

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

Oncologia Clinica

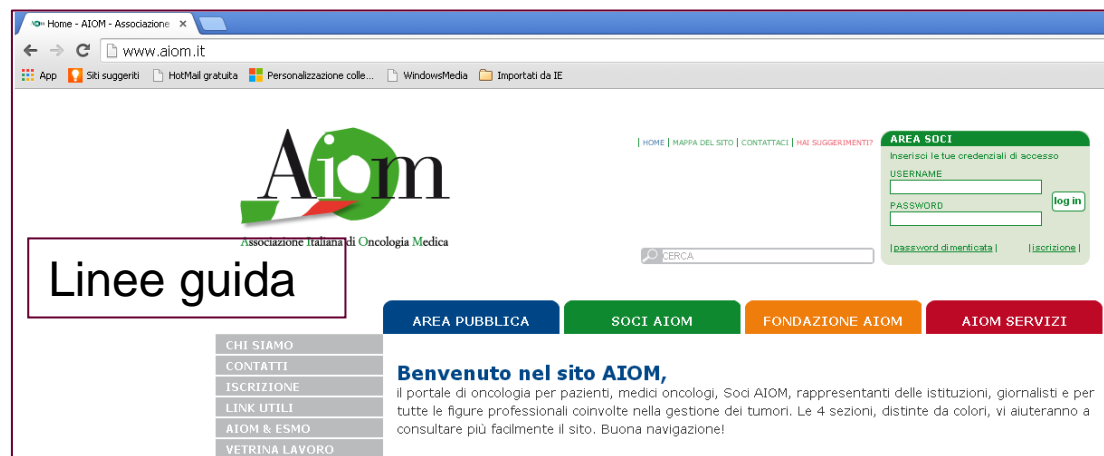
Basi razionali e prospettive

*Dr Antonio Frassoldati
Oncologia Clinica – AOU di Ferrara*

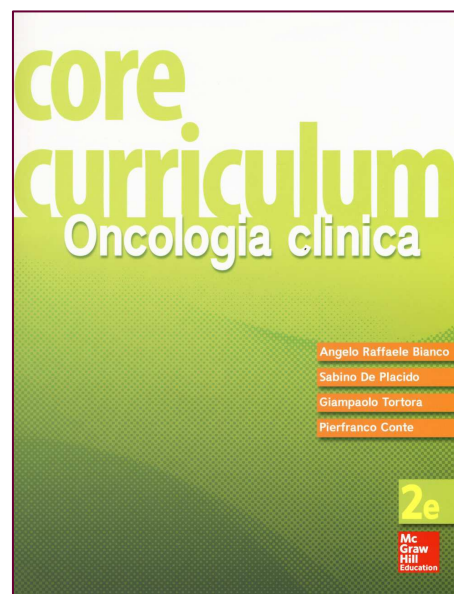
Testi di riferimento



www.airtum.it



www.aiom.it

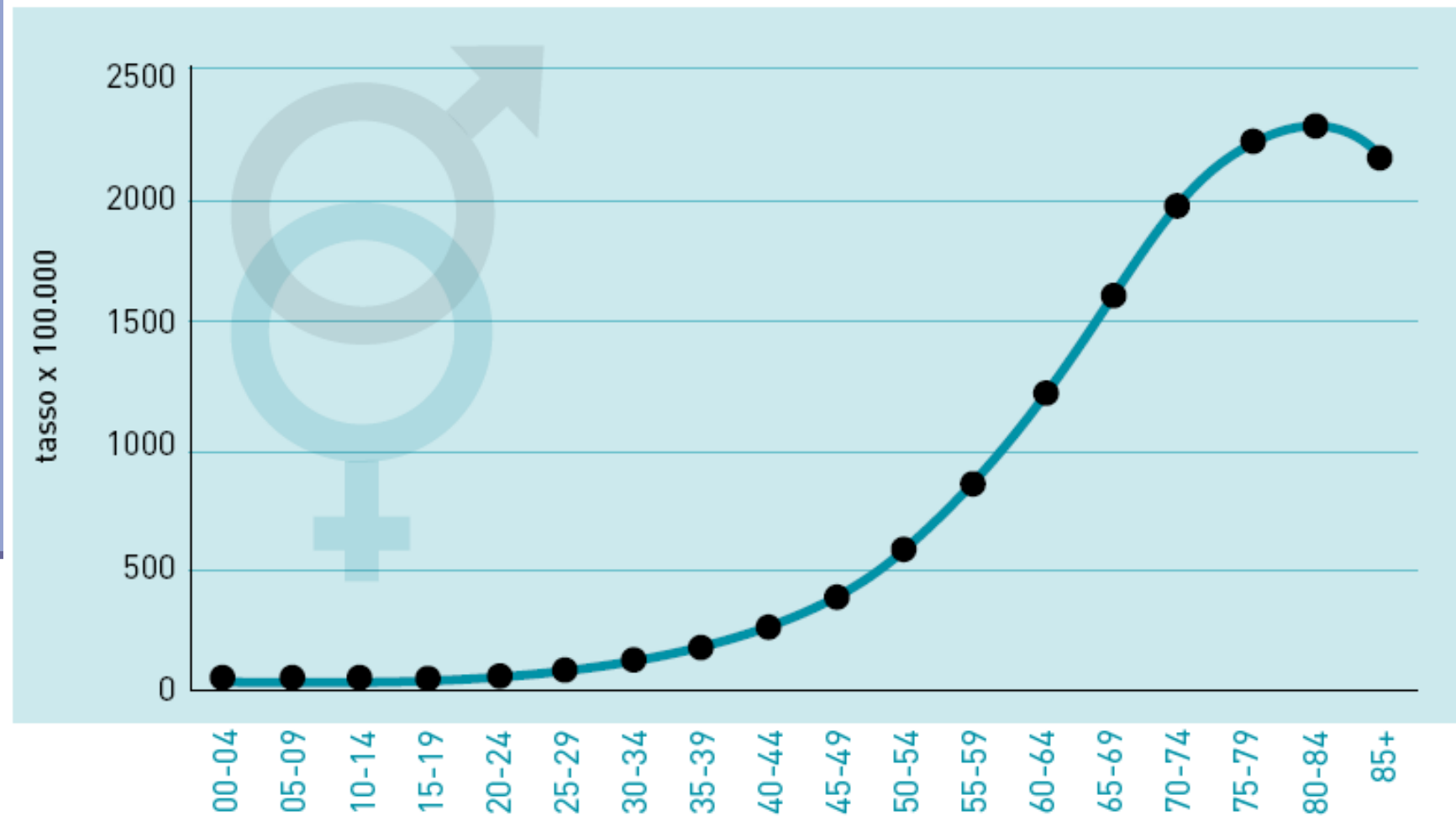


Quanti sono i pazienti con tumore in Italia?



- Nel 2016, in Italia, sono stati diagnosticati circa 365.000 nuovi casi di tumore maligno
- circa 190.000 (54%) negli uomini
- circa 175.000 (46%) nelle donne

L'incidenza è strettamente legata all'età



Incidenza e mortalità

Rango	Maschi	Femmine
1°	Prostata (20%)	Mammella (29%)
2°	Polmone (15%)	Colon-retto (13%)
3°	Colonretto (14%)	Polmone (6%)
4°	Vescica* (10%)	Corpo dell'utero (5%)
5°	Stomaco (5%)	Stomaco (4%)

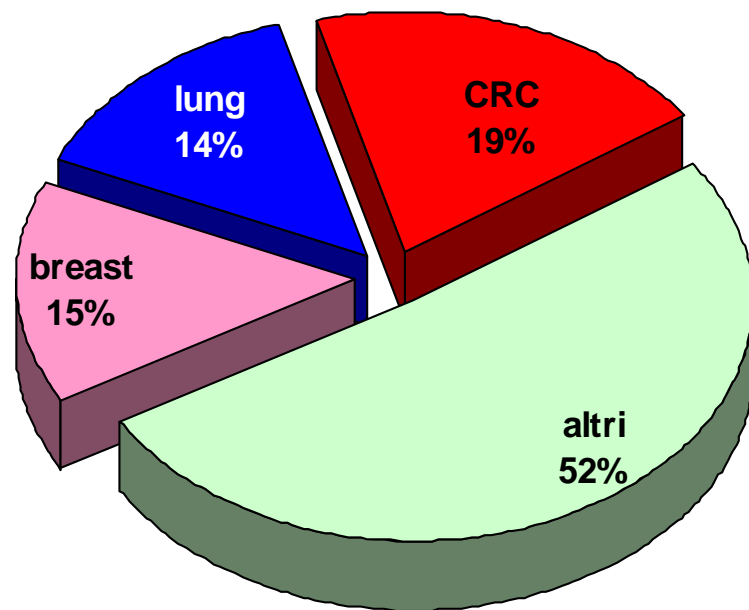
I più frequenti

I più letali

lità oncologica.

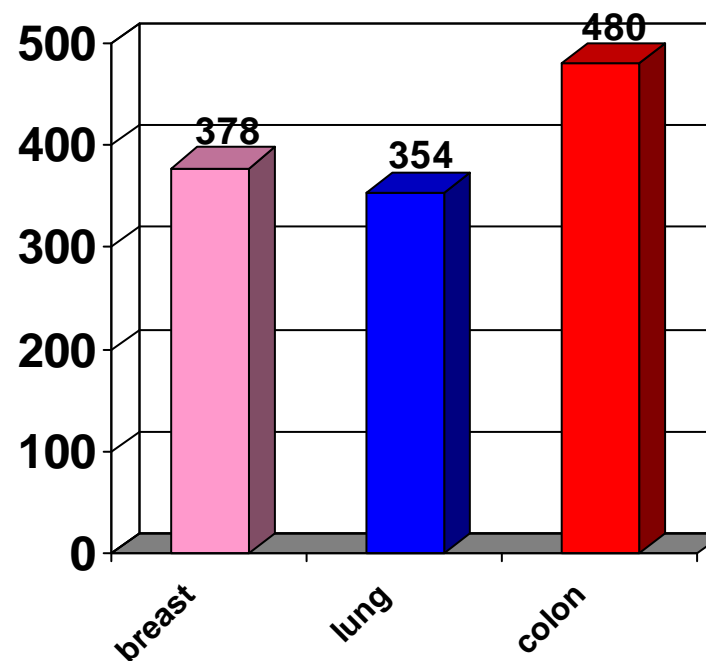
Rango	Maschi	Femmine
1°	Polmone (28%)	Mammella (16%)
2°	Colonretto (11%)	Colonretto (12%)
3°	Prostata (8%)	Polmone (11%)
4°	Stomaco (7%)	Pancreas (7%)
5°	Fegato (6%)	Stomaco (7%)

I tumori nella nostra provincia



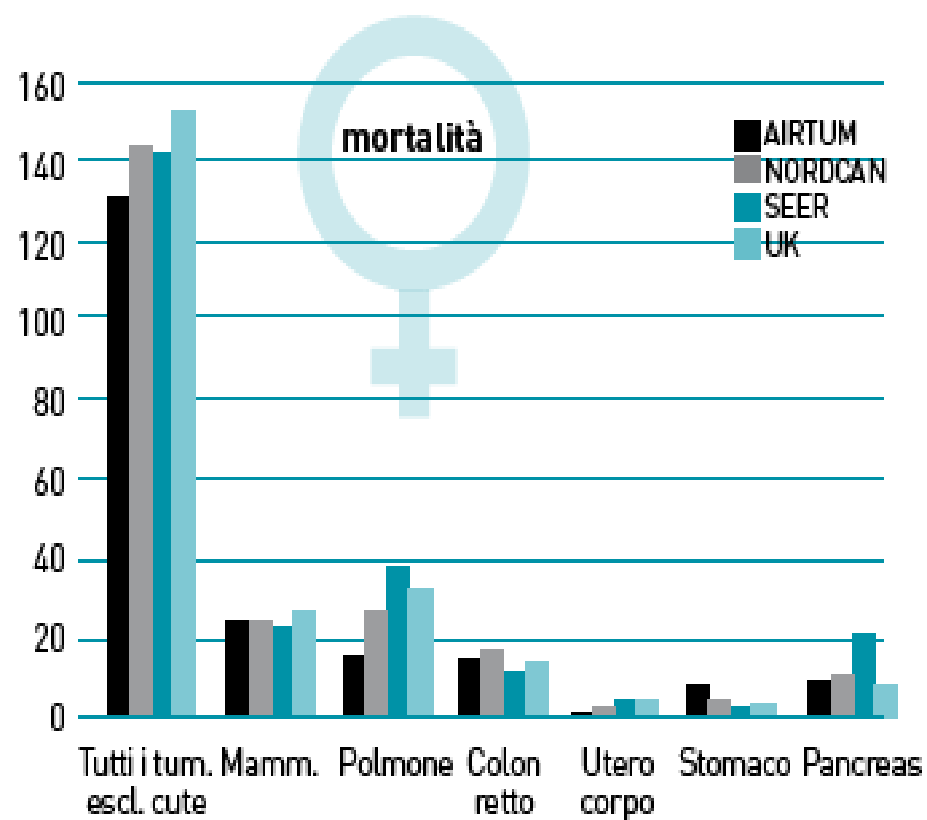
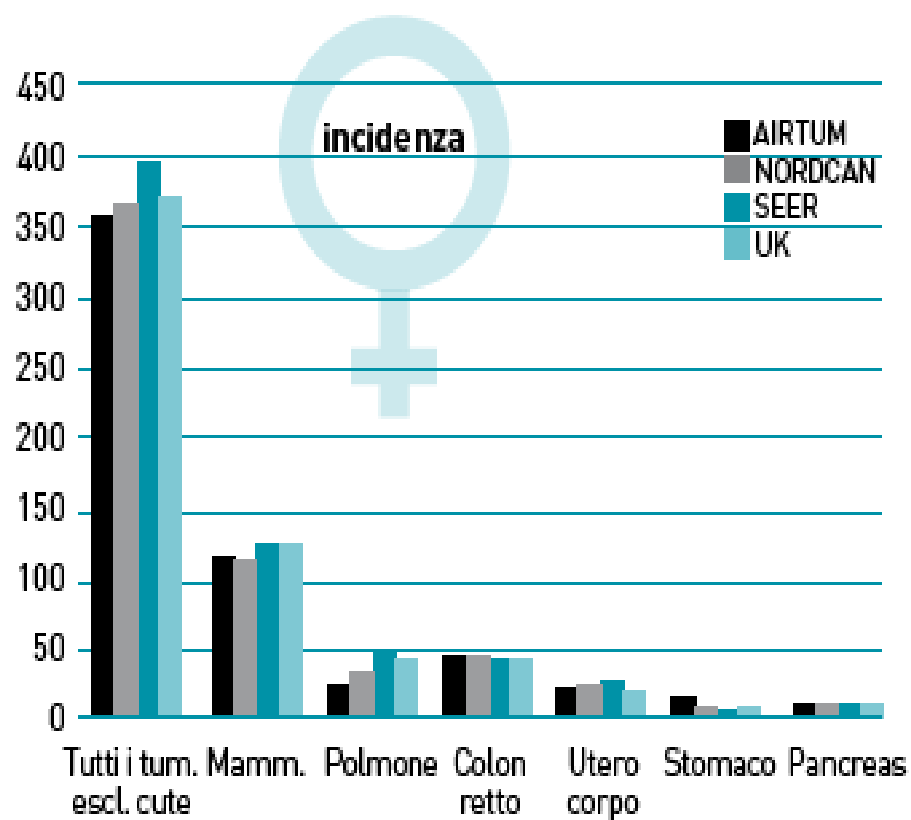
distribuzione percentuale
dei tumori

numero nuovi
casi/anno



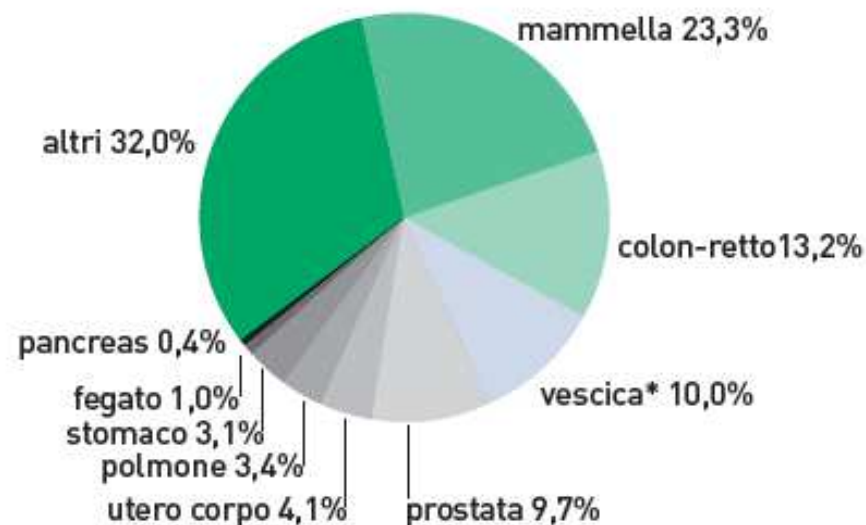
Fonte: AIRTUM

Confronti internazionali



Prevalenza dei tumori in Italia

In Italia, considerando i dati di prevalenza al 2010, vengono stimate circa 2.250.000 persone (che rappresentano oltre il 4% della popolazione residente), che vivono avendo avuto una precedente diagnosi di tumore



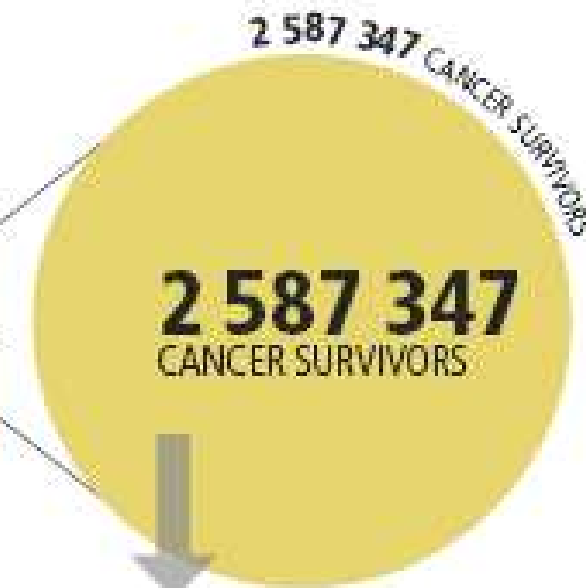


Personae con diagnosi di tumore

(Tutti i tumori, esclusi quelli cutanei non melanoma)

