



# Farmacologia di genere: dalla teoria alla pratica clinica

Torino, 10 maggio 2018

Tiziana Armando  
Maria Valentina Mussa  
Silvana Storto

**1**

**DIFFERENZE DI GENERE IN ONCOLOGIA**

**2**

**INCIDENZA E SOPRAVVIVENZA TUMORI COLON-RETTO**

**3**

**SERVIZI PER L'UTENZA**

**4**

**TERAPIA ED EFFETTI COLLATERALI**

**5**

**PRESENTAZIONE DELLO STUDIO**



ISSN 2038-5293

26

n. 26, aprile 2016

## Il genere come determinante

Lo sviluppo della medicina  
equità e an

Con l'attenzione verso il genere è possibile garantire a ogni individuo, maschio o femmina, l'appropriatezza terapeutica, rafforzando ulteriormente il concetto di "centralità del paziente" e di "personalizzazione delle terapie"



tumore-ospite orchestrate, in larga misura, dal sistema immunitario. Il melanoma è un tumore altamente immunogenico e oggi si ritiene che il genere influenza notevolmente la risposta del sistema immunitario. Un altro esempio è dato dal carcinoma

	54,9	31,8
	50,2	45,2
	40,1	59,9
Neuromi	52,5	47,5
Leucemie	54,7	45,3
<b>Totale tumori</b>	<b>56,4</b>	<b>43,6</b>

decessi per tipo di tumore e per genere osservati in Italia nel 2011.

### Risposta alla terapia ed effetti collaterali

Relativamente poco si conosce circa le differenze di genere nella terapia antitumorale e il loro impatto nella gestione clinica della malattia. La bassa rappresentazione delle donne negli studi clinici rappresenta certamente un fattore cruciale che ha limitato, fino a oggi, la raccolta dei dati.

Inoltre, a causa della natura retrospettiva di questi studi, ci sono numerosi fattori confondenti (età, stadio di malattia, co-morbilità ecc.) che possono influenzare i risultati, tanto che i dati che emergono

di alcuni tumori. Anche in questi casi, gli ormoni, in particolare gli estrogeni, potrebbero contribuire alla genesi di alcuni tumori polmonari attraverso la proliferazione cellulare indotta dall'interazione degli estrogeni con i loro recettori (ER) e il *cross-talk* tra i recettori per gli estrogeni e i recettori di alcuni fattori di crescita cellulare. Inoltre, studi *in vitro* hanno evidenziato che estrogeni e progesterone agiscono in sinergia promuovendo la secrezione del fattore di crescita vascolare (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) che aumenta l'angiogenesi associata al tumore. Comprendere l'impatto dei fattori ormonali sullo sviluppo e la progressione dei tumori potrebbe avere importanti risvolti terapeutici, così come già accaduto per i tumori della prostata e della mammella.

Nella *Tabella 12.2* è riportata la percentuale dei

Differenze significative di genere nell'incidenza, nell'aggressività, nella progressione, nella prognosi e nella risposta alla terapia in molte tipologie di tumori comuni ai due sessi.

Recenti studi hanno dimostrato un vantaggio femminile in diversi tipi di cancro.

Significativo vantaggio delle donne per 16 dei 26 tipi di cancro analizzati.

Cancro colorettales: incidenza più alta negli uomini rispetto alle donne.

Differenza di genere nel tumore del polmone.

Differenza di genere in oncologia è rappresentato dal melanoma.

**Tabella 12.1** Nuovi casi di tumore stimati per il 2014 nella popolazione italiana residente espressi come percentuale in funzione del genere (elaborati da dati Istat – [www.demo.istat.it](http://www.demo.istat.it))

	Maschi	Femmine
Vie aereodigestive superiori	77,4	22,6
Esofago	70	30
Colon-retto	56	44
Fegato	69	31
Colecisti e vie biliari	45,6	54,4
Pancreas	47,2	52,8
Polmone	72,1	27,9
Osso	57,1	42,9
Cute (melanomi)	51,8	48,2
Cute (non melanomi)	58,4	41,6
Mesotelioma	72,2	27,8
Sarcoma di Kaposi	66,7	33,3
Tessuti molli	52,6	47,4
Rene, vie urinarie, pelvi e uretere	65,9	34,1
Parenchima	65,4	34,6
Vescica	81	19
Sistema nervoso centrale	55,2	44,8
Tiroide	25,2	74,8
Linfoma di Hodgkin	56,5	43,5
Linfoma non-Hodgkin	53,9	46,1
Mieloma	51,9	48,1
Leucemie	55,7	44,3

Relativamente poco si conosce circa le differenze di genere nella terapia antitumorale e il loro impatto nella gestione clinica della malattia.

Bassa rappresentazione delle donne negli studi clinici rappresenta certamente un fattore cruciale che ha limitato fino ad oggi la raccolta dei dati.

