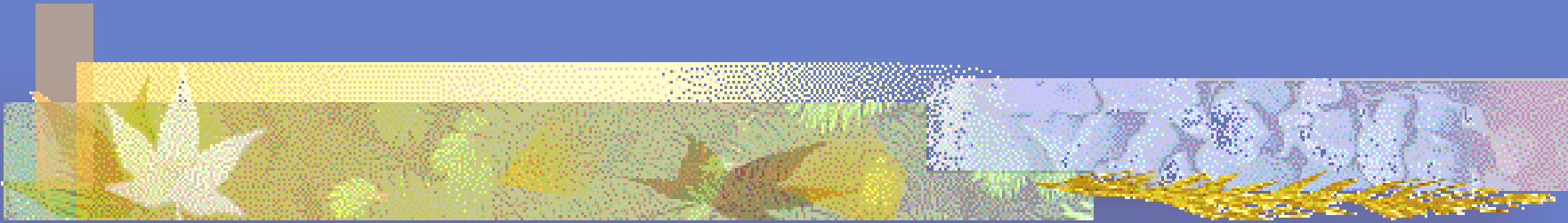
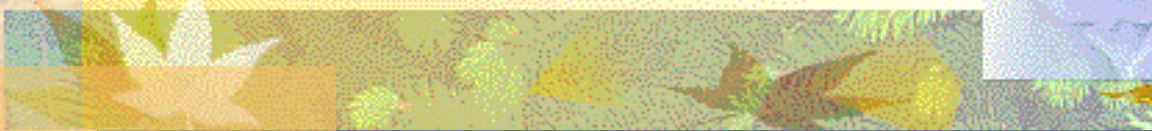


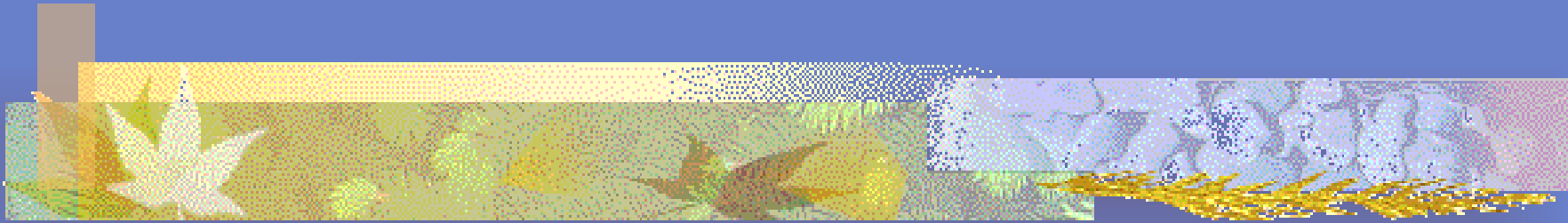
Neoplasie dell'apparato gastroenterico



Terapia medica



Tumori del *colon-retto*



COLON - Anatomia e vascolarizzazione





Epidemiologia

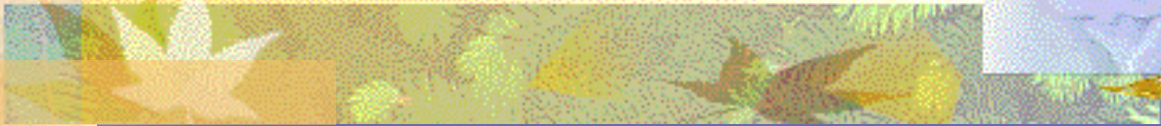
I tumori del colon e del retto rappresentano attualmente il **15%** di tutti i tumori e sono un'importante causa di mortalità per entrambi i sessi

In Europa e nei paesi occidentali costituiscono la **seconda causa di morte per tumore** sia nell'uomo, dopo le neoplasie del polmone, sia nelle donne, dopo le neoplasie della mammella



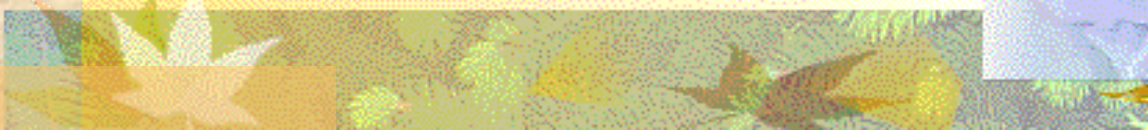
Epidemiologia

- In Italia, nel **1994**, i nuovi casi di tumori del colon e del retto registrati sono stati :
 - **17.760** nel sesso maschile
 - **18.060** nel sesso femminile
- **In totale, i decessi sono stati :**
 - **9.731** nel sesso maschile
 - **9.318** nel sesso femminile
- Ogni 100 persone di età compresa fra 0 e 74 anni ogni anno si ammalano **4 uomini e 3 donne**