COMPLETE PREVALENCE BY YEARS SINCE DIAGNOSIS

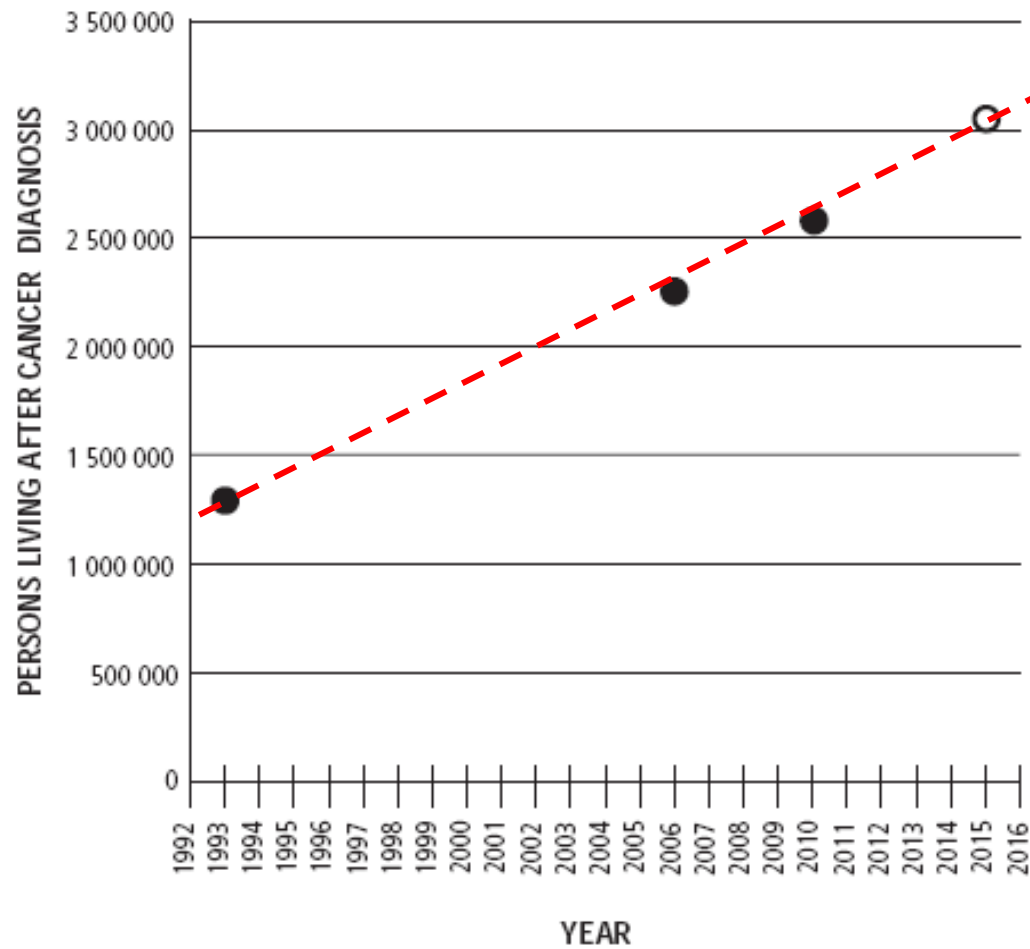
YEARS →	≤ 1	(2 - 5]	(5 - 10]	(10 - 15]	(15 - 20]	> 20
No. →	493 439	550 376	625 093	370 198	218 987	329 254
% →	19%	21%	24%	14%	8%	13%
PROPORTION → PER 100 000	066	969	1 102	653	385	583
	MALE 44%			FEMALE 56%		



ALREADY CURED
as 1 JANUARY 2010
704 648 (27%)

AGE AT DIAGNOSIS	CURE FRACTION %	
	MALE	FEMALE
0 - 44	61%	62%
45 - 59	35%	56%
60 - 74	25%	37%
75+	19%	26%

Aumento della prevalenza dal 1993 al 2015



Cosa significa guarire in termini statistici

Guarigione

=

la condizione in cui la probabilità di morire per il tumore è uguale a quella della popolazione generale

Guarire dal tumore: è possibile?

- La guarigione è normalmente definita come la scomparsa fisica della malattia, persistente nel tempo
- Importanza della riabilitazione oncologica, intesa come recupero psicofisico e della posizione sociale e lavorativa

E quando il tumore non guarisce?

- Rendere “*cronica*” la malattia
 - Prolungare la sopravvivenza
 - Adattare le terapie all’andamento della malattia
 - Accedere a nuovi trattamenti via via disponibili
- Controllare i sintomi della malattia
- Rendere possibile la quotidianità

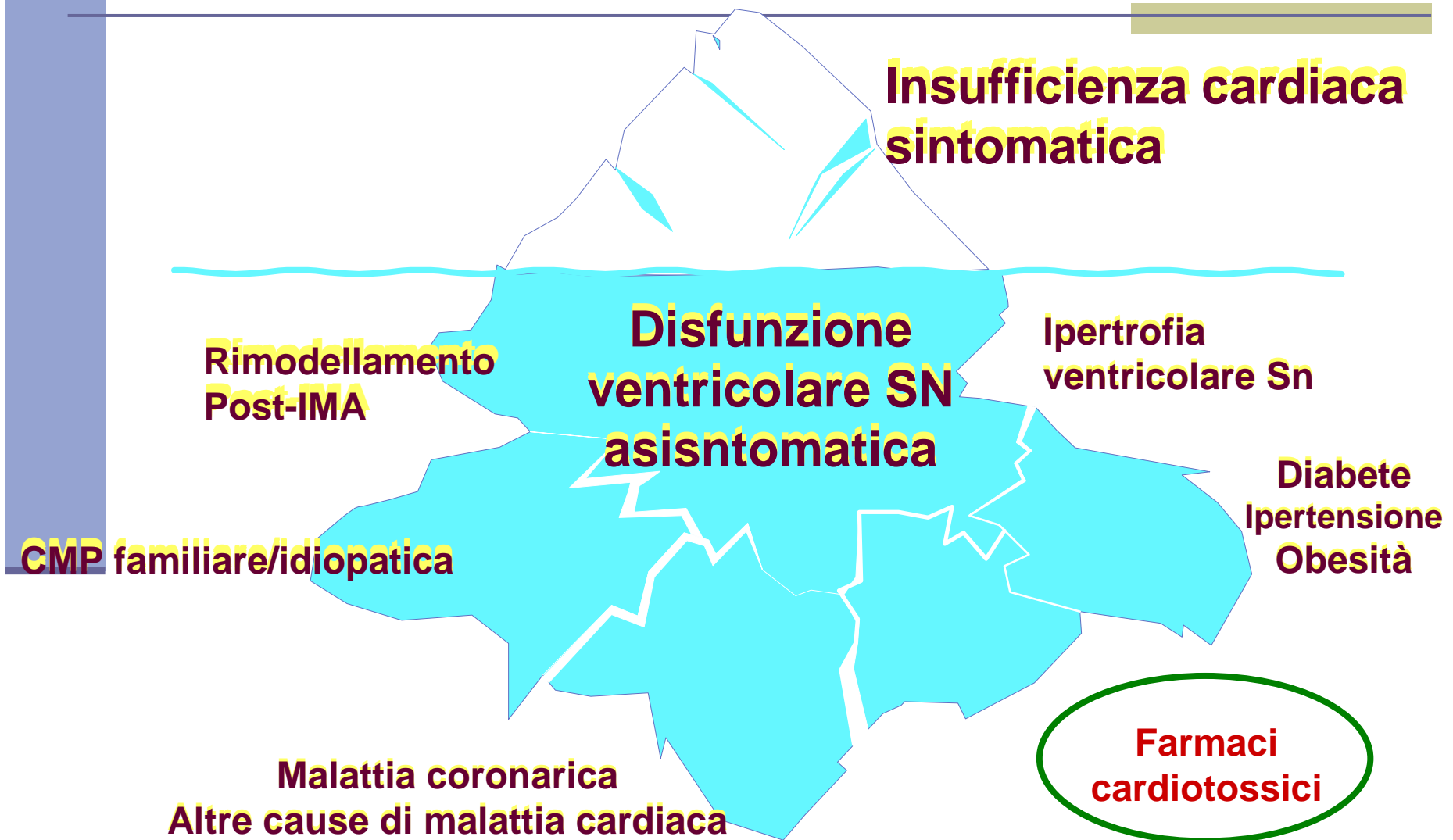
I controlli dopo le cure

- Il follow-up rappresenta una parte importante del lavoro dei servizi Oncologici
 - Diagnosi precoce di recidive o seconde neoplasie
 - Diagnosi precoce di effetti collaterali tardivi
 - Valenza “riabilitativa” psicofisica
- Impatto psicologico importante sul paziente
- Problemi di disomogenità, inappropriatezza, ridondanza delle visite ed indagini eseguite

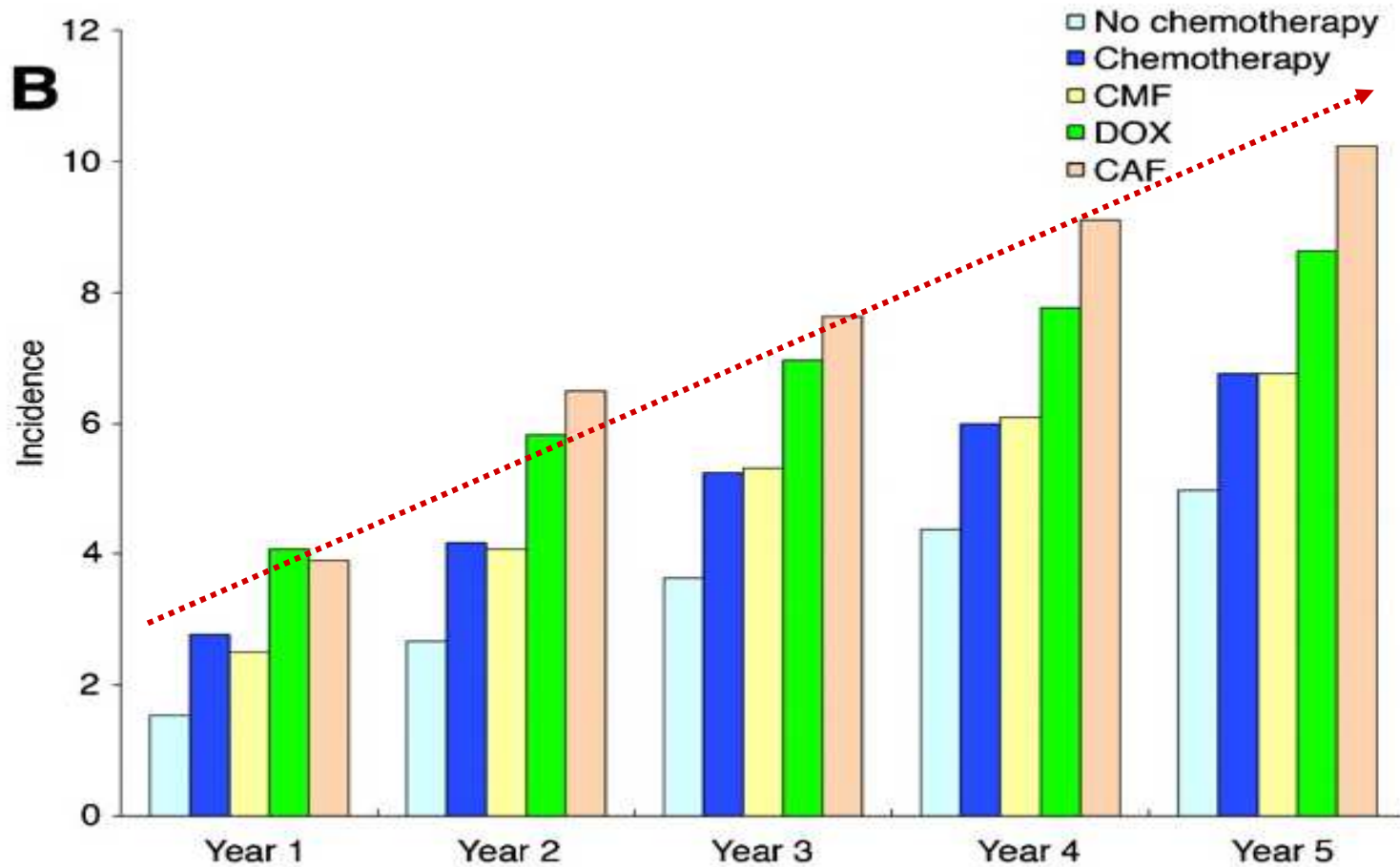
Ridurre gli effetti a lungo termine dei trattamenti oncologici

- Il beneficio dei trattamenti deve essere “pesato” in rapporto ai possibili danno
 - a breve termine
 - A lungo termine
 - cardiologici
 - cognitivi
 - secondi tumori

Insufficienza cardiaca sintomatica: appena la punta dell'iceberg



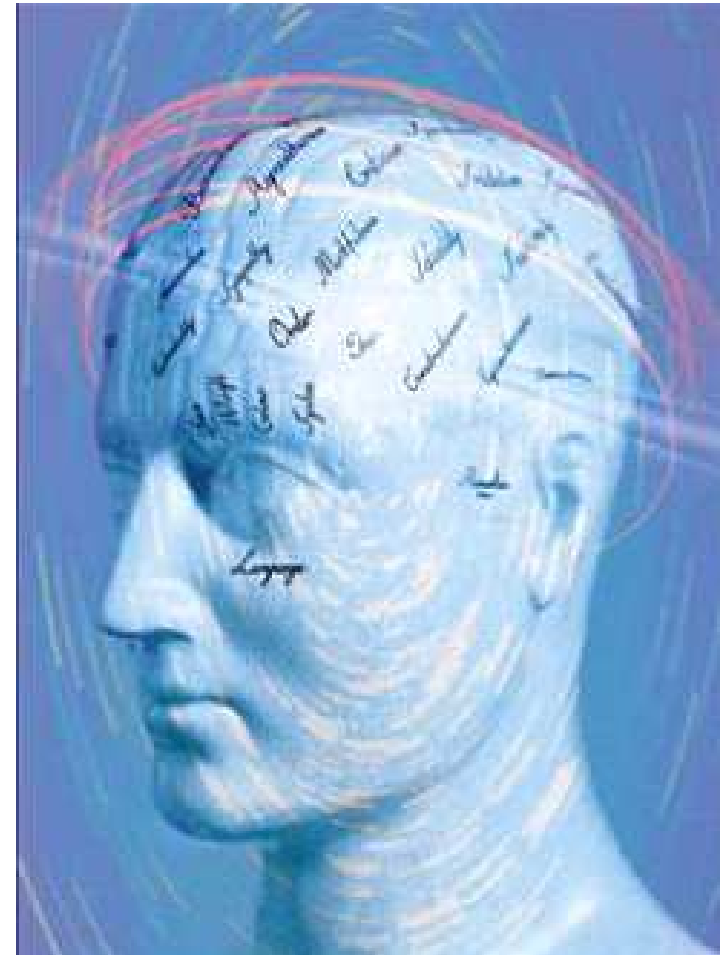
Richio cumulativo di cardiopatia dopo la diagnosi di tumore mammario



Doyle, JCO 2005

Disfuzioni cognitive dopo terapie oncologiche

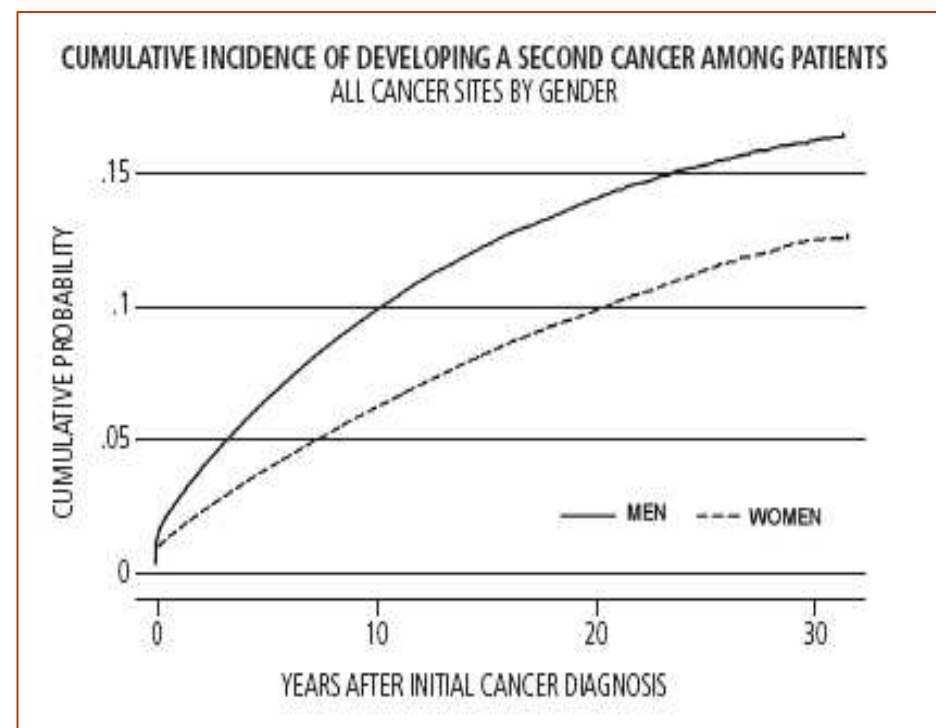
- 50-70% dei paz riportano un deficit soggettivo delle funzioni cognitive
- 15-50% hanno una alterazione dei test neuropsicologici
- Circa il 30% hanno problemi già prima della terapia
- 17-34% delle modifiche persistono a lungo dopo le terapie



Secondi tumori

La probabilità di sviluppare un secondo tumore, tenendo in considerazione la mortalità competitiva per altre cause, è in media, rispettivamente per donne e uomini:

- del 4% e del 6% a 5 anni,
- del 6% e del 10% a 10 anni
- dell'8 % e del 12% a 15 anni
- del 10% e del 14% a 20 anni
- dell'11% e del 15% a 25 anni
- del 12% e del 16% a 30 anni



