



Biblioaims

Enciclopedia della Medicina AIMS

Manuale di  
**ONCOLOGIA**

**ONCO**

TERZA EDIZIONE



**aims**

Accademia Italiana Medici Specializzandi

## **Manuale di Oncologia - Terza Edizione**

### **ISBN**

9788833412016

### **DEPOSITO LEGALE**

Come per Legge

### **ACCADEMIA ITALIANA MEDICI SPECIALIZZANDI S.R.L.**

Via Ettore Carafa, 57  
70124 - Bari (Ba) - Italia  
P.IVA: 07625410720  
[www.accademiamedici.it](http://www.accademiamedici.it)

### **GRAFICA, IMPAGINAZIONE ED ILLUSTRAZIONI**

Iceberg Visual Diseño, S.L.N.E., Marika Perazzetti

### **STAMPA**

Finito di stampare ad Ottobre 2023  
da Imedisa

È vietata qualsiasi riproduzione, anche parziale, di quest'opera.

Qualsiasi copia o riproduzione effettuata con qualsiasi procedimento (fotografia, microfilm, nastro magnetico, disco o altro) costituisce una contraffazione passibile delle pene previste dalla legge sulla tutela dei diritti d'autore.

La protezione dei diritti d'autore si estende sia ai contenuti redazionali della pubblicazione sia alla grafica, alle illustrazioni e alle fotografie della stessa: ne è, pertanto, vietata la riproduzione totale o parziale senza il consenso del titolare dei diritti d'autore.

La traduzione, l'adattamento totale o parziale, la riproduzione con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm, i film, le fotocopie, etc.), nonché la memorizzazione elettronica, sono riservati per tutti i paesi.



Questo manuale è stato stampato con carta ecologica, sostenibile e senza cloro, ed è stato certificato secondo gli standard di FSC (Forest Stewardship Council).



ON

**ONCOLOGIA**





ON

# ONCOLOGIA

## AUTORI

### **Direzione editoriale**

MANCINI ANTONIO  
Department of Interdisciplinary Medicine (D.I.M.),  
Università di Bari Aldo Moro, Bari. IT

MAGGIORE MARIA ELENA  
Department of Interdisciplinary Medicine (D.I.M.),  
Università di Bari Aldo Moro, Bari. IT

MELE ALFONSO  
OMCeO Cosenza, Cosenza. IT

MASTROLEO FEDERICO  
IEO - Istituto Europeo di Oncologia, Milano. IT

---

### **Autori**

LUIGI CARMINE LETA  
UOC Oncologia Medica Università di Verona, Verona. IT



## SOMMARIO

<b>CAPITOLO 1</b>	<b>PRINCIPI DI BIOLOGIA MOLECOLARE DEI TUMORI</b> .....	<b>7</b>
1.1.	Oncogeni ed oncosoppressori .....	7
1.2.	Gli hallmarks of cancer .....	8
<b>CAPITOLO 2</b>	<b>PRINCIPI DI TERAPIA IN AMBITO ONCOLOGICO</b> .....	<b>10</b>
2.1.	Terapia chirurgica .....	10
2.2.	Terapia radiante .....	10
2.3.	Terapia medica .....	11
2.3.1.	I chemioterapici .....	11
2.3.2.	I farmaci a bersaglio molecolare .....	14
2.3.3.	La terapia ormonale .....	16
2.3.4.	L'immunoterapia .....	18
2.4.	Trattamento neoadiuvante, adiuvante e palliativo .....	19
<b>CAPITOLO 3</b>	<b>TUMORI DELL'APPARATO GASTROINTESTINALE</b> .....	<b>21</b>
3.1.	Carcinoma dell'esofago .....	21
3.2.	Carcinoma gastrico .....	23
3.3.	Carcinoma del pancreas .....	25
3.4.	Epatocarcinoma .....	28
3.5.	Tumori delle vie biliari .....	30
3.6.	Carcinoma del colon-retto .....	31
3.7.	Carcinoma dell'ano .....	35
<b>CAPITOLO 4</b>	<b>TUMORI DELL'APPARATO RESPIRATORIO</b> .....	<b>38</b>
4.1.	Neoplasie del polmone .....	38
4.2.	Mesotelioma pleurico .....	41
<b>CAPITOLO 5</b>	<b>TUMORI DELLA MAMMELLA</b> .....	<b>43</b>
<b>CAPITOLO 6</b>	<b>TUMORI GINECOLOGICI</b> .....	<b>49</b>
6.1.	Tumori della cervice uterina .....	49
6.2.	Tumori dell'endometrio .....	50
6.3.	Tumori dell'ovaio .....	51
<b>CAPITOLO 7</b>	<b>TUMORI GENITO-URINARI</b> .....	<b>56</b>
7.1.	Tumori del rene .....	56
7.2.	Tumori della vescica .....	58
7.3.	Tumori della prostata .....	59
7.4.	Tumori del testicolo .....	63
<b>CAPITOLO 8</b>	<b>TUMORI DELLA PELLE</b> .....	<b>66</b>
8.1.	Carcinoma basocellulare e spinocellulare .....	66
8.2.	Melanoma .....	67
8.3.	Tumori a cellule di Merkel .....	71
<b>CAPITOLO 9</b>	<b>TUMORI NEUROENDOCRINI, GIST E SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI</b> .....	<b>72</b>
9.1.	Tumori neuroendocrini .....	72
9.2.	GIST .....	74
9.3.	Sarcomi dei tessuti molli .....	75
<b>CAPITOLO 10</b>	<b>TUMORI DEL DISTRETTO TESTA-COLLO</b> .....	<b>79</b>
<b>CAPITOLO 11</b>	<b>TUMORI EREDO-FAMILIARI</b> .....	<b>80</b>
<b>CAPITOLO 12</b>	<b>EMERGENZE ED URGENZE IN ONCOLOGIA MEDICA</b> .....	<b>85</b>
12.1.	Sindrome della vena cava superiore (SVCS) .....	85
12.2.	Sindrome da compressione midollare .....	85
12.3.	Neutropenia febbrile .....	86
12.4.	Sindrome da inappropriata secrezione di ADH (sindrome di Schwartz-Bartter) .....	87
12.5.	Ipercalcemia e metastasi ossee .....	87
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	.....	<b>90</b>





