

Corso di Laurea in Scienze Infermieristiche

Anno 2017

# Oncologia

## **Lezione 2: Terapie Oncologiche**

Prof Antonio Frassoldati

# 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 seccessive

# 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

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

# 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

# Cosa fare prima di iniziare l'infusione

- Verificare l'**identità** del paziente
- Verificare la **corrispondenza** fra identità e dati riportati sul foglio di terapia
- Verificare la **correttezza** del giorno di terapia
- Verificare la **correttezza della prescrizione**
- Verificare le **condizioni del paziente** (*in generale ed in rapporto ai farmaci da infondere, attuali o comparse nell'interciclo*)
- Rilevare i **parametri vitali** (*PA, FC, da riprendere secondo le prescrizioni durante o al termine*)
- Verificare l'**assenza di allergie** insorte dopo la somministrazione precedente

# Cosa fare prima di iniziare l'infusione

- Verificare che il paz abbia firmato il modulo di **consenso alla terapia** (all'inizio di ogni nuovo schema o linea)
- Per casi particolari, provvedere al posizionamento del casco refrigerante

# Il foglio di prescrizione

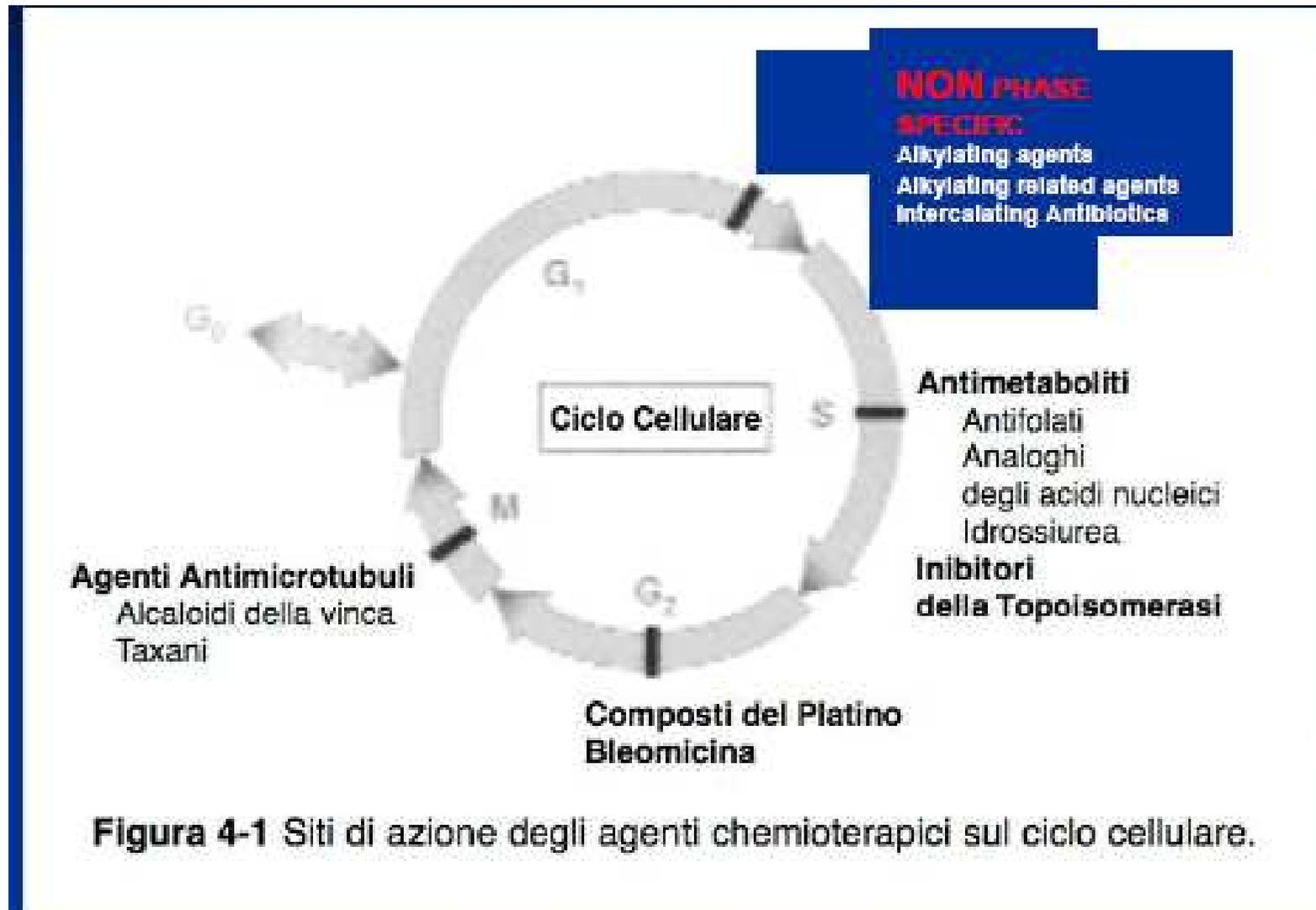
## Quali esami devono sempre essere controllati prima della somministrazione della CT

