

PRESENTAZIONE

REPORT AMBIENTE E SALUTE

IN PROVINCIA DI LECCE

15 FEBBRAIO ore 9.00

AUDITORIUM MUSEO "S. CASTROMEDIANO"
VIALE GALLIPOLI - LECCE



IL CONTRIBUTO DELLA CLINICA

Dott. Giammarco Surico

Direttore U.O. Oncologia

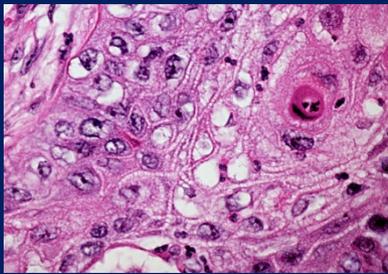
P.O. Vito Fazzi, Lecce

Carcinoma polmonare - Classificazione istologica

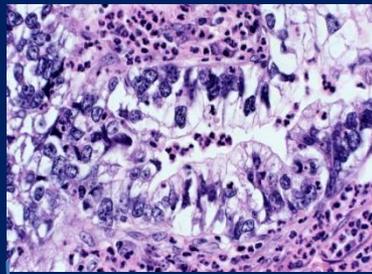
CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC)

80-85%

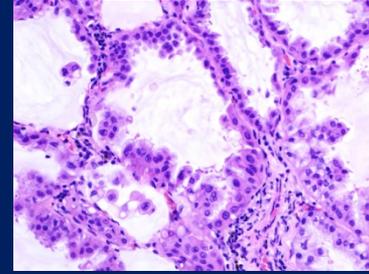
Carcinoma
squamoso



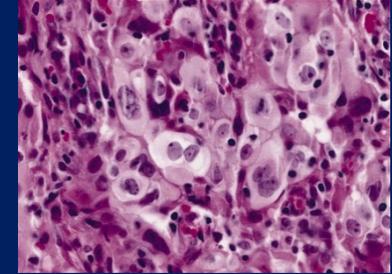
Adenocarcinoma



Carcinoma
bronchiolo-
alveolare

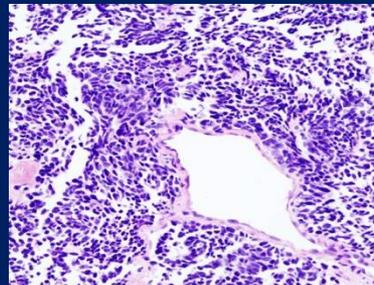


Carcinoma a
grandi cellule



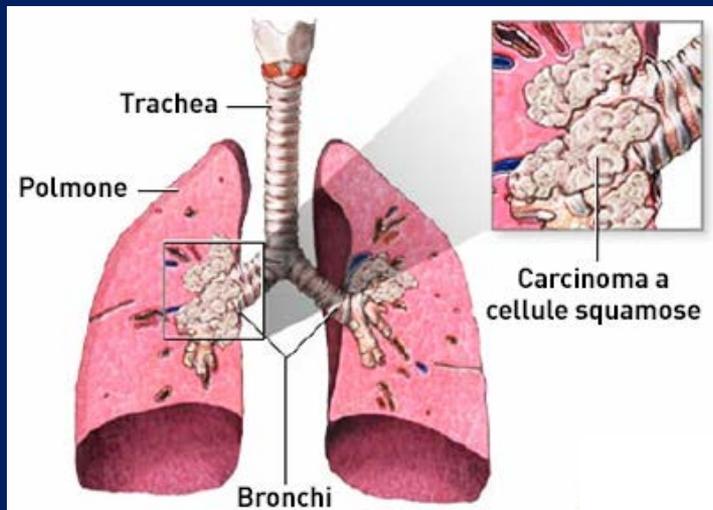
CARCINOMA POLMONARE A PICCOLE CELLULE (SCLC)

15-20%



Istotipo squamoso

Origina dalla trasformazione dell'epitelio che riveste i bronchi prossimali di medio-grosso calibro ed invade la membrana basale, estendendosi all'interno del lume bronchiale.



Rappresenta il 30-35% dei NSCLC

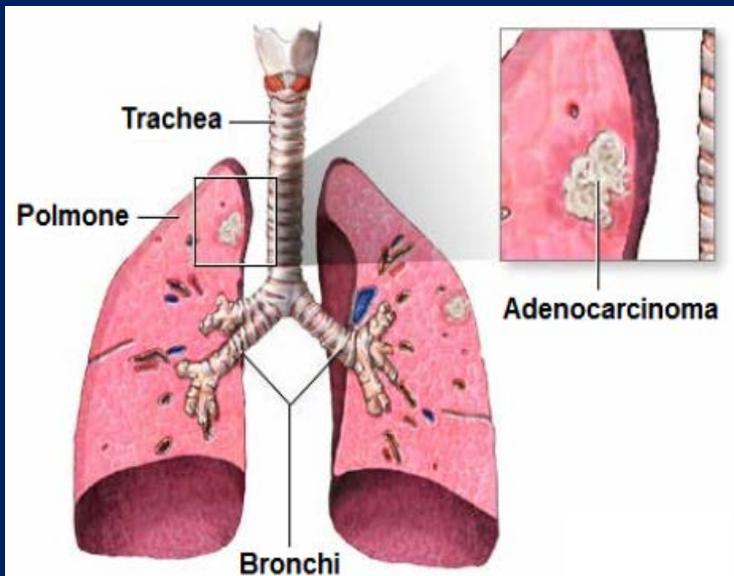
E' più frequente nei maschi

E' l'istotipo maggiormente associato all'esposizione al fumo di sigaretta

Le cellule epiteliali bronchiali esposte al fumo per un lungo tempo sviluppano in sequenza iperplasia delle cellule basali → metaplasia squamosa → displasia squamosa → carcinoma in situ ed infine avviene la trasformazione in carcinoma a cellule squamose.

Adenocarcinoma

Origina in sede più periferica e cioè a livello dei bronchi di calibro minore. E' una neoplasia di origine epiteliale in cui è possibile osservare un certo grado di differenziazione verso l'epitelio ghiandolare, caratterizzato dalla presenza di strutture acinose o papillari e dalla produzione di mucina.



