

TAPPE DELLA CHEMIOTERAPIA

- Inizi '900
(Ehrlich) scoperta di sostanze chimiche in grado di curare infezioni batteriche
- '40 monochemioterapia
uso delle mostarde azotate nei linfomi
- '50 antifolati
uso del methotrexate nelle leucemie
- '60 antracicline
platino
epipodofilotossine
- '70 MOPP nel Morbo di Hodgkin
chemioterapia adiuvante
- '80 polichemioterapia
approccio integrato alla gestione del paziente oncologico
- '90 bioterapia

Responsività ai chemioterapici delle principali neoplasie

NEOPLASIE MOLTO CHEMIOSENSIBILI

(possono essere guarite con la sola CT)

Leucemie linfoblastiche del bambino

Hairy cell leukemia

Leucemie acute dell'adulto

Morbo di Hodgkin

Linfomi non Hodgkin ad alta malignità

Tumori a c. germinali del testicolo

Coriocarcinoma

Responsività ai chemioterapici delle principali neoplasie

NEOPLASIE MODERATAMENTE CHEMIOSENSIBILI

(la sola CT può solo contribuire alla guarigione;
è sicuramente utile nella palliazione)

Leucemie croniche

Microcitoma polomonare*

Mieloma multiplo

Carcinoma ovarico*

Sarcomi

Carcinoma mammario

Retinoblastoma

* guarigioni occasionali con la CT

www.fisiokinesiterapia.biz

Responsività ai chemioterapici delle principali neoplasie

NEOPLASIE MODERATAMENTE CHEMIOSENSIBILI

(la CT è usata solo nella palliazione)

Carcinoma della prostata

Carcinoma del rene

Carcinoma della tiroide

Carcinoma della vescica

Apudomi

Responsività ai chemioterapici delle principali neoplasie

NEOPLASIE POCO CHEMIOSENSIBILI

(la sola CT è usata talvolta e solo per la palliazione)

Carcinoma polmonare (NSCLC)

Carcinoma di esofago-stomaco-colon-retto

Carcinoma del pancreas, fegato e vie biliari

Melanoma

Tumori del SNC

EFFICACIA DELLA MONOCHEMIOTERAPIA

Methotrexate

Coriocarcinoma

Actinomicina D

Pentostatina

Hairy cell leukemia

Cladribina

CHEMIOTERAPIA : MODALITÀ

DI INDUZIONE: terapia farmacologica somministrata come trattamento principale in neoplasie avanzate per le quali non vi siano trattamenti alternativi

DI SALVATAGGIO: CT di induzione successiva ad una chemioterapia di induzione fallita.

Opzione problematica per:

- volume della neoplasia
- scadenti condizioni generali
- chemioresistenza

ADIUVANTE: CT dopo trattamento chirurgico o radioterapico del t. primitivo.

PRIMARIA (NEOADIUVANTE): CT iniziale per un t. localizzato per il quale esistono terapie alternative ma non completamente efficaci.

MODALITÀ PARTICOLARI DI CHEMIOTERAPIA

INSTILLAZIONE NEL LIQUIDO CEFALO-RACHIDIANO

INFUSIONE IN CAVITÀ PERITONEALE

INFUSIONE IN ARTERIA EPATICA

INSTILLAZIONE ENDOPLEURICA

INFUSIONE INTRACAROTIDEA

VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA ALLA CHEMIOTERAPIA DI INDUZIONE

RISPOSTA COMPLETA (RC):

tumore non più evidenziabile
prerequisito per la guarigione

RISPOSTA PARZIALE (RP):

riduzione del 50% della massa tumorale misurabile
valore clinico trascurabile

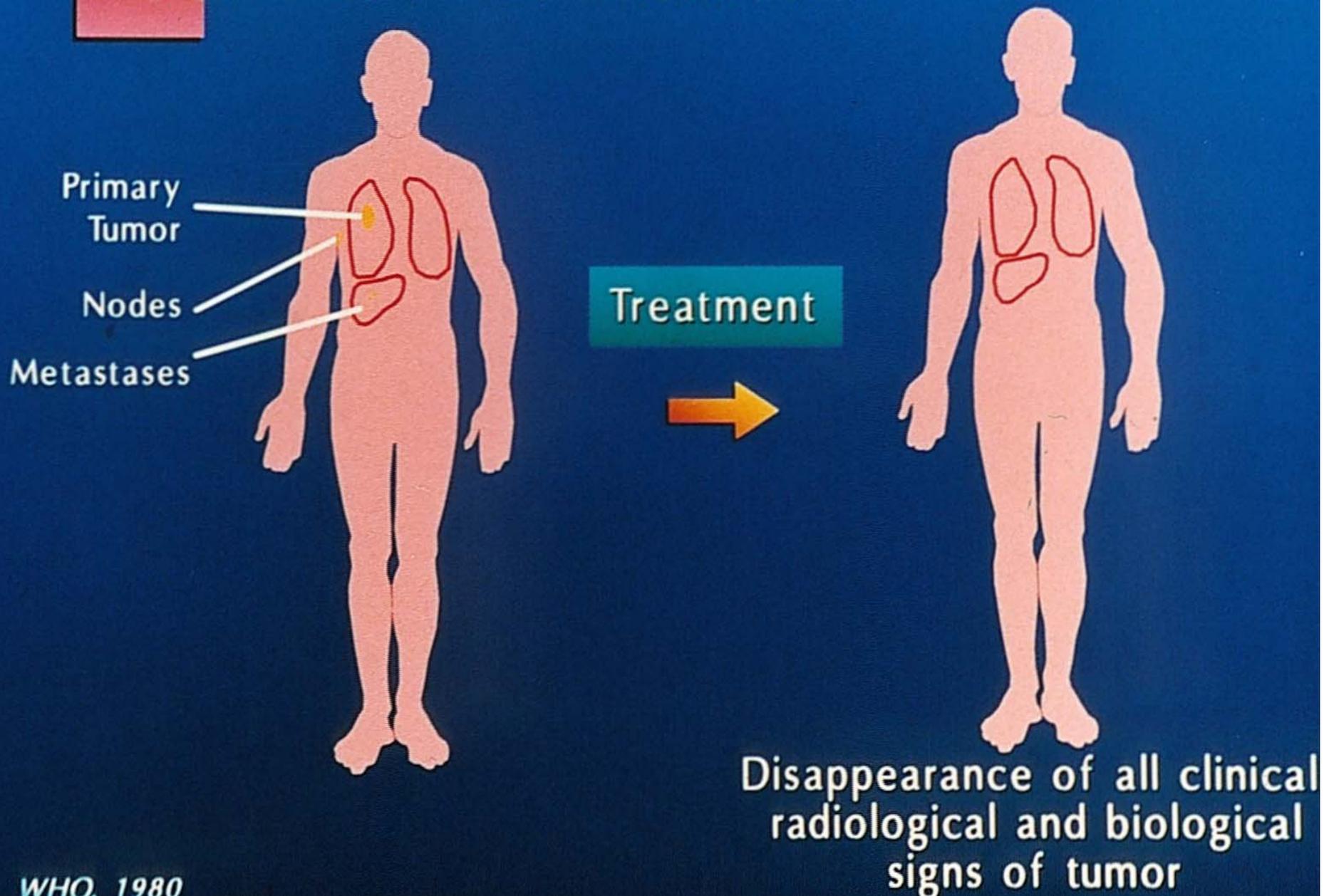
RELAPSE-FREE SURVIVAL (RFS):

migliore indicatore della qualità della RC

FREEDOM FROM PROGRESSION (FFP):

comprende sia i pazienti che hanno ottenuto la RC che quelli che hanno ottenuto la RP

COMPLETE REMISSION



VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA ALLA CHEMIOTERAPIA (1)

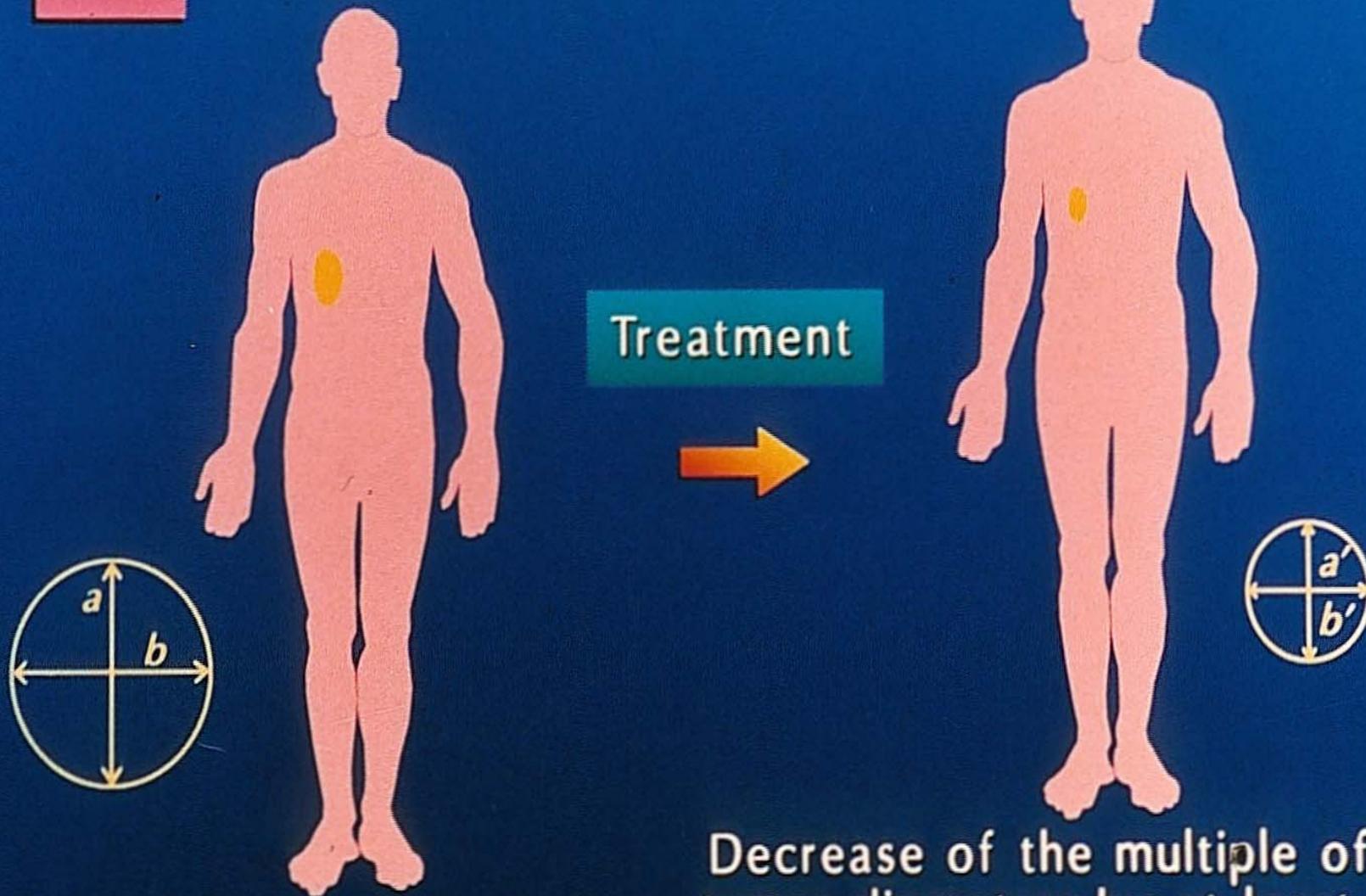
RISPOSTA COMPLETA (RC)

Completa scomparsa di tutti i sintomi e segni del tumore in almeno due successivi controlli intervallati da non meno di 4 settimane.

