



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI BRESCIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CLINICHE E  
SPERIMENTALI

Corso di Laurea Magistrale In  
Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

IL TRATTAMENTO ONCOLOGICO NEL  
PERIODO DI FINE VITA: STUDIO  
OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO

Relatore: Chiar.mo Prof. Alfredo Berruti

Correlatore: Egr. Dott. Paolo Bossi

Laureanda:  
Giulia Barovelli

Matricola n. 707565

---

Anno Accademico 2019/2020

## **Sommario**

<b>1. INTRODUZIONE</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Finalità dei trattamenti oncologici nella malattia avanzata e/o recidivata</b>	<b>4</b>
1.1.1 Migliorare il quadro sintomatologico	4
A) Sindromi paraneoplastiche	4
B) Trombosi venosa profonda	5
C) Dolore e dolore osseo	6
D) Dispnea	7
E) Tosse	7
1.1.2 Prolungare la sopravvivenza	8
1.1.3 Incrementare o preservare la qualità di vita	14
<b>1.2 Tipologie di trattamenti e innovazioni per malattia recidiva e/o metastatica</b>	<b>16</b>
1.2.1 Immunoterapia	17
1.2.2 Chemioterapia	23
1.2.3 Ormonoterapia	29
1.2.4 Targeted therapy	34
<b>1.3 Il dilemma dei trattamenti oncologici attivi negli ultimi mesi di vita</b>	<b>39</b>
1.3.1 Terapie di supporto	40
1.3.2 Chemioterapia	42
1.3.3 Immunoterapia	46
1.3.4 Targeted Therapy	48
<b>2. RAZIONALE DELLO STUDIO</b>	<b>50</b>
<b>3. OBIETTIVI DELLO STUDIO</b>	<b>50</b>
<b>3.1 Obiettivo primario</b>	<b>50</b>
<b>3.2 Obiettivi secondari</b>	<b>50</b>
<b>4. MATERIALI E METODI</b>	<b>51</b>
<b>4.1 Selezione dei casi</b>	<b>51</b>
<b>4.2 Raccolta dei dati</b>	<b>51</b>
<b>4.3 Analisi statistica</b>	<b>52</b>
<b>5. RISULTATI</b>	<b>53</b>

<b>5.1 Le caratteristiche dei pazienti</b>	<b>53</b>
5.1.1 Terapie e risposte	53
5.1.2 Parametri di laboratorio e assistenza	54
<b>5.2 Obiettivo primario</b>	<b>56</b>
<b>5.3 Obiettivi secondari</b>	<b>56</b>
5.3.1 Correlazioni tra fattori	57
5.3.2 Correlazioni significative in analisi univariata	57
5.3.3 Correlazioni non significative in analisi univariata	58
5.3.4 Correlazioni in analisi multivariata	60
<b>6. LIMITI DELLO STUDIO</b>	<b>60</b>
<b>7. DISCUSSIONE</b>	<b>61</b>
<b>8. CONCLUSIONE</b>	<b>64</b>
<b>9. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>65</b>
<b>10. ALLEGATI</b>	<b>83</b>
Documentazione ricevuta dal comitato etico	83
<b>11. RINGRAZIAMENTI</b>	<b>84</b>

# 1. INTRODUZIONE

In una condizione fisiologica, il numero di cellule del corpo umano rimane costante grazie a meccanismi di controllo che permettono il mantenimento dell'equilibrio tra proliferazione e morte cellulare.

Quando si sviluppa una neoplasia maligna questo equilibrio viene rotto; infatti, la cellula neoplastica va incontro ad una serie di mutazioni genetiche, sia ereditarie che acquisite, che le consentono una crescita incontrollata<sup>1</sup> grazie a diversi meccanismi, quali:

- Sviluppo di autonomia proliferativa, che permette alle cellule neoplastiche di sfuggire a meccanismi di controllo numerico cellulare;
- Apoptosi difettiva, che garantisce alla cellula neoplastica una sopravvivenza duratura;
- Capacità di utilizzare a proprio vantaggio il microambiente circostante, come accade per esempio con la neoangiogenesi tumorale, grazie alla quale il tumore determina la formazione di nuovi vasi che ne garantiscano il corretto apporto ematico per lo sviluppo;
- Invasione dei tessuti circostanti e colonizzazione di organi a distanza, con la formazione di metastasi.

L'incremento del numero di casi di tumori è stato favorito dall'aumento dell'aspettativa di vita della popolazione generale e dall'aumentato numero dei pazienti lungo sopravvissuti, grazie ad una diagnosi sempre più precoce e all'ampliamento dell'armamentario terapeutico<sup>2</sup>. In particolare, sono stati stimati 3,91 milioni di nuovi casi di cancro e 1.93 milioni di morti per cancro in Europa nel 2018. Le istologie tumorali principalmente rappresentate sono: il tumore alla mammella, al colon-retto, alla prostata e al polmone<sup>3</sup>. A livello mondiale invece, sempre nello stesso anno, sono stati stimati 18,1 milioni di nuove diagnosi e 9,6 milioni di morti per questa patologia. Per entrambi i sessi inoltre, il tumore del polmone è quello diagnosticato più frequentemente (18,4%) e anche il principale responsabile di decessi (11,6%), subito seguito da quello della mammella<sup>4</sup>.

Uno studio ha stimato come in totale negli Stati Uniti i casi di cancro nel 2020 saranno 1,806,590, quindi quasi 5000 al giorno<sup>5</sup>. I casi stimati e le percentuali riguardanti ogni sito tumorale e riferite alla popolazione americana sono presentate in figura 1.

I paesi ad alto reddito presentano un'alta incidenza di cancro, in particolare del polmone, del colon-retto, della mammella e della prostata; si sta assistendo sempre più ad un aumento dell'incidenza di neoplasia anche nei paesi a basso e medio reddito, in particolare di tumori correlati ad eziopatogenesi infettiva (tumori EBV o HIV relati). Tuttavia, la mortalità cancro correlata nei paesi più sviluppati sta diminuendo, grazie soprattutto alla diagnosi precoce e all'istituzione di screening, alla riduzione dei fattori di rischio conosciuti e al miglioramento delle terapie. Al contrario, nei paesi in via di sviluppo la mortalità rimane alta, soprattutto per l'aumento dei fumatori, l'eccessivo peso corporeo e l'inattività fisica<sup>6</sup>.

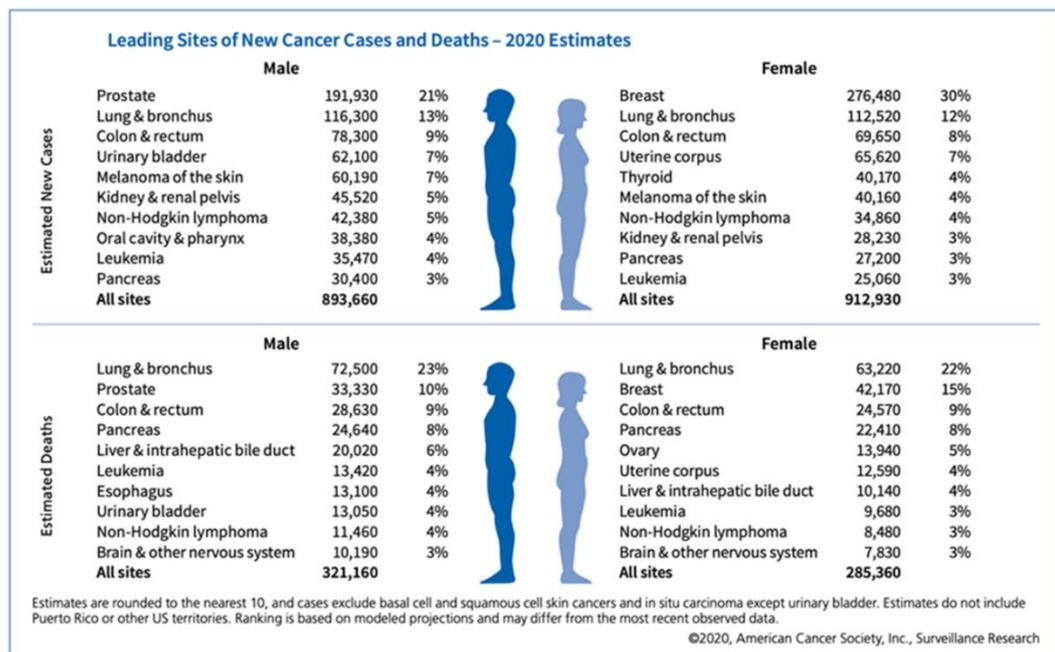


Fig. 1: Siti principali associati ai nuovi casi di cancro e morti per tumore, stime per il 2020. Le stime sono arrotondate al decimale più vicino, e i casi escludono i carcinomi a cellule basali e il carcinoma della pelle a cellule squamose e i carcinomi in situ ad eccezione di quello della vescica urinaria. Le stime non includono Porto Rico o altri territori USA. American Cancer Society.

Per poter trattare al meglio il paziente è necessaria una stadiazione accurata.

Il sistema di stadiazione più utilizzato è quello TNM: è un sistema accettato a livello internazionale utilizzato per caratterizzare l'estensione della malattia. Questo sistema combina le caratteristiche del tumore in gruppi o stadi che correlano con la sopravvivenza e sono legati a raccomandazioni per il trattamento. Nonostante frequenti aggiornamenti del sistema di stadiazione, il legame tra lo stadio e il trattamento sta diventando sempre più complesso. Gli studi più vecchi sul trattamento stadio-specifico sono stati eseguiti prima dell'avvento delle nuove tecniche di stadiazione e dei trattamenti della pratica clinica moderna, che ora includono un miglior imaging, tecniche di biopsia più accurate, come anche caratterizzazioni biochimiche e molecolari.

Lo scopo della stadiazione TNM è quello di fornire una descrizione dell'estensione anatomica del cancro che possa coadiuvare la decisione terapeutica e servire come indicatore della prognosi. Essa permette di poter comparare coorti, in particolare nei confronti dei risultati associati a differenti opzioni terapeutiche. Nella pratica clinica, lo stadio TNM è combinato con le caratteristiche cliniche uniche del paziente e, in qualche caso, con le caratteristiche molecolari del tumore per guidare la scelta del trattamento e la valutazione della prognosi.

La stadiazione TNM è definita come clinica quando è basata su dati di imaging con o senza informazioni aggiuntive derivanti da procedure di biopsia poco invasive, come la biopsia endobronchiale guidata da ultrasuoni; mentre viene definita patologica quando è basata su risultati ottenuti durante resezioni chirurgiche diagnostiche o terapeutiche.

Si vengono così a individuare:

- **Stadio I: malattia localizzata**
- **Stadio II: malattia locoregionale limitata**
- **Stadio III: malattia locoregionale estesa**
- **Stadio IV: metastasi**

## **1.1 Finalità dei trattamenti oncologici nella malattia avanzata e/o recidivata**

Questa procedura di stadiazione permette di definire la strategia terapeutica; in stadi di malattia locale o localmente avanzata le strategie terapeutiche (anche tramite combinazioni di chemioterapia, chirurgia e radioterapia) mirano alla radicalità oncologica<sup>7</sup>, mentre negli stadi di malattia avanzata questo obiettivo non è spesso perseguibile, per cui lo scopo è quello del controllo della malattia, cercando di garantire riduzione della sintomatologia, prolungamento della sopravvivenza e mantenimento di una buona qualità di vita<sup>8</sup>.

### **1.1.1 Migliorare il quadro sintomatologico**

Ogni sottotipo tumorale determina lo sviluppo di una sintomatologia più o meno specifica, in base ad alcune sue caratteristiche, quali sede primitiva, l'invasione di altri tessuti e organi adiacenti e a distanza o la secrezione di alcune sostanze.

#### **A) Sindromi paraneoplastiche**

Sono epifenomeni dovuti alla presenza del tumore.

Circa il 30-50 % dei pazienti sviluppa nel corso della malattia una sindrome paraneoplastica che si realizza prevalentemente a causa di: sintesi e rilascio in circolo di particolari molecole, risposta dell'ospite al tumore e deplezione di fattori normali, la cui assenza provoca la sindrome<sup>9</sup>.

La manifestazione paraneoplastica sistemica più frequente è la *febbre*: il cancro è la seconda causa di *FUO* (fever of unknown origin) dopo le malattie infettive e la diagnosi spesso è di esclusione causata dal rilascio di citochine quali TNF, IL-6 e IL-12<sup>10</sup>. Si tratta di una condizione che deve essere differenziata tramite test di laboratorio dalla febbre neutropenica, che è una comune complicanza di un intenso regime chemioterapico, dovuto all'insufficienza midollare<sup>11</sup>. Spesso quest'ultima si manifesta insieme con anemia normocromica e normocitica, con fatica e confusione. La chemioterapia palliativa può controllare questa febbre neoplastica, attenuando i sintomi se il tumore è responsivo al trattamento. Altri farmaci utilizzati

sono naprossene, indometacina e ibuprofene con una buona efficacia nel risolvere la febbre neoplastica<sup>12</sup>.

Esistono sindromi paraneoplastiche organo-specifiche, come quelle endocrinologiche (sindrome di Cushing), metaboliche (ipercalcemia, iponatriemia, ipoglicemia) e ematologiche (granulocitosi, piastrinosi e eosinofilia).

La sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (ADH), che interessa 1-2% dei pazienti oncologici, è caratterizzata da iposmolarità e iponatriemia euvolemica. È dovuta alla produzione di ADH dalle cellule tumorali, che favorisce il riassorbimento di acqua libera, diluendo il sodio in circolo. I sintomi sono legati alla rapidità d'insorgenza dell'iponatriemia e includono cefalea, debolezza e difficoltà mnemoniche<sup>13</sup>. La terapia prevede la somministrazione di infusione ipertonica, accompagnata da una dieta adeguata<sup>14</sup>.

L'ipercalcemia invece può presentarsi fino al 10 % di pazienti con cancro avanzato e generalmente è associata a una prognosi infausta<sup>9</sup>. La sintomatologia include nausea, vomito, letargia, insufficienza renale e coma e dipende sia dal livello di calcio a cui si arriva, sia dalla rapidità con cui questa condizione si manifesta. Al persistere di questa condizione, la prima linea terapeutica prevede il ripristino di volume con soluzione salina (per promuovere la filtrazione glomerulare e inibire il riassorbimento di calcio); i bifosfonati possono essere somministrati per inibire il riassorbimento osseo degli osteoclasti<sup>15</sup>.

La Sindrome di Cushing si può sviluppare fino al 10 % dei pazienti neoplastici, dovuta alla secrezione di ormone adrenocorticotropo o ai fattori favorenti il suo rilascio. Si manifesta con ipertensione, ipokaliemia, debolezza muscolare e edema generalizzato. La terapia prevede l'utilizzo di inibitori della produzione di steroidi, come ketonazolo e mitotane<sup>16</sup>.

#### B) Trombosi venosa profonda

Molto spesso i tumori occulti, quindi non conosciuti, esordiscono con manifestazioni trombofiliche e la trombosi venosa profonda è una delle complicanze più comuni. Infatti circa il 30 % dei pazienti che presentano TVP presentano una patologia oncologica sottostante<sup>17</sup> e ciò è dovuto a un aumentato stato trombotico in questi pazienti che favorisce una maggior coagulazione<sup>18</sup>. Questa

condizione può anche essere accompagnata da dolore, che permette di risalire alla diagnosi<sup>19</sup>. La TVP bilaterale sembra essere più frequente nei pazienti oncologici rispetto ai non, si manifesta con dolore, gonfiore, calore, arrossamento o scolorimento e distensione delle vene superficiali<sup>20</sup>.

Gli eventi trombotici sono la seconda causa di morte nei pazienti oncologici<sup>21</sup>.

La terapia prevede l'utilizzo di anticoagulanti anche se soprattutto in questo tipo di pazienti aumentano molto il rischio di sanguinamento<sup>22</sup>.

### C) Dolore e dolore osseo

Il 64% dei pazienti con cancro avanzato o metastatico riferiscono dolore<sup>23</sup>. Si tratta di un sintomo eterogeneo: si può suddividere in sindrome dolorosa acuta o cronica. La prima sindrome è dovuta principalmente o al tumore o alle terapie o agli interventi diagnostici che vengono fatti. In particolare:

- Dolore acuto dovuto al cancro: può verificarsi in condizioni di fratture patologiche (tipiche di tumore alla mammella, prostata e polmone), ostruzioni o perforazioni intestinali, ostruzione della vena cava superiore, emorragia intratumorale, dolore associato a trombosi<sup>19</sup>.
- Dolore indotto dalla chemioterapia: può essere relativo allo sviluppo di mucositi orali (l'incidenza varia a seconda della dose, di fattori del paziente e terapie concomitanti)<sup>24</sup>, neuropatie (in principio manifestatisi con alcaloidi della vinca), artralgia e mialgia per meccanismo non ancora conosciuto<sup>25</sup>, cefalea (da methotrexate, citarabina e acido transretinoico)<sup>26</sup>.
- Dolore acuto da radioterapia: anche in questo caso si possono sviluppare mucositi e neuropatie<sup>27</sup>.

La sindrome da dolore cronico invece è dato spesso dal tumore stesso che crea irritazione e danno ai nervi, con attivazione dei nocicettori o rilasciando sostanze che li attivano, e in una parte minore anche dalle terapie associate<sup>19</sup>. Il primo può riguardare le ossa, le articolazioni e i muscoli (se somatico), mentre quello viscerale si presenta come radiculopatie e plessopatie sacrali o brachiali<sup>28</sup>.

La terapia prevede sia trattamento non farmacologico, quale riabilitazione e aiuto psicologico, sia l'utilizzo di farmaci. L'uso di farmaci antidolorifici usati a seconda

dell'intensità del dolore, dai non oppiacei, come FANS e paracetamolo, agli oppioidi<sup>29</sup>.

#### D) Dispnea

La dispnea è uno dei più comuni e disabilitanti sintomi dei pazienti affetti da cancro avanzato, presente fino al 70% dei pazienti<sup>30</sup>. Questo sintomo è caratterizzato da respiro corto e sensazione di discomfort mentre si respira<sup>31</sup>. Il meccanismo della dispnea non è ancora ben definito, probabilmente dovuto alle possibili origini del tumore tra cui vie aeree superiori, polmoni, cassa toracica, e alla moltitudine di agenti che possono contribuire alla sua insorgenza<sup>32</sup>. Questo sintomo ha anche un contributo impattante sulla qualità di vita del paziente. Il trattamento consiste in interventi sia farmacologici che non farmacologici e dipende sia dalla causa che dall'aspettativa di vita. Nei primi troviamo oppioidi con o senza benzodiazepine, mentre il secondo prevede l'uso della BiPAP (biophasic positive airway pressure) e l'ossigeno<sup>33</sup>.

#### E) Tosse

La tosse è un sintomo molto comune nei pazienti oncologici e raggiunge un'incidenza del 50% nel tumore polmonare<sup>34</sup>. Tipicamente è una tosse stizzosa e non produttiva se il tumore si sviluppa vicino alla ramificazione bronchiale, mentre può essere accompagnata da dolore e sangue nell'espettorato se la neoplasia cresce in profondità.

Può essere dovuta quindi sia alla progressione del cancro con metastasi polmonari, sia ad una complicazione sia al trattamento. Infatti, alcuni chemioterapici come bleomicina e methotrexate possono indurre tosse. Altri fattori favorenti possono essere l'interessamento delle vie aeree o della pleura, sindrome della vena cava e radioterapia<sup>35</sup>.

Il trattamento purtroppo è spesso insoddisfacente: la chirurgia, che può essere risolutiva per i tumori di basso grado, non è un'opzione per la maggior parte dei tumori polmonari. Radioterapia e terapie palliative permettono un miglioramento dei sintomi, inclusa la tosse. Altre terapie farmacologiche prevedono l'utilizzo dei soppressori della tosse, oppioidi o meno, per i quali l'evidenza è minima, anche la

morfina sembra ridurre la tosse intrattabile<sup>36</sup>. Il gabapentin è stato testato e sembra efficace nel ridurre la tosse e migliorare la qualità di vita<sup>37</sup>.

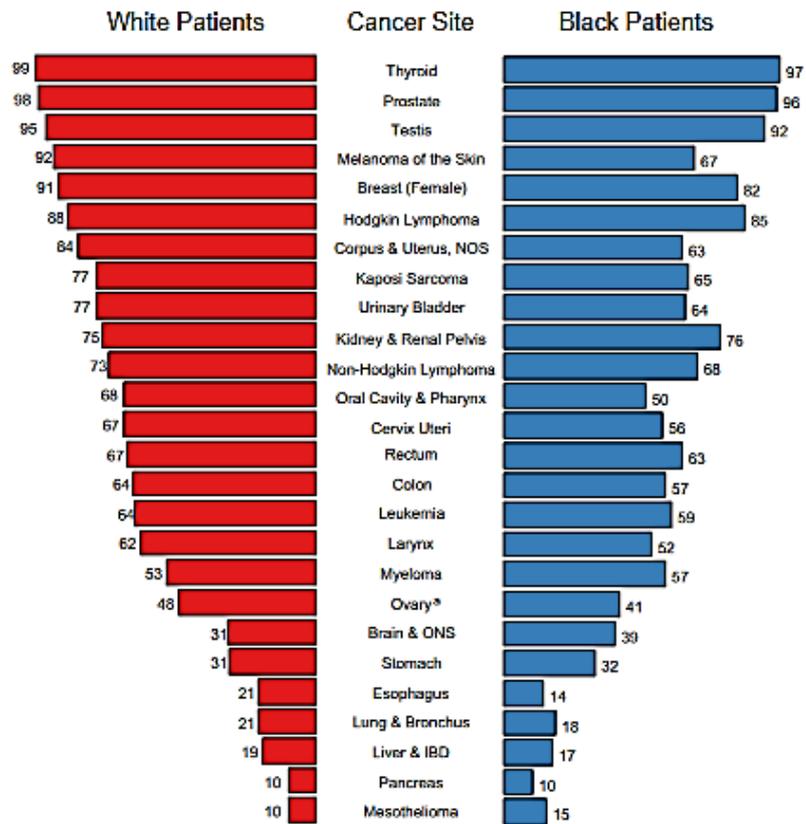
### 1.1.2 Prolungare la sopravvivenza

La sopravvivenza è una delle principali misure di efficacia dei trattamenti oncologici. Esistono diverse misure di sopravvivenza in oncologia, fra queste:

- *Overall Survival (OS)*: lasso di tempo che intercorre dalla diagnosi di neoplasia alla morte del paziente o all'ultimo follow-up<sup>38</sup>.
- *Progression-Free Survival (PFS)* si intende il periodo di tempo in cui il paziente vive con il cancro, senza avere peggioramenti della malattia. Si riferisce quindi a una situazione in cui la condizione di malattia del paziente viene diagnosticata e monitorata da indagini di imaging e laboratoristici, ma rimane stabile<sup>2</sup>.
- *Disease-free Survival (DFS)*: lasso di tempo che intercorre fra il trattamento primario di malattia e la comparsa di una recidiva o la morte per qualsiasi causa<sup>2</sup>.

La sopravvivenza a 5 anni è un buon indicatore per valutare sia i vantaggi del trattamento sia gli effetti della diagnosi precoce di alcuni tipi di cancro.

**5-Year Relative Survival (%)**  
**SEER Program, 2010-2016**  
**Both Sexes, by Race and Cancer Site**



Source: SEER 18 areas (San Francisco, Connecticut, Detroit, Hawaii, Iowa, New Mexico, Seattle, Utah, Atlanta, San Jose-Monterey, Los Angeles, Alaska Native Registry, Rural Georgia, California excluding SF/SJMLA, Kentucky, Louisiana, New Jersey and Georgia excluding ATL/RG).  
 \* Ovary excludes borderline cases or histologies 8442, 8451, 8462, 8472, and 8473.

Fig. 2: sopravvivenza relativa (%) a 5 anni, Programma SEER, 2010-2016. Sono analizzati entrambi i sessi per razza e sito canceroso. National Cancer Institute.