Studi retrospettivi con n

British Journal of Clinical Pharmacology  
Br J Clin Pharmacol (2018) 84 700–707 700

## CLINICAL TRIALS

### Gender differences in clinical registration trials: is there a real problem?

Correspondence Robert Rissmann PhD, Centre for Human Drug Research, Zernikedreef 8, 2333CL Leiden, The Netherlands. Tel.: +31 71 524 6400; Fax: +31 71 524 6499; E-mail: rissmann@chdr.nl

Received 10 July 2017; Revised 28 November 2017; Accepted 12 December 2017

Geert Labots<sup>1</sup>, Aubrey Jones<sup>1</sup>, Saco J. de Visser<sup>2</sup>, Robert Rissmann<sup>1,2,3</sup> and Jacobus Burggraaf<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Centre for Human Drug Research, Leiden, The Netherlands, <sup>2</sup>Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands, and <sup>3</sup>Leiden Academic Centre for Drug Research, Leiden University, Leiden, The Netherlands

Keywords adverse event, clinical trials, disease prevalence, efficacy, gender, gender subgroup analysis, safety

aum

JOURNAL OF WOMEN'S HEALTH  
Volume 27, Number 3, 2018  
© Mary Ann Liebert, Inc.  
DOI: 10.1089/jwh.2017.6458

### A Multicenter Investigation of Factors Influencing Women's Participation in Clinical Trials

Samantha Myles, BSN,<sup>1</sup> Cheryl Tocci, BSN, RN, CCRP,<sup>2</sup> Michele Falk, MSW,<sup>3</sup> Stephanie Lynch, BSN, RN, CCRP,<sup>4</sup> Caroline Torres, MD, CCRP,<sup>5</sup> Barbara Brown, BA, RN, CCRP,<sup>6</sup> Brandy Leopanto Firman, BSPH, BSDMS,<sup>2</sup> Marian Lake, MPH, RNC, CCRP,<sup>3</sup> Cynthia A. Maser,<sup>4</sup> Ameneh Onativia, MD, CCRP,<sup>5</sup> Erin M. Obermeier, CCRP, CCRP,<sup>6</sup> Jennifer Macfarlan, MPH,<sup>7</sup> Ronald Wapner, MD,<sup>5</sup> John C. Smulian, MD, MPH,<sup>8</sup> and Anita Kurt, PhD, RN<sup>1</sup>

#### Abstract

**Objective:** To identify factors that influence women's participation in clinical research.

**Methods:** We administered a survey in outpatient and inpatient populations of Obstetrics and Gynecology facilities of six institutions located in four states. The survey included questions regarding any of the participant's past experiences in clinical research and the factors that would influence their participation in clinical research. Analyses included descriptive statistics and a Principal Component Analysis.

**Results:** The analysis included 3,773 respondents; 2,477 (68.1%) were pregnant. The majority of participants were Caucasian (1,453, 40.2%), followed by Hispanic (933, 25.8%), African American/black (744, 20.6%), other minorities (270, 7.5%), and multiracial (212, 5.9%). Ten potential motivating factors and 10 potential barriers were assessed. The greatest motivating factor was "how well research is explained" (mean=2.87) while "risk of unknown side effects" was the greatest barrier (mean=3.07) for women's participation in clinical trials. Among six helpful resources assessed, "material in my own language" was scored as the highest

Chemioterapici con tas  
significativo della tossic

Chemioterapici con maggiore tossicità nelle donne che non si associa a un aumento della risposta

Le femmine sviluppano meno frequentemente dei maschi cardiomiopatie e nefropatie

Le donne trattate hanno avuto un più alto tasso di ipertensione di grado  $\geq 3$  rispetto agli uomini; emottisi, altri eventi di sanguinamento e proteinuria si sono verificati in modo simile nei due sessi

ANTRACICLINE

anti-VEGF

Le donne hanno una maggior incidenza di mucosite orale ma tassi più bassi di tossicità intestinale rispetto agli uomini.

Le donne sono più soggette a nausea e a vomito a causa della minore attività dei farmaci antiemetici.

Le donne sono particolarmente sensibili al danno epatico indotto da farmaci e appaiono più suscettibili alle reazioni avverse in seguito a trattamento con antineoplastici.

Una migliore risposta alla chemioterapia è stata riportata nelle donne con melanoma.

Nei bambini e negli adolescenti sono state riportate differenze di genere sia nell'efficacia antitumorale sia nella tossicità di alcuni farmaci.