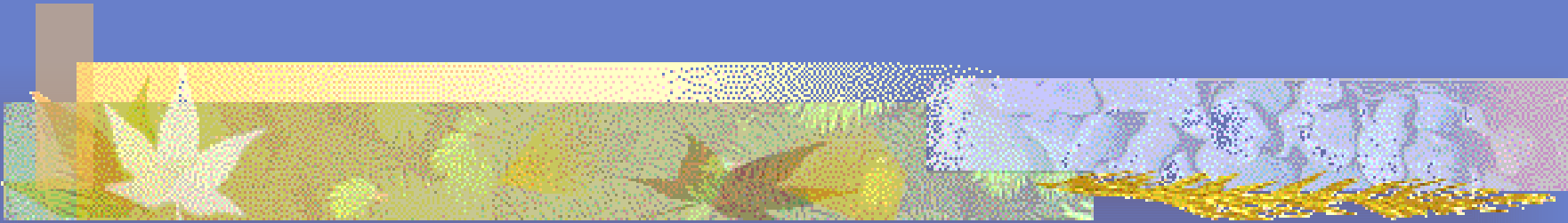


Epidemiologia

- Il rischio di ammalarsi di carcinoma del colon del retto varia fra Nord e Sud Italia in entrambi i sessi ed è probabilmente in relazione con diverse abitudini alimentari e/o stili di vita differenti
- L'incidenza e la mortalità sono nettamente più elevate al Nord e al Centro rispetto al Sud con differenze fra i valori estremi vicine o superiori al doppio
- Nella popolazione di Asti e provincia ci sono ogni anno circa **100** nuovi casi di tumori del colon e del retto.



Terapia medica precauzionale



Perché una terapia per l'organismo ?

- * Circa l'**80%** dei pazienti con un tumore del colon si presenta al momento della diagnosi con una malattia operabile radicalmente.
- * Il **35%** di questi sviluppa una ripresa di malattia che nella maggioranza dei casi (80%) si verifica entro i primi 2 o 3 anni dall'intervento chirurgico e, comunque, entro i primi 5 anni.
- * Le recidive locali sono rare nel cancro del colon, gli organi in cui è più frequente la recidiva sono: **fegato, linfonodi addominali, peritoneo e polmone.**

Neoplasie del colon-retto

CLASSIFICAZIONE TNM (T)

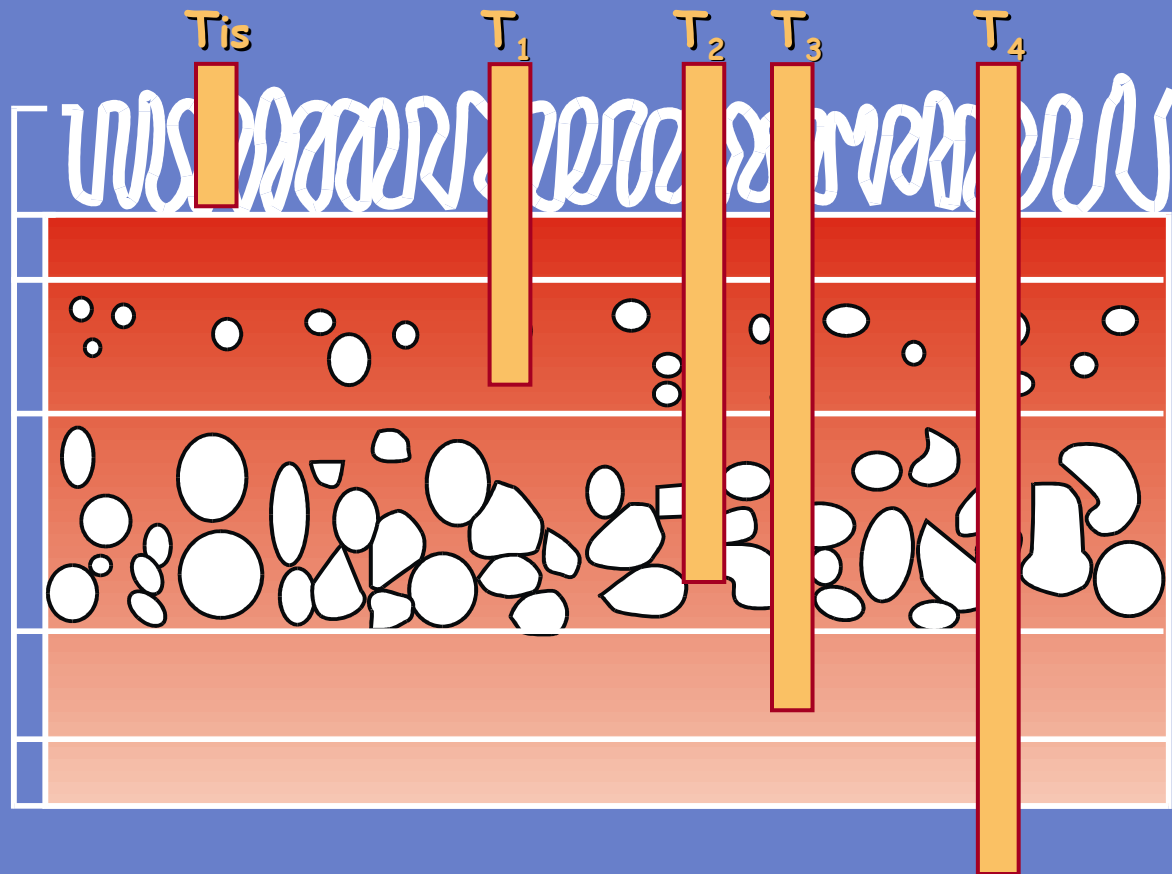
Mucosa
Muscularis mucosa

Sottomucosa

Muscolare propria

Subsierosa

Sierosa



**Estensione
a organi adiacenti**

Neoplasie del colon-retto

CORRELAZIONE TRA CLASSIFICAZIONE TNM E STADIO

AJCC/ UICC	TNM			MAC*
Stadio 0	Tis	N0	M0	A
Stadio I	T1	N0	M0	A
Stadio II	T2	N0	M0	A
IIa	T3	N0	M0	B1
IIb	T4	N0	M0	B2
Stadio III	Ogni T	N1	M0	C1
	Ogni T	N2	M0	C2
Stadio IV	Ogni T	Ogni N	M1	D

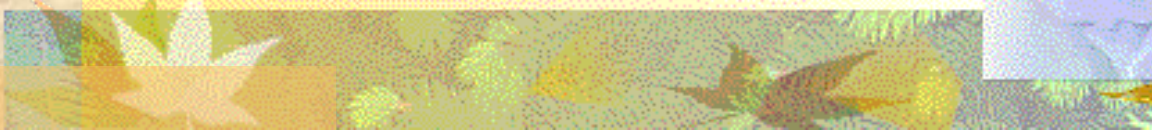
* STADIO secondo la classificazione Dukes modificata Astler-Coller

Perché una terapia per l'organismo ?