RISPOSTA COMPLETA incerta (RCu)

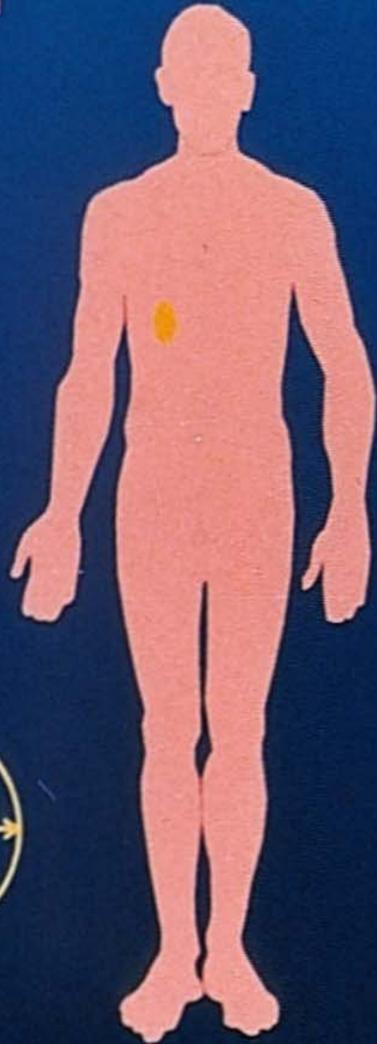
Persistenza di una o più lesioni cliniche e radiologiche che sono comunque regredite più del 75% del volume iniziale e assenza di segni e sintomi di malattia attiva.

PARTIAL REMISSION

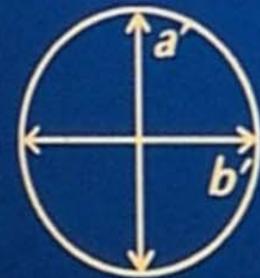
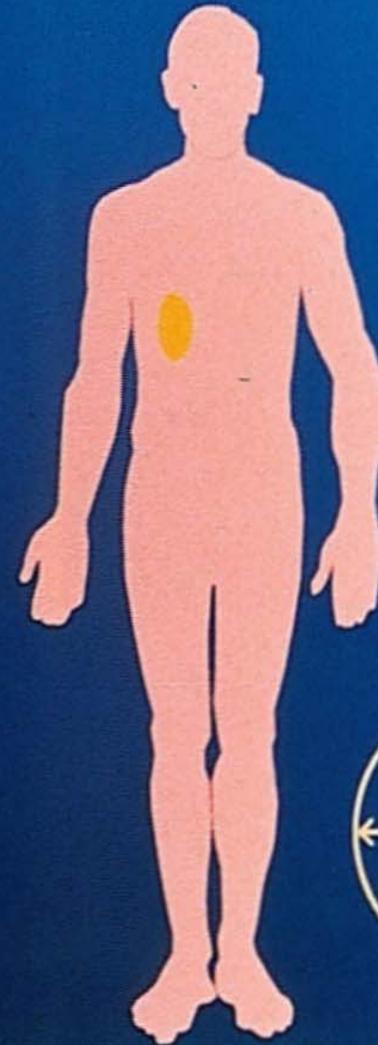


Decrease of the multiple of two
tumor diameters by at least 50 %
 $(a'b') < \frac{(ab)}{2}$

PROGRESSION



Treatment



Increase of the multiple of two tumor diameters by at least 25 %

$$(a'b') > 1.25 (ab)$$

VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA ALLA CHEMIOTERAPIA (2)

RISPOSTA PARZIALE (RP)

Regressione uguale o superiore al 50% delle dimensioni della massa tumorale in due successivi controlli intervallati da almeno 4 settimane senza comparsa di nuove lesioni.

MALATTIA STABILE

Regressione inferiore al 50%, o incremento non superiore al 25%, delle dimensioni della massa tumorale in assenza di comparsa di nuove lesioni.

PROGRESSIONE

Incremento superiore al 25% delle dimensioni della massa tumorale, oppure comparsa di nuove lesioni.

FATTORI CHE INFLUENZANO LA RISPOSTA ALLA TERAPIA (I)

1. FRAZIONE DI CRESCITA

2. DOSE-INTENSITY

3. CHEMIORESISTENZA

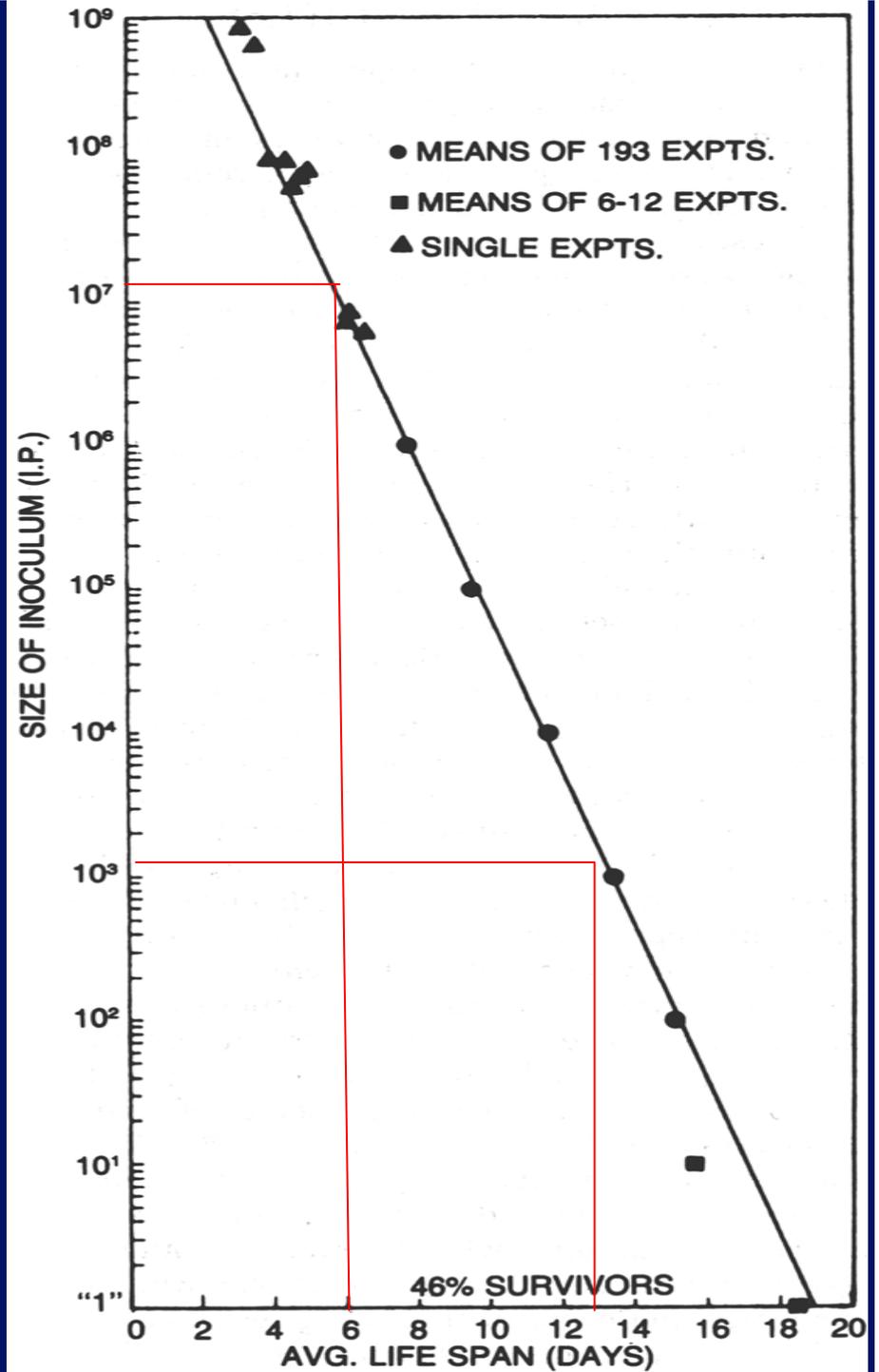
FATTORICHE INFLUENZANO LA RISPOSTA ALLA TERAPIA (II)

FRAZIONE DI CRESCITA

NEL MODELLO DI LEUCEMIA MURINA L1210 LA CRESCITA È
ESPONENZIALE CIOÈ' IL 100% DELLE CELLULE È
ATTIVAMENTE PROLIFERANTE

IN SIMILI CIRCOSTANZE SE UNA DATA DOSE DI UN DATO
FARMACO È IN GRADO DI RIDURRE LA MASSA TUMORALE
DA 10^{10} A 10^7 , LA STESSA DOSE RIDUCE LA MASSA DA 10^5 A
 10^2 CELLULE.

Fattori che influenzano
la risposta alla terapia (III)
Frazione di crescita



FATTORI CHE INFLUENZANO LA RISPOSTA ALLA TERAPIA (IV)

FRAZIONE DI CRESCITA

**LA CAPACITÀ CITOCIDA DI UNA CERTA DOSE
DI FARMACO IN UN DETERMINATO TUMORE,
È SEMPRE UGUALE IN TERMINI
PROPORZIONALI E DIPENDE DALLA
CHEMIOSENSIBILITÀ E DALLA DOSE, NON
DALLA GRANDEZZA DEL TUMORE.**

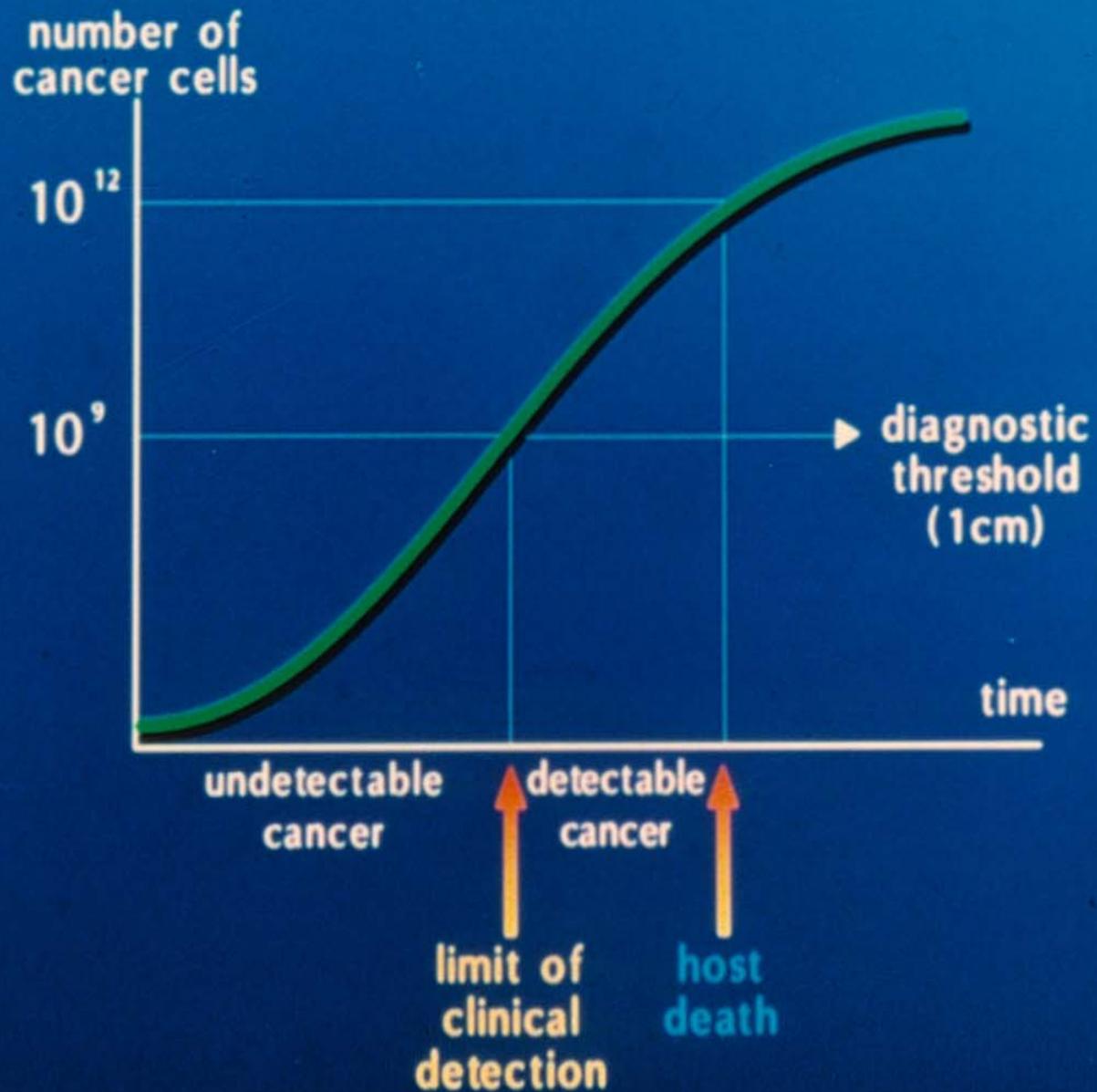
FATTORICHE INFLUENZANO LA RISPOSTA ALLA TERAPIA (V)

FRAZIONE DI CRESCITA

NEI TUMORI UMANI LA FRAZIONE DI CRESCITA DECRESCHE ESPONENZIALMENTE CON IL TEMPO E RAGGIUNGE IL MASSIMO QUANDO IL TUMORE È AL 37% DEL SUO VOLUME MASSIMO. IN SEGUITO LA FRAZIONE DI CRESCITA RALLENTA ED IN UN TUMORE AVANZATO È MOLTO BASSA.

