# L'ONCOLOGIA DEL FUTURO TRA TARGET THERAPY E INTERDISCIPLINARIETÀ DELLA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE













Pietro Quaglino Clinica Dermatologica, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino







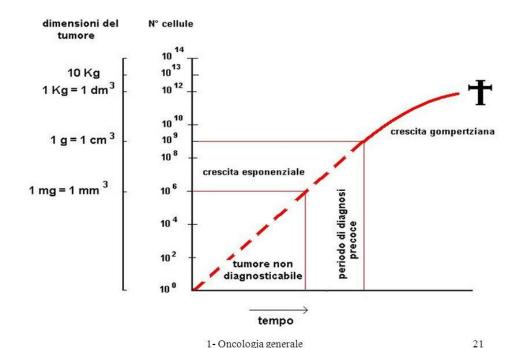
"Nell'uso scientifico un modello è un insieme di teorie che descrive un fenomeno in modo oggettivo.
L'obiettivo di un modello matematico è quello di poter analizzare, studiare, comprendere, quantificare ed elaborare il fenomeno in questione"

(Wikipedia)

# 1° MODELLO IL TUMORE

## Sviluppo di un tumore

- Origine monoclonale
- Crescita iniziale molto lenta (fino a 2 mm)
- Switch angiogenico
- Crescita esponenziale



Il modello gompertziano deterministico, introdotto da Benjamin Gompertz nel 1825, è un modello a tempo continuo particolarmente adatto a descrivere la dinamica di crescita delle popolazioni. La crescita Gompertziana è descritta dall'equazione differenziale

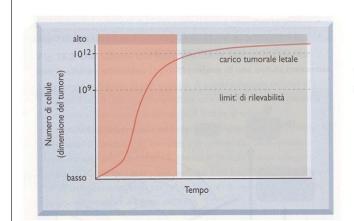
$$\frac{dx(t)}{dt} = ax(t) - bx(t)\ln x(t)$$

in cui la variabile x(t) rappresenta il volume del tumore al tempo t > 0 mentre a e b sono parametri positivi che rappresentano rispettivamente il tasso di crescita intrinseco del tumore, correlato al tasso mitotico cellulare, e il fattore di decelerazione della crescita, riguardante i processi antiangiogenici.

#### PRINCIPI DI CINETICA CELLULARE

#### MODELLO DI CRESCITA CELLULARE GOMPERTZIANA

La cinetica di Skipper (esponenziale) vale in situazioni particolari La maggior parte dei tumori segue una cinetica di crescita meglio identificabile con quella di Gompertz



Velocità di crescita bassa in tumori molto grandi

La frazione di accrescimento tumorale non è costante (inizialmente esponenziale e poi più lenta anche se di dimensioni più grandi)

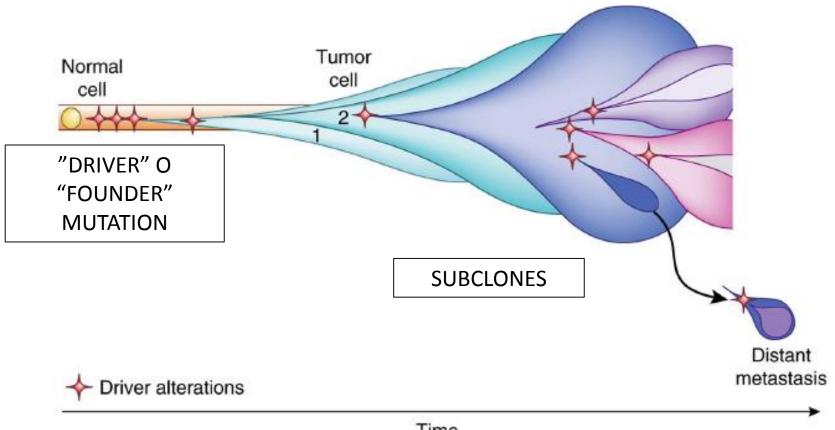


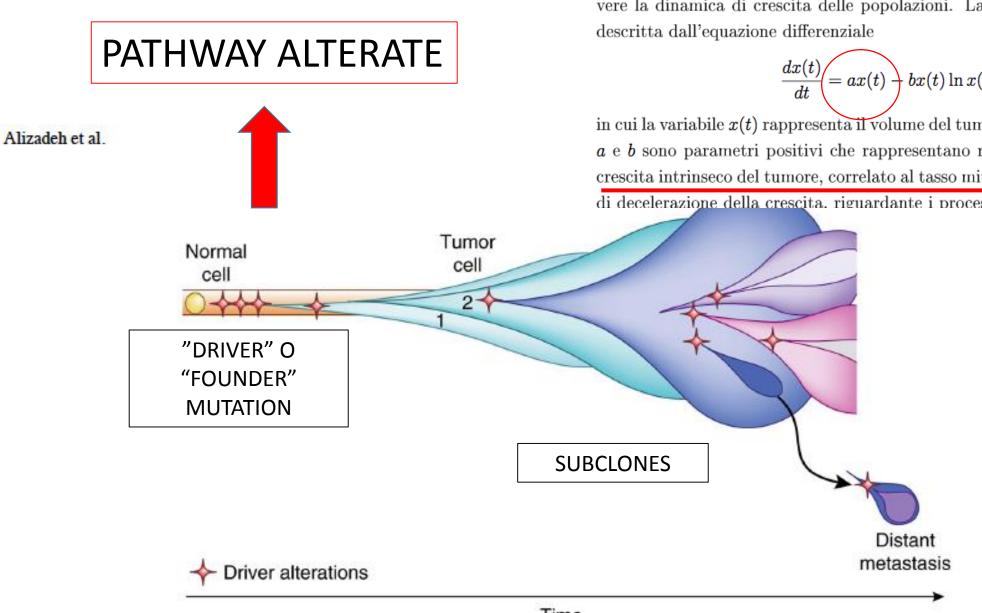
#### Toward understanding and exploiting tumor heterogeneity

Ash A Alizadeh<sup>1,2,3</sup>, Victoria Aranda<sup>4</sup>, Alberto Bardelli<sup>5,6</sup>, Cedric Blanpain<sup>7</sup>, Christoph Bock<sup>8,9</sup>, Christine Borowski<sup>4</sup>, Carlos Caldas<sup>10</sup>, Andrea Califano<sup>11,12,13</sup>, Michael Doherty<sup>14</sup>, Markus Elsner<sup>15</sup>, Manel Esteller<sup>16</sup>, Rebecca Fitzgerald<sup>17</sup>, Jan O Korbel<sup>18</sup>, Peter Lichter<sup>19</sup>, Christopher E Mason<sup>20</sup>, Nicholas Navin<sup>21,22</sup>, Dana Pe'er<sup>11,23</sup>, Kornelia Polyak<sup>24</sup>, Charles W M Roberts<sup>25</sup>, Lillian Siu<sup>26</sup>, Alexandra Snyder<sup>27</sup>, Hannah Stower<sup>4</sup>, Charles Swanton<sup>28,29,30</sup>, Roel G W Verhaak<sup>22,31</sup>, Jean C Zenklusen<sup>32</sup>, Johannes Zuber<sup>33</sup>, and Jessica Zucman-Rossi<sup>34</sup>



Alizadeh et al.





