

La chemioterapia citotossica (CHT-CTOX) rappresenta un baluardo dell'oncologia medica che ha mutato il decorso di molti tumori.

TUTTAVIA:

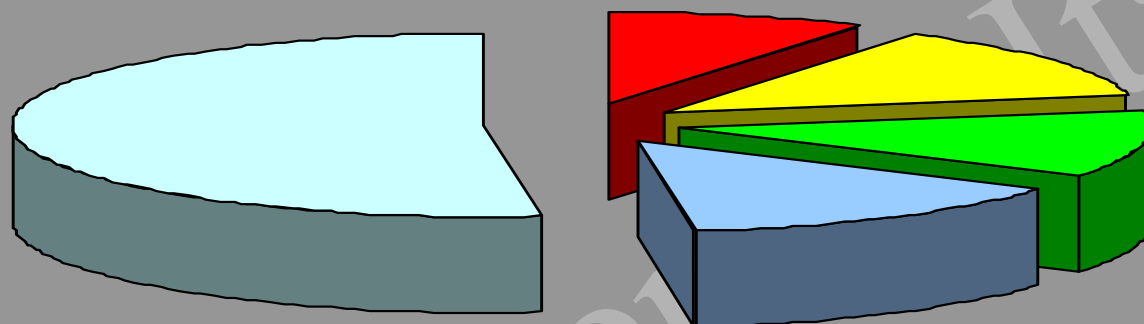
In fase di **trattamento adiuvante** essa ha effetti risolutivi in una minoranza di tumori. Nell'intero arco delle molteplici neoplasie osservate, la CHT-CTOX influenza però solo marginalmente il destino dei pazienti pur essendo responsabile di effetti collaterali da tossicità

Anche nel trattamento della **fase avanzata** le terapie standard con CHT-CTOX restano al momento insostituibili. Tuttavia, se con i farmaci attualmente disponibili si ottiene un discreto numero di risposte obiettive, è più difficile che tali risposte abbiano un impatto sul “tempo alla progressione” e ben raramente esse correlano con la sopravvivenza globale

La ricerca di approcci alternativi alla CHT-CTOX

appare quindi ragionevole, almeno per una frangia di pazienti. Tali approcci sono di regola guardati con sospetto dagli oncologi medici che considerano le chemioterapie standard come l'unica opzione scientificamente fondata. Tuttavia **la scientificità** o meno di un approccio terapeutico dipende dalla validazione ottenuta con studi metodologicamente corretti e questi ultimi devono essere disegnati **partendo da una esatta definizione dei parametri rispetto ai quali un fenomeno è osservato e valutato.**

Condizioni di non trattabilità dei
pazienti con CHT standard.
Osservazione di 2 anni presso il ns DH
(campione di 481 casi)



Totale pazienti non eleggibili a
terapie standard: 48 %

- 1° pazienti con prevenzioni di principio verso la CHT (9%)
- 2° pazienti sopra i 75 aa (13%)
- 3° pazienti politrattati e poliresistenti (12%)
- 4° pazienti con grave insufficienza d'organo (14%)
- 5° Pazienti elegibili a CHT standard (52%)

