

62 CONGRESSO
NAZIONALE
SIGGG

NAPOLI2017
29 novembre - 2 dicembre

INVECCHIAMENTO:
SCENARIO 2.0



SOCIETÀ ITALIANA
DI GERONTOLOGIA
E GERIATRIA

www.sigg.it
sigg@promoleader.com

Invecchiamento e tumori: processi fisiopatologici in comune?

Paolo Visca

Anatomia Patologica

Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma

Roma, 30 novembre 2017

Effetto dell'età della popolazione e del suo invecchiamento sul numero di diagnosi di tumore

L'invecchiamento è un fattore determinante nello sviluppo del cancro. Con l'avanzare del tempo, infatti, si accumulano gli effetti dei fattori cancerogeni e viene meno la capacità di riparazione cellulare dell'organismo. L'incidenza dei tumori infatti aumenta in modo evidente con l'età.

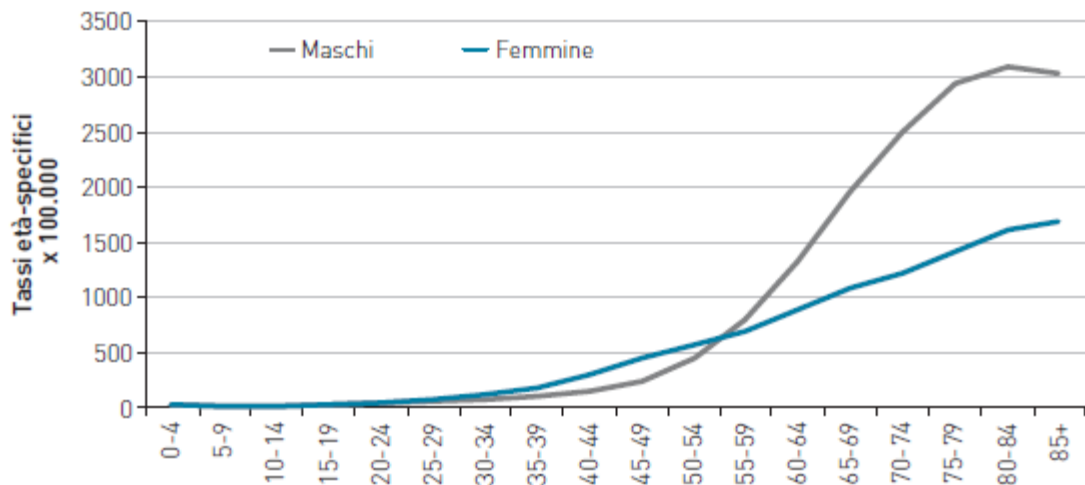


FIGURA 2. AIRTUM 2008-2013. Tassi età-specifici (x 100.000) per sesso. Tutti i tumori esclusi carcinomi della cute.

I primi 5 tumori più frequentemente diagnosticati

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Prostata (18%)	Mammella (28%)	Colon-retto (14%)
2°	Colon-retto (16%)	Colon-retto (13%)	Mammella (14%)
3°	Polmone (15%)	Polmone (8%)	Polmone (11%)
4°	Vescica* (11%)	Tiroide (6%)	Prostata (9%)
5°	Rene, vie urinarie** (5%)	Utero corpo (5%)	Vescica* (7%)

TABELLA 6. Primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati e proporzione sul totale dei tumori (esclusi i carcinomi della cute) per sesso. Stime per l'Italia 2017.

*Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

**Comprende rene, pelvi e uretere.

La popolazione italiana sta progressivamente invecchiando:

- Aumento della vita media (la speranza di vita alla nascita in media in Italia nel 2008 era di 78,7 anni per gli uomini e 84,0 per le donne),
- Riduzione del tasso di natalità (nel 2008 si sono registrate 9,6 nascite ogni 1.000 abitanti).

L'allungarsi della durata della vita fa sì che la popolazione anziana si vada sempre più differenziando, tanto da poter distinguere i «**giovani anziani**» (vicini alla soglia dei 65 anni) dai «**grandi anziani**» (ultra 80enni).

- Nel 1980 i grandi anziani costituivano il 2,1% della popolazione italiana, percentuale che nel 2009 era già aumentata al 5,6%, con una netta prevalenza delle donne (7,2% degli ultra 80enni) rispetto agli uomini (3,9%).
- L'incidenza delle malattie neoplastiche aumenta con l'età.
- L'invecchiamento è un fattore determinante nello sviluppo del cancro. Con l'avanzare del tempo, infatti, si accumulano gli effetti dei fattori cancerogeni e viene meno la capacità di riparazione cellulare dell'organismo.
- L'incidenza dei tumori infatti aumenta drasticamente con l'età a partire dai 55 anni, sebbene l'incremento con l'età sia evidente in entrambi i sessi, l'andamento è diverso tra i due sessi.

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Polmone (27%)	Mammella (17%)	Polmone (20%)
2°	Colon-retto (11%)	Colon-retto (12%)	Colon-retto (11%)
3°	Prostata (8%)	Polmone (11%)	Mammella (8%)
4°	Fegato (7%)	Pancreas (7%)	Stomaco (6%)
5°	Stomaco (6%)	Stomaco (6%)	Pancreas (6%)

TABELLA 9. Prime cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi oncologici per sesso. Pool AIRTUM 2008-2013.

Frequenza e tipologia dei tumori diagnosticati cambia in rapporto alle fasce di età

Tra i giovani (0-49 anni), i tumori sono un evento relativamente poco frequente, infatti, in questa fascia di età viene diagnosticato il 10% del totale dei tumori.

- I tumori più frequentemente diagnosticati negli uomini sotto i 50 anni sono il **testicolo (12% del totale dei tumori)**, i melanomi (9%), il linfoma non- Hodgkin (9%), il colon-retto (8%) e la tiroide (7%).
- Tra le donne giovani al primo posto si trovano i tumori della **mammella (41%)**, seguiti da quelli della tiroide (14%), dai melanomi (7%), dai tumori del colon-retto (5%) e dai tumori della cervice uterina (4%)

Rango	Maschi			Femmine		
	Età			Età		
	0-49	50-69	70+	0-49	50-69	70+
1°	Testicolo (12%)	Prostata (22%)	Prostata (20%)	Mammella (41%)	Mammella (35%)	Mammella (22%)
2°	Cute (melanomi) (9%)	Polmone (14%)	Polmone (17%)	Tiroide (15%)	Colon-retto (12%)	Colon-retto (17%)
3°	Linfoma non-Hodgkin (8%)	Colon-retto (13%)	Colon-retto (14%)	Cute (melanomi) (7%)	Utero corpo (7%)	Polmone (7%)
4°	Colon-retto (8%)	Vescica* (10%)	Vescica* (12%)	Colon-retto (4%)	Polmone (7%)	Pancreas (5%)
5°	Tiroide (8%)	Vie aerodigestive superiori** (5%)	Stomaco (5%)	Utero cervice (4%)	Tiroide (5%)	Stomaco (5%)

TABELLA 7. Primi cinque tumori in termini di frequenza e proporzione sul totale dei tumori incidenti (esclusi i carcinomi della cute) per sesso e fascia di età. Pool AIRTUM 2008-2013.

*Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

**Comprende lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe.

Sede	0-49 anni		50-69 anni		70-84 anni	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
Vie aerodigestive superiori*	631	1.852	86	414	86	393
Esofago	5.129	20.001	491	2.084	306	1.124
Stomaco	1.070	1.235	122	250	45	94
Colon-retto	379	375	34	53	17	29
Colon	618	580	51	76	24	38
Retto	986	1.059	103	169	56	108
Fegato	931	3.922	99	385	51	119
Colecisti e vie biliari	7.143	8.696	513	531	182	205
Pancreas	1.653	2.248	158	240	74	92
Polmone	569	744	31	93	14	63
Osso	1.710	2.598	3.390	4.762	2.817	3.922
Cute (melanomi)	306	221	170	235	145	277
Mesotelioma	12.501	28.572	665	2.501	366	1.163
Sarcoma di Kaposi	3.704	33.334	1.852	11.112	761	2.174
Tessuti molli	1.343	1.852	944	1.361	544	1.026
Mammella		42		18		21
Utero cervice		451		427		590
Utero corpo		635		90		113
Ovaio		503		175		169
Prostata	1.627		20		12	
Testicolo	217		2.084		4.652	
Rene, vie urinarie**	535	1.076	103	267	70	155
Parenchima	565	1.130	118	294	88	186
Pelvi e vie urinarie	10.001	22.223	791	2.778	325	935
Vescica***	486	1.588	43	231	20	123
Sistema nervoso centrale	572	770	273	432	208	292
Tiroide	364	108	311	124	575	328
Linfoma di Hodgkin	493	538	1.235	1.905	1.380	2.021
Linfoma non-Hodgkin	324	474	129	182	83	117
Mieloma	2.632	3.774	327	444	153	223
Leucemie	412	521	220	389	104	190
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	27	17	5	7	3	5

TABELLA 14. Numero di soggetti che è necessario seguire nel corso della vita, da 0 a 49 anni, da 50 a 69 anni e da 70 a 84 anni, per trovarne uno che sviluppi un tumore, per sesso e tipo tumorale. Pool AIRTUM 2008-2013.

*Comprende lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe.

**Comprende rene, pelvi e uretere.

***Comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

Confronto della sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi per fascia di età.

