

**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](mailto:enrico.mini@unifi.it)**



# **Valutazione dell'attività ed efficacia della terapia medica in oncologia**

## Parametri di valutazione

- La valutazione degli effetti quantitativamente obiettivabili del trattamento sulla neoplasia viene realizzata con indicatori standardizzati
- Alcuni misurano l'**attività** del trattamento, cioè la capacità di ridurre il volume della massa tumorale (**risposta**)
- Altri sono indicatori di **efficacia**, cioè capaci di misurare i benefici derivanti dall'attività del trattamento (**sopravvivenza, qualità della vita**)

# Indicatori di attività

- Nel 1979 l'**OMS** definì le linee guide per la determinazione della risposta tumorale ai diversi trattamenti (**Miller AB et al., Cancer 47(1):207-14, 1981**)
- Da alcuni anni tali linee guida sono state sostituite dai nuovi criteri **RECIST** (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (**Therasse P et al., JNCI, 92(3):205-16, 2000**)
- I **criteri RECIST** rappresentano uno strumento più facilmente applicabile e standardizzabile rispetto alla **linee guida OMS** e più vicino ai cambiamenti degli ultimi anni relativi alla diagnostica per immagini e ai nuovi trattamenti

## **Criteri RECIST di valutazione delle lesioni tumorali alla valutazione basale (I)**

- **Tutte le valutazioni basali dovrebbero essere effettuate il più vicino possibile all'inizio del trattamento e comunque non più di 4 settimane prima**
- **Si distinguono in:**
- **Lesioni misurabili**
- **Quando la misura delle lesioni può essere accuratamente definita in almeno una dimensione (il diametro maggiore) e le dimensioni sono:**
  - **$\geq 10$  mm se valutate con la TAC spirale**
  - **$\geq 20$  mm se valutata con tecniche radiologiche convenzionali**
  - **in caso di linfonodi patologici,  $\geq 15$  mm se valutate con la TAC spirale**

# **Criteri RECIST di valutazione delle lesioni tumorali alla valutazione basale (II)**

## **Lesioni non misurabili**

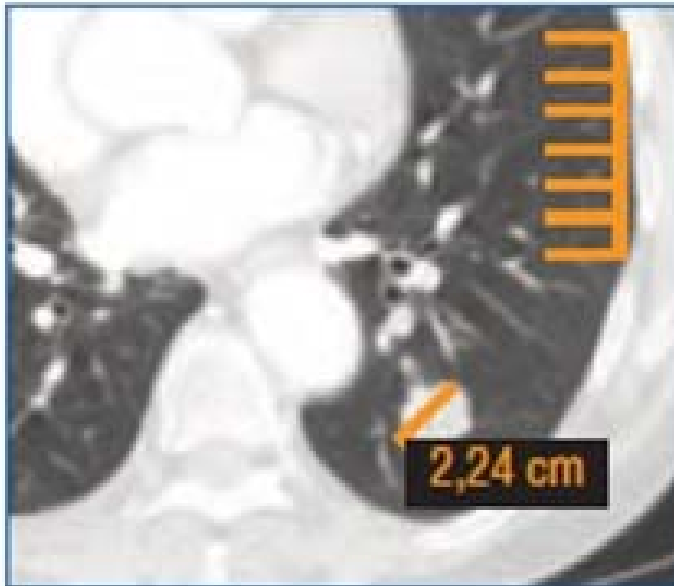
- **Tutte le altre lesioni, comprese le piccole lesioni**
- **Lesioni considerate non misurabili comprendono:**
  - Lesioni ossee
  - Lesioni leptomeningee
  - Ascite, versamento pleurico o pericardico
  - Carcinoma infiammatorio della mammella, linfangite cutanea o polmonare
  - Lesioni cistiche o masse addominali, organomegalie individuate all'esame obiettivo non misurabili con metodiche di imaging

