

Corso di Laurea in Infermieristica – sedi di Firenze e Pistoia

Modulo di oncologia medica

Lezioni dell'AA 2017-2018

Enrico Mini

Dipartimento Scienze della Salute

e-mail: enrico.mini@unifi.it



Principi di chemioterapia antitumorale

Goals of cancer treatment

1- Primary goal

- **Cure the patient**
- **Render him clinically and pathologically free of disease and return their life expectancy to that of healthy individuals of the same age and sex**
- **Current therapies do not offer cures for all patients**

Goals of cancer treatment

2- The best alternative goal

- **To prolong survival while maintaining the patient's functional status and quality of life**

3- The 3rd goal

- **Relieve symptoms such as pain for patients in whom the likelihood of cure or prolonged survival is very low**

Modalità di trattamento in oncologia

Locoregionali:

Chirurgia

Radioterapia

Sistemiche:

Terapia medica

- Chemioterapia
(classica/bersaglio-specifica)
- Ormonoterapia
- Immunoterapia

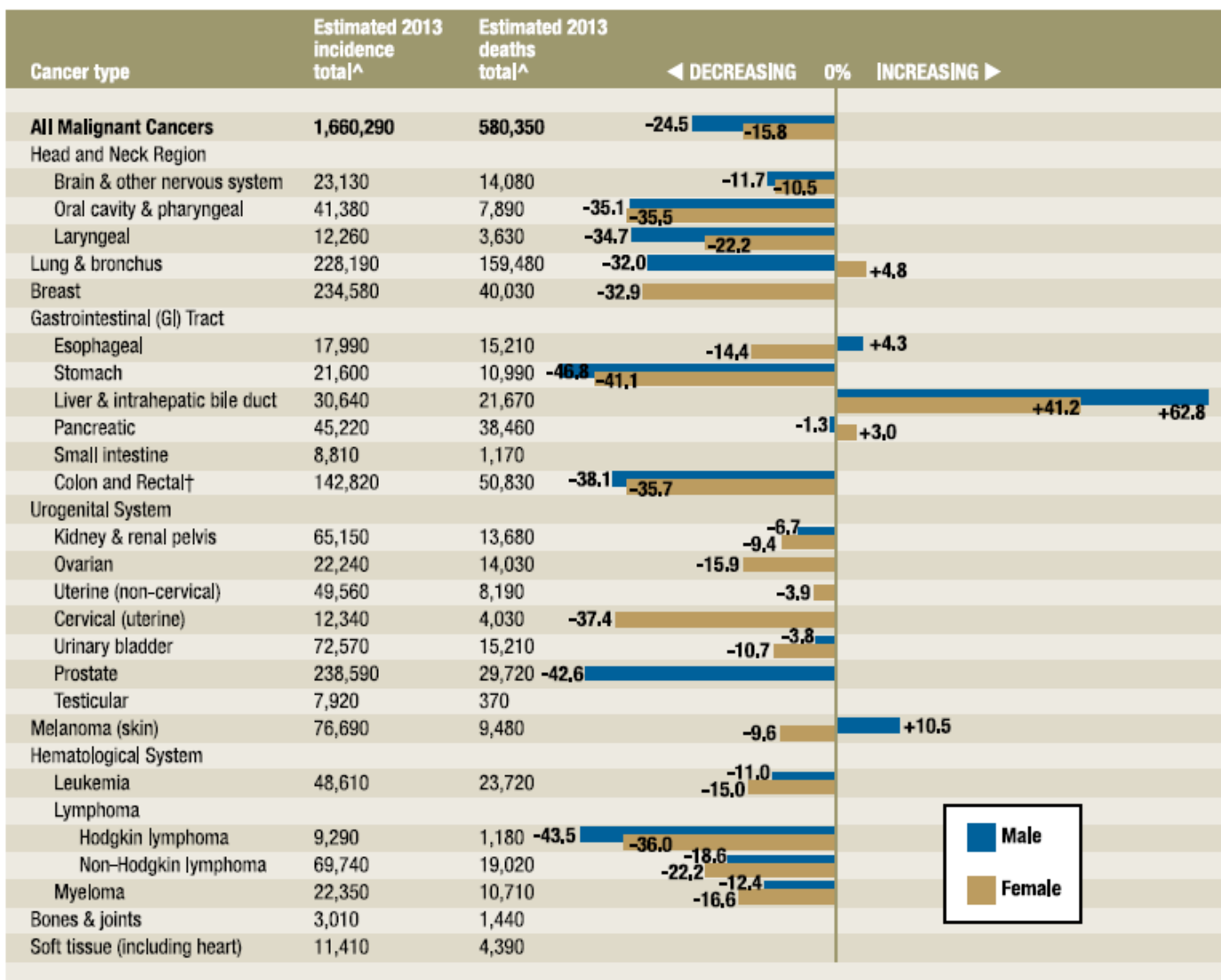
Modalities of cancer treatment

The most appropriate type of therapy for each individual patient is determined by:

- **Type and extent of tumor involvement**
- **Treatment goals**
- **Performance status**
- **Age**
- **Concomitant disease**
- **Many patient receive 2 or 3 of these modalities together**

AACR reports substantial decrease in total number of deaths from cancer: 5-yr survival rate is increased from 49% in 1975 to 68% in 2009.

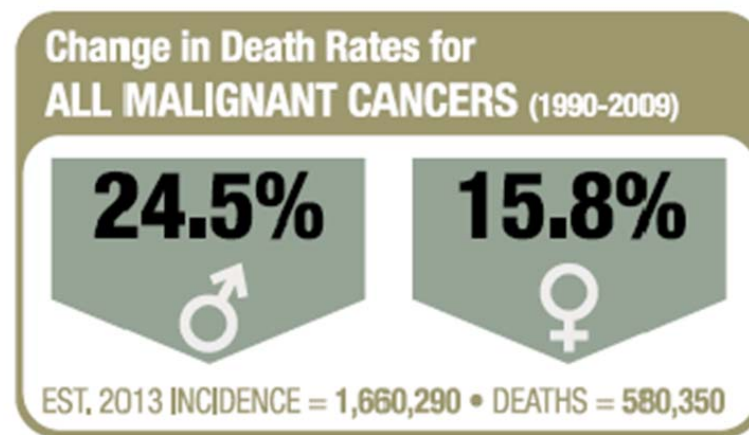
Gains attributable to new treatments including medicines



Cancer incidence, mortality, and change in death rates (1990-2009):

22% overall decline

US Death Rates From All Cancers



AACR Cancer Progress Report 2013

AACR American Association for Cancer Research

From 'AACR Cancer Progress Report 2013'

Terapia medica dei tumori

- **La terapia medica dei tumori consiste in:**
 - **Terapia medica della malattia metastatica (primaria/palliativa)**
 - **Adiuvante**
 - **Neoadiuvante**