Rappresenta il 42-47% dei NSCLC

E' più frequente nelle donne e nei soggetti non fumatori

E' l'istotipo maggiormente associato alla presenza di poche mutazioni "driver"

Alterazioni “driver” nell’adenocarcinoma

L’eziologia dell’adenocarcinoma è guidata da alcune alterazioni molecolari in specifici geni target:

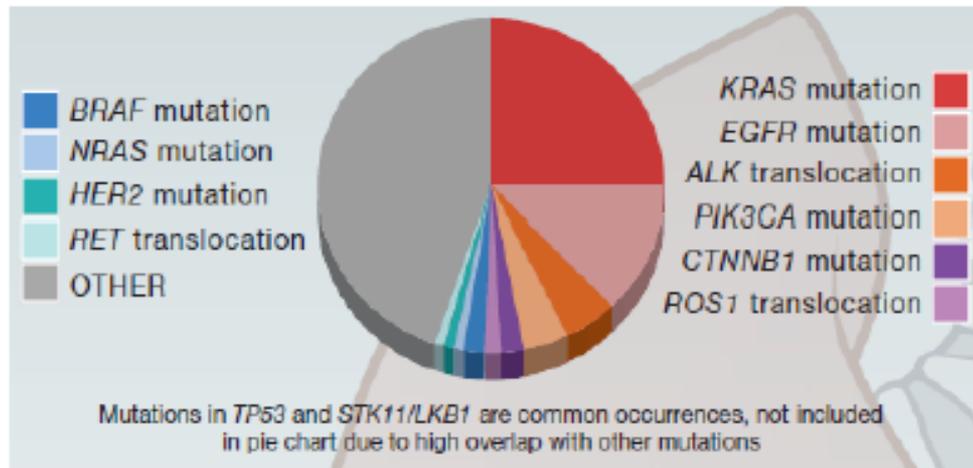
Mutazioni	TP53, KRAS, EGFR, NF1, BRAF, MET, RIT
Fusioni di geni	ALK, ROS1, MET
Alterazione nel numero di copie dei geni	Gains: NKX2-1, TERT, EGFR, MET, KRAS, ERBB2, MDM2 Losses: LRP1B, PTPRD and CDKN2A
Alterazioni pathways metaboliche	RTK/RAS/RAF mTOR JAK-STAT DNA repair Cell cycle regulation Epigenetic deregulation

Correlazione tipo di mutazione – sesso:

- **EGFR** più frequente nelle donne
- **RBM10** più frequente negli uomini

Mutazioni e strategie terapeutiche nell'adenocarcinoma

Mutation spectrum in lung adenocarcinoma



Target	Drug
EGFR	Erlotinib (approved)
	Gefitinib (approved)
	PF299804
	Afatinib (BIBW2992)
ALK	Crizotinib (approved)
	LDK378
	AP26113
	AF802
ROS1	Crizotinib
HER2	PF299804
	Afatinib (BIBW2992)

Epidemiologia del carcinoma polmonare

1912: viene descritto come “una delle più rare forme di tumore”

Diffusione dell'abitudine al fumo fra gli uomini

1930: il tasso di mortalità per tumore polmonare fra gli uomini inizia ad aumentare in maniera esponenziale

Diffusione dell'abitudine al fumo anche fra le donne

1960: il tasso di mortalità per tumore polmonare fra le donne aumenta in maniera esponenziale

1980:



Il tasso di incidenza comincia a diminuire
(meno 20-25% in 20 anni)

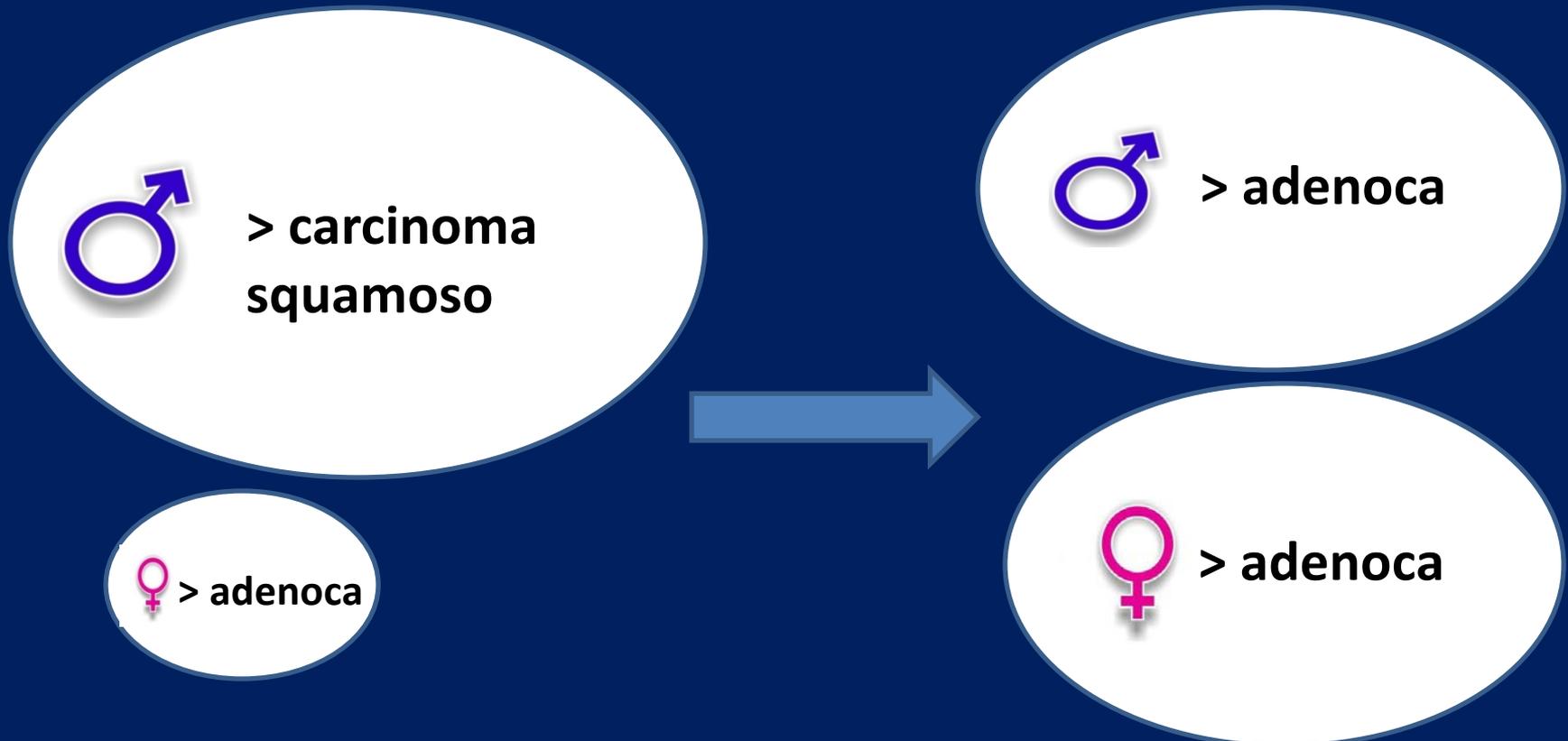


Il tasso di incidenza continua ad aumentare e
solo negli ultimi anni si raggiunge stabilità