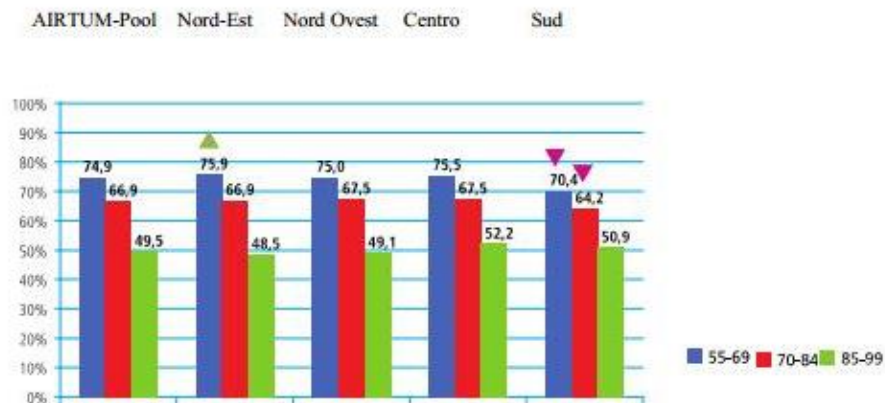
Sede	Classe di età (anni)				
	15-44	45-54	55-64	65-74	75+
Vie aerodigestive superiori*	69	60	60	58	49
Esofago	19	22	16	13	7
Stomaco	40	39	37	33	22
Colon	69	70	72	68	56
Retto	69	69	70	66	49
Colon-retto	69	70	71	67	54
Fegato	31	30	25	20	11
Colecisti e vie biliari	25	27	20	14	8
Pancreas	28	13	8	6	3
Polmone	29	20	19	16	8
Osso	70	82	61	58	29
Cute (melanomi)	94	90	87	84	73
Mesotelioma	28	14	9	8	3
Sarcoma di Kaposi	82	89	84	88	83
Tessuti molli	72	73	66	57	45
Mammella	91	92	91	89	79
Utero cervice	84	77	71	59	36
Utero corpo	89	88	86	78	62
Ovaio	73	61	50	36	17
Testicolo	97	96	93	81	59
Parenchima renale	87	82	77	73	56
Pelvi e vie urinarie	84	72	68	60	44
Vescica**	96	89	86	80	66
Sistema nervoso centrale	55	24	12	7	4
Tiroide	100	99	96	94	70
Linfoma di Hodgkin	93	89	83	64	43
Linfoma non-Hodgkin	83	81	77	66	44
Mieloma	78	71	62	48	29
Leucemie	68	69	62	45	25
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute (uomini)	79	63	62	59	44
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute (donne)	86	81	73	62	42
	15-54	55-64	65-74	75-84	85+
Prostata	95	96	96	88	52

TABELLA 20. Uomini e donne. Confronto della sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi per fascia di età. Uomini e donne, casi diagnosticati nel quinquennio 2005-2009 (Pool AIRTUM).

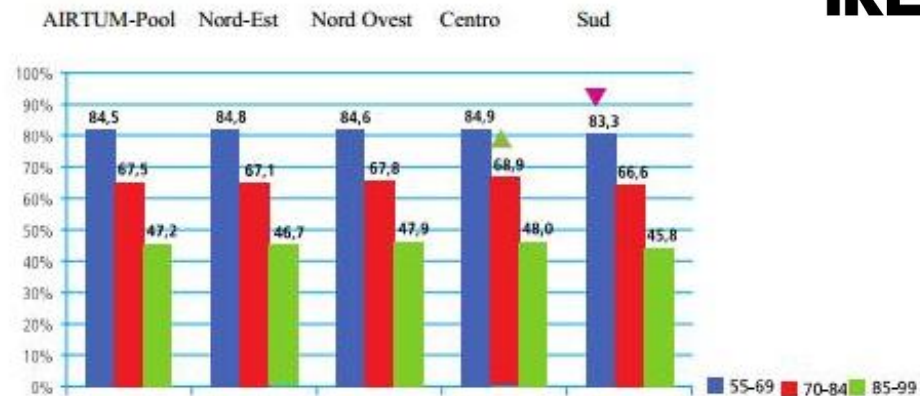
*Comprende lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe.

**Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

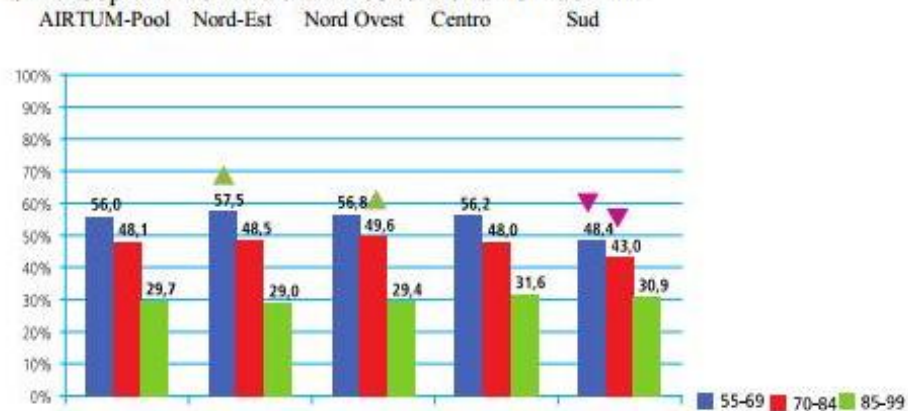
SR-1 Sopravvivenza a 1 anno % totale tumori uomini



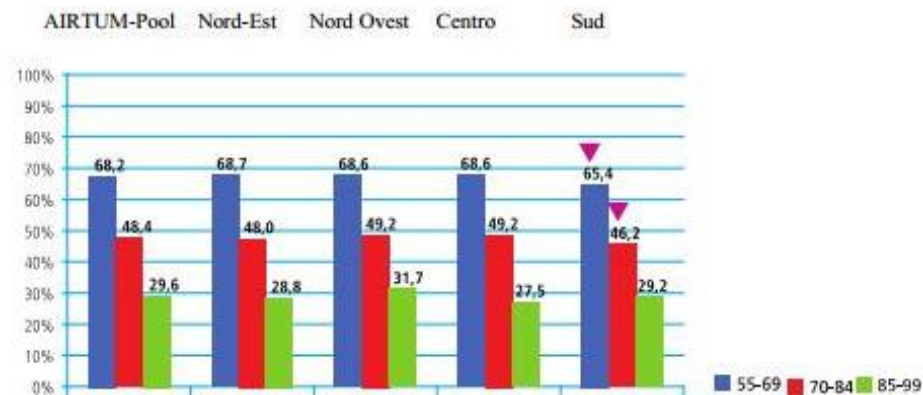
SR-1 Sopravvivenza a 1 anno % totale tumori donne



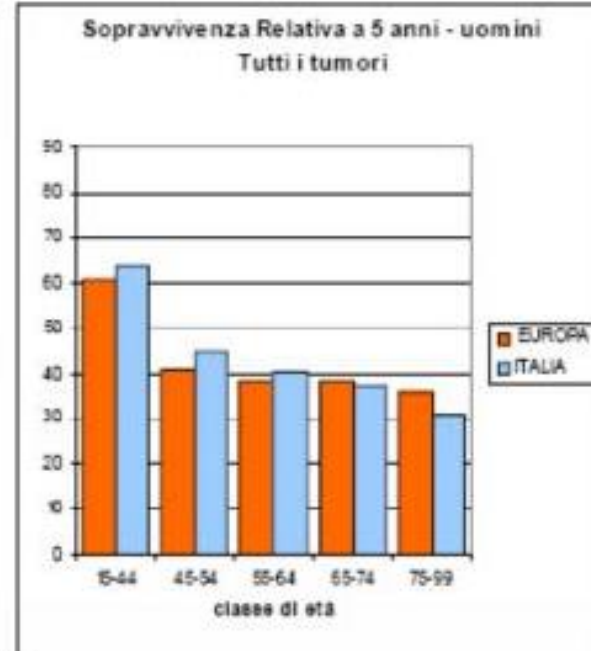
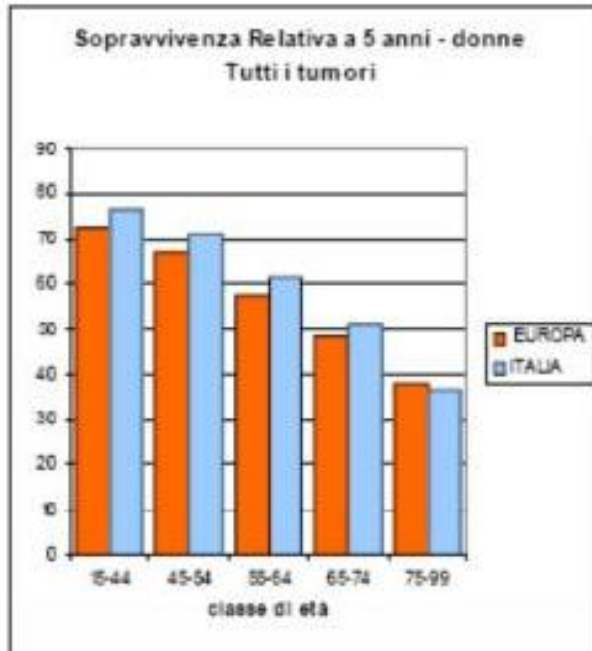
SR-5 Sopravvivenza a 5 anni % totale tumori uomini

