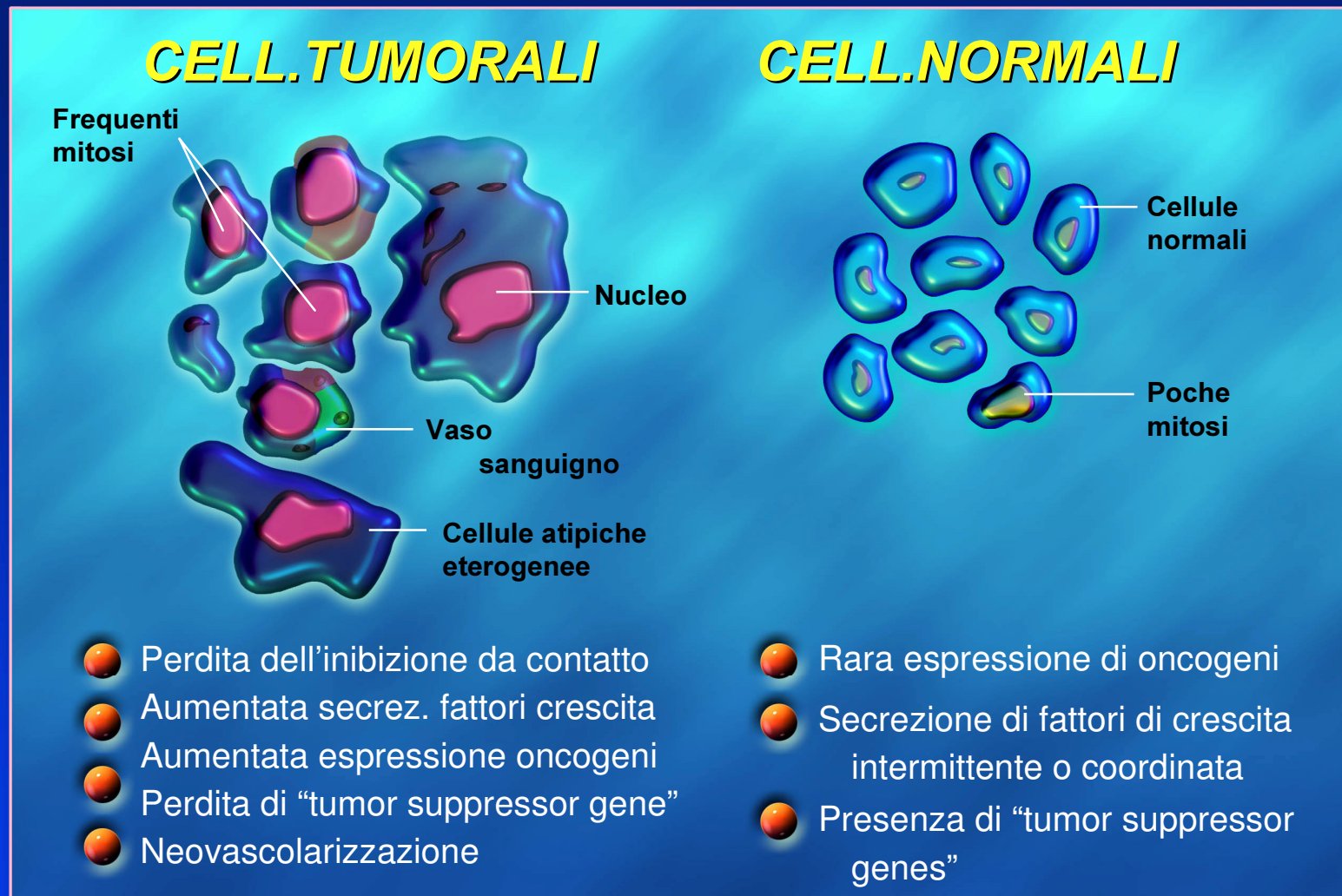


ONCOLOGIA

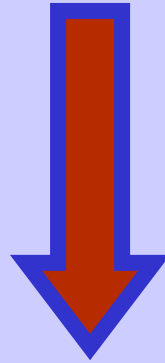
Biologia

Cellule tumorali e normali



FISIOPATOLOGIA DEI TUMORI

**MA PRIMA ANCORA OCCORRE
RICHIAMARE ALCUNE
PREMESSE D'ORDINE
FISIOPATOLOGICO**



FISIOPATOLOGIA DEI TUMORI

LA CELLULA NORMALE E LA CELLULA NEOPLASTICA

CARATTERISTICHE GENERALI

L'unità funzionale e strutturale di base di tutti gli organismi è la cellula.

La maggior parte dei tessuti umani è costituita da cellule in continuo rinnovamento; una volta riprodotte, le cellule si differenziano, assumendo le caratteristiche morfo-funzionali delle cellule mature e perdono la capacità di moltiplicarsi. Le cellule vanno incontro al processo di apoptosi

Cos'è l'apoptosi ??

È la morte delle cellule programmata dallo stesso DNA cellulare. Le cellule nascono, vivono, muoiono come ogni essere vivente. Questo meccanismo assicura l'equilibrio nei tessuti tra le cellule in entrata e quelle in uscita.

L'apoptosi è una “via della morte” che può innescarsi se alcuni fattori esterni alla cellula si legano ai recettori di membrana TNFR (Recettore del Fattore di Necrosi Tumorale).

C'è un gene bcl-2 che produce una proteina BCL-2 che ha la capacità di inibire questa morte cellulare programmata. Nei linfomi follicolari, ad esempio, vi è abbondanza di proteina BCL-2 perché il gene bcl-2 è mutato, per cui l'apoptosi è inibita e il tumore si sviluppa.

Ci sono anche due geni BAX e BAD che producono rispettivamente le proteine Bax e Bad la quali, invece, si legano a BCL-2 favorendo l'apoptosi.

L'equilibrio BCL|Bax e BCL|Bad assicurerebbe l'omeostasi dei tessuti sani. Le proteasi che distruggono la cellula nell'ultima fase apoptotica sono chiamate CASPASI.

CHE COSA DETERMINA LA TRASFORMAZIONE DELLA CELLULA NORMALE IN CELLULA NEOPLASTICA?

ATTRAVERSO QUALI FASI SI DETERMINA IL PROCESSO DI TRASFORMAZIONE?

CHE RUOLO SVOLGONO I GENI?

**LE NEOPLASIE SONO IL
RISULTATO DELLO SVILUPPO DI
CLONI CELLULARI *MUTATI* CHE
TRAGGONO ORIGINE DA UNA
SINGOLA CELLULA *MUTATA* A
SEGUITO DI *MUTAZIONE*
DETERMINATESI A LIVELLO
GENICO**



ONCOGENI

ONCOGENI

Gli oncogeni, che nella loro versione normale vengono chiamati proto-oncogeni o c-onc, sono geni che svolgono compiti essenziali nel regolare le funzioni fondamentali della cellula.

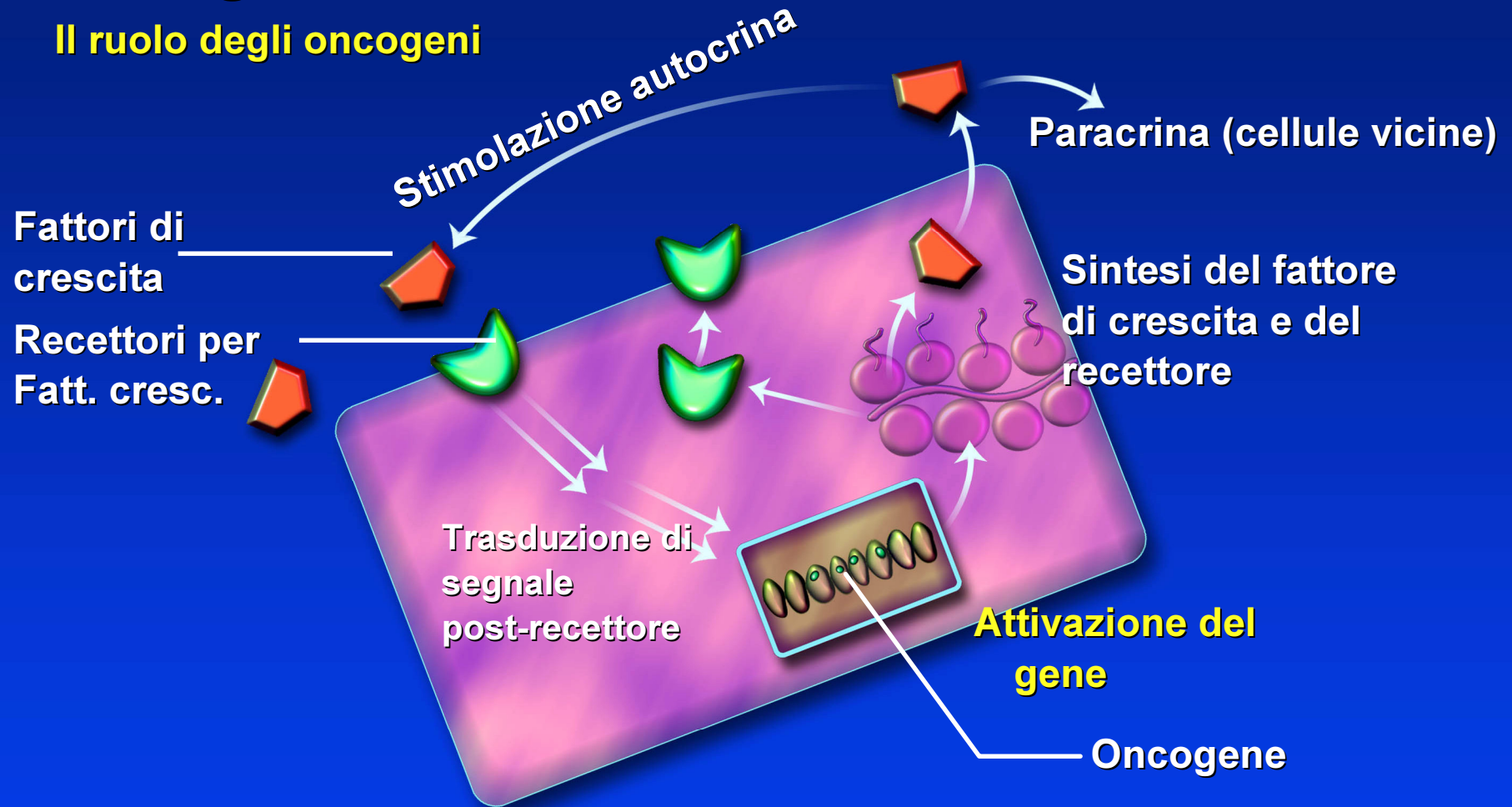
Gli oncogeni dominanti sono quelli per i quali basta l'alterazione di uno solo dei due alleli per promuovere la trasformazione neoplastica. (Ras, abl, bcl, neu)

Gli oncogeni recessivi o anti-oncogeni sono geni per i quali è necessaria l'alterazione di entrambi gli alleli presenti per promuovere la trasformazione neoplastica.(p53)

ONCOLOGIA

Biologia

Il ruolo degli oncogeni



COSA SONO I FATTORI DI CRESCITA???