Epidemiologia in rapporto a istologia

A partire dalla fine degli anni '60, si sono cominciati ad osservare cambiamenti nella frequenza dei diversi sottotipi istologici di carcinoma polmonare:

- ↓ dell'istologia squamosa (negli uomini)
- ↑ degli adenocarcinomi (sia negli uomini che nelle donne)



1ª Ipotesi shift istotipi nei fumatori

Variazione nella composizione delle sigarette e relativi cambiamenti nel dosaggio dei carcinogeni inalati e della loro deposizione nel polmone

Sigarette senza filtro

- i fumi possono essere essere inalati poco profondamente, con deposizione degli agenti cancerogeni centralmente nell'area bronchiale
- maggiore concentrazione di idrocarburi policiclici aromatici (PAHs)



**FATTORI INDUCENTI
CARCINOMA SQUAMOSO**



Sigarette con filtro

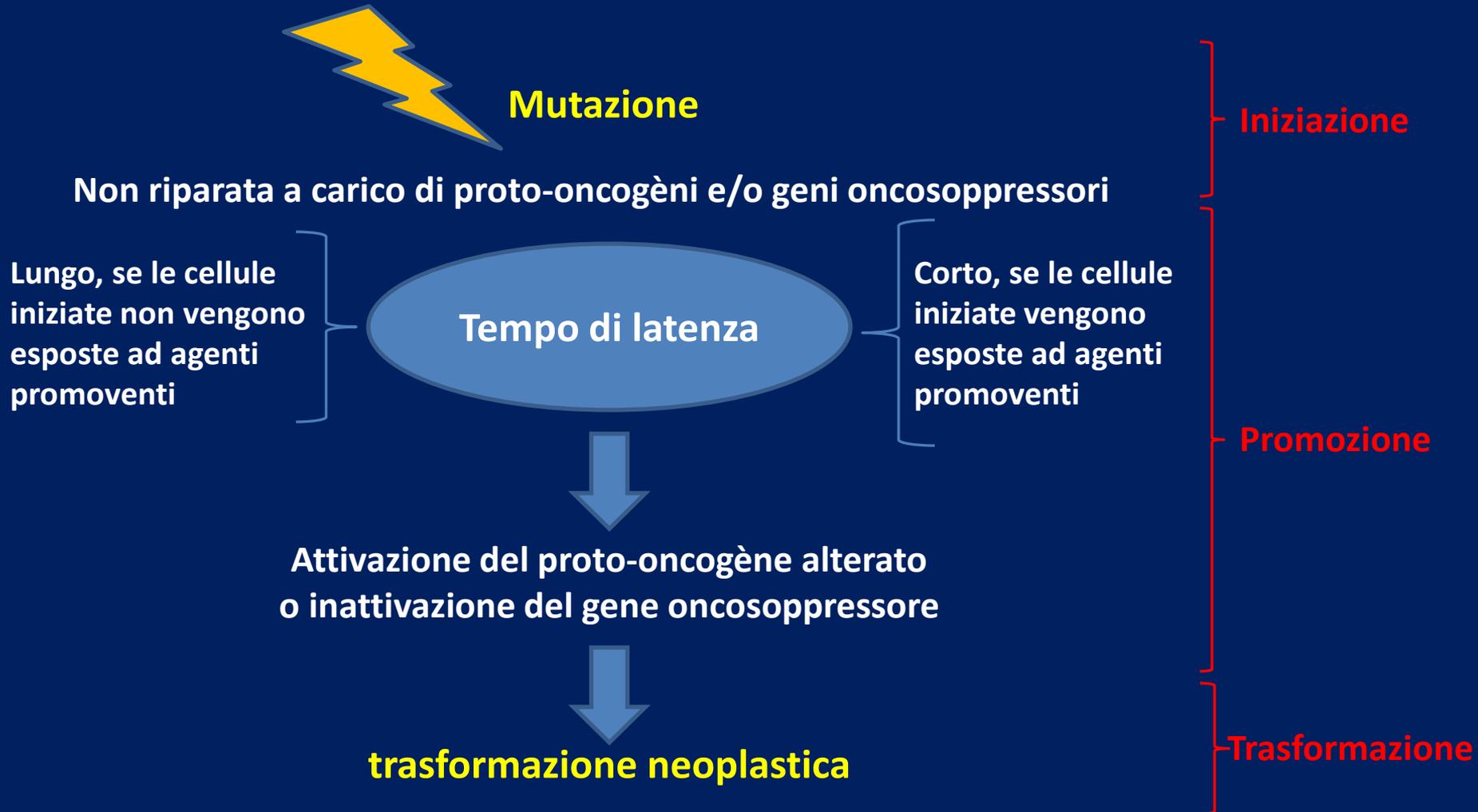
- i fumi possono essere essere inalati più profondamente, con deposizione degli agenti cancerogeni in periferia
- maggiore concentrazione di N-nitrosamine tabacco specifiche (TSNAs)



**FATTORI INDUCENTI
ADENOCARCINOMA**

Ipotesi shift istotipi nei non fumatori

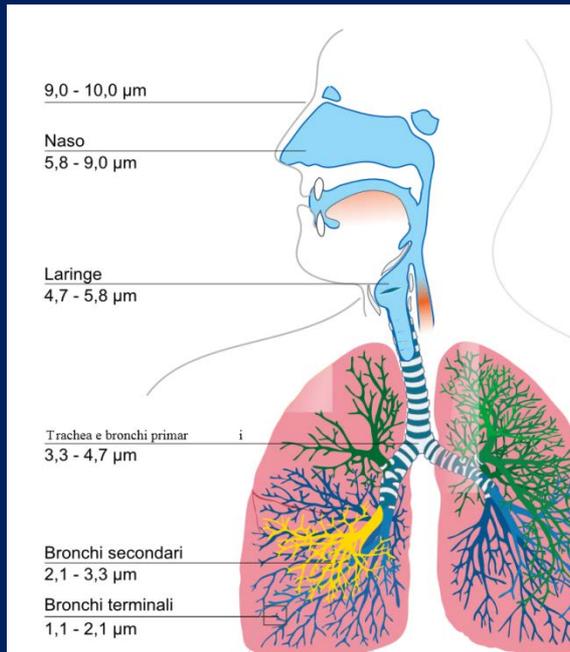
Esposizione a fattori ambientali che possano favorire il processo di carcinogenesi



Particolato (1)

Particolato (particulate matter, PM) o polveri totali sospese (PTS): insieme di particelle disperse in atmosfera, solide e liquide, con diametro compreso tra qualche nm e decine/centinaia di μm .