# Lesioni target

- **Tutte le lesioni misurabili, fino a un massimo di due lesioni per organo e cinque in totale, rappresentative di tutti gli organi interessati, dovrebbero essere individuate come lesioni target e misurate alla valutazione basale**
- **Le lesioni target dovrebbero essere selezionate in base alle loro dimensioni (lesioni con diametro maggiore più lungo) e devono essere riproducibili in misurazioni successive**
- **La somma dei diametri di tutte le lesioni target deve essere calcolata alla valutazione basale e utilizzata come riferimento per le successive valutazioni per stabilire la risposta della componente misurabile della neoplasia**

## **Lesioni non target**

- **Tutte le lesioni (o sedi di malattia) non identificate come lesioni target devono essere individuate come non bersaglio ed essere registrate alla valutazione basale**
- **Misure di queste lesioni non sono necessarie e dovrebbero essere descritte nel tempo come "presenti", "assenti" o "inequivocabile progressione"**



*Lesione misurabile*



*Lesione non misurabile*

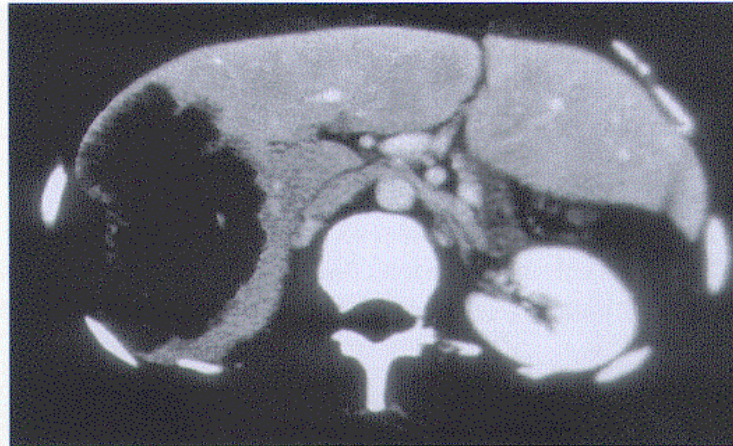
**“RECIST in the pocket” Francesco Grossi, 2009**

# **Criteri RECIST di valutazione della risposta obiettiva lesioni target**

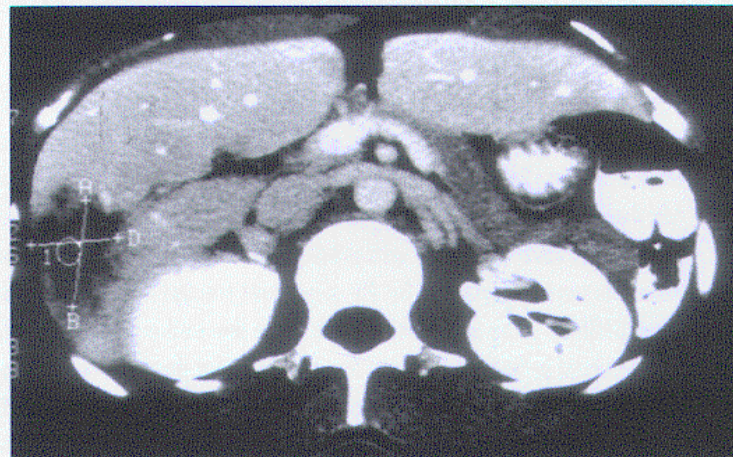
- **Risposta completa (RC o CR):**
  - Scomparsa di tutte le lesioni target. Qualsiasi linfonodo patologico (target o non target) deve avere il diametro minore che si è ridotto a una lunghezza <10 mm
- **Risposta parziale (RP o PR):**
  - Diminuzione di almeno del 30% della somma dei diametri delle lesioni target, prendendo come riferimento la somma dei diametri alla valutazione basale
- **Progressione di malattia (P o PD):**
  - Aumento di almeno del 20% nella somma dei diametri delle lesioni target, prendendo come riferimento la maggior riduzione ottenuta durante il trattamento o la valutazione basale (se somma minore si ottiene a questo momento)
- **Malattia stabile (S o SD):**
  - Riduzione o aumento nella somma dei diametri insufficiente per definirsi PR o PD