NELLA PRATICA CLINICA LA CT ANTITUMORALE A QUESTO STADIO È IN GRADO DI UCCIDERE UN NUMERO MOLTO BASSO DI CELLULE

TUMOR GROWTH



FATTORI CHE INFLUENZANO LA RISPOSTA ALLA TERAPIA (I)

1. FRAZIONE DI CRESCITA

2. DOSE-INTENSITY

3. CHEMIORESISTENZA

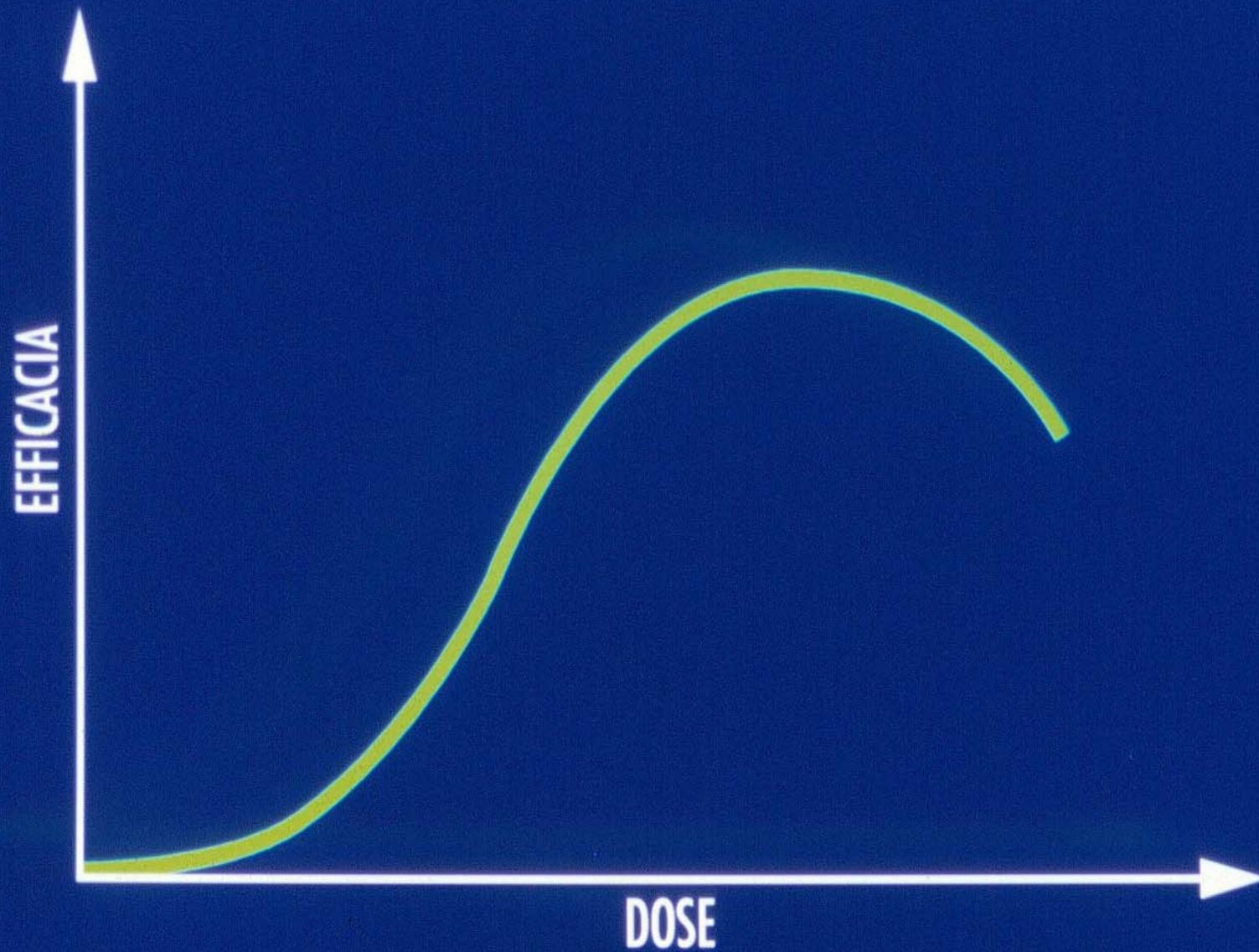
FATTORE CHE INFLUENZANO LA RISPOSTA ALLA TERAPIA (VI) - DOSE

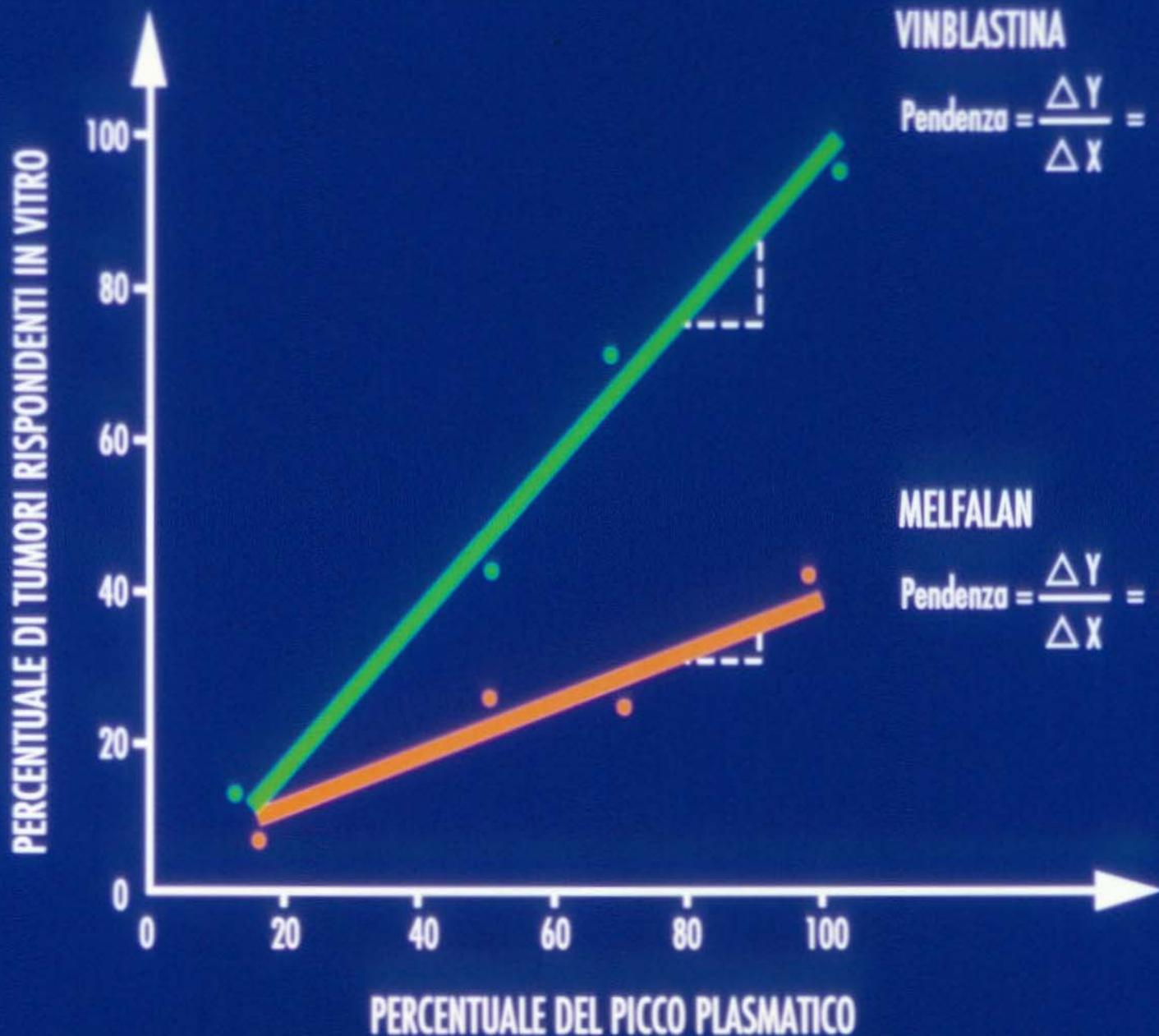
PER I TUMORI CHEMIOSENSIBILI, IN CIRCOSTANZE FAVOREVOLI DI CINETICA PROLIFERATIVA, IL FATTORE LIMITANTE LA CAPACITÀ DI OTTENERE L'ERADICAZIONE È LA DOSE.

LA CURVA DOSE-RISPOSTA NEI SISTEMI BIOLOGICI È GENERALMENTE DI TIPO SIGMOIDE, CIOÈ CON 3 FASI (+ SOGLIA)

1. LATENTE
2. LINEARE
3. PLATEAU

CURVA DOSE RISPOSTA PER UN FARMACO ANTITUMORALE





VINBLASTINA

$$\text{Pendenza} = \frac{\Delta Y}{\Delta X} = \frac{10}{10} = 1,0$$

MELFALAN

$$\text{Pendenza} = \frac{\Delta Y}{\Delta X} = \frac{5}{10} = 0,5$$

FATTORICHE INFLUENZANO LA RISPOSTA ALLA TERAPIA (VII)