La vita dopo il tumore



Osservatorio
sulla condizione
assistenziale dei
malati oncologici

6° Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici

Roma, 12-18 maggio 2014
IX Giornata nazionale del malato oncologico

Realizzato da:



CENTRI DI PMA ATTEZZATI PER LA PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ NEI PAZIENTI ONCOLOGICI DIVISI PER TIPO DI SERVIZIO OFFERTO

Tipo di servizio	Strutture Contattate	Strutture attrezzate per il congelamento					
		del Seme		degli Ovociti		del Tessuto Ovarico	
		N° Centri	N° Pazienti	N° Centri	N° Pazienti	N° Centri	N° Pazienti
Centri Pubblici o Privati Convenzionati	93	25	7.864	25	1.122	15	659
Centri Privati	108	33	3.994	30	198	8	78
Totale	201	58	11.858	55	1.320	23	737

A seguito della patologia, quali sono gli ambiti in cui sono emersi maggiori problemi?	Pazienti con tumore alla mammella	Altri pazienti	Totale
Sul piano psicologico (sfiducia, perdita di interesse, difficoltà ad accettare gli effetti collaterali delle cure, ecc.)	40,1	31,8	35,3
Nel disbrigo di pratiche della vita quotidiana (fare la spesa, lavori domestici, ecc.)	37,1	33,7	35,2
In famiglia	24,7	25,5	25,1
Nel lavoro	22	21,6	21,8
Nelle disponibilità economiche	14,3	13,9	14,1
Nei rapporti sociali	8,8	12,9	11,2
Altri aspetti	1,9	1,2	1,5

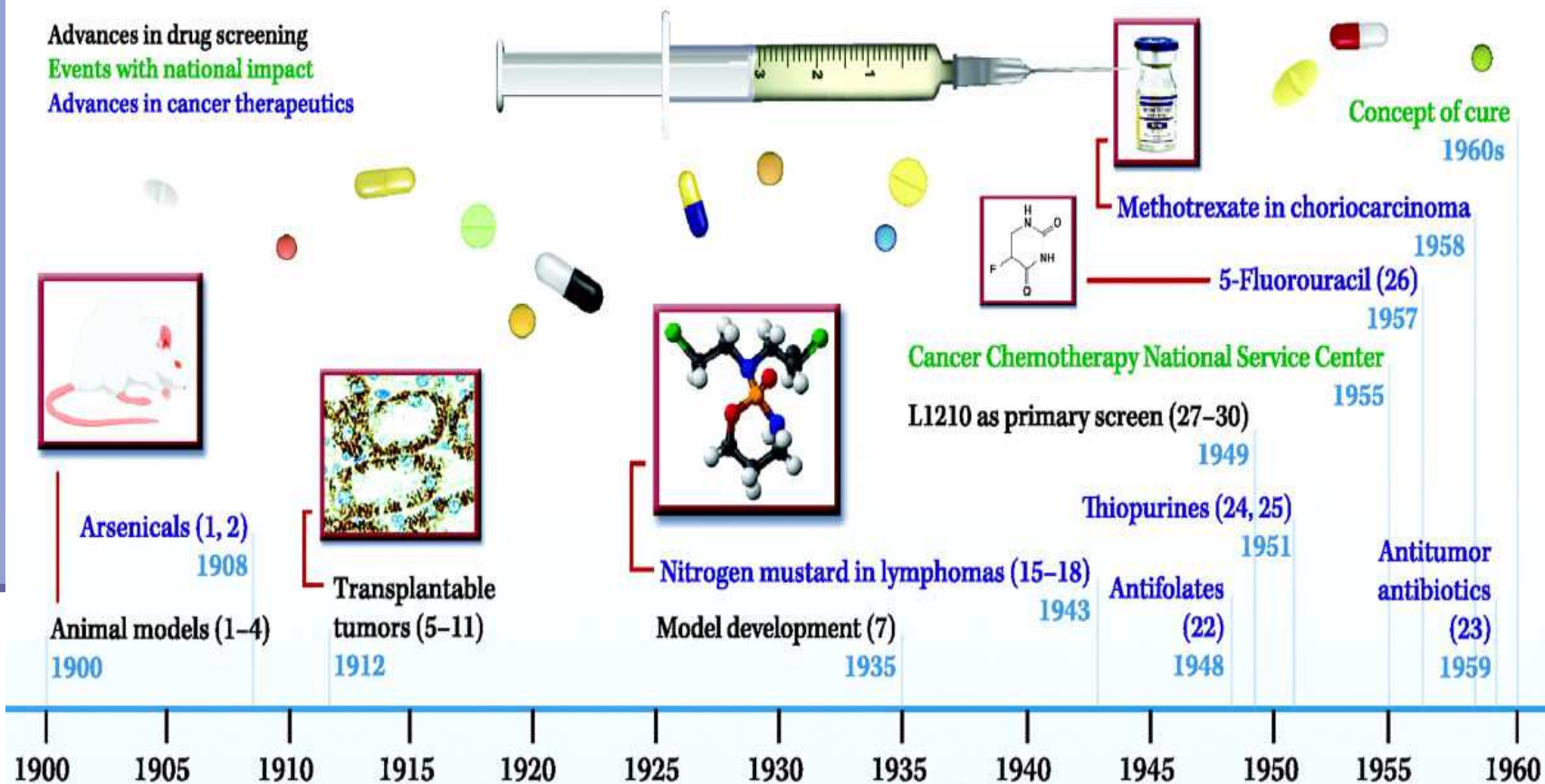
Il totale non è uguale a 100 perchè erano possibili più risposte
Fonte: indagini Censis su dati FAVO-Censis, 2012

Una biografia del cancro

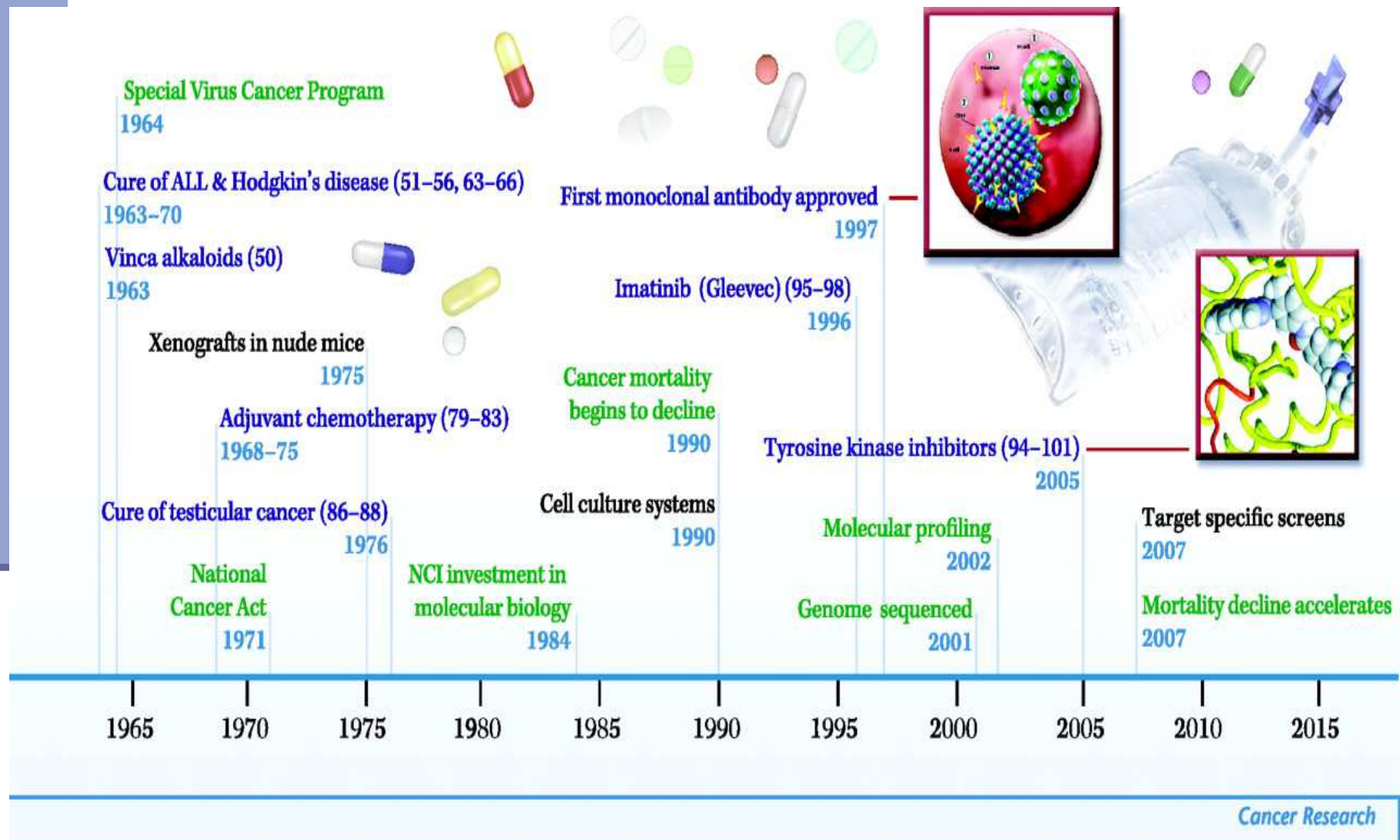


La storia della lotta contro i tumori

Figure 1. Key advances in the history of cancer chemotherapy



La storia della lotta contro i tumori



Comparsa e sviluppo dei tumori

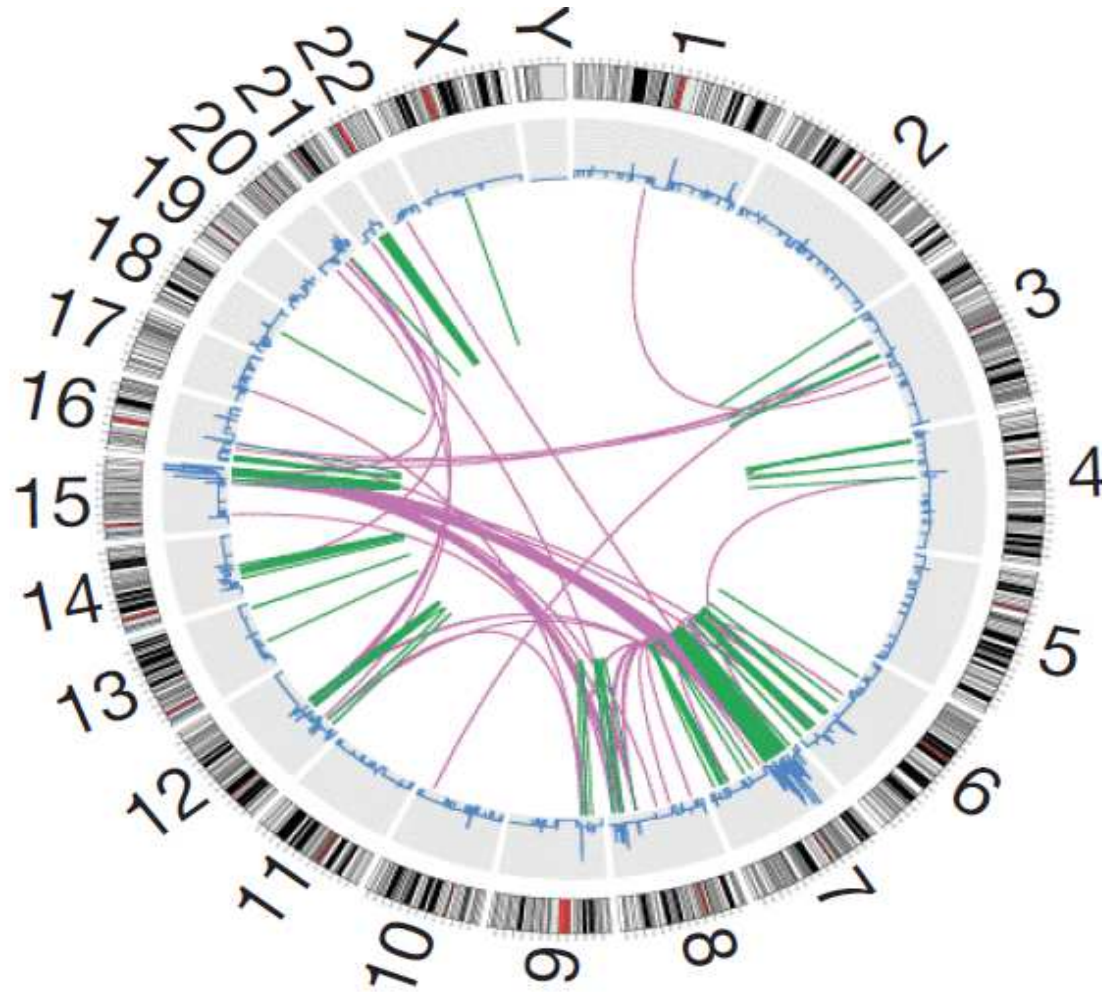
■ Modalità di formazione e crescita

- La trasformazione neoplastica
- Lo switch angiogenetico

■ Modalità di diffusione

- Per contiguità
- Per via linfatica
- Per via ematica

Alterazioni genomiche dei tumori



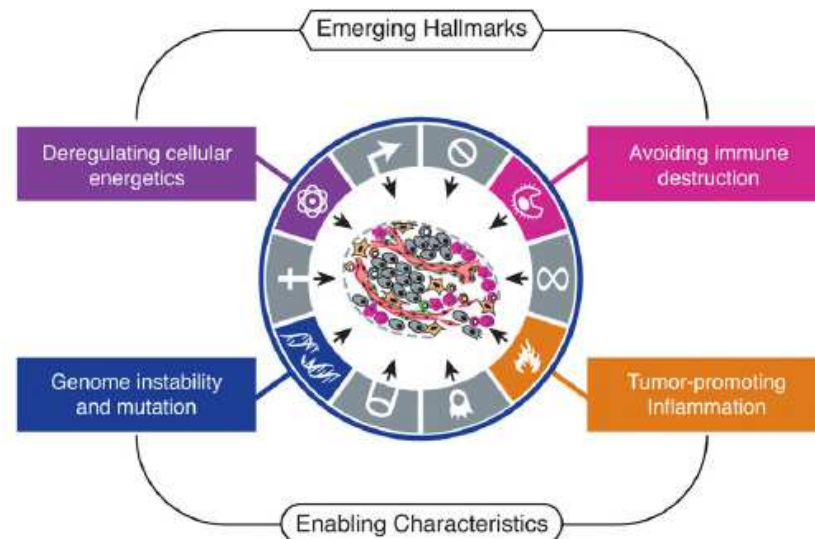
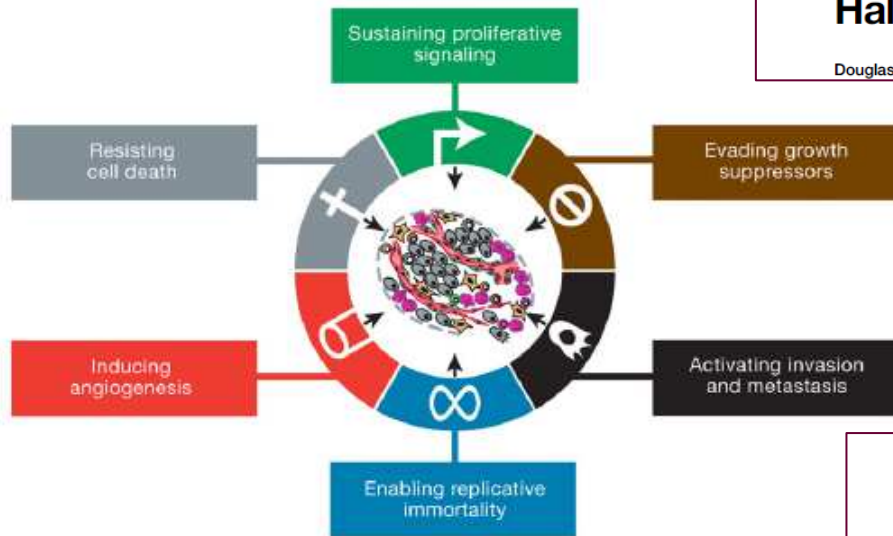
Vecchie e nuove caratteristiche dei tumori

Cell

Leading Edge
Review

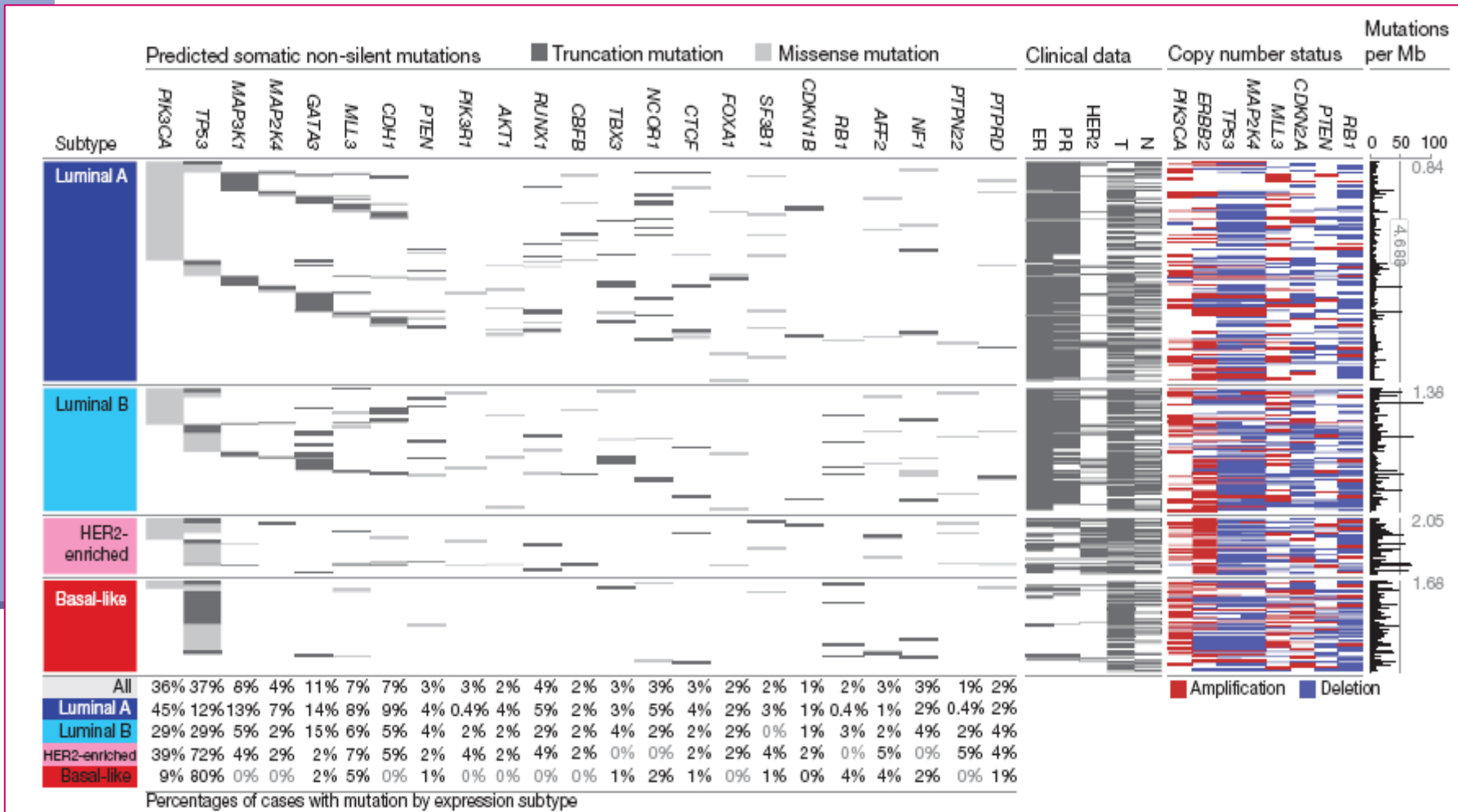
Hallmarks of Cancer: The Next Generation

