

LA TERAPIA ONCOLOGICA

Percorso di “Benessere, Make-up ed Inestetismi da
Terapia”

D.ssa Ida Minchella



SOMMARIO

1. Il cancro
2. Terapie mediche
3. Effetti collaterali

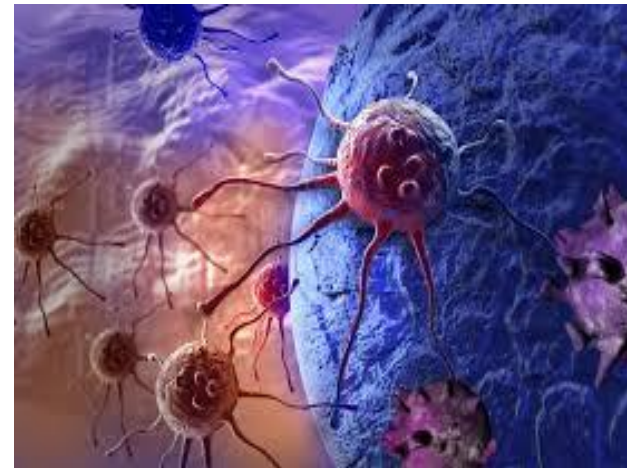


1. IL CANCRO

- DEFINIZIONE
- STADIAZIONE
- EZIOLOGIA
- EPIDEMIOLOGIA



IL CANCRO: DEFINIZIONE



IL CANCRO: DEFINIZIONE

- Il termine cancro si riferisce ad un gruppo numeroso ed eterogeneo di malattie caratterizzate dalla proliferazione incontrollata di cellule che hanno la capacità di invadere localmente i tessuti e di diffondersi dappertutto nel corpo, dando origine a metastasi in sedi distanti.
- Per indicare tali malattie, Ippocrate, il padre della medicina, usò la parola greca **karkinos**, che significa granchio, forse perché alcuni cancri della mammella da lui osservati avevano un aspetto simile al granchio per le numerose propaggini infiltranti i tessuti circostanti, simili alle chele del crostaceo.
- Fu, poi, Aulo Cornelio Celso che tradusse la parola karkinos nel latino **cancer** (granchio) e introdusse il termine **carcinoma** derivante dal greco **karkinòma**.



CARATTERISTICHE DELLE CELLULE TUMORALI MALIGNI

Le cellule di tumore maligno hanno alcune caratteristiche fondamentali:

1. Indipendenza da segnali di crescita esterni.
2. Insensibilità ai segnali anti-proliferativi esterni.
3. Capacità di evitare l'apoptosi (morte cellulare).
4. Capacità di replicazione indefinita.
5. Capacità di stimolare l'angiogenesi e la vascolarizzazione.
6. Capacità di invadere altri tessuti.



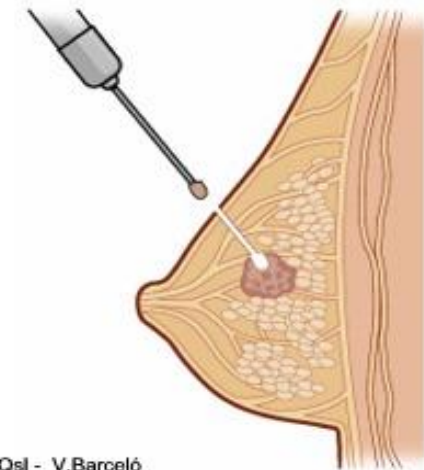
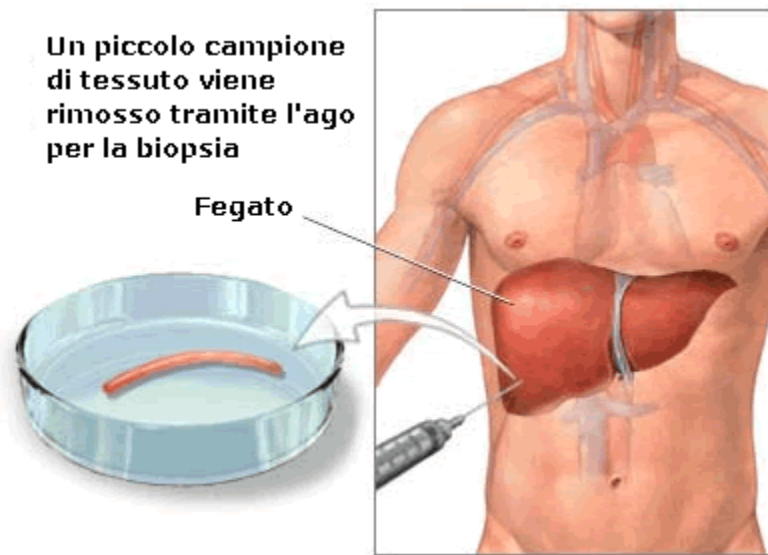
TUMORE BENIGNO E MALIGNO : DEFINIZIONE

- **Tumore benigno** è costituito da masse di cellule ben delimitate, circondate da una capsula di tessuto connettivo, incapaci di infiltrare i tessuti circostanti o di generare metastasi. Le cellule che lo costituiscono sono considerate tumorali perché si moltiplicano più del dovuto, dando origine ad una massa che può raggiungere dimensioni importanti (esempi: lipomi, angiomi, meningiomi, fibromi uterini, noduli corde vocali, etc)
- **Tumore maligno o cancro** ha proprietà invasive e metastatizzanti. Le cellule cancerose conservano parte delle caratteristiche funzionali del tessuto da cui derivano
- Per stabilire se un tumore è benigno o maligno è necessaria la **biopsia o l'agoaspirato**



BIOPSIA : DEFINIZIONE

Biopsia: Prelievo di un frammento di tessuto o di organo per l'esame istologico a scopo diagnostico



© Classe Qsl - V.Barceló



COSA E' L'ESAME ISTOLOGICO ?

- E' l'analisi al microscopio di un frammento di tessuto o di materiale asportato durante un intervento chirurgico.
- Il campione, accuratamente conservato, perché non se ne alterino le caratteristiche, viene analizzato da un anatomico-patologo il quale redige il referto istologico



shutterstock.com • 1166298703



COSA CONTIENE UN REFERTO ISTOLOGICO?

- l'elenco dei tessuti e, più in generale, dei materiali di cui si è richiesta l'analisi
- la descrizione macroscopica, degli stessi materiali, effettuata a occhio nudo dall'anatomo-patologo
- I dettagli che sono venuti fuori dopo l'osservazione al microscopio
- La diagnosi
- Si ottiene in questo modo un 'identikit' del tumore, e ciò è fondamentale per capire bene quali sono le caratteristiche della malattia e individuare il trattamento più adeguato.



