

CANCRO

CONCAUSE
EPIDEMIOLOGIA E PREVENZIONE

INDICE

In copertina

Carcinoma della tiroide

By No machine-readable author provided. KGH assumed (based on copyright claims). - No machine-readable source provided.

Own work assumed (based on copyright claims)., CC BY-SA 3.0,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=502862>

Incisione che descrive una donna olandese con un tumore del collo, prima e dopo la rimozione. 1689

Di sconosciuto -

[<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=12265958>](http://ihm.nlm.nih.gov/luna/servlet/detail/NLMNLM~1~1~101392944~148252:-Clara-Jacobi-, Pubblico dominio,</p></div><div data-bbox=)

[Introduzione](#)

[La neoplasia](#)

[Tumori benigni e maligni](#)

[Le metastasi](#)

[Fattori di rischio](#)

[Virus e neoplasie](#)

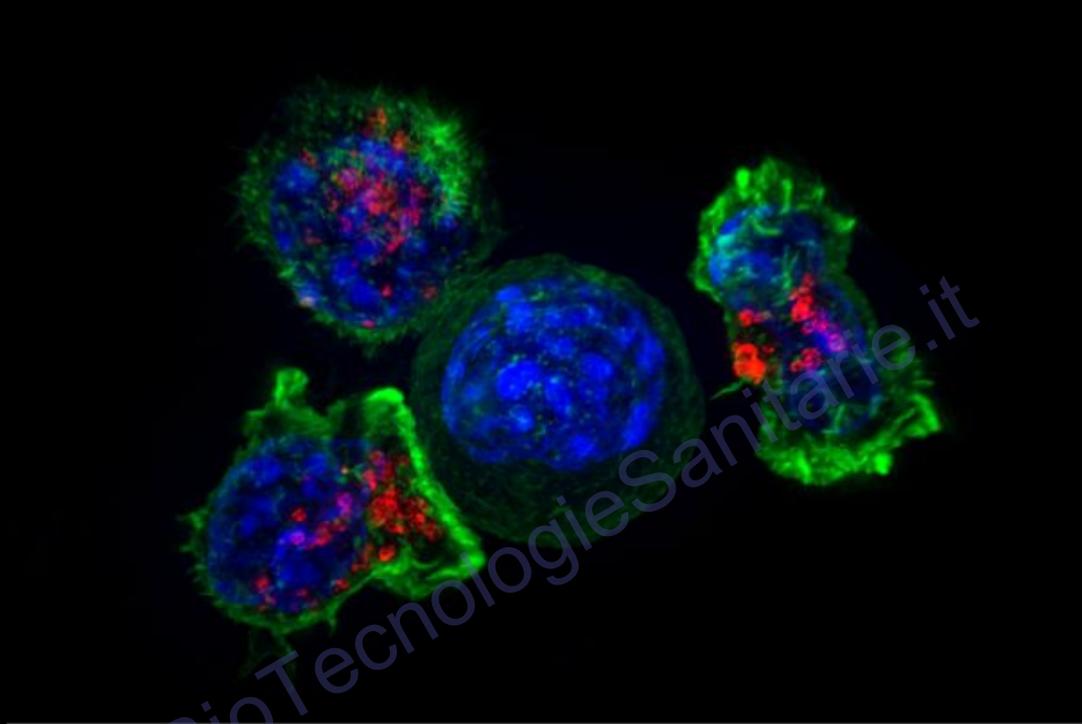
[La diagnosi](#) - [La stadiazione](#)

[La terapia](#)

[Epidemiologia](#)

[La prevenzione](#)

[Approfondimenti](#) - [Photo credits](#) - [Sitografia](#)

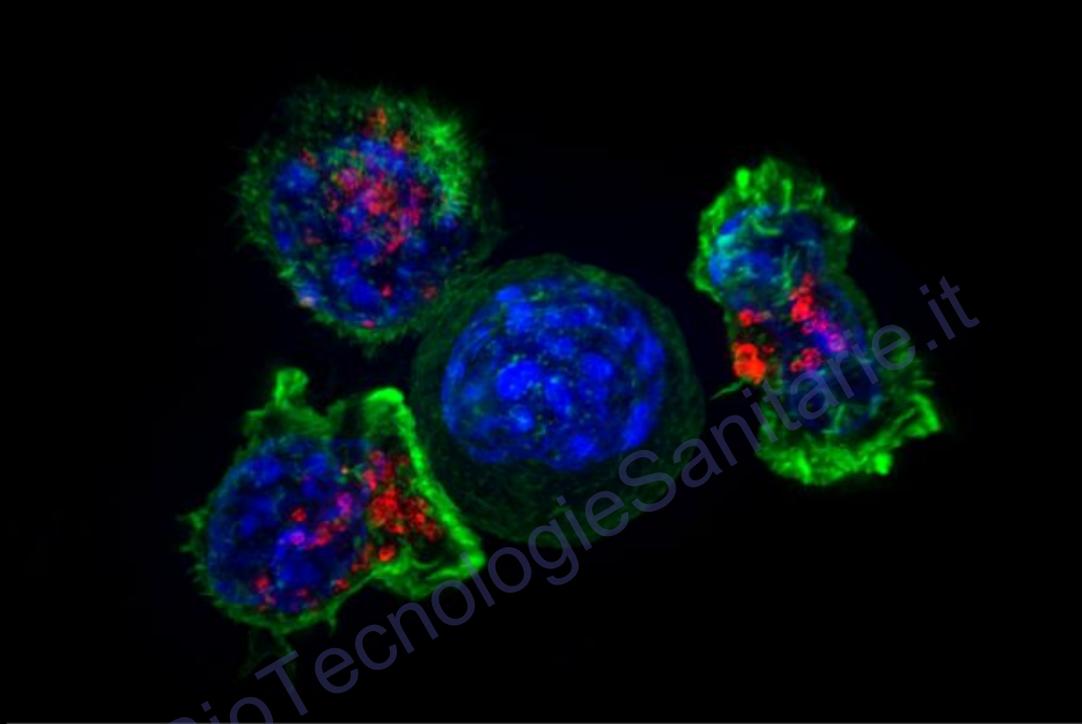


INTRODUZIONE

INTRODUZIONE

Prima di capire bene che cos'è il cancro dobbiamo imparare una terminologia di base altrimenti si rischia di usare termini non appropriati.

Quindi cominciamo con il fare chiarezza tra tumore, cancro, neoplasia e su alcune caratteristiche morfologiche e funzionali ad esse legate.



LA NEOPLASIA

LA NEOPLASIA

La **neoplasia** (nuova formazione con corredo genetico mutato) o **tumore** è dovuta ad una crescita incontrollata e scoordinata delle cellule a scapito della omeostasi cellulare.

In che cosa consiste l'omeostasi cellulare?

In genere il numero di nuove cellule è pareggiato dalle cellule perdute. In altre parole il numero delle cellule è regolato da un delicato equilibrio tra la loro proliferazione (mitosi) e la loro morte (apoptosi).

LA NEOPLASIA

Le nuove cellule derivano dal processo di mitosi e servono per accrescere i tessuti o per reintegrare cellule danneggiate.

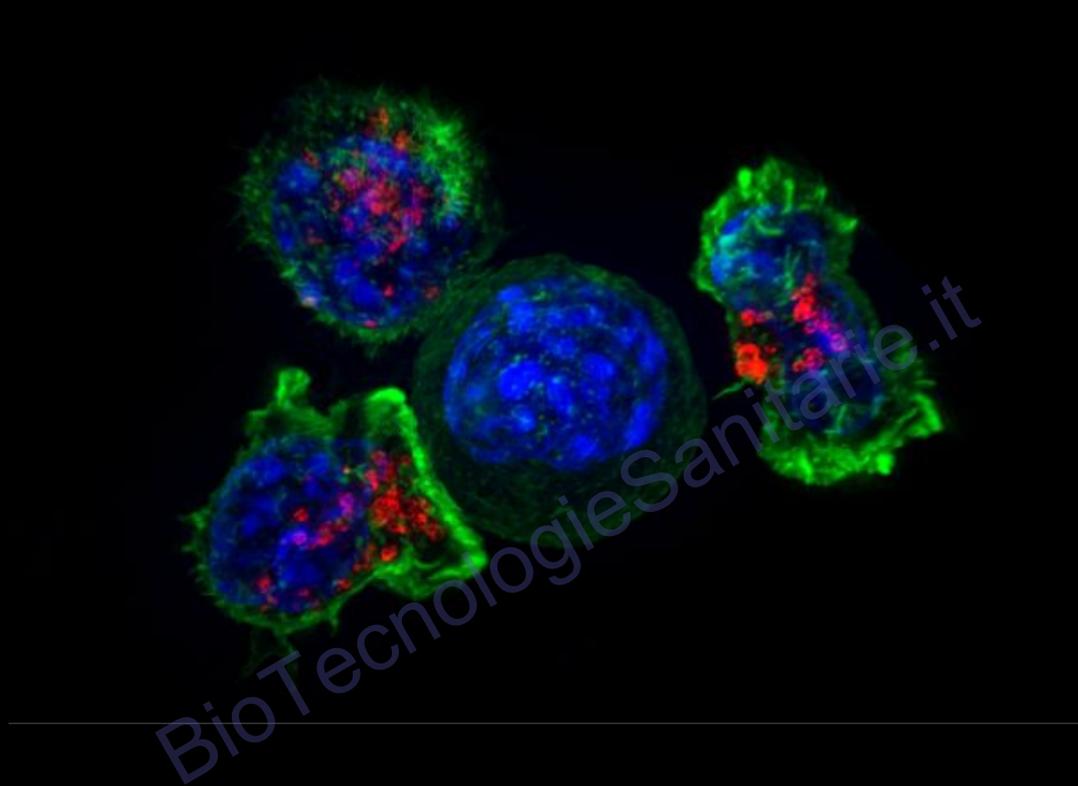
Esistono diversi meccanismi di controllo della mitosi, per esempio l'inibizione da contatto per cui le cellule epiteliali dopo aver formato un monostrato continuo smettono di crescere ma ogni tipo di controllo viene perso dalle cellule tumorali.

Ecco perché si parla di crescita scoordinata e progressiva.

LA NEOPLASIA

Un tumore o neoplasia è un tessuto di nuova formazione le cui cellule presentano queste caratteristiche:

- ❖ possono essere **atipiche** cioè con struttura diversa da quella tipica del gruppo cellulare di appartenenza, nuclei più grandi e alterazioni del numero di cromosomi
- ❖ la **funzionalità** può essere diversa
- ❖ la **crescita è afinalistica e progressiva** senza impulsi inibitori



TUMORI MALIGNI E BENIGNI

TUMORI BENIGNI E MALIGNI

Esistono due tipi di tessuto neoplastico, **benigno** e **maligno**, con evidenti e chiare differenze. Cominciamo da immagini istologiche relative al **colon**.

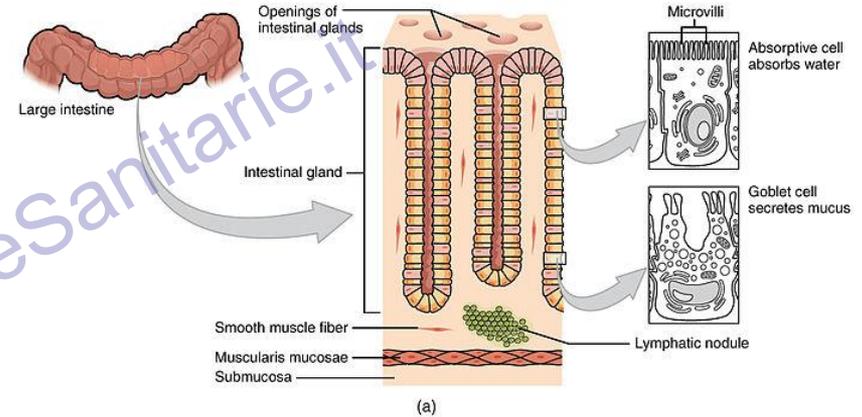
Il colon, che fa parte del grande intestino, ha diverse cellule all'interno del tessuto epiteliale di rivestimento che svolgono importanti funzioni comprese alcune attività ghiandolari.



La freccia indica una cellula caliciforme nell'epitelio intestinale normale

TUMORI BENIGNI E MALIGNI

Da una parte un gruppo di cellule sottrae l'acqua in eccesso presente nel lume intestinale e dall'altra un altro gruppo produce muco (sono cellule globose così chiamate perché si trasformano in seguito a trattamenti di fissazione e colorazione ma in realtà sono tubulari) che serve per ammorbidire le feci.

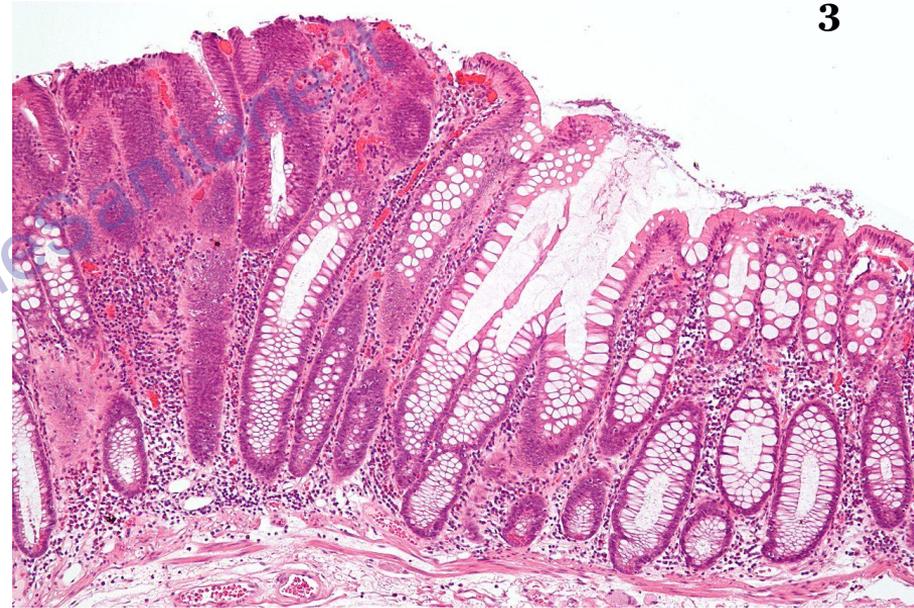


(b) Struttura istologica del grande intestino

TUMORI BENIGNI E MALIGNI

Le forme tumorali sono per lo più adenomi quando sono benigne e adenocarcinomi quando sono maligne.

Gli adenomi sono contraddistinti da ipercromatismo dei nuclei, più numerosi e addensati del normale, e da riduzione o modificazione delle cellule globose.

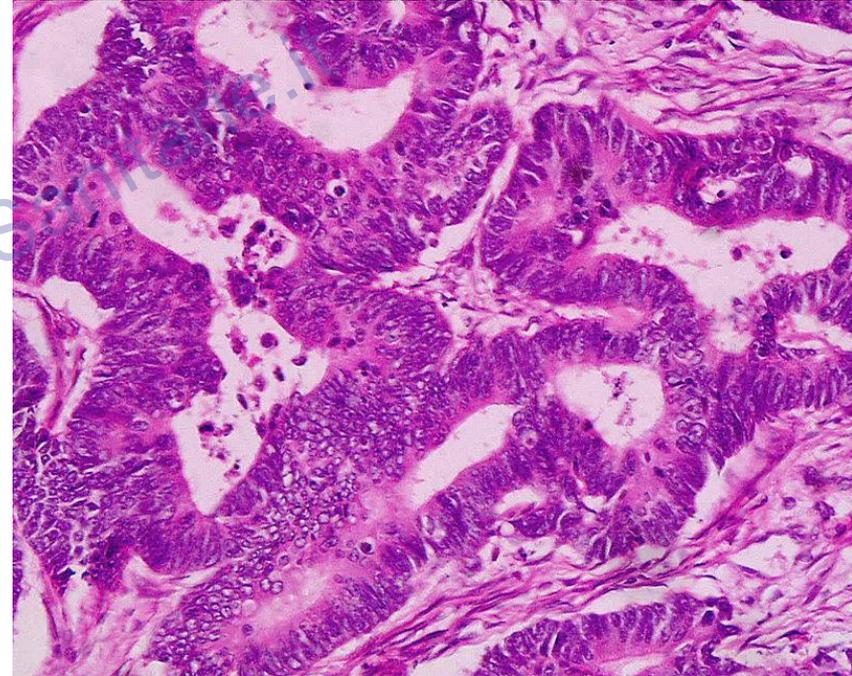


3

Adenoma del colon

TUMORI BENIGNI E MALIGNI

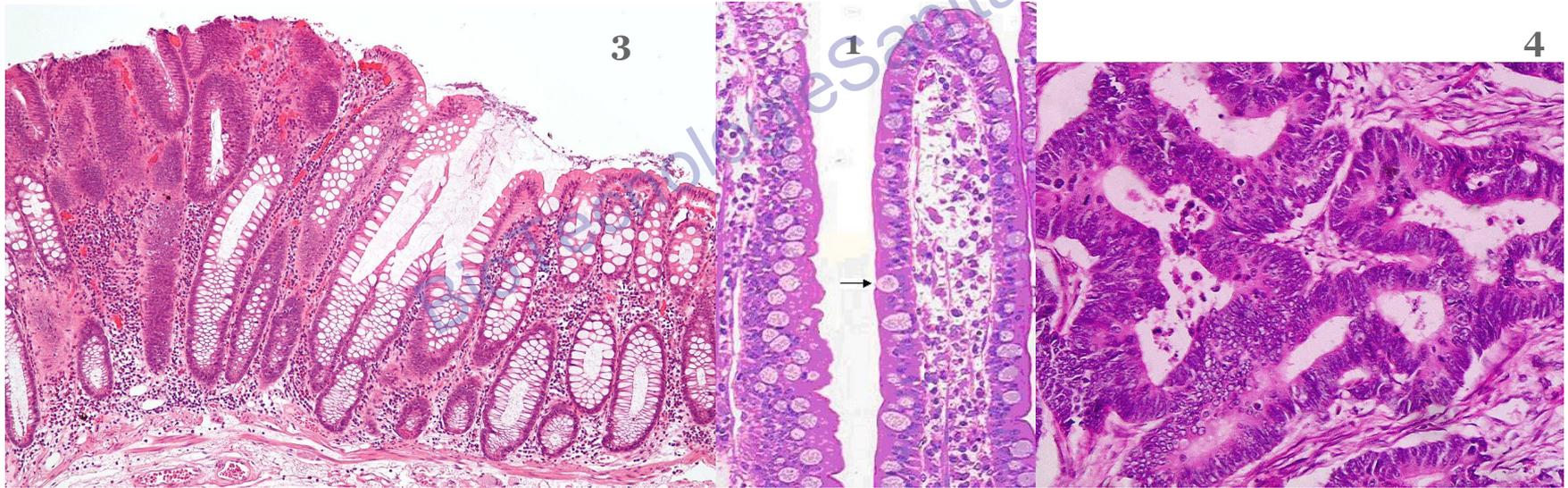
Gli adenocarcinomi, ben differenziati come quello della figura, sono caratterizzati per esempio dalla formazione di nuove strutture ghiandolari che spesso sono circondate da formazioni displasiche cioè dalla crescita di tessuto connettivo con molte cellule fusiformi.



Adenocarcinoma del colon

TUMORI BENIGNI E MALIGNI

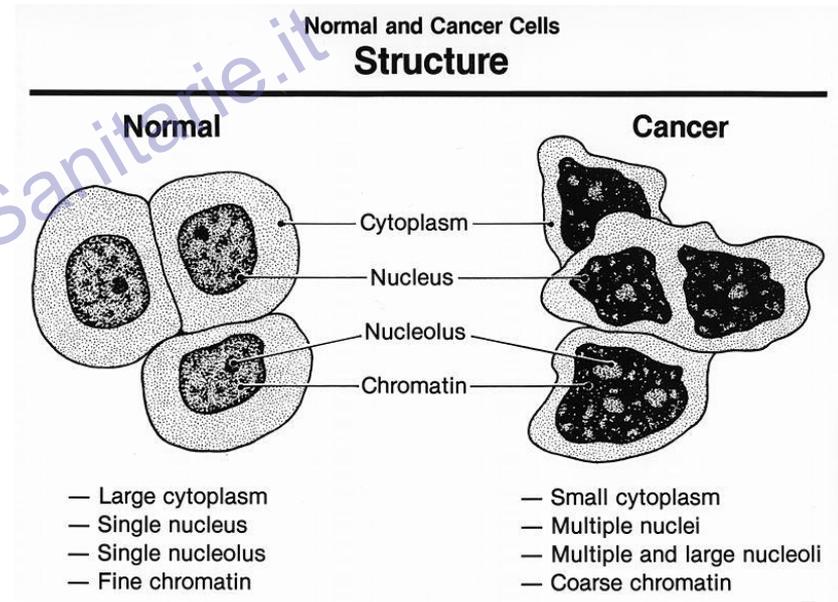
Vediamo di nuovo, e questa volta tutte insieme, le fotografie al microscopio dell'epitelio di rivestimento del colon. Da notare bene le differenze rispetto al tessuto normale al centro.



A **sinistra**: tumore benigno del colon (adenoma). Al **centro**: cellula caliciforme nell'epitelio intestinale normale. A **destra**: tumore maligno del colon (adenocarcinoma)

TUMORI BENIGNI E MALIGNI

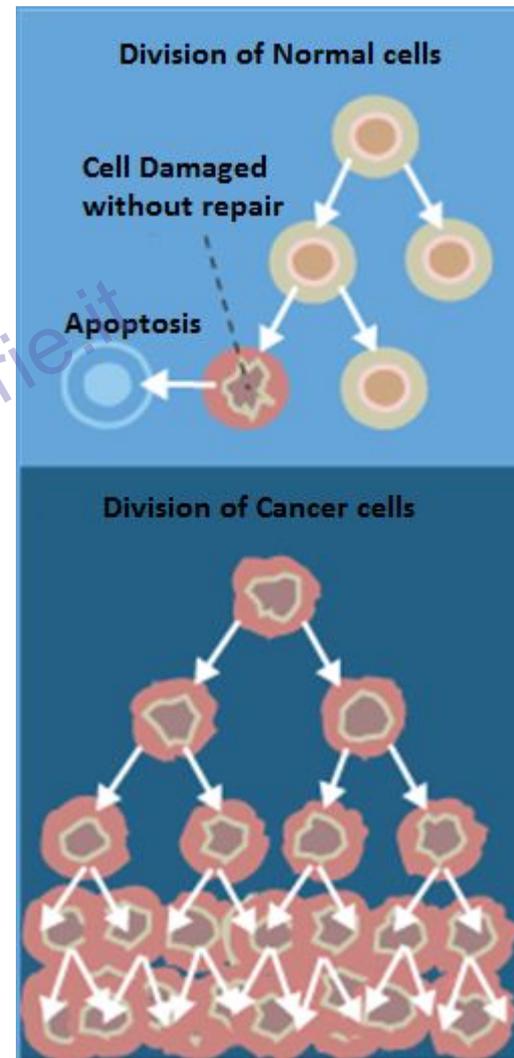
Diverse mutazioni genetiche sono alla base del passaggio alla forma maligna. Quindi spesso si può avere una neoplasia benigna che poi, in seguito a diverse mutazioni genetiche, si trasforma in maligna. A volte però si salta la fase preliminare e cellule normali si trasformano direttamente in cellule cancerose.



Differenze tra cellule normali e cancerose

TUMORI BENIGNI E MALIGNI

Quindi, deve essere ben chiaro che una cellula si trasforma solo in seguito ad una serie di mutazioni o meglio ad un processo di cancerogenesi. Le mutazioni coinvolgono diversi tipi di geni. Infatti come è stato già spiegato sono tanti i meccanismi che controllano la proliferazione cellulare e non basta assolutamente che si sia verificata un'alterazione in un solo gene.

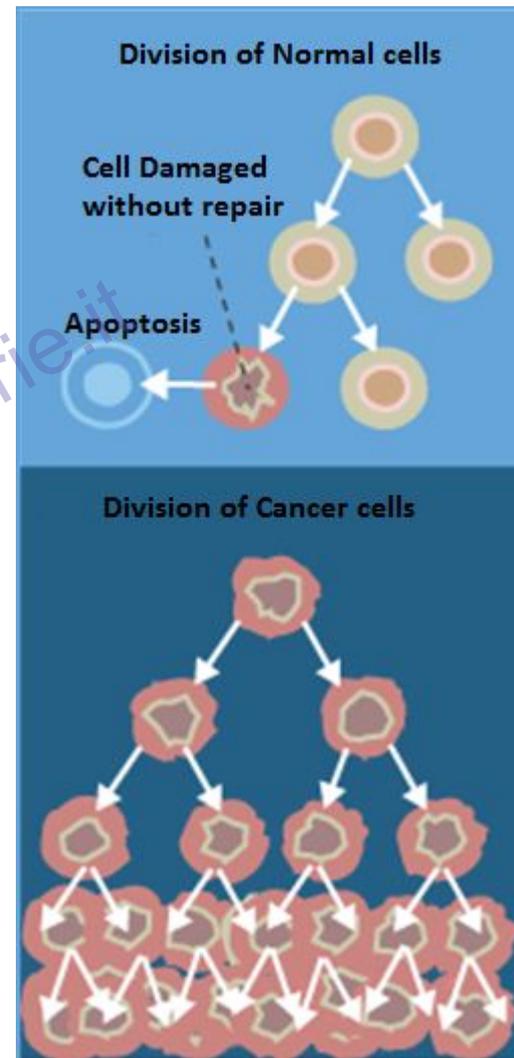


TUMORI BENIGNI E MALIGNI

Questo un elenco sintetico dei geni coinvolti.