Douglas Hanahan^{1,2,*} and Robert A. Weinberg^{3,*}

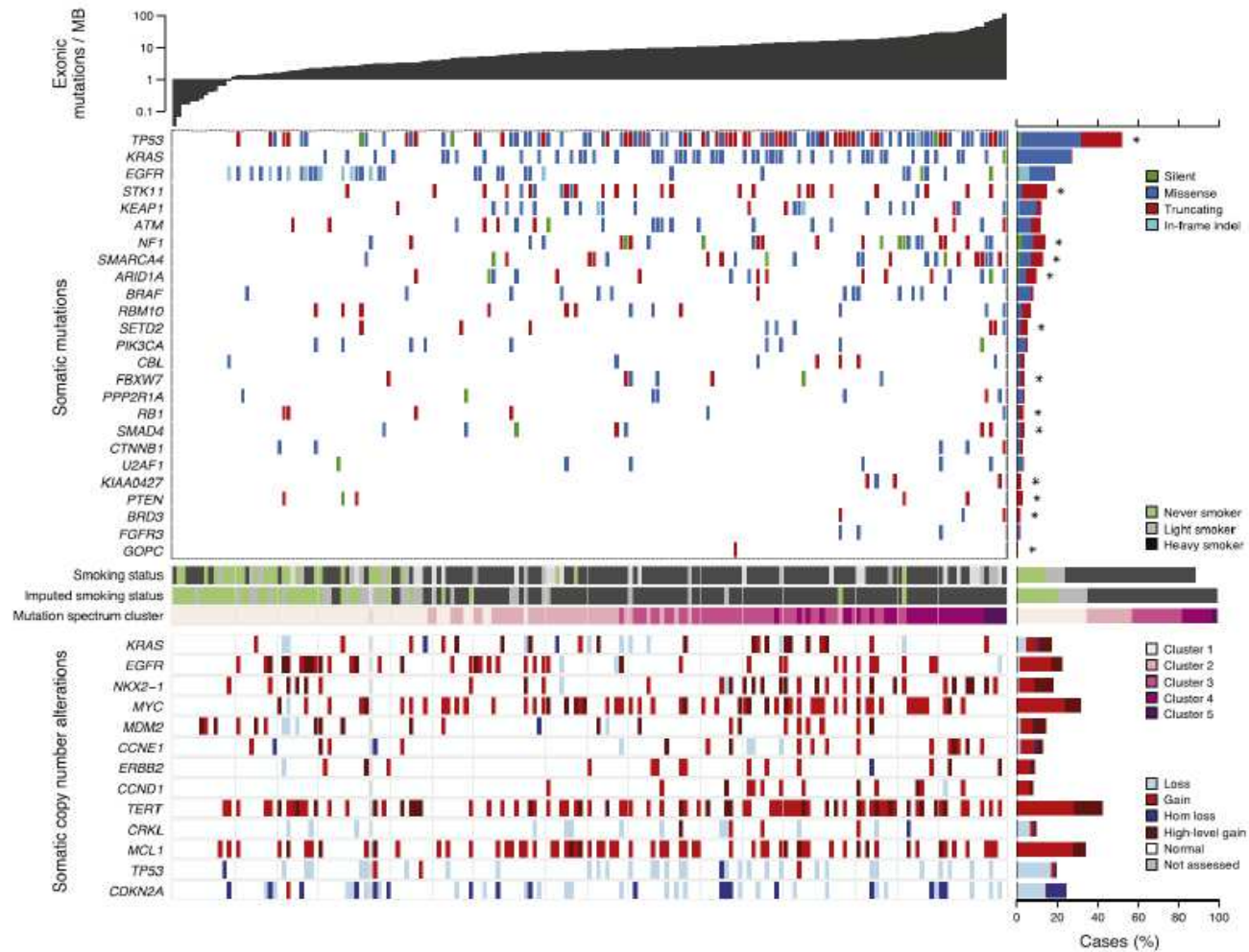


Hanahan & Weinberg Cell 2011

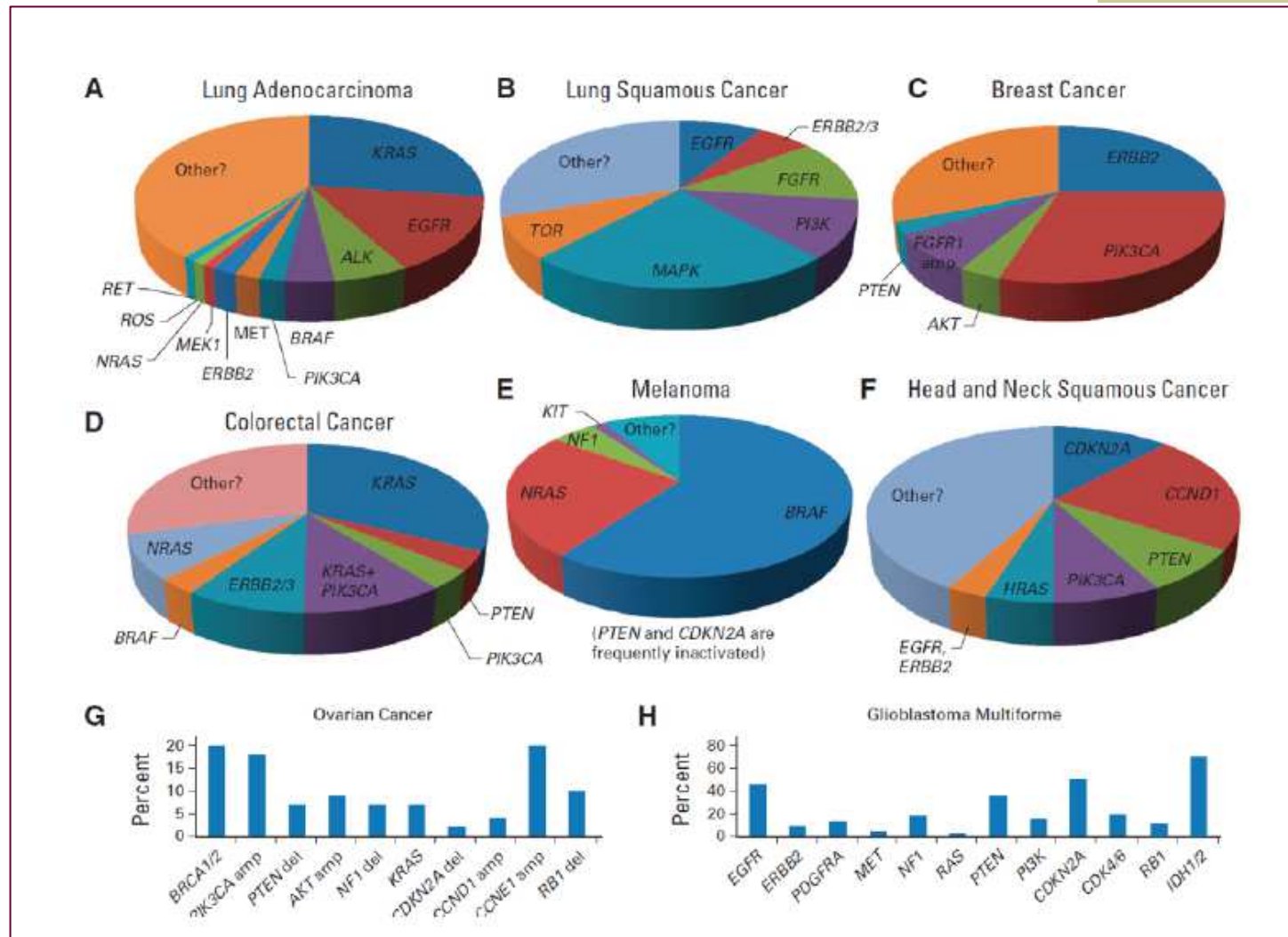
La trasformazione neoplastica è associata alla comparsa di mutazioni



Analisi mutazionale nei tumori polmonari



Segmentazione dei tumori

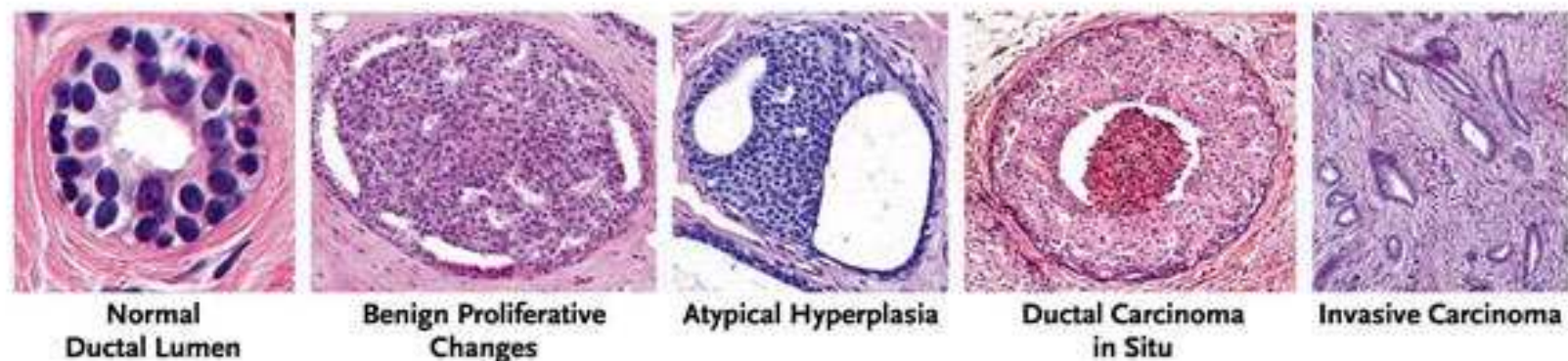


Le mutazioni non hanno sempre lo stesso significato in tumori diversi

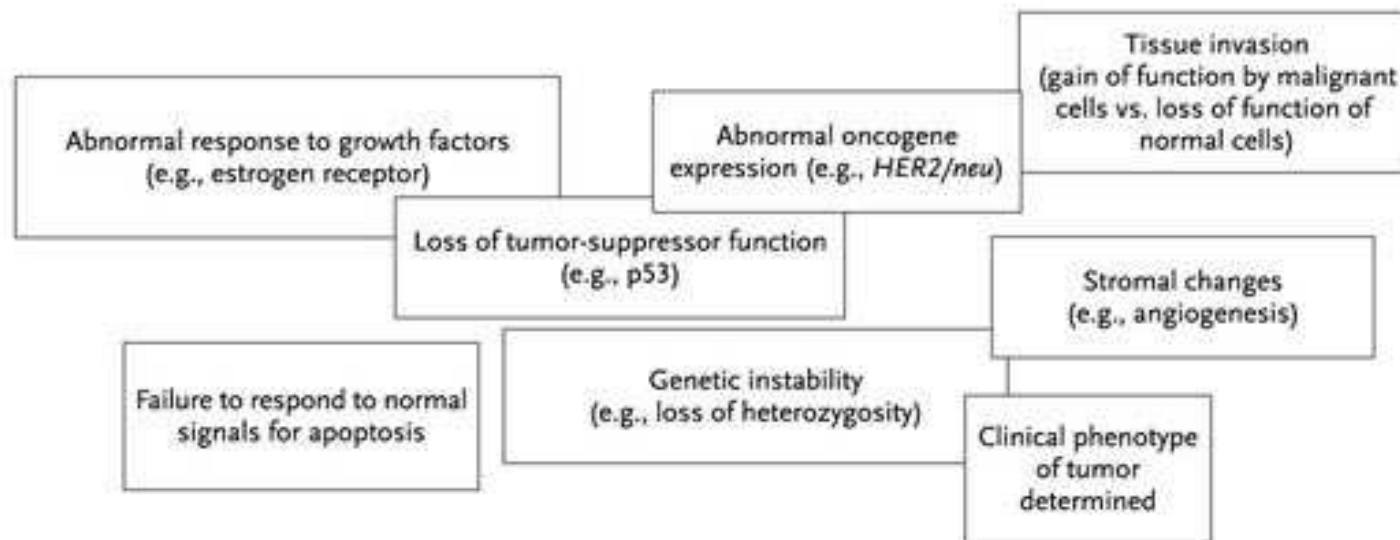
Cancer	Frequency	Prognostic	Predictive [§]	%V600E
Melanoma	50%	Y/N	Y	90%
CRC	10%	Y	N	90%
NSCLC	3%	Y*	Y	50%

*only V600E
§for response to class I RAF kinase inhibitors

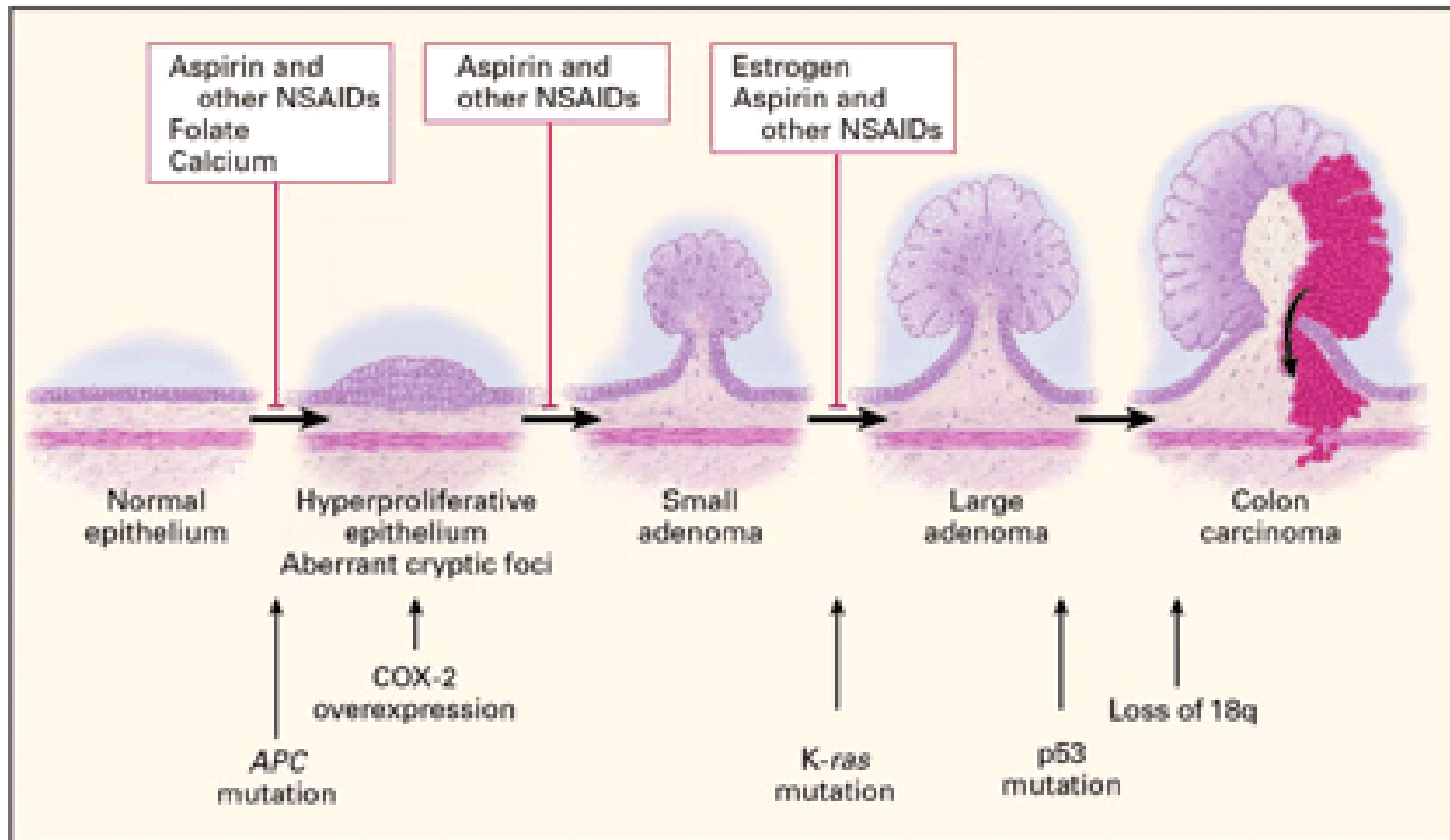
Le alterazioni genomiche tendono ad accumularsi nel processo di trasformazione



