

**Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Lezioni di Oncologia - 2017**

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

Cambiamenti nella terapia

dal
Massimo possibile
al
Minimo necessario

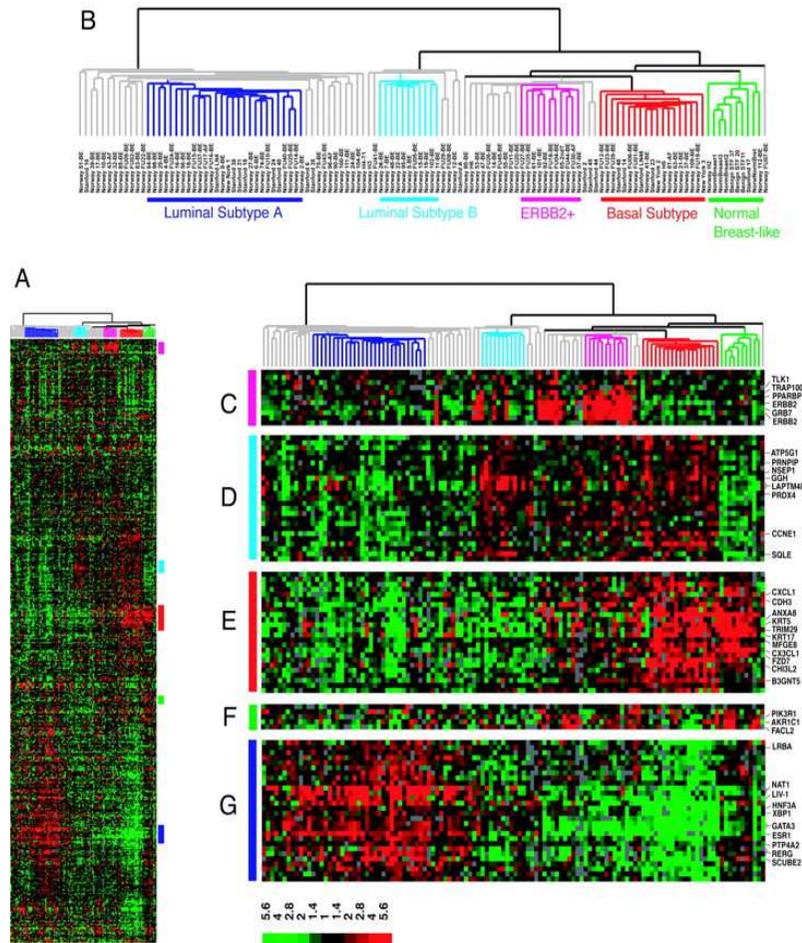
Consequenze

- Reduced extent of surgery
 - From radical mastectomy to lumpectomy
 - From axillary clearance to sentinel node biopsy
- Reduced extent of radiation
 - From whole breast RT to partial breast irradiation
- More consideration for late side effects of medical treatment (NNT & NNH)