## Response of refractory colorectal cancer to cetuximab plus irinotecan therapy

A. Pre-treatment



B. After 5 months



M.S. Rubin et al., 2000

# **Criteri RECIST di valutazione della risposta obiettiva lesioni non target**

- **Risposta completa (CR o CR):**
  - Scomparsa di tutte le lesioni non target e normalizzazione dei marcatori tumorali (se valutati)
  - Tutti i linfonodi devono avere una dimensione non patologica (diametro <10 mm)
- **Non-CR/non-PD:**
  - Persistenza di una o più lesioni non target e/o marcatori tumorali con valore al di sopra dei limiti di normalità
- **Progressione di malattia (PD):**
  - Inequivocabile progressione delle lesioni non target

# Parametri temporali di valutazione della risposta

- Durata della risposta completa

Periodo di tempo calcolato dalla data di comparsa della risposta completa fino al primo segno di progressione

- Durata della risposta parziale

Periodo di tempo calcolato dall'inizio del trattamento fino alla prima dimostrazione di progressione dopo il raggiungimento della risposta parziale

- Durata della stazionarietà

Periodo di tempo calcolato dall'inizio del trattamento alla progressione dopo un periodo di stazionarietà

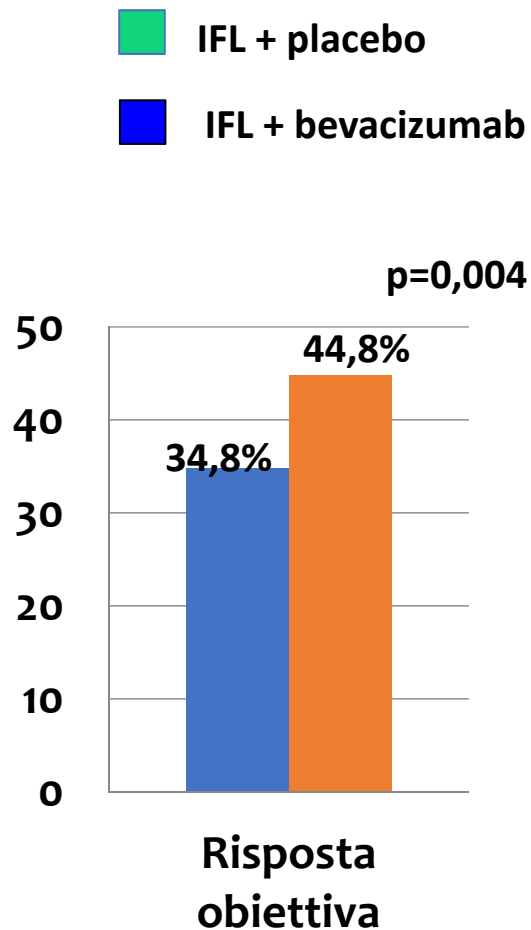
- Sopravvivenza libera da progressione

Intervallo di tempo che intercorre tra l'inizio della terapia e l'evidenza di progressione di malattia, indipendentemente dalla risposta ottenuta