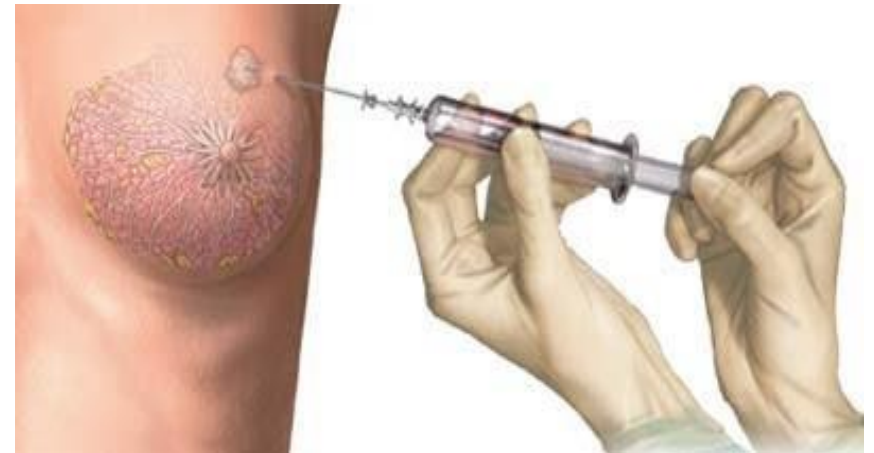
ISTOLOGICO NEL TUMORE MAMMARIO

- il tipo istologico (duttale, lobulare, ecc.);
- le dimensioni del tumore;
- lo stato dei linfonodi ascellari (positivi, nel caso in cui siano stati intaccati dalla malattia, negativi nel caso contrario);
- il grado istologico (G1, 2, 3);
- la presenza o meno di cellule tumorali nei capillari sanguigni che circondano il tumore (invasione vascolare);
- la presenza o assenza, sulla superficie delle cellule tumorali, di recettori ormonali (estrogenici e progestinici), espressa in percentuale;
- la percentuale di proliferazione, in pratica la velocità di crescita delle cellule tumorali, indicata con la sigla Ki67 o MIB-1 ed espressa in percentuale;
- la positività o negatività di un test chiamato Her2 o c-erbB2, che caratterizza ulteriormente le cellule tumorali.



AGOASPIRATO : DEFINIZIONE

Agoaspirato: Prelievo di cellule da un tessuto o organo per l'esame citologico a scopo diagnostico



CLASSIFICAZIONE DEI TUMORI IN BASE AL TIPO

PRINCIPALI TIPI DI CANCRO	TESSUTO DI ORIGINE DEL TUMORE	FREQUENZA (DATI STIMATI)	LOCALIZZAZIONI
ADENOCARCINOMA	EPITELIO (tessuto di rivestimento ghiandolare)	85% di tutti i cancro	Mammella, fegato, rene, prostata, pancreas, ovaio, tiroide, colon , stomaco, ghiandole salivari, polmoni, etc
SARCOMA	TESSUTO CONNETTIVO, OSSA, MUSCOLI	2-3% di tutti i cancro	Ossa, cartilagine , polmoni, tessuto adiposo, vasi sanguigni e linfatici
LINFOMA DI HODGKIN	LINFOCITI B o T	5-7% di tutti i cancro	Linfonodi , milza
LINFOMA NON HODGKIN	LINFOCITI B o T	9% di tutti i cancro	Linfonodi, vie digestive, pelle, cervello, ossa, organi genitali, polmoni, etc
LEUCEMIE	CELLULE DEL MIDOLLO OSSEO (blasti)	4% di tutti i cancro	sangue
MIELOMA	CELLULE DEL MIDOLLO OSSEO (plasmociti)	1% di tutti i cancro	Midollo osseo
MELANOMI	CELLULE DELLA CUTE, ma anche MUCOSE, MENINGI ed Uvea	8% di tutti i cancro	Cute , uvea, mucose, meningi



STADIAZIONE DEI TUMORI

Cosa è lo stadio di un tumore?

- E' la rappresentazione sintetica dell'estensione anatomica del tumore.
- E', in pratica, il modo più semplice e standardizzato per dire quanto il tumore sia grande e quanto sia diffuso nel momento in cui viene diagnosticato.



STADIAZIONE DEI TUMORI : SISTEMA TNM

- Il sistema TNM è il modo, universalmente accettato, per definire l'estensione di un tumore
- Il sistema TNM si basa sulla valutazione di tre elementi
- T : estensione del tumore primitivo
- N: assenza o presenza e estensione di metastasi ai linfonodi regionali
- M: assenza o presenza di metastasi a distanza
- L'aggiunta di numeri a queste 3 componenti indica l'estensione del tumore, cioè
- T0, T1, T2, T3, T4 N0, N1, N2, N3 M0, M1



SISTEMA TNM MAMMELLA

Tx Tumore primitivo non definibile

T0 Non segni di tumore primitivo

Tis Tumore in situ (carcinoma duttale, lobulare in situ, malattia di Paget)

T1 Tumore inferiore a 2 cm

- **T1mic** microinvasivo di dimensioni massime 0.1 cm

- **T1a** Tumore fra > 0.1 cm e 0.5 cm

- **T1b** Tumore fra > 0.5 cm ed 1 cm

- **T1c** Tumore fra > 1cm e 2 cm

T2 Tumore maggiore di 2 cm ma inferiore a 5 cm

T3 Tumore maggiore di 5 cm

T4 Tumore di qualsiasi dimensione esteso alla cute od alla parete toracica

-**T4a** Estensione alla parete toracica

-**T4b** Edema od ulcerazione della cute o noduli satelliti nella medesima mammella

-**T4c** Contemporanea presenza di T4a e di T4b

-**T4d** Carcinoma infiammatorio



⋮ SISTEMA TNM MAMMELLA

Nx Linfonodi regionali non definibili

N0 Non esistono metastasi linfonodali

N1 Metastasi linfonodali ascellari omolaterali mobili

N2 Metastasi linfonodali ascellari omolaterali fissi tra loro e/o alle strutture circostanti

N3 Metastasi ai linfonodi sottoclaveari (N3a), mammari interni omolaterali (N3b) sovraclaveari (N3c)