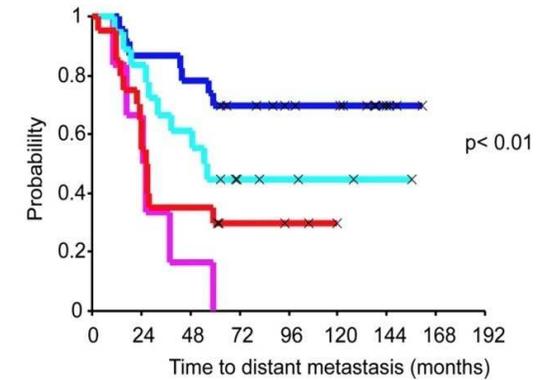
Cambi di paradigma

Da
Una sola malattia
a
Malattie multiple

Eterogeneità biologica e clinica dei tumori

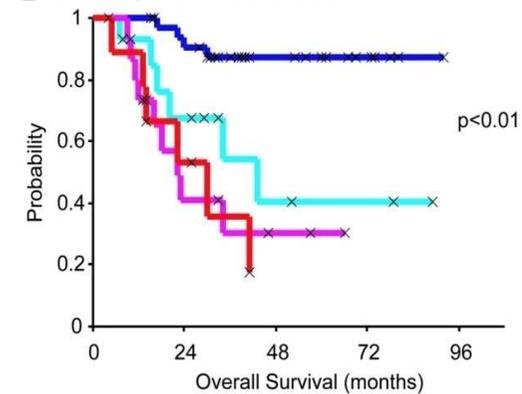


A van't Veer data set



× Censored, — Luminal A, — Luminal B, — Basal, — ERBB2+

B Norway/Stanford data set

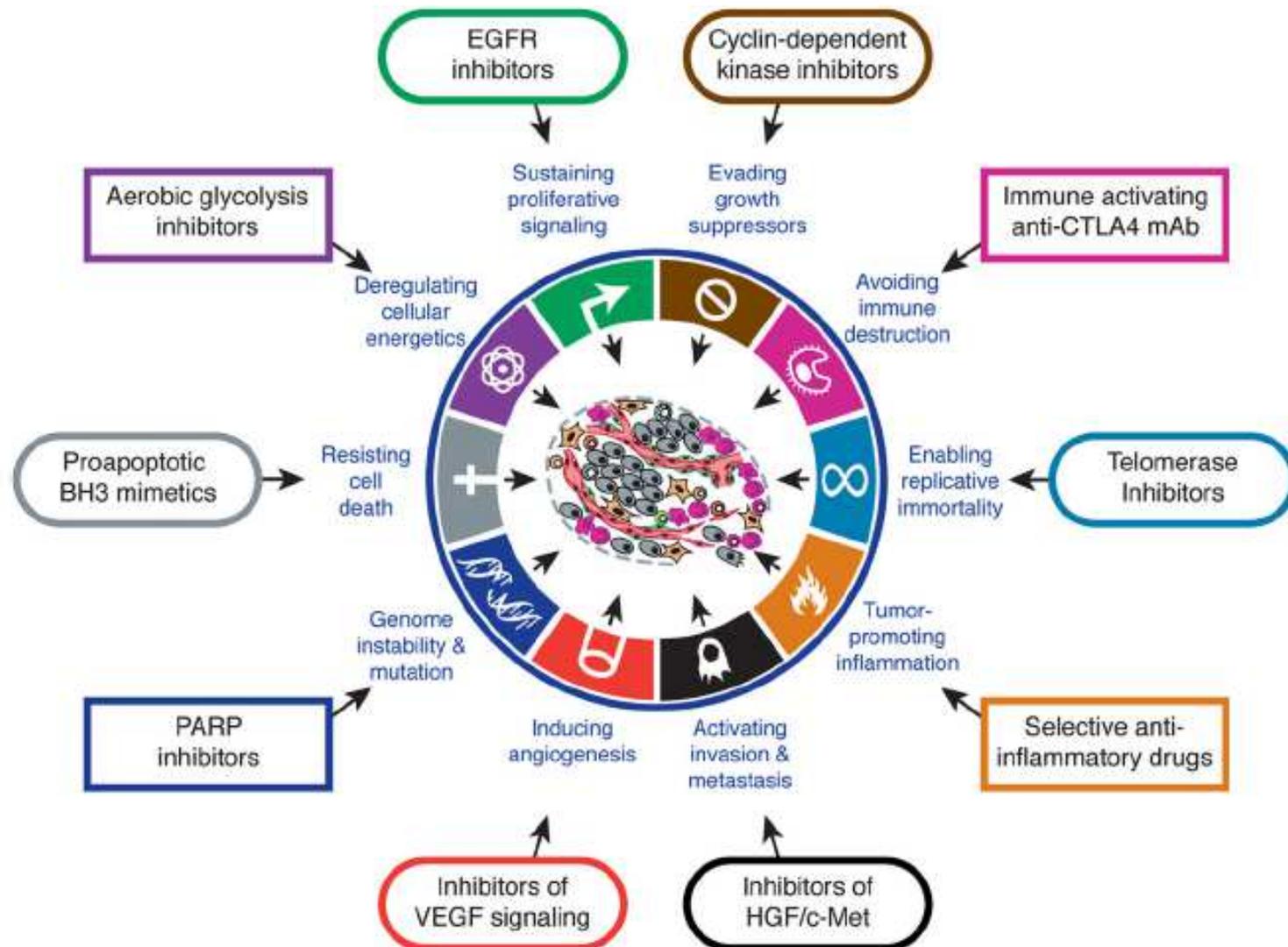


Sorlie et al, PNAS 2003; 100: 8418-8423

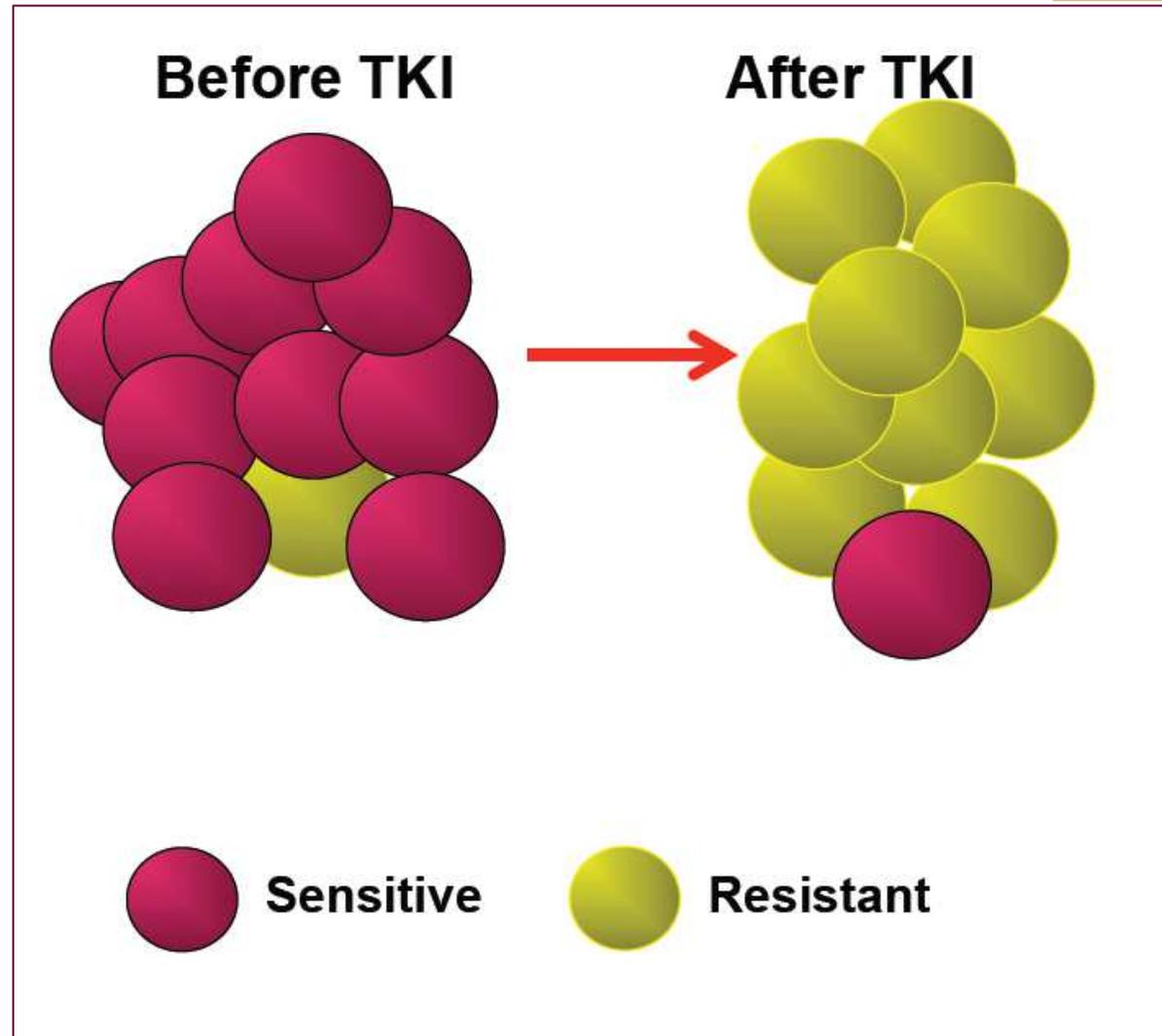
Cambiamenti nel trattamento

Dalla
“taglia unica”
alla
terapia sartoriale

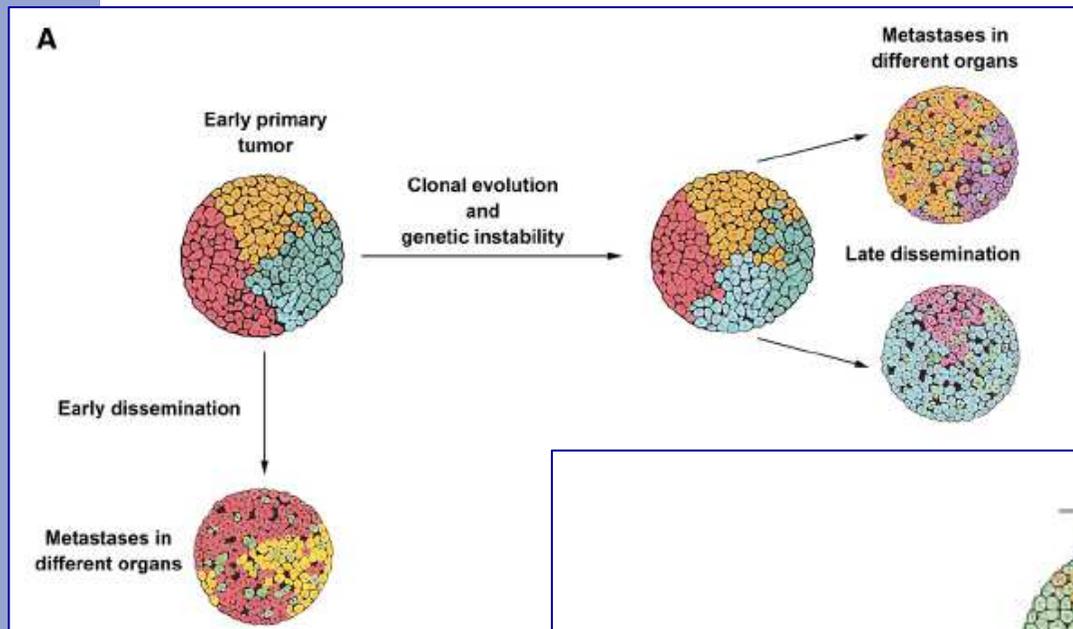
Trattamento personalizzato delle peculiarità dei tumori



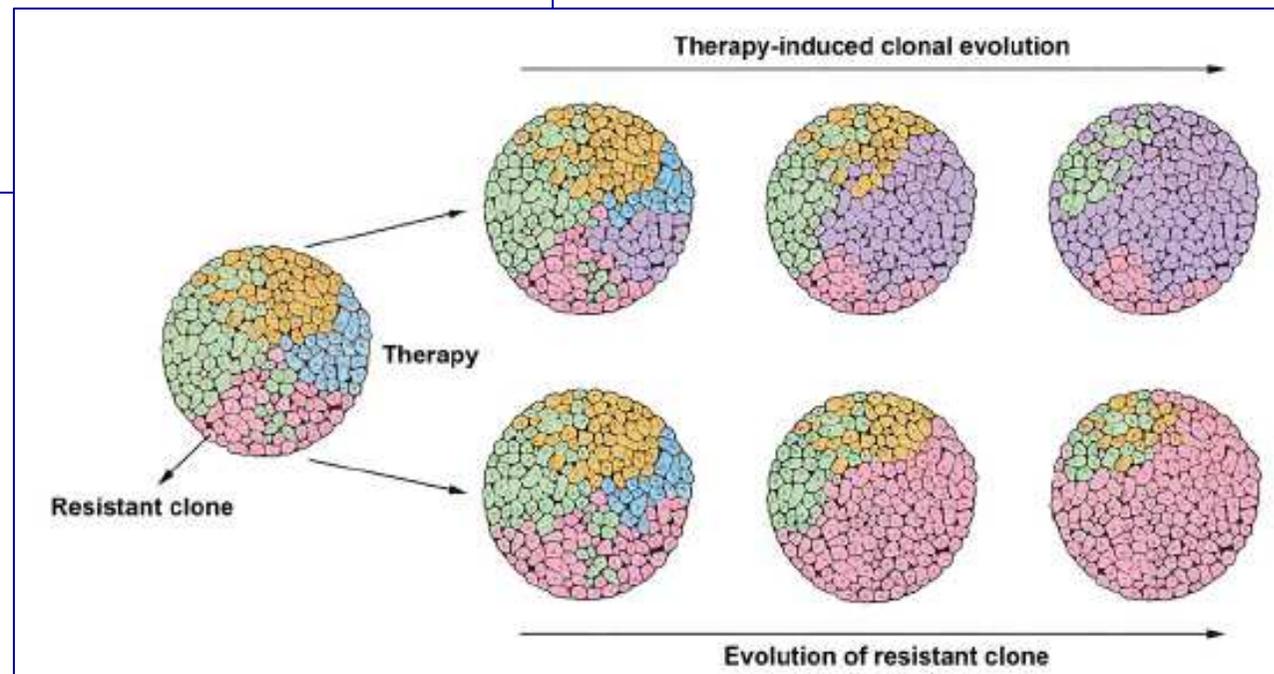
Le terapie possono selezionare cloni resistenti



La terapia induce selezione clonale ed evoluzione di cloni resistenti



Heterogeneous evolution of disease – who's the driver clone?

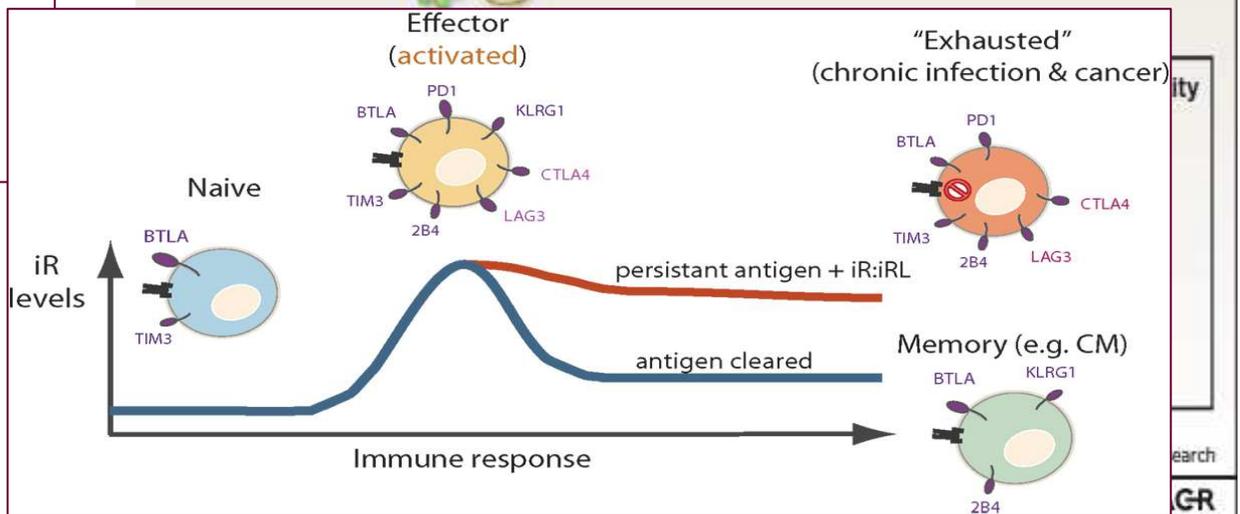
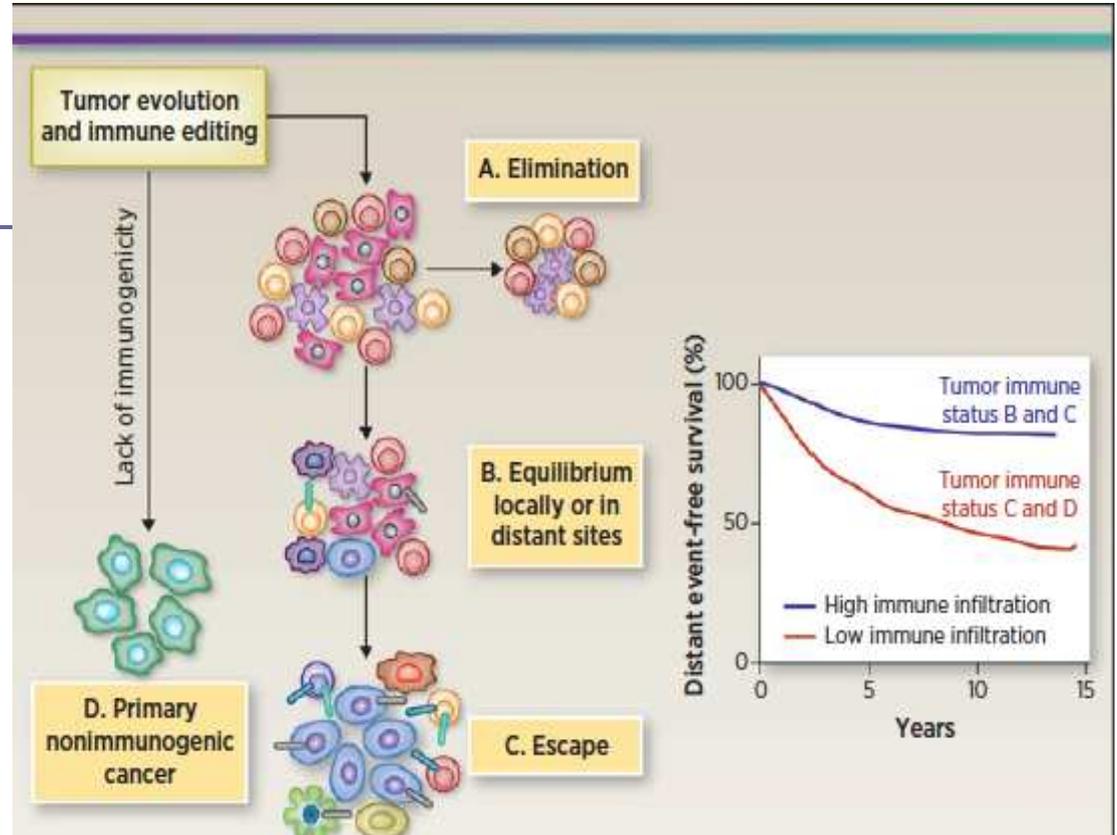
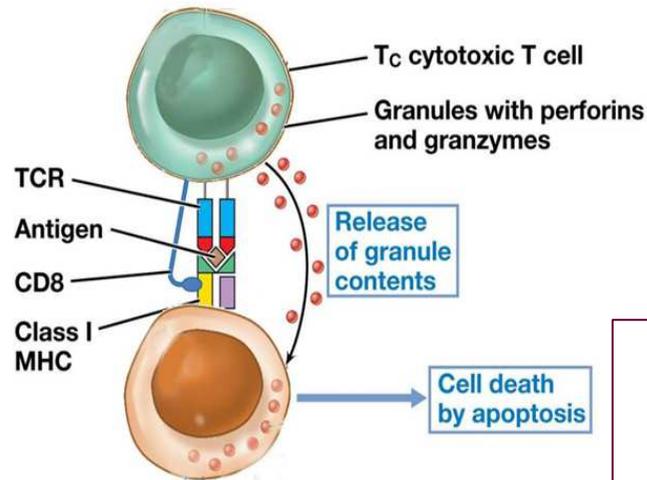


