

ONCOLOGIA

Prof. Gian Matteo Rigolin

programma

- Epidemiologia e prevenzione oncologica
- Principi di terapia antitumorale
 - Terapia medica
- Effetti collaterali, terapie di supporto e terapie palliative
- Metodologia clinica in oncologia
- Sperimentazione clinica in oncologia
- Medico e paziente: relazione consenso
- Carcinoma della mammella
- Cancro del colon retto
- Altri tumori intestinali: stomaco, pancreas, epatocarcinoma
- Carcinoma del polmone
- Tumori urologici: carcinoma della prostata, del rene, della vescica e del testicolo
- Melanoma

epidemiologia

- Ogni anno nel mondo si ammalano di cancro circa 12,5 milioni di persone
 - Nei paesi industrializzati 1 persona su 3 si ammala di cancro
- Ogni anno nel mondo muoiono circa 7,5 milioni di persone per cancro
 - Nei paesi industrializzati 1 persona su 5 muore di cancro
- Nel corso degli ultimi 20 anni l'incidenza delle neoplasie è rimasta stabile mentre la mortalità si è significativamente ridotta

I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2017

- Ogni giorno circa 1.000 persone ricevono la diagnosi di tumore: è un numero importante che testimonia la rilevanza della patologia oncologica e gli sforzi che devono essere fatti in termini di prevenzione primaria per ridurre il rischio di ammalarsi.
- Il cancro è potenzialmente la patologia cronica più prevenibile e oggi anche più “curabile”.

I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2017

Il trend di incidenza appare in netto calo negli uomini e stabile nelle donne:

- calano i tumori dello stomaco e del colon-retto (in gran parte attribuibile agli effetti dello screening oncologico che permette di interrompere la sequenza adenoma-carcinoma) e diminuiscono le leucemie.
- Negli uomini continua il calo dei tumori del polmone e della prostata, e nelle donne dell'utero e dell'ovaio.
- In entrambi i generi continua il trend in crescita dei tumori del pancreas, del melanoma e dei tumori della tiroide.
- Negli uomini continua ad aumentare il tumore del testicolo, e nelle donne il tumore del polmone ed in età 45-49 e 70+ anni (che sono le fasce di età nelle quali si è avuto un ampliamento dello screening programmato) il tumore della mammella.
- Per quanto riguarda le differenze geografiche, persiste una difformità tra l'incidenza registrata nelle Regioni del Nord rispetto alle Regioni del Centro e Sud sia negli uomini sia nelle donne.

Sede	Maschi	Femmine
Vie aerodigestive superiori*	7.200	2.200
Esofago	1.500	600
Stomaco	7.500	5.300
Colon-retto	30.000	23.000
Colon	21.000	16.500
Retto	9.000	6.500
Fegato	8.900	4.000
Colecisti e vie biliari	2.300	2.400
Pancreas	6.600	7.100
Polmone	28.200	13.600
Osso	400	300
Cute (melanomi)	7.300	6.700
Mesotelioma	1.500	400
Sarcoma di Kaposi	700	200
Tessuti molli	1.200	900
Mammella	500	50.500
Utero cervice		2.300
Utero corpo		8.300
Ovaio		5.200
Prostata	34.800	
Testicolo	2.500	
Rene, vie urinarie**	9.000	4.600
Parenchima	7.600	4.000
Pelvi e vie urinarie	1.400	600
Vescica***	21.700	5.300
Sistema nervoso centrale	3.300	2.700
Tiroide	4.300	11.000
Linfoma di Hodgkin	1.200	1.000
Linfoma non-Hodgkin	8.300	6.200
Mieloma	3.100	2.700
Leucemie	5.300	3.900
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	192.000	177.000

Numero di nuovi casi tumorali, totale e per alcune delle principali sedi, stimati per il 2017 (popolazione italiana residente da previsioni ISTAT – www.demo.istat.it).

Sede	Maschi	Femmine
Vie aerodigestive superiori*	41	182
Esofago	182	705
Stomaco	32	65
Colon-retto	11	18
Colon	16	25
Retto	35	62
Fegato	33	89
Colecisti e vie biliari	132	145
Pancreas	49	65
Polmone	10	36
Osso	810	1177
Cute (melanomi)	63	81
Mesotelioma	232	773
Sarcoma di Kaposi	471	1725
Tessuti molli	275	445
Mammella	598	8
Utero (cervice)		160
Utero (corpo)		47
Ovaio		74
Prostata	8	
Testicolo	189	
Rene, vie urinarie**	39	90
Parenchima	47	104
Pelvi e vie urinarie	225	678
Vescica***	14	77
Sistema nervoso centrale	98	142
Tiroide	130	49
Linfoma di Hodgkin	281	348
Linfoma non-Hodgkin	44	62
Mieloma	100	143
Leucemie	60	103
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	2	3

Numero di soggetti che è necessario seguire nel corso della vita (da 0 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 sia non infiltranti.

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

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%)

*Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

**Comprende rene, pelvi e uretere.

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.

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%)

*Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

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

I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2017

- La mortalità continua a diminuire in maniera significativa in entrambi i sessi come risultato di più fattori, quali la prevenzione primaria ed in particolare la lotta al tabagismo, la diffusione degli screening su base nazionale ed il miglioramento diffuso delle terapie in termini di efficacia e di qualità di vita in un ambito sempre più multidisciplinare e integrato.

I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2017

- La sopravvivenza è il principale outcome in campo oncologico perchè permette di valutare l'efficacia del sistema sanitario nei confronti della patologia tumorale ed è condizionata da due aspetti: la fase nella quale viene diagnosticata la malattia e l'efficacia delle terapie intraprese.
- Complessivamente le donne hanno una sopravvivenza a 5 anni del 63%, migliore rispetto a quella degli uomini (54%), in gran parte determinata dal tumore della mammella, la neoplasia più frequente nelle donne, caratterizzata da una buona prognosi.
- Le persone che si sono ammalate nel 2005-2009 hanno avuto una sopravvivenza migliore rispetto a chi si è ammalato nel quinquennio precedente sia negli uomini (54% vs 51%) sia nelle donne (64% vs 60%).
- Negli uomini le sopravvivenze migliori si registrano per i tumori del testicolo, della prostata e della tiroide; nelle donne per i tumori della tiroide, della mammella e per il melanoma.
- La sopravvivenza peggiore per entrambi i sessi riguarda ancora il tumore del pancreas (<10%).
- Al Nord si registrano valori più elevati di sopravvivenza rispetto alle Regioni del Sud. Le percentuali più elevate di sopravvivenza a 5 anni si registrano in Emilia-Romagna e Toscana sia negli uomini (56%) sia nelle donne (65%).

Causa iniziale di morte - European Short List	Maschi	Femmine	Totale
TUMORI	99.412	77.889	177.301
Tumori maligni:	94.933	74.164	169.097
di cui tumori maligni delle labbra, cavità orale e faringe	2.011	906	2.917
di cui tumori maligni dell'esofago	1.359	466	1.825
di cui tumori maligni dello stomaco	5.703	3.854	9.557
di cui tumori maligni del colon, del retto e dell'ano	10.104	8.567	18.671
di cui tumori maligni del fegato e dei dotti biliari intraepatici	6.576	3.339	9.915
di cui tumori maligni del pancreas	5.410	5.776	11.186
di cui tumori maligni della laringe	1.328	172	1.500
di cui tumori maligni della trachea, dei bronchi e dei polmoni	24.177	9.209	33.386
di cui melanomi maligni della cute	1.245	773	2.018
di cui tumori maligni del seno	129	12.201	12.330
di cui tumori maligni della cervice uterina	.	459	459
di cui tumori maligni di altre parti dell'utero		2.508	2.508
di cui tumori maligni dell'ovaio		3.130	3.130
di cui tumori maligni della prostata	7.174		7.174
di cui tumori maligni del rene	2.184	1.187	3.371
di cui tumori maligni della vescica	4.369	1.241	5.610
di cui tumori maligni del cervello e del sistema nervoso centrale	2.384	1.853	4.237
di cui tumori maligni della tiroide	216	317	533
di cui morbo di Hodgkin e linfomi	2.817	2.358	5.175
di cui leucemia	3.304	2.745	6.049
di cui altri tumori maligni del tessuto linfatico/ematopoietico	1.834	1.720	3.554
di cui altri tumori maligni	12.609	11.383	23.992
Tumori non maligni (benigni e di comportamento incerto)	4.479	3.725	8.204

Numero di decessi per causa e per sesso osservati in Italia durante l'anno 2014. ISTAT 2014.

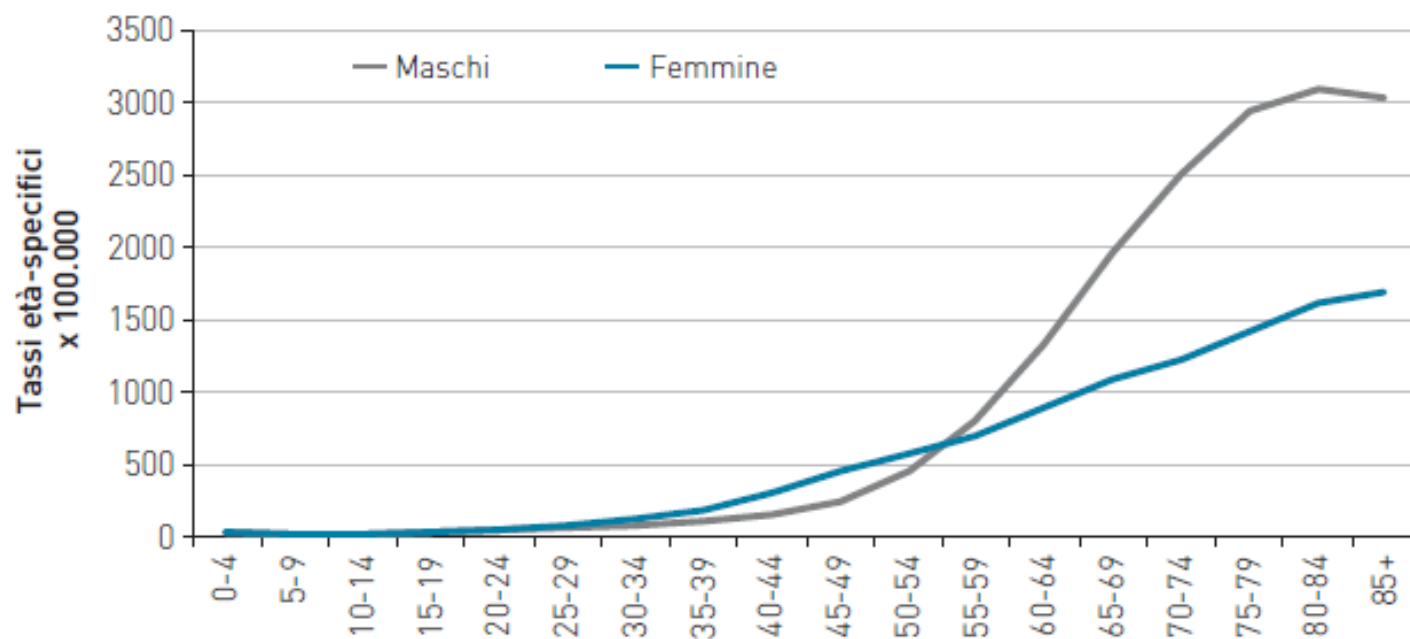
Prime cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi oncologici per sesso. Pool AIRTUM 2008-2013.