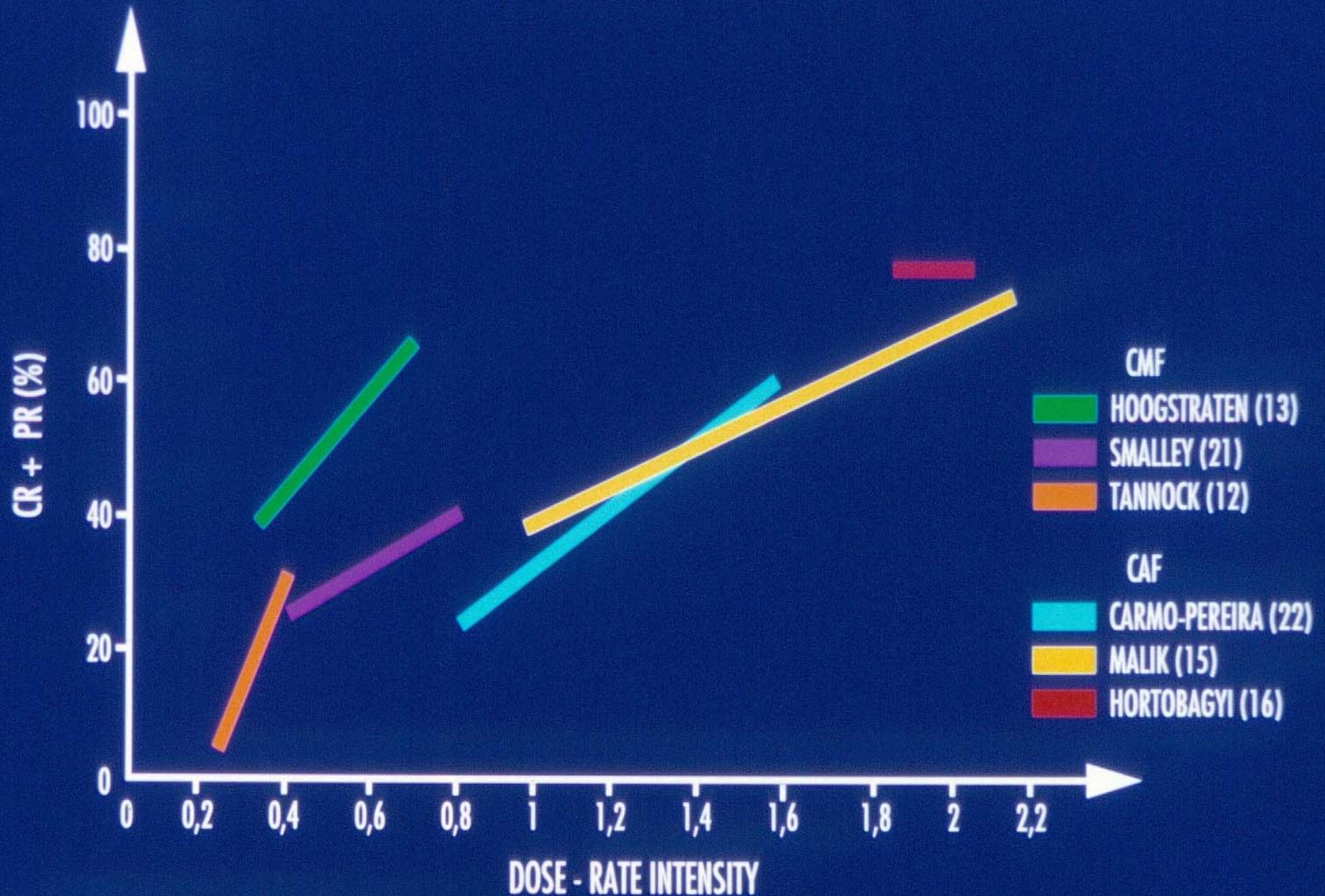
DOSE-INTENSITY

DOSE INTENSITY= QUANTITÀ DI FARMACO EROGATA PER UNITÀ DI TEMPO,
ESPRESSA COME MG/M²/SETT.

RELATIVE DOSE-INTENSITY (RDI)= RAPPORTO FRA LA QUANTITÀ DI
FARMACO EROGATA NELL'UNITÀ DI TEMPO E QUELLA PREVISTA DA UN
REGIME DI RIFERIMENTO. QUESTO CALCOLO COMPUTA SIA RITARDI DI
TRATTAMENTO CHE RIDUZIONI DI DOSE

CORRELAZIONI POSITIVE FRA D-I E RISPOSTA CLINICA SONO STATE
DIMOSTRATE IN LINFOMI, TUMORI DI COLON, MAMMELLA ED OVAIO

RISULTATI DEGLI STUDI RANDOMIZZATI APPOSITAMENTE DISEGNATI

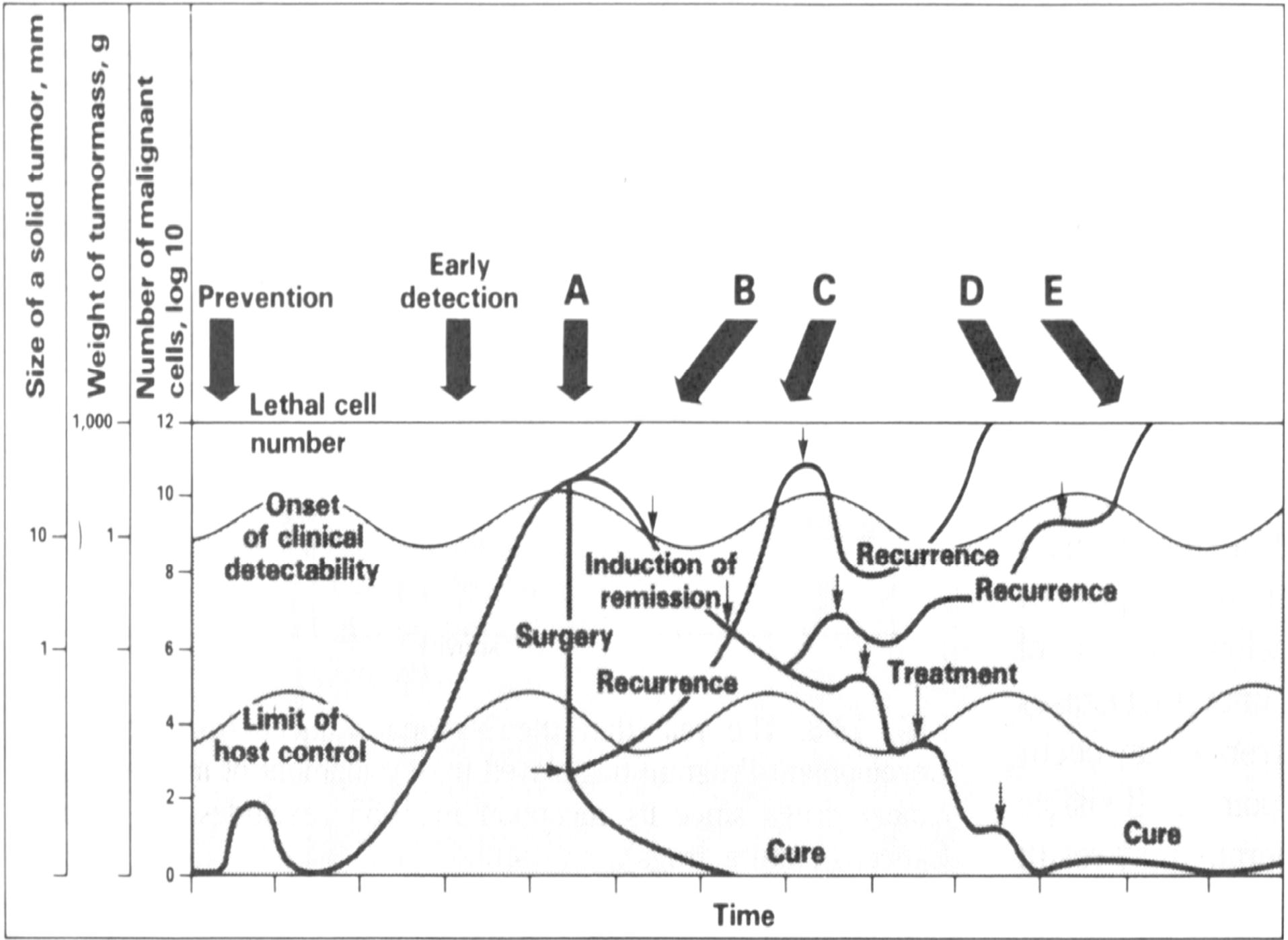


FATTORICHE INFLUENZANO LA RISPOSTA ALLA TERAPIA (VIII)

DOSE - INTENSITY

- IN NEOPLASIE MOLTO AVANZATE LA CURVA DOSE-RISPOSTA TENDE A SPOSTARSI A DESTRA E L'AUMENTO DELLA DOSE-INTENSITY CONDUCE IL PIÙ DELLE VOLTE AD UNA TOSSICITÀ INACCETTABILE.

- UGUALMENTE L'AUMENTO DI D-I DI REGIMI CHE GIÀ OTTENGONO PRESSOCHÉ IL 100% DELLE CURE NON OTTERRÀ SIGNIFICATIVI INCREMENTI DELLA PROBABILITÀ DI CURA



FATTORI CHE INFLUENZANO LA RISPOSTA ALLA TERAPIA (I)

1. FRAZIONE DI CRESCITA

2. DOSE-INTENSITY

3. CHEMIORESISTENZA

IPOTESI DI GOLDIE-COLDMAN (1979)

**•ALTERAZIONI CITOGENETICHE NON-RANDOM SONO
STRETTAMENTE ASSOCIATE ALLO SVILUPPO DELLA
CHEMIORESISTENZA**

**•TALI EVENTI SI VERIFICANO, CON FREQUENZA DIPENDENTE
DALL'INSTABILITÀ GENETICA DELLA NEOPLASIA, A PARTIRE
DA UNA POPOLAZIONE DI 10^3 - 10^6 CELLULE CHE
COSTITUISCONO UNA MASSA CLINICAMENTE NON RILEVABILE
(10^9 CELLULE = MASSA DI 1 CM)**

IMPATTO CLINICO DELL'IPOTESI DI GOLDIE-COLDMAN

L'IPOTESI DI GLODIE-COLDMAN PREVEDE CHE ANCHE TUMORI MOLTO PICCOLI CONTENGANO ALMENO UN CLONE DI CELLULE CHEMIORESISTENTI, MA CHE IL NUMERO ASSOLUTO DI CELLULE RESISTENTI SIA IN ASSOLUTO ANCORA BASSO.

CIÒ IMPLICHEREBBE :

⇒ USO SIMULTANEO DI TUTTI I FARMACI EFFICACI
(TEORIA)

⇒ USO ALTERNATO DI COMBINAZIONI NON CROSS-
RESISTENTI (PRATICA)

Risvolti pratici della teoria di Goldie & Coldman

- Diagnosi e trattamento più precoci possibile
- Uso di più farmaci antiblastici in rapida successione per ridurre le probabilità di selezione di cellule contemporaneamente resistenti a farmaci diversi
- Alternare od associare farmaci non cross-reagenti

MECCANISMI GENERALI DELLA CHEMIORESISTENZA EVIDENZIABILI SOLO IN VIVO (I)

- “santuari” anatomici o farmacologici
- aree a scarsa vascolarizzazione
- tessuti in ipossia/acidosi \Rightarrow alterato metabolismo locale del farmaco
- farmacocinetica imprevedibile
- assorbimento o clearance erratici
- fattori cellulari e/o microambiente peritumorale

MECCANISMI GENERALI DELLA CHEMIORESISTENZA EVIDENZIABILI IN VITRO

DIMINUITO ACCUMULO DEL FARMACO

ALTERAZIONI DEL METABOLISMO DEL FARMACO

MODIFICAZIONI DELLE MOLECOLE BERSAGLIO INTRACELLULARI

AUMENTO DELLA CAPACITÀ DI RIPARAZIONE DEL DNA

FATTORI CHE INFLUENZANO LA RISPOSTA ALLA TERAPIA

CHEMIORESISTENZA

INTRINSECA:

insorge senza precedenti esposizioni a farmaci

ACQUISITA:

insorge dopo esposizione al farmaco

MULTI-DRUG RESISTANCE (MDR):

resistenza (intrinseca od acquisita) a più farmaci lipofili, di derivazione naturale, anche non correlati strutturalmente

