

Oncologia

Lezione 3: Terapie Oncologiche

Numerose possibilità

- Terapie locali o regionali
 - Chirurgia
 - Radioterapia
 - Termoablazioni, embolizzazioni, crioterapia,...
- Terapie generali o sistemiche
 - Chemioterapia
 - Ormonoterapia
 - Terapia “targeted”
 - immunoterapia

Come vengono usate

- Nella malattia localizzata
 - Chirurgia, terapia medica e radioterapia
- Nella malattia loco-regionale
 - Terapia medica, chirurgia, terapia medica e radioterapia
- Nella malattia metastatica
 - Terapia medica. Occasionalmente chirurgia o radioterapia

Obiettivi delle terapie

- **Terapie locali**
 - Rimuovere completamente il tumore visibile nella sede primitiva di insorgenza o in alcune sedi metastatiche
- **Terapie generali**
 - Ridurre (possibilmente fino alla scomparsa) tutte le sedi di malattia visibili nell'organismo, ed anche quelle non ancora visibili
 - Controllare i sintomi del tumore o delle sue complicanze

Chemioterapia

- Comprende prodotti chimici sintetici o estrattivi che hanno la capacità di distruggere le cellule che hanno acquisito caratteristiche tumorale
- L'obiettivo della chemioterapia è il sistema di replicazione cellulare, sia a livello del DNA tumorale e del ciclo cellulare

Diversi ambiti di utilizzo della chemioterapia

- Chemioterapia neo-adiuvante
- Chemioterapia adiuvante
- Chemioterapia per la malattia metastatica (di regola palliativa)

Chemioterapia neo-adiuvante

- E' un trattamento somministrato **prima** della chirurgia di asportazione del tumore primitivo
- Ha lo scopo di ridurre la dimensione del tumore, e favorire un intervento chirurgico più limitato, o di permettere la conservazione dell'organo malato
 - Esempi:
 - quadrantectomia invece di mastectomia
 - Resezione anteriore invece di amputazione del retto

Chemioterapia adiuvante

- E' un trattamento somministrato **dopo** la chirurgia di asportazione del tumore primitivo
- Ha lo scopo di distruggere la malattia microscopica che potrebbe essere presente nell'individuo (per metastasi precoci ma non ancora visibili), e di ridurre la mortalità per quel tumore
 - Esempio: la chemioterapia adiuvante dopo l'asportazione di un tumore del colon

Quando di fa la chemioterapia adiuvante

- Nei casi in cui la probabilità che esista una malattia microscopica non visibile, anche se il tumore è stato asportato in modo macroscopicamente radicale
- Si usano i fattori prognostici derivati dall'esame istologico
 - Esempio: grado istologico, stadio patologico, caratteristiche molecolari....

Chemioterapia per malattia metastatica

- Viene somministrata quando la malattia di presenta diffusa in varie sedi dell'organismo
- A parte casi sporadici (esempio tumori del testicolo) non ha possibilità di guarire il tumore, ma di prolungare (anche a lungo) la vita del paziente
- Si definisce di prima linea quella usata come prima scelta, e di linea seconda, terza, ecc. quelle successive

Quanti tipi di chemioterapia

- **Monochemioterapia** (un solo farmaco)
- **Polichemioterapia** (un cocktail di farmaci), usati insieme (nello stesso giorno) o in sequenza (in giorni diversi)
- **Chemioterapia integrata**, quando viene combinata con altri tipi di terapia (radioterapia, terapia targeted, ecc)

Come si fa la chemioterapia

- **Schema di terapia**: elenco dei diversi farmaci, ordinati secondo la sequenza di somministrazione ed il giorno di terapia
 - Schema CMF
 - Ciclofosfamide, 600 mg/mq giorni 1, 8
 - Methotrexate, 40 mg/mq giorni 1,8
 - Fluorouracile, 600 mg/mq giorni 1, 8
- **Ciclo di terapia**: la durata dello schema, che comprende i giorni di somministrazione ed i giorni di riposo (interciclo)
 - Per il CMF, ogni 28 giorni (cioè il secondo ciclo viene iniziato 28 giorni dopo l'inizio del precedente)
- **Programma di terapia**: in numero dei cicli previsti (secondo letteratura) per quello schema
 - Per il CMF, sono 6