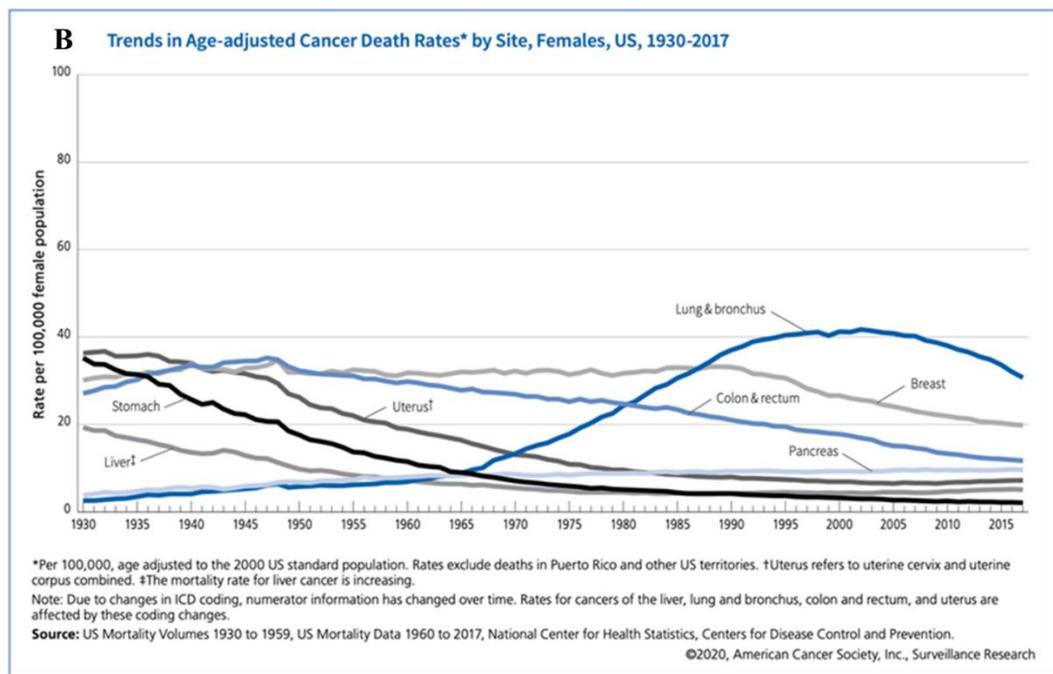
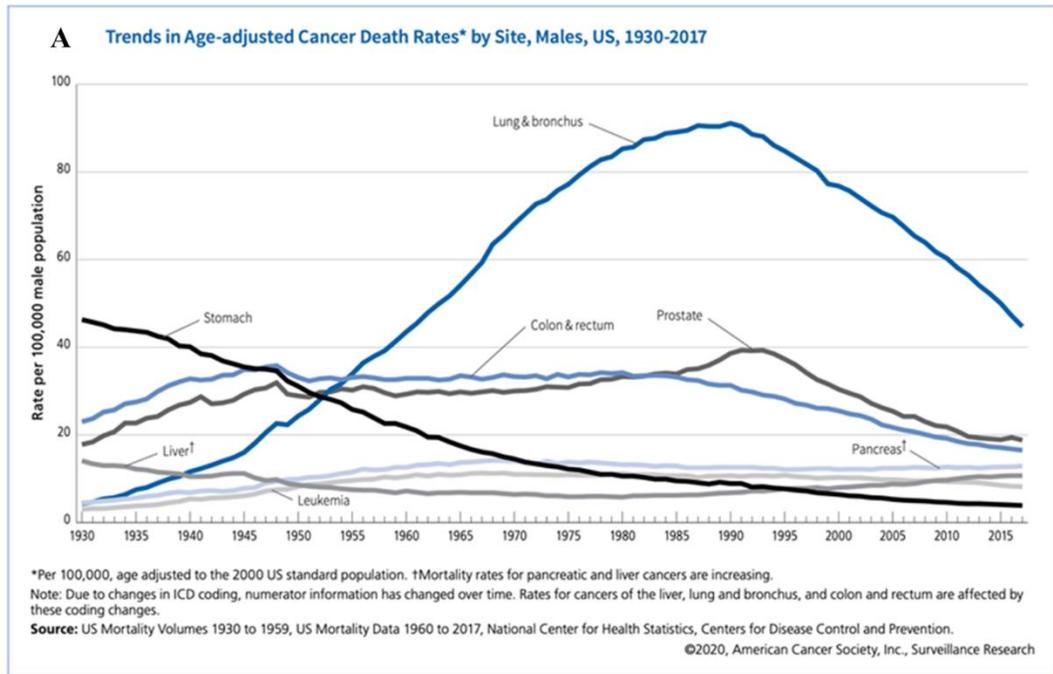


Fig. 3: andamento dei tassi di mortalità del cancro correlati all'età dei pazienti diversificati per uomini (A) e donne (B). American cancer society, 2020.

Sono stati registrati 2,6 milioni di decessi per cancro in meno dal 1991 al 2016, progressi che sono stati guidati da costanti diminuzioni dei tassi di mortalità per i quattro tipi di tumore più comuni: polmone, colon-retto, seno e prostata<sup>38</sup>. (Figura

3A e 3B).

La sopravvivenza è un'importante misura per valutare l'efficacia di un protocollo di cura e questa sta aumentando per quasi tutti i tipi di cancro.

Esistono differenze in termini di sopravvivenza stratificando i pazienti per classe socioeconomica. Infatti, reddito e educazione scolastica modificano la percezione dei sintomi, il rapporto con i professionisti sanitari, l'aderenza alle terapie e la partecipazione ai programmi di screening. Ciò impatta sulla sopravvivenza dei pazienti a seconda del ceto socioeconomico d'appartenenza e negli ultimi 20 anni questo survival gap si è ulteriormente ampliato.

Il parametro sopravvivenza viene modificato inoltre in modo importante sia dalla stadiazione (fatta al momento della diagnosi e poi monitorata) sia dalla presenza o meno di metastasi; in particolare nei tumori del distretto testa-collo la presenza di metastasi ai linfonodi loco-regionali è il più importante indice prognostico perché è strettamente correlato alla frequenza di metastasi in organi a distanza e di conseguenza impatta sulla sopravvivenza<sup>39</sup>.

Questo indicatore inoltre può essere modificato anche in base alla registrazione e classificazione dei vari tipi di cancro<sup>40</sup>.

Le statistiche seguenti sono riferite alla popolazione degli Stati Uniti d'America nell'anno 2019 (Figura 4):

- **PROSTATA:** 174000 casi con 31000 morti; l'incidenza è aumentata tra il 1980 e il 1990 a causa dell'uso del PSA come metodo di screening. Invece la mortalità dal 2011 al 2015 ha visto un decremento di circa il 7 % per anno e dal 1993 al 2016 si ha avuto una riduzione di casi di morte da 39 su 100000 pazienti a 19, grazie alla diagnosi precoce e al miglioramento delle terapie<sup>38</sup>. La maggior parte dei tumori vengono individuati a uno stadio precoce (90 %), con una sopravvivenza a 5 anni vicina al 100 %, contro l'83 % del 1980<sup>41</sup>. La sopravvivenza a stadio avanzato è invece del 30 %. In generale invece, la sopravvivenza a 10 anni è del 98 %<sup>38</sup>. L'età media alla diagnosi è 66 anni<sup>41</sup>.
- **TIROIDE:** 52000 casi, con un tasso tre volte maggiore nelle donne che negli uomini, e 2000 morti. Dagli anni 2000 le nuove diagnosi sono diminuite fino a meno del 7%, per l'adozione di criteri diagnostici conservativi. La

sopravvivenza a 5 anni è del 98 % grazie sia alla diagnosi precoce in stadio ancora localizzato, sia al successo del trattamento. Negli stadi avanzati più della metà dei pazienti sono ancora vivi a 5 anni<sup>38</sup>. L'età media alla diagnosi è 55 anni<sup>39</sup>.

- POLMONE: 228000 nuovi casi nel 2018; 142000 morti nel 2018 e una sopravvivenza del 29 % (maggiore nelle donne), più alta per i tumori non a piccole cellule (23 %) rispetto a quelli a piccole cellule (6 %)<sup>38</sup>. Solo 16% è diagnosticato a stadio localizzato, con una sopravvivenza del 56 %, mentre diminuisce al 4 % se si ha stadio quattro<sup>5</sup>. La sopravvivenza ad un anno invece è aumentata dal 34 % nel 1975 fino al 47 % nel 2011<sup>2</sup>.
- COLON RETTO: 101000 casi nel 2019 negli USA, con 51000 morti nello stesso anno. Il trend di mortalità si è ridotto negli anni grazie a individuazione di fattori di rischio, screening e miglioramento delle terapie. La sopravvivenza a 5 anni è del 65 %; solo il 39 % dei pazienti hanno diagnosi iniziale a stadio localizzato con sopravvivenza del 90 % a 5 anni<sup>38</sup>. E' invece leggermente più alta la sopravvivenza del tumore al retto a 5 anni, fino al 67 % e al 90 % ad 1 anno<sup>39</sup>, mentre quella per entrambi al quarto stadio è del 12 %<sup>2</sup>. La sopravvivenza a 5 anni dal 1995 al 2014 è incrementata di circa 14 punti, in paesi come Inghilterra e Danimarca<sup>39</sup>.
- PANCREAS: 56000 nuovi casi negli USA in 2019 con 45000 morti. L'incidenza è aumentata dell'1 % dal 2006 al 2015, mentre la mortalità è diminuita dello 0,3 %. Per tutti gli stadi la sopravvivenza è di circa il 9 % a 5 anni, anche per quelli che hanno diagnosi di tumore localizzato (solo il 10 %) questo parametro rimane comunque al 34 %. Circa la metà dei pazienti alla diagnosi hanno cancro già metastatizzato con una sopravvivenza del 3 %<sup>38,39</sup>.
- FEGATO: 42000 nuovi casi con 31000 morti. È il tumore più rapidamente incrementato in entrambi i sessi dal 1980. La sopravvivenza a 5 anni è del 18 %, rispetto al 3 % di quattro decenni fa. Circa il 44 % dei pazienti sono diagnosticati con tumore in stadio precoce, ma il parametro rimane comunque basso al 31 %<sup>38</sup>.

- **MAMMELLA:** 268000 nuovi casi con 42000 morti. E' stata registrata una riduzione della mortalità del 40 % dal 1989 al 2016. La sopravvivenza a 5 anni è del 90 % e a 10 anni è del 83 %. Il 62 % dei pazienti è diagnosticato in stadio localizzato con sopravvivenza del 99 % a 5 anni<sup>38</sup>. La sopravvivenza nel quarto stadio (diagnosticato nel 5 % dei casi ) è del 26 %<sup>41</sup>. I dati mostrano come questo indicatore rimane più basso del 10 % nelle donne nere<sup>38</sup>. I fattori che influenzano questo indicatore sono lo stadio, il grading, lo stato dei recettori ormonali e i livelli di EGFR. La sopravvivenza a 5 anni è aumentata dal 79 % nel 1984 al 91 % del 2014 grazie ai miglioramenti della terapia, in particolare di quella ormonale, e all'efficacia della diagnosi precoce tramite mammografia<sup>42</sup>.
- **OVARIO:** 22000 nuovi casi negli USA nel 2019 (al 90 % carcinoma epiteliale) e 13000 nuovi morti. La mortalità è diminuita dal 2007 al 2016 di circa il 2 % l'anno. La sopravvivenza a 5 anni è solo del 47 % perché molte pazienti arrivano alla diagnosi con cancro in stadio avanzato, quindi con una sopravvivenza ancora più bassa, del 29 %. Per cancro ancora localizzato questo parametro invece sale al 92 %, per cui risulta importante sviluppare una metodica di screening efficace. Inoltre si è visto come la sopravvivenza è il doppio nelle donne giovani (60%), rispetto a quelle più anziane (30%)<sup>38</sup>. Il decremento sia dell'incidenza che della mortalità è stato osservato in tutti i paesi, in particolare tra il 1995 e il 2014<sup>39</sup>.

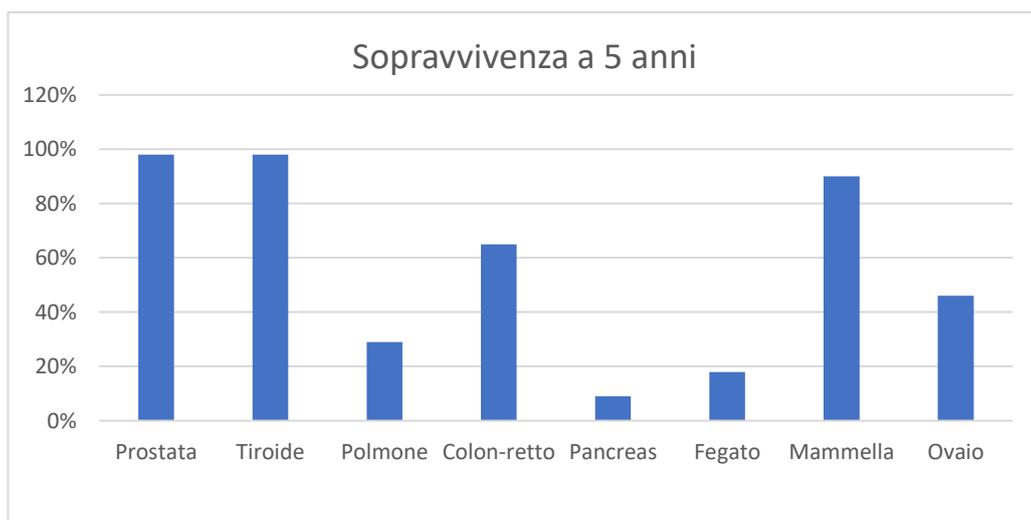


Fig. 4: sopravvivenza dei principali tumori a 5 anni. Le percentuali si riferiscono alla popolazione degli USA nel 2019. American cancer society.

### 1.1.3 Incrementare o preservare la qualità di vita

L'OMS definisce la salute come uno stato di completo benessere fisico, psichico e sociale. Nel definire quindi questo concetto non ci si riferisce solo ad una condizione prettamente fisica e corporale, ma vengono prese in considerazione anche altri componenti, che permettono di vivere al meglio.

La qualità della vita invece è un concetto astratto, soggettivo e multidimensionale, collegato all'intera percezione del paziente di sé stesso all'interno della società. L'OMS la definisce come la percezione dell'individuo della posizione da lui assunta nel contesto in cui vive e in relazione alle sue aspettative, obiettivi e standard<sup>43</sup>.

La qualità di vita relazionata alla salute (HRQOL) è costituita da quattro componenti principali: funzionalità fisica, funzionalità psicologica, interazioni sociale e terapia legata ai sintomi<sup>44</sup>.

Sono stati individuati numerosi fattori psicologici predittivi di una bassa QOL ( in particolare associata a pazienti con cancro di testa-collo), quali: sintomi depressivi, ansia, paura di ricorrenze<sup>45</sup>. Inoltre la depressione è stata associata a un incremento significativo della durata di radioterapia, con un declino rapido di qualità della vita<sup>46</sup>. Ad esempio nel cancro orale le manifestazioni e gli effetti di un trattamento possono essere tali da ridurre la qualità della vita, compromettendo la capacità di parlare, deglutire, con alterazioni dell'apparenza fisica e della comparsa di dolore cronico. Tutti questi fattori favoriscono un deperimento anche della salute mentale<sup>47</sup>. Proprio per questo motivo, i pazienti con questa tipologia di tumore presentano delle incidenze di suicidio più alte rispetto alla popolazione generale e alle altre popolazioni di pazienti con altri tipi di cancro<sup>48</sup>.

Sono stati generati degli indicatori che fanno riferimento a una visione più ampia di condizioni: componente funzionale (azioni come parlare, nutrirsi, masticare), sfera lavorativa, psicosociale, di benessere e soddisfazione personale<sup>49</sup>. Queste misurazioni della qualità di vita consentono di adottare trattamenti sempre più specifici e individuali a favore del paziente<sup>50</sup>. Infatti permettono una valutazione dell'impatto della terapia sul paziente e della riduzione dei sintomi<sup>51</sup>.

Si tratta, principalmente, di questionari o strumenti il cui intento è quello di definire la differenza tra qual è la realtà percepita e quali sono le aspettative del paziente.

Alcuni di questi sono focalizzati su specifici sintomi o aspetti funzionali della persona, altri invece alla qualità di vita globale<sup>52</sup>.

Questi questionari possono essere utilizzati non solo per valutare i risultati, ma anche per far conoscere i processi decisionali, per promuovere cambiamenti e per condividere pratiche cliniche; tutto ciò è stato favorito ulteriormente dallo sviluppo della tecnologia<sup>49</sup>.

La WHO ha sviluppato uno strumento di valutazione chiamato World Health Organization Quality of Life (WHOQOL), che viene utilizzato in una versione breve e in una più estesa. Si basa sulla stima di items (26 o 100), che vengono somministrati e compilati dal paziente stesso. Tale strumento ha permesso una valutazione della malattia non soltanto dal punto di vista clinico, ma anche da quello che la malattia comporta sulle relazioni sociali, sull'attività lavorativa e sulla componente socio-economica del paziente.

In particolare, per ogni aspetto che viene indagato dal paziente, vengono suddivisi tre ambiti:

- Informazioni riguardo il funzionamento. Es.: quante ore dorme a notte?
- Valutazione globale della funzione. Es.: come dorme?
- Personale stima della funzione. Es.: è soddisfatto riguardo al sonno?

WHOQOL include nella qualità di vita la componente fisica (in particolare la percezione individuale dello stato fisico), psicologica (la percezione dello stato cognitivo e affettivo) e sociale (la percezione delle relazioni interpersonali).

Oltre a questi parametri nel questionario vengono anche indagati il livello di indipendenza, la fede religiosa e l'ambiente di vita<sup>53</sup>.

The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) favorisce la valutazione della qualità di vita legata alla salute nell'ambito oncologico. Questo strumento è specifico per tipo di tumore, consiste in 35 domande che riguardano i sintomi e gli effetti collaterali della terapia. Alcune domande riguardano il dolore, il gusto e l'aspetto fisico. Altre permettono la valutazione di componenti funzionali come il mangiare, il parlare, il relazionarsi e la sessualità. Le ultime sono relative al peso, all'analgesia e alla nutrizione supplementare<sup>43</sup>.

L'SF-36 Health Survey è uno dei questionari più utilizzati nel mondo, essendo stato applicato in moltissime patologie. Il questionario comprende 36 domande che concorrono a formare 8 scale: funzionalità fisica, limitazioni di ruolo dovute a problemi fisici, dolore fisico, salute in generale, vitalità, limitazioni di ruolo dovute a problemi emotivi, attività sociali, salute mentale. Per ogni scala il punteggio va da 0 a 100 e a punteggi più alti corrisponde una migliore qualità di vita. È inoltre possibile calcolare due punteggi riassuntivi, uno riguardante la funzionalità fisica, l'altro la funzionalità mentale, standardizzati rispetto a un valore normale<sup>54</sup>. Per questo strumento sono disponibili i dati normativi relativi alla popolazione italiana, divisi per fascia di età e sesso<sup>55</sup>.

L'EuroQol è un questionario generico sullo stato di salute che include 5 categorie: mobilità, self-care, attività abituali, dolore, ansia o depressione. Per ciascuna il questionario indaga se il soggetto abbia problemi gravi, problemi moderati o nessun problema. Il questionario include inoltre una scala visuoanalogica da 0 a 100 sulla quale il rispondente indica il livello percepito del proprio stato di salute. Il suo uso è inoltre raccomandato negli studi di valutazione del rapporto costo/efficacia degli interventi<sup>56</sup>.

Il questionario dell'università di Washington sulla qualità della vita è uno dei più utilizzati per i tumori testa collo. Si tratta di uno score, suddiviso in 9 aree, per le quali può essere assegnato un punteggio che va da 0 (bassa salute) fino a 100 (condizioni ottimali). Indaga principalmente la parte relativa a dolore, aspetto fisico, attività, linguaggio, masticazione e deglutizione<sup>43</sup>.

## **1.2 Tipologie di trattamenti e innovazioni per malattia recidiva e/o metastatica**

Negli ultimi decenni, le numerose scoperte in ambito scientifico hanno permesso di sviluppare conoscenze sempre più approfondite in merito alla patogenesi e alla biologia tumorale. Conoscere meglio il profilo genetico e fenotipico delle diverse istologie cancerose ha, a sua volta, permesso di sviluppare nuove terapie oncologiche innovative sia per meccanismo d'azione che per profilo di tossicità e tollerabilità, che hanno consentito un aumento della sopravvivenza dei pazienti.

Ad oggi pertanto, le strategie terapeutiche sono molteplici e vengono sempre di più ritagliate sulle base delle caratteristiche biologiche di malattia e cliniche del paziente.

Mentre radioterapia e chirurgia sono efficaci e essenziali nel trattamento per tumori locali e non metastatici, risultano invece inefficienti quando il cancro si è diffuso nel corpo<sup>7</sup>. Per questo, l'utilizzo di terapie farmacologiche (quali chemioterapia, immunoterapia, ormonoterapia e terapia target) è la scelta attuale per il trattamento di cancro metastatico, poiché esse sono in grado di raggiungere qualsiasi organo tramite il circolo sanguigno<sup>57</sup>.

### 1.2.1 Immunoterapia

L'immunoterapia rappresenta una strategia terapeutica basata sull'attivazione o soppressione del sistema immunitario<sup>58</sup>.

Le cellule tumorali sono in grado di “sfuggire” al sistema immunitario; infatti, in una condizione di omeostasi fisiologica le cellule anomale vengono riconosciute ed eliminate dai nostri sistemi di controllo, tuttavia le cellule tumorali si sono dimostrate in grado di evadere tale meccanismo di controllo.

Dai numerosi studi condotti, è stato dimostrato un “imprinting” dal microambiente immunologico sul tumore, in cui vengono selezionate le cellule in grado di resistere al sistema immunitario. Questa caratteristica tumorale viene esplicita principalmente tramite una ridotta immunogenicità dovuta al carico mutazionale delle cellule tumorali, che determina la creazione di antigeni e altre componenti anomale, che non vengono riconosciute dal sistema immunitario. Da una parte quindi il sistema immunitario riconosce e distrugge le cellule tumorali, mentre dall'altra seleziona cloni in grado di sfuggirvi<sup>59</sup>.

In base a questa premessa, si è definito il concetto di immunoediting, ovvero un processo dinamico che permette al tumore di svilupparsi in presenza di un sistema immunitario funzionante. Tale processo si compone di tre fasi:

- *Eliminazione*: basata sulla capacità che ha il sistema immunitario di riconoscere e eliminare cellule maligne. Corrisponde quindi al processo di immunosorveglianza, che se efficace impedisce dal principio lo sviluppo tumorale. Inizialmente prevede l'attivazione dell'immunità innata, in

particolare cellule NK, macrofagi e l'IFN- $\gamma$ . successivamente viene attivata l'immunità adattativa, con le cellule presentanti l'antigene (APC) che, dopo aver fagocitato frammenti antigenici tumorali, li presentano ai linfociti CD4 e CD8 attivandoli; questi si portano nella sede tumorale e eliminano cellule neoplastiche<sup>60</sup>. Per far sì che il linfocita venga attivato nel modo corretto, servono due segnali: il primo è dato dal legame tra l'antigene presentato dalle APC e il T-Cell Receptor (TCR) sul linfocita; il secondo prevede il legame tra il recettore CD28 sul linfocita e le molecole B7-1 o B7-2, presentate dalle APC in risposta a infiammazione<sup>61</sup>.

- *Equilibrio*: le cellule tumorali sopravvissute entrano in una sorta di equilibrio con il sistema immunitario. Quest'ultimo riesce a tenere controllata la crescita delle cellule maligne, senza poterle uccidere. Viene quindi favorita la selezione dei cloni tumorali, che riescono a resistere all'azione immunitaria, grazie a particolari mutazioni. Questa fase di solito è molto lunga e può durare diversi anni<sup>60</sup>.
- *Escape*: la malattia sfugge al controllo immunitario e inizia a crescere, rendendosi clinicamente manifesta<sup>59</sup>.

Per permettere queste fasi sono presenti varie tipologie di meccanismi di tolleranza che vengono sfruttati dal tumore. Prima di tutto le cellule tumorali mettono in atto un processo di inibizione di presentazione dell'antigene, andando a down-regolare l'espressione delle molecole di istocompatibilità di classe I, che se non espresse non vengono riconosciute dai linfociti CD8<sup>62</sup>.

Inoltre, in questo processo diventano essenziali le proteine TAP; è stato scoperto come le molecole HLA classe I differiscono in modo significativo in base all'affinità delle molecole TAP ai loro ligandi<sup>63</sup>.

Il secondo meccanismo che favorisce la proliferazione di cellule maligne prevede che il tumore crei un vero e proprio ambiente immuno-soppressivo grazie alla secrezione di citochine e molecole antinfiammatorie e al reclutamento di cellule soppressive. Nelle metastasi ossee ad esempio si ha la produzione di TGF- $\beta$ <sup>62</sup>.