Cambiamenti nel trattamento

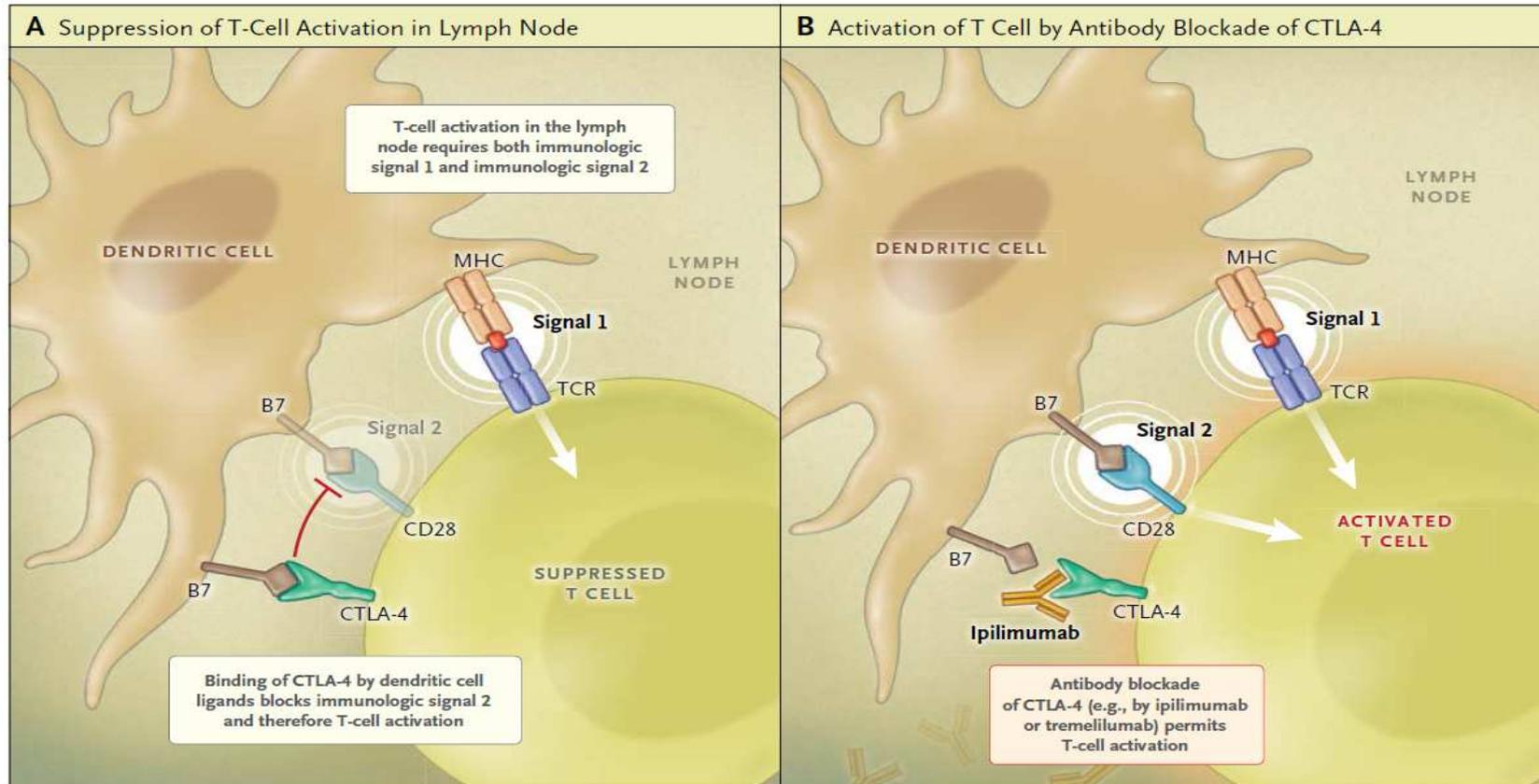
Dalla
“stimolazione del sistema immune”
alla
“liberazione del sistema immune”

Immunità e tumore

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

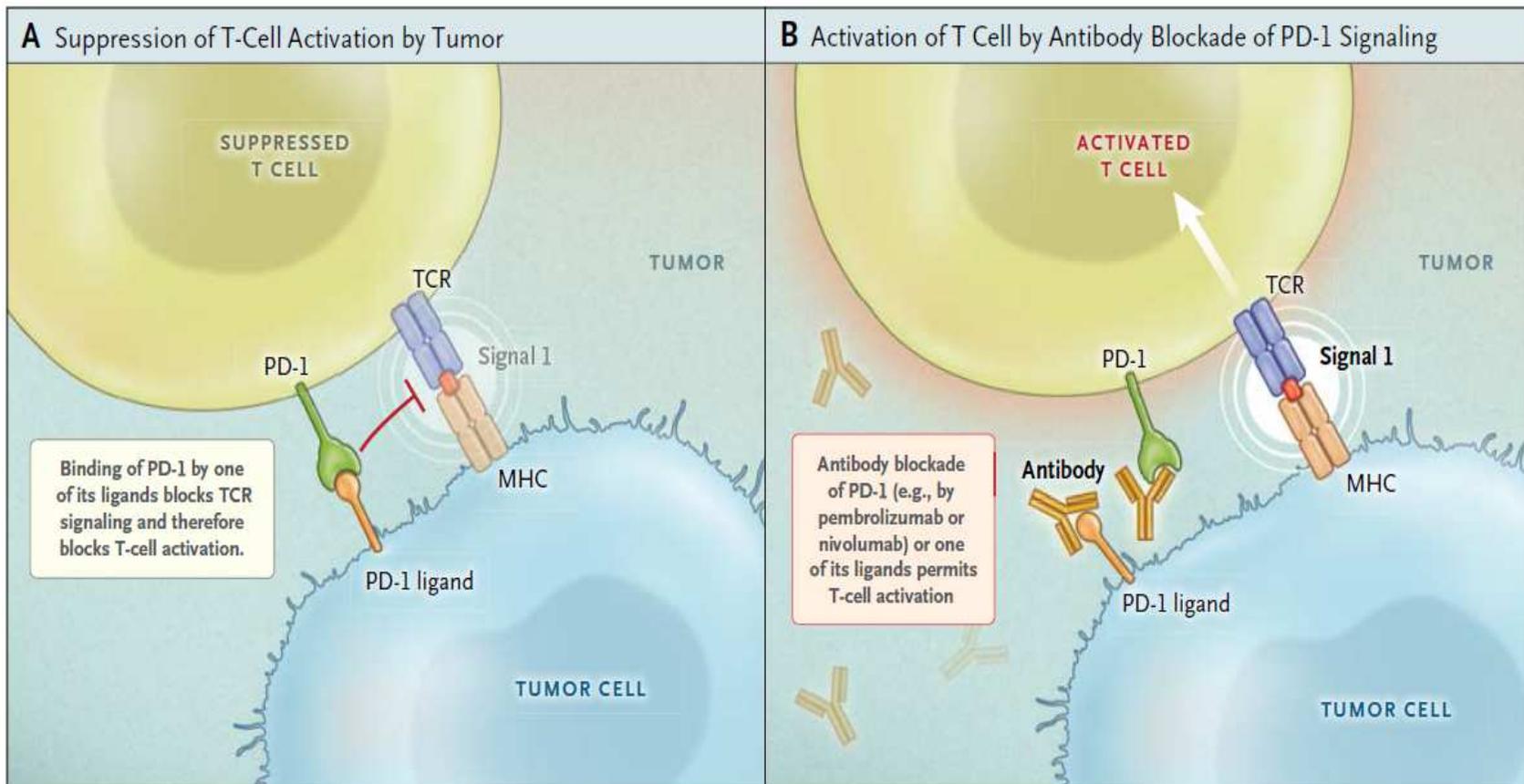


Immunità e tumori



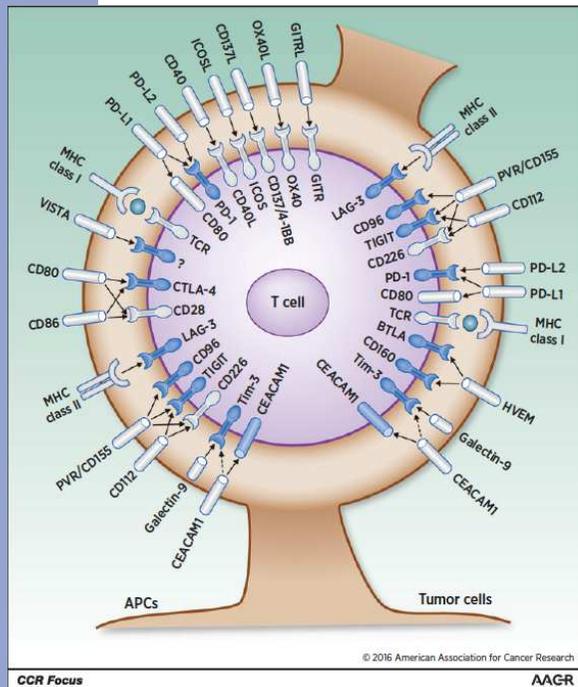
Per l'attivazione della risposta T mediata sono necessari 2 segnali: la stimolazione del TCR da parte del MCH, e la stimolazione del CD28 da parte di molecole costimolatorie (B7). Tuttavia, il legame di B7 al recettore CTLA-4 blocca il secondo segnale, e quindi l'attivazione del linfocita. Moab anti CTLA-4 (come ipilimumab) dereprimono il segnale di CD28 e ripristinano l'attivazione immune.

Riattivare il sistema immune.



IL recettore PD-1 (programmed death 1), espresso dalle cellule T, previene l'attivazione delle cellule T tramite TCR. Il blocco di PD-1 o del suo ligando (*MoAb tipo pembrolizumab o nivolumab*) dereprime il segnale del TCR, permettendo l'attivazione del linfocita T citotossico

Terapia Immunologica dei tumori

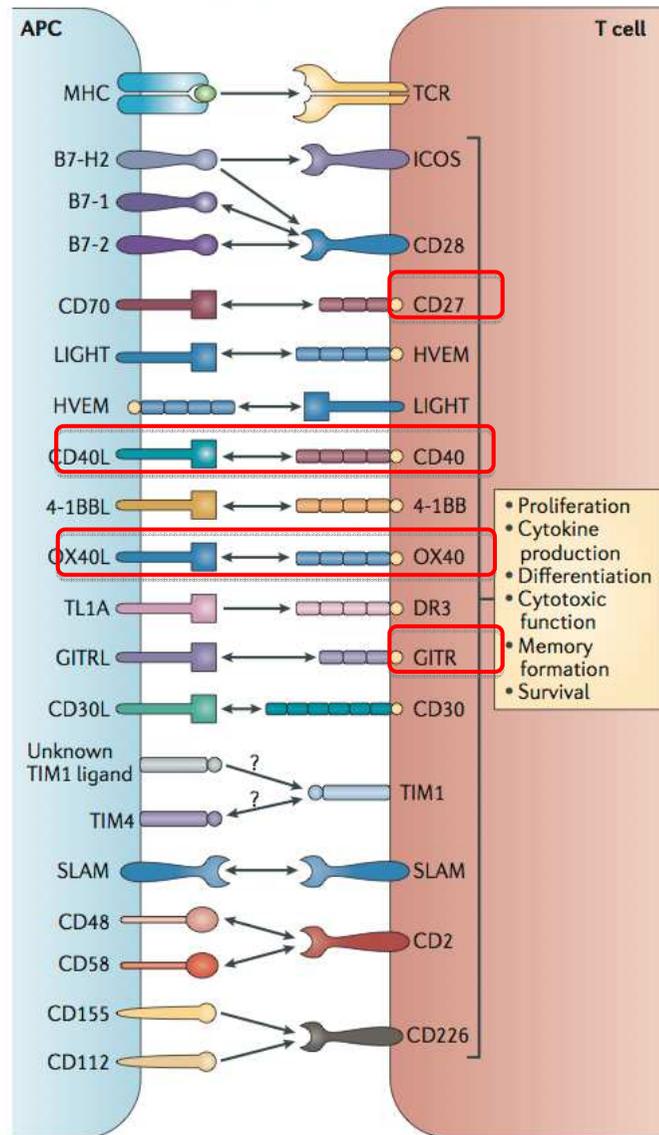


Possible response patterns in Immunotherapy				
Majority of the responders	Conventional response			
	Slow, steady decrease in tumor burden			
Minority of the responders	Late response after initial progression			
	New lesions appear and decrease subsequently with the target lesion			
		Start of therapy	12 weeks Initial assessment	Later assessments

