

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Lezioni di Oncologia

Oncologia Clinica

Trattamenti Oncologici

Dr Antonio Frassoldati
Oncologia Clinica – AOU di Ferrara

Cambi di paradigma in oncologia

Da Malattia d'organo a Malattia dell'organismo

Dal Massimo possibile al Minimo necessari

Da Una sola malattia a Malattie multiple

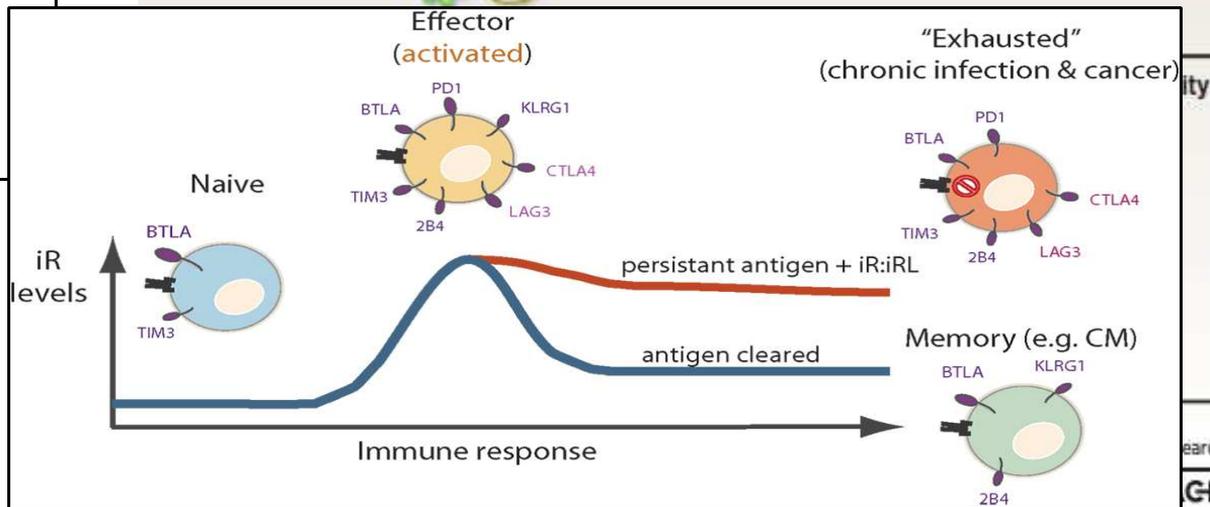
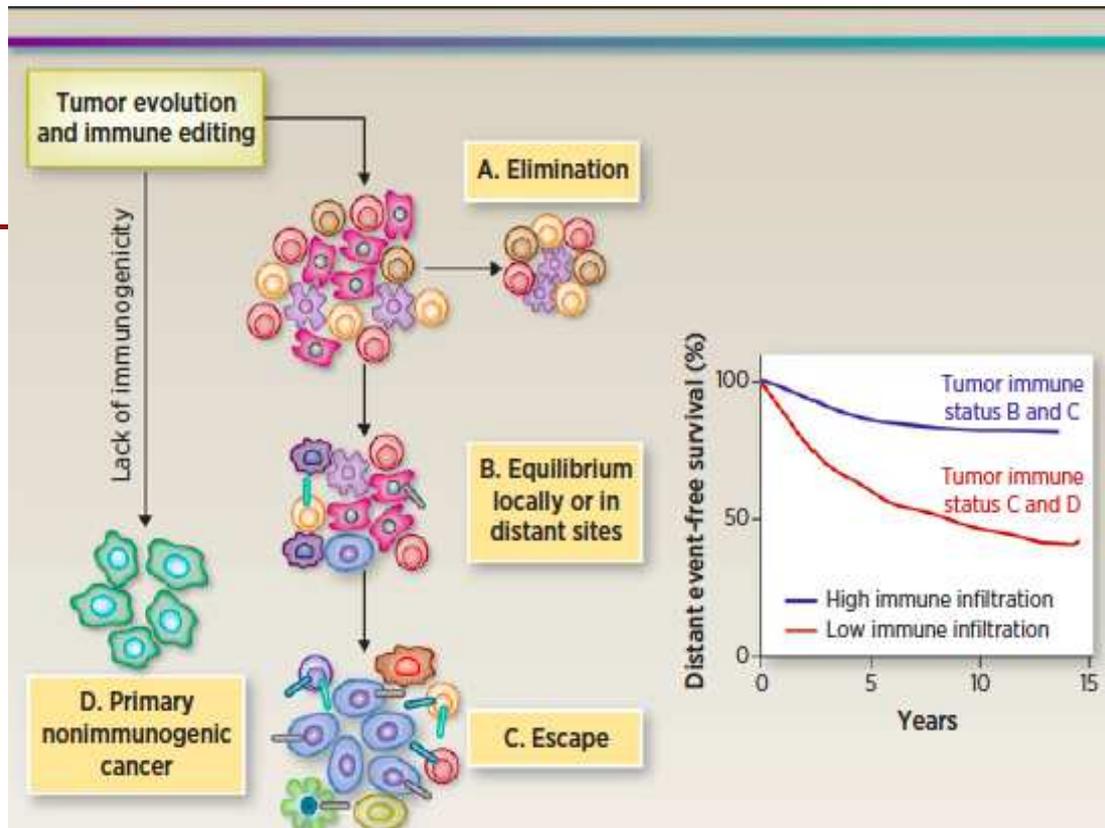
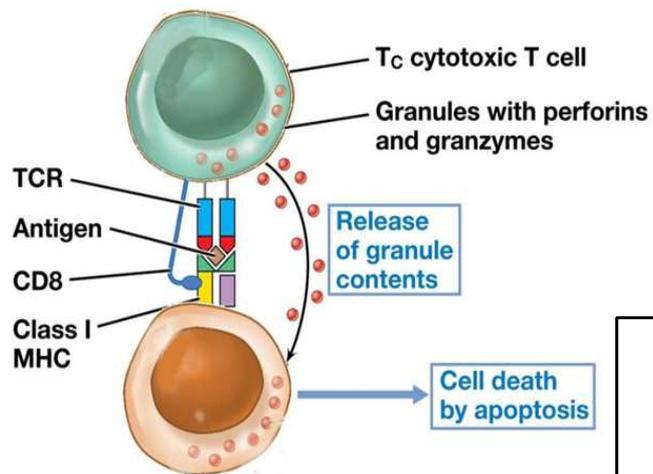
Dalla “taglia unica” alla terapia sartoriale