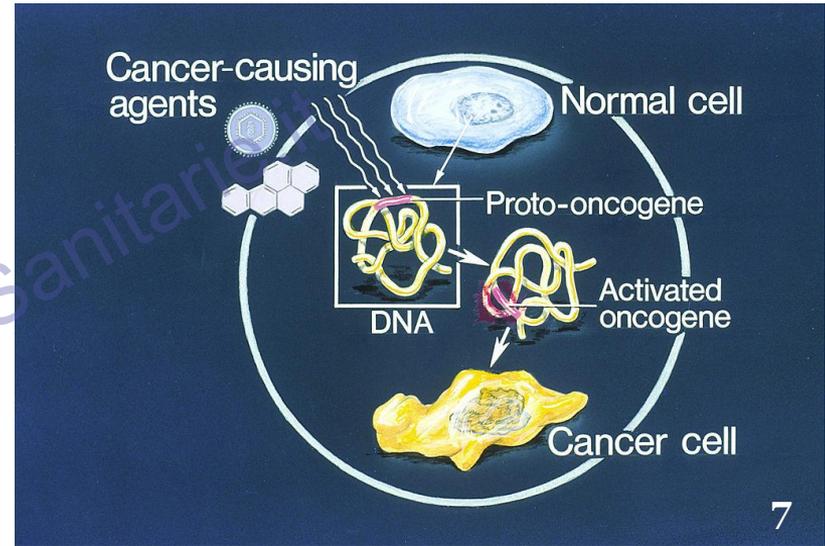
- ❖ oncogeni (o geni oncògeni)
- ❖ geni oncosoppressori
- ❖ geni coinvolti nell'[apoptosi](#)
- ❖ geni coinvolti nei meccanismi di riparazione del DNA
- ❖ altri geni

Vediamoli categoria per categoria



TUMORI BENIGNI E MALIGNI

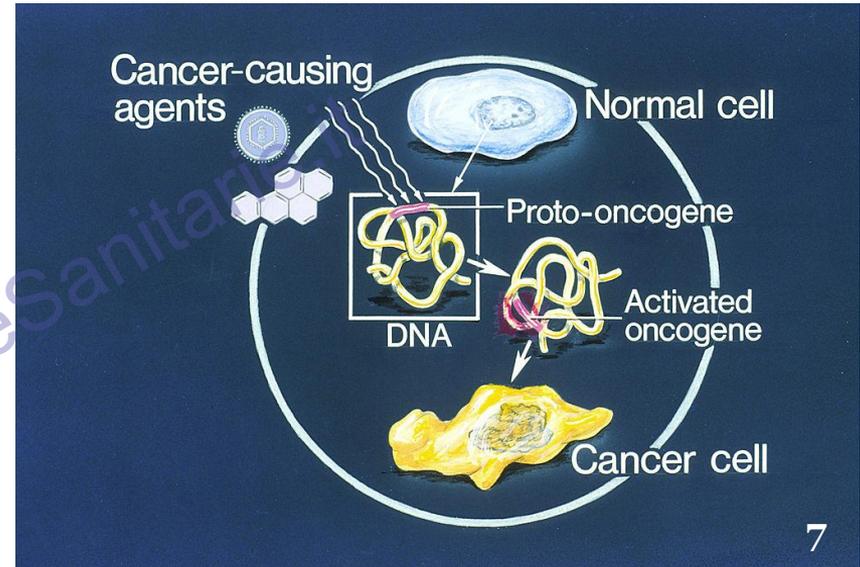
Cominciamo con gli **oncogeni**.
I loro precursori, i proto-oncogeni, producono proteine che regolano il ciclo cellulare.



Fattori fisici, chimici, biologici, abitudini personali errate possono provocare *mutazioni nelle loro basi azotate* causando la produzione di proteine diverse. Ciò attiva l'oncogene.

TUMORI BENIGNI E MALIGNI

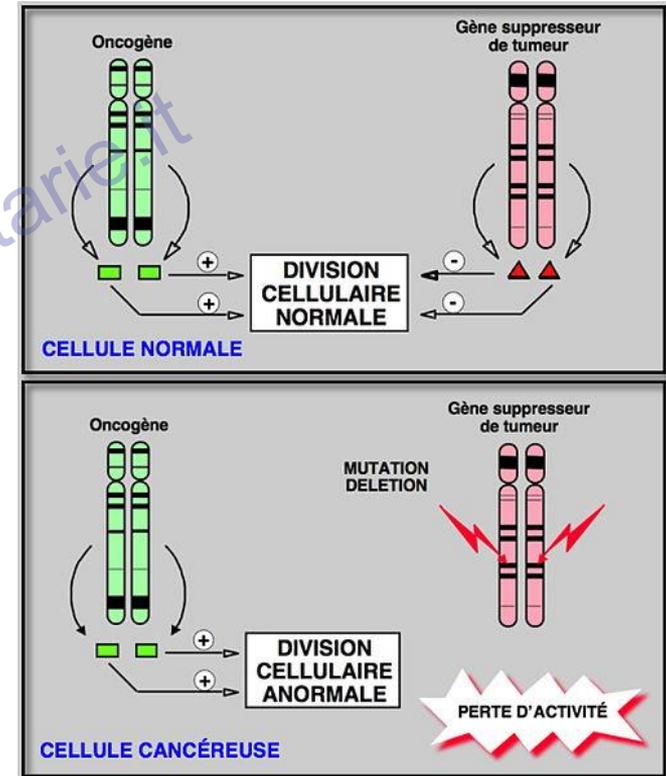
A volte l'attivazione dipende da un *aumento di concentrazione di proteine* causata a sua volta dall'aumento dell'espressione genica o dalla duplicazione o amplificazione del gene che codifica per quella proteina. Quindi mentre il proto-oncogene lavora per riparare un tessuto in modo controllato, il suo oncogene attivato non esercita più alcun controllo.



TUMORI BENIGNI E MALIGNI

I **geni oncosoppressori** inattivano la crescita e quindi, se danneggiati, non esercitano più la loro funzione.

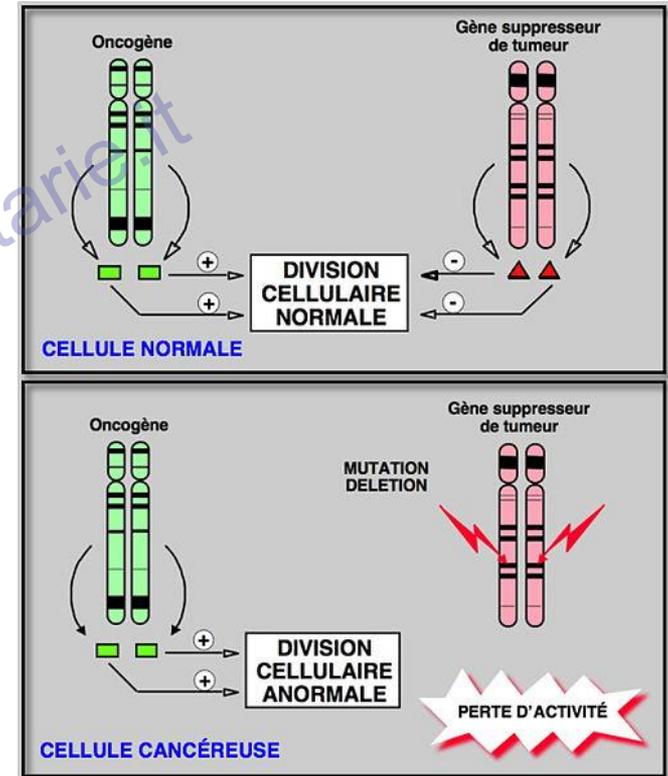
C'è da notare che in questo caso la mutazione deve essere recessiva e quindi interessare entrambi gli alleli. Infatti se la mutazione coinvolgesse un solo allele rimarrebbe sempre l'altro per codificare la proteina corretta.



TUMORI BENIGNI E MALIGNI

Come si vede nella immagine accanto, gli oncogeni e i geni oncosoppressori lavorano insieme per instaurare un vero e proprio equilibrio.

Quando si verifica una mutazione, in questo caso una delezione in entrambi gli alleli del gene oncosoppressore, tale equilibrio si rompe. Una delle proteine più studiate nel cancro, derivata dal controllo di questi geni, è la p53.



TUMORI BENIGNI E MALIGNI

La proteina p53 ha un ruolo fondamentale nel nostro organismo perché monitora l'integrità del genoma. Per questo motivo è stata chiamata il *guardiano del genoma*.

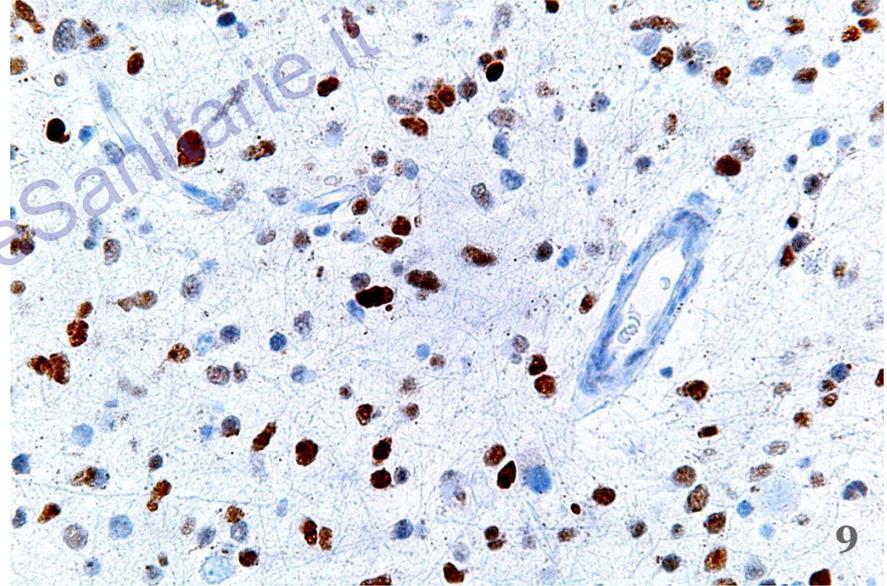
Quando rileva un danno genetico attiva l'espressione di geni che arrestano la divisione cellulare e in qualche caso attiva anche quelli che inducono la morte cellulare per evitare che le anomalie riscontrate vengano trasmesse alle cellule figlie.

Molto spesso la proteina p53 evidenzia mutazioni in caso di cancro (mutazione puntiforme nonsense).

Si stanno studiando possibilità diverse per la terapia contro il cancro usando la proteina nella sua struttura corretta.

TUMORI BENIGNI E MALIGNI

Di lato si può vedere una fotografia al microscopio di tessuto di cervello affetto da cancro in cui con una tecnica particolare di colorazione si evidenzia la proteina p53 all'interno delle cellule (masse marroni scure) grazie all'uso di anticorpi specifici.



TUMORI BENIGNI E MALIGNI

Proseguiamo con **i geni coinvolti nell'apoptosi.**

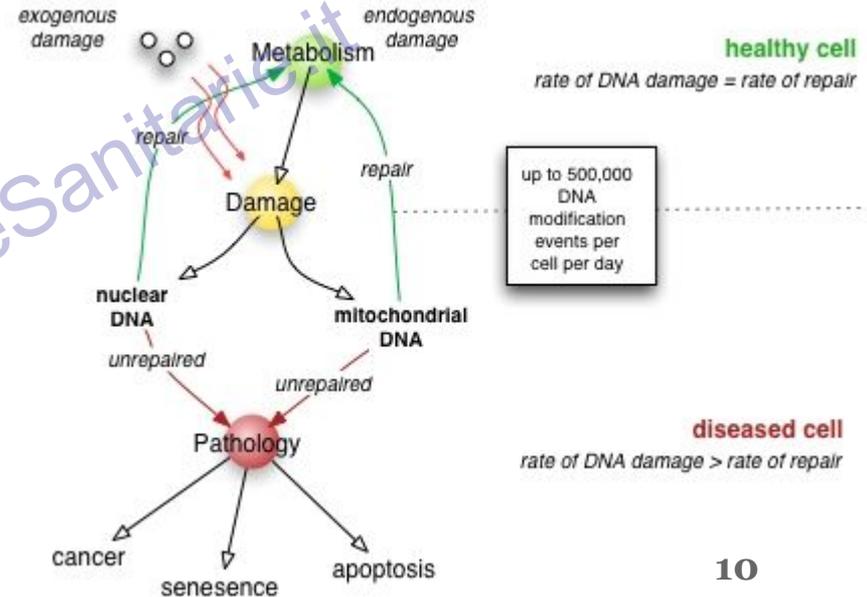
Sono tanti così come le proteine che codificano. Tra i più noti i Bcl-2 che controllano la *permeabilità della membrana esterna dei mitocondri.*

Le proteine codificate possono essere sia pro-apoptotiche che anti-apoptotiche.

Sono coinvolti in numerose neoplasie tra cui il melanoma e il cancro al seno, alla prostata e ai polmoni.

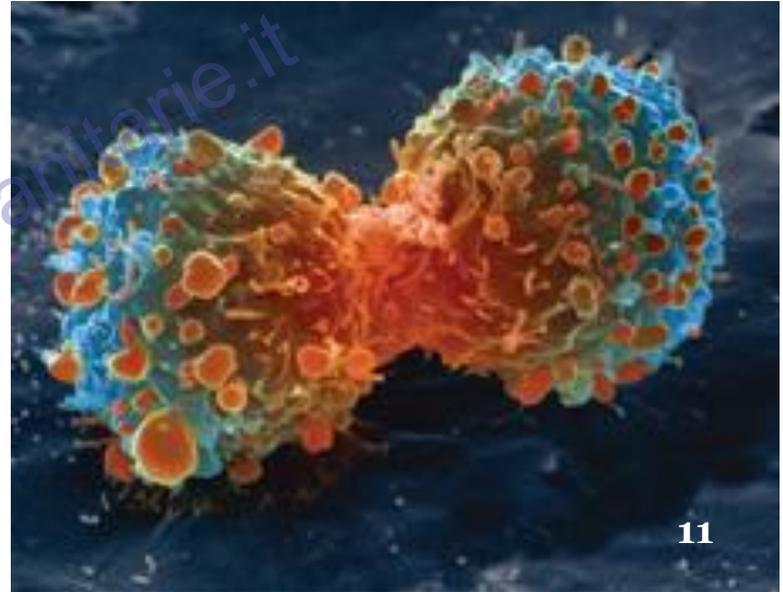
TUMORI BENIGNI E MALIGNI

Altra importante categoria di geni sono quelli coinvolti nei meccanismi di riparazione del DNA. Bisogna ricordare che esiste anche un DNA mitocondriale come suggerisce lo schema di lato. Se i meccanismi di riparazione vengono compromessi le mutazioni si possono accumulare.



TUMORI BENIGNI E MALIGNI

Altri geni sono coinvolti nella disseminazione del cancro (metastasi) o perché interferiscono con le risposte del sistema immunitario o perché modificano altre proprietà delle cellule contribuendo così all'evoluzione del cancro stesso.



Cellula di cancro del polmone in fase di moltiplicazione

TUMORI BENIGNI E MALIGNI

È arrivato il momento di fare chiarezza soprattutto per quanto riguarda l'attivazione o meno dei geni perché è tutto abbastanza complesso. Il punto di partenza è che esiste:

- ❖ una **cancerogenesi mutazionale** in cui agenti genotossici provocano una serie di mutazioni a livello del DNA
- ❖ una **cancerogenesi epigenetica** in cui la cellula normale presenta già i geni per lo sviluppo del cancro ma inizialmente sono inattivi; l'attivazione avviene ad opera di agenti epigenetici come alcuni ormoni, immunosoppressori, diossine, DDT, amianto ...

TUMORI BENIGNI E MALIGNI

In altre parole mentre i genotossici agiscono direttamente sul DNA inducendo variazioni nella sequenza delle basi azotate e quindi vere e proprie mutazioni, i fattori epigenetici hanno effetto sulle modalità con cui il DNA è avvolto intorno agli istoni. Infatti, agganciandosi alle code degli istoni, possono rendere disponibili all'attivazione geni prima inattivi. Insomma, oltre alle mutazioni si possono verificare modificazioni della struttura tridimensionale del DNA che a sua volta incide sulla vita della cellula. Maggiori chiarimenti sono presenti nella [slide di approfondimento sull'epigenetica](#).

TUMORI BENIGNI E MALIGNI

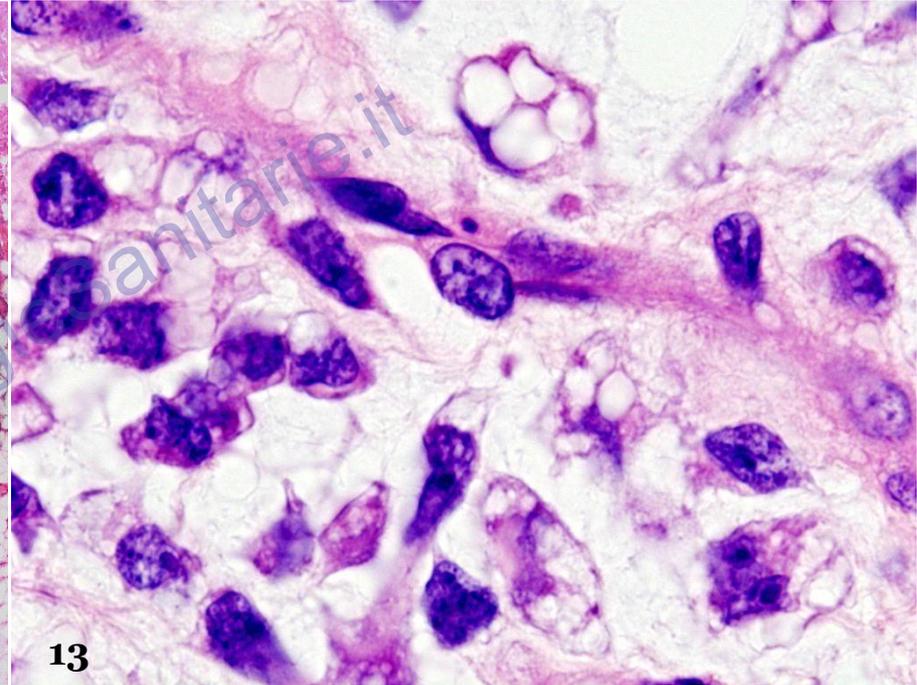
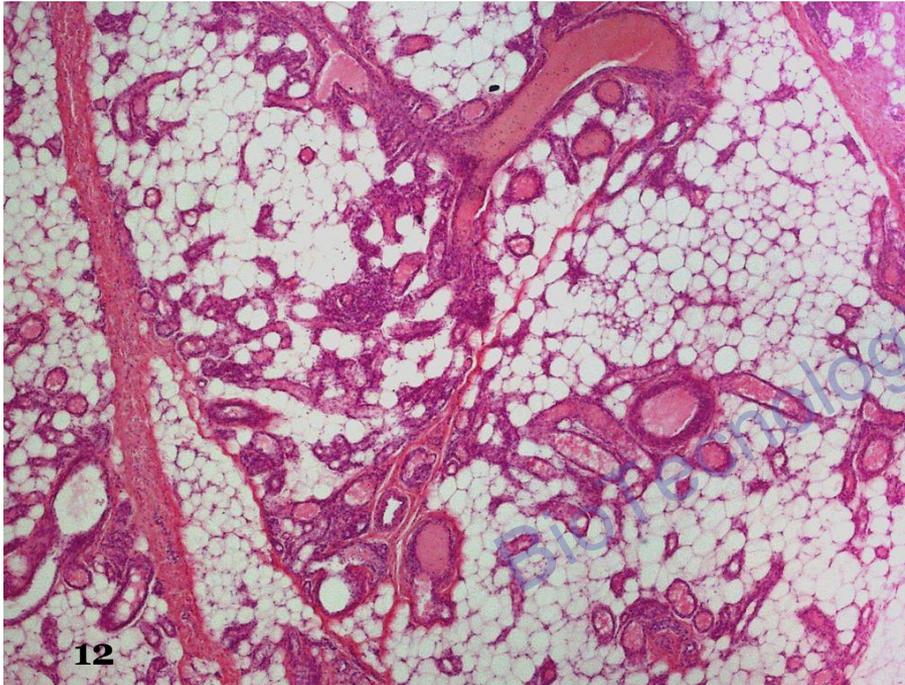
Passiamo ora ad un esame più specifico delle differenze tra tumori benigni e maligni.

Partiamo con la **struttura morfologica**, ovviamente dalle cellule.

Infatti mentre nella neoplasia benigna le cellule sono simili a quelle che compongono il tessuto di origine, nella neoplasia maligna sono molto diverse.

Nella slide successiva viene evidenziato un angioliipoma, tumore benigno del tessuto adiposo in cui sono presenti lacune vascolari formate da elementi endoteliali, e un liposarcoma (maligno). Le differenze strutturali sono ben evidenti.

TUMORI BENIGNI E MALIGNI



A sinistra: neoplasia benigna da tessuto lipidico (angioliipoma)
A destra: neoplasia maligna da tessuto lipidico (liposarcoma)

TUMORI BENIGNI E MALIGNI

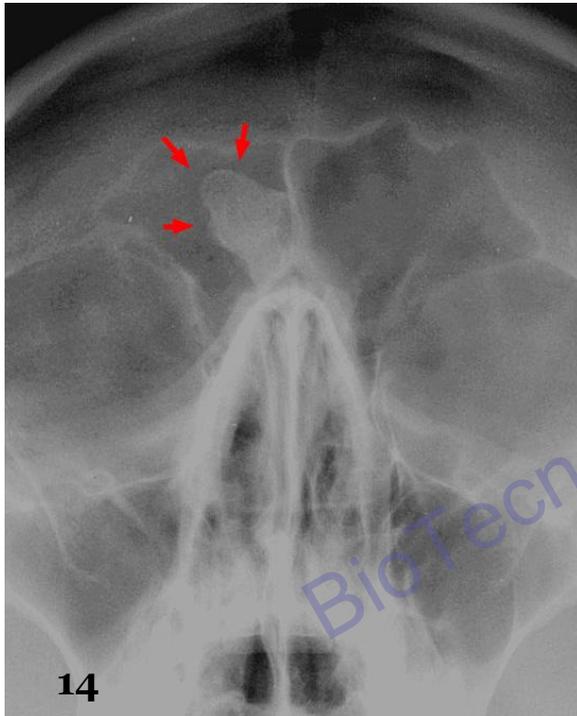
Un altro fattore importante riguarda le **modalità di crescita**.

Il tumore benigno cresce lentamente e ha confini netti. Risulta facilmente definibile anche perché spesso è contenuto all'interno di un involucro di fibre reticolari e collagene. Si espande ma non si infiltra (quasi mai).

Il tumore maligno ha modalità di crescita diverse. Non ha confini netti e si infiltra. Cresce velocemente.

Nella slide successiva sono a confronto un osteoma (tumore osseo benigno) del seno frontale visto ai raggi X e un osteosarcoma (tumore osseo maligno), sempre ai raggi X, della porzione distale del femore di un cane.

TUMORI BENIGNI E MALIGNI



A sinistra: osteoma del seno frontale, ben localizzato e a contorni netti
A destra: osteosarcoma nel femore di un cane: la grande macchia scura
evidenzia la distruzione del tessuto osseo

TUMORI BENIGNI E MALIGNI

Un terzo punto importante riguarda la possibilità di **recidiva** che nelle neoplasie benigne è rara e, invece, frequente nei tumori maligni.

Come quarta caratteristica ci occupiamo dei **danni all'organismo**.

Le forme benigne sono ingombranti e tendono ad esercitare compressione sugli organi vicini man mano che si accrescono. La funzionalità dell'organo colpito subisce delle variazioni, in genere verso un iperfunzionamento.

TUMORI BENIGNI E MALIGNI

Le neoplasie maligne possono o meno essere ingombranti perché non è detto che continuino ad accrescersi velocemente solo in situ. Infatti sono caratterizzate dalle [metastasi](#) di cui ci occuperemo più avanti nei dettagli.

L'accrescimento può provocare ipofunzionalità nell'organo in cui è presente.