Scopi e modalità della terapia medica dei tumori

Stadi precoci

chirurgia

terapia medica
adiuvante (post-chirurgica)

prevenzione della
ripresa di malattia
prolungamento
della sopravvivenza
guarigione

Stadi localmente
avanzati

terapia medica
neoadiuvante
(pre-chirurgica)

chirurgia

migliore resecabilità/
operabilità
prolungamento
della sopravvivenza
guarigione

Stadi avanzati

terapia medica
della malattia metastatica
(primaria)

+/-

radioterapia

chirurgia

Risposta oggettiva
prolungamento
della sopravvivenza
guarigione

terapia medica palliativa

+/-

radioterapia

chirurgia

Risposta soggettiva
(miglioramento dei sintomi,
PS e qualità di vita)

Terapia medica precauzionale o adiuvante

- Terapia eseguita dopo chirurgia o dopo radioterapia ad intento radicale, con finalità di **prevenzione della ripresa di malattia** in pazienti senza evidenza clinica di neoplasia, ma a rischio significativo di ricaduta
- Il razionale della terapia adiuvante si basa su conoscenze di biologia cellulare e di storia naturale dei tumori:
 - Nei casi a rischio si ritiene siano presenti già al momento dell'intervento chirurgico **micrometastasi** inapprezzabili causa della successiva ripresa di malattia
 - La terapia adiuvante offre l'opportunità, almeno in teoria, di distruggere completamente le cellule tumorali che costituiscono le micrometastasi in virtù del loro numero limitato e della loro particolare chemiosensibilità nelle fasi precoci di crescita

Esempi di neoplasie per le quali è indicata la terapia adiuvante

- **Carcinoma mammario**
- **Carcinoma coloretale**
- **Carcinoma ovarico**
- **Carcinoma polmonare**
- **Sarcomi**
- **...**

Terapia neoadiuvante

- La terapia neoadiuvante è una **terapia farmacologica** effettuata come **trattamento iniziale di un tumore localmente avanzato, prima di un intervento chirurgico o radiante**
- L'obiettivo della terapia medica neoadiuvante è la **riduzione delle dimensioni della neoplasia** per **limitare l'estensione della successiva terapia chirurgica o rendere resecabili "radicalmente" lesioni non operabili in prima istanza**
- La **terapia neoadiuvante** consente una **diretta verifica del suo effetto** mediante l'**osservazione dell'entità di regressione del tumore** e di **modifica delle caratteristiche biologiche dello stesso**
- L'impiego precoce della terapia sistemica colpirebbe, in una fase precoce, le eventuali micrometastasi e potrebbe ridurre il rischio della presenza di cloni farmacoresistenti nella popolazione neoplastica residua dopo la rimozione del tumore primitivo

Principali vantaggi della terapia neoadiuvante

- **Superamento della farmacoresistenza** mediante esposizione più precoce delle cellule tumorali all'azione dei farmaci antitumorali
- **Prevenzione dell'aumento della crescita delle micrometastasi** per effetto della rimozione del tumore primitivo
- **Somministrazione della terapia attraverso un sistema vascolare integro**
- Possibilità di **valutare in tempi brevi l'efficacia del trattamento** (risposta oggettiva del tumore primario prima della chirurgia o della radioterapia)
- Possibilità di **effettuare un intervento chirurgico più conservativo** mediante sottostadiazione della neoplasia

Potenziali svantaggi della terapia neoadiuvante

- **La malattia può progredire durante il trattamento chemioterapico, sebbene in nella minoranza dei pazienti**
- **Lo stadio patologico della neoplasia può risultare modificato dalla regressione della lesione primitiva e dalla conversione di linfonodi positivi in linfonodi negativi, alterando la valutazione prognostica del paziente**
- **Anche quando la terapia neoadiuvante è usata con successo, ciò non comporta necessariamente il prolungamento della sopravvivenza, ma soltanto la conservazione dell'organo o funzione (il che giustifica comunque il ricorso a tale modalità terapeutica)**

**Neoplasie in fase localmente avanzata nelle quali la terapia
neoadiuvante si è dimostrata efficace
(diminuzione della percentuale di interventi chirurgici non conservativi)**

- **Carcinoma mammario**
- **Carcinoma dell'ano**
- **Carcinoma del retto**
- **Carcinoma della laringe**
- **Carcinoma dell'esofago**
- **Carcinoma dello stomaco**
- **Carcinoma della vescica**
- **Carcinoma della cervice uterina**
- **Sarcomi dei tessuti molli**
- **Osteosarcoma**

Terapia della malattia metastatica

- Rappresenta l'indicazione terapeutica tradizionale
- Viene somministrata come trattamento primario per pazienti che presentano malattia metastatica o localmente avanzata non trattabile con terapia locoregionale
- Nella maggioranza dei casi gli scopi sono la **palliazione dei sintomi** associati al tumore, il miglioramento della qualità di vita e il **prolungamento del tempo alla progressione e della sopravvivenza**
- In un'ampia serie di tumori è stato dimostrato che in pazienti con malattia avanzata la chemioterapia apporta un **beneficio in sopravvivenza rispetto alla terapia di supporto**
- La terapia può essere in grado di **guarire pazienti con alcuni tipi di tumore in fase avanzata**
- Tale modalità terapeutica si avvale dell'impiego di agenti chemioterapici citotossici, di farmaci "ormonali" e di farmaci bersaglio-specifici, questi ultimi combinati o non con i farmaci tradizionali
- Grazie all'identificazione di fattori predittivi di risposta e di fattori prognostici, oggi la terapia farmacologica delle neoplasie è modulata dalle caratteristiche del tumore e del paziente (terapia personalizzata)

Neoplasie in fase avanzata potenzialmente suscettibili di guarigione con la sola terapia medica

- **Leucemia linfatica acuta**
- **Leucemia mieloide acuta**
- **Linfoma di Hodgkin**
- **Linfomi non-Hodgkin ad alto grado**
- **Linfoma di Burkitt**
- **Gestocoriocarcinoma**
- **Neoplasie germinali del testicolo**
- **Tumore di Wilms**
- **Rabdomiosarcoma embrionale**
- **Sarcoma di Ewing**

Neoplasie in fase di metastatizzazione con percentuali di risposta moderata o elevata (>30%) alla terapia medica, ma non suscettibili di guarigione

- **Carcinoma vescicale**
- **Carcinoma della mammella**
- **Carcinoma endometriale**
- **Carcinoma della cervice uterina**
- **Leucemia mieloide cronica**
- **Leucemia linfatica cronica**
- **Carcinoma del colon**
- **Carcinoma dell'esofago**
- **Carcinoma della testa-collo**
- **Mieloma multiplo**
- **Linfoma non Hodgkin (la maggior parte dei sottotipi)**
- **Carcinoma polmonare non a piccole cellule**
- **Carcinoma ovarico**
- **Carcinoma prostatico (ormonoterapia)**

Neoplasie non suscettibili di guarigione e con percentuali basse di risposta alla terapia medica (<30%)