Conseguenze

- Ridotta estensione della chirurgia
 - Da interventi demolitivi ad interventi conservativi
 - Da linfadenectomie estese a biopsia del linfonodo sentinella
- Ridotta estensione della radioterapia
 - Da trattamenti a campi estesi a trattamenti stereotassici
- Ridotta intensità delle terapie mediche
 - Terapie mirate e considerazione per gli effetti collaterali (Number Needed to Treat & NNHarm)

Immunità e tumore

Cells Displaying Neo-antigens Recognized as Non-self by CD8+ T Cells Can Be Destroyed



ity
earch
GR

La organizzazione delle cure

- Una corretta organizzazione del modello di cura, multidisciplinare e multiprofessionale, che preveda la presa in carico del paziente, in centri ad elevati volumi di attività è riconosciuto come fattore in grado di influire sulla prognosi
- Lo sviluppo dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) e delle Unità di patologia rispondono a questo principio

Cosa si intende per PDTA

Piani multidisciplinari e multiprofessionali, costruiti a livello locale sulla base di raccomandazioni riconosciute, per gestire pazienti con una specifica condizione patologica, definendo la migliore sequenza temporale e spaziale possibile delle attività diagnostiche, terapeutiche ed assistenziali da svolgere al fine di raggiungere obiettivi di salute, definiti a priori, con un'efficienza e un'efficacia ottimali.

Terapia dei tumori

- Chirurgia
- Radioterapia
- Terapia medica
 - Chemioterapia
 - Ormonoterapia
 - Immunoterapia
 - Terapia target
- Terapie locoregionali

Come si usa la chemioterapia

- Chemioterapia neoadiuvante
- Chemioterapia adiuvante
- Chemioterapia per malattia avanzata (palliativa)

Chemioterapia Primaria

Il termine chemioterapia neoadiuvante o primaria si riferisce in genere al trattamento farmacologico somministrato prima della terapia loco-regionale (radioterapia o chirurgia).