Inoltre sono invasive ed infiltranti verso gli organi vicini causandone una progressiva distruzione.

L'elevata crescita cellulare può essere anche accompagnata dalla creazione di una propria vascolarizzazione.

Il tutto provoca cachessia, cioè uno stato di profondo deperimento.

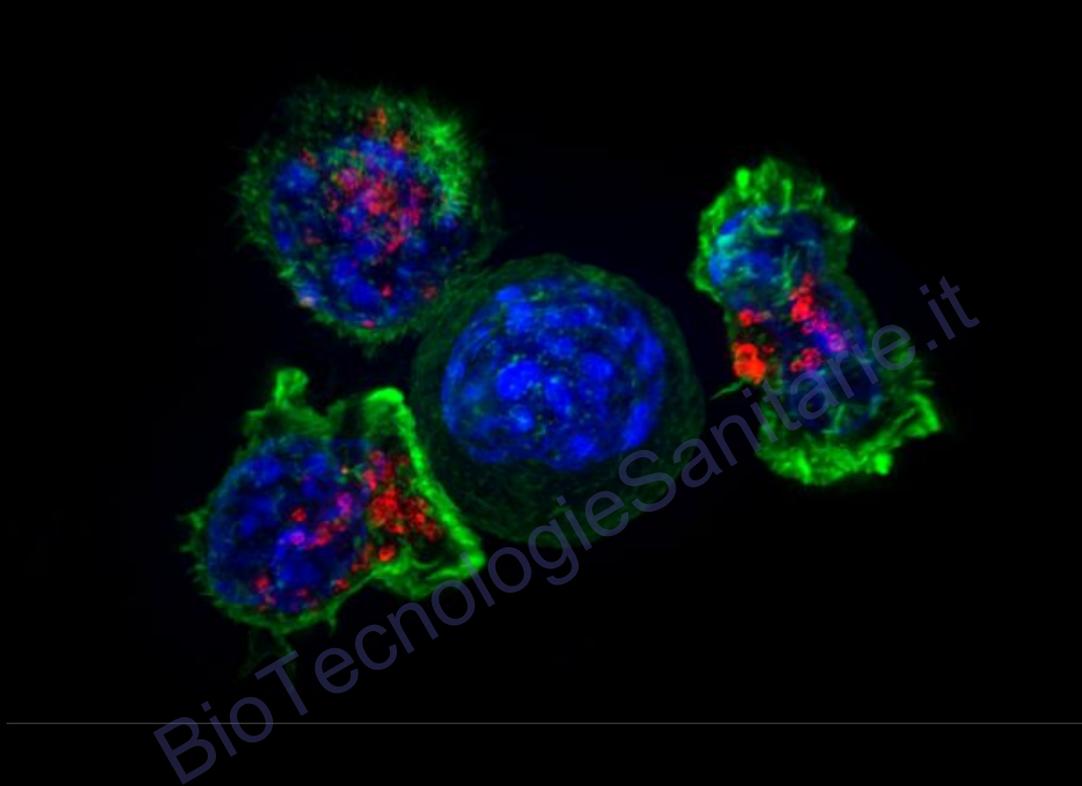
TUMORI BENIGNI E MALIGNI

L'ultimo punto da chiarire riguarda la **prognosi**. Per il tumore benigno non è mai infausta a meno che non interessi aree in cui non si può intervenire in nessun modo, come in alcuni distretti del cervello. Diverso il discorso per quanto riguarda il cancro. Non tutte le forme di cancro sono uguali. Non a tutti viene diagnosticato in tempo. I progressi della medicina non riguardano nella stessa misura tutte le neoplasie maligne.

TUMORI BENIGNI E MALIGNI

Uno studio di AIRC ([1](#)) del 2014 evidenziava una previsione del calo di mortalità nel sesso maschile pari al 26% e nel sesso femminile un po' più basso (20%). In ogni caso possiamo dire che il cancro è sempre più curabile.

Ulteriori cifre e statistiche nella sezione dedicata alla epidemiologia.



Le metastasi

METASTASI

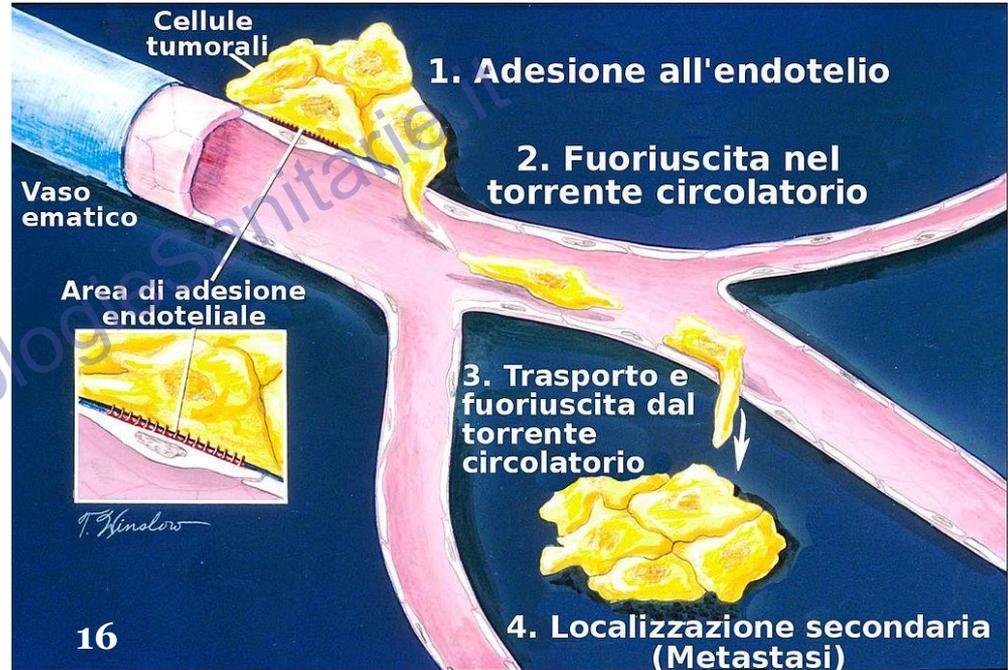
La metastasi è la diffusione del cancro da un organo ad un altro.

In uno stadio spesso avanzato della malattia alcune cellule possono staccarsi dalla massa primaria e, attraverso la via linfatica o sanguigna, andare a localizzarsi in un altro distretto dell'organismo.

A volte queste cellule assumono caratteristiche diverse rispetto alle originarie perché possono produrre sostanze diverse e/o perché hanno acquisito una motilità diversa.

METASTASI

La diversa motilità è anche legata alla capacità di aderire alla parete dei vasi sanguigni o linfatici. Lo si vede bene nel disegno in riferimento ad un vaso ematico.



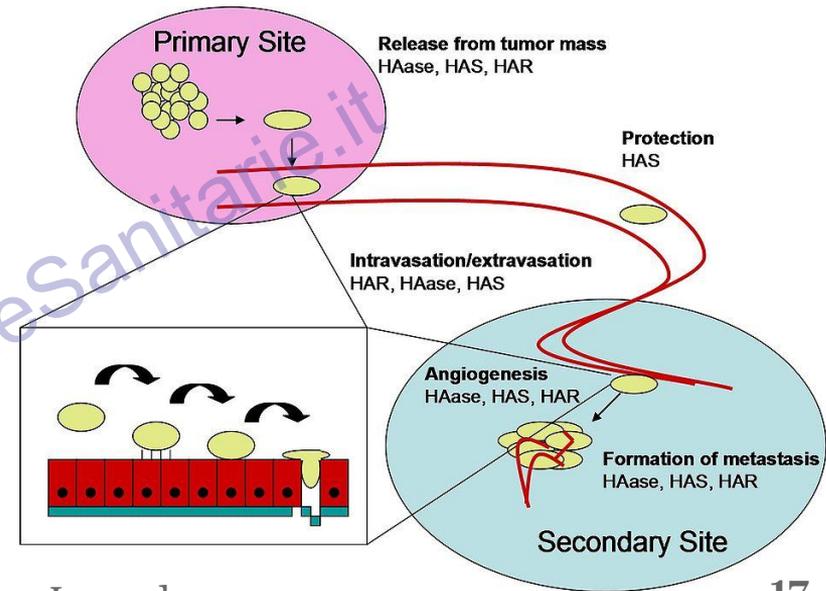
METASTASI

Le cellule entrano nel torrente circolatorio e poi sono di nuovo in grado di aderire al vaso sanguigno per uscirne e andare a localizzarsi in un organo diverso da quello di partenza.

In questo percorso possono giocare un ruolo fondamentale alcune molecole come l'acido ialuronico. Vediamolo nella slide successiva.

METASTASI

Lo schema evidenzia la diffusione delle cellule del cancro dal sito primario a quello secondario grazie all'aiuto dell'acido ialuronico. Ciò avviene in tutte le fasi. Dal rilascio al percorso dentro e fuori i vasi, alla formazione delle metastasi con relativa vascolarizzazione (angiogenesi)



Legenda

HA = acido ialuronico

HAS = sintesi di ac. ialuronico

HAR = recettori dell'ac. ialuronico

HAase = ialuronidasi

METASTASI

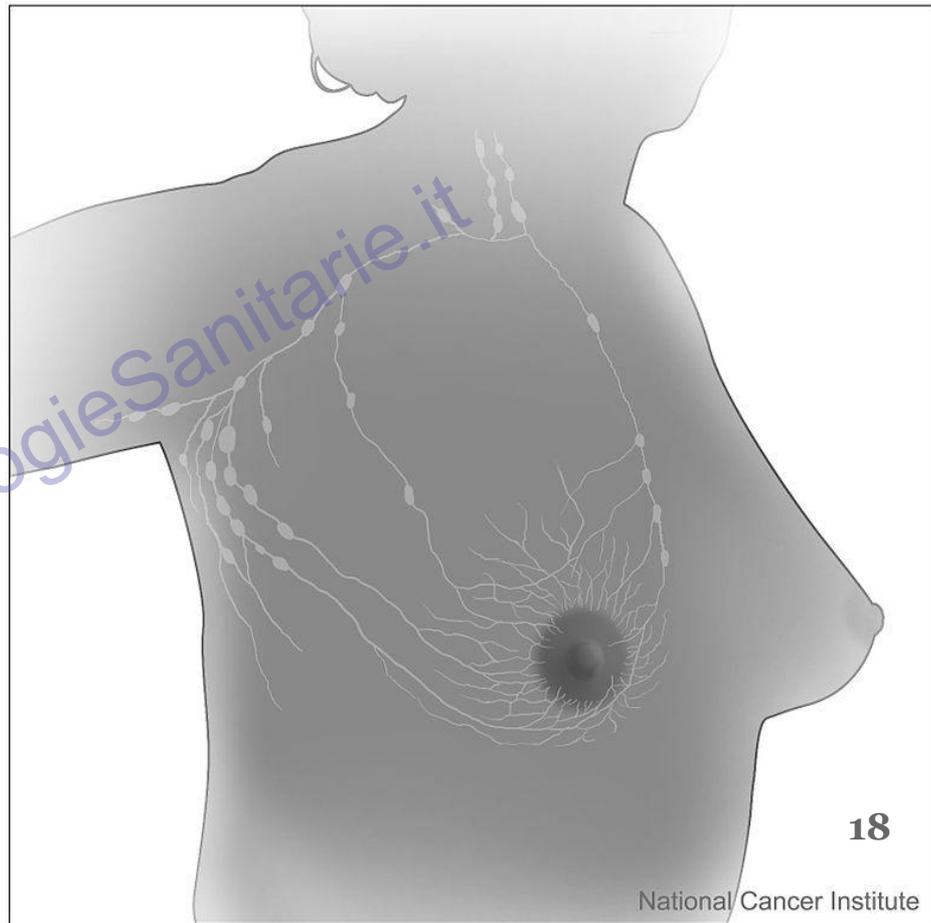
Per il ruolo giocato nella formazione delle metastasi l'acido ialuronico può essere usato come marker tumorale (l'argomento è sviluppato meglio nelle slide successive).

In maniera particolare viene testato per monitorare la progressione della malattia e specialmente nel caso del cancro alla prostata e alla mammella.

Ricordo che l'acido ialuronico è uno dei componenti fondamentali dei tessuti connettivi e viene usato in molti campi tra cui quello estetico e dermatologico in quanto con l'età la sua concentrazione diminuisce e quindi è correlato alla comparsa delle rughe.

METASTASI

Ma la via ematica non è la preferita dalle cellule metastatiche. La prima scelta è la via linfatica. L'immagine accanto mostra tutti i linfonodi adiacenti alla mammella destra e i principali vasi linfatici.



METASTASI

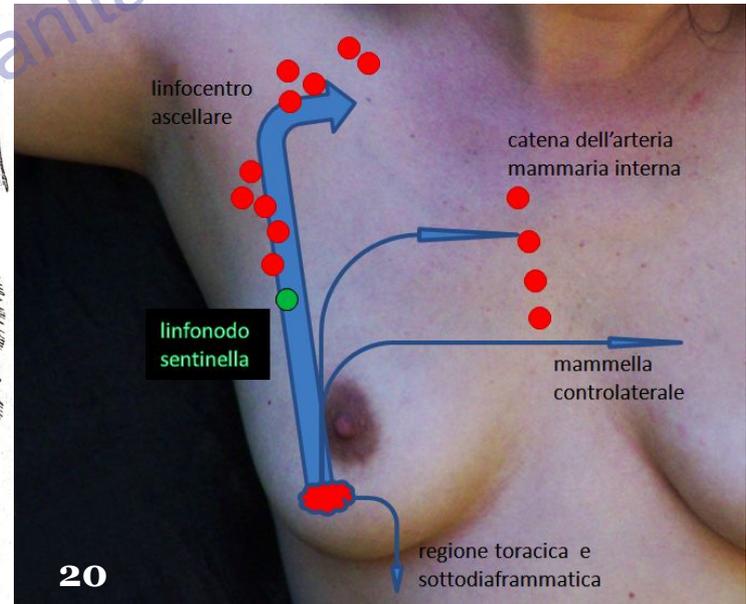
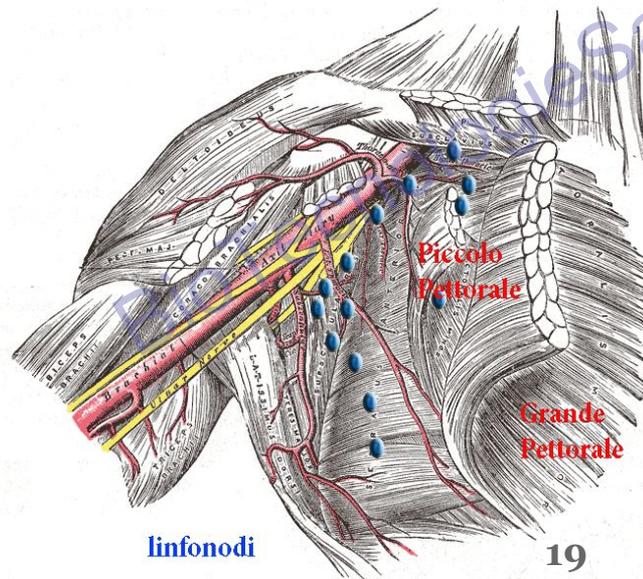
Ecco perché nella asportazione chirurgica del cancro alla mammella è importante analizzare il linfonodo sentinella ed operare in modo da rispettare il più possibile il drenaggio linfatico.

A sinistra

Anatomia della mammella - Muscoli pettorali e linfonodi

A destra

Sistema di drenaggio linfatico e linfonodo sentinella

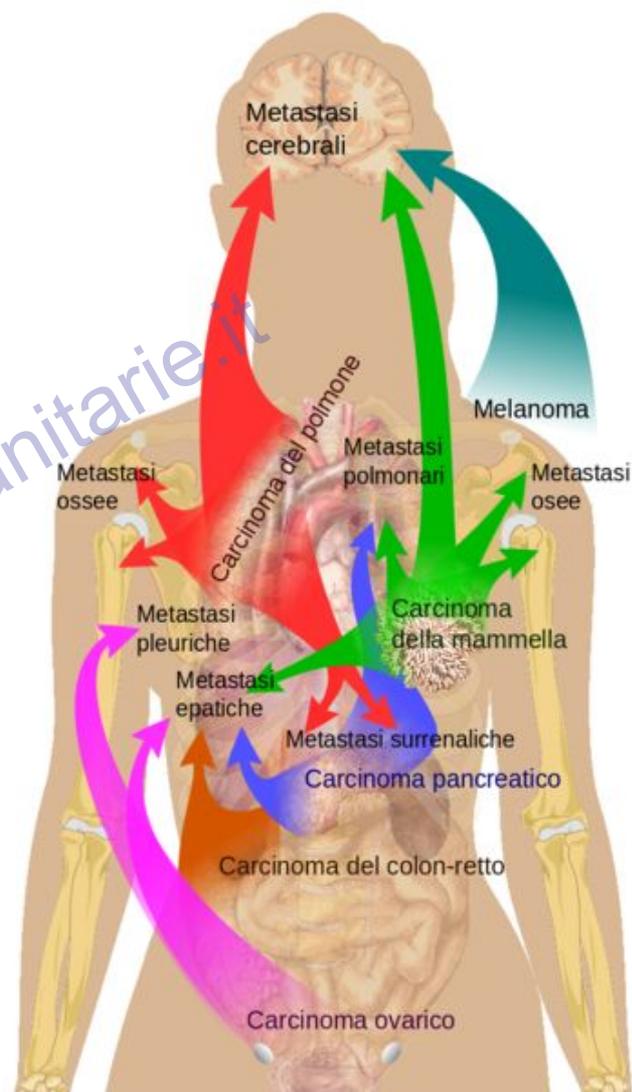


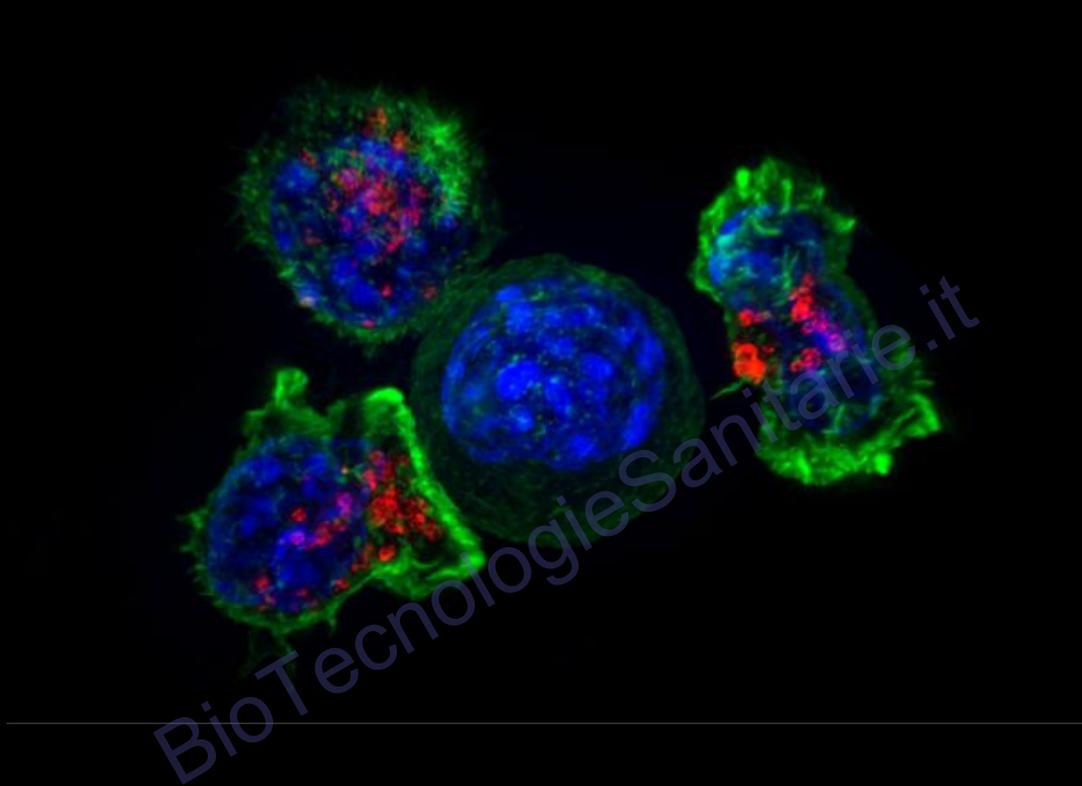
METASTASI

L'immagine evidenzia quali sono i distretti dell'organismo in cui di preferenza si formano metastasi a partire dagli organi primari.

Fegato e polmone sono spesso sede di metastasi perché molto vascolarizzati.

Va ribadito che ogni forma di cancro è diversa dalle altre e quindi lo schema è solo indicativo.





Fattori di rischio

FATTORI DI RISCHIO

Le spiegazioni precedenti relative alla cancerogenesi, o almeno a quanto si sa fino ad ora, dovrebbe far capire che non esiste una sola causa che ne spiega l'insorgenza.

È meglio parlare di concause.

Alcune non sono modificabili: età, sesso, geni ereditati dai nostri genitori.

Su altre si può cercare di intervenire a livello individuale o collettivo (per la sollecitazione di enti nazionali ed internazionali e/o scelte politiche).

FATTORI DI RISCHIO

Cominciamo dai **fattori che non possiamo modificare.**

Età: è legata essenzialmente all'esposizione a sostanze cancerogene; quanto più si invecchia tanto più cresce il rischio. L'aumento della speranza di vita ha fatto aumentare di fatto il numero di casi di cancro nel mondo.

Ereditarietà e sesso: da più parti si sente usare questo termine che però non è corretto.

Sarebbe più opportuno familiarità.

Dai nostri genitori potremmo anche aver ereditato un gene che predispone al cancro ma non è detto che per questo abbiamo la certezza di ammalarci.

FATTORI DI RISCHIO

Ereditarietà e sesso

Altrimenti non avremmo capito il processo di cancerogenesi descritto prima. Occorrono altri eventi, mutazioni che si sommano per cause diverse.

È però altrettanto vero che se in famiglia ci sono state storie di cancro ripetute, per esempio alla mammella o alla prostata o al colon... è bene sottoporsi con regolarità e dietro consiglio medico agli screening del caso. Magari anticipare l'età a cui sottoporsi. E controllarsi senza per questo dover vivere nel terrore.

FATTORI DI RISCHIO

Ereditarietà e sesso

Gli enti specializzati in oncologia suggeriscono di non farsi attrarre dai test genetici. La spiegazione è molto semplice. Di fronte ad un test negativo spesso non si seguirebbero più i buoni consigli di uno stile di vita sano che invece sono essenziali per prevenire non solo il cancro ma molte altre malattie croniche. Inoltre un test genetico negativo non ci dice assolutamente che non ci ammaleremo mai!

FATTORI DI RISCHIO

Ereditarietà e sesso

L'AIRC suggerisce, invece, nel caso di familiarità di cancro alla mammella e all'ovaio diagnosticati in gioventù, di sottoporsi alla ricerca genetica per verificare eventuali anomalie al gene BRCA che predispone a queste forme. In caso di risposta positiva sarà poi il medico curante a suggerire e prescrivere gli esami di routine che ritiene importanti da effettuare periodicamente.

Per il sesso maschile vale lo stesso discorso per la prostata.

FATTORI DI RISCHIO

Passiamo ai **fattori modificabili**:

- ❖ stili di vita (alimentazione, fumo, alcol, sedentarietà, sovrappeso, esposizione al sole ...)
- ❖ fattori ambientali tra cui gli inquinanti di aria, acqua e suolo, le radiazioni, gli agenti infettivi e le sostanze presenti normalmente in natura

L'esposizione a questi fattori non provoca necessariamente il cancro ma aumenta il rischio e se sono numerosi il rischio si moltiplica.

FATTORI DI RISCHIO

Tutti questi argomenti sono stati affrontati in altrettante pagine del sito.

Quindi se si desidera avere maggiori dettagli sui fattori ambientali ecco i link:

[aria atmosferica e salute](#)

[acqua e inquinamento](#)

[suolo e inquinamento](#)

[inquinamento indoor](#)

[le radiazioni](#)

[xenobiotici e mutagenesi](#)

FATTORI DI RISCHIO

Mentre queste sono le pagine legate agli stili di vita

[fattori causali di malattia](#)

[il tabagismo](#)

[alimentazione scorretta e sedentarietà](#)

[l'alcolismo](#)

L'argomento è molto complesso ma è altrettanto vero che tutte le agenzie sul territorio nazionale e internazionale si sono spese negli ultimi anni per diffondere in modo capillare quali sono gli stili di vita corretti.

FATTORI DI RISCHIO

Purtroppo alcune abitudini sono difficili da modificare in parte perché sono state sdoganate dai mass media. Televisione, cinema e giornali in qualche caso corrono ai ripari ma essi stessi vivono sulle inserzioni pubblicitarie che spesso non vanno nella direzione salutista. Sport compreso.