La durata della terapia

- Nella terapia neoadiuvante o adiuvante, sono di solito 6 mesi
- Nella terapia per malattia metastatica, la durata dipende da
 - Effetto ottenuto
 - Tolleranza del paziente

CHT: mono-CHT vs poli-CHT

<i>Monochemioterapia: 1 solo farmaco</i>	<i>Polichemioterapia: combinazioni di più farmaci</i>
Vantaggi <ul style="list-style-type: none">✓ Ridotti effetti collaterali✓ Maggiore maneggevolezza✓ Utilizzo di dosi piene	Vantaggi <ul style="list-style-type: none">✓ Possibile maggiore efficacia✓ Maggiore controllo di cloni cellulari resistenti o eterogenei✓ Potenziali sinergie fra farmaci
Svantaggi <ul style="list-style-type: none">✓ Potenziale minore efficacia✓ Aumentata possibilità resistenza	Svantaggi <ul style="list-style-type: none">✓ Maggiore tossicità
	Possibili interferenze farmacologiche <ul style="list-style-type: none">✓ Riduzione dosi singoli farmaci✓ Ridotte opportunità in caso di ripresa malattia

Quando si decide di fare la chemioterapia

- Il tumore deve essere chemio-sensibile
- il rischio che il tumore possa portare a morte il paziente è elevato
- Le condizioni generali del paziente non controindicano il trattamento

I punti fondamentali

- **Tipo di farmaco** (*fare riferimento al principio attivo*)
- **Dose di farmaco** (*in mg/mq, in mg/kg, sec AUC*)
- **Periodicità del trattamento** (*giorno di somministrazione all'interno del ciclo – i farmaci a volte cambiano nei vari giorni*)
- **Via di somministrazione** (*ev bolo, ev infusione X-ore/minuti, infusione continua, sottocute*)
- **Velocità di infusione** (*può condizionare effetti secondari*)
- **Monitoraggio del paziente** (*prima, durante e dopo la terapia*)

La dose dei farmaci

- Per convenzioni internazionali, vengono di solito stabilite in base alla **superficie corporea** del paziente (che si calcola in base all'altezza ed al peso)
 - Il peso può variare: non fidarsi di quello riferito dal paziente
- Oppure in mg/Kg
 - Nei pazienti obesi, o molto edematosi, fare riferimento ad peso ideale
- Oppure in base all'AUC (area under curve), che indica la quantità di esposizione al farmaco nel tempo
 - Si calcola in base ai livelli di creatinina (es carboplatino, AUC 5)
- I farmaci sottocutanei hanno dose fissa (flat)

Vie di somministrazione

- **La via principale è endovenosa**
- Sempre più farmaci sono disponibili anche per via orale
- Pochi farmaci possono essere somministrati per via sottocutanea o intramuscolare
- Alcuni farmaci possono essere usati anche per via intracavitaria (*peritoneale, pleurica, vescicale, rachidea*)
- Raramente, possono essere usati per via intra-arteriosa

Chemioterapia endovenosa

- **Via di infusione adeguata** (periferica o centrale)
 - Verificare la regolarità di infusione
 - Monitorare eventuali stravasi
- Rispettare la durata prevista per ogni farmaco, e la sequenza dei farmaci
- **Monitorare il paz durante l'infusione**
 - Effetti collaterali precoci
- Controllare il paz dopo la fine della terapia, quando previsto
 - Effetti collaterali ritardati

Come possiamo classificare i farmaci chemioterapici

- **In base al loro meccanismo d'azione** (*alchilanti, antimetaboliti, antibiotici, inibitori dei microtubuli, inibitori enzimatici*)
- **In base alla fase del ciclo cellulare su cui agiscono** (*fase specifici, Non fase specifici*)
- **In base alla loro capacità di indurre vomito** (*potere emetizzante alto, medio, basso*)
- **In base alla loro capacità di dare danno dei tessuti in caso di stravasamento** (*vescicanti, irritanti, neutri*)

Terapie targeted

- **Selettività d'azione**
 - La cellula tumorale presenta bersagli che non si trovano sulle cellule normali, oppure si trovano ma sono modificati, oppure si trovano ma in quantità molto diverse)
- **Tipo di effetti collaterali diverso**
- **Modo di utilizzo diverso** (spesso via orale, continuativa)