Scopo del trattamento neoadiuvante → migliorare ulteriormente il controllo locale della neoplasia mediante un intervento non mutilante o una radioterapia, oltre che per distruggere le cellule neoplastiche nelle sedi metastatiche regionali e a distanza.

Chemioterapia Adiuvante

Il termine terapia adiuvante si riferisce al trattamento medico applicato dopo che la chirurgia o la radioterapia hanno conseguito un obiettivo di radicalità sul tumore.

Scopo del trattamento adiuvante → distruggere le micrometastasi distanti dal focolaio tumorale primitivo e quindi aumentare la percentuale di guarigione.

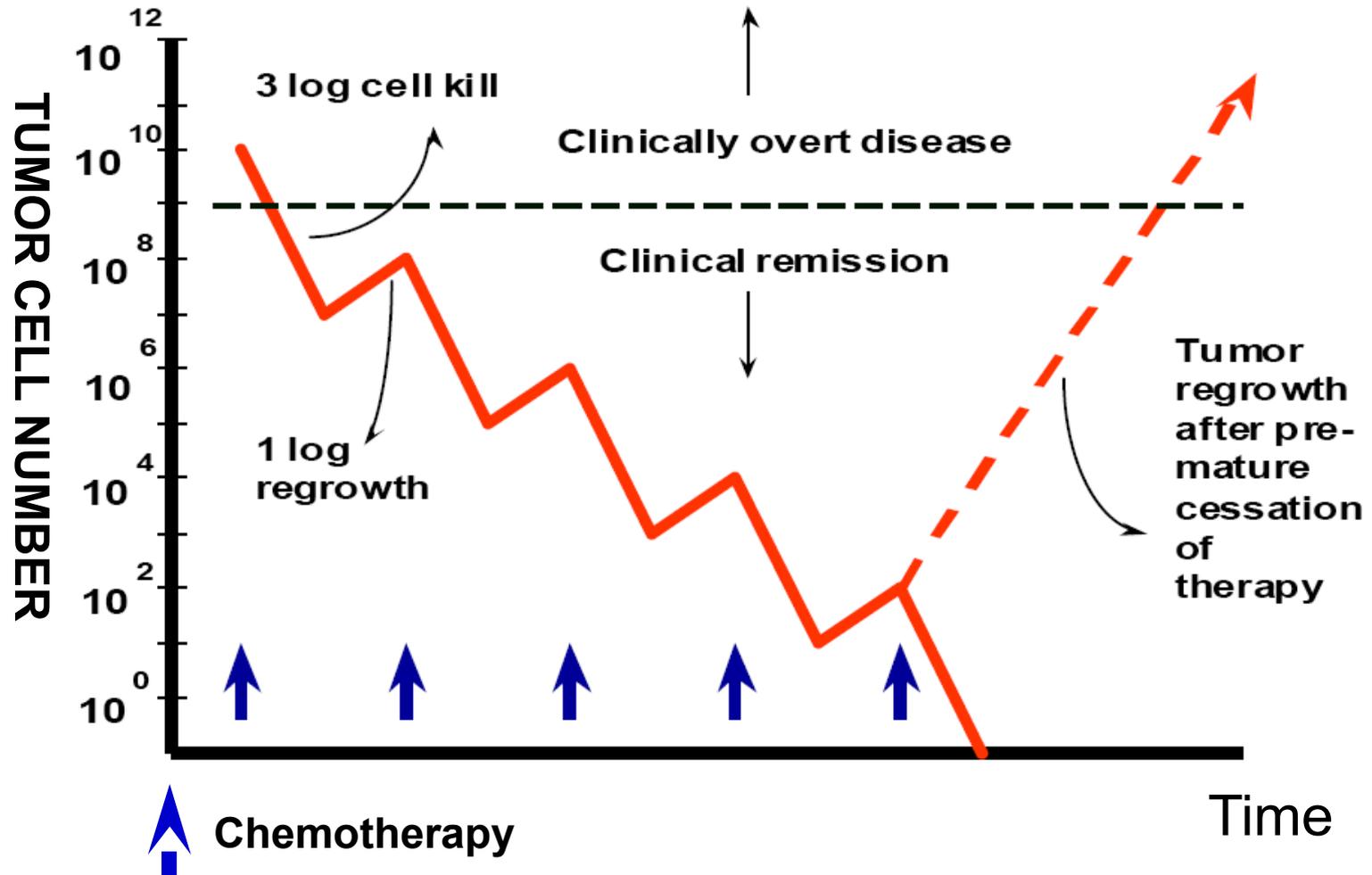
Quanti tipi di chemioterapia?