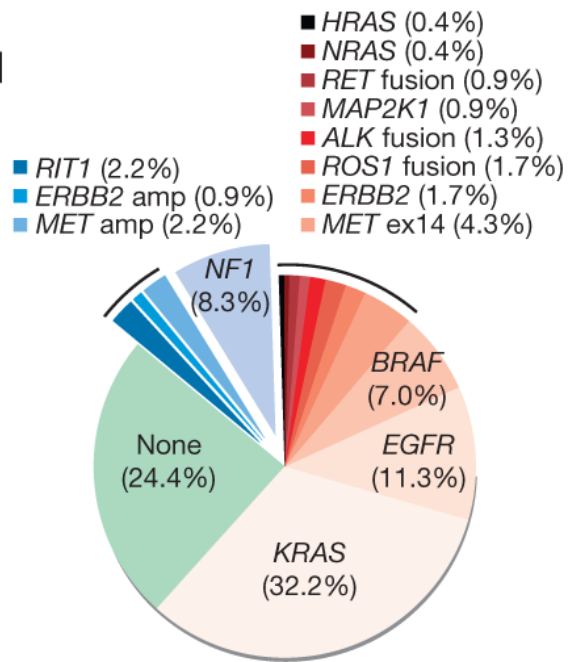


SR-5 Sopravvivenza a 5 anni % totale tumori donne



Sopravvivenza dei pazienti anziani con tumore in Italia




Table 1.07 Major genetic changes in lung cancer

Alterations	Small cell carcinoma (%)	Adenocarcinoma (%)	Squamous cell carcinoma (%)
Mutation			
<i>BRAF</i>	0	< 5	0
<i>EGFR</i> Caucasian	< 1	10–20	< 1
<i>EGFR</i> Asian	< 5	35–45	< 5
<i>ERBB2/HER2</i>	0	< 5	0
<i>KRAS</i> Caucasian	< 1	15–35	< 5
<i>KRAS</i> Asian	< 1	5–10	< 5
<i>PIK3CA</i>	< 5	< 5	5–15
<i>RB</i>	> 90	5–15	5–15
<i>TP53</i>	> 90	30–40	50–80
Amplification			
<i>EGFR</i>	< 1	5–10	10
<i>ERBB2/HER2</i>	< 1	< 5	< 1
<i>MET</i>	< 1	< 5	< 5
<i>MYC</i>	20–30	5–10	5–10
<i>FGFR1</i>	< 1	< 5	15–25
Gene rearrangement			
<i>ALK</i>	0	5	< 1
<i>RET</i>	0	1–2	0
<i>ROS1</i>	0	1–2	0
<i>NTRK1</i>	0	< 1	0
<i>NRG1</i>	0	< 1	0

[Nature](https://doi.org/10.1038/nature13385). 2014 Jul 31;511(7511):543-50. doi: 10.1038/nature13385. Epub 2014 Jul 9.

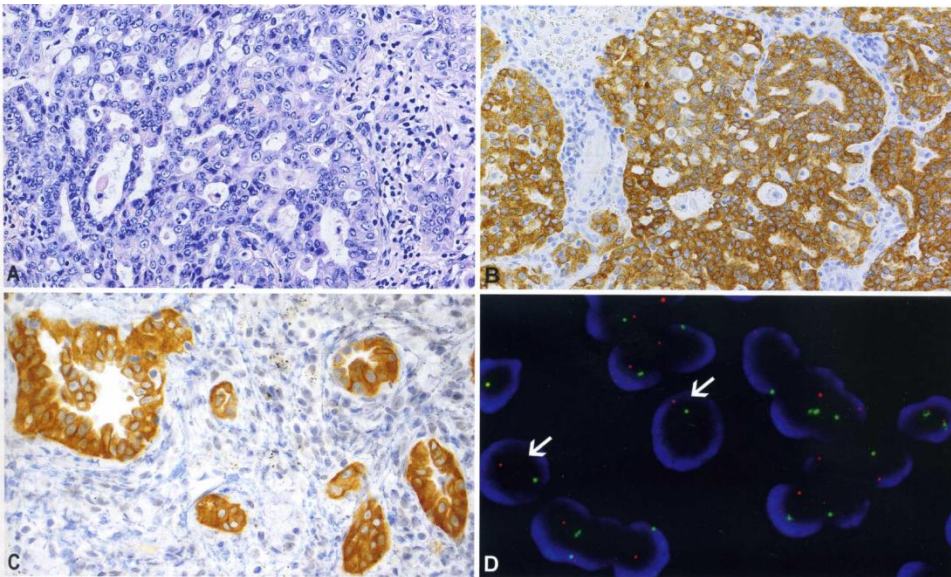


Fig. 1.08 **A** Adenocarcinoma with *ALK* rearrangement. This adenocarcinoma shows a cribriform pattern of gland formation. **B** Adenocarcinoma with *ALK* rearrangement. This adenocarcinoma stains positively with immunohistochemistry for *ALK*. **C** Adenocarcinoma with *ROS1* rearrangement. Immunohistochemistry for *ROS1* shows positive staining in the tumour cells. **D** Adenocarcinoma with *ROS1* rearrangement. This *ROS1* break-apart FISH shows green and red dots, which correspond to the 5' and 3' probes for the *ROS1* gene, respectively. The split of the green and red dots, examples of which are marked by arrows, is consistent with *ROS1* rearrangement.

Molecular diagnostics of lung cancer in the clinic

Lynette Sholl

Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Correspondence to: Lynette Sholl, MD. Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

Email: lmsholl@bwh.harvard.edu.

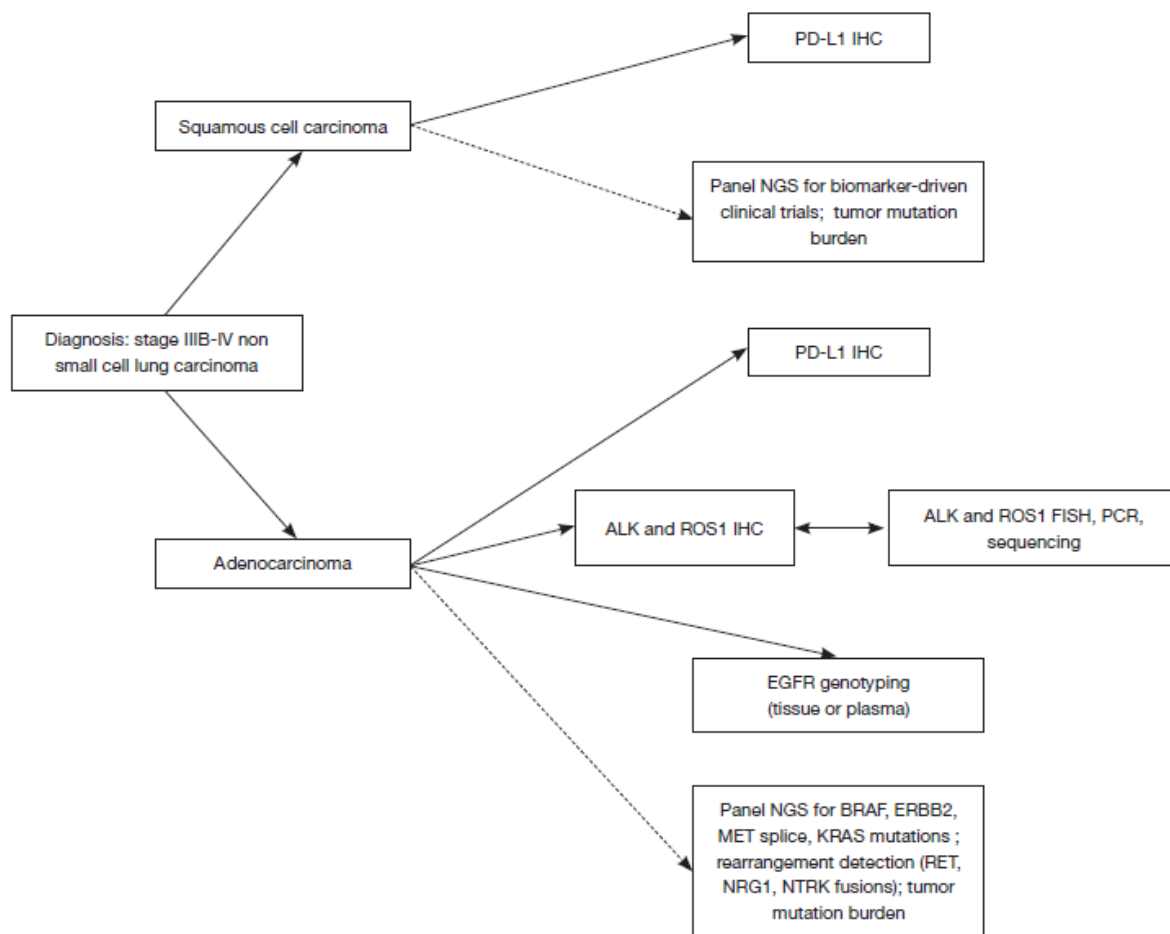
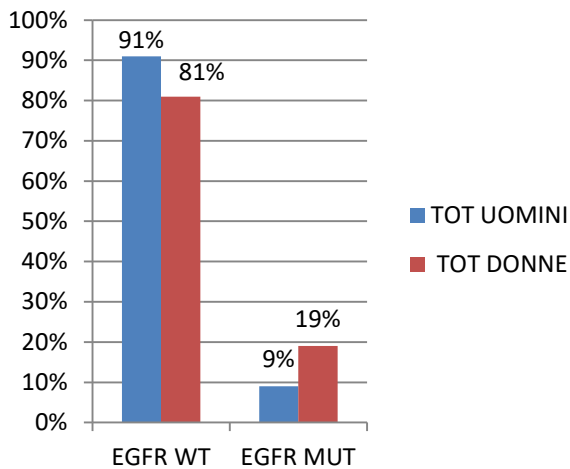
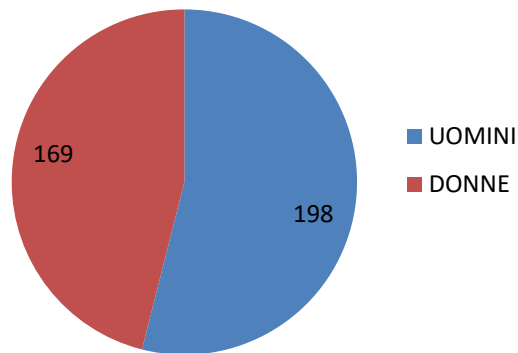
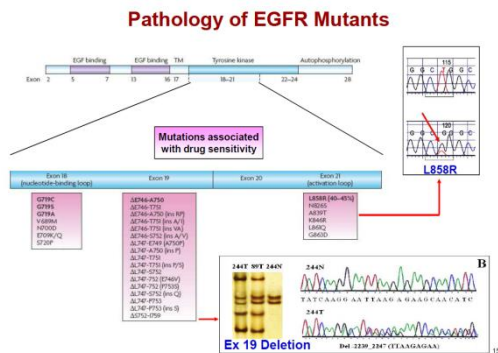


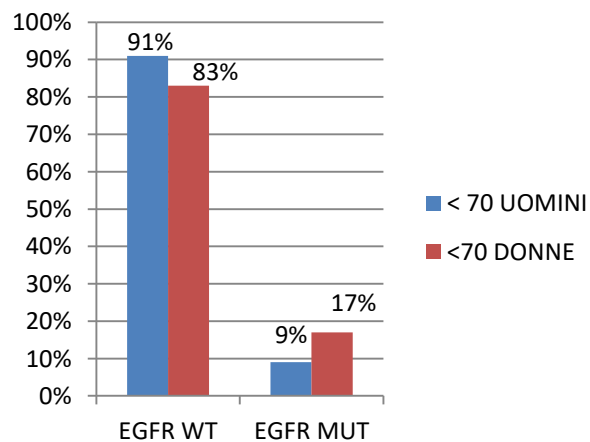
Figure 1 Suggested workflow for newly diagnosed advanced stage NSCLC patients. Solid arrows are required steps. Dashed arrows are optional steps to facilitate clinical trial enrollment and/or off label targeted therapies. NSCLC, non-small cell lung carcinoma.

