcinosi peritoneale, pelvi, ovaie con Tumore di Krukenberg)

Stadiazione:

Per il cancro gastrico esistono due distinti sistemi di stadiazione:

1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) / American Joint Committee on Cancer (AJCC)
2. Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRS GC)

Il parametro *N* differisce nelle due classificazioni: secondo UICC/AJCC è in base al numero dei linfonodi metastatici, secondo JRS GC è in base alla sede delle stazioni linfonodali coinvolte rispetto alla localizzazione del tumore primitivo.

Terapia chirurgica:

- **Intervento radicale o curativo** con margine di resezione R0 secondo TMN
 - **Entità di asportazione dei linfonodi**
 - **Estensione della demolizione gastrica**
 - **Resezioni gastriche:** per tumori del terzo inferiore dello stomaco; i limiti di resezione sono definiti dal margine di sicurezza necessario alla realizzazione di una gastrectomia curativa (5 cm)
 1. Distacco coloepiploico
 2. Sezione dell'arteria gastroepiploica destra
 3. Sezione dell'arteria gastrica destra
 4. Sezione del duodeno
 5. Dissezione del piccolo epiploon
 6. Sezione dell'arteria gastrica sinistra
 7. Sezione dello stomaco
 - **Gastrectomia totale** (eseguita solo di necessità in caso in cui una gastroresezione non assicuri un margine di resezione sufficiente): per tumori del terzo superiore e medio dello stomaco e in caso di tumori diffusi.
Prevede gli stessi tempi della gastroresezione, fino alla sezione della gastrica sinistra, a cui segue:
 7. Dissezione del pars flaccida fino al pilastro destro del diaframma
 8. Mobilizzazione dell'esofago distale per 3-5 cm
 9. Sezione dell'esofago a 5 dalla lesione neoplastica e a 2 cm dal cardias
- **Intervento con intento palliativo**, da solo o in combinazione con radio-chemioterapia, in caso di resezioni R1-R2.

Nelle forme neoplastiche prossimali è tecnicamente possibile eseguire resezioni della porzione superiore dello stomaco resezione gastrica o gastrectomia polare superiore: tuttavia tale procedura è gravata da sequele fisiopatologiche importanti, stasi gastrica e continuo reflusso gastro-esofageo con mortalità e morbilità non inferiori alla gastrectomia totale.

- **Ricostruzioni dopo gastroresezione**
 - Ricostruzione sec. Billroth I: anastomosi gastro-duodenale termino-terminale tra la porzione distale dello stomaco restante e il duodeno
 - Ricostruzione sec. Billroth II: anastomosi gastro-digiunale termino-laterale tra la porzione distale dello stomaco e il digiuno
- **Ricostruzioni dopo gastrectomia**
 - Ricostruzione su ansa alla Roux (ad Y): anastomosi esofago-digiunale termino-laterale fra l'esofago e la porzione distale di un'ansa digiunale sezionata con ulteriore anastomosi digiuno-digiunale latero-terminale al piede dell'ansa a circa 60 cm
 - Ricostruzione sec. Braun (ad Ω): anastomosi esofago-digiunale termino-laterale con confezionamento di ulteriore anastomosi digiuno-digiunale latero-laterale al piede dell'ansa

Patologie dello stomaco operato

- **Sindromi funzionali**
 - **Dumping syndrome:** dal 5 al 50 % dei pazienti sottoposti a chirurgia gastrica. Dovuta al brusco passaggio del bolo alimentare ipertonico nel tenue (in assenza del piloro)
 - **Dumping Precoce** (a breve distanza dal pasto): il materiale alimentare iperosmolare richiama liquidi dal compartimento extracellulare, stimola il rilascio di ormoni e peptidi vasoattivi con riduzione della volemia. Senso di pienezza gastrica, dolore epi-mesogastrico, nausea, vomito associati ad astenia, tachicardia, ipotensione fino a lipotimia.
 - **Dumping Tardiva** (2-3 ore dopo il pasto): legata all'ipoglicemia reattiva che si crea per un massivo rilascio di insulina conseguente ad un rapido passaggio dei carboidrati nell'intestino.
Trattamento: clinostatismo postprandiale, pasti frazionati leggeri a scarso contenuto glucidico (chirurgia in meno dell'1% dei casi).
 - **Disturbi metabolico-nutrizionali:** circa il 20 % dei pazienti non riacquista il peso corporeo

preoperatorio. Maldigestione, malassorbimento con steatorrea causate dal by pass bileo-pancreatico. Nel 30 % dei casi anemia microcitica sideropenica o macrocitica megaloblastica (da carenza di vit. B12 per mancanza di fattore intrinseco). Nel 15 % dei casi osteoporosi e/o osteomalacia per carenza di calcio da ridotto apporto.

Trattamento: terapia farmacologica di supporto con assunzione per os di enzimi pancreatici, ferro, calcio, vit. B12.

- **Gastrite alcalina:** dolore epigastrico urente e subcontinuo talora accentuato dai pasti. Vomito biliare ed anemia ipocromica microcitica. Reflusso bilio-pancreatico con stimolo flogistico cronico della mucosa del moncone gastrico ad opera degli acidi biliari e degli enzimi pancreatici. Atrofia della mucosa gastrica con aree di metaplasia intestinale.

Trattamento: farmaci antiacidi, chelanti dei sali biliari e procinetici gastrici

- *Sindromi sostenute da patologie organiche*

- **Sindrome dell'ansa afferente:** dopo resezione gastrica con ricostruzione sec. Billroth II. Senso di peso e dolore epigastrico postprandiale che scompare dopo un violento episodio di vomito biliare; dovuta ad una ostruzione meccanica allo svuotamento dell'ansa afferente (ingincchiamento, briglie aderenziali, neoplasia gastrica sul moncone) con ristagno dei secreti biliare e pancreatico. A volte dovuta ad un errore tecnico con ansa afferente che raccoglie la maggior parte del bolo alimentare o ansa afferente troppo lunga.

Trattamento: esclusivamente chirurgico

- Confezionamento di anastomosi tra ansa afferente ed efferente (ricostruzione sec. Braun)
- Conversione della ricostruzione sec. Billroth II in una con ansa alla Roux

- **Sindrome dell'ansa efferente:** dopo resezione gastrica con ricostruzione sec. Billroth II o con ansa alla Roux. Caratterizzata da un ostacolo allo svuotamento gastrico. Dolore epigastrico e vomito postprandiale prevalentemente alimentare. Dovuta ad una stenosi dell'anastomosi gastro-digiunale (per errore tecnico intraoperatorio o per cicatrizzazione anomala) o del primo tratto dell'ansa efferente (per briglia aderenziale o ernia interna).

Trattamento: esclusivamente chirurgico: confezionamento di nuova anastomosi gastro-digiunale

TUMORI DEL POLMONE

Gli apici polmonari superano la 1^a costa proiettandosi a livello della clavicola e sono in rapporto con le arterie succlavie. Inferiormente il polmone è in rapporto con gli organi addominali per mezzo del diaframma. Il polmone destro è più grande ed è costituito da 3 lobi mentre, nel polmone sinistro più piccolo manca il lobo medio. Ogni lobo polmonare può essere ulteriormente suddiviso in segmenti broncopolmonari. La vascolarizzazione è doppia, derivando sia dal circolo polmonare che da vasi bronchiali.

Tumori benigni

Le neoplasie benigne polmonari sono *rare* e costituiscono l'1% di tutte le neoplasie dell'organo. Il più frequente è l'*amartoma cartilagineo*; seguono altri tumori di origine epiteliale, mesenchimale e disembrionale. La terapia chirurgica delle neoplasie benigne consiste nelle **resezioni ristrette** limitate solo al nodulo, in modo da risparmiare il più possibile del parenchima funzionante, per cui gli interventi di elezione sono la *wedge resection* in noduli periferici, e la *sleeve resection* in noduli centrali non asportabili per via endoscopica.

Tumori a bassa malignità

Sono così definite le **neoplasie infiltranti localmente** che sono caratterizzate dalla *tardività di metastatizzazione a distanza*:

- Carcinoide bronchiale
- Cilindroma (ca. adenoidocistico)
- Ca. mucoepidermoide

Tumori maligni

Attualmente sono tra le prime cause di morte mondiali per neoplasia in entrambi i sessi. I fattori di rischio individuati sono principalmente:

- Fumo di sigaretta
- Cromo, asbesto
- Inalazione di sostanze radioattive
- Etere clorometilico

I fattori prognostici del carcinoma polmonare sono i soliti: grado, stadio e tipo istologico, ma vanno aggiunte le caratteristiche biomolecolari della popolazione tumorale. La diagnosi del tumore del polmone è spesso tardiva e non infrequentemente è fatta in base alle metastasi (encefalo, ossa, fegato, surreni). Gli istotipi più frequenti sono:

1. 37% carcinoma a cellule squamose
2. 25% adenocarcinoma
3. 18% carcinoma a piccole cellule o microcitoma

Diagnosi e stadiazione:

I mezzi diagnostici includono Rx torace, TAC torace (e addome-encefalo per valutare le eventuali metastasi), broncoscopia dove sia possibile la biopsia della massa. La stadiazione è completata con una scintigrafia ossea per escludere metastasi scheletriche. La definizione della malattia è molto più precisa con l'uso di TAC e PET all'FDG. Inoltre la PET permette di indirizzare meglio verso i volumi da irradiare nel corso della radioterapia.