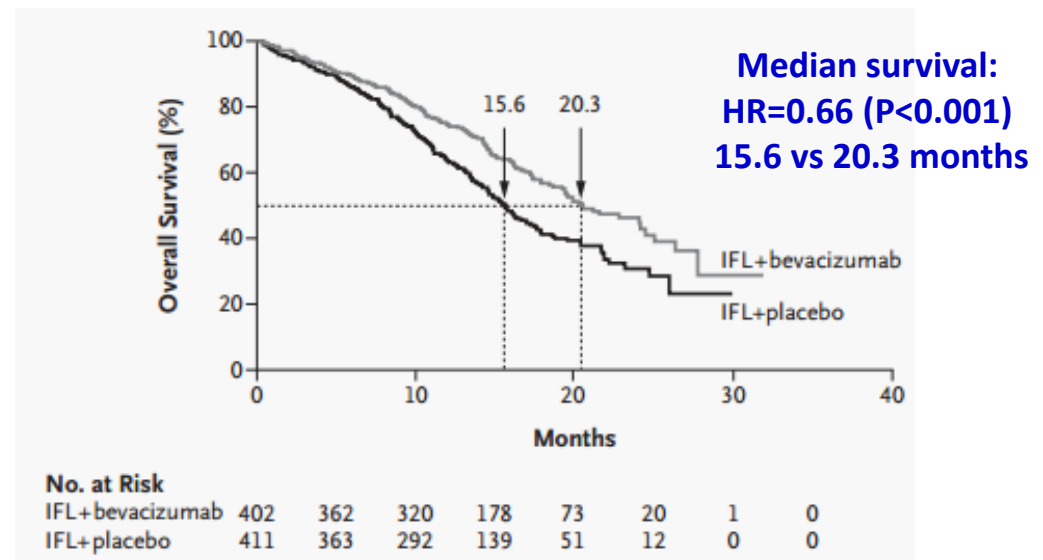
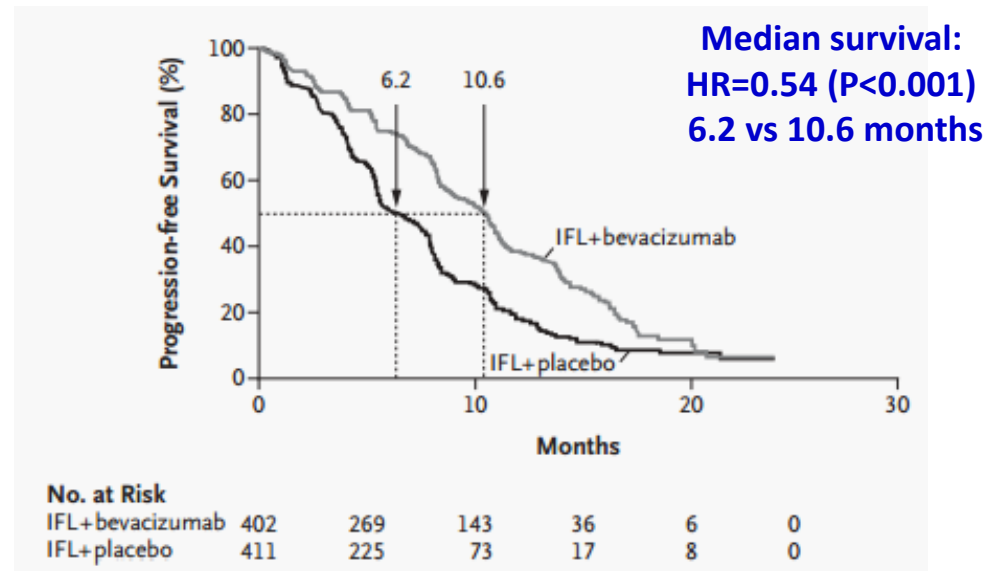
# Parametri di efficacia - Sopravvivenza

- **Sopravvivenza globale**
- Intervallo di tempo tra la data dell'inizio della terapia e la data del decesso
- **Sopravvivenza libera da malattia**
- Intervallo di tempo tra la data della terapia radicale (per esempio l'intervento chirurgico) e la data della prima ricaduta/ripresa di malattia
- Il parametro sopravvivenza libera da malattia viene utilizzato soltanto in caso di terapia precauzionale postchirurgica o adiuvante, in cui non vi sono lesioni tumorali da valutare.