MUTAZIONI DI EGFR NEGLI NSCLC POLMONARI

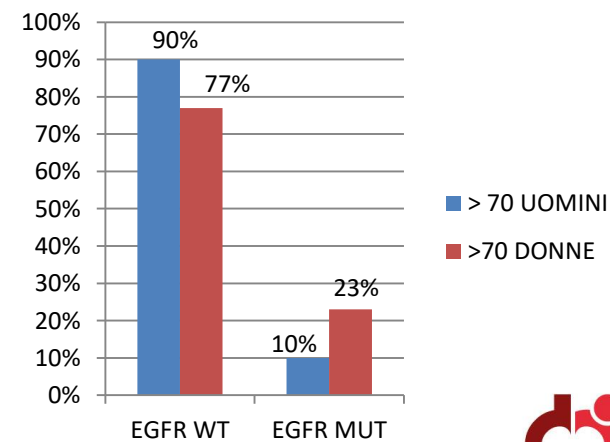
CASISITICA IRE DA 01-01-2017 AL 01/11/17
TOT 367



TOT 367



<70 = 206



>70 = 161

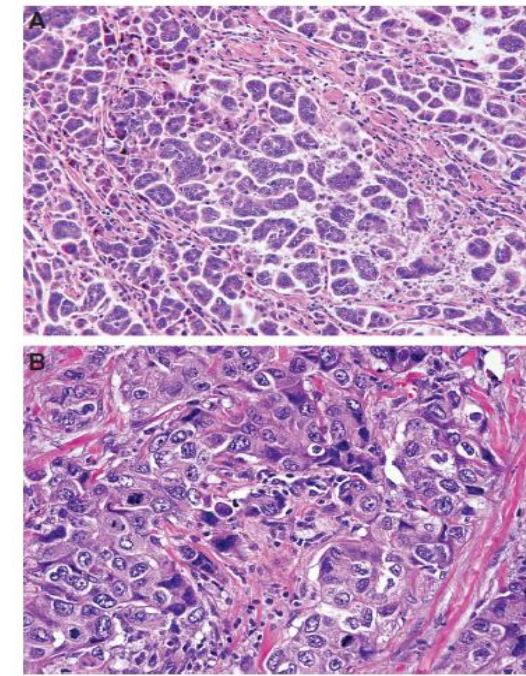
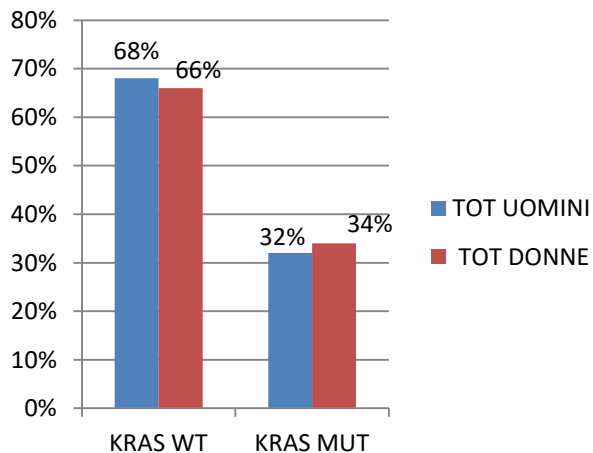


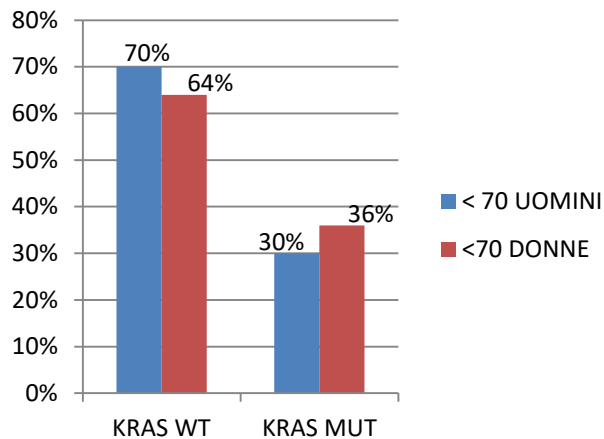
Fig 3. (A) Micropapillary adenocarcinoma. Within the airspaces, the tumor is growing in papillary structures lacking fibrovascular cores (hematoxylin and eosin stain; $\times 20$). (B) Solid adenocarcinoma. This tumor consists of sheets of tumor cells with abundant cytoplasm and mostly vesicular nuclei with several conspicuous nucleoli (hematoxylin and eosin stain $\times 40$).

MUTAZIONI DI KRAS (NGS) NEGLI NSCLC DEL POLMONE

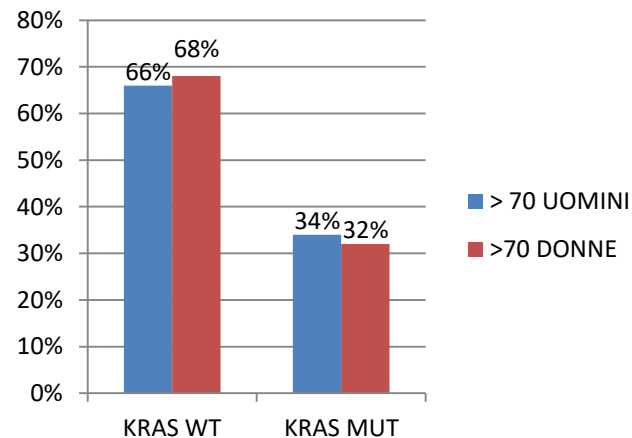
CASISITICA IRE DA 01-01-2017 AL
01/11/17
TOT 367