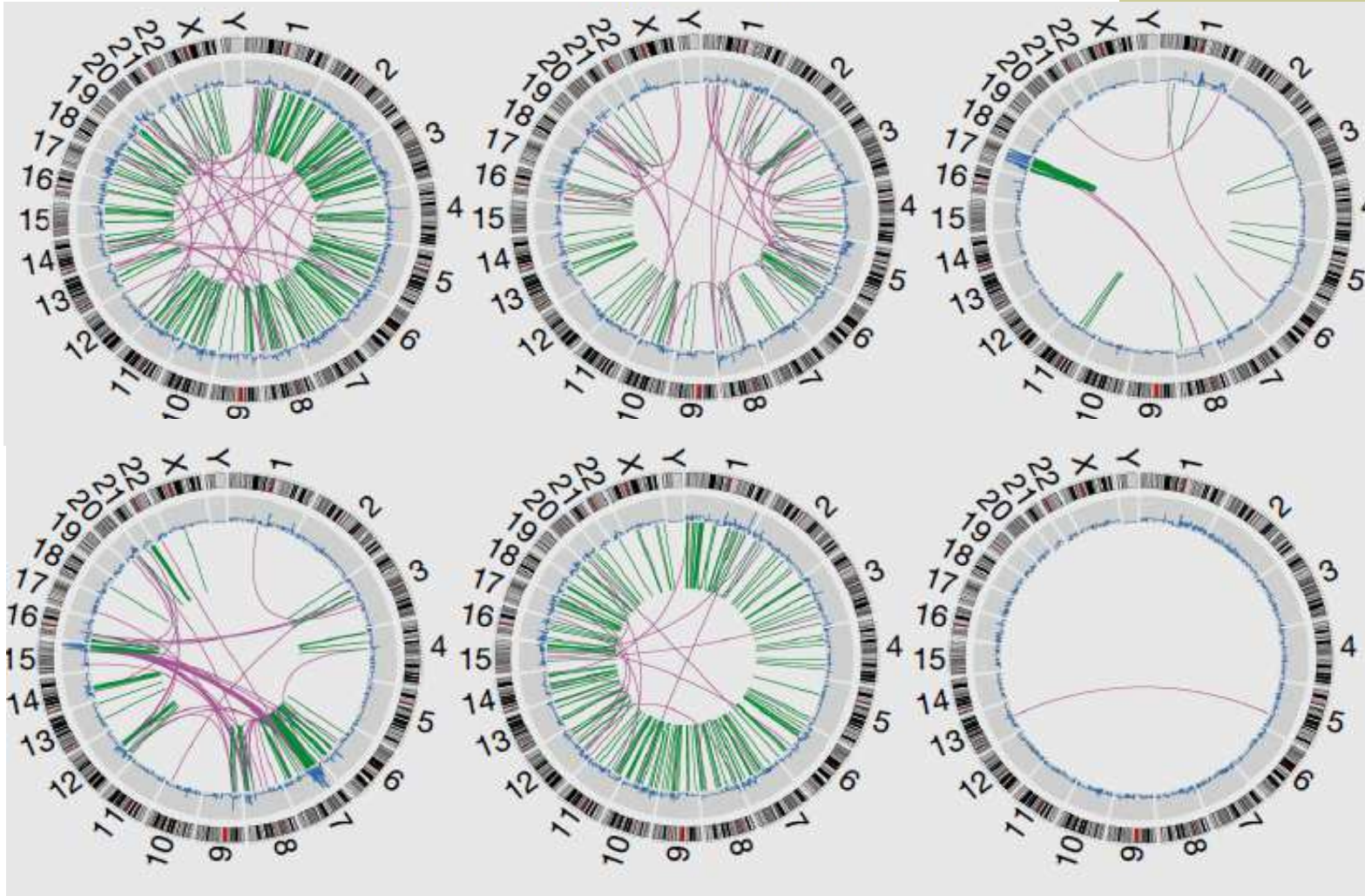
Accumulation of genetic and epigenetic changes



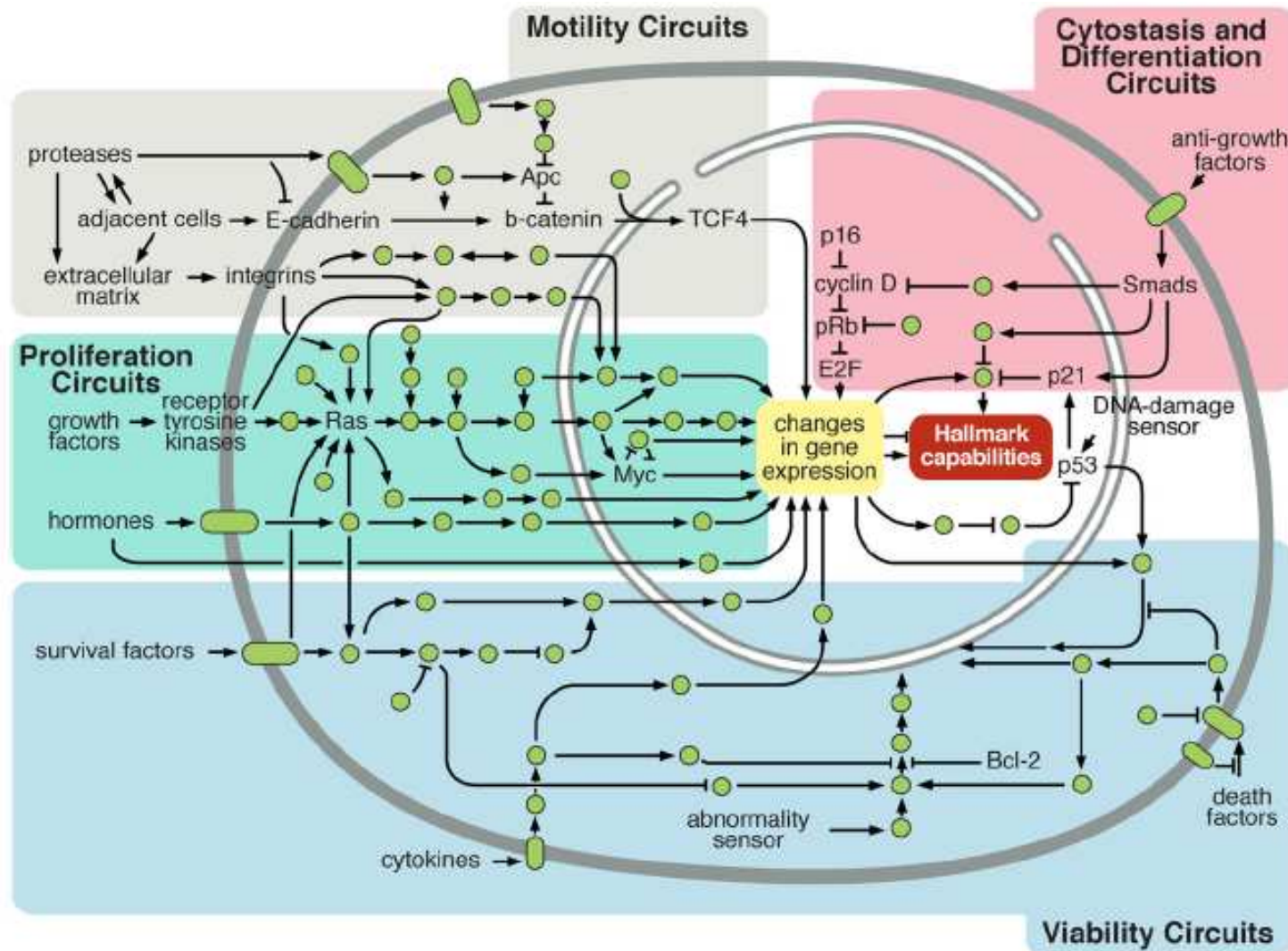
Tappe dello sviluppo di tumori del colon



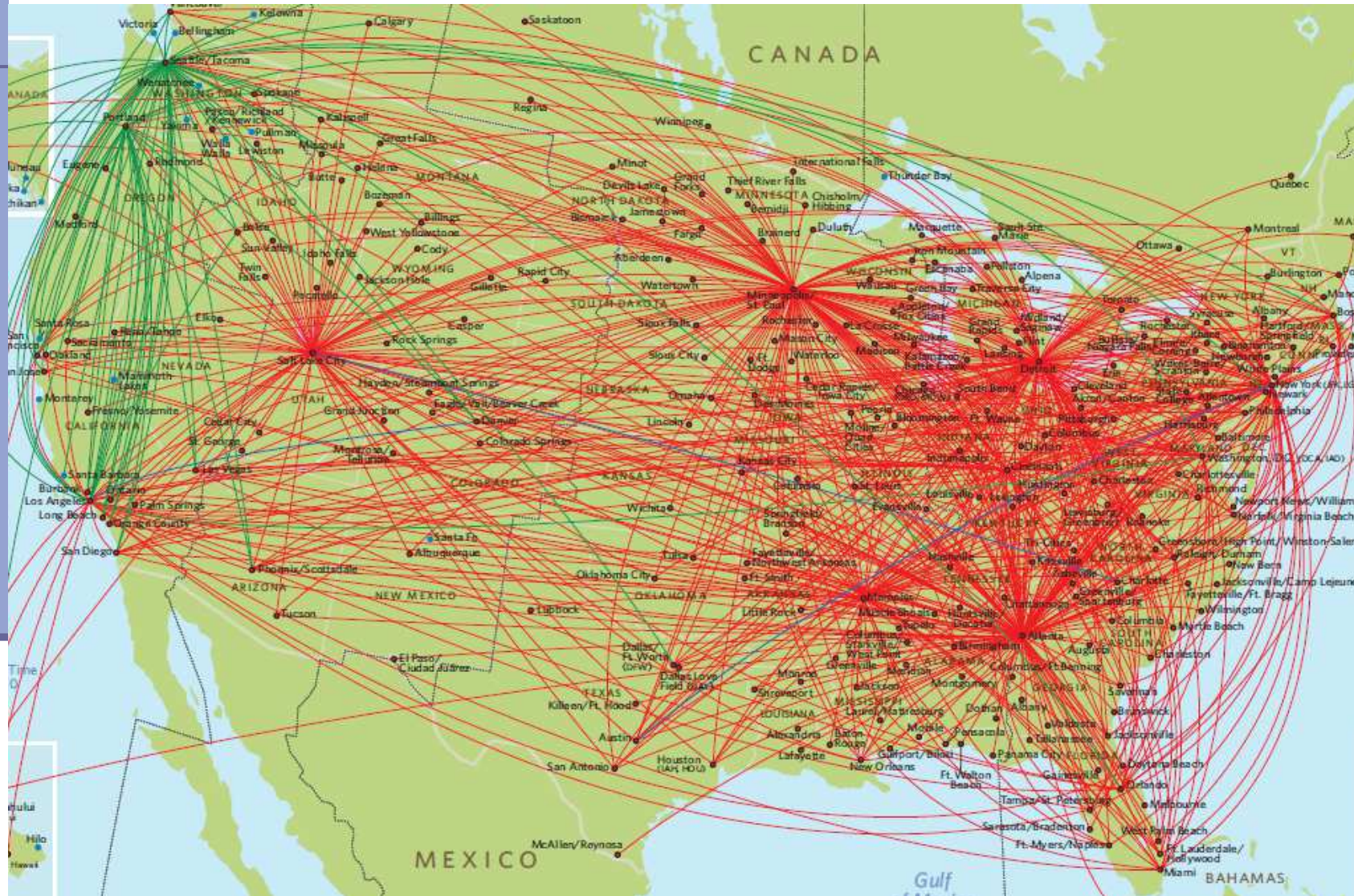
Smart and stupid tumors



Sistemi di trasduzione intracellulare e fenomeni di crosstalk

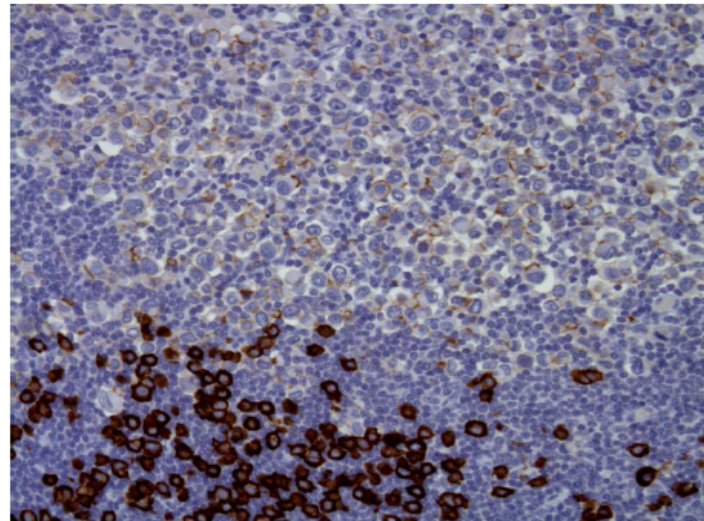
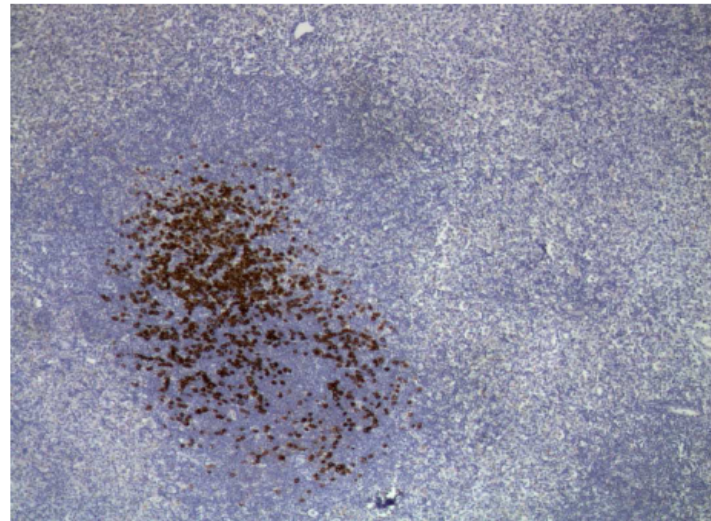
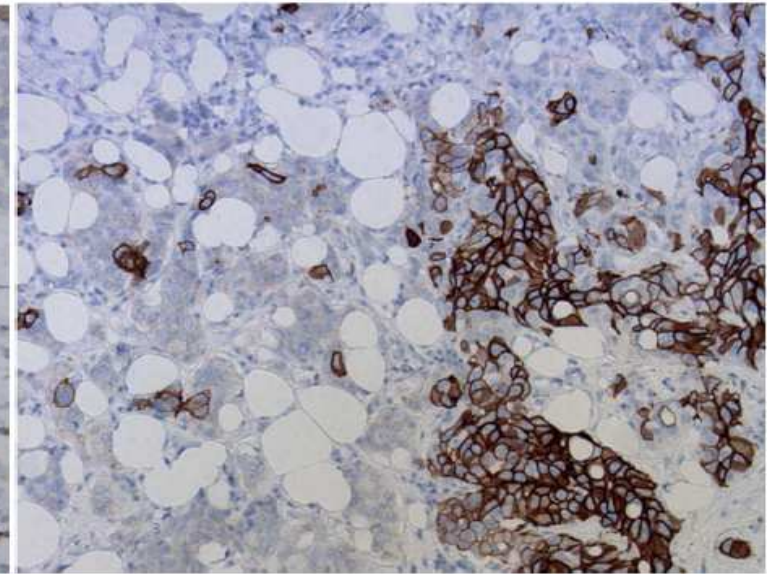
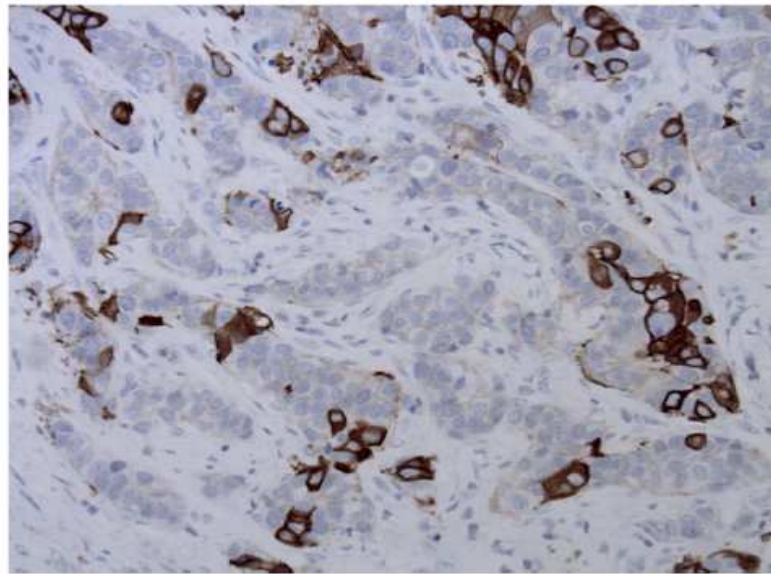


Come trovare gli hub da bloccare?