# Bevacizumab + irinotecan, 5-fluorouracile e acido folinico

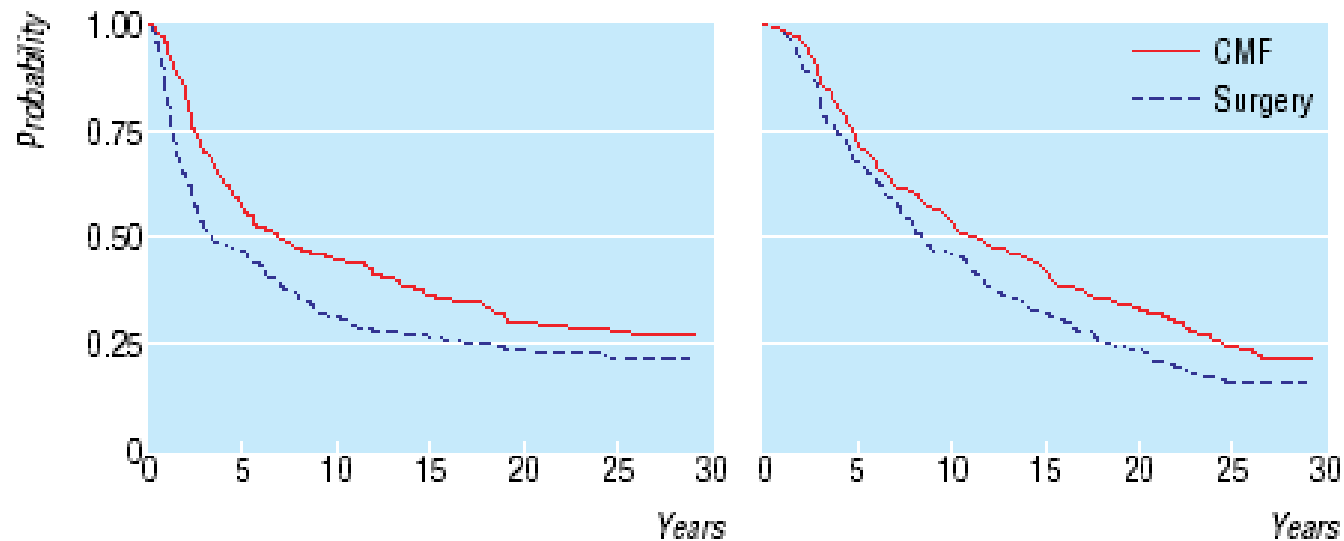


Hurwitz e coll. New Engl J Med, 2004



# Randomized study of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF) in operable breast cancer

Treatment outcome after a median observation of 28.5 years



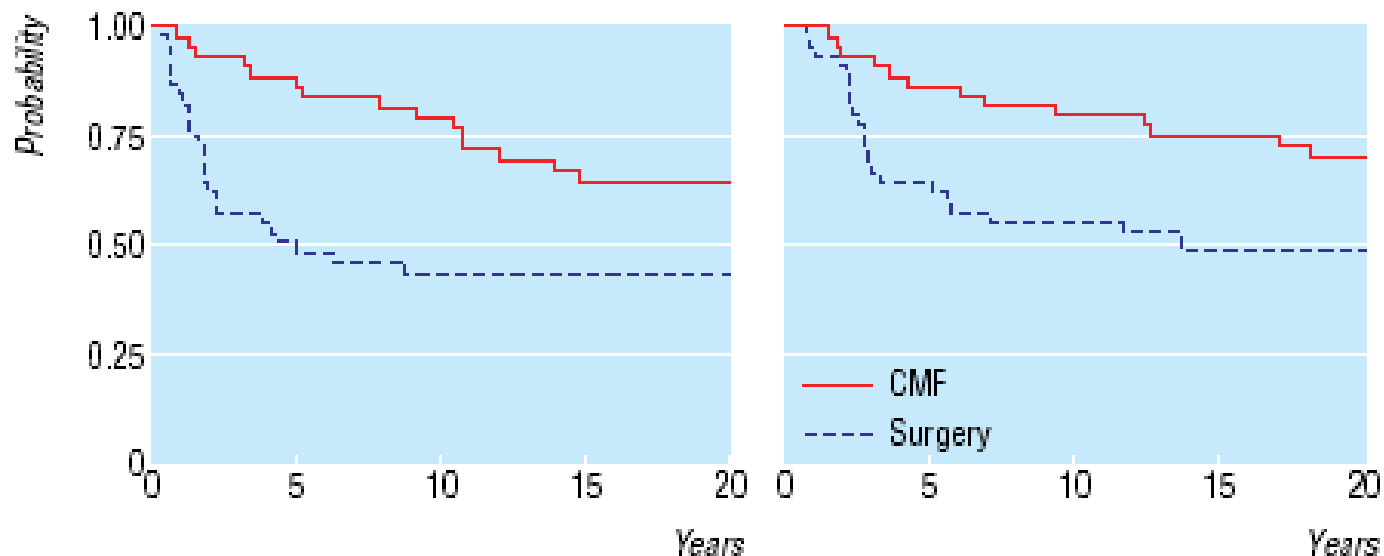
**Relapse free survival after surgery alone (179 patients) vs CMF (207 patients),  $p=0.005$**