TOT 367



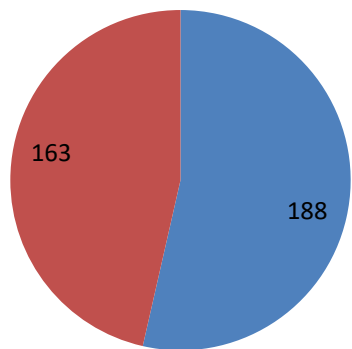
<70 = 206



>70 = 161

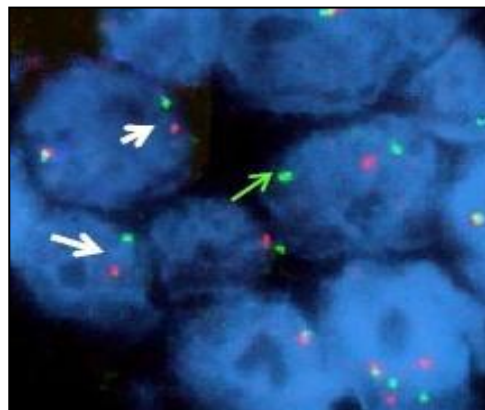
RIARRANGIAMENTO DEL GENE ALK NEGLI NSCLC POLMONARI

CASISTICA IRE DAL 01/01/2017 AD 01/11/2017
TOT 367

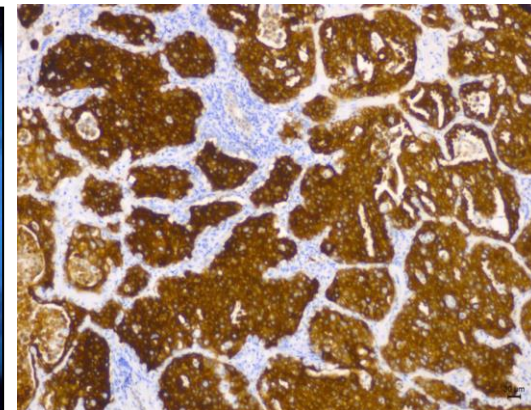


■ UOMINI
■ DONNE

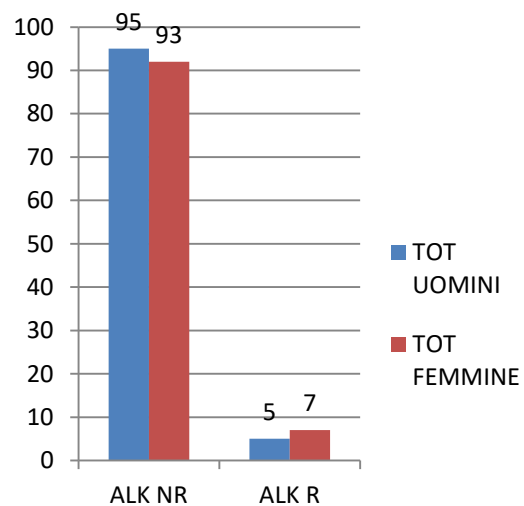
FISH



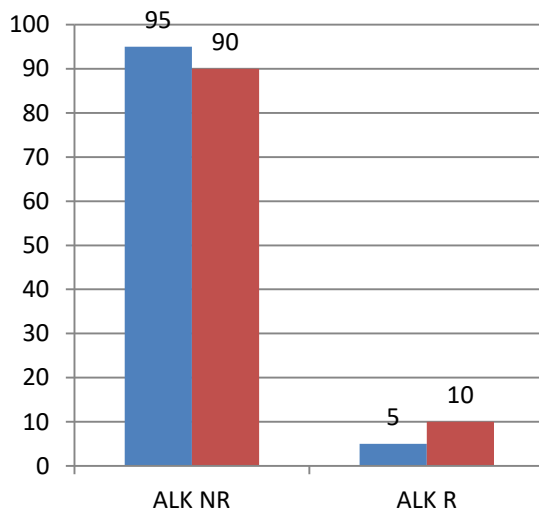
IHC



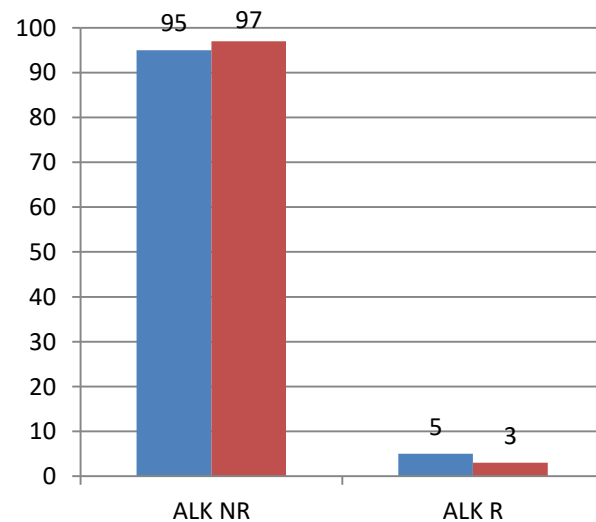
ALK



TOT 351

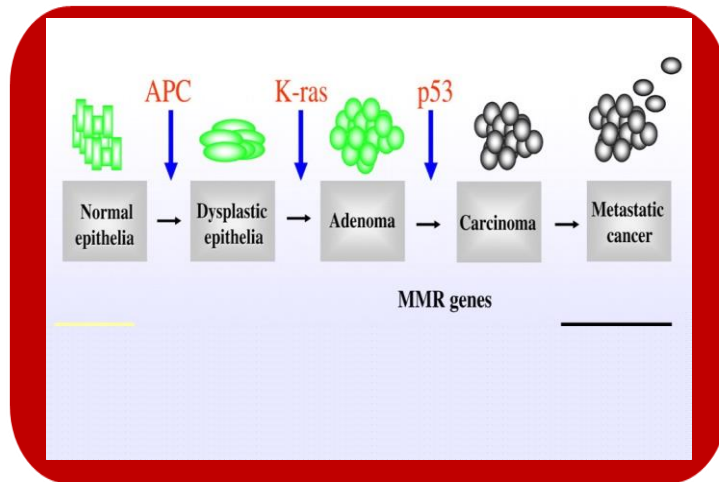


<70 = 213



>70 = 138

■ Colorectal cancer is the second leading cause of cancer deaths in the world. Annually, there are more than 1.2 million colorectal cancer cases diagnosed and 600,000 deaths due to this disease.

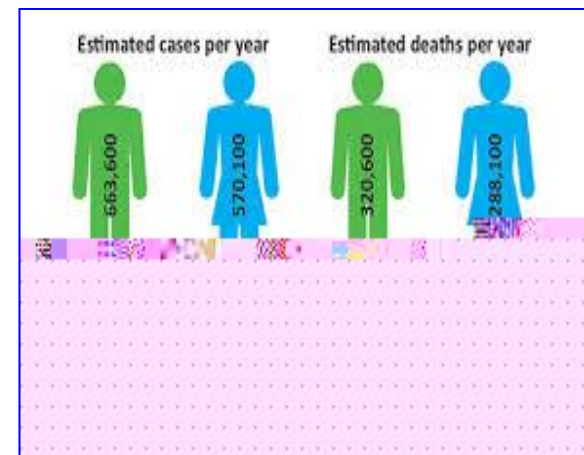


Colo-Rectal Cancer is a frequently lethal disease with heterogeneous outcomes and drug responses

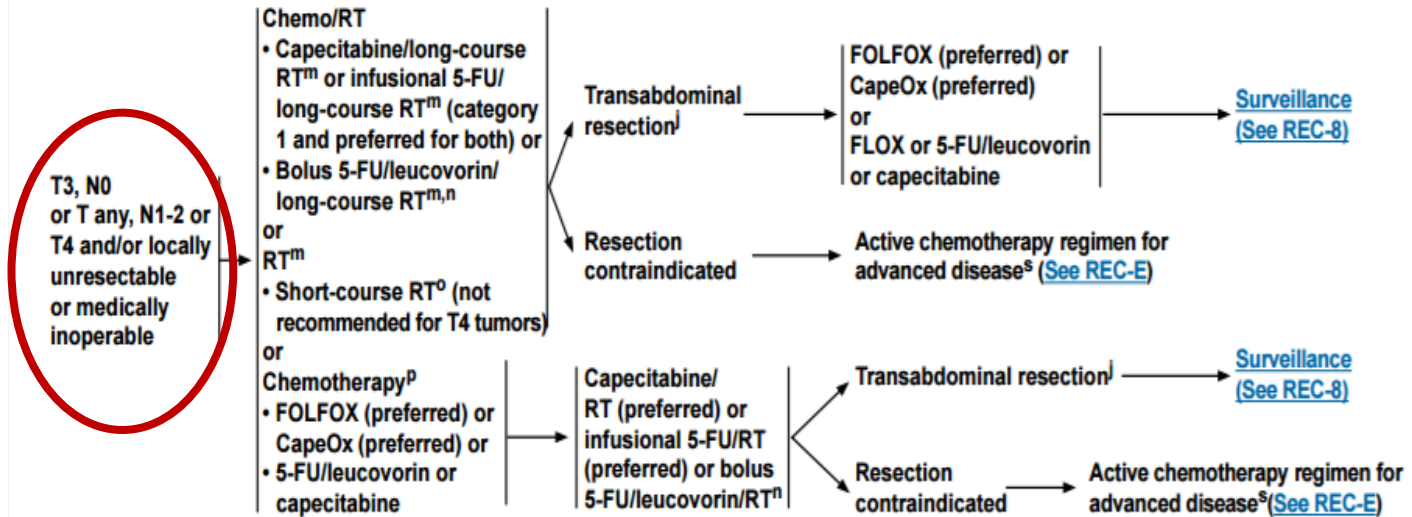
It is a paradigm of translational oncology

there are very few neoplasms in which research has been translated into clinical practice so rapidly and efficiently modifying our approach to the diagnosis, treatment and prevention of the disease.

Molecular profiling cannot entirely replace conventional tumor classification based on organ site



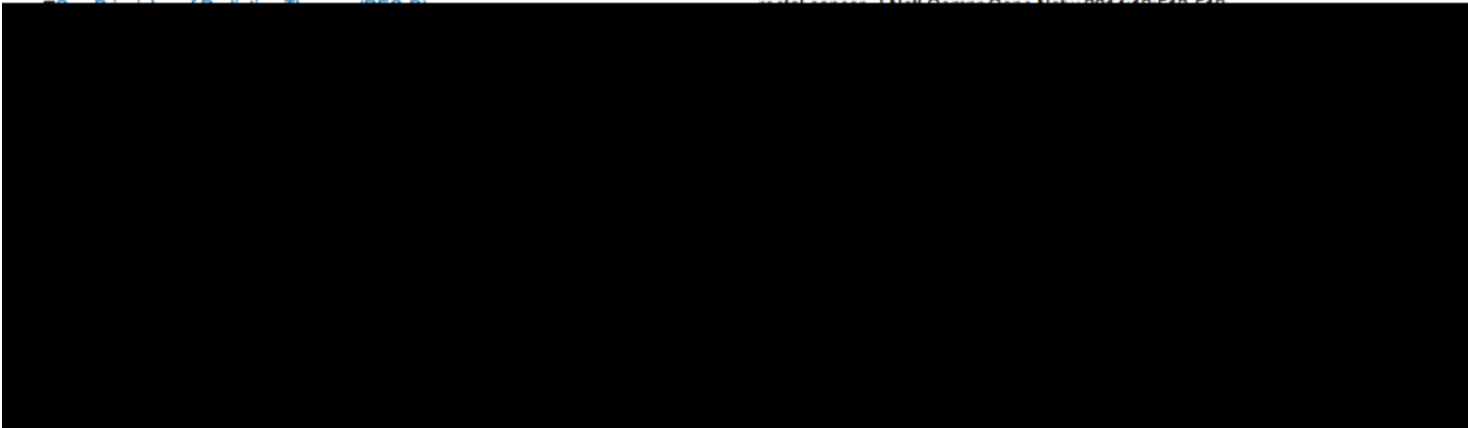
CLINICAL STAGE	NEOADJUVANT THERAPY ^m	PRIMARY TREATMENT	ADJUVANT TREATMENT ^{l,m,q} (6 MO PERIOPERATIVE TREATMENT PREFERRED) ^r
----------------	----------------------------------	-------------------	--