MODALITÀ DI REALIZZAZIONE DI UN FENOTIPO MDR

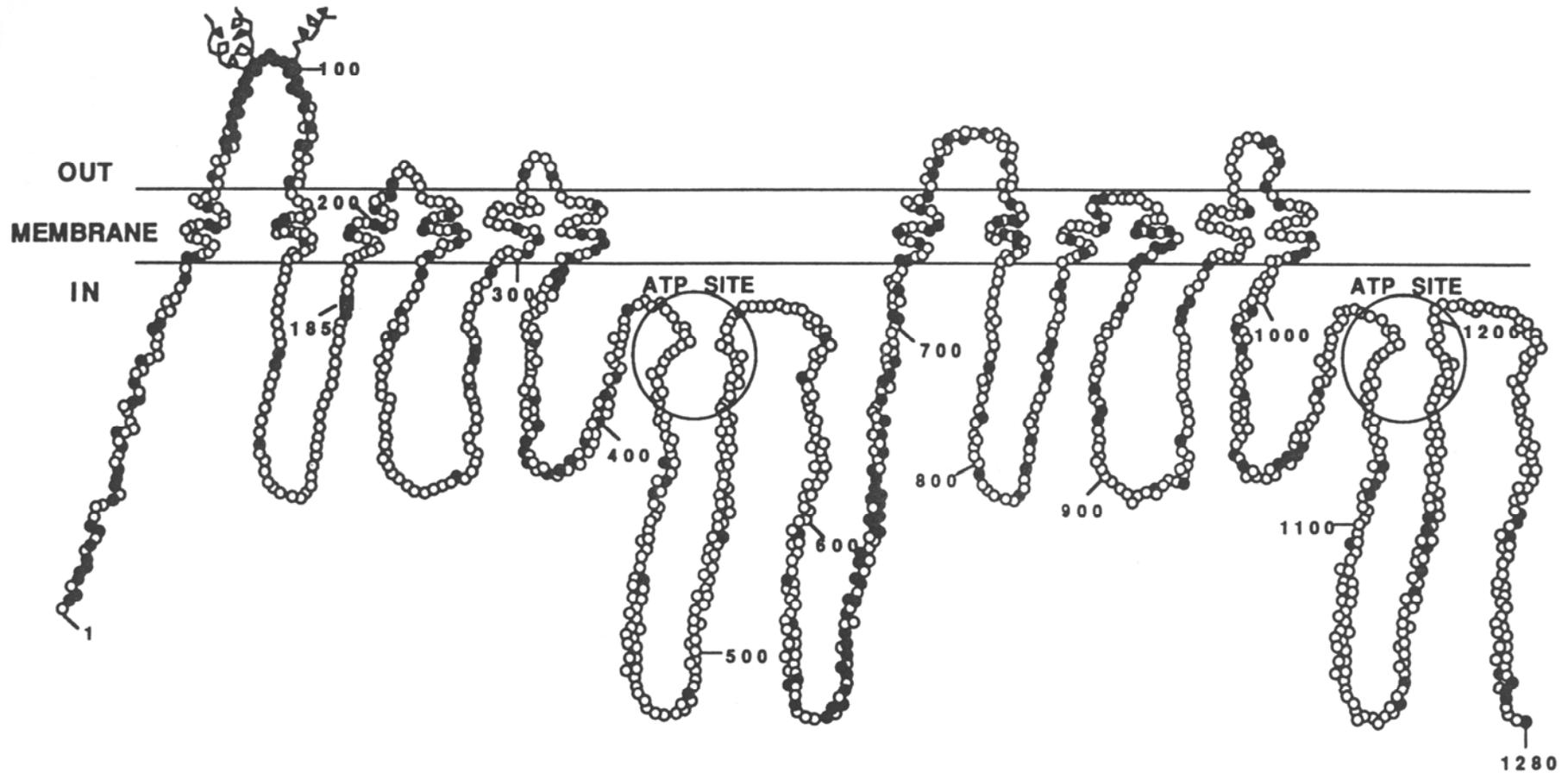
“OVEREXPRESSION” DELLA GLICOPROTEINA P (MDR
“CLASSICA”)

“OVEREXPRESSION” DI ALTRE PROTEINE DI MEMBRANA
(MRP)

ALTERAZIONI DELLE TOPOISOMERASI IIa (atMDR)

ALTERAZIONI ENZIMI IMPLICATI NEL METABOLISMO DEI
CHEMIOTERAPICI

STRUTTURA DELLA gp170

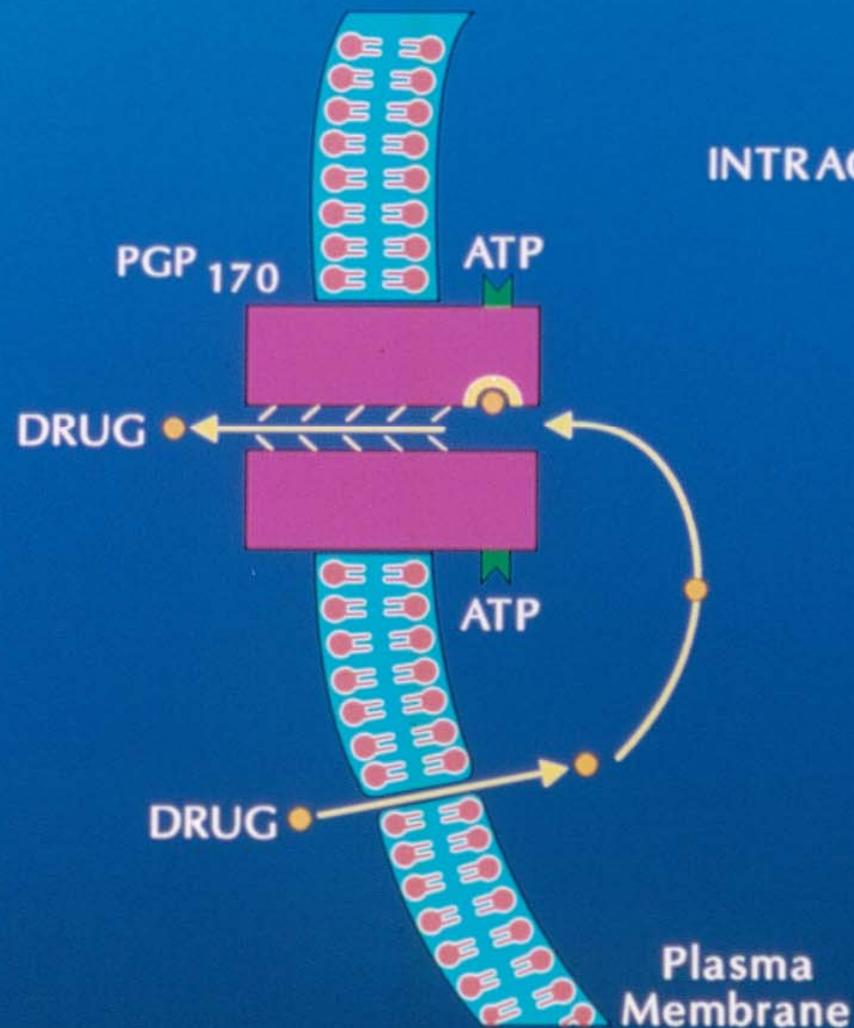


MECCANISMO D'AZIONE DELLA gp170

DRUG RESISTANCE

EXTRACELLULAR

INTRACELLULAR



TUMORI CON FREQUENTE MDR GP170-CORRELATA

LEUCEMIE ACUTE E CRONICHE

MIELOMA MULTIPLO

CANCRO DELL'OVAIO

CANCRO DELLA MAMMELLA

NEUROBLASTOMA

SARCOMI DI TESSUTI MOLLI

CARCINOMA RENALE

CANCRO DELLA CERVICE UTERINA

TUMORI CON FREQUENTE MDR GP170-CORRELATA

GENERALMENTE IMPLICATI

ACTINOMICINA D
DAUNOMICINA
DOXORUBICINA
MITOXANTRONE
TAXOLO
ETOPOSIDE (VP-16)
TENIPOSIDE (VM-26)
VINBLASTINA
VINCRISTINA
VINDESINA
TRIMETREXATE

GENERALMENTE NON IMPLICATI

BLEOMICINA
CARMUSTINA (BCNU)
CHLORAMBUCIL
CIS-PLATINO
CICLOFOSFAMIDE
IFOSFAMIDE
MELPHALAN
5-FLUOROURACILE
CITOSINA-ARABINOSIDE
6-MERCAPTOPURINA
METHOTREXATE

PRINCIPI DI POLICHEMIOTERAPIA (I)

UN SINGOLO FARMACO NON È IN
GRADO DI CURARE UNA NEOPLASIA

PRINCIPI DI POLICHEMIOTERAPIA (II)

L'ASSOCIAZIONE DI PIÙ FARMACI CONSENTE:

- MASSIMA AZIONE CITOCIDA ENTRO I LIMITI DELLA TOLLERABILITÀ DEL PAZIENTE PER CIASCUN FARMACO
- PIU' AMPIO "SPETTRO DI AZIONE" NEI CONFRONTI DI EVENTUALI CLONI CELLULARI RESISTENTI
- PREVENZIONE O RALLENTAMENTO DELLO SVILUPPO DI NUOVI CLONI RESISTENTI

PRINCIPI DI POLICHEMIOTERAPIA (III)

1. USARE FARMACI:

- GIÀ DIMOSTRATISI EFFICACI IN MONOCHEMIOTERAPIA
- CHE A PARITÀ DI EFFICACIA, ABBIANO TOSSICITÀ DIVERSE DA QUELLE DI ALTRI FARMACI DELLA COMBINAZIONE, PER UNA MAGGIORE "DOSE-INTENSITY"

2. SOMMINISTRARE I FARMACI SCELTI:

- NEI TEMPI ED ALLE DOSI CORRETTE
- AD INTERVALLI I PIU' BREVI POSSIBILI

CLASSIFICAZIONE DEGLI AGENTI CITOTOSSICI

AGENTI ALCHILANTI	ANTI-METABOLITI	INIBITORI MITOTICI	ANTIBIOTICI	ALTRI
BUSULFANO	ARABINOSIDE-CITOSINA (ARA-C)	ETOPOSIDE	BLEOMICINA	L-ASPARAGINASI
CARMUSTINA (BCNU-NITRUMON)	METHOTREXATE	TENIPOSIDE	DAUNORUBICINA	IDROSSIUREA
CLOREMBUCILE	MERCAPTOPURINE	VINBLASTINA	DOXORUBICINA	PROCARBAZINA
CISPLATINO	FLUOROURACILE	VINCRISTINA	MITOXANTRONE	
CICLOFOSFAMIDE	FLOXURIDINA	VINDESINA	MITOMICINA -C	
IFOSFAMIDE		TAXOLO TAXOTERE	ACTINOMICINA-D	
MELPHALAN				

IMMEDIATI (ore)

- Nausea e vomito
- Febbre
- Rash cutanei
- Reazioni locali in caso di stravasamento (*alcaloidi della vinca*)
- Flebiti (*mecloretamina*)
- Diarrea (*5-fluorouracile*)
- Disturbi del ritmo cardiaco (*antracicline*)
- Danno renale (*cisplatino*)
- Reazioni anafilattiche (*taxoli, antibiotici, alcaloidi, L-asi*)

RITARDATI (giorni/settimane)

- Mielotossicità *quasi tutti i chemioterapici*
- Mucositi *(MTX, 5-FU, antracicline)*
- Alopecia *(antracicline, alchilanti)*
- Neuropatie periferiche *(vincristina, platino)*
- Danno miocardico *(antracicline)*
- Danno renale *(cisplatino, MTX, bleomicina, VP-16)*
- Danno epatico *(MTX, adriamicina, alcaloidi della vinca)*
- Cistite *(ciclofosfamide, ifosfamide)*
- Sterilità/amenorrea *(alchilanti, procarbazina)*
- Fibrosi polmonare *(bleomicina, MTX)*
- Pigmentazione cutanea *(bleomicina, 5-FU, busulfano)*
- Ototossicità *(cisplatino)*
- Coagulopatie *(mitramicina, asparaginasi)*

A DISTANZA (mesi/anni)

- **Sterilità** *(alchilanti, procarbазina)*
- **Seconde neoplasie** *(alchilanti, nitrosouree, 6-MP, procarbазina)*
- **Fibrosi polmonare** *(MTX, bleomicina, carmustina)*
- **Cardiotossicità** *(antracicline)*