Differenze con la chemioterapia

	Chemio	Targeted
Azione	Non selettiva	Selettiva
Indicazioni in base a	Fattori prognostici	Fattori predittivi (=presenza del target)
Modalità uso	Endovenosa, orale	Orale, sottocutanea, endovenosa
Schema terapia	A cicli	Continuativa
Effetti collaterali	Su tutte le cellule che si dividono	Sulle cellule sane che hanno il target

Quali tipi sono disponibili

- **Anticorpi monoclonali**

- Agiscono bloccando un recettore sulla superficie cellulare o il suo ligando prima che si leghi al recettore

- **Piccole molecole**

- Agiscono bloccando enzimi intracellulari, ed impediscono la trasmissione di un segnale dalla membrana cellulare al nucleo

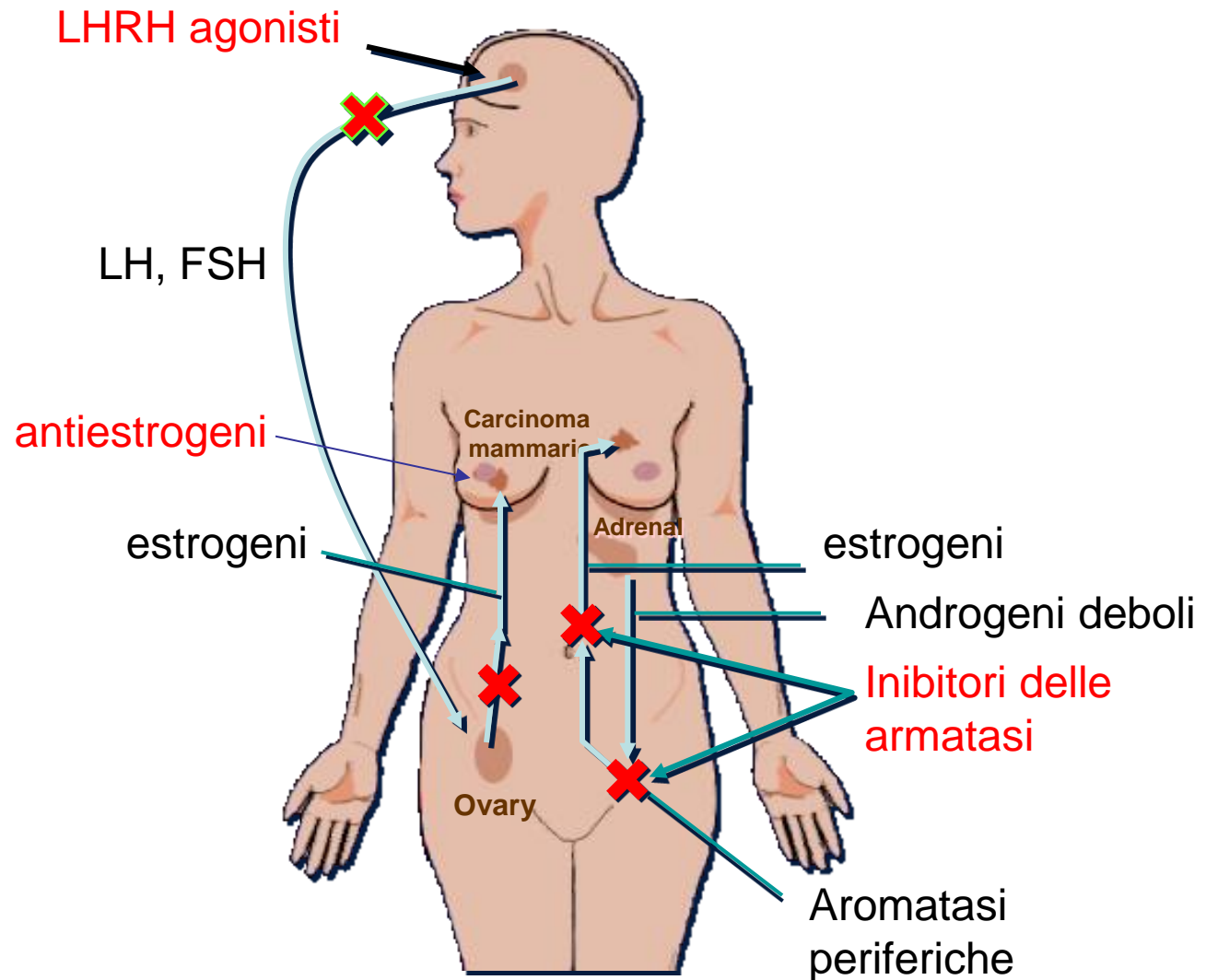
- **Immunoconiugati**

- Sono anticorpi monoclonali che trasportano un chemioterapico o un isotopo radioattivo sul bersaglio, e lo rilasciano poi dentro la cellula (come un “cavallo di troia”)