Non sono dei nutrienti.

Sono delle proteine, codificate da alcuni geni e “secrete” da cellule, che si fissano a dei recettori (glicoproteine) situati sulla superficie di cellule bersaglio.

Questi recettori ricevono e “trasducono”

(processo di TRASDUZIONE) il messaggio dei fattori di crescita all'interno delle cellule stesse, inducendo l'attivazione di alcuni enzimi, che promuovono la duplicazione del DNA.

Fra questi recettori di grande importanza per lo sviluppo tumorale la famiglia delle TIROSINA CHINASI.

LE TIROSINA CHINASI RECETTORIALI

Se vi sono mutazioni nei geni che codificano per i recettori cellulari di membrana tiroxina chinasi, i recettori acquisiscono capacità trasformante e possono indurre la proliferazione cellulare e la trasformazione neoplastica della cellula.

Geni da ricordare:

- **ABL** (sul cromosoma 22) = **in gioco nel determinare la Leucemia Mieloide Cronica attraverso la traslocazione e fusione con il gene BCR** (sul cromosoma 9)
- **Gene del EGFR =che codifica per il Recettore del Fattore di Crescita Epidermico o HER1 iperespresso nel Ca della mammella con indice prognostico negativo, nei glioblastomi, nei tumori del polmone, nel carcinoma prostatico, nei tumori gastrici più invasivi, nei tumori ovarici più aggressivi, nei tumori del distretto testa-collo.**
- **Gene del Recettore del Fattore di Crescita HER2 iperespresso nel Ca della mammella**

CANCEROGENESI

E' il processo attraverso il quale le cellule normali si trasformano in cellule tumorali. E' da considerarsi un processo a più stadi.

1. Iniziazione

- Evento primario della trasformazione neoplastica.
- Costituisce la fase precoce della cancerogenesi in cui avvengono le alterazioni irreversibili a carico del patrimonio genetico provocate da vari agenti o sostanze cancerogene.

2. Promozione

- In tale fase avvengono cambiamenti nel regolamento della proliferazione cellulare, nel trasporto di membrana e nel metabolismo.
- Può avvenire poco tempo dopo l'iniziazione oppure dopo un tempo più lungo di latenza
- Avviene per azione promuovente di una sostanza
- L'azione promuovente può essere reversibile e si manifesta solo dopo una certa dose soglia

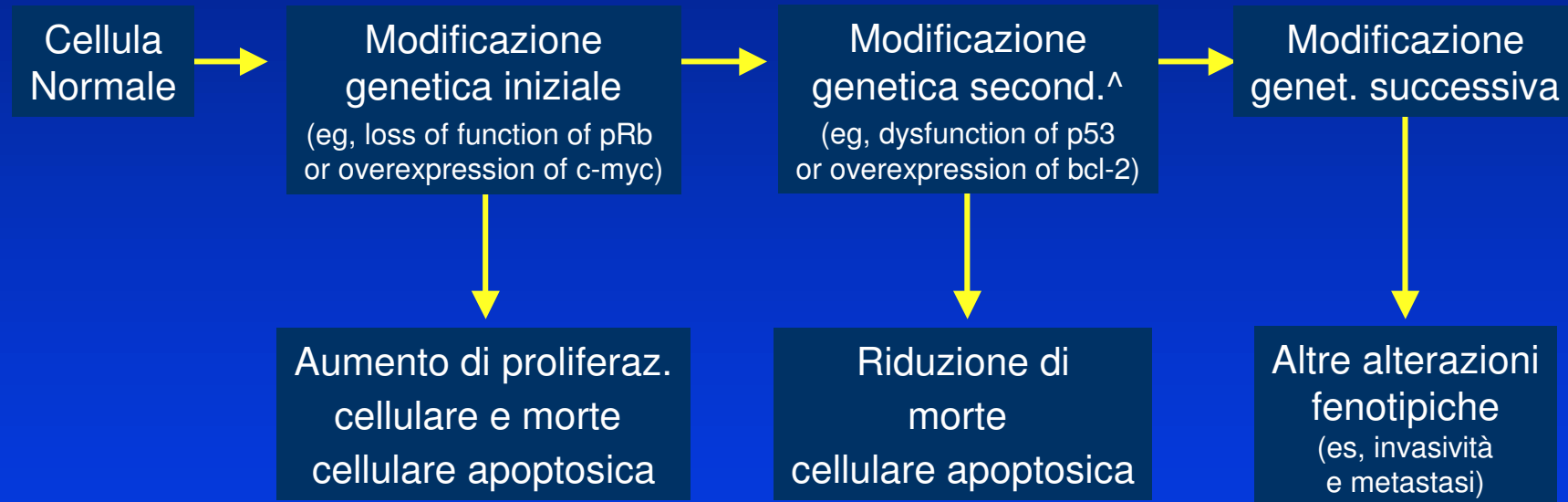
3. Progressione

- Il tumore acquisisce le caratteristiche di malignità: invasività, capacità di metastatizzare, interferenza con il metabolismo dell'ospite fino alla cachessia

ONCOLOGIA

Biologia

Origine del tumore (“multi-step”)



ONCOLOGIA

Biologia

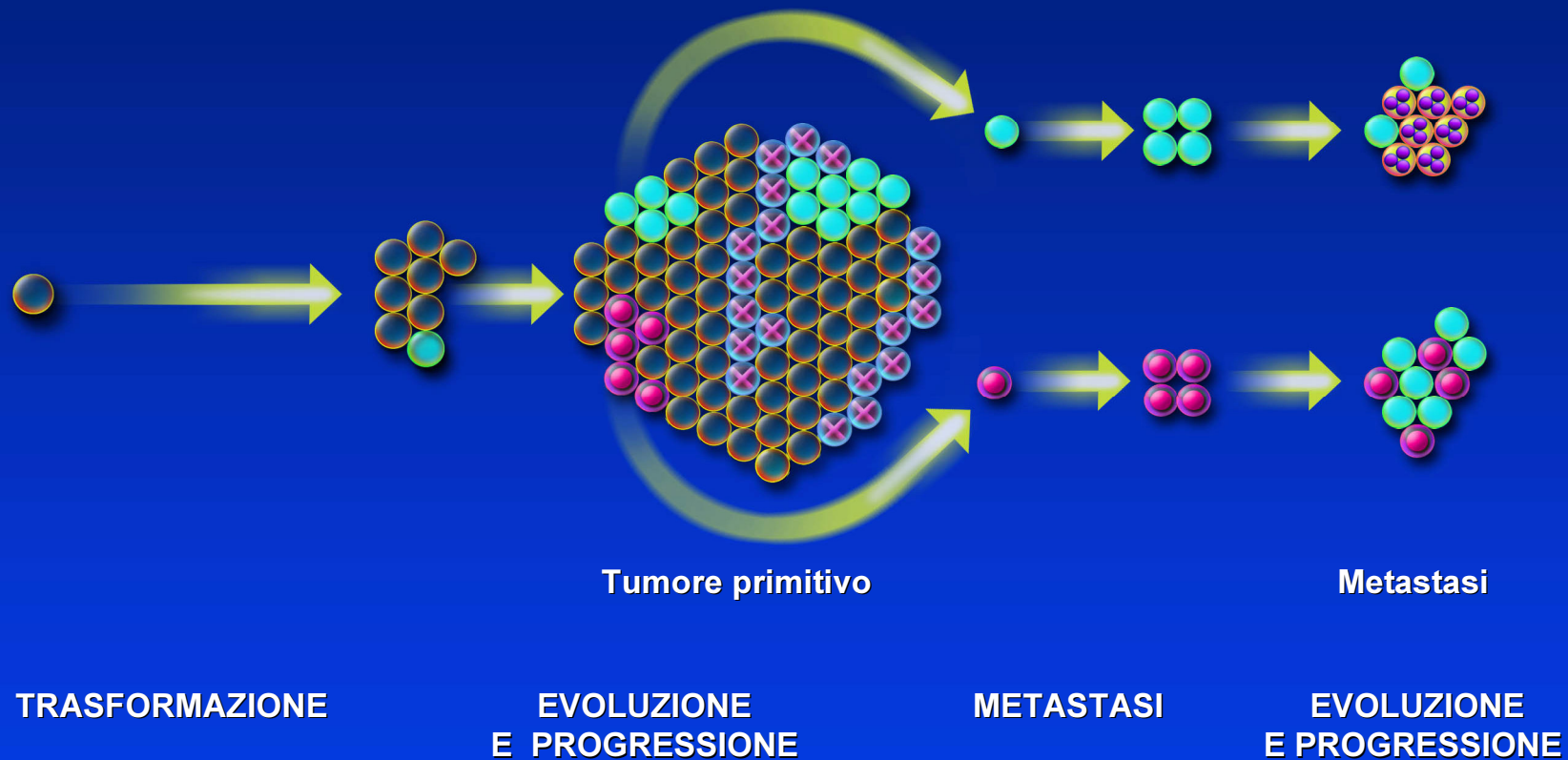
Condizioni precancerose

- Neoplasia
(es. PIN = prostatic intraepithelial neoplasia)
- Polipi
(es. Polipi adenomatosi)
- Carcinoma *in situ*