Il terzo meccanismo invece prevede il reclutamento dei linfociti T-regolatori (Treg). Queste cellule sono essenziali per il mantenimento della tolleranza verso il self e

del riconoscimento invece di cellule deleterie<sup>64</sup>. La presenza di queste cellule è mediata tramite reclutamento dalla periferia e dall'espansione dei Treg residenti nel tumore. Infatti, queste vengono attratte da chemochine o dai fattori di crescita endoteliale (VEGF), che sono secreti dalle cellule tumorali o da quelle immunitarie del microambiente tumorale. Le chemochine responsabili di questo processo sono principalmente CCL17, CCL22, CCL28 e CXCL12<sup>65</sup>.

Il principale effetto che questi Treg prevede la soppressione dell'azione dei linfociti T effettori e delle cellule NK. Inoltre queste cellule possono formare una rete di soppressione grazie all'interazione con MDSC e i macrofagi tumore-associati, che promuovono un'ulteriore infiltrazione dei Treg<sup>62</sup>.

Il quarto meccanismo è quello che riguarda i checkpoint inibitori. Ci si riferisce a particolari segnali, presenti nell'interazione tra diverse cellule, che modulano in modo negativo l'azione del sistema immunitario e in particolare modo i linfociti T CD8. Questo meccanismo normalmente viene utilizzato per permettere tolleranza verso il self e evitare presenza di fenomeni autoimmunitari<sup>66</sup>.

Il primo checkpoint è costituito dall'interazione delle molecole B7, presenti sulle cellule APC, e CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4), un recettore espresso dai linfociti CD4 e CD8 attivati, quando non è più necessaria la loro funzione; viene anche espresso dai Treg.

Una volta che CTLA-4 viene legato, si ha il reclutamento di due fosfatasi SHP2 e PP2A, che bloccano il segnale del TCR<sup>67</sup>, (Fig. 5).

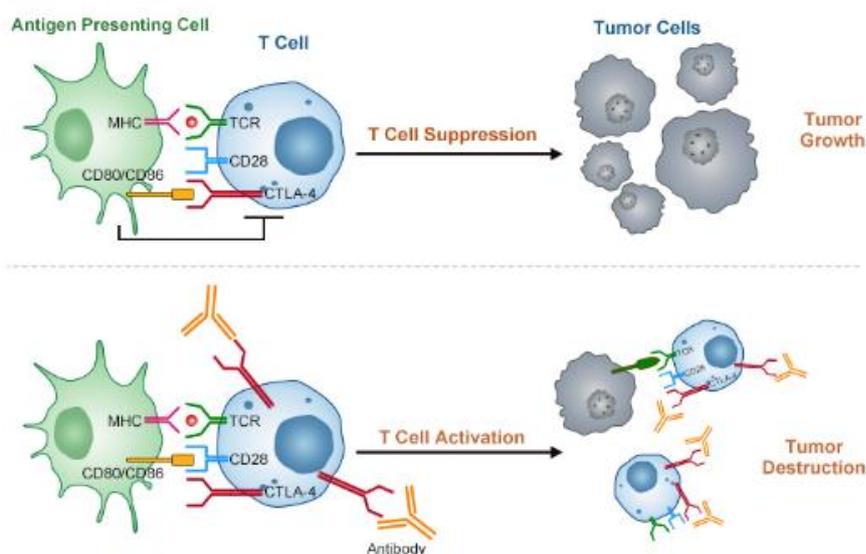


Fig. 5: meccanismo di azione di CTLA-4 e degli anticorpi corrispondenti.

L'espressione di questo recettore è implicata nella limitazione della risposta contro il tumore. L'overespressione di CTLA-4 è associata infatti a peggior prognosi e alto stadio in pazienti con tumore della mammella e nasofaringeo; al contrario è associata a miglior prognosi in NSCLC e leucemia linfocitica cronica a cellule B<sup>62</sup>. Un altro checkpoint è quello di PD-1, una glicoproteina espressa sulla superficie dei linfociti T, e i suoi ligandi PD-L1/L2. PD-1, quando interagisce con il suo ligando, determina l'attivazione del pathway PIK3/Akt, che blocca la proliferazione cellulare, la sintesi delle citochine e la riduzione di sopravvivenza dei linfociti (Fig. 6). PD-1 è coinvolto nel garantire la tolleranza del self e nello sviluppo dei timociti<sup>66</sup>.

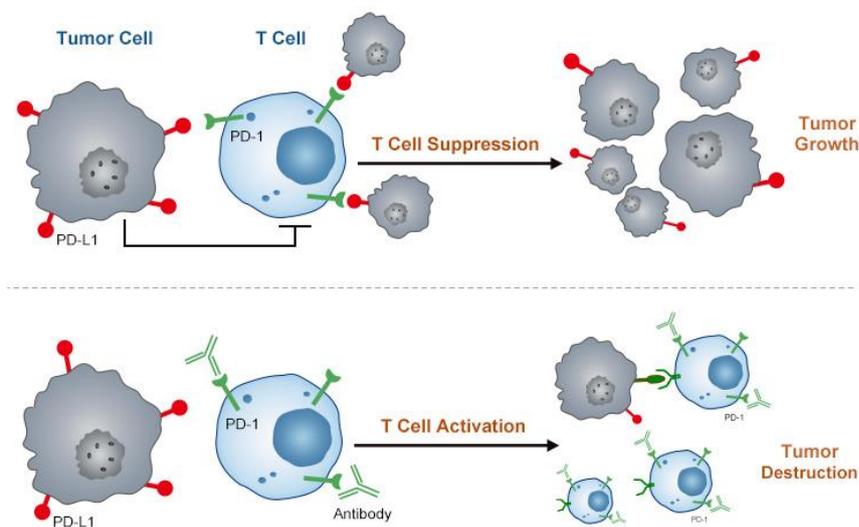


Fig. 6: meccanismo di azione di PD-1 e di anticorpi corrispondenti.

Le cellule tumorali possono esprimere PD-L1 e questo è correlato a prognosi peggiore nel melanoma, nel carcinoma renale e nell'epatocarcinoma. Invece si ha prognosi migliore nel caso del cancro alla mammella e del colon-retto<sup>62</sup>.

Quindi da una parte CTLA-4 regola in modo negativo la risposta immunitaria all'inizio, durante l'attivazione dei linfociti T, dall'altra PD-1/PD-L1 inibisce successivamente i linfociti T, quando essi entrano in contatto con le cellule tumorali<sup>66</sup>.

Il primo immunoterapico approvato da FDA (Food and Drug Administration) nel 2011 è stato ipilimumab, inibitore di CTLA-4. Si tratta di un anticorpo approvato

inizialmente per il trattamento del melanoma metastatico, che ha determinato un prolungamento della progression-free survival di 10 mesi.

Negli anni successivi sono stati approvati altri farmaci immunoterapici, con diverse indicazioni:

- ipilumab: melanoma, carcinoma a cellule renali<sup>68</sup>
- pembrolizumab, il primo anticorpo anti PD-1: melanoma avanzato senza mutazioni del gene BRAF, linfoma di Hodgkin, carcinoma a cellule renali, carcinoma uroteliale, carcinoma prostatico e carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)<sup>69</sup>
- nivolumab: melanoma, NSCLC, carcinoma a cellule renali, linfoma di Hodgkin, carcinoma uroteliale e carcinoma squamoso di testa e collo
- atezolizumab: carcinoma uroteliale, NSCLC, carcinoma mammario triplo negativo<sup>68</sup>.

Paragonando pembrolizumab e ipilimumab, nello studio randomizzato Keynote si è visto come il primo ha presentato una migliore risposta contro il tumore, con una sopravvivenza di 12 mesi del 68-74%, paragonata al 58% dell'ipilimumab<sup>70</sup>.

I trattamenti immunoterapici hanno dimostrato un profilo di tollerabilità e tossicità completamente differente da quello dei principali agenti chemioterapici.

Infatti, sono associati ad un profilo di tossicità legato ad iperattivazione del sistema immunitario che può causare la comparsa di eventi avversi immuno-relati<sup>68</sup>.

Gli effetti avversi possono presentarsi sia nel breve sia nel lungo termine e sono:

- Tossicità gastrointestinale: diarrea, vomito, nausea
- Endocrinopatie: problematiche di tiroidea, ghiandola surrenale e ipofisi
- Tossicità cutanea: irritazione, prurito, vitiligine, secchezza
- Tossicità polmonare
- Epatotossicità
- Eventi meno comuni: neuropatie, disturbi osteo-articolari, alterazioni della coagulazione

Le tipologie di effetti avversi sono simili sia per gli inibitori di CTLA-4 che per anti PD-1/PDL-1, tuttavia i primi presentano un tasso di tossicità superiore rispetto ai secondi (19,9 % vs 10%)<sup>70</sup>.

Un'altra possibilità di terapia immunologica è rappresentata dai **vaccini**: consistono in una sorgente di antigeni tumorali e adiuvanti che attivano il sistema immunitario innato, specialmente le DCs (cellule dendritiche). Questi vaccini aiutano a generare cellule T specifiche che possono uccidere le cellule tumorali tramite secrezione di  $INF\gamma$  o granuli litici. La combinazione di checkpoint inibitori e attivatori del sistema immunitario potrebbe essere particolarmente a favore di pazienti con tumore mancanti di infiltrazione di cellule T.

Questi vaccini terapeutici possono essere divisi in due tipi: quelli paziente specifici e quelli paziente-non specifici. I primi sono generati a partenza delle cellule tumorali del paziente, mentre i secondi inducono una risposta immunitaria generalizzata, che potrebbe avere una risposta anti-tumore in una minoranza di pazienti<sup>71</sup>.

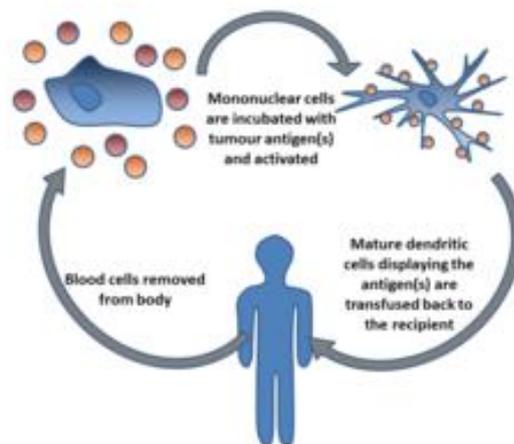


Fig. 7: Adoptive cell therapy. Le cellule del sangue sono prelevate dal paziente, incubate con gli antigeni tumorali e così attivate. Le cellule dendritiche mature sono, poi, reinfuse nel paziente donatore e sono in grado di indurre risposta immunologica.

Questi vaccini presentano due meccanismi di funzionamento diversi: da una parte il targeting diretto dell'antigene al recettore delle cellule dendritiche, dall'altra la produzione di cellule dendritiche caricate con l'antigene<sup>72</sup>.

La terapia con cellule adottive (adoptive cell therapy) si basa sulla somministrazione di cellule immunologicamente attive al paziente; questa terapia prevede il prelievo di cellule immunitarie dal sangue periferico del paziente, il loro isolamento, la replicazione in vitro di cellule specifiche contro il tumore e la reinfusione di cellule attivate nel paziente (Fig. 7). Per questa metodica possono

essere utilizzati linfociti T infiltranti il tumore o linfociti T ingegnerizzati per esprimere uno specifico TCR<sup>73</sup>.

La terapia genica invece prevede l'introduzione di materiale genetico, sia esso DNA o RNA nella cellula tumorale per distruggerla o inibirne la crescita. Può essere eseguita sia sostituendo i geni tumorali mutati con geni normali per ristabilire la loro funzione, sia inibendo l'espressione di oncogeni introducendo materiale come siRNA (short-interfering RNA) per stimolare la risposta immunitaria, sia inibendo l'angiogenesi tumorale per sensibilizzare le cellule cancerogene al trattamento con le altre terapie<sup>74</sup>.

Le metodiche usate nella terapia genica includono immunoterapia, viroterapia oncolitica, modulazione del microambiente, interferenza di RNA, gene editing e gene transfer<sup>75</sup>.

Un'ultima possibilità terapeutica prevede l'utilizzo di citochine; queste sono prodotti chimici di alcune cellule immunitarie. Hanno un ruolo importante nella produzione e nell'attività di cellule del sistema immunitario e del sangue. Ce ne sono tipologie differenti e le più utilizzate sono le interleuchine, interferone e il fattore di crescita granulocitario (GM-CSF)<sup>58</sup>.

Per riassumere si può quindi suddividere l'immunoterapia in due categorie: immunoterapia passiva e immunoterapia attiva. L'immunoterapia passiva prevede l'utilizzo di anticorpi monoclonali, che possono essere diretti contro antigeni tumorali (come ad esempio Ab anti CD209) o inibitori del checkpoint. L'immunoterapia attiva invece prevede l'immunizzazione del soggetto con cellule o strutture deputate ad evocare una risposta immunitaria contro il tumore per eliminarlo o almeno cercare di rallentarne la crescita.

### 1.2.2 Chemioterapia

Il meccanismo d'azione della chemioterapia si basa su due caratteristiche fondamentali della cellula tumorale: crescita incontrollata e capacità di metastatizzare. Infatti, una volta che la cellula ha assunto caratteristiche di malignità, la sua cinetica di crescita è simile a quella normale, ma manca di regolazione. Quindi le cellule neoplastiche seguono le stesse tappe del ciclo

cellulare abituale: G1 (periodi di preparazione della sintesi del DNA), G2 (in cui si valuta l'integrità del DNA) e fase M (mitosi).

Tramite studi, si è visto come il tumore solido segue un modello Gompertziano di crescita e regressione. La differenza con una crescita esponenziale è che la frazione di crescita non è costante, ma segue una cinetica che decresce esponenzialmente nel tempo, per cui mano a mano che la massa tumorale si ingrandisce, si riduce la quota di cellule che si moltiplicano; spesso nel momento in cui il tumore è sufficientemente grande da essere identificabile clinicamente, la sua frazione di crescita è spesso piccola<sup>76</sup>. Per cui secondo questo modello, quando un paziente con cancro avanzato viene trattato, se la massa del tumore è grande, la frazione di cellule in proliferazione è bassa, per cui lo sarà anche la frazione di cellule uccise dalla terapia. Quindi la risposta alla chemioterapia dipende in parte anche dal punto della curva di crescita in cui si trova il tumore<sup>77</sup>.

La chemioterapia può essere utilizzata in modi diversi. Si parla di terapia primaria di induzione riferendosi a quella somministrata come trattamento primario nei pazienti con cancro avanzato per i quali non esistono altre possibilità. Questa rimane il principale approccio per i pazienti con malattia avanzata e metastasi, permettendo una riduzione dei sintomi, un aumento della qualità di vita e della sopravvivenza<sup>78</sup>.

La chemioterapia neoadiuvante invece viene utilizzata in pazienti con malattia localizzata, per i quali la terapia locale, come la chirurgia, esiste ma trae maggior beneficio se associata a una chemioterapia precedente. Ad esempio usata nel cancro alla vescica, esofageo e laringeo e della mammella<sup>79</sup>.

Infine può essere utilizzata come terapia adiuvante per ridurre l'incidenza di ricadute sia locali che sistemiche e per migliorare la sopravvivenza del paziente, sia OS che DFS (disease free survival)<sup>80</sup>.

Per rendere più efficiente la terapia, ci sono vari approcci per quanto riguarda le dosi. Si parla di dose escalation, quando si prevede un incremento della dose graduale. Oppure si può somministrare la terapia riducendo gli intervalli tra i vari cicli<sup>81</sup>.

Purtroppo, con il tempo spesso si viene a sviluppare resistenza ai farmaci, che in realtà può essere ex novo o acquisita. La prima definisce una condizione in cui

alcuni tumori hanno la tendenza a non rispondere alla chemioterapia fin dall'inizio, mentre la seconda denota lo sviluppo nel tempo di cloni resistenti ai farmaci all'interno della popolazione del tumore<sup>76</sup>. La resistenza può avvenire per: difetto di trasporto della molecola, riduzione degli enzimi attivanti, aumentata inattivazione del farmaco e aumento di livelli dell'enzima bersaglio<sup>76</sup>.

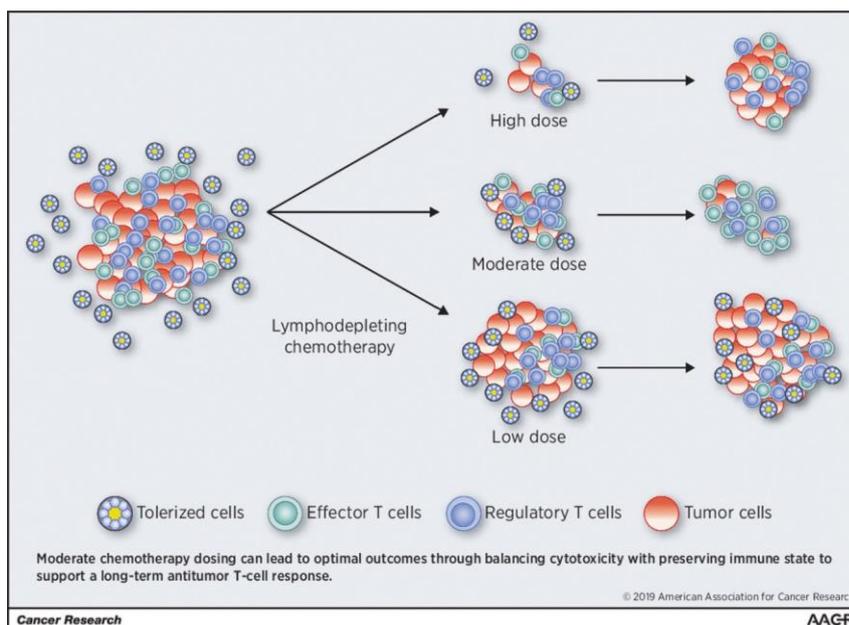


Fig. 8: Meccanismo generale di azione della chemioterapia. Un dosaggio moderato di questa terapia può portare ad un risultato ottimale bilanciando la citotossicità con la preservazione dello stato immunologico del paziente.

La chemioterapia quindi presenta come obiettivo quello di colpire le cellule in replicazione, dato che la caratteristica fondamentale delle cellule tumorali è una crescita continua (Fig. 8). Purtroppo, proprio perché la terapia non è specifica, colpisce anche le cellule del corpo che hanno un indice mitotico alto, in particolare quelle midollari, della mucosa orale e gastro-intestinale, determinando gravi effetti collaterali<sup>82</sup>.

Tutti i protocolli correttamente impiegati hanno infatti, anche se con livelli diversi, importanti effetti sui tessuti normali. Proprio per questo ogni effetto collaterale della terapia deve essere controbilanciato dai potenziali benefici attesi e i pazienti devono essere sempre informati in maniera completa e sincera riguardo agli effetti avversi che potrebbero presentarsi. Alcuni di questi possono essere di breve durata,

altri come la sterilità o il rischio di insorgenza di un tumore secondario sono invece a lungo termine. È necessario considerare tutti questi fattori nel momento in cui si predispone un piano terapeutico. La tossicità risulta aumentata ulteriormente nel momento in cui viene associata la radioterapia.

La teratogenità, cioè lo sviluppo anomalo di alcuni organi del feto durante la gravidanza, deve essere tenuta in considerazione nel momento di decidere il protocollo terapeutico che una donna in età fertile deve seguire.

Gli aspetti più gravi relativi alla tossicità tardiva sono rappresentati da sterilità (frequente, soprattutto da agenti alchilanti), leucemia acuta secondaria (rara, da alchilanti e inibitori della topoisomerasi), tumori solidi secondari (soprattutto da radioterapia) e aterosclerosi precose.

Nausea e vomito sono invece i sintomi più comuni indotti dalla chemioterapia, da tutte le classi di farmaci; questi possono poi a loro volta provocare disidratazione, malnutrizione, disordini elettrolitici e così andare ad interferire negativamente con l'aderenza del paziente alla terapia<sup>83</sup>.

Circa il 70-80% dei pazienti sviluppano nausea e vomito indotti dalla terapia; questo determina la necessità di gestire adeguatamente queste complicanze per avere beneficio sia sulla compliance del paziente sia sulla sua qualità di vita<sup>84</sup>.

Ci sono vari farmaci che possono essere utilizzati efficacemente contro questi effetti avversi, come antagonisti dei recettori della serotonina, steroidi, olanzapina, benzodiazepine e antagonisti dei recettori della dopamina<sup>85</sup>.

Un altro effetto comune e conosciuto è l'alopecia; di solito insorge dopo 2-4 settimane dall'inizio del trattamento<sup>86</sup>. In molti casi si risolve tra i 3 e i 6 mesi dopo la fine della chemioterapia, anche se ci sono casi dove i pazienti presentano una perdita dei capelli permanente e irreversibile. La perdita di capelli è una delle complicanze più temute di questa terapia e nell'8% i pazienti si ritengono esitanti nell'iniziare la chemioterapia proprio per paura dell'alopecia<sup>87</sup>.

Infatti, l'alopecia indotta da chemioterapia è associata ad un aumento dello stress psicologico e al cambiamento della percezione della propria immagine corporea. Purtroppo è una complicanza comune soprattutto di antracicline, taxani e agenti alchilanti<sup>88</sup>. Si sono sviluppate però varie tecniche per prevenire questa complicanza incluse terapie mediche come minoxidil e vitamina D3 e lo scalp

cooling<sup>87</sup>. Ciò ha permesso al paziente di accettare in modo migliore questo tipo di trattamento.

Sono stati sviluppati varie tipologie di farmaci chemioterapici e il loro uso combinato ha un impatto importante. Prima di tutto permette di raggiungere il massimo delle cellule tumorali eliminate entro il range di tossicità tollerata dal paziente; determina interazioni diverse tra i farmaci e una popolazione eterogenea di cellule tumorali; infine permette di rallentare l'insorgenza di resistenze alla terapia<sup>81</sup>.

Alcune delle principali tipologie di farmaci chemioterapici sono:

- *Alchilanti*: il principale meccanismo d'azione di queste molecole è l'alchilazione del DNA, che mette in pericolo la replicazione e la trascrizione; questo processo prevede la sostituzione di un idrogeno con un gruppo alchilico. Sono farmaci ciclo e fase non specifici. Sono comunque insorti dei meccanismi di resistenza a questi farmaci, che prevedono la capacità di riparare le lesioni sul DNA e un aumento dell'espressione di proteine che vengono coniugate con gli agenti alchilanti<sup>89</sup>.

Alcuni dei rappresentanti di questa classe sono:

- Ciclofosfamide: utilizzato in mammella e sarcomi
- Ifosfamide: usato per sarcomi e tumori a cellule germinali
- Dacarbazina: utilizzata in melanomi, tumori neuroendocrini, sarcomi delle parti molli<sup>90</sup>
- Temozolamide: utilizzato nel glioblastoma

Gli effetti collaterali di questa classe sono emesi, alopecia, leucopiastrinopenia e neutropenia, rash cutaneo, cardiotoxicità e cistite emorragica<sup>81</sup>.

- *Platini*: il loro meccanismo d'azione non è chiaro, esercitano tossicità alla stessa maniera degli agenti alchilanti. La loro azione rimane prevalentemente a livello del DNA, dove determina la formazione di legami, impedendo la sintesi e la funzione del DNA. Possiedono anche una seconda azione, espletata sulle proteine nucleari e citoplasmatiche, che contribuisce all'effetto citotossico<sup>91</sup>.

In questa classe si trovano:

- Cisplatino: usato nel carcinoma di polmone, vescica, ovaio e tumore a cellule germinali
- Carboplatino: usato in sostituzione al cisplatino
- Oxaliplatino: adenocarcinomi del tratto gastrointestinale<sup>92</sup>.

Le tossicità di questa classe comprendono: neurotossicità, leucopiastrinopenia e neutropenia, ototossicità ed emesi<sup>81</sup>.

- *Antimetaboliti*: ognuno presenta un bersaglio diverso. Il methotrexate, un antifolato, è un analogo dell'acido folico che può interagire con un legame ad alta affinità con il sito catalitico della diidrofolato reduttasi, impedendo quindi la sintesi del tetraidrofolato. Questa mancanza impedisce la formazione di DNA, RNA e altre proteine cellulari<sup>93</sup>.