FATTORI DI RISCHIO

In parte subentrano fattori personali.

“Smetto quando voglio” è la frase che si sente dire spesso e che è legata al fumo, all'alcol, al junk food. Frase che molto spesso non è seguita dall'azione.

Un mondo senza fumo di tabacco porterebbe subito alla diminuzione di un terzo delle morti per cancro. Non poco!



FATTORI DI RISCHIO

Secondo la tabella è evidente che il fumo e gli stili di vita (dieta, obesità, sedentarietà, abuso di alcol) si contendono ognuno il 33% dei fattori di rischio. Tutti fattori che, se controllati, diminuirebbero l'incidenza del cancro in modo evidente

Fattori di rischio in USA - dati 2012	Percentuale (%)
Tabacco	33
Dieta	5
Sovrappeso - obesità	20
Inattività fisica	5
Abuso di bevande alcoliche	3
Fattori occupazionali	5
Infezioni	8
Radiazioni ionizzanti - Esposizione a raggi UV	2
Inquinamento ambientale	2

FATTORI DI RISCHIO

Va anche tenuto conto, in determinate professioni, dell'esposizione a sostanze coinvolte nella cancerogenesi che può moltiplicare il rischio di insorgenza di alcune forme di cancro. Ovviamente se non si prendono precise precauzioni. Nella prossima slide una tabella mostra alcuni esempi.



Spazzacamino moderno a contatto con la fuliggine

FATTORI DI RISCHIO

Professione	Tipo di esposizione	Forme di cancro
Imbianchino	Vernici e coloranti	Mesotelioma pleurico, cancro al polmone e alla vescica
Spazzacamino	Fuliggine	Cancro alla cute e ai polmoni
Asfaltatori	Pece di catrame di carbone	Cancro al polmone
Addetti alla produzione di alluminio	Polvere di alluminio	Cancro al polmone e alla vescica
Addetto alle fonderie	Polveri e fumi della ghisa	Cancro al polmone
Operatori diversi	Cadmio	Cancro della prostata
Operatori diversi	Amianto	Mesotelioma pleurico
Minatori	Uranio	Cancro al polmone

FATTORI DI RISCHIO

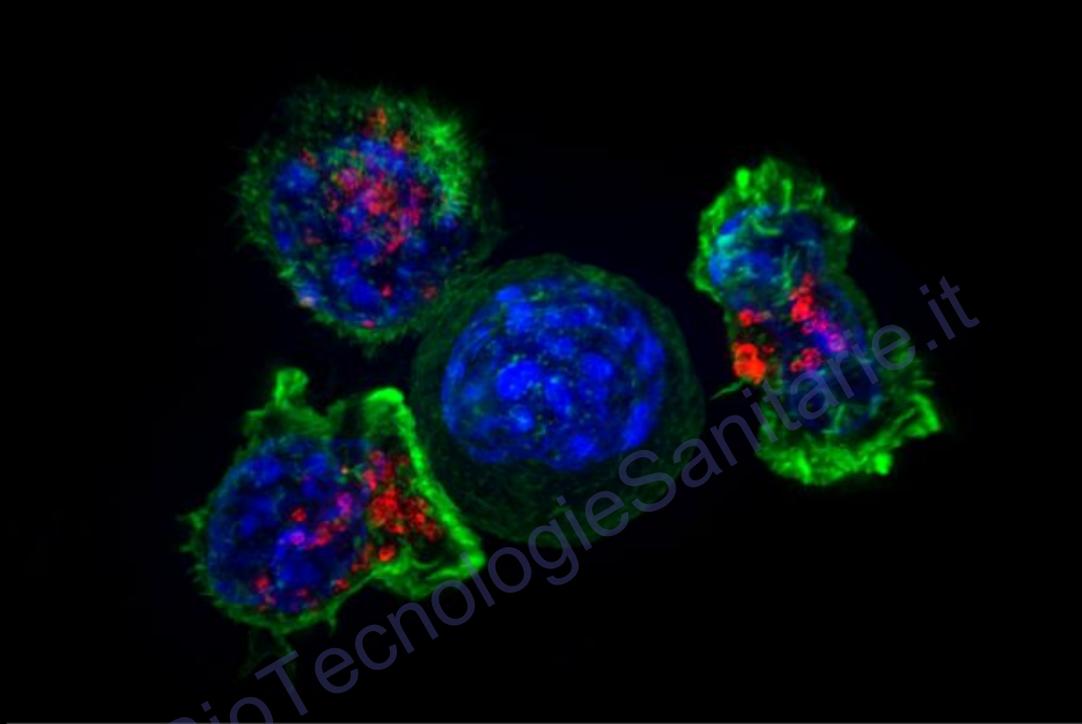
La tabella precedente viene in genere presentata su molti libri di testo e su siti Internet quando si parla di esposizione professionale come fattore di rischio nell'insorgenza di cancro.

Io però l'ho aggiornata. In genere vengono inseriti anche gli addetti alla pesca e all'agricoltura per l'esposizione ai raggi ultravioletti che un tempo era legata al cancro della cute. Oggi i dermatologi affermano che la popolazione più a rischio è quella che vive negli ambienti confinati e che quando si espone al sole si scotta più facilmente.

FATTORI DI RISCHIO

Non è nemmeno più il caso di aggiungere chi opera in radiologia o viene sottoposto a radiodiagnostica o radioterapia perché il numero di forme di cancro correlate è diminuito drasticamente da quando sono entrate in vigore delle norme precise di tutela dell'uomo e dell'ambiente (radioprotezione)





Virus e neoplasie

VIRUS E NEOPLASIE

Un capitolo a parte sui fattori di rischio riguarda alcuni microbi, soprattutto virus e un batterio, che sono oggi ritenuti concause di alcune neoplasie.

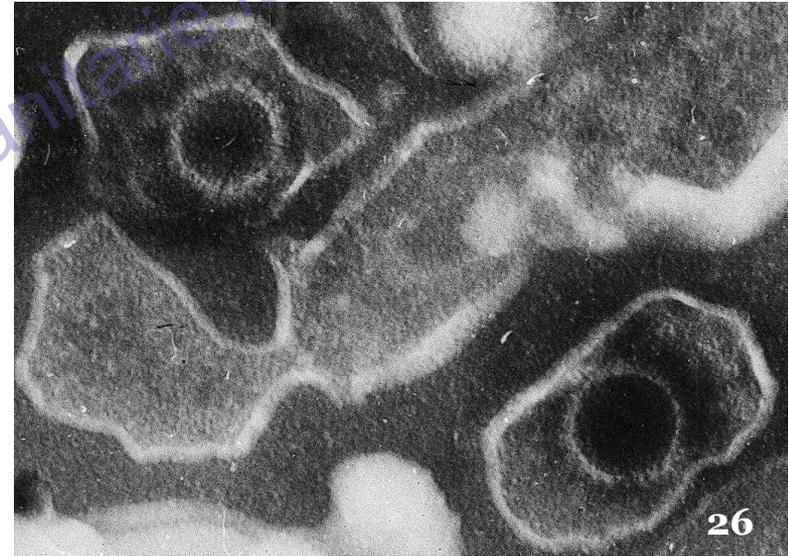
Virus e batteri non sono responsabili diretti altrimenti potremmo anche dire che il cancro è contagioso.

Però dati statistici affermano che chi ha contratto alcune precise infezioni ha un rischio maggiore di ammalarsi di alcune forme di cancro.

Vediamo quali sono.

VIRUS E NEOPLASIE: EBV

Virus di Epstein-Barr (EBV) o Human herpesvirus 4 (HHV) è responsabile della *mononucleosi infettiva*, di alcuni tumori epiteliali (carcinoma del rinofaringe) e di alcuni linfomi (linfoma di Burkitt in Africa). È un virus a DNA della famiglia degli herpesviridae.



VIRUS E NEOPLASIE: EBV

Virus di Epstein-Barr (EBV)

È stato isolato a Londra per la prima volta nel 1964 da Anthony Epstein e Yvonne Barr.

I due virologi avevano ricevuto delle cellule di pazienti affetti da linfoma che vivevano nelle zone malariche subsahariane.

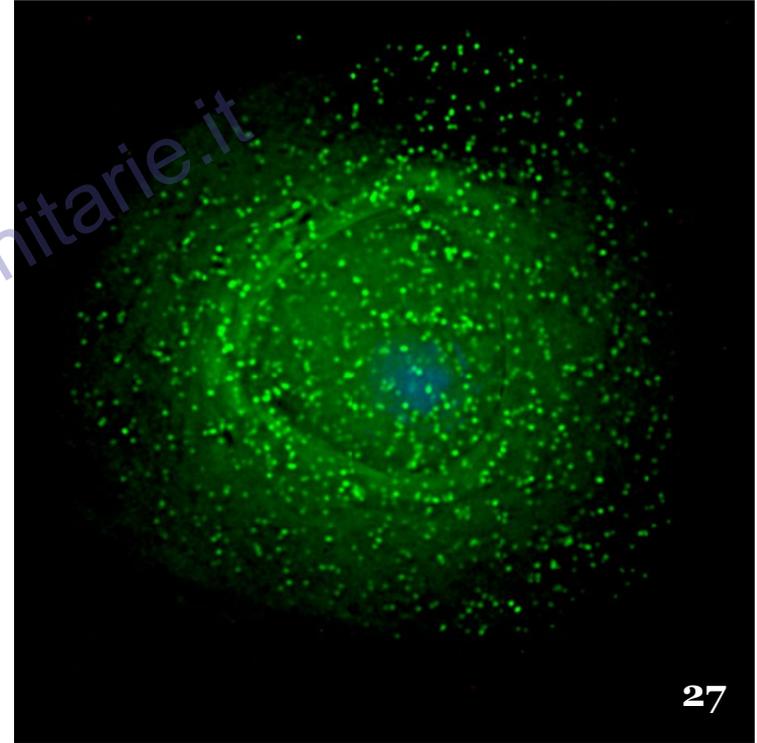
I prelievi di cellule erano stati eseguiti da Burkitt che da qualche anno stava seguendo l'evoluzione della malattia che poi prese il suo nome.

VIRUS E NEOPLASIE: HIV

Virus HIV

Il virus provoca forme di cancro nella fase di AIDS conclamata quando ormai si parla di evidente immunosoppressione.

Si tratta di un virus ad RNA della famiglia dei Retroviridae



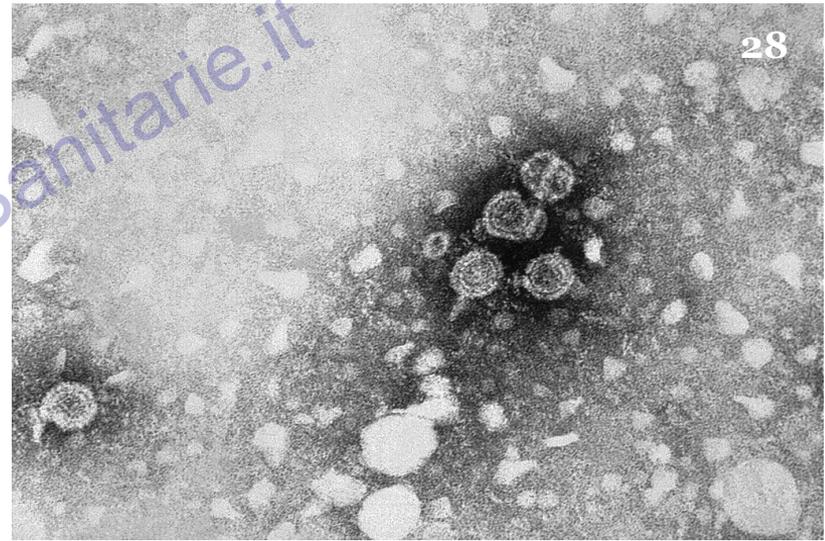
Linfocita umano da cui stanno gemmando le particelle virali di HIV (in verde)

VIRUS E NEOPLASIE: HBV

Virus HBV

Il virus, a DNA, appartiene alla famiglia Hepadnaviridae.

L'organo bersaglio del virus è il fegato in cui provoca un'infezione nota come *epatite* che può essere l'anticamera del cancro al fegato. La vaccinazione è obbligatoria in Italia dal 1989.

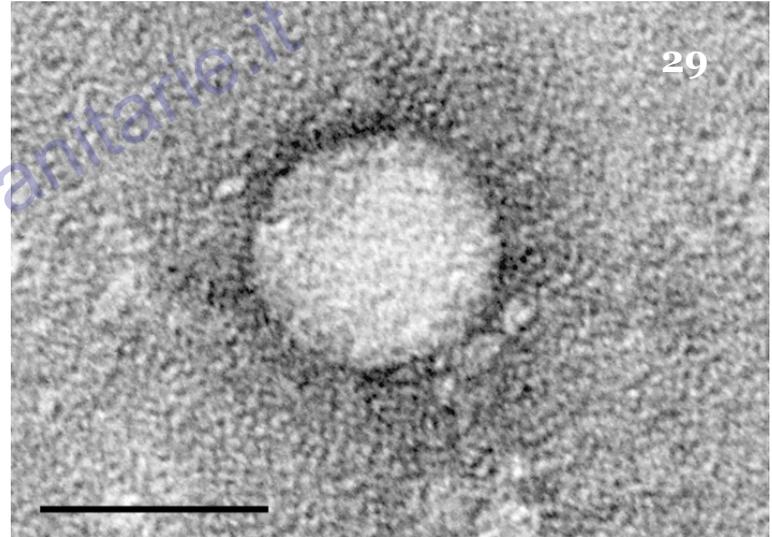


Particelle virali fotografate al microscopio elettronico

VIRUS E NEOPLASIE: HCV

Virus HCV

Il virus, a RNA, appartiene alla famiglia Flaviviridae. Anche questo virus è l'agente di *epatite* che può essere l'anticamera del cancro al fegato. Il vaccino però non è disponibile.

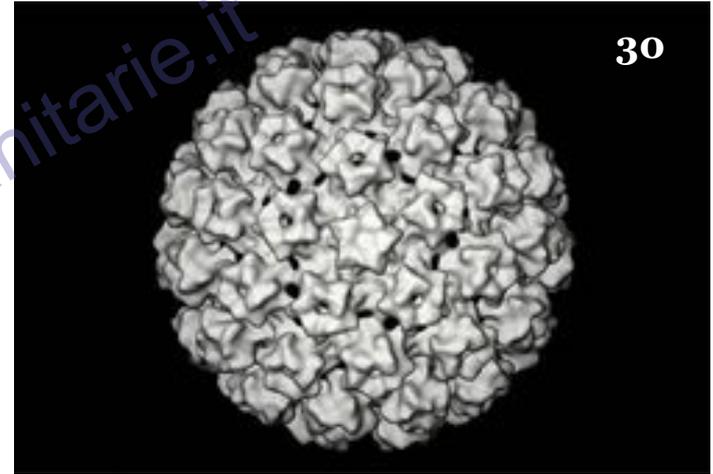


Particella virale fotografate al microscopio elettronico.
Scala 50 nm

VIRUS E NEOPLASIE: HPV

Virus HPV o virus del papilloma umano

Il virus, a DNA, appartiene alla famiglia Papillomaviridae. Interferisce con i processi di replicazione dello strato basale e spinoso dell'epidermide generando verruche. Ha effetto anche sullo strato superficiale delle mucose dove induce la formazione di papillomi.



Particella virale fotografate al microscopio elettronico.

VIRUS E NEOPLASIE: HPV

Virus HPV o virus del papilloma umano

Più di 40 tipi diversi vengono trasmessi con il rapporto sessuale ed infettano ano e genitali originando in qualche caso condilomi acuminati.

Di lato sono visibili alcune lesioni in qualche caso molto severe.

Condilomi acuminati intorno all'ano (in alto) e nei genitali femminili (di lato).



VIRUS E NEOPLASIE: HPV

Virus HPV o virus del papilloma umano

In questi casi è difficile che il contagio avvenga per contatto con le verruche cutanee. Quindi il problema risiede solo nei rapporti sessuali che provocano piccole abrasioni cutanee, la via di ingresso del virus.



Condilomi acuminati in un maschio.

VIRUS E NEOPLASIE: HPV

Virus HPV o virus del papilloma umano

Il virus, una volta penetrato nelle cellule, produce diverse proteine (L1 e L2 - da E1 a E7).

La E6 si lega alla proteina p53 interferendo con il processo di riparazione del DNA e l'avvio dell'apoptosi. La E7, a sua volta, si lega alla proteina del retinoblastoma (Rb) e così impedisce il blocco del ciclo cellulare. Ecco spiegati i meccanismi per cui alcune proteine virali spingono sull'acceleratore della moltiplicazione cellulare e quindi sulla cancerogenesi.

VIRUS E NEOPLASIE: HPV

Virus HPV o virus del papilloma umano

Indagini statistiche hanno dimostrato che circa il 27% della popolazione sessualmente attiva può avere infezioni da HPV che nella stragrande maggioranza dei casi è asintomatica. La cifra può salire al 47% in certe condizioni. E visto che il virus è molto diffuso si può tranquillamente affermare che il 75% della popolazione ha avuto contatti. Da qui l'esigenza di cercare di prevenire le infezioni e così contrastare l'insorgenza di alcune forme di cancro.

VIRUS E NEOPLASIE: HPV

Virus HPV o virus del papilloma umano

In natura esistono circa 120 tipi di papillomavirus. Alcuni provocano lesioni benigne (condilomi) e altri lesioni che si trasformano facilmente in cancro (all'ano, al collo dell'utero, alla base della lingua e all'orofaringe). I tipi **6** e **11** provocano i condilomi. I tipi **16** e **18** invece possono provocare le lesioni precancerose. Per fortuna la maggior parte delle lesioni regredisce spontaneamente e non provoca il cancro.

VIRUS E NEOPLASIE: HPV

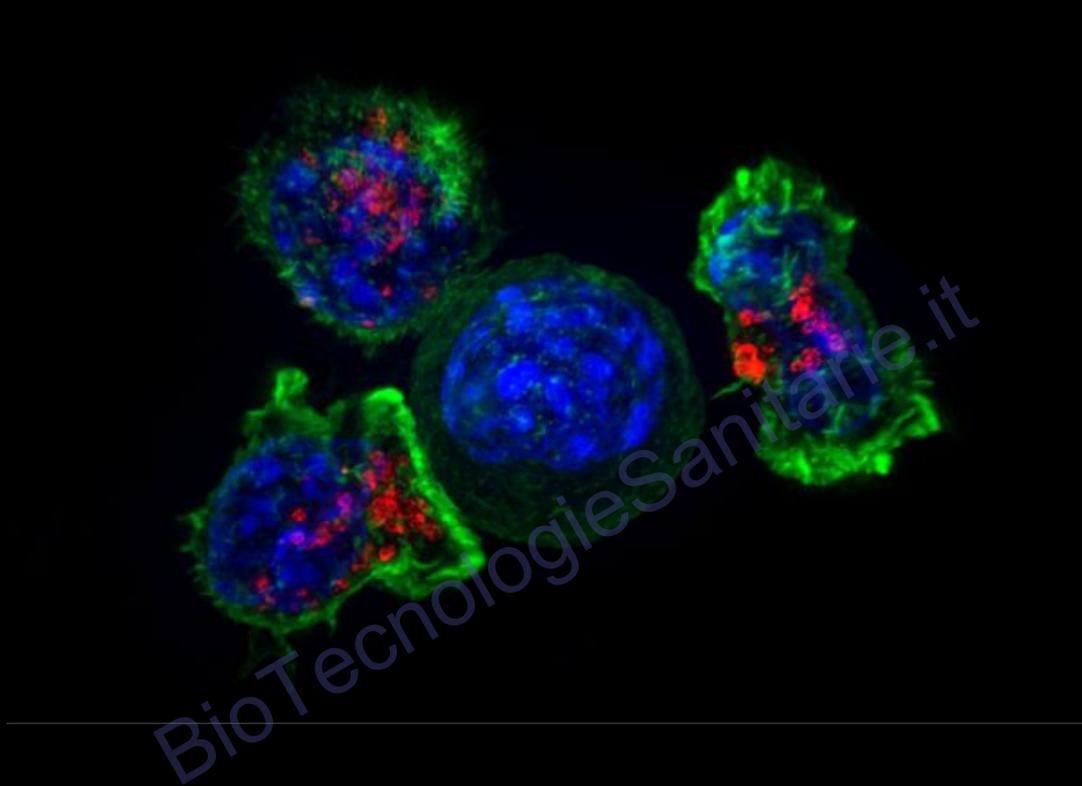
Virus HPV o virus del papilloma umano

Il problema sussiste nei casi in cui le infezioni diventano croniche.

La vaccinazione ha lo scopo proprio di bloccare l'infezione ed è particolarmente importante per prevenire il cancro alla cervice uterina

Esistono due vaccini contro il papillomavirus, gratuiti, per entrambi i sessi, da somministrare intorno ai 12 anni.

- ❖ bivalente, rivolto ai ceppi 16 e 18
- ❖ quadrivalente, esteso anche al 6 e all'11



La diagnosi

DIAGNOSI

Sono molti gli esami a cui un individuo deve sottoporsi per arrivare ad una diagnosi certa. Il medico di base quando sospetta una neoplasia prescrive una serie di esami di routine che dipendono da fattori diversi. Nella stragrande maggioranza dei casi dopo i primi risultati positivi il paziente viene affidato allo specialista o ancora meglio ad una equipe di specialisti che approfondiscono la diagnosi e concertano la terapia. Vediamo le più importanti tecniche diagnostiche

DIAGNOSI: agoaspirato

L'**agoaspirato** è una tecnica che si usa per aspirare per esempio parte del contenuto di un nodulo al seno. L'ago è solo leggermente più spesso di quello usato per le comuni iniezioni. Il materiale aspirato viene poi inviato in laboratorio per gli esami di routine. La tecnica può essere adottata anche per un nodulo tiroideo e il midollo spinale.



Agoaspirato. L'operatore lavora usando un ecografo per procedere in modo più sicuro

DIAGNOSI: biopsia

La **biopsia** è il prelievo di un frammento di tessuto o organo per verificare la natura delle cellule neoplastiche



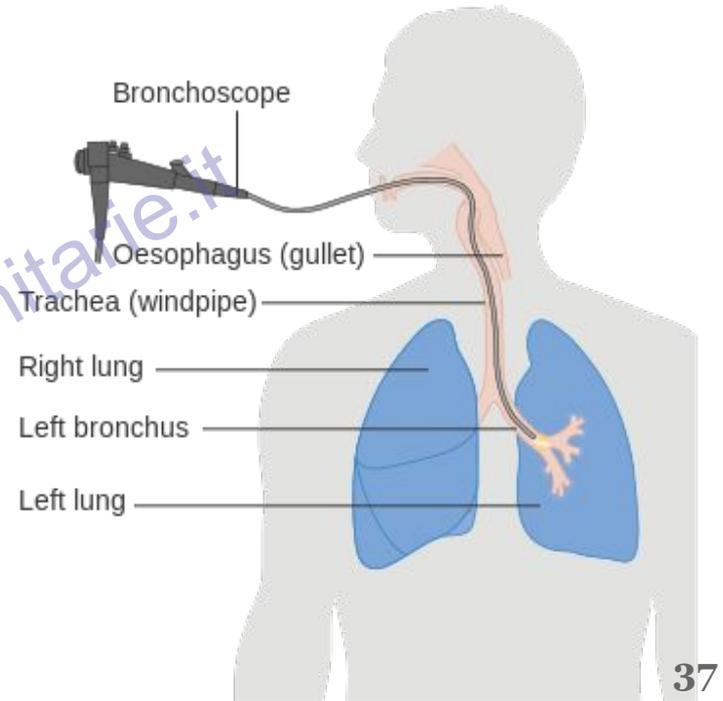
A sinistra. Lo strumento utilizzato per le biopsie: Magnum Bard. A destra Biopsia guidata da TAC all'interno di un polmone



DIAGNOSI: broncoscopia

La **broncoscopia** è un esame che ha il compito di esplorare la laringe, la trachea e i bronchi dal diametro più grosso.