Mx Metastasi a distanza non definibili

M0 Non esistono metastasi a distanza

M1 Metastasi a distanza



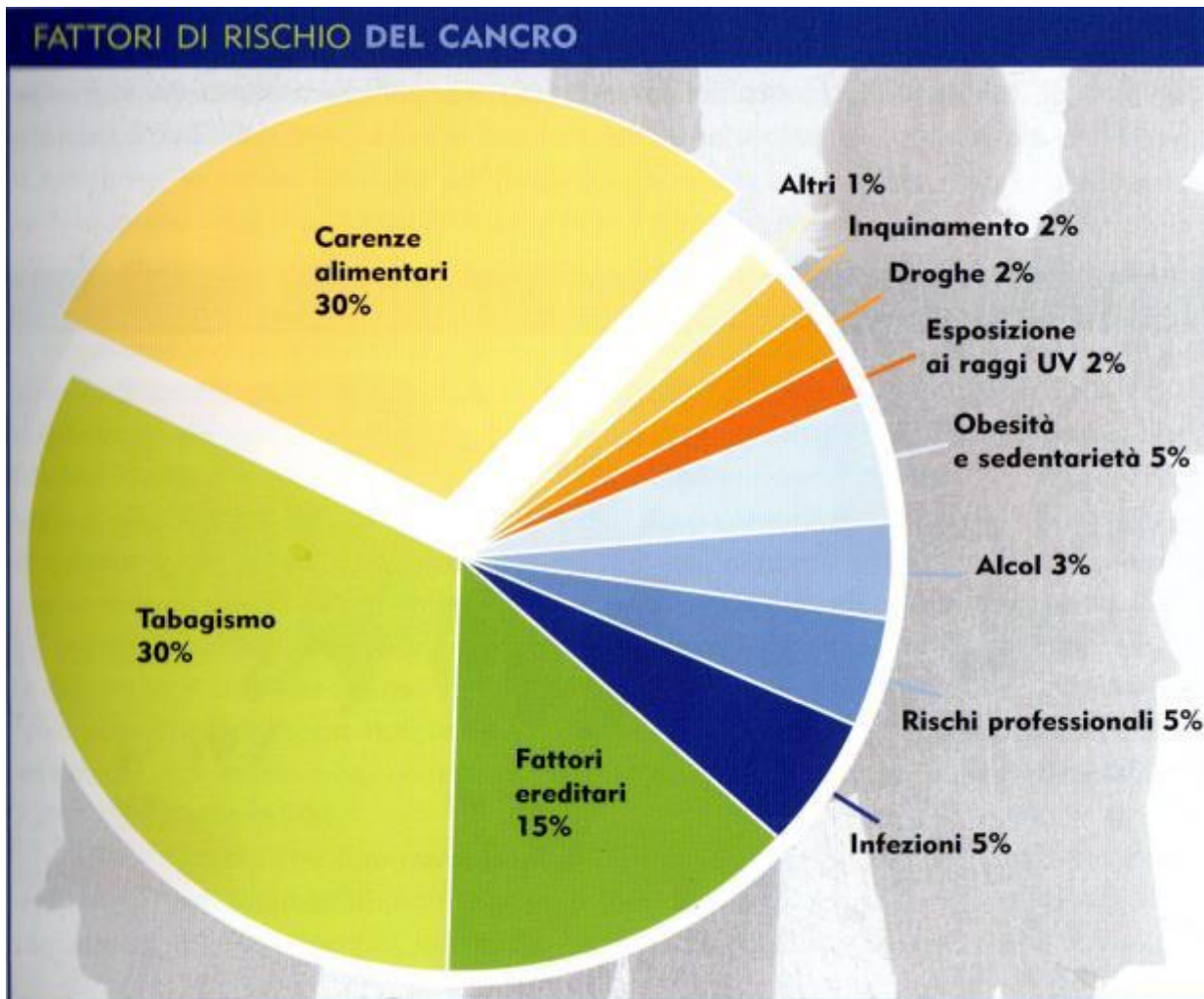
IL CANCRO: EZIOLOGIA

Non esiste quasi mai, tranne in alcune rare forme ereditarie, un'unica causa che possa spiegare l'insorgenza di un tumore.

Al suo sviluppo concorrono diversi fattori, alcuni dei quali **non sono modificabili**, come i geni ereditati dai propri genitori o l'età, altri **sono modificabili** ed abbiamo la possibilità di intervenire per ridurre il rischio di andare incontro alla malattia.



IL CANCRO: EZIOLOGIA



IL CANCRO: EZIOLOGIA

- **Età**: L'invecchiamento è un importante fattore di rischio per il cancro; molti tumori infatti si sviluppano dopo i 55 anni di età.
- **Fattori ereditari**: E' possibile ereditare un gene mutato che predispone allo sviluppo di alcuni tumori (ad es. BRCA1 e 2 per il cancro della mammella e dell'ovaio).
- **Stili di vita**: le abitudini della vita quotidiana non causano direttamente il cancro, ma aumentano le probabilità di svilupparlo.



IL CANCRO: EZIOLOGIA

Gli **stili di vita** che più influiscono sono :

- **Fumo** (carcinoma polmone, tumori del distretto cervico-facciale , apparato genito-urinario etc)
- **Esposizione al sole e raggi UV** (tumori della pelle)
- **Alcool** (tumori del cavo orale , fegato, colon , etc)
- **Alimentazione** (carcinoma mammario)
- **Sedentarietà**: (carcinoma mammella, colon)



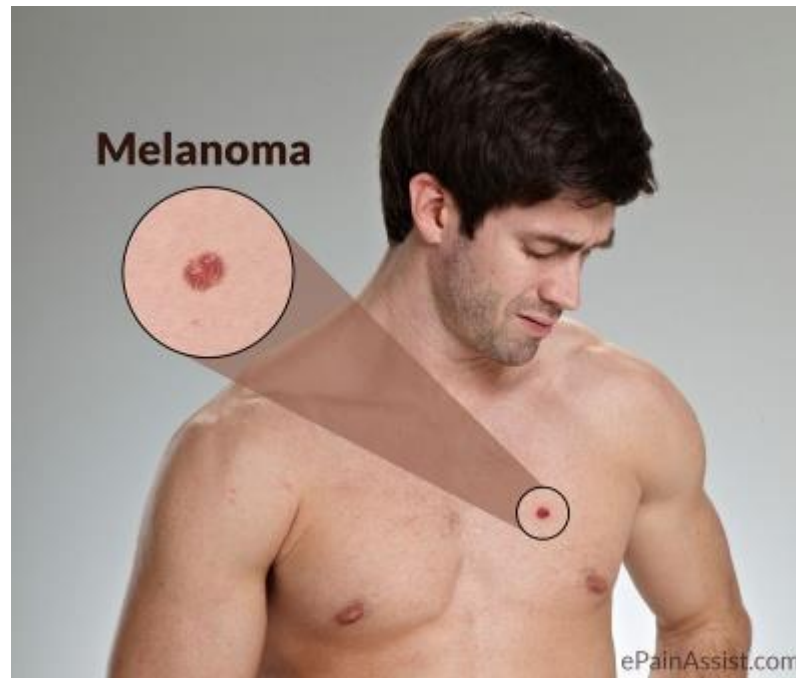
IL CANCRO: EZIOLOGIA

- **Fumo** (ca polmone, tumori del distretto cervico-facciale , apparato genito-urinario etc)