- La prognosi varia a seconda dello stadio della malattia alla diagnosi

- La percentuale di pazienti che definitivamente dalla malattia seguinte : guariscono è la

- Stadio I : 90%
- Stadio II : 70-80%
- Stadio III : 40-50%



Quali pazienti devono essere curati ?

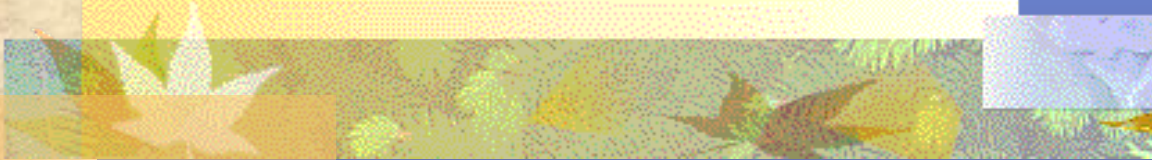
- ☀ Tutti i pazienti operati radicalmente allo **stadio III** dovrebbero essere curati con una chemioterapia adiuvante, che deve iniziare, se possibile, entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico
- ☀ Per i pazienti allo **stadio IIb** la chemioterapia adiuvante non è standard ma devono essere valutati attentamente i fattori prognostici sfavorevoli : (G3, invasione vascolare, bifocalità, età)



Quali pazienti devono essere curati ?

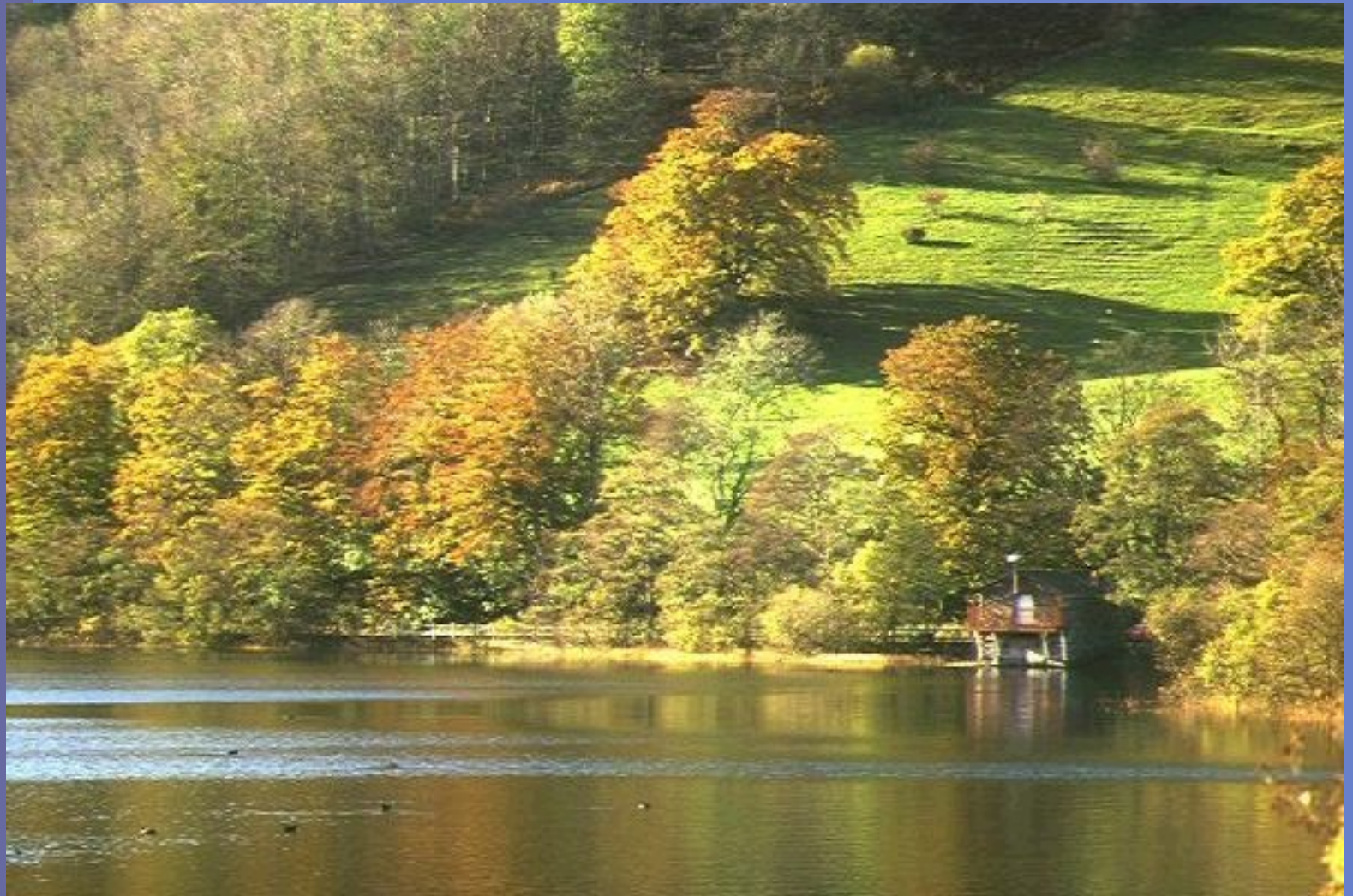
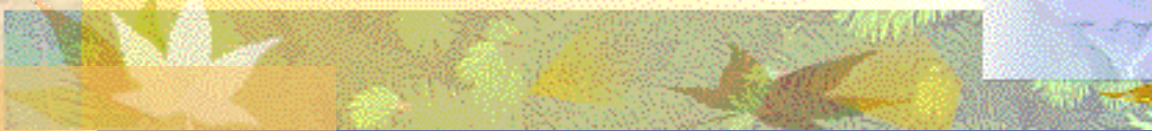
Il trattamento chemioterapico precauzionale standard nel 2008 è costituito da **Oxaliplatino, 5-Fluorouracile e Leucovorin (FOLFOX 4)** per 6 mesi