FARMACOCINETICA  
FARMACODINAMICA

CYP3A4  
CYP2B6

DACARBAZINA  
DACARBAZINA-  
TAMOXIFENE

## Safety Assessment of Intensive Induction Therapy in Childhood Anaplastic Large Cell Lymphoma: Report of the ALCL99 Randomised Trial

Grazyna Wrobel, MD,<sup>1</sup> Audrey Mauguen, MSc,<sup>2\*</sup> Angelo Rosolen, MD,<sup>3</sup> Alfred Reiter, MD,<sup>4</sup>  
Denise Williams, MD,<sup>5</sup> Keizo Horibe, MD,<sup>6</sup> Laurence Brugières, MD,<sup>2</sup>  
Marie-Cécile Le Deley, MD, PhD<sup>2,7</sup> on behalf of European Inter-Group for Childhood,  
Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL)

**Background.** ALCL99 protocol including six courses of chemotherapy derived from the NHL-BFM protocol is widely used for the treatment of paediatric anaplastic large-cell lymphoma. In the ALCL99 trial, patients were randomised to receive MTX 1 g/m<sup>2</sup> in 24 hr with intrathecal injection (MTX1) versus MTX 3 g/m<sup>2</sup> in 3 hr without intrathecal (MTX3); then to receive or not vinblastine (high-risk patients). The present study provides information about the acute adverse reactions (ARs) during the six courses of the ALCL99 treatment, assesses risk factors for ARs and evaluates the risk of overweight related to treatment. **Methods.** Data concerning ARs were assessed using CTCv2 and analysed overall and according to the type of course. **Results.** Between 1999 and 2005, 352 patients were recruited. Toxicity assessed after 2050 courses included grade 4 neutropaenia (70% of courses), grade 3–4 stomatitis (13%), grade

3–4 transaminase elevation (10%) and grade 3–4 infection (5%). Four patients (1%) died of toxicity. The toxicity profile differed between courses-A (significantly more haematological toxicity) and courses-E (significantly more stomatitis). The percentage of ARs was higher after the first course than after subsequent courses. Severe toxicity was more frequent after MTX1 than after MTX3 courses but did not differ between courses with or without vinblastine. Overall 20% of patients had a weight gain exceeding 20%. **Conclusions.** The high rate of acute toxicity should be considered when using the ALCL99 protocol. Chemotherapy including MTX 3 g/m<sup>2</sup> in 3 hr was less toxic than the same regimen with MTX 1 g/m<sup>2</sup> in 24 hr. Adding vinblastine did not increase the risk of toxicity. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:1071–1077.  
© 2011 Wiley-Liss, Inc.

**Key words:** ALCL99 protocol; anaplastic large cell lymphoma; child; chemotherapy; overweight; toxicity

# 1 DIFFERENZE DI GENERE

**LEGGE 11 gennaio 2018, n. 3. Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute.**

31-1-2018

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 25

10. I comitati etici territoriali, come individuati ai sensi del comma 7, sono competenti per la valutazione delle sperimentazioni cliniche sui dispositivi medici e sui medicinali per uso umano di fase I, II, III e IV per gli aspetti compresi nella parte II della relazione di valutazione, di cui all'articolo 7 del citato regolamento (UE) n. 536/2014. Fino alla data di entrata in vigore dei decreti di cui ai commi 5 e 7, i comitati etici territoriali esistenti continuano a svolgere i compiti agli stessi demandati dalle norme vigenti.

11. Entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, al fine di armonizzare la disciplina vigente con le disposizioni di cui al presente articolo, con decreto del Ministro della salute sono apportate modifiche correttive e integrative ai seguenti decreti:

a) decreto del Ministro della salute 8 febbraio 2013, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 96 del 24 aprile 2013;

b) decreto del Ministro della salute 27 aprile 2015, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 131 del 9 giugno 2015.

indicazione di pratiche sanitarie che nella ricerca, nella prevenzione, nella diagnosi e nella cura tengano conto delle differenze derivanti dal genere, al fine di garantire la qualità e l'appropriatezza delle prestazioni erogate dal Servizio sanitario nazionale in modo omogeneo sul territorio nazionale.

2. Il decreto di cui al comma 1 è adottato nel rispetto dei seguenti principi:

a) previsione di un approccio interdisciplinare tra le diverse aree mediche e le scienze umane che tenga conto delle differenze derivanti dal genere, al fine di garantire l'appropriatezza della ricerca, della prevenzione, della diagnosi e della cura;

b) promozione e sostegno della ricerca biomedica, farmacologica e psico-sociale basata sulle differenze di genere;

c) promozione e sostegno dell'insegnamento della medicina di genere, garantendo adeguati livelli di formazione e di aggiornamento del personale medico e sanitario;

2. Il decreto di cui al comma 1 è adottato nel rispetto dei seguenti principi:

a) previsione di un approccio interdisciplinare tra le diverse aree mediche e le scienze umane che tenga conto delle differenze derivanti dal genere, al fine di garantire l'appropriatezza della ricerca, della prevenzione, della diagnosi e della cura;

b) promozione e sostegno della ricerca biomedica, farmacologica e psico-sociale basata sulle differenze di genere;

c) promozione e sostegno dell'insegnamento della medicina di genere, garantendo adeguati livelli di formazione e di aggiornamento del personale medico e sanitario;

d) promozione e sostegno dell'informazione pubblica sulla salute e sulla gestione delle malattie, in un'ottica di differenza di genere.