- Carcinoma corticocorsurrenalico
- Sarcomi dell'adulto
- Quasi tutte le neoplasie in pazienti con scarso *performance status* (ECOG 3 o 4)
- Tumori carcinoidi
- Carcinoma gastrico
- Epatocarcinoma/carcinomi del tratto biliare
- Carcinoma renale
- Mesotelioma
- La maggior parte delle neoplasie precedentemente trattate
- Carcinoma prostatico (ormonoresistente)
- Carcinoma tiroideo

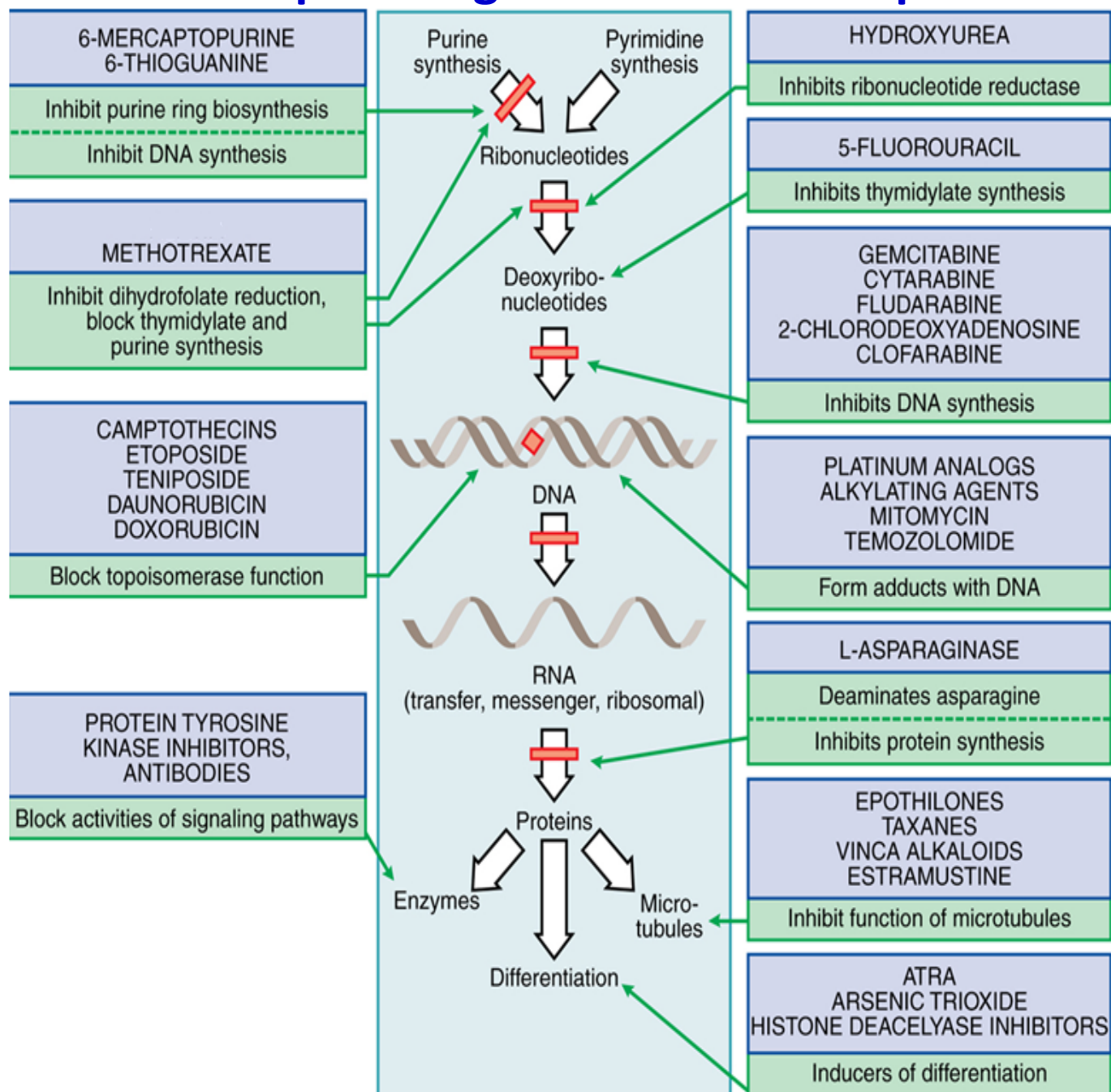
Chemioterapia antitumorale classica

Types of medical therapy in oncology (I)

'Classic' chemotherapy

→ **Cytotoxic chemotherapeutic agents
(inhibition of synthesis and
function of DNA, RNA and
nonspecific proteins)**

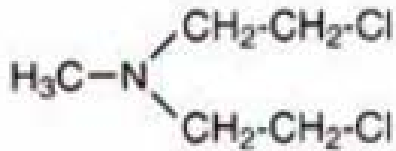
Summary of the mechanisms and sites of action of some chemotherapeutic agents useful in neoplastic disease



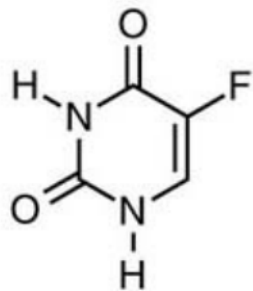
Goodman & Gilman's,
12th edition, 2011

Major classes of cancer therapeutics – 1. cytotoxic agents

Examples



Mechlorethamine



5-Fluorouracil

Mostly empirical/ early rational development
Discovery based on random cell screening
Mostly DNA-directed action
Cytotoxic effect (irreversible)
Non specific (toxic)
Cyclic administration (following Maximum Tolerated Dose)
~ 0.13–0.9 kDa MW
i.v. (orally available)

Alkylating agents

TYPE OF AGENT	NONPROPRIETARY NAMES	DISEASE
Nitrogen mustard	Mechlorethamine	Hodgkin's disease
	Cyclophosphamide	Acute and chronic lymphocytic leukemia; Hodgkin's disease
	Ifosfamide	non-Hodgkin's lymphoma; multiple myeloma; neuroblastoma; breast, ovary, lung cancer; Wilm's tumor; cervix, testis cancer; soft-tissue sarcoma
	Melphalan	Multiple myeloma
	Chlorambucil	Chronic lymphocytic leukemia; macroglobulinemia
Methylhydrazine derivate	Procarbazine (N-methylhydrazine; MIH)	Hodgkin's disease
Alkyl sulfonate	Busulfan	Chronic myelogenous leukemia; bone marrow transplantation
Nitrosoureas	Carmustine (BCNU)	Hodgkin's disease; non-Hodgkin's lymphoma; glioblastoma
	Streptozocin (streptozotocin)	Malignant pancreatic insulinoma; malignant carcinoid
	Bendamustine	Non-Hodgkin's lymphoma
Triazenes	Dacarbazine (DTIC; dimethyl triazeno imidazole carboxamide)	Malignant melanoma; Hodgkin's disease; soft-tissue sarcoma; melanoma
	Temozolomide	Malignant gliomas
Platinum coordination complexes	Cisplatin, carboplatin, oxaliplatin	Testicular, ovarian, bladder, esophageal, lung, head & neck, colon, breast cancers