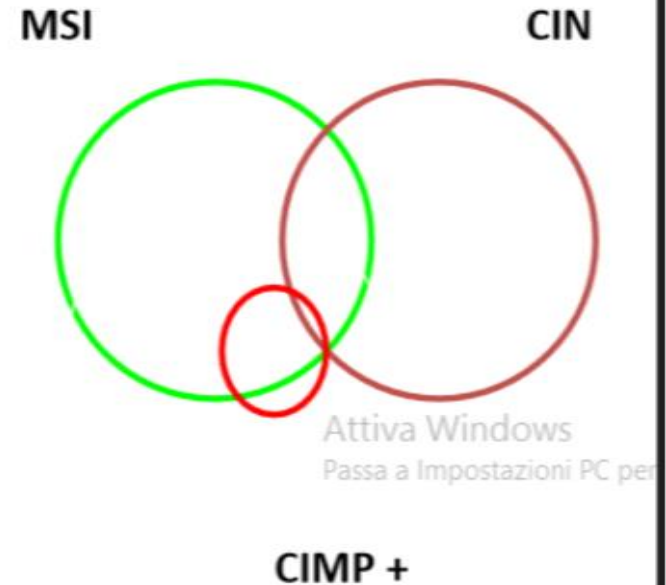
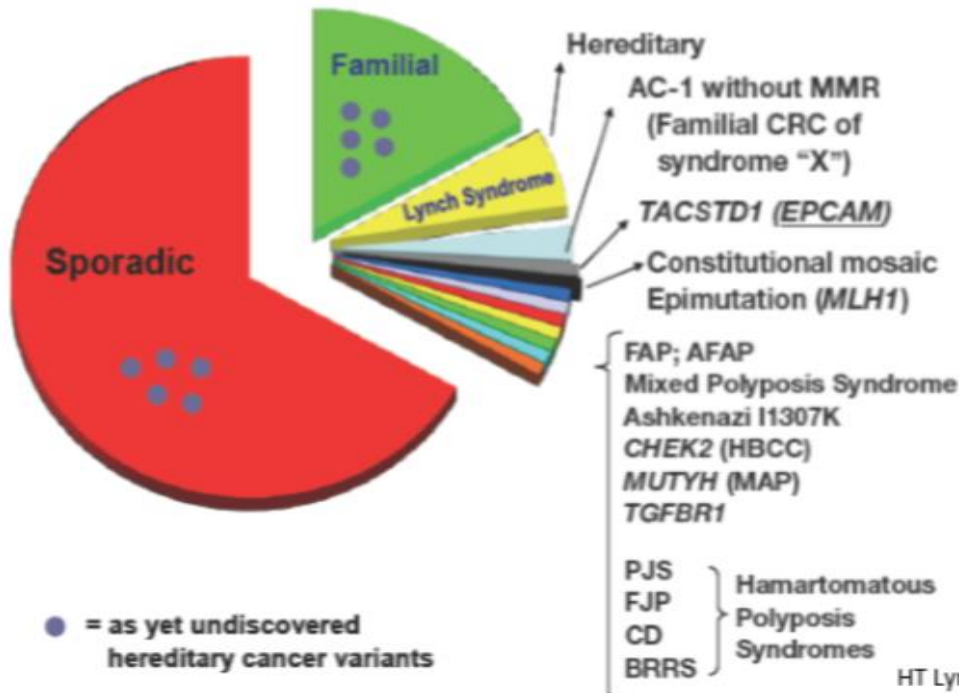
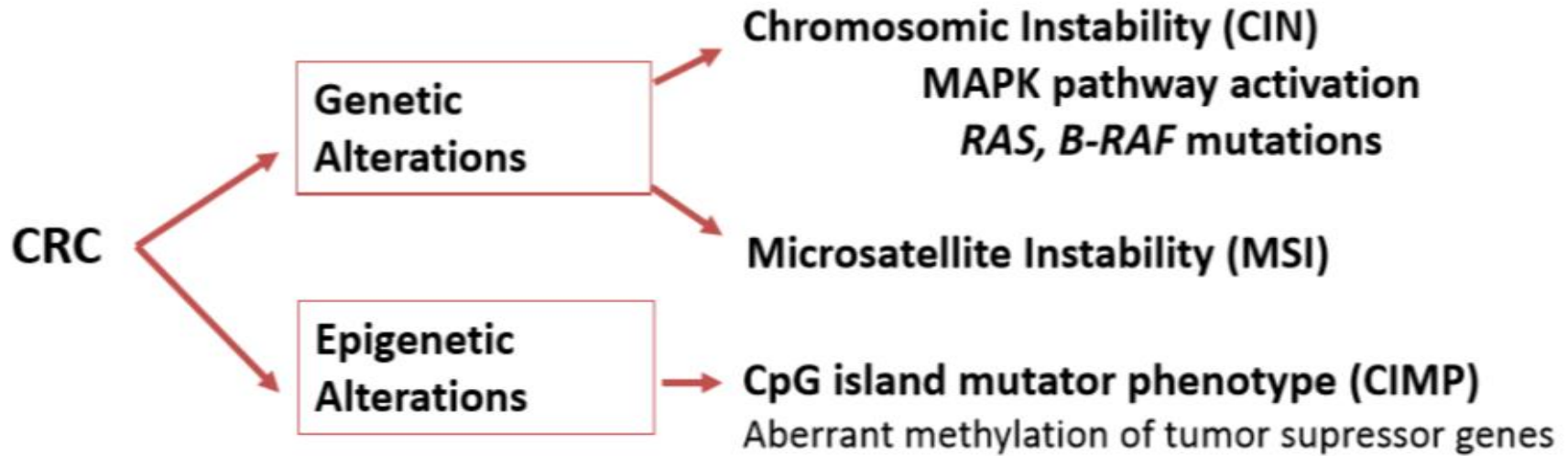


^lSee Principles of Surgery (REC-B).

^mSee Principles of Adjuvant Therapy (REC-C).

Cercek A, Goodman KA, Hajj C, et al. Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the management of locally advanced







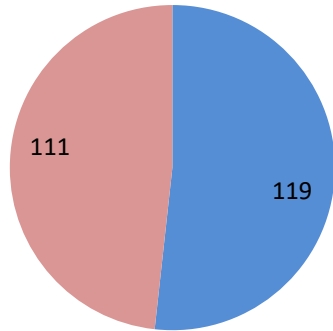
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

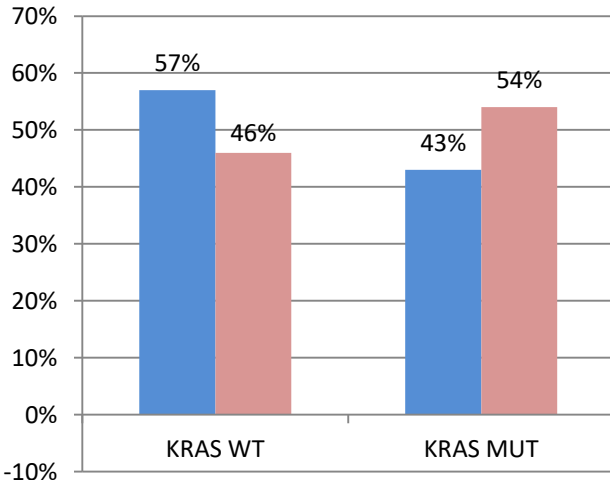
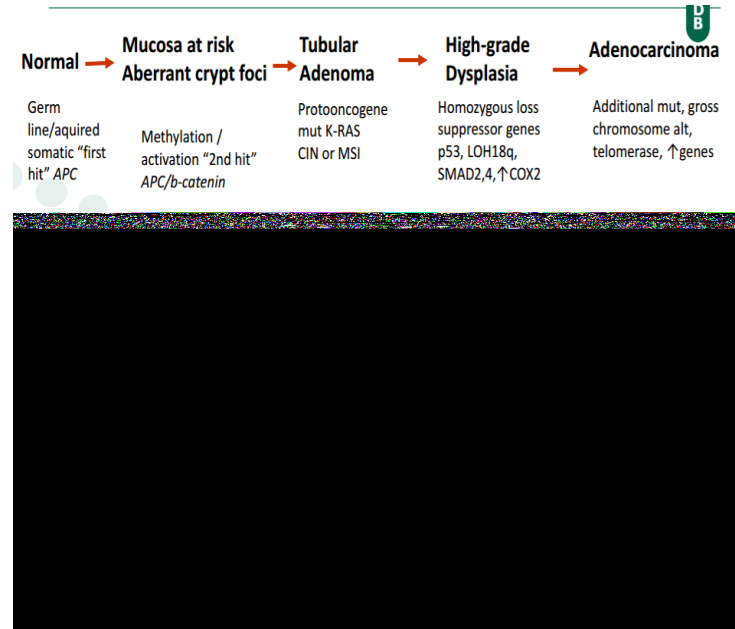
MUTAZIONI DI KRAS (NGS) NEGLI ADENOCARCINOMI DEL COLON