Agente cancerogeno – gruppo 1 della classificazione IARC



PM₁₀: è la frazione di particolato formata da particelle con diametro aerodinamico inferiore a 10 μm

PM_{2,5}: frazione con diametro inferiore a 2,5 μm (circa il 60% delle PM₁₀)

- **FINE (0,1 - 2,5 μm)** - i maggiori costituenti di queste particelle nelle aree industrializzate sono solfati, i nitrati, lo ione ammonio, il carbonio elementare e quello organico.
- **ULTRAFINE (0,01 e 0,1 μm)** - generalmente queste particelle sono costituite dai prodotti della nucleazione omogenea dei vapori sovrasaturi (SO_2 , NH_3 , NO_x e prodotti della combustione).

Sorgenti:

- **Naturali**
- **Antropiche** (uso di combustibili fossili, emissioni degli autoveicoli, usura dei pneumatici, dei freni e del manto stradale, a vari processi industriali, smaltimento di rifiuti (inceneritori) ecc.

Particolato (2)

European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE)

17 studi di coorte condotti in 9 paesi europei (312944 membri/2095 casi incidenti di carcinoma polmonare/follow-up di 12,8 anni)

La metanalisi ha mostrato un'associazione statisticamente significativa fra l'aumento di rischio di tumore polmonare e l'esposizione a:

- PM_{10} : HR 1,22 [95% CI 1,03-1,45] per 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
- $PM_{2,5}$: HR 1,18 [95% CI 0,96-1,46] per 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

In relazione all'istotipo, l'associazione risulta:

- statisticamente significativa per adenocarcinoma
- non statisticamente significativa per il carcinoma squamoso

Un'analisi successiva in relazione ai vari componenti del PM, ha evidenziato un'associazione con tutti i componenti, statisticamente significativa per $PM_{2,5}$ Cu, PM_{10} Zn, PM_{10} S, PM_{10} Ni e PM_{10} K.

Radon



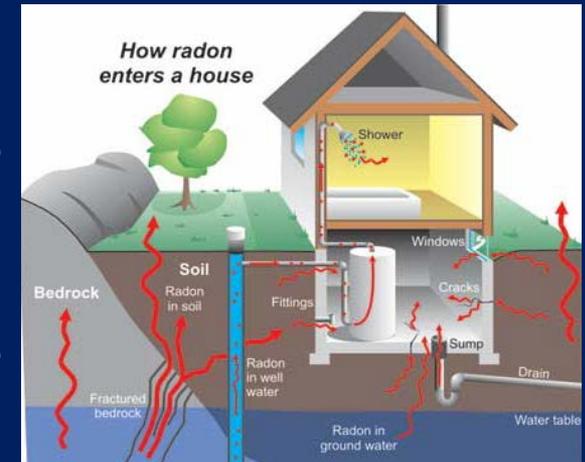
Agente cancerogeno – gruppo 1 della classificazione IARC

Gas inerte, prodotto naturalmente dal radio nella serie di decadimento dell'uranio. Decade, con un'emivita di 3,82 gg, in una serie di radioisotopi (progenie del radon).

Polonio-218 e 214 emettono **particelle alfa**, particelle ad elevata massa ed energia (2 protoni + 2 elettroni) che causano mutazioni al DNA e rotture a doppio filamento.

Il radon deriva principalmente dal terreno, dove sono contenuti i suoi precursori e, frequentemente, è presente nelle falde acquifere come gas disciolto.

INQUINAMENTO INDOOR: in dipendenza dei meccanismi di diffusione del radon dal suolo, i locali degli edifici collocati nei seminterrati o al pianterreno sono in genere quelli particolarmente interessati dal fenomeno



Studi epidemiologici sulla popolazione esposta al radon nelle abitazioni hanno evidenziato che il rischio di tumore polmonare:

- **aumenta proporzionalmente all'aumentare della concentrazione di radon**
- **aumenta proporzionalmente alla durata dell'esposizione**
- **a parità di concentrazione di radon e durata dell'esposizione, è molto più alto (circa 25 volte) per i fumatori rispetto ai non fumatori.**

Agenti occupazionali

Gruppo 1 della classificazione IARC

ASBESTO

Le più importanti proprietà chimico-fisiche delle fibre di asbesto, da cui dipende la patogenicità sono la chimica e la reattività di superficie, la dimensione delle fibre e la biopersistenza.

Esiste chiara evidenza epidemiologica che tutte le forme commerciali di fibre di asbesto sono associate con un aumento del rischio di mesotelioma e di carcinomi polmonare, della laringe e dell'ovaio.

ARSENICO e composti derivati

Proprietà chimico-fisiche intermedie fra metallo e non metallo; utilizzato nei settori farmaceutico, agricolo e nell'industria mineraria, metallurgica, vetraria.

Evidenza di correlazione tra esposizione e aumento del rischio di carcinoma polmonare da studi ecologici, di coorte e caso-controllo.

Evidenza di correlazione dose-risposta per le due vie di esposizione (inalazione e ingestione).

SILICE

E' uno dei più comuni minerali e un frequente componente atmosferico particolato, sia negli ambienti di lavoro che di vita. L'esposizione occupazionale riguarda l'industria di estrazione di metalli e carbone, di costruzioni e manifatturiera.

Metanalisi degli studi epidemiologici finora condotti supportano l'esistenza di un'associazione tra carcinoma polmonare e inalazione di cristalli di silice (α -quartz e cristobalite) da esposizione occupazionale.