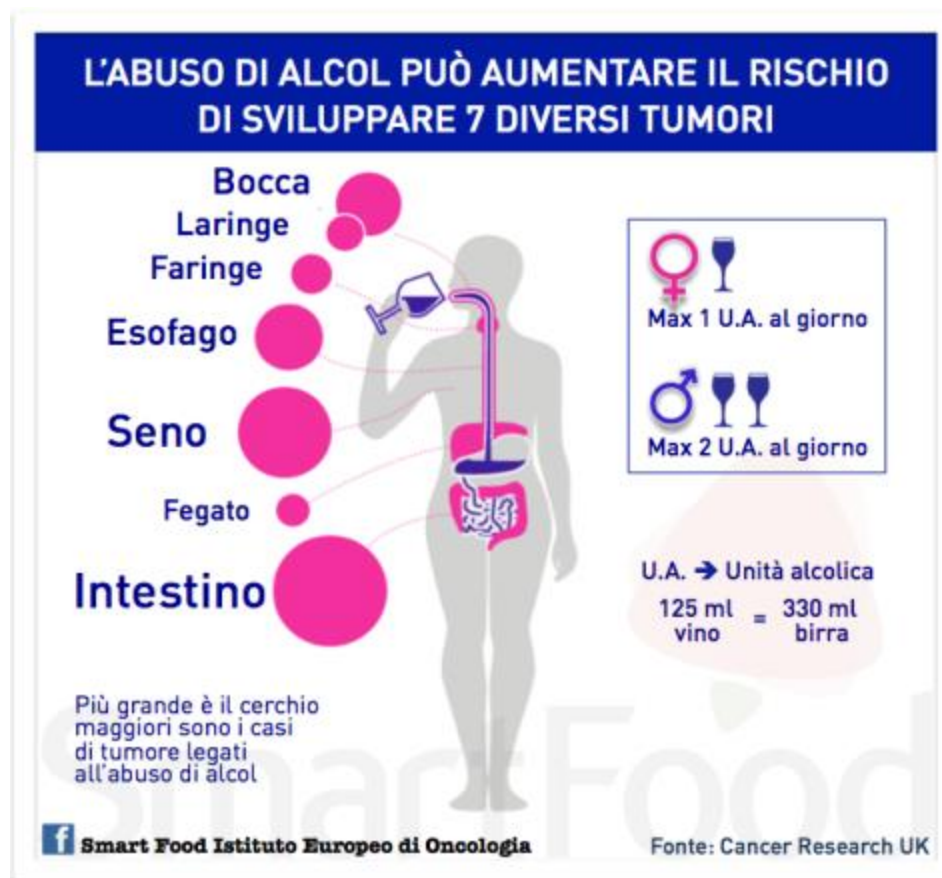
IL CANCRO: EZIOLOGIA

Esposizione al sole e raggi UV (tumori della pelle)



IL CANCRO: EZIOLOGIA

Alcool (tumori del cavo orale , fegato, colon , etc)



IL CANCRO: EZIOLOGIA

- **Alimentazione** (ca mammario) : una dieta ricca di proteine, grassi animali e sale e povera di fibre, verdura e frutta, è quella che più espone al rischio di ammalarsi di cancro



IL CANCRO: EZIOLOGIA

Sedentarietà: molti studi hanno dimostrato che aumentando frequenza, intensità o durata della propria attività fisica si può ridurre il rischio di alcuni tipi di tumore (mammella, colon)



IL CANCRO: EZIOLOGIA

- **Fattori ambientali**: ci sono diversi elementi che possono favorire la comparsa della malattia anche nell'ambiente che ci circonda.

I più importanti fattori ambientali sono :

- **Agenti chimici** ad esempio il **benzene**, contenuto in alcuni solventi e materiali per il lavaggio a secco, ma anche nel fumo di sigaretta, aumenta il rischio di leucemia
- **Inquinamento atmosferico** Uno studio pubblicato a marzo del 2014 dalla importante rivista *The Lancet* dimostra che respirare per molti anni aria inquinata, anche se nei limiti consentiti, aumenta la mortalità per cause naturali, compresa quella per cancro.
- **Sostanze presenti in natura** ad esempio **l'amianto**
- **Agenti fisici** ad esempio **raggi X** e **radiazioni ionizzanti**
- **Agenti infettivi** ad esempio **Papilloma virus 16 e 18 (HPV)** , virus dell'**epatite B e C**, **Helicobacter pylori**



RACCOMANDAZIONI



IL CANCRO: EPIDEMIOLOGIA

IL CANCRO IN CIFRE

I nuovi casi di tumore in Italia tendono (per la prima volta) a diminuire :

- Nel 2019 sono stimate **371** mila diagnosi (196.000 uomini e 175.000 donne), mentre erano **373** mila nel 2018: ben **2.000** in meno in 12 mesi.
- Le cinque più frequenti forme di tumore in Italia sono quelle di mammella (53.500 casi nel 2019), colon-retto (49.000), polmone (42.500), prostata (37.000) e vescica (29.700).
- Sono in calo le neoplasie del colon-retto, dello stomaco, del fegato, della prostata e, solo negli uomini, i carcinomi del polmone che continuano, invece, ad aumentare fra le donne (+2,2% annuo) in relazione alla preoccupante diffusione dell'abitudine al fumo di sigaretta fra le italiane. In crescita anche il tumore della mammella e quelli del pancreas e della tiroide. Cresce l'incidenza dei melanomi soprattutto al Sud.

Fonte : Associazione Italiana di Oncologia Medica-AIOM e Associazione Italiana Registri Tumori-AIRTUM 2019



IL CANCRO: EPIDEMIOLOGIA

IL CANCRO IN CIFRE

- La prima causa di morte oncologica in Italia è costituita dal carcinoma del polmone (33.838 decessi), seguito da colon-retto (19.575), mammella (12.760), pancreas (12.049) e fegato (9.702). Il tumore del polmone (nel periodo 2003-2014) si conferma il primo big killer e mostra una tendenza in calo negli uomini (-1,6%) e in aumento nella popolazione femminile (+2,2%).
- il cancro colpisce più al Nord della Penisola, ma al Sud si sopravvive di meno.
- In aumento anche la sopravvivenza: il 63% delle donne e il 54% degli uomini sono vivi a 5 anni dalla diagnosi
- Quasi 3 milioni e mezzo di italiani (il 5,3% dell'intera popolazione) vivono dopo la diagnosi di cancro, cifra in costante crescita (erano 2 milioni e 244 mila nel 2006, 2 milioni e 587mila nel 2010, circa 3 milioni nel 2015), grazie ad armi sempre più efficaci e alla maggiore adesione ai programmi di screening

Fonte : Associazione Italiana di Oncologia Medica-AIOM e Associazione Italiana Registri Tumori-AIRTUM 2019



TUTTO CHIARO ?