I tumori sono intrinsecamente eterogenei

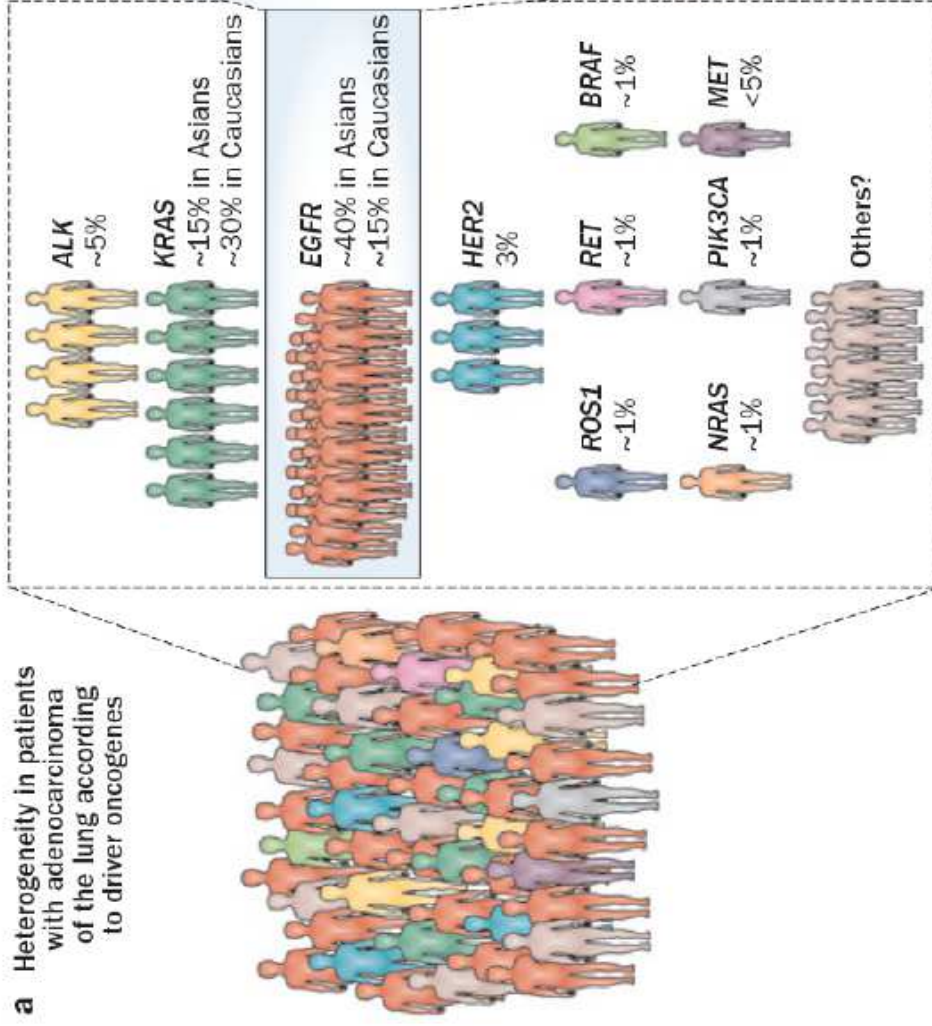
Primary
Tumor



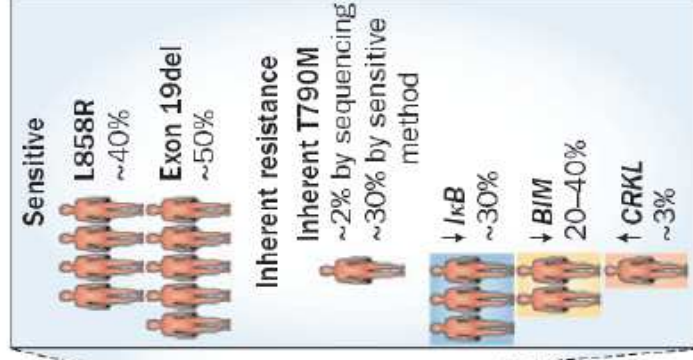
Metastasis

TUMOR HETEROGENEITY

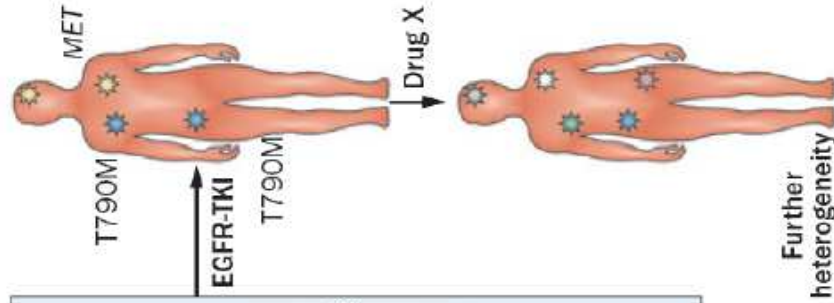
a Heterogeneity in patients with adenocarcinoma of the lung according to driver oncogenes



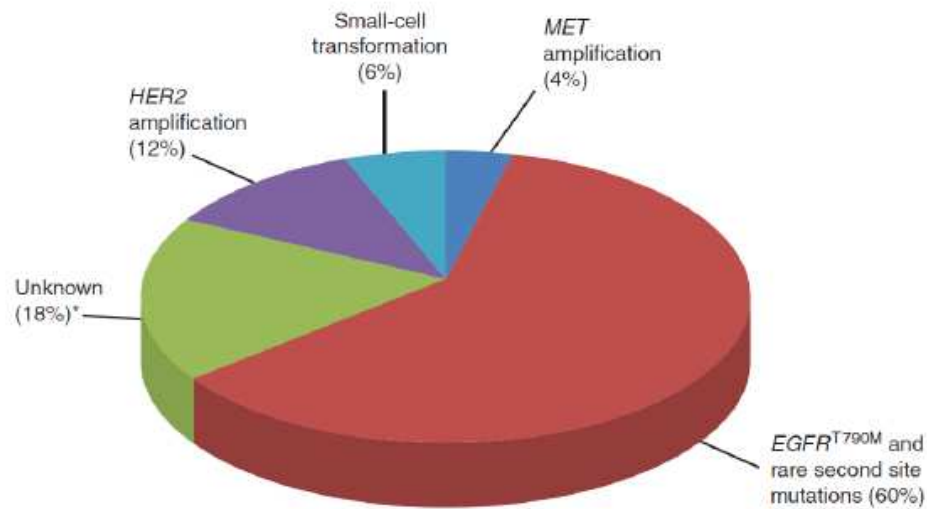
b Heterogeneity within patients with EGFR mutation



c Heterogeneity in resistance mechanisms in one patient

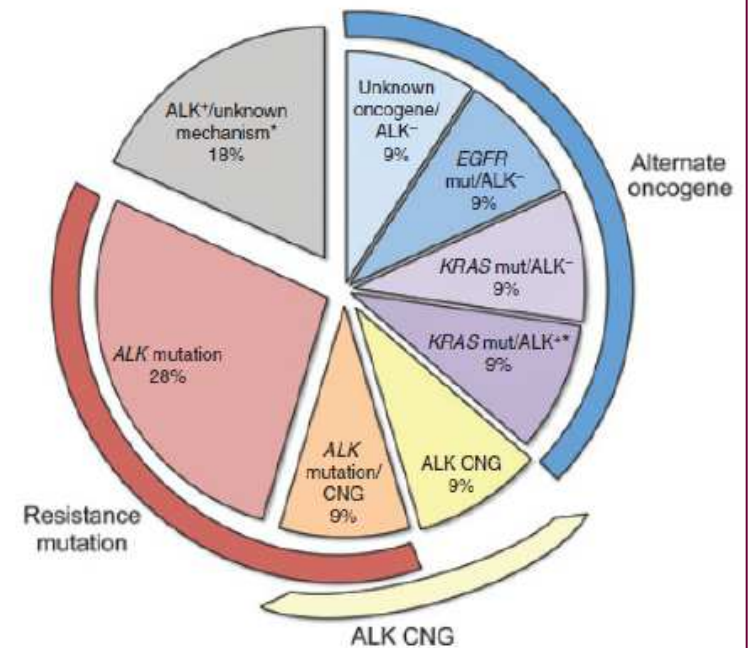


Lo stato mutazionale può cambiare durante l'evoluzione del tumore



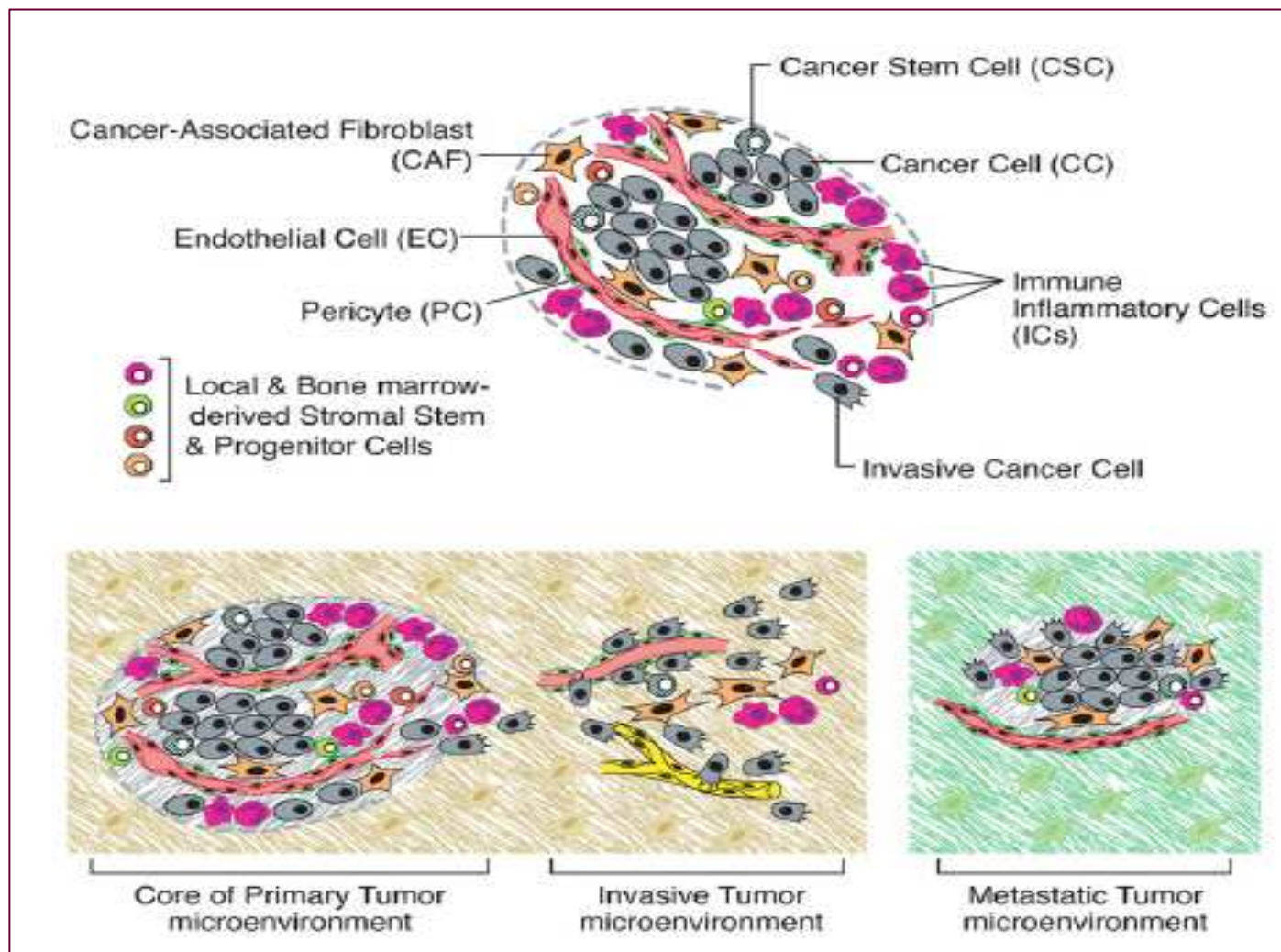
- **MAPK1 amplification**
- **AXL kinase activation**
- **BRAF mutations**

Takezawa Cancer Discov 2012

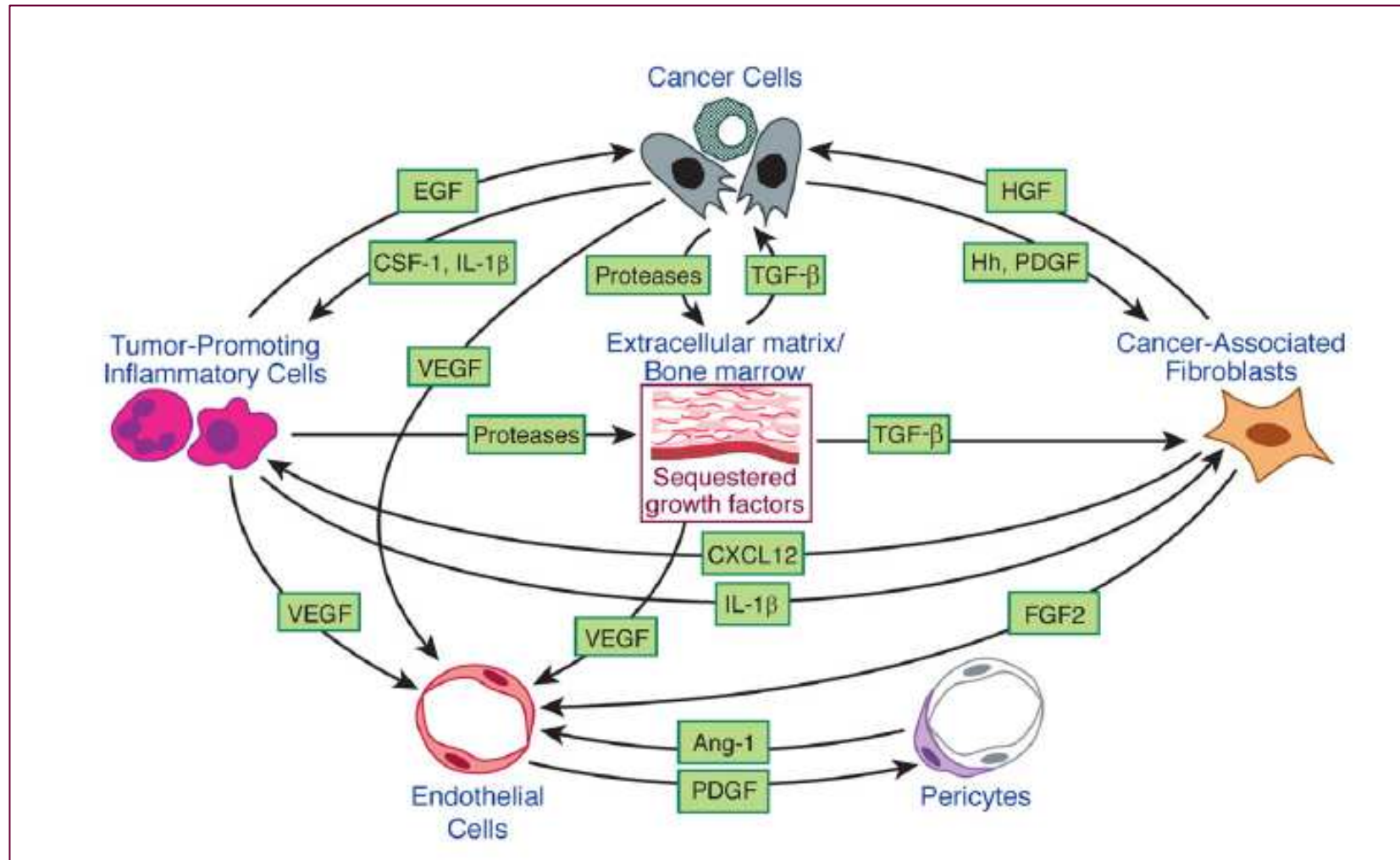


Doebele Clin Cancer Res 2012

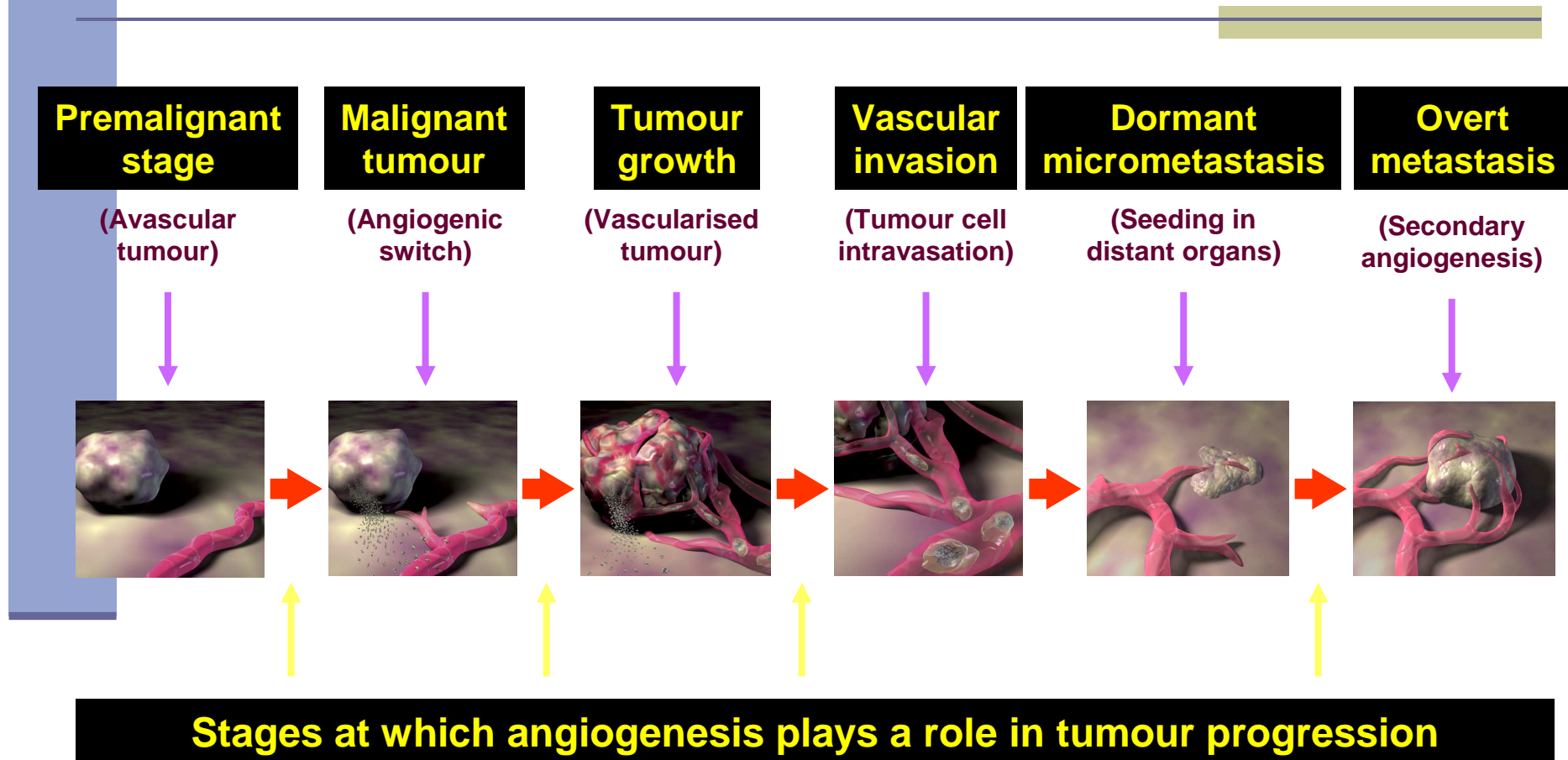
Tumore e microambiente



Interazioni fra microambiente e tumore



Angiogenesis e crescita del tumore



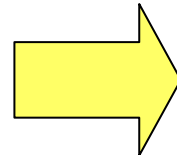
Storia naturale dei tumore

■ Modalità di formazione e crescita

- La trasformazione neoplastica
- Lo switch angiogenetico

■ Modalità di diffusione

- Per contiguità
- Per via linfatica
- Per via ematica



Biopsia delle
metastasi
Biopsie liquide

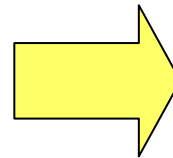
Le fasi della malattia oncologica

- Fase di Esordio (malattia locale)
 - Locale o loco-regionale
 - Localmente avanzata
 - Metastatica
- Fase di Follow-up
- Fase di Recidiva (malattia avanzata)
 - Loco-regionale
 - Oligometastatica
 - Plurimetastatica
- Fase Terminale