Altri fattori di rischio in pazienti non fumatori

- **Esposizione a pesticidi**
- **Esposizione a radiazioni ionizzanti**
- **Storia di malattia polmonare precedente la diagnosi di carcinoma polmonare**
- **Fumo passivo**
- **Dieta**

Incidenza tumore polmonare nel Salento

Dati Registro Tumori Provincia di Lecce

Anni 2003-2007

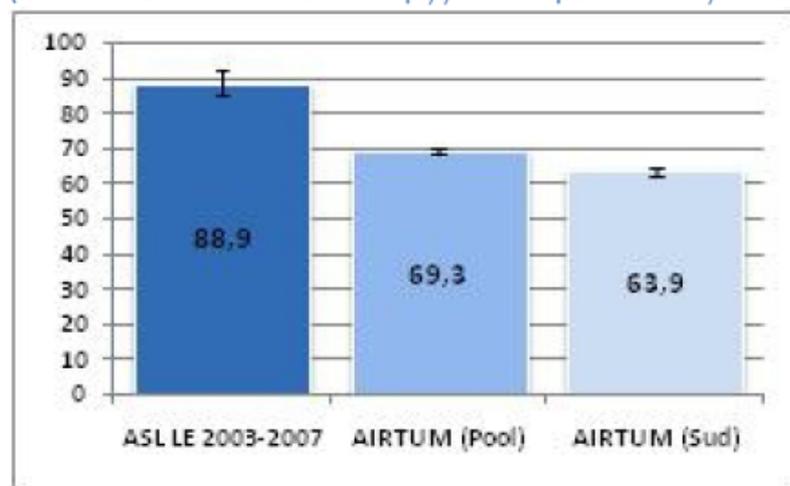
Incidenza

	Maschi	Femmine
Numero di casi incidenti*	2275	358
Tasso d'incidenza grezzo**	120,5	17,3
Tasso standardizzato***	88,9	11,6

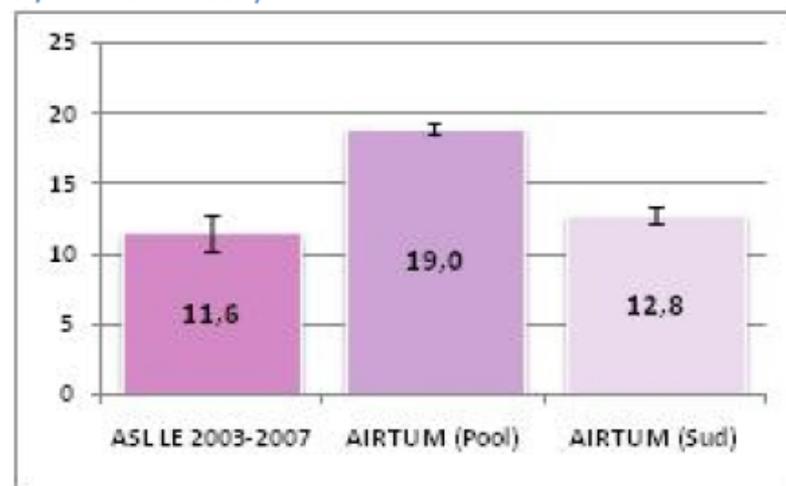
*Numero di nuovi casi diagnosticati nel periodo.
 **Numero di nuovi casi diagnosticati (incidenti) su una popolazione di 100.000 abitanti per anno.
 ***Casi incidenti annui per 100.000 abitanti (rif. popolazione standard Europea). La standardizzazione tiene conto della distribuzione per età della popolazione e permette la confrontabilità nel tempo e nello spazio dei tassi, quando la popolazione standard utilizzata è la stessa.

Incidenza: tasso standardizzato per sesso

(tasso AIRTUM: fonte ItaCan - <http://itacan.ispo.toscana.it/italian/itacan.htm>, anni 2006-2009)



Maschi



Femmine

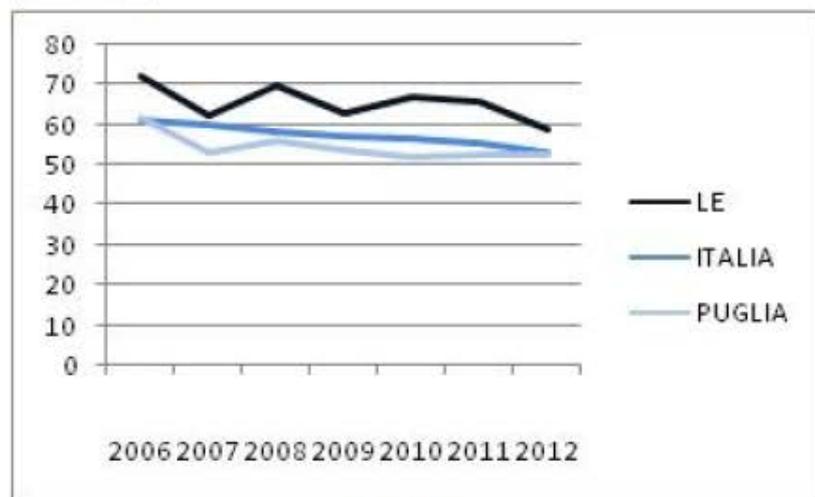
Mortalità per tumore polmonare nel Salento

Dati Registro Tumori Provincia di Lecce

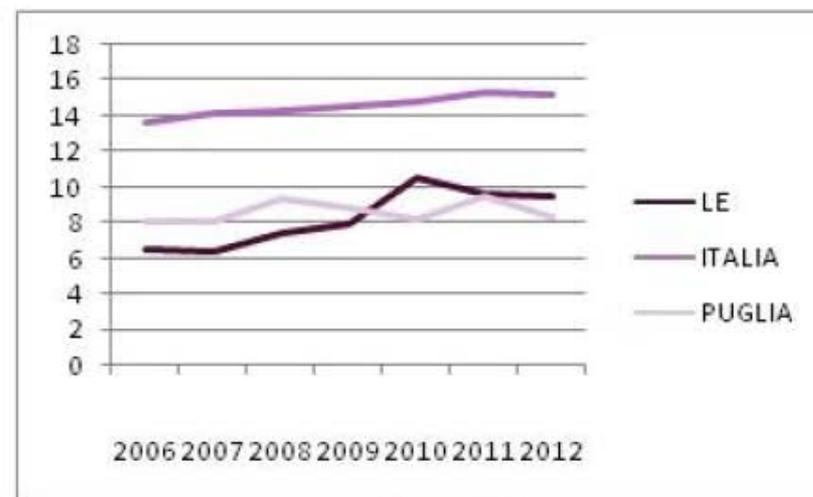
Anni 2003-2007

Trend di mortalità: tassi standardizzati per anno***

(fonte Istat)