**Indicazione a possibili terapie
oncologiche non standard in
rapporto alla storia di malattia**

CHT di salvataggio

Bilancio costo/beneficio
scarsamente soddisfacente

Sede di malattia accertabile
solo per le lesioni principali

CHT per ripresa di malattia

Bilancio costo/beneficio
intermedio

Sede di malattia accertabile

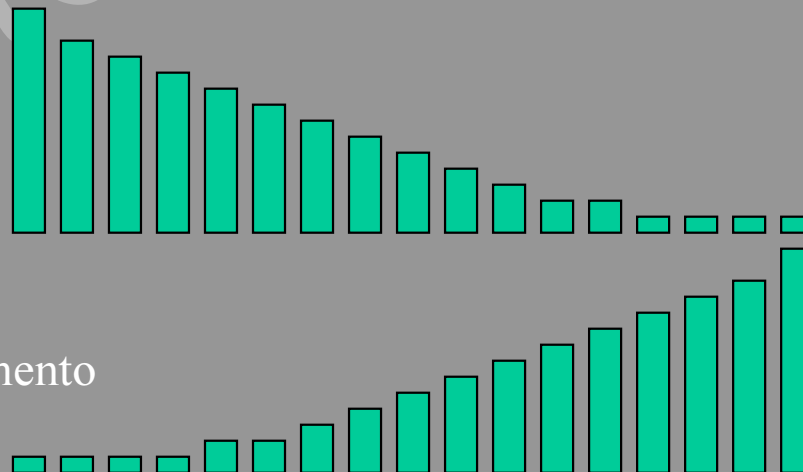
CHT in fase adiuvante

Massimo bilancio
costo/beneficio

Malattia minima residua a sede
ignota

Performance status

Effetti tossici da trattamento



Chemioterapia + ipertermia come trattamento integrato utilizzato in alcune fasi del processo neoplastico

CHT in fase adiuvante

Massimo bilancio
costo/beneficio

Malattia minima residua
a sede ignota

Con CHT
a dosi piene

CHT per ripresa di malattia

Bilancio costo/beneficio
intermedio

Sede di malattia accertabile

Con CHT a
dosi ridotte

CHT di salvataggio

Bilancio costo/beneficio
scarsamente soddisfacente

Sede di malattia accertabile
solo per le lesioni principali

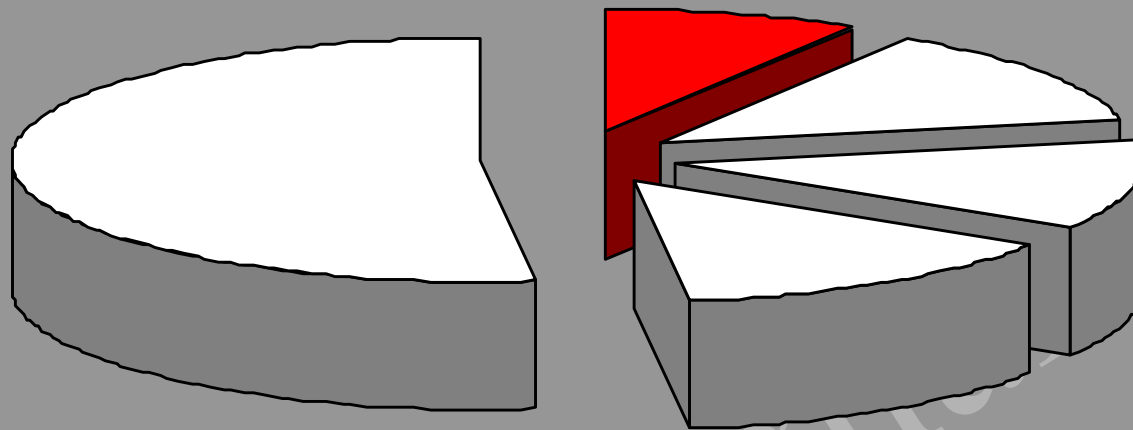
Complessivamente 75 pazienti sono stati trattati presso il nostro Day-Hospital con un associazione di CHT+Ipertermia

All'interno di questa popolazione 26 pazienti con una miscellanea di tumori in fase avanzata sono stati trattati con CHT metronomica (cioè a dosaggi estremamente bassi) + ipertermia.