POTENZIALE EMETICO DEI CHEMIOTERAPICI ANTITUMORALI

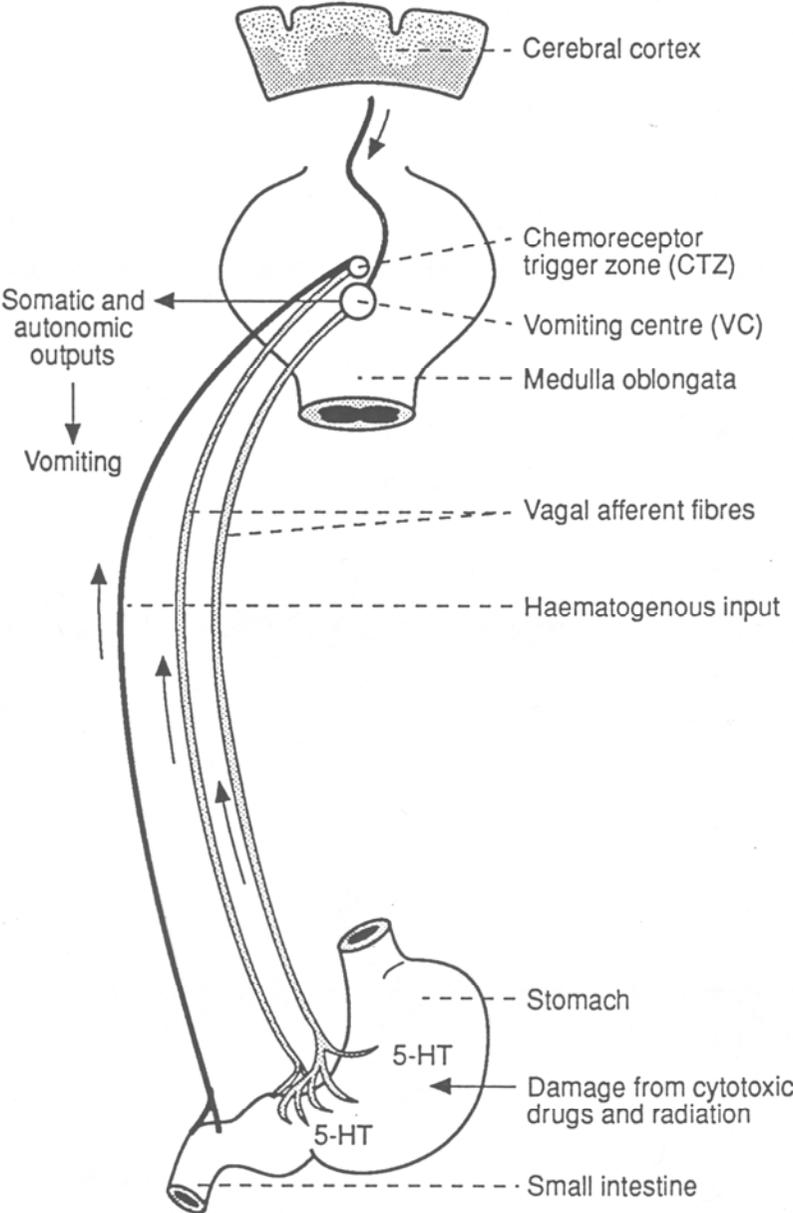
Vomito più probabile



Cisplatino
Dacarbazina
Streptozoticina
Mecloretamina
Esametilmelamina
Actinomicina D
Ciclofosfamide
Carboplatino
Lomustina
Carmustina
Antracicline
Ifosfamide
Arabinoside citosina
Procarbazina
Taxani
Mitomicina-C
Etoposide
Metotrexate
Bleomicina
Alcaloidi della vinca
5-Fluorouracile
Ormoni
Clorambucile

Vomito meno probabile

MECCANISMO DELL'EMESI DA CHEMIOTERAPICI



POTENZIALE EMETICO DEI CHEMIOTERAPICI ANTITUMORALI

Vomito più probabile

Cisplatino
Dacarbazina
Streptozotocina
Mecloretamina
Esametilmelamina
Actinomicina D
Ciclofosfamide
Carboplatino
Lomustina
Carmustina
Antracicline
Ifosfamide
Arabinoside citosina
Procarbazina
Taxani

Vomito meno probabile

ALOPECIA

in genere temporanea

si manifesta dopo 3-4 settimane dal trattamento

prevenzione: difficile (uso del casco di ghiaccio

FARAMACI COSTANTEMENTE COINVOLTI

ciclofosfamide

melphalan

doxorubicina

daunorubicina

vincristina

paclitaxel

Sindrome da lisi tumorale

Caratterizzata da:

iperuricemia → nefropatia uratica acuta ed insuff. renale

iperkaliemia → aritmie cardiache

iperfosfatemia → insuff. renale acuta

ipocalcemia → tetania, spasmi muscolari, aritmie cardiache

MUCOSITI

Generalmente la mucosite è polidistrettuale (stomatite, esofagite, enterite, proctite, vaginite).

Si manifesta generalmente tra il 5° ed il 28° giorno dall'inizio della terapia con i seguenti gradi:

- I** eritema mucoso
- II** piccole ulcerazioni
- III** ulcerazioni confluenti e placche
- IV** ulcerazioni emorragiche

Farmaci più frequentemente causa di mucosite

- Bleomicina
- 5-Fluorouracile
- Methotrexate
- 6-Mercaptopurina
- Etoposide
- Adriamicina

Provvedimenti per la prevenzione della mucosite:

(inizia con senso di bruciore)

- controllare il cavo orale**
- igiene orale**
- uso di colluttori**
- evitare fumo, alcool e cibi piccanti**

MISURE / ACCORGIMENTI PER LA GESTIONE DELLA GRANULOCITOPENIA

Potenziamento dei sistemi di difesa dell'ospite
(vita normale, dieta adeguata, evitare gli stress)

Salvaguardia delle barriere di difesa dell'organismo
(integrità di cute e mucose; accessi venosi adeguati)

Riduzione degli agenti infettivi ambientali
(stanza singola; attenta pulizia; eliminare fiori freschi e piante)

Eliminazione della microflora endogena
(evitare frutta fresca, insalate e verdure crude; dieta a basso contenuto batterico come cibi cotti)

Profilassi con antibiotici

Prevenzione/diagnosi precoce delle infezioni
(anamnesi per segni di flogosi; educare il paziente ad identificarli)

NORME PER LA GESTIONE DELLA PIASTRINOPENIA

- **Evitare farmaci che interferiscono con la funzione piastrinica e l'emostasi**
- **Usare aghi di piccolo calibro**
- **Esercitare un'adeguata pressione (5 min.) sui punti di prelievo o iniezione**
- **Nell'igiene orale usare spazzolino a setole morbide ma non filo interdentale**
- **Usare rasoio elettrico**
- **Evitare manovre tipo Valsalva**

MANIPOLAZIONE DEI CHEMIOTERAPICI

Il potenziale danno può essere:

- locale (irritante o vescicante)**
- sistemico (allergico)**
- mutageno**

PROTEZIONE DEL PAZIENTE

attraverso una corretta attuazione della chemioterapia in termini di:

- posologia**
- diluizioni**
- vie di infusione idonee**
- controllo delle infusioni**

PROTEZIONE DEL PERSONALE (inalatoria, cutanea ed oculare)

Sostanze irritanti: 5-FU, cisplatino, mitoxantrone

Sostanze vescicanti: antracicline, epipodofillotossine,
alcaloidi della vinca,
mecloretamina, deticene,

Sostanze “innocue”: bleomicina, ciclofosfamide,
etoposide, methotrexate

PROTEZIONE AMBIENTALE

Attenta raccolta dei secreti ed escreti

Corretta eliminazione e smaltimento dei rifiuti.

TERAPIA DEL DOLORE

IL DOLORE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

- Il dolore è da molti pazienti inseparabilmente associato al cancro e rappresenta il sintomo più spiacevole e logorante di tale malattia.
- In fase iniziale avverte dolore il 20 - 50% dei pazienti; in fase avanzata i pazienti che avvertono dolore sono il 70%.