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%)

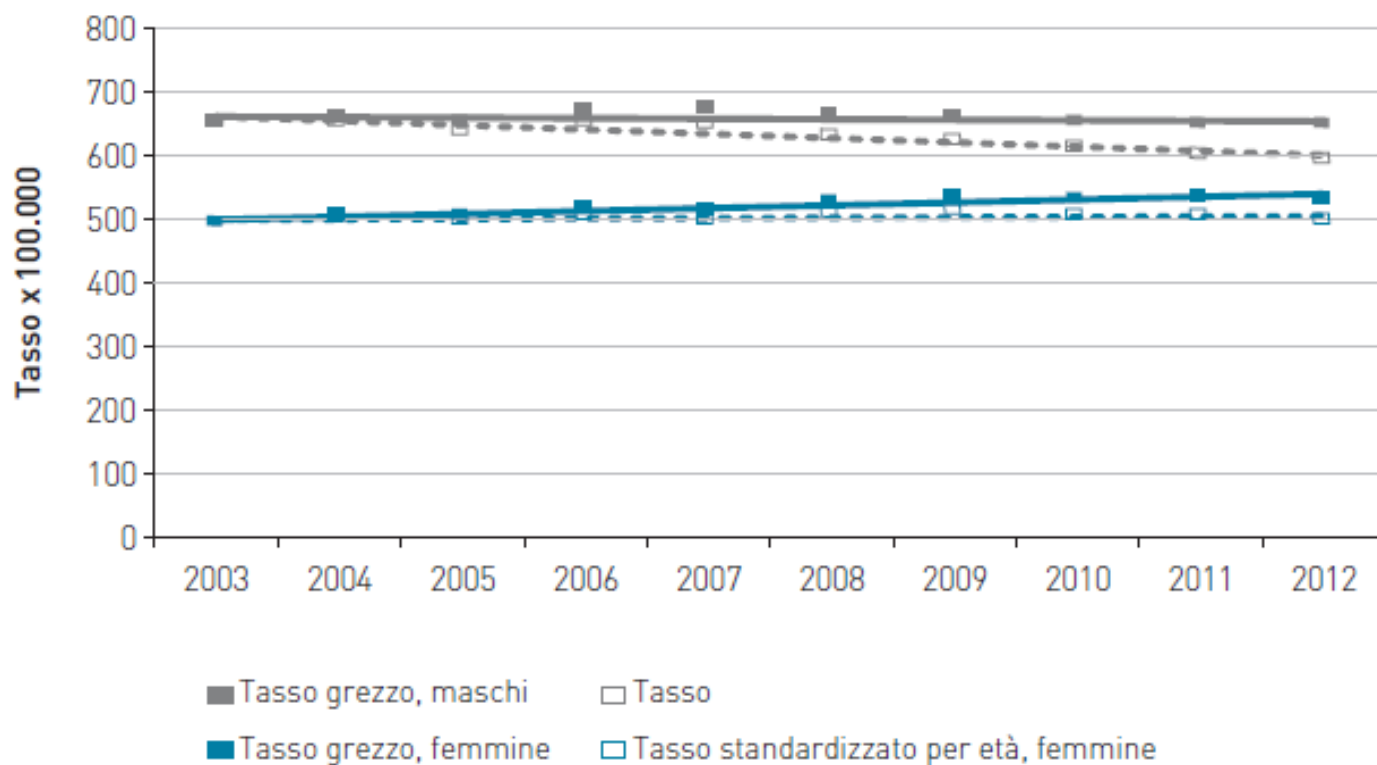
Prime cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi per tumore per sesso e fascia di età. Pool AIRTUM 2008-2013.

Rango	Maschi			Femmine		
	Età			Età		
	0-49	50-69	70+	0-49	50-69	70+
1°	Polmone (14%)	Polmone (30%)	Polmone (26%)	Mammella (29%)	Mammella (22%)	Mammella (15%)
2°	Sistema nervoso centrale (10%)	Colon-retto (10%)	Colon-retto (11%)	Polmone (9%)	Polmone (14%)	Colon-retto (13%)
3°	Colon-retto (8%)	Fegato (8%)	Prostata (10%)	Colon-retto (7%)	Colon-retto (10%)	Polmone (10%)
4°	Leucemie (8%)	Pancreas (7%)	Fegato (7%)	Ovaio (6%)	Pancreas (7%)	Pancreas (8%)
5°	Fegato (7%)	Stomaco (6%)	Stomaco (7%)	Sistema nervoso centrale (6%)	Ovaio (7%)	Stomaco (7%)

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



AIRTUM 1999-2011. Trend di incidenza per tutti i tumori (esclusi carcinomi della cute), tassi grezzi e standardizzati (popolazione AIRTUM 1999), maschi e femmine.



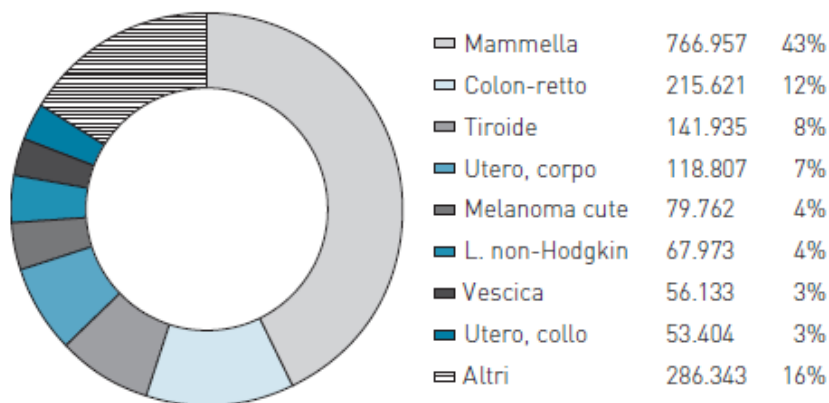
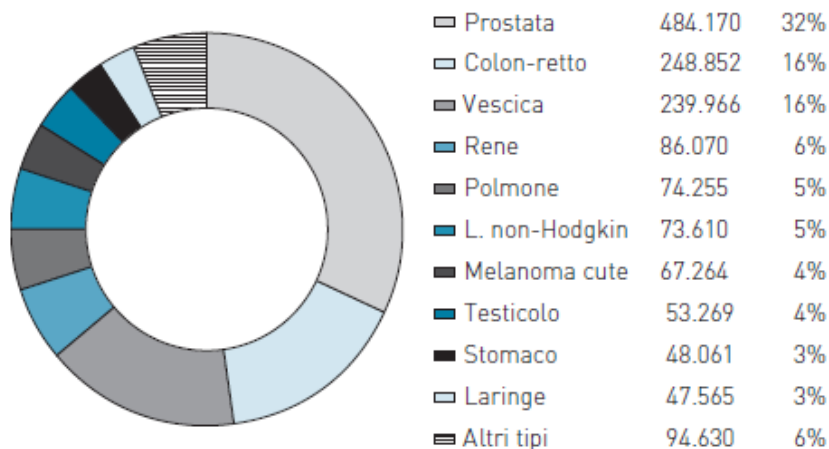
I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2017

- Per quanto riguarda la prevalenza sono 3.300.000 le persone vive oggi in Italia con una pregressa diagnosi di tumore.
- Negli uomini per i 2/3 sono rappresentate da pazienti con una diagnosi di tumore della prostata, del colon e della vescica, mentre nelle donne oltre il 40% è rappresentato da persone con un pregresso tumore della mammella.
- Questi numeri in continua crescita richiedono un'attenta valutazione per l'impatto sanitario e sociale in termini di programmazione, follow-up e riabilitazione.

I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2017

- La prevalenza dei tumori indica il numero di persone che vivono dopo una diagnosi neoplastica.
- Il numero di queste persone dipende sia dalla frequenza della malattia (incidenza) sia dalla prognosi (sopravvivenza).
- L'invecchiamento della popolazione italiana porta con sé un aumento dell'incidenza in numeri assoluti che, a sua volta, induce un aumento della prevalenza dei tumori. Inoltre, il numero di persone viventi dopo una diagnosi tumorale aumenta quanto più alta è stata la sopravvivenza.

Distribuzione dei tipi di tumore più frequenti nei casi prevalenti in Italia nel 2017 per sesso.