La **Capecitabina orale (pro-farmaco del 5-Fluorouracile)** è registrata come trattamento adiuvante per i pazienti non eleggibili per FOLFOX

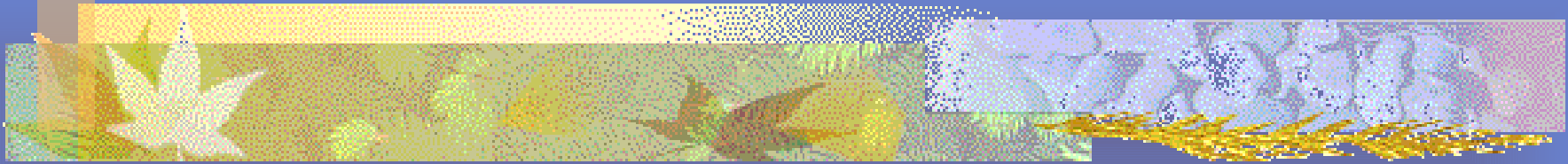


Risultati delle terapie precauzionali

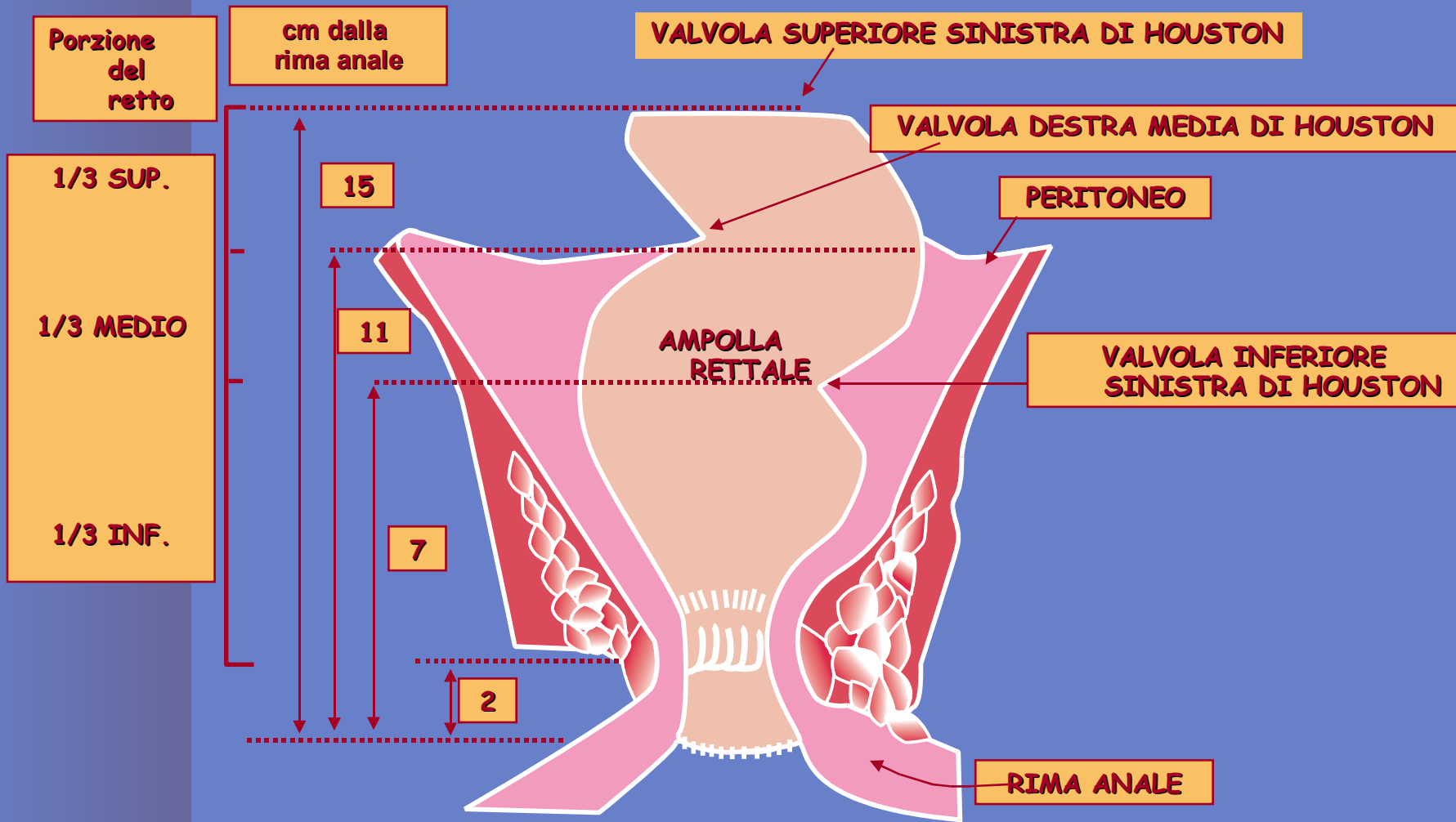
- + La chemioterapia precauzionale post-operatoria può ridurre la mortalità per tumori del colon e del retto di circa il **10%**.
- + Nella popolazione di Asti, ciò significa che negli ultimi dieci anni almeno 40 persone che sarebbero morte a causa del tumore, sono invece guarite.
- + La disponibilità di terapie più efficaci e meno tossiche, e il maggior numero di diagnosi precoci, potranno migliorare ulteriormente questo risultato nei prossimi anni.