La *classificazione anatomoclinica* distingue le neoplasie polmonari in base alla loro localizzazione in:

1. Neoplasie centrali
2. Neoplasie parailari
3. Neoplasie parenchimali
4. Neoplasie periferiche

La *classificazione anatomopatologica* prevede la distinzione in:

- **Ca. a piccole cellule (microcitoma):** rappresenta il 10% dei tumori del polmone. È *il tumore più maligno* tra quelli frequenti e si presenta di solito già inoperabile. Va trattato con la **chemioterapia** e recidiva frequentemente (**radioresistente**). All'esordio spesso sono presenti sintomi da *metastasi ossee*. Ha sede centrale o parailare e spesso dà origine a *sindromi paraneoplastiche*.
- **Ca. non a piccole cellule (NSCLC)**
 - **Ca. a cellule squamose o squamocellulare:** rappresenta il 30% di neoplasie polmonari maligne. Ha un comportamento *lievemente meno aggressivo* degli altri istotipi principali. Ha spesso sviluppo centrale o parailare e solo raramente può dare un cancro-ascenso parenchimale. Ha forti correlazioni con il fumo di tabacco. Tende a metastatizzare a: ossa, cervello, fegato, surreni. Insorgendo prevalentemente in sede centrale si presenta con tosse stizzosa a volte emoftoe.
 - **Adenocarcinoma** (con i suoi sottotipi): comprende il 45% dei cancri polmonari e può essere distinto in diverse varietà, tra cui l'adenocarcinoma bronchioloalveolare

che ha un'altissima correlazione al fumo e ha sede parenchimale; si presenta di solito con una tosse produttiva con escreato schiumoso. L'adenocarcinoma metastatizza per via linfatica e per via ematica (più frequente) alle ossa e al cervello. La sintomatologia è spesso tardiva.

- **Ca. indifferenziato a grandi cellule:** 5-10%. Comprende due sottotipi: a cellule pleiomorfe e a cellule chiare. Ha crescita molto rapida e un'elevata aggressività locale, metastatizza precocemente sia per via linfatica che ematica e ha prognosi grave.
- **Altri**

Sintomatologia:

Molti tumori polmonari vengono scoperti accidentalmente in corso di accertamenti per altre cause. La presentazione clinica sintomatica è spesso tardiva e può essere:

- **Sintomi generali** quali anoressia, calo ponderale, astenia, febbre
- **Sintomi polmonari:** tosse, dispnea, emottisi
- **Sintomi da infiltrazione:** dolore toracico per infiltrazione della pleura o della parete toracica, versamento pleurico neoplastico
- **Sintomi da compressione:**
 - *Disfonia:* compressione del nervo ricorrente
 - *Disfagia:* compressione dell'esofago
 - *Dispnea:* compressione delle vie aeree
 - *Innalzamento dell'emidiaframma:* compressione del nervo frenico
 - *Sindrome della vena cava superiore*
 - *Sindrome di C.B. Horner:* enoftalmo, ptosi palpebrale, miosi e perdita di sudorazione (aforia) per compressione o infiltrazione dei gangli simpatici toracici
 - *Sindrome di Paincoast:* infiltrazione del plesso brachiale da parte di neoplasie dell'apice polmonare, si presenta con dolore al collo e al braccio

Terapia:

1. Chirurgia:

- Pneumonectomia
- Lobectomia
- Segmentectomia
- Procedure conservative

La sopravvivenza globale (per tutti gli stadi operati è del 65% a 5 anni):

- 71% in stadio IA
- 57% in stadio IB
- 35-40% in stadio II
- 35% in stadio IIIA

Sono stati segnalati come *fattori prognostici positivi* sulla sopravvivenza le ridotte dimensioni della neoplasia (< 3 cm), un *alto grado di differenziazione*, l'*assenza di aneuploidia e di invasione vascolare*.

2. Chemioterapia adiuvante:

La chirurgia, pur rappresentando il trattamento di scelta, costituisce una terapia imperfetta: gran parte dei pazienti va incontro a recidiva o progressione metastatica anche dopo resezione radicale. Si impone quindi la *necessità di trattamenti aggiuntivi*.

Una metanalisi condotta su oltre 2'000 pazienti ha dimostrato che la *radioterapia* riduce il tasso di recidiva locale ma *non migliora la sopravvivenza globale*; la chemioterapia

migliora la sopravvivenza globale riducendo la percentuale di ripresa di malattia extratoracica.

- Obiettivo:
 - Riduzione del volume tumorale
 - Risposta completa a livello del mediastino (linfonodi)
 - Controllo delle micrometastasi a distanza
 - Aumento della sopravvivenza globale
- Risultati:
 - Schema migliore: **cisplatino + farmaci di 3^a generazione**
 - Response rate: 50-70%
 - Risposte complete: 5-15%
 - Tossicità accettabile
 - Buona compliance da parte del paziente
 - Bassa mortalità post-chirurgica

Le linee guida internazionali consigliano una chemioterapia contenente platino per 4 cicli, ai pazienti in buone condizioni generali, con P.S. di 0-1, senza significative comorbidità, che abbiano avuto una buona ripresa fisica dopo l'intervento chirurgico. Una *pooled analysis* conferma un beneficio assoluto in sopravvivenza a 5 anni del 4,2% in favore della chemioterapia adiuvante contenente cisplatino. Il beneficio è maggiore negli *stadi II e III radicalmente operati* mentre la chemioterapia adiuvante *non sembra utile* ai fini di un aumento di sopravvivenza nello *stadio IA ed IB*. **Cisplatino e vinorelbina** sembrano essere la migliore associazione possibile.

3. **Radioterapia postoperatoria:** è indicata per

- Riscontro patologico di **coinvolgimento linfonodale mediastinico (N2)**
- Positività della trancia di resezione chirurgica (**R+**)

4. **Trattamento della malattia localmente avanzata non operabile**

È costituita dai pazienti in *stadio IIIB* (T4,N2,M0 e T1-4,N3,M0): non vi sono possibilità chirurgiche e la prognosi è estremamente sfavorevole (5% di sopravvivenza a 5 anni).

La RT è insufficiente per controllare la malattia localmente avanzata, i risultati migliori si ottengono con **CT + RT**:

- CT seguita da RT
- CT ed RT concomitanti
- CT ed RT concomitanti seguite da CT di consolidamento
- CT seguita da CT ed RT concomitanti

5. **Trattamento della malattia metastatica**

La **polichemioterapia** è più tossica ma sembra conferire un vantaggio in termini di sopravvivenza. È da riservare a pazienti con buon PS, pazienti giovani, in prima linea. Gli **schemi con due farmaci** sono divenuti lo standard; l'aggiunta di un terzo farmaco non sembra aumentare la OS.

Nei pazienti in terapia di prima linea la chemioterapia dovrebbe essere *interrotta alla progressione o dopo 4 cicli nei non-responders*. Gli schemi a due farmaci non andrebbero protratti oltre i 6 cicli.

Conclusioni:

- la CT impatta sulla storia naturale del NSCLC, e funziona meglio in specifici sottogruppi di pazienti: un'attenta selezione dei fattori prognostici clinici (età, PS, intervento ricevuto, comorbidità) è indispensabile

- la RT andrebbe destinata ai pazienti R+ e/o N2
- nel futuro si auspica una selezione dei pazienti secondo parametri biologici realmente prognostici

Metastasi polmonari

Il polmone è una sede frequente di secondarismi da vari tumori. L'indicazione chirurgica per le metastasi sussiste quando il beneficio supera il rischio, cioè in:

- Metastasi unica (senza secondarismi in altre sedi) e a lenta crescita
- Libertà dalla neoplasia primitiva da almeno 1 anno
- Rischio chirurgico accettabile dal punto di vista funzionale (in base alle prove di funzionalità respiratoria)

TUMORI EPITELIALI ESOCRINI DEL PANCREAS

Tumori Benigni:

- *Cistoadenoma sieroso*
- *Cistoadenoma mucinoso*
- *Adenoma papillare intraduttale mucinoso*
- *Teratoma maturo*

Tumori Borderline:

- *Tumore cistico mucinoso con displasia moderata*
- *Tumore papillare intraduttale mucinoso (o Neoplasia Papillare Intraduttale Mucosecernente, IPMN) con displasia moderata*
- *Tumore solido pseudopapillare*

Tumori Maligni: 2% di tutti i nuovi casi di cancro, 4^a causa di morte per cancro nel mondo occidentale, 2^a neoplasia più frequente dell'apparato digerente. Incidenza maggiore nel sesso maschile (1,2:1), picco tra la 7^a e la 8^a decade di vita. 220'000 nuovi casi/anno nel mondo. Elevato tasso di mortalità (sopravvivenza a 5 anni < 20%). Incidenza più alta in Giappone, USA, Inghilterra e Scandinavia.

- *Carcinoma in situ*
- *Adenocarcinoma duttale* (carcinoma mucinoso non cistico, a cellule *signet-ring*, adenosquamoso, anaplastico, misto dutto-endocrino): rappresenta il 90% dei casi delle forme maligne, ha maggior potenzialità maligna sia locale che a distanza. Il 60 - 70% dei casi è localizzato alla testa del pancreas, 10 - 15% al corpo, 5 - 10% alla coda. Solitamente singolo, raramente multiplo (5 - 20%). I tumori della testa sono di minori dimensioni (2 - 3 cm) in quanto più sintomatici (diagnosi precoce), tumori di corpo e coda sono di dimensioni notevoli ma meno sintomatici (diagnosi tardiva).