Tipo di neoplasia	Persone			Variazione 2010-2017 (%)		
	Maschi	Femmine	Totale	Maschi	Femmine	Totale
Tutti i tipi*	1.517.713	1.786.935	3.304.648	26%	23%	24%
Vie aerodigestive superiori	33.083	19.751	52.834	23%	27%	24%
Stomaco	48.061	33.140	81.201	4%	-8%	-1%
Colon-retto	248.852	215.621	464.473	33%	24%	29%
Laringe	47.565	5.005	52.570	5%	12%	6%
Polmone	74.255	35.139	109.394	17%	46%	25%
Melanoma cute	67.264	79.762	147.026	49%	38%	43%
Mammella femminile		766.957	766.957		26%	26%
Cervice uterina		53.404	53.404		-10%	-10%
Endometrio (corpo dell'utero)		118.807	118.807		14%	14%
Ovaio		49.102	49.102		7%	7%
Prostata	484.170		484.170	57%		57%
Testicolo	53.269		53.269	41%		41%
Rene	86.070	43.576	129.646	36%	22%	31%
Vescica	239.966	56.133	296.099	24%	16%	22%
Cervello e SNC	19.253	24.632	43.885	20%	6%	12%
Tiroide	38.495	141.935	180.430	51%	52%	52%
Linfoma di Hodgkin	33.849	26.012	59.860	22%	27%	24%
Linfoma non-Hodgkin	73.610	67.973	141.584	29%	25%	27%
Leucemie	42.665	36.541	79.207	18%	17%	17%

Numero di persone che vivevano nel 2017 dopo una diagnosi di tumore per sesso.^

SNC = Sistema Nervoso Centrale.

^Sono mostrati i tipi di tumore che interessano oltre 40.000 persone in Italia.

*Tutti i tumori maligni, escluso cute non melanoma (ICD-10: C00-43, C45-96, D09.0, D30.3, D41.4).

Percentuale di pazienti che vivevano nel 2010 dopo una diagnosi di tumore per tipo di tumore (prevalenza completa), per tipo di tumore, tempo dalla diagnosi, percentuale di pazienti già guariti, frazione di guarigione e tempo per la guarigione.

Tipo di tumore*	Tempo dalla diagnosi (anni)		Già guariti** (tutte le età)	Frazione di guarigione		Tempo per la guarigione (anni)		
	>5	>10		N.	60-74 anni***		60-74 anni***	
					M	F	M	F
Tutti i tipi	60%	35%	27%	25%	37%	-	-	
Mammella	66%	40%	16%	-	52%	-	20	
Colon-retto	56%	32%	37%	43%	47%	9	8	
Prostata	46%	14%	0%	42%	-	>20	-	
Vescica	61%	35%	2%	28%	28%	>20	>20	
Tiroide	60%	33%	76%	84%	95%	4	1	
Testa e collo	67%	45%	23%	30%	32%	18	17	
Linfomi non-Hodgkin	61%	36%	2%	18%	14%	>20	>20	
Corpo dell'utero	70%	47%	53%	-	62%	-	9	
Melanoma cutaneo	63%	38%	44%	54%	66%	10	10	

*Esclusi i non melanomi della cute, sono mostrati i tipi di tumore che interessavano oltre 100.000 persone.

**Proporzione di pazienti che ha raggiunto un'attesa di vita simile alla popolazione generale.

***Le stime degli indicatori di guarigione variano considerevolmente a seconda dell'età alla diagnosi. Sono mostrati gli indicatori nelle classi di età più frequenti (60-74) tranne per i tumori della tiroide la cui incidenza ha un picco tra i 45 e i 59 anni di età (AIRTUM 2014); >20 significa che l'eccesso di mortalità si osserva per oltre 20 anni.

Uomini. Confronto nel tempo della sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi (standardizzata per età) per periodo di incidenza 1990-1994, 1995-1999, 2000-2004 e 2005-2009 (Pool AIRTUM).

	1990-94 ²	1995-99 ³	2000-04 ⁴	2005-09 ¹
Vie aerodigestive superiori*	34	56	55	57
Esofago	7	12	11	13
Stomaco	26	30	30	31
Colon	52	58	59	66
Retto	47	53	57	62
Colon-retto	50	57	59	65
Fegato	7	11	15	21
Colecisti e vie biliari	11	14	17	17
Pancreas	4	5	6	7
Polmone	10	12	13	15
Osso	44	62	50	60
Cute (melanomi)	71	80	82	85
Mesotelioma	-	8	8	9
Sarcoma di Kaposi	-	77	85	85
Tessuti molli	60	62	63	64
Prostata	65	79	88	91
Testicolo	93	88	91	91
Parenchima renale	60	64	67	70
Pelvi e vie urinarie	-	58	62	60
Vescica**	70	72	79	80
Sistema nervoso centrale	17	19	21	23
Tiroide	75	79	88	90
Linfoma di Hodgkin	74	80	81	82
Linfoma non-Hodgkin	51	53	59	63
Mieloma	32	43	46	51
Leucemie	32	43	46	48
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	39	46	51	54

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

**Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

Donne. Confronto nel tempo della sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi (standardizzata per eta) per periodo di incidenza 1990-1994, 1995-1999, 2000-2004 e 2005-2009 (pool AIRTUM).

	1990-94 ²	1995-99 ³	2000-04 ⁴	2005-09 ¹
Vie aerodigestive superiori*	50	56	56	58
Esofago	11	12	14	13
Stomaco	30	35	36	34
Colon	53	60	61	66
Retto	49	56	58	63
Colon-retto	52	59	60	65
Fegato	9	12	16	20
Colecisti e vie biliari	11	14	16	15
Pancreas	5	8	9	9
Polmone	11	15	17	19
Osso	53	62	61	65
Cute (melanomi)	82	87	89	89
Mesotelioma	-	8	9	9
Sarcoma di Kaposi	-	77	89	85
Tessuti molli	53	65	65	64
Mammella	81	83	85	87
Utero cervice	66	65	68	68
Utero corpo	77	76	76	77
Ovaio	37	36	38	40
Parenchima renale	61	66	70	72
Pelvi e vie urinarie	-	58	56	60
Vescica**	72	72	76	78
Sistema nervoso centrale	19	20	27	26
Tiroide	86	88	91	95
Linfoma di Hodgkin	79	80	85	87
Linfoma non-Hodgkin	57	58	61	67
Mieloma	37	44	47	51
Leucemie	33	44	45	47
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	55	58	60	63

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

**Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

Confronto della sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi in Italia (stima basata su casi diagnosticati nel periodo 2005-2009) e in Europa (stima basata su casi diagnosticati nel periodo 2000-2007). Uomini e donne.

Sede	Italia ¹	Europa ⁸					
		Totale Europa	Paesi scandinavi	Regno Unito e Irlanda	Centro Europa	Sud Europa	Est Europa
Vie aerodigestive superiori	70	59	62	62	61	62	47
Esofago	13	12	11	13	15	10	8
Stomaco	32	25	22	17	28	30	19
Colon	66	57	59	52	61	59	49
Retto	62	56	60	54	60	55	45
Fegato	20	12	8	8	13	15	6
Colecisti e vie biliari	16	17	13	18	17	16	13
Pancreas	8	7	5	5	7	8	6
Polmone	16	13	12	9	15	13	11
Cute (melanomi)	87	83	88	86	88	83	74
Mesotelioma	9	7	6	5	6	7	8
Mammella (donne)	87	82	85	79	84	84	74
Utero cervice	68	62	67	59	65	65	57
Utero corpo	77	76	83	76	79	75	73
Ovaio	40	38	41	31	41	38	34
Prostata	92	83	85	81	88	86	72
Testicolo	91	89	93	92	92	89	80
Rene, vie urinarie	71	61	56	48	65	64	58
Vescica	80	69	73	71	68	75	65
Sistema nervoso centrale	24	20	24	18	23	20	19
Linfoma di Hodgkin	84	81	85	79	83	81	74
Linfoma non-Hodgkin	65	59	63	57	63	59	50
Mieloma	51	39	39	36	41	42	32
Leucemia linfatica acuta	39	39	44	38	42	36	31
Leucemia linfatica cronica	74	70	75	70	74	68	58
Leucemia mieloide acuta	20	17	18	15	17	16	13
Leucemia mieloide cronica	56	53	56	51	58	51	33
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute (uomini)	54	49	49	45	51	50	41
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute (donne)	63	57	59	53	59	59	51

eziologia

- L'eziologia del cancro è per lo più multifattoriale
- Per il 90% dei tumori maligni esiste una correlazione con lo stile di vita e/o fattori ambientali
- I principali fattori di rischio per lo sviluppo di una malattia oncologica sono:
 - Il fumo di tabacco
 - Il consumo di alcol
 - La luce solare
 - Le radiazioni ionizzanti,
 - l'esposizione a ormoni,
 - Le abitudini riproduttive
 - Fattori dietetici (controversi)
 - Occupazione
 - Inquinamento
 - Fattori ereditari
 - Agenti infettivi (HBV, EBV, HPV)

Quota di tumori attribuibili a vari fattori di rischio.

Fattore di rischio	Quota di tumori attribuibili a vari fattori di rischio	
	USA, 2012*	Regno Unito, 2010**
	%	%
Tabacco	33	19
Dieta	5	19
Sovrappeso, obesità	20	5
Inattività fisica	5	1
Abuso di bevande alcoliche	3	4
Fattori occupazionali	5	4
Infezioni	8	3
Radiazioni ionizzanti e esposizione a raggi UV	2	5
Inquinamento ambientale	2	–

*American Association for Cancer Research, 2013.