**Trattamento concomitante
radio/chemioterapico
neo-adiuvante
per il carcinoma del retto**



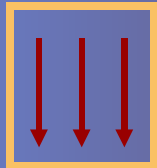
RETTO - Anatomia



CHEMIORADIOTERAPIA PRE-OPERATORIA: RAZIONALE

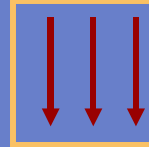
- Migliore indice terapeutico rispetto alla sola radioterapia
- Uso più precoce di una terapia sistemica per il controllo della malattia micrometastatica a distanza
- Obiettivi:
 - post: miglioramento della sopravvivenza
 - pre: miglior controllo locale della malattia**...e aumento della reseccabilità !**

CHEMIO-RT PREOPERATORIA: REGIMI STANDARD



FU+/-LV 325-500 mg/mq

RT (1.8 Gy/d)



FU 1000 mg/mq/die CI

RT (1.8 Gy/d)



FU 225 mg/mq/die PVI

RT (1.8 Gy/d)



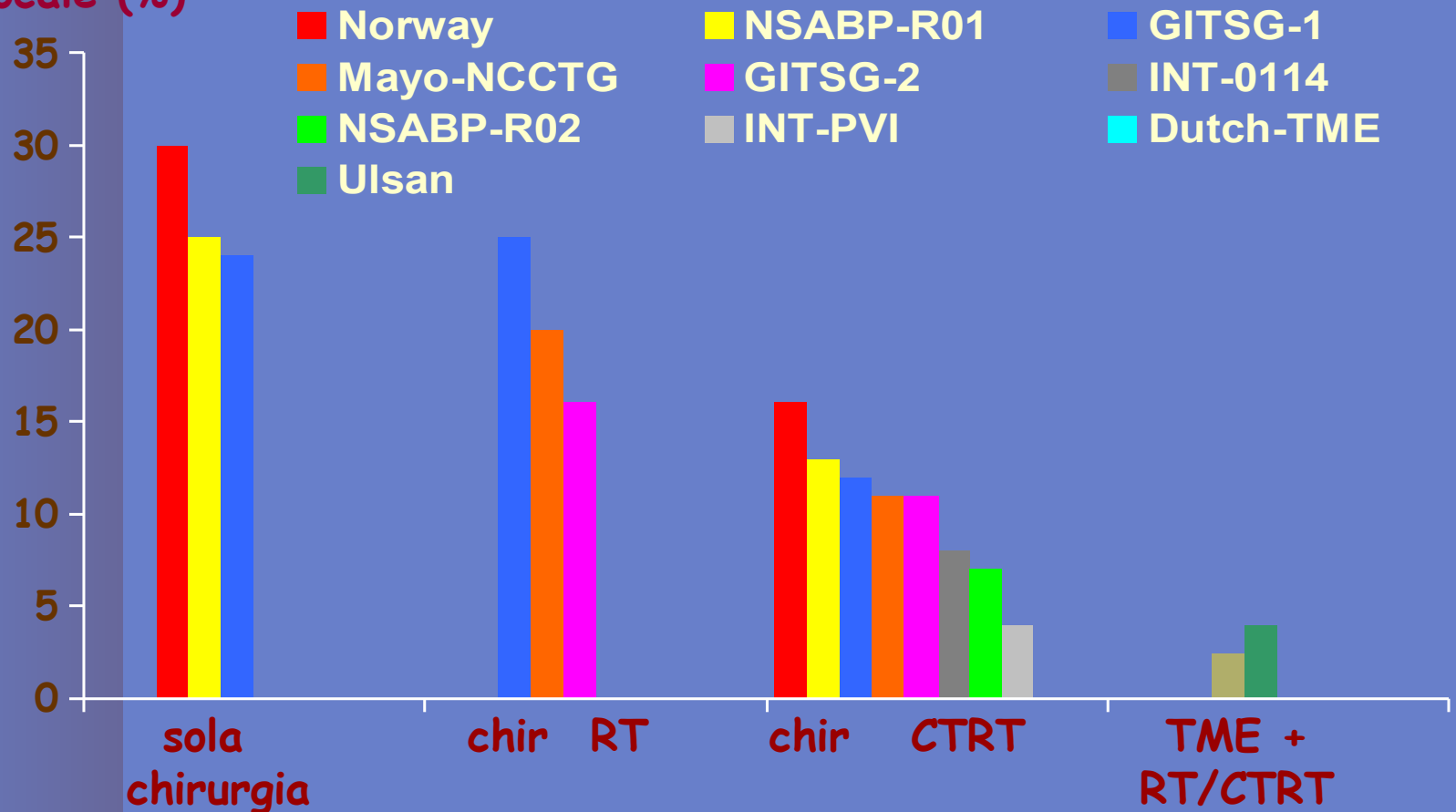
FU 300 mg/mq/die PVI



RT (1.8 Gy/d)