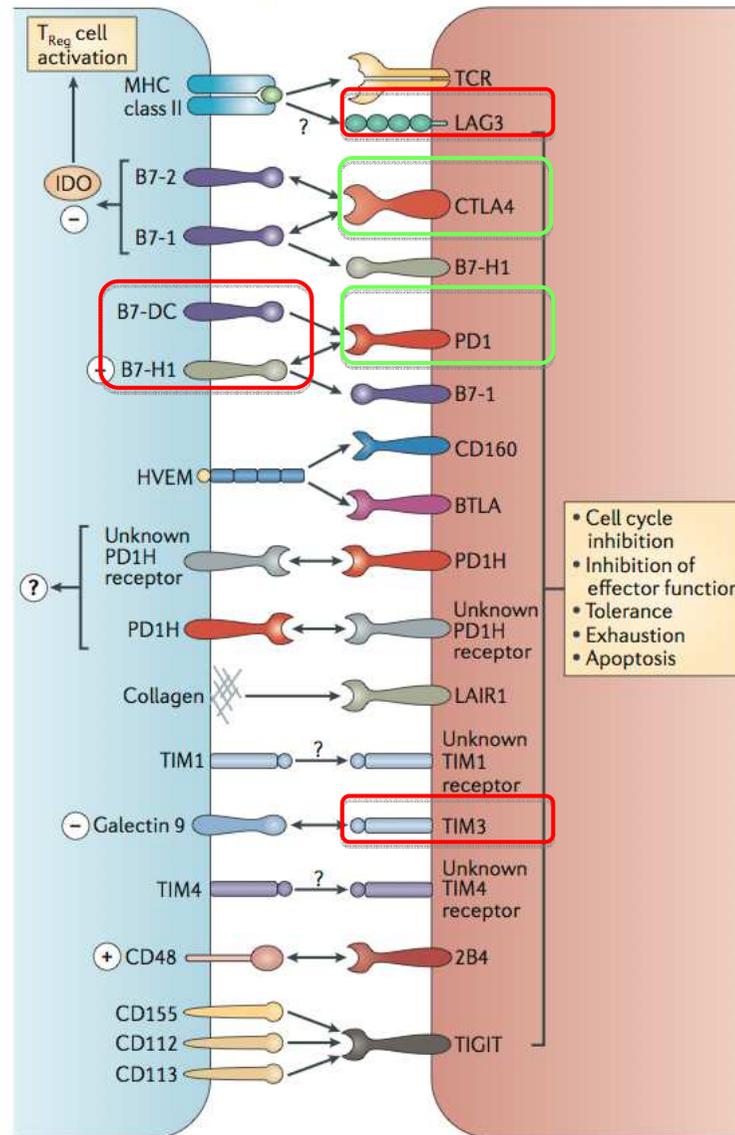


Possibili bersagli della immunoterapia

a Co-stimulation of T cells following interaction with counter-receptors on APCs



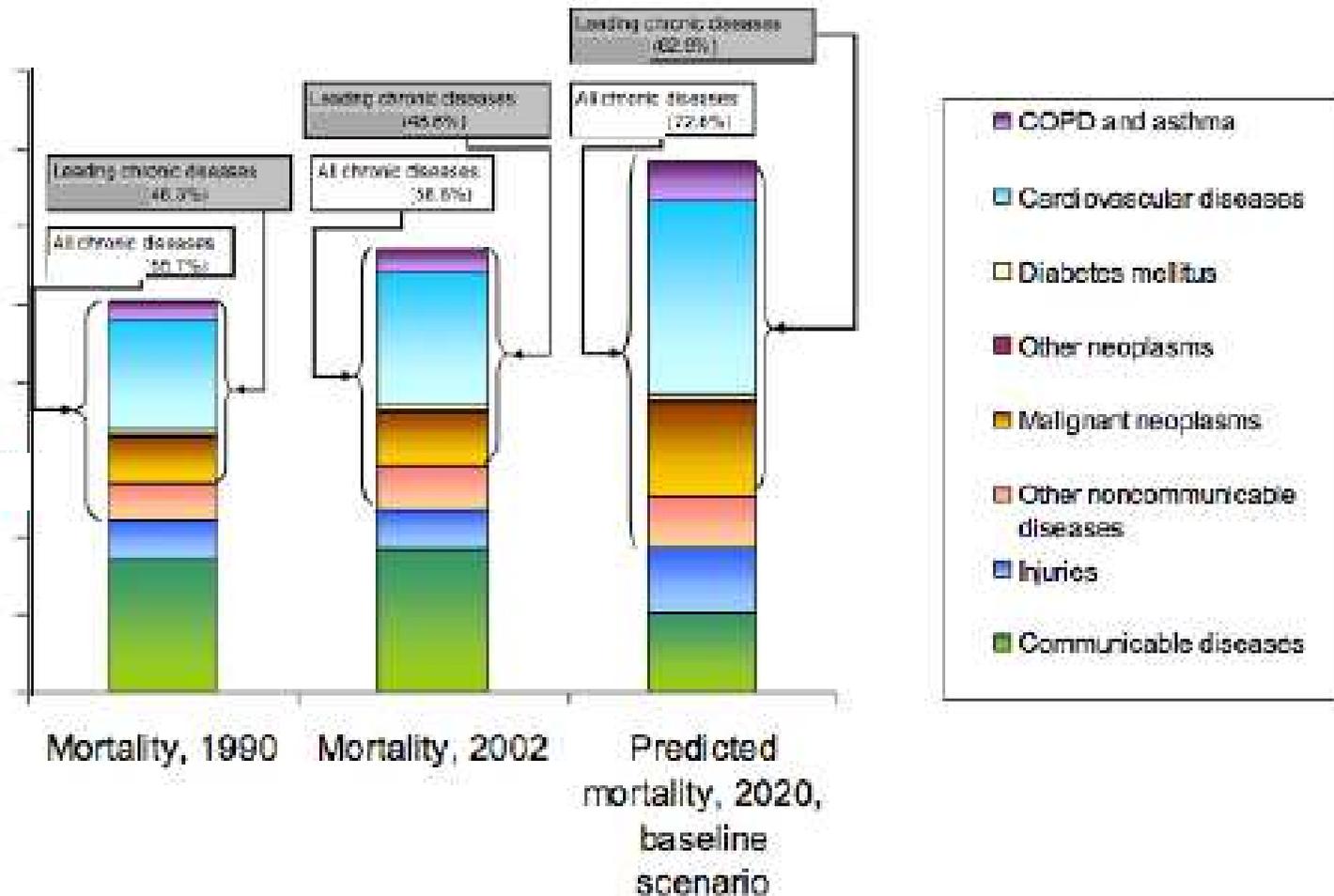
b Co-inhibition of T cells following interaction with counter-receptors on APCs



In sviluppo clinico

In Pratica clinica

Ma ricordiamo: i pazienti sono complessi



Cronicità e fragilità – un puzzle complicato

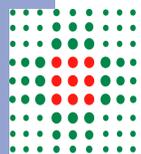


La organizzazione delle cure

- 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 Units di patologia rispondono a questo principio

Cosa si intende per PDTA

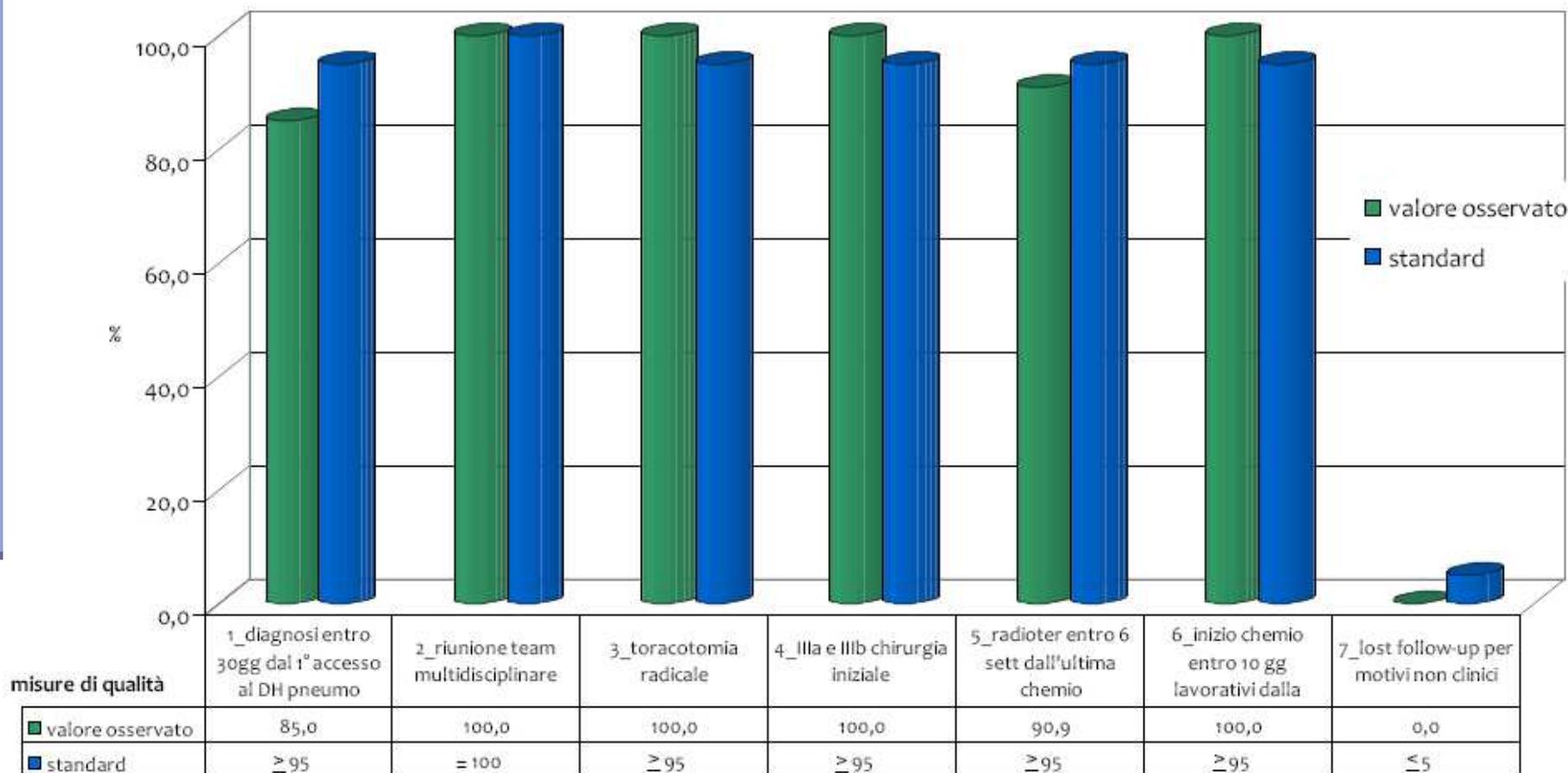
Piani multidisciplinari e multiprofessionali, costruiti a livello locale sulla base di raccomandazioni riconosciute, per gestire pazienti con una specifica condizione patologica, definendo la migliore sequenza temporale e spaziale possibile delle attività diagnostiche, terapeutiche ed assistenziali da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



Risultati dell'audit sul PDTA polmone



ANNO 2012



Confronto tra valore standard e valore osservato delle misure di qualità valutate nell'audit

Trasferire le conoscenze nella clinica

- Sperimentazioni in oncologia
- Significatività statistica vs significatività clinica
- Dare valore ai miglioramenti (cost effectiveness)
- **Linee guida**
 - Forza delle evidenze
 - Raccomandazioni

Il metodo GRADE per la valutazione delle evidenze e la produzione di raccomandazioni

Il metodo GRADE si caratterizza per un percorso esplicito a più fasi che devono essere rigorosamente seguite rispettando la sequenzialità proposta:

1. definizione del quesito clinico sul quale deve essere formulata la raccomandazione
2. individuazione di tutti gli *outcome* relativi al quesito clinico e valutazione della loro importanza relativa per una adeguata valutazione dell'intervento specifico
3. ricerca dei dati relativi agli effetti positivi o negativi dei diversi interventi oggetto di valutazione
4. sintesi delle prove per singolo *outcome* ritenuto "essenziale" o "importante"
5. valutazione della qualità delle prove per ciascun *outcome*
6. valutazione della qualità globale delle prove
7. bilancio tra benefici e danni attribuibili all'intervento
8. definizione della forza della raccomandazione
9. formulazione della raccomandazione
10. implementazione e verifica di impatto

Outcome e qualità delle prove

Tabella 1. Classificazione degli *outcome* proposta dal metodo GRADE

<i>Rating</i> (mediana del voto)	Importanza	Incluso in
7 8 9	<i>outcome</i> importanti ed essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	<i>outcome</i> importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	<i>outcome</i> non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

Tabella 3. Graduazione della qualità delle prove.