ONCOLOGIA

Biologia

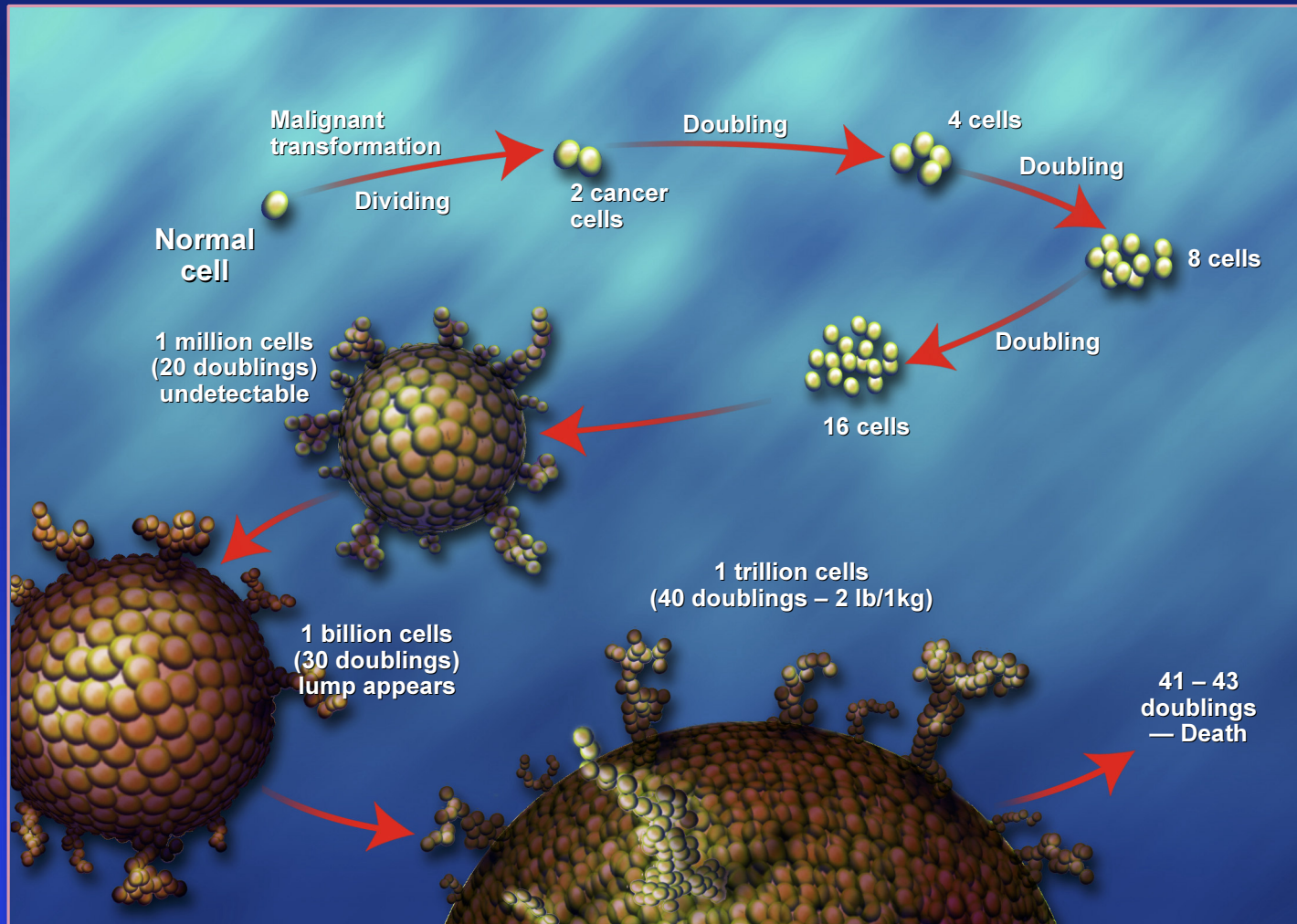
Comparsa di eterogeneità tra le cellule tumorali



ONCOLOGIA

Biologia

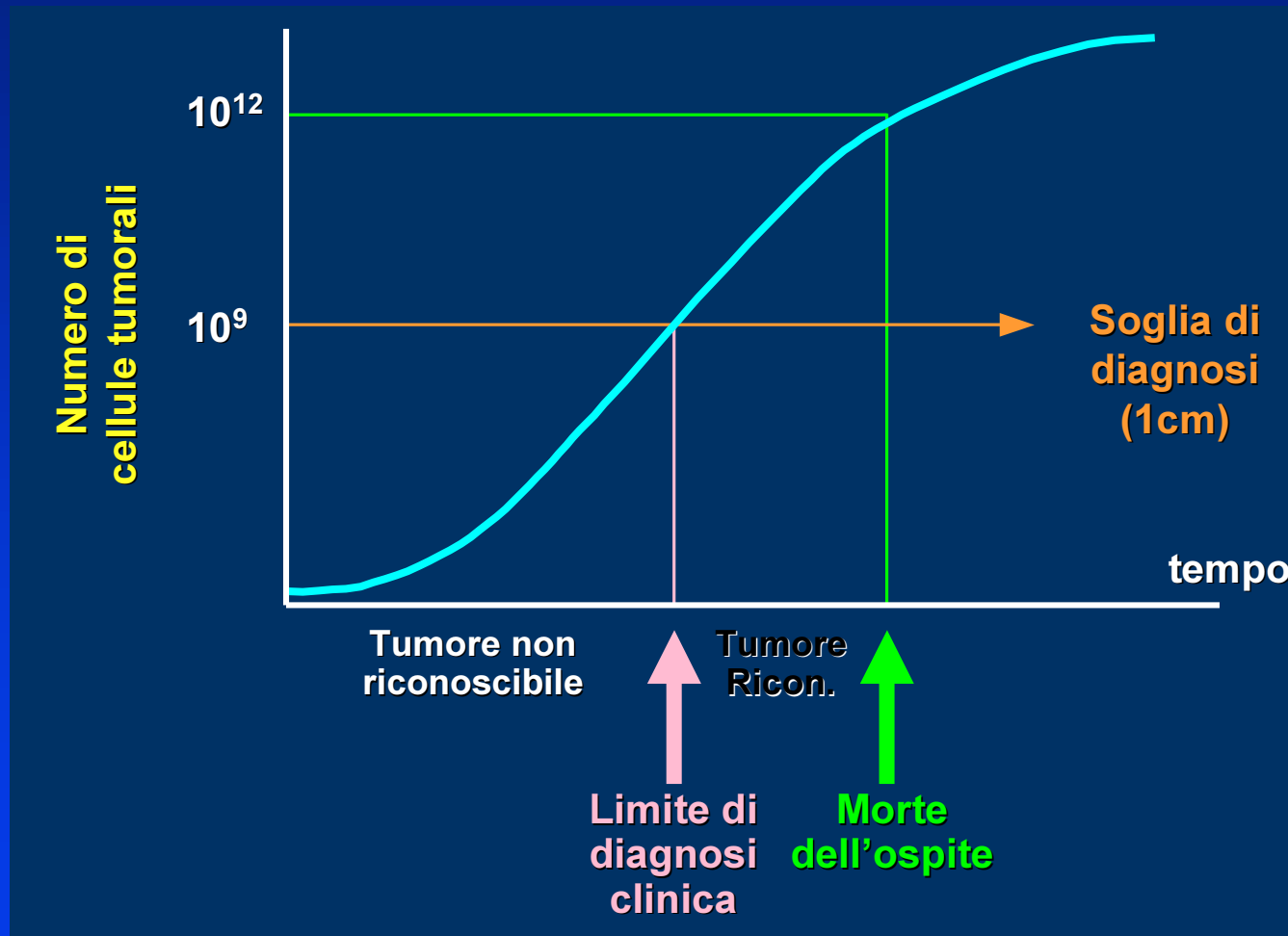
Il duplicamento



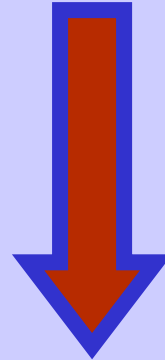
ONCOLOGIA

Biologia

Crescita tumorale e diagnosticabilità



DA DOVE COMINCIARE: STORIA NATURALE DEI TUMORI



DALLO STUDIO DELLA STORIA NATURALE DELLE NEOPLASIE

*Evoluzione propria del tumore, indipendentemente da qualsiasi
terapia e le conseguenze di tale evoluzione sul paziente.*