- Monochemioterapia
- Polichemioterapia
- Chemioterapia integrata (a radioterapia o a terapie target)

Mono versus poli-chemioterapia

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

Riduzione della massa tumorale indotta dalla chemioterapia



Principi Di Chemioterapia:

Le modifiche delle dosi per superare la resistenza

DOSE TOTALE

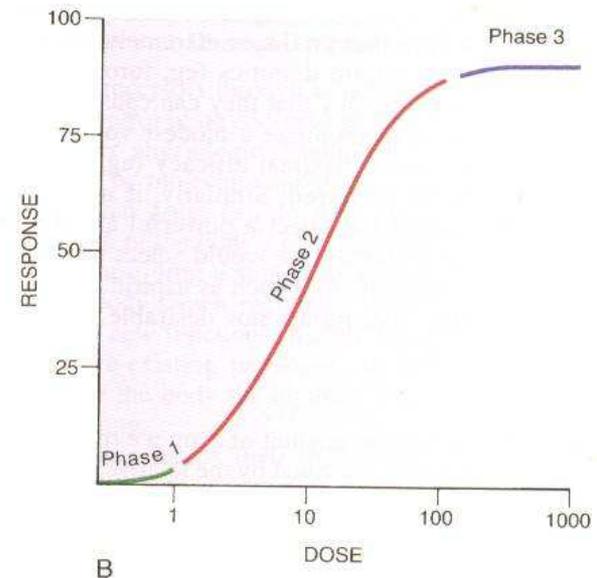
DT: è la singola dose unitaria somministrata (alla base del principio della terapia ad alte dosi)

DOSE INTENSITY

DI: è la quantità di farmaco somministrata per unità di Tempo (si basa sul concetto di tempo di esposizione del tumore al farmaco)

DOSE DENSITY

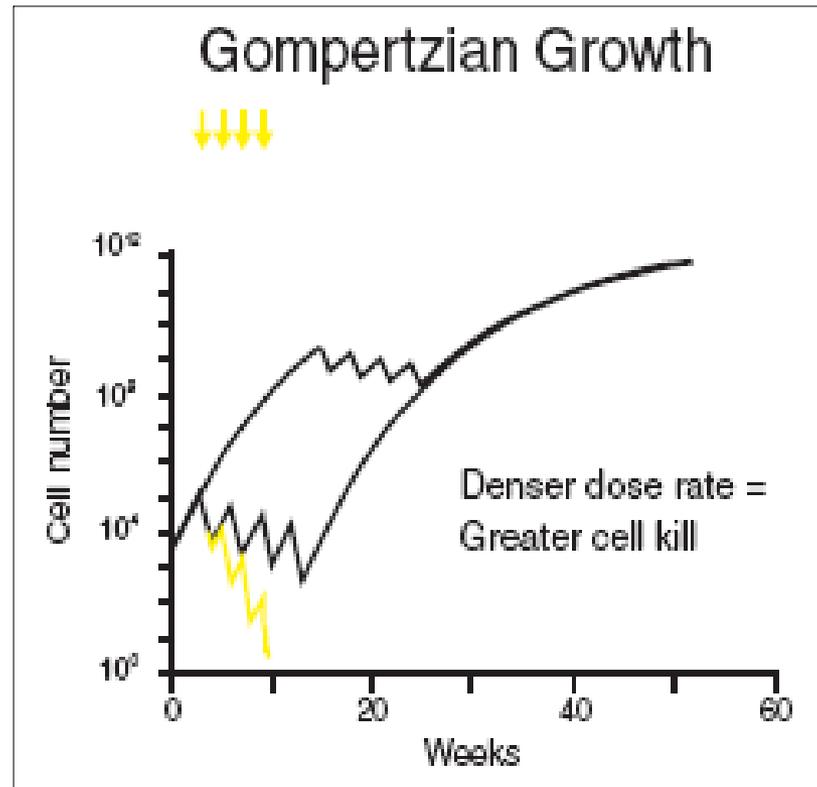
DI: è una modalità per aumentare la DI, mediante l'accorciamento degli intervalli (si basa sul modello di crescita Gompertziana)