Livello qualità	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima di effetto
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima di effetto
Bassa	I risultati sono poco credibili	È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	Non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili

Raccomadazioni cliniche



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based
Farmaci per il melanoma avanzato, non resecabile o metastatico
Prima linea di terapia

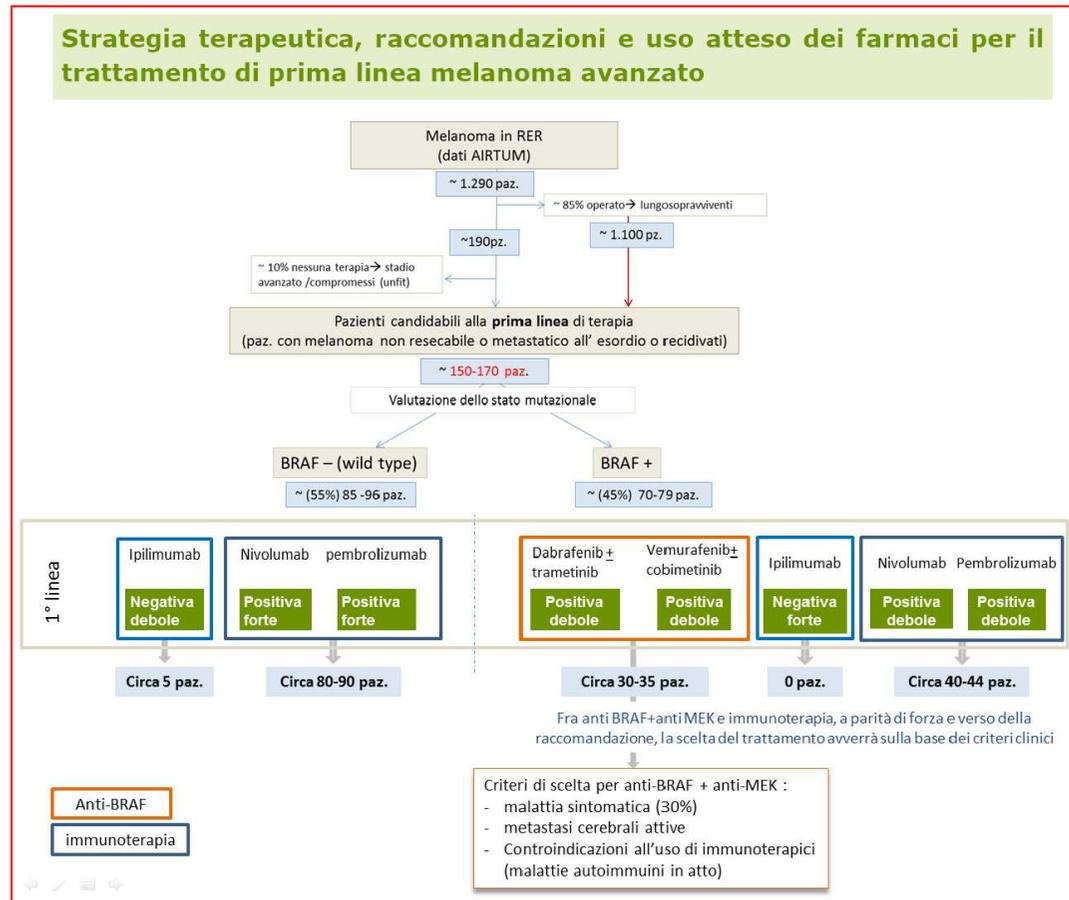
A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n. 54
 Maggio 2016

Direzione Generale, cura della persona, salute e welfare



Regione Emilia-Romagna



Terapia dei tumori

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

Obiettivi delle terapia

- Rimuovere completamente il tumore
- Distruggere il tumore in sedi localizzate
- Ridurre la velocità di crescita o la propagazione del tumore
- Controllare i sintomi legati al tumore o alle sue complicanze

Come si usa la chemioterapia

- Chemioterapia neoadiuvante
- Chemioterapia adiuvante
- Chemioterapia 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.

Chemioterapia Per Malattia Metastatica

La terapia ottiene un miglioramento della sintomatologia, un aumento della sopravvivenza e in alcuni casi anche la guarigione (es LNH, Tumore del Testicolo)

I LINEA METASTATICA

Ogni schema di terapia intrapreso ad esordio di malattia avanzata o metastatica

II, III, ecc... LINEA METASTATICA

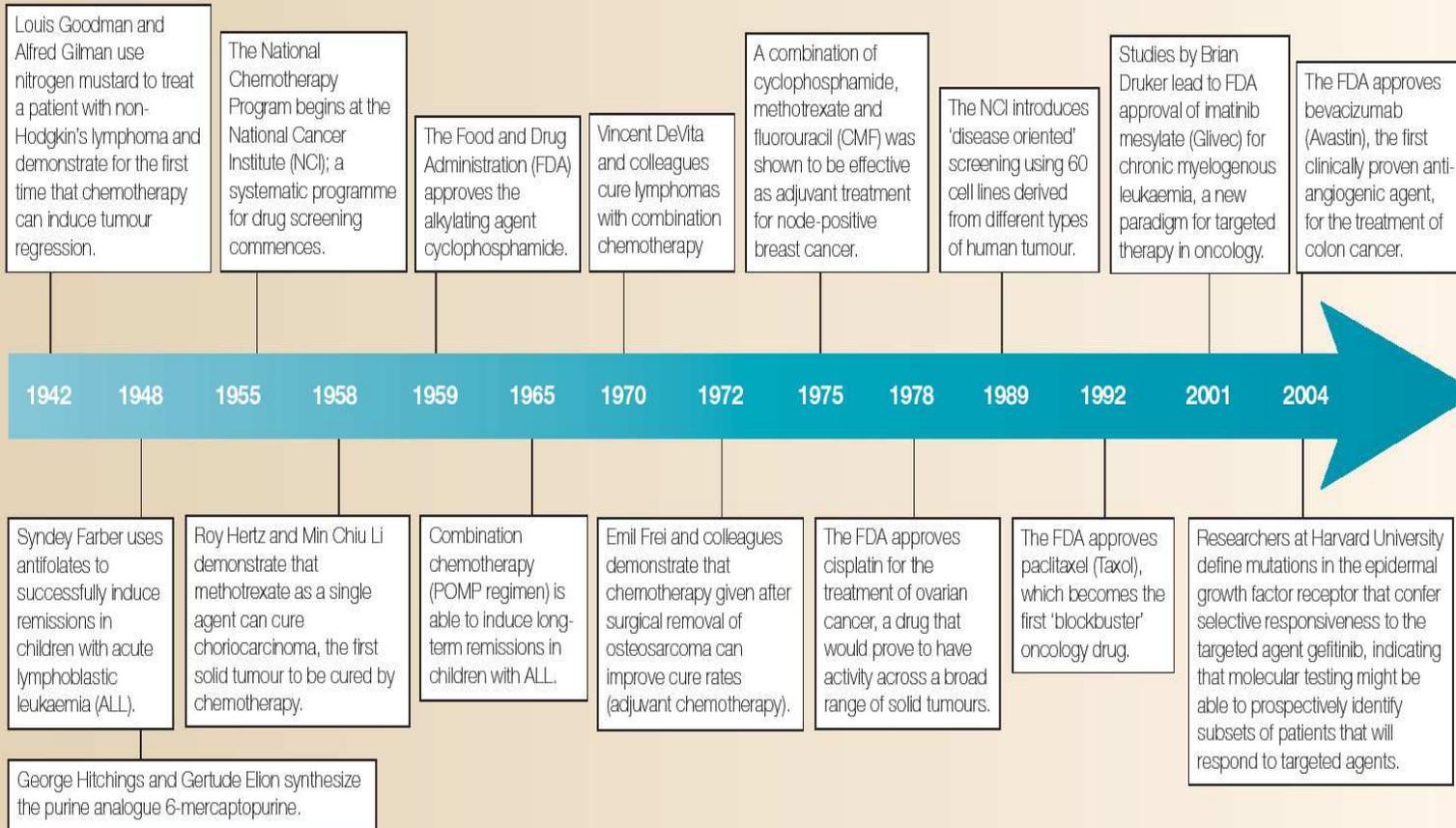
Ogni schema di terapia intrapreso ad ogni progressione di malattia dopo terapia primaria.

Quanti tipi di chemioterapia?

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

Chemioterapia

Timeline | The history of chemotherapy



Chemioterapia e ciclo cellulare

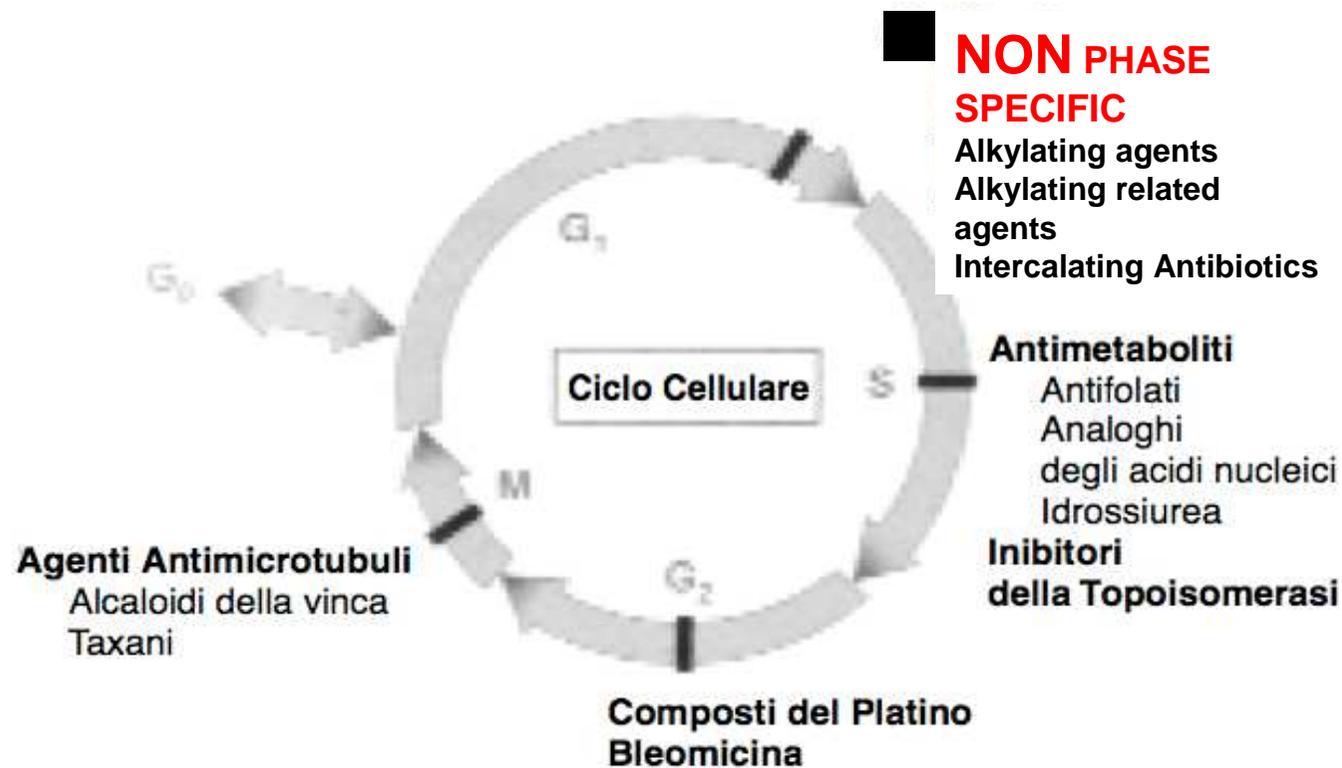
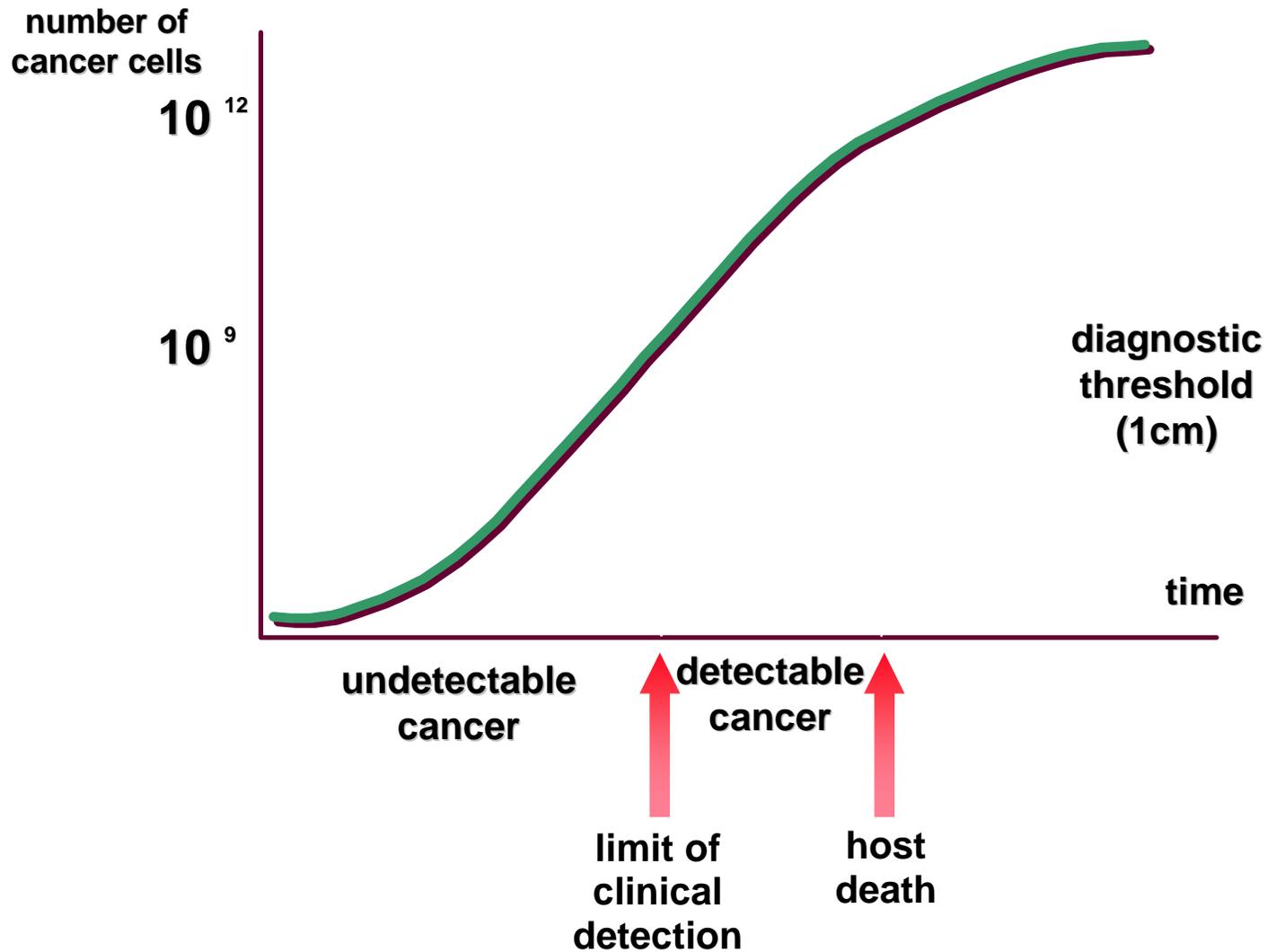