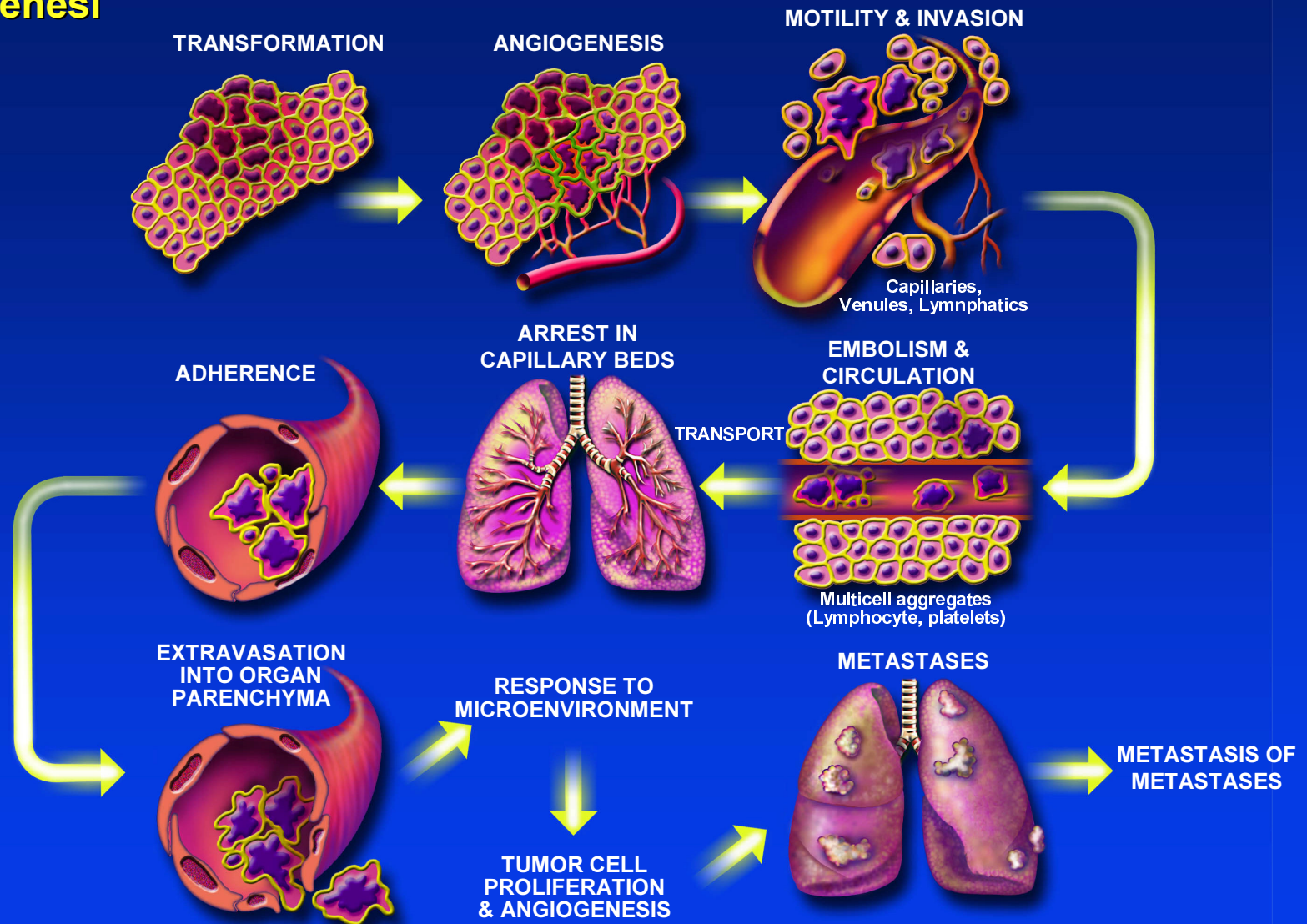
Conoscere la storia naturale di un tumore facilita alcune decisioni diagnostiche e terapeutiche:

- Conoscere le prime alterazioni rilevabili obiettivamente associate a uno stadio precoce di malattia permette di formulare programmi di screening e di rimuovere il tumore precocemente
- Conoscere quali sedi siano tipicamente coinvolte da metastasi consente un loro controllo nel tempo
- Conoscere come interventi terapeutici influiscano sulla storia naturale consente di evitare terapie che non offrono vantaggi rispetto al non trattamento
- Conoscere come un determinato tumore causa sintomi e conduce a morte aiuta l'oncologo a predisporre forme ottimali di una terapia palliativa

ONCOLOGIA

Biologia

Patogenesi



PROCESSO DI METASTATIZZAZIONE

Il processo di metastatizzazione seleziona gli stipti cellulari in grado di superare le diverse barriere anatomiche molecolari e cellulari che si frappongono all'impianto a distanza.

Due teorie per spiegare il processo:

1. Teoria stocastica: la disseminazione è preferenziale a organi diversi in base a fattori meccanici
2. "Seme e suolo fertile": la propensione a dare metastasi è determinata da fattori non casuali, legati alla capacità della cellula neoplastica di impiantarsi e crescere in un determinato contesto tessutale

FASI DEL PROCESSO DI METASTATIZZAZIONE

Fase I

Distacco della cellula tumorale dal tessuto di appartenenza (ridotta espressione di molecole adesive dette caderine)

Fase II

Degradazione della matrice extracellulare (attraverso enzimi proteolitici) e migrazione fino ai vasi.

Fase III

Arresto della cellula neoplastica nel letto capillare dell'organo bersaglio (attraverso molecole come integrine, molecole adesive leucocitarie)

Fase IV

Crescita delle cellule neoplastiche nell'organo bersaglio (importanti i fattori di crescita)

MODALITA' DI DIFFUSIONE DEI TUMORI

Un tumore diffonde per **diffusione continua o locale** oppure per **propagazione a distanza**.

Le cellule neoplastiche si propagano a distanza attraverso tre vie di diffusione:

1. via linfatica
2. via ematica
3. via endocavitaria

Vi sono fattori che influenzano le sedi di diffusione:

- *sede della neoplasia*
- *istologia*
- Esempi:
 - carcinomi spinocellulari linfonodi regionali
 - adenocarcinomi linfonodi regionali/mts a distanza
 - sarcomi mts a distanza
- *reattività immunitaria*

Diffusione locale

Il tumore si propaga localmente mediante uno sviluppo centrifugo a partire dal focolaio microscopico iniziale; le cellule alla periferia della localizzazione neoplastica sono dotate di metabolismo e proliferazione più attivi rispetto a quelle situate al centro. Questo perché esiste un gradiente di concentrazione dall'esterno all'interno di ossigeno e metaboliti.

Per andare oltre il tumore deve essere vascolarizzato da vasi neoformati (*angiogenesi*).

La neoplasia si estende localmente secondo direttrici. Sono importanti direttrici di diffusione i piani di clivaggio, il tessuto adiposo, la guaina dei nervi, le fibre muscolari, la cavità midollare ossea; la neoplasia trova barriera invece nelle meningi, cartilagine, capsula degli organi, sistema fasciale e periostio.

Metastasi linfonodali

Caratteristica dei carcinomi. Le cellule giungono al seno marginale di un linfonodo attraverso i linfatici afferenti seguendo la corrente della linfa.

La tendenza al superamento della capsula linfonodale dipende dall'istotipo tumorale

All'interno di una stazione linfonodale l'invasione neoplastica avviene in modo ordinato da un linfonodo all'altro.

Metastasi a distanza

Per ogni tipo di tumore può essere identificato un quadro di sedi di elezione delle metastasi

ONCOLOGIA

Biologia

Influenza dell'ospite sulla malattia metastatica

- Fattori anatomici
- Microambiente d'organo
- Fattori angiogenici
- Risposta immunitaria

ONCOLOGIA

Biologia

Angiogenesi

- Creazione di una rete di capillari nel tessuto ospite circostante
- Una serie di processi a partire dalle cellule endoteliali dei microvasi
- Mediata da varie molecole rilasciate sia dalle cellule tumorali che da quelle dell'ospite [es, fibroblastic growth factor (FGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), vascular permeability factor (VPF), angiogenina, epidermal growth factor (EGF)]

ELEMENTI DI IMMUNOLOGIA DEI TUMORI

DOMANDA: perché l'organismo lascia che i tumori si affermino e metastatizzino?

Vale a dire, se è relativamente semplice per tutti gli animali, invertebrati e vertebrati, riconoscere ed eliminare batteri o virus, come mai non è altrettanto semplice (o, meglio, relativamente semplice) riconoscere ed eliminare le cellule *mutate* che portano al cancro, malattia propria degli animali vertebrati, a vita più lunga e dunque con maggiori probabilità di incorrere in mutazioni geniche potenzialmente cancerogene?

RISPOSTA: in realtà esiste un **meccanismo di difesa**, che è proprio degli animali vertebrati, ma questo meccanismo è **fallibile**: si tratta della **sorveglianza immunologica**

Le cellule dei vertebrati (e solo dei vertebrati) posseggono i cosiddetti **antigeni di istocompatibilità o da trapianto** glicoproteine che sporgono dalla membrana cellulare e vengono codificate dal cosiddetto **Maggior Complesso di Istocompatibilità (MHC)**. Nell'uomo si tratta del sistema **HLA** ed è localizzato nel **cromosoma 6**

- Sono ereditati come carattere autosomico dominante
- Sono tutti uguali tra loro nello stesso individuo

I vertebrati producono anticorpi (umorali e cellulari) che riconoscono i propri antigeni combinandosi con essi e rigettano antigeni diversi

Collaborano con i
- *macrofagi*, uniche strutture esistenti negli invertebrati

Perché i vertebrati hanno sviluppato queste complesse strutture, dato che è impossibile, se non per cause non naturali, che antigeni di istocompatibilità diversi entrino in un organismo?

Forse proprio per riconoscere e distruggere le cellule tumorali, che frequentemente, come frequenti sono le mutazioni, si sviluppano nel corso della vita

Esiste dunque una sorveglianza immunologica nei confronti delle neoplasie, cui però queste, che pure posseggono in molti casi propri e specifici antigeni (TAA), riescono spesso a sottrarsi