Macroscopicamente la neoformazione si presenta solida, lardacea, dura e fibrosa; microscopicamente presenta ghiandole secernenti muco circondate da stroma fibroso. In relazione al grado di differenziazione:

- G1: ben differenziati
- G2: moderatamente differenziati
- G3: scarsamente differenziati

Diffusione:

- *Per contiguità:* estensione a organi e strutture limitrofe

- Tumori della testa: coledoco, papilla, duodeno, tronco mesenterico-portale
- Tumori del corpo e della coda: interessamento dei vasi splenici, del tripode, asse mesenterico portale
- Raramente diffusione a colon trasverso, stomaco, cava ed aorta
- *Per via linfatica*: precocemente in considerazione della ricca rete linfatica intra e peri-pancreatica
- *Per via ematica*: attraverso il sistema portale; metastasi prima al fegato poi al polmone; più raramente metastasi a intestino, stomaco e rene.
- *Cistoadenocarcinoma sieroso*
- *Cistoadenocarcinoma mucinoso (non invasivo, invasivo)*
- *Carcinoma papillare intraduttale mucinoso o Neoplasia Papillare Intraduttale Muco-secernente (IPMN)*: rappresenta il 20% dei tumori cistici del pancreas. Maggiore incidenza nel sesso maschile e tra i 60-70 anni. Localizzati prevalentemente nella testa (65%), più rari in corpo (20%) e coda (5%). Non cresce in maniera concentrica ma in senso longitudinale (può essere diffusa a tutto il pancreas, 10% dei casi).

Macroscopicamente:

- Lesione cistica isolata senza dilatazione del Wirsung (*branch duct type*)
- Dilatazione del dotto pancreatico principale (*main duct type*)
- Lesione cistica associata a dilatazione del dotto principale (*combined type*)

Microscopicamente:

- Adenoma
- Lesione borderline
- Carcinoma non invasivo o invasivo
- *Cistoadenocarcinoma a cellule acinari*
- *Carcinoma misto acinare-endocrino*
- *Pancreatoblastoma*
- *Carcinoma solido pseudopapillare*

Patogenesi:

- Fattori ambientali-comportamentali:
 - Fumo, caffè, alcool
 - Alimentazione ricca in lipidi e proteine e povera in vegetali (aumentata produzione di ormoni gastroenterici con conseguente aumento del *turnover* delle cellule pancreatiche)
 - Carcinogenetici industriali
 - Alta associazione con il diabete mellito di tipo II (80% dei casi)
- Fattori genetici:
 - Maggiore incidenza nella razza nera
 - Familiarità nel 5 - 10% dei casi (Sindrome di Peutz-Jeghers, pancreatite familiare, melanoma/nevo multiplo atipico familiare, carcinoma della mammella con positività per il gene BRCA2)

Tumori cistici mucinosi (TCM): sono i più frequenti tumori cistici del pancreas (45 - 50%).

Maggior incidenza nel sesso femminile e tra i 40 - 50 anni. Localizzati prevalentemente nel corpo/coda (75%). È importante distinguere tra:

- Cistoadenoma (30% dei casi)
- Tumore cistico mucinoso borderline (20%)
- Cistoadenocarcinoma invasivo e non invasivo (50%)

Macroscopicamente si presentano come voluminose masse rotondeggianti; microscopicamente le forme benigne e quelle *border-line* presentano un epitelio colonnare muco-secerne; accanto può trovarsi uno stroma simil-ovarico che può esprimere positività immunoistochimica per i recettori estro-progestinici.

Le forme maligne presentano aree displastiche focali associate a modificazioni citologiche di malignità (atipie nucleari, alterato rapporto nucleo/citoplasma, frequenti mitosi). Nelle forme invasive si ha invasione stromale dei setti fibrosi e/o della parete cistica.

Classificazione e stadiazione:

Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumore limitato al pancreas con diametro < 2 cm
T2	Tumore limitato al pancreas con diametro > 2 cm
T3	Tumore esteso oltre il pancreas senza interessamento dell'asse celiaco o dell'arteria mesenterica superiore
T4	Tumore con interessamento dell'asse celiaco o della mesenterica superiore

Stadio IA	T1	N0	M0
Stadio IB	T2	N0	M0
Stadio IIA	T3	N0	M0
Stadio IIB	T1-3	N0	M0
Stadio III	T4	N0/1	M0
Stadio IV	T1-4	N0/1	M1

Clinica: la clinica dipende prevalentemente dalla sede della neoplasia

- *Sintomi principali*
 - Ittero colestatico
 - Dolore addominale
 - Calo ponderale
 - Nausea e vomito
 - Diabete
 - Steatorrea
- *Tumori in stadio avanzato*
 - Ridotta tolleranza glucidica o diabete conclamato
 - Steatorrea per insufficienza pancreatico-esocrina
 - Massa addominale palpabile
 - Cachessia con grave e progressivo decadimento metabolico

Diagnosi:

- **Anamnesi:** sospetto in caso di ittero ostruttivo, calo ponderale non giustificabile, dolore addominale o dorso-lombare, diabete di recente insorgenza, pancreatite idiopatica o

steatorrea

- **Esami laboratoristici:** indici di colestasi, markers neoplastici (in particolare Ca 19.9)
- **Esami strumentali**
 - *I livello:*
 - **Ecografia:** sensibilità fra 50-94%; non offre garanzie sullo staging
 - Riscontro di aree focali pancreatiche
 - Dilatazione del dotto di Wirsung
 - Dilatazione della via biliare principale
 - Interessamento dell'asse venoso mesenterico-portale con la metodica eco-color-Doppler
 - Riscontro di eventuali metastasi linfonodali epatiche
 - **TC addome:** è la principale metodica di studio. Accuratezza diagnostica del 90% anche per lesioni inferiori ai 2 cm. Valutazione della non resecabilità nel 93-95% dei casi. Valutazione della resecabilità nel 88-90% dei casi.
 - Valutazione di masse pancreatiche estensione e rapporti con strutture vascolari
 - Diagnosi di metastasi linfonodali e a distanza
 - *II livello:*
 - **Eco-endoscopia:** metodica ad elevata specificità e sensibilità. Particolarmente indicata per lesioni di piccole dimensioni inferiori a 15 mm. Durante la procedura è possibile eseguire un prelievo citologico con ago sottile, che dovrebbe essere riservato ai casi in cui l'esame cito-istologico può influire sulla scelta terapeutica.
 - **Colangio-Wirsung RM**
 - **PET**
 - **ERCP**

1	Ittero ostruttivo, dolore addominale o dorso lombare, calo ponderale, diabete steatorrea, pancreatite idiopatica	
2	Sospetto clinico di tumore maligno del pancreas	
3	Ca 19.9, ecografia addominale, TC addome	
4	Diagnosi certa Tumore solido: resecabile - non resecabile Tumore cistico (dubbio: laparoscopia)	Diagnosi dubbia: Ecoendoscopia + FNA; RMN; PET

Terapia:

Interventi chirurgici radicali: hanno intento curativo e sono indicati per tumori localizzati al pancreas (T1-3).

5 - 25% dei pz con adenocarcinoma duttale; 60 - 70% dei pz con cistadenocarcinoma mucinoso; 80 - 90% dei pz con carcinomi intraduttali papillari.

- Controindicazioni assolute:
 - Metastasi a distanza
 - Infiltrazione vascolare di arteria epatica, tronco celiaco, mesenterica superiore (non sempre)
- Controindicazioni relative
 - Infiltrazione venosa mesenterico-portale
 - Condizioni cliniche scadute del paziente o severe comorbidità

Sopravvivenza:

Adenocarcinoma duttale: 5 - 20 %

Cistadenocarcinoma mucinoso: 40%

Carcinomi intraduttali papillari: 60 - 70%

Duodenocefalopancreaectomia (DCP): indicata nelle neoplasie della testa del pancreas

- *DCP sec. Whipple*
 - Fase demolitiva: prevede l'asportazione della testa del pancreas, del duodeno e della via biliare principale distale, associata ad antrectomia o alla conservazione del piloro
 - Fase ricostruttiva: confezionamento di tre anastomosi
 - Gastro- o duodeno-digiunale
 - Pancreatico-digiunale
 - Bilio-digestiva

Morbilità: 30-40%; mortalità inferiore al 5% nei centri specializzati

Complicanze più frequenti:

- Fistola pancreatica 20%
 - Ritardo dello svuotamento gastrico 5%
 - Raccolte addominali 10%
 - Fistola biliare 10%
 - Emorragia addominale 3%
- *DCP sec. Traverso-Longmire:* differisce dalla precedente perché vengono conservati lo stomaco, il piloro e 2-3 cm della prima porzione duodenale. Nella fase ricostruttiva si procederà confezionando un'anastomosi piloro-digiunale al posto dell'anastomosi gastro-digiunale

Pancreaectomia sinistra: indicata per le neoplasie pancreatiche corpo-caudali

Consiste nell'asportazione della coda del pancreas e si associa a splenectomia. Il pancreas residuo non necessita di anastomosi con l'intestino perché il deflusso duodenale è conservato.

La mortalità operatoria è pressoché nulla nei centri specializzati; la morbilità compresa tra il 10 e 20%; la complicanza più frequente è la fistola pancreatica che nella maggior parte dei casi si risolve in modo conservativo.

Pancreaectomia totale: indicata frequentemente in corso di carcinomi intraduttali e più raramente in corso di adenocarcinomi duttali, nelle forme estese a più segmenti e per infiltrazione istologica del corpo pancreatico dopo DPC. Intervento eseguito più raramente in caso di tumori estesi a più segmenti del pancreas, infiltrazione del corpo pancreatico dopo DCP, tumori intraduttali a crescita longitudinale.

Consiste nell'asportazione completa del pancreas, del duodeno, della VBP, della colecisti, dei 2/3 distali dello stomaco. Ricostruzione con anastomosi epatico-digiunale e gastro-digiunale. Mortalità e morbilità sono paragonabili alla DCP in assenza di rischio di fistola pancreatica.

