

## **Dott. Elio Martin**

Medico Chirurgo-Specialista in Oncologia; Medico di Medicina Generale;

Studio Medico: Via S. Pio X, 62 – 31033 Castelfranco Veneto (TV)

I fattori ambientali rappresentano il 90% della cause di tumore.

Comprendono:

- dieta che previene il cancro(è più vantaggiosa una dieta ricca di fibre e con Prevalenza di frutta e verdura);
- dieta che favorisce il cancro;
- il fumo di sigarette;
- fattori di rischio fisici (radiofrequenze, radiazioni ionizzanti);
- fattori di rischio chimici (farmaci, composti chimici, pesticidi, ecc.).

Ogni anno migliaia di nuove sostanze chimiche vengono messe in commercio e solo una piccola parte di queste vengono studiate.

### Incidenza, fattori eziologici e prognosi di alcuni tumori

#### Tassi di incidenza di alcuni tumori in Italia (1981) e relativi fattori di rischio

Nel 1981 l'incidenza di tutti i tumori è stata di 400/100000 abitanti per i maschi e di 300/100000 abitanti per le femmine.

- I tumori dell'encefalo (M 8/100000; F 6/100000) sembrano correlati alle radiofrequenze. Non ci sono ancora dati epidemiologici definitivi, ma il sospetto c'è, cosicchè il buon senso induce a ritenere che non è necessario aspettare altri 20 anni per esserne certi, ma considerare già i campi elettromagnetici (linee alta tensione, telefonini) come fattori di rischio.

- Per le leucemie (M 10-10/100000; F 8-10/100000) ci sono dati che indicano un aumento del rischio per esposizioni a campi elettromagnetici di 0.2 microtesla. Ma sia nelle leucemie come in molti altri tipi di tumore anche le radiazioni ionizzanti sono un importante fattore di rischio.

Un fattore di rischio per leucemia è anche la chemioterapia antineoplastica somministrata anni prima per trattare un'altra neoplasia (es . leucemia insorta anni dopo il trattamento con chemioterapia del linfoma di Hodgkin).

- Il cancro della cervice uterina (10/100000) è correlato a certi virus (alcuni sierotipi di HPV e Herpes-Virus).
- Il cancro della prostata (30-40/100000), più frequente nell'anziano, sembra avere gli stessi fattori di rischio di quello del polmone (fumo di sigaretta).
- Il cancro del testicolo (3.5/100000, più frequente in giovani adulti) riconosce come fattori di rischio il criptorchidismo, traumi e sembra anche l'esposizione a certi metalli (zinco, cadmio).
- Il cancro della vescica (M 45/100000; F 10/100000) è correlato a fattori professionali (coloranti azoici, solventi, amine aromatiche) e in certi paesi tropicali (Egitto) a un parassita (Bilharziosi).
- Il cancro del rene (M 16/100000; F 8/100000) sembra correlato al fumo di sigaretta, alla fenacetina, al piombo e al cadmio.
- Il cancro della laringe (M 15/100000; F 1.5/100000) è correlato allo stile di vita (fumo) e a fattori professionali (nichel, cromo, amianto).
- Il cancro del polmone (M 100/100000; F 20/100000) è correlato al fumo di sigaretta, a fattori di rischio professionali e ambientali (chi vive a Milano ha un rischio di ammalarsi di cancro del polmone come chi fuma 15 sigarette al dì).