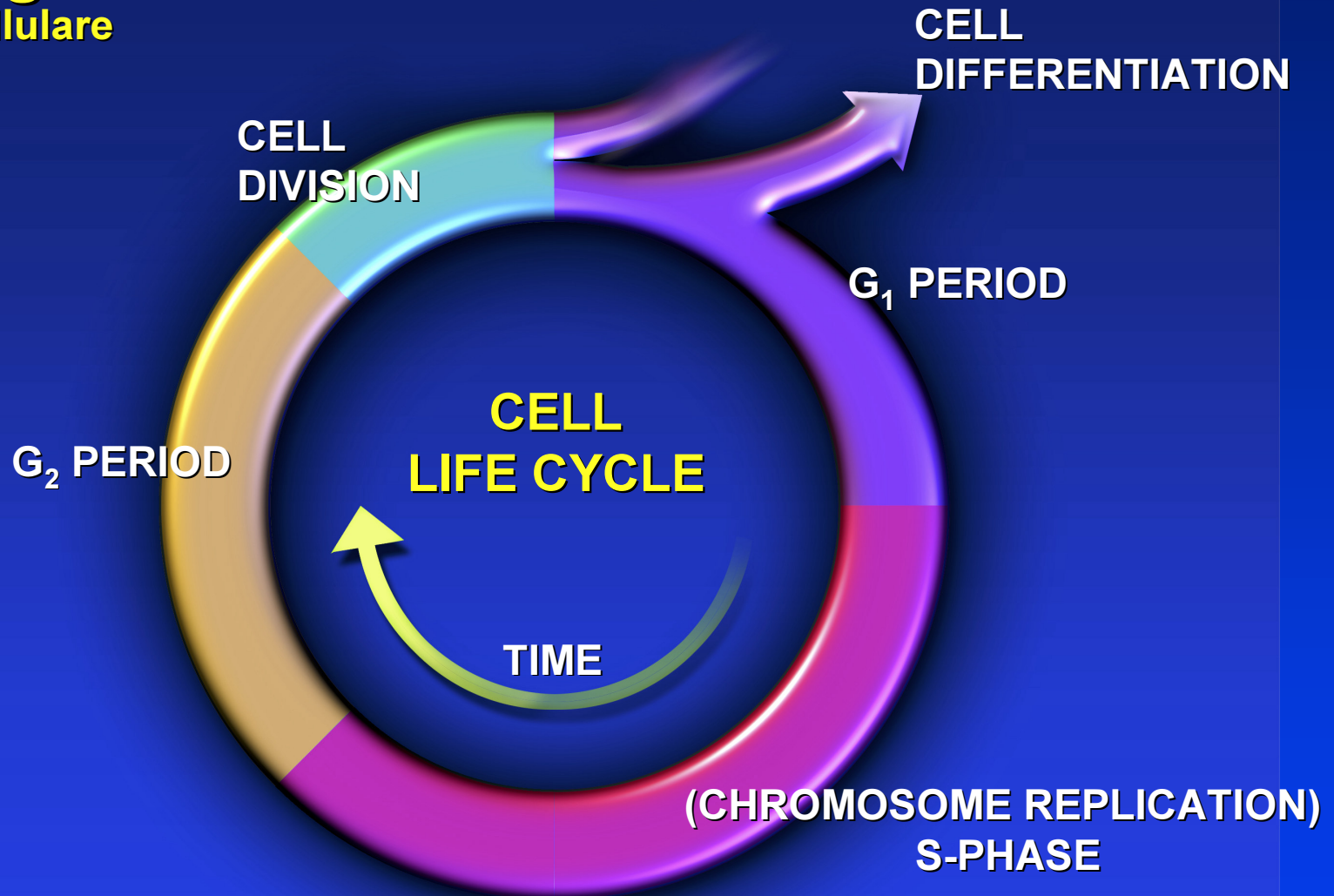
cause

- Semplificazione antigenica (perdita degli antigeni)
- Espansione tumorale troppo rapida rispetto a quella delle cellule immunocompetenti
- Presenza di fattori bloccanti sierici che inibiscono le reazioni citotossiche in vitro e stimolano la proliferazione cellulare tumorale in vivo

ONCOLOGIA

Biologia

Ciclo cellulare



ONCOLOGIA

Biologia

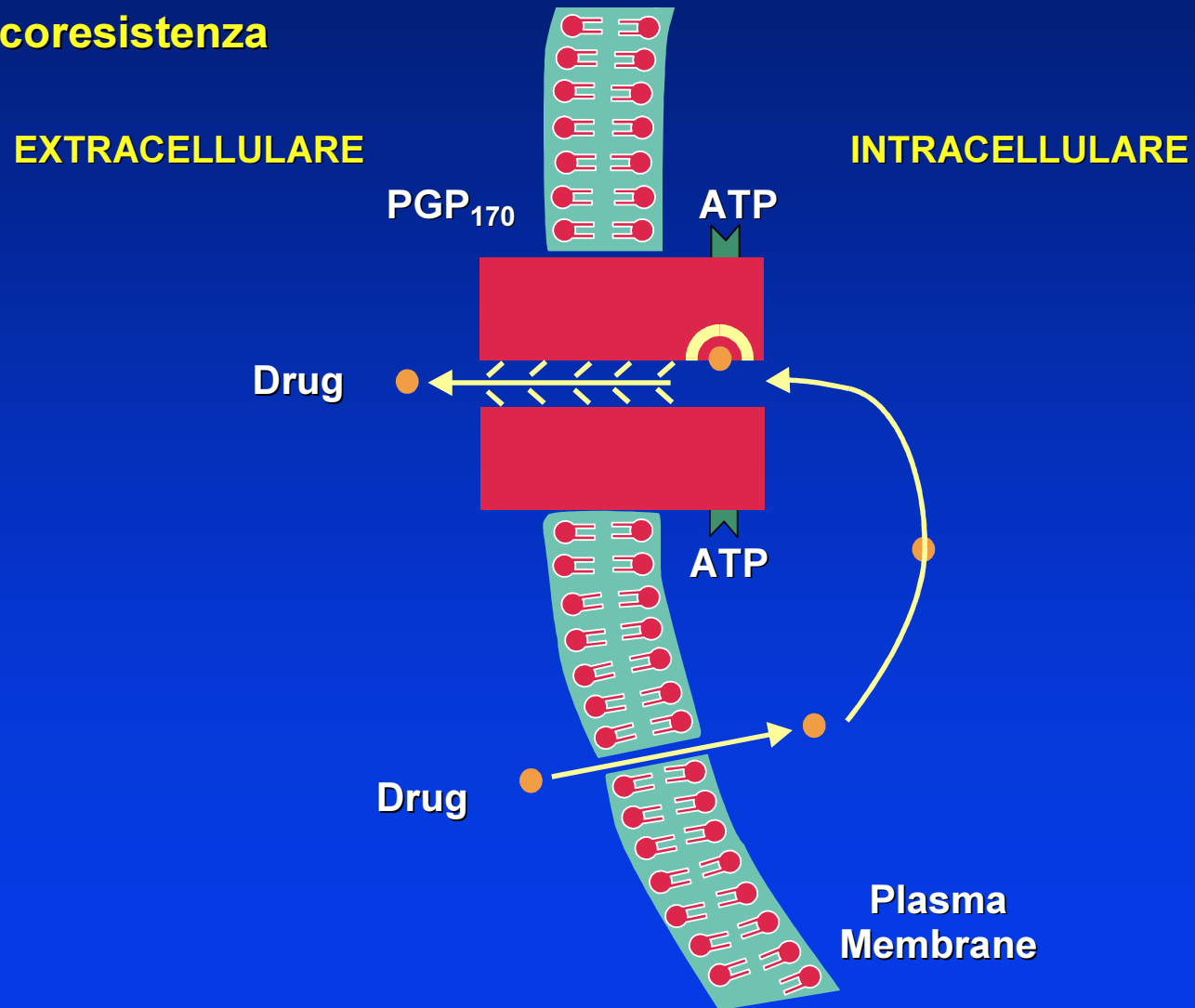
“Dormancy” delle cellule tumorali

- **Le cellule tumorali maligne possono rimanere “dormienti” (ma vitali !) per anni**
- **L'emersione dalla “dormancy” può condurre a recidiva di malattia**
- **Possibili meccanismi:**
 - **Cellule possono arrestarsi nella fase G_0**
 - **Il tasso di morte cellulare controbilancia il tasso di divisione cellulare**

ONCOLOGIA

Principi della chemioterapia

Farmacoresistenza



MECCANISMI DI RESISTENZA FARMACOLOGICA

Eterogeneità delle cellule tumorali

Prima della loro esposizione a una chemioterapia, all'interno di alcune sottopopolazioni di cellule cancerose si verificano mutazioni genetiche spontanee. Alcune di queste sottopopolazioni sono chemioresistenti e crescono fino a divenire il tipo cellulare predominante dopo che la chemioterapia ha eliminato le linee cellulari sensibili. Secondo l'ipotesi di Goldie-Coldman la probabilità che una popolazione tumorale abbia al suo interno cellule resistenti è in funzione del numero totale di cellule presenti. Questa ipotesi sottolinea l'alta probabilità che esistano cellule mutanti farmaco-resistenti già al momento della rilevabilità clinica.

Resistenza a un singolo farmaco

- Enzimi catabolici

L'esposizione a un farmaco può indurre la produzione di enzimi catabolici, che conferiscono una farmaco-resistenza. Il farmaco viene catabolizzato più rapidamente all'interno della cellula, grazie all'amplificazione genica di specifici enzimi catabolici.

- Il glutatione (GSH)

E' essenziale per la sintesi dei precursori del DNA. Il GSH e i suoi enzimi reagiscono con i radicali liberi detossificandoli e sembrano svolgere un ruolo nell'inattivazione dei farmaci alchilanti attraverso un legame diretto, l'aumentato catabolismo, la detossificazione o riparazione dei danni indotti a livello del DNA.

- DNA topoisomerasi

Le topoisomerasi partecipano alla separazione e al ricongiungimento delle molecole di DNA durante la divisione cellulare.. Si ritiene che la topoisomerasi II sia in grado di promuovere la rottura della catena del DNA in presenza di antracicline e epipodofillotossine.