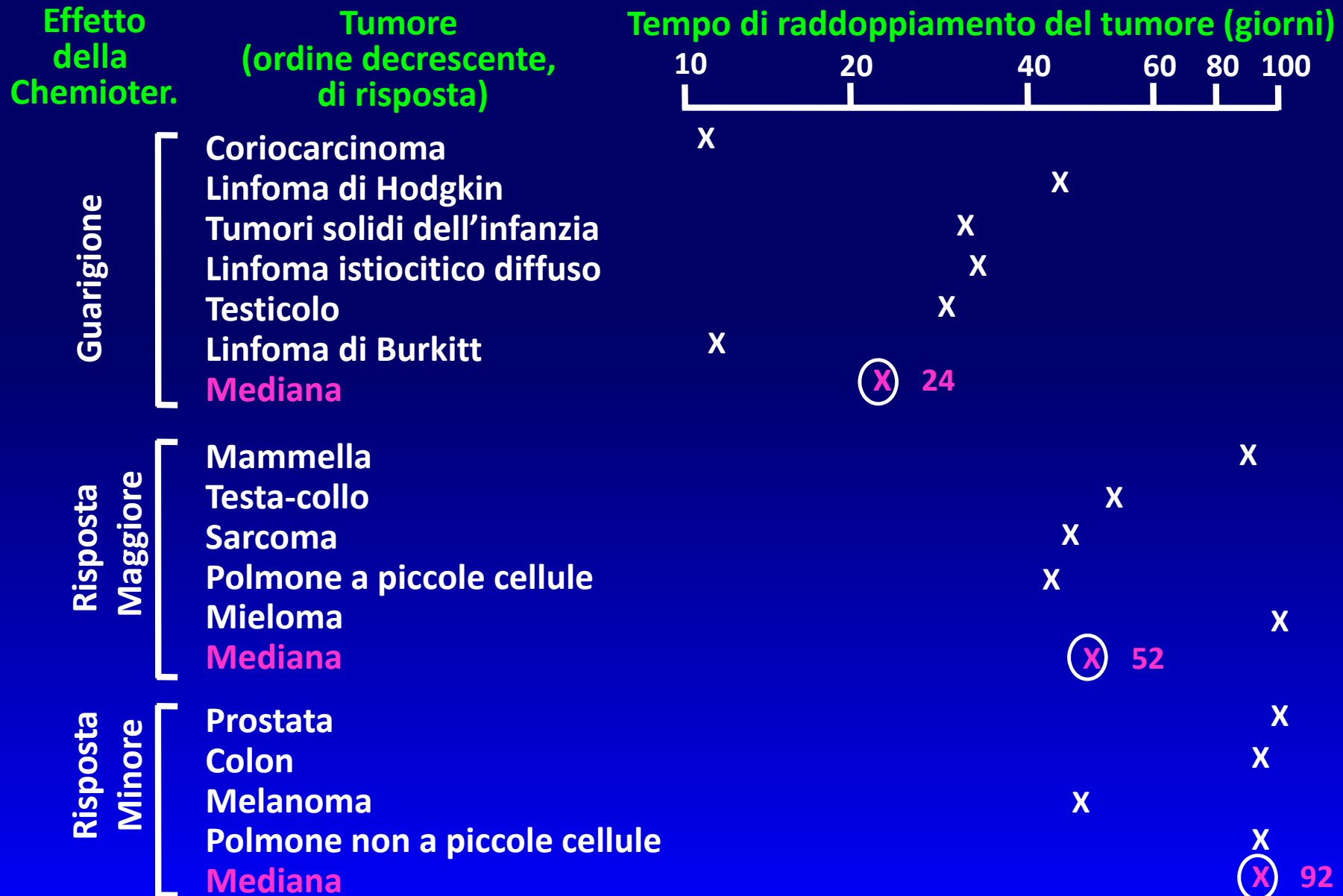
Antimetabolites

TYPE OF AGENT	NONPROPRIETARY NAMES	DISEASE
Folic acid analogs	Methotrexate (amethopterin)	Acute lymphocytic leukemia; breast, head & neck and lung cancers; osteogenic sarcoma; bladder cancer
	Pemetrexed	Mesothelioma, lung cancer
Pyrimidine analogs	Fluorouracil (5-fluorouracil; 5-FU), capecitabine	Breast, colon, esophageal, stomach, pancreas, head & neck cancers; premalignant skin lesions (topical)
	Cytarabine (cytosine arabinoside)	Acute myelogenous and acute lymphocytic leukemia; non-Hodgkin's lymphoma
	Gemcitabine	Pancreatic, ovarian, lung cancer
Purine analogs and related inhibitors	5-aza-cytidine	Myelodysplasia
	Deoxy-5-aza-cytidine	Myelodysplasia
	Mercaptopurine (6-mercaptopurine; 6-MP)	Acute lymphocytic and myelogenous leukemia; small cell non-Hodgkin's lymphoma
	Pentostatin (2'-deoxycoformycin)	Hairy cell leukemia; chronic lymphocytic leukemia; small cell non-Hodgkin's lymphoma
	Fludarabine	Chronic lymphocytic leukemia
	Clofarabine	Acute myelogenous leukemia
	Nelarabine	T-cell leukemia, lymphoma

