

Corso di Laurea in Tecniche di Radiologia
Medica per Immagini e Radioterapia

Oncologia

Terapie Oncologiche

Prof Antonio Frassoldati

Tipi di terapia per diverse finalità

■ Terapie locali o regionali

- Chirurgia
- Radioterapia
- Termoablazioni, embolizzazioni, crioterapia,...

■ Terapie generali o sistemiche

- Chemioterapia
- Ormonoterapia
- Terapia “targeted”
- immunoterapia

Come vengono usate

- Nella malattia localizzata
 - Chirurgia, terapia medica e radioterapia
- Nella malattia loco-regionale
 - Terapia medica, chirurgia, terapia medica e radioterapia
- Nella malattia metastatica
 - Terapia medica. Occasionalmente chirurgia o radioterapia

Obiettivi delle terapie

■ Terapie locali

- Rimuovere completamente il tumore visibile nella sede primitiva di insorgenza o in alcune sedi metastatiche

■ Terapie generali

- Ridurre (possibilmente fino alla scomparsa) tutte le sedi di malattia visibili nell'organismo, ed anche quelle non ancora visibili
- Controllare i sintomi del tumore o delle sue complicanze

Chemioterapia

- Comprende prodotti chimici sintetici o estrattivi che hanno la capacità di distruggere le cellule che hanno acquisito caratteristiche tumorale
- L'obiettivo della chemioterapia è il sistema di replicazione cellulare, sia a livello del DNA tumorale e del ciclo cellulare

Diversi ambiti di utilizzo della chemioterapia

- Chemioterapia neo-adiuvante
- Chemioterapia adiuvante
- Chemioterapia per la malattia metastatica (di regola palliativa)

Chemioterapia neo-adiuvante

- E' un trattamento somministrato **prima** della chirurgia di asportazione del tumore primitivo
- Ha lo scopo di ridurre la dimensione del tumore, e favorire un intervento chirurgico più limitato, o di permettere la conservazione dell'organo malato
 - Esempi:
 - quadrantectomia invece di mastectomia
 - Resezione anteriore invece di amputazione del retto

Chemioterapia adiuvante

- E' un trattamento somministrato **dopo** la chirurgia di asportazione del tumore primitivo
- Ha lo scopo di distruggere la malattia microscopica che potrebbe essere presente nell'individuo (per metastasi precoci ma non ancora visibili), e di ridurre la mortalità per quel tumore
 - Esempio: la chemioterapia adiuvante dopo l'asportazione di un tumore del colon

Quando di fa la chemioterapia adiuvante

- Nei casi in cui la probabilità che esista una malattia microscopica non visibile, anche se il tumore è stato asportato in modo macroscopicamente radicale
- Si usano i fattori prognostici derivati dall'esame istologico
 - Esempio: grado istologico, stadio patologico, caratteristiche molecolari....

Chemioterapia per malattia metastatica

- Viene somministrata quando la malattia di presenta diffusa in varie sedi dell'organismo
- A parte casi sporadici (esempio tumori del testicolo) non ha possibilità di guarire il tumore, ma di prolungare (anche a lungo) la vita del paziente
- Si definisce di prima linea quella usata come prima scelta, e di linea seconda, terza, ecc. quelle seccessive

Quanti tipi di chemioterapia

- **Monochemioterapia** (un solo farmaco)
- **Polichemioterapia** (un cocktail di farmaci), usati **insieme** (nello stesso giorno) o **in sequenza** (in giorni diversi)
- **Chemioterapia integrata**, quando viene combinata con altri tipi di terapia (radioterapia, terapia targeted, ecc)

Come si fa la chemioterapia

- **Schema di terapia**: elenco dei diversi farmaci, ordinati secondo la sequenza di somministrazione ed il giorno di terapia
 - Schema CMF
 - Ciclofosfamide, 600 mg/mq giorni 1, 8
 - Methotrexate, 40 mg/mq giorni 1,8
 - Fluorouracile, 600 mg/mq giorni 1, 8
- **Ciclo di terapia**: la durata dello schema, che comprende i giorni di somministrazione ed i giorni di riposo (interciclo)
 - Per il CMF, ogni 28 giorni (cioè il secondo ciclo viene iniziato 28 giorni dopo l'inizio del precedente)
- **Programma di terapia**: in numero dei cicli previsti (secondo letteratura) per quello schema
 - Per il CMF, sono 6