- Proteine di trasporto

L'esposizione ai farmaci può indurre la produzione di proteine di trasporto che rendono le cellule farmaco-resistenti. Esempi sono il trasporto del methetrexate e il gene della resistenza pleiotropica (MDR)

MECCANISMI DI RESISTENZA FARMACOLOGICA

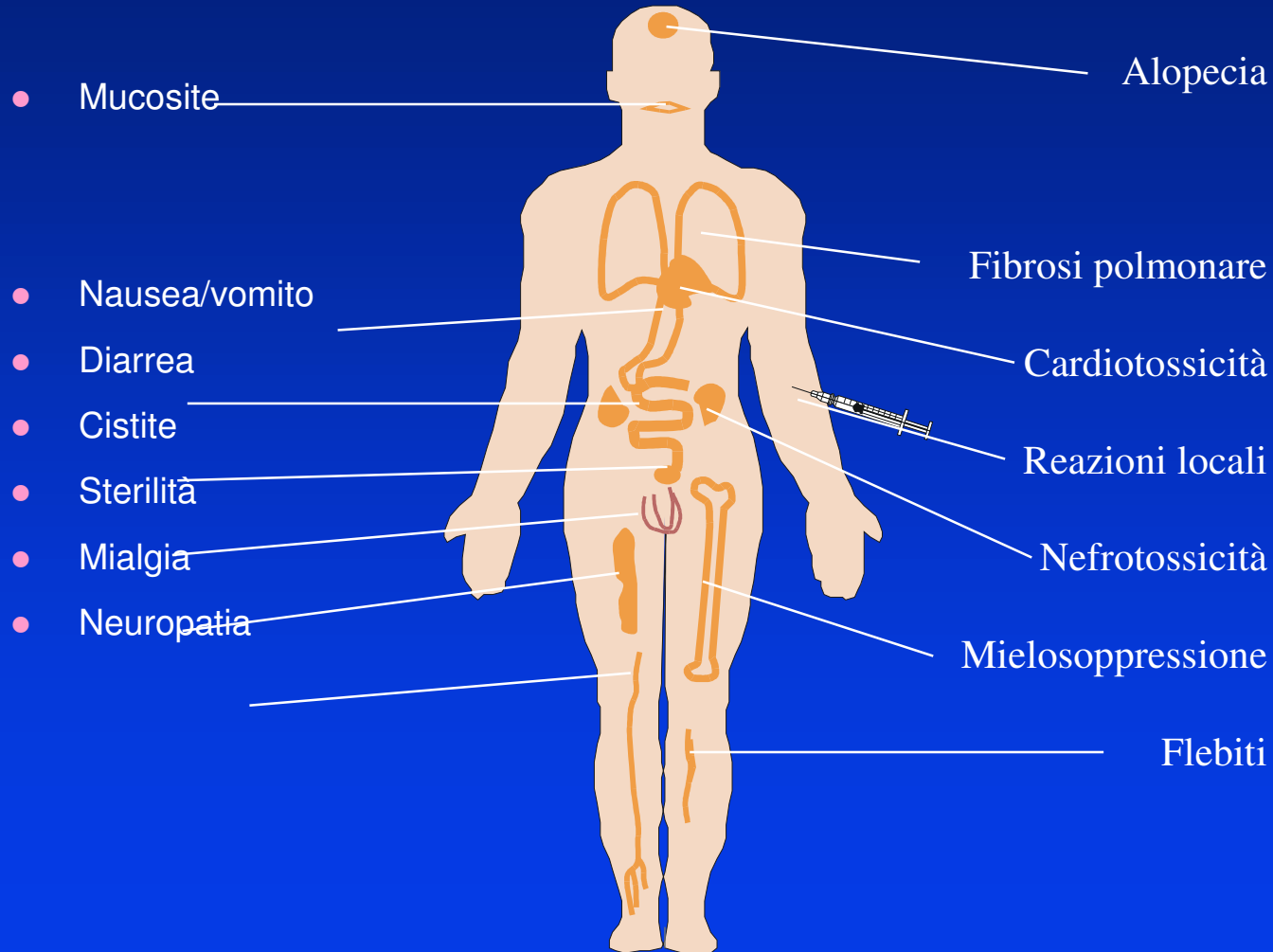
Resistenza pleiotropica

La resistenza a molteplici farmaci, soprattutto agli antimetaboliti, può dipendere da mutazioni; questo processo sembra essere dovuto all'induzione o amplificazione del gene *mdr-1*. Il prodotto di questo gene è una glicoproteina di membrana prodotta dalle cellule caratterizzate da una resistenza intrinseca ai farmaci chemioterapici

ONCOLOGIA

Principi di chemioterapia

EFFETTI COLLATERALI



ONCOLOGIA

Principi della polichemioterapia

AUMENTATA EFFICACIA



ONCOLOGIA

“Patient Management”

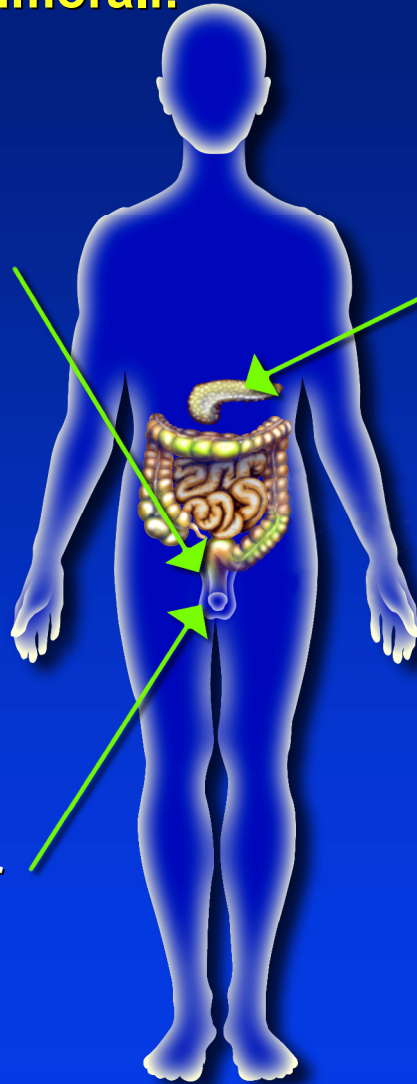
Dalla diagnosi alla terapia

ONCOLOGIA

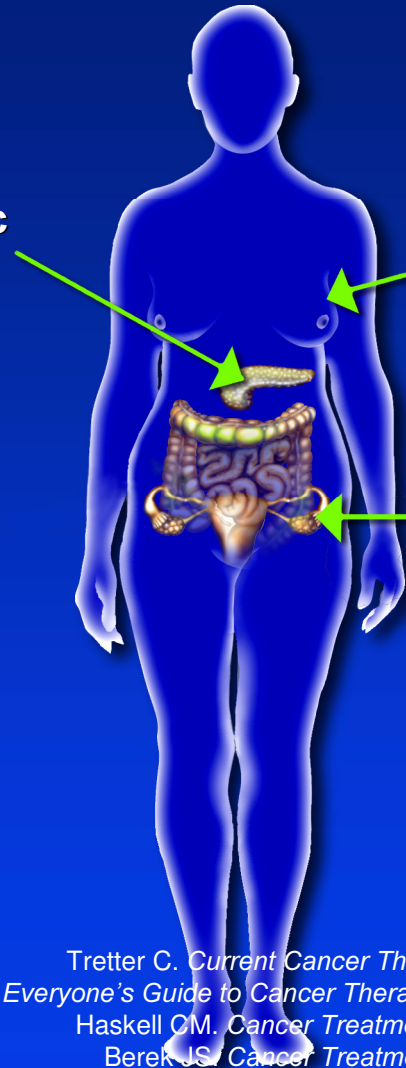
Patient management

Markers tumorali:
Esempi

Prostate
cancer
PSA
EAP



Pancreatic
cancer
CA 19-9



Breast
cancer
CA 15-3

Ovarian
cancer
CA 125

Testicular
cancer
AFP, β hCG

Tretter C. *Current Cancer Therapeutics*. 1998;224-237.
Rosenbaum EH. *Everyone's Guide to Cancer Therapy*, 3rd ed. 1997;616-622.
Haskell CM. *Cancer Treatment*, 4th ed. 1995;322-337.
Berek JS. *Cancer Treatment*, 4th ed. 1995;628-634.

MARKERS TUMORALI

Si definiscono biomarcatori tumorali circolanti tutte quelle sostanze che, dimostrabili nei fluidi biologici, costituiscono un segnale della presenza o dello sviluppo di una neoplasia.

Nella pratica clinica i marcatori vengono dosati nel sangue (siero, o più raramente plasma), mentre il dosaggio di tali sostanze in altri fluidi biologici (liquido pleurico, peritoneale, liquido cefalo-rachidiano, ecc.) è limitato a situazioni particolari.

Come per tutti i metodi diagnostici utilizzabili in ambito oncologico, anche la valutazione dei marcatori tumorali non sempre fornisce un'informazione inequivocabile sulla presenza o assenza di una neoplasia, ma può con diversa frequenza, essere associata ad errori che si traducono in risultati falsamente negativi o positivi.

CARATTERISTICHE DEL MARCATORE IDEALE:

- **ESTREMA SENSIBILITA' NELL'IDENTIFICARE LA PRESENZA DI UN NUMERO MINIMO DI CELLULE TUMORALI**
- **SPECIFICITA' PER UNA DETERMINATA NEOPLASIA**
- **LA SUA DETERMINAZIONE DOVREBBE FORNIRE INFORMAZIONI CORRELABILI CON IL NUMERO DI CELLULE TUMORALI PRESENTI**
- **LA TECNICA DEVE ESSERE SEMPLICE ED ECONOMICA**