- **Emocromo con formula**
  - Almeno neutrofili 1500/ml
  - Almeno piastrine 100.000/ml
- **Funzione renale**
  - Creatinina
- **Funzione epatica**
  - Transaminasi, bilirubina
- **Elettroliti**
  - Na, K, Ca
- **ECG** (almeno all'inizio di ogni linea)

# 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*)

# Classificazione per meccanismo d'azione e azione su ciclo cellulare



# 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

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

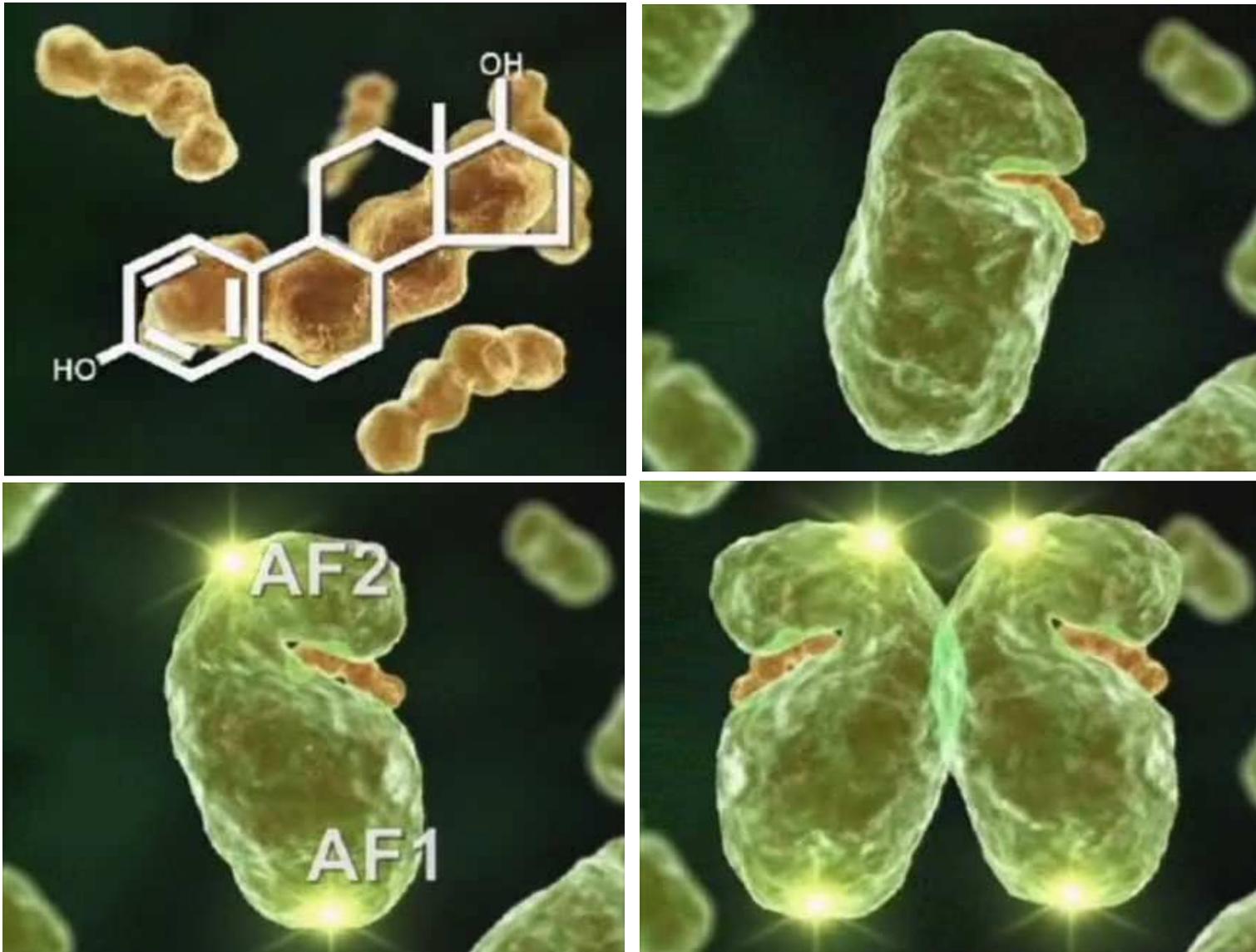
# Quali tipi sono disponibili

- **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”)

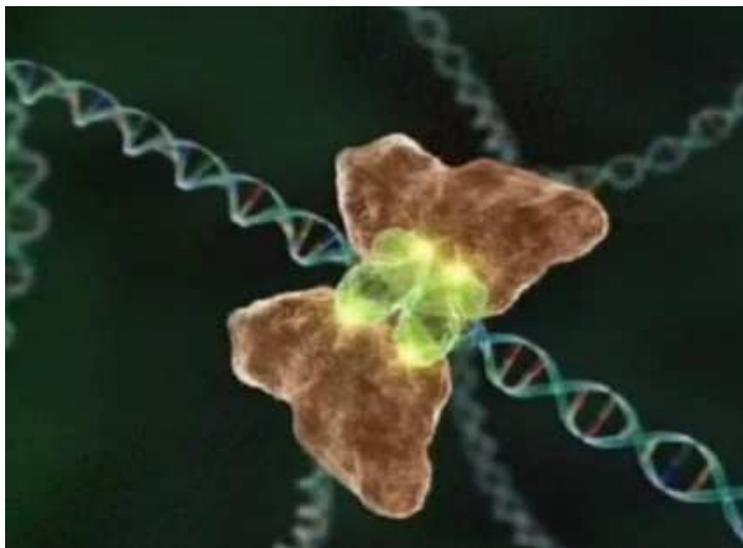
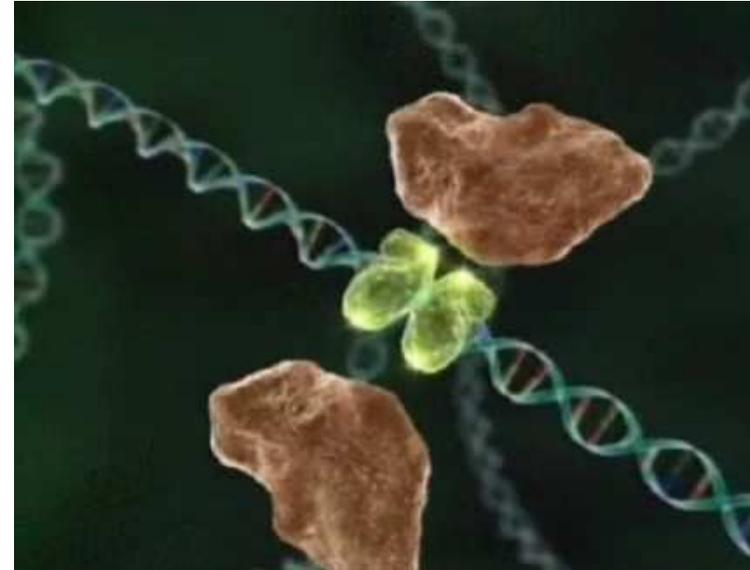
# Ormonoterapia