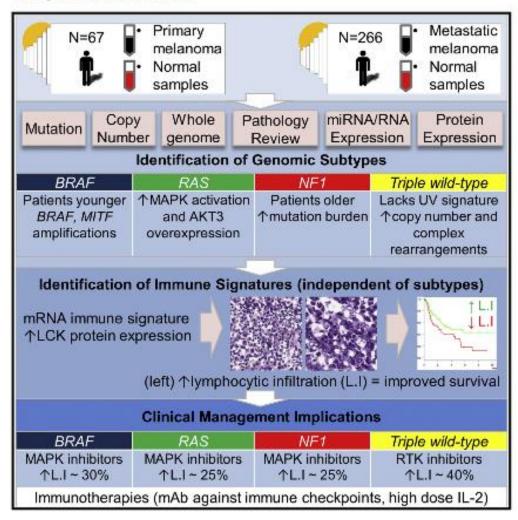
Il modello gompertziano deterministico, introdotto da Benjamin Gompertz nel 1825, è un modello a tempo continuo particolarmente adatto a descrivere la dinamica di crescita delle popolazioni. La crescita Gompertziana è

$$\underbrace{\frac{dx(t)}{dt}} = ax(t) \xrightarrow{b} bx(t) \ln x(t)$$

in cui la variabile x(t) rappresenta il volume del tumore al tempo t>0 mentre a e b sono parametri positivi che rappresentano rispettivamente il tasso di crescita intrinseco del tumore, correlato al tasso mitotico cellulare, e il fattore di decelerazione della crescita, riguardante i processi antiangiogenici.

### **Genomic Classification of Cutaneous Melanoma**

### **Graphical Abstract**



#### Authors

The Cancer Genome Atlas Network

### Correspondence

irwatson@mdanderson.org (I.R.W.), jgershen@mdanderson.org (J.E.G.), lchin@mdanderson.org (L.C.)

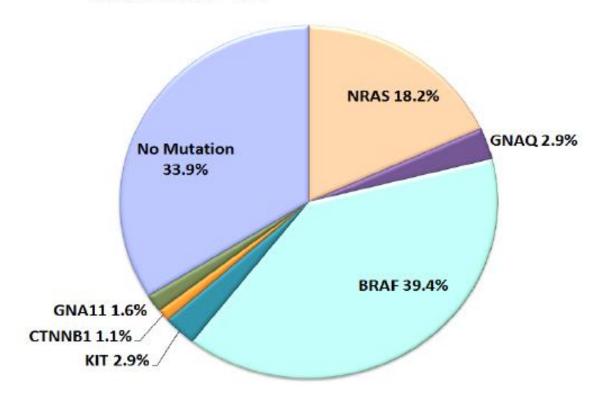
#### In Brief

An integrative analysis of cutaneous melanomas establishes a framework for genomic classification into four subtypes that can guide clinical decision-making for targeted therapies. A subset of each of the genomic classes expresses considerable immune infiltration markers that are associated with improved survival, with potential implications for immunotherapy.

Cell 161, 1681–1696, June 18, 2015 a2015 Elsevier Inc.

# Melanoma Molecular Profiling





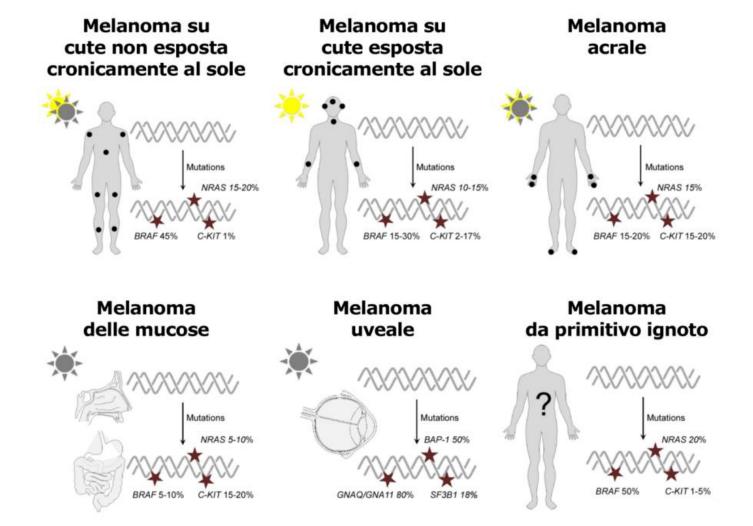
**Mutation Distribution** 



### A Melanoma Molecular Disease Model

Smruti J. Vidwans<sup>1</sup>, Keith T. Flaherty<sup>2</sup>, David E. Fisher<sup>3</sup>, Jay M. Tenenbaum<sup>1</sup>, Michael D. Travers<sup>1</sup>, Jeff Shrager<sup>1,4</sup>

1 CollabRx Inc., Palo Alto, California, United States of America, 2 Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston, Massachusetts, United States of America, 3 Department of Dermatology, Cutaneous Biology Research Center and Melanoma Program, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, United States of America, 4 Symbolic Systems Program (Consulting), Stanford University, Stanford, California, United States of America



## CARCINOMA BASOCELLULARE

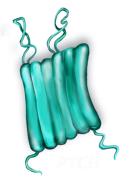
# Hedgehog patway

- Principale regolatore della proliferazione e della differenziazione cellulare.
- Nei mammiferi interviene nello sviluppo embriologico del tubo neurale, dello scheletro assiale, della differenziazione di cute e capelli.
- Nell'adulto è disattivato, ad eccezione del ciclo dei capelli, papille fungiformi linguali, cellule staminali
   Recettore di Hedgehog Patched

### Hedgehog ligando



Trasduttore superficiale del segnale Smoothenned



Fattore di trascrizione Gli





# Attivazione della via di trasduzione

Mutazioni inattivanti PTCH1: impediscono di legare e quindi di inibire SMO (70%)

Mutazioni attivanti SMO: provocano iperattivazione di SMO (10-20%)

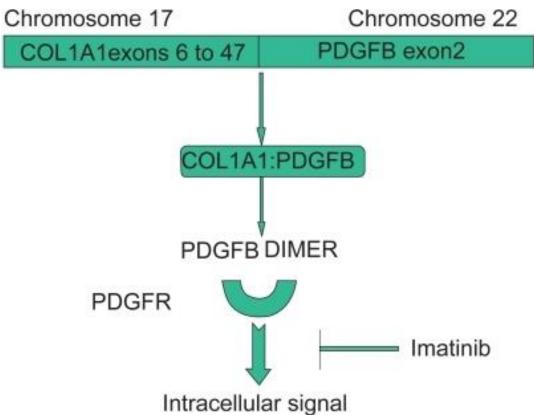
- Mutazione ereditaria di un allele del gene PTCH1
- S. Gorlin autosomica dominante: BCC multipli, cisti odontogene, tumori solidi multipli
- S. Bazex dominante X linked: BCC multipli, atrofia dermica follicolare, anidrosi, ipotricosi

Più del 50% dei BCC sono accompagnati a deficit dell'oncosoppressore p53 per azione della radiazione UV



## DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS





oltre il 90% di casi si associa alla produzione del fattore di crescita disregolato derivato da piastrine (PDGF), che origina da una traslocazione cromosomica o da un cromosoma ad anello sovrannumerario derivato dalla t(17;22).

Il punto di rottura della traslocazione interessa molto spesso il secondo esone del gene PDGFB sul cromosoma 22 (22q13.1), che viene fuso con il gene del collagene alfa di tipo 1 (COL1A1) sul cromosoma 17 (17q21.33).

La traslocazione cromosomica produce una iporegolazione del gene PDGFB sotto forma di un proto-oncogene fuso, COL1A1/PDGFB.