“The Hallmarks of Cancer” è un articolo pubblicato per la prima volta nel 2000 dai due scienziati Douglas Hanahan and Robert Weinberg sulla rivista “Cell”. Il loro articolo è stato citato più di 15.000 volte da altre riviste scientifiche e scaricato più di 20.000 volte. In marzo 2011 è stato considerato l’articolo più citato della rivista “Cell”.

## CAPITOLO 1

## PRINCIPI DI BIOLOGIA MOLECOLARE DEI TUMORI

## 1.1. Oncogeni ed oncosoppressori

La trasformazione di una cellula sana in una cellula neoplastica avviene attraverso delle tappe intermedie riconoscibili da un punto di vista anatomo-patologico:

- metaplasia, quando un tipo cellulare viene sostituito con un altro ben differenziato tipicamente presente in un’altra regione corporea (es.: l’esofago di Barret in cui l’epitelio squamoso esofageo è sostituito dall’epitelio ghiandolare intestinale);
- displasia, quando le cellule perdono la loro normale architettura mostrandosi già de-differenziate (a sua volta disinguibile in displasia di basso, moderato o alto grado);
- anaplasia, quando la de-differenziazione cellulare è completa in un quadro istologico completamente sovvertito.

I cambiamenti osservabili in anatomia patologica riflettono altrettante modificazioni molecolari presenti nelle cellule tumorali.

Identifichiamo come proto-oncogeni quei geni che promuovono la crescita e la trasformazione cellulare. Caratteristicamente un proto-oncogene mutato garantisce un vantaggio della cellula rispetto alle altre sane in termini di rapidità di proliferazione, rendendola maggiormente autosufficiente rispetto all’ambiente circostante. Proprio grazie al vantaggio cellulare che ne deriva, i proto-oncogeni sono geni dominanti: basta una mutazione di uno dei due alleli sani perché questa si traduca in un comportamento cellulare più aggressivo. Un proto-oncogene può trasformarsi in oncogene mediante diversi tipi di insulti: mutazione, amplificazione, iperespressione e traslocazione genica. In tutti i casi, si tratta di un’alterazione di tipo “gain of function”, attraverso la quale il proto-oncogene fa acquisire nuove funzioni alla cellula malata. Appartengono al gruppo di proto-oncogeni: fattori di crescita, recettori dei fattori di crescita, proteine coinvolte nella trasduzione del segnale, fattori di trascrizione e proteine coinvolte nella regolazione del ciclo cellulare (**vedere tabella 1.1**).