IL TRATTAMENTO

- Un trattamento efficace del tumore ha come scopo l'eliminazione di tutte le cellule neoplastiche, sia se la malattia è limitata solo alla sede primitiva, con estensione loco-regionale, sia se vi sono metastasi in altre regioni del corpo.



IL TRATTAMENTO

Le principali modalità di trattamento sono :

- Chirurgia
- Radioterapia
- Chemioterapia
- Endocrinoterapia o Ormonoterapia
- Immunoterapia
- Termoterapia (es crioterapia e ipertermia)
- Targeted therapy (es anticorpi monoclonali)



TERAPIE MEDICHE

1. ORMONOTERAPIA
2. IMMUNOTERAPIA
3. CHEMIOTERAPIA ANTITUMORALE
4. TARGETED THERAPY



ORMONOTERAPIA

- L'**ormonoterapia** o **endocrinoterapia** o **terapia ormonale**, consiste nella somministrazione di farmaci che bloccano l'attività degli **ormoni femminili** (estrogeni e progesterone), ritenuti coinvolti nell'insorgenza e nello sviluppo di almeno un terzo dei tumori mammari o degli **ormoni maschili** (androgeni) responsabili dei tumori della prostata
- La possibilità di essere sottoposte alla terapia ormonale, nel caso dei tumori mammari, dipende dalla presenza di recettori estrogenici e/o progestinici sulle cellule tumorali
- La terapia ormonale si può effettuare **in associazione** alla chemioterapia , **dopo** la chemioterapia oppure come **unico** trattamento antitumorale



ORMONOTERAPIA

- Generalmente l'ormonoterapia adiuvante da sola viene considerata per quelle pazienti che presentano una malattia in stadio iniziale con specifiche caratteristiche biologiche (recettori ormonali altamente espressi, basso indice di proliferazione)
- I farmaci ormonali sono somministrati tipicamente per via orale in compresse ed in alcuni casi per via intramuscolare o sottocutanea
- La durata del trattamento varia in relazione alla sua finalità ed alla fase di malattia:
 - ADIUVANTE : si somministra dopo l'intervento per 5 o più anni
 - NEOADIUVANTE: si somministra prima dell'intervento per ridurre la massa tumorale e la durata dipende dalla risposta
 - METASTATICA: si somministra nella malattia non guaribile e la durata della terapia dipende dalla risposta al trattamento.



TIPI DI ORMONOTERAPIA

A seconda del meccanismo di azione i farmaci ormonali si distinguono in :

- **Antiestrogeni** impediscono alle cellule tumorali di utilizzare gli estrogeni prodotti dall'organismo, inibendo così la loro crescita
- **Inibitori dell'aromatasi** bloccano la produzione degli estrogeni bloccando l'attività di alcuni enzimi
- **Analoghi dell'LH-RH** inducono la menopausa farmacologica attraverso il blocco degli ormoni ipofisari che stimolano la sintesi degli estrogeni
- **Progestinici** interferiscono con la produzione o con l'azione degli ormoni femminili
- **Antiandrogeni** bloccano l'interazione tra l'ormone sessuale maschile (testosterone) e specifici recettori che si trovano sulla superficie delle cellule tumorali, inibendo così la crescita del tumore



TIPI DI ORMONOTERAPIA

- **ANTIESTROGENI (TAMOXIFENE–FULVESTRANT):**

1) TAMOXIFENE per bocca è impiegato nel trattamento del tumore mammario sia nella fase adiuvante sia nella fase metastatica di malattia. Generalmente nelle donne in stato premenopausale è la terapia ormonale di scelta in associazione ad analoghi LH-RH (LEUPRORELIN, GOSERELIN e TRIPTORELIN)

2) FULVESTRANT per via intramuscolare è impiegato prevalentemente nella malattia metastatica

- **INIBITORI DELLE AROMATASI** : i più comunemente usati sono ANASTROZOLO, LETROZOLO e EXEMESTANE. Si somministrano per via orale e si prescrivono soltanto alle pazienti in stato postmenopausale sia in fase adiuvante che neoadiuvante e metastatica



TIPI DI ORMONOTERAPIA

- **ANALOGHI DELL' LHRH (LEUPRORELIN, GOSERELIN, TRIPTORELIN):** vengono utilizzati nel tumore mammario sia nella fase adiuvante che metastatica in associazione a tamoxifene o inibitori delle aromatasi
- **PROGESTINICI (MEDROSSIPROGESTERONE ACETATO O MEGESTROLO ACETATO) :** vengono utilizzati nelle forme avanzate di tumore al seno con recettori ormonali positivi che tuttavia non rispondono più al tamoxifene né agli inibitori delle aromatasi
- **ANTIANDROGENI (CIPROTERONE ACETATO, BICALUTAMIDE E FLUTAMIDE) :** vengono utilizzati nel trattamento del carcinoma prostatico inoperabile o per prevenire le recidive dopo intervento chirurgico o radioterapia



ORMONOTERAPIA

- Gli **effetti collaterali** più comuni della terapia ormonale utilizzata nel carcinoma mammario sono rappresentati da :
 - **vampate di calore e/o sudorazione eccessiva o ritenzione idrica.**
 - alterazioni e/o sospensione della regolarità dei cicli mestruali.
 - **secchezza vaginale** o perdite vaginali, iperplasia della mucosa uterina, cisti ovariche, polipi uterini, **variazioni di peso** (aumento o diminuzione).
 - **osteoporosi**, dolori ossei, articolari o muscolari, crampi muscolari, cefalea, nausea.
 - stanchezza, depressione, insonnia, alterazioni dei valori delle transaminasi (funzionalità epatica), del colesterolo e dei trigliceridi, reazioni allergiche localizzate o generalizzate.
 - **Raramente** alcune terapie ormonali possono determinare disturbi della vista, tromboflebiti, trombosi profonde, episodi ischemici cerebrali e embolia polmonare, ipertensione arteriosa, ischemia miocardica, carcinoma dell'utero.