Trattamenti palliativi: indicati in pazienti con tumori localmente avanzati con infiltrazione delle strutture vascolari, degli organi vicini o con metastasi a distanza.

Sopravvivenza:

6 - 12 mesi in caso di malattia localmente avanzata per adenocarcinomi; 3 - 6 mesi in caso di malattia metastatica per adenocarcinomi duttali

- ***Trattamenti palliativi chirurgici***
 - *Confezionamento di anastomosi bilio-digestive per il trattamento dell'ittero ostruttivo:* Epatico-digiuno; coledoco-duodenostomia; colecistodigiuno.
 - *Gastroenteroanastomosi* in caso di stenosi del duodeno
 - *Pancreatico-digiunostomia* per risolvere un'intensa sintomatologia dolorosa se in

relazione alla dilatazione del Wirsung (raramente)

- *Alcolizzazione intraoperatoria del plesso celiaco* per trattamento del dolore

- **Trattamenti palliativi non chirurgici**

- *Trattamento dell'ittero ostruttivo mediante metodiche radiologiche*: drenaggio biliare esterno; drenaggio biliare interno e stent endobiliari
- *Trattamento dell'ittero ostruttivo mediante metodiche endoscopiche*: stent endobiliari
- *Trattamento del dolore mediante alcolizzazione percutanea TC guidata del plesso celiaco*
- *Trattamento del dolore mediante splancnicectomia toracoscopica*

Trattamento del dolore

- **Blocco del ganglio celiaco**: la denervazione del ganglio può essere ottenuta con:
 - Utilizzo di anestetici locali a lunga durata di azione
 - Neurolisi con etanolo

Eseguibile per via percutanea sotto guida TC o transgastrica con l'utilizzo di ecoendoscopia. La procedura TC-guidata percutanea può essere gravata da complicanze maggiori come emorragia retroperitoneale o paraplegia. Preferibile l'approccio transgastrico gravato da minor rischi e con percentuale di successo del 55% ad oltre 8 settimane.

- **Splancnicectomia**: eseguibile in anestesia generale con approccio toracoscopico video-assistito; solitamente monolaterale sinistro con sezione di almeno 2 cm del tronco principale dei nervi piccolo e grande splancnico. l'intervento controlaterale consigliato solo in un secondo momento in caso di recidiva sintomatica con buoni risultati.

RADIOTERAPIA

La Radioterapia (RT) è una disciplina medica specialistica, il cui obiettivo principale è la terapia loco-regionale dei tumori e/o dei sintomi ad essi correlati.

Al momento della diagnosi circa il 70% dei pazienti non ha evidenza di metastasi a distanza e viene quindi trattato con modalità terapeutiche loco-regionali: Chirurgia e/o Radioterapia.

La radioterapia può essere sfruttata da sola o in associazione con altre terapie oncologiche come la chirurgia o la chemioterapia. In effetti circa il 50% delle neoplasie diagnosticate sono sottoposte alla radioterapia con intento curativo (soprattutto in associazione con altre terapie) oppure a scopo palliativo e di controllo del dolore. La radioterapia trova maggior impiego nelle neoplasie mammarie, polmonari, digestive, urogenitali e nei tumori di testa e collo.

Si calcola che circa la metà di tutti i pazienti affetti da neoplasia possa essere guarita: su 100 pazienti, 22 sono guariti dalla Chirurgia, 18 dalla Radioterapia (da sola o in associazione, ma con ruolo primario), 10 dalla Chemioterapia (sola o in associazione). Ancora oggi 1/3 dei decessi in pazienti portatori di neoplasie solide avviene per mancato controllo locale della malattia.

Attualmente il 50% di tutti i pazienti affetti da neoplasia maligna viene trattato con Radioterapia, come parte integrante del trattamento primario (65%) oppure in relazione a recidive, o in fase palliativa (35%). Si prevede che la RT avrà in futuro un ruolo sempre più importante, in relazione all'incremento di trattamenti adiuvanti (prevenzione delle recidive nel ca. della mammella e del retto) e neoadiuvanti in alternativa alla Chirurgia demolitiva (sarcomi, neoplasie ORL, ca. canale anale, ca del retto basso).

- **Radiosensibilità:** è una valutazione clinica di *rapidità di risposta* del tumore *alla terapia* e la percentuale di regressioni complete in base alle dosi impiegate. Le *neoplasie emopoietiche sono le più sensibili*; all'altro estremo dello spettro troviamo i *tumori dei tessuti molli e sarcomi che originano da tessuti altamente differenziati* nonché il *melanoma* per i quali la radioterapia *non è indicata* come modalità curativa.
- **Radiocurabilità:** espressione di *radiosensibilità* e dell'*Indice Terapeutico* (rapporto tra la dose tollerata dai tessuti sani circostanti e la dose letale per il tumore). Il tumore risulterà tanto più radiocurabile quanto l'indice terapeutico sarà *maggiore di 1*.
- **Dose letale per il tumore:** una dose in grado di *ottenere la regressione completa della massa tumorale nel 95% dei casi*. La dose letale è in relazione alla radiosensibilità della neoplasia ed è modulata da alcune variabili come il volume della massa tumorale, il grado di differenziazione, la vascolarizzazione.
- **Dose tolleranza dei tessuti sani:** varia in rapporto al tipo di tessuto, al volume irradiato ed al tipo di danno potenziale. È identificabile nell'ambito di 2 valori:
 - **Dose Tolleranza Minima:** è la dose che espone ad un *rischio di complicanze < 5% a 5 anni* dal trattamento.
 - **Dose Tolleranza Massima:** *rischio di gravi complicanze >50% a 5 anni* dal trattamento.

Finalità del trattamento:

- **Radioterapia radicale:** utilizzata per neoplasie con *alta probabilità di guarigione* oppure in *casi con pari efficacia della radioterapia rispetto alle altre modalità*. L'obiettivo è ottenere l'**eradicazione** del tumore: a tal fine richiede l'utilizzo di tutti i sussidi tecnici disponibili per una adeguata personalizzazione del trattamento radiante. Nella scelta della radioterapia in alternativa alla chirurgia o chemioterapia, a parità di

indicazioni e risultati, prevarranno considerazioni di natura funzionale estetica, psicologica e logistica.

- **Radioterapia adiuvante:** ha *intento di radicalità* nei confronti di *tessuti potenzialmente sedi di malattia residua microscopica*. Consiste nell'irradiazione, con intento di radicalità, di territori potenzialmente sedi di malattia residua (es.: mammella dopo intervento conservativo, stazioni linfonodali di drenaggio nei tumori solidi, milza e stazioni linfatiche sedi occulte di linfoma).
- **Radioterapia neoadiuvante:** prevede l'irradiazione, a *scopo cito-riduttivo* (*down-staging* precedente alla terapia chirurgica), di neoplasie non resecabili in prima istanza o la cui resezione, per essere radicale, comporterebbe gravi menomazioni per il pz (es.: sarcomi, neoplasie del retto basso).
- **Radioterapia palliativa (sintomatica):** lo scopo prefisso è la *riduzione della sintomatologia dolorosa*, soprattutto da metastasi ossee, anche da tumori radioresistenti come il carcinoma renale. È inoltre indicata per ridurre i sintomi compressivi da masse mediastiniche oppure per limitare sanguinamento da neoplasie vescicali o ginecologiche.

Spesso la radioterapia è impiegata in associazione con altri metodi terapeutici:

- **Radioterapia + chirurgia:** la radioterapia può essere preoperatoria (10%), postoperatoria (89%) o intraoperatoria (1%)
 - **Radioterapia preoperatoria:** per rendere tecnicamente operabile la neoplasia ed eliminare eventuali foci occulti; per rendere possibili interventi chirurgici non demolitivi. → *RT neoadiuvante*
 - **Radioterapia postoperatoria:** dopo resezioni chirurgiche macroscopicamente radicali di tumori localmente avanzati, ad alto rischio di recidiva. → *RT adiuvante*
 - **Radioterapia intraoperatoria (IORT, IntraOperatory RadioTherapy):** irradiazione del letto operatorio previo isolamento degli organi circostanti ottimizzando la distribuzione della dose all'interno del volume da trattare.

La radioterapia associata alla chirurgia può essere fonte di *complicanze*, anche se sono rare e non superano il 5%:

- *Preoperatoria:* fibrosi ed emorragie che ostacolano l'atto chirurgico, ritardo della cicatrizzazione postoperatoria.
- *Postoperatoria:* aggravamento delle alterazioni sclero-cicatriziali provocate dalla chirurgia con sofferenza vascolo-nervosa.
- **Radioterapia + chemioterapia:** vanno associate con l'intento di minore tossicità per i tessuti sani, oppure di una maggiore efficacia nel controllo tumorale. Questa associazione si trova nel trattamento dei tumori ano-rettali, pancreatici, polmonari, esofagei, vescicali, neoplasie della cervice uterina, mammarie, nel sarcoma di Ewing (radiosensibile) e nei linfomi. L'associazione può seguire diverse modalità:
 - **Sequenziale** 55%
 - **Concomitante** 35%
 - **Alternata** 10% (attualmente abbandonata per la minore efficacia)

La radioterapia può essere somministrata in varie modalità, da sole o combinate fra loro, includenti:

- **Radioterapia esterna, o teleradioterapia, o radioterapia transcutanea** (90%):

rappresenta la modalità più frequente, può essere erogata in dose singola e frazionata. La modalità più diffusa, che viene definita **frazionamento convenzionale**, consiste nella erogazione di 1,8 - 2 Gy/die per 5 gg alla settimana. Il range di dose utile nelle diverse patologie varia da 30 a 75 Gy: da ciò si deduce che un trattamento radioterapico standard ha una durata da 3 a 7-8 settimane. La definizione di *frazionamenti non convenzionali* (iperfrazionamento, frazionamento accelerato, ipofrazionamento) fa sempre riferimento alla modalità convenzionale che rappresenta la pratica più comune.