Gli oncosoppressori sono, invece, dei geni normalmente attivi nel ridurre la proliferazione cellulare e nell’attivare l’apoptosi. Appartengono a questo gruppo sia i geni gatekeeper, che agiscono impedendo direttamente l’iperproliferazione cellulare, sia i geni caretaker, che riducono indirettamente il rischio di trasformazione neoplastica agendo sul DNA e riducendone il tasso di mutazioni. Affinché una neoplasia possa insorgere è necessaria una mutazione di tipo “loss of function”, grazie alla quale i geni oncosoppressori vengono inattivati.

- **Teoria di Knudson (o ipotesi del doppio-hit):** affinché una neoplasia possa insorgere sono necessarie due mutazioni a carico di entrambi gli alleli dello stesso oncosoppressore. Si tratta, quindi, di geni a comportamento recessivo.

PRODOTTO DEL GENE	MECCANISMO DI ATTIVAZIONE DEL GENE	TUMORE
Fattori di crescita: PDGF	Sovraespressione	Cervello
Recettori dei fattori di crescita: EGFR, erbB	Amplificazione/riarrangiamento	Mammella, polmone, cervello
Trasduttori di segnali: RAS (legame GTP/GTPasi)	Mutazione puntiforme	Colon, pancreas
Regolatori del ciclo cellulare: ciclina D1, CDK4, CDC25B	Amplificazione/sovraperespressione Amplificazione/sovraperespressione Sovraespressione	Mammella, esofago, Cervello, mammella
Fattori di trascrizione: Myc	Traslocazione Amplificazione	Linfoma di Burkitt, Polmone, mammella, cervice uterina, neuroblastoma

Tabella 1.1: Principali proto-oncogeni. [http://www.treccani.it/enciclopedia/la-grande-scienza-le-basi-genetiche-ed-epigenetiche-del-cancro\\_\(Storia-della-Scienza\)/](http://www.treccani.it/enciclopedia/la-grande-scienza-le-basi-genetiche-ed-epigenetiche-del-cancro_(Storia-della-Scienza)/)

- **Teoria della letalità sintetica:** tipo d’interazione genetica in cui mutazioni che non sarebbero letali se prese singolarmente, si dimostrano letali quando si verificano insieme. Questo fenomeno sta ad indicare che le mutazioni si sono verificate a carico di geni funzionalmente simili ed essenziali per la sopravvivenza cellulare.

Es.: la mutazione dei geni BRCA determina difficoltà nella riparazione dei danni al DNA. La contemporanea perdita della funzione dei geni PARP (anch’essi implicati nella riparazione al DNA) conduce ad eccessivo accumulo di mutazioni al DNA, condizione incompatibile con la sopravvivenza cellulare. Questa condizione è utilizzata in ambito terapeutico: i farmaci inibitori delle proteine PARP vengono somministrate alle pazienti BRCA mutate con beneficio.

LOCALIZZAZIONE SUBCELLULARE	GENE	FUNZIONE	TUMORI ASSOCIATI A MUTAZIONI SOMATICHE	TUMORI ASSOCIATI A MUTAZIONI EREDITARIE
Superficie cellulare	Recettore di TGFβ	Inibizione della crescita	Carcinomi del colon	Non conosciuti
	E-caderina	Adesione cellulare	Carcinoma dello stomaco	Tumore gastrico familiare
Superficie interna della membrana plasmatica	NF1	Inibizione della trasduzione del segnale di RAS e dell'inibitore del ciclo cellulare p21	Neuroblastomi	Neurofibromatosi di tipo 1 e sarcomi
Citoscheletro	NF2	Stabilità del citoscheletro	Schwannomi e meningiomi	Neurofibromatosi di tipo 2, schwannomi acustici e meningiomi
Citosol	APC/β-catenina	Inibizione della trasduzione del segnale	Carcinomi dello stomaco, del colon e del pancreas; melanoma	FAP/tumore del colon
	PTEN	Trasduzione del segnale della PI3K	Tumori dell'endometrio e della prostata	S. di Cowden
	SMAD2 e SMAD4	Trasduzione del segnale di TGFβ	Tumori del colon e del pancreas	Non conosciuti
Nucleo	RB1	Regolazione del ciclo cellulare	Retinoblastoma, osteosarcoma, carcinoma della mammella, del colon e del polmone	Retinoblastomi, osteosarcomi
	P53	Arresto del ciclo cellulare e apoptosi dopo danno al DNA	La maggior parte dei tumori umani	S. di Li Fraumeni, carcinomi multipli e sarcomi
	WT1, p16/INK4a	Trascrizione nucleare Regolazione del ciclo cellulare mediante inibizione delle chinasi ciclicino-dipendenti	Tumore di Wilms Tumori del pancreas, mammella, esofago	Tumore di Wilms, melanoma maligno
	BRCA1 e 2	Riparazione del DNA	Non conosciuti	Sindrome HBOC, carcinoma della mammella maschile

Tabella 1.2: Principali oncosoppressori. (Le basi patologiche delle malattie, Robbins et al.)