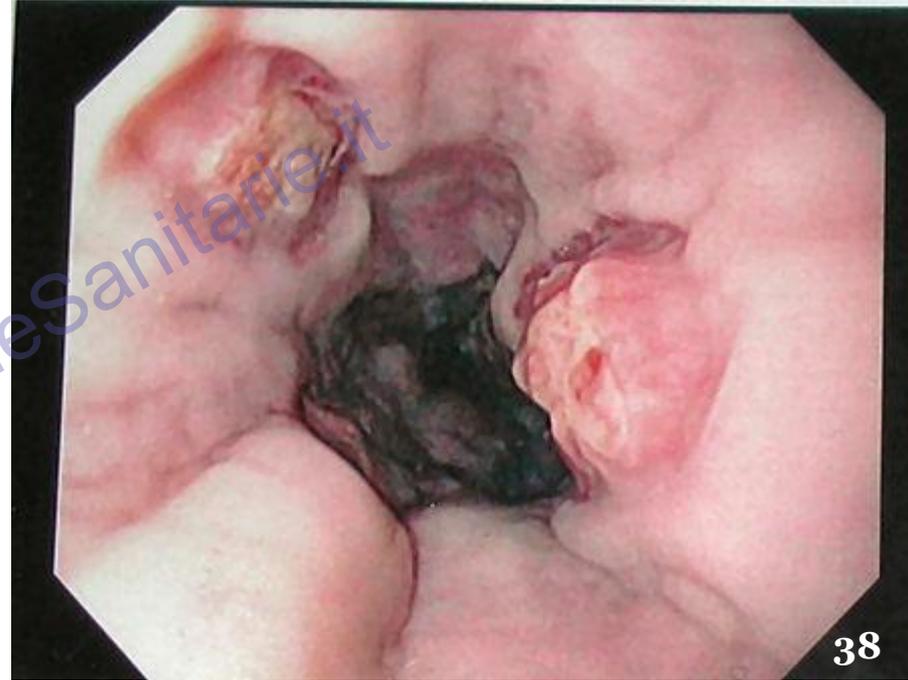
Lo strumento usato è un fibrobroncoscopio, un tubo flessibile con all'estremità una telecamera. L'esame viene utilizzato non solo per la diagnosi di cancro polmonare ma anche per evidenziare eventuali danni da infezioni o allergie.



Broncoscopia. Lo schema indica lo strumento utilizzato e la via percorsa per l'esplorazione

DIAGNOSI: gastroscopia

La **gastroscopia** è considerata un esame invasivo. Viene inserito, attraverso la bocca, un sondino dotato di telecamera per esplorare esofago, stomaco e duodeno. L'esame viene effettuato anche con scopi diversi rispetto alla diagnosi di cancro.



Gastroscopia che mostra un'ulcera eofagea

DIAGNOSI

Oltre alla broncoscopia e alla gastroscopia esistono altre tecniche che servono ad indagare il rivestimento mucoso di organi che hanno contatto con l'ambiente esterno come ad esempio la colonscopia e la laringoscopia.

Quest'ultima per esempio consente all'otorinolaringoiatra di esplorare la mucosa di naso, faringe e laringe per identificare eventuali infiammazioni o la presenza di neoplasie benigne e maligne.

La colonscopia può essere limitata agli ultimi 50 centimetri del colon e quindi include anche il retto oppure arrivare fino all'ultimo tratto dell'intestino tenue.

DIAGNOSI: ecografia

L'**ecografia** non è un esame invasivo. Infatti l'immagine accanto ne mostra l'esecuzione in un paziente in età pediatrica. Il metodo non utilizza radiazioni ma ultrasuoni e si basa sul principio della *emissione di eco* e della *trasmissione delle onde ultrasonore*.

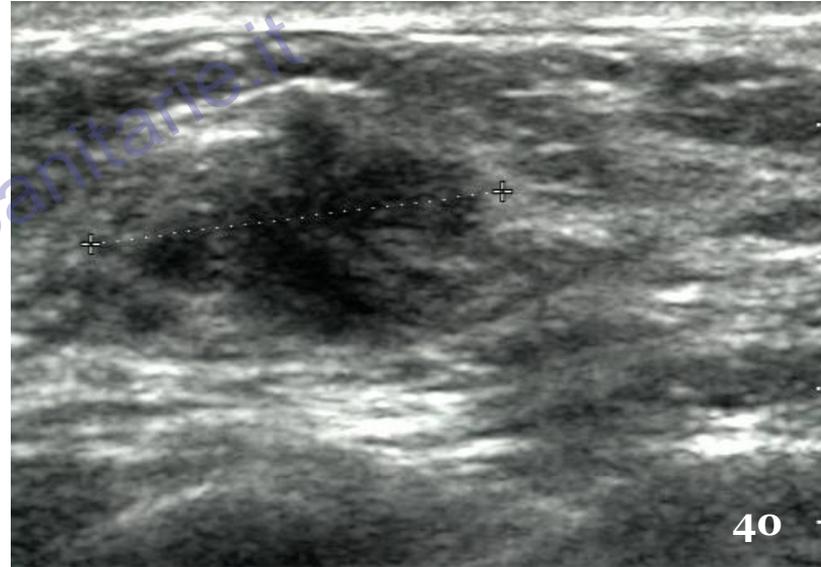


DIAGNOSI: ecografia

L'**ecografia** richiede una pratica manuale molto raffinata e soprattutto un attento spirito di osservazione e una cultura delle immagini da leggere.

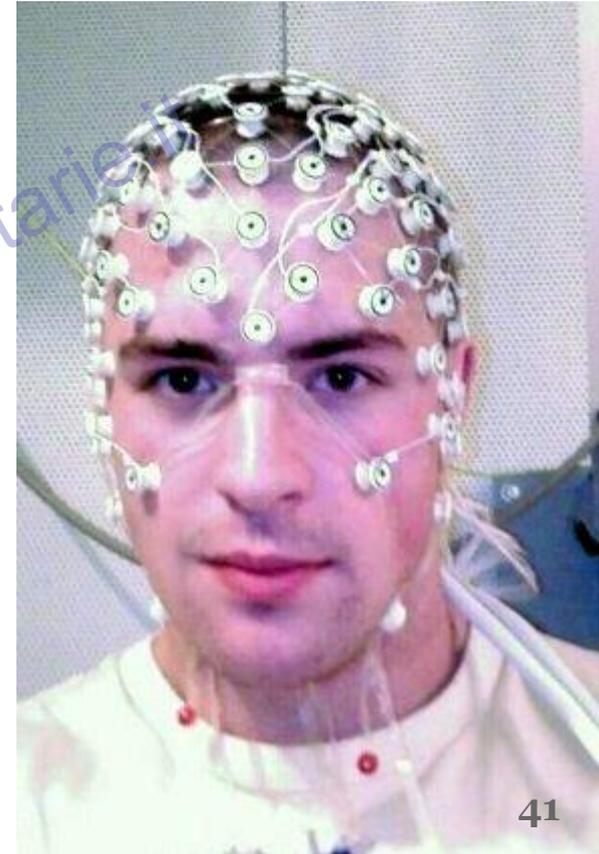
Nella diagnostica del cancro può essere considerata un metodo di base per molti organi.

Per esempio è usata nello screening della mammella.



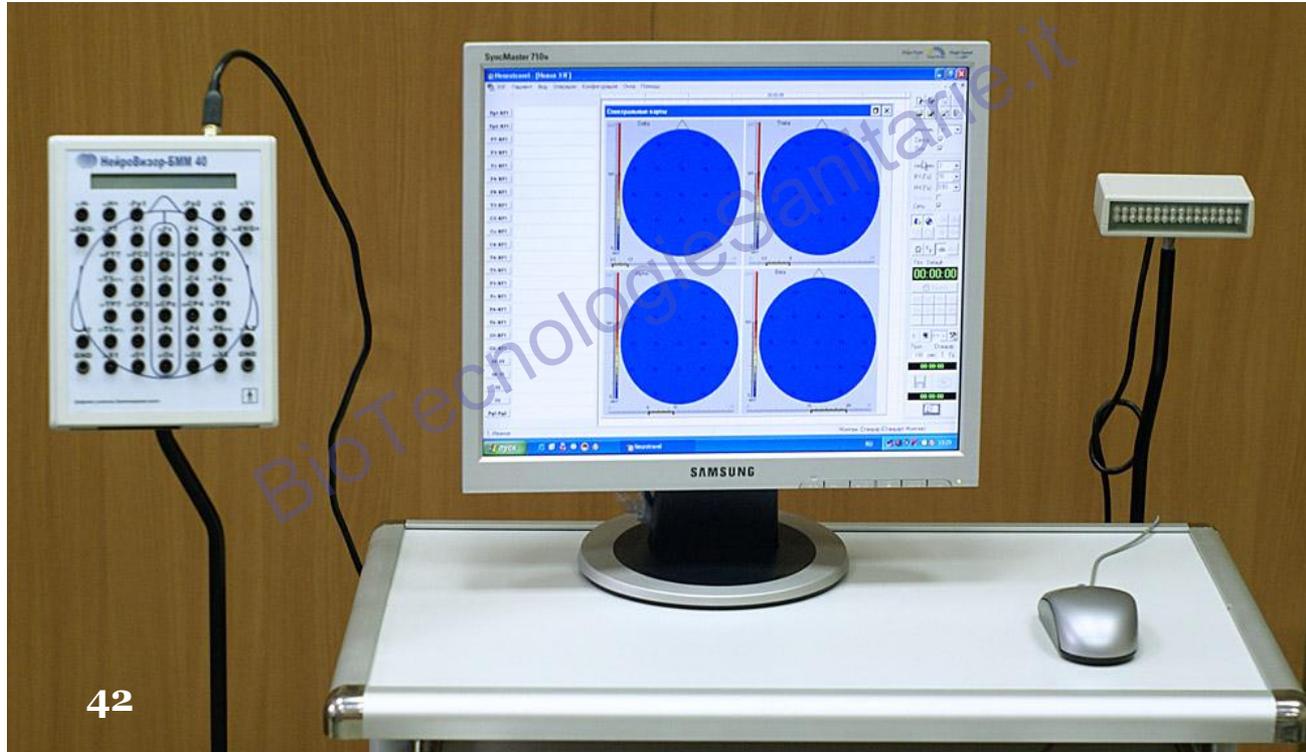
DIAGNOSI: elettroencefalogramma

L'**elettroencefalogramma** viene effettuato per lo più nei casi di epilessia ma può servire nella diagnosi di tumori cerebrali primari e secondari che in qualche caso sviluppano epilessia. La metodica consiste nell'applicare elettrodi sul cuoio capelluto e registrare l'attività elettrica del cervello.



DIAGNOSI: elettroencefalogramma

Computer per la registrazione delle onde cerebrali nell'elettroencefalogramma (EEG)



DIAGNOSI: PET

La PET (tomografia ad emissione di positroni) rientra nella medicina nucleare. Il tumore è avido di glucosio e questa caratteristica è usata per la diagnosi.

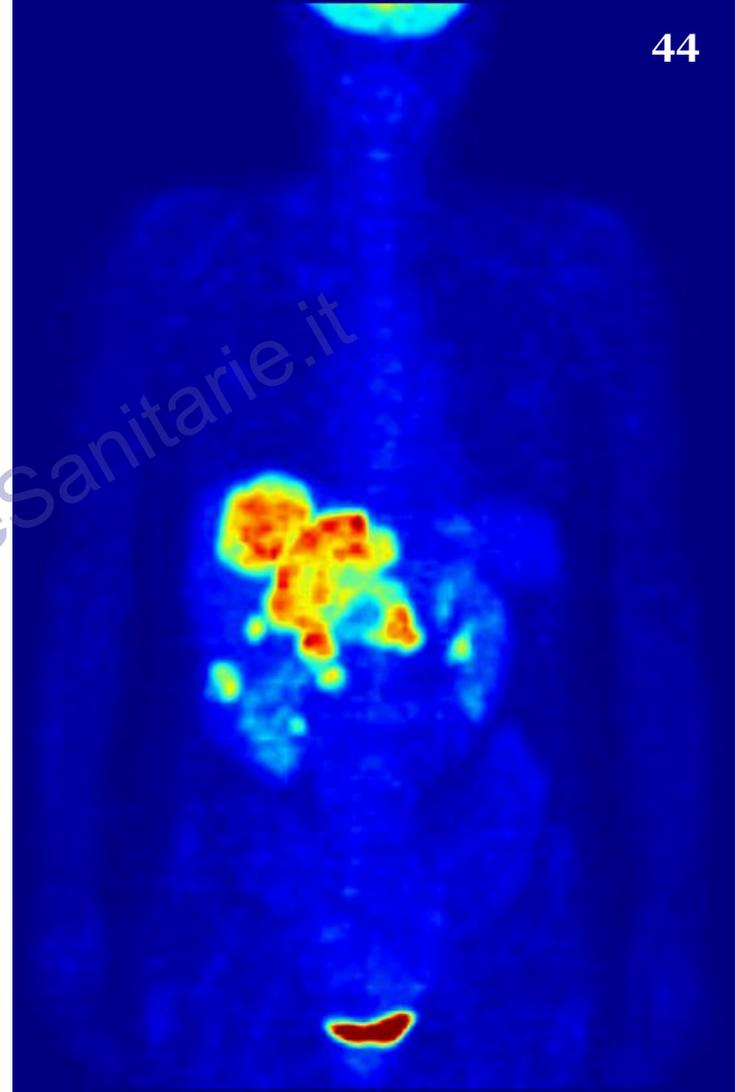
Il glucosio (o la metionina o la dopamina) viene marcato radioattivamente e il tomografo PET ne rileva la distribuzione.



DIAGNOSI: PET

PET (tomografia ad emissione di positroni)

La PET aiuta molto nella diagnosi del cancro, nel verificare la presenza di eventuali metastasi e soprattutto per valutare l'efficacia del trattamento in corso (accumuli di glucosio non più rilevabili per esempio).



DIAGNOSI: radiografia

Radiografia

L'esame radiologico basato sui raggi X permette di evidenziare formazioni neoplastiche a livello di molti organi, dalla mammella al polmone.

La risposta non viene più data tramite lastra ma con immagine digitale su CD o DVD.

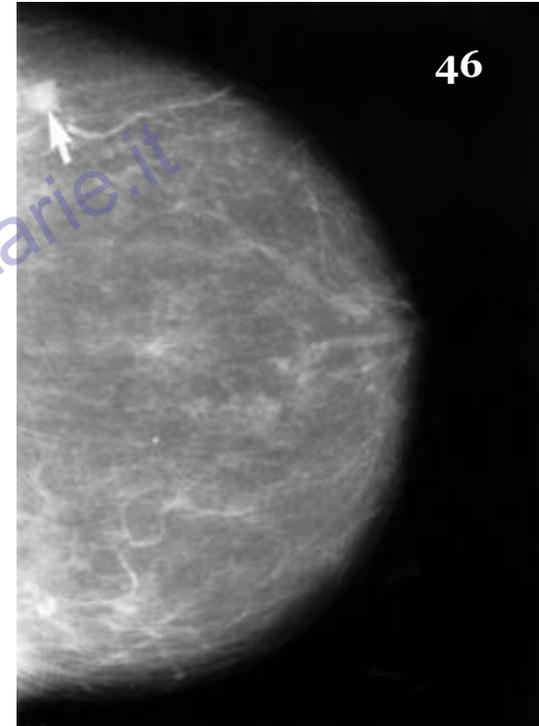


Mammografia

DIAGNOSI: radiografia

Radiografia

La mammografia è oggi ad esempio un esame di routine quando si avverte alla palpazione un nodulo ma è anche il mezzo con cui si esegue lo screening per la prevenzione del cancro al seno. Viene effettuata ponendo ogni mammella tra due lastre in posizioni diverse.



Esito della mammografia con evidenziazione di un nodulo

DIAGNOSI: risonanza magnetica

Risonanza magnetica

La tecnica diagnostica non usa nessun tipo di radiazioni ma onde radio e campi magnetici. In questo modo si ottengono immagini nitide dell'interno del corpo umano che comprendono scheletro, articolazioni e organi interni con le loro eventuali patologie.



Apparecchiatura medica per la risonanza magnetica

DIAGNOSI: risonanza magnetica

Risonanza magnetica

La tecnica, utilizzata per molte diverse patologie, è utile in campo oncologico per la diagnosi, l'accertamento della stadiazione e la verifica dell'efficacia della terapia.

Il paziente deve solo sdraiarsi sul lettino e aspettare di passare sotto al macchinario.



Esempio di angiografia ottenuta con la risonanza magnetica

DIAGNOSI: scintigrafia

Scintigrafia

Al paziente, anche in età pediatrica, viene inoculato grazie ad iniezione in vena un radiofarmaco, cioè una sostanza marcata con isotopi radioattivi. La tecnica in campo oncologico è usata per determinare metastasi ossee.

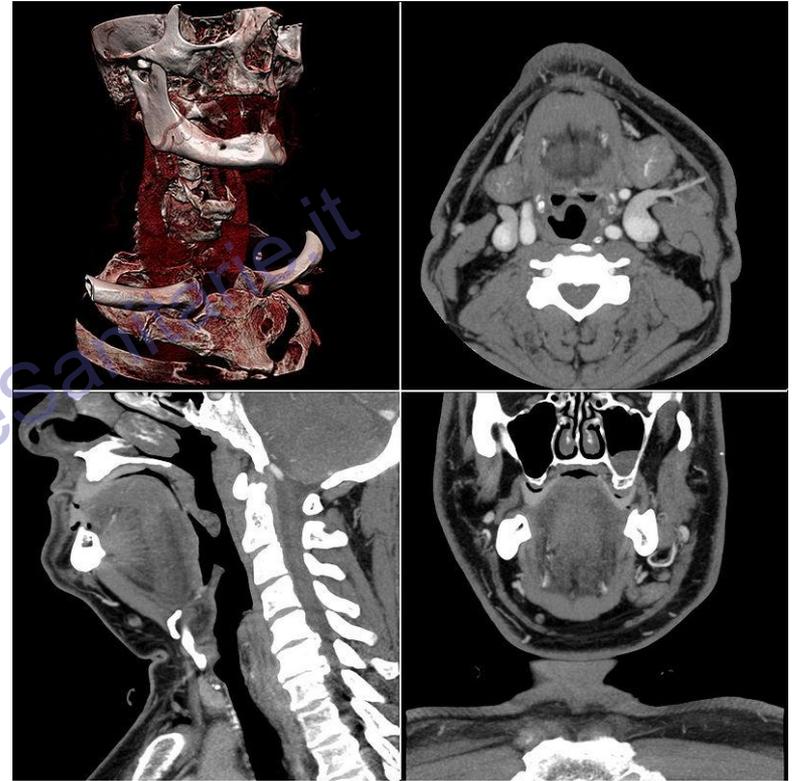


Acquisizione dell'immagine attraverso gamma camera

DIAGNOSI: TC

Tomografia computerizzata

La tecnica diagnostica ci fornisce immagini tridimensionali dell'interno del corpo umano. L'esame radiologico deriva dal passaggio di fasci di raggi X con una tecnica a spirale, fasci che sono poi rielaborati al computer.

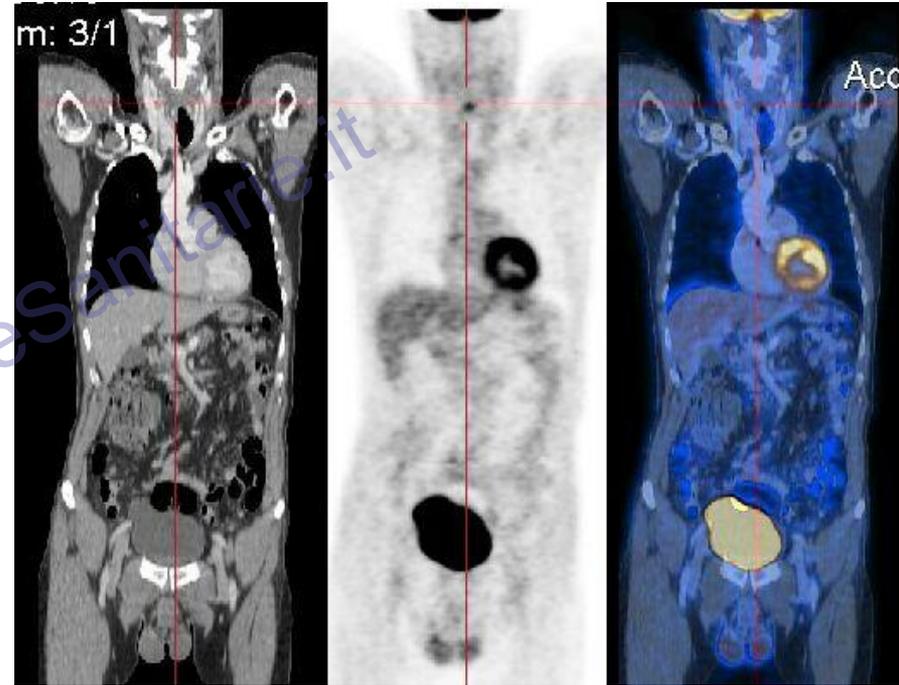


In alto a sinistra ricostruzione volumetrica
In alto a destra il piano assiale
In basso il piano sagittale e frontale

DIAGNOSI: TC

Tomografia computerizzata

Una volta si parlava di TAC (tomografia assiale computerizzata) ma oggi il termine, ancora in uso, è improprio ed è meglio usare l'acronimo TC perché in effetti le immagini sono tridimensionali



Immagini TC e PET sovrapposte

DIAGNOSI: marker tumorali

Marker tumorali

Si tratta di molecole, per lo più proteine, che sono prodotte anche da cellule normali ma la cui concentrazione nel sangue può aumentare per la presenza di cellule tumorali visto che anch'esse ne producono in grande quantità. Non è però detto che il loro aumento sia sempre e solo associato al cancro. Così come in presenza di cancro non è detto che il loro valore aumenti. Quindi la loro positività non ha valore diagnostico.

DIAGNOSI: marker tumorali

Marker tumorali

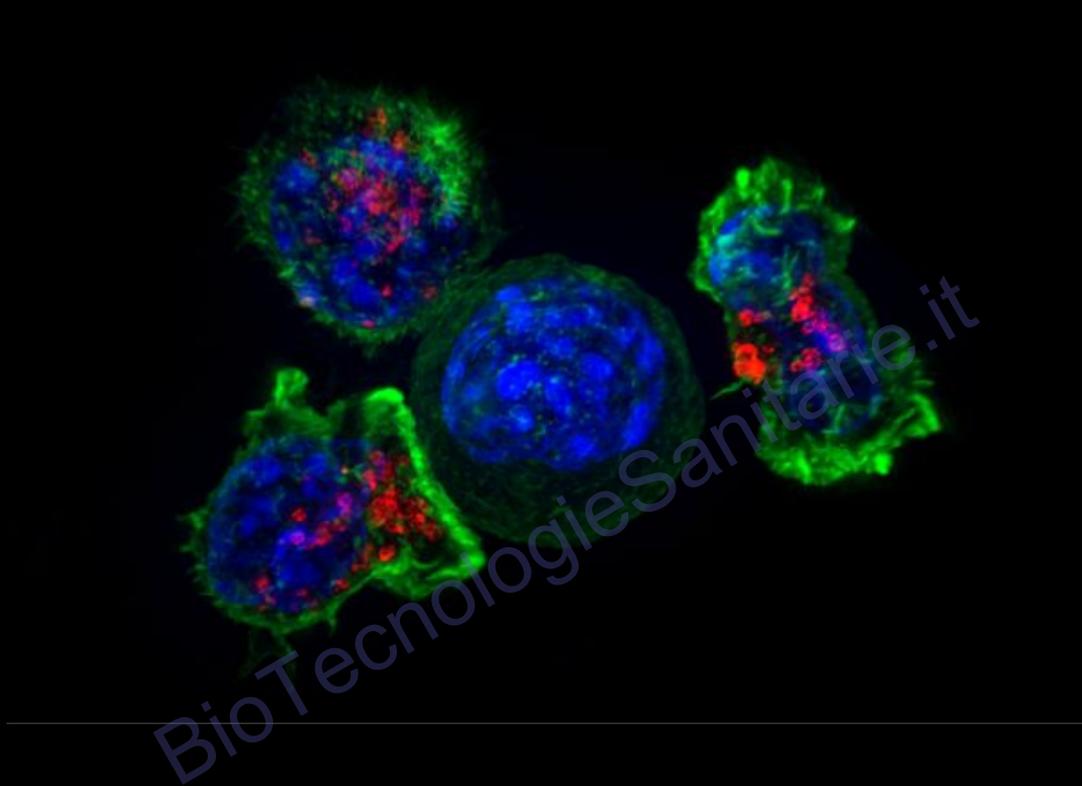
In genere il medico curante o lo specialista ne prescrive la ricerca per confermare una diagnosi o valutare l'andamento della terapia.

Tra i più noti ci sono:

PSA - utilizzato per lo screening della prostata con valori nella normalità fino a 4ng/mL

CA-125 - per l'ovaio

CEA - antigene carcinoembrionale o alfa-fetoproteina che si altera in presenza di cancro al colon, fegato, mammella ...



La stadiazione

STADIAZIONE T.N.M.

Ogni tumore può essere classificato in base al tessuto interessato o al fatto di essere benigno o maligno.