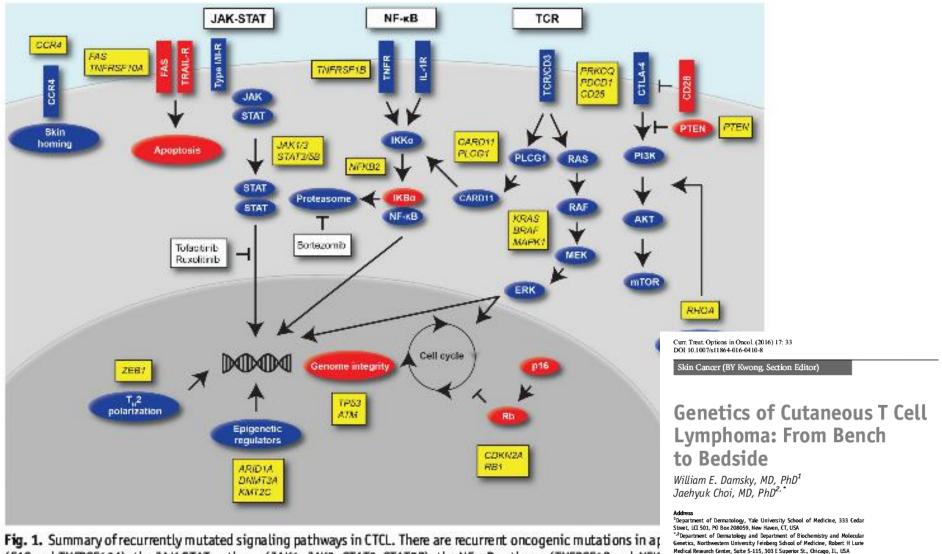
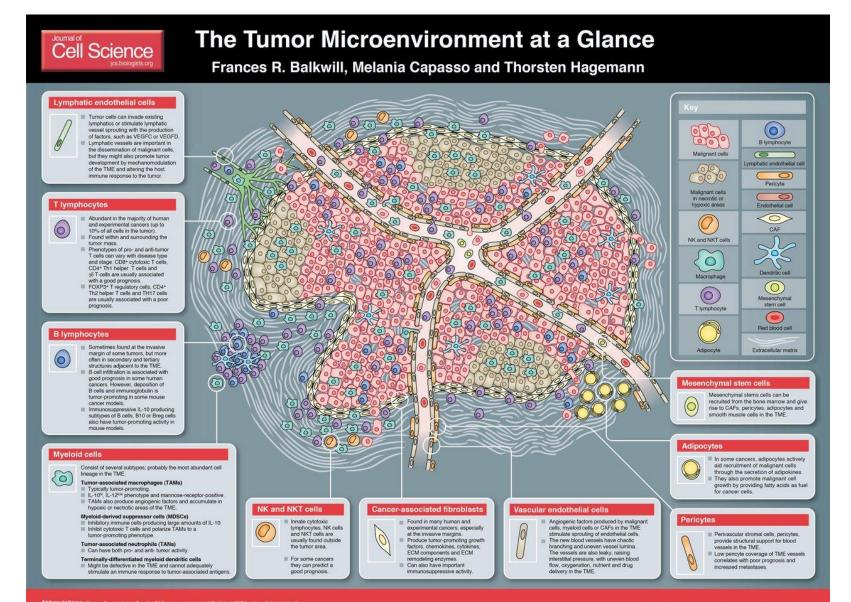


Fig. 1. Summary of recurrently mutated signaling pathways in CTCL. There are recurrent oncogenic mutations in a Genetic Northestern University (FAS and TNFRSF10A), the JAK-STAT pathway (JAK1, JAK3, STAT3, STAT5B), the NF-κB pathway (TNFRSF1B and NFK) Medical Research Genetic, State 5-1 Emails judyuk.choi@northwester (PRKCQ, PDCD1, CD28, CARD11, and PLCG1), and effectors of T cell differentiation and skin homing (ZEB1 and CCκ4). Kecurrent mutations are also found in the MAPK pathway (KRAS, BRAF, MAPK1), the PI3K/AKT pathway (PTEN and RHOA), epigenetic regulators (ARID1A, DNMT3A, and KMT2C), cell cycle regulators (CDKN2A and RB), and regulators of genome integrity (TP53 and ATM). To facitinib and ruxolitinib inhibit JAK-STAT signaling, and bortezomib inhibits proteasome-dependent NF-κB signaling. Oncogenic effect (blue circle) and tumor suppressive effect (red circle) (color figure online).

## CROSS-TALK TUMORE – SISTEMA IMMUNITARIO



Annals of Oncology 27: 1492–1504, 2016 doi:10.1093/annonc/mdw217 Published online 20 May 2016

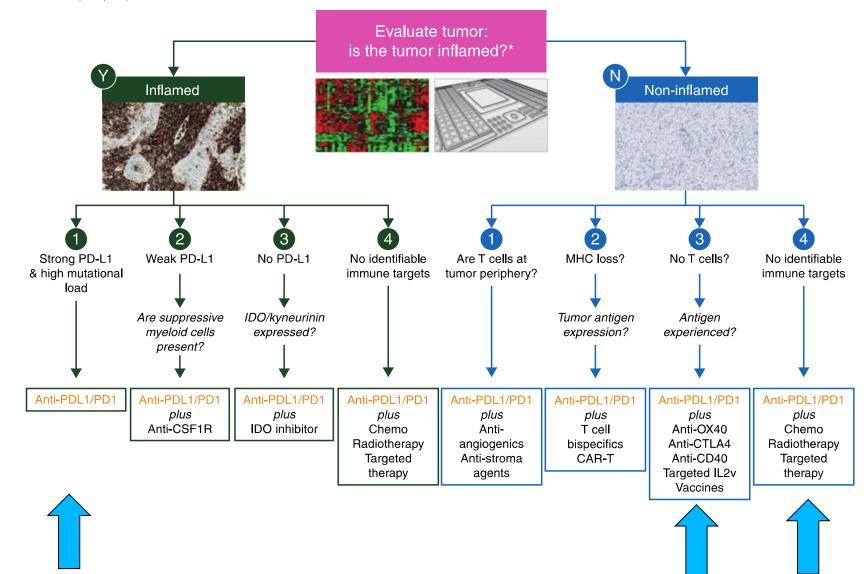
## Immune escape to PD-L1/PD-1 blockade: seven steps to success (or failure)

J. M. Kim1 & D. S. Chen1,2\*

<sup>1</sup>Genentech, South San Francisco; <sup>2</sup>Stanford Medical Oncology, Stanford University School of Medicine, Stanford, USA

Received 24 March 2016; revised 11 May 2016; accepted 13 May 2016

For any tumor type, individuals may present with cancer that is inflamed or noninflamed (excluded or immune deserts). However, certain tumor types appear to present more commonly with specific immune findings. Tumors such as melanoma, lung, kidney, and urothelial cancer often present as inflamed, whereas colorectal and pancreatic cancers often present as excluded and prostate cancer often presents as non- inflamed immune deserts .





### Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle

Daniel S. Chen<sup>1,3</sup> and Ira Mellman<sup>2,3,\*</sup>

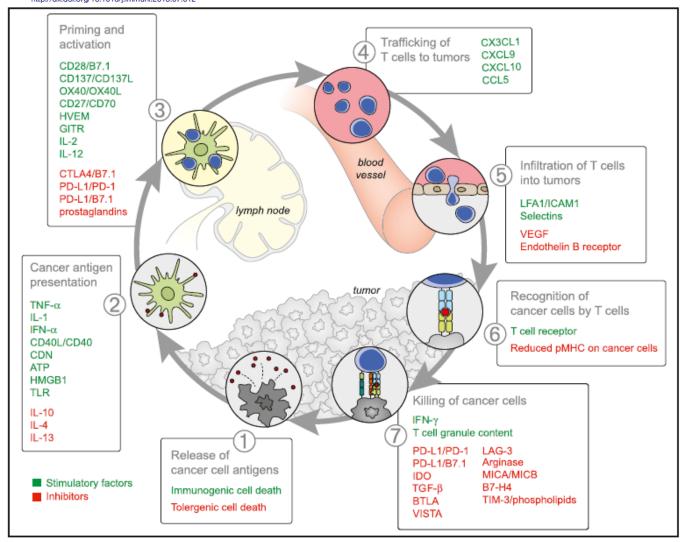
<sup>1</sup>Stanford Medical Oncology, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA 94305, USA

<sup>2</sup>Department of Biochemistry & Biophysics, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, CA 94143, USA