Diminuzione della percentuale di recidiva locale: dal 1980 al 2000

Recidiva locale (%)



Risposta alla CT/RT preoperatoria e preservazione dello sfintere

Solo pazienti con tumori ≤ 3 cm dalla rima anale

Risposta completa
clinica

Intervento

con preservazione
dello sfintere (SPS)


44%

Malattia residua
macroscopica

SPS 22%

CHEMIO-RADIOTERAPIA PREOPERATORIA: SINTESI DEI RISULTATI

- **Controllo locale, intervallo libero da malattia e sopravvivenza almeno equivalenti a quanto si ottiene con chemio-RT post-operatoria**
- **Attività superiore alla sola radioterapia preoperatoria**
- **10 % di Risposte Complete Patologiche all'intervento**
- **20 % di conversioni a chirurgia
con risparmio dello sfintere**
- **Minore tossicità**
- **Fino al 90 % di resezioni secondarie** in
pazienti inizialmente inoperabili



CHEMIO-RT PREOPERATORIA: IL FUTURO

- **Migliore selezione dei pazienti**
- **Semplificazione degli schemi**
- **Potenziamento della radioterapia**
- **Trials clinici con ottimizzazione della chirurgia, delle indagini patologiche e dell'imaging**

SIGOURNEY
WEAVER

JON
VOIGHT

PATRICIA
ARQUETTE

SOME SECRETS ARE TOO BIG TO KEEP HIDDEN.

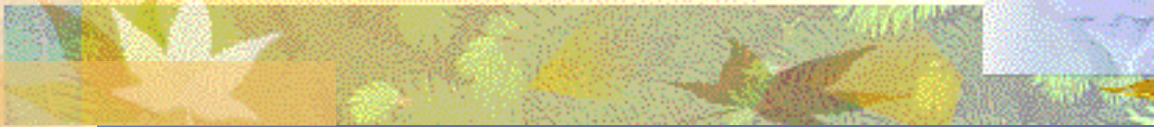


WALT DISNEY PICTURES PRESENTS

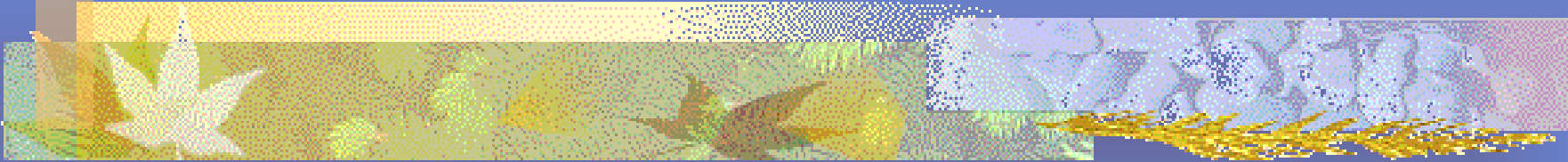
HOLES

WWW.HOLES.COM

©2003 Buena Vista Pictures Distribution



Terapia medica per la malattia avanzata





Terapia della malattia avanzata

Circa il **20%** dei pazienti
con carcinoma del colon o del retto
presenta malattia avanzata alla diagnosi.

Circa il **35%** dei pazienti operati
con intento curativo, e non trattati
in seguito con altre terapie
svilupperà una malattia avanzata.