Principi di Chemioterapia

Densità di dose (DD)

- Il tasso di regressione tumorale è proporzionale al tasso di crescita



La ricrescita del tumore può essere prevenuta utilizzando la chemioterapia in modo più “denso”.

Il tallone d'Achille: le resistenze alla Chemioterapia

Trasporto del farmaco	Diminuzione del trasporto intracellulare Aumento del trasporto extracellulare Diminuzione del trasporto intranucleare
Metabolismo del farmaco	Ridotta attivazione Aumento inattivazione
Alterazione del bersaglio	Aumentati livelli del bersaglio Ridotta affinità del farmaco per il bersaglio Alterata funzione del bersaglio
Riparazione del DNA	Aumentata riparazione del danno al DNA Mutazione dei geni coinvolti nella riparazione del danno
Apoptosi	Alterata funzione e regolazione

Effetti Collaterali della Chemioterapia

IMMEDIATI

24-48 ore

reazioni allergiche
nausea e vomito
flebiti, stravasi

PRECOCI

**giorni o
settimane**

leucopenia,
piastrinopenia,
alopecia,
stomatite,
diarrea

RITARDATI

**settimane
o mesi**

epatotossicità,
fibrosi polmonare,
iperpigmentazione
azoospermia,
anemia

TARDIVI

**mesi
o anni**

secondo neoplasie
ipogonadismo
sterilità

Terapie “a bersaglio molecolare” (targeted therapies)



Tipi di terapie disponibili

■ **Anticorpi monoclonali**

- Agiscono sul recettore (dominio extramembrana) o sul ligando
 - Anticorpi monoclonali contro recettori per fattori di crescita o ligandi (HER2, EGFR, VEGFR,....) ed immunoconiugati