<sup>3</sup>Genentech, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, USA

\*Correspondence: mellman.ira@gene.com

http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2013.07.012



# SINAPSI IMMUNOLOGICHE

\_

TARGET IMMUNOLOGICI



### Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle

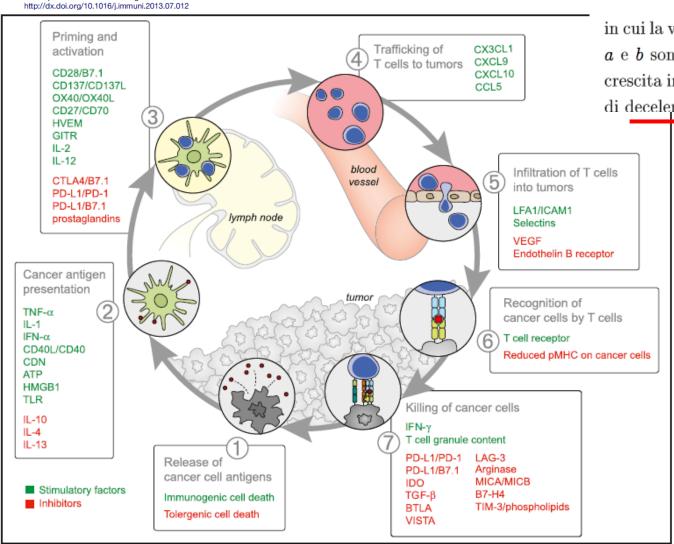
Daniel S. Chen<sup>1,3</sup> and Ira Mellman<sup>2,3,\*</sup>

Stanford Medical Oncology, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA 94305, USA

<sup>2</sup>Department of Biochemistry & Biophysics, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, CA 94143, USA

3Genentech, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, USA

\*Correspondence: mellman.ira@gene.com



Il modello gompertziano deterministico, introdotto da Benjamin Gompertz nel 1825, è un modello a tempo continuo particolarmente adatto a descrivere la dinamica di crescita delle popolazioni. La crescita Gompertziana è descritta dall'equazione differenziale

$$\frac{dx(t)}{dt} = ax(t) - bx(t) \ln x(t)$$

in cui la variabile x(t) rappresenta il volume del tumore al tempo t>0 mentre a e b sono parametri positivi che rappresentano rispettivamente il tasso di crescita intrinseco del tumore, correlato al tasso mitotico cellulare, e il fattore di decelerazione della crescita, riguardante i processi antiangiogenici.

# 1° MODELLO IL TUMORE

Il modello gompertziano deterministico, introdotto da Benjamin Gompertz nel 1825, è un modello a tempo continuo particolarmente adatto a descrivere la dinamica di crescita delle popolazioni. La crescita Gompertziana è descritta dall'equazione differenziale

$$\frac{dx(t)}{dt} = ax(t) - bx(t) \ln x(t)$$

### MUTAZIONI DRIVER E SUBCLONI

e del tumere al tempo t > 0 mentre

### **IMMUNE SYSTEM**

tasso initotico centiare, e il fattore

decelerazione della crescita, riguardante i processi antiangiogenici.

# 1° MODELLO IL TUMORE



2° MODELLO L'APPROCCIO CLINICO Il modello gompertziano deterministico, introdotto da Benjamin Gompertz nel 1825, è un modello a tempo continuo particolarmente adatto a descrivere la dinamica di crescita delle popolazioni. La crescita Gompertziana è descritta dall'equazione differenziale

$$\frac{dx(t)}{dt} = ax(t) - bx(t) \ln x(t)$$

### MUTAZIONI DRIVER E SUBCLONI

e del tumere al tempo t > 0 mentre

### **IMMUNE SYSTEM**

tasso mitorico centrare, e n fattore

decelerazione della crescita, riguardante i processi antiangiogenici.

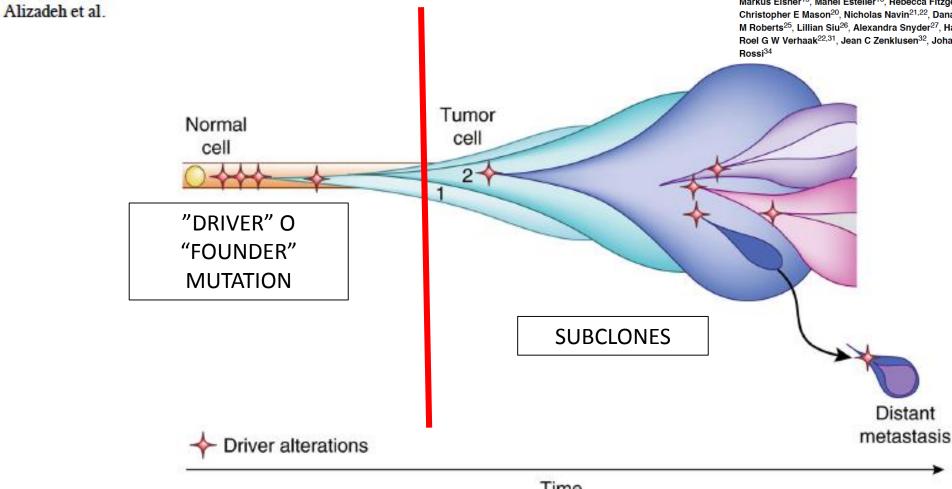
# TARGETED THERAPIES E DRIVER MUTATIONS

MELANOMA	BRAF	ANTI-BRAF, ANTI-MEK
BCC	HEDGE-HOG	VISMODEGIB
DFSP	PDGFR	INIBITORI TIROSIN-CHINASI
CTCL	JACK-STAT, CD30, CCR4	BRENTUXIMAB VEDOTIN, MOGAMULIZUMAB, INIBITORI DI JANUS CHINASI



**COURTESY OF PROF EGGERMONT** 

# LE BASI BIO-MOLECOLARI PER UN INIZIO PRECOCE DEL TRATTAMENTO



#### **HHS Public Access** Author manuscript

Nat Med. Author manuscript; available in PMC 2016 August 01.

Published in final edited form as: Nat Med. 2015 August; 21(8): 846-853. doi:10.1038/nm.3915.

#### Toward understanding and exploiting tumor heterogeneity

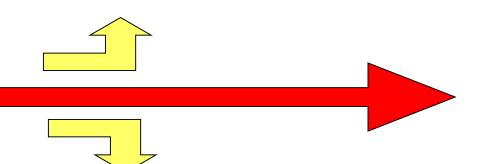
Ash A Alizadeh<sup>1,2,3</sup>, Victoria Aranda<sup>4</sup>, Alberto Bardelli<sup>5,6</sup>, Cedric Blanpain<sup>7</sup>, Christoph Bock<sup>8,9</sup>, Christine Borowski<sup>4</sup>, Carlos Caldas<sup>10</sup>, Andrea Califano<sup>11,12,13</sup>, Michael Doherty<sup>14</sup>, Markus Elsner<sup>15</sup>, Manel Esteller<sup>16</sup>, Rebecca Fitzgerald<sup>17</sup>, Jan O Korbel<sup>18</sup>, Peter Lichter<sup>19</sup>, Christopher E Mason<sup>20</sup>, Nicholas Navin<sup>21,22</sup>, Dana Pe'er<sup>11,23</sup>, Kornelia Polyak<sup>24</sup>, Charles W M Roberts<sup>25</sup>, Lillian Siu<sup>26</sup>, Alexandra Snyder<sup>27</sup>, Hannah Stower<sup>4</sup>, Charles Swanton<sup>28,29,30</sup>, Roel G W Verhaak<sup>22,31</sup>, Jean C Zenklusen<sup>32</sup>, Johannes Zuber<sup>33</sup>, and Jessica Zucman-

## **3 PATHWAYS METASTATICHE**

METASTASI LINFONODALI REGIONALI











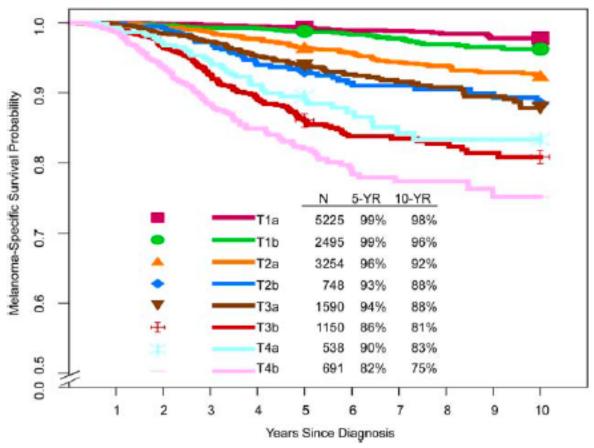


FIGURE 1. Kaplan-Meier Melanoma-Specific Survival Curves According to T Subcategory for Patients With Stage I and II Melanoma From the Eighth Edition International Melanoma Database. Patients with N0 melanoma have been filtered, so that patients with T2 to T4 melanoma were included only if they had negative sentinel lymph nodes, whereas those with T1N0 melanoma were included regardless of whether they underwent sentinel lymph node biopsy.