I principali farmaci sono:

- 5-fluoruracile: usato per tumori del tratto gastrointestinale, del distretto testa-collo e nella mammella<sup>94</sup>
- Capecitabina: usata nel tratto gastrointestinale e nella mammella<sup>95</sup>
- Gemcitabina: usata in adenocarcinoma del pancreas, tumori del polmone non a piccole cellule, della vescica e carcinoma mammario<sup>96</sup>
- Methotrexate: usato nel carcinoma mammario e nell'osteosarcoma
- Pemetrexed: utilizzato nel mesotelioma polmonare e nell'adenocarcinoma del polmone.

Gli effetti collaterali di questa classe sono mucositi, epatotossicità, nefrotossicità, alopecia, edemi periferici e mielotossicità<sup>81</sup>.

- *Alcaloidi vegetali*: sono composti di origine vegetale o semisintetica, che sono in grado di legarsi alla tubulina del citoscheletro, inibendo quindi la polimerizzazione dei microtubuli e la formazione del fuso mitotico, durante la mitosi<sup>81</sup>.

Alcuni dei rappresentanti sono:

- Vinblastina: utilizzata in ematologia
- Vincristina: usata in ematologia<sup>97</sup>
- Etoposide: usato per carcinoma polmonare a piccole cellule, tumori a cellule germinali e della vescica, sarcoma di Kaposi

- Irinotecan: usato in adenocarcinomi dello stomaco, di colon-retto e pancreas
- Paclitaxel: utilizzato per tumore della mammella, di ovaio e cervice uterina, di vescica e testicolo e nelle neoplasie indifferenziate
- Docetaxel: usato in tumore di mammella, prostata e non a piccole cellule del polmone<sup>98</sup>
- Eribulina: utilizzata in tumore avanzato della mammella

La tossicità di questi farmaci si esplica soprattutto con neutropenia, neuropatia, effetti a livello gastrointestinale, alopecia, ritenzione idrica, mucositi del cavo orale e miopatie<sup>81</sup>.

- *Antibiotici antitumorali*: si possono intercalare nella struttura del DNA e bloccarne la sintesi, possono generare radicali liberi di ossigeno, che favoriscono danni al DNA, e possono provocare la rottura del doppio filamento<sup>99</sup>.

Alcuni di questi sono:

- Adriamicina: utilizzata in tumori di mammella, ovaio, stomaco, tiroide e sarcomi
- Epirubicina: usata per carcinoma della mammella e stomaco
- Bleomicina: utilizzata per tumori a cellule germinali e carcinomi squamosi dei genitali esterni.

Queste molecole possono però di contro, possono far sviluppare cardiotoxicità, se accumulate nei mitocondri delle cellule del miocardio, tossicità cutanea, polmoniti interstiziali, mielotossicità, emesi e alopecia<sup>81,99</sup>.

### 1.2.3 Ormonoterapia

Gli ormoni sono molecole prodotte dall'organismo da ghiandole endocrine; vengono rilasciati in risposta a meccanismi di controllo e regolano l'attività di altri organi anche a distanza, in quanto diffondono attraverso il circolo sanguigno.

Alcuni tumori basano la loro crescita sulla stimolazione ormonale, mediata principalmente da estrogeni e androgeni. La terapia ormonale impedisce la

produzione degli ormoni stimolanti la crescita tumorale o la loro azione diretta sul tumore<sup>100</sup>.

Dopo un tempo di ormonoterapia variabile, le cellule tumorali possono diventare resistenti e quindi siano in grado di proliferare anche senza lo stimolo ormonale.

La terapia ormonale è generalmente ben tollerata e provoca effetti collaterali gravi solo in rari casi. Può tuttavia determinare dei disturbi di entità variabile come: vampate di calore, sudorazione abbondante, riduzione della densità ossea, calo del desiderio sessuale, sbalzi d'umore, stanchezza e affaticamento, aumento di peso e disturbi digestivi. Nelle donne, inoltre, si possono avere alterazioni o sospensione del ciclo mestruale e secchezza vaginale, mentre nell'uomo difficoltà di erezione e tensione a livello mammario<sup>81</sup>.

La terapia ormonale può essere utilizzata in diversi setting terapeutici: neoadiuvante, adiuvante o palliativo-metastatico, sia come unico trattamento che in combinazione con altre strategie terapeutiche farmacologiche e non<sup>76</sup>.

I principali tumori sensibili all'azione dell'ormoterapia comprendono: tumore al seno, alla prostata, all'endometrio, all'ovaio e al rene.

- 1) *Tumore della mammella*: sulla superficie delle cellule tumorali possono essere espressi recettori per gli estrogeni, per il progesterone o per entrambi, ciò definisce il tumore estrogeno/progesterone positivo o luminale<sup>101</sup>.

La scelta specifica di trattamento ormonale dipende dall'età della donna, dal suo desiderio di avere figli e dallo stato di fertilità o menopausa (Fig. 9). Infatti, nelle donne in età fertile la maggior parte degli ormoni sessuali femminili è prodotta dalle ovaie, invece in una donna in menopausa questi ormoni sono prodotti da tessuti periferici (in particolare il tessuto adiposo), a partire dagli androgeni rilasciati dalle ghiandole surrenali.

La terapia ormonale anti-estrogeni può essere prescritta sia prima della chirurgia, per ridurre le dimensioni tumorali, ma nella maggior parte dei casi viene somministrata successivamente per diminuire la possibilità di recidiva. In alcuni casi, soprattutto nelle donne anziane, può essere usata anche in seguito a ricomparsa di malattia o quando è in stadio avanzato<sup>76</sup>.

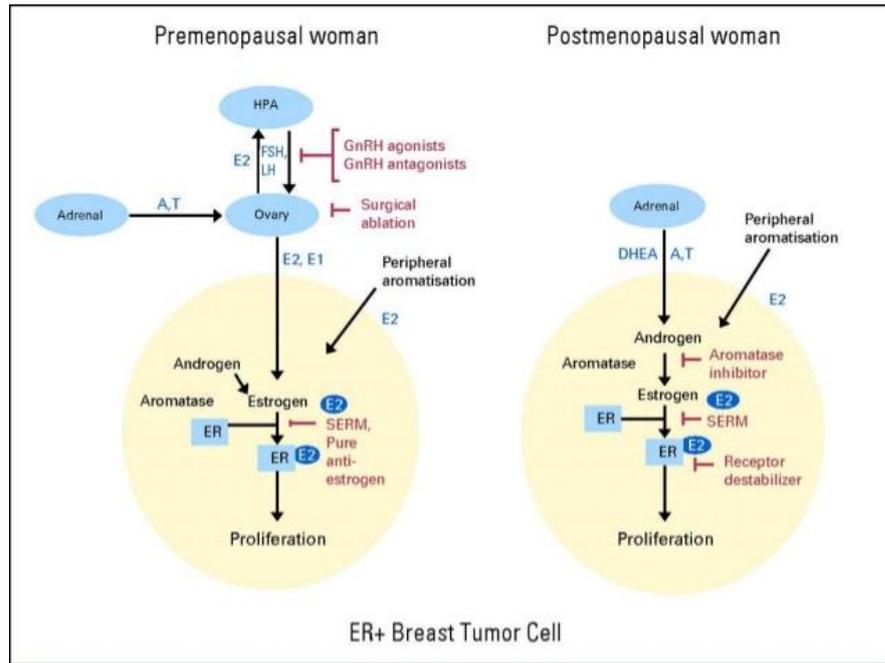


Fig. 9: meccanismo di azione dell'ormono terapia nel trattamento del cancro del seno in donne in età fertile e in menopausa.

I farmaci principali comprendono: gli agonisti LHRH, che agiscono a monte, bloccando la produzione dell'ormone luteinizzante LH, che viene prodotto dall'ipofisi e stimola l'attività delle ovaie<sup>102</sup>. Questi farmaci agiscono come agonisti, inizialmente determinando un'iperstimolazione ipofisaria, ma successivamente si ha una down regulation della ghiandola<sup>103</sup>. Questi farmaci sono somministrati in pazienti fertili, non ancora in menopausa, per sopprimere la produzione ormonale ovarica<sup>104</sup>.

Gli inibitori dell'aromatasi invece sono farmaci che bloccano l'enzima aromatasi responsabile della conversione da androgeni in estrogeni<sup>105</sup>.

Questi farmaci sono indicati nelle donne in menopausa e che quindi non hanno una produzione ovarica di estrogeni<sup>104</sup>.

I principali effetti collaterali della terapia ormonale anti-estrogeni sono mialgie e altralgie; ci possono essere anche eventi muscolo-scheletrici che emergono precocemente, all'inizio della terapia<sup>106</sup>.

Il tamoxifene invece è un farmaco antagonista diretto che agisce direttamente sui recettori ormonali presenti sulle cellule tumorali,

occupandoli e agendo come competitore. Così facendo, impedisce alle cellule maligne di comunicare con gli ormoni e quindi di ricevere lo stimolo alla crescita<sup>107</sup>.

È il farmaco più comunemente utilizzato nei tumori della mammella responsivi agli ormoni e di solito è usato nel trattamento in tutti gli stadi, nelle donne sia prima che dopo la menopausa<sup>108</sup>. Gli effetti collaterali questi sono rari e principalmente si hanno: vampate e sudorazioni, stanchezza, dolori articolari, nausea, e aumento di peso. Inoltre si possono verificare alterazioni del mestruo e fenomeni tromboembolici<sup>107</sup>.

2) *Tumore della prostata*: il testosterone, che viene prodotto dai testicoli maschili (e il 5% anche dal surrene), stimola la proliferazione delle cellule maligne prostatiche. La terapia, anche in questo caso, vuole contrastarne l'azione, diminuendo o bloccando la sintesi dell'ormone<sup>76</sup> (Fig. 10).

La maggior parte delle cellule risponde a questa privazione ormonale, tranne alcune cellule maligne che proliferano indipendentemente dalla stimolazione degli ormoni e non rispondono alla cura (resistenti alla castrazione). Il trattamento ormonale nella prostata viene effettuato sia per ridurre il rischio che la malattia si presenti dopo il trattamento chirurgico sia per ridurre la sintomatologia del tumore in fase avanzata<sup>109</sup>.

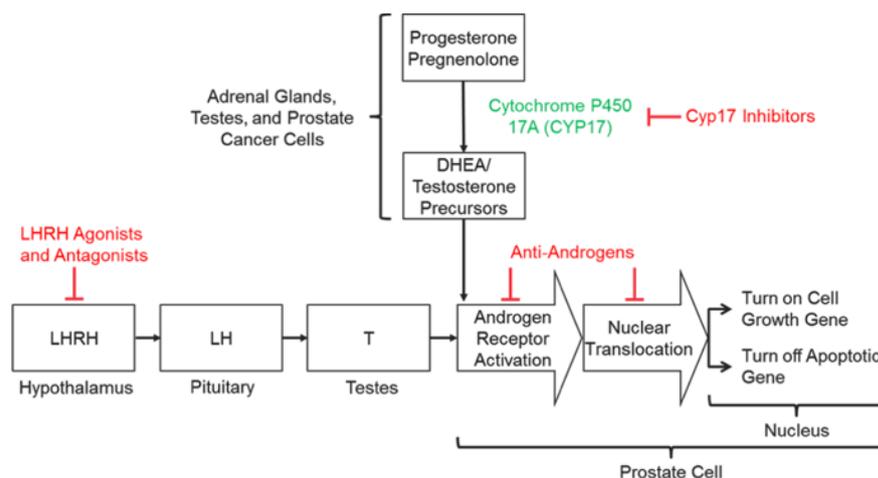


Fig. 10: ormono terapia del tumore della prostata. Meccanismo di inibizione del signalling androgenetico.

Per ridurre i livelli di testosterone in circolo, per avere quindi un'azione diretta sulle cellule tumorali, si può agire sia chirurgicamente che tramite farmaci. L'orchietomia bilaterale, l'asportazione chirurgica di entrambi i testicoli, permette di avere risultati migliori in tempi brevi però è un processo difficile da accettare psicologicamente per il paziente, in quanto oltre all'infertilità andrà incontro a calo della libido e disfunzione erettile. Questo intervento è riservato solo ai casi di urgenza, dove si vuole abbassare rapidamente i livelli di testosterone (fino al 95%), ad esempio per ridurre la compressione di metastasi ossee sul midollo spinale<sup>109</sup>.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica invece, sono presenti varie tipologie di farmaci, che vengono scelte in base al paziente, alla sintomatologia e al tipo di tumore.

Similmente al il tumore al seno, vengono utilizzati gli agonisti LHRH, che agiscono a livello dell'ipofisi. Sono i farmaci più utilizzati nella terapia di deprivazione androgenica<sup>110</sup>. Solitamente il tumore risponde a questa soppressione circa in 2-4 settimane<sup>109</sup>.

Un'altra classe di farmaci utilizzata è quella degli GnRH antagonisti, che vanno ad agire bloccando i recettori del GnRH; questo meccanismo permette una riduzione di testosterone più veloce di quella degli agonisti del LHRH, inferiore alle 72 ore circa<sup>111</sup>.

L'ultima classe di farmaci che può essere utilizzata nella terapia ormonale del cancro alla prostata è quella degli antagonisti degli androgeni. Questi farmaci agiscono bloccando l'azione diretta del testosterone sulle cellule, senza impedirne la produzione<sup>112</sup>. Questa terapia può essere utilizzata sia come primaria, sia in combinazione con gli LHRH agonisti; in particolare nel secondo caso, poiché inizialmente gli agonisti determinano un'iperproduzione ormonale, viene associato un anti-androgenico per avere subito un effetto terapeutico, anche nelle prime 3 settimane di trattamento

<sup>109</sup>.

Gli effetti collaterali derivanti da queste diverse terapie sono comuni, perché tutte agiscono con effetto di deprivazione androgenica; principalmente si possono presentare:

- aumento della massa grassa e diminuzione di quella magra, di solito dopo circa 3 mesi dall'inizio della terapia<sup>113</sup>
- problematiche cardiovascolari, in quanto i cambiamenti metabolici determinati dalla terapia possono avere un impatto importante come fattore di rischio<sup>114</sup>
- riduzione della densità minerale ossea, con una perdita ossea maggiore rispetto a quella dovuta all'età<sup>115</sup>
- problematiche psicologiche, dovute alla riduzione della qualità di vita in modo particolare legata all'aspetto sessuale, con la comparsa di riduzione del desiderio sessuale, difficoltà erettili, vampate di calore e sudorazioni, rigonfiamento e dolore mammario<sup>116</sup>.

3) *Tumore dell'endometrio*: la terapia ormonale può essere un'opzione da considerare in particolare per pazienti con tumore di istologia di basso grado, anche come prima terapia specifica. La terapia con gli inibitori dell'aromatasi ha efficacia nell'iperplasia e nel carcinoma endometrioidale di tipo 1, spesso positivi ai recettori di estrogeni e progesterone<sup>117</sup>.

Questa terapia di solito è ben tollerata con possibile insorgenza di vampate di calore, artralgie, affaticamento<sup>118</sup>.

#### 1.2.4 Targeted therapy

La terapia targeted o a bersaglio molecolare fa parte della nuova generazione di trattamenti oncologici; agisce inibendo la crescita del tumore e delle sue metastasi, ma lo fa in modo diverso rispetto alle altre terapie.

Infatti, interferisce contro specifiche proteine coinvolte nel processo di tumorigenesi. Questa terapia si focalizza quindi su gli specifici cambiamenti molecolari che sono unici per ogni tipo di tumore; risultati positivi sono stati

ottenuti nel trattamento di cancro al polmone, al colon-retto, alla mammella e nelle leucemie<sup>119</sup>.

Questi farmaci hanno come target antigeni cellulari, fattori di crescita, recettori o segnali di trasduzione, che regolano il ciclo cellulare, l'apoptosi, l'angiogenesi e la formazione di metastasi<sup>7</sup>.

Grazie alla loro specifica azione, queste terapie possono ostacolare la progressione o l'invasione tumorale e possono "risensibilizzare" tumori resistenti agli altri trattamenti, ad esempio se usati come adiuvanti alla chemioterapia<sup>120</sup>.

I bersagli finali di questa tipologia di terapia sono le cellule tumorali o il microambiente tumorale (Fig. 11). Infatti, uno dei meccanismi con cui la targeted therapy agisce è l'induzione dell'apoptosi, ovvero la morte cellulare programmata attivata per eliminare cellule danneggiate o anomale e mantenere così l'omeostasi delle cellule normali. La disattivazione di questo meccanismo è alla base del processo di formazione tumorale e alcuni farmaci target cercano proprio di andare a impedire che venga inattivato<sup>121</sup>.

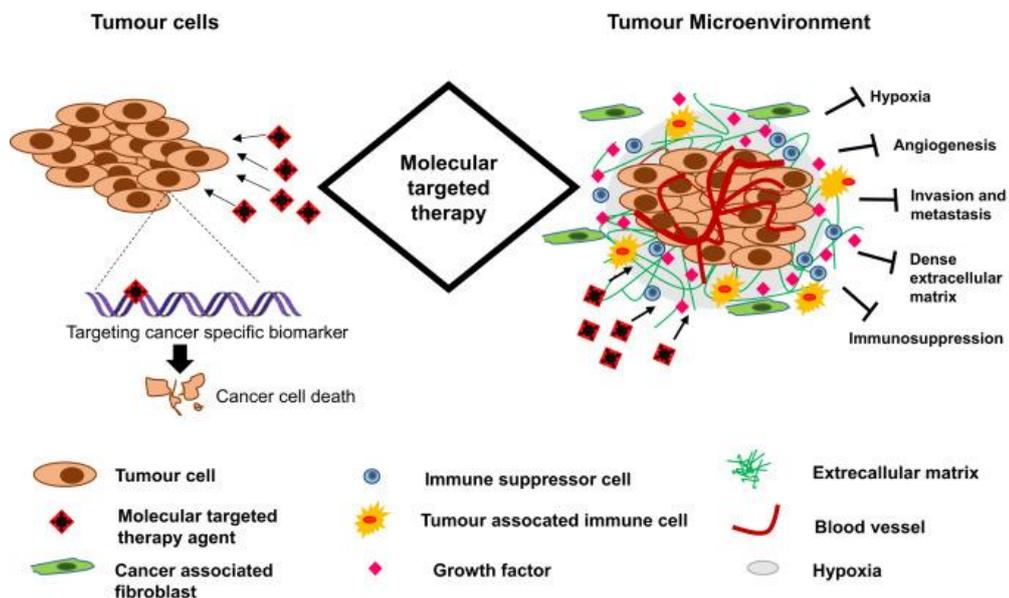


Fig. 11: Panoramica del meccanismo di azione della targeted therapy. I bersagli di questa terapia sono molecole specifiche altamente espresse nelle cellule cancerose o il microambiente in cui si sviluppa il tumore (vascolarizzazione, metastasi o ipossia).

I target di questi farmaci sono Bcl-2, caspasi e IAPs (inhibitor of apoptosis proteins)<sup>122</sup>.

Altri farmaci invece possono essere diretti contro markers espressi da cellule essenziali nel microambiente tumorale, come fibroblasti, macrofagi tumore associati, cellule immunitarie e cellule vascolari endoteliali<sup>123</sup>.

La crescita cellulare e la possibilità di formare metastasi sono strettamente dipendenti dalla formazione di nuovi vasi tumorali che permettono l'apporto di nutrimento e ossigeno. Quindi, vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), transforming growth factor (TGF)- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , tumour necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), platelet-derived endothelial growth factor (PDGFR), granulocyte colony-stimulating factors, placental growth factors, IL-8, hepatocyte growth factor, integrine e epidermal growth factors diventano target per i nuovi farmaci per impedire lo sviluppo di nuovi vasi sanguigni e conseguentemente la crescita tumorale<sup>124</sup>.

Dal punto di vista strutturale, i farmaci target possono essere divisi in varie categorie. Le principali prevedono:

- *Small molecule inhibitors*: sono definite small quando hanno un peso molecolare inferiore a 900 Da, che permette di penetrare nelle cellule e agire su target specifici all'interno di esse. Questi possono essere chinasi, proteasomi, chinasi ciclina-dipendenti, trigger dell'apoptosi e strutture per il riparo del DNA<sup>125</sup>. Uno dei pathway più utilizzati dai tumori infatti, prevede l'attivazione inappropriata di chinasi, che diventano un meccanismo per sfuggire ai sistemi di controllo del ciclo cellulare e per favorire crescita, proliferazione, migrazione e angiogenesi. Gli inibitori quindi competono per legarsi al sito di legame delle tirosin-kinasi e bloccarle, prevenendo la trasmissione del segnale. Alcune di queste molecole sono molto utili se utilizzate in aggiunta alla chemioterapia. I target principali sono Akt, mTOR, BCR-ABL<sup>119</sup>.

Glivec è stato il primo farmaco approvato nel trattamento oncologico, come inibitore selettivo della tirosin chinasi ABL<sup>74</sup>.

- *Anticorpi monoclonali*: un'altra possibilità per colpire una proteina che viene deregolata nella tumorigenesi è la produzione di anticorpi monoclonali. Questi basano la loro azione di distruzione delle cellule cancerose su tre meccanismi principalmente: eliminazione delle proteine e

riduzione dei segnali, citotossicità anticorpo mediata e citotossicità complemento dipendente. Questi farmaci sono quelli più utilizzati oltre alle terapie tradizionali, la loro azione è tipicamente direzionata verso target che si trovano fuori dalla cellula, in quanto sarebbero troppo grandi per poter penetrare la membrana cellulare<sup>119</sup>.

Questi anticorpi mediano la loro azione tramite meccanismi diretti o indiretti dopo aver legato le cellule tumorali. I meccanismi diretti tipicamente vedono il legame con gli antigeni, i recettori o le proteine di membrana delle cellule tumorali per indurre direttamente la morte cellulare<sup>126</sup>. Invece i meccanismi indiretti prevedono la risposta dei meccanismi di difesa dell'organismo, grazie al reclutamento di cellule effettrici o alla fagocitosi, grazie alla stimolazione con il legame di antigeni tumorali<sup>127</sup>.

L'utilizzo a basse dosi dell'anticorpo contro VEGF ha un'alta efficacia nel trattamento del cancro, accoppiato alle tradizionali chemioterapie. Sembra, infatti, diminuire la pressione intra tumorale e permettere una miglior azione della chemioterapia<sup>119</sup>.

- *Immunotossine*: negli ultimi anni si sono sviluppati anche preparati costituiti da agenti citotossici associati agli anticorpi, che hanno permesso di prolungare la fase di eliminazione cellulare e migliorare il profilo farmacocinetico dei farmaci target<sup>128</sup>. Si tratta quindi di anticorpi o fattori di crescita, inizialmente modificati tramite un legame chimico con tossine e successivamente prodotti con la tecnologia del DNA ricombinante, che contengono una tossina su un dominio addizionale della struttura di partenza<sup>129</sup>. Questi farmaci sono in grado di legare proteine sulla superficie cellulare e essere poi internalizzati; una volta all'interno esplicano la loro azione inducendo l'apoptosi. Il legame formatosi è quindi altamente tossico e basta una sola proteina nel citosol per provocare morte cellulare. Le tossine utilizzate per la produzione di queste terapie sono derivate da piante e batteri, come la tossina difterica, l'esotossina A dello *Pseudomonas* e la ricina vegetale<sup>130</sup>.

Le caratteristiche della terapia targeted le consentono di avere alcuni vantaggi, utili e apprezzati anche dal punto di vista dei pazienti.

Uno di questi è quello di avere alta specificità, rispetto alla chemioterapia, la cui azione citotossica non è rivolta solo alle cellule tumorali, ma anche a quelle normali<sup>131</sup>. Inoltre, questa terapia si rivela a volte efficace, anche quando le altre falliscono. Ad esempio, il tumore non a piccole cellule del polmone si è rilevato relativamente insensibile alla chemioterapia, così si è iniziato un approccio con questo nuovo trattamento. Farmaci come inibitori di EGFR e di ALK hanno avuto successo nell' aumentare la sopravvivenza dei pazienti con tumore a stadio avanzato, rispetto al solo vantaggio che avrebbe potuto dare la chemioterapia<sup>74</sup>.

Purtroppo, come per le altre, anche questa terapia ha dei limiti. Innanzitutto per poter essere somministrata, poiché lavora su specifici biomarkers essenziali per la progressione tumorale, il paziente deve presentare un tumore che esprima quel particolare biomarker<sup>132</sup> e se così non fosse, non ci sarebbe risposta alla terapia targeted, perché non verrebbe colpito nessun meccanismo di crescita maligno.