l'informazione pubblica sulla malattia, in un'ottica

le apposite raccomandazioni dei collegi delle professioni sanitarie e alle associazioni di medici o Collegi, volte a promuovere la medicina di genere su

la salute, di concerto con il Ministero della Sanità e dell'Università e della ricerca, e con il Comitato nazionale per la medicina di genere, sulla conoscenza e l'applicazione delle differenze di genere nella diagnosi e nella cura. A tal fine, presso i corsi di laurea in medicina e nei corsi di perfezionamento e di aggiornamento continuativo in medicina,

sono promosse iniziative formative e di ricerca, in collaborazione con le Camere di Commercio, Industria, Artigianato e Agricoltura, e con le associazioni di medici e farmacisti, e con le istituzioni di cui al comma 1, e con l'istituzione di un Osservatorio nazionale per la medicina di genere, istituito presso il Ministero della Salute. La partecipazione alla corresponsione degli oneri di spesa o altri

oneri contenuti nel presente articolo, e delle risorse umane, finanziarie e legislative vigenti, non comporta maggiori oneri per la finan-



## EUROCARE

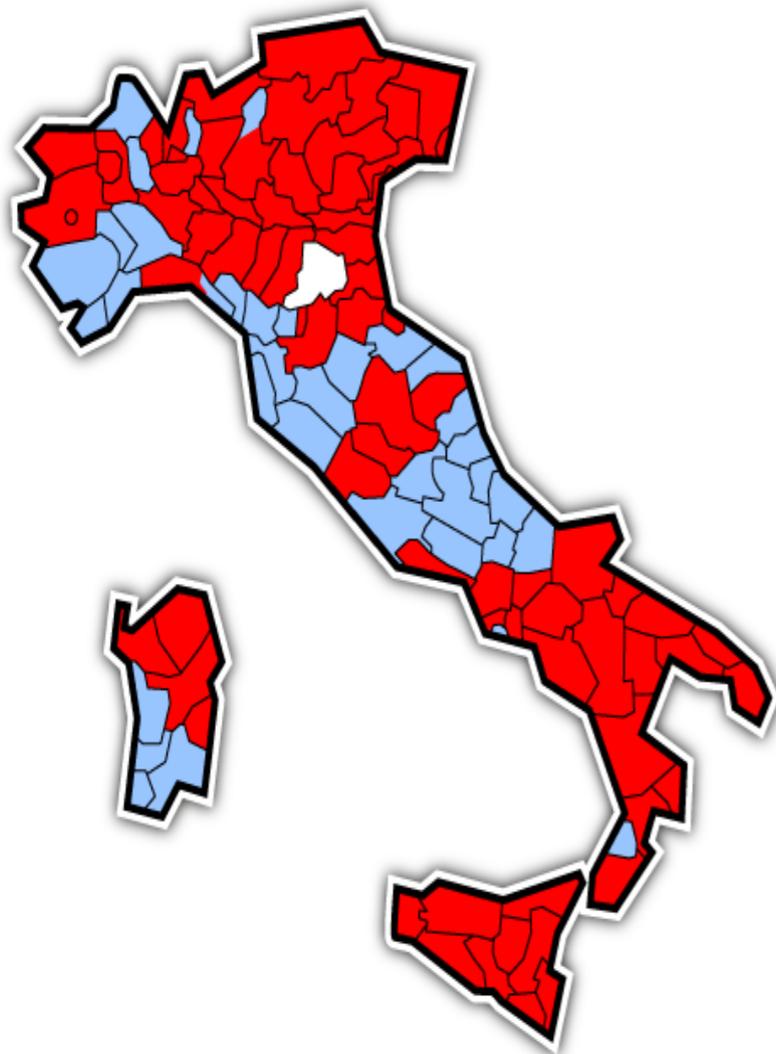
EUROPEAN CANCER REGISTRY  
BASED STUDY ON SURVIVAL AND  
CARE OF CANCER PATIENTS



Associazione Italiana  
Registri Tumori



	RT ACCREDITATI	RT IN ATTIVITA'	ZONE NON COPERTE
COPERTURA	70%	28%	2%
POPOLAZIONE	41.435.000	16.022.501	976.243



#### LEGENDA

Aree coperte dai Registri tumori di popolazione

- Registri accreditati
- Registri in attività
- Aree NON coperte dai Registri tumori di popolazione

#### Mappa dei registri specializzati accreditati



#### LEGENDA

- Registri dei tumori infantili
- Registro mesoteliomi
- Registro tumori coloretali
- Registro tumori del pancreas