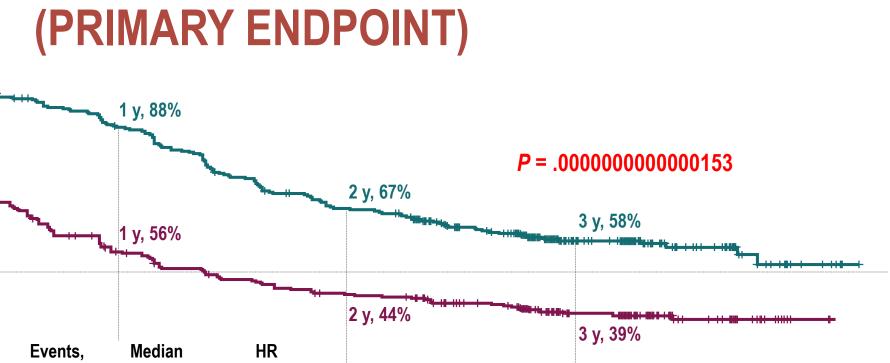
# COMBI-AD: ADJUVANT DABRAFENIB PLUS TRAMETINIB FOR RESECTED STAGE III BRAF V600-MUTANT MELANOMA

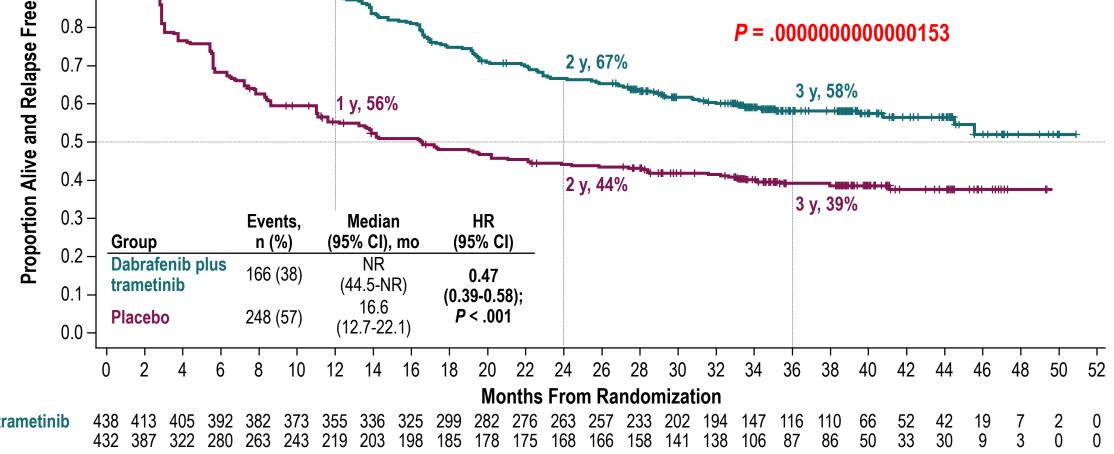
Axel Hauschild, Mario Santinami, Georgina V. Long, Victoria Atkinson, Mario Mandalà,

## **COMBI-AD: STUDY DESIGN**

#### Treatment: 12 months<sup>a</sup> Key eligibility criteria Dabrafenib 150 mg BID • Completely resected, high-risk stage IIIA + trametinib 2 mg QD D (lymph node metastasis > 1 mm), IIIB, or 0 Follow-up<sup>b</sup> IIIC cutaneous melanoma (n = 438)until end of BRAFV600E/K mutation • Surgically free of disease ≤ 12 weeks study 2 matched placebos before randomization Т ECOG performance status 0 or 1 (n = 432)• No prior radiotherapy or systemic therapy 0 Ν • Primary endpoint: RFS d Stratification N = 870• BRAF mutation status (V600E, V600K) Secondary endpoints: OS, DMFS, FFR, safety • Disease stage (IIIA, IIIB, IIIC)

SLIDES ARE THE PROPERTY OF THE AUTHOR. PERMISSION COMBI-AD: RELAPSE-FREE SURVIVAL REQUIRED FOR REUSE. congress





No. at Risk **Dabrafenib plus trametinib** Placebo

0.9

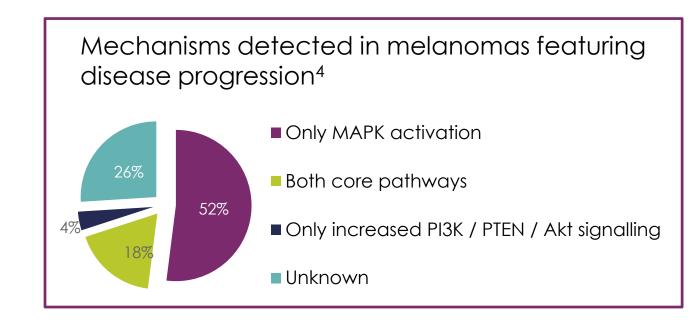
0.8 -

NR, not reached.

# SECONDARY/ACQUIRED RESISTANCE MECHANISMS

Changes progressively induced by BRAF inhibition within the same MAPK pathway, with reactivation of MAPK signaling

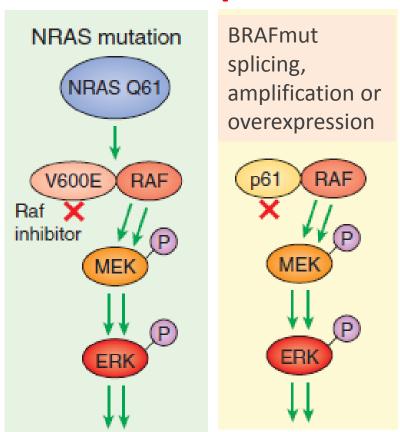
MAPK pathway-independent mechanisms, based on rescue of the suppressed ERK activity

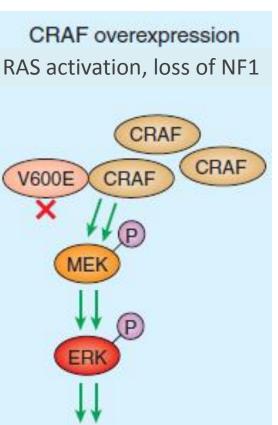


<sup>1.</sup> Chapman PB, et al. N Engl J Med 2011;364:2507–2516; 2. Hauschild A et al. Lancet 2012;380:358–365; 3. Roche. Zelboraf Summary of product characteristics;

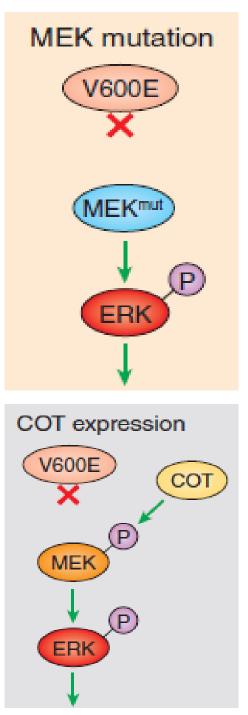
<sup>4.</sup> Shi H et al. Cancer Discov 2014;4:80-93. 5. Nazarian R et al. Nature 2010;468:973-977; 6. Paraiso KH et al. Cancer Res 2011;71:2750-2760.