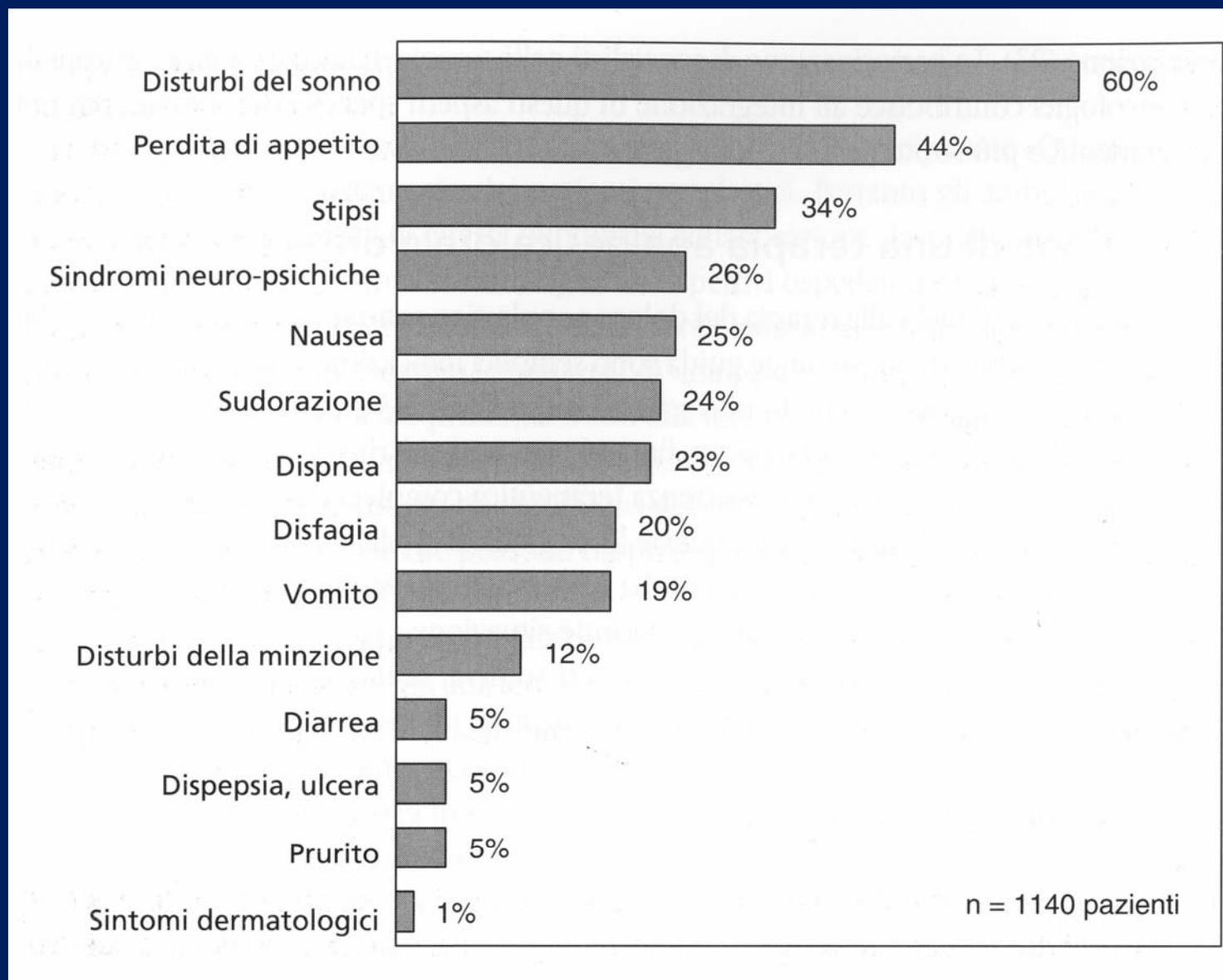
TERAPIA DEL DOLORE

CARATTERISTICHE DEL DOLORE ONCOLOGICO

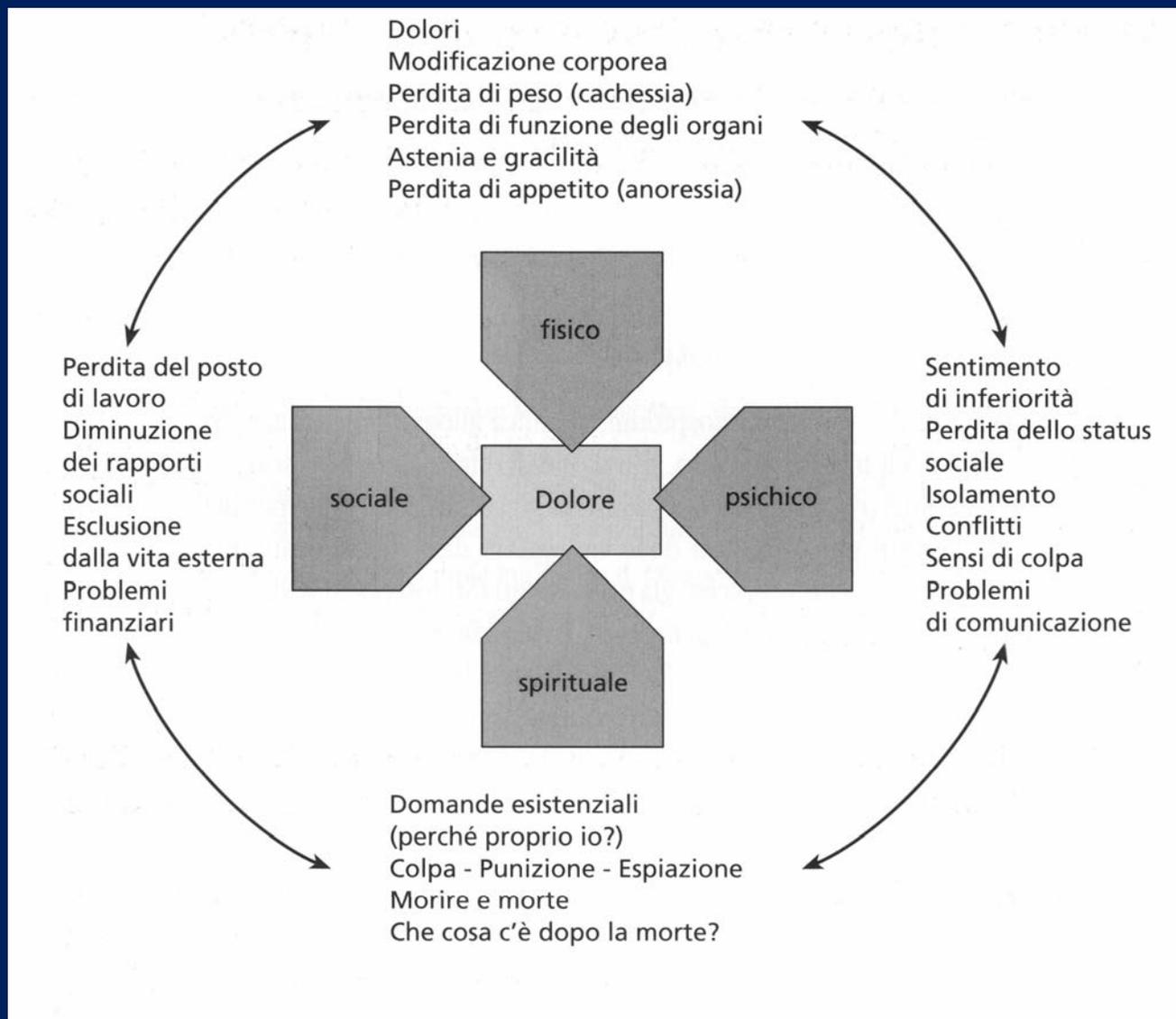
Più che l'intensità, sono la cronicità e la cospicua componente affettiva a rendere gravoso il dolore oncologico.

Il grado di controllo del dolore definisce la qualità della vita; perciò si devono utilizzare tutte le risorse della moderna analgesia per ottenere questo controllo.

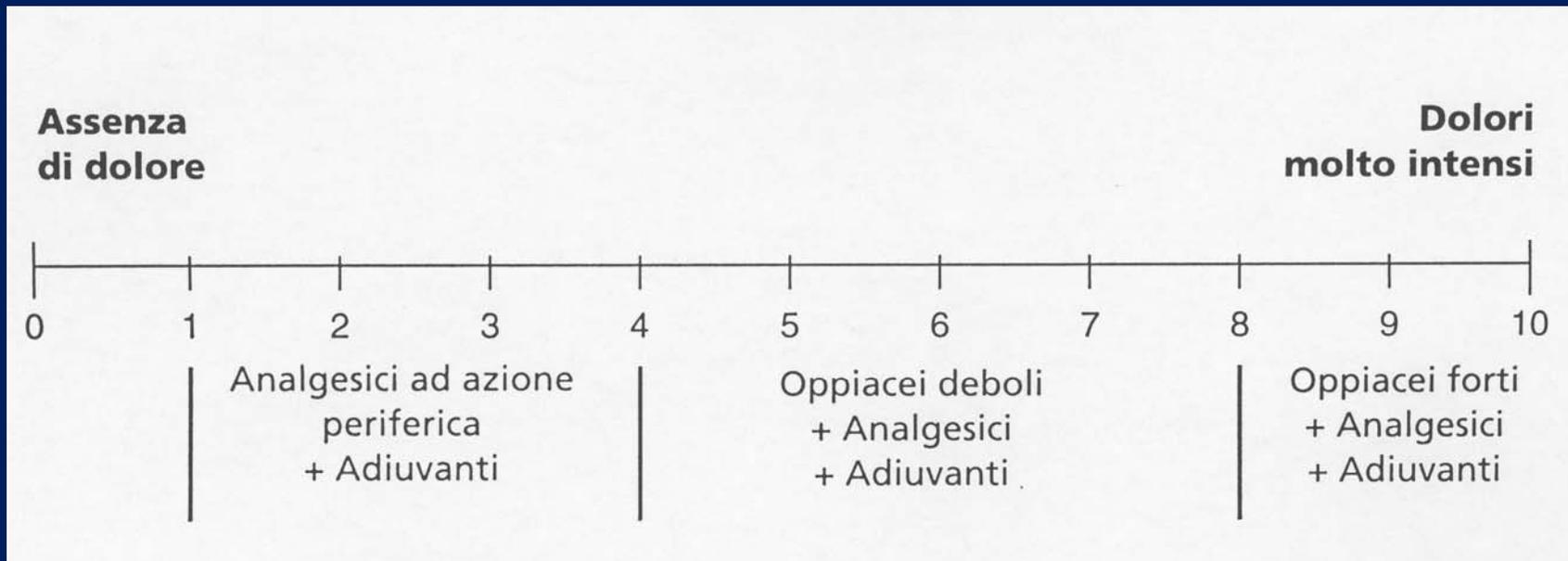
Disturbi associati al dolore in pazienti oncologici



Componenti fisiche e psichiche del malessere nei pazienti oncologici



Scala V.A.S. per la valutazione del dolore



TERAPIA DEL DOLORE

SCOPI DELLA TERAPIA DEL DOLORE NEOPLASTICO

- ◆ Il paziente deve essere privo di dolore
- ◆ Il paziente deve rimanere vigile
- ◆ Il paziente deve rimanere indipendente
- ◆ Il paziente deve rimanere integrato nella famiglia

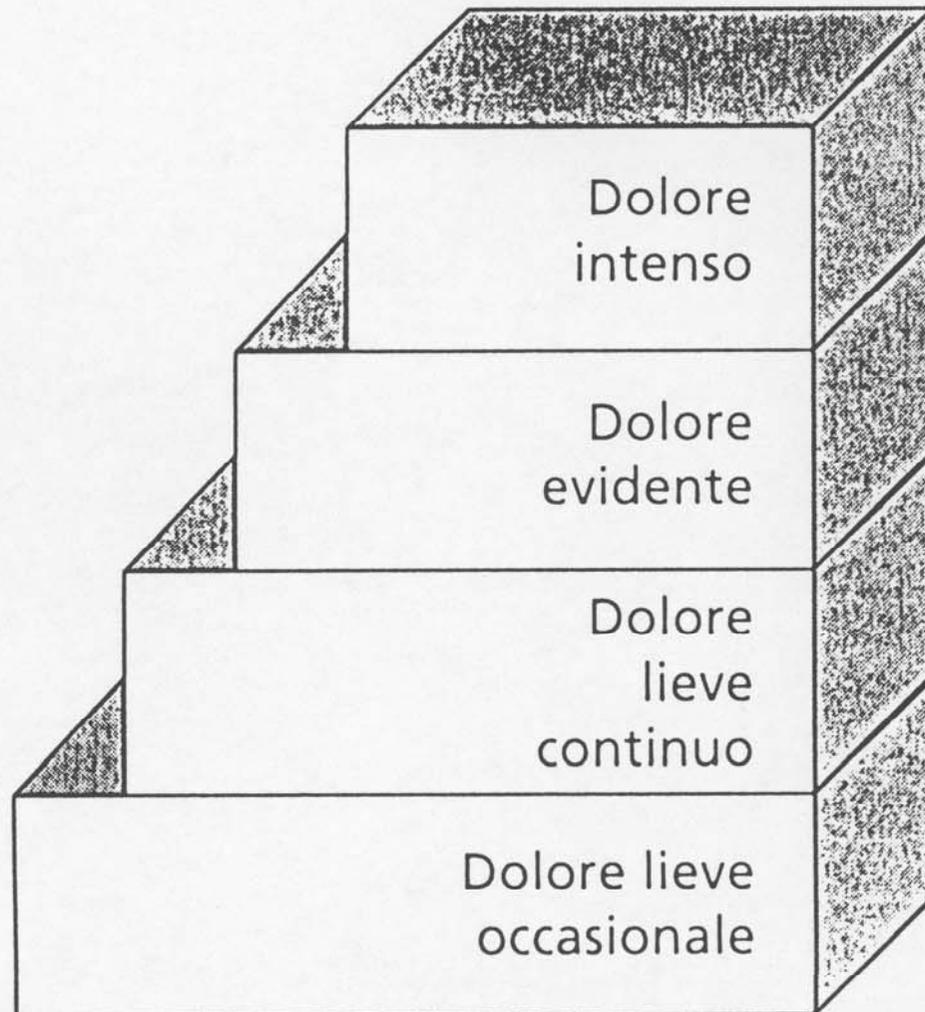
TERAPIA DEL DOLORE

PRINCIPI CHE DEVONO GUIDARE IL MEDICO NELLA GESTIONE DELLA TERAPIA ANTIDOLORIFICA.

La fase iniziale di aggiustamento della terapia serve a determinare la soglia individuale del dolore:

- se il controllo del dolore è adeguato ma di breve durata, si accorcia l'intervallo di somministrazione;
- se il controllo del dolore è lungo ma inadeguato per intensità, si aumenta il dosaggio del farmaco;
- se il controllo del dolore è inadeguato per intensità e durata, si deve sia accorciare l'intervallo di somministrazione, sia aumentare il dosaggio del farmaco.