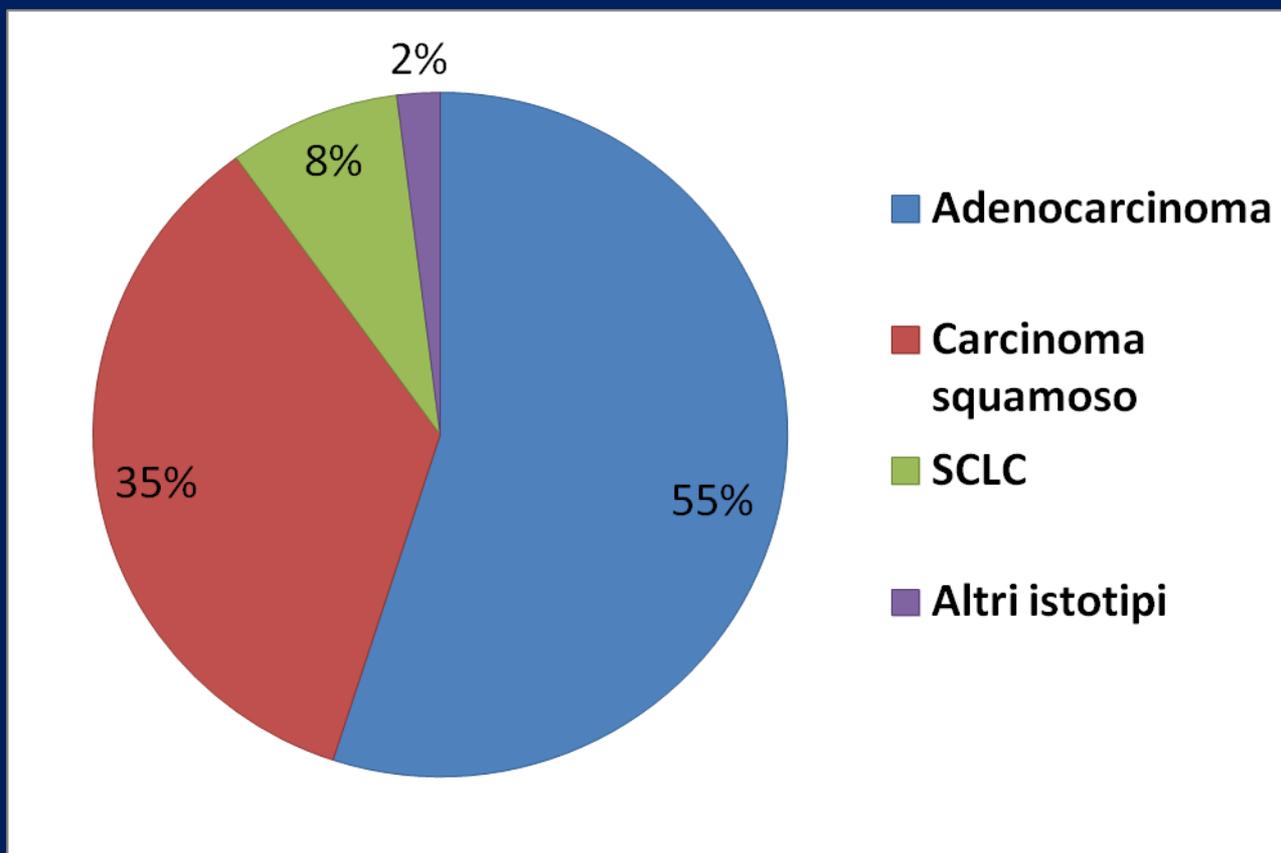
Maschi



Femmine

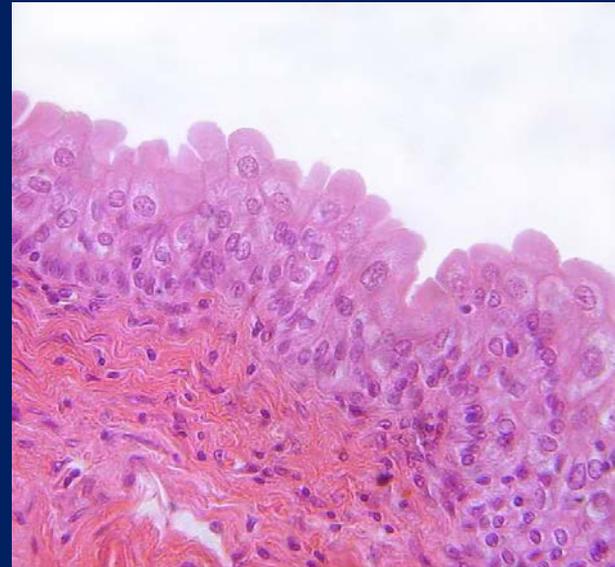
Dati U.O. Oncologia – P.O. “Vito Fazzi” Anno 2015

135 pazienti afferiti presso la nostra U.O. con nuova diagnosi di carcinoma polmonare



Carcinoma della vescica

- Carcinomi uroteliali (a cellule transizionali) – istotipo più frequente (circa 95%) che origina dall'epitelio di transizione che costituisce la tonaca mucosa
- Carcinoma a cellule squamose
- Carcinoma misto
- Adenocarcinoma
- Carcinoma a piccole cellule



Carcinoma della vescica – fattori di rischio

Esposizione a carcinogeni quali:

- **ammine aromatiche** (benzidine, 4-aminobiphenyl, 2-naphthylamine, 4-chloro-o-toluidine)
- **idrocarburi policiclici aromatici**
- **idrocarburi clorurati**

L'esposizione può essere:

- occupazionale
- fumo di sigaretta (ex fumatori HR 2.22; 95% CI, 2.03–2.44; fumatori HR: 4.1; 95% CI, 3.7–4.5) – amine aromatiche e idrocarburi policiclici aromatici escreti a livello renale.

Evidenza anche di un'associazione con i livelli di metalli pesanti nelle urine: **arsenico, cadmio, cromo, nichel e piombo** (Chang CH et al. Int J Urol 2015 Dec 14 doi: 10.1111/iju.13024)

Carcinoma della vescica – fattori genetici

Fattori genetici che possono conferire un rischio addizionale all'esposizione ad agenti cancerogeni:

- **variante N-acetyltransferase 2 (NAT2)** con debole attività di acetilazione (HR: 1.31; 95% CI, 1.01–1.70)
- genotipo **glutathione S-transferase mu 1 (GSTM1)–null**
- variante 4p16.3 associata a mutazioni somatiche attivanti in **FGFR3** (associazione fra variante genetica – mutazioni somatiche e rischio di carcinoma uroteliale)

Sempre maggiore evidenza di un'influenza significativa della predisposizione genetica sull'incidenza del carcinoma uroteliale, per via dell'aumento della suscettibilità ad altri fattori di rischio.