**1. Incidenza**

**2. Sopravvivenza**

**3. Prevalenza**

**4. Mortalità, ISTAT**

**Registri  
Tumori**



## Incidenza

**Numero di nuovi casi di tumore che si manifestano ogni anno in una data popolazione.**

## Prevalenza

**Numero di *persone* vive oggi, con  
pregressa diagnosi di tumore**

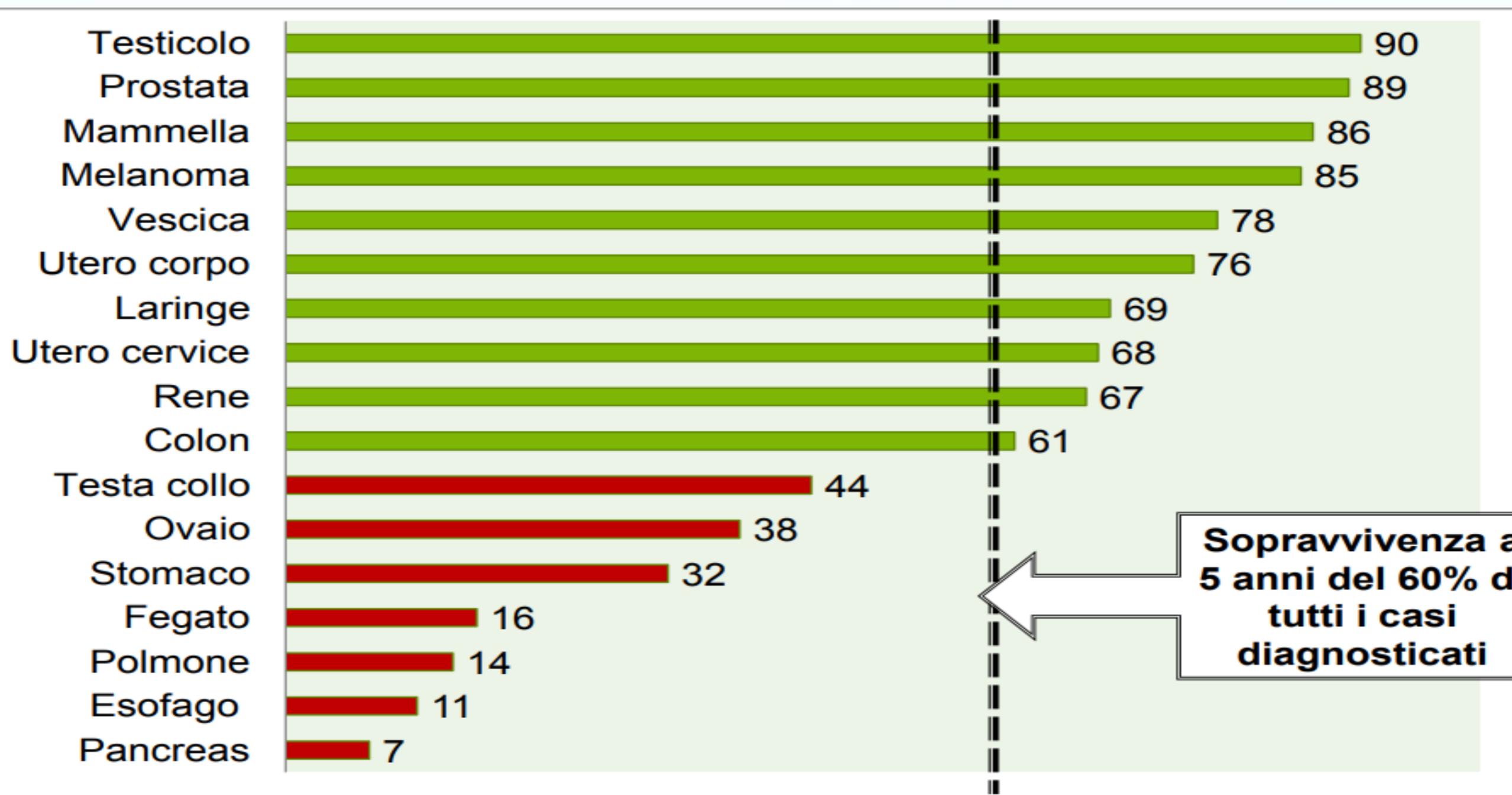


**persone  
vive al 2017**

## Sopravvivenza

**Numero di persone vive a 5 anni dalla diagnosi di tumore.**

## Sopravvivenza (%) a 5 anni per sede tumorale in Italia



## Garantire una strategia di controllo per il controllo dei tumori

- Garantire la **prevenzione** nella politica di sanità pubblica e nella pratica quotidiana
- Garantire **accesso e qualità di cura** per tutti i pazienti in tutto il nostro Paese
- Garantire **l'unitarietà e la continuità** del processo di cura in tutte le fasi di malattia
- Garantire **l'universalità e la sostenibilità** del Sistema Sanitario Nazionale
- Garantire lo sviluppo della **ricerca** in tutti i settori dell'oncologia