**Overall survival after surgery alone (179 patients) vs CMF (207 patients),  $p=0.04$**

**Bonadonna G. et al., 2005**

# Randomized study of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF) in operable breast cancer

Treatment outcome in node negative and oestrogen receptor negative tumours:  
20 year results



Relapse free survival after surgery alone (45 patients) compared with intravenous CMF (45 patients),  $p=0.009$

Overall survival after surgery alone (45 patients) compared with intravenous CMF (45 patients),  $p=0.01$

Bonadonna G. et al., 2005

# **Indicatori di efficacia - Qualità di vita (I)**

- **In medicina, l'uso del termine qualità della vita è relativamente recente. Ne è prova l'inserimento della parola chiave quality of life nelle banche bibliografiche solo dal 1975**
- **Le basi concettuali si possono far risalire alla definizione di "salute" data dall'OMS nel 1946: “la salute non è solo l'assenza di infermità e malattia ma anche uno stato di benessere fisico, psichico e sociale”**

## **Indicatori di efficacia - Qualità di vita (II)**

- **Gli strumenti di misura della qualità della vita sono tutti orientati a valutare questi tre aspetti o domini (fisico, psichico, sociale) del concetto di qualità della vita riportati nella definizione di salute dell'OMS.**
- **Il dominio fisico comprende i sintomi, le funzioni e le attività del corpo**
- **Il dominio psichico i sintomi emozionali (ansia, paura, incertezza per il futuro ecc.)**
- **Il dominio sociale il rapporto con il medico e con altro personale sanitario, con la famiglia, con la società in genere**
- **La valutazione della qualità di vita si effettua mediante questionari compilati autonomamente dal paziente (Scala EORTC QLQ-C30: Versione 3.0 (<http://groups.eortc.be/qol/>))**

## Riassunto dei parametri di valutazione di attività e efficacia

| Terapia adiuvante                             | Terapia neoadiuvante                                               | Terapia della malattia metastatica/palliativa                        |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Parametri</b>                              |                                                                    |                                                                      |
| Non evidenza di malattia/ ripresa di malattia | Dimensioni del tumore primario<br>(valutazione anatomo-patologica) | Lesioni misurabili o valutabili<br>(valutazione clinico-strumentale) |
| <b>Attività</b>                               |                                                                    |                                                                      |
| -                                             | risposta oggettiva patologica                                      | risposta oggettiva clinica                                           |
| -                                             | operabilità                                                        | sopravvivenza libera da progressione                                 |
| <b>Efficacia</b>                              |                                                                    |                                                                      |
| sopravvivenza libera da malattia              | sopravvivenza libera da malattia                                   | -                                                                    |
| sopravvivenza globale                         | sopravvivenza globale                                              | sopravvivenza globale                                                |
| qualità di vita                               | qualità di vita                                                    | qualità di vita                                                      |

# **Sperimentazione clinica in oncologia**

# How do you know if the medicines you take are safe?

- Did you know that all medical drugs, treatments, preventions and even medical devices have to go through a thorough process before they are available to you?
- This process is call a Clinical Trial



# What are Clinical Trials?

- **Clinical Trials are medical or health-related research studies done in human beings**