**Ricorda**

I proto-oncogeni hanno un comportamento dominante ed è necessaria una sola mutazione attivante perché si abbia un effetto ("gain of function"). Gli oncosoppressori hanno comportamento recessivo e necessitano di due mutazioni che ne determinano inattivazione ("loss of function")

**1.2. Gli hallmarks of cancer**

Gli hallmarks of cancer sono elementi caratteristici delle cellule neoplastiche individuati da Hanahan e Weinberg (nella prima versione del 2000 ne vennero individuati 6 a cui se ne aggiunsero altri 4 nell'aggiornamento del 2011). Tali elementi distinguono biologicamente le cellule tumorali da quelle sane e le guidano nella loro sopravvivenza e proliferazione:

1) **autosufficienza nei segnali di crescita.** Le cellule tumorali sono in grado di produrre in modo autonomo i fattori di crescita di cui necessitano e che vanno ad agire in maniera autocrina/paracrina sulle cellule stesse. I fattori di crescita più spesso ipersintetizzati sono: PDGF, EGF, TGF-β. Analogamente,

le cellule tumorali iperesprimono i recettori dei fattori di crescita, che possono essere protein-chinasi di membrana (EGFR, PDGFR, FGFR), oppure recettori intracellulari (es.: recettore degli estrogeni/del progesterone);

- 2) **insensibilità ai segnali di arresto della crescita.** Le cellule sane sono normalmente responsive ai segnali provenienti dall'ambiente circostante e determinanti arresto della proliferazione (es.: i segnali d'inibizione da contatto). Questa caratteristica viene meno nelle cellule tumorali;
- 3) **evasione dell'apoptosi.** Le cellule tumorali sono in grado di evadere l'apoptosi attraverso uno squilibrio tra fattori proapoptotici ed antiapoptotici;
- 4) **potenziale replicativo illimitato.** Caratteristica di ogni tumore è la sua capacità di replicarsi a dismisura. Per fare ciò le cellule malate allungano costantemente i telomeri, le sequenze di DNA poste alla fine dei cromosomi e predittive di longevità cellulare;
- 5) **neoangiogenesi.** A causa della loro necessità di metaboliti per poter proliferare, le cellule tumorali sono in grado di far sviluppare nuovi vasi diretti verso il letto tumorale. Tale capacità è ottenuta sia mediante la sintesi e la secrezione di fattori di crescita dei nuovi vasi (VEGF), sia attraverso l'i-

perespressione dei recettori di tali fattori (VEGFR). Questa scoperta ha consentito l'introduzione di una nuova classe di farmaci capaci di bloccare tale meccanismo (noti come anti-angiogenetici, **vedere capitolo 2**);

- 6) **invasione tissutale e metastasi.** Come noto, i tumori maligni sono altamente capaci di invadere i tessuti sani adiacenti e di dare metastasi a distanza. Questa capacità è ottenuta attraverso l'espressione di enzimi, quali le metalloproteasi, capaci di degradare la matrice extracellulare adiacente al sito tumorale mediante clivaggio del collagene IV ivi presente. Superata la lamina basale, le cellule tumorali possono metastatizzare per contiguità, per via linfatica o per via ematica. Le cellule tumorali circolanti ("Circulating Tumor Cells", CTCs) sono cellule neoplastiche riscontrate nei vasi linfatici o sanguigni che presentano caratteristiche intermedie tra quelle del tumore primitivo e quelle delle metastasi a distanza. Contrariamente a quanto immaginabile, le CTCs sono rilevabili nel sangue dei pazienti oncologici già negli stadi precoci della malattia. Questa scoperta ha aperto le porte verso una nuova possibilità di effettuare l'indagine anatomopatologica tumorale attraverso un semplice prelievo di sangue periferico, la cosiddetta "biopsia liquida";
- 7) **deregolazione del metabolismo.** Secondo l'ipotesi di Warburg le cellule neoplastiche riprogrammano il loro metabolismo entrando in uno stato di glicolisi aerobica, aspetto che consente una maggiore capacità di sintesi di acidi nucleici;