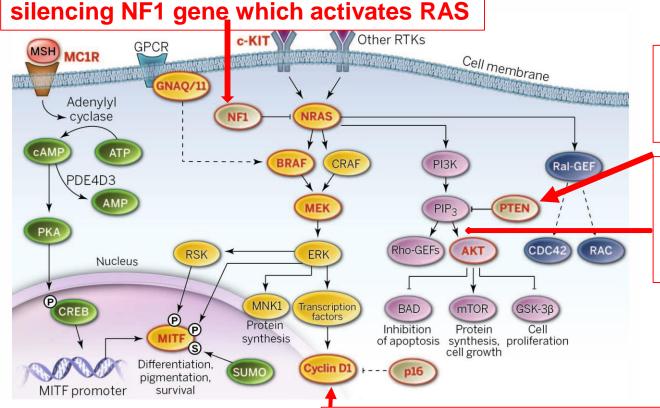
# MAPK activation: meccanismi di resistenza acquisita alla terapia con inibitori di BRAF





Questi meccanismi di resistenza possono essere superati tramite un duplice blocco di BRAF e MEK





Inactivation of PTEN suppressor gene

activation of protein kinase D3 (PRKD3) activates PI3K-AKT pthw

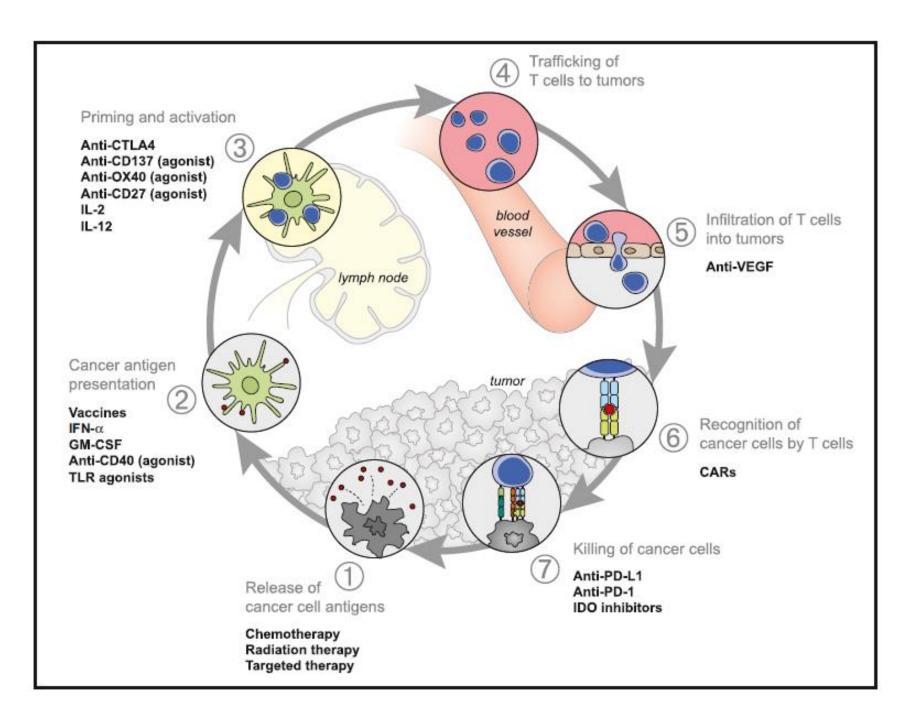
Lo & Fisher, Science 2014

Spagnolo et al., Oncotargets, 2014 Spgnolo et al., Oncotargets 2015 Palmieri et al., Frontiers in Medicine, 2015 Welsh et al., Eur J Cancer 2016 Manzano et al., Ann Transl Med 2016 1 Vultur 2011, 2 Arkenau 2011

Increased cyclin D1 (gene amplification/expression enhancement) overcome inhibition by p16CDKN2A kinase and stimulate RB signaling

# TARGETED THERAPIES E DRIVER MUTATIONS..E IMMUNOTERAPIA

MELANOMA	BRAF	ANTI-BRAF, ANTI-MEK	Anti-PD1, PDL1
BCC	HEDGE-HOG	VISMODEGIB	Anti-PD1, PDL1
DFSP	PDGFR	INIBITORI TIROSIN- CHINASI	_
CTCL	JACK-STAT, CD30, CCR4	BRENTUXIMAB VEDOTIN, MOGAMULIZUMAB, INIBITORI DI JANUS CHINASI	Anti-PD1, PDL1



LA RISPOSTA
IMMUNITARIA
HA BISOGNO
DI TEMPO PER
SVILUPPARSI

• • •



# 1° MODELLO IL TUMORE



2° MODELLO L'APPROCCIO CLINICO Il modello gompertziano deterministico, introdotto da Benjamin Gompertz nel 1825, è un modello a tempo continuo particolarmente adatto a descrivere la dinamica di crescita delle popolazioni. La crescita Gompertziana è descritta dall'equazione differenziale

$$\frac{dx(t)}{dt} = ax(t) - bx(t) \ln x(t)$$

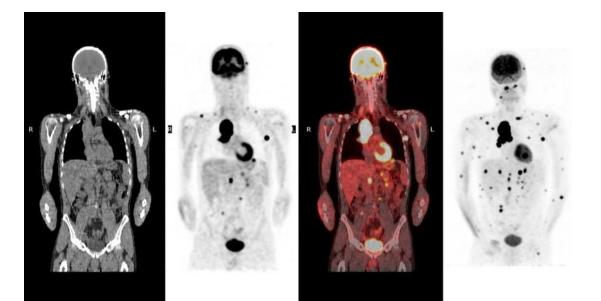
MUTAZIONI DRIVER E SUBCLONI e del tumore al tempo t>0 mentre

**IMMUNE SYSTEM** 

tasso initonico centiare, e n fattore

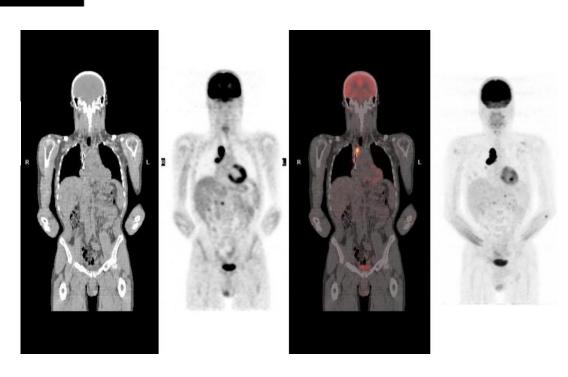
decelerazione della crescita, riguardante i processi antiangiogenici.