Poi c'è la possibilità di attribuire un punteggio da 0 (assenza) a 4 (valore massimo) per ognuno dei seguenti parametri

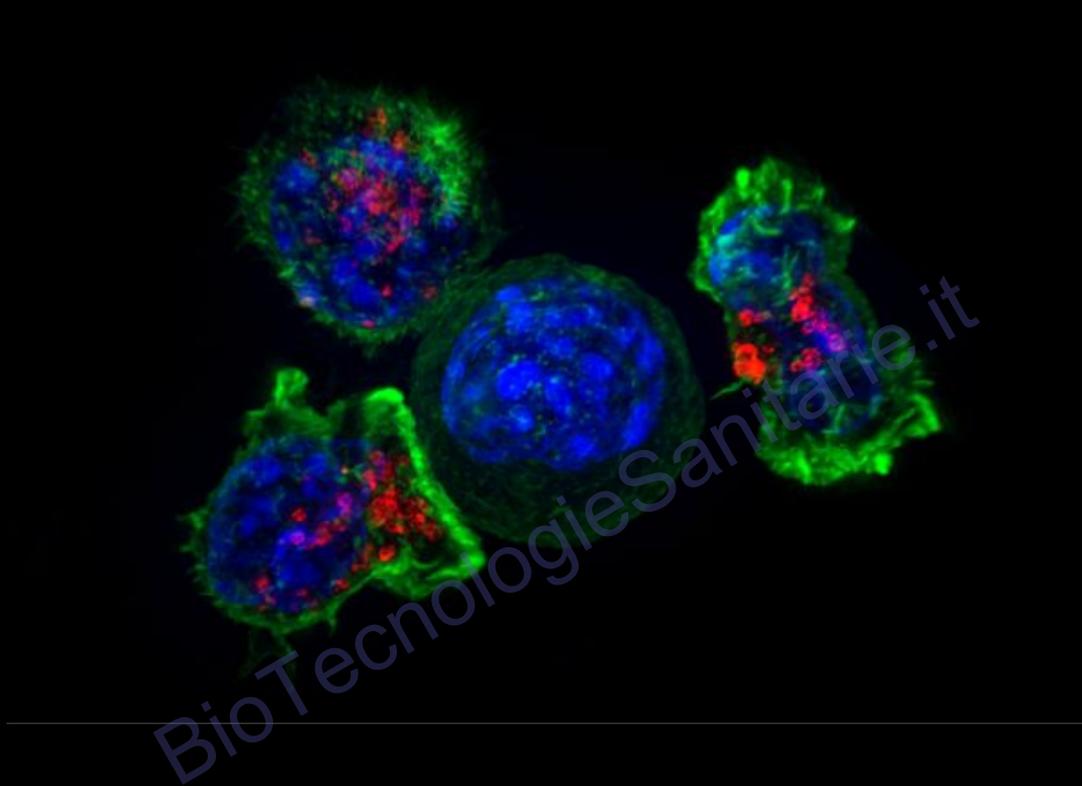
- ❖ **T** estensione (volume dei tumori)
- ❖ **N** grado di interessamento dei noduli linfatici
- ❖ **M** eventuale presenza di metastasi

STADIAZIONE T.N.M.

La rilevazione di queste tre caratteristiche mette in evidenza il grado di stadiazione (staging) e instrada sulla possibile terapia.

STADI DEL CANCRO	
STADIO 0	Stadio molto precoce; il cancro non è diffuso (in situ); per esempio Carcinoma Duttale in Situ (DCIS)
STADIO 1	Stadio precoce; il tumore è più piccolo di 2 cm e non è diffuso al di fuori del seno
STADIO 2	Il tumore è piccolo (2-5 cm) o si è diffuso nei linfonodi ascellari, o entrambe le cose
STADIO 3	Il tumore è più grande di 5 cm e solitamente si è diffuso ai linfonodi ascellari; può essersi diffuso alla parete toracica o alla cute sovrastante
STADIO 4	Il tumore è di qualsiasi misura, solitamente ha intaccato i linfonodi; si è diffuso in altre parti del corpo come le ossa, i polmoni o il fegato (tumori secondari)

Stadi successivi di tumore al seno



La terapia

TERAPIA

Sono molto diversificate le terapie contro il cancro e ultimamente sono per lo più decise da equipe di specialisti.

Tra le più frequenti ricordiamo:

- ❖ la chemioterapia
- ❖ la rimozione chirurgica
- ❖ la radioterapia
- ❖ la terapia ormonale
- ❖ la vaccinoterapia
- ❖ le terapie mirate

TERAPIA: chemioterapia

La **chemioterapia** consiste nella somministrazione di molecole chimiche ad azione citotossica. Sempre che il termine sia utilizzato per l'azione antineoplastica. Perché esiste anche una chemioterapia antimicrobica il cui target sono principalmente i batteri. Ricordo però che anche in campo oncologico possono essere usati determinati antibatterici che agiscono selettivamente su alcune vie metaboliche cellulari presenti sia nei procarioti che negli eucarioti e quindi possono essere utili anche in questo campo. Un esempio è la bleomicina.

TERAPIA: chemioterapia

Purtroppo le sostanze usate in **chemioterapia** oltre ad avere effetto sulle cellule maligne coinvolgono anche quelle sane che normalmente si replicano rapidamente (follicoli piliferi, unghie, cellule del sangue ...). Ecco perché la paziente della foto ha le unghie di mani e piedi sotto trattamento.



TERAPIA: chemioterapia

Gli effetti collaterali della **chemioterapia** sono quindi pesanti. I pazienti spesso vomitano perché un'altra sede di attacco sono le cellule della mucosa gastrica. A questo si aggiunge la perdita dei capelli e quindi problemi estetici. Estrema spossatezza in qualche altro caso.

Questa terapia però risulta ancora vincente in molte forme di cancro (linfoma di Hodgkin, cancro del testicolo, leucemie infantili).

La percentuale di guarigione è a tutt'oggi alta.

TERAPIA: chirurgia

Non sempre è possibile l'**asportazione del tumore**.

Dipende da diversi fattori. Prima di tutto le dimensioni che sono legate a loro volta alla precocità o meno della diagnosi. Se il cancro è piccolo la chirurgia ha maggiori possibilità di successo. Quando l'operazione chirurgica è in corso è bene, se possibile, analizzare anche i linfonodi vicini e decidere così come indirizzare meglio l'asportazione.

Anche la sede ha la sua importanza. A livello cerebrale non sempre si può intervenire.

E infine il tipo. Linfomi e leucemie sono inoperabili.

TERAPIA: chirurgia

Spesso l'**asportazione del tumore** non è l'unica terapia. Viene affiancata da radioterapia e chemioterapia. L'esempio del cancro alla mammella è il più comune.



TERAPIA: radioterapia

La **radioterapia** utilizza i raggi X. I raggi X che sono radiazioni ionizzanti possono essere utilizzati per radiografie a scopo diagnostico oppure a scopo terapeutico come in questo caso. Ovviamente le dosi devono essere diverse.



Paziente sottoposta a seduta di radioterapia alla pelvi

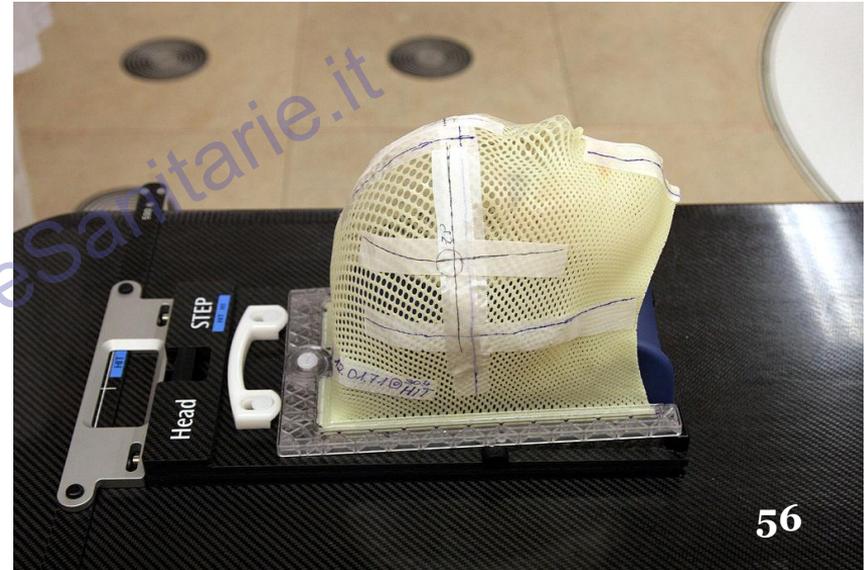
TERAPIA: radioterapia

La **radioterapia** viene utilizzata soprattutto in campo oncologico. Il suo scopo è quello di danneggiare il patrimonio genetico delle cellule maligne.

Le cellule tumorali non hanno la stessa capacità di riparare i danni del DNA che sono invece presenti nelle cellule normali. Per cui si innescano le vie metaboliche della morte cellulare.

TERAPIA: radioterapia

Radioterapia Per tentare di non creare danni alle cellule sane i fasci di radiazioni vengono sagomati e orientati da diverse angolazioni. Così si concentrano i raggi sulla zona da colpire mentre i danni nei tessuti circostanti sono più limitati.



Sistema di contenimento personalizzato per mantenere nella stessa posizione il capo del paziente per ogni seduta radioterapica

TERAPIA: immunoterapia

L'**immunoterapia** è una delle frontiere su cui puntano moltissimi studi in tutto il mondo. Alcuni risultati della ricerca sono già operativi. Basti pensare al vaccino anti HPV, contro il papillomavirus già trattato in virus e neoplasie. Questo tipo di vaccino ha lo stesso obiettivo degli altri vaccini antivirali o antibatterici: evitare di incorrere nell'infezione.

TERAPIA: immunoterapia

Immunoterapia Esistono però altri tipi di vaccini che sono vere e proprie terapie immunologiche contro il cancro e non sono specifiche. Queste terapie partono da una constatazione. Ogni giorno il nostro sistema immunitario riconosce cellule del nostro organismo alterate da mutazione, le combatte e in genere vince la battaglia.

TERAPIA: immunoterapia

Immunoterapia Se la battaglia è persa è più difficile che le altre linee di difesa in nostro possesso possano avere successo.

Allora, nello stesso modo in cui si introducono vaccini con virus o batteri attenuati perché il nostro organismo li riconosca come agenti estranei e possa produrre anticorpi efficaci e specifici, si iniettano vaccini in grado di risvegliare le difese immunitarie contro la malattia che ci ha attaccato. Vediamo quali sono. Ce ne sono 3 tipi.

TERAPIA: immunoterapia

Immunoterapia

Vaccini a cellule intere

Si prelevano cellule autologhe (durante l'asportazione chirurgica del tumore) o allogene (da un altro individuo). In laboratorio vengono uccise e modificate e poi reintrodotti nel paziente.

Vaccini ad antigeni

Sono preparati per una tipologia di tumore con le proteine tipiche di quella forma (antigeni). Quindi non sono individuali.

TERAPIA: immunoterapia

Immunoterapia

Vaccini a cellule dendritiche

Un esempio è il sipuleucel-T (Provenge) che è stato ritirato dal commercio per i suoi costi di produzione nonché per la procedura complessa di preparazione e i cui risultati non sono stati del tutto soddisfacenti. Si usava per gli stadi avanzati di cancro alla prostata già ampiamente metastatizzati. Si tratta di un vaccino a cellule intere ottenuto da cellule del sangue del paziente.

TERAPIA: immunoterapia

Immunoterapia

Altra categoria interessante di molecole sono gli inibitori dei checkpoint immunologici.

Esistono delle molecole di membrana tra le cellule del sistema immunitario che dialogano tra di loro. Per esempio inviano segnali quando la lotta contro un antigene si può definire conclusa e quindi non è necessario attivare altri meccanismi di distruzione. Sono segnali di inibizione. Gli ultimi farmaci agiscono sfruttando questa via metabolica ma per togliere il freno.

TERAPIA: immunoterapia

Immunoterapia

L'ultimo argomento riguarda una categoria di cellule su cui convergono le speranze di molti ricercatori visti i risultati ottenuti con i bambini affetti da leucemie linfoblastiche acute particolarmente resistenti alle terapie tradizionali ed innovative. Si tratta dei linfociti T chimerici (CAR-T cells).

Tutto parte dai linfociti del paziente che vengono estratti dal sangue e coltivati in laboratorio.

Si passa poi ad una fase di ingegnerizzazione.

TERAPIA: immunoterapia

Immunoterapia Linfociti T chimerici (CAR-T cells)

Viene utilizzato un virus reso innocuo, quindi non più patogeno, che funziona da vettore. Il suo incarico è quello di trasportare un gene all'interno delle cellule che codifichi per un particolare recettore: il CAR (Chimeric Antigen Receptor).

Questo recettore è piuttosto complesso. Attraversa tutta la membrana cellulare.

La sua parte esterna è un anticorpo che ricerca gli antigeni tipici della cellula tumorale.

TERAPIA: immunoterapia

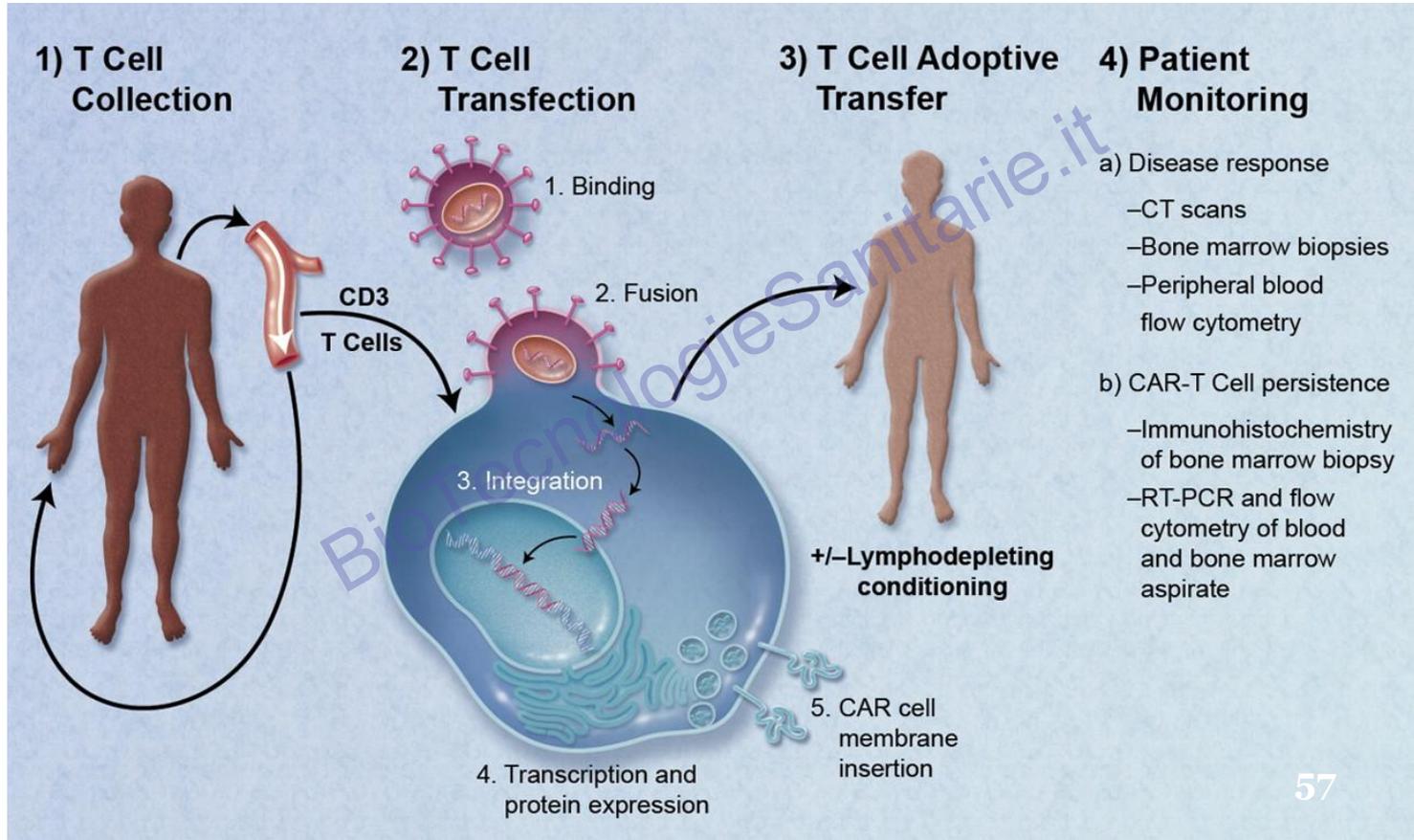
Immunoterapia *Linfociti T chimerici (CAR-T cells)*

L'estremità che pesca all'interno invece svolge un altro ruolo. Fa diventare più aggressivi i linfociti che portano questi particolari recettori.

A questo punto le cellule vengono rinfuse nel paziente che viene costantemente monitorato per verificare l'azione terapeutica.

La slide successiva presenta uno schema riepilogativo sulle operazioni appena descritte.

TERAPIA: immunoterapia



TERAPIA: ormonoterapia

Ormonoterapia

Gli ormoni sono prodotti del sistema endocrino. In pratica sono la risposta ad un sistema di controllo e vengono poi immessi in circolo.

Le ghiandole che producono gli ormoni possono anche essere molto lontane dall'organo su cui agiscono le sostanze stesse.

Il cancro al seno e alla prostata può essere particolarmente influenzato rispettivamente da estrogeni e androgeni.

TERAPIA: ormonoterapia

Ormonoterapia

In altre parole la proliferazione cellulare può dipendere anche dagli ormoni.

Perché si verifichi ciò, per esempio nel cancro al seno, è necessario che sulla superficie delle cellule maligne siano presenti i recettori per gli ormoni specifici, gli estrogeni.

Non è detto che questo avvenga sempre.

La biopsia può rilevarne la presenza e indirizzare il trattamento terapeutico che deve tenere conto anche dell'età della paziente.

TERAPIA: ormonoterapia

Ormonoterapia

Infatti nelle donne prima della menopausa la maggior parte degli estrogeni viene immessa nel sangue dalle ovaie. Mentre dopo la menopausa gli estrogeni in circolazione derivano dal tessuto adiposo, dai muscoli e dalla pelle. L'obiettivo è quello di contrastare l'azione degli ormoni o di impedirne la produzione.

Ecco perché nella donna in età fertile, se non c'è desiderio di maternità, si può indurre la menopausa precoce.

TERAPIA: terapie mirate

Terapie mirate

Alla base delle terapie mirate ci sono le maggiori conoscenze di biologia molecolare che tanto hanno spiegato su cancerogenesi, crescita e diffusione del cancro. L'aspetto più importante è aver capito che ogni cancro è diverso dagli altri non solo per tipologia ma anche da individuo ad individuo.

I farmaci intelligenti o terapie a bersaglio molecolare hanno un target più definito al giorno d'oggi: solo cellule malate.

TERAPIA: terapie mirate

Terapie mirate

Sono la nuova frontiera della medicina personalizzata.

Ci sono ovviamente anche gli aspetti negativi di cui tenere conto tra cui i costi elevati in relazione agli eventuali effettivi benefici.

Alcuni esempi sono le leucine e l'interferone, sostanze naturali che partecipano all'infiammazione ma che riescono a contrastare il cancro.

Poi ricordiamo gli anticorpi monoclonali che riconoscono un bersaglio sulle cellule maligne ma non su quelle sane.

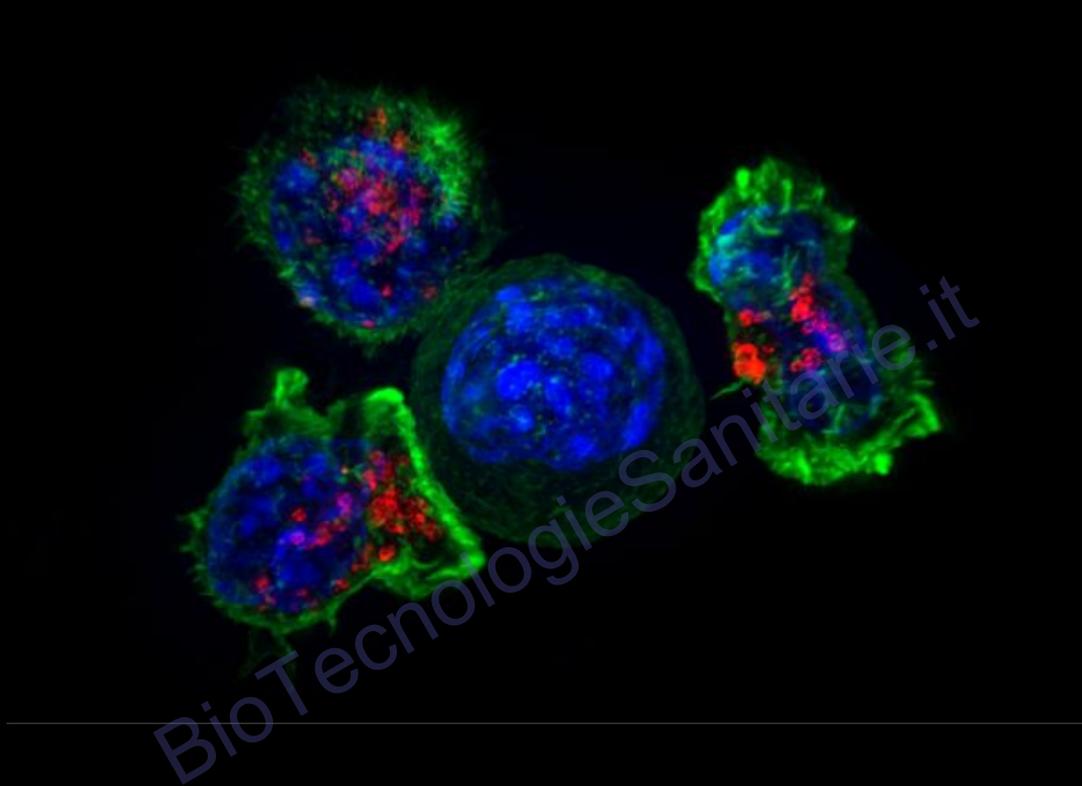
TERAPIA: terapie mirate

Terapie mirate

Un altro esempio di farmaco intelligente riguarda i fattori di crescita (colony stimulating factor - CSF).

Sono sempre più utilizzati dopo la chemioterapia per ristabilire il numero adeguato di cellule nel sangue diminuite drasticamente per gli effetti collaterali.

Sono diverse le forme di cancro su cui si stanno sperimentando i farmaci intelligenti. La ricerca non si ferma. Mai.



Epidemiologia

EPIDEMIOLOGIA

Ogni giorno in Italia si effettuano 1000 diagnosi di cancro.

Eppure i dati che si evincono da “[I numeri del cancro in Italia - 2016](#)” sono abbastanza promettenti in quanto a curabilità. Infatti la mortalità continua a diminuire in modo significativo.

Altri dati importanti: diminuiscono i nuovi casi tra gli uomini e aumentano tra le donne grazie anche al fatto che sono in aumento le donne fumatrici e quindi il numero di casi di cancro al polmone tra di loro.

EPIDEMIOLOGIA

Il cancro alla prostata e al seno sono al primo posto rispettivamente nel sesso maschile e in quello femminile. Negli uomini si evidenzia una tendenza alla diminuzione per il colon-retto ed altre forme all'apparato digerente. Mentre nelle donne si registra una diminuzione di casi allo stomaco, alle vie biliari, all'ovaio e alla cervice uterina.

Probabilmente la positività di alcuni dati è legata agli screening che coinvolgono sempre più persone.

EPIDEMIOLOGIA

I dati appena citati vengono raccolti annualmente dall'attività che vede la sinergia tra l'associazione dei registri dei tumori italiani (Airtum) che copre il 60% del territorio italiano e l'associazione italiana di oncologia medica (Aiom).

Già da diverso tempo vengono pubblicati i dati raccolti annualmente. E questo consente agli operatori sanitari di tenere sotto controllo la situazione.

EPIDEMIOLOGIA

I dati epidemiologici del cancro più significativi sono:

- l'incidenza
- la mortalità
- la sopravvivenza
- la prevalenza
- il rischio

Vediamoli nelle prossime slide uno ad uno

EPIDEMIOLOGIA: incidenza

L'**incidenza** indica quanti nuovi casi di cancro si registrano ogni anno in riferimento alla popolazione di 100.000 unità.