- Il cancro della mammella ha un'incidenza di 90-100/100000, quello dell'ovaio 15/100000 e quello dell'endometrio 15-20/100000 (sono neoplasie estrogeno-dipendenti e per quanto riguarda la mammella l'intensità e la durata di esposizione alla prolattina rappresenta un fattore di rischio; la terapia sostitutiva in menopausa protrattata per più di 5 anni aumenta il rischio di cancro della mammella e dell'endometrio; altri fattori di rischio per il cancro della mammella sono radiazioni, dieta ricca di grassi). I fitoestrogeni sono invece fattori di protezione. L'esposizione al talco è un fattore di rischio per il cancro dell'ovaio.
- Il cancro del colon-retto (50/100000) è correlato a dieta scarsa di fibre.
- Il cancro del fegato (M 10-15/100000; F 5/100000) è correlato ad alcool, virus dell'epatite B e C.
- Il cancro delle vie biliari (M 4-5/100000; F 6-8/100000) è correlato allo stato ormonale e alla composizione della bile. La calcolosi biliare (più frequente nella donna) è un fattore di rischio.
- Il cancro della tiroide rappresenta lo 0.7% di tutti i tumori nella donna e lo 0.2% nel maschio. Fattore di rischio è l'esposizione a radiazioni ionizzanti; è più frequente in aree geografiche ad endemia gozzigena; c'è il sospetto che la somministrazione di fluoro in età infantile aumenti poi il rischio in età adulta.
- Il cancro del pancreas ha la stessa incidenza nei due sessi (10/100000). È correlato all'abuso di alcolici, pancreatite cronica, fumo di sigaretta, abuso di caffè, diabete.
- Il cancro dell'esofago (5/100000), più frequente nel maschio, è correlato ai seguenti fattori: alcool, reflusso gastro-esofageo, cibi molto caldi (polenta), fumo di sigaretta.
- Il cancro dello stomaco (30/100000) è più frequente in alcune regioni del centro-nord (Romagna, Marche, Toscana) ed è correlato alla alimentazione con carne ai ferri (formazione di idrocarburi policiclici). Un altro fattore di rischio

è costituito dalle nitrosamine. Inoltre esistono fattori di rischio professionali (carbone, nichel, amianto).

Ci sono varie Agenzie Internazionali che hanno studiato i fattori di rischio per lo sviluppo dei tumori. La più autorevole è l'International Agency For Research On Cancer (IARC) con sede a Lione che propone la classificazione che segue:

Classificazione IARC:

- Gruppo 1: Cancerogeni certi per l'uomo (es. arsenico, benzene, cromo, nichel, cloruro di vinile ecc.)
- Gruppo 2 A: Cancerogeni probabili per l'uomo (formaldeide, benzopirene ecc.)
- Gruppo 2 B: Possibili cancerogeni (cancerogenicità certa nell'animale; cancerogenicità non confermata da indagini epidemiologiche)
- Gruppo 3: Sostanze in cui non si può dire nulla circa la cancerogenicità (dati discordanti fra osservazioni sull'animale e sull'uomo);
- Gruppo 4: Sostanze probabilmente non cancerogene per l'uomo.

### Prevenzione dei tumori

P. Primaria: Eliminare le cause e promuovere la salute:

- stile di vita
- ambiente di vita e lavoro
- atteggiamento psicoemozionale
- farmaci
- alimentazione, fumo ecc.
- cause promuoventi la salute

P. Secondaria: è più corretto chiamarla diagnosi precoce

P. Terziaria: riabilitazione e prevenzione delle recidive in persone già sottoposte a terapia (v.p. primaria); follow up (markers, es. clinici ecc.)

## Cancro della mammella

90-100/100.000

- Al Sud incidenza più bassa

2 picchi: 45 anni e > 70 anni

Oltre 3000 nuovi casi all'anno in Italia.

- Prima della menopausa

15/100000 a 30 anni,

90/100000 a 40 anni.

- Dopo la menopausa

200/100000 a 50 anni, fino a 300/100000 a 70 anni.

Fattori di rischio:

età, familiarità, menarca precoce o menopausa tardiva, gravidanze, obesità, radiazioni ionizzanti, ormoni, dieta, scarsa attività fisica.

DFS:

N- = 79% a 5 anni e 72% a 10 anni;

N+ = 36% a 5 anni e 25% a 10 anni.

Programmi di Screening:

- Diagnosi precoce

- Affinate le tecniche chirurgiche (quadrantectomia, chirurgia mini invasiva, linfonodo sentinella). Ma la prognosi in fase avanzata non è cambiata.

Ca mammella avanzato suscettibile di terapie palliative :

- controllo dei sintomi

- aumento della sopravvivenza

Casi a lenta evoluzione:

DFS>2 anni; ER e PgR positivi.

In questi casi medesimi risultati con chemioterapia e con ormonoterapia.

Con ormonoterapia meno effetti collaterali.

RT in caso di interessamento vertebrale localizzato per prevenire fratture patologiche.