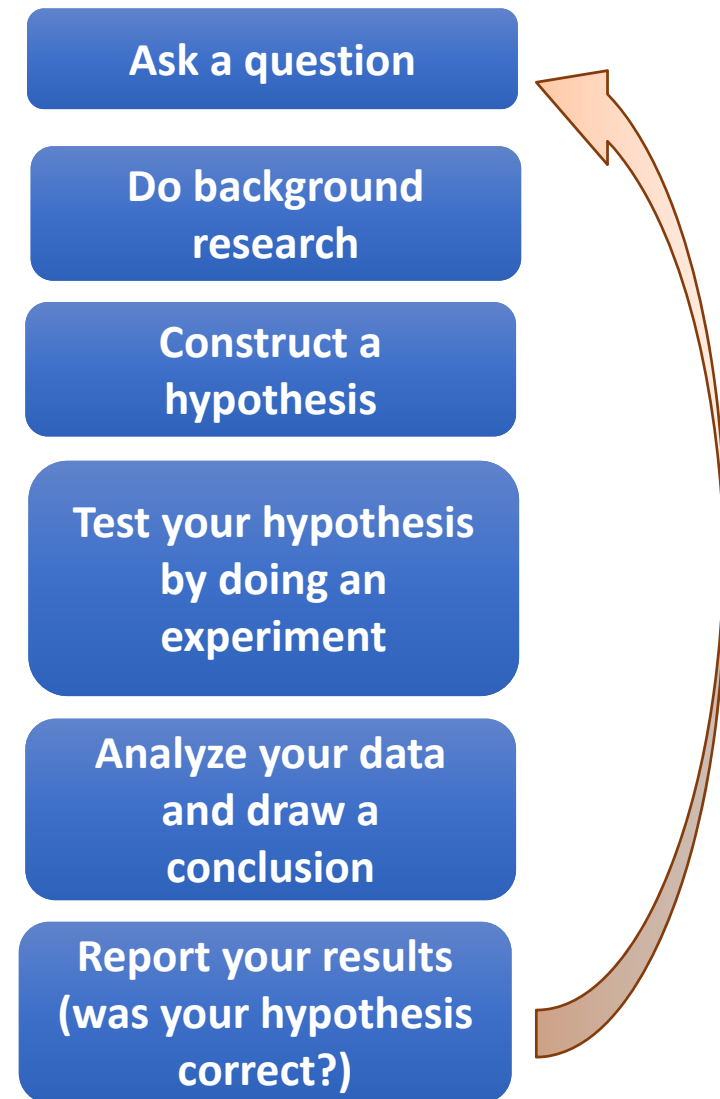
## Why are Clinical Trials important?

- In Clinical Trials, researchers take the results from basic scientific research and translate them into ways to prevent, treat, or diagnose disease.
- Without them, we would could not ensure safe, effective treatments for diseases.



# The scientific method

- Clinical Trials are “real world” applications of the scientific method.
- Each time a drug, medical device or procedure, is tested, a question is asked, a hypothesis is made, an experiment is conducted, results are analyzed, and a conclusion is reached.



# Types of Clinical Trials:

(as defined by the National Institutes of Health)

- **Treatment Trials** - test new treatments, new combination of drugs or new approaches to surgery or radiation.
- **Prevention Trials** - look for better ways to prevent diseases.
- **Diagnostic Trials** - determine better tests or procedures for diagnosing a particular disease or condition.
- **Screening Trials** - test the best way to detect or treat diseases.
- **Quality of Life Trials** - explore and measure ways to improve the comfort and quality of life of people with a chronic illness.

# Clinical trials are done in phases

- First, a Pre-Clinical Trial must be done before the Clinical Trial starts.
- **Preclinical trial** – research on a new drug or a new medical device or procedure, usually done on **animals**, to learn about mechanisms of action, determine how well the treatment works, and see if it is safe to test on humans.



# Phases of Clinical Trials

## Phase I

- Researchers test an experimental drug or treatment in a small group of people (approximately 20-80) for the first time.
- The purpose is to evaluate its **safety** and identify **side effects**.



# Phases of Clinical Trials

## Phase II

- The experimental drug or treatment is administered to a larger group of people (approximately 100-300) to determine its **effectiveness** and to further evaluate its **safety**.



# Phases of Clinical Trials

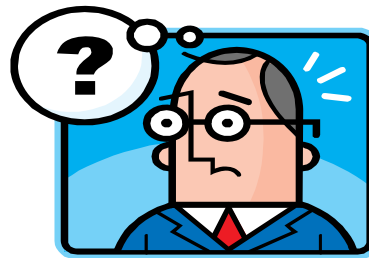
## Phase III

- The experimental drug or treatment is administered to a large group of people (300-3,000 or more) to confirm its effectiveness, monitor side effects, and compare it with standard or equivalent treatments.