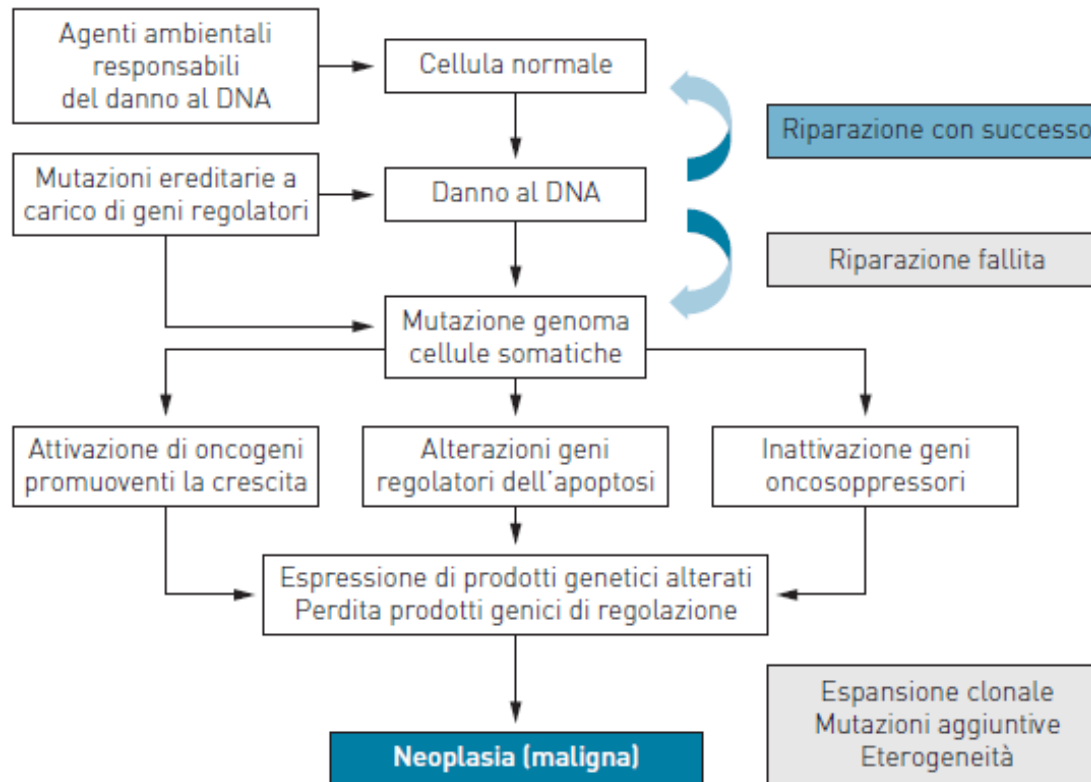
** Parkin DM. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in UK in 2010. Br J Cancer, 2011.

	Sufficiente evidenza nell'uomo	Limitata evidenza nell'uomo
Agenti chimici e composti		
Formaldeide	Leucemie, nasofaringe	Cavità nasali e seni paranasali
Benzene	Leucemie	
Agenti occupazionali		
Alluminio	Polmone, vie urinarie	
Alcool isopropilico	Cavità nasali e seni paranasali	
Metalli		
Cromo	Polmone	Cavità nasali e seni paranasali
Nichel	Polmone, cavità nasali e seni paranasali	
Polveri e fibre		
Asbesto	Laringe, polmone, mesotelioma, ovaio	Colon-retto, faringe, stomaco
Polveri di cuoio, polveri di legno	Cavità nasali e seni paranasali	
Radiazioni		
Radon 222	Polmone	Leucemia
Radio 226 e radio 228	Osso, processo mastoide, seni paranasali	
Agenti biologici		
Virus Epstein-Barr	Linfomi, nasofaringe	Carcinoma linfoepiteliale, stomaco
Virus epatite B, C	Carcinoma epatocellulare	Colangiocarcinoma
HV8	Sarcoma di Kaposi e linfoma non-Hodgkin	
Papilloma virus 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Cervice	
Helicobacter pylori	Linfoma, stomaco	
HIV-1	Ano, cervice, occhio (congiuntiva), linfoma di Hodgkin, sarcoma di Kaposi, linfoma non-Hodgkin	Fegato, pene, pelle (non melanoma), vagina, vulva
Abitudini personali		
Alcool	Mammella, colon-retto, laringe, fegato, esofago, cavità orale, faringe	Pancreas
Fumo di tabacco	Leucemia mieloide, cervice, colon-retto, rene, laringe, fegato, polmone, cavità nasali e seni paranasali, esofago, cavo orale, ovaio, pancreas, faringe, stomaco, uretere, vescica; in figli di fumatori: epatoblastoma	Mammella; in figli di fumatori: leucemia
Farmaci		
Ciclosporine	Linfomi non-Hodgkin, cute, altre sedi	
Estrogeni in menopausa	Endometrio, ovaio	Mammella
Contraccettivi con estrogeni e progesterone	Mammella, cervice, fegato	
Estrogeni e progesterone in menopausa	Mammella, endometrio	

Agenti cancerogeni per l'uomo e relativi tumori associati. IARC, 2011

Le vie della cancerogenesi

«vie cancerogenetiche»



Prevenzione oncologica

- Prevenzione primaria:
 - Mira a ridurre l'insorgenza di neoplasie attraverso
 - la riduzione dell'esposizione a fattori di rischio (riduzione del fumo, modifiche dello stile di vita, etc)
 - L'azione di molecole ad azione anticancerogena (chemio prevenzione)
- Prevenzione secondaria:
 - Mira a diagnosticare la malattia in una fase precoce, quando sono maggiori le probabilità di cura attraverso:
 - l'attenzione ai sintomi iniziali (diagnosi precoce)
 - test da effettuare su popolazioni asintomatiche (screening)

chemioprevenzione

- Gli unici agenti chemiopreventivi accertati sono i farmaci in grado di interferire con la stimolazione ormonale di tumori endocrino sensibili
 - Selective Estrogen Receptor Modulator (tamoxifen) per il ca mammella,
 - finasteride e dutasteride per ca prostata
- Alcune vaccinazioni antivirali possono esercitare un'azione preventiva primaria
 - epatie B per ca epatocellulare,
 - papilloma virus umano (sierotipi HPV16 e 18) può proteggere dal ca cervice uterina (in Italia si vaccinano le ragazze a 12 anni)

screening

- Lo screening sulla popolazione asintomatica è efficace nel caso di:
 - Ca mammella: mammografia biennale tra i 40 -69 anni
 - Ca cervice uterina: PAP test triennale tra 25-64 anni
 - Ca colon retto: RSO nelle feci ogni 1-2 anni tra 50-75 anni

PRINCIPI DI TERAPIA ANTITUMORALE

Principi di terapia antitumorale

- **chirurgia preventiva:** Rimuove le condizioni morbose associate a rischio di sviluppo di neoplasia
 - Criptorchidismo: elevato rischio di tumore al testicolo
 - Neoplasia endocrina multipla II e III: tiroidectomia per evitare rischio di ca midollare
 - Poliposi multipla del colon: colectomia prima dei 20 aa (rischio tumore del colon 50% prima dei 40aa, 100% entro 70aa)
 - Rettocolite ulcerosa: colectomia in caso di cronicità della patologia (rischio tumore del colon 3% nei bambini entro i 10aa, 20% nelle decadi successive)
 - Lesioni precancerose: leucoplachia, eritroplasia, papillomatosi, craurosi vulvare (neoplasie cavo orale, laringe, vulva)

Principi di terapia antitumorale

- **Chirurgia diagnostica**

- Consente di ottenere dei campioni di tessuto necessari alla diagnosi cito-istologica
 - Incisionale: rimozione di un frammento di tessuto da una grande massa tumorale
 - Escissionale: rimozione dell'intera massa sospetta

Principi di terapia antitumorale

- **Chirurgia terapeutica**

- Asporta con intento curativo la neoplasia primitiva, le metastasi, e pone rimedio alle complicanze legate alla neoplasia stessa od ai trattamenti precedentemente intrapresi per contrastarne l'evoluzione
- C. radicale del tumore primitivo
- C. riduttiva
- C. radicale delle metastasi
- C. delle emergenze oncologiche
- C. ricostruttiva o riabilitativa

Principi di terapia antitumorale

- **Radioterapia**

- Tecnica di trattamento delle neoplasie che si avvale dell'utilizzo di radiazioni ionizzanti veicolate mediante
 - radioterapia a fasci esterni: sorgente esterna al corpo (Roentgen terapia, cobalto terapia, acceleratori lineari, ciclotrone)
 - Brachiterapia: la sorgente di radiazioni è posta a contatto con la lesione bersaglio: endocavitaria (utero, vagina), interstiziale (cute, cavo orale), intraluminale (esofago, trachea, bronchi), di contatto (cute , occhio)
 - radioterapia metabolica: la sorgente di radiazioni viene portata a contatto dei tessuti dai processi metabolici dell'organismo o con l'utilizzo di sistemi antigene-anticorpo
 - Radioterapia recettoriale: per il trattamento di tumori neuroendocrini (octreotide)

Principi di terapia antitumorale

- Radioterapia: può essere:
 - Curativa: eradicazione della malattia
 - Precauzionale: prevenzione delle recidive dopo una terapia con intento radicale
 - Palliativa: si utilizza quando la malattia non può essere controllata con lo scopo di prolungare la sopravvivenza e/o rallentare l'evoluzione della malattia
 - Sintomatica: controllo di localizzazioni che determinino impedimento funzionale o dolore

Principi di terapia antitumorale

- **Terapia preventiva o adiuvante**
 - Utilizzata dopo la chirurgia allo scopo di ridurre il rischio di recidiva della neoplasia
- **Terapia primaria o neoadiuvante**
 - Utilizzata prima della chirurgia allo scopo di ridurre la massa tumorale per consentire un intervento chirurgico non possibile in prima istanza o renderlo più agevole e meno invalidante
- **Terapia palliativa**
 - Utilizzata nelle neoplasie metastatiche non suscettibili di guarigione con l'intento di prolungare la sopravvivenza o migliorare la qualità di vita