- **Brachiterapia:** 10% (mediante utilizzo di radioisotopi)

Radioterapia del ca. mammario

Il trattamento standard del carcinoma mammario è l'**associazione di chirurgia conservativa con radioterapia** per eradicare eventuali residui microscopici loco-regionali. L'efficacia della radioterapia è dimostrata dal fatto che l'omissione del trattamento adiuvante dopo l'intervento correla con recidive locali frequenti (17 - 39%) mentre *con radioterapia le recidive locali non superano il 7%*. Da vari studi è stata dimostrata una pari efficacia di questa associazione conservativa rispetto alla mastectomia radicale. Altri studi sottolineano come non ci sia una differenza tra il trattamento conservativo e la mastectomia per quanto concerne il controllo locale della malattia, anche in casi con interessamento linfonodale ascellare.

Le attuali opzioni terapeutiche per il cancro della mammella sono:

- **Chirurgia conservativa e radioterapia (QUART):** possibile qualora i margini chirurgici (almeno 5 mm) dell'escissione siano liberi e il controllo mammografico negativo per calcificazioni.
- **Mastectomia e ricostruzione:** in mammelle piccole con noduli voluminosi o per controindicazioni al trattamento conservativo:
 - Più di un focolaio in quadranti diversi
 - Diffuse microcalcificazioni maligne
 - Precedente radioterapia (a causa di un possibile eccesso di dose)
 - Margini positivi dopo l'allargamento chirurgico
 - Collagenopatie attive (lupus, sclerodermia): aumentano la tossicità della radioterapia

Le metodiche radioterapiche possibili sono:

- **WBI (Whole Breast Irradiation):** irradiazione del torace con fasci di media intensità usando **2 campi tangenziali alla parete toracica**. Si usano dosi di 50 Gy per focolaio frazionate su 5 settimane (2 Gy/die per 5 giorni/settimana). In casi selezionati, a rischio di recidiva (margini insufficienti ad esempio) si effettua un sovradosaggio (ulteriori 10 - 25 Gy per focolaio). Gli organi critici in questo trattamento sono rappresentati dal parenchima polmonare e dal cuore. *L'irradiazione delle stazioni linfonodali è rara* (spesso il trattamento si fa in associazione alla chemioterapia) e l'indicazione è posta in situazioni particolari come la *diffusione extracapsulare linfonodale o colonizzazione massiva ascellare*. L'irradiazione dei linfonodi mammari interni pone grossi problemi di tossicità, e le recidive a questo livello sono rare, come sono rari i casi di tumori dei quadranti interni. Per i casi a rischio si studiano delle tecniche particolari:
 - Stazioni ascellari: irradiazione continua in campo anteriore diretto
 - Stazioni mammarie interne: campo anteriore diretto con fasci misti di elettroni e fotoni con lo scopo di ridurre la dose sugli organi critici.
- **PBI (Partial Breast Irradiation):** l'irradiazione mammaria parziale è il futuro nel

trattamento di malattia iniziale. Impiega tecniche innovative di *trattamento del nodulo e del tessuto sano circostante* (1 - 2 cm). Le *dosi impiegate* sono *maggiori* ma la durata del trattamento è di 4 - 5 giorni. La PBI sarebbe indicata in *casi a basso rischio* in base all'età, dimensioni del nodulo (< 2 - 3 cm), positività linfonodale (N0-3 in casi selezionati), margini chirurgici negativi. Le tecniche impiegate a questo scopo sono:

- **PBB (Partial Breast Brachithrapy)**: in regime di alte dosi (*HDR: High Dose Rate*) con trattamenti da 340 cGy due volte al giorno per 10 sedute.
- **Mammosite**: impiega un catetere a palloncino posizionato nella loggia di escissione chirurgica che può essere caricato di iridio (*HDR: 34 Gy in 10 giorni*).
- **RT esterna 3D conformazionale**: l'orientamento dei campi è guidato dai reperi posizionati dal chirurgo nella loggia di escissione. Questa modalità prevede l'impegno di più porte di ingresso di fasci.
- **IORT (IntraOperatory RadioTherapy)**: vengono erogati 20 Gy in una singola frazione sul letto operatorio. I dati preliminari mostrano l'equivalenza di questo approccio alla *radioterapia adiuvante convenzionale*.

Radioterapia delle metastasi ossee: le metastasi ossee sono presenti nel 25% dei tumori di dimensioni di 2 - 4cm e fino al 40% dei tumori con positività linfonodale ascellare. La localizzazione prevalente dei secondarismi ossei sono: rachide, bacino, cranio. In presenza di un'*unica metastasi* la sede va trattata radicalmente con dosi di **40 - 50Gy** con efficacia (non recidiva) maggiore del 50%. In *malattia diffusa* si usano trattamenti con *frazionamenti non convenzionali* con **scopo antalgico palliativo**.

Radioterapia del ca. prostatico

Il carcinoma della prostata è attualmente la terza neoplasia per ordine di frequenza nel sesso maschile, e la più comune dopo i 65 anni di età.

Il suo trattamento presenta tuttavia numerosi aspetti controversi, sia in relazione alla molteplicità delle opzioni terapeutiche (chirurgia, radioterapia, ormonoterapia) che alla difficoltà di definire la sequenza ottimale.

È elevatissima l'incidenza di tumori prostatici in serie autoptiche di pz. anziani con prostata clinicamente normale: probabilmente solo un'esigua proporzione dei tumori prostatici riscontrabili microscopicamente ha modo di dare manifestazioni cliniche durante la vita del soggetto portatore. Le attuali tecniche diagnostiche (PSA, ecografia transrettale) consentono una diagnosi precoce di ca. prostatici asintomatici. È possibile pertanto che si giudichino come successi terapeutici lunghe sopravvivenze risultanti solo da anticipazioni diagnostiche.

Specie nei tumori ben differenziati la progressione della malattia può essere assai lenta, è pertanto indispensabile un follow-up assai lungo per valutare l'efficacia del trattamento. Il destino dei pz con ca. della prostata è determinato dalla presenza di *metastasi*. *Solo i pz. con malattia localizzata possono essere guariti*.

Le modalità di staging (clinico vs. patologico) possono influenzare la selezione dei candidati ad un determinato trattamento ed essere causa di differenze significative nei risultati.

La diagnosi precoce del carcinoma della prostata ha migliorato notevolmente la prognosi e la sopravvivenza di questa neoplasia frequente. Importanti fattori prognostici che influenzano la scelta del regime terapeutico sono il *rapporto di PSA libero e legato* e lo *score di Gleason*.

Le opzioni terapeutiche locali sono diverse e includono la **chirurgia** e la **radioterapia**. Spesso la stadiazione clinica però sottostima lo stadio patologico del tumore.

I casi di carcinoma prostatico possono essere distinti in base alla stadiazione clinica in:

1. **Basso rischio:** *Gleason score* < 6, PSA non superiore a 10 ng/ml, T1-2. Questo gruppo di pazienti ha una prognosi di libertà da malattia dell'80% a 10 anni.
2. **Rischio intermedio:** *Gleason score* di 7, PSA 10 - 20 ng/ml. Prognosi del 50% a 10 anni
3. **Alto rischio:** *Gleason score* ≥ 8, PSA superiore a 20 ng/ml e stadio T2c o superiore.

Terapia:

Il protocollo terapeutico si avvale di:

- **Chirurgia**
- **Brachiterapia o radioterapia transcutanea:** i risultati della radioterapia transcutanea sono sovrapponibili a quelli della chirurgia, mentre l'esito della brachiterapia dipende dai fattori prognostici della patologia (PSA e Gleason score). Pertanto la *radioterapia* andrebbe riservata a *sogetti anziani* e quelli con *comorbidità* importanti.
 - La **radioterapia transcutanea** impiega dosi di 70 Gy (più 8 Gy nel gruppo ad alto rischio). Per l'identificazione dei volumi da irradiare è importante la RMN. In fase postoperatoria la RT è indicata in casi di *imperfetto intervento o in stadi T3 con superamento della capsula prostatica*. Utilizza fotoni > 10 MeV (di solito 18 MeV) per ottimizzare la distribuzione della dose con almeno 4 campi di ingresso. La terapia dura 6 - 8 settimane con verifiche radiologiche del regime di trattamento.
 - La **brachiterapia** utilizza soprattutto impianti permanenti di Ir (per 4 mesi) o di Pd (2 mesi), mentre gli impianti temporanei sono meno usati. Le indicazioni alla brachiterapia sussistono *fino allo stadio T2a con PSA < 10 ng/ml e Gleason < 7*. La brachiterapia è indicata in *volumi prostatici non superiori a 70cc* (in volumi superiori si può ricorrere all'*ormonoterapia neoadiuvante*). In *pazienti ad alto rischio* la brachiterapia può essere impiegata come *sovradossaggio in aggiunta alla radioterapia esterna*, in questo caso con *impianti temporanei di Ir*, rimossi al termine della seduta.

Le tecniche radioterapiche interferiscono meno rapidamente con la funzione sessuale: dopo 5 anni (rispetto ai 2 anni della RT esterna). Le controindicazioni sono una sindrome ostruttiva prostatica o la TURP (TransUrethral Prostate Resection) effettuata negli ultimi 6 mesi (rischio di stenosi uretrale da raggi).
- **Ormonoterapia:** nel gruppo a basso rischio la terapia ormonale dura 2 - 3 mesi, nel rischio alto si fanno 2 anni di ormonoterapia con blocco androgenico totale. Il blocco periferico si impiega in *volumi prostatici grandi* con intento *neoadiuvante*.