La durata della terapia

- Nella terapia neoadiuvante o adiuvante, sono di solito 6 mesi
- Nella terapia per malattia metastatica, la durata dipende da
 - Effetto ottenuto
 - Tolleranza del paziente

Quando si decide di fare la chemioterapia

- Il tumore deve essere chemio-sensibile
- il rischio che il tumore possa portare a morte il paziente è elevato
- Le condizioni generali del paziente non controindicano il trattamento

Vie di somministrazione

- **La via principale è endovenosa**
- Sempre più farmaci sono disponibili anche per via orale
- Pochi farmaci possono essere somministrati per via sottocutanea o intramuscolare
- Alcuni farmaci possono essere usati anche per via intracavitaria (*peritoneale, pleurica, vescicale, rachidea*)
- Raramente, possono essere usati per via intra-arteriosa

Terapie targeted

- **Selettività d'azione**

- La cellula tumorale presenta bersagli che non si trovano sulle cellule normali, oppure si trovano ma sono modificati, oppure si trovano ma in quantità molto diverse)

- **Tipo di effetti collaterali diverso**

- **Modo di utilizzo diverso** (spesso via orale, continuativa)

Differenze con la chemioterapia

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

Quali tipi sono disponibili

■ Anticorpi monoclonali

- Agiscono bloccando un recettore sulla superficie cellulare o il suo ligando prima che si leghi al recettore

■ Immunoconiugati

- Sono anticorpi monoclonali che trasportano un chemioterapico o un isotopo radioattivo sul bersaglio, e lo rilasciano poi dentro la cellula (come un “cavallo di troia”)

■ Piccole molecole

- Agiscono bloccando enzimi intracellulari, ed impediscono la trasmissione di un segnale dalla membrana cellulare al nucleo

■ Ormoni

- Agiscono legandosi allo specifico recettore cellulare, inibendone la funzione

Sistema Immune e tumori

- I tumori sfuggono al controllo del sistema immunitario
 - Scarsa antigenicità
 - Produzione di sostanze che bloccano la risposta immune
- Ciclo della risposta immune: **le 3 E**
 - Eliminazione
 - Equilibrio
 - Escape

Immunoterapia

■ **Stimolazione della risposta**

- Aspecifica: interferone, interleukina
- Specifica: vaccini
- Adottiva: cellule immunitarie armate (LAK, TILs)

■ **Liberazione della risposta**

- Anticorpi monoclonali che impediscono il sistema con cui il tumore blocca la risposta (anti-CTLA4, anti-PD1/PD-L1)
- Effetti secondari legati a reazioni autoimmuni

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

Diversi sistemi di valutazione nel tempo

CRONOLOGIA DEI CRITERI DI VALUTAZIONE



RECIST

- Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
 - Metodo standardizzato e ripetibile per misurare la risposta alle terapie nei tumori solidi

Dai criteri WHO ai criteri RECIST

Caratteristica	WHO	RECIST
Misurabilità delle lesioni pre-terapia	<ol style="list-style-type: none">1. Misurabilità <u>bidimensionale</u> (prodotto dei due DLM perpendicolari)2. Non misurabile/valutabile (per es. linfangite neoplastica polmonare)	<ol style="list-style-type: none">1. Misurabile <u>unidimensionale</u> (solo DLM, dimensioni ≥ 20 mm con tecniche convenzionali o ≥ 10 mm con tecnica TC spirale)2. Non misurabile: tutte le altre lesioni, comprese quelle piccole. Il termine valutabile non è raccomandato

Da WHO a RECIST

Caratteristica	WHO	RECIST
Risposta oggettiva	<ul style="list-style-type: none"> ❖ <u>Malattia misurabile</u> (variazioni nella <u>somma del prodotto dei due DLM</u>, cioè dell'area del tumore, <u>senza limitazioni di numero massimo di lesioni</u>) <ul style="list-style-type: none"> • RC: Scomparsa di ogni segno e sintomo di malattia per ≥ 4 settimane • RP: Regressione $\geq 50\%$ in tutte le lesioni misurabili per ≥ 4 settimane • PD: Aumento $\geq 25\%$ in una o più lesioni <u>o comparsa di nuove lesioni</u> • NC: né RP, né PD ❖ Malattia non misurabile <ul style="list-style-type: none"> • RC: Scomparsa di ogni segno e sintomo di malattia per ≥ 4 settimane • RP: Regressione stimata $\geq 50\%$ delle dimensioni del tumore per ≥ 4 settimane • PD: Aumento stimato $\geq 25\%$ delle lesioni esistenti o comparsa di nuove lesioni • NC: né RP, né PD 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ <u>Lesioni target</u> [variazioni nella <u>somma del DLM</u>, per un <u>massimo di 5 per organo e fino a 10 in totale</u> (più di un organo)] <ul style="list-style-type: none"> • RC: Scomparsa di tutte le lesioni target per ≥ 4 settimane • RP: Regressione $\geq 30\%$ rispetto alla condizione base per ≥ 4 settimane • PD: Aumento $\geq 20\%$ rispetto alla somma più piccola del DLM osservata durante il trattamento <u>o comparsa di nuove lesioni</u> • NC: né RP, né PD ❖ Lesioni non target <ul style="list-style-type: none"> • RC: Scomparsa di tutte le lesioni target e normalizzazione dei marcatori tumorali • PD: Progressione inequivocabile delle lesioni non target esistenti e/o comparsa di nuove lesioni • Non-PD: Persistenza di un o più lesioni non target e/o marcatori tumorali al di sopra della norma