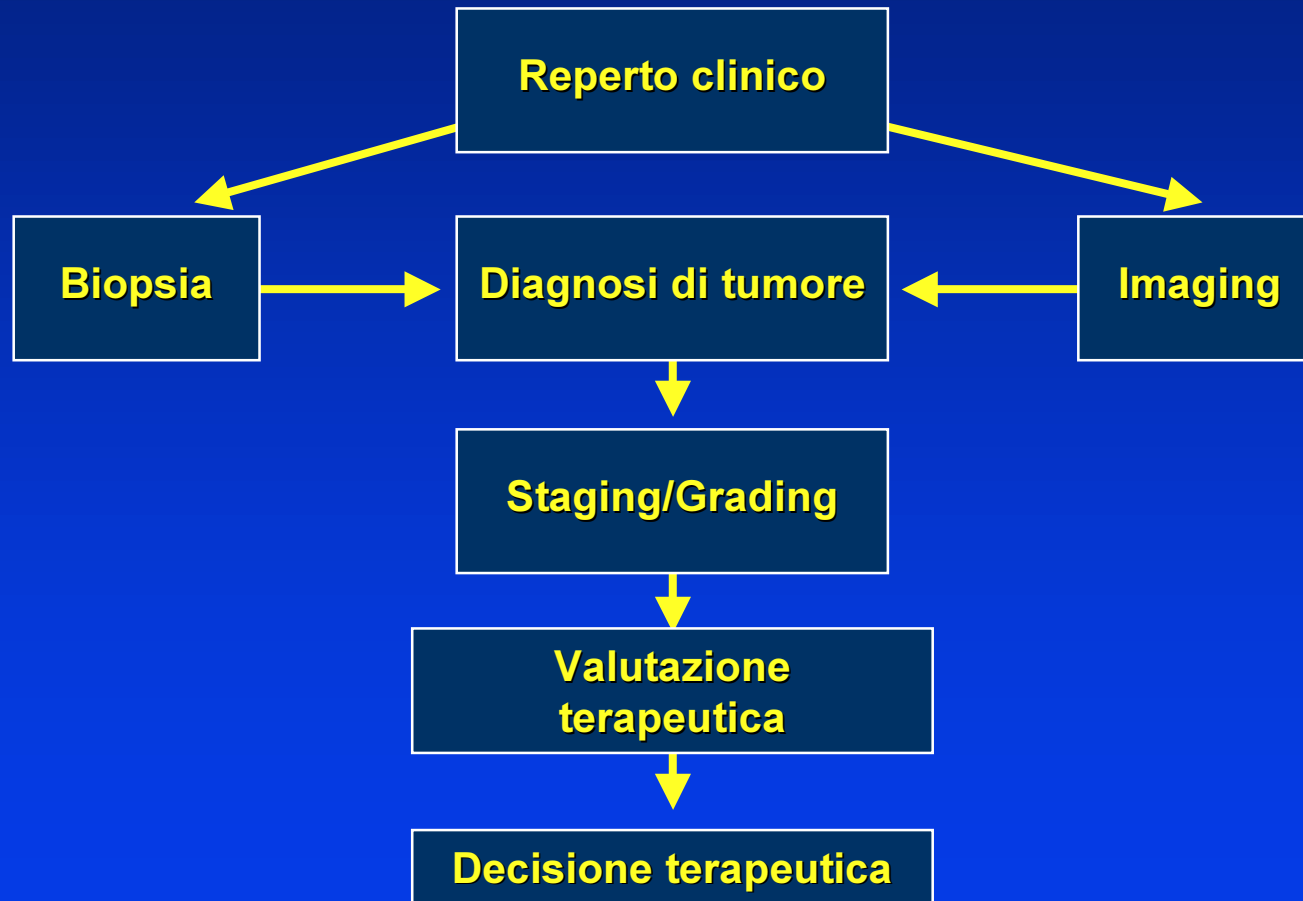
COSA DESIDERANO I CLINICI DA UN MARCATORE

- **CHE SIA UTILE PER LA DIAGNOSI PRECOCE DI NEOPLASIA, CIOE' PRIMA DELLA DIFFUSIONE**
- **CHE ABBAIA VALORE PROGNOSTICO, CIOE' SIA IN GRADO DI DIAGNOSTICARE UNA RECIDIVA IN FASE PRECLINICA**
- **CHE SEGNALI LA PRESENZA DI UN NUMERO MINIMO DI CELLULE TUMORALI**
- **CHE SIA UTILE NEL MONITORIZZARE LE VARIE FASI DEL TRATTAMENTO**

ONCOLOGIA

Patient management

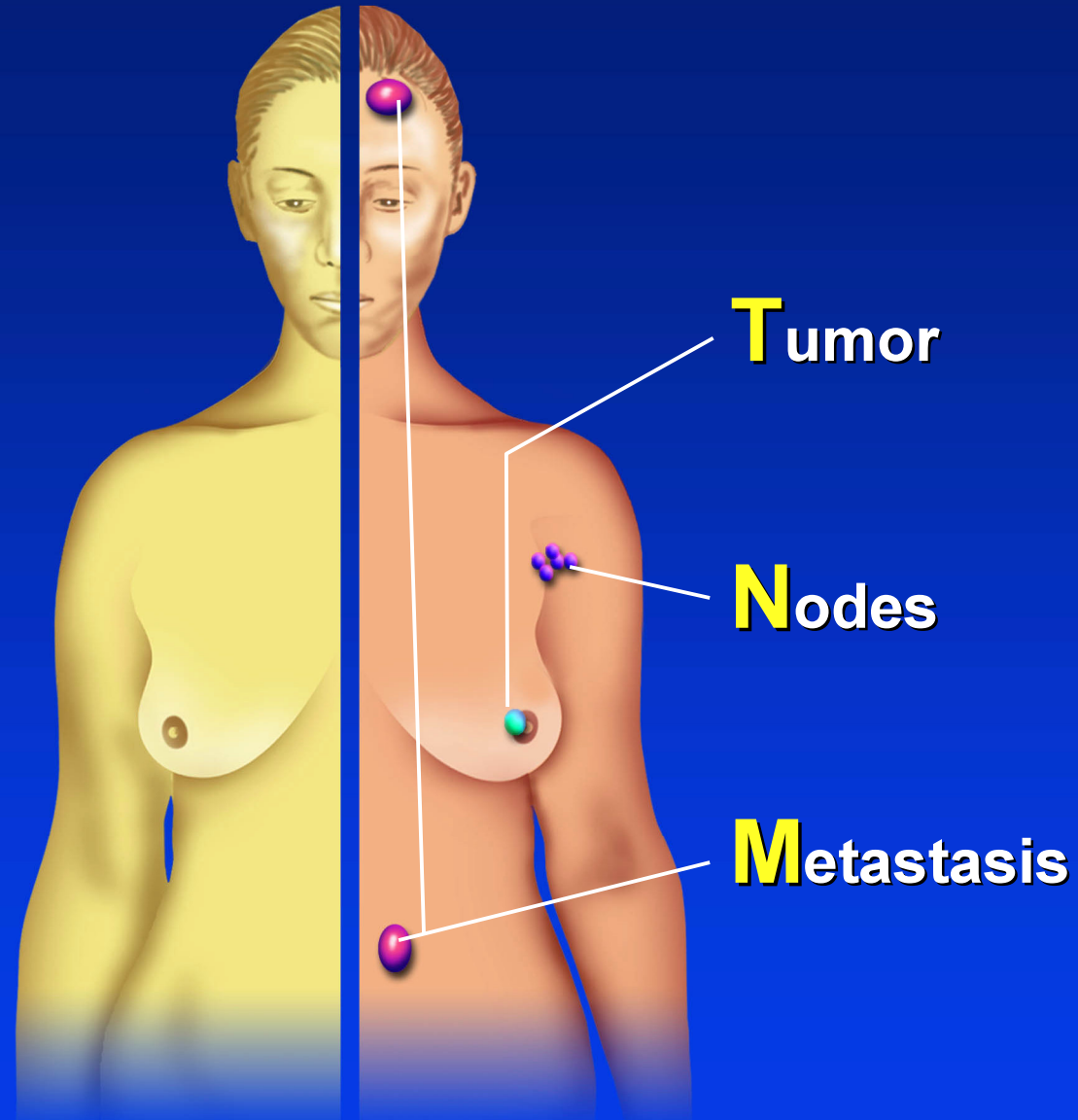
Gestione del paziente oncologico : tumori solidi



ONCOLOGIA

Patient management

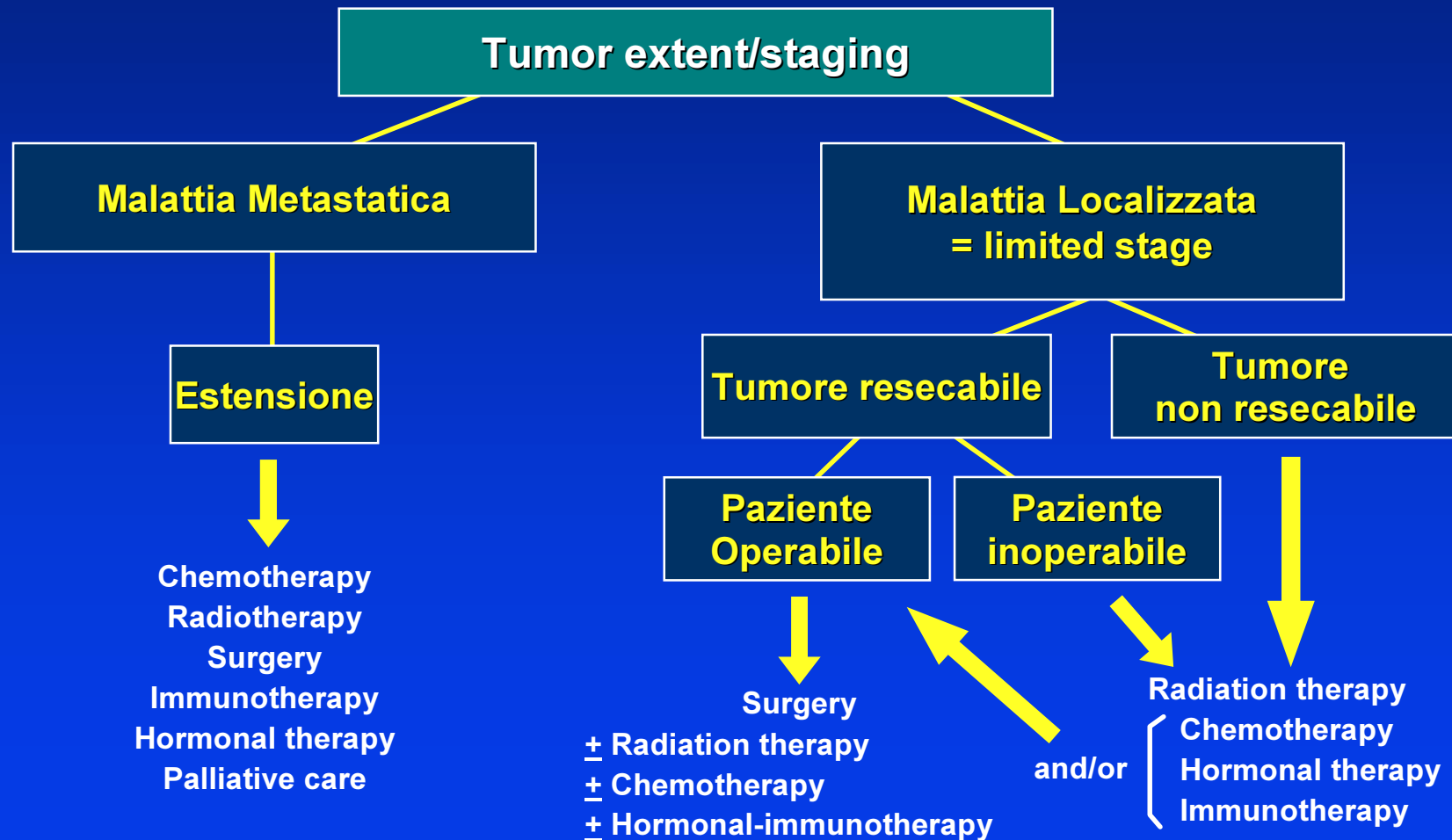
Classificazione TNM



ONCOLOGIA

Patient management

Estensione / Stadio Tumorale



ONCOLOGIA

Patient management

Stadiazione : I Linfomi

- Numero delle sedi linfonodali coinvolte
- Presenza di malattia sopra e / o sotto il diaframma
- Presenza o assenza di sintomi sistemici
- Presenza o assenza di malattia extralinfonodale