Altre neoplasie urologiche con indicazione alla RT

- **Seminoma:** irradiazione profilattica *linfonodale* negli *stadi iniziali* (80-95% di guarigione)
 - Stadio I: irradiazione stazioni linfonodali lomboaortiche bilaterali (20 Gy)
 - Stadio II: stazioni linfonodali lomboaortiche bilaterali e iliache omolaterali (20 Gy + 16 Gy) sulle sedi di malattia
- **Neoplasie vescicali:** ***associazione chemioradioterapica*** nei pazienti non suscettibili di chirurgia (controllo locale 35 - 50% a seconda dello stadio)

Radioterapia di neoplasie ginecologiche

Corpo dell'utero

Negli *stadi precoci (fino a T1b)* la terapia è solamente **chirurgica**, da *T1c a T3a* la **terapia chirurgica** va **associata alla radioterapia**, negli *stadi avanzati* la **chirurgia** è affiancata

da **chemio- e radioterapia**.

Fattori prognostici:

- Tipo istologico
- Grading istologico
- Infiltrazione miometrale
- Estensione alla portio
- Interessamento della sierosa, degli annessi e dei parametri
- Diffusione linfonodale

La *radioterapia postoperatoria* è indirizzata al *letto chirurgico* e ai *linfonodi locoregionali* (parametriali, otturatori, presacrali, sacrali laterali, iliaci interni, esterni, comuni e paraaortici) con un possibile *sovraddosaggio sui linfonodi iliaci*.

Può essere impiegata anche la ***radioterapia endocavitaria***: i volumi trattati sono ampi e le dosi impiegate sono di circa 45 Gy in frazionamento standard. La terapia endocavitaria può seguire un regime HDR o LDR (meno frequentemente nel postoperatorio). Negli *stadi avanzati* la radioterapia esclusiva usa dosi di 75 - 85Gy nell'insieme di ***RT esterna e brachiterapia***, non inferiore agli 85 Gy per gli stadi da IIIb in poi.

La *tossicità gastrointestinale della irradiazione pelvica* è correlata ai grandi volumi richiesti per la copertura del target linfonodale.

Cervice uterina

I linfonodi regionali sono rappresentati dai paracervicali, parametriali, otturatori, presacrali, sacrali laterali, iliaci interni, esterni e comuni.

Fattori di rischio:

- Tipo istologico
- Grading istologico
- Profondità di infiltrazione e volume
- Estensione alla vagina
- Entità di interessamento dei parametri
- Diffusione linfonodale

Indicazioni terapeutiche:

- ***Fino a 4cm***: solo **chirurgia**
- ***Maggiore di 4cm***: **chirurgia e radioterapia** (possibile *chemioterapia neoadiuvante*)
- ***T2b o superiore***: **chemioradioterapia** esclusiva.

In funzione dell'estensione vaginale della neoplasia, quest'organo può essere compreso nel campo da irradiare. Le dosi impiegate sono di circa 45Gy in frazionamento standard. La terapia postoperatoria può seguire un regime HDR (2 sedute da 4 Gy) o LDR (una seduta da 15 Gy).

Ovaio

Nelle neoplasie ovariche *la radioterapia non ha ruolo* (può essere impiegata come mezzo palliativo nelle estensioni peritoneali) e la terapia si avvale della **chirurgia** e della **chemioterapia**.

Vulva

La **radioterapia** gioca un ruolo importante nella terapia dei carcinomi vulvari **in associazione alla chirurgia**. I volumi da irradiare sono in funzione di:

- margini chirurgici
- profondità di infiltrazione
- permeazione linfo-vascolare

- interessamento linfonodale

e comprendono i *linfonodi locoregionali* (inguinali e femorali) con variabile estensione (in base ai fattori prognostici) alle *stazioni iliache interne*. In caso di *inoperabilità* si possono associare la **brachiterapia** con **RT esterna** e **chemioterapia**.

Radioterapia del ca. polmonare

NSCLC: l'85% dei casi esordisce in stadio avanzato, il 25% si presenta con metastasi e solo il 25% è operabile con intenti radicali. Indicazioni terapeutiche:

- **Fino a T2,N2** (coinvolgimento dei linfonodi omolaterali): terapia con la sola **chirurgia**, la radioterapia non è indicata senza un documentato coinvolgimento linfonodale (stadio II). La radioterapia profilattica sulle stazioni linfonodali mediastiniche in paz. in I stadio (T1-2,N0) è stata studiata negli anni '80 non dimostrando un vantaggio sulla sopravvivenza e in alcuni studi risultati peggiori. Non risulta pertanto indicata in assenza di documentata malattia linfonodale.
- **Stadi successivi** richiedono la **radioterapia complementare o esclusiva**

Attualmente i trattamenti radioterapici eseguiti sono:

- 40-50%: **stadi IV (M+)**; la radioterapia è **citoriduttiva-palliativa**, volta a ridurre i sintomi compressivi con dosi ridotte (30 Gy in 10 sedute, o 46 Gy con frazionamento convenzionale).
- 30-40%: **stadi IIIa e IIIb in associazione o meno alla chemioterapia**. Le dosi sono in funzione dei volumi da irradiare. Lo stadio III oggigiorno è trattato con radiochemioterapia con lo scopo di *down-staging* e di maggior controllo della diffusione a distanza.
- 5%: **stadi I-II non operabili** per controindicazioni alla chirurgia. Si impiegano dosi di 60 Gy o maggiori con tecniche 3D, stereotassi o a intensità modulata.

I trattamenti concomitanti utilizzati sono gravati da tossicità esofagea (si manifesta solo in trattamenti concomitanti). Gli organi critici nel torace sono l'esofago, il parenchima polmonare sano, il cuore, il midollo spinale.

Microcitoma: è un tumore *molto chemio- e radiosensibile* ma la prognosi è scadente perché tende a *recidivare poco tempo dopo* il trattamento con velocità di crescita molto alta. Il tumore a piccole cellule deve essere considerato dall'inizio una malattia sistemica che non ha stadi iniziali. La stadiazione completa richiede una biopsia osteomidollare per la tendenza di metastatizzare al midollo.

- **Malattia limitata:** endotoracica, con o senza metastasi linfonodali omo- e controlaterali mediastiniche e sopraclaveari; con o senza versamento pleurico omolaterale, indipendentemente dalla citologia.

Il trattamento è **chemioradioterapia** con prognosi del 10% a 5 anni. Il trattamento locoregionale con dosi di 45 - 50Gy è più efficace anche se gravato da una maggiore tossicità. Studi recenti dimostrano un vantaggio mediante l'utilizzo di iperfrazionamento (1,5 Gy × 2/die)

La probabilità di sviluppare metastasi cerebrali è piuttosto elevata, circa il 25%, anche nei pazienti che abbiano raggiunto una remissione completa locoregionale; una **irradiazione profilattica dell'encefalo** riduce in media l'incidenza di metastasi dal 25% al 7%. Non è stato mai dimostrato alcun vantaggio per quanto riguarda la sopravvivenza, sia che la irradiazione venga eseguita a scopo profilattico sia a scopo

terapeutico sintomatico. Non esiste un consenso unanime sulla opportunità di effettuare di routine l'irradiazione profilattica che, se adottata, va *riservata ai pazienti in remissione completa*.

- **Malattia estesa:** la prognosi mediana di sopravvivenza è di 6 mesi e la radioterapia è impiegata a **scopo palliativo** per le frequenti sindromi della cava superiore o per sintomatologia metastatica cerebrale o ossea.

Radioterapia dei tumori della testa e del collo

Queste neoplasie costituiscono il 5% di tutte le neoplasie e colpiscono in ordine di frequenza la laringe, il cavo orale, l'orofaringe. Le lesioni del rinofaringe sono rare e il loro trattamento è sostanzialmente diverso da quello delle precedenti. I tipi istologici più frequenti sono:

- Carcinoma squamocellulare 55,8%
- Adenocarcinoma 19,4%
- Cancro verrucoide 0,6%
- Carcinoma, NAS 2,6%
- Linfoma 15,1%
- Altri 6,55

Nelle neoplasie di testa e collo la maggioranza dei fallimenti terapeutici è dovuta ad un mancato controllo locale della malattia, anche perché questi pazienti sono a rischio di una seconda neoplasia concomitante o successiva a carico del tratto aerodigestivo superiore (nel follow up devono essere eseguite TAC torace).

I fattori di rischio principali nei paesi occidentali sono rappresentati dall'abuso combinato di alcool e tabacco soprattutto per le neoplasie del cavo orale, del faringe e del laringe. Questi ultimi pazienti sono inoltre a rischio elevato di sviluppare una seconda neoplasia nel tratto aerodigestivo superiore che può essere sincrona nel 5-10% dei casi, o insorgere nel corso del follow-up, 10-20% a 5 anni.

Le armi terapeutiche sono rappresentate principalmente dalla **chirurgia** e dalla **radioterapia** impiegate da sole o in combinazione in funzione dello stadio di malattia. Negli ultimi anni si è andata consolidando la **associazione con chemioterapia concomitante alla radioterapia** con beneficio sul controllo locale e sopravvivenza. Fanno eccezione le *neoplasie del rinofaringe* (frequenti nella razza asiatica, picco a 20-40 anni, correlazioni all'EBV e tendenza alla metastatizzazione ematica) la cui terapia si basa essenzialmente sulla **chemioradioterapia** e la **chirurgia** è riservata all'**escissione degli interessamenti linfonodali**.