Criteri RECIST

- Criterio di misurazione unidimensionale
- Lesioni target e non target
- Numero massimo lesioni target
- Numero massimo di lesioni target per organo (compresi LN)
- RECIST è una combinazione di valutazioni qualitative e quantitative
- Basato sulla classificazione delle lesioni come target e non-target
 - le lesioni Target sono valutate in modo **quantitativo**
 - le lesioni Non-target in modo **qualitativo**

Da RECIST 1.0 a 1.1

	RECIST 1.0	RECIST 1.1
Measuring tumor burden	10 targets 5 per organ	<u>5 targets</u> <u>(2 per organ, ≥ 10 mm)</u>
Lymph node	Measure long axis as for other lesion. Silent on normal size	Measure <u>short axis</u> Define normal size (10 mm)
Progression Definition	20% increase in sum	20% increase and <u>at least 5 mm absolute increase</u>
Non-measurable disease PD	Must be unequivocal	Expanded definition to convey impact on overall burden of disease
Confirmation	Required	Required when response primary endpoint but not PFS
New lesions	--	New section which includes comment on FDG PET interpretation

Tipi di lesioni

- Le lesioni vengono classificate come
 - Lesioni misurabili
 - Lesioni non misurabili
 - Versamenti
 - Linfangite, interessamento leptomeningeo
 - Lesioni ossee addensanti
 - Lesioni cistiche

Classificazione della Risposta

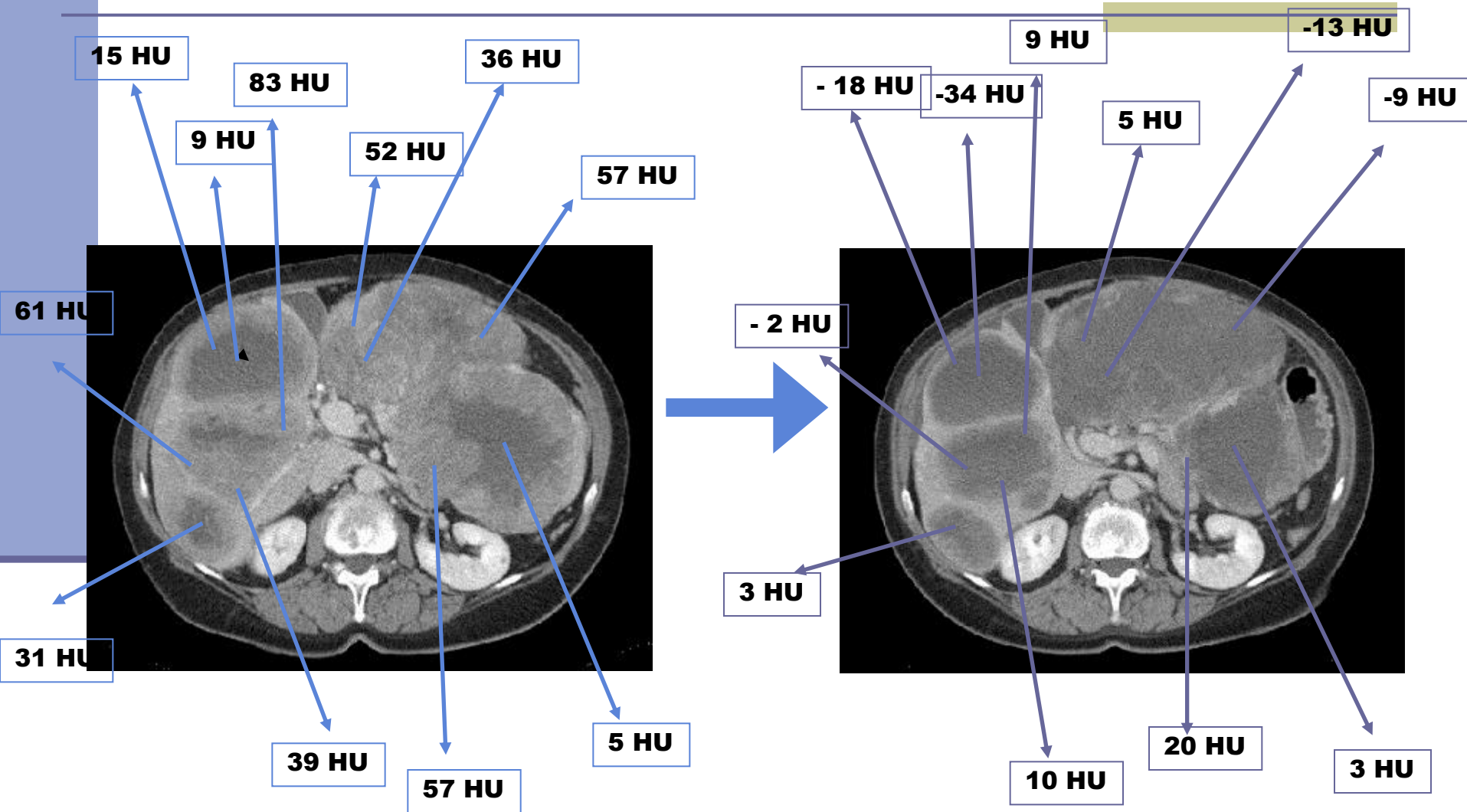
Target Lesions	Non-target Lesions	New Lesions	Overall Response
CR	CR	No	CR
CR	SD	No	PR
PR	CR or SD	No	PR
SD	CR or SD	No	SD
PD	Any	Yes or No	PD
Any	PD	Yes or No	PD
Any	Any	Yes (PD)	PD