Inoltre, similmente alla chemioterapia, può svilupparsi il fenomeno della resistenza ad ogni terapia targeted somministrata. Sebbene molti pazienti mostrino effetti promettenti agli stadi iniziali del trattamento, altri invece non esibiscono risposte incoraggianti, nonostante la presenza dei biomarker target. Inoltre, in alcuni pazienti la terapia fallisce nel dare sia una completa che una parziale risposta, dove viene sviluppata una resistenza totale alla terapia dopo qualche tempo. Questo processo potrebbe essere associato alla complessità del cross-talk oncogenico, alle diverse mutazioni o all'incapacità della terapia di riconoscere certe mutazioni a causa della bassa specificità<sup>133</sup>.

Oltretutto, l'inibizione di alcuni target tumorali può favorire l'insorgenza di ulteriori mutazioni; ad esempio, fermare l'angiogenesi può determinare ipossia nel tumore dovuta all'attivazione di geni legati all'ipossia, portando alla maturazione di cellule tumorali staminali e alla successiva proliferazione<sup>134</sup>.

In generale i meccanismi implicati nella resistenza alla terapia sono complessi e includono inattivazione dei farmaci, alterazione dei target farmacologici, riparo del DNA danneggiato e inibizione dell'apoptosi. L'utilizzo di terapie combinate, come targeted e chemioterapia, è un fattore utile nella prevenzione dell'insorgenza di resistenze<sup>135</sup>.

Sebbene, quindi, si tratti di una terapia più specifica, non è esente da effetti collaterali, anche se questi sono limitati rispetto a quelli della chemioterapia e ciò permette un aumento importante della qualità di vita del paziente. Le problematiche più diffuse sono nausea, diarrea, affaticamento e disturbi alla pelle.

Questi ultimi sono costituiti da un'ampia gamma di manifestazioni, dovuti ai più comuni pathway interessati dallo sviluppo tumorale e nella funzione omeostatica dell'epidermide e del derma. In particolare si possono avere danni alla pelle, alla mucosa orale, ai capelli e alle unghie<sup>136</sup>.

### **1.3 Il dilemma dei trattamenti oncologici attivi negli ultimi mesi di vita**

La scelta del trattamento ottimale per i pazienti oncologici nel fine vita è un argomento fortemente dibattuto e complesso; questo anche per il miglioramento delle terapie di supporto e allo sviluppo di nuovi agenti terapeutici, capaci di aumentare le aspettative di vita e dotati di un profilo di tossicità migliore rispetto ai farmaci precedenti<sup>137</sup>.

Sullivan ha descritto nei suoi studi l'associazione tra le cure palliative e la risposta in termini di sopravvivenza e qualità della vita. Queste cure sono state somministrate al 57% dei pazienti valutati e, in particolare, le cure palliative somministrate entro 30 giorni dalla diagnosi di cancro (di solito succede in pazienti con prognosi grave, con un importante carico sintomatologico) sono associate a una sopravvivenza ridotta, mentre quelle fornite tra i 30 e i 365 dopo la diagnosi hanno comportato un aumento della sopravvivenza. Inoltre sebbene il 45% di questi pazienti sia deceduto in una struttura sanitaria per acuti, l'aver ricevuto questa terapia diminuisce comunque il rischio di tale risultato<sup>138</sup>.

Questo risultato sottolinea la capacità delle terapie palliative oncologiche nel migliorare il benessere generale e affrontare l'onere dei sintomi fisici e psicologici, evitando l'uso di terapie più aggressive<sup>139</sup>. Altri benefici includono riduzione di ansia e depressione, minor distress dei caregiver, minor aggressività delle terapie del fine vita e miglior concordanza tra la cura e quelli che sono i desideri dei pazienti<sup>140</sup>.

Inoltre, si ha un'aumentata progression-free survival e un miglioramento della sintomatologia in situazioni di emergenza, come ostruzione della vena cava superiore nel linfoma o nel tumore polmonare<sup>141</sup>.

Diversi studi sono concordi nel definire l'intensità del trattamento anticancro nel fine vita come uno dei fattori principali responsabili della qualità di vita in questo stadio<sup>139</sup>.

Infatti, il primo obiettivo delle terapie palliative non dovrebbe essere considerato soltanto quello di prolungare la sopravvivenza del paziente, ma quello di garantire la miglior qualità di vita per il maggior tempo possibile. Queste cure sono considerate spesso come ultima risorsa, utilizzabile solo quando le altre opzioni sono terminate e ciò può rappresentare una barriera al loro possibile utilizzo precoce<sup>142</sup>. Proprio per questo motivo, ogni paziente con cancro avanzato dovrebbe essere trattato e valutato da un team multidisciplinare responsabile di cure palliative entro 8 settimane dalla diagnosi<sup>143</sup>.

In generale, negli ultimi tre mesi il 60% e nell'ultimo mese di vita circa il 40% dei pazienti continua una terapia aggressiva nel cancro polmonare avanzato<sup>144</sup>. Anche se ciò potrebbe compromettere la qualità nel fine vita.

Matsuyama ha sottolineato, grazie ai risultati dei suoi studi, come la maggior parte dei pazienti oncologici deceduti non hanno ricevuto cure adeguate nel fine vita: questo in parte è dovuto alla mancanza di dati relativi all'efficacia e alla sicurezza delle terapie targeted rispetto alle cure palliative nel periodo di fine vita<sup>145</sup>.

### 1.3.1 Terapie di supporto

I trattamenti oncologici attivi sono associati a terapie di supporto. Negli anni '60 l'uso della chemioterapia nei casi di leucemia acuta è diventato una routine; ciò ha comportato la necessità di utilizzare trasfusioni piastriniche e terapie antibiotiche empiriche contro la trombocitopenia e la granulocitopenia indotte dalla chemioterapia, per migliorare la sopravvivenza dei pazienti. Queste terapie sono state il primo esempio di cure di supporto, associate ai trattamenti attivi anticancro. Quando negli anni successivi i trattamenti chemioterapici si sono estesi ai tumori solidi, gli antiemetici hanno permesso di renderle più accettabili.

Quindi mano a mano che il cancro avanzato è diventato una malattia cronica, è risultato necessario focalizzarsi sull'aumentare la qualità di vita del paziente<sup>146</sup>. Infatti migliori sono le terapie di supporto, migliore risulta essere l'aderenza ai protocolli di trattamento anticancro<sup>147</sup>.

La primissima definizione proposta per le terapie di supporto è stata quella di un "ombrello", con lo scopo di coprire tutte le necessità del paziente oncologico (oltre alla terapia anticancro) per raggiungere una condizioni di vita accettabile; queste terapie inoltre andrebbero accompagnate a tutti gli stadi di cancro<sup>148,149</sup>.

Dovrebbero aiutare il paziente e i suoi familiari ad affrontare l'esperienza oncologica e a supportarne i bisogni fisici, emozionali, psicologici e sociali. Questo include un supporto che inizia ancor prima della diagnosi definitiva<sup>147</sup>.

Le cure di supporto sono quindi mirate a complementare le cure oncologiche, per migliorare la componente fisica e psicologica del paziente. Dovrebbero essere quindi divise in 3 parti:

- Controllo delle complicanze acute del cancro o della terapia aggressiva
- Gestione di dolore e problematiche croniche
- Approccio al fine vita<sup>146</sup>

Prima di tutto, bisogna tener conto che buona parte dei pazienti che necessitano di chemio o radiochemioterapia svilupperanno, negli anni successivi, una serie di complicazioni, tra le quali l'evento di una seconda neoplasia maligna rappresenta quello a prognosi più infausta<sup>150</sup>.

Le possibili sequele sono: sindrome metabolica, crescita deficitaria, disfunzioni sessuali e deficit neurocognitivi; queste possono presentarsi anche 20 o 30 anni dopo la terapia, per cui necessitano di un follow up prolungato<sup>151</sup>.

Di queste terapie dovrebbero occuparsi tutti gli specialisti che trattano il cancro: oncologi,ematologi, radioterapisti e chirurghi. Vengono inoltre coinvolti anche infermieri, farmacisti, fisioterapisti e psicologi<sup>147</sup>.

Quindi gli oncologi non solo devono essere esperti sulle terapie anticancro, ma anche sulle terapie di supporto per il controllo di complicanze acute, (come infezioni, nausea, vomito, dolore), aggravamenti (come malnutrizione, sindromi ostruttive) e problematiche neurologiche o psichiatriche<sup>152,153</sup>.

Per quanto riguarda il periodo di fine vita invece, il problema non è solo dove morire, ma, ancora più importante, il come. Ci sono diverse opzioni possibili come hospice, palliazione del dolore e sedazione per sofferenza intollerabile. Al tempo giusto, queste questioni dovrebbero essere analizzate, proprio per questo è necessario implementare la comunicazione tra i caregiver e il paziente<sup>154,155</sup>. Infatti mentre buona parte delle cure di supporto sono indirizzate al paziente stesso, non bisogna però dimenticare di fornire aiuto anche alla famiglia dello stesso, in quanto lo stress può compromettere anche la loro qualità di vita<sup>156</sup>.

### 1.3.2 Chemioterapia

La scoperta e la produzione di nuovi farmaci con minori effetti collaterali ha favorito l'uso crescente della chemioterapia a scopo palliativo nel fine vita<sup>138</sup>.

La chemioterapia dovrebbe essere usata prudentemente, quando questa fornisce la possibilità di allungare la vita o di ridurre i sintomi<sup>157</sup>. Questo non è uguale per tutti i tipi di tumore: la chemioterapia di prima linea nel tumore mammario metastatico può raggiungere una risposta fino a 60% con una sopravvivenza ad un anno del 70%, mentre nel tumore pancreatico il risultato si vede solo nel 10% dei casi con un minimo miglioramento nella durata della vita<sup>158</sup>. Si stima che fra il 20% e il 50% dei pazienti con tumori avanzati ricevano una chemioterapia entro 30 giorni dalla morte<sup>157</sup>. Questo dato potrebbe avere varie spiegazioni: da una parte lo stesso paziente che chiede di fare un tentativo per vedere se il suo tumore si riduce (spesso i pazienti oncologici sono disposti a sopportare pesanti effetti collaterali pur di avere un piccolo guadagno nella sopravvivenza)<sup>159</sup>, dall'altra la stessa chemioterapia può migliorare la qualità della vita, con effetti palliativi senza che ci sia per forza anche una risposta oggettiva tumorale<sup>160</sup>.

Secondo Fang<sup>161</sup>, i pazienti trattati con chemioterapia nell'ultimo mese di vita sono il 14,5%, mentre negli ultimi tre mesi arrivano fino al 32,4%; i farmaci più utilizzati nel fine vita sono carboplatino e paclitaxel. Studi precedenti hanno mostrato come la chemioterapia viene usata dal 5% al 55% dei casi nell'ultimo mese di vita<sup>162</sup>. Secondo un lavoro condotto da Rochigneux, il 39.1% dei pazienti la riceve negli ultimi 3 mesi e il 19.5% durante l'ultimo<sup>163</sup>. Anche altri studi sono concordi e confermano che negli ultimi 3 mesi i pazienti trattati con chemioterapia arrivano

fino al 50%<sup>164</sup>. (Tabella 1)

Dal 2007 al 2013 c'è stata una riduzione nell'utilizzo di terapie, sia chemioterapia che targeted therapy, negli ultimi 14 giorni di vita, mentre si è notato un aumento tra i quattro e i sei mesi prima del decesso dei pazienti<sup>161</sup>.

Questo riflette come i nuovi regimi terapeutici abbiano un profilo di effetti collaterali meno tossico<sup>165</sup>.

Principalmente ci sono tre tipologie di fattori che sono indipendentemente associati ad una maggior probabilità di ricevere chemioterapia vicino alla morte: caratteristiche del paziente (genere, età, numero di comorbidità), parametri legati al tumore (chemiosensibilità, sopravvivenza attesa, opportunità terapeutiche) ed altre componenti associate (tipologia di ospedale, mancanza di unità di terapia palliativa, precedente chemioterapia)<sup>163</sup>. È quindi importante riconoscere dei fattori prognostici per identificare i pazienti che beneficeranno della terapia, per ridurre il potenziale sovra-trattamento nel fine vita<sup>166</sup>.

In particolare, la decisione di iniziare, continuare o interrompere la terapia nel fine vita viene influenzata da: l'aspettativa di vita rimasta, il miglioramento atteso in termini di qualità della vita e sopravvivenza e il tempo stimato per ottenere un miglioramento<sup>167</sup>.

Non esiste una guida perfetta per definire i piani terapeutici di ogni paziente; nel caso in cui il paziente presenti un tumore solido con una potenziale risposta buona e rapida alla terapia e modesti effetti collaterali, anche se la prospettiva di vita senza trattamento risultasse meno di tre mesi, in questo caso la cura potrebbe essere appropriata<sup>139</sup>.

Gli studi di Rochigneux<sup>163</sup> dimostrano che pazienti che deceduti per cancro che avevano un'aspettativa di vita maggiore di 24 mesi, erano più propensi a ricevere chemioterapia nel fine vita; questo può essere dovuto a una "illusione terapeutica" di paziente, familiari e dottori che sperano in una buona prognosi e che l'efficacia del trattamento possa superare l'aspettativa realistica<sup>168</sup>. Questa aspettativa però non solo promuove la prescrizione di cure non necessarie e costose, ma incrementa il rischio di potenziali effetti collaterali<sup>169</sup>. Ad esempio nel tumore non a piccole cellule del polmone, molti pazienti accettano la chemioterapia con solo una settimana di beneficio di sopravvivenza in più<sup>170</sup>, mentre altri decidono di entrare

in trial sperimentali sapendo che il rischio di mortalità è del 10%, mentre i benefici sono sconosciuti<sup>171</sup>.

Scelte così variabili derivano dal fatto che i pazienti ricevono le informazioni dai loro dottori, ma il 30-60% dei malati non discutono di prognosi o di possibilità di decesso<sup>172</sup>; non ricevono quindi informazioni accurate su efficacia, effetti collaterali o alternative terapeutiche che potrebbero guidare le loro decisioni. Spesso anzi i pazienti imparano più sulla progressione della malattia dagli altri pazienti presenti nella stessa stanza o nel reparto, piuttosto che dai loro oncologi<sup>173</sup>. Inoltre, il desiderio dei pazienti è quello di sopravvivere più a lungo possibile, per cui scelgono a volte terapie aggressive nella speranza che il loro male possa essere curato<sup>173</sup>. Dagli studi è emerso come più di due terzi dei malati con tumori al polmone e colon retto allo stadio IV incurabili sono convinti che le cure palliative con radioterapia, chemioterapia o chirurgia potessero guarirli totalmente<sup>174</sup>.

Sono stati proposti una serie di indicatori per misurare l'aggressività delle cure oncologiche, che includono il numero di ricoveri in terapia intensiva o di trattamenti intensivi (quali ventilazione e rianimazione) nell'ultimo mese, le ripetute ospedalizzazioni, il rinvio di cure palliative e la somministrazione di chemioterapia negli ultimi 14 giorni di vita<sup>175</sup>.

La responsabilità della scelta terapeutica grava anche sui medici ed è stato stimato come la prognosi possa essere sovrastimata fino al 30% e ciò favorisce il sovratrattamento<sup>176</sup>. Secondo Amano Koji, una prognosi più ottimistica e inaccurata è risultata prevalere di più del doppio rispetto ad una pessimistica. L'accuratezza della stima prognostica (in particolare di physicians' clinical predictions of survival o CPS rispetto all'actual survival o AS) infatti è bassa, intorno al 20-35%, con un coefficiente di correlazione di Spearman tra CPS e AS tra 0.64 a 0.73<sup>177</sup>. Mentre la proporzione di pazienti che sono vissuti più a lungo della CPS (quindi una stima pessimistica) è stata del 20% (95% CI 18e22%), la proporzione di pazienti vissuti meno della CPS (quindi una stima ottimistica) è stata del 45% (95% CI 43e47%). Questa stima è influenzata da performance status, segni e sintomi tumorali, anoressia o cachessia, delirium, dispnea e altri fattori biologici (leucocitosi, linfocitopenia, PCR)<sup>176</sup>.

E' stato ipotizzato che uno dei fattori guida principali nella decisione terapeutica

sia la chemiosensibilità<sup>163</sup>, in particolare se la risposta alla chemioterapia di prima linea risulta essere maggiore del 30%<sup>162</sup>. Questo vale soprattutto per tumori di testicolo e ovaio, anche se sono stati trovati usi eccessivi di chemioterapia anche in pazienti con cancro metastatico pancreatico, melanoma e mesotelioma (tumori conosciuti per essere poco responsivi alla chemioterapia)<sup>163</sup>. Quindi in alcuni studi sono state trovate associazioni tra la frequenza di somministrazione di chemioterapia nel fine vita e la chemiosensibilità<sup>178</sup>, mentre in altri questa correlazione non è presente<sup>179</sup>. Vi sono inoltre alcune localizzazioni tumorali (mammella, testa e collo, tumori ginecologici) che favorisco l'uso di chemioterapia fino al 25% dei casi, mentre altre (tiroide, organi genitali maschili) la limitano al 10%<sup>163</sup>.

Per quanto riguarda invece la categoria di pazienti, in due studi americani degli ultimi dieci anni è emerso come quelli che sono stati più facilmente sottoposti a chemioterapia negli ultimi 14 giorni di vita sono pazienti giovani, sposati, bianchi, con poche comorbilità ma con cancro avanzato e con un buon performance status<sup>161,180</sup>. Altri fattori favorenti l'uso della chemioterapia sono: residenza in paesi urbani, alto livello di educazione e alto reddito (come caratteristiche sociodemografiche)<sup>161</sup>.

Sembra essere, inoltre, importante l'ospedale in cui il paziente viene trattato, in quanto si va dal 9,4% di pazienti trattati nel fine vita in ospedali piccoli e pubblici, 19% in ospedali universitari, fino al 24,6% in cliniche private e fino al 30% in comprehensive cancer centers. Questa discrepanza potrebbe essere spiegata dalla cultura focalizzata sulla chemioterapia, dall'alto profilo di specializzazione degli oncologi e dalla mancanza di integrazione di cure palliative multidisciplinari dei centri e degli ospedali privati<sup>181</sup>.

Secondo lo studio di Prigerson, i pazienti con ECOG di 0 o 1 ricevuti la chemioterapia nel fine vita, hanno avuto un significativo peggioramento della qualità di vita (OR,0.35;95%CI,0.17-0.75; relative risk,0.64; 95% CI, 0.46-0.88), rispetto a quelli che hanno evitato la terapia. Lo stesso è stato evidenziato in pazienti con cancro metastatico refrattario. Nessuna differenza è stata invece vista in quelli con ECOG 2 o 3<sup>180</sup>. Inoltre la chemioterapia in pazienti con un performance status basso è associata anche ad un tasso di mortalità elevato in reparti di acuzie in

ospedale, mentre il tasso di mortalità in hospice è più basso<sup>182</sup>.

La chemioterapia in pazienti con cancro metastatico refrattario è comune, infatti più della metà dei pazienti la riceve in media 3,8 mesi prima del decesso. Proprio per questo motivo ASCO (American Society of Clinical Oncology) sta cercando di stilare nuove linee guida per limitare l'uso di terapie inutili e dispendiose e favorirne l'utilizzo solo in pazienti con tumori che potrebbero trarne beneficio<sup>183</sup>. Nella maggior parte dei pazienti infatti, la chemioterapia non dovrebbe essere data durante l'ultimo mese di vita<sup>139</sup>. Infatti, i benefici della trattamento dovrebbero essere confrontati anche con gli effetti collaterali, i più comuni includono: nausea, vomito, diarrea, mucositi, malessere, perdita di appetito, neuropatie e soppressione midollare; ma bisogna inoltre tener conto che gli effetti collaterali della chemioterapia sono amplificati da condizioni di malnutrizione, immunosoppressione e sarcopenia, con un'aumentata probabilità di tossicità acuta e impatto negativo sulla qualità di vita del paziente<sup>180</sup>.

Oltre a ciò, si ha un aumento del numero di ospedalizzazioni, dell'ingresso in pronto soccorso, con un incremento di episodi di sepsi e neutropenia febbrile, seguiti da un riduzione della sopravvivenza<sup>184</sup>.

### 1.3.3 Immunoterapia

L'introduzione nella pratica clinica di nuove opzioni terapeutiche, come l'immunoterapia, ha modificato il panorama del trattamento dei pazienti nel fine vita. Grazie a questa nuova e precisa terapia, i pazienti possono evitare gli effetti collaterali sistemici della chemioterapia tradizionale<sup>185</sup>.

Mentre ormai è assodato come la chemioterapia nel fine vita determini aumento della mortalità ospedaliera, dei costi e di effetti indesiderati, non ci sono ancora molti studi che descrivono i risultati dell'immunoterapia<sup>186</sup>.

Quello che sta emergendo è che circa più di un paziente su quattro riceve immuno-checkpoint inibitori negli ultimi 30 giorni di vita, in particolare nel 12-43% dei casi. Per quanto riguarda invece gli ultimi tre mesi di vita, il numero varia dal 17,4% fino al 35%<sup>187</sup>.

Questi farmaci sono autorizzati nella trattamento di malattie oncologiche<sup>188</sup>; ad esempio nel tumore del polmone non a piccole cellule avanzato l'integrazione di

cure palliative precoci sembra essere significativa e con un effetto sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita simile alla chemioterapia di prima linea<sup>189,190,191</sup>. L'uso di questi farmaci è associato a: buon performance status (inferiore di due), diminuito numero di ricoveri in hospice e aumentata mortalità intraospedaliera<sup>187</sup>.

In studi clinici è emerso come l'immunoterapia sia stata avviata anche in pazienti con ECOG Performance Status maggiore di 3 o con un'età maggiore di 90 anni<sup>192</sup>.

La decisione di fornire una terapia con immuno checkpoint è complessa e coinvolge il performance status, fattori clinici, preferenze del paziente, fattori psicologici e sociali. Rimane ancora bassa la capacità di predire quali pazienti e quali tumori rispondano a questo tipo di trattamento e solo una piccola percentuale (20-40%) presenta una buona risposta<sup>193</sup>.

Circa un quarto dei pazienti con tumore renale, uroteliale, polmonare avanzato, di testa-collo e con melanoma ripongono speranza che l'immunoterapia possa guarirli, oltre che migliorare la qualità di vita<sup>194</sup>.

Purtroppo, la maggior parte dei malati non risponde come ci si aspetta, un certo numero sperimenta la sintomatologia di una malattia autoimmune e una piccola percentuale va incontro a morte prematura dovuta al trattamento. I vantaggi includono invece gestione dei sintomi e miglioramento della qualità di vita.

La decisione di iniziare la terapia viene spesso presa in situazioni di stress e urgenza e può incidere la "therapeutic misperceptions"<sup>195</sup>.

Si pensa che l'immunoterapia abbia una scarsa efficacia clinica se data negli ultimi 30 giorni di vita e possa avere un effetto negativo, ritardando quello che viene definito il "life-death transition process" per pazienti e familiari. Si tratta di un periodo nel quale si possono risolvere gli aspetti finanziari, focalizzarsi sul sollievo della sofferenza e concentrarsi sulla componente emozionale e spirituale.

Similmente alla chemioterapia, anche l'utilizzo dell'immunoterapia nel fine vita favorisce l'avvento della morte in ospedale<sup>182</sup>.

Proprio per questi motivi, l'immunoterapia non dovrebbe essere usata nei pazienti con basso performance status (ECOG maggiore o uguale a 3)<sup>197</sup>, perché questi malati non riuscirebbero a vivere abbastanza per avere esperienza di una risposta ai farmaci. Secondo Davis<sup>193</sup> per quanto riguarda pazienti con ECOG uguale a 2 o 3

non ci sono ancora studi di supporto sufficienti e dovrebbero essere effettuati in trial clinici che ne monitorino attentamente e costantemente l'efficacia; questi pazienti inoltre dovrebbero far riferimento a hospice o centri di terapie palliative o almeno trattati con cure stabilite da linee guida pubblicate da oncologi e con obiettivo il benessere del paziente. È essenziale infine che oncologi e specialisti riescano a comunicare in modo franco coi pazienti, soprattutto sulla probabilità di successo dei farmaci nel fine vita<sup>186</sup>.

#### 1.3.4 Targeted Therapy

Un'ulteriore possibilità terapeutica ormai caposaldo della pratica clinica in oncologia è rappresentata dalle terapie targeted. Purtroppo, mentre si sa che somministrare chemioterapia vicino alla morte è inappropriato, ci sono dati ancora limitati per quanto riguarda le terapie targeted<sup>198,199</sup>.