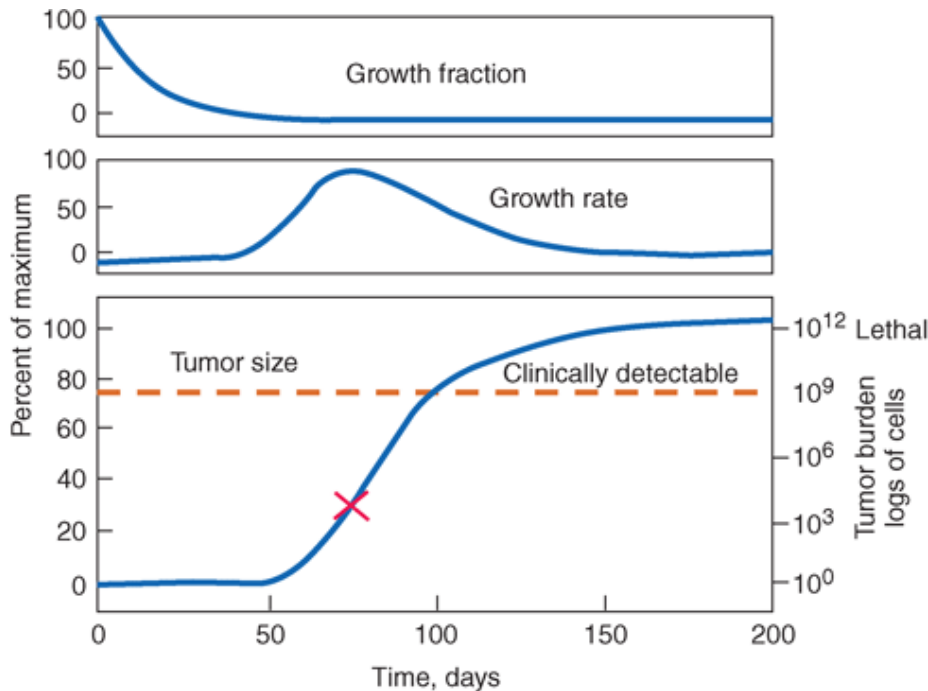
Terapia medica

- Si fonda sulle caratteristiche cinetiche di crescita dei tumori e su una serie di modelli mutuati dalla ricerca preclinica.
- Una massa tumorale è molto eterogenea in quanto composta da cellule in diverse fasi del ciclo cellulare e con diverso potenziale di crescita
- Si cercano pertanto di impiegare associazioni di farmaci (**policemioterapia**) che hanno meccanismi di azione diversi.
- Lo scopo è quello di colpire il maggior numero di cellule nelle diverse fasi del ciclo cellulare **minimizzando la probabilità di insorgenza di resistenza** alla terapia impiegata.
- La resistenza può dipendere da diversi meccanismi specifici per ciascun farmaco o può essere comune a più farmaci (multi drug resistance)

Terapia medica

- Si basa su farmaci di natura diversa e con differenti meccanismi di azione:
 - Chemioterapici citotossici
 - Ormoni e antagonisti di ormoni o loro recettori (terapia endocrina)
 - Farmaci a bersaglio molecolare diretti contro proteine di segnale (target therapy)
 - Farmaci che stimolano il sistema immunitario (immunoterapia)
- Tutti i farmaci anche quelli più selettivi a bersaglio molecolare hanno tossicità dovute al fatto che colpiscono bersagli prevalenti ma non esclusivi delle cellule tumorali.

Basi biologiche della terapia medica



Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition*: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

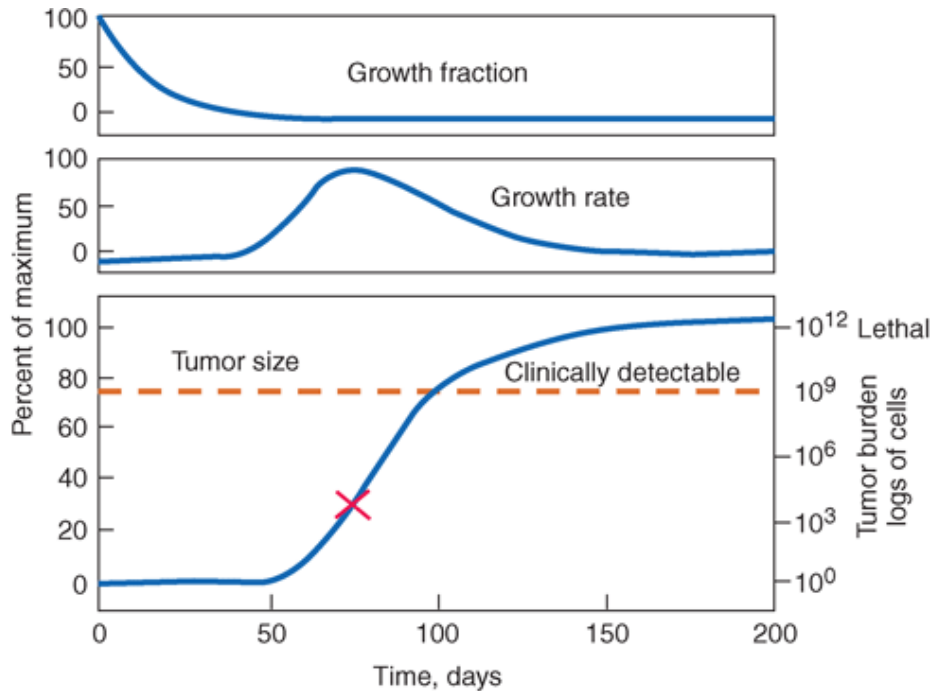
- La crescita di un tumore può essere espressa graficamente da una curva, la curva di Gompertz

La frazione di crescita è il numero di cellule proliferanti (in ciclo) diviso il numero totale di cellule tumorali. La frazione di crescita declina nel tempo.

Il tasso di crescita di un tumore raggiunge il suo picco quando il tumore è circa il 37% della sua massima dimensione. Ciò avviene prima che il tumore sia clinicamente rilevabile.

Fase di rallentamento tendente al plateau in cui si ha una riduzione della frazione di crescita, un lungo tempo di raddoppiamento.

Basi biologiche della terapia medica



- La fase iniziale prediagnostica si raggiunge dopo circa 20 duplicazioni cellulari.
- La fase diagnostica (10⁹) cellule si ha generalmente circa a 30 duplicazioni cellulari
- La neoplasia diventa incompatibile con la vita generalmente a 40 duplicazioni cellulari (10¹² cellule)

Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition*: www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Basi biologiche della terapia medica

In base all'attività proliferativa in una popolazione neoplastica si possono distinguere 3 compartimenti cellulari:

- A. Le cellule proliferanti in ciclo** (tra cui le cellule staminali)
- B. le cellule temporaneamente a riposo** (cellule in G0 o G1 prolungato ma potenzialmente capaci di ritornare in ciclo)
- C. Cellule irreversibilmente non proliferanti** (differenziate o morte)

I tre compartimenti sono in equilibrio tra loro.

L'incremento volumetrico del tumore determina un progressivo passaggio dal compartimento A a quello B e la depressione della frazione di crescita.

La maggior parte dei farmaci antineoplastici sono massimamente attivi sulle cellule del compartimento A.

Basi biologiche della terapia medica

A seconda dell'effetto prodotto sulle varie fasi del ciclo cellulare i farmaci antineoplastici possono essere classificati in 3 categorie

- fase specifici: attivi sulle cellule che si trovano in una specifica fase del ciclo cellulare. L'effetto citotossico è limitato dalla durata di esposizione al farmaco pertanto la somministrazione prolungata (infusione continua) è utilizzata per mantenere la concentrazione del farmaco elevata
- ciclo specifici: attivi sulle cellule proliferanti indipendentemente dalla fase del ciclo cellulare
- non ciclo specifici: sono efficaci in modo eguale su cellule proliferanti e quiescenti

polichemioterapia

- La polichemioterapia è basata sulla associazione di più farmaci ed è indicata nelle neoplasie chemiosensibili.
- La maggiore efficacia della polichemioterapia rispetto a alla monochemioterapia è dovuta a:
 - Prevenzione della emergenza di cloni farmacoresistenti
 - Distruzione di cellule proliferanti e quiescenti associando farmaci ciclo specifici e non ciclo specifici
 - Sinergismo dei farmaci
 - Modulazione biochimica:
 - l'associazione di un farmaco attivo con uno inattivo può potenziare il primo (inibizione della timidilato sintetasi ad opera del fluorouracile indotta dall'acido folico)

Vie e tecniche di somministrazione

La via ed il tempo di somministrazione di un farmaco ne possono influenzare l'efficacia e gli effetti collaterali.

I farmaci antineoplastici possono essere somministrati per

- **via sistemica:** orale (per os), sottocutanea (sc), endovenosa (ev), intramuscolare (im): in bolo od in infusione di durata variabile.
- **Locoregionale:** chemioembolizzazione (arterie epatiche), intrarteriosa (per le metastasi epatiche), endocavitaria (endopleurica), intratecale (profilassi), endoperitoneale (tumori ovaio)

Farmaci antitumorali

- La terapia medica dei tumori utilizza 4 categorie i farmaci:
- Chemioterapici citotossici
- Ormoni e antagonisti di ormoni o loro recettori (terapia endocrina)
- Farmaci a bersaglio molecolare diretti contro proteine di segnale (target therapy)
- Farmaci che stimolano il sistema immunitario (immunoterapia)

Farmaci citotossici

- Alchilanti
- Antimetaboliti
- Alcaloidi della vinca, epipodofillotossine e taxani
- Antibiotici antitumorali
- Derivati del platino
- miscellanei

alchilanti

- Agiscono formando legami covalenti con gruppi nucleofilici presenti nella catena del DNA
 - Mostarde azotate: ciclofosfamide, ifosfamide, melphalan, clorambucile, mecloretamina, prednimustina
 - Etilenemine: thiotepa
 - Melanime: esametilmelamina
 - Alchilsulfonati: busulfano
 - Triazeni: dacarbazina
 - Nitrosouree: carmustina, fotemustina, semustina, streptozocina
 - Imidazotetrazine: temozolomaide

Antimetaboliti

- L'effetto antitumorale è dovuto alla somiglianza con metaboliti essenziali per la sintesi del DNA e RNA
 - Analoghi dell'acido folico: metotrexate, edatrexate, perimetrexed, raltitrexed, trimexate
 - Analoghi delle purine: 6-mercaptopurina, 6-thioguanina
 - Analoghi delle pirimidine: azacitidina, citosina arabinoside, fludarabina, gemcitabina, capecitabina, 5-fluorouracile, 5-fluorodeossiurudina, UFT,

Alcaloidi della vinca, epipodofillotossine, taxani

- Alcaloidi della vinca:
 - agiscono sul fuso mitotico (agiscono sulla fase M)
 - vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina
- Epipodofillotossine:
 - producono tagli intracatenari del DNA mediante la stabilizzazione del complesso DNA-topoisomerasi II (agiscono sulla fase G2):
 - etoposide, teniposide
- Taxani:
 - si legano alla tubulina:
 - Paclitaxel, docetaxel

Antibiotici antitumorali

- Provengono da muffe e lieviti ed esplicano la loro azione sul DNA inducendo tagli mono e bicatenari mediante la produzione di radicali liberi e l'interazione con la topoisomerasi II.
 - Antracicline
 - Mitramicina
 - Actinomicina D
 - Mitomicina
 - bleomicina