Da RECIST a CHOI

- I criteri RECIST non sempre corrispondono alla reale risposta alla terapia

	RECIST	Choi criteria
CR	Disappearance of all lesions No new lesions	Disappearance of all lesions No new lesions
PR	Decrease in tumor size $\geq 30\%$ No new lesion No PD of non-target lesions	<u>Decrease in tumor size $> 10\%$ or decrease in tumor density $\geq 15\%$ on CT</u> No new lesions No PD of non-measurable lesions
SD	Does not meet criteria for CR, PR or PD No symptomatic deterioration attributed to tumor progression	Does not meet criteria for CR, PR, or PD No symptomatic deterioration attributed to tumor progression
PD	Increase in tumor size $\geq 20\%$ New lesions	Increase in tumor size $\geq 10\%$ and does not meet PR criteria by tumor density New lesions

Target Therapy: Criteri di Risposta al Trattamento



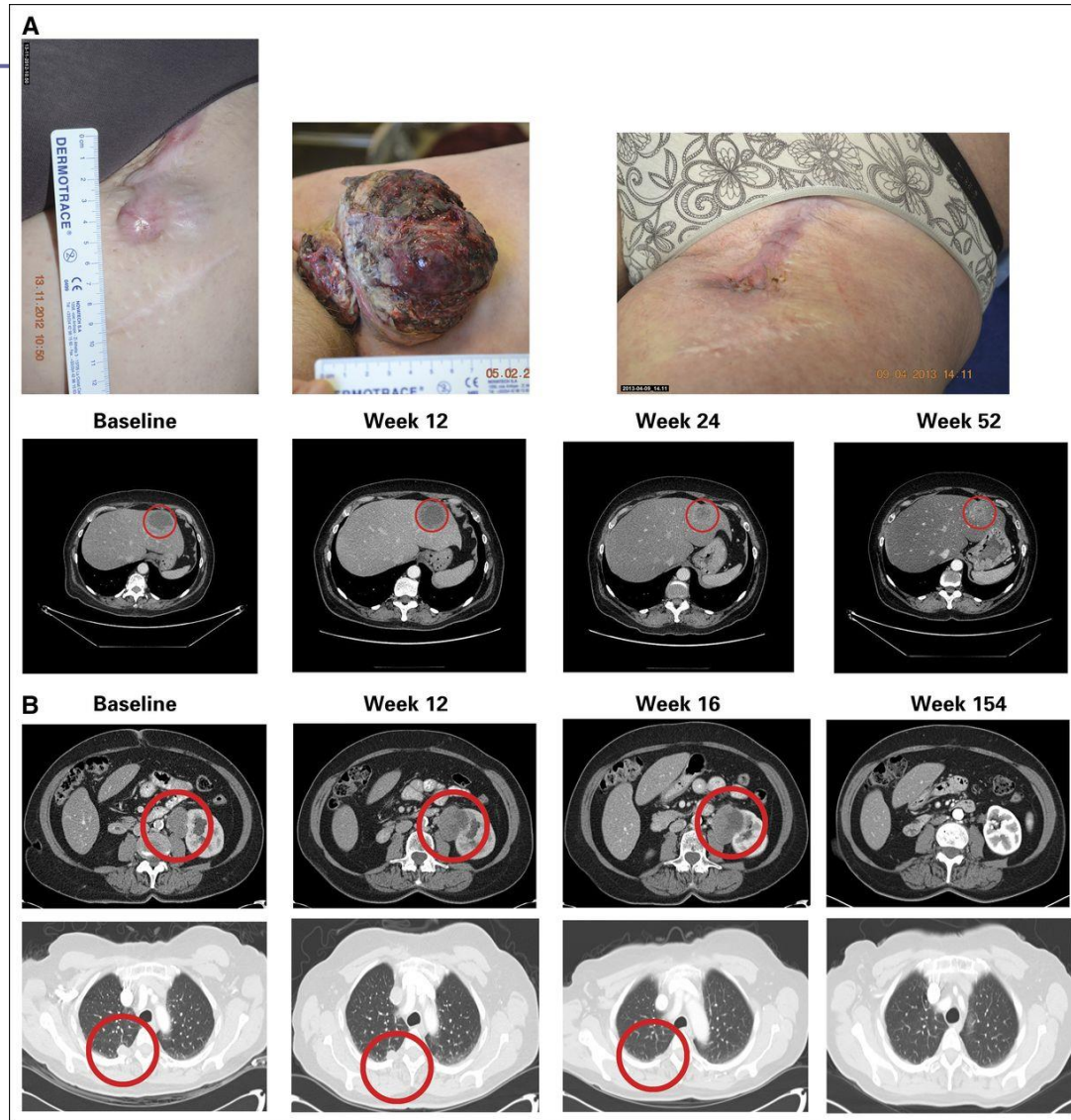
I criteri RECIST non adatti in caso di immunoterapia

- Il tempo a risposta può essere più lungo con immunoterapia
- Può esserci una pseudoprogressione
 - È indicata una rivalutazione dopo un mese per confermare la risposta
- Lunghe stabilità sono segno di efficacia della terapia