Figura 4-1 Siti di azione degli agenti chemioterapici sul ciclo cellulare.

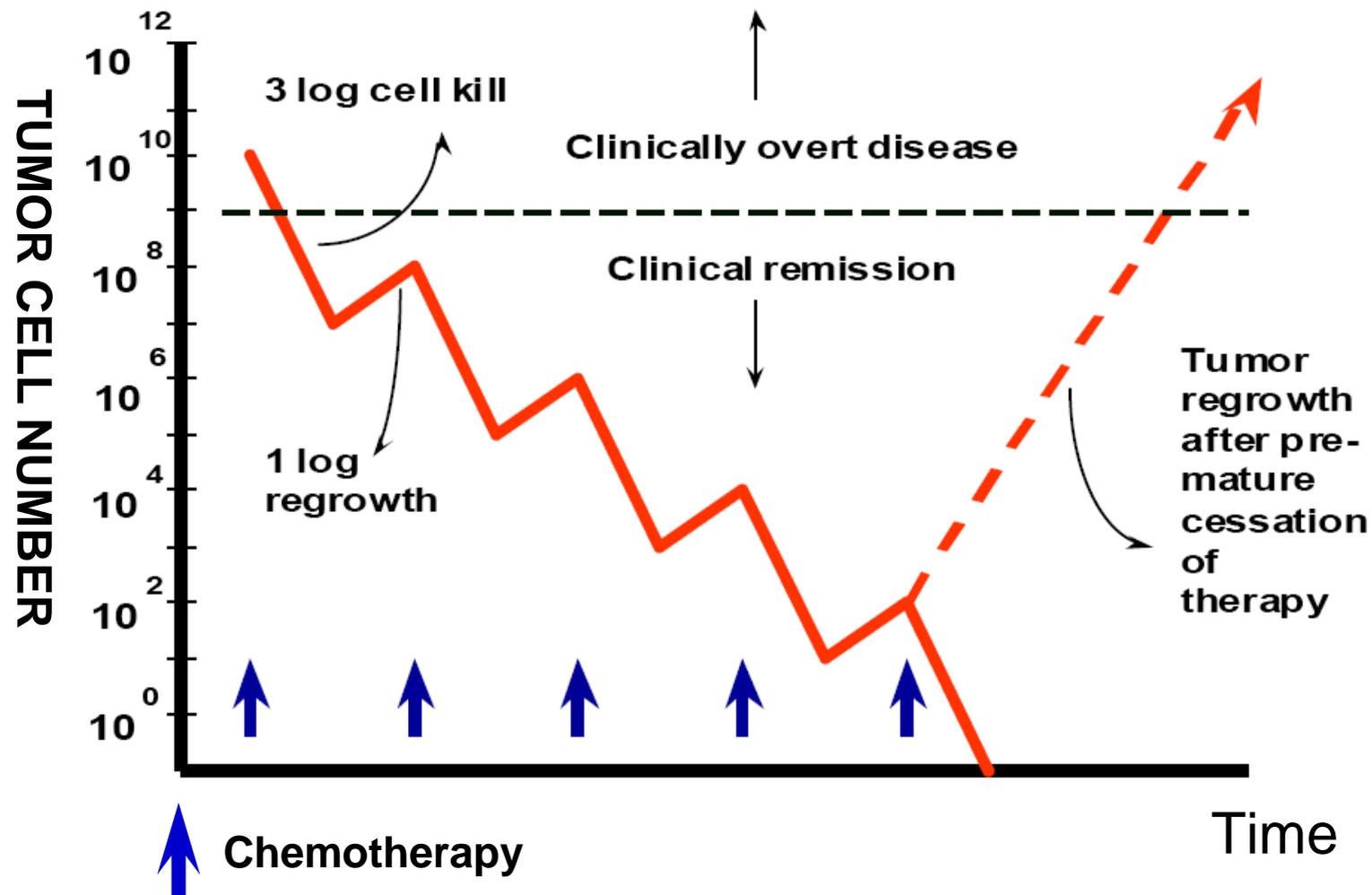
Mono verso poli-chemioterapia

<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

Crescita tumorale



Riduzione della massa tumorale indotta dalla chemioterapia



Principi Di Chemioterapia: Intensità di dose (DI)

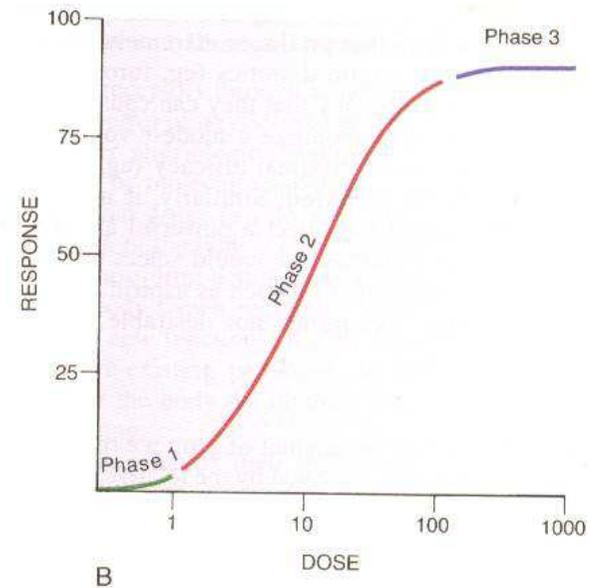
DI: è la quantità di farmaco somministrata per unità di Tempo.

vi è una correlazione tra DI e risposta tumorale fino ad una fase plateau in cui aumentando la dose non vi è un aumento del effetto ma solo della tossicità.

DOSE TOTALE

DOSE INTENSITY

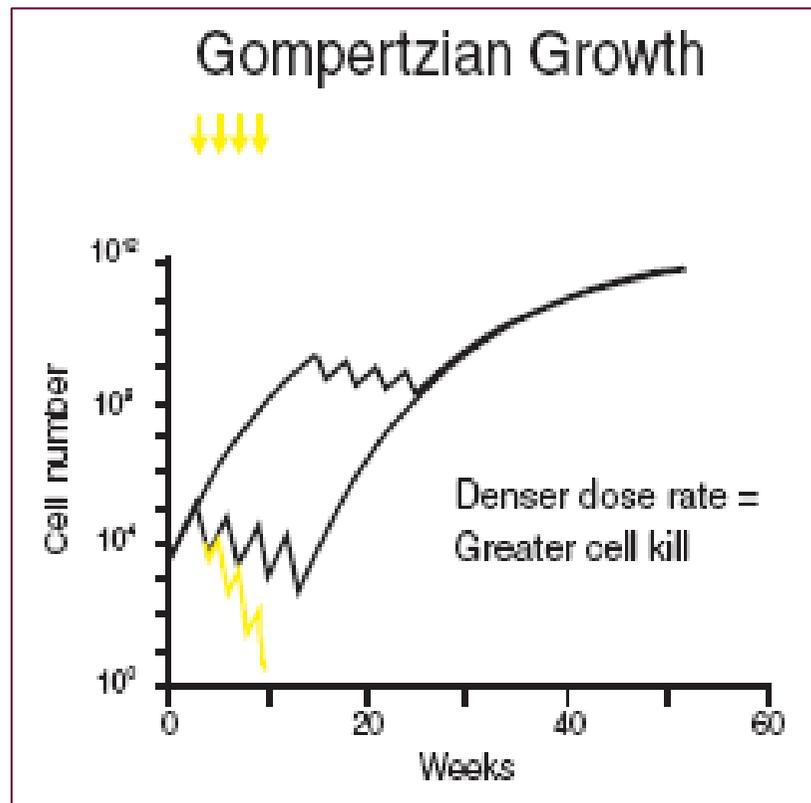
DOSE DENSITY



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”.