CASISTICA DAL 01/01/2017 AD 01/11/2017
TOT 230

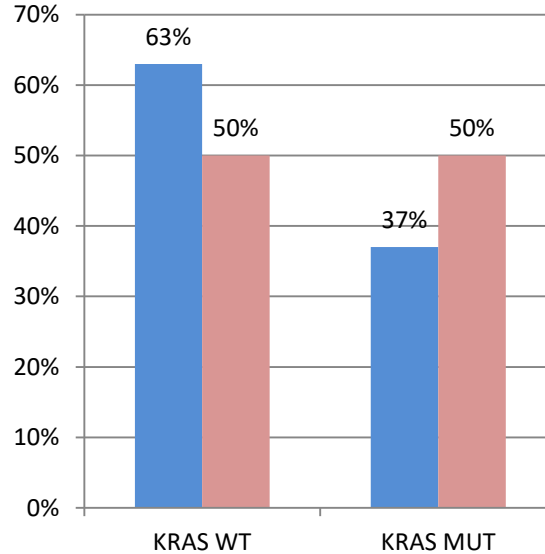


■ UOMINI
■ DONNE

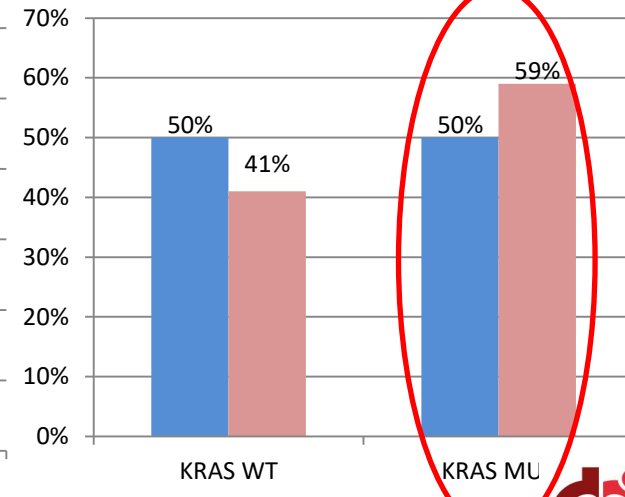
KRAS



TOT 230



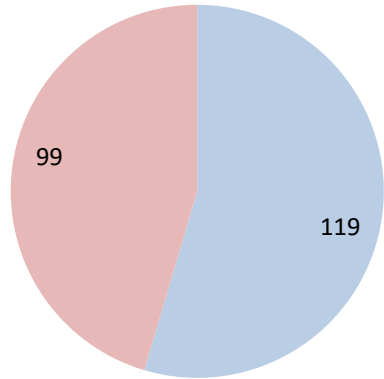
<70 = 130



>70 = 100



TEST MSI TOTALI

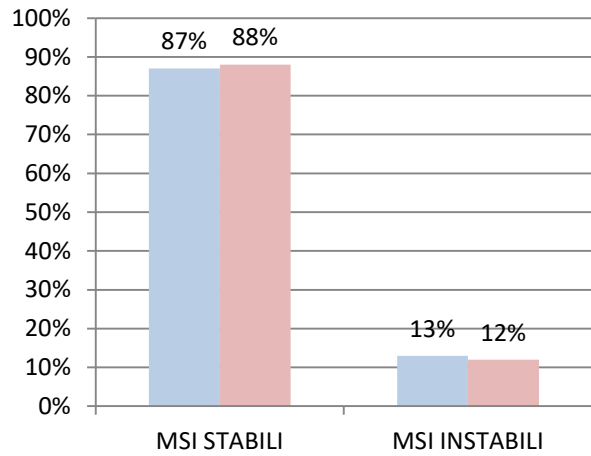


■ UOMINI
■ DONNE

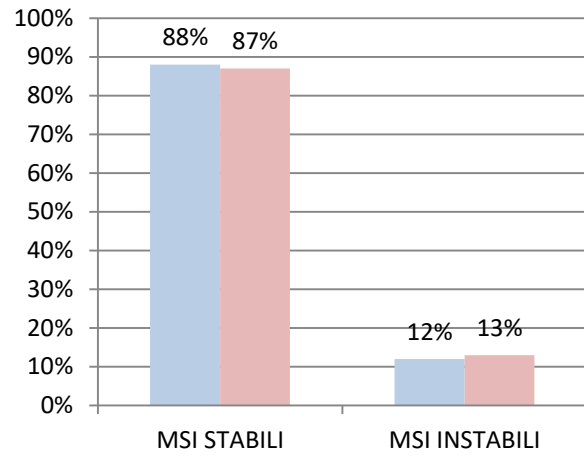
INSTABILITA' MICROSATELLITI

CASISTICA DAL 01/01/2017 AD 01/11/2017

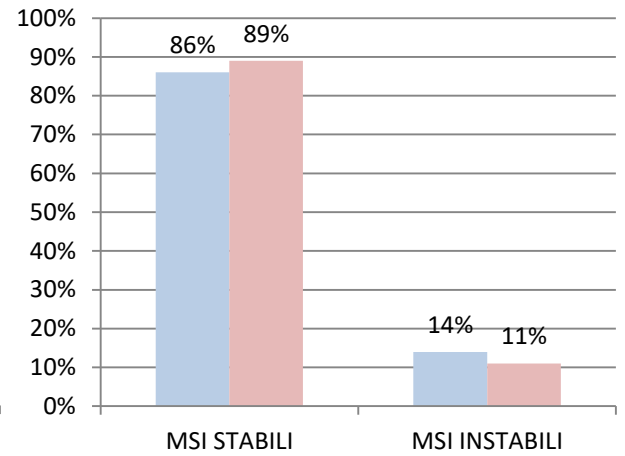
TOT 218



TOT = 218



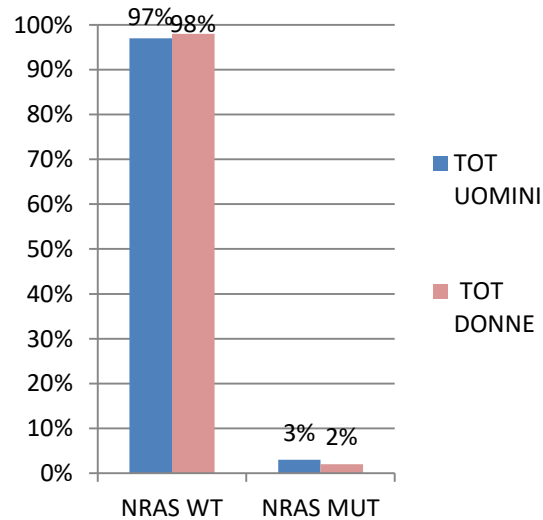
<70 = 177



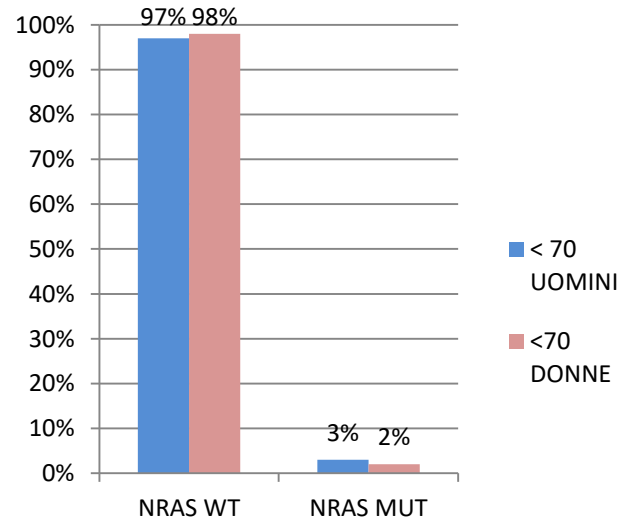
>70 = 41

MUTAZIONI DI NRAS (NGS) NEGLI ADENOCARCINOMI DEL COLON

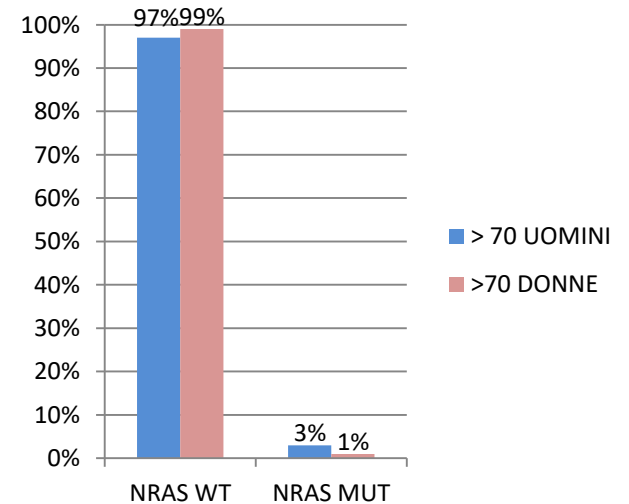
NRAS



TOT 230

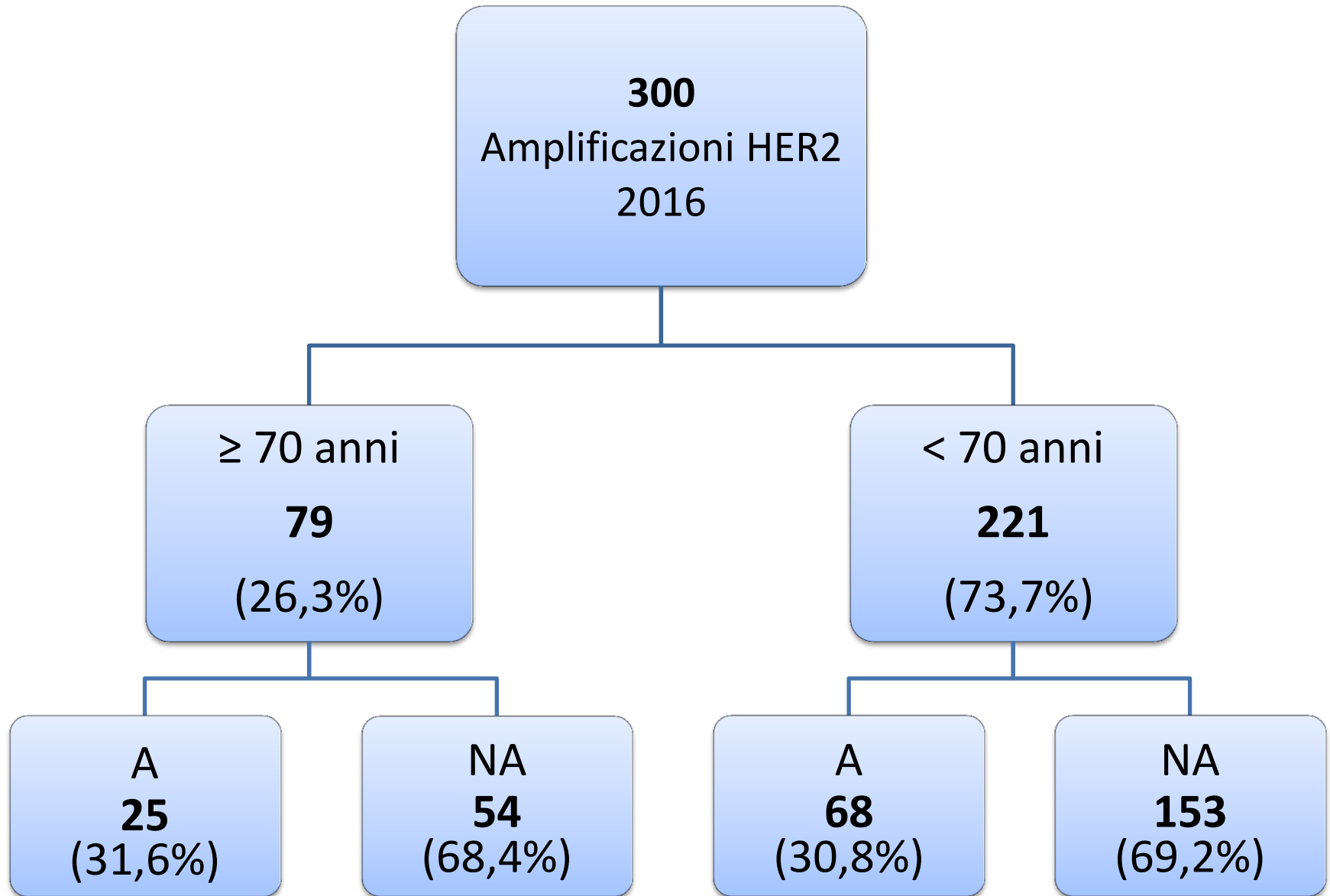


<70 = 130



>70 = 100

AMPLIFICAZIONE DI HER2 NEI CARCINOMI MAMMARI



IMMUNOTERAPIA

determinazione immunoistochimica di PDL1



Trial	Drug	Ab Clone	Score	Results
Keynote 1 (NSCLC)	Pembrolizumab (Anti-PD-1)	22C3 (DAKO)	Tumor cells $\geq 50\%$	Clear link between PD-L1 expression and Response. FDA approval as a CDx test.
Checkmate 057 (Non-squamous)	Nivolumab (Anti PD-1)	28-8 (DAKO)	Tumor cells $\geq 1\%$ $\geq 5\%$ $\geq 10\%$	Survival benefit, compared with a standard of care, regardless of PD-L1 expression. Recent EMA approval, without CDx. A retrospective analysis showed: - a greater efficacy when PDL1 expression was $\geq 1\%$ - with PDL1 expression $< 1\%$ no advantage vs chemo
Poplar (NSCLC)	Atezolizumab (Anti PD-L1)	SP 142 (Ventana)	Tumor cells (TC) Immune Cells (IC) TC-IC $\geq 1\%$ TC-IC $\geq 5\%$ IC $\geq 10\%$ TC $\geq 50\%$	Survival benefit, compared with a standard of care, regardless of PD-L1 expression. Immunohistochemical analysis of PDL1 showed: - a greater benefit in the group of patients with the highest expression of PDL1. - with PDL1 expression $< 1\%$ no advantage vs chemo
MEDI-4736 (NSCLC)	Durvalumab (Anti PD-L1)	SP 263 (Ventana)	TC $\geq 25\%$	- A greater benefit in the group of patients with the highest expression of PDL1.

Determinazione immunoistochimica di PDL1



Pathologist Name: Paolo Visca		Slide Review Date: 4/4/17					
Immunohistochemical Staining for PD-L1 pharmDx™ assay in NSCLC Tissue Specimens		Specimen Number: B25					
Approximate # of Viable Tumor Cells: <input type="checkbox"/> <100 <input checked="" type="checkbox"/> ≥100 • If ≥100 cells (initial read or Retest read) continue with evaluation of PD-L1 stained slide. • If <100 cells DO NOT proceed with evaluation of PD-L1 stained slide. • Initial Read <100 cells: Note in Comments section (p.2) as "Not Evaluable due to <100 viable tumor cells." Sign/Date p. 2 of form. Request re-cut of specimen & retest. • Retest Read <100 cells: No additional specimens to be tested; patient does not meet eligibility criteria. Sign/Date p. 2 of							
Determine the average background staining intensity of the Negative Control Reagent (NCR) stained specimen. [NOTE: Acceptance criteria = NCR must not show membrane staining. NCR staining must not be greater than 1+] Is the NCR control acceptable? <input checked="" type="checkbox"/> Yes: Continue with evaluation of PD-L1 stained slides <input type="checkbox"/> No: Request re-stain of specimen. Record observations in Comments section.							
Run Control: <input type="checkbox"/> Pass <input type="checkbox"/> Fail [NOT TO BE COMPLETED FOR TRAINING EFFECTIVENESS TESTING]							