## L'impatto per sanità pubblica dei tumori in Italia

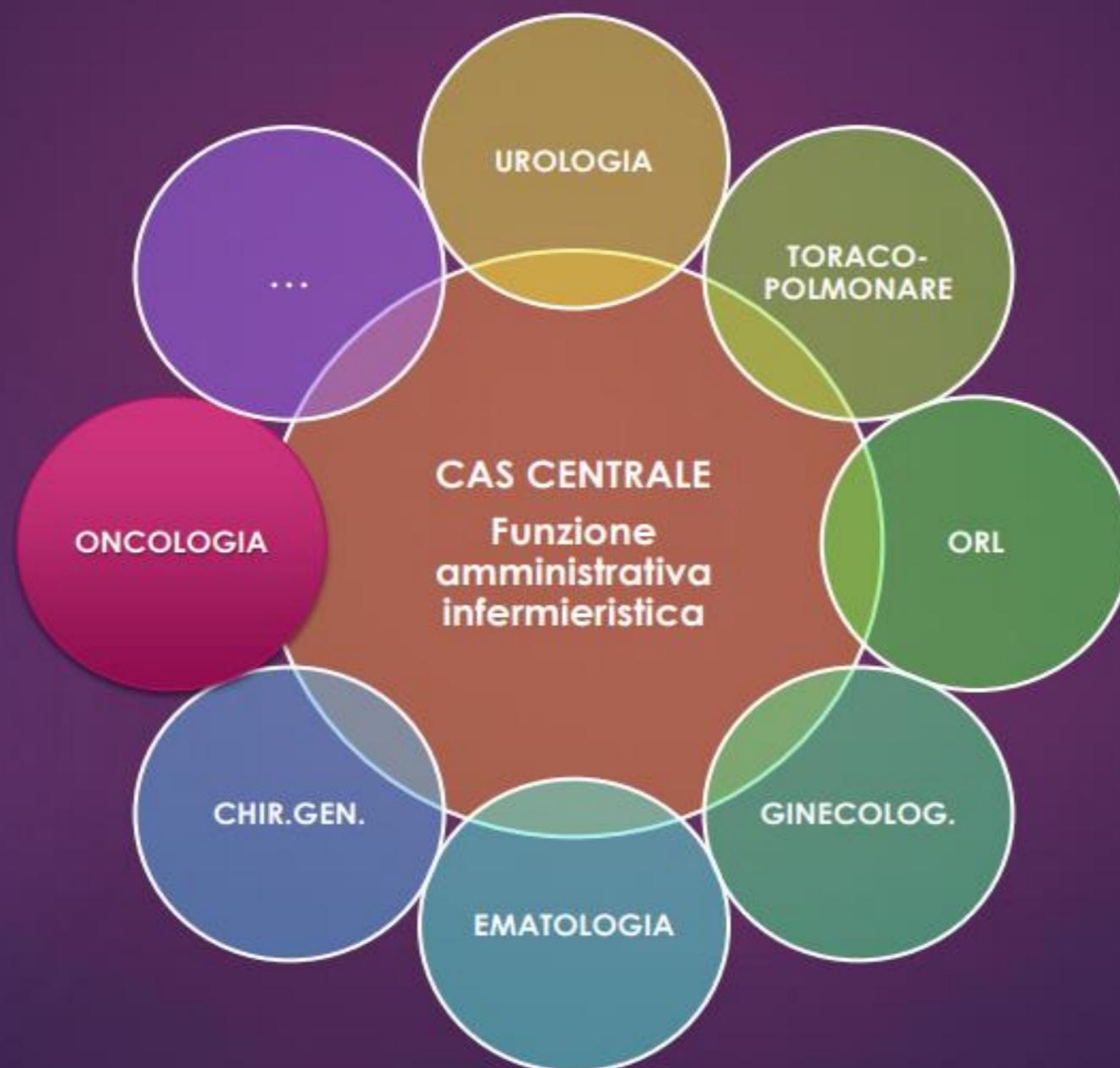
- Incidenza stabile con **365.000** nuovi casi di tumore diagnosticati nell'anno
- Approssimativamente **1.000 nuovi casi** diagnosticati al giorno
- **30** nuove diagnosi al giorno sotto i 40 anni di età
- **176.217** decessi per tumore in riduzione
- Il cancro seconda causa di morte (29% dei 608.000 decessi)
- Ogni giorno **485 decessi** per tumore