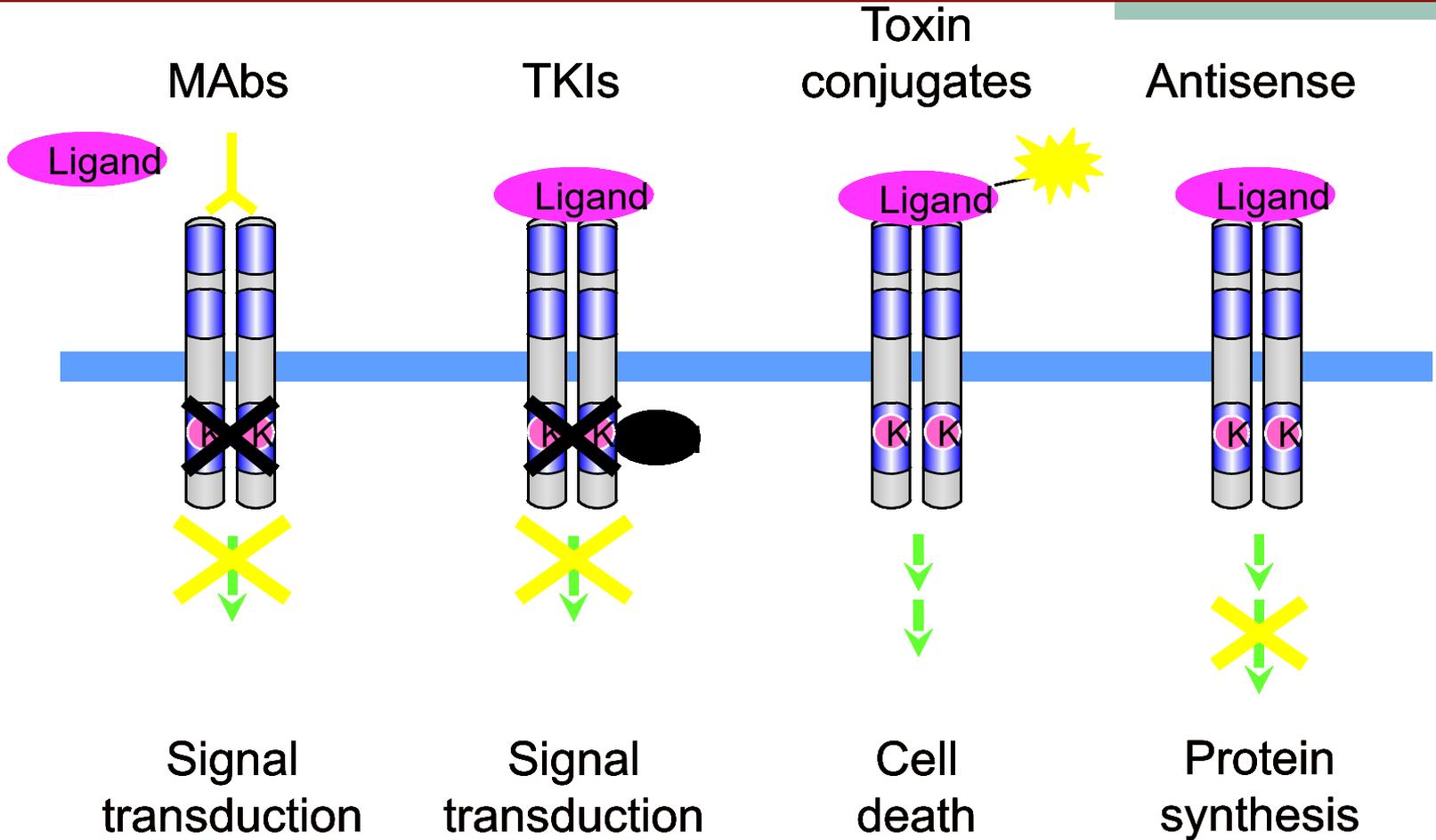
■ **Piccole molecole**

- Agiscono prevalentemente su proteine intracellulari, bloccandone la funzione
 - Inibitori dell'attività tirosino-kinasica del recettore
 - Inibitori di proteine effettrici della via di trasduzione del segnale intracellulare (PIK3CA, AKT, mTOR, BRAF, MEK,)
 - Inibitori delle cicline regolatorie del ciclo cellulare (CDK4/6,)
 - Inibitori di meccanismi di induzione della proliferazione (blc-abl, alk- eml4, ...)
 - Inibitori dei sistemi di riparazione del DNA (PARP)