Tissue Specimen Scoring of Tumor Cells • For specimen evaluation: no staining should be scored as "0," weak staining as "1+," moderate staining as "2+," and strong staining as "3+." • If unable to evaluate PD-L1 stained slide (only): Check "Not Evaluable" box & specify reason (e.g., high background staining). • The specimen is considered PD-L1 positive if ≥1% of the viable tumor cells exhibit membrane staining at any intensity (i.e. ≥1+). • ONLY If specimen is PD-L1 diagnostic positive (i.e., ≥1% of the viable tumor cells exhibit membrane staining at ≥1+ intensity) determine if the specimen is: <input checked="" type="checkbox"/> PD-L1 Strong Positive (≥50% staining) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> PD-L1 Weak Positive (≥1% but <50%)							
Examine the specimen using a low magnification objective. Describe the staining pattern of the PD-L1 stained viable tumor cells. [CHECK ONE]							
Biomarker	Staining of Tumor % at each intensity			Total % (must = 100%)	IHC +/- (Positive: ≥1% at 1-3+)		
Location of IHC Stain	0	1+	2+		3+	Pos. (+)	Neg. (-)
Membrane staining only	0	5%	35%	10%	50%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*If PD-L1 diagnostic positive: <input type="checkbox"/> PD-L1 Strong Positive <input type="checkbox"/> PD-L1 Weak Positive (Check applicable box, leave blank if specimen is PD-L1 diagnostic negative)							
<input checked="" type="checkbox"/> Not Evaluable by pathologist, specify reason:							

PD-L1, 22C3 pharmDx™ Kit NSCLC - Expert Course Specimen Scoring Form

Examine the specimen using a low magnification objective. Describe the staining pattern of the PD-L1 stained viable tumor cells. [CHECK ONE]

Not Applicable: no tumor cell membrane staining

Homogeneous: the majority of the viable tumor cells are predominantly stained with one intensity

Heterogeneous: the viable tumor cells are stained with differing intensities

Focal: the stained tumor cells are seen in only a few small foci that can exhibit one or more staining intensities

Record additional information regarding Tumor Associated Immune Cells:

Are Tumor Associated Immune Cells present in this specimen? Yes No

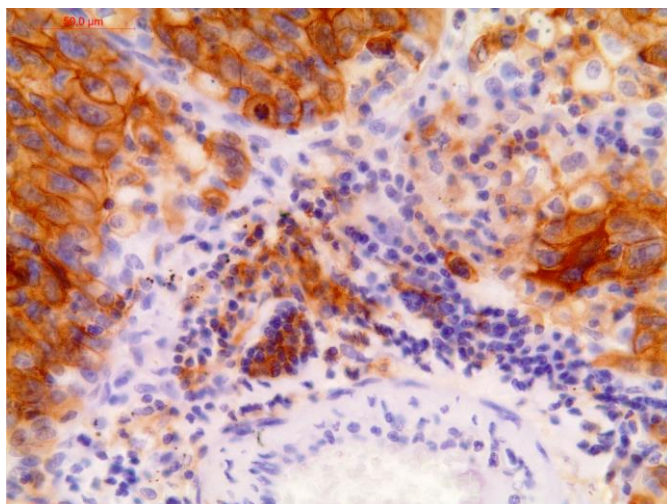
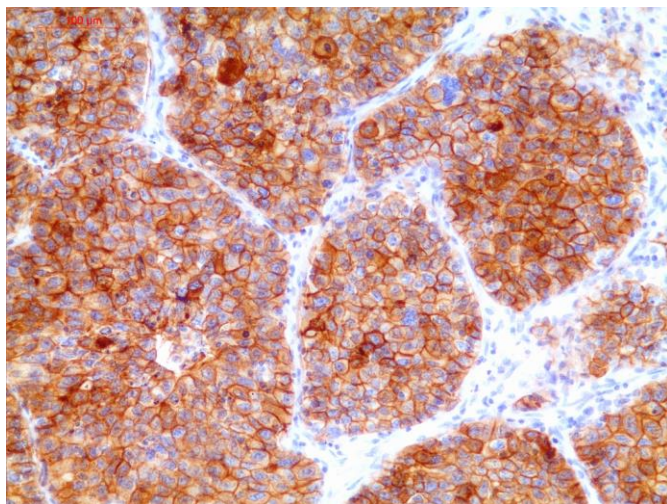
If Yes, do the Tumor Associated Immune Cells exhibit PD-L1 positive membrane staining?
 Yes [Complete the information, below. Check one applicable intensity score only.] No

	0 no staining	1+ weak staining	2+ moderate staining	3+ strong staining
Predominant staining intensity of immune cells:	N/A	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Comments:

I have reviewed all data contained on this data report form and certify that the data are accurate and complete to the best of my knowledge.

Signature: Paolo Visca Date (DD/MM/YYYY): 4/4/17



Conclusioni

- L'invecchiamento della popolazione porterà ad un numero sempre maggiore di tumori negli anziani.
- Negli anziani vengono riscontrati prevalentemente alcuni tipi di tumore che non differiscono particolarmente da quelli della popolazione adulta.
- Non si riscontrano variazioni significative nelle diagnosi e nelle stadiazioni tumorali tra gli anziani ed il resto della popolazione.
- Il minor tempo di sopravvivenza dei soggetti anziani con tumore è legato prevalentemente a cause di co-morbilità.
- Non si repertano significative differenze nelle frequenze di mutazioni dei tumori degli anziani da quelli della popolazione generale.
- E' comunque importante studiare le mutazioni genetiche nei tumori degli anziani in quanto molte terapie bersaglio, in pazienti portatori di mutazioni, risultano meno aggressive, favorendo una migliore qualità di vita.
- Studio e valutazione di bersagli cellulari per immunoterapia.