Derivati del platino e farmaci miscellanei

- Sono complessi di coordinazione del platino a struttura planare che intercalano il DNA
 - Cisplatino, carboplastino oxaliplatino
- Altri farmaci:
 - idrossiurea, mitoxantrone, procarbазина, topotecano, irinotecano, etc

Terapia endocrina

- La terapia endocrina si applica ai tumori endocrini e a quelli che originano da tessuti normalmente sotto il controllo degli ormoni (mammella, endometrio, prostata).
- Ormoni
 - Androgeni:
 - enantato di testosterone, fluoximesterone, propionato di testosterone
 - Estrogeni:
 - clorotrianisene, dietilstilbestrolo (DES), dietilstilbestrolo difosfato, etinilestradiolo
 - Progestinici:
 - medrossiprogesterone acetato (MAP), megestrolo acetato
 - Corticosteroidi:
 - betametasone, desametasona, idrocortisone acetato, prednisone, metilprednisolone

Terapia endocrina

- Analoghi di ormoni
 - Analoghi del'LHRH
 - Buserelin, goserelin, leuprolide, triptorelina
- Antiormoni e inibitori della sintesi ormonale
 - Antiandrogeni
 - Bicalutamide, ciproterone acetato, finasteride, flutamide
 - Antiestrogeni
 - Fulvestan, naloxifene, tamoxifene, toremifene
 - Inibitori delle aromatasi
 - Aminoglutetimide, anastrozolo, lestrozolo, 4-OH-androstenedione (formestano)
 - Antiprolattinemicici
 - Bromocriptina, cabergolina

Target therapy e farmaci molecolari

- La comprensione dei meccanismi molecolari che regolano la crescita e lo sviluppo dei tumori ha consentito di identificare una serie di molecole che svolgono un ruolo chiave nella proliferazione cellulare tumorale, sviluppo e diffusione (metastatizzazione) dei tumori.
- Molte delle proteine coinvolte in questi processi sono state oggi identificate come possibile bersagli (target) per lo sviluppo di nuove terapie antitumorali specifiche selettive.

Anticorpi monoclonali

- Sono diretti in genere contro i domini esterni di molecole che svolgono diverse funzioni tra cui recettori di fattori di crescita.
 - Rituximab (anti CD20);
 - In combinazione con la chemio nei linfomi
 - Bevacizumab (anti VEGF fattore angiogenetico)
 - in combinazione con la chemio nei tumori del colon retto, mammella e polmone, da solo in quelli del rene
 - Trastuzumab (anti erbB-2)
 - In combinazione con la chemio nei tumori mammella che esprimono erbB2
 - Cetuximab e panitumumab (anti EGFR)
 - In combinazione con la chemio nei tumori colon-retto se non sono presenti mutazioni di K-ras e Raf-1 che causano resistenza

Piccole molecole

- Piccole molecole
 - Imatinib (Inibitore di bcr-abl e c-kit, tirosin chinasi)
 - nella leucemia mieloide cronica, nei GIST
 - Erlonitib e Gefitinib (anti-EGFR)
 - Tumori del polmone
- Piccole molecole multitarget
 - Lapatinib (anti-EGFR e anti-erbB2):
 - Tumori mammella resistenti
 - Sunitinib (anti-VEGF-R1 e R3, PDGFR, c-kit),
 - GIST
 - Sorafenib (anti-VEGF-R2 e R3, PDGFR, c-kit, MAPK, raf-1)
 - epatocarcinoma
 - etc

altri

- Inibitori del proteasoma
 - Bortezomib: mieloma
- Inibitori di mTOR
 - Everolimus e temsirolimus: rene
- Inibitori delle farnesil transferasi
 - Lonafarnib e tipifarnib
- Inibitori della deacetilazione
 - Panobinostat: mammella e neoplasie metaologiche
- Etc.

EFFETTI COLLATERALI DELLA CHEMIOTERAPIA

Effetti collaterali della chemioterapia

- I trattamenti citotossici colpiscono oltre alle cellule tumorali anche le normali popolazioni cellulari proliferanti esponendo il paziente a diversi tipi di tossicità.
- Queste tossicità oltre ad avere un impatto negativo sulla qualità di vita del paziente possono talora ritardare od impedire il trattamento
- Effetti collaterali
 - Nausea e vomito
 - Diarrea
 - Mucosite e stomatite
 - Tossicità midollare: neutropenia, anemia, piastrinopenia
 - Alopecia
 - Tossicità: epatica, renale, cardiaca, polmonare, neurologica,
 - Sterilità
 - Seconde neoplasie

Effetti collaterali della chemioterapia

- Gli effetti collaterali della terapia possono essere :
 - Immediati (24-28 ore dall'inizio della terapia)
 - Reazioni allergiche, nausea, vomito, flebiti, danno tissutale da stravasamento
 - Precoci: (giorni o settimane dall'inizio della terapia)
 - Leucopenia, piastrinopenia, alopecia, stomatite, mucosite, diarrea
 - Ritardati: (molte settimane o mesi dall'inizio della terapia)
 - Anemia, azoospermia, epatotossicità, fibrosi polmonare, iperpigmentazione cutanea, tossicità cardiaca
 - Tardivi: (molti mesi o anni dall'inizio della terapia)
 - fertilità, ipogonadismo, seconde neoplasie, tossicità cardiaca

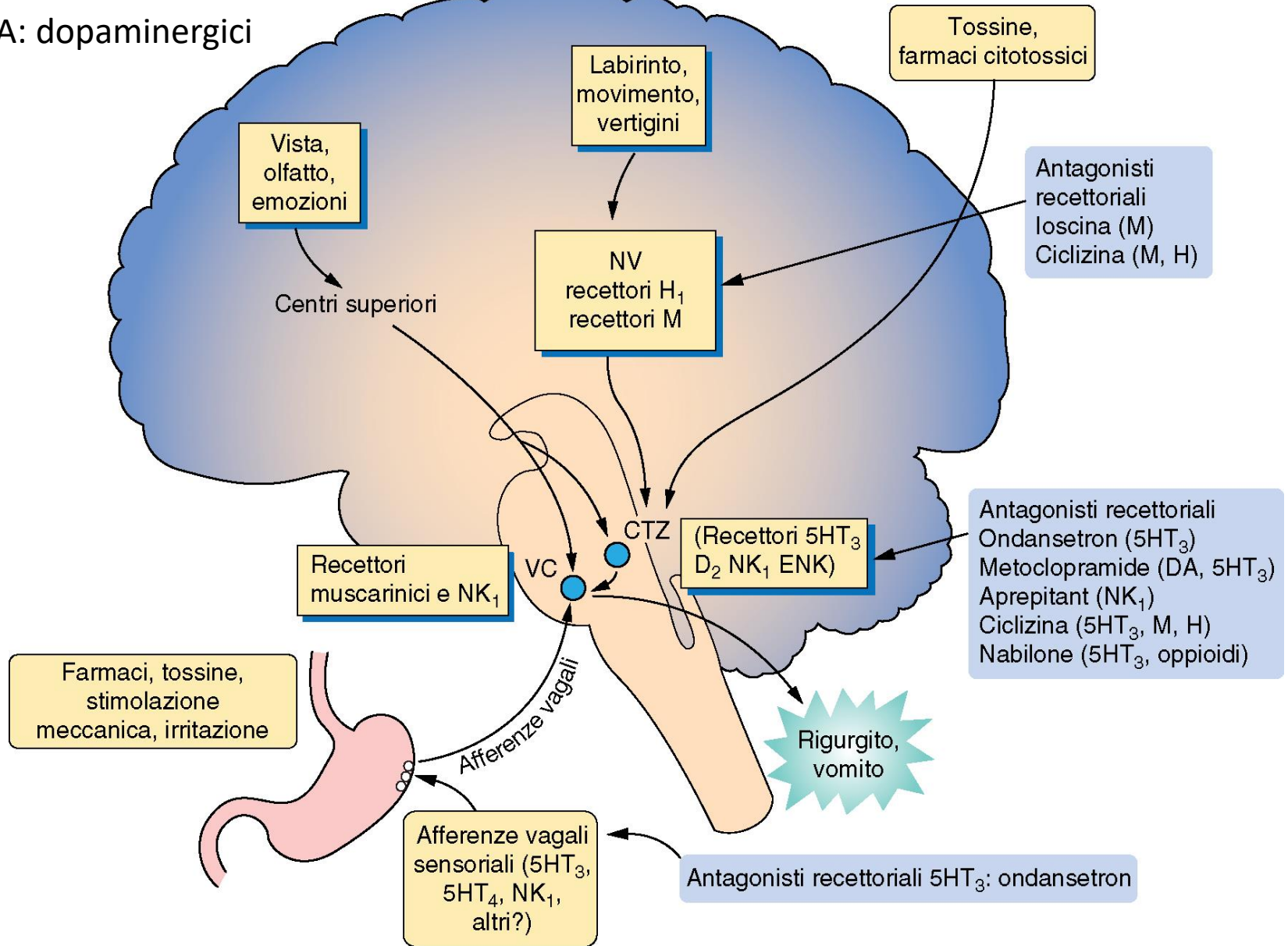
Nausea e vomito

- La somministrazione di farmaci citotossici è frequentemente associata all'emesi.
- Il centro del vomito, situato nella formazione reticolare laterale del pavimento del IV ventricolo, riceve e integra gli impulsi che afferiscono
 - dalla chemoreceptor trigger zone (CTZ, situata a livello del IV ventricolo),
 - dal tratto gastrointestinale,
 - dai centri corticali superiori e
 - dall'apparato vestibolare.

Nausea e vomito

- Il meccanismo principale dell'emesi deriva dalla stimolazione dei recettori della 5-idrossi triptamina tipo 3 (5-HT₃) della CTZ, da parte di sostanze presenti nel sangue, nel liquor, insieme alla stimolazione di recettori 5-HT₃ presenti nel tratto gastro-intestinale.
- Il vomito compare generalmente da 90 a 180 minuti dopo l'inizio della somministrazione della chemioterapia e persiste per 2-6 ore.
- In taluni casi è presente anche una emesi ritardata che compare da 1 a 4 giorni dopo la chemioterapia.
- In altri casi vi può essere anche una emesi anticipatoria.