Inoltre, ci sono dati discordanti sull'efficacia di associare una targeted therapy alla terapia di supporto: in alcuni studi non è risultato alcun aumento della sopravvivenza, mentre in altri si otteneva un vantaggio<sup>168</sup>. Ad esempio, Reljic afferma come la terapia targeted associata a quella palliativa non determini un allungamento della vita, anzi si associ ad un incremento significativo di nausea, vomito, mucositi, stanchezza, neuropatia, anemia, leucopenia e mialgia, contribuendo ad una bassa qualità di vita<sup>200</sup>.

La targeted therapy viene somministrata fino al 3,6% dei pazienti nell'ultimo mese e fino all'8,9% negli ultimi tre mesi di vita<sup>161</sup>. Inoltre i pazienti che arrivano al decesso con una terapia targeted ancora in atto sono l'1%<sup>201</sup>.

Dal 2007 al 2013 c'è stato un modesto aumento dell'utilizzo di questa terapia in particolare negli ultimi 4/6 ultimi mesi di vita, anche del 13,2%<sup>161</sup>. Questo uso crescente riflette regimi terapeutici con minor tossicità e un qualità di vita mantenuta<sup>165</sup>.

Per riassumere quindi, la decisione terapeutica viene influenzata da diversi fattori, in particolare il sito tumorale, l'età del paziente e sede geografica<sup>202</sup>. Altri elementi associati ad un'alta frequenza di terapie nel fine vita sembrano essere: aumentati ricoveri ospedalieri, accessi in pronto soccorso e in terapia intensiva e riduzione di ammissioni in hospice.

Rimangono comunque delle variabili che non sono ancora state identificate, che sembrano essere decisive per la scelta del trattamento<sup>161</sup>.

### Tabella riassuntiva

Referenze	CHT ultimi 3 mesi	CHT ultimo mese	Immunotx ultimi 3 mesi	Immunotx ultimo mese	TT ultimi 3 mesi	TT ultimo mese
<b>Schnipper et al, JCO, 2012<sup>164</sup></b>	-	20-50%	-	-	-	-
<b>Fang et al, JCO, 2019</b>	32,4%	14,5%	-	-	8,9%	3,6%
<b>Chan et al, JCC, 2016<sup>186</sup></b>	-	43%	-	-	-	-
<b>Glish et al, AJHPM, 2019</b>	-	-	-	27%	-	-
<b>Rochigneux et al, AOO, 2016</b>	39,1%	19,5%	-	-	-	-
<b>Bylicki et al, BMJ 2019</b>	-	-	-	-	-	-
<b>Kao et al, AOO, 2009<sup>162</sup></b>	-	5-55%	-	-	-	-
<b>Näppä et al, AOO, 2009</b>			17,4- 35%	12-43%		
<b>Wann et al, SCC, 2016</b>	-	-	-	-	11%	5%
<b>Zhang et al, AJHPM, 2018<sup>203</sup></b>	-	15,7%	-	-	-	-

Tabella 1

Nella tabella 1 è riassunta una breve revisione della letteratura in merito alle terapie oncologiche più utilizzate nel periodo di fine vita. Per quanto riguarda la

chemioterapia, circa il 36% dei pazienti riceve un trattamento antineoplastico negli ultimi 3 mesi di vita, mentre nell'ultimo mese lo ricevano il 14%-55% dei pazienti. Parlando di immunoterapia, questa viene somministrata al 17% - 35% dei pazienti negli ultimi 3 mesi, mentre nell'ultimo mese la percentuale sale al 43%. Invece, per la terapia targeted therapy circa il 9-11% dei pazienti riceve una terapia negli ultimi 3 mesi e il 5% nell'ultimo mese di vita.

## **2. RAZIONALE DELLO STUDIO**

Si stima che dal 20% al 50% dei pazienti affetti da neoplasie maligne avanzate riceva un trattamento sistemico antineoplastico nel periodo di fine vita, sebbene il fine e l'utilità di tali trattamenti siano fortemente dibattuti<sup>164</sup>.

L'American Society for Clinical Oncology ha identificato la chemioterapia di fine vita come una delle "prime cinque" pratiche che, se interrotta, potrebbe migliorare la cura dei pazienti e ridurre i costi<sup>164</sup>.

La decisione riguardo quale strategia terapeutica sia più adatta in uno stadio di malattia oncologica avanzata è complessa e dibattuta, nonché dipendente da diversi fattori, sia legati al paziente che alla patologia stessa.

## **3. OBIETTIVI DELLO STUDIO**

### **3.1 Obiettivo primario**

Pertanto, l'*obiettivo primario* di questo studio è valutare la proporzione di pazienti con diagnosi di neoplasia solida avanzata che abbiano ricevuto un trattamento antineoplastico nell'ultimo mese di vita o ne abbiano intrapreso uno nuovo negli ultimi tre mesi di vita.

### **3.2 Obiettivi secondari**

Gli *obiettivi secondari* comprendono: valutare il ruolo di possibili parametri paziente e/o terapia relati nella scelta di intraprendere un trattamento attivo nel

periodo di fine vita e valutare l'accesso dei pazienti ai servizi di cure palliative domiciliari e/o Hospice.

## **4. MATERIALI E METODI**

### **4.1 Selezione dei casi**

La tesi si basa su uno studio no profit esplorativo, monocentrico, retrospettivo ed osservazionale condotto presso la U.O. di Oncologia Medica degli Spedali Civili di Brescia.

L'analisi è stata svolta su pazienti affetti da neoplasia solida, che abbiano fatto almeno un accesso ad Attività Ambulatoriale Complessa (MAC) per visita oncologica e/o somministrazione di terapia specifica presso la U.O. di Oncologia Medica a partire da Gennaio a Dicembre 2018, i quali siano deceduti.

#### *Criteri di inclusione:*

- diagnosi di neoplasia solida, confermata istologicamente;
- almeno un accesso terapeutico presso il Day Hospital di Oncologia Medica dell'ASST Spedali Civili da Gennaio a Dicembre 2018;
- decesso anagraficamente accertato entro il 31 Dicembre 2019;

Sono inclusi tutti i pazienti che rispettano i suddetti criteri, indipendentemente da sesso, età, sede del tumore primitivo. Il Comitato Etico dell'ASST Spedali Civili di Brescia ha preso atto dei documenti dello studio (numero di Protocollo 4001) dello studio in data 31/03/2020.

### **4.2 Raccolta dei dati**

I dati anonimizzati (le due prime lettere del cognome, prima lettera del nome, mese ed anno di nascita) sono stati raccolti in una CFR elettronica e trattati in ottemperanza al D. Lgs. 30/06/2003 n.196 (Codice in materia di protezione dei dati personali), successive autorizzazioni ed integrazioni e al regolamento europeo 679/2016.

I dati raccolti possono essere schematizzati come segue:

- *Caratteristiche dei pazienti:*
  - età,
  - genere,
  - Performance Status secondo ECOG nell'ultimo e negli ultimi tre mesi di vita,
  - sede della malattia primitiva,
  - presenza di un caregiver;
  
- *Dati relativi al trattamento:*
  - ultima terapia antineoplastica effettuata,
  - numero di linee di terapia antineoplastica antecedente gli ultimi 3 mesi di vita,
  - tossicità di grado 3-4 della linea di trattamento antecedente gli ultimi 3 mesi di vita,
  - valori di ALT/AST/creatinina oltre la norma nell'ultimo o negli ultimi tre mesi di vita;
  - cure palliative attive nell'ultimo o negli ultimi tre mesi di vita;
  
- *Dati relativi all'outcome:*
  - miglior risposta al trattamento oncologico precedente,
  - progression free survival della linea di trattamento antecedente gli ultimi 3 mesi di vita,
  - data di decesso;

### **4.3 Analisi statistica**

IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0 sarà utilizzato come programma statistico per l'analisi dei dati raccolti. I modelli di regressione logistica univariata verranno eseguiti per valutare l'effetto delle variabili cliniche e demografiche sulla terapia di fine vita. Gli odds ratio associati alla terapia di fine vita, ed i relativi intervalli di confidenza al 95%, verranno calcolati per ciascun fattore del modello di regressione logistica. Il test di Likelihood Ratio sarà utilizzato come test di

significatività statistica e i valori p stimati non verranno corretti per confronti multipli. Le covariate con un valore  $p < 0,05$  saranno poi selezionate per l'analisi multivariata, eseguita utilizzando nuovamente il modello di regressione logistica e la selezione del modello verrà effettuata dal criterio di informazione Akaike (AIC). Vengono infine considerate significative le variabili corrispondenti a  $p$ -value  $< 0.05$ .

## **5. RISULTATI**

### **5.1 Le caratteristiche dei pazienti**

Nello studio sono stati inclusi un totale di 489 pazienti, di cui 280 (57,3%) maschi e 209 (42,7%) femmine. L'età media al decesso è stata 66.37, con una popolazione tra i 20 e gli 86 anni.

Per quanto riguarda la sede del tumore primitivo invece si ha colon-retto 60 pazienti (12,3%), cute 25 pazienti (5,1%), CUP (Cancers of Unknown Primary Origin) 2 pazienti (0,4%), gastroenterici non colon 89 pazienti (18,2%), mammella 52 pazienti (10,6%), ORL 21 pazienti (4,3%), genito-urinario 41 pazienti (8,4%), polmone 145 pazienti (29,6%), prostata 29 pazienti (5,9%), timo 1 paziente (0,2%), sarcoma 7 pazienti (1,4%), tiroide 2 pazienti (0,4%), surrene 6 pazienti (1,2%), testicolo 2 pazienti (0,4%) e vie biliari 7 pazienti (1,4%).

Il performance status mediano dei pazienti secondo ECOG è risultato è stato essere 3 nell'ultimo mese e 2 negli ultimi tre mesi di vita.

#### **5.1.1 Terapie e risposte**

Il numero medio di linee terapeutiche precedenti all'ultima effettuata è stato di 1,68. Il PFS (progression-free survival) medio tra la linea terapeutica precedente e l'ultima effettuata è di 6,44 mesi.

L'ORR (objective response rate) è il tasso di risposta obiettiva, definito come la percentuale di pazienti, relativa al totale dei soggetti arruolati che ottengono:

- risposta completa (CR)
- risposta parziale (PR)
- progressione di malattia (PD)

- stabilità di malattia (SD).

In questo studio si è valutato l'ORR al precedente trattamento, non all'ultimo, è si è trovato che 189 pazienti (54,8%) hanno avuto PD, 83 pazienti (24,1%) SD, 70 pazienti (20,3%) hanno avuto RP e solo 3 pazienti (0,9%) RC.

Sempre considerando la linea precedente all'ultima terapia, 267 pazienti (88,1%) non hanno mostrato tossicità di grado 3 o 4, mentre 36 pazienti (11,9%) l'ha sviluppata.

### 5.1.2 Parametri di laboratorio e assistenza

Per quanto concerne i dati di laboratorio è emerso come 171 pazienti (61,1%) non avevano valori di creatinina alterati nell'ultimo mese, mentre 109 pazienti (38,9%) li presentava; 246 pazienti (72,8%) non mostravano creatinina alterata negli ultimi tre mesi di vita, mentre 92 pazienti (27,2%) presentavano questo parametro fuori dai limiti.

124 pazienti (47%) non mostravano ALT o AST alterate nell'ultimo mese di vita, al contrario di 140 pazienti (53%); 171 pazienti (52,6%) non presentavano ALT/AST alterate negli ultimi tre mesi, mentre 154 (47,4%) sì.

La presenza di un caregiver riguarda 221 pazienti (86,9%), mentre solo 42 pazienti (13,1%) ne erano sprovvisti.

Negli ultimi tre mesi di vita 121 pazienti (53,3%) hanno effettuato cure palliative, mentre 106 (46,7%) no; nell'ultimo mese di vita le cure palliative sono state somministrate a 279 pazienti (86,9%), non ai restanti 42 pazienti (13,1%).

I dati precedentemente esposti sono sintetizzati nella tabella 2.

Caratteristiche	Risultati
<b>Genere</b>	
<i>Maschi</i>	280(57.3%)
<i>Femmine</i>	209(42.7%)
<b>Età al decesso</b>	66.37(10.91)
<b>Sede primitiva</b>	
<i>COLON-RETTO</i>	60(12.3%)
<i>CUTE</i>	25(5.1%)
<i>CUP</i>	2(0.4)
<i>GE-NON COLON</i>	89(18.2%)
<i>MAMMELLA</i>	52 (10.6%)
<i>ORL</i>	21 (4.3%)

<i>GU</i>	41(8.4%)
<i>POLMONE</i>	145 (29.6%)
<i>PROSTATA</i>	29 (5.9%)
<i>TIMO</i>	1(0.2%)
<i>SARCOMA</i>	7(1.4%)
<i>TIROIDE</i>	2(0.4%)
<i>SURRENE</i>	6 (1.2%)
<i>TESTICOLO</i>	2 (0.4%)
<i>VIE BILIARI</i>	7 (1.4%)
<b>ECOG-PS (nell'ultimo mese)</b>	3(0.77)
<b>ECOG-PS (negli ultimi tre mesi)</b>	2(0.95)
<b>N linee precedenti</b>	1.68(1.87)
<b>PFS dalla linea precedente</b>	6.44(5.82)
<b>Miglior ORR della linea precedente</b>	
<i>PD</i>	189(54.8%)
<i>SD</i>	83(24.1%)
<i>RP</i>	70(20.3%)
<i>RC</i>	3(0.9%)
<b>Tossicità 3-4° linea precedente</b>	
<i>No</i>	267(88.1%)
<i>Sì</i>	36(11.9%)
<b>Creatinine alterata (nell'ultimo mese)</b>	
<i>No</i>	171(61.1%)
<i>Sì</i>	109(38.9%)
<b>Creatinine alterata (negli ultimi tre mesi)</b>	
<i>No</i>	246(72.8%)
<i>Sì</i>	92(27.2%)
<b>AST/AL alterate (nell'ultimo mese)</b>	
<i>No</i>	124(47.0%)
<i>Sì</i>	140(53.0%)
<b>AST/ALT alterate (negli ultimi tre mesi)</b>	
<i>No</i>	171(52.6%)
<i>Sì</i>	154(47.4%)
<b>Caregiver</b>	
<i>No</i>	9(3.9%)
<i>Sì</i>	221(96.1%)
<b>Cure palliative (nell'ultimo mese)</b>	
<i>No</i>	42(13.1%)
<i>Sì</i>	279(86.9%)
<b>Cure palliative (negli ultimi tre mesi)</b>	
<i>No</i>	106(46.7%)
<i>Sì</i>	121(53.3%)

Tabella 2: caratteristiche dei pazienti

## 5.2 Obiettivo primario

L'obiettivo primario dello studio è la valutazione della proporzione di pazienti con diagnosi di neoplasia solida che abbiano ricevuto un trattamento antineoplastico nell'ultimo mese di vita o ne abbiano intrapreso uno nuovo entro gli ultimi tre mesi di vita.

I pazienti trattati con una nuova terapia iniziata entro gli ultimi tre mesi sono 54 (11,1%), quelli che non sono stati trattati negli ultimi tre mesi di vita sono 281 (57,7%); i pazienti che nell'ultimo mese hanno continuato la terapia sono 54 (11,1%), mentre i pazienti con una nuova terapia iniziata entro gli ultimi tre mesi e proseguita anche nell'ultimo mese sono 97 (20,1%).

In riferimento all'ultima terapia effettuata dai pazienti si è visto che la chemioterapia è stata utilizzata in 334 casi (68,3%), l'ormonoterapia in 22 pazienti (4,5%), le terapie targeted in 57 pazienti (11,7%) e l'immunoterapia in 73 (14,9%) casi.

Questi dati sono rappresentati nella tabella 3.

Caratteristiche	Risultati
<b>Terapia</b>	
<i>0</i>	281(57.7%)
<i>1</i>	54(11.1%)
<i>1.2</i>	97(20.1%)
<i>2</i>	54(11.1%)
<b>Ultima terapia</b>	
<i>Chemioterapia</i>	334(68.3%)
<i>Ormonoterapia</i>	22(4.5%)
<i>Targeted therapy</i>	57(11.7%)
<i>Immunoterapia</i>	73(14.9%)

Tabella 3: proporzione di pazienti che hanno fatto terapia negli ultimi mesi di vita e percentuale di tipologie di ultima terapia effettuate

## 5.3 Obiettivi secondari

L'obiettivo secondario dello studio è la valutazione del ruolo di possibili parametri paziente e/o terapia relati nella scelta di intraprendere un trattamento attivo nel

periodo di fine vita e valutare l'accesso dei pazienti ai servizi di cure palliative domiciliari e/o Hospice.

### 5.3.1 Correlazioni tra fattori

Innanzitutto è possibile individuare una correlazione tra fattori, in particolare tra l'ECOG-PS degli ultimi tre mesi e l'immunoterapia. Infatti nei pazienti sottoposti ad immunoterapia si è osservato un valore di ECOG-PS sopra la media (<2) più frequentemente rispetto al campione in generale (42.9% vs 27.4%). Questa differenza tende alla significatività, con un p-value di 0.063. (Tabella 4 e 5)

Ultima terapia		ECOG-PS ultimi tre mesi		Totale
		≤2	≥2	
Chemioterapia	Numero pazienti	115	37	152
	% pazienti	75.7 %	24.3 %	100 %
Ormonoterapia	Numero pazienti	5	4	9
	% pazienti	55.6	44.4 %	100 %
Targeted therapy	Numero pazienti	22	5	27
	% pazienti	81,5%	18,5%	100 %
Immunoterapia	Numero pazienti	20	15	35
	% pazienti	57.1 %	42.9 %	100 %
Totale	Numero pazienti	162	61	223
	% pazienti	72.6 %	27.4 %	100 %

Tabella 4: correlazione tra ECOG-PS degli ultimi tre mesi e immunoterapia

Ultima terapia	Valore	gI	Significatività asintotica (bilaterale)
Chi-quadrato di Pearson	7,311 <sup>3</sup>	3	0.063
Rapporto di verosomiglianza	6.930	3	0.074
Associazione lineare per lineare	2.791	1	0.095
Numero di casi validi	223		

Tabella 5: test del chi-quadrato: significatività tra correlazione tra ECOG-PS degli ultimi tre mesi e immunoterapia

### 5.3.2 Correlazioni significative in analisi univariata

Nell'analisi univariata, per quanto riguarda le correlazioni con la probabilità di fare o meno terapia negli ultimi mesi di vita, sono emersi due parametri

significativi: ECOG-PS sia negli ultimi tre mesi che nell'ultimo mese (p-value <0,001 e cure palliative nell'ultimo e negli ultimi tre mesi di vita (p-value <0,001) (tabella 6).

In particolare, per quanto riguarda l'ECOG-PS, riferito ai pazienti che non hanno fatto terapia nel fine vita, è risultato 3 per l'ultimo mese di vita e 2 per gli ultimi tre mesi di vita, mentre per i pazienti che hanno fatto terapia nel fine vita è risultato essere 3 nell'ultimo mese e 1 negli ultimi tre mesi di vita.

Caratteristiche	N	Statistica descrittiva		Analisi univariata	
		Terapia		OR(95%CI)	p-value
		0	1 e 2		
<b>ECOG-PS (nell'ultimo mese)</b>	235	3.17(0.61)	2.71(0.84)	0.385(0.248-0.597)	<0.001
<b>ECOG-PS (negli ultimi tre mesi)</b>	223	2.09(0.91)	1.47(0.90)	0.471(0.342-0.650)	<0.001
<b>Cure palliative (nell'ultimo mese)</b>	321				<0.001
<i>No</i>		12(6.7%)	30(21.1%)	1	
<i>Sì</i>		167(93.3%)	112(78.9%)	0.264(0.130-0.535)	
<b>Cure palliative (negli ultimi tre mesi)</b>	227				<0.001
<i>No</i>		44(31.2%)	62(72.1%)	1	
<i>Sì</i>		97(68.8%)	24(27.9%)	0.176(0.097-0.317)	

Tabella 6: correlazioni significative alla terapia nel fine vita dell'analisi univariata

### 5.3.3 Correlazioni non significative in analisi univariata

Al contrario non è risultato essere significativo il genere del paziente (p-value 0,471), l'età al decesso (0,536), il numero di linee terapeutiche precedenti (0,108), il PFS della linea precedente (0,602), la tipologia di ultima terapia effettuata (0,070), l'ORR della linea terapeutica precedente (0,806), la tossicità di grado 3 o 4 della linea precedente (0,589), la creatinina alterata nell'ultimo (0,487) o negli ultimi tre mesi di vita (0,283), ALT o AST alterati in ultimo (0,164) o negli ultimi tre mesi di vita (0,237) e la presenza di caregiver (0,367) (tabella 7).

Caratteristiche	N	Statistica descrittiva		Analisi univariata	
		Terapia		OR(95%CI)	p-value
		0	1 e 2		
<b>Genere</b>	489				0.471

<i>Maschi</i>		157(55.9%)	123(59.1%)	1	
<i>Femmine</i>		124(44.1%)	85(40.9%)	0.875(0.609-1.258)	
<b>Età al decesso</b>	489	66.64(11.11)	66.02(10.65)	0.995(0.979-1.011)	0.536
<b>N linee precedenti</b>	480	1.80(1.97)	1.52(1.71)	0.920(0.832-1.018)	0.108
<b>PFS dalla linea precedente</b>	342	6.30(4.90)	6.64(6.95)	1.010(0.973-1.048)	0.602
<b>Ultima terapia</b>	486				0.070
<i>Chemioterapia</i>		196(69.8%)	138(67.3%)	1	
<i>Ormonoterapia</i>		14(5.0%)	8(3.9%)	1.132(0.673-1.903)	
<i>Targeted therapy</i>		26(9.3%)	31(15.1%)	0.918(0.342-2.468)	
<i>Immunoterapia</i>		45(16.0%)	28(13.7%)	1.916(0.949-3.870)	
<b>Miglior ORR linea precedente</b>	345				0.806
<i>PD</i>		112(54.1%)	77(55.8%)	1	
<i>SD</i>		51(24.6%)	32(23.2%)	0.344(0.031-3.858)	
<i>RP</i>		43(20.8%)	27(19.6%)	0.314(0.027-3.602)	
<i>RC</i>		1(0.5%)	2(1.4%)	0.314(0.027-3.632)	
<b>Tossicità 3-4° linea precedente</b>	303				0.589
<i>No</i>		158(87.3%)	109(89.3%)	1	
<i>Sì</i>		23(12.7%)	13(10.7%)	0.819(0.398-1.688)	
<b>Creatinina alterata (nell'ultimo mese)</b>	280				0.487
<i>No</i>		79(59%)	92(63%)	1	
<i>Sì</i>		55(81%)	54(37%)	0.843(0.521-1.364)	
<b>Creatinina alterata (negli ultimi tre mesi)</b>	338				0.283
<i>No</i>		131(70.4%)	115(75.7%)	1	
<i>Sì</i>		55(29.6%)	37(24.3%)	0.766(0.471-1.246)	
<b>AST/ALT alterate (nell'ultimo mese)</b>	264				0.164
<i>No</i>		54(42.5%)	70(51.1%)	1	
<i>Sì</i>		73(57.5%)	69(48.9%)	0.708(0.436-1.151)	
<b>AST/ALT alterate (negli ultimi tre mesi)</b>	325				0.237
<i>No</i>		91(49.7%)	80(56.3%)	1	

<i>Sì</i>		92(50.3%)	62(43.7%)	0.767(0.494-1.191)	
<b>Caregiver</b>	230				0.367
<i>No</i>		4(2.9%)	5(5.3%)	1	
<i>Sì</i>		132(97.1%)	89(94.7%)	0.539(0.141-2.064)	

Tabella 7: correlazioni non significative alla terapia nel fine vita dell'analisi univariata

### 5.3.4 Correlazioni in analisi multivariata

Nell'analisi multivariata invece sono risultati significati l'ECOG-PS negli ultimi tre mesi di vita (p-value 0.002) e le cure palliative negli ultimi tre mesi di vita (p-value 0.0029) (tabella 8).