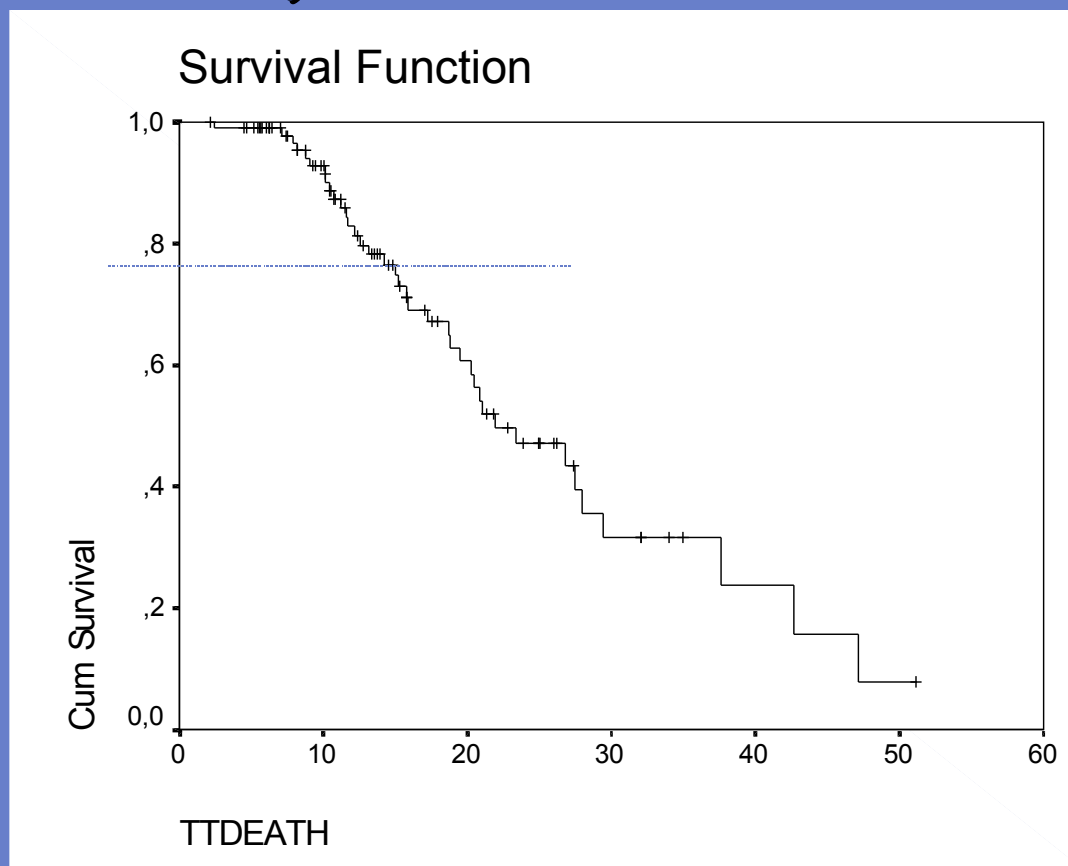
Neoplasie del colon-retto

SITI E FREQUENZA DELLE METASTASI

Fegato	60%
Linfonodi addominali	39%
Polmone	38%
Peritoneo	28%
Ovaio	18%
Surreni	14%
Pleura	11%
Osso	10%
Cervello	8%

Neoplasie del colon-retto

SOPRAVVIVENZA MEDIANA IN 95 PAZIENTI
CON CARCINOMA DEL COLON AVANZATO
(dati I.R.C.C. Candiolo)



SOPRAVVIVENZA MEDIANA : 21.9 mesi





Terapia della malattia avanzata

- ✿ In questi pazienti gli obiettivi ragionevoli della chemioterapia possono essere:
 - ✿ **Guarigione**
(possibile solo in un numero limitato di casi)
 - ✿ **Prolungamento della durata della vita**
 - ✿ **Controllo dei sintomi causati dalla malattia**
 - ✿ **Miglioramento della qualità della vita**
 - ✿ **Ritardo del peggioramento della malattia**

Neoplasie del colon-retto

DATI ACQUISITI

- L'impiego della chemioterapia consente di raddoppiare l'aspettativa di vita dei pazienti con malattia metastatica (da una mediana di 5 mesi con sola terapia di supporto a oltre un anno con una sola linea di chemioterapia)
- Nei pazienti in grado di affrontarla, una chemioterapia di seconda linea aumenta l'aspettativa di vita senza peggiorare la qualità di vita
- Iniziare la chemioterapia alla diagnosi di malattia metastatica asintomatica prolunga il "tempo libero da sintomi", con stabilità o miglioramento della qualità di vita
- Sono diventati recentemente disponibili farmaci biologici a bersaglio molecolare, che possono migliorare l'efficacia del trattamento in associazione con la chemioterapia.

Neoplasie del colon-retto

SCHEMI DI CHEMIOTERAPIA

- + **5-Fluorouracile** (modulato da **Acido Folinico**)
 - + in infusione breve (3-10 minuti)
 - + bolo EV
 - + infusione continua prolungata
- + **Capecitabina** (pro-farmaco orale del **5-FU**)
- + Nuovi farmaci (**Oxaliplatino**, **Irinotecan**) in terapie di combinazione con **5-FU** o **Capecitabina**
- + Farmaci biologici :
 - + **Cetuximab** (anticorpo monoclonale contro *Epidermal Growth Factor*)
 - + **Bevacizumab** (anticorpo monoclonale contro *Vessel Epitelial Growth Factor*)

Linee guida per la terapia della malattia avanzata

● PRIMA LINEA :

- Oxaliplatino + Fluoro-folato (FOLFOX) se non già impiegato nella terapia adiuvante
- Oxaliplatino + Capecitabina (CAPOX) (come sopra)
- Irinotecan + Fluoro-folato + Bevacizumab (FOLFIRI-AVASTIN®)
- Irinotecan + Capecitabina + Bevacizumab (CAPIRI-AVASTIN®)
- Capecitabina in monoterapia nei pazienti non eleggibili per gli altri trattamenti

Linee guida per la terapia della malattia avanzata

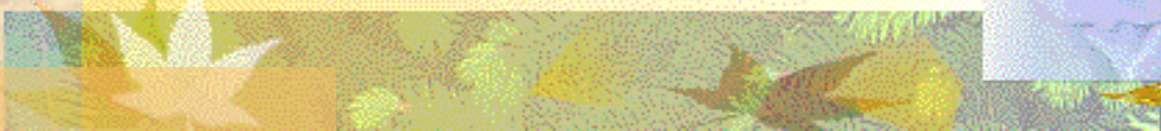
● **SECONDA LINEA :**

- **Irinotecan + Fluoro-folato (FOLFIRI)** nei pazienti pretrattati con FOLFOX
- **Irinotecan + Capecitabina (CAPIRI)** come sopra
- **Capecitabina** in monoterapia nei pazienti non eleggibili per gli altri trattamenti

Linee guida per la terapia della malattia avanzata

● **TERZA LINEA :**

- **Irinotecan + Cetuximab** nei pazienti che presentano positività del recettore per **Epidermal Growth Factor (EGFR)**