Incidenza tumore della vescica nel Salento

Dati Registro Tumori Provincia di Lecce

Anni 2003-2007

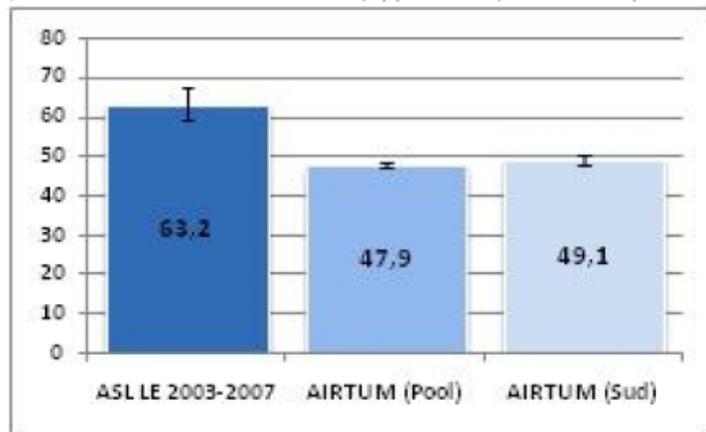
Incidenza

	Maschi	Femmine
Numero di casi incidenti*	1623	302
Tasso d'incidenza grezzo**	86,0	14,6
Tasso standardizzato***	63,2	8,6

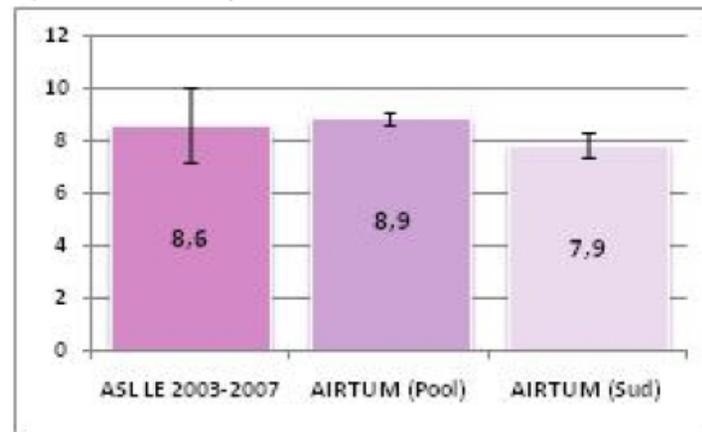
*Numero di nuovi casi diagnosticati nel periodo.
 **Numero di nuovi casi diagnosticati (incidenti) su una popolazione di 100.000 abitanti per anno.
 ***Casi incidenti annui per 100.000 abitanti (rif. popolazione standard Europea). La standardizzazione tiene conto della distribuzione per età della popolazione e permette la confrontabilità nel tempo e nello spazio dei tassi, quando la popolazione standard utilizzata è la stessa.

Incidenza: tasso standardizzato per sesso

(tasso AIRTUM: fonte ItaCan - <http://itacan.ispo.toscana.it/italian/itacan.htm>, anni 2006-2009)



Maschi



Femmine

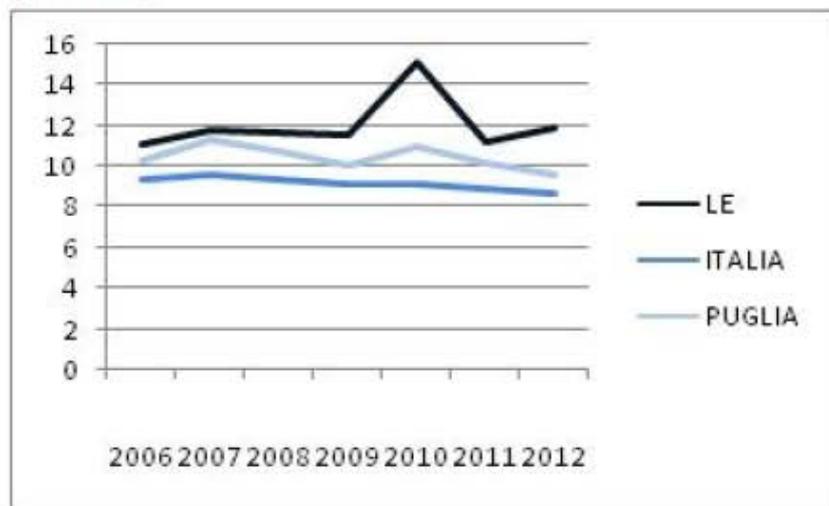
Mortalità per tumore della vescica nel Salento

Dati Registro Tumori Provincia di Lecce

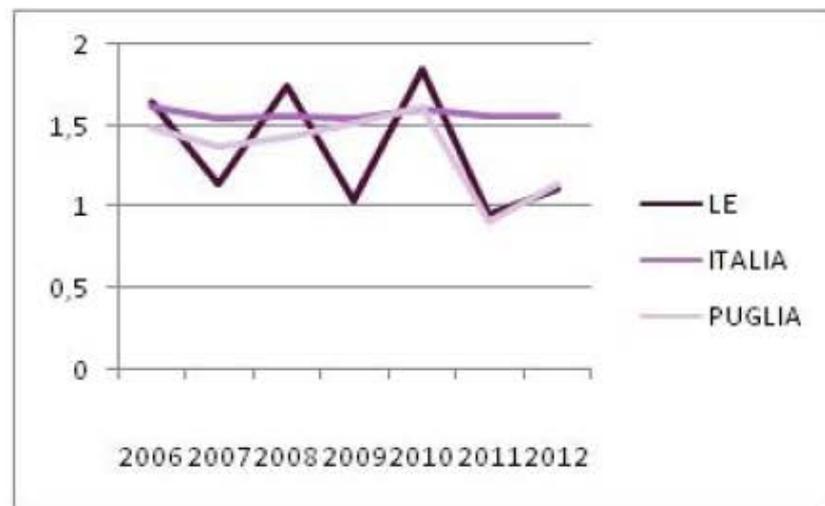
Anni 2003-2007

Trend di mortalità: tassi standardizzati per anno***

(fonte Istat)