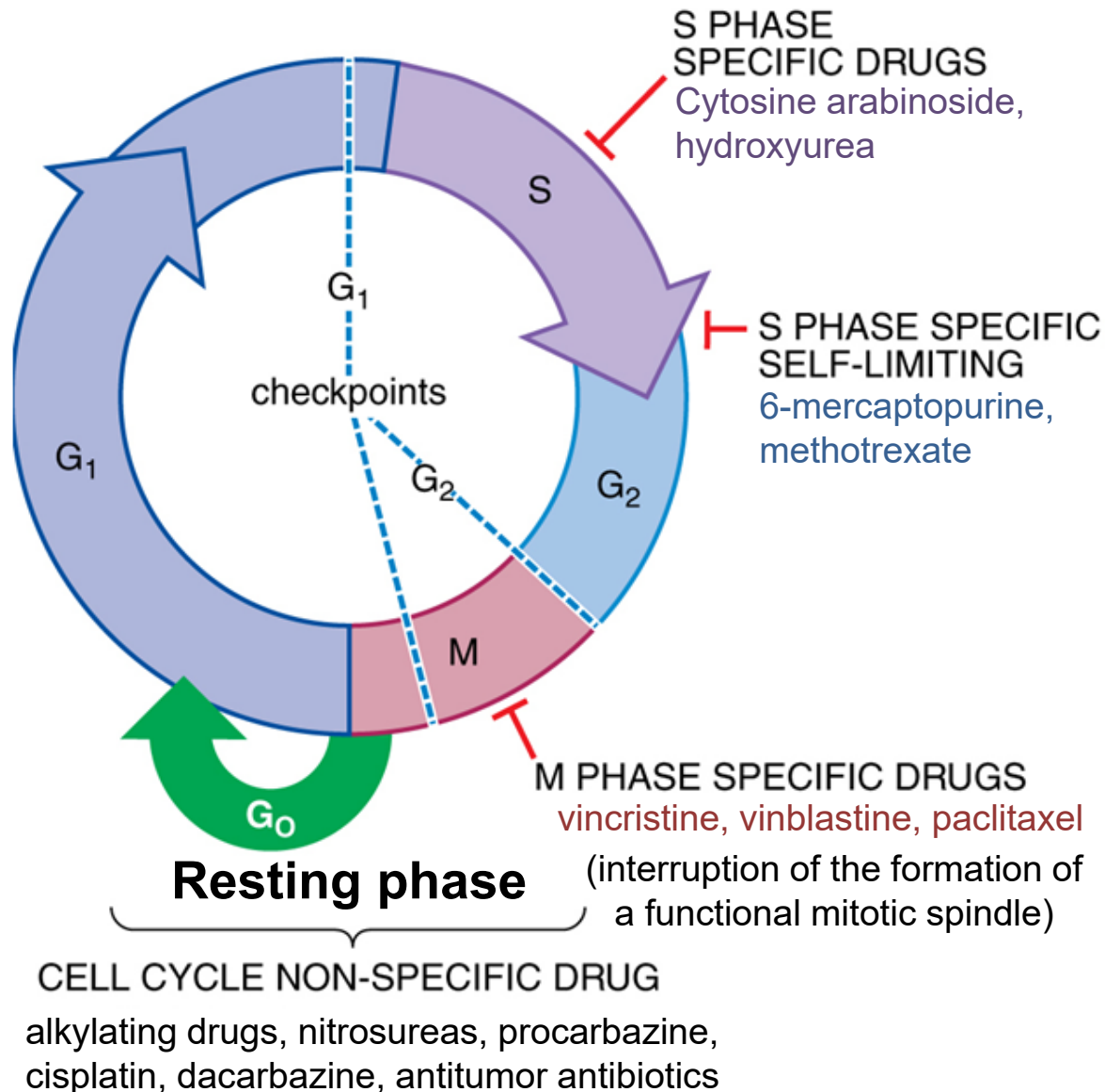
Natural products

TYPE OF AGENT	NONPROPRIETARY NAMES	DISEASE
Vinca alkaloids	Vinblastine	Hodgkin's disease; non-Hodgkin's lymphoma; testis cancer
	Vinorelbine	Breast and lung cancer
	Vincristine	Acute lymphocytic leukemia; neuroblastoma; Wilm's tumor; rhabdomyosarcoma; Hodgkin's disease; non-Hodgkin's lymphoma
Taxanes	Paclitaxel, docetaxel	Ovarian, breast, lung, prostate, bladder, head & neck cancer
Epipodophyllotoxins	Etoposide	Testis, small cell lung and other lung cancer; breast cancer; Hodgkin's disease; non-Hodgkin's lymphoma; acute myelogenous leukemia; Kaposi's sarcoma
	Teniposide	Acute lymphocytic leukemia in children
Camptothecins	Topotecan	Ovarian cancer, small cell lung cancer
	Irinotecan	Colon cancer
Antibiotics	Doxorubicin	Soft-tissue, osteogenic, and other sarcoma; Hodgkin's disease; non-Hodgkin's lymphoma; acute leukemia; breast, genitourinary, thyroid, lung, and stomach cancer; neuroblastoma and other childhood and adult sarcomas
	Daunorubicin (daunomycin, rubidomycin)	Acute myelogenous and acute lymphocytic leukemia
	Dactinomycin (actinomycin D)	Choriocarcinoma; Wilm's tumor; rhabdomyosarcoma; testis: Kaposi's sarcoma
	Bleomycin	Testis and cervical cancer; Hodgkin's disease; non-Hodgkin's lymphoma
	Mitomycin C	Stomach, anal and lung cancer
Echinocandins	Trabectedin	Soft-tissue sarcomas, ovarian cancer
Anthracenedione	Mitoxantrone	Acute myelogenous leukemia; breast and prostate cancer
Enzymes	L-Asparaginase	Acute lymphocytic leukemia

Correlazione tra tempo di raddoppiamento del tumore e risposta alla chemioterapia



Cell cycle specificity of antineoplastic agents



- Both cell phase specific and cell cycle non-specific agents preferentially kill proliferating cells