Neoplasie del colon-retto

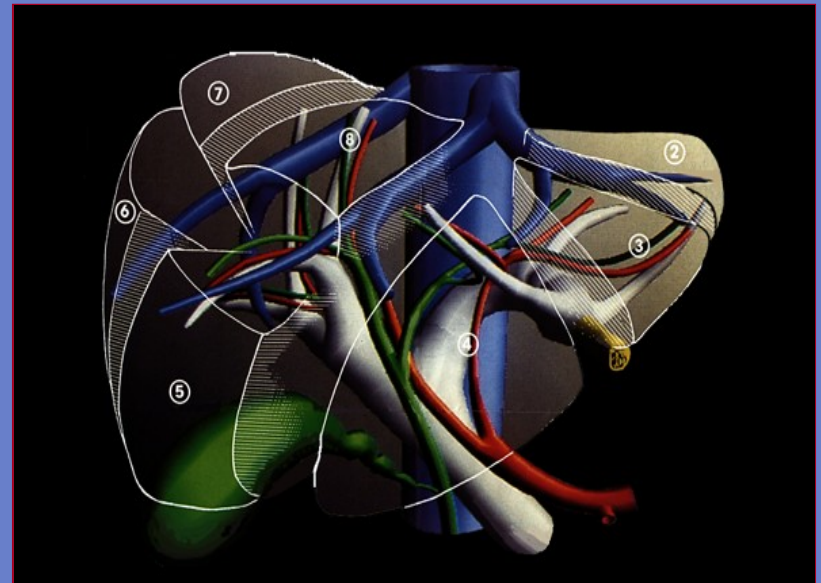
CHEMIOTERAPIA INTRA-ARTERIOSA EPATICA (IAE)

- Il fegato è l'unica sede di metastasi **nel**
30 - 60% dei pts.
- Le Metastasi epatiche sono perfuse dall'arteria epatica, mentre gli epatociti dal sangue portale
- **Fluorodesossipuridina (FUdR)** viene estratta dal circolo epatico al **95%**.
Le risposte passano da **10-21% (EV)** a **42-62% (IA)**
- La chemioterapia intra-arteriosa epatica può essere seguita da chemioterapia endovenosa sistemica dopo la metastasectomia
 - aumento della sopravvivenza a 5 anni dal **45%** al **60%**
 - aumento dell'intervallo libero da malattia **da 17 a 31 mesi**

Neoplasie del colon-retto

Integrazione chirurgia - chemioterapia
nel trattamento delle metastasi epatiche
da carcinoma del colon-retto

Nei pazienti con sole
metastasi epatiche,
giudicate non operabili,
la chemioterapia sistemica
primaria consente di
riportarle all'operabilità
in oltre il **30%** dei casi



Neoplasie del pancreas

Quando usare la chemioterapia e la radioterapia

- Radioterapia e chemioterapia adiuvanti nei pazienti operati con linfonodi positivi o con tumore primitivo T>2 (scelta dubbia)
- Radioterapia o radio-chemioterapia nelle neoplasie localmente avanzate non resecabili a scopo:
 - Neo-adiuvante (evidenze deboli, studi non conclusivi)
 - Esclusivo (probabilmente efficace)
- Chemioterapia per malattia metastatica :
Gemcitabina in monochemioterapia -> migliora la qualità di vita anche se non aumenta la sopravvivenza (dubbi sul miglioramento dell'efficacia in associazione con ~~Oxaliplatino o 5-Fluorouracile~~)
- E' indispensabile un'accurata valutazione clinica , data la prognosi infausta del paziente metastatico (aspettativa di vita: **7 mesi**), e la frequente gravità delle condizioni cliniche

Neoplasie dello stomaco

Quando usare la chemioterapia e la radioterapia

- **Chemioterapia neo-adiuvante**
(probabilmente efficace per casi inizialmente inoperabili)
- **Chemioterapia adiuvante**
(indicata per pazienti operati con linfonodi positivi o con tumore allo stadio T3-T4)
- **Chemio-radioterapia adiuvante**
 - considerata standard negli USA, ma sulla base di dati contraddittori, per la scarsa qualità media della chirurgia
 - non utilizzata come standard in Italia
- **Chemioterapia nella malattia metastatica**
 - **ECF** (Epirubicina, Cisplatino, Fluorouracile in infus. continua)
 - **DCF** (Docetaxel, Cisplatino, Fluorouracile in infus. continua)
 - **FOLFOX** (Oxaliplatino, Fluorouracile, Leucovorin)
 - Risposte obiettive nel **30-40%** con impatto sulla sopravvivenza

Altre neoplasie Gastroenteriche

• Esofago

- Terapie integrate (chirurgia-radioterapia-chemioterapia) nella malattia localmente avanzata
- Chemioterapia nella malattia metastatica
- Attenzione allo stato nutrizionale dei pazienti

• Vie biliari

- Ancora troppo scarsi risultati dalla chemioterapia
- Di solito è proponibile sola terapia palliativa

• Epatocarcinoma

- Se non sono possibili l'intervento o altre terapie locali (chemioembolizzazione, termoablazione con radiofrequenze) la chemioterapia può essere eseguita per via intra-arteriosa
- Attenzione ai pazienti cirrotici (controindicazione a chemioterapia)

• Canale anale (istotipo: squamoso)

- Chemioradioterapia integrata (5FU+Mitomicina) nella malattia locale, anche se localmente avanzata
- Guarigione definitiva (!) in oltre il 90% dei pazienti

**Cosa ci aspettiamo
nel futuro ?**



Cosa ci aspettiamo nel futuro ?

- Più programmi di prevenzione con attenzione alle abitudini alimentari e allo stile di vita
- **Diagnosi più precoci**
- **Maggior collaborazione tra gli specialisti**
- **Farmaci meno tossici**
- Radioterapia con meno effetti collaterali
- **Novità dalla Ricerca**