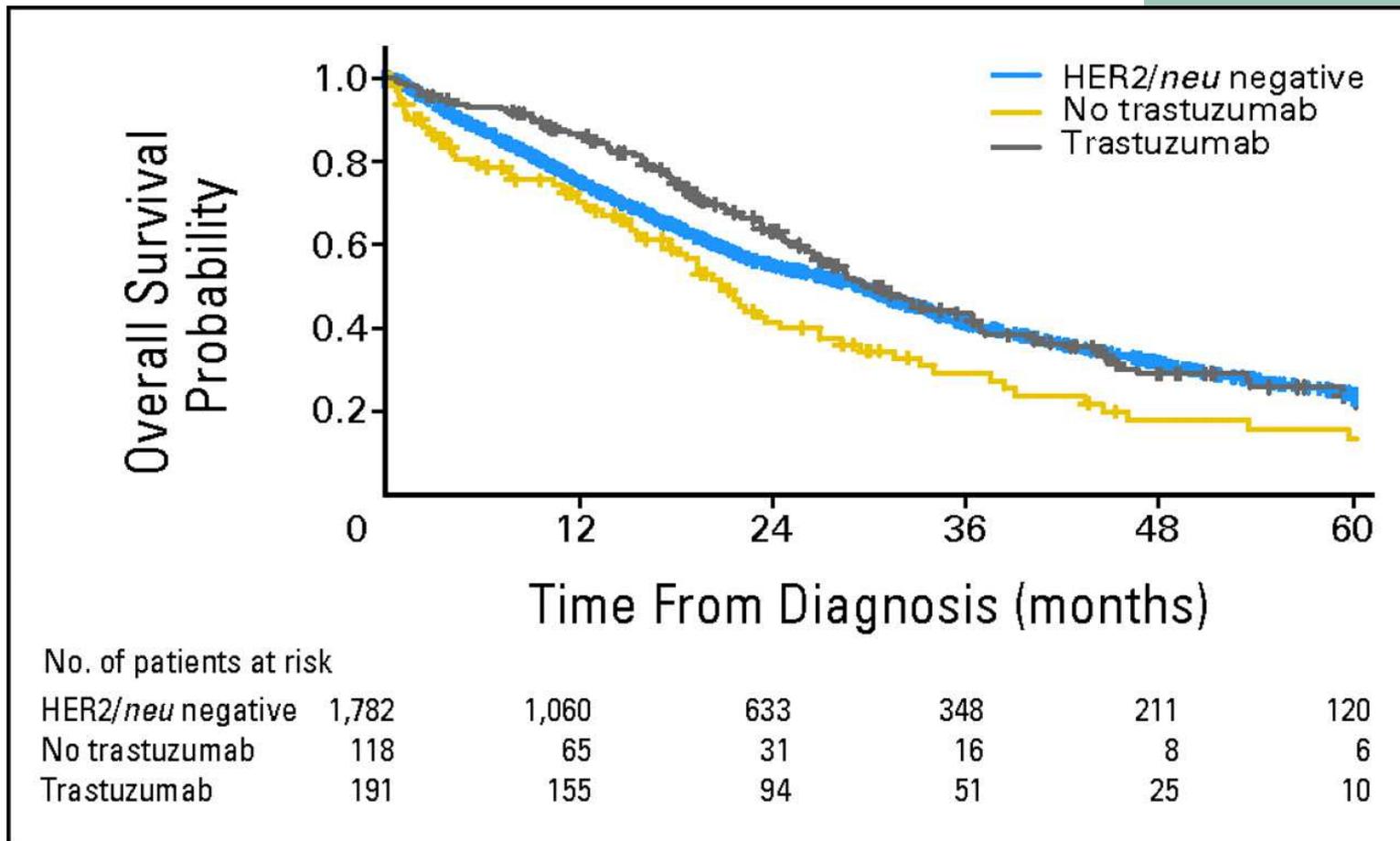
■ **Ormono-like**

- Agiscono occupando il sito di legame del recettore
 - Antiestrogeni, antiandrogeni, inibitori del recettore somatostatina, ...