Ormonoterapia

- Alcuni tumori vengono stimolati da ormoni prodotti dal nostro organismo (*es. estrogeni per il tumore mammario, testosterone per il tumore prostatico*)
- L'ormone si lega ad un recettore, lo attiva, e stimola in questo modo la trasmissione di un segnale che porta la cellula a svolgere funzioni specifiche ed a moltiplicarsi

Ormoni, inibizione ormonale e cancro



Modalità per bloccare le vie ormonali

- Bloccare la stimolazione dell'ovaio o del testicolo da parte dell'ipofisi: *LH-RH analoghi o antagonisti*
- Bloccare il legame dell'ormone con il recettore: *antiestrogeni ed antiandrogeni recettoriali*
- Bloccare la produzione di estrogeni dal surrene o altri tessuti: *inibitori dell'enzima aromatasi*

Sistema Immune e tumori

- I tumori sfuggono al controllo del sistema immunitario
 - Scarsa antigenicità
 - Produzione di sostanze che bloccano la risposta immune
- Ciclo della risposta immune: **le 3 E**
 - Eliminazione
 - Equilibrio
 - Escape

Immunoterapia

- **Stimolazione della risposta**
 - Aspecifica: interferone, interleukina
 - Specifica: vaccini
 - Adottiva: cellule immunitarie armate (LAK, TILs)
- **Liberazione della risposta**
 - Anticorpi monoclonali che impediscono il sistema con cui il tumore blocca la risposta (anti-CTLA4, anti-PD1/PD-L1)
- Effetti secondari legati a reazioni autoimmuni