- 8) **evasione del sistema immunitario.** Le cellule tumorali sono in grado di disattivare il sistema immunitario (normalmente implicato nel riconoscimento e nell'eliminazione delle stesse) attraverso plurimi meccanismi:
- richiamo nel letto tumorale di cellule immuno-soppressive (Treg, cellule mieloidi soppressive);
  - aumentata espressione di molecole solubili inibitorie dei linfociti T (TGF- $\beta$ , IL-10, Inos);
  - riduzione dell'espressione di molecole HLA I sulla membrana delle cellule tumorali;
  - aumentata espressione di recettori di membrana con azione immuno-modulante negativa (CTLA-4, PDL-1);
  - aumentata espressione di molecole pro-apoptotiche con conseguente morte dei linfociti T.
- Tale scoperta ha aperto la strada ad un nuovo settore delle terapie oncologiche (noto come immunoterapia, **vedere capitolo 2**), mirato a ripristinare l'attivazione immunitaria;
- 9) **instabilità genetica.** I tumori sono altamente capaci di accumulare mutazioni al DNA, condizione che li rende più aggressivi. Tale capacità è raggiunta grazie ad una down-regolazione dei normali meccanismi di riparazione del danno e all'aumento dei radicali liberi;
- 10) **infiammazione.** L'infiammazione cronica rappresenta un noto meccanismo pro-tumorale. Come si evince da recenti studi, i tessuti infiammati rilasciano citochine ad attività proliferativa (TNF  $\alpha$ , IL6) in grado di ridurre l'attività di alcuni oncosoppressori (come p53).

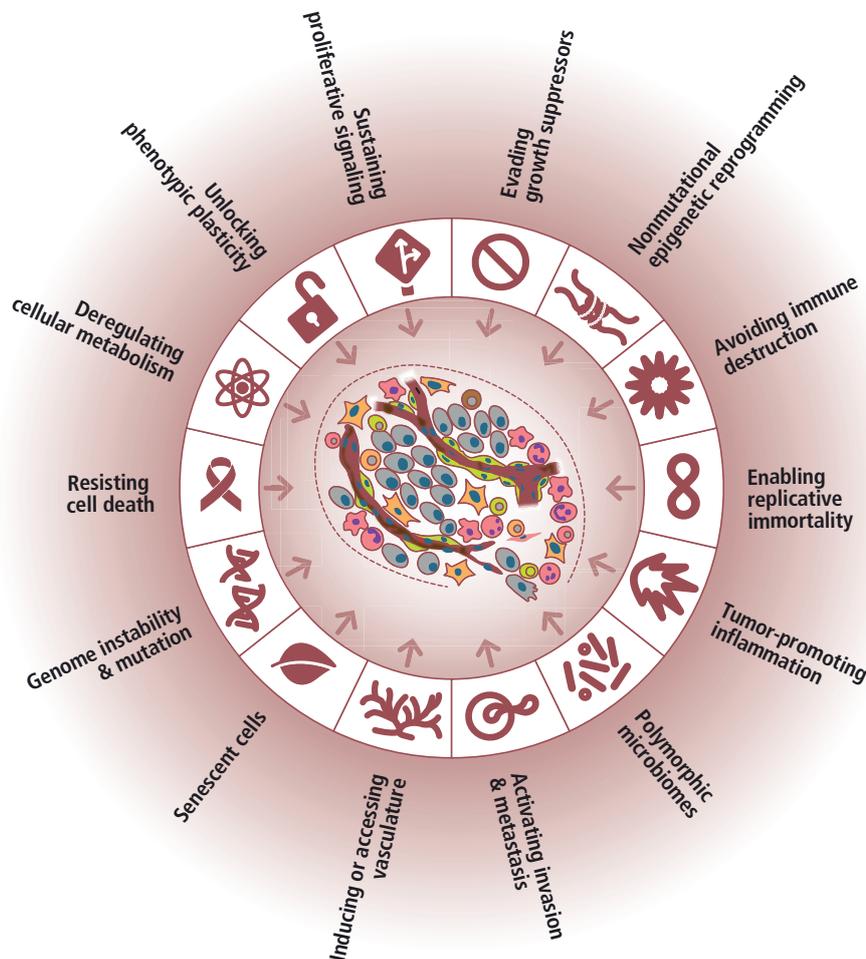


Figura 1.1: Gli hallmarks del cancro individuati da Douglas Hanahan e Robert Weinberg.