Possibilità di azione sul recettore



Il trastuzumab ha cambiato la storia naturale della malattia HER2+

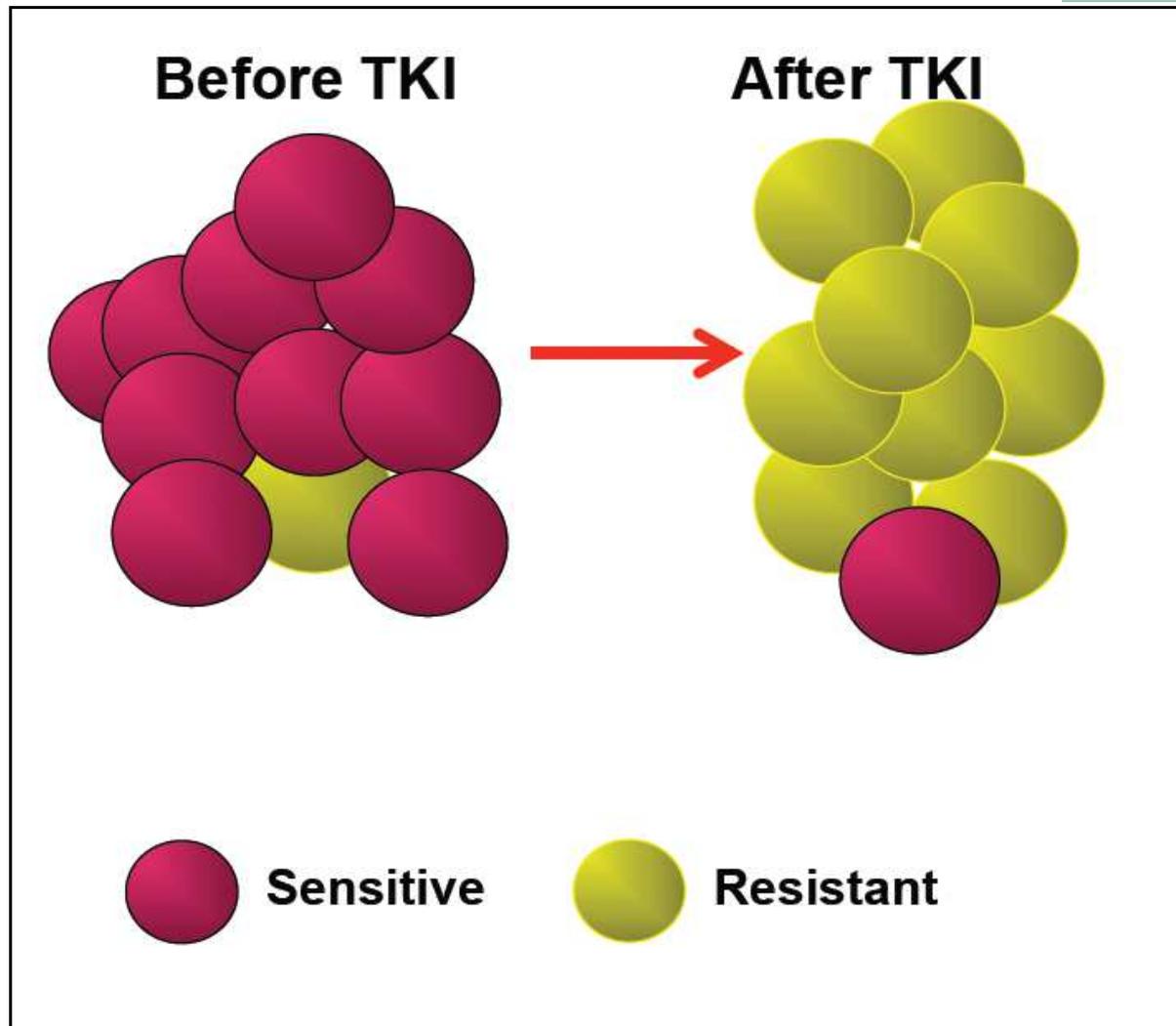


Dawood, S. et al. J Clin Oncol; 28:92-98 2010

Il tallone d'Achille: Le Resistenze alla Terapia Target

- ✓ **Resistenza primaria:** assenza del target, presenza di vie di trasduzione del segnale alternative o costituzionalmente attive per mutazioni attivante in altri geni (es K-ras), resistenza “cinetica”
- ✓ **Resistenza secondaria:** perdita del target, mutazioni secondarie del target o di altri geni, selezione clonale, attivazione di vie di trasduzione del segnale alternative

Le terapie possono selezionare cloni resistenti



Resistenza alle terapie targeted

- Scomparsa del target
- Mutazioni del target (T790m; ESR1m)
- Comparsa, upregolazione o cross-stimolazione di vie alternative di trasduzione del segnale
- Attivazione di meccanismi di feed-back negativo o positivo
- Resistenze cinetiche (barriera emato-encefalica)
- Interazioni farmacologiche sui citocromi

- Necessità di fattori prognostici e predittivi, e di sistemi per il loro monitoraggio

Terapie ormonali

- Utilizzate in numerose neoplasia
 - T. mammella
 - T. dell'utero
 - T. dell'ovaio
 - T. della prostata
- Tumori il cui sistema di regolazione è dipendente (più o meno completamente) dall'attività degli ormoni sessuali

Tipi di trattamento ormonale

- Inibizione del recettore ormonale
 - Prima generazione (tamoxifene, bicalutamide)
 - Seconda generazione (fulvestrant – SERD)
 - Terza generazione (enzalutamide)
- Inibizione della produzione di ormoni
 - A livello ipotalamo-ipofisario (LH-RH analoghi o LH-RH antagonisti)
 - A livello periferico (inibitori delle aromatasi, abiraterone)
- Uso singolo o combinato

TRATTAMENTI LOCOREGIONALI

- ✓ Alcolizzazione
- ✓ Embolizzazione
- ✓ Radiofrequenze
- ✓ Chemioterapia
- ✓ Radioterapia
- ✓ Elettrochemioterapia