Caratteristiche	N	Statistica descrittiva		Analisi multivariata	
		Terapia		OR(95%CI)	p-value
		0	1 e 2		
<b>ECOG-PS (negli ultimi tre mesi)</b>	22 3	2.09(0.91)	1.47(0.90)	0.419(0.241-0.726)	<b>0.002</b>
<b>Cure palliative (negli ultimi tre mesi)</b>	22 7				<b>0.029</b>
<i>No</i>		44(31.2%)	62(72.1%)	1	
<i>Sì</i>		97(68.8%)	24(27.9%)	0.355(0.140-0.897)	

Tabella 8: correlazioni significative alla terapia nel fine vita dell'analisi multivariata

Non sono invece risultati significativi gli altri parametri valutati, il genere del paziente), l'età al decesso il numero di linee terapeutiche precedenti, il PFS della linea precedente, la tipologia di ultima terapia effettuata, l'ORR della linea terapeutica precedente, la tossicità di grado 3 o 4 della linea precedente, la creatinina alterata nell'ultimo o negli ultimi tre mesi di vita, ALT o AST alterati nell'ultimo o negli ultimi tre mesi di vita e la presenza di caregiver.

## 6. LIMITI DELLO STUDIO

Il limite principale di questo studio sono i dati mancanti. Infatti essendo uno studio di natura retrospettiva, non è stato possibile risalire a tutti i parametri tenuti in considerazione nello studio per i vari pazienti, in quanto alcuni dati nelle cartelle non erano stati riportati.

Il secondo limite è dato dalla scelta del trattamento fatta da medici diversi; si ha nei dati però un certo bilanciamento, in quanto non ci sono differenze date dal tipo di

patologia. Inoltre in genere gli oncologi sono associati a una sede di patologia specifica.

## **7. DISCUSSIONE**

Le terapie palliative nei pazienti con cancro avanzato hanno come obiettivo il sollievo dei sintomi, il controllo temporaneo della malattia e il prolungamento della sopravvivenza<sup>204</sup>.

Purtoppo è difficile bilanciare i benefici clinici dai potenziali effetti collaterali, che contrariamente allo scopo iniziale potrebbero invece peggiorare la qualità di vita<sup>197,205</sup>. Infatti Earle ha riportato come la chemioterapia negli ultimi 14 giorni di vita sia uno degli indicatori di terapie aggressive nel fine vita<sup>206</sup>.

Il presente studio si è proposto di indagare l'incidenza di terapie palliative nel fine vita in una casistica di pazienti con neoplasia maligna metastatica o recidivata con almeno un accesso ambulatoriale.

Dai risultati è emerso come 208 pazienti, tra cui 123 maschi e 85 femmine, hanno effettuato terapia nell'ultimo mese o avviata una nuova terapia negli ultimi tre mesi di vita. Quindi al 42,54% del totale di 489 pazienti è stata somministrata una terapia palliativa nel fine vita.

Questi dati sono rappresentativi dei risultati già presenti in letteratura, che presenta un numero di pazienti ai quali viene somministrata una terapia nel fine vita dal 5 al 55% dei pazienti<sup>164</sup>.

Questo significa che quasi la metà dei pazienti hanno fatto terapie potenzialmente aggressive nel fine vita, con possibile peggioramento delle loro condizioni.

La chemioterapia nel nostro studio è risultata essere la tipologia di terapia più somministrata ai pazienti, fino al 68,3%, seguita da immunoterapia, terapia targeted e ormonoterapia. Anche questo risultato ricalca quelli presenti in letteratura<sup>162,164</sup>.

Si è poi indagato quali potrebbero essere i fattori che influenzano la decisione di iniziare una terapia negli ultimi mesi di vita in un paziente con cancro avanzato o quali fattori invece sembrano non avere rilevanza.

Tra questi fattori, due sono risultati avere una correlazione tra loro, in particolare l'ECOG-PS degli ultimi tre mesi e l'immunoterapia. Si può infatti dire che i pazienti

sottoposti a immunoterapia presentavano un ECOG-PS frequentemente con una media più alta (>2) rispetto al campione generale. Quindi pazienti che si presentano in condizioni generali più scadute davanti all'oncologo, vengono trattati con immunoterapia più spesso che con altre tipologie di terapie.

Questo da una parte potrebbe essere dovuto al fatto che altre moderne terapie (come la targeted) non presentano ancora dati sufficienti, dall'altra che l'immunoterapia si accompagna a un profilo di tossicità meno pesante<sup>207</sup>.

In studi precedenti questo viene confermato e anzi si è sottolineato come questi farmaci vengano dati a pazienti con basso performance status e con pesante sintomatologia<sup>192,208</sup>. Si parla di “Lazarus effect” per indicare una risposta duratura che aumenta la sopravvivenza: i pazienti che rispondono in questo modo stanno aumentando<sup>209</sup>. Proprio nella speranza di ottenere questo risultato, si somministra terapia, in particolare quella meno tossica, a pazienti che altrimenti sarebbero candidabili solo a cure di supporto.

Invece, come mostrato nella tabella 4, sono risultati essere significativi due parametri predittivi di terapia nel fine vita:

- ECOG-PS
- Cure palliative

In base a questi risultati si potrebbe spiegare la decisione di iniziare una terapia nel fine vita in base a due condizioni:

- Scelta medica: l'oncologo sembra propendere per l'avvio soprattutto in base al performance status del paziente. Questo significa che il medico prende una decisione a seconda di come vede il paziente in quel momento e dalla valutazione clinica dello stesso paziente.

Più performante è il paziente, maggiore quindi è la probabilità che venga iniziata una terapia.

Questa correlazione è rappresentativa di studi fatti precedentemente, come da Fang<sup>161</sup> e Prigerson<sup>180</sup>. Questo vale sia per la chemioterapia che per i nuovi farmaci, ad esempio immunoterapici, sebbene abbiano un miglior profilo di tossicità<sup>210</sup>. Inoltre lo stesso PS può essere utile anche per capire

quando potrebbe avere beneficio iniziare una linea terapeutica intensa con un numero maggiore di farmaci<sup>211</sup>.

- Scelta logistica-assistenziale: un'altra correlazione significativa è la presenza di cure palliative già attivate. Questo fattore incide soprattutto sulla gestione del paziente, in particolare in base alla tipologia di cura che viene somministrata al paziente. Infatti nel momento in cui queste cure sono già presenti, c'è una minor intenzione a somministrare altre terapie potenzialmente aggressive. Anche questa correlazione sembra essere simile a quella ottenuta in altri studi precedenti<sup>181</sup>.

Quindi come il paziente viene supportato e seguito è il secondo fattore influente la scelta terapeutica.

Interessante è la mancata correlazione con l'età del paziente. Infatti si potrebbe pensare che l'oncologo prende una decisione non solo in base al PS del paziente che si trova davanti, ma anche in base alla sua età: più il paziente è giovane, più sarebbe ragionevole iniziare o continuare una nuova terapia. Questo ragionamento non è però stato supportato dai risultati ottenuti dallo studio.

## 8. CONCLUSIONE

Questo studio, seppur con i limiti evidenziati dalla sua natura retrospettiva, sottolinea come circa il 42% dei pazienti trattati presso un centro oncologico universitario e con alto afflusso di pazienti riceva un trattamento antineoplastico nel periodo prossimo al fine vita. La chemioterapia risulta essere la tipologia di terapia più somministrata nel fine vita. Alcuni fattori esclusivi di ogni singolo paziente, come ECOG-PS e cure palliative già attivate, possono influenzare la scelta terapeutica negli ultimi mesi di vita del paziente stesso. Inoltre si evidenzia come alcuni fattori sono correlati gli uni con gli altri, come ECOG-PS e immunoterapia. Vi sono invece numerosi fattori, sia anagrafici (come l'età) sia clinici (come i valori di ALT e AST), che non sono significativi in questo frangente.

Questo studio preliminare apre la strada per lo svolgimento di un prossimo lavoro che si ponga come obiettivi quello di ampliare il numero del campione per poter valutare più accuratamente l'impatto delle nuove terapie (immunoterapia, terapia targeted e ormonoterapia) e per confrontare i dati relativi a questo centro con quelli di altri sedi e, se possibile, con altri contesti socio-culturali.

La prospettiva per il futuro è quella di implementare le cure palliative e avviarle già all'inizio del percorso di cura oncologico, per permettere una maggior qualità di vita e diminuire la somministrazione di terapie nel fine vita.

*Firma*

*Baronelli      Juba*

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Graham, T. A. & Sottoriva, A. Measuring cancer evolution from the genome. *J. Pathol.* **241**, 183–191 (2017).
2. Miller, K. D. *et al.* Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA. Cancer J. Clin.* **69**, 363–385 (2019).
3. Ferlay, J. *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur. J. Cancer* **103**, 356–387 (2018).
4. Bray, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA. Cancer J. Clin.* **68**, 394–424 (2018).
5. Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2020. *CA. Cancer J. Clin.* **70**, 7–30 (2020).
6. Torre, L. A., Siegel, R. L., Ward, E. M. & Jemal, A. Global cancer incidence and mortality rates and trends - An update. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **25**, 16–27 (2016).
7. Pérez-Herrero, E. & Fernández-Medarde, A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **93**, 52–79 (2015).
8. Hui, D., Hannon, B. L., Zimmermann, C. & Bruera, E. Improving patient and caregiver outcomes in oncology: Team-based, timely, and targeted palliative care. *CA. Cancer J. Clin.* **68**, 356–376 (2018).
9. Pelosof, L. C. & Gerber, D. E. Paraneoplastic syndromes: An approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin. Proc.* **85**, 838–854 (2010).
10. Zell, J. A. & Chang, J. C. Neoplastic fever: A neglected paraneoplastic syndrome. *Support. Care Cancer* **13**, 870–877 (2005).
11. Berry *et al.* Effect of Screening and Adjuvant Therapy on Mortality from Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **329**, 977–986 (2005).
12. Kathula, S. K., Shah, K., Polenakovik, H. & Koduri, J. Cyclo-oxygenase II inhibitors in the treatment of neoplastic fever. *Support. Care Cancer* **11**, 258–259 (2003).
13. Raftopoulos, H. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer

- patients. *Support. Care Cancer* **15**, 1341–1347 (2007).
14. Cuesta, M. & Thompson, C. J. The syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD). *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **30**, 175–187 (2016).
  15. Stewart, A. F. Hypercalcemia associated with cancer. *N. Engl. J. Med.* **352**, 373–379 (2005).
  16. Nimalasena, S., Freeman, A. & Harland, S. Paraneoplastic Cushing's syndrome in prostate cancer: A difficult management problem. *BJU Int.* **101**, 424–427 (2008).
  17. Brækkan, S. K. *et al.* Body height and risk of venous thromboembolism. *Am. J. Epidemiol.* **171**, 1109–1115 (2010).
  18. White, C. *et al.* Prevalence, symptom burden, and natural history of deep vein thrombosis in people with advanced cancer in specialist palliative care units (HIDDEN): a prospective longitudinal observational study. *Lancet Haematol.* **6**, e79–e88 (2019).
  19. Portenoy, R. K. & Ahmed, E. Cancer Pain Syndromes. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **32**, 371–386 (2018).
  20. Bura, A. *et al.* Incidence and prognosis of cancer associated with bilateral venous thrombosis: A prospective study of 103 patients. *J. Thromb. Haemost.* **2**, 441–444 (2004).
  21. Khorana, A. A., Francis, C. W., Culakova, E., Kuderer, N. M. & Lyman, G. H. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy [10]. *J. Thromb. Haemost.* **5**, 632–634 (2007).
  22. Prandoni, P. *et al.* Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *The American Society of Hematology* **100**, 3484–3488 (2002).
  23. van den Beuken-van Everdingen, M. H. J. *et al.* Prevalence of pain in patients with cancer: A systematic review of the past 40 years. *Ann. Oncol.* **18**, 1437–1449 (2007).
  24. Lalla, R. V. *et al.* MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* **120**, 1453–

- 1461 (2014).
25. Staff *et al.* Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Current Review. *Ann Neurol.* **81**,772–781. (2017).
  26. De La Riva, P. *et al.* Headache and other complications following intrathecal chemotherapy administration. *Cephalalgia* **37**, 1109–1110 (2017).
  27. Kommalapati *et al.* Evaluation and management of skeletal disease in cancer care. *Crit Rev Oncol Hematol.***120**, 217–226 (2017).
  28. Zis, P. *et al.* Pain as a First Manifestation of Paraneoplastic Neuropathies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Ther.* **6**, 143–151 (2017).
  29. Bennett, M., Paice, J. A. & Wallace, M. Pain and Opioids in Cancer Care: Benefits, Risks, and Alternatives. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. B.* **37**, 705–713 (2017).
  30. Reuben, D. B. & Mor, V. Dyspnea in terminally ill cancer patients. *Chest* **89**, 234–236 (1986).
  31. McKenzie, E. *et al.* Predictors of dyspnea in patients with advanced cancer. *Ann. Palliat. Med.* **7**, 427–436 (2018).
  32. Kilmer, P. D. Review Article: Review Article. *Journal. Theory, Pract. Crit.* **11**, 369–373 (2010).
  33. Meriggi, F. Dyspnea in Cancer Patients: A Well-Known and Neglected Symptom. *Rev. Recent Clin. Trials* **13**, 84–88 (2018).
  34. Molassiotis, A., Bailey, C., Caress, A. & Tan, J. Y. Interventions for cough in cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2015**, (2015).
  35. Homsy, J. *et al.* A phase II study of hydrocodone for cough in advanced cancer. *Am. J. Hosp. Palliat. Med.* **19**, 49–56 (2002).
  36. Chung, K. F. Currently available cough suppressants for chronic cough. *Lung* **186**, 82–87 (2008).
  37. Razzak, R., Waldfogel, J. M., Doberman, D. J., Feliciano, J. L. & Smith, T. J. Gabapentin for Cough in Cancer. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* **31**, 195–197 (2017).
  38. Houts, P. S., Lenhard, R. E. & Varricchio, C. ACS cancer facts and figures. *Cancer Pract.* **8**, 105–108 (2000).

39. Arnold, M. *et al.* Progress in cancer survival, mortality, and incidence in seven high-income countries 1995–2014 (ICBP SURVMARK-2): a population-based study. *Lancet Oncol.* **20**, 1493–1505 (2019).
40. Eden, M. *et al.* Impact of variation in cancer registration practice on observed international cancer survival differences between International Cancer Benchmarking Partnership (ICBP) jurisdictions. *Cancer Epidemiol.* **58**, 184–192 (2019).
41. Noone, A. M. *et al.* Cancer incidence and survival trends by subtype using data from the surveillance epidemiology and end results program, 1992–2013. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **26**, 632–641 (2017).
42. Berry, D. A. *et al.* Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **353**, 1784–1792 (2005).
43. Valdez, J. A. & Brennan, M. T. Impact of Oral Cancer on Quality of Life. *Dent. Clin. North Am.* **62**, 143–154 (2018).
44. Rogers, S. N., Fisher, S. E. & Woolgar, J. A. A review of quality of life assessment in oral cancer. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* **28**, 99–117 (1999).
45. Calver, L., Tickle, A., Moghaddam, N. & Biswas, S. The effect of psychological interventions on quality of life in patients with head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cancer Care (Engl.)*. **27**, 1–18 (2018).
46. Dunne, S. *et al.* Psychological variables associated with quality of life following primary treatment for head and neck cancer: a systematic review of the literature from 2004 to 2015. *Psychooncology*. **26**, 149–160 (2017).
47. Abendstein, H. *et al.* Quality of life and head and neck cancer: A 5 year prospective study. *Laryngoscope* **115**, 2183–2192 (2005).
48. Zeller, J. L. High suicide risk found for patients with head and neck cancer. *J. Am. Med. Assoc.* **296**, 1716–1717 (2006).
49. Rogers, S. N. Quality of life perspectives in patients with oral cancer. *Oral Oncol.* **46**, 445–447 (2010).
50. Hilarius, D. L., Kloeg, P. H., Gundy, C. M. & Aaronson, N. K. Use of health-related quality-of-life assessments in daily clinical oncology nursing practice: A community hospital-based intervention study. *Cancer* **113**,

- 628–637 (2008).
51. Rogers, S. N., El-Sheikha, J. & Lowe, D. The development of a Patients Concerns Inventory (PCI) to help reveal patients concerns in the head and neck clinic. *Oral Oncol.* **45**, 555–561 (2009).
  52. Gupta, B., Kumar, N. & Johnson, N. W. Predictors affecting quality of life in patients with upper aerodigestive tract cancers: a case-control study from India. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* **123**, 550–558 (2017).
  53. Bernstein, U. Study of behaviour in wear and wear life of shirts-an example from practical textile testing. **41**, (1972).
  54. J.E. Ware, C. D. S. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey ( SF-36 ): I . Conceptual Framework and Item Selection Author ( s ): John E . Ware , Jr . and Cathy Donald Sherbourne Published by : Lippincott Williams & Wilkins Stable URL : <http://www.jstor.org/stable/3765916> *Ac. Med. Care* **30**, 473–483 (1992).
  55. Nicolucci, A. L'uso dei questionari sulla qualità della vita. *G. Ital. di Diabetol. e Metab.* **26**, 154–159 (2006).
  56. Rabin, R. & De Charro, F. EQ-5D: A measure of health status from the EuroQol Group. *Ann. Med.* **33**, 337–343 (2001).
  57. Chabner, B. A. & Roberts, T. G. Chemotherapy and the war on cancer. *Nat. Rev. Cancer* **5**, 65–72 (2005).
  58. Visagie, M. & Joubert, A. Minireview: Immunotherapy and its role in cancer. *Biomed. Res.* **21**, 377–381 (2010).
  59. Teng, M. W. L., Kershaw, M. H. & Smyth, M. J. Cancer Immunoediting: From Surveillance to Escape. *Cancer Immunother. Immune Suppr. Tumor Growth Second Ed.* **3**, 85–99 (2013).
  60. Dunn, G. P., Old, L. J. & Schreiber, R. D. The Three Es of Cancer Immunoediting. *Annu. Rev. Immunol.* **22**, 329–360 (2004).
  61. Porciello, N. & Tuosto, L. CD28 costimulatory signals in T lymphocyte activation: Emerging functions beyond a qualitative and quantitative support to TCR signalling. *Cytokine Growth Factor Rev.* **28**, 11–19 (2016).
  62. Dyck, L. & Mills, K. H. G. Immune checkpoints and their inhibition in

- cancer and infectious diseases. *Eur. J. Immunol.* **47**, 765–779 (2017).
63. Mösch, A., Raffegerst, S., Weis, M., Schendel, D. J. & Frishman, D. Machine Learning for Cancer Immunotherapies Based on Epitope Recognition by T Cell Receptors. *Front. Genet.* **10**, 1–17 (2019).
  64. Chatila, T. A., Abdel-Gadir, A. & Massoud, A. H. Antigen-specific Treg cells in immunological tolerance: Implications for allergic diseases. *F1000Research* **7**, 1–13 (2018).
  65. Liu, C., Workman, C. J. & Vignali, D. A. A. Targeting regulatory T cells in tumors. *FEBS J.* 2731–2748 (2016) doi:10.1111/febs.13656.
  66. Qin, A., Coffey, D. G., Warren, E. H. & Ramnath, N. Mechanisms of immune evasion and current status of checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. *Cancer Med.* **5**, 2567–2578 (2016).
  67. Engla, N. E. W. & Journal, N. D. New engla nd journal. 1–3 (2020).
  68. Callahan, M. K., Postow, M. A. & Wolchok, J. D. Targeting T Cell Co-receptors for Cancer Therapy. *Immunity* **44**, 1069–1078 (2016).
  69. Liu, J., Li, C., Seery, S., Yu, J. & Meng, X. Identifying optimal first-line interventions for advanced non-small cell lung carcinoma according to PD-L1 expression : a systematic review and network meta- analysis. *Oncoimmunology* **9**, 1–12 (2020).
  70. Robert, C. *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* **20**, 1239–1251 (2019).
  71. Grosso, J. F. *et al.* Boe Fggfdups Gvodujpo Jo Nvsjof Tfmj. **117**, 3383–3392 (2007).
  72. Kimiz-Gebologlu, I., Gulce-Iz, S. & Biray-Avci, C. Monoclonal antibodies in cancer immunotherapy. *Mol. Biol. Rep.* **45**, 2935–2940 (2018).
  73. Mayor, M., Yang, N., Sterman, D., Jones, D. R. & Adusumilli, P. S. Immunotherapy for non-small cell lung cancer: Current concepts and clinical trials. *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.* **49**, 1324–1333 (2016).
  74. Lee, Y. T., Tan, Y. J. & Oon, C. E. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *Eur. J. Pharmacol.* **834**, 188–196 (2018).

75. Sadelain, M. A new induction to the gene and cell therapy hall of fame: Genome editing. *Mol. Ther.* **24**, 407–408 (2016).
76. Fauci, A. S. *et al.* Harrison, principi di medicina interna. Il manuale. (2014).
77. Tjørve, K. M. C. & Tjørve, E. The use of Gompertz models in growth analyses, and new Gompertz-model approach: An addition to the Unified-Richards family. *PLoS One* **12**, 1–17 (2017).
78. Zhang, P., Zhai, Y., Cai, Y., Zhao, Y. & Li, Y. Nanomedicine-Based Immunotherapy for the Treatment of Cancer Metastasis. *Adv. Mater.* **31**, 1–18 (2019).
79. Pathak, M. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy regimens in treatment of breast cancer: A systematic review and network meta-analysis protocol. *Syst. Rev.* **7**, 1–8 (2018).
80. Schilsky, R. L. A new IDEA in adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N. Engl. J. Med.* **378**, 1242–1244 (2018).
81. Katzung *et al.* Basic & clinical pharmacology. Mc Graw Hill (2012).
82. Simonson, W. Developments in geriatric cancer chemotherapy. *Geriatr. Nurs. (Minneap)*. **36**, 142–143 (2015).
83. Viale, P. H., Grande, C. & Moore, S. Efficacy and cost: avoiding undertreatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Clin. J. Oncol. Nurs.* **16**, 133–142 (2012).
84. Feyer, P. & Jordan, K. Update and new trends in antiemetic therapy: The continuing need for novel therapies. *Ann. Oncol.* **22**, 30–38 (2011).
85. Hu, J. *et al.* Effect of acupoint therapies on chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic review protocol. *Med. (United States)* **98**, 1–4 (2019).
86. Batchelor, D. Hair and cancer chemotherapy: Consequences and nursing care - A literature study. *Eur. J. Cancer Care (Engl)*. **10**, 147–163 (2001).
87. Giarratano, T. *et al.* Use of scalp cooling device to prevent alopecia for early breast cancer patients receiving chemotherapy: A prospective study. *Breast J.* 1–6 (2019) doi:10.1111/tbj.13711.
88. Kruse, M. & Abraham, J. Management of Chemotherapy-Induced Alopecia

- With Scalp Cooling. *J. Oncol. Pract.* **14**, 149–154 (2018).
89. Puyo, S., Montaudon, D. & Pourquier, P. From old alkylating agents to new minor groove binders. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **89**, 43–61 (2014).
  90. Al-Badr, A. A. & Alodhaib, M. M. Dacarbazine. *Profiles Drug Subst. Excipients Relat. Methodol.* **41**, 323–377 (2016).
  91. Shaloam, D. & Tchounwou, P. B. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *Eur. J. Pharmacol.* **740**, 364–378 (2014).
  92. Ehrenberg, R. & Halama, N. FOLFOX plus cetuximab in first-line therapy of advanced colorectal cancer. *Ann. Transl. Med.* **6**, S96–S96 (2018).
  93. Puig, L. Methotrexate: New therapeutic approaches. *Actas Dermosifiliogr.* **105**, 583–589 (2014).
  94. Fanchon, L. M. *et al.* Comparing the intra-tumoral distribution of Gemcitabine, 5-Fluorouracil, and Capecitabine in a murine model of pancreatic ductal adenocarcinoma. *PLoS One* **15**, 1–17 (2020).
  95. Masuda, N. *et al.* Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* **376**, 2147–2159 (2017).
  96. Binenbaum, Y., Na’Ara, S. & Gil, Z. Gemcitabine resistance in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Drug Resist. Updat.* **23**, 55–68 (2015).
  97. van de Velde, M. E. *et al.* Vincristine-induced peripheral neuropathy in children with cancer: A systematic review. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **114**, 114–130 (2017).
  98. Kroon, J., Kooijman, S., Cho, N. J., Storm, G. & Van Der Pluijm, G. Improving Taxane-Based Chemotherapy in Castration-Resistant Prostate Cancer. *Trends Pharmacol. Sci.* **37**, 451–462 (2016).
  99. Jasra, S. & Anampa, J. Anthracycline Use for Early Stage Breast Cancer in the Modern Era: a Review. *Curr. Treat. Options Oncol.* **19**, (2018).
  100. Testa, U., Castelli, G. & Pelosi, E. Breast Cancer: A Molecularly Heterogenous Disease Needing Subtype-Specific Treatments. *Med. Sci.* **8**, 18 (2020).
  101. Wang *et al.* Lineage-Biased Stem Cells Maintain Estrogen Receptor Positive and Negative Mouse Mammary Luminal Lineages. *Cell Rep.* **18**, 2825–2835 (2017).