# Research concepts

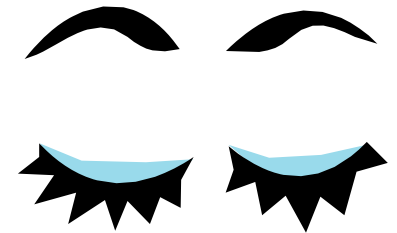
- In many studies, the new drug is compared to a **placebo**. A **placebo** is a product that looks like the new drug, but it does not have the active ingredient in it. People do not know that they are getting the placebo.



- Sometimes the test compares the new treatment against an existing treatment to see if better results can be obtained.

# Research concepts

- **Blind and Double Blind Trials** are frequently done.
- A **Blind Trial** is a trial in which the patients do not know if they are receiving the treatment or a placebo.
- A **Double Blind Trial** is a trial in which the patients and the researchers do not know who is receiving the treatment.



# Research concepts

- **Randomization** is the process by which patients are assigned a group for the Clinical Trial.
- Groups are assigned randomly, not purposefully.
- Some people will receive the new treatment, some may receive an already approved treatment, and some may receive a placebo.
- If one treatment is found superior, the trial is stopped so that the fewest patients possible receive the less beneficial treatment.

# Approval must be gained

- Once a drug has proven satisfactory after Phase III trials, the trial results are usually combined into a large document containing a comprehensive description of the methods and results of human and animal studies, manufacturing procedures, formulation details, and shelf life.
- This collection of information makes up the "regulatory submission" that is provided for review to the appropriate regulatory authorities like the U.S. Food And Drug Administration (FDA) so they can then grant the sponsor approval to market the drug, device or treatment.



## The results!

- For approximately every 5,000 to 10,000 compounds that enter preclinical testing, only **one** is approved for marketing.



- Cost of the failures has to be borne by the price of the one success.

# Phases of Clinical Trials

## Phase IV

- After a drug is licensed (approved by the FDA) or treatment is launched, researchers track its safety, seeking more information about a drug or treatment's risks, benefits, and optimal use.
- These **long-term** studies involve large groups of participants and are designed to reveal if any unexpected side effects occur in a small percentage of individuals.



## Timeline estimate

- Below are some estimates on the amount of time it takes for this process in cancer treatment research.
- Pre-clinical Trials - 4.5 years
- Phases I-III - 8.5 years
- FDA Approval - 1.5 years
- Phase IV - Ongoing for the duration of the use of the drug
- How long is this whole process?



# Sperimentazione clinica

**Deve essere approvata da**

- **Comitato Etico**
- **Autorità competente (AIFA)**

# Protocollo

- **Revisione sistematica/metanalisi**
- **Obiettivo**
- **Inclusione/esclusione**
- **Trattamenti**
- **Randomizzazione e cecità**
- **End-Points (surrogati terapeutici)**
- **Reazioni avverse**
- **Calcolo della numerosità**
- **Analisi statistica**

## **Consenso Informato**

**Il paziente deve essere informato in modo comprensibile sulle caratteristiche del prodotto e sulle ragioni della sperimentazione clinica.**

**Creare grandi attese e/o sfruttare l'emotività non garantisce la validità del consenso.**

# STAMINA

|                                   |                                           |
|-----------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Contenuto:</b>                 | <b>Segreto</b>                            |
| <b>Qualità:</b>                   | <b>Nessuna documentazione</b>             |
| <b>Brevetto:</b>                  | <b>Rifiutato da U.S.A</b>                 |
| <b>Documentazione preclinica:</b> | <b>Non disponibile</b>                    |
| <b>Protocollo:</b>                | <b>Bocciato da commissioni di esperti</b> |
| <b>Comitato Etico:</b>            | <b>Non interpellato</b>                   |
| <b>Consenso Informato:</b>        | <b>Inesistente</b>                        |
| <b>Autorità Competente:</b>       | <b>Parere negativo ISS, AIFA, NAS</b>     |

# **Trattamento compassionevole**

**Viene eseguito utilizzando un prodotto con documentata efficacia, ma non ancora autorizzato alla commercializzazione.**

**Il trattamento compassionevole NON è sperimentazione clinica.**

# **Trattamento Off-Label**

**Viene eseguito utilizzando un prodotto in commercio per una indicazione terapeutica non approvata, ma per cui esiste una documentazione di efficacia.**

**Viene utilizzato quando non vi siano valide alternative.**