NK: neurokinin
DA: dopaminergici



Potenziale emetizzante degli agenti antineoplastici ev

Alto	Moderato	Basso	Minimo
Carmustine Cisplatin Ciclofosfamide 1,500 mg/m ² Dacarbazine Dactinomycin Mechlorethamine Streptozotocin	Azacitidine Alemtuzumab Bendamustine Carboplatin Clofarabine Ciclofosfamide 1500 mg/m ² Cytarabine 1,000 mg/m ² Daunorubicin Doxorubicin Epirubicin Idarubicin Ifosfamide Irinotecan Oxaliplatin Low Fluorouracil	Fluorouracil Bortezomib Cabazitaxel Catumaxomab Cytarabine 1,000 mg/m ² Docetaxel Doxorubicin HCL liposome injection Etoposide Gemcitabine Ixabepilone Methotrexate Mitomycin Mitoxantrone Paclitaxel Panitumumab Pemetrexed Temsirolimus Topotecan Trastuzumab	2-Chlorodeoxyadenosine Bevacizumab Bleomycin Busulfan Cetuximab Fludarabine Pralatrexate Rituximab Vinblastine Vincristine Vinorelbine

Table 3. Antiemetic Dosing by Chemotherapy Risk Category

Risk Category	Dosing on Day of Chemotherapy	Dosing on Subsequent Days
High emetic risk*		
NK ₁ antagonist		
Aprepitant	125 mg oral	80 mg oral; days 2 and 3
Fosaprepitant	150 mg IV	
5-HT ₃ antagonist		
Granisetron	2 mg oral; 1 mg or 0.01 mg/kg IV	
Ondansetron	8 mg oral twice daily; 8 mg or 0.15 mg/kg IV	
Palonosetron	0.50 mg oral; 0.25 mg IV	
Dolasetron	100 mg oral ONLY	
Tropisetron	5 mg oral; 5 mg IV	
Ramosetron	0.3 mg IV	
Corticosteroid†		
Dexamethasone	12 mg oral or IV	8 mg oral or IV; days 2-3 or days 2-4
Moderate emetic risk‡		
5-HT ₃ antagonist		
Palonosetron	0.50 mg oral; 0.25 mg IV	
Corticosteroid		
Dexamethasone	8 mg oral or IV	8 mg; days 2 and 3
Low emetic risk		
Corticosteroid		
Dexamethasone	8 mg oral or IV	

NOTE. For patients receiving multiday chemotherapy, clinicians must first determine the emetic risk of the agent(s) included in the regimen. Patients should receive the agent of the highest therapeutic index daily during chemotherapy and for 2 days thereafter. Patients can also be offered the granisetron transdermal patch that delivers therapy over multiple days rather than taking a serotonin antagonist daily.

Abbreviations: 5-HT₃, 5-hydroxytryptamine-3; IV, intravenous; NK₁, neurokinin 1.

*Includes combination of an anthracycline and cyclophosphamide.

†The dexamethasone dose is for patients who are receiving the recommended three-drug regimen for highly emetic chemotherapy. If patients do not receive aprepitant, the dexamethasone dose should be adjusted to 20 mg on day 1 and 16 mg on days 2 to 4.

‡Clinicians who choose to use an NK₁ antagonist should follow high emetic risk chemotherapy dosing. Importantly, corticosteroid is only given on day 1; dexamethasone dose is 12 mg.

Antidopaminergici: metocloproamide

Cortisonici: Desametazone

5HT3 antagonisti:

NK1 antagonisti:

Tossicità midollare

- La maggior parte dei farmaci citotossici induce in misura più o meno diversa tossicità midollare (mielo-soppressione).
- Il midollo emopoietico è un compartimento cellulare a rapida proliferazione sensibile all'azione dei citotossici
- Gradi di tossicità midollare (WHO)

tossicità	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Hb g/dL	> 11	9,5-10,9	8,0-9,4	6,5-7,9	<6,5
Piastrine x 10 ³ ul	> 100	75-99	50-75	25-50	<25
Neutrofili x 10 ³ ul	> 2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	<0,5

Tossicità midollare

- La mielosoppressione si manifesta generalmente 8-14 giorni dalla somministrazione della chemioterapia.
- Alcuni farmaci hanno una mielosoppressione ritardata (dopo 4-5 settimane)
- L'effetto mielosoppressivo può essere anche cumulativo.
- Il trattamento della mielodepressione si basa su:
 - Trasfusioni (GRC e PLT)
 - Controllo delle infezioni (per la neutropenia)
 - Sospensione del trattamento fino a normalizzazione dell'emocromo (eventuale riduzione dei dosaggi dei chemioterapici)
 - Uso dei fattori di crescita emopoietici (Eritropoietina e fattori di crescita granulocitari quali filgrastim, lenograstim)

Fattori di rischio per la neutropenia febbrile

- Preesistente neutropenia
- Pazienti lungamente trattati
- Precedente irradiazione della pelvi o di altri distretti sedi di emopoiesi
- Immunosoppressione
- Processi infettivi in atto

TERAPIA DI SUPPORTO

Terapia di supporto

- È una terapia che ha lo scopo di migliorare la qualità di vita del paziente oncologico e si avvale di:
 - Terapia antalgica
 - Terapia di supporto nutrizionale
 - Terapia di supporto psicologico
 - Terapia di supporto trasfusionale
 - Terapia antiemetica
 - Terapia di supporto della emopoiesi (Epo e fattori di crescita granulocitari)

Terapia del dolore da cancro

- L'incidenza del dolore è riferita nel 30-50% dei pazienti in corso di trattamento e 60-90% in fase avanzata di malattia.
- Per controllare il dolore è necessario conoscerne:
 - L'esistenza
 - Determinare la causa
 - Valutare il tipo e la dose e la modalità di somministrazione dell'analgésico
- Il dolore da cancro è dovuto alla stimolazione di nocicettori periferici e può essere di tipo
 - Somatico
 - Viscerale
 - neuropatico

Dolore da cancro

- Il dolore **somatico** è in genere ben localizzato, ha carattere di continuità, ed è tipico delle metastasi ossee, miofasciale, muscoloscheletrico e da mucosite.
- Il dolore di tipo **viscerale** è dovuto all'infiltrazione e alla compressione dei visceri: è in genere continuo, scarsamente localizzato, spesso riferito a siti cutanei ed è tipico delle metastasi epatiche e intraperitoneali.
- Il dolore di tipo **neuropatico** può essere centrale o periferico, per danno del SNC o dei nervi periferici da compressione, infiltrazione, o secondario al trattamento chirurgico, radioterapico o chemioterapico. È ben localizzato, improvviso, parossistico o costrittivo. È tipico del dolore del plesso brachiale e lombare da metastasi, o da radioterapia,, della neuropatia periferica da chemioterapia e della nevralgia post-erpetica.

Corretta valutazione del dolore oncologico

- Avere fiducia nella descrizione del dolore del paziente
- Accurata anamnesi
- Valutare lo stato psicologico del paziente
- Accurato esame obiettivo e neurologico
- Richiedere ulteriori valutazioni diagnostiche
- Trattare il dolore per facilitare le indagini
- Valutare la risposta al trattamento
- Considerare altri tipi di trattamento oltre quello farmacologico
- Discutere in anticipo la terapia con il paziente
- Controllare i risultati del trattamento

Dolore da cancro

- La terapia farmacologica si avvale di analgesici non oppioidi, analgesici oppioidi e farmaci adiuvanti.
- La WHO suggerisce di utilizzare la scala degli analgesici basata sull'uso sequenziale dei diversi farmaci da soli od in combinazione a seconda delle necessità:
 - Analgesici non oppioidi: ASA, FANS, paracetamolo
 - Analgesici oppioidi deboli: codeina, ossicodone, buprenorfina
 - Analgesici oppioidi forti: morfina, idromorfone, metadone, fentanil
- Il breakthrough pain (dolore episodico breve): esacerbazione transitoria del dolore talora anche molto intenso che richiede farmaci ad azione rapida)

Effetti collaterali degli oppioidi

- Il limite maggiore all'uso degli oppioidi sono gli effetti collaterali rappresentati da:
 - Stipsi
 - Nausea e vomito
 - Sonnolenza e confusione nei primi 3-5 giorni
 - Depressione respiratoria: antagonista degli oppioidi il naloxone
- Farmaci adiuvanti che possono incrementare l'effetto antidolorifico degli oppioidi
 - anticonvulsivanti: carbamazepina e fenitoina
 - Antidepressivi: amitriptilina e imipramina
 - Antiemetici: fenotiazina, clorpromazina, aloperidolo
 - corticosteroidi

Terapia non farmacologia del dolore

- Include interventi di tipo
 - Invasivo
 - Terapia anestesiológica
 - Anestetici locali per via ev, sc, dermica, intrapleurica, epidurale
 - Blocco neurolitico di nervi periferici e di rami del SN autonomo: iniezione di anestetico locale nel tronco nervoso: ganglio celiaco, Gasser, nervi intercostali
 - Terapia neurochirurgica
 - rizotomia: interruzione di una singola radice nervosa cranica o intercostale
 - Cordotomia: sezione di tratti del midollo spinale
 - non invasivo
 - Terapia psicologica cognitivo comportamentale
 - Rilassamento
 - Stimolazione cutanea
 - ipnosi

Terapia di supporto nutrizionale

- La terapia di supporto nutrizionale costituisce parte integrante nel trattamento del paziente oncologico poiché lo stato di malnutrizione si manifesta in circa il 30-80% dei pazienti.
- Lo stato di malnutrizione è caratterizzato da una riduzione del peso corporeo a cui può seguire uno stato di cachessia e si manifesta con esaurimento fisico, anoressia, debolezza, riduzione della massa corporea, disfunzione di organi.
- È dovuto alla presenza della neoplasia e di eventuale sue metastasi, ed alle terapie specifiche che vengono effettuate.