Chemio e/o Ormonoterapia

- 1) Controllo dei sintomi;
- 2) > OS
- 3) RO=RP e RC

RP= se le dimensioni della malattia si riducono almeno del 50% e tale condizione permane per almeno un mese dal termine della chemioterapia.

RC= se regrediscono totalmente i segni clinico-strumentali della malattia e se tale condizione permane per almeno un mese dal termine della chemioterapia

Farmaco Attivo se RC+RP almeno il 20% con almeno una RC (studi clinici di fase II).

Durata della risposta: intervallo libero da malattia in caso di RC o tempo alla progressione in caso di RP, ma questo è un dato indipendente dalla % di risposte.

OS: determinata negli studi clinici di fase III o studi randomizzati (a doppio cieco).

Recidiva dopo ct: selezionate cellule più resistenti ai farmaci e più aggressive (teoria della selezione mutagena – Goldie e Coldman 1979).

CT: effetti collaterali che alterano notevolmente la qualità di vita dei pazienti.

E' lecito ricercare opzioni terapeutiche diverse dalla chemioterapia quando ciò è possibile; questo allo scopo di migliorare la qualità di vita senza diminuzione della spettanza di vita.

#### CA MAMMELLA:

in buona % ormonodip. spec. se cellule ben differenziate .

#### Caratteristiche biologiche della neoplasia

- 1) fattori predittivi: risponderà ad un dato trattamento? ( ER, PgR).
- 2) fattori prognostici: ha bisogno di un trattamento? (Stato linfonodale, dimensioni del tumore primitivo, stadio, grado istologico, età, C-erbB2, Egf-Receptor, p53, DNA-ploidy, neoangiogenesi).

DFS	N-	N+
A 5 anni	79%	36%
A 10 anni	72	25%

Cellule del carcinoma mammario, nella maggior parte dei casi, esprimono i recettori per la somatostatina\*

\*true positive somatostatin receptor scintigraphy in primari breast cancer correlates with expression of sst2A and sst5. Author: Schulz S, Helmholz T, schmitt J, Franke K, otto HJ, Weise W. Source: Breast Cancer Res Treat, 72 (3): 221-6 2002

Ipotesi di terapia ormonale + terapia biologica comprendente la somatostatina.

Baylor college of Medicine (houston, Usa): meta analisi per verificare il ruolo degli analoghi della Somatostatina nel ca mammario metastatizzato: risposta antitumorale superiore al 40% con pochi effetti indesiderati\*\*

\*\*Dolan JT et al, Ann Surg Oncol 2001; 8: 227-233.

Non c'è differenza nella sopravvivenza nel ca mammario metastatico in gruppi di donne in premenopausa trattate con chemioterapia o con ormonoterapia se:

- 1) malattia a lenta crescita
- 2) lungo intervallo libero dalla chirurgia radicale (>2anni)
- 3) età > 35 anni
- 4) recettori ormonali positivi
- 5) localizzazione nei tessuti molli e nello scheletro

Ca mammario metastatico in premenopausa: risultati migliori con LH-RH analogo + Tamoxifen.

Descritti casi con metastasi polmonari che avevano ottenuto una risposta completa senza l'associazione del tamoxifen\*\*\*;

Per cui in questo studio solo LH-RH analogo

\*\*\*Sustained complete response in lung metastasis of breast cancer by goserelin—report of two cases. Author: Kuroi K, Tominaga T. Source: Gan to Kagaku Ryoho, 29 (4): 589-94 2002.

### **Terapie Biologiche in oncologia**

scopi:

- 1) stabilizzazione (o regressione) di malattia
- 2) miglioramento della qualità di vita
- 3) aumento di sopravvivenza

2) e 3) non necessariamente dipendenti da RO.

La terapia biologica, a differenza della chemioterapia, non induce una selezione mutagena (Goldie e Coldman).



In caso di progressione dopo o in corso di terapia biologica ci saranno maggiori possibilità di controllare la malattia, in quanto ancora responsiva ai farmaci.

Terapia medica adiuvante del carcinoma mammario (lo stato dell'arte).