# TERAPIA TARGET E IMMUNOTERAPIA "PRECOCE"

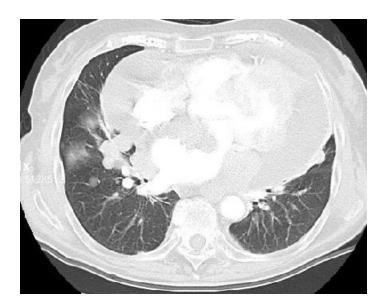


Novembre 2015

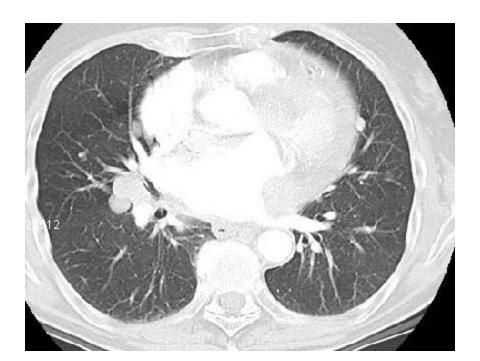
Febbraio 2016







PRE-

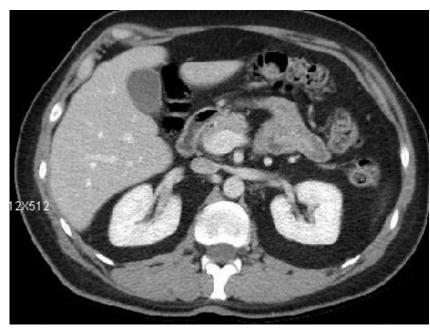


POST-







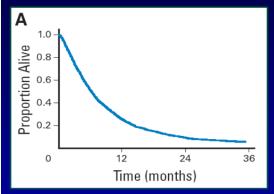




2008

2017

### Sopravvivenza globale per il melanoma metastatico



Dati sulla sopravvivenza da 42 studi di Fase II su oltre

- 2.100 pazienti in stadio IV:
- ✓ OS a 12 mesi: 25,5 % ✓ OS mediana: 6,2 mesi

Negli ultimi 30 anni non vi sono stati miglioramenti di rilievo in termini di sopravvivenza globale nel melanoma metastatico

- Korn EL et al. J Clin Oncol 2008;26(4):527-34.

  Dummer R, Hauschild A, Jost L. Cutaneous malignant melanoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2008;19 Suppl 2:ii86-8.
- Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer, 46(2):270-83.

	Time to resp (mo)	% ORR	Resp duration (mo)	PFS (mo)	OS (mo)	2-yr OS	3-yr OS	% 3-4 toxicity
IPILIMUMAB	3.18 – 3.32	5.7-15	11.5	2.76	10.1	29.8%	22%	17.4%- 22.9%
PEMBROLIZUMAB	2.9	36%- 37%	>22.8	5	>26	55%	-	11%- 14%
NIVOLUMAB	2.1- 2.78	40%	23	6.9	20.3	48%	42%	16.3%
COMBI-D	1.42	69%	12.9	11	25.1	52%	44%	32%
COMBI-V	1.45	64%	13.8	11.4	26.1	53%	45%	48%
COBRIM	< 1.8	69.6%	12.9	12.2	22.5	49.1%	37.4%	37%
IPI+NIVO	-	57.6%	>20.5	11.5	>27	64%	-	54%

Baseline e risposta clinica dopo 3 cicli consecutivi di terapia con Vismodegib



# 1° MODELLO IL TUMORE



2° MODELLO L'APPROCCIO CLINICO Il modello gompertziano deterministico, introdotto da Benjamin Gompertz nel 1825, è un modello a tempo continuo particolarmente adatto a descrivere la dinamica di crescita delle popolazioni. La crescita Gompertziana è descritta dall'equazione differenziale

$$\frac{dx(t)}{dt} = ax(t) - bx(t) \ln x(t)$$

MUTAZIONI DRIVER E SUBCLONI e del tumore al tempo t > 0 mentre

**IMMUNE SYSTEM** 

tasso initotico centiare, e il fattore

decelerazione della crescita, riguardante i processi antiangiogenici.

# TERAPIA TARGET E IMMUNOTERAPIA "PRECOCE"

# 1° MODELLO IL TUMORE



2° MODELLO L'APPROCCIO CLINICO



3° MODELLO ASSISTENZIALE-ORGANIZZATIVO Il modello gompertziano deterministico, introdotto da Benjamin Gompertz nel 1825, è un modello a tempo continuo particolarmente adatto a descrivere la dinamica di crescita delle popolazioni. La crescita Gompertziana è descritta dall'equazione differenziale

$$\frac{dx(t)}{dt} = ax(t) - bx(t) \ln x(t)$$

### MUTAZIONI DRIVER E SUBCLONI

e del tumore al tempo t > 0 mentre

### **IMMUNE SYSTEM**

tasso initotico centiare, e il fattore

decelerazione della crescita, riguardante i processi antiangiogenici.

# TERAPIA TARGET E IMMUNOTERAPIA "PRECOCE"

# FACCIAMO UN PASSO INDIETRO E TORNIAMO ALLE TERAPIE ..

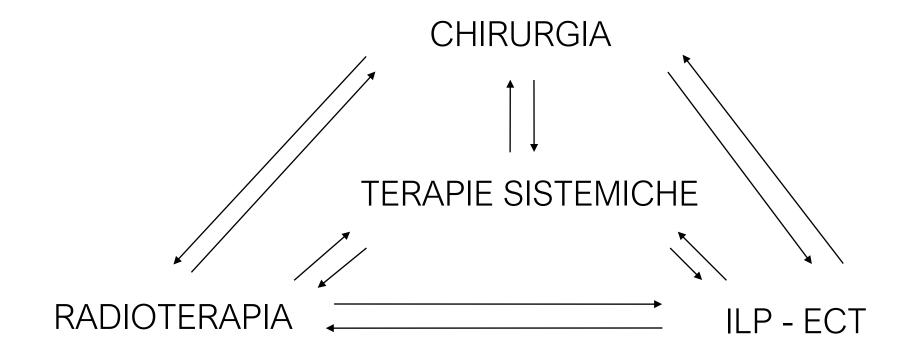
### ALGORITMO DI TERAPIA

Un algoritmo è un procedimento che risolve un determinato problema attraverso un numero finito di passi elementari



Abū Jafar Muhammad ibn Mūsā al-Khwārizmī, in persiano: (Corasmia o Baghdad, 780 circa – 850 circa), è stato un matematico, astronomo, astrologo e geografo persiano.

### MULTIMODALITY APPROACH: MODELLO MELANOMA



### MULTI-DISCIPLINARIETA'

Che non è limitato a un unico campo o materia di studio ma ne comprende diversi

## INTER-DISCIPLINARIETA'

Argomento, una materia, una metodologia o un approccio culturale, che abbraccia competenze di più settori scientifici o di più discipline di studio.







- LA RETE ONCOLOGICA NASCE COME PROGETTO SPERIMENTALE
  con una delibera della Regione Piemonte (<u>D.G.R. n. 50 1391 del 20.11.2000).</u>
- ESTENSIONE DEL PROGETTO ALLA VALLE D'AOSTA con la firma di una Convenzione tra le due regioni (D.G.R. n. 48-9824 del 30.06.2003).
- 3. APPROVAZIONE DELLE LINEE GUIDA METODOLOGICOORGANIZZATIVE per due nuove modalità assistenziali:
  - il Centro Accoglienza e Servizi ed i Gruppi Interdisciplinari Cure (D.G.R. n. 26-10193 del 01.08.2003).





## LINEE GUIDA (LG)

Raccomandazioni di comportamento clinico attraverso un processo sistematico per assistere gli operatori sanitari nel decidere la modalità assistenziale più appropriata a specifiche situazioni cliniche





## CONTESTO LOCALE (CL)

Riflette la situazione di una specifica struttura e dipende dalla grandezza della struttura stessa, dalla sede, dalla presenza di differenti specialità all'interno, dall'expertise dei singoli medici

## LG + CL = PDTA



# PERCORSI DIAGNOSTICI TERAPEUTICI E ASSISTENZIALI

Strumenti di gestione clinica che rappresentano la migliore sequenza temporale e spaziale possibile delle attività da svolgere per risolvere un determinato problema di salute, sulla base delle conoscenze tecnico-scientifiche e delle risorse organizzative, professionali e tecnologiche a disposizione nella struttura.