ORMONOTERAPIA

- Gli **effetti collaterali** più comuni della terapia ormonale utilizzata nel carcinoma della prostata sono rappresentati da :
 - riduzione del desiderio sessuale
 - difficoltà erettili
 - vampate di calore e sudorazioni
 - rigonfiamento e dolore mammario



IMMUNOTERAPIA

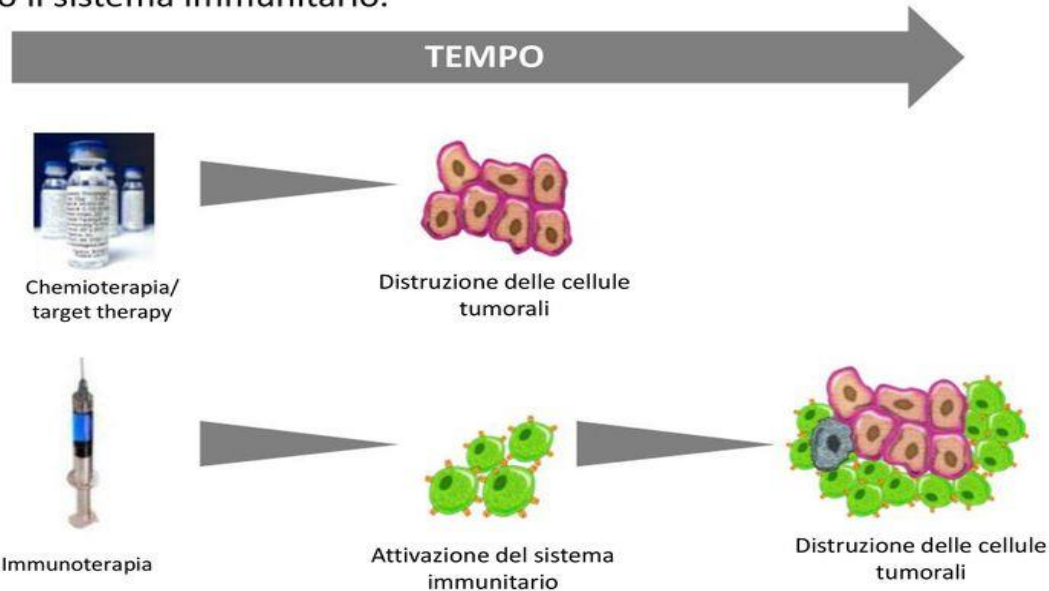
- l'immunoterapia è una nuova arma che si affianca a quelle tradizionali come chemioterapia, terapia ormonale, terapia con farmaci a bersaglio molecolare e radioterapia nella lotta contro il cancro.
- si differenzia dalle altre cure oncologiche perché non agisce direttamente sul tumore, ma sui meccanismi di difesa messi in atto dal sistema immunitario contro il tumore, aggredendolo pertanto in modo “indiretto”.



IMMUNOTERAPIA

L'immunoterapia agisce in modo diverso dalle altre terapie farmacologiche

- L'immunoterapia genera risultati più tardivi, rispetto a una chemioterapia o a una *target therapy*, poiché non colpisce direttamente le cellule tumorali, ma agisce indirettamente attivando il sistema immunitario.



IMMUNOTERAPIA

- Utilizza farmaci che esplicano la loro funzione **attivando** il sistema immunitario dei pazienti oncologici e **stimolandolo** ad agire contro le cellule tumorali
- Un sistema immunitario perfettamente funzionante (“competente”) dovrebbe essere in grado di **riconoscere** le cellule tumorali in quanto “diverse” rispetto alle cellule normali, e quindi di **scatenare** una risposta contro il tumore con meccanismi simili a quelli con i quali difende il nostro organismo dall’aggressione esterna di virus o batteri.



IMMUNOTERAPIA

- Purtroppo, le cellule tumorali nel tempo possono acquisire la capacità di sfuggire alla “**sorveglianza**” da parte del sistema immunitario in vari modi, in particolare:
 - producendo sostanze e/o attivando meccanismi che antagonizzano il sistema immunitario;
 - alterando i sistemi di presentazione degli antigeni situati sulla cellula tumorale.
- Tutto ciò determina uno stato di “**inerzia**”, ovvero di mancata reazione (“tolleranza”) del sistema immunitario nei confronti del tumore, che può quindi crescere senza ostacoli.



IMMUNOTERAPIA

- In base alla modalità con cui viene stimolata una risposta immunitaria anti-tumorale, esistono due tipi di immunoterapia :
- PASSIVA
- ATTIVA



IMMUNOTERAPIA PASSIVA

- Comprende farmaci o modalità terapeutiche con un'attività anti-tumorale propria, che viene quindi “fornita” al paziente al momento della somministrazione.
- Farmaci sotto forma di **anticorpo monoclonale** che agiscono contro uno specifico bersaglio espresso dalla cellula tumorale che viene così bloccata nella sua crescita. Questi farmaci vengono spesso somministrati insieme alla chemioterapia.
- Infusione di **linfociti T modificati** in laboratorio in modo da essere capaci di riconoscere e distruggere selettivamente le cellule tumorali.
- Infusione di **virus oncolitici** che agiscono infettando in maniera specifica le cellule tumorali e determinandone la morte.



IMMUNOTERAPIA ATTIVA

- Comprende invece i vaccini ed i farmaci inibitori di alcune molecole di superficie cellulare implicate nell'inibizione del sistema immunitario (ad esempio CTLA-4, PD-1, PDL-1).
- Mentre nel caso dell'**immunoterapia passiva** è il farmaco ad essere direttamente in grado di distruggere la cellula tumorale, nel caso dell'**immunoterapia attiva** il farmaco stimola la risposta immunitaria del paziente nei confronti del tumore, agendo quindi indirettamente.



CHEMIOTERAPIA



COS'È LA CHEMIOTERAPIA?

- La chemioterapia consiste nella somministrazione di una o più sostanze capaci di uccidere le cellule tumorali durante il loro processo di replicazione.
- L'**associazione di sostanze diverse** consente di aggredire le cellule tumorali colpendo contemporaneamente diversi meccanismi essenziali per la loro replicazione. Si ostacola così la loro capacità di evolvere verso forme resistenti alle cure.
- Per le diverse malattie esistono quindi diversi **schemi di chemioterapia** chiamati con acronimi formati dalle iniziali dei medicinali utilizzati: per esempio CMF (ciclofosfamide, metotrexate e fluorouracile) per il tumore al seno .
- Esistono quasi un centinaio di sostanze che possono essere variamente combinate.
- Per ogni tumore e per ogni paziente i medici scelgono lo schema più adatto per ottenere il miglior risultato possibile con il minor carico di effetti collaterali.



SCOPI DELLA CHEMIOTERAPIA

La scelta di sottoporre un paziente a chemioterapia può mirare nei diversi casi a obiettivi differenti:

- **eliminare la malattia**, nel caso di tumori molto sensibili a questi trattamenti.
- **ridurre il volume della massa tumorale** prima di un'operazione chirurgica o della radioterapia (**chemioterapia neoadiuvante**) così da rendere l'intervento più efficace e meno demolitivo e poter limitare l'irradiazione a zone più ristrette.
- **prevenire il ritorno della malattia** trattata con un intervento chirurgico o con la radioterapia, eliminando cellule tumorali che possono essersi staccate dal tumore e diffuse in altre parti del corpo, pur non avendo ancora dato luogo a metastasi rilevabili con gli strumenti diagnostici attualmente a disposizione (**chemioterapia adiuvante o precauzionale**).
- **prolungare la sopravvivenza o ritardare la progressione della malattia** quando questa non può essere eliminata del tutto, perché già diffusa nell'organismo.
- **migliorare i sintomi provocati dalla massa tumorale** quando questa non si può asportare chirurgicamente, per limitare gli effetti legati all'ostruzione di canali (per esempio un bronco o l'intestino) e alla compressione degli organi vicini (per esempio all'interno della scatola cranica).