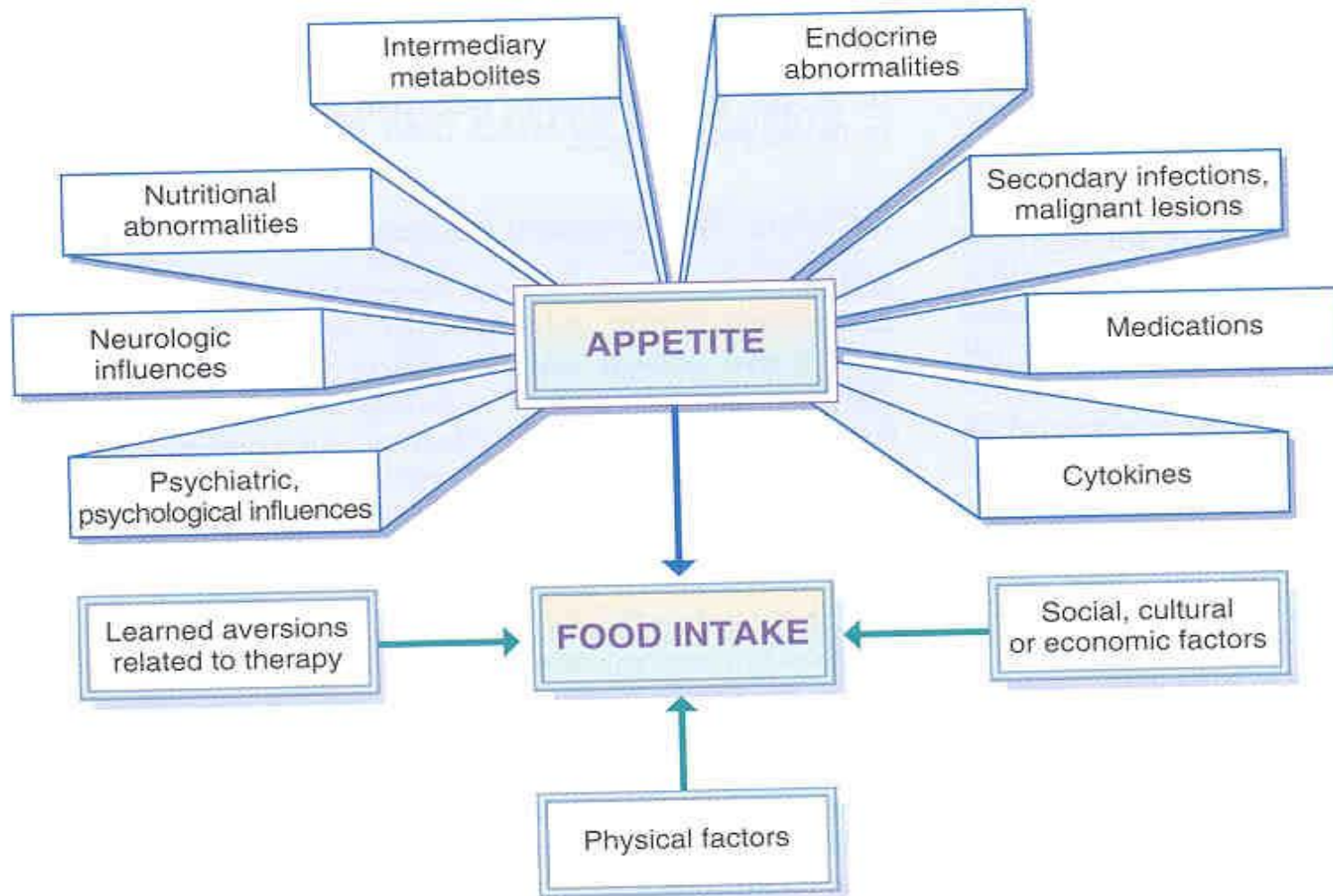
Terapie loco-regionali

- **Termoablazioni** (*onde termiche erogate in punti specifici*)
- **Alcolizzazioni** (*sostanze che provocano necrosi localizzata nella sede di iniezione*)
- **Embolizzazioni** (*blocco dell'afflusso di sangue in uno specifico distretto del corpo o di un organo*)
- **Elettroporazione** (*onde elettriche permettono una maggior penetrazione di chemioterapici*)
- **Vertebroplastiche** (*cementi o resine per stabilizzazioni vertebrali*)
- **Talcaggio** (*sostanze irritanti per ridurre la formazione di versamenti*)

Terapie ancillari e di supporto

- Sono parte complementare dei trattamenti
- Servono per ridurre alcuni effetti collaterali (*vomito, diarrea, stomatite, astenia, ...*)
- Servono per ridurre sintomi associati alla malattia o alle terapie
 - Dolore (*Fans, oppiacei, e coadiuvanti*)
 - Osteoporosi e fratture (*difosfonati*)
 - Complicanze infettive (*fattori di crescita ed anti-infettivi*)

Fattori che possono incidere sulla alimentazione nei pazienti oncologici



Fattori fisici

- Tipo di tumore
- Sede del tumore
- Estensione del tumore
- Complicanze del tumore
- Tipo di chirurgia praticata
- Presenza di co-patologie

Tipo di tumore

- Tumori ad elevata proliferazione
- Tumori associati ad ipersecrezione di citochine o ormoni

Sede del tumore primitivo

- Tumore della testa e del collo
 - cavo orale, faringe, laringe
- Tumore delle vie digestive superiori
 - esofago, giunzione esofago-gastrica, stomaco
- Tumore degli organi associati all'apparato digerente
 - fegato, pancreas, vie biliari
- Tumori del grosso intestino

Estensione del tumore

- Estensione loco-regionale
 - interessamento del pavimento orale, della mandibola, del collo, del mediastino
 - estensione ai mesenterici intestinali
 - estensione peritoneale
- Estensione a distanza
 - metastasi epatiche
 - metastasi pleuriche o polmonari
 - metastasi cerebrali
 - metastasi ossee

Complicanze legate al tumore

- Sindromi compressive
 - vie aeree
 - vie digestive superiori
 - ileo meccanico/paralitico
 - vie biliari
 - vie urinarie
 - sistema liquorale o midollare

Complicanze legate al tumore

- Sindromi metaboliche
 - ipercalcemia
 - iper/ipoglicemia
 - iponatremia
 - disidratazione
- Insufficienza renale
- Insufficienza epatica