Possibili cause eziologiche della malnutrizione del paziente neoplastico

Cause legate al tumore	Cause legate alla terapia
Anoressia	Anoressia
Alterazione del gusto	Nausea e vomito
Disfagia	Mucosite
Sazietà precoce	Anosmia
Ostruzione intestinale	Disfunzione della masticazione e deglutizione
Malassorbimento	Ulcerazioni e infezioni cavità orale
Alterazione del metabolismo	Malassorbimento indotto dagli interventi diagnostici e terapeutici
Mediatori dello stato cachessia neoplastica	

Stato nutrizionale

- La valutazione dello stato nutrizionale è presupposto importantissimo per una terapia di supporto nutrizionale.
- Il supporto nutrizionale si può avvalere di:
 - Trattamenti dietetici classici (suggerendo particolari modalità di assunzione del cibo, evitando alcuni alimenti o consigliandone altri)
 - Nutrizione artificiale parenterale od enterale

Altre terapie

- Supporto trasfusionale
- Supporto psicologico

METODOLOGIA CLINICA IN ONCOLOGIA

Metodologia clinica in oncologia

- La formulazione di una diagnosi segue un approccio metodologico classico che si avvale di un ragionamento diagnostico che passa attraverso:
 - Raccolta anamnestica
 - Esame obiettivo
 - Esami di laboratorio
 - Esami strumentali
 - Diagnosi cito istopatologica

Metodologia clinica in oncologia

- Diagnosi
 - La diagnosi di un tumore deve possibilmente essere sempre basata sulla conferma citohistologica
 - Questo è essenziale per
 - escludere patologie non neoplastiche
 - Tipizzare il tumore
 - Stabilirne il grado di malignità
 - Stabilire eventuali altri parametri morfologici e biologici importanti per il trattamento

Diagnosi anatomopatologica

- Esame citologico mediante agoaspirato
 - Rapido e semplice e consente di orientare la diagnosi
 - In alcuni casi può essere dirimente in altri è invece necessario procedere con una conferma istologica (ad es linfomi).
- Esame istologico mediante biopsia di una lesione sospetta.
 - Più indaginosa, maggiori rischi
 - In alcuni casi è necessaria per una migliore e più completa definizione dell'istotipo, del grado di differenziazione (grading)

Stadiazione

- È un insieme di manovre diagnostiche clinico strumentali e/o anatomopatologiche il cui obiettivo è stabilire l'estensione della malattia cioè lo stadio.
- La stadiazione d una malattia deve seguire la diagnosi della malattia possibilmente dal punto di vista anatomopatologico
- La definizione dello stadio è indispensabile per
 - Definire la prognosi
 - stabilire il trattamento più corretto
- La stadiazione va ripetuta al termine del trattamento per valutare la risposta ottenuta con la terapia effettuata

stadiazione

- Stadiazione clinico-strumentale:
 - Basata sulla valutazione clinica (esame obiettivo), di laboratorio, e strumentale (radiografie, ecografie, TC, RMN, scintigrafie)
- Stadiazione chirurgica:
 - Si basa sulla determinazione dell'estensione della malattia attraverso l'esplorazione chirurgica, e/o il prelievo bioptico (laparatomia esplorativa, interventi chirurgici)
- Stadiazione anatomopatologica:
 - Implica l'asportazione completa della neoplasia, del suo organo di insorgenza, e dei linfonodi regionali e consente di definire le reali dimensioni del tumore primitivo, la sua estensione locale, il grado di malignità e l'eventuale interessamento linfonodale.

Sistema TNM

- Descrive l'estensione della malattia attraverso la valutazione di 3 parametri:
 - T: il tumore primitivo
 - N: lo stato dei linfonodi regionali
 - M: la presenza o meno di metastasi
- Si distinguono
 - TNM clinico (cTNM): ottenuto con la stadiazione clinico strumentale
 - TNM patologico (pTNM): ottenuto dopo l'intervento chirurgico e l'analisi anatomopatologica.
- Dopo aver definito le categorie T, N e M queste possono venir raggruppate in stadi

Stadiazione TNM

- T- Tumore primitivo
 - Tx: il tumore non può essere definito
 - T0: assenza di segni del tumore primitivo
 - Tis: Carcinoma in situ
 - T1, T2, T3, T4: aumento delle dimensioni e/o dell'estensione del tumore primitivo
- N – linfonodi regionali
 - Nx: lo stato dei linfonodi regionali non può essere definito
 - N0: assenza di metastasi dei linfonodi regionali
 - N1, N2, N3: aumento dell'interessamento dei linfonodi regionali
- M – metastasi a distanza
 - Mx: la presenza di metastasi a distanza non può essere definita
 - M0: assenza di metastasi a distanza
 - M1: presenza di metastasi a distanza

SIMBOLI AGGIUNTIVI

- ***Simbolo m***: indica la presenza di tumori multipli
- ***Simbolo y***: indica che la classificazione è effettuata durante o dopo l'inizio di una terapia multimodale
- ***Simbolo r***: indica tumori recidivi stadiati dopo un intervallo libero da malattia
- ***Simbolo a***: indica che la classificazione è determinata per la prima volta con l'autopsia

Fattore-C

- Il fattore - C, o fattore di certezza, riflette la validità della classificazione in accordo con la metodologia diagnostica impiegata
 - **C1**: uso di mezzi diagnostici standard
 - **C2**: segni ottenuti con mezzi diagnostici speciali
 - **C3**: segni rilevati con esplorazione chirurgica, incluse biopsia e citologia
 - **C4**: dopo intervento chirurgico ed esame patologico del pezzo asportato
 - **C5**: informazioni da esame autoptico

R – classificazione dei residui tumorali

- L'assenza o la presenza di residui tumorali dopo il trattamento viene descritta con il simbolo R.
 - **RX**: non può essere accertato
 - **R0**: non vi sono residui tumorali
 - **R1**: residui tumorali microscopici
 - **R2**: residui tumorali macroscopici

LINFONODO SENTINELLA

- Il linfonodo sentinella è il primo linfonodo a ricevere il drenaggio linfatico del tumore primitivo
- Quando viene eseguita la valutazione del linfonodo sentinella bisogna applicare la seguente classificazione:
 - pNX(sn) linfonodo sentinella non valutabile
 - pN0(sn) linfonodo sentinella libero da metastasi
 - pN1(sn) metastasi nel linfonodo sentinella

Grading

- Alla descrizione dell'estensione della malattia con il sistema TNM si aggiunge in genere anche l'indicazione del grading (grado istologico di malignità)
 - Grading: valutazione istologica quantitativa che si basa su:
 1. Caratteristiche di differenziazione delle cellule tumorali
 2. Numero di mitosi
 3. Atipie cellulari
- Il grading ha un valore prognostico in molte delle neoplasie
 - GX: grado non definibile
 - G1: neoplasia ben differenziata
 - G2: neoplasia moderatamente differenziata
 - G3: neoplasia scarsamente differenziata
 - G4: neoplasia indifferenziata

Fattori prognostici

- Sono caratteristiche in grado di condizionare l'evoluzione della malattia o di influenzare l'esito del trattamento.
- Possono essere legati
 - alla neoplasia: istologia, stadio clinico o patologico, grading, sede, evoluzione prima del trattamento, presenza di sintomi sistemici
 - al paziente: età, sesso, performance status,
- Possono essere:
 - Comuni a tutte le neoplasie: età, sesso, stadio
 - Specifici per gruppi di neoplasie: istologia, localizzazione
 - Specifici delle singole neoplasie.

Performance status

Grado ECOG	Definizione	Grado Karnofsky
0	Paziente fisicamente attivo in grado di svolgere le normali attività senza limitazioni	90-100
1	Paziente limitato per quanto riguarda attività impegnative, ma in grado di camminare e di svolgere un lavoro leggero	70-80
2	Paziente in grado di accudire a se stesso, ma incapace di svolgere alcuna attività lavorativa; costretto a letto o in poltrona meno del 50% delle ore diurne	56-60
3	Paziente in grado di accudire a se stesso solo in modo limitato; costretto a letto o in poltrona per più del 50% delle ore diurne	34-40
4	Paziente completamente inabile, costretto a letto e non in grado di accudire a se stesso	10-20
5	Paziente morto	0

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Indicatori di attività

- La valutazione degli effetti quantitativamente obiettivabili del trattamento sulle neoplasia viene realizzata con indicatori standardizzati.
 - indicatori che misurano l'attività del trattamento, cioè la capacità di ridurre il volume della massa tumorale (risposta)
 - Indicatori di efficacia che misurano i benefici che possono derivare dal trattamento: sopravvivenza, qualità di vita

Indicatori di attività (risposta)

- La risposta al trattamento può essere definita:
 - **Remissione completa**: scomparsa di tutte le lesioni tumorali e normalizzazione dei marcatori tumorali in assenza di nuove lesioni.
 - **Remissione parziale**: riduzione delle lesioni misurabili di almeno il 30%.
 - **Stabilizzazione**: riduzione delle lesioni neoplastiche misurabili inferiore al 30%, con nessuna o minima variazione delle lesioni non misurabili
 - **Progressione**: aumento maggiore del 20% delle lesioni misurabili, comparsa di nuovi siti di malattia, aumento di numero ed estensione delle lesioni non misurabili

Indicatori di efficacia

- **Sopravvivenza globale**
 - L'intervallo di tempo tra la data della terapia primaria ed il decesso
- **Sopravvivenza libera da malattia:**
 - L'intervallo di tempo tra la data della terapia e la data della prima ricaduta
- **Qualità di vita**
 - OMS: la salute non è solo l'assenza di infermità e malattia, ma anche uno stato di benessere fisico, psichico e sociale
 - Questionari di qualità della vita

Sperimentazione clinica

La sperimentazione clinica di un nuovo farmaco che precede la sua immissione sul mercato passa attraverso 3 fasi

- **Studi di fase 1:** Mirano a valutare la tossicità acuta del farmaco e ad identificare la dose ottimale da impiegare nelle fasi successive
- **Studi di fase 2:** Valutano l'attività terapeutica del farmaco (azione del farmaco sul tumore, riduzione delle dimensioni del tumore)
- **Studi di fase 3:** Valutano l'efficacia e l'utilità terapeutica del farmaco (azione sul paziente, nel senso di beneficio per il paziente rispetto al trattamento standard)
 - Elemento essenziale è la **randomizzazione** cioè l'assegnazione casuale dei pazienti ai bracci dello studio bilanciando la distribuzione dei fattori prognostici (stratificazione) ed evitando possibili errori sistematici (bias) nell'assegnazione ai diversi trattamenti