- 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

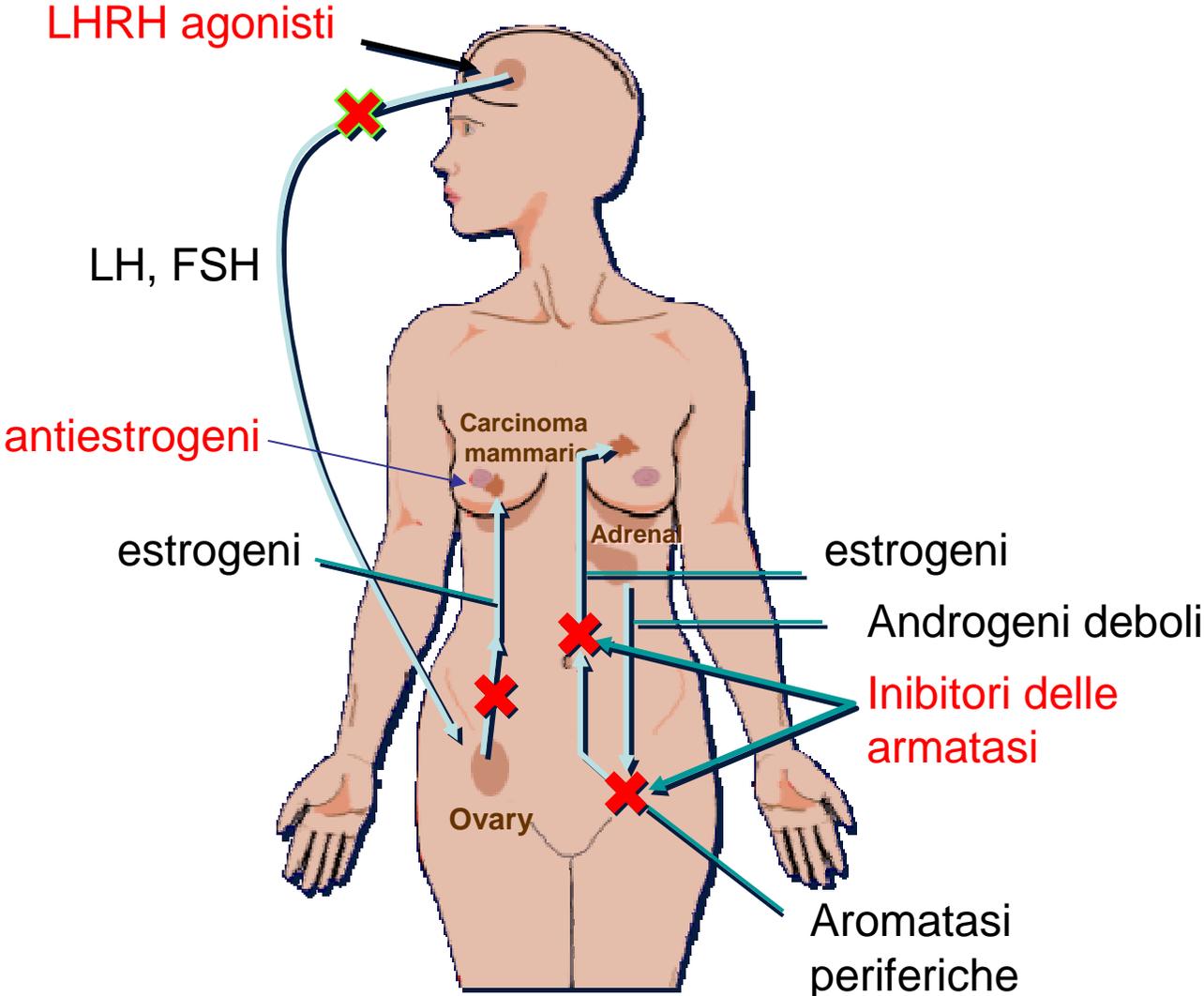
# Interazione dell' Estradiolo con il recettore per estrogeni



# Il complesso estrogeno-recettore si lega e stimola il DNA



# 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*)