Tali pazienti erano portatori delle seguenti forme neoplastiche:

- polmone (4 pazienti)
- mammella (2 pazienti)
- colecisti (3 pazienti)
- colon (5 pazienti)
- tiroide (1 paziente)
- testa-collo (1 paziente)
- fegato (1 paziente)
- Sarcomi dei tessuti molli (2 pazienti)
- stomaco (4 pazienti)
- pancreas (1 paziente)
- vescica (1 paziente)
- rene (1 paziente)

Chemioterapia metronomica + ipertermia criterio di eleggibilità



■ 1° pazienti con prevenzioni di principio verso la CHT

□ 2° pazienti sopra i 75 aa

□ 3° pazienti politrattati e poliresistenti

□ 4° pazienti con grave insufficienza d'organo

□ 5° Pazienti elegibili a CHT standard

CHEMIOTERAPIA METRONOMICA + IPERTERMIA

PROTOCOLLO

Vinblastina	1.5 mg	}	x 2 alla settimana
Mitomicina C	0.5 mg		

Celecoxib 200 mg x 2 / die

Ipertermia capacitiva profonda oncologica a 13.56 Mhz x 2 alla settimana

Trattamento somministrato per 2 mesi o più (2-8 mesi)

CHEMIOTERAPIA METRONOMICA + IPERTERMIA

RAZIONALE

- La **VBL** è stata adottata a basse dosi per il suo potere antiangiogenetico come dimostrato in letteratura (Ribatti D. Oncogene 2003) (Vacca et al. Blood 1999) (Klement G. J Clin Invest 2000)

A questa abbiamo aggiunto

- **Mitomicina C** a basse dosi, secondo quanto testato in vitro da Hsueh CT per il suo sinergismo di effetto con gli inibitori della COX-2 (nel nostro caso **Celecoxib**)

La combinazione dei farmaci qui indicati può dunque avere:

- 1- potere antiangiogenetico
- 2- effetto pro-apoptotico

CRITERI DI RISPOSTA TRADIZIONALI IN ONCOLOGIA

	Criteri del WHO/UICC	Criteri RECIST (02.2000)
RC	Scomparsa della(e) lesione(i)	idem
RP	Riduzione > 50% per almeno 4 settimane	Riduzione > 30%
(RM)	Riduzione < 50% per almeno 4 settimane	
SM	Aumento (o diminuzione) < 25 % per almeno 4 settimane	Aumento < 20%
NR	Progressione	

CHEMIOTERAPIA METRONOMICA + IPERTERMIA

CRITERI DI RISPOSTA

- R Qualunque eventuale diminuzione di massa neoplastica
- S Nessun incremento di massa, nessun incremento nei marcatori specifici per almeno 8 settimane
- LP Aumento della massa $< 30\%$ e non deterioramento della qualità di vita valutata ogni 2 settimane con Test EORTC QLQ-30, per almeno 8 settimane
- RP Aumento della massa $> 30\%$ o comunque accompagnata a deterioramento della qualità di vita

CHEMIOTERAPIA METRONOMICA + IPERTERMIA

RISULTATI

26 pazienti arruolati

6 drop-outs

% di risposte

Mediana di durata
della risposta in mesi

20 pazienti valutabili

R

15⁽³⁾

7

S

35⁽⁷⁾

2

LP

30⁽⁶⁾

3

RP

20⁽⁴⁾

-

CHEMIOTERAPIA METRONOMICA + IPERtermia

TOSSICITA'