Le neoplasie indifferenziate del rinofaringe, più rare (< 3%), hanno due picchi di incidenza: nella II decade e nella IV-V decade; più frequentemente diffondono anche per via ematica (osso e polmone); riconoscono una patogenesi genetica (razza cinese ed esquimese), virale (Epstein Barr Virus) e chimica (nitrosamine volatili). L'arma terapeutica principale è rappresentata dalla *associazione chemioradioterapica con chirurgia elettiva della eventuale malattia linfonodale residua*.

La radioterapia può essere:

- **RT esclusiva esterna o brachiterapia:** dosi di 60 - 70 Gy
La RT radicale è impiegata negli **stadi iniziali** (T1-2,N0) e conferisce il 70-80% di guarigione. In localizzazioni accessibili si può ricorrere alla brachiterapia la quale può essere indicata anche in caso di controindicazione alla chirurgia.
- **RT adiuvante alla chirurgia:** dosi di 50 - 60 Gy

Impiegata in base ai **fattori di rischio** quali le dimensioni della neoplasia, la positività dei linfonodi, l'istologia del tumore e i margini della resezione.

- **RT radicale associata alla chemioterapia.**

Nel trattamento degli **stadi avanzati** (T3-4) con vari schemi:

- **Chemioterapia neoadiuvante + concomitante:** le neoplasie più sensibili alla chemioterapia sono quelle ad *esordio rinofaringeo*. In tali neoplasie la chemioterapia riveste anche un ruolo di *prevenzione della diffusione a distanza* e generalmente vengono eseguiti *2 o 3 cicli quale terapia primaria* seguita da *trattamento radiante concomitante a farmaci radiosensibilizzanti (Cisplatino, Taxani)*
 - **Chemioterapia concomitante alla radioterapia:** è il metodo più usato che dà i risultati migliori
 - **Chemioterapia a sandwich**
- **RT palliativa:** dosi di 40-60Gy

Piani di trattamento:

Nella regione ci sono molti organi critici (occhio, encefalo, midollo cervicale, mandibola, ghiandole salivari) e una larga rete linfatica, per cui la pianificazione del trattamento è di fondamentale importanza.

Per il trattamento sono necessari gli immobilizzatori. Il trattamento classico si esegue con **due campi laterolaterali e un campo anteriore** con campi sagomati o con l'ausilio del collimatore multilamellare. Per risparmiare il midollo cervicale in associazione ai fotoni possono essere erogati anche elettroni (basso potere di penetrazione). Con la tecnica di intensità modulata si è in grado di risparmiare le parotidi da dosi tossiche.

Effetti avversi:

Dal momento che gli organi critici sono molti ci possono essere degli effetti indesiderati di tossicità da radiazioni:

- **Effetti acuti:** eritema (quasi costante), mucosite, disfagia, iposcialia, disgeusia (sensazione persistente di sapore metallico). Visto che questi effetti non sono rari è opportuno associare una *terapia antiflogistica*, e se necessario instaurare un'*alimentazione enterale o parenterale* routinariamente prima della insorgenza di disfagia grave.
- **Effetti tardivi:** xerostomia, carie del colletto dentario, parodontopatia, osteonecrosi mandibolare, trisma (anchilosi dell'articolazione temporomandibolare). Prevenzione di carie, parodontopatie e osteonecrosi: valutazione odontoiatrica con cura conservativa e/o estrazione preventiva di denti cariati prima dell'avvio del trattamento, accurata igiene orale e utilizzo quotidiano di gel fluorurati durante il trattamento.

In questo campo la brachiterapia è invece una *minoranza* dei trattamenti eseguiti. È usata in caso di *neoplasie di piccole dimensioni* oppure può essere un *complemento della radioterapia esterna*. Il posizionamento del radioisotopo sfrutta gronde vettrici (guide metalliche) per l'inserzione di spille di Iridio 192 oppure tubi plastici (caricati automaticamente) con ¹⁹²Ir.

È importante posizionare le sorgenti ad una distanza dalla mandibola per scongiurare il rischio di osteonecrosi oppure si possono usare degli schermi in piombo. Temibile complicanza in tali sedi è rappresentata dalla necrosi ossea mandibolare: per limitarne la frequenza si preparano piastre di protezione in Pb e si impiantano le sorgenti a 1 cm dall'osso. Un'ulteriore evoluzione è l'utilizzo di proiettori di sorgenti pulsati (PDR) con possibilità di ottimizzare la dose. Le recenti tecniche di irradiazione (RT conformazionale, RT a intensità modulata e PDR)

permettono insieme all'introduzione di terapie di supporto (bonifica dentaria, gel fluorati e apporto nutrizionale adeguato), di ridurre frequenza ed entità degli effetti collaterali del trattamento radiante, quindi di migliorare risultati e qualità della vita di questi pazienti.

Radioterapia del Linfoma di Hodgkin

- Picco di incidenza tra i 20 - 30 anni e 65 - 70 anni; in molti casi è possibile dimostrare la presenza del genoma del virus di Epstein-Barr nelle cellule neoplastiche.
- È il prototipo della neoplasia curabile con i moderni approcci terapeutici.
- È sconosciuta la cellula da cui prende origine (in molti casi linfocita B, a volte linfocita T). Caratteristica è la presenza delle **cellule di Reed-Sternberg** e delle **cellule di Hodgkin**. Le cellule RS sono cellule di grosse dimensioni polinucleate, le cellule di Hodgkin sono cellule di grosse dimensioni, mononucleate. Spesso sono segnalate triplicazioni dei cromosomi 1, 2, 5, 12, 21. Le cellule RS esprimono i marcatori di superficie CD30, CD15, CD25, CD71 e le molecole HLA di Classe II (HLA-DR); le cellule di Hodgkin possono esprimere anche gli antigeni di superficie dei Linfociti B (CD20 e CD19).

Un linfocita B del centro germinativo subisce un danno al DNA o viene infettato da un EBV. Il fattore di trascrizione NF-κB è attivato da proteine cellulari indotte dall'EBV con disregolazione di 45 geni, codificanti per chemochine, citochine, recettori, molecole di segnale intracellulare, fattori di trascrizione e regolatori apoptotici. Si forma un clone neoplastico non soggetto ad apoptosi, circondato da importante infiltrato infiammatorio (legato alla secrezione di chemochine da parte delle cellule RS).

Classificazione Istologica REAL - WHO

1. LH classico:

- Sclerosi nodulare (60 - 80%)
- Cellularità mista (15 - 30%)
- Ricca in linfociti (6%)
- Deplezione linfocitaria (1%)

2. LH a predominanza linfocitaria (5 - 6% dei casi, spesso recidiva come LNH)

3. LH inclassificabile

Storia naturale:

Esordisce classicamente con la comparsa di una linfadenopatia unifocale. La malattia diffonde lungo i collettori linfatici verso le catene linfonodali (prevalentemente laterocervicali, mediastinici, lomboaortici). Ci può essere interessamento splenico, a cui si può associare negli stadi avanzati anche l'infiltrazione epatica. L'infiltrazione midollare è quasi sempre focale ed è associata ad uno stadio avanzato, così come l'infiltrazione polmonare e pleuro-pericardica, generalmente associate a grosse masse linfonodali mediastiniche (*bulky*). Negli stadi terminali può esserci interessamento gastro-enterico, urinario, scheletrico, polmonare, epatico, cutaneo e dell'SNC.

Clinica:

- Linfadenopatia laterocervicale palpabile (spesso unico segno)
- Iperpiressia (> 38°C) ndd
- Calo ponderale
- Sudorazioni notturne
- Prurito

- Raramente disturbi respiratori e/o circolatori (dovuti ad interessamento dei linfonodi mediastinici)

Diagnosi:

- Anamnesi ed Esame obiettivo (ricerca delle linfadenopatie, palpazione addominale, etc)
- Esami ematochimici (Emocromo con formula e piastrine, HGB, LDH, VES, funzionalità epato-renale, Albumina, Calcemia, Cupremia)
- Biopsia linfonodale escissionale
- RX Torace; TC Torace-Addome-Pelvi (RMN in presenza di segni neurologici)
- Scintigrafia con Gallio 67 citrato
- CT-PET
- Biopsia osteo-midollare

Stadiazione secondo Cotswolds

1. **Stadio I:** interessamento di una singola regione linfonodale o struttura linfoide
 2. **Stadio II:** interessamento di 2 o più regioni linfonodali dallo stesso lato del diaframma. Il numero delle sedi anatomiche può essere indicato accanto allo stadio (es. Stadio II3)
 3. **Stadio III:** Interessamento di regioni o strutture linfonodali da entrambi i lati del diaframma.
 - **III1:** con o senza adenopatia dell'ilo splenico, epatico o del tripode celiaco
 - **III2:** con adenopatia paraaortiche, iliache e mesenteriche
 4. **Stadio IV:** interessamento di una o più sedi extranodali la cui compromissione supera quella designata come "E"
- **A:** Assenza di sintomi
 - **B:** Presenza di segni sistemici (T>38°C, sudorazioni notturne, calo ponderale)
 - **X:** Bulky (allargamento del mediastino>1/3 o massa linfonodale >10 cm)
 - **E:** Interessamento di una singola struttura extralinfonodale, ma contigua ad una sede linfonodale di malattia
 - **SC:** Stadio Clinico
 - **SP:** Stadio Patologico

Negli stadi iniziali la categoria di pazienti ad alto rischio di ricaduta è caratterizzata da fattori istologici del tumore, presentazione *bulky* (> 6cm) in qualsiasi sede, localizzazione ilare polmonare, interessamento di 4 sedi o più, presenza di sintomi (febbre, calo ponderale, prurito, etc.). Negli stadi avanzati i fattori di rischio per la ricaduta sono fattori sistemici, essendo la malattia sistemica:

- Albumina <4
- Anemia
- Sesso maschile
- Età >45 anni
- Stadio IV
- Leucocitosi (>15.000)
- Linfopenia (<600)

Più fattori sono presenti più bassa è la sopravvivenza. Fattori prognosticamente sfavorevoli:

- Sesso Maschile
- Stadio Avanzato (III-IV)

- Masse tumorali > 10 cm (Bulky)
- VES
- Leucocitosi (> 15'000 GB/mL)
- Linfopenia (< 600 linfociti/mL)
- Anemia (HB < 10.5 g/dL)
- Età > 45 anni
- Ipoalbuminemia
- Numero di sedi linfonodali interessate
- Esteso interessamento dei linfonodi addominali
- Eventuali siti extranodali

Lirradiazione è limitata alle sedi di malattia, perché il linfoma di Hodgkin può essere considerato come malattia locoregionale nelle fasi iniziali. Il *gold standard* terapeutico negli stadi iniziali è una **chemioradioterapia combinata**.