Nel 2015, riportando i dati in percentuale, tra i nuovi casi il 54% ha interessato il sesso maschile e il 46% il sesso femminile. In valore assoluto sono stati 363.300

Nelle slide successive sono riportati alcuni grafici elaborati da AIRTUM (Associazione Italiana Registro Tumori)

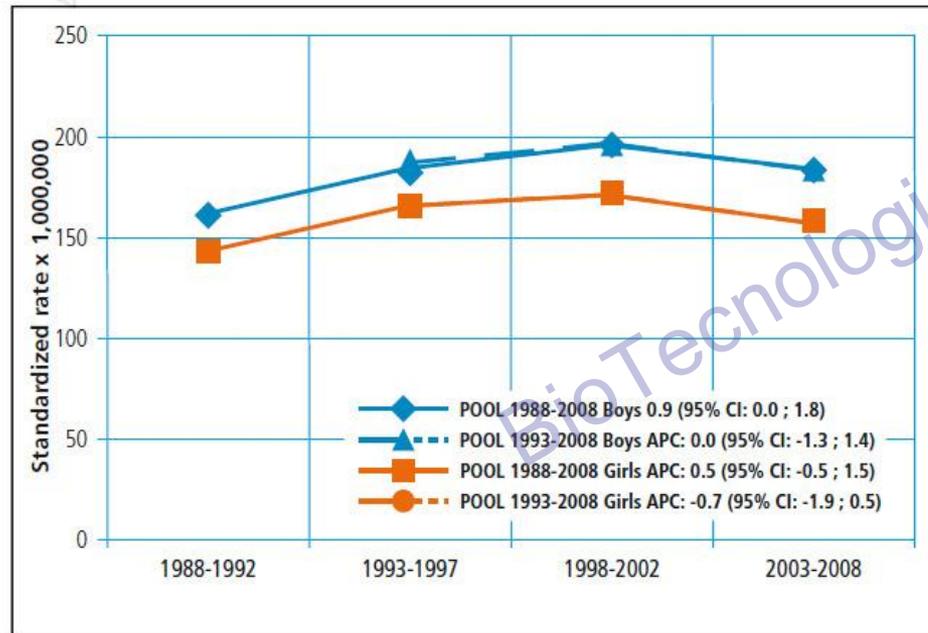
EPIDEMIOLOGIA: incidenza

ALL MALIGNANT TUMOURS



INCIDENCE TREND BY GENDER

0-14
YEARS

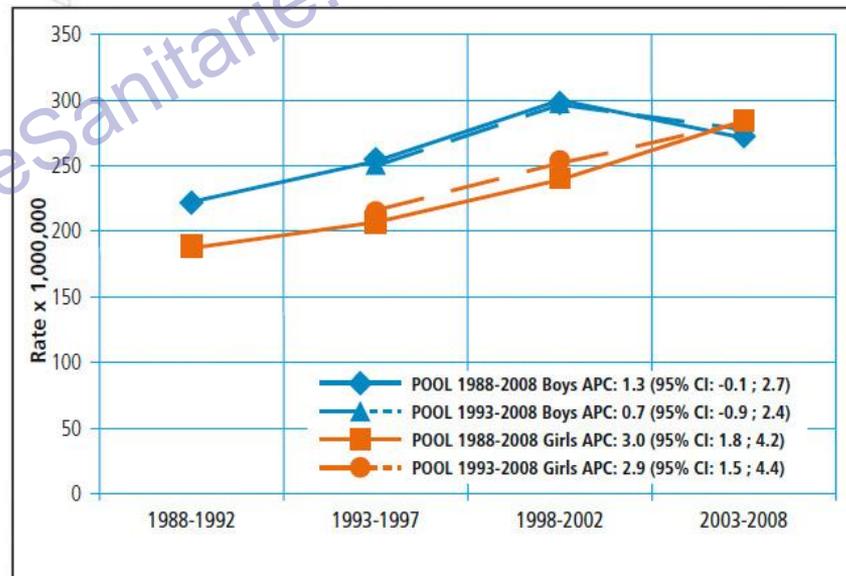


ALL MALIGNANT TUMOURS



INCIDENCE TREND BY GENDER

15-19
YEARS



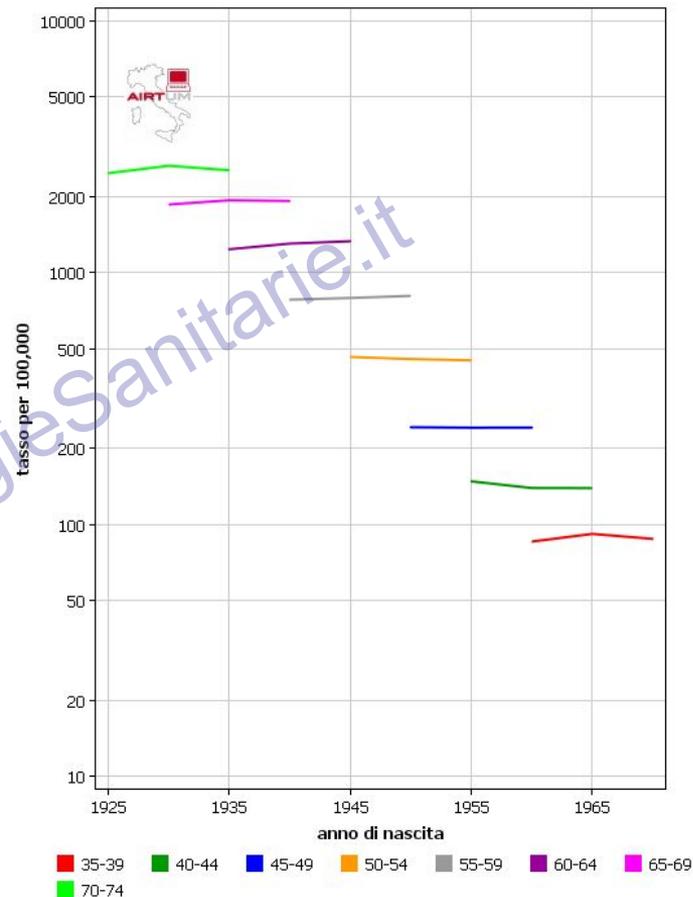
59

Fonte: AIRTUM 2012 • Epidemiol Prev 2013; 37(1) Suppl 1

EPIDEMIOLOGIA: incidenza

Il grafico accanto indica il trend di incidenza per tutte le forme di tumore per il *sesso maschile* - esclusi i melanomi - suddivisi per coorte di nascita ovvero i vari quinquenni oggetto di osservazione

AIRTUM (Pool 9 Registri)-Incidenza
Tutte le sedi escl. cute non melanomi, Maschi

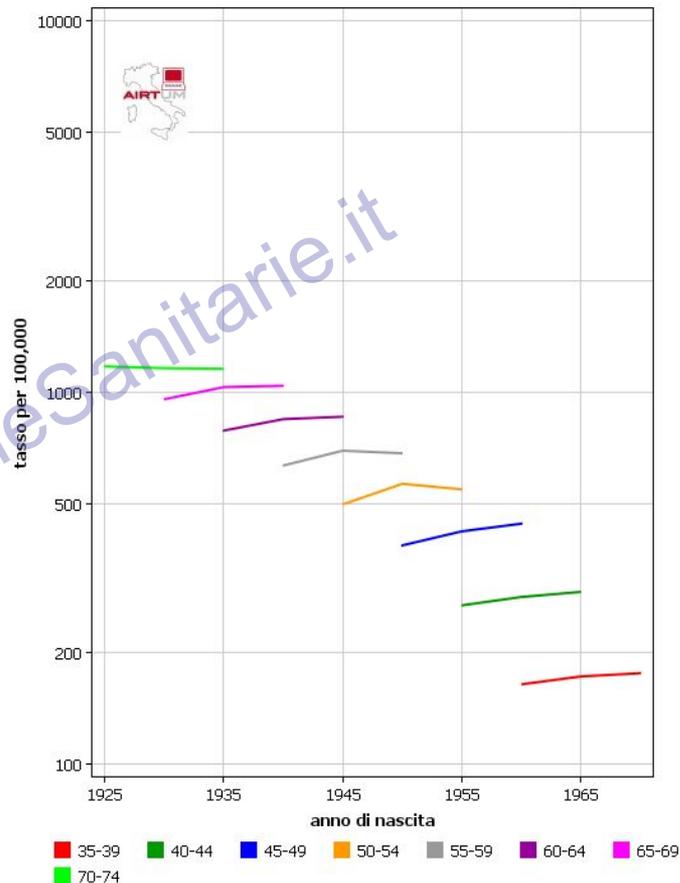


60

EPIDEMIOLOGIA: incidenza

Il grafico accanto indica il trend di incidenza per tutte le forme di tumore per il sesso *femminile* - esclusi i melanomi - suddivisi per coorte di nascita ovvero i vari quinquenni oggetto di osservazione.

AIRTUM (Pool 9 Registri)-Incidenza
Tutte le sedi escl. cute non melanomi, Femmine



EPIDEMIOLOGIA: mortalità

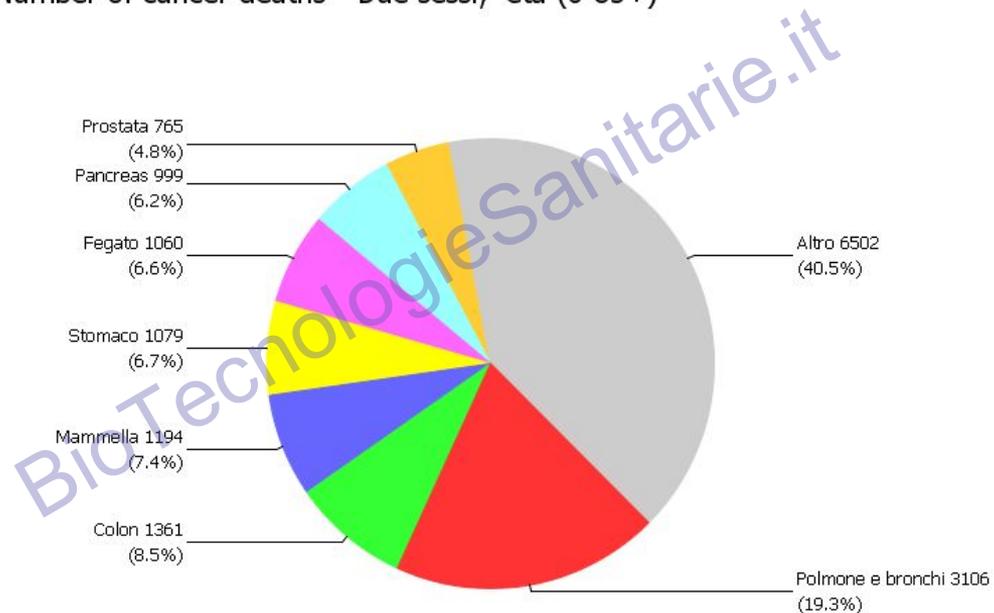
La **mortalità** indica il numero di decessi verificatisi a causa del cancro in una popolazione di riferimento pari a 100.000 unità.

La mortalità è in riduzione per entrambi i sessi ma l'invecchiamento della popolazione che provoca un numero maggiore di diagnosi tende a far sottovalutare e a nascondere questo dato.

Nella slide successiva è riportato un grafico a torta che evidenzia la mortalità nei due sessi per le varie tipologie di cancro relativa al 2009 (dati ARTIUM)

EPIDEMIOLOGIA: mortalità

AIRTUM (Pool 9 Registri) (2009)
 Number of cancer deaths - Due sessi, età (0-85+)



EPIDEMIOLOGIA: sopravvivenza

La **sopravvivenza** è un indicatore. Ci dice quanto sopravvivono in media le persone a cui è stata fatta una diagnosi di cancro specifico. Come tale misura l'efficacia del sistema sanitario.

Dipende dalla *prevenzione secondaria* e dalla *terapia*. Ecco perché è una misura di efficienza del sistema sanitario.

Ormai la sopravvivenza a 5 anni viene comunemente usata ed è entrata nel linguaggio comune.

EPIDEMIOLOGIA: sopravvivenza

La **sopravvivenza** è migliorata da quando sono attivi i programmi di screening per i tumori alla prostata, alla mammella e al colon-retto. Segno evidente che quanto più è precoce la diagnosi tanto maggiore è la probabilità di essere curati in modo efficace anche perché si limita moltissimo la possibilità delle forme invasive che sono quelle più problematiche da affrontare.

EPIDEMIOLOGIA: sopravvivenza

Sopravvivenza

I numeri, più che le parole, ci raccontano meglio la situazione.

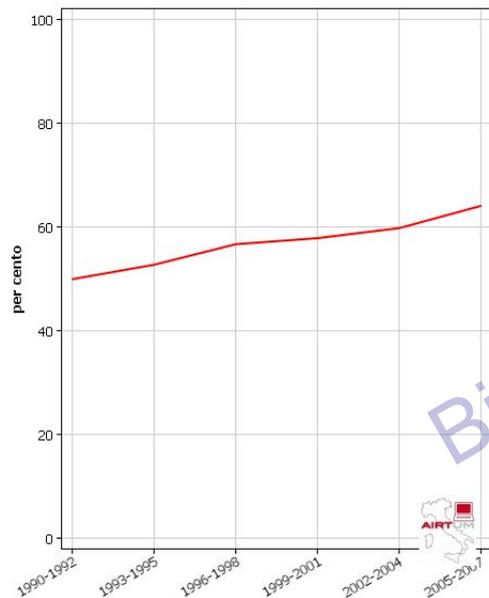
Gli ultimi dati per esempio parlano di un miglioramento della sopravvivenza a 5 anni del 91% per il cancro alla prostata, dell'87% per la mammella, del 64 % per le forme del colon-retto tra gli uomini e del 63% dello stesso tumore per le donne.

EPIDEMIOLOGIA: sopravvivenza

AIRTUM

Colon, retto e ano

Sopravvivenza relativa a 5-anni standardizzata per età sopravvivenza (tu
Approccio ibrido, metodo di Ederer II.



63

AIRTUM, Associazione Italiana dei Registri Tumori (4.3.2017)

AIRTUM

Colon, retto e ano

sopravvivenza relativa a 5-anni standardizzata per età (tutte le età), F
Approccio ibrido, metodo Ederer II.



64

AIRTUM, Associazione Italiana dei Registri Tumori (4.3.2017)

I due grafici riportano i trend temporali di sopravvivenza per il cancro colon retto. A sinistra maschi e a destra femmine.

EPIDEMIOLOGIA: sopravvivenza

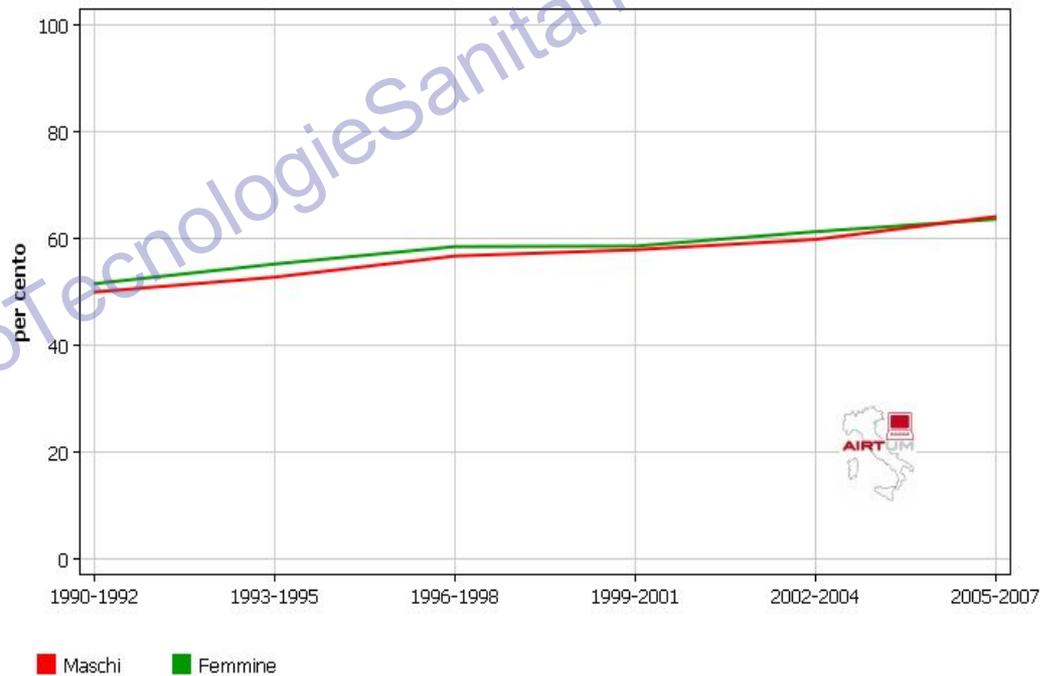
In questo grafico sono stati uniti i dati relativi alla popolazione maschile e femminile nel periodo di osservazione che va dal 1990 al 2007.

AIRTUM

Colon, retto e ano

sopravvivenza relativa a 5-anni standardizzata per età (tutte le età)

Approccio ibrido, metodo Ederer II.



EPIDEMIOLOGIA: sopravvivenza

Sopravvivenza

I dati della sopravvivenza non sono altrettanto confortanti per altre forme neoplastiche maligne come quelle cerebrali. La prognosi è spesso infausta e l'indice di sopravvivenza è del 21 e 28 % rispettivamente per il sesso maschile e femminile. Ancora peggiori i numeri per il carcinoma polmonare: 14 e 18 %.

In fondo alla classifica il cancro del pancreas (7 e 9 %).

EPIDEMIOLOGIA: sopravvivenza

Sopravvivenza

Bisogna ricordare poi come siano migliorate le tecniche diagnostiche e ovviamente la terapia. I farmaci intelligenti e le terapie a bersaglio molecolare sono recenti e si stanno dimostrando molto efficaci.

Tutto nasce dalla ricerca che è in grado di spiegare cosa succede a livello della cellula maligna e nelle sue vie metaboliche. Molto di più ci si aspetta nel futuro.

EPIDEMIOLOGIA: sopravvivenza

Sopravvivenza

Per concludere il discorso bisogna ricordare che i dati italiani sono allineati con quelli degli altri paesi occidentali anche perché tecniche diagnostiche e protocolli di cura sono simili se non identici.

C'è da tenere sempre presente poi che il cancro è la seconda causa di mortalità (al primo posto le malattie cardiovascolari) e chi sopravvive dopo 5 anni dalla diagnosi ha prospettive di sopravvivenza analoghe o molto vicine a chi non ha mai avuto neoplasie.

EPIDEMIOLOGIA: prevalenza

La **prevalenza** è un dato: il numero di persone viventi in un anno che hanno avuto una diagnosi di cancro negli anni precedenti. Questo dato è indipendente dal tempo trascorso dalla diagnosi. Registra pertanto il numero di persone che convivono con il cancro ed è correlata ai dati epidemiologici trattati nelle slide precedenti.

Infatti se in un paese è alta l'incidenza e buona la sopravvivenza, più alta sarà la prevalenza. Anche l'invecchiamento della popolazione, quindi, sarà in rapporto con la prevalenza visto che si riflette sull'incidenza.

EPIDEMIOLOGIA: prevalenza

I dati sulla **prevalenza** in Italia più recenti si riferiscono al 2015 e sono il risultato di proiezioni.

Globalmente sono circa 3.000.000 di persone (il 4,9 % della popolazione).

Ci sono dati suddivisi per sesso e tipologia di tumore che possono essere sempre consultati ne “[I numeri del cancro 2015](#)”.

La cosa interessante e incoraggiante è verificare, confrontando le proiezioni degli anni precedenti al 2015, che il numero di prevalenti aumenta del 3% ogni anno e che 1 prevalente su 4 può considerarsi guarito.

EPIDEMIOLOGIA: prevalenza

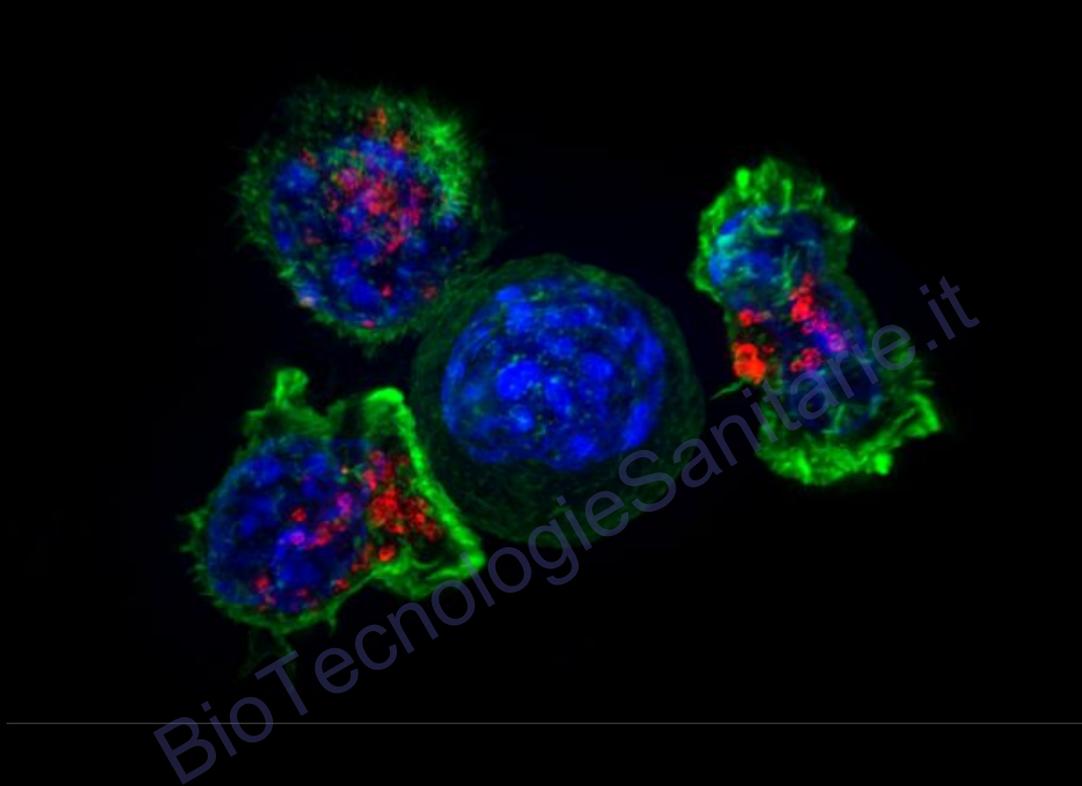
I dati sulla **prevalenza** appena riportati vanno presi, raccomanda chi ha redatto il rapporto, con opportune precauzioni.

Si tratta sempre di proiezioni calcolate sulle medie di dati ottenuti dall'osservazione di gruppi di popolazione. E poi sono dati quantitativi e non qualitativi. Quindi non tengono conto della qualità della vita e della presenza di eventuali disabilità conseguenti alla malattia stessa.

EPIDEMIOLOGIA: il rischio

Si sente molto parlare di **rischio** in campo oncologico. Innanzi tutto cos'è il rischio? è la probabilità che si verifichi un evento.

Quindi è intuitivo cosa voglia dire il *rischio assoluto di ammalarsi di cancro nell'arco temporale della propria vita* (per convenzione dalla nascita alla morte ovvero 0 - 84 anni). Proiezioni eseguite al computer ci dicono che nel corso della vita 1 uomo su 2 e 1 donna su 3 si ammaleranno.



La prevenzione

PREVENZIONE

È chiaro che l'argomento prevenzione è strettamente correlato ai fattori di rischio già trattati in questa presentazione e più puntualmente analizzati in altre pagine del sito nella sezione "igiene e patologia". Prima di tutto ricordo alcuni consigli dell'OMS rivolti sia alle strutture sanitarie quanto ai singoli individui. Le riassumo tenendo conto che l'ultima versione è relativa ai primi giorni di febbraio del 2017 ed è particolarmente orientata sulla distinzione tra screening e diagnosi precoce.

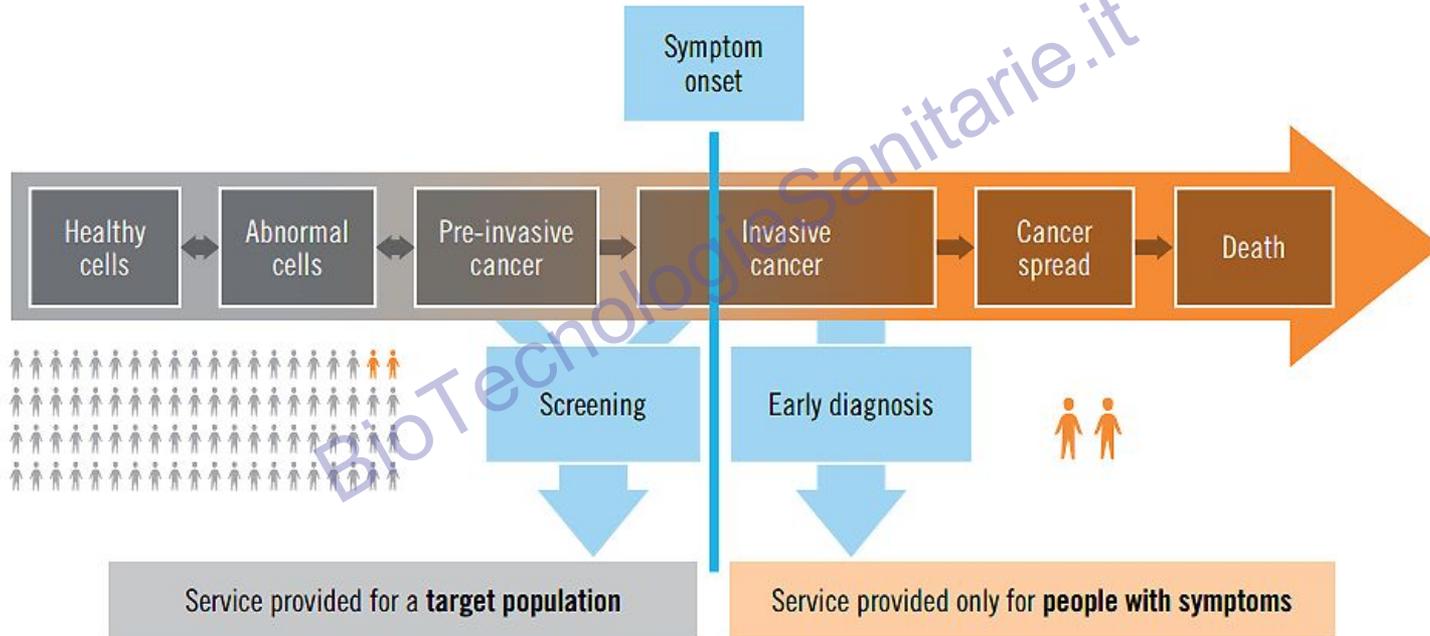
PREVENZIONE

La diagnosi precoce viene effettuata quando il paziente ha già dei sintomi ma il tumore non è ancora allo stadio invasivo. Quanto più la diagnosi è precoce tanto più la prognosi non è infausta.