Diagnostica oncologica

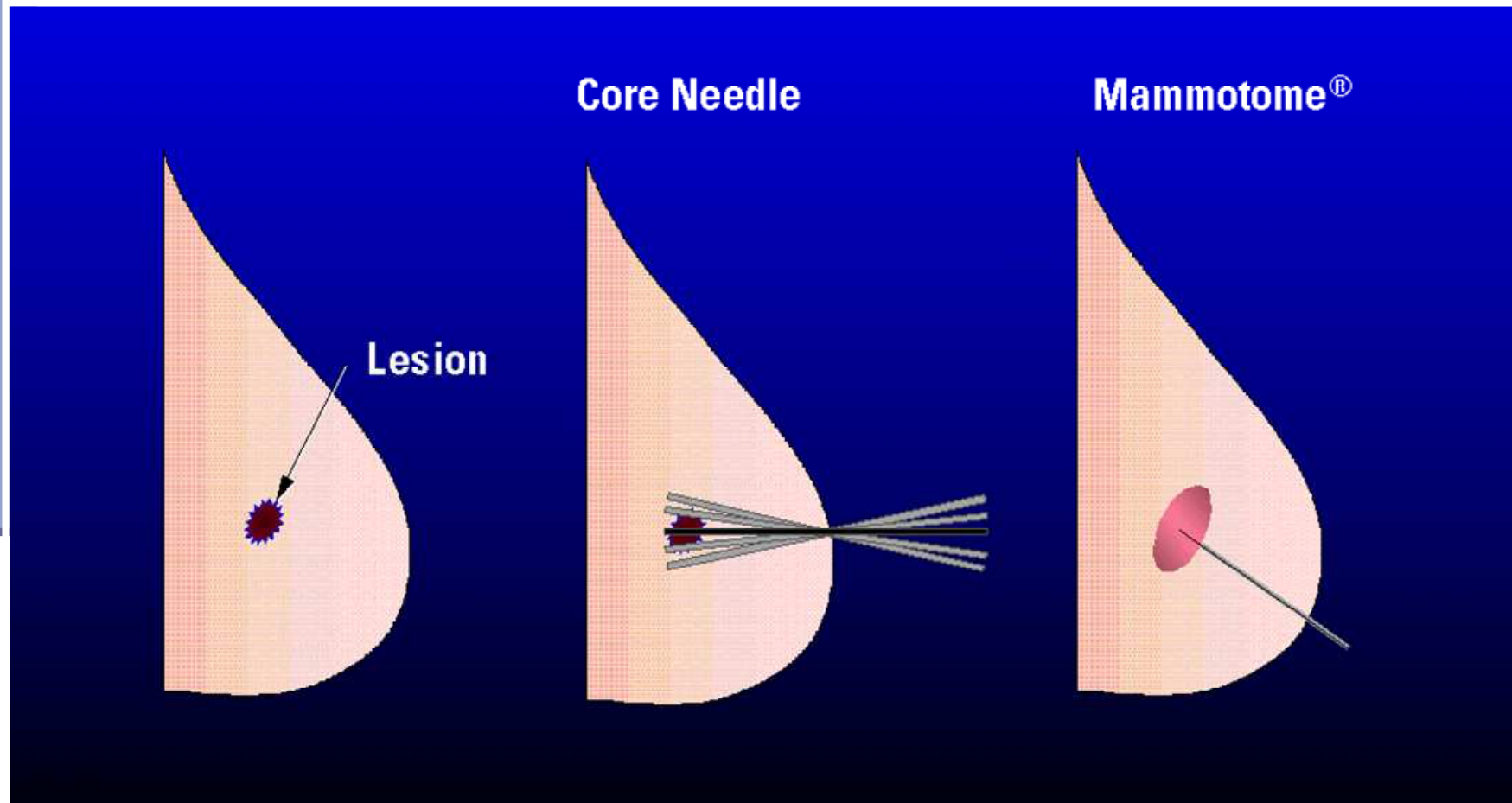
- **Sintomi e segni clinici**
 - Diretti ed indiretti

- **Esami diagnostici**
 - **Biumorali**
 - Specifici ed Aspecifici
 - **Strumentali**
 - **Anatomopatologici**
 - Citologici ed Istologici

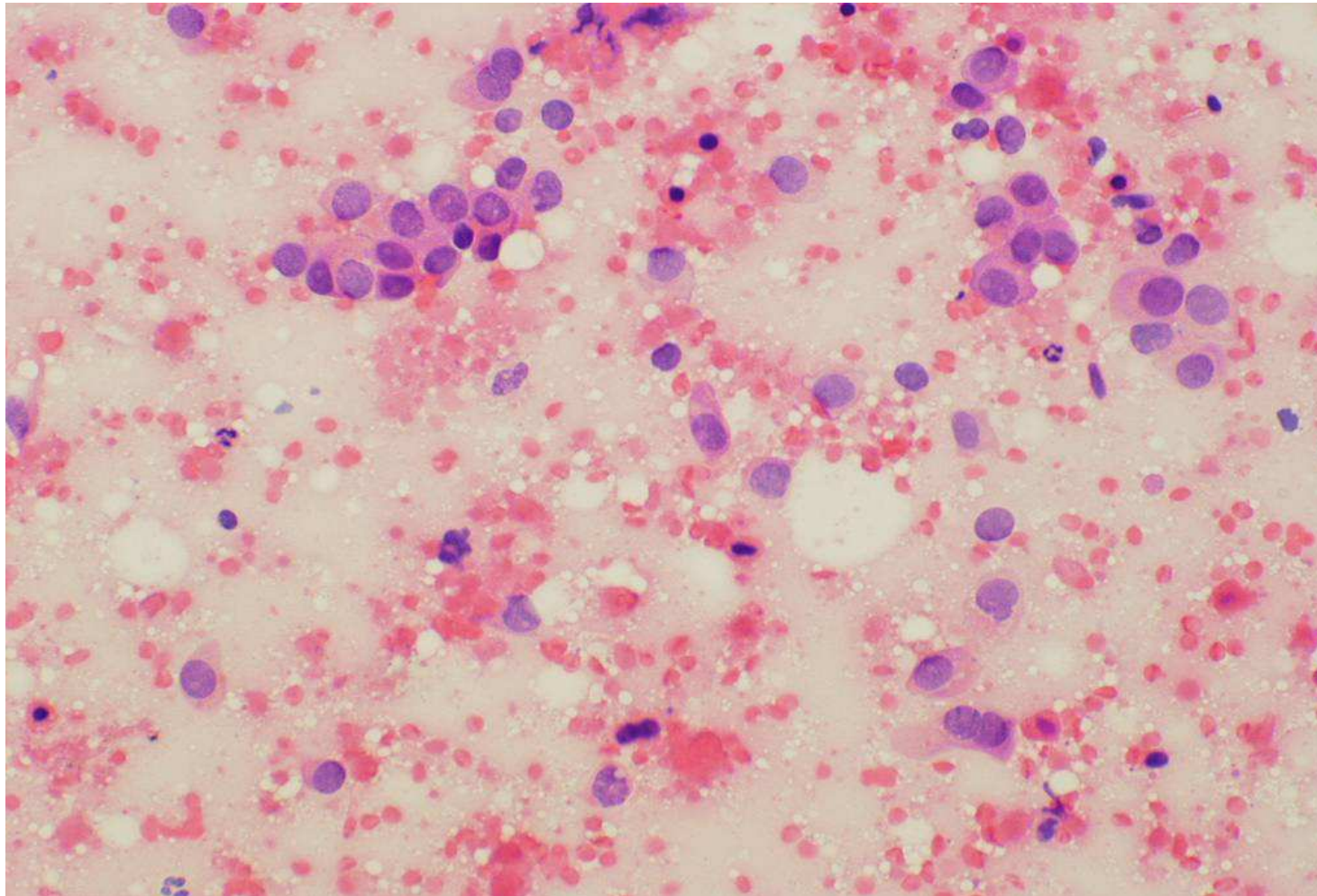


Stadiazione
Caratterizzazione
biologica

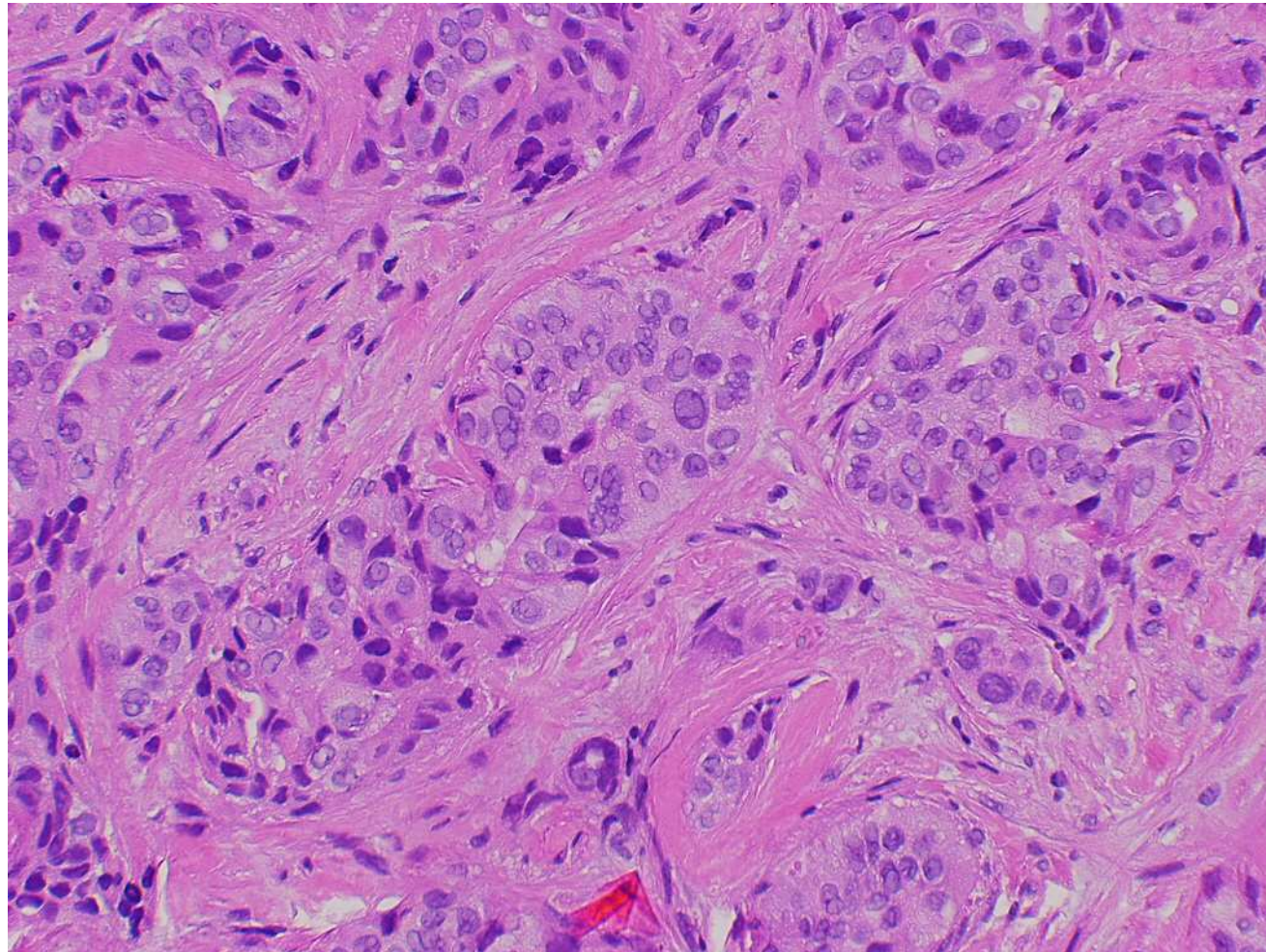
MINIMALLY INVASIVE BREAST BIOPSY



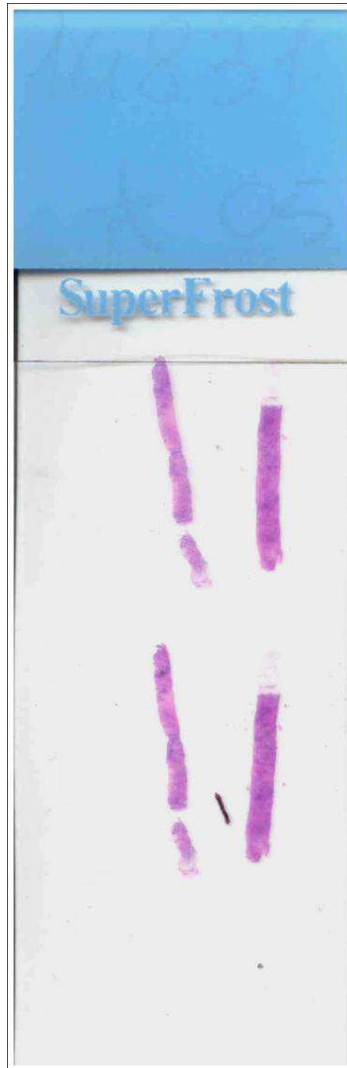
Agoaspirato – esame citologico



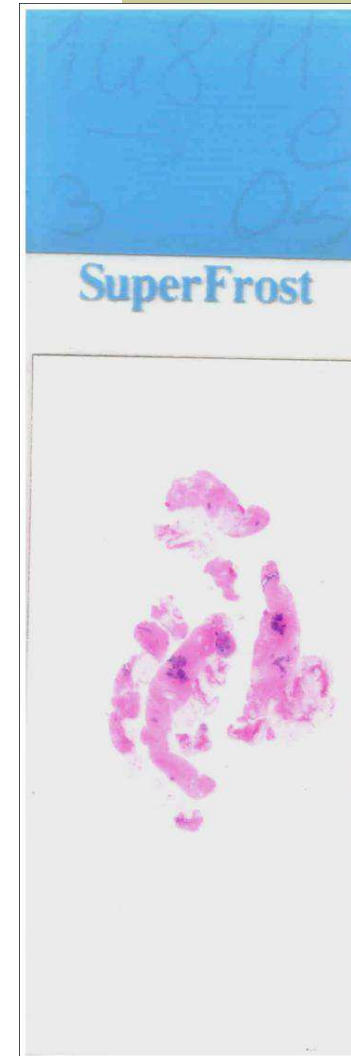
Agobiopsia (Core biopsy) – esame microistologico



Macroscopica di sezioni istologiche



Core Biopsy



Mammotome

Vantaggi dell'esame microistologico

- Migliore definizione della diagnosi morfologica
- Possibilità di eseguire indagini immunohistochimiche e molecolari (indispensabili per la gestione odierna della maggior parte dei tumori)

Stadiazione dei tumori

■ Clinica

- Valutazione semeiologica del paziente e dei rilievi obiettivi
- Definizione della estensione di malattia in base ai dati strumentali
- Sistema TNM ed altri

■ Patologica

- Definizione delle dimensioni e delle caratteristiche istologiche del tumore e della sua estensione loco-regionale (ed a distanza)
- pTNM

T	tumore primitivo
TX	tumore primitivo non definito
T0	non segni di tumore primitivo
Tis	carcinoma in situ, intraduttale o lobulare in situ o malattia di Paget del capezzolo senza tumore evidenziabile
T1a	< 0,5 cm nella dimensione massima
T1b	tra 0,5 e 1 cm nella dimensione massima
T1c	tra 1 e 2 cm nella dimensione massima
T2	tra 2 e 5 cm nella dimensione massima
T3	> 5 cm nella dimensione massima
T4a	qualunque dimensione, ma con estensione diretta a cute o alla parete toracica la parete toracica comprende: coste, muscoli intercostali, muscolo dentato anteriore (muscoli pettorali esclusi)
T4b	edema (cute a buccia d'arancia) o ulcerazione della cute o noduli cutanei satelliti
T4c	simultanea presenza dei segni di T4a e T4b
T4d	carcinoma infiammatorio aspetto erisipelatoide della cute anche senza una massa palpabile sottostante se la biopsia cutanea è negativa e la massa è assente = pTX

N	linfonodi regionali
NX	i L. regionali non possono essere definiti
N0	assenza di metastasi
N1	metastasi ai L. ascellari omolaterali mobili
N2	metastasi ai L. ascellari omolaterali, ma fisse tra loro o ad altre strutture
N3	metastasi ai L. mammari interni

M	metastasi a distanza
MX	metastasi a distanza non accertabili
M0	metastasi a distanza assenti
M1	metastasi a distanza presenti compresi L. sopraclavicolari

Come si decide la strategia terapeutica

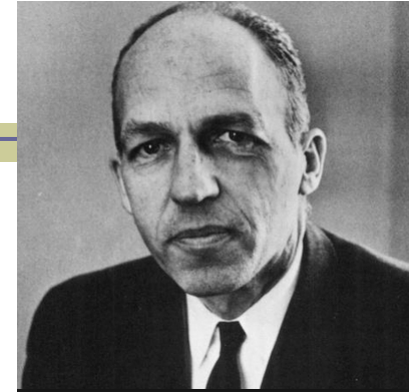
■ Il paziente

- Performance status (*esprime il livello di capacità funzionale dell'individuo, in termini di autosufficienza, attività quotidiane, abilità fisica – camminare, lavorare, ecc*)
- Sintomi specifici
- Età e Comorbidità
- “Preferenze” (*cultura, religione, psicologia, lavoro, famiglia, attese,*)

■ Il tumore

- Caratteristiche cliniche (*tumor burden, localizzazioni specifiche, manifestazioni cliniche*)
- Caratteristiche bio-molecolari

Performanca status: scala di Karnosky (1949)



E' una scala che descrive il livello di funzionalità di un individuo, in termini di capacità di accudire a sé stesso, di condurre le normali attività quotidiane, di abilità fisiche (lavorare, camminare, ecc) e la necessità ed intensità di cure.