Tossicità extraematologica

0

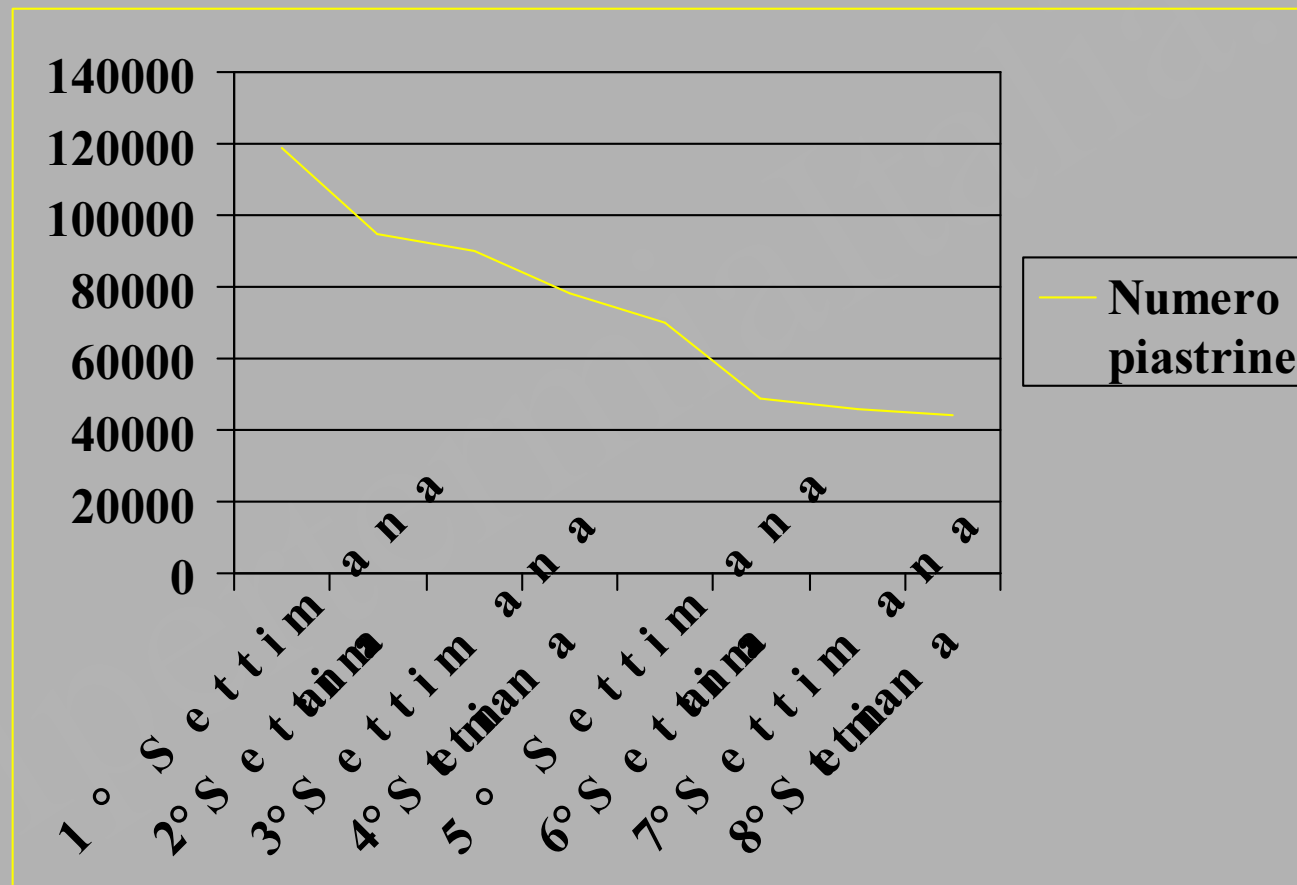
Tossicità ematologica grado II-III-IV

0

Tossicità ematologica grado I

10%⁽²⁾

Piastrinopenia progressiva in un paziente affetto da mielofibrosi e sottoposto a chemioterapia metronomica + ipertermia per carcinoma polmonare (soggetto non incluso nella casistica presentata)



Completivamente, se questi criteri di risposta sono accettati, assisteremmo ad un qualche effetto antitumorale, **anche minimo**, nell'80% dei casi, con una tossicità assai modesta nel 10% dei pazienti, il che comporta un ottimo costo/beneficio

Possibili bias dello studio

- I tumori in stadio avanzato possono avere spontaneamente un decorso lento ed indolente
- Il trattamento è stato somministrato a un gruppo di pazienti disomogeneo quanto ad origine della neoplasia
- Il trattamento è stato somministrato a pazienti con tumori in stadio avanzato, quindi con notevoli difficoltà di omogeneizzazione. Sarebbero richieste popolazioni con numero molto elevato di soggetti.
- Il trattamento prevedeva 3 farmaci e l'associazione di una terapia fisica. Non è possibile in ogni caso determinare a quale(i) agente(i) sia dovuto l'eventuale effetto