Resistenza 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

**Attività
Antiproliferativa**

**Tossicità
Organo-Specifica**

**Attività
Mutagena**

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

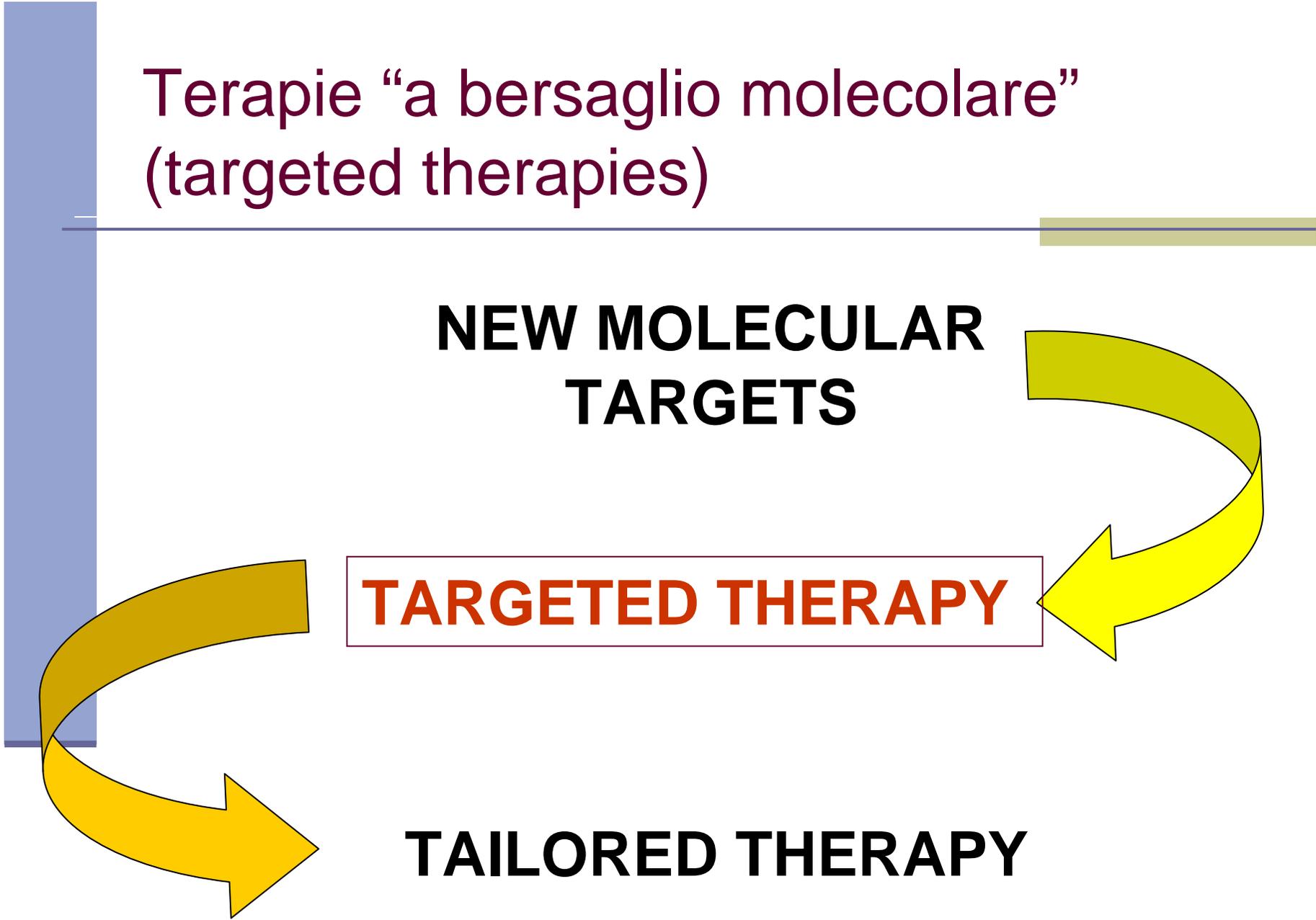
mesi
o anni
seconde neoplasie
ipogonadismo
sterilità

Terapie “a bersaglio molecolare” (targeted therapies)

**NEW MOLECULAR
TARGETS**

TARGETED THERAPY

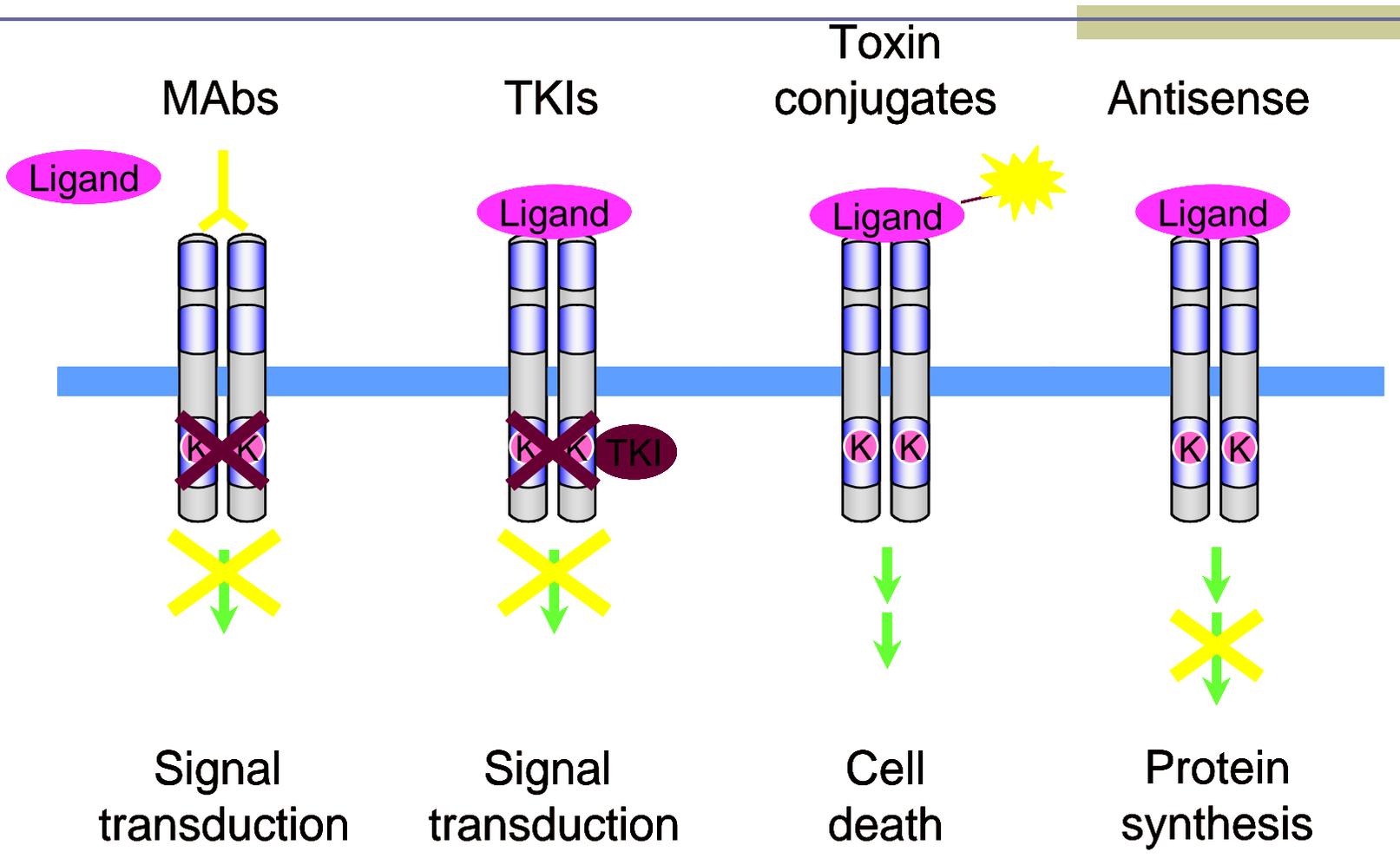
TAILORED THERAPY



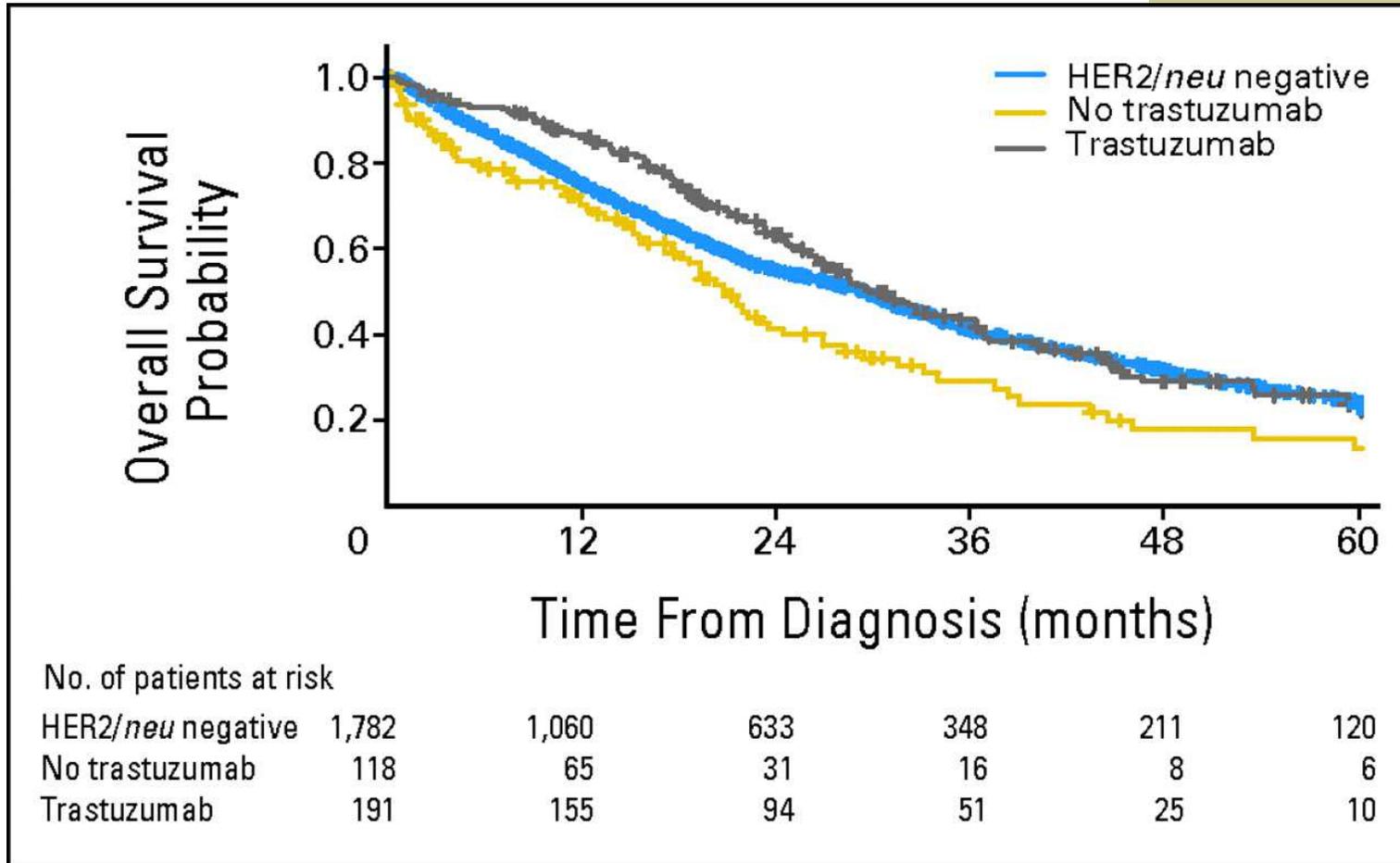
Tipi di terapie disponibili

- Anticorpi monoclonali
 - Agiscono sul recettore (dominio extramembrana) o sul ligando
- Piccole molecole
 - Agiscono prevalentemente su proteine intracellulari, bloccandone la funzione
- Ormono-like
 - Agiscono occupando il sito di legame del recettore