ONCOLOGIA

Patient management

Scale di "Performance Status" (stato di validità)

Corrispondenza tra la scala ECOG e quella di Karnofsky

ECOG		KARNOFSKY	
Grade	Criteria (simplified)	%	Functional status
0	Normal activity	100	Able to carry on normal activity; no special care is needed
		90	
1	Symptoms but ambulatory	80	Unable to work; able to live at home; cares for most personal needs; a varying amount of assistance is needed
		70	
2	In bed <50% of time	60	Unable to care for self; requires equivalent of institutional or hospital care; disease may be progressing rapidly
		50	
3	In bed >50% of time	40	Unable to care for self; requires equivalent of institutional or hospital care; disease may be progressing rapidly
		30	
4	100% bedridden	20	Dead
		10	
5	Dead	0	Dead

ONCOLOGIA

Patient management

La Chirurgia nei pazienti oncologici

- Acquisizione di tessuto per diagnosi istologica
- Trattamento primario per malattia localizzata (da sola o in combinazione con altre modalità terapeutiche)
- Riduzione della massa tumorale (bulk → “debulking”)
- Resezione con intento curativo
- Trattamento delle emergenze oncologiche
- Ricostruzione o riabilitazione
- Palliazione dei sintomi correlati al tumore
- Uso profilattico in pazienti ad alto rischio

ONCOLOGIA

Patient management

Radioterapia

- Teleterapia = transcutanea (es. Ortovoltaggio, Supervoltaggio, RT intraoperatoria, “radiochirurgia stereotassica”)
- Brachiterapia (es. Radioterapia interna, RT interstiziale, RT intracavitaria, RT intraluminale)

ONCOLOGIA

Patient management

Terapie sistemiche

- Chemioterapia
 - Agenti citotossici
 - Ormonoterapia
- Terapie Biologiche

DAVANTI AL PAZIENTE

***TERAPIA “STANDARD”
(EVIDENCE-BASED)***

versus

***TERAPIA “INDIVIDUALIZZATA”
 (“TAILORED”)***

Terapie standardizzabili

Tumori rari

***# Particolarità del paziente (fisiche, psichiche,
sociali, ecc.)***

ONCOLOGIA come
“GIOVANE” SCIENZA

SELEZIONE DEI PAZIENTI

**(Performance Status, stadio, istotipo, ecc :
i “FATTORI PROGNOSTICI”)**

SPERIMENTAZIONI RIPRODUCIBILI

Fase I

Fase II

Fase III

Fase IV

GLI STUDI DI FASE I, II, III, IV

Study Phase	Objectives	Patient Population
Phase I	<ul style="list-style-type: none">● Identify maximum tolerated dose● Define key toxicities	<ul style="list-style-type: none">● Small (3-6 patients/dose level)● Various tumor types
Phase II	<ul style="list-style-type: none">● Evaluate tumor response● Determine whether drug warrants Phase III study	<ul style="list-style-type: none">● Larger than Phase I (10-50 patients/treatment group)● More uniform disease characteristics
Phase III	<ul style="list-style-type: none">● Compare new treatment with standard● Support marketing approval	<ul style="list-style-type: none">● Larger than Phase II (100s of patients/treatment group)● Same tumor type● Broader patient pool
Phase IV	<ul style="list-style-type: none">● Integrate clinical study experience into general clinical practice● Monitor safety after approval	<ul style="list-style-type: none">● Very large cohorts (100s-1000s)● Represent general patient population

“ENDPOINTS” = INDICI DI RISULTATO

MALATTIA AVANZATA / METASTATICA

- **% di Risposte Obiettive (Objective Response Rate)**
 - **Durata della risposta , mediana (Median Response Duration)**
 - **Tempo libero da progressione, mediano**
(Progression Free Survival)
 - **Sopravvivenza mediana (Overall Survival)**
- e**
- **“Quality of life”**
 - **“Clinical benefit”**
 - **“Cost-effectiveness”**
- ecc. ecc.**

TERAPIE ADIUVANTI

- **Sopravvivenza (Overall Survival)**
- **Sopravvivenza libera da malattia (Disease Free Survival)**

TERMINOLOGIA 1

Nella malattia metastatica o localizzata,
se vi sono lesioni misurabili o valutabili :

Risposta completa (CR): scomparsa di ogni evidenza di malattia in 2 valutazioni a 4 settimane di distanza.

Risposta parziale (PR): ↓ $\geq 50\%$ delle dimensioni complessive di tutte le lesioni misurate in 2 rilevazioni a 4 settimane di distanza, in assenza di nuove lesioni.

Malattia stabile (SD): ↓ $\leq 50\%$ o ↑ $< 25\%$ delle dimensioni complessive di tutte le lesioni misurate.

Progressione di malattia (PD): ↑ $> 25\%$ delle dimensioni delle lesioni misurate o comparsa di nuove lesioni.

Risposte obiettive (RO): CR+PR

TERMINOLOGIA 2

Sopravvivenza globale (OS)

intervallo di tempo intercorso tra l'inizio del trattamento e l'exitus della paziente, non necessariamente dovuto alla malattia.

Tempo alla progressione (TTP)

intervallo di tempo intercorso tra l'inizio del trattamento e la data di ricaduta o di comparsa della progressione o dell'ultimo controllo se il paziente è libero da progressione.

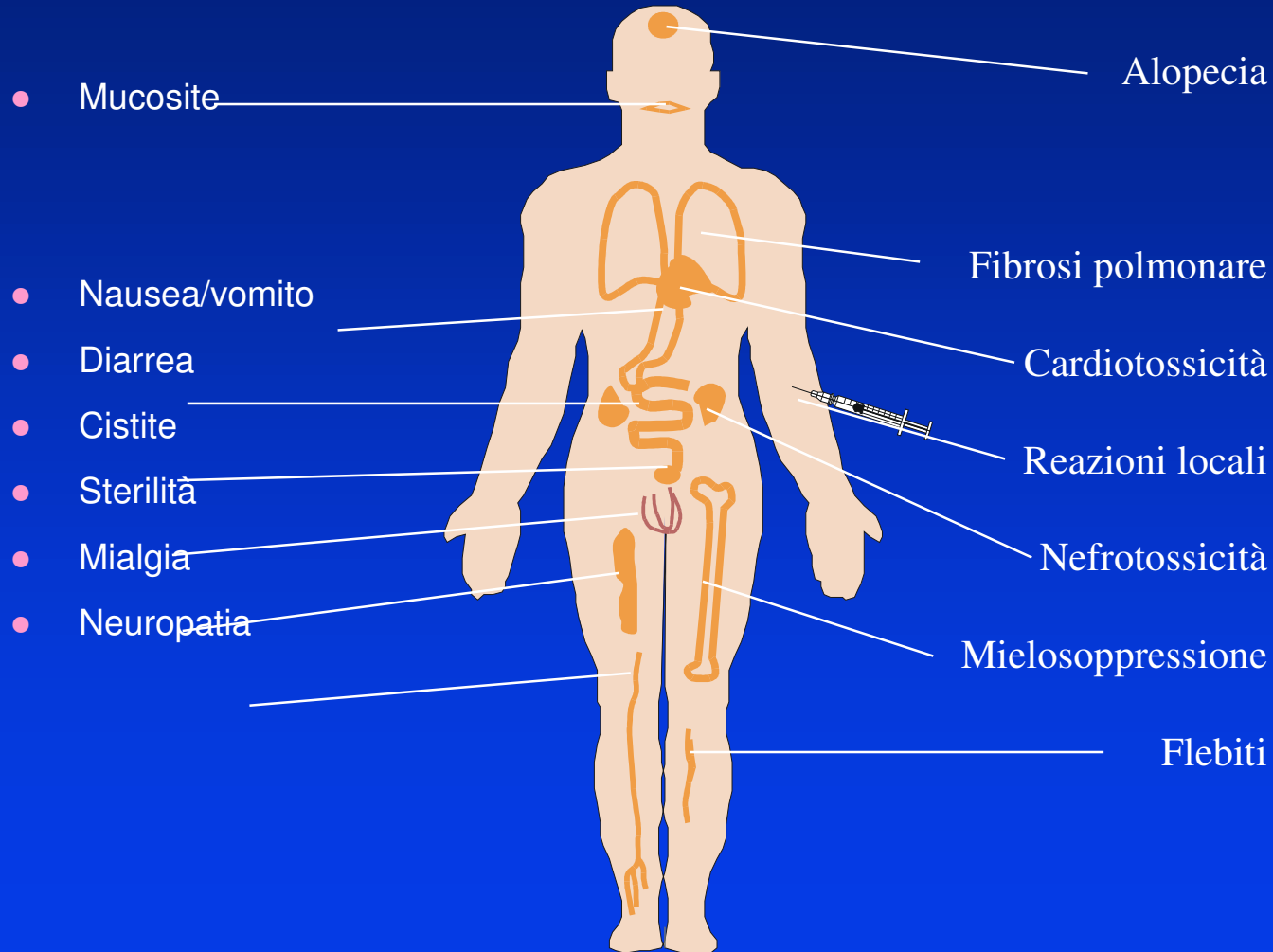
(nel caso di terapia adiuvante, si parla anche di

Tempo alla Ricaduta)

ONCOLOGIA

Principi di chemioterapia

EFFETTI COLLATERALI



ONCOLOGIA

Principi della polichemioterapia

AUMENTATA EFFICACIA