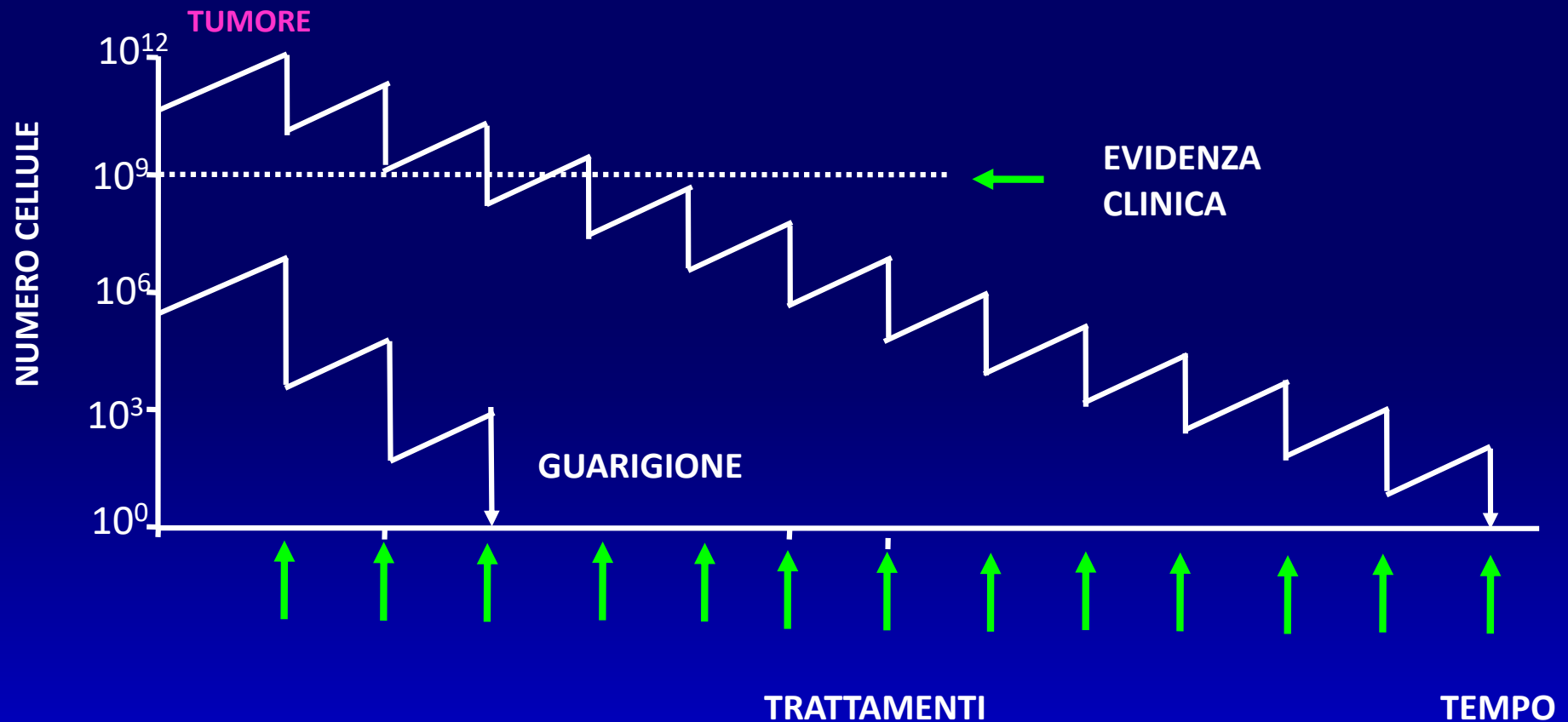
Cell cycle non-specific agents

- Exert their cytotoxic effect throughout the cell cycle
- Cell kill is proportional to dose
- Administer as a 'short-term infusion'

Phase specific agents

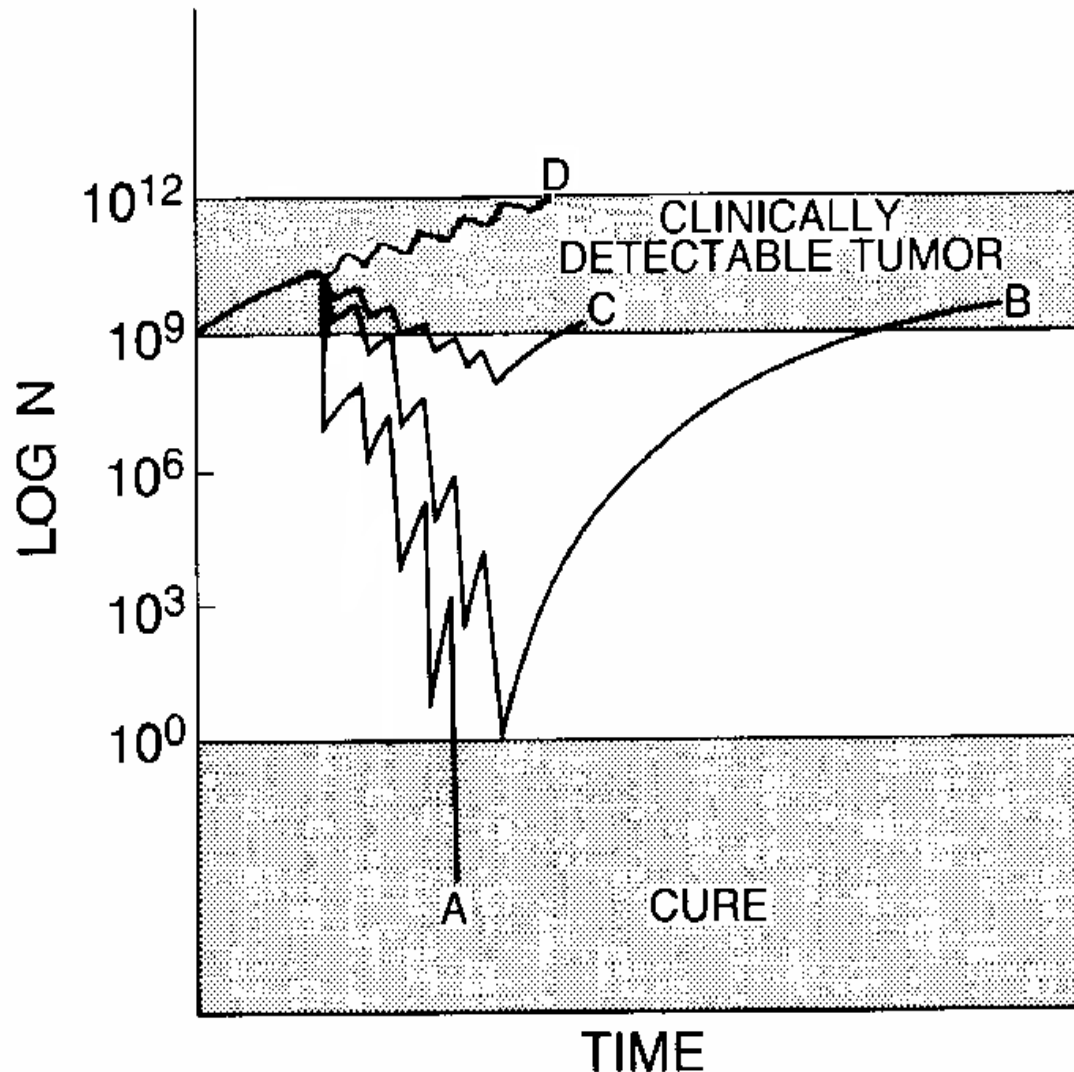
- Toxic to the proportion of cells in the part of the cell cycle in which the agent is active
- Cell kill is proportional to exposure time
- Administer as a 'protracted infusion'

Effetti antitumorali della chemioterapia



- I risultati del trattamento sono una funzione diretta:
 - a) della dose di farmaco somministrata
 - b) del numero e della frequenza di ripetizione dei trattamenti
 - c) delle dimensioni del tumore all'inizio del trattamento

Schematic representation of heterogeneity of drug response in human cancer



- A:** cure with therapy
- B:** clinical complete response with late relapse
- C:** clinical response of short duration
- D:** clinical progression

From S.E. Shackney, 1985

Limiti alla guarigione per sviluppo di chemioresistenza nei pazienti oncologici

Tipo di tumore	Remissione completa (%)	Sopravvivenza a 5 anni (%)
Coriocarcinoma gestazionale	90	75
Leucemia linfoblastica acuta dell'infanzia	90	70
Linfoma di Hodgkin	80	70
Carcinoma del polmone a piccole cellule*	50	10
Carcinoma della mammella	25	< 5

***malattia limitata**

Resistenza cellulare ai farmaci antitumorali

RESISTENZA INTRINSECA

- **Iniziale mancata risposta di un tumore ad un farmaco**

RESISTENZA ACQUISITA

- **Mancata risposta ad alcuni farmaci che si manifesta dopo un iniziale trattamento caratterizzato da successo**

Meccanismi della resistenza ai farmaci antitumorali (II)