COME VIENE SOMMINISTRATA?

- La chemioterapia viene spesso somministrata in **cicli** oppure, talvolta, in maniera continua
- Non tutte le cellule infatti sono contemporaneamente in fase di replicazione. Anche in un tumore a rapida crescita ve ne sono sempre alcune "a riposo" o, come si dice, "in fase quiescente". Queste cellule sfuggono all'azione dei farmaci che hanno la caratteristica di uccidere le cellule mentre si dividono. Per questo la **ripetizione del trattamento in cicli successivi** elimina le cellule tumorali via via che entrano nella fase di replicazione.
- Per **ciclo di trattamento** si intende il periodo in cui si riceve il trattamento e la fase di intervallo prima di quello successivo. Un ciclo di 4 settimane, per esempio, può prevedere la somministrazione dei farmaci solo nei primi tre giorni e 25 giorni senza trattamento
- L'intervallo tra un ciclo e l'altro consente di attendere che una nuova popolazione di cellule tumorali entri in fase di replicazione e, nel contempo, permette all'organismo di riprendersi dagli effetti collaterali della cura, soprattutto quelli che colpiscono le difese immunitarie.



COME VIENE SOMMINISTRATA?

- I farmaci che compongono lo schema di trattamento possono essere somministrati in vario modo :
- **Per via endovenosa** che è la più diffusa per i farmaci classici
- **Per via orale** che è caratteristica dei farmaci biologici
- In casi particolari e complessivamente poco frequenti, i medicinali per la chemioterapia possono anche essere iniettati per altre vie:
- **Per via intramuscolare** (a livello della coscia o dei glutei)
- **Per via sottocutanea** (a livello dell'addome, della coscia o del braccio)
- **Per via arteriosa** (usato soprattutto per i tumori del fegato attraverso l'arteria epatica)
- **Per via intratecale** (utilizzata solo in alcuni casi di leucemia e tumori cerebrali)
- **Per via intracavitaria** (intravescicale, intrapleurica, intraperitoneale)



VIA ENDOVENOSA

Può essere somministrata tramite :

- **Siringa**, quando la sostanza può essere somministrata in tempi brevi (non più di ***alcuni minuti***)
- **Flebo**, quando la sostanza deve essere somministrata in un tempo variabile ***da 30 minuti ad alcune ore***
- **Pompa per infusione**, quando la sostanza deve essere somministrata goccia a goccia per ***diversi giorni***
- **Infusione continua** per ***settimane o mesi***: in questi casi il paziente porta la pompa (elastomero) sempre con sé
- Queste modalità di somministrazione per via endovenosa prevedono un **accesso venoso**, cioè una via d'ingresso al circolo sanguigno che sia mantenuta aperta per tutto il tempo necessario alle cure
- L'accesso può avvenire tramite **CVP (catetere venoso periferico)** o **CVC (cateteri venosi centrali)**.



VIA ORALE

- Alcuni farmaci chemioterapici e molti farmaci biologici , da soli o in associazione a terapie endovenose, possono essere assunti per bocca sotto forma di capsule o compresse.
- In questo caso spesso sono consegnati al paziente che li può assumere a casa propria per cui è importante spiegare bene al paziente e/o familiare quante compresse prendere, quando prenderle, per quanto tempo, dove conservarle.



QUANTO DURA?

- I cicli di chemioterapia sono normalmente di 21 o 28 giorni ; esistono poi terapie settimanali (es Taxolo) e farmaci somministrati in infusione continua (es : 5-Fluorouracile).
- La chemioterapia può durare per un periodo che va **da tre a sei** mesi, nel corso del quale si effettuano in genere **da tre-quattro a sei-otto cicli** di trattamento.
- La durata di una chemioterapia può variare in base :
 - 1) agli **esami del sangue**, da cui può emergere un livello troppo basso di globuli bianchi o di piastrine che possono indurre i medici ad allungare gli intervalli tra un trattamento e l'altro o ad abbassare le dosi dei farmaci.
 - 2) agli **accertamenti strumentali** eseguiti nel corso del trattamento che possono mostrare una scarsa risposta della massa tumorale che non si riduce di volume nonostante la terapia. Questo può spingere i medici a sospendere il trattamento in corso ed utilizzare un'altra combinazione di farmaci che possa rivelarsi più efficace.



TIPI DI CHEMIOTERAPIA

- **NEO ADIUVANTE:** si attua prima della chirurgia allo scopo di ridurre una massa tumorale troppo voluminosa e facilitarne la rimozione, oppure nel caso in cui il tumore sia attaccato troppo saldamente al tessuto sano circostante e non possa essere asportato con il solo intervento.
- **ADIUVANTE:** si attua dopo la chirurgia nel caso in cui tutta la massa tumorale visibile sia stata asportata, ma sussista il rischio che alcune cellule tumorali, rimaste in circolo e non altrimenti diagnosticabili, possano nel tempo dare origine ad una recidiva.
- **DELLA FASE METASTATICA:** si attua quando la malattia è divenuta sistemica e può consistere in varie linee di trattamento.



SCHEMI DI CHEMIOTERAPIA

- **POLICHEMIOTERAPIE :**

- Ciclofosfamide+ methotrexate+5-fluorouracile (CMF)
- Epirubicina + Docetaxel (TAXOTERE™)
- Gemcitabina (GEMZAR™) + Paclitaxel (TAXOL™)
- 5-Fluorouracile in infusione continua o Capecitabina (XELODA™) + Vinorelbina (NAVELBINE™) o Docetaxel

- **MONOCHEMIOTERAPIE :**

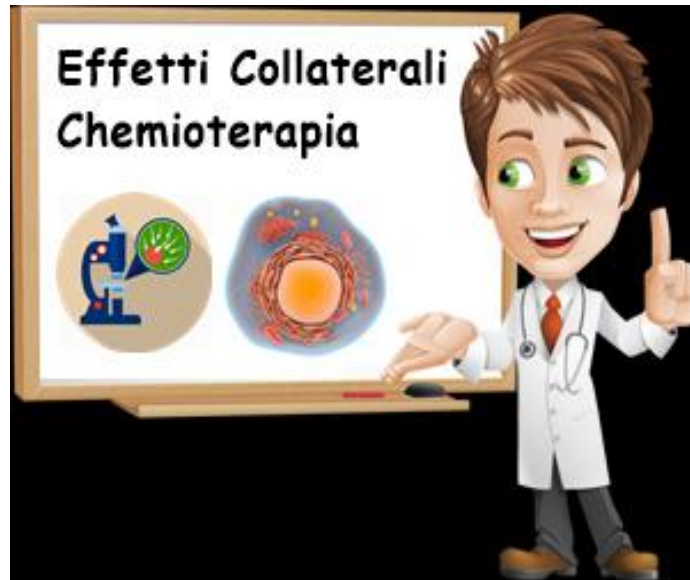
- Vinorelbina (EV o orale)
- Gemcitabina
- Doxorubicina liposomiale (CAELIX™, MYOCET™)
- Docetaxel o Paclitaxel
- Eribulina



DUBBI?