## PRESA IN CARICO

# Composizione del Centro Accoglienza e Servizi CAS

INFERMIERE

**MEDICO** 

**AMMINISTRATIVO** 



### **AGGIORNAMENTO 2015:**

- PSICONCOLOGO

- ASSISTENTE SOCIALE

### **EVENTUALE ASSOCIAZIONE DI VOLONTARIATO**

(trasporto, tisanoreica)



# CAS

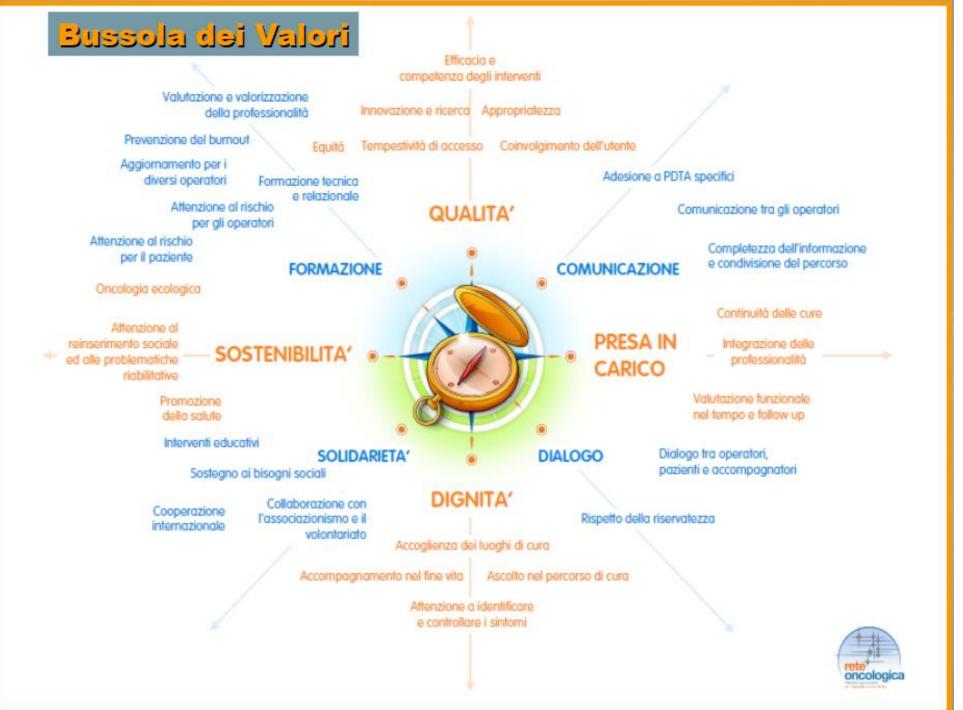
Struttura di riferimento del paziente in termini di assistenza, orientamento e supporto. Svolge il ruolo di accoglienza del paziente, informazione in merito ai servizi erogati, alle modalità di accesso, alle prenotazioni; attivazione del Gruppo Interdisciplinare Cure di riferimento

## **GIC**

Strumenti operativi costituiti da medici di diverse specializzazioni (oncologi, radioterapisti, chirurghi, specialisti d'organo, ecc.) che, in tempi diversi, durante l'iter della malattia, prendono in carico il paziente e attivano il PDTA più appropriato, deciso collegialmente con approccio multidisciplinare.







# AL CENTRO IL PAZIENTE

# 1° MODELLO IL TUMORE



2° MODELLO L'APPROCCIO CLINICO



3° MODELLO ASSISTENZIALE-ORGANIZZATIVO Il modello gompertziano deterministico, introdotto da Benjamin Gompertz nel 1825, è un modello a tempo continuo particolarmente adatto a descrivere la dinamica di crescita delle popolazioni. La crescita Gompertziana è descritta dall'equazione differenziale

$$\frac{dx(t)}{dt} = ax(t) - bx(t) \ln x(t)$$

### MUTAZIONI DRIVER E SUBCLONI

e del tumore al tempo t > 0 mentre

### **IMMUNE SYSTEM**

tasso mitorico centrare, e n fattore

decelerazione della crescita, riguardante i processi antiangiogenici.

# TERAPIA TARGET E IMMUNOTERAPIA "PRECOCE"

INTERDISCIPLINARIETA',
RETE ONCOLOGICA

### 1° MODELLO **IL TUMORE**



2° MODELLO L'APPROCCIO CLINICO



3° MODELLO **ASSISTENZIALE-ORGANIZZATIVO**  Il modello gompertziano deterministico, introdotto da Benjamin Gompertz nel 1825, è un modello a tempo continuo particolarmente adatto a descrivere la dinamica di crescita delle popolazioni. La crescita Gompertziana è descritta dall'equazione differenziale

$$\frac{dx(t)}{dt} = ax(t) - bx(t) \ln x(t)$$

in cui la variabile x(t) rapprese

**IMMUNE SYSTEM** 

a e b sono parametri positivi che rappresentano rispettivamente il tasso di crescita MUTAZIONI DRIVER E SUBCLONI - cellulare, e il fattore di decelerazione della crescita, riguardante i processi antiangiogenici.

### TERAPIA TARGET E **IMMUNOTERAPIA** "PRECOCE"

INTERDISCIPLINARIETA', RETE **ONCOLOGICA** 

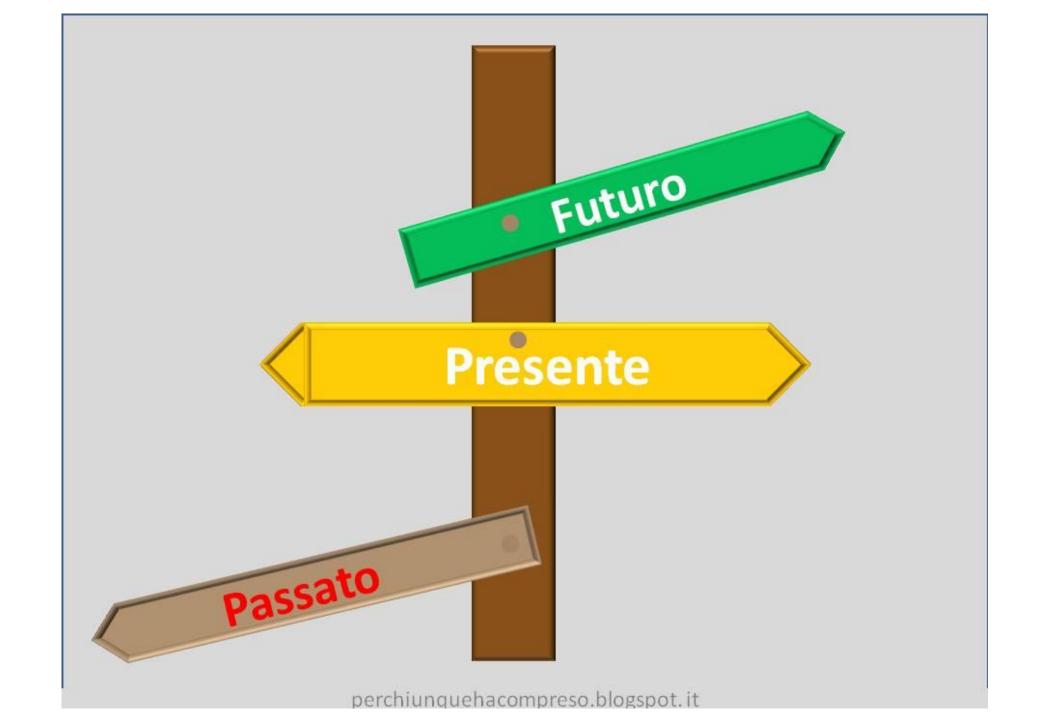




**CLINICO** 



ASSISTENZIALE-**ORGANIZZATIVO** 



Una volta un accento per distrazione cascò sulla città di Como mutandola in comò.

Figuratevi i cittadini comaschi, poveretti: detto e fatto si trovarono rinchiusi nei cassetti.

Per fortuna uno scolaro rilesse il componimento e liberò i prigionieri cancellando l'accento.

Ora ai giardini pubblici han dedicato un busto "A colui che sa mettere gli accenti al posto giusto".







Giovanni Rodari (Omegna, 23 ottobre 1920 – Roma, 14 aprile 1980),