Possibilità di azione sul recettore

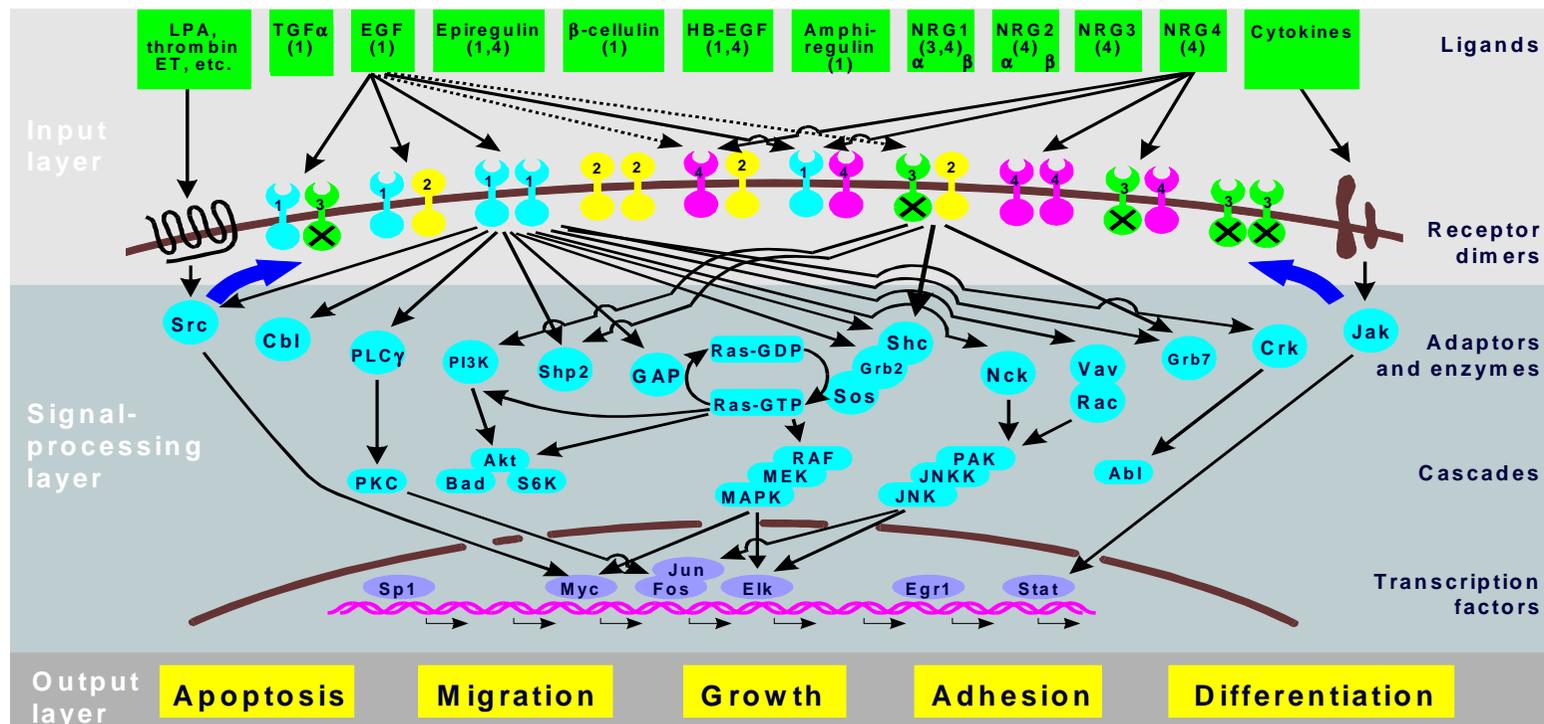


Il trastuzumab ha cambiato la storia naturale della malattia HER2+



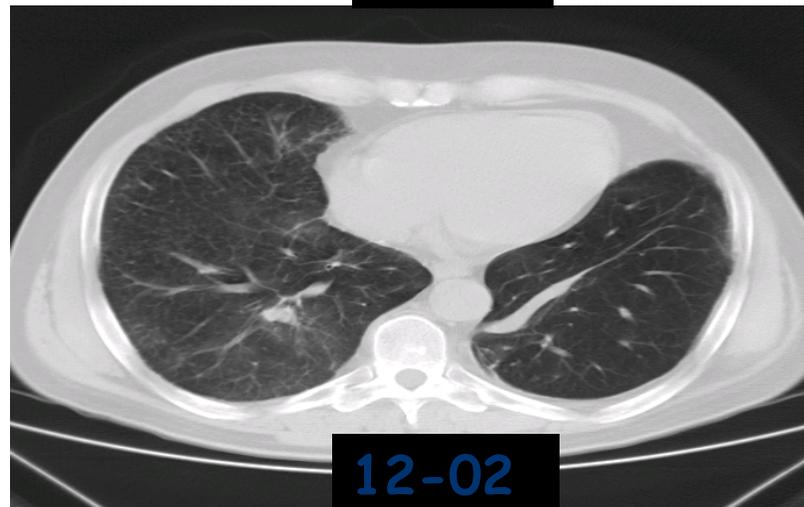
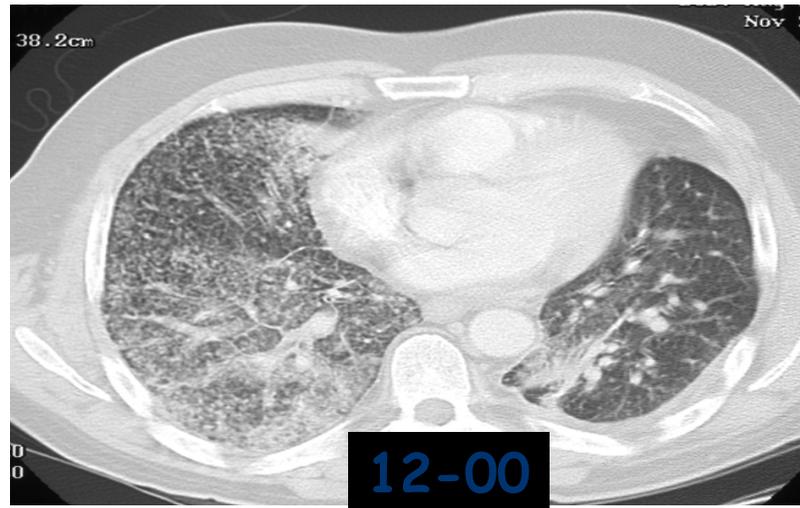
Dawood, S. et al. J Clin Oncol; 28:92-98 2010

Signal transduction network della EGF receptor family



Yarden Y, Sliwkowski M. Nat Rev Mol Cell Biol 2001;2:127-37

Risposta ad inibitore tirosin-chinasico del recettore EGFR



Resistenza 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

Terapie targeted

- Anticorpi monoclonali contro recettori per fattori di crescita o ligandi (HER2, EGFR, VEGFR,....) ed immunoconiugati
- 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-ehl4, ...)
- Inibitori dei sistemi di riparazione del DNA (PARP)

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

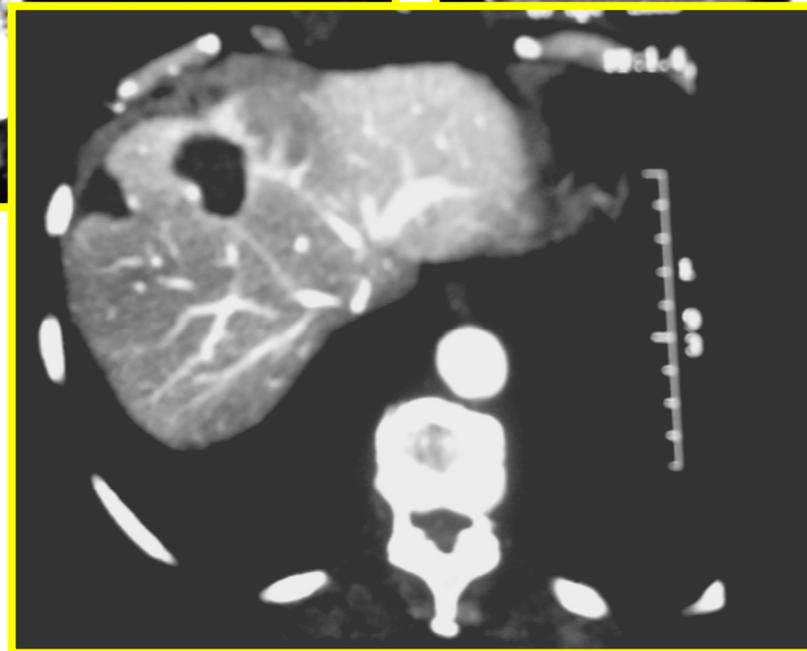
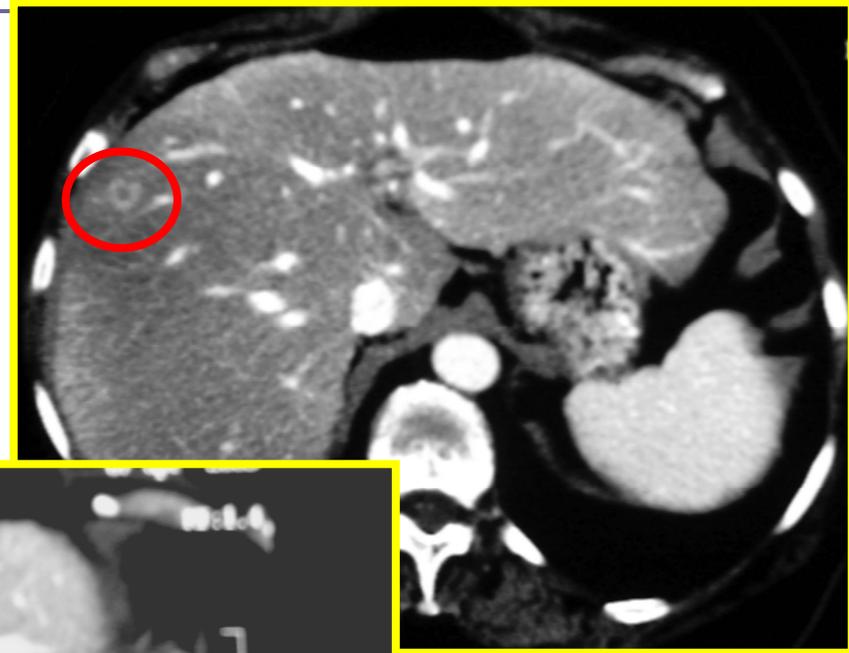
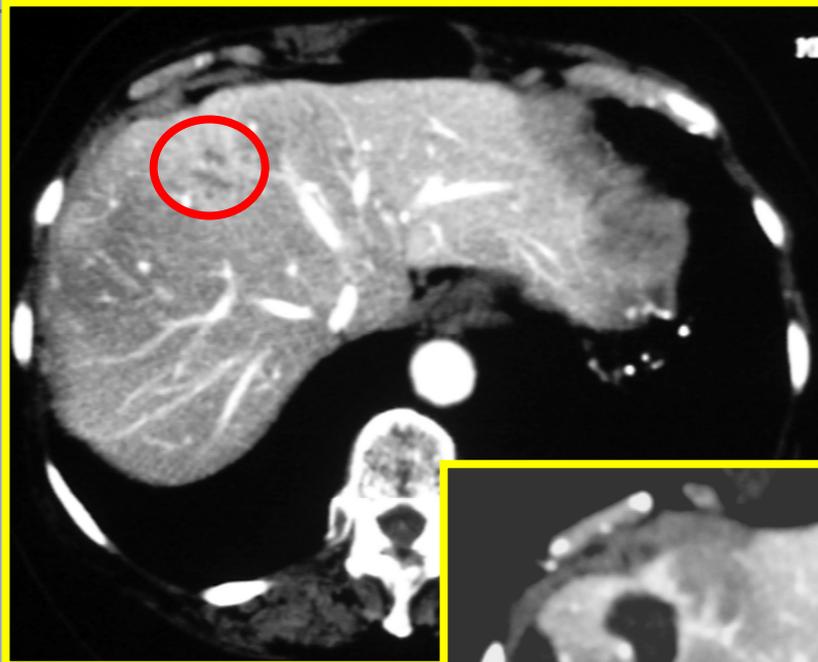
Tipi di trattamento ormonale

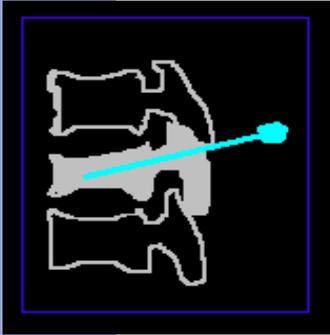
- Inibizione del recettore ormonale
 - Prima generazione (tamoxifene, bicalutamide)
 - Seconda generazione (fulvestrant – SERD)
 - Terza generazione (enzalutamide)
- Inibizione della produzione di ormoni
 - A livello ipotalamo-ipofisario (LH-RH analoghi o LH-RH antagonisti)
 - A livello periferico (inibitori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

TRATTAMENTI LOCOREGIONALI

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

Termoablazione con Radiofrequenza (RFA)





Vertebroplastica

Fratture Patologiche
Sollecitazione Meccanica del Periostio
Stimolazione dei Nocicettori
(Flogosi-emorragia)
Compressione - Stimolazione Diretta dei Nervi



Estremamente Dolorose
Compromissione della qualità di Vita



Trattamento Complesso – Valutazione Multidisciplinare
*Trattamento Chirurgico Limitato da Molteplicità
Delle Lesioni E Condizioni Generali e dalla Prognosi*



Vertebroplastica