- **Immuno-related RECIST**

DIFFERENZE RECIST – irRECIST

	RECIST 1.1	irRC
<u>METODO</u>	SOMMA DEI DIAMETRI PIÙ LUNGI DELLE LESIONI (MISURA UNIDIMENSIONALE)	VIENE CALCOLATA LA SOMMA DEI PRODOTTI DEI DUE MAGGIORI DIAMETRI PERPENDICOLARI (SPD) DI TUTTE LE LESIONI TARGET (5 LESIONI PER ORGANO, FINO A 10 LESIONI VISCERALI E 5 LESIONI CUTANEE)
<u>RISPOSTA COMPLETA (CR)</u>	SCOMPARSA DI TUTTE LE LESIONI TARGET E ASSE CORTO NODALE DI DIAMETRO < 10 mm AL FOLLOW-UP	SCOMPARSA DI TUTTE LE LESIONI IN DUE OSSERVAZIONI CONSECUTIVE DISTANZIATE DI ALMENO 4 SETTIMANE
<u>RISPOSTA PARZIALE (RP)</u>	RIDUZIONE > DEL 30% DELLA SOMMA DEL DIAMETRO PIÙ LUNGO	RIDUZIONE > DEL 50% DEL BURDEN TUMORALE RISPETTO AL BASELINE IN 2 OSSERVAZIONI DISTANZIATE DI ALMENO 4 SETTIMANE
<u>PROGRESSIONE DI MALATTIA (PD)</u>	AUMENTO > DEL 20% DEL BURDEN TUMORALE, RISPETTO AL NADIR. DEVE INOLTRE ESSERE REGISTRATO UN INCREMENTO DI ALMENO 5 mm O LA COMPARSA DI UNA NUOVA LESIONE	AUMENTO DE BURDEN TUMORALE > 25% RISPETTO AL BASELINE IN 2 OSSERVAZIONI DISTANZIATE DI ALMENO 4 SETTIMANE
<u>MALATTIA STABILE (SD)</u>	NÉ PR NÉ PD	NESSUNO DEI SUDETTI