Ben diverso il risultato dello screening che si prefigge di fare una diagnosi quando ancora non ci sono segni della malattia (prevenzione secondaria).

PREVENZIONE

Figure 2. Distinguishing screening from early diagnosis according to symptom onset



PREVENZIONE

Per quanto riguarda la diagnosi precoce è il singolo individuo che, senza alcuno stress, si deve osservare per verificare alterazioni o anomalie.

Questi sintomi sono elencati nelle tabelle delle slide successive ma non devono essere sempre considerati segni evidenti di cancro perché spesso sono associabili ad altre patologie.

PREVENZIONE

Sede	Sintomi
Seno	Nodulo, asimmetria, retrazione cutanea, recente retrazione del capezzolo, sangue dal capezzolo, cambiamenti nell'areola
Cervice	Sanguinamento post-coitale, perdite vaginali eccessive
Colon e retto	Cambiamento delle abitudini intestinali, perdita di peso inspiegabile, anemia, sangue nelle feci
Cavità orale	Lesioni bianche (leucoplachia) o lesioni rosse (eritroplachia), ulcerazione
Naso-faringe	Naso sempre chiuso, sordità, linfonodi ingrossati nella parte superiore del collo
Laringe	Persistente raucedine

PREVENZIONE

Sede	Sintomi
Stomaco	Dolore all'imboccatura dello stomaco, recente difficoltà a digerire, perdita di peso
Melanoma della pelle	Nei che aumentano di dimensione con margini irregolari, aree con colorazioni a chiazze che prudono o sanguinano
Altri tumori della pelle	Lesioni o ferite che non guariscono
Vescica	Dolore, minzione frequente e non facile, sangue nelle urine
Prostata	Difficoltà ad urinare, minzione notturna frequente
Retinoblastoma	Punti bianchi nella pupilla, strabismo convergente (nel bambino)
Testicoli	Gonfiore di un testicolo (asimmetria)

PREVENZIONE

Un'altra fonte importante per la prevenzione è il *Codice Europeo contro il cancro*. Poche e precise regole che ci regalano salute. Non le commento perché sono state già esaminate nella sede giusta.

1. Non fumare. Non fare uso di tabacco
2. Non fumare in casa. Appoggia le politiche contro il fumo nel luogo di lavoro.
3. Fai in modo di mantenere il peso salutare.

PREVENZIONE

4. Sii fisicamente attivo tutti i giorni. Limita il tempo in cui rimani seduto.
5. Segui una dieta sana. Mangia principalmente cereali integrali, legumi, verdura e frutta. Limita i cibi ad elevato contenuto calorico ed evita le bevande zuccherate. Evita la carne conservata, limita la carne rossa ed i cibi ad alto contenuto di sale.
6. Se bevi alcolici limitane l'assunzione. Per la prevenzione del cancro non è consigliabile bere alcolici.

PREVENZIONE

7. Evita lunghe esposizioni al sole, con particolare attenzione ai bambini. Usa le protezioni solari. Non utilizzare lampade solari.

8. Sul luogo di lavoro, proteggiti dall'esposizione ad agenti cancerogeni seguendo le istruzioni in merito alla sicurezza.

9. Controlla se in casa sei esposto ad alti livelli di radiazioni radon. Attivati per ridurre i livelli di esposizione al radon.

PREVENZIONE

10. Per le donne

- **l'allattamento** riduce il rischio di cancro nella donna. Se puoi, allatta il tuo bambino.
- Allattare i bambini fino al sesto mese di età li protegge da malattie tipiche dell'età infantile e da patologie croniche da adulti. Inoltre diminuisce il rischio per la madre di sviluppare un tumore alla mammella.
- la **terapia ormonale sostitutiva** (HRT) aumenta il rischio di alcuni tipi di cancro. Limita l'uso dell'HRT.

PREVENZIONE

11. Assicurati che il tuo bambino sia vaccinato per

- **Epatite B** (per i neonati)
- **Papillomavirus (HPV)** (per le ragazze)

Circa un quinto dei casi di tumore nel mondo sono provocati da agenti infettivi, inclusi virus e batteri.

PREVENZIONE

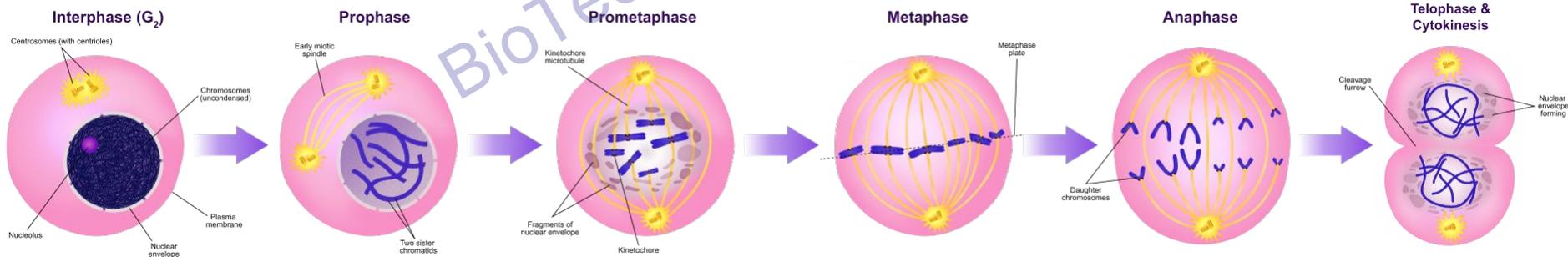
12. Aderisci ai programmi di screening per

- cancro all'**intestino** (uomini e donne)
- cancro al **seno** (donne)
- cancro alla **cervice** (donne)

I programmi di screening permettono di individuare alcuni tipi di tumore ancora prima che compaiano i sintomi, quando sono più curabili.

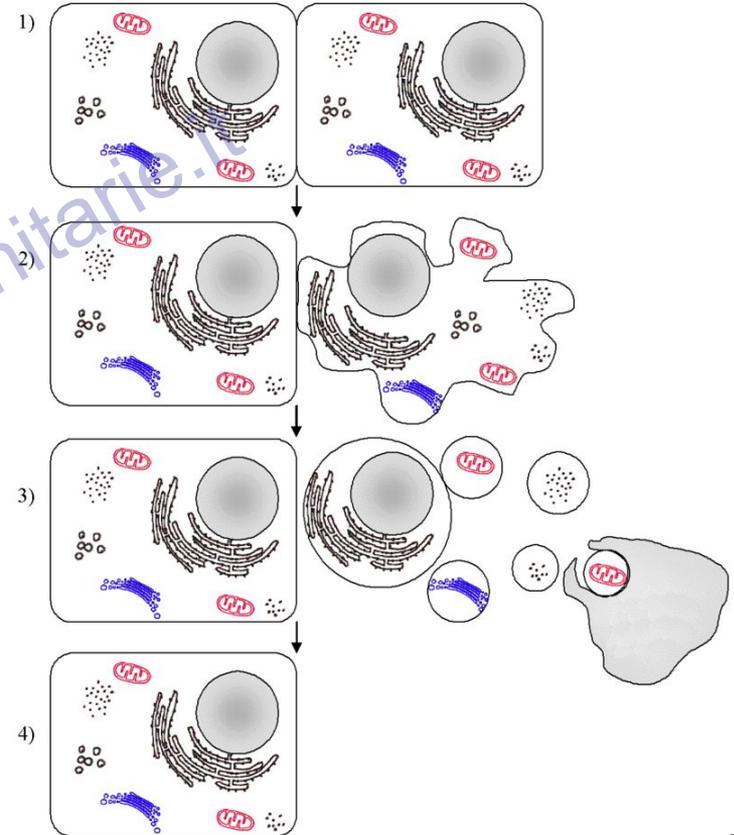
APPROFONDIMENTI: MITOSI

Mitosi: meccanismo di divisione cellulare inserito nel ciclo vitale di una cellula che è preceduto dalla fase G_2 dell'interfase e si divide in: profase, metafase, anafase e telofase.



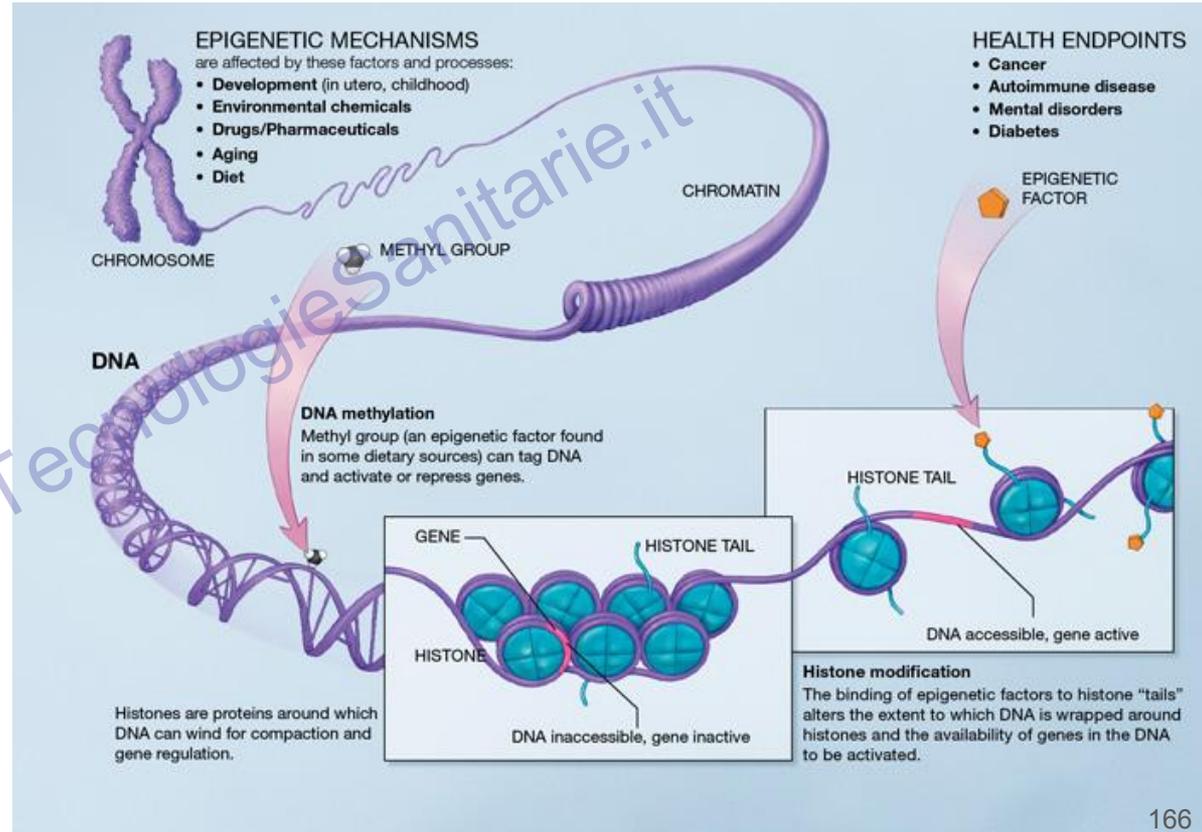
APPROFONDIMENTI: APOPTOSI

Apoptosi: meccanismo di morte programmata o morte pulita, diverso dalla necrosi, che contribuisce a mantenere il numero di cellule di un organismo in equilibrio. In genere deriva da segnali inviati da una cellula adiacente o da una cellula del sistema immunitario che sono in grado di richiamare i macrofagi.



APPROFONDIMENTI: EPIGENETICA

Lo schema indica molto bene in che cosa consiste l'epigenetica. L'**epigenetica** è un ramo della biologia che studia le modificazioni a carico degli istoni, le proteine associate al DNA. Da notare il legame con alcune malattie.



LA NEOPLASIA

Per completezza riportiamo anche altri termini con il suffisso plasia

Anaplasia: mancata differenziazione o sviluppo del tessuto

Iperplasia: proliferazione con corredo genetico fisiologico

Displasia: anormale maturazione

Metaplasia: conversione di tipo cellulare

PHOTO CREDITS

Immagine sulla intestazione di sezione

“linfociti T-killer circondano una cellula tumorale”

By The National Institutes of Health [Public domain], via Wikimedia Commons

1 By Nephron (Own work) [CC BY-SA 3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>) or GFDL (<http://www.gnu.org/copyleft/fdl.html>)], via Wikimedia Commons

2 By OpenStax College [CC BY 3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0>)], via Wikimedia Commons

3 Copyrighted free use, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1413343>

4 Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=182916>

5 By Pat Kenny (Illustrator) [Public domain or Public domain], via Wikimedia Commons

6 By Jeanne Kelly of Aardvark Inc. - From the National Cancer Institute. [1]- This art is not property of the U.S. government, but property of Jeanne Kelly of Aardvark Inc who licenses the art to US gov. This file was derived from: Normal cancer cell division from NIH-2.svg, Public Domain,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=27387938>

PHOTO CREDITS

7 By Unknown Illustrator - This image was released by the National Cancer Institute, an agency part of the National Institutes of Health, with the ID 2351 (image) (next). This tag does not indicate the copyright status of the attached work. A normal copyright tag is still required. See Commons:Licensing for more information. English | Français | +/–, Public Domain,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=24060608>

8 By Thierry Soussi (Own work) [Public domain], via Wikimedia Commons

9 By Nephron - Own work, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=12108612>

10 By the author, Harold Brenner, is credited, Attribution,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=5629246>

11 By United States: National Institutes of Health -

<http://www.nih.gov/about/discovery/chronicdiseases/cancer.htm>, Public Domain,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=25303787>

12 By LWozniak&KWZielinski - Own work, CC BY-SA 3.0,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=16150909>

13 Di Nessun autore leggibile automaticamente. KGH presunto (secondo quanto affermano i diritti d'autore). - Nessuna fonte leggibile automaticamente. Presunta opera propria (secondo quanto affermano i diritti d'autore)., CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=551176>

PHOTO CREDITS

- 14** By Hellerhoff - Own work, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=8316598>
- 15** Par Joel Mills — Travail personnel, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1773331>
- 16** Di How_Metastasis_Occurs.jpg:derivative work: Adert (talk) - Questo file deriva da How Metastasis Occurs.jpg:, Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=18112268>
- 17** By Lgurski - Own work, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=6881835>
- 18** By Don Bliss (Illustrator) - This image was released by the National Cancer Institute, an agency part of the National Institutes of Health, with the ID 4359 (image) (next). This tag does not indicate the copyright status of the attached work. A normal copyright tag is still required. See Commons:Licensing for more information. English | Français | +/-, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=24052138>
- 19** Pubblico dominio, <https://it.wikipedia.org/w/index.php?curid=1164225>
- 20** Pubblico dominio, <https://it.wikipedia.org/w/index.php?curid=2454109>

PHOTO CREDITS

21 21 By Metastasis_sites_for_common_cancers.svg: Jemal A, Siegel R, Ward E et al. (2008) Cancer statistics, 2008, 58, pp. 71–96 DOI: 10.3322/CA.2007.0010. </ref> Lung cancer, mainly to adrenal glands, brain, and bone[1] Breast cancer, mainly to bone, liver, lung and brain.[2] Colon cancer, mainly to liver.[3] Pancreatic cancer, mainly to liver and lungs.[4] Melanoma, mainly to brain[5] Ovarian cancer, mainly to pleural cavity and liver[6] Not included information of major importance Prostate cancer (in males) usually metastasizes to the bones.[7] References Jump up ↑ [4] PMID 16401990 Long-term survival cases of lung cancer presented as solitary bone metastasis. Jump up ↑ Lacroix M (December 2006). "Significance, detection and markers of disseminated breast cancer cells". *Endocrine-related Cancer* 13 (4): 1033–67. DOI:10.1677/ERC-06-0001. PMID 17158753. Jump up ↑ Metastatic Cancer: Questions and Answers, fact sheet from the National Cancer Institute. Reviewed: 09/01/2004 Jump up ↑ Medscape > Pancreatic Cancer Author: Tomislav Dragovich. Chief Editor: Jules E Harris. Updated: May 5, 2011 Jump up ↑ [5] Melanoma Metastasis . By Isaiah J. Fidler, *Cancer Control Journal*. Vol 2, No. 5 September/October 1995 Jump up ↑ [6] PMID 11844820: Epithelial Ovarian Cancer Metastasizing to the Brain: A Late Manifestation of the Disease With an Increasing Incidence Jump up ↑ Male Genitals - Prostate Neoplasms. Pathology study images. University of Virginia School of Medicine. Archived from the original on 2011-04-28. Retrieved on 2011-04-28. (Metastasis_sites_for_common_cancers.svg) [CCo], via Wikimedia Commons

PHOTO CREDITS

- 22** By Sports Fan at English Wikipedia - Transferred from en.wikipedia to Commons., Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2691891>
- 23** Immagine acquistata da Dreamstime.com
- 24** By Thunk at English Wikipedia - Transferred from en.wikipedia to Commons by Broadbeer using CommonsHelper., Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=5763563>
- 25** By This Image was released by the United States Marine Corps with the ID 120301-M-CH233-012 (next). This tag does not indicate the copyright status of the attached work. A normal copyright tag is still required. See Commons:Licensing for more information. বাংলা | Deutsch | English | español | euskara | فارسی | français | italiano | 日本語 | 한국어 | македонски | മലയാളം | Plattdüütsch | Nederlands | polski | português | Türkçe | українська | 中文 | 中文(简体) | +/-, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=23058157>
- 26** Di Liza Gross - (2005) Virus Proteins Prevent Cell Suicide Long Enough to Establish Latent Infection. PLoS Biol 3(12): e430 DOI: 10.1371/journal.pbio.0030430 <http://biology.plosjournals.org/perlserv?request=get-document&doi=10.1371/journal.pbio.0030430>, CC BY 2.5, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=861856>

PHOTO CREDITS

27 By see Source - Reconfirming the Traditional Model of HIV Particle Assembly. Gross L, PLoS Biology Vol. 4/12/2006, e445. doi:10.1371/journal.pbio.0040445, CC BY 2.5,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1481739>

28 Di This media comes from the Centers for Disease Control and Prevention's Public Health Image Library (PHIL), with identification number #270. Note: Not all PHIL images are public domain; be sure to check copyright status and credit authors and content providers. English | Slovenščina | +/-O*btained from the CDC Public Health Image Library. Image credit: CDC/Dr. Erskine Palmer (PHIL #270),

1981. http://images.encarta.msn.com/xrefmedia/sharemed/targets/images/pho/to45/To45379A.jsmhttp://es.encarta.msn.com/media_461516657_761575740_-1_1__4/media.html Originally from en.wikipedia; description page is/was here., Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1882572>

29 Di HCV_pictures.png: Maria Teresa Catanese, Martina Kopp, Kunihiro Uryu , and Charles Ricederivative work: TimVickers (talk) - HCV_pictures.png, Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=10903740>

30 Di Trus BL, Roden RB, Greenstone HL, Vrhel M, Schiller JT, Booy FP - Posted at <http://ccr.cancer.gov/staff/gallery.asp?profileid=5637>, Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1616577>

PHOTO CREDITS

31 CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=45743>

32 Di SOA-AIDS Amsterdam - SOA-AIDS Amsterdam, CC BY-SA 3.0,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=45737>

33 Di SOA-AIDS Amsterdam - SOA-AIDS Amsterdam, CC BY-SA 3.0,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=45727>

34 By Linda Bartlett (photographer) - This image was released by the National Cancer Institute, an agency part of the National Institutes of Health, with the ID 1973 (image) (next). This tag does not indicate the copyright status of the attached work. A normal copyright tag is still required. See Commons:Licensing for more information. English | Français | +/-, Public Domain,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=9852520>

35 <https://it.wikipedia.org/w/index.php?curid=894258>

36 By Hellerhoff - Own work, CC BY-SA 3.0,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=11995931>

37 By Cancer Research UK (Original email from CRUK) [CC BY-SA 4.0
(<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0>)], via Wikimedia Commons

38 Di Samir - own work, posted here., Pubblico dominio,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3003643>

PHOTO CREDITS

- 39** Di Samir - own work, posted here., Pubblico dominio,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3003643>
- 40** Di Autor (Heinohans at de.wikipedia), CC BY-SA 3.0 de,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=15482350>
- 41** By Thuglas at English Wikipedia - Transferred from en.wikipedia to Commons by Sreejithk2000 using CommonsHelper., Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=10827060>
- 42** By Юрий Петрович Маслобоев / Yury Petrovich Masloboev - The photo was taken in educational-scientific center "Computer Diagnostic and Imaging" of Biomedical Systems Department of MIET, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3432105>
- 43** Di Jens Maus (<http://jens-maus.de/>) - Opera propria, Pubblico dominio,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=404712>
- 44** Di Jens Maus (<http://jens-maus.de/>) - Opera propria, Pubblico dominio,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=801896>
- 45** Di National Cancer Institute - US National Institutes of Health - National Cancer Institute <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/breast/Patient/page3> <http://www.cancer.gov/images/cdr/live/CDR415525-750.jpg>, Pubblico dominio,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=601035>

PHOTO CREDITS

- 46 Di NIH Senior Health, Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1261891>
- 47 Di Jan Ainali - Opera propria, CC BY 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3546051>
- 48 By Ofirglazer at English Wikipedia, CC BY-SA 3.0,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2217434>
- 49 Di Bionerd - Opera propria, CC BY-SA 3.0,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=6947885>
- 50 Di Bionerd - Opera propria, CC BY-SA 3.0,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=6947945>
- 51 Di en:User:ChumpusRex - <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Ct-workstation-neck.jpg>, CC BY-SA 3.0,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=6026473>
- 52 Di User:MBq - Opera propria, CC BY-SA 3.0,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=20682407>
- 53 By Jenny Mealing - Cold mits and wine coolers!, CC BY 2.0,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=5788986>

PHOTO CREDITS

- 54** Di Vijay Naraynsingh, Seetharaman Hariharan and Dilip Dan - Vijay Naraynsingh, Seetharaman Hariharan and Dilip Dan: Immediate breast reconstruction following segmentectomy using a latissimus dorsi 'myoadipose' flap through a single axillary incision: a case series. In: Cases Journal 2, 2009, 8116. PMID 19830050 (Open Access), CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=10156621>
- 55** Di Dina Wakulchik from Indianapolis, Indiana, USA - Zapping from a different angle..., CC BY 2.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=5784205>
- 56** Di Armin Kübelbeck, CC BY 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=20001598>
- 57** By Caron A. Jacobson and Jerome Ritz - <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/118/18/4761.full>, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=19353341>
- 58 59 60 61 62 63 64 65** tratte da <http://www.registri-tumori.it/cms/it>
- 66** Tratto da <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254500/1/9789241511940-eng.pdf?ua=1>

PHOTO CREDITS: approfondimenti

1 Mitosi - By Ali Zifan - Own work; Used information from:Campbell Biology (10th Edition) by: Jane B. Reece & Steven A. Wasserman.and Nature.com., CC BY-SA 4.0,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=49721676>

2 Apoptosi - Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=373628>

3 Epigenetica - Di National Institutes of Health - <http://commonfund.nih.gov/epigenomics/figure.aspx>, Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=9789221>

BioTecnologie Sanitarie.it

SITOGRAFIA

http://www.airc.it/?abt=2&utm_expid=64511480-41.3FhxHK6mTnqJUuM8LmfEfg.2

<https://academic.oup.com/annonc/article/25/8/1650/272550/European-cancer-mortality-predictions-for-the-year>

http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2015/I_numeri_del_cancro_2015.pdf

<http://www.registri-tumori.it/cms/it>

http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?id=31&area=Vaccinazioni

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254500/1/9789241511940-eng.pdf?ua=1>

BIBLIOGRAFIA

(1) <https://academic.oup.com/annonc/article/25/8/1650/272550/European-cancer-mortality-predictions-for-the-year>