Indicazioni all'impiego dei diversi farmaci antidolorifici



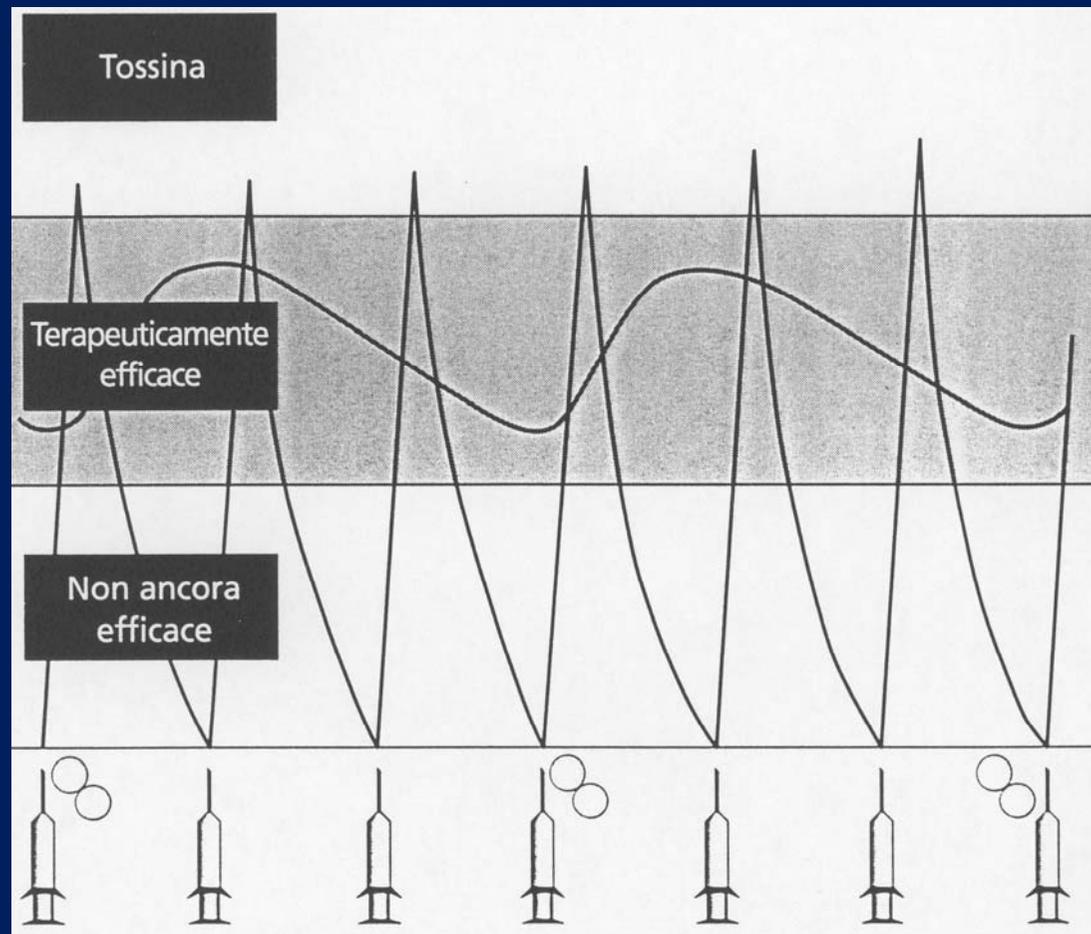
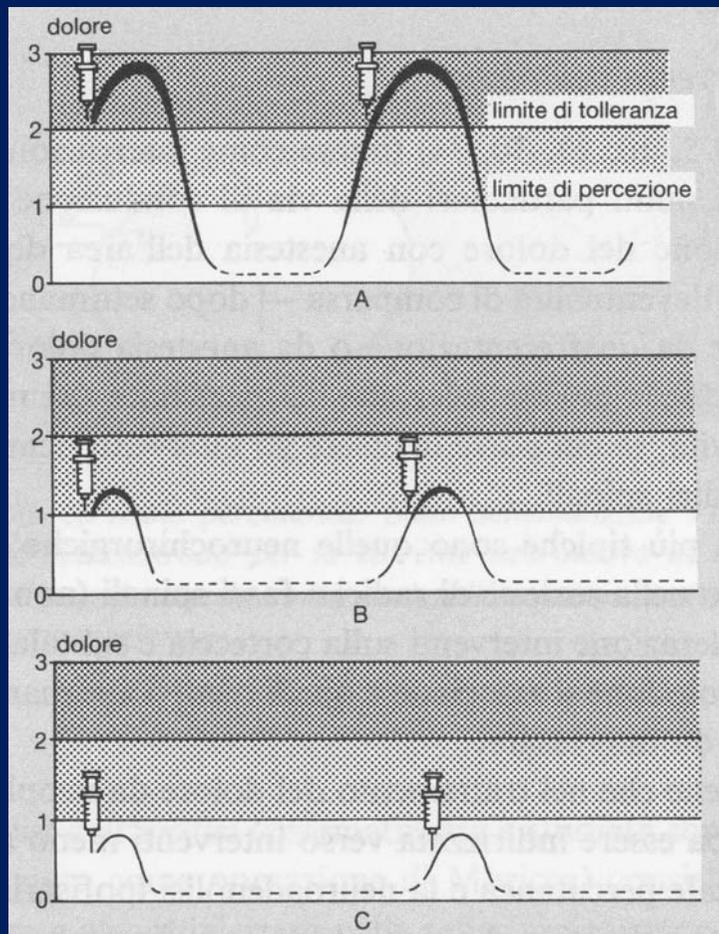
Oppiacei maggiori
+ Analgesici-antireumatici
+ Adjuvanti

Oppiacei minori
+ Analgesici-antireumatici
+ Adjuvanti

Analgesici-antireumatici
+ Adjuvanti

Analgesici-antireumatici
al bisogno

Modalità del trattamento del dolore continuo



Comunicazione della diagnosi

EVOLUZIONE DELLE NORMATIVE DI DEONTOLOGICA MEDICA (A cura dell'Ordine dei Medici)

Codice Italiano di Deontologia Medica - 1978

Art. 30 Una prognosi grave o infausta può essere tenuta nascosta al malato, ma non alla famiglia

Codice Italiano di Deontologia Medica - 1989

Art. 39 Il medico ha il dovere di dare al paziente ... la più serena informazione ... e potrà valutare l'opportunità di ... attenuare una prognosi grave o infausta, nel qual caso questa deve essere comunicata ai congiunti.

Codice Italiano di Deontologia Medica – 1995

Art. 29 Il medico ha il dovere di dare al paziente ... la più serena ed idonea informazione... con la raccomandazione che ... le informazioni riguardanti prognosi gravi o infauste ... siano fornite con circospezione ... senza escludere elementi di speranza.

Art. 30 L'informazione ai congiunti è ammessa solo se il paziente la consente ...

Codice Italiano di Deontologia Medica – 2001

Art. 29 Il medico ha il dovere di dare al paziente, tenendo conto del suo livello di cultura e di emotività e delle sue capacità di discernimento, la più serena ed idonea informazione sulla diagnosi e prognosi ... nella consapevolezza dei limiti delle conoscenze mediche, anche al fine di promuovere la migliore adesione alle proposte diagnostiche-terapeutiche.

Ogni ulteriore richiesta di informazione da parte del paziente deve essere comunque soddisfatta ...

PRINCIPALI MODELLI DI COMUNICAZIONE IN ONCOLOGIA

Journal of Clinical Oncology 13: 2449-2456, 1995

NON DIRE (Non Comunicazione)

DIRE TUTTO (Comunicazione Completa)

PERSONALIZZARE (Comunicazione Personalizzata)

BASI CULTURALI

(JCO 13:2449-2456 1995)

NON DIRE

Il medico può decidere cosa è meglio per il paziente

I p. non vogliono conoscere cattive notizie che li riguardano

I p. hanno bisogno di essere protetti dalle cattive notizie che li riguardano

DIRE TUTTO

Il p. ha il diritto ad un'informazione completa ed il medico deve fornirla

Aiuta quei p. che affrontano la malattia ricercando il massimo di informazioni

I p. dovrebbero decidere da soli il trattamento migliore

PERSONALIZZARE

I p. sono diversi

Favorisce lo sviluppo di una relazione di aiuto tra medico e p.

Un rapporto collaborativo con il medico nell'assunzione di decisioni terapeutiche è il modo migliore per i p.

VANTAGGI

NON DIRE

Richiede meno tempo per il medico

Si adatta a quei p. che non vogliono sapere nulla sulla malattia

DIRE TUTTO

Favorisce la fiducia tra medico e p.

Tutti i p. vogliono conoscere le informazioni che li riguardano

PERSONALIZZARE

Le informazioni sono adattate ai bisogni del p. e alla condizione psicologica in cui si trova

E' necessario del tempo per recepire cattive notizie ed adattarvisi

SVANTAGGI

NON DIRE

Si nega la possibilità di adattarsi psicologicamente alla malattia

Si rischia di indebolire la fiducia nel medico.

Difficile da giustificare interventi complessi.

Barriere tra familiari e p.

Il p. può acquisire informazioni sbagliate.

Il p. può sentirsi isolato.

DIRE TUTTO

Può essere traumatico e può annullare i meccanismi di difesa

Discutere scelte terapeutiche può spaventare o confondere

PERSONALIZZARE

E' una procedura che richiede tempo

Può essere emotivamente impegnativo per il medico

CONCLUSIONI

NON DIRE

Ha un impatto negativo sulla vita di molti p.

Le motivazioni culturali non trovano riscontro nella letteratura

Deontologicamente non corretto

DIRE TUTTO

Può risultare utile solo ad un ristretto numero di p.

L'impatto potenzialmente traumatico solleva problemi etici

Deontologicamente corretto solo in alcuni casi

PERSONALIZZARE

Sembra il modello di comunicazione ideale

Deontologicamente corretto

Risposte psicologiche alla diagnosi

- **Rifiuto** (Viene negata attivamente ogni evidenza riguardo alla diagnosi)
- **Reazione combattiva** (Atteggiamento di speranza e ricerca informazioni)
- **Rassegnazione** (Non vengono ricercate ulteriori informazioni)
- **Ansia - Depressione**
- **Disperazione**

Solo la conoscenza della
malattia giustifica l'entità
delle terapie a cui sottoporsi.

Principi fondamentali nella comunicazione

- Non mentire
- Dare spiegazioni semplici e chiare, e concordare con il p. il programma terapeutico.
- Dimostrare con parole e azioni di comprendere i bisogni del p.

TOSSICITÀ DELLA POLICHEMIOTERAPIA

**IL TESSUTO GENERALMENTE PIÙ CHEMIOSENSIBILE È IL MIDOLLO EMOPOIETICO
LE DOSI DEI FARMACI E GLI INTERVALLI DI SOMMINISTRAZIONE VANNO PERCIÒ
ADEGUATI ALLA SUA CAPACITÀ DI RECUPERO**

**LA RISERVA MIDOLLARE PUÒ SOSTENERE IL S. PERIFERICO PER 8-10 GG DOPO IL
DANNO ALLA CELLULA STAMINALE TOTIPOTENTE - GLI EVENTI RILEVATI NEL
PERIFERICO SEGUONO DI CIRCA UNA SETTIMANA QUELLI OCCORSI NEL MIDOLLO.
PER QUESTI MOTIVI IL NADIR DEI VALORI DI LEUCOCITI E DELLE PIASTRINE SI
REGISTRA FRA IL 14° ED IL 18° GIORNO**

IL RECUPERO È EVIDENTE AL 21° GIORNO ED È COMPLETO AL 28° GIORNO

TOSSICITÀ DELLA POLICHEMIOTERAPIA

RISCHIO INFETTIVO:

PMN < 500/mm³

RISCHIO EMORRAGICO:

PTS < 20.000/mm³

NADIR DI DURATA < 4 - 7 GIORNI

SONO SPESSO ASINTOMATICI

MECCANISMI GENERALI DELLA CHEMIORESISTENZA EVIDENZIABILI IN VITRO

DIMINUITO ACCUMULO DEL FARMACO

- mtx, mecloretamina: diminuito afflusso del farmaco
- mdr: aumentato efflusso del farmaco

ALTERAZIONI DEL METABOLISMO DEL FARMACO

- ctx, analoghi purinici e pirimidinici: ↓ attivazione
- analoghi purinici e pirimidinici: ↑ deaminazione (inattivazione)
- alterazioni di cofattori: il 5,10 THFR ↑ l'attività del 5-FdUMP

MECCANISMI GENERALI DELLA CHEMIORESISTENZA EVIDENZIABILI IN VITRO

MODIFICAZIONI DELLE MOLECOLE BERSAGLIO INTRACELLULARI

- DHFR, TS, topoisomerasi II

AUMENTO DELLA CAPACITÀ DI RIPARAZIONE DEL DNA

- cis-platino ed alchilanti, antimetaboliti, antibiotici antitumorali

Basi biologiche della distruzione cellulare e della chemioresistenza

FRAZIONE DI CRESCITA (F.C.)

numero delle cellule in attiva replicazione rispetto al
numero totale di cellule tumorali (espressa in %)

CELL KILL HYPOTHESIS ("log kill" per popolazioni omogenee)

Ad ogni somministrazione del farmaco viene
distrutta la stessa frazione di cellule e non lo stesso
numero in termini assoluti

DOSE INTENSITY

Rapporto tra la dose totale somministrata ed il
periodo di tempo entro il quale viene somministrata

Cause di mancata risposta alla chemioterapia

S a n t u a r i a n a t o m i c i o f a r m a c o l o g i c i

D o s e i n s u f f i c i e n t e d i f a r m a c o (i)

C i n e t i c a d e l f a r m a c o

C h e m i o r e s i s t e n z a