Immuno-related RECIST



Perché è importante una valutazione corretta della risposta

- **Se RC:** possibile sospendere o depotenziare terapia
- **Se RP:** prosegue terapia fino a dimostrazione di non ulteriore miglioramento della risposta
- **Se SD:** possibile mantenimento
- **Se PD:** modifica della terapia
- **Se pseudo PD:** mantengo terapia fino a nuova valutazione, se condizioni cliniche in miglioramento

Effetti collaterali delle terapie oncologiche

- Le terapie oncologiche hanno la capacità di danneggiare meccanismi fondamentali del funzionamento delle cellule tumorali
- Gli stessi meccanismi sono attivi anche nelle cellule sane, ed anche in queste cellule possono essere danneggiate

Caratteristiche degli effetti collaterali

- La **gravità** dell'effetto tossico collaterale dipende dall'entità della manifestazione clinica e dalla sua durata
- La **intensità** dell'effetto può essere tale da mettere la persona a rischio di morte
- La **durata** può aumentare il rischio di ulteriori complicanze secondarie

Quali sono le cellule **più** sensibili alla chemioterapia

- La chemioterapia blocca il sistema di proliferazione delle cellule
- Le cellule che nel nostro organismo proliferano di più sono quelle più sensibili
 - Midollo osseo (leucociti, piastrine, eritrociti)
 - Mucose (intestino, cavo orale, ...)
 - Bulbo pilifero
 - Cellule riproduttive

Quali sono le cellule **meno** sensibili alla chemioterapia

- Sono quelle che si moltiplicano poco
 - Cellule muscolari e cardiache
 - Cellule nervose
 - Cellule epatiche
 - Cellule renali

Effetti collaterali acuti e tardivi

- **Immediati:** quelli che compaiono subito o entro poche ore dalla terapia
- **Acuti:** quelli che compaiono entro qualche settimana
- **Tardivi:** quelli che compaiono mesi o anni dopo le terapie

Quanto sono frequenti

Molto Frequenti
(>1 su 10)

Frequenti
(1/10 – 1/100)

Rari
(> 1SU 100)

Ematologici

Diarrea

Cutanei

Vomito & Nausea

Neuropatie

**Alteraz. Funz.
Cardiaca**

Alopecia

**Dolori Ossei
Articolari**

Astenia

Infezioni

**Alterazioni
Cicli Mestruali**

**Alteraz. Funzione
Epatica-renale**

**Reazioni
Allergiche**

Tossicità delle targeted therapies

- Le possibili tossicità dipendono da quali tessuti esprimono fisiologicamente il bersaglio verso cui è rivolto il farmaco
- Gli effetti sono di solito modesti, ma di lunga durata, con possibile riflesso significativo sulla qualità di vita del paziente

Effetti principali delle terapie targeted

Bersaglio	Tossicità principali
HER2	Cardiotossicità, astenia, diarrea, rash cutaneo
EGFR	Rash cutaneo, follicoliti, paronichia, xerosi, diarrea, stomatite, eritrodistesia palmoplantare
VEGF	Iperensione, proteinuria, emorragie/trombosi, deiscenza delle ferite, perforazioni intestinali, cardiopatia
mTOR	Ipercolesterolemia, iperglicemia, stomatite aftosa, diarrea, polmoniti interstiziali, tossicità epatica e renale
B-RAF	Cutanea (fotosensibilità, cheratoacantomi, carcinomi squamosi, ipercheratosi, prurito), diarrea, nausea,
Ciclina e ciclo cellulare	Leucopenia e neutropenia, astenia, epatotossicità, diarrea, cardiotossicità

Tossicità dei trattamenti immunoterapici

- La tossicità dei nuovi farmaci immunologici (*inibitori del checkpoint immunitario*) è prevalentemente dovuta ad una eccessiva reazione immune (***fenomeni auto-immuni***)
- Le manifestazioni più frequenti sono
 - Gastrointestinale (diarrea)
 - Epatica
 - Endocrina (ipotiroidismo, ipofisite)
 - Polmonare (polmonite autoimmune)
 - Cutanea (prurito)
 - Generali (astenia)
- Importante il riconoscimento e trattamento precoce (*sospensione farmaco, cortisone, immunosoppressori*)