102. Gary, J. Linked references are available on JSTOR for this article. *Acad. Manag. Rev.* **31**, 386–408 (2006).
103. Li *et al.* LHRH-Targeted Drug Delivery Systems for Cancer Therapy. *Mini Rev Med Chem.* **17**, 258–267 (2017).
104. Hamadeh, I. S., Patel, J. N., Rusin, S. & Tan, A. R. Personalizing aromatase inhibitor therapy in patients with breast cancer. *Cancer Treat. Rev.* **70**, 47–55 (2018).
105. Buzdar, A. U., Robertson, J. F. R., Eiermann, W. & Nabholz, J. M. An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer* **95**, 2006–2016 (2002).
106. Liedke, P. E. R. & Goss, P. E. Aromatase inhibitors and musculoskeletal adverse events. *Lancet Oncol.* **13**, 333–334 (2012).
107. Shagufta & Ahmad, I. Tamoxifen a pioneering drug: An update on the therapeutic potential of tamoxifen derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **143**, 515–531 (2018).
108. Hughes-Davies, L., Caldas, C. & Wishart, G. C. Tamoxifen: The drug that came in from the cold. *Br. J. Cancer* **101**, 875–878 (2009).
109. Drudge-Coates, L. of Hormone Therapy Treatment. *Br. J. Nurs.* **14**, 368–375 (2005).
110. Salciccia, S., Gentilucci, A., Cattarino, S. & Sciarra, A. GnRH-agonist or antagonist in the treatment of prostate cancer: a comparison based on oncological results. *Urologia* **83**, 173–178 (2016).
111. Princivalle, M. *et al.* Rapid suppression of plasma testosterone levels and tumor growth in the dunning rat model treated with degarelix, a new gonadotropin-releasing hormone antagonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **320**, 1113–1118 (2007).
112. Dolgushin, M. *et al.* Prostate Cancer (PrC). *Brain Metastases* **24**, 273–278 (2018).
113. Faris *et al.* Metabolic Consequences of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* **17**, 240–246 (2010)
114. Schmid, M. *et al.* Dose-dependent effect of androgen deprivation therapy

- for localized prostate cancer on adverse cardiac events. *BJU Int.* **118**, 221–229 (2016).
115. Kim, D. *et al.* Effect of Androgen-Deprivation Therapy on Bone Mineral Density in Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* **8**, 113 (2019).
  116. Lam, T. *et al.* The Adverse Effects of Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer and the Benefits and Potential Anti-oncogenic Mechanisms of Progressive Resistance Training. *Sport. Med. - Open* **6**, 1–14 (2020).
  117. Lee, Y. C., Lheureux, S. & Oza, A. M. Treatment strategies for endometrial cancer: Current practice and perspective. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* **29**, 47–58 (2017).
  118. Mileshkin, L. *et al.* Phase 2 study of anastrozole in recurrent estrogen (ER)/progesterone (PR) positive endometrial cancer: The PARAGON trial – ANZGOG 0903. *Gynecol. Oncol.* **154**, 29–37 (2019).
  119. Baudino, T. Targeted Cancer Therapy: The Next Generation of Cancer Treatment. *Curr. Drug Discov. Technol.* **12**, 3–20 (2015).
  120. Tsai, M.-J., Chang, W.-A., Huang, M.-S. & Kuo, P.-L. Tumor Microenvironment: A New Treatment Target for Cancer. *ISRN Biochem.* **2014**, 1–8 (2014).
  121. Zivny, J., Klener jr., P., Pytlik, R. & Andera, L. The Role of Apoptosis in Cancer Development and Treatment: Focusing on the Development and Treatment of Hematologic Malignancies. *Curr. Pharm. Des.* **16**, 11–33 (2009).
  122. De Almagro, M. C. & Vucic, D. The inhibitor of apoptosis (IAP) proteins are critical regulators of signaling pathways and targets for anti-cancer therapy. *Exp. Oncol.* **34**, 200–211 (2012).
  123. Røslund, G. V. & Engelsen, A. S. T. Novel points of attack for targeted cancer therapy. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **116**, 9–18 (2015).
  124. Vasudev, N. S. & Reynolds, A. R. Anti-angiogenic therapy for cancer: Current progress, unresolved questions and future directions. *Angiogenesis* **17**, 471–494 (2014).
  125. Lheureux, S., Denoyelle, C., Ohashi, P. S., De Bono, J. S. & Mottaghy, F.

- M. Molecularly targeted therapies in cancer: a guide for the nuclear medicine physician. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **44**, 41–54 (2017).
126. Van De Donk, N. W. C. J. *et al.* Clinical efficacy and management of monoclonal antibodies targeting CD38 and SLAMF7 in multiple myeloma. *Blood* **127**, 681–695 (2016).
  127. Foltz, I. N., Karow, M. & Wasserman, S. M. Evolution and emergence of therapeutic monoclonal antibodies what cardiologists need to know. *Circulation* **127**, 2222–2230 (2013).
  128. Dosio, F. D., Brusa, P. & Cattel, L. Immunotoxins and anticancer drug conjugate assemblies: The role of the linkage between components. *Toxins (Basel)*. **3**, 848–883 (2011).
  129. Kreitman, R. J. & Pastan, I. Immunotoxins for targeted cancer therapy. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **31**, 53–88 (1998).
  130. Alewine, C., Hassan, R. & Pastan, I. Advances in Anticancer Immunotoxin Therapy. *Oncologist* **20**, 176–185 (2015).
  131. De Palma, M. & Hanahan, D. The biology of personalized cancer medicine: Facing individual complexities underlying hallmark capabilities. *Mol. Oncol.* **6**, 111–127 (2012).
  132. Hobbs, G. A., Der, C. J. & Rossman, K. L. RAS isoforms and mutations in cancer at a glance. *J. Cell Sci.* **129**, 1287–1292 (2016).
  133. Saijo, N. Progress in cancer chemotherapy with special stress on molecular-targeted therapy. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **40**, 855–862 (2010).
  134. Chen, D. H. & Zhang, X. S. Targeted therapy: resistance and re-sensitization. *Chin. J. Cancer* **34**, 496–501 (2015).
  135. Housman, G. *et al.* Drug resistance in cancer: An overview. *Cancers (Basel)*. **6**, 1769–1792 (2014).
  136. Lacouture, M. & Sibaud, V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *Am. J. Clin. Dermatol.* **19**, 31–39 (2018).
  137. Bylicki, O. *et al.* Lung cancer and end-of-life care: A systematic review and thematic synthesis of aggressive inpatient care. *BMJ Support. Palliat. Care* 1–12 (2019) doi:10.1136/bmjspcare-2019-001770.

138. Nipp *et al.* Prolonged Survival With Palliative Care—It Is Possible, but Is It Necessary? *JAMA Oncology Published.* (2009).
139. Irwin, K. E., Greer, J. A., Khatib, J., Temel, J. S. & Pirl, W. F. Early palliative care and metastatic non-small cell lung cancer: Potential mechanisms of prolonged survival. *Chron. Respir. Dis.* **10**, 35–47 (2013).
140. Smith, C. B., Phillips, T. & Smith, T. J. Using the New ASCO Clinical Practice Guideline for Palliative Care Concurrent With Oncology Care Using the TEAM Approach. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. B.* **37**, 714–723 (2017).
141. Chan, W. lok, Lam, K. on, Siu, W. kwan & Yuen, K. keung. Chemotherapy at end-of-life: an integration of oncology and palliative team. *Support. Care Cancer* **24**, 1421–1427 (2016).
142. Fadul, N. *et al.* Supportive versus Palliative care: What’s in a name? *Cancer* **115**, 2013–2021 (2009).
143. Ferrell, B. R. *et al.* Integration of palliative care into standard oncology care: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* **35**, 96–112 (2017).
144. Temel, J. S. *et al.* Aggressiveness of care in a prospective cohort of patients with advanced NSCLC. *Cancer* **113**, 826–833 (2008).
145. Matsuyama, R., Reddy, S. & Smith, T. J. Why do patients choose chemotherapy near the end of life? A review of the perspective of those facing death from cancer. *J. Clin. Oncol.* **24**, 3490–3496 (2006).
146. Klastersky, J., Libert, I., Michel, B., Obiols, M. & Lossignol, D. Supportive/palliative care in cancer patients: quo vadis? *Support. Care Cancer* **24**, 1883–1888 (2016).
147. Olver, I. *et al.* Supportive care in cancer—a MASCC perspective. *Support. Care Cancer* **28**, 3467–3475 (2020).
148. Quality of life in cancer patients: whose business is it anyway? *Support. Care Cancer* **1**, 115 (1993).
149. Hui, D. Definition of supportive care: Does the semantic matter? *Curr. Opin. Oncol.* **26**, 372–379 (2014).
150. Rosoff, P. M. The two-edged sword of curing childhood cancer. *N. Engl. J.*

- Med.* **355**, 1522–1523 (2006).
151. Concepts, C. & Armitage, J. O. Early-Stage Hodgkin’s Lymphoma. (2020).
  152. Maltoni, M., Scarpi, E. & Nanni, O. Palliative sedation for intolerable suffering. *Curr. Opin. Oncol.* **26**, 389–394 (2014).
  153. Lossignol, D. Narrative ethics in the field of oncology. *Curr. Opin. Oncol.* **26**, 385–388 (2014).
  154. Slanetz, P. J., Freer, P. E. & Birdwell, R. L. Breast-density legislation-practical considerations. *N. Engl. J. Med.* **372**, 593–595 (2015).
  155. Wolf, S. M., Berlinger, N., Ph, D. & Jennings, B. medicine and society Forty Years of Work on End-of-Life Care — From Patients’ Rights to Systemic Reform. (2020).
  156. Kim, Y., Carver, C. S. & Carver, C. S. Unmet needs of family cancer caregivers predict quality of life in long-term cancer survivorship. 749–758 (2019).
  157. Emanuel, E. J. *et al.* Chemotherapy Use among Medicare Beneficiaries at the End of Life. *Ann. Intern. Med.* **138**, 639–644 (2003).
  158. Lee, H. S. *et al.* Trends in receiving chemotherapy for advanced cancer patients at the end of life. *BMC Palliat. Care* **14**, 0–5 (2015).
  159. Slevin, M. L. *et al.* Attitudes to chemotherapy: Comparing views of patients with cancer with those of doctors, nurses, and general public. *Br. Med. J.* **300**, 1458–1460 (1990).
  160. Wan, G. J., Counte, M. A. & Cella, D. F. The influence of personal expectations on cancer patients’ reports of health-related quality of life. *Psychooncology.* **6**, 1–11 (1997).
  161. Fang, P. *et al.* Rising and falling trends in the use of chemotherapy and targeted therapy near the end of life in older patients with cancer. *J. Clin. Oncol.* **37**, 1721–1731 (2019).
  162. Kao, S., Shafiq, J., Vardy, J. & Adams, D. Use of chemotherapy at end of life in oncology patients. *Ann. Oncol.* **20**, 1555–1559 (2009).
  163. Rochigneux, P. *et al.* Use of chemotherapy near the end of life: What factors matter? *Ann. Oncol.* **28**, 809–817 (2017).
  164. Schnipper, L. E. *et al.* American society of clinical oncology identifies five

- key opportunities to improve care and reduce costs: The top five list for oncology. *J. Clin. Oncol.* **30**, 1715–1724 (2012).
165. Si, X. *et al.* Quality of life results from a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multi-center phase III trial of anlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* **122**, 32–37 (2018).
  166. Stone, P. C. & Lund, S. Predicting prognosis in patients with advanced cancer. *Ann. Oncol.* **18**, 971–976 (2007).
  167. Holmes, H. M., Hayley, D. C., Alexander, G. C. & Sachs, G. A. Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. *Arch. Intern. Med.* **166**, 605–609 (2006).
  168. Glare, P. *et al.* A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients. *Br. Med. J.* **327**, 195–198 (2003).
  169. Bock, R. W. & Paulus, R. A. Immersion day-transforming governance and policy by putting on scrubs. *N. Engl. J. Med.* **374**, 1201–1203 (2016).
  170. Silvestri, G., Pritchard, R. & Welch, H. G. Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: Descriptive study based on scripted interviews. *Br. Med. J.* **317**, 771–775 (1998).
  171. Agrawal, M. *et al.* Patients' decision-making process regarding participation in phase I oncology research. *J. Clin. Oncol.* **24**, 4479–4484 (2006).
  172. Koedoot, C. G. *et al.* The content and amount of information given by medical oncologists when telling patients with advanced cancer what their treatment options are: Palliative chemotherapy and watchful-waiting. *Eur. J. Cancer* **40**, 225–235 (2004).
  173. The, A. M., Hak, T., Koëter, G. & Wal, G. V.D. Collusion in doctor-patient communication about imminent death: An ethnographic study. *West. J. Med.* **174**, 247–253 (2001).
  174. Kim *et al.* Patient Perceptions Regarding the Likelihood of Cure After Surgical Resection of Lung and Colorectal Cancer. **121**, 3564–3573 (2015).
  175. Earle, C. C. *et al.* Evaluating claims-based indicators of the intensity of end-of-life cancer care. *Int. J. Qual. Heal. Care* **17**, 505–509 (2005).
  176. Amano, K. *et al.* The accuracy of physicians' clinical predictions of

- survival in patients with advanced cancer. *J. Pain Symptom Manage.* **50**, 139-146.e1 (2015).
177. Christakis, N. A. & Lamont, E. B. terminally ill patients : prospective cohort study. 469–473 (2000).
  178. Gonçalves, J. F. & Goyanes, C. Use of chemotherapy at the end of life in a Portuguese oncology center. *Support. Care Cancer* **16**, 321–327 (2008).
  179. Tang, S. T. *et al.* Determinants of aggressive end-of-life care for Taiwanese cancer decedents, 2001 to 2006. *J. Clin. Oncol.* **27**, 4613–4618 (2009).
  180. Prigerson, H. G. *et al.* Chemotherapy use, performance status, and quality of life at the end of life. *JAMA Oncol.* **1**, 778–784 (2015).
  181. Morden *et al.* End-Of-Life Care For Medicare Beneficiaries With Cancer Is Highly Intensive Overall And Varies Widely. *Health Aff (Millwood)*. **31**, 786–796 (2012).
  182. Wright, A. A., Zhang, B., Keating, N. L., Weeks, J. C. & Prigerson, H. G. Associations between palliative chemotherapy and adult cancer patients’ end of life care and place of death: Prospective cohort study. *BMJ* **348**, 1–10 (2014).
  183. Meghani, S. H. & Hinds, P. S. Policy brief: The Institute of Medicine report Dying in America: Improving quality and honoring individual preferences near the end of life. *Nurs. Outlook* **63**, 51–59 (2015).
  184. Saito, A. M., Landrum, M., Neville, B. A., Ayanian, J. Z. & Earle, C. C. The effect on survival of continuing chemotherapy to near death. *BMC Palliat. Care* **10**, 14 (2011).
  185. Temel, J. S., Gainor, J. F., Sullivan, R. J. & Greer, J. A. Keeping expectations in check with immune checkpoint inhibitors. *J. Clin. Oncol.* **36**, 1654–1657 (2018).
  186. Glisch, C., Hagiwara, Y., Gilbertson-White, S., Gao, Y. & Lyckholm, L. Immune Checkpoint Inhibitor Use Near the End of Life Is Associated With Poor Performance Status, Lower Hospice Enrollment, and Dying in the Hospital. *Am. J. Hosp. Palliat. Med.* (2019)  
doi:10.1177/1049909119862785.
  187. Näppä, U., Lindqvist, O., Rasmussen, B. H. & Axelsson, B. Palliative

- chemotherapy during the last month of life. *Ann. Oncol.* **22**, 2375–2380 (2011).
188. Gaertner, J., Wolf, J. & Voltz, R. Early palliative care for patients with metastatic cancer. *Curr. Opin. Oncol.* **24**, 357–362 (2012).
  189. Brown, J. *et al.* Assessment of quality of life in the supportive care setting of the big lung trial in non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* **23**, 7417–7427 (2005).
  190. Spiro, S. G. *et al.* Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: Improved survival without detriment to quality of life. *Thorax* **59**, 828–836 (2004).
  191. Stewart, L. A. & Pignon, J. P. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br. Med. J.* **311**, 899–909 (1995).
  192. Muchnik, E. *et al.* Immune Checkpoint Inhibitors in Real-World Treatment of Older Adults with Non–Small Cell Lung Cancer. *J. Am. Geriatr. Soc.* **67**, 905–912 (2019).
  193. Davis, M. P. & Panikkar, R. Checkpoint Inhibitors, Palliative Care, or Hospice. *Curr. Oncol. Rep.* **20**, (2018).
  194. Ph, D., Mack, J. W., Keating, N. L. & Schrag, D. NIH Public Access. **367**, 1616–1625 (2013).
  195. McNeil, C. M. & Tattersall, M. H. N. Misunderstandings, mandatory biopsies, and conflicts of interests in clinical trials: a coercive cocktail? *Lancet Oncol.* **18**, 851–852 (2017).
  196. Gyawali, B. & Niraula, S. Cancer treatment in the last 6 months of life: when inaction can outperform action. *Ecancermedicalscience* **12**, 1–5 (2018).
  197. Earle, C. C. *et al.* Trends in the aggressiveness of cancer care near the end of life. *J. Clin. Oncol.* **22**, 315–321 (2004).
  198. Hui, D. *et al.* Targeted agent use in cancer patients at the end of life. *J. Pain Symptom Manage.* **46**, 1–8 (2013).
  199. Sawyers, C. Targeted cancer therapy. *Nature* **432**, 294–297 (2004).
  200. Reljic, T., Kumar, A., Klocksieben, F. A. & Djulbegovic, B. Treatment

- targeted at underlying disease versus palliative care in terminally ill patients: A systematic review. *BMJ Open* **7**, (2017).
201. Wann, A., Ashley, D. & Khasraw, M. Use of targeted therapy in cancer patients in the end-of-life period: results from an Australian centre. *Support. Care Cancer* **24**, 3023–3028 (2016).
  202. Lipitz-Snyderman *et al.* Physician-Driven Variation in Nonrecommended Services Among Older Adults Diagnosed With Cancer. *JAMA Intern Med.* **176**, 1541–1548 (2016).
  203. Zhang, Z. *et al.* Palliative Chemotherapy Near the End of Life in Oncology Patients. *Am. J. Hosp. Palliat. Med.* **35**, 1215–1220 (2018).
  204. Zimmermann, C. *et al.* Early palliative care for patients with advanced cancer: A cluster-randomised controlled trial. *Lancet* **383**, 1721–1730 (2014).
  205. Ersek, M. *et al.* Association between aggressive care and bereaved families' evaluation of end-of-life care for veterans with non-small cell lung cancer who died in Veterans Affairs facilities. *Cancer* **123**, 3186–3194 (2017).
  206. Earle, C. C. *et al.* Aggressiveness of cancer care near the end of life: Is it a quality-of-care issue? *J. Clin. Oncol.* **26**, 3860–3866 (2008).
  207. Morgensztern, D. & Herbst, R. S. Nivolumab and Pembrolizumab for Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin. Cancer Res.* **22**, 3713–3717 (2016).
  208. Pietrantonio, F. *et al.* Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Microsatellite Instability-High End-Stage Cancers and Poor Performance Status Related to High Disease Burden . *Oncologist* 1–7 (2020) doi:10.1634/theoncologist.2020-0014.
  209. Perumalswami, C. R., Jagsi, R. & Goold, S. D. Predicting a “Lazarus Effect” in Patients With Advanced Cancer Near the End of Life: Prognostic Uncertainty, Oncologists' Emotions, and Ethical Questions. *Am. J. Bioeth.* **19**, 57–60 (2019).
  210. Petrillo, L. A. *et al.* Performance status and end-of-life care among adults with non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors. *Cancer* (2020) doi:10.1002/cncr.32782.

211. Boeck, S., Hinke, A., Wilkowski, R. & Helnemann, V. Importance of performance status for treatment outcome in advanced pancreatic cancer. *World J. Gastroenterol.* **13**, 224–227 (2007).

## 10. ALLEGATI

### Documentazione ricevuta dal comitato etico

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

ASST Spedali Civili

Comitato Etico di Brescia

Presidente: Prof.ssa Sandra Sigala

Tel: 0303996507- Fax 0303996125

Email: comitato.etico@asst-spedalivicili.it

Brescia, 09.04.2020

Prof. Paolo BOSSI

Oncologia U.O.C.

Presidio Spedali Civili di Brescia

**ASST degli Spedali Civili di Brescia**

#### **Oggetto: NP 4001 - Studio EoL**

Si dichiara che il Comitato Etico di Brescia ha preso atto, nella seduta del 31.03.2020, dei documenti relativi allo studio retrospettivo:

#### **Il trattamento oncologico nel periodo di fine vita - Studio EoL**

Il Comitato Etico ha preso atto dei seguenti documenti:

- Lettera di trasmissione del 02.03.2020
- Protocollo v.1 del 02.03.2020
- Dichiarazione pubblica di studio no profit del 02.03.2020
- Dichiarazione natura osservazionale del 10.03.2020
- Dichiarazione sostitutiva del consenso informato del 02.03.2020
- Appendice centro-specifica del 02.03.2020
- CV PI
- Dichiarazione conflitto di interessi del PI
- Lettera di richiesta approvazione dipartimento universitario del 02.03.2020

Il presente verbale non costituisce autorizzazione alla conduzione dello studio, per la quale è necessario attendere specifico atto amministrativo.

Si dichiara che il Comitato Etico di Brescia opera nel rispetto delle norme di Buona Pratica Clinica (GCP-ICH) e in ottemperanza a quanto previsto dal Decreto del Ministero della Salute 8/02/2013.

Distinti saluti.

IL PRESIDENTE del COMITATO ETICO di BRESCIA

Prof.ssa Sandra Sigala

## 11. RINGRAZIAMENTI

Vorrei ringraziare tutti coloro che mi hanno accompagnato in questo lungo cammino e grazie a cui sono arrivata fino qui.

Il primo ringraziamento è rivolto al Professor Berruti, per la fiducia accordatami nel frequentare l'U.O. Oncologia Medica degli Spedali Civili di Brescia. Grazie inoltre a tutto il reparto per l'accoglienza che mi ha riservato.

Un ringraziamento in particolare al Dottor Bossi e alla Dottoressa Gurizzan per il tempo che mi hanno dedicato in questi mesi; la loro pazienza e il loro sostegno sono stati importanti.

Grazie ai miei amici di sempre: Fra, Linda, Piz, Franco, Samu, Michi, Patti, Ale, Nicole, Ben. Grazie per aver spostato compleanni e aver programmato le vacanze alla fine delle sessioni d'esami. Tutte le torte del mondo non bastano a ricompensare le risate e il supporto che mi avete dato.

Grazie a Gio, Luci e Fede, le compagne della terza fila. Non sono riuscita a contare le merende, le coccoline e le lunghe chiacchierate di questi anni, ma sono sicura di non dimenticarli mai. Il mal di pancia condiviso è stata la costante di questa università, ma essere arrivate fin qui insieme non ha prezzo.

Grazie a Fra, Andrea, Bea e Sofi per aver condiviso le lunghe ore di lezione, i tirocini e i viaggi, le attese prima degli esami e gli abbracci di liberazione dopo averli superati.

Grazie a Robo, anche se un grazie non basta. Per le serate passate a interrogarmi, i pomeriggi a studiare l'uno accanto all'altra, le vacanze accorciate o le gite saltate. Il tuo sorriso è sempre stato il premio più bello dopo un esame.

Senza la tua pazienza, il tuo amore e la tua fiducia non sarei mai arrivata a questo traguardo.

Grazie alla mia famiglia. Ai miei nonni Riccardo, Luciana, Mary e Rita, che mi hanno sostenuto con le loro chiamate, i loro abbracci e le loro preghiere fino all'ultimo. A mio fratello Davide e ai miei genitori, grazie per avermi sopportato nei momenti più critici e per avermi permesso di arrivare fino qui; anche se non sempre lo dimostro, so che è grazie a voi che ce l'ho fatta.

E infine grazie al mio Marley, per avermi ospitato nella sua cuccia quando non ce la facevo più a ripetere alla scrivania.