FARMACOLOGICI

Assorbimento scarso o erratico

Aumentata escrezione o catabolismo

Concentrazioni farmacologiche ridotte al sito di azione

Dose inadeguata

Schema di trattamento errato

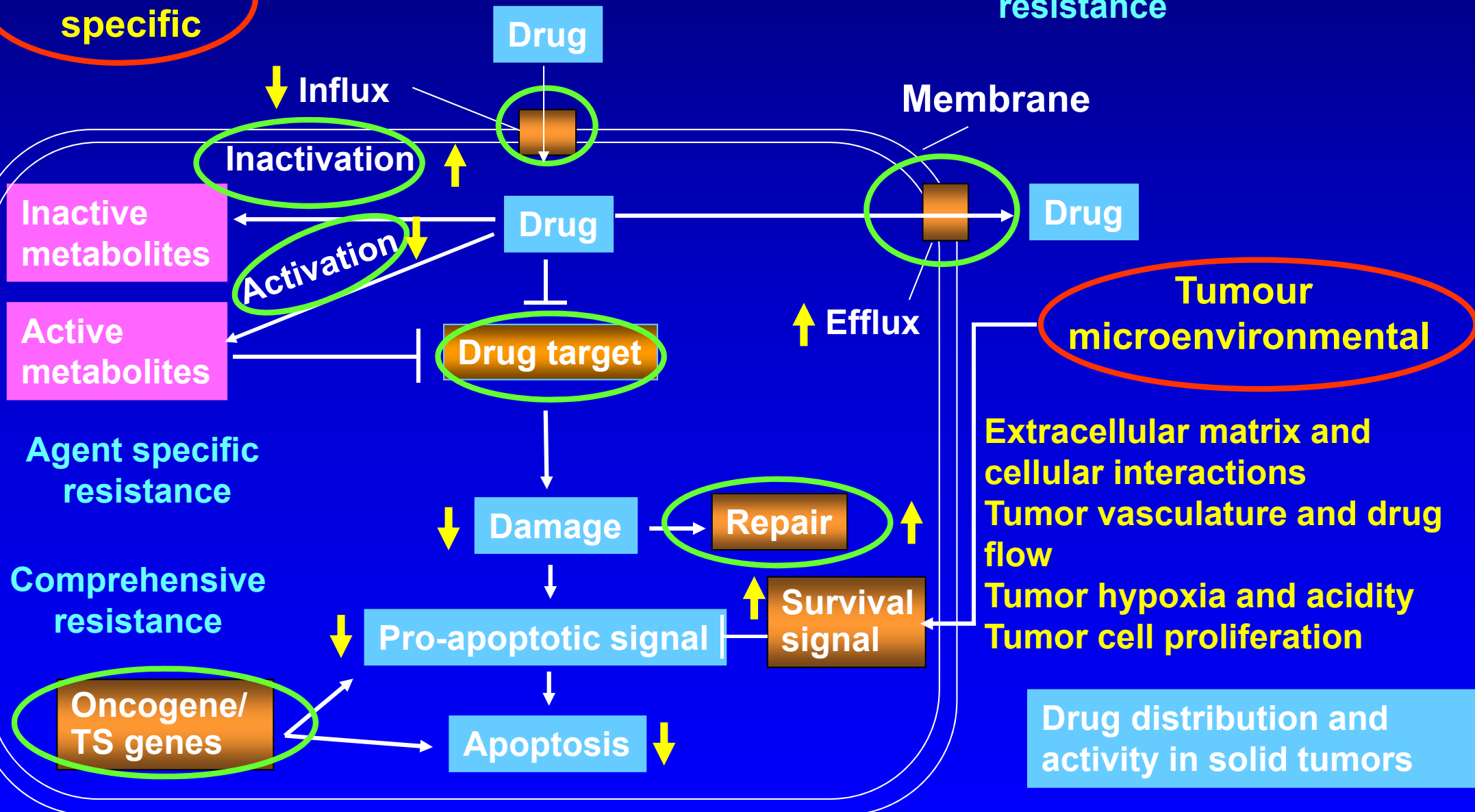
CITOCINETICI

Cellule in fase di crescita a plateau (in prevalenza non proliferanti) sono insensibili (ad es. agli antimetaboliti)

Anticancer drug-resistance mechanisms (III) (cellular)

Tumour-cell specific

Multidrug resistance



Regole basilari della chemioterapia antitumorale classica

Intermittenza

(somministrazione dei farmaci chemioterapici alla dose massima tollerata ad intervalli ottimali; l'intervallo tra i cicli viene stabilito in base al tempo di recupero dalla tossicità dei tessuti normali più sensibili all'azione citotossica dei farmaci, in genere il midollo osseo)