Maschi



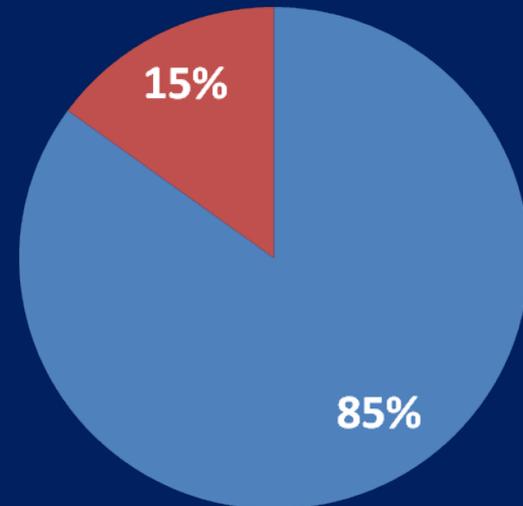
Femmine

Dati U.O. Oncologia – P.O. “Vito Fazzi” Anno 2015

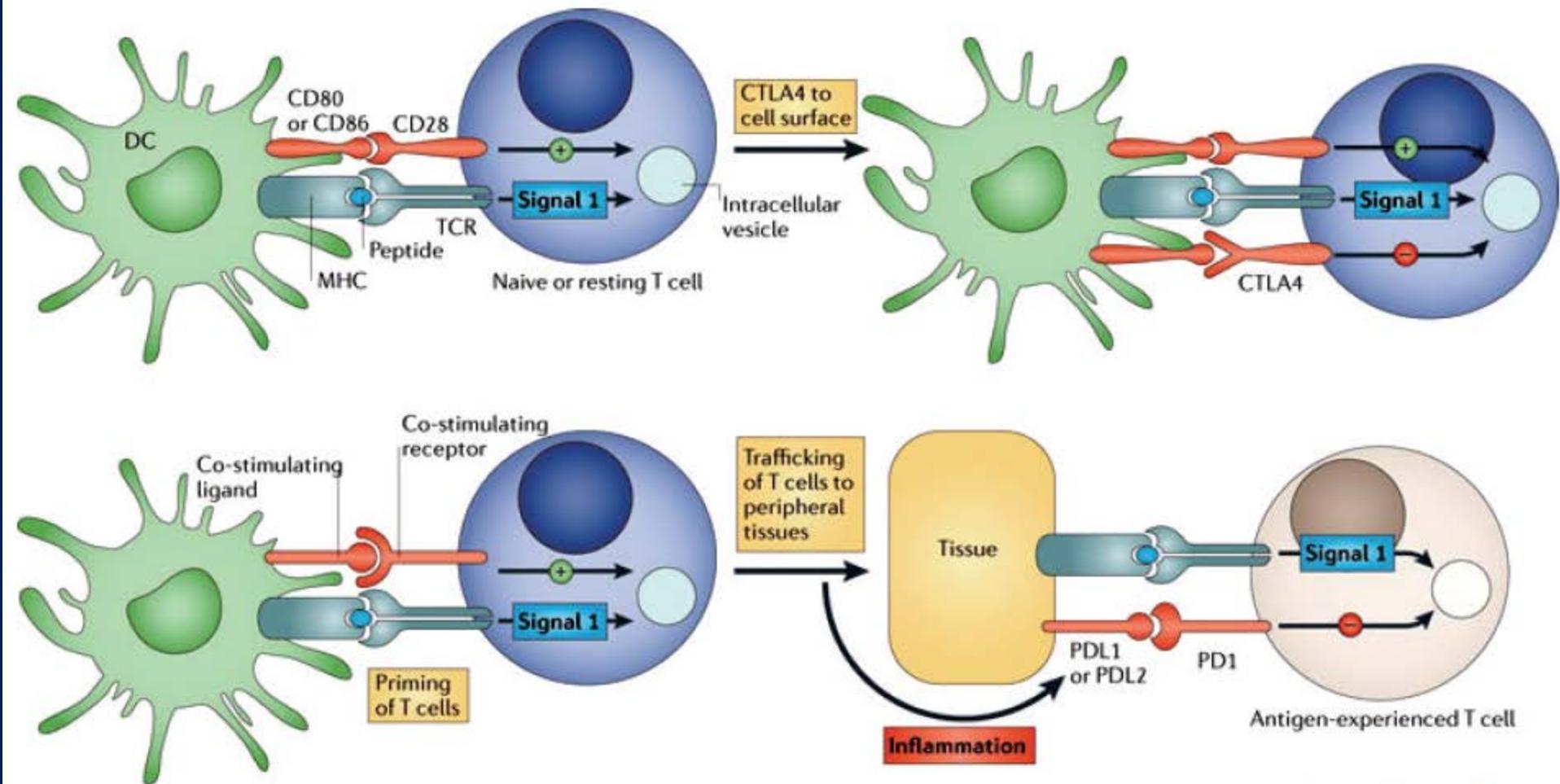
125 pazienti afferiti presso la nostra U.O. con nuova diagnosi di carcinoma del distretto genito-urinario

Circa 80% carcinoma uroteliale

■ uomini ■ donne



Nuove strategie terapeutiche IMMUNOTERAPIA



Farmaci immunoterapici in corso di sviluppo per il NSCLC

Table 1 Completed NSCLC immunotherapy trials

Immunotherapy	Target	Setting	Patient number	Results
Ipilimumab	CTLA-4	Phase II	204	ir-PFS 5.7 months for phased ipilimumab + chemotherapy vs. 4.6 months for placebo + chemotherapy (HR 0.72; P=0.05); ir-PFS 5.5 months for concurrent ipilimumab + chemotherapy vs. placebo + chemotherapy (HR 0.81; P=0.13) (9)
Nivolumab	PD-1	Phase III; Checkmate 017	272	OS 9.2 months for nivolumab vs. 6 months for docetaxel (P<0.001) (10)
Pembrolizumab	PD-1	Phase I; KEYNOTE-001	495; (Training-182); (Validation-313)	ORR 19.4%; MDR 12.5 months; MDOS 12 months (11)
MPDL3280A	PD-L1	Phase I	53; (37 evaluable)	ORR 24%; 24-week PFS 48% (12)
MEDI4736 (durvalumab)	PD-L1	Phase I	13	3 PR with two additional responses not meeting PR per irRC (13)

NSCLC, non-small cell lung cancer; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; HR, hazard ratio; ir-PFS, immune-related progression-free survival; irRC, immune-related response criteria; MDOS, median duration of overall survival; MDR, median duration of response; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed cell death ligand of protein 1; PFS, progression-free survival; PR, partial response.