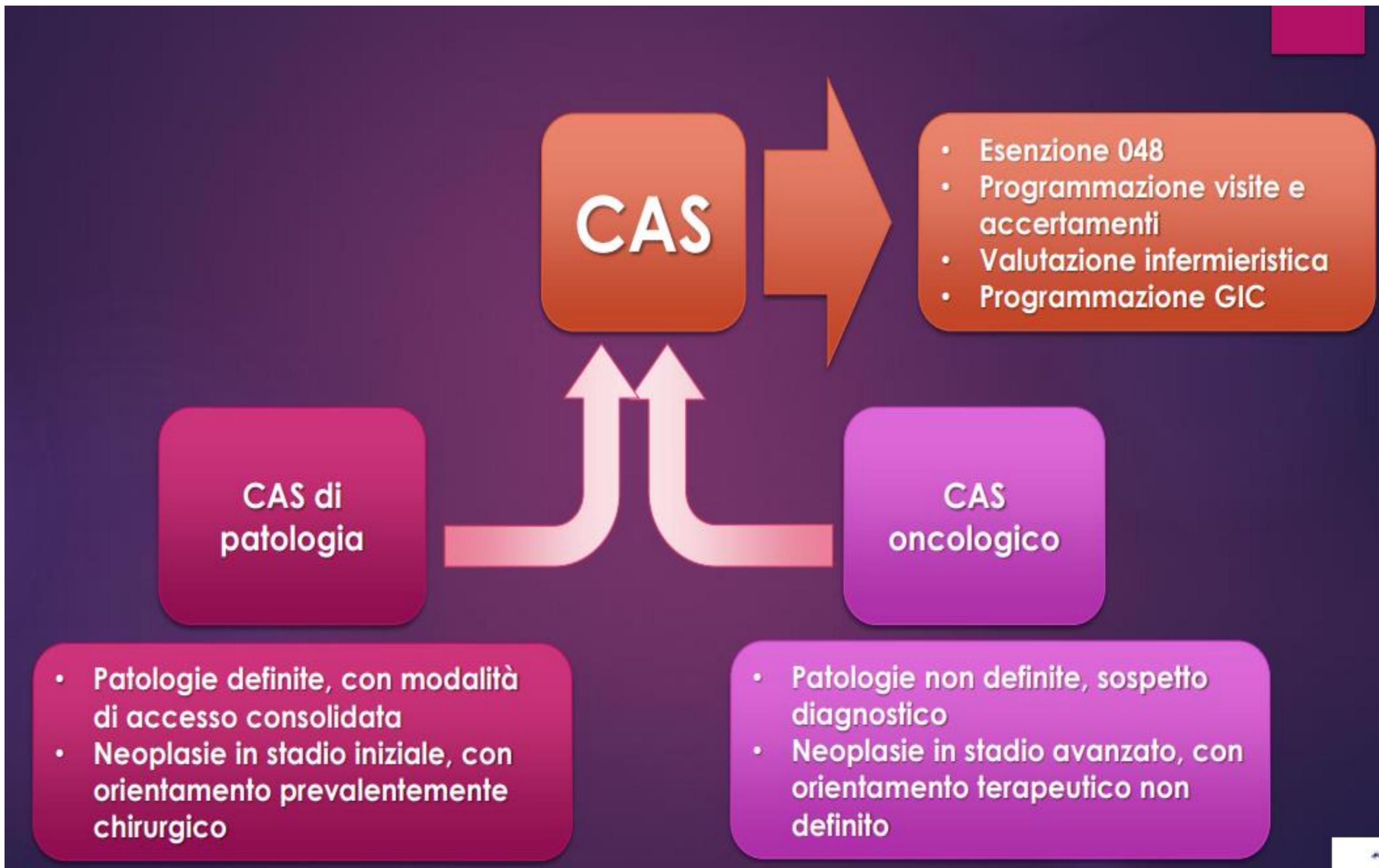
# Come accedono i pazienti in ospedale?



Il CAS nasce per assicurare una via di accesso efficiente ai pazienti con una diagnosi sospetta o accertata di neoplasia

# Che cosa si sta verificando nella realtà





## Che cosa vogliamo?

- ▶ Che tutti i pazienti accedano ai servizi che consideriamo importanti
- ▶ Che i tempi della diagnosi e del trattamento siano controllati
- ▶ Che sia offerta una regia del percorso e che il paziente sia indirizzato nel luogo dove possa ricevere i servizi appropriati
- ▶ Che il percorso sia gestito all'interno dell'ospedale, senza necessità di interventi del MMG
- ▶ Che l'accesso alle prestazioni sia gratuito
- ▶ Che la gestione delle decisioni complesse sia davvero multidisciplinare