Stato linfonodale	N-		N+	
Recettori ormonali	ER o PgR+	ER o PgR-	ER o PgR+	ER o PgR-
<b>PREMENOPAUSA</b>				
basso rischio	+/- Tam	/	CT+Tam	CT
rischio intermedio	Tam+/-CT	CT(1)		
alto rischio	CT+Tam	CT		
<b>POSTMENOPAUSA</b>				
basso rischio	+/- Tam	/	Tam+CT	CT
rischio intermedio	Tam+/-CT	CT(1)		
alto rischio	Tam+CT	CT		
<b>&gt; 70 anni</b>				
basso rischio	+/- Tam	/	Tam	CT
rischio intermedio	Tam	/		
alto rischio	Tam	+/- CT(2)		

(1) Opzionale

(2) In base alla situazione clinica della paziente

Legenda: ER= recettori per gli estrogeni; PgR=recettori per il progesterone; CT= Chemio o Polichemioterapia; Tam= Tamoxifene.

Recettori ormonali	ER e/o PgR + (*)	ER e/o Pgr-
Premenopausa		
	1) Soppressione ovarica (anche LH- RH analoghi +/- Tam 2) Antiestrogeni (Tam, Toremifene ) 3) Inibitori delle aromatasi 4) Progestinici	CT
Postmenopausa		
	1) Antiestrogeni (Tam, Toremifene ) 2) Inibitori delle aromatasi 3) Progestinici	CT

Legenda. ER= recettori per gli estrogeni. PgR= recettori per il progesterone. Soppressione ovarica: castrazione chirurgica o chimica con LH-RH analoghi (Goserelin, triprorellin, Leuprorellin).

Tam=Tamoxifene. CT= Chemio o polichemioterapia. Inibitori delle aromatasi (Non selettivo: Aminoglutetimide; selettivi: Letrozolo, Formestane, Anastrozolo, Exsemestane). Progestinici:

Medrossiprogesterone acetato.

(\*) In casi particolari (metastasi epatiche, metastasi polmonari con linfangite carcionomatosa) la risposta all'ormonoterapia è inadeguata anche se i recettori ormonali sono positivi; in questi casi le linee guida prevedono la chemioterapia.

Anche in caso di metastasi cerebrali la risposta all'ormonoterapia è inadeguata, perciò in questa situazione è prevista la radioterapia.

### Case report

Remissione completa con la multiterapia Di Bella nel carcinoma della mammella con metastasi polmonari in una paziente non pretrattata; paziente libera da malattia dopo 6 anni.

A 33 anni quadrantectomia sup sin: carcinoma mammario intraduttale: carcinoma papillare in situ ben differenziato-G1-.

A 37 anni ( Ottobre 2002) localizzazioni secondarie polmonari parenchimali multiple bilaterali.

17/10/2002 Rx torace: in parailare sx opacità rotondeggiante a limiti netti di 2,3 cm; altra di un cm angolo cardio-diaframmatico dx; altra ancora più piccola in retrocardiaca sin.

### *Immagini 1-2-3*

04/11/2002 TAC torace + addome volumetrica con mdc: diverse forme nodulari a carico di entrambi i polmoni soprattutto nella metà inferiore con dimensioni comprese tra 5 mm e 2 cm di tipo in prima ipotesi replicativo.

Pz asintomatica (ECOG 0)

06/11/2002 avviata ormonoterapia con leuprorelina acetato (LH-RH analogo) 3.75 mg 1 f i.m. al mese + MDB.

In quel periodo (07/12/2003) CA 15.3 nella norma (24); TPA=96> con vr<80, CYFRA21.1 nella norma (1.5); CA15.3=24, CEA normale (1).

La paziente ha rifiutato la broncoscopia: non è stato possibile definire le caratteristiche biologiche della malattia metastatica; allora criterio ex adjuvantibus.

### *Immagini 4-5*

Tabella 3 Performance status sec. La classificazione ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) e gradi corrispondenti di Karnofsky.