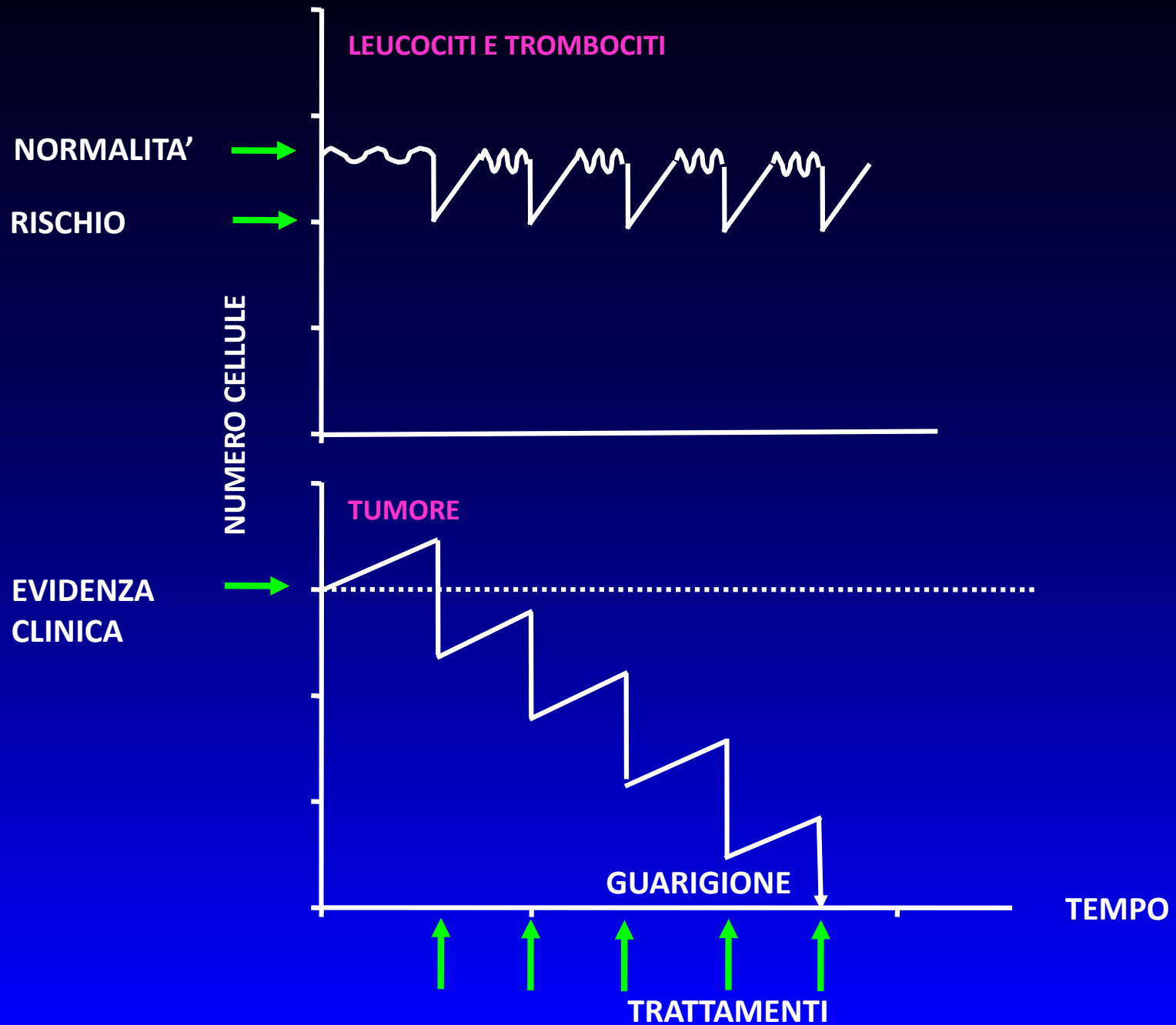
Polichemioterapia

(maggiore efficacia rispetto alla monochemioterapia nella maggior parte delle neoplasie)

Intensificazione della dose

(aumenta le percentuali di risposte complete e guarigioni in tumori chemiosensibili; si ottiene aumentando la dose dei farmaci o abbreviando l'intervallo di tempo tra un ciclo e l'altro, ricorrendo a fattori di crescita delle cellule emopoietiche, specifici regimi di rescue, trapianto di midollo osseo o cellule staminali periferiche)

Effetti della chemioterapia intermittente



**Ragioni della
maggiore efficacia
della polichemioterapia
antitumorale**

**Sinergismo e
modulazione biochimica**
(maggiore distruzione cellulare)

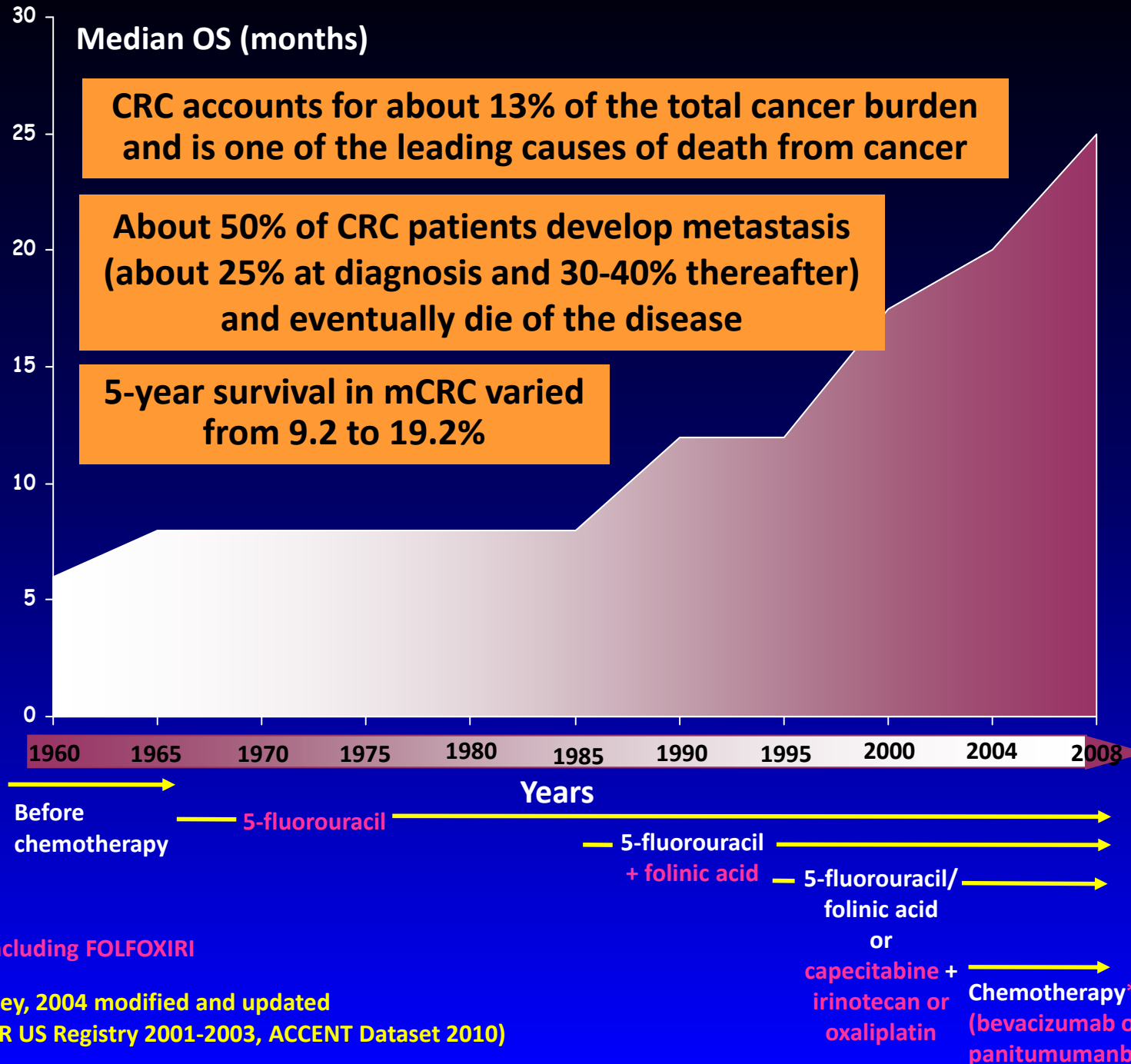
**Azione su tutto il ciclo
cellulare**
(cellule proliferanti e quiescenti)

**Diminuita
chemioresistenza**
(spettro comprendente cellule
resistenti, prevenzione o
rallentamento dello sviluppo di cloni
resistenti)

Criteri di scelta della polichemioterapia antitumorale

- **Efficacia in monochemioterapia dei singoli farmaci**
- **Diversità nei meccanismi di azione dei farmaci selezionati**
- **Assenza di resistenza crociata**
- **Non sovrapponibilità degli effetti tossici**
- **Impiego di dosi e tempi di somministrazione ottimali per ciascun farmaco**
- **Impiego di intervalli adeguati tra i cicli (per consentire il recupero dei tessuti normali)**

Advancements in the treatment of metastatic colorectal cancer



From MP Goetz and A Grothey, 2004 modified and updated
S Kopetz et al JCO 2009 (SEER US Registry 2001-2003, ACCENT Dataset 2010)