La malattia iniziale (stadio I-II) è caratterizzata da:

- Presentazione senza massa *bulky*
- VES < 50
- Età < 50 anni
- Coinvolgimento di 3 sedi o meno

Tipi di trattamento:

- **IF (Involved Field):** irradiazione delle regioni linfonodali coinvolte
- **EF (Extended Field):** grandi campi sagomati (in disuso)
- **TNI (Total Nodal Irradiation):** campo a mantellina per le regioni sovradiaframmatiche, campo a Y rovesciata per le stazioni sottodiaframmatiche lomboaortiche e ileoinguinali (in disuso)
- **sTNI (SubTotal Nodal Irradiation):** non irradia le stazioni inguinali, diminuisce la tossicità anche in termini di sterilità (in disuso)
- **LF/RF (Local/Regional Field):** considera le singole masse linfonodali coinvolte

Terapia:

La moderna radioterapia utilizza la tecnica **Involved Fields**, che prevede l'*irradiazione delle sole regioni linfonodali coinvolte all'esordio* della malattia. La dose da somministrare è 30 - 36 Gy, erogata mediante l'utilizzo di campi multipli di fotoni X ad alta energia (6 - 18 MV), in circa 4 settimane con frazionamento convenzionale (1,8 - 2 Gy/die).

Il linfoma di Hodgkin negli **stadi iniziali** è trattato con la **sola radioterapia nel 50% dei casi**; se sono presenti **fattori di rischio** la radioterapia (20 - 30Gy) è **preceduta da 4 cicli di chemioterapia**.

Negli **stadi avanzati (stadi III-IV)** il peso terapeutico cade sulla **chemioterapia** (6 o 6 + 2 cicli), la **radioterapia** ha ruolo minore e trova impiego solo **come consolidamento in sede della massa bulky o in caso di risposta incompleta**.

Radioterapia del ca. del colon-retto

Il maggior uso di radioterapia si fa nelle *neoplasie del retto basso* con il tentativo di salvare lo sfintere da un chirurgia demolitiva. Le strategie terapeutiche sono molte: chirurgia, chemioterapia, radioterapia con varie combinazioni, e la scelta dipende da:

- *Malattia:* dimensioni, sede, mobilità
- *paziente:* età, condizioni generali, situazione anatomica
- *Equipe medica:* esperienza delle tecniche chirurgiche e radioterapiche

La *radioterapia esclusiva* può essere adoperata in *pazienti non operabili*.

1. Radioterapia pre-operatoria: comporta minor tossicità e complicanze della radioterapia post-operatoria; permette classificazione in pazienti ad alto e basso rischio; ha lo svantaggio di non potersi giovare delle informazioni della stadiazione patologica.

- **Down staging e sterilizzazione della possibile infiltrazione neoplastica perirettale:** riduzione del rischio di recidiva locale
- **Down sizing pre-operatorio:** consente in una elevata percentuale di casi l'esecuzione di interventi chirurgici meno demolitivi (conversione APR/LAR con anastomosi colo- anale e preservazione dello sfintere)

Queste metodiche si sono dimostrate efficaci nel ridurre significativamente le recidive locali e, in molti casi, riesce a salvare lo sfintere anale anche dal punto di vista funzionale.

L'intervallo ottimale tra la radioterapia e l'atto chirurgico è di *3 settimane*; nel caso del *retto* si può aspettare fino a *6-8 settimane* essendo la risposta del retto più lenta.

Oltre al migliore controllo locale la RT neoadiuvante ha dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza (che può essere dovuto però ad effetti della chemioterapia che è frequentemente associata). La RT pre-operatoria ha una minore tossicità e minori volumi di quella post- operatoria, in quanto quest'ultima irradia le anse intestinali che vanno ad occupare la sede della resezione chirurgica.

Attualmente ci sono metodiche innovative di radioterapia che utilizzano immobilizzatori:

- **Tecnica Flash** (trattamento ipofrazionato): 5 Gy per **5 sedute** (dose tot.: 25 Gy, BED 37,5 Gy), e **chirurgia dopo una settimana**. Non sfrutta *down staging*, né il *down sizing*, espone il pz a maggiore tossicità acuta perioperatoria e neurologica a lungo termine sui plessi pelvici.
- **Frazionamento convenzionale:** 50Gy in **5 settimane** e **chirurgia dopo 6-8 settimane**. I lunghi periodi permettono l'**associazione di chemioterapia** (5-FU, sensibilizzante) che offre maggiori percentuali di sopravvivenza; la tossicità neurologica tipo plessopatia lombosacrale non risulta mai descritta.

2. Radioterapia intraoperatoria: può essere usata a scopi di *sovradosaggio* in *malattie localmente avanzate* oppure in *pazienti con ricaduta* dopo un trattamento combinato.

3. Radioterapia post-operatoria: permette un maggiore controllo locale in termine di *ricadute in stadi T3-4 con linfonodi positivi* o in caso di *margini di resezione insoddisfacenti*. L'impiego della radioterapia adiuvante in questi casi non ha migliorato la sopravvivenza globale dei pazienti. Le dosi sono 45 - 50 Gy in 25 - 28 frazioni giornaliere (1,8 - 2 Gy/die). Volume bersaglio: letto chirurgico, tessuti perirettali, linfonodi loco-regionali (perirettali, presacrali e iliaci interni).

RT post-operatoria vs RT pre-operatoria: dopo chirurgia è possibile un'accurata selezione dei pazienti nei quali è indicato un trattamento complementare (T3-4,N1-2); le moderne metodiche diagnostiche (ecografia endorettale, RMN con bobine dedicate) consentono di identificare con accuratezza i pazienti in stadio localmente avanzato, che hanno quindi una indicazione ad un trattamento preoperatorio. Inoltre, la maggiore accessibilità alle indagini PET costituisce ora una preziosa potenzialità ad una più accurata stadiazione sia pre-RT che pre-chir. Dopo RT preoperatoria l'incidenza di complicanze severe è inferiore in quanto risulta minore il volume di tenue che riceve un livello di dose significativo; la RT preoperatoria permette di rendere operabili malattie che alla diagnosi non lo sono, o lo sono, al prezzo di un intervento demolitivo. Le moderne tecniche di irradiazione (RT conformazionale, dispositivi per dislocare le anse al di fuori della pelvi) e l'impiego di particolari tecniche chirurgiche (omentoplastica, flaps omentali, impiego di reti di contenimento in PGA, dexion o vicrile, posizionamento nella pelvi di materiale occupante spazio) permettono di escludere dal volume di trattamento una ampia porzione di tenue.

Domande Quiz

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Terapia di scelta del microcitoma: Chemio + radio • Linfoma di H: chemio/radiosensibile • Early gastric cancer: sopravvivenza all'85% • ca. colon-retto: terapia adiuvante chemio + radio in T3 e T4 • Terapia adiuvante: precauzionale • Remissione parziale: >50% • tumore femminile più frequente: ca. mammario • Tamoxifene: antiestrogeno • escissione del mesoretto: taglio perirettale • metastasi ossee: radioterapia del dolore • ca. mammario: 2 campi tangenziali contrapposti • chemioterapico: amfotericina B • no tossico antiblastico: cellule staminali (compartimento maturativo) • meno sensibile a RadioTP: sarcoma • radiazioni ionizzanti: radicali + H₂O • CA125: ca. ovaio • Dukes: colon retto • CA19.9: ca. colon-retto • raggi X: onde elettromagnetiche • terapia adiuvante: post chirurgica • terapia neoadiuvante: prechirurgica • chemioterapia: profilattica • chemio + radio: colon-retto | <ul style="list-style-type: none"> • CEA: polmone, intestino • CA15.3: ca. mammella • BHCG: ca. embrionario • RAD: fisico chimico biologico • Radioterapia: ossigenati • Radioterapia postchirurgica: non RAD + adiuvante • Radio testa-collo: xerostomia, osteonecrosi, carie • acceleratore nucleare: fotoni ed elettroni • radioterapia stereotassica: disposizione ordinata di raggi convergenti • GIST: mutazione c-KIT • proliferazione cellulare: processo sia fisiologico che patologico • trastuzimab: anticorpo • colangiocarcinoma: CA19 • sd di Lynch: geni MMR • alfa-feto proteina: >200 • adenocarcinoma del colon: metastasi al fegato • stereotassi: MAV • metastasi ai linfonodi: tutti • cafaxumab: colon • ca. colon: doppia circolazione • Ewing: giovanile • ca. mammella: quadrantectomia + radioTP • indice di valore: Karnofsky • ca. polmonare: metastasi ovunque • necrosi: non radiosensibile • andramicina: chemioterapico • PSA: prostata • metastasi ossee: ca. prostata |
|---|--|