Grado ECOG		Gradi di Karnofsky
0	Pz fisicamente attivo, in grado di svolgere le normali attività quotidiane	100-90
1	Pz limitato nell'attività fisica massima; può essere seguito ambulatoriamente e svolgere un lavoro leggero o sedentario	80-70
2	Pz ambulatoriale e in grado di accudire a sé stesso ma incapace di lavorare; resta alzato per più del 50% delle ore di veglia.	60-50
3	Pz in grado di accudire parzialmente a sé stesso e costretto a letto per più del 50% delle ore di veglia.	40-30
4	Pz grave costretto a letto e incapace di accudire a sé stesso.	20-10
5	Morto	

Modif. da Oken M.M., Am. J. Oncol. 5, 649-655, 1982

03/01/2003 RX torace: nei confronti del precedente 17/10/2002 sensibilmente ridotte di volume le opacità note a carico dei campi polmonari. In particolare quella in regione parailare superiore sinistra misura attualmente circa 1.5 cm di diametro.

*Immagini 6-7*

28/02/2003 TAC torace + addome completo senza e con mdc: rispetto al 04/11/2002 il quadro attualmente è migliorato. Ridotte le lesioni nodulari note a livello

polmonare. Evidenti 5 formazioni nodulari; la maggior parte al segmento anteriore del lobo polmonare sup. di sin. risulta ridotta a 1.5 cm di diametro massimo (rispetto agli oltre 2 cm del precedente esame).

06/03/2003: TPA = 152 >(vr <80)

Gli altri marcatori nella norma.

06/05/2003: TPA=42 (normalizzato); gli altri marcatori nella norma.

*Immagini 8-9-10*

31/05/2003 RX Torace: nei confronti del 03/01/2003 ulteriore marcata riduzione delle opacità note nei campi polmonari, la maggior parte delle quali, in parailare sin. presenta attualmente diametro max di 1 cm.

*Immagini 11-12*

04/10/2003 TAC toraco addominale con mdc: rispetto al 28/02/2003 ulteriormente migliorato il quadro noto. Visibili solo 2 lesioni nodulari a sin una di 10 mm in reg. parailare al 3° medio (ridotta al precedente controllo in cui misurava 15 mm) e l'altra di 8 mm al segmento posteriore del lobo inferiore.

*Immagini 13-14-15-16*

17/03/2004 TAC toraco-addominale con mdc: Remissione completa

La paziente risulta libera da malattia anche alla TAC toraco-addominale con mdc del 13/04/2005.

L'LH-RH analogo è stato sopeso nel dicembre 2004 e la paziente prosegue con la sola terapia biologica.

*Immagini dalla 17 alla 32*

RC dopo 16 mesi di terapia (marzo 2004) con MDB + LH-RH analogo.

Qualità di vita buona; non effetti collaterali.

Chemioterapico (ciclofosfamide p. os: 50-100 mg/die) previsto nella MDB. A questi dosaggi e p. os non effetti collaterali di chemio ev. Scopo della CFM per os continuativa: indurre apoptosi (Cyclophosphamide induced Caspase 9-dependent apoptosis in 9L tumor cells. Schwartz P.S. and Waxman D.J. Mol. Pharmacol., December 1, 2001; 60 (6): 1268-1279.

Ultima TAC torace (30.01.2008) ancora negativa; negativi anche i markers.

Pz ancora in terapia biologica con mix vitaminico, bromocriptina e melatonina; LH-RH analogo sospeso nel dicembre 2004 e somatostatina autosospesa dalla paziente alla fine del 2006.

In caso di ripresa di malattia oltre al ripristino della MDB completa si può associare LH-RH analogo a inibitore della aromatasi di ultima generazione (letrozolo); meno effetti collaterali rispetto all'aminoglutetimide che richiede cortone acetato + somm. al dì per T/2 breva; letrozolo 1 somm. al dì e non richiede cortone.

Immagine 1

Immagine 2



Immagine 3

Immagine 4

Immagine 5

Immagine 6

Immagine 7

Immagine 8

Immagine 9

Immagine 10



Immagine 11

Immagine 12

Immagine 13

Immagine 14

Immagine 15

Immagine 16

Immagine 17

Immagine 18



Immagine 19

Immagine 20

Immagine 21

Immagine 22

Immagine 23

Immagine 24

Immagine 25

Immagine 26



Immagine 27

Immagine 28

Immagine 29

Immagine 30

Immagine 31

Immagine 32