- K: 100%:** paziente senza segni nè sintomi
- K: 90%:** paziente con segni minori
- K: 80%:** paziente svolge attività normale con fatica
- K: 70%:** paziente incapace di lavorare,può badare a se stesso
- K: 60%:** paziente incapace di lavorare,richiede assistenza occasionale
- K: 50%:** paziente richiede frequenti cure mediche e spesso assistenza
- K: 40-30%:** paziente inabile;richiede cure continue
- K: 20%:** paziente sempre ricoverato;supporto
- K: 10%:** paziente moribondo

Performance status: scala ECOG/WHO

Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982.

Le strategie di trattamento

- **Terapia neoadiuvante**
- **Terapia chirurgica**
 - Radicale/ottimale
 - Subottimale
 - Palliativa
- **Terapia adiuvante**
- **Terapia fase metastatica**
 - Rechallenge
 - Terapia di 1°, 2°, ... linea
- **Terapia palliativa e di supporto**

Le possibilità di trattamento

- Chirurgia
- Radioterapia
- Terapia medica
 - Chemioterapia
 - Ormonoterapia
 - Terapia targeted
 - Anticorpi monoclonali ed immunoconiugati
 - Piccole molecole
 - Immunoterapia
- Terapie locoregionali
- Terapie di supporto

Come si definisce la risposta ai trattamenti

■ Clinica

- Evoluzione dei sintomi e dei segni presenti all'esordio

■ Criteri RECIST

- Malattia misurabile
- Malattia non misurabile
- Malattia valutabile

■ Categorie di risposta

- RC/RP/SD/PD

RECIST

- Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
 - Standardized repeatable method for measuring response to therapy for solid tumors
 - **NOT EQUIVALENT TO A CLINICAL READ!!!**
- RECIST is a combination of both qualitative and quantitative assessment
- Based on concept of target lesions and non-target lesions
 - Target lesions are **quantitatively** assessed
 - Non-target lesions are **qualitatively** assessed

Tumor Response -

Target Lesions	Non-target Lesions	New Lesions	Overall Response
CR	CR	No	CR
CR	SD	No	PR
PR	CR or SD	No	PR
SD	CR or SD	No	SD
PD	Any	Yes or No	PD
Any	PD	Yes or No	PD
Any	Any	Yes (PD)	PD

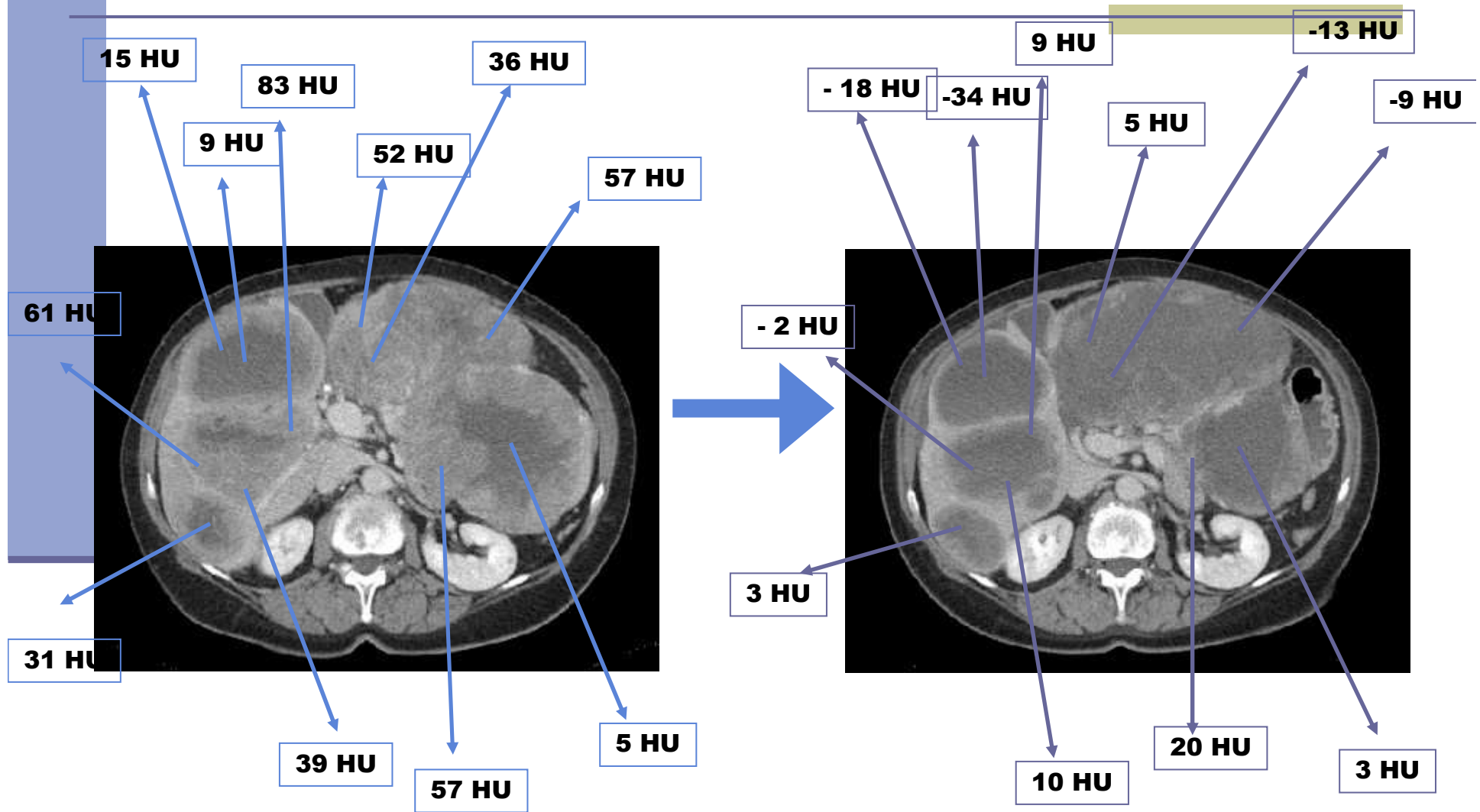
Come si definisce la risposta ai trattamenti

- Clinica
- Criteri RECIST
 - Malattia misurabile
 - Malattia non misurabile
 - Malattia valutabile
- Criteri CHOI

Response Criteria	Partial Response	Stable Disease	Progressive Disease
RECIST	>30% size reduction	<30% size reduction and <10% size increase	>20% size increase and new disease
Choi	>10% size reduction or >15% enhancement reduction	<10% size reduction or <15% enhancement reduction	>10% size increase, enhancement criteria not fulfilled, and new disease
Modified Choi	>10% size reduction and >15% enhancement reduction	<10% size reduction and <15% enhancement reduction	>10% size increase, enhancement criteria not fulfilled, and new disease

- Immune-related RECIST

Target Therapy: Criteri di Risposta al Trattamento



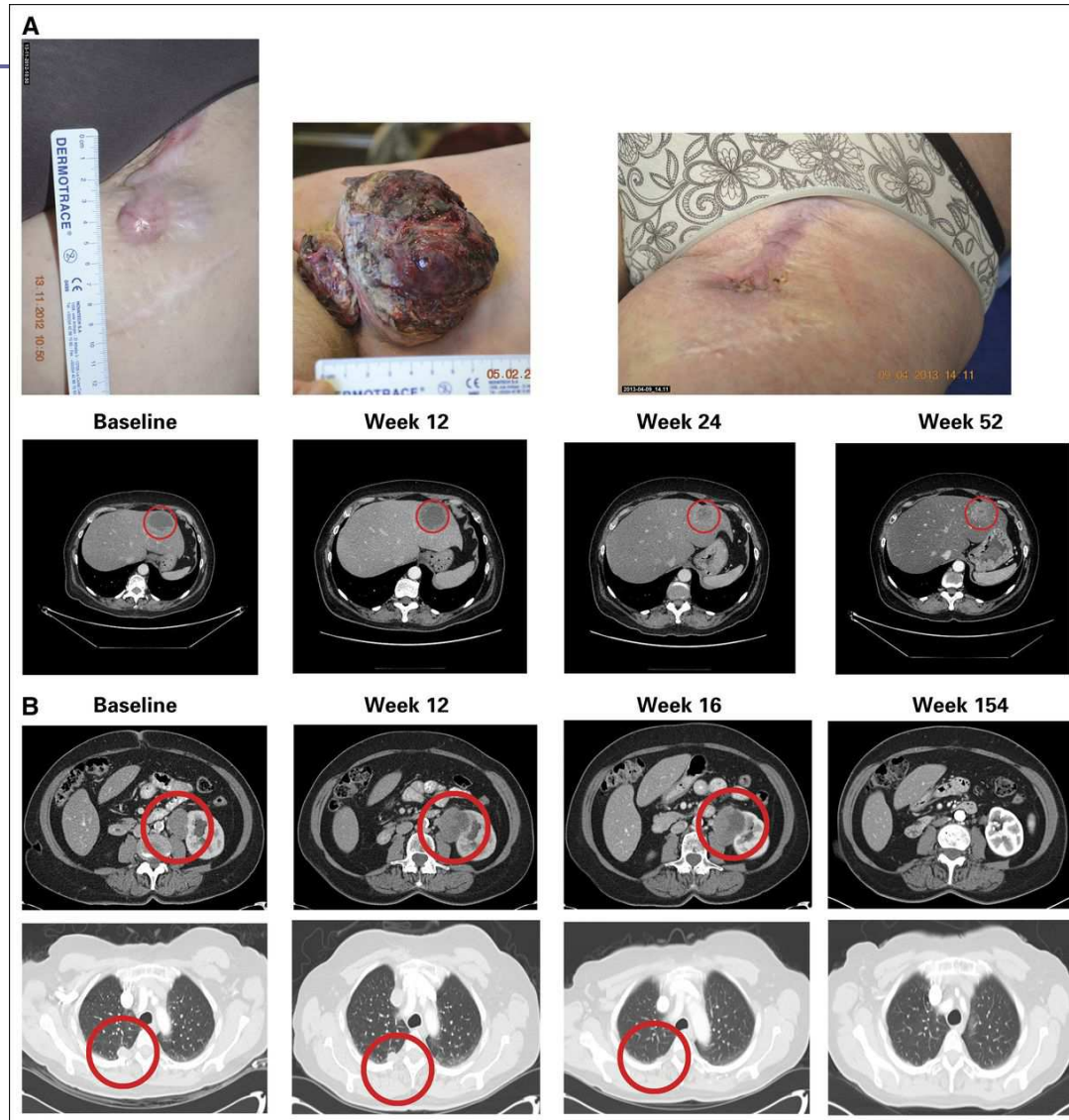
RECIST e ir-RECIST

Table 1. Comparison of Key Differences in RECIST v1.1 and irRC

Category	RECIST v1.1	irRC
Measurement of tumor burden	Unidimensional	Bidimensional
Target lesions	Maximum, 5*	Maximum, 15 index lesions
New lesion	Results in progressive disease at first appearance	Up to 10 new visceral lesions and 5 cutaneous lesions may be added to the sum of the products of the two largest perpendicular diameters of all index lesions at any time point
Complete response		Disappearance of all target and nontarget lesions Nodes must regress to < 10 mm short axis No new lesions Confirmation required
Partial response	≥ 30% decrease in tumor burden compared with baseline Confirmation required	≥ 50% decrease in tumor burden compared with baseline† Confirmation required
Progressive disease	≥ 20% + 5-mm absolute increase in tumor burden compared with nadir Appearance of new lesions or progression of nontarget lesions	≥ 25% increase in tumor burden compared with baseline, nadir, or reset baseline† New lesions added to tumor burden Confirmation required
Stable disease		Neither partial response nor progressive disease

Abbreviations: irRC, immune-related response criteria; RECIST v1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1.
 *For the present analyses, the maximum number of target lesions was 10.
 †If an increase in tumor burden is observed at the first scheduled assessment, the baseline is reset to the value observed at the first assessment.

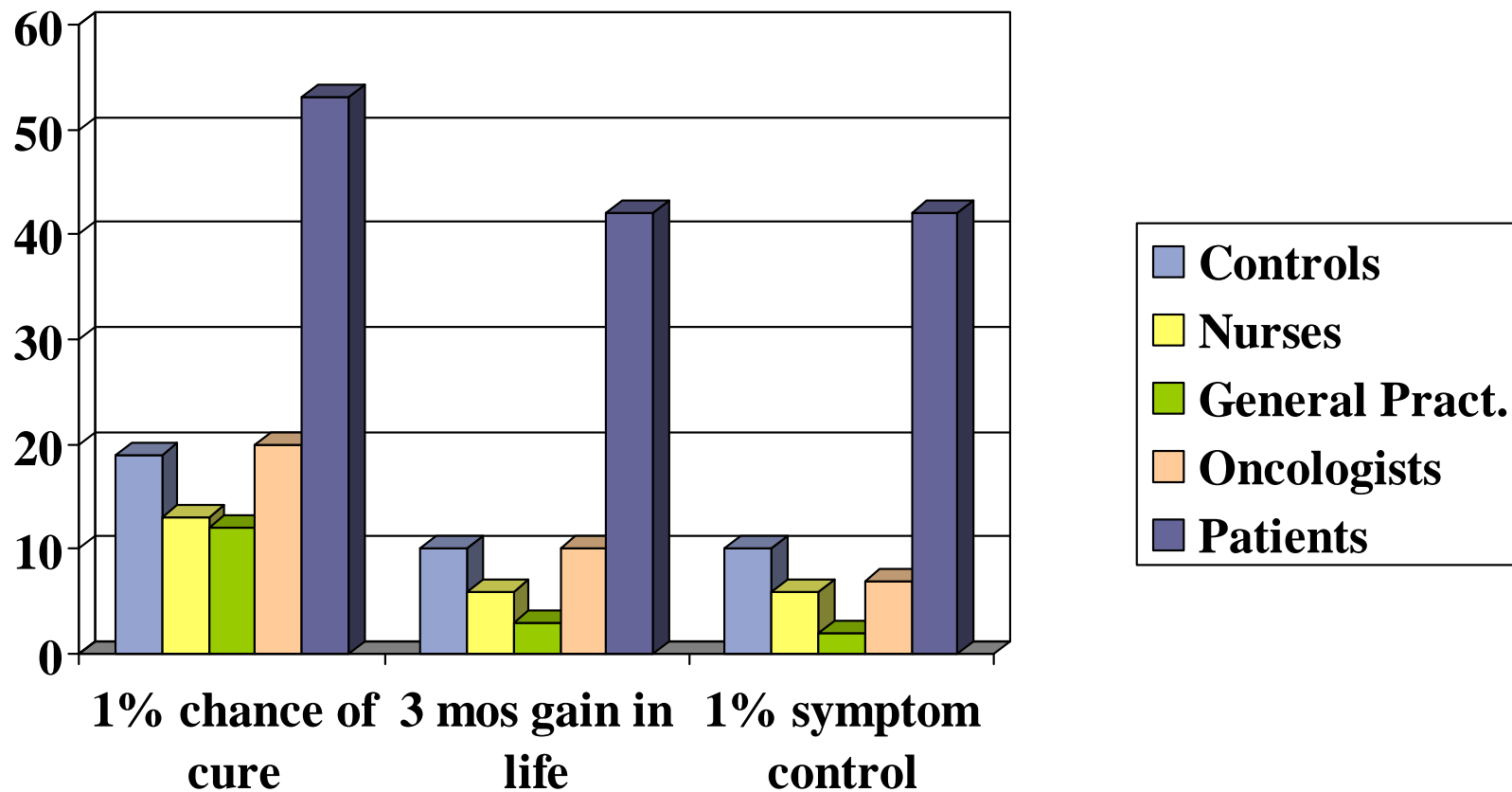
Immuno-related RECIST



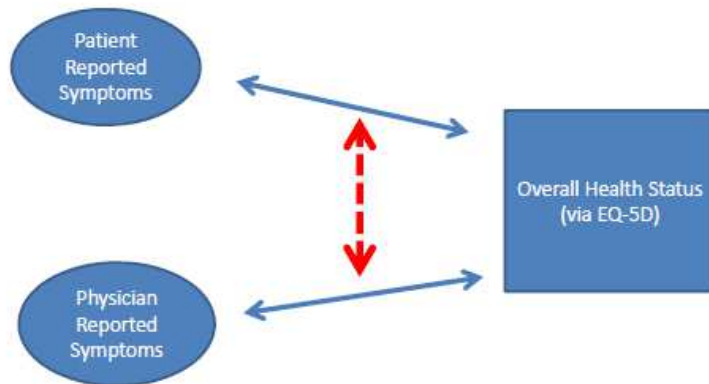
Quali sono gli obiettivi del trattamento

- Fase di malattia localizzata
 - Guarigione
 - Sopravvivenza libera da malattia
- Fase di malattia avanzata
 - Prolungamento della sopravvivenza
 - Sopravvivenza libera da malattia a distanza
 - Sopravvivenza libera da progressione
 - Response rate e clinical benefit
- Tutte le fasi di malattia
 - Sicurezza delle terapie (*patient reported outcome*)
 - Qualità di vita

QUANTO VALE UN MIGLIORAMENTO DELLA SOPRAVIVENZA DI 3 MESI?



I SINTOMI VALUTATI DAL PAZIENTE O DAL MEDICO



Strength of Concordance (Kendall's Tau) between patient/physician reported symptoms and overall health status as measured by EQ-5D			
	Patient Reported		Physician Reported
Fatigue	0.36	>	0.24
Nausea	0.19	>	0.10
Vomiting	0.13	>	0.09
Diarrhea	0.14	>	0.05
Constipation	0.17	>	0.13
Dyspnea	0.27	>	0.15
Appetite Loss	0.28	>	0.22

Source: Basch (2010) from N=467 persons with breast, lung, genitourinary or gynecologic malignant conditions across a total of 4034 clinic visits at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York.