3. EFFETTI COLLATERALI



EFFETTI COLLATERALI

- I principali effetti collaterali delle terapie mediche sono :
- Tossicità midollare
- Nausea e vomito
- Alopecia
- Diarrea
- Astenia
- Neurotossicità
- Mucositi
- Tossicità cutanee

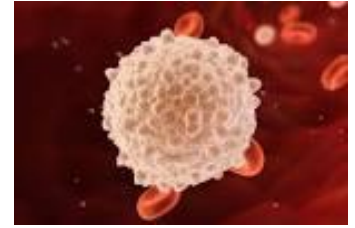


TOSSICITA' MIDOLLARE

- La chemioterapia può ridurre il numero di cellule staminali, contenute nel midollo osseo, le quali danno origine a tre diversi tipi di cellule ematiche:
- i **globuli bianchi**: sono fondamentali per combattere le infezioni;
- i **globuli rossi**: contengono l'emoglobina che favorisce il trasporto dell'ossigeno in tutto l'organismo;
- le **piastrine**: favoriscono la coagulazione del sangue e prevengono le emorragie.



GLOBULI BIANCHI



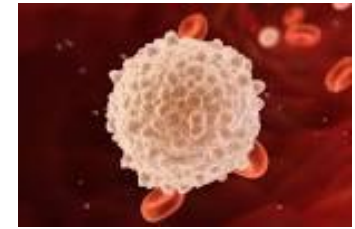
I globuli bianchi o leucociti sono cellule coinvolte nella risposta immunitaria. Grazie al loro intervento il corpo umano si difende dagli attacchi di microorganismi , come virus, batteri, miceti (funghi) e parassiti, e da corpi estranei che penetrano al suo interno.

Il sangue contiene cinque tipi di leucociti maturi:

- Linfociti
- Monociti
- Neutrofil
- Eosinofili
- Basofili



GLOBULI BIANCHI



Si parla di **leuco-neutropenia** quando il livello dei globuli bianchi diminuisce . In tale condizione si è più soggetti alle infezioni perché il sistema di naturale difesa dell'organismo contro i microrganismi è più debole

Si parla di **neutropenia febbrile** se la temperatura sale oltre 38° C. In tale situazione si può intervenire tempestivamente con antibiotici che, nelle forme più gravi, si somministrano per via endovenosa, generalmente in ospedale.

La produzione di globuli bianchi può essere stimolata attraverso la somministrazione di particolari proteine dette **fattori di crescita** (G-CSF) che sono prodotti normalmente dall'organismo, ma che oggi si è anche in grado di sintetizzarli in laboratorio. La somministrazione, in tempi programmati, dei fattori di crescita durante la chemioterapia consente di stimolare il midollo osseo a produrre più globuli bianchi e quindi di ridurre il rischio di infezioni.



GLOBULI ROSSI



- I globuli rossi detti anche eritrociti o emazie sono cellule del sangue, anucleate (cioè prive di nucleo) la cui funzione principale è quella di trasportare ossigeno dai polmoni verso i tessuti e anidride carbonica dai tessuti verso i polmoni.
- La forma dei globuli rossi è discoidale biconcava, una forma che consente loro di schiacciarsi e rigirarsi con facilità nonché, avendo una superficie maggiore rispetto alla forma sferica, di incrementare significativamente gli scambi gassosi.



GLOBULI ROSSI



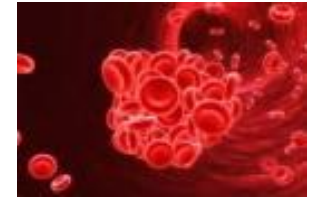
Se il livello dei globuli rossi e di emoglobina nel sangue sono bassi, si parla di **anemia** . In tal caso si avvertono stanchezza, sonnolenza e, talvolta, anche dispnea (mancanza di respiro) , dovuta alla minore quantità di ossigeno trasmessa all'organismo. Altri sintomi possibili sono le vertigini ed i dolori muscolari ed articolari.

Se il livello dell'emoglobina è molto basso si può intervenire con trasfusioni di sangue con un immediato recupero di energie e scomparsa della stanchezza e della dispnea.

Un aumento dei globuli rossi può essere ottenuto anche attraverso la stimolazione del midollo osseo con la somministrazione di **eritropoietina**, un farmaco che si inietta per via sottocutanea nella coscia o nell'addome (da tre volte a settimana a una volta ogni tre settimane)



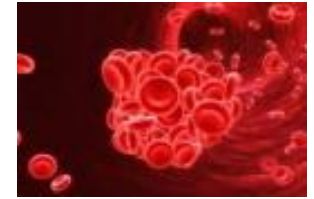
PIASTRINE



- Le piastrine (o trombociti) sono piccoli frammenti di cellule, prive di nucleo, prodotte nel midollo osseo e rilasciate nel circolo sanguigno.
- La loro funzione è fondamentale per il normale processo di coagulazione, durante il quale le piastrine formano degli aggregati in grado di “tappare” una ferita subito dopo che si è formata, prima che intervengano gli altri fattori della coagulazione.
- Nel dettaglio, quando si verifica un danno ai vasi sanguigni o ai tessuti e inizia la perdita ematica, le piastrine intervengono in tre modi:
 - Aderiscono nella zona lesionata;
 - Si aggregano tra loro, formando una sorta di tappo stabile che rimane sul posto, finché il danno non è risolto;
 - Rilasciano fattori chimici che stimolano ulteriormente l'aggregazione di altre piastrine.



PIASTRINE



Quando il livello delle piastrine è basso si parla di **piastrinopenia** o **trombocitopenia** e possono comparire lividi, emorragie nasali e, talvolta, perdite di sangue abbondanti anche a seguito di tagli o graffi di lieve entità. In presenza di emorragia o lividi non provocati da traumi è bene informare immediatamente il medico curante perché potrebbe rendersi necessaria una trasfusione di piastrine per ristabilire subito la funzione di coagulazione del sangue.