# Le possibili conclusioni della valutazione CAS





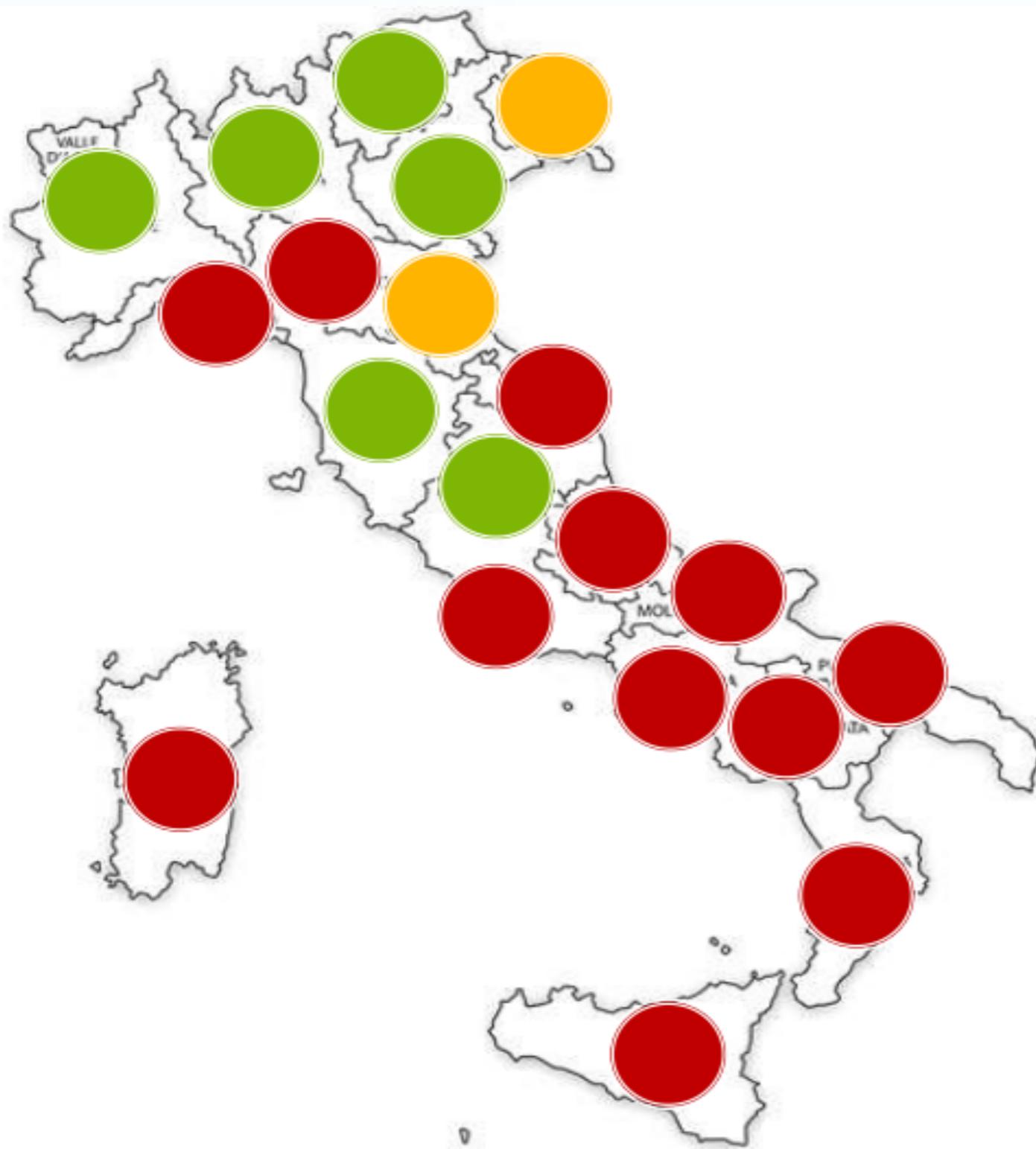
1. **LA RETE ONCOLOGICA NASCE COME PROGETTO SPERIMENTALE** con una delibera della Regione Piemonte (*D.G.R. n. 50 - 1391 del 20.11.2000*).
2. **ESTENSIONE DEL PROGETTO ALLA VALLE D'AOSTA** con la firma di una Convenzione tra le due regioni (*D.G.R. n. 48-9824 del 30.06.2003*).
3. **APPROVAZIONE DELLE LINEE GUIDA METODOLOGICO-ORGANIZZATIVE** 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*).

## Reti Oncologiche Regionali



- Uniformità dei modelli a livello nazionale
- Garanzia di accesso a uguale qualità/standard assistenziali
- Appropriatelyzza diagnostica e terapeutica
- Razionalizzazione dei servizi
- Integrazione dei PDTA
- Razionalizzazione delle risorse e tecnologie
- Ottimizzazione della spesa
- Implementazione della ricerca

## Stato delle Reti Oncologiche Regionali



- Rete deliberata e attiva
- Rete deliberata non chiara attivazione
- Rete in programmazione

Modello	No.
Hub & Spoke (HS)	8
Comprehensive Cancer Care Network (CCCN)	4
HS/CCCN	1
Dipartimenti	3

## ***Compiti del Gruppo Interdisciplinare Cure*** **GIC**

- **Stesura PDTA**
- **Discussione indicatori**
- **Discussione casi clinici**
- **Audit tra pari**
- Composizione comunicata ufficialmente alla Rete dalle Direzioni Aziendali,
- 1 unico responsabile per ogni GIC ed 1 unico referente per ciascuna disciplina, quale garante nei confronti della Rete della qualità delle prestazioni, monitorata con gli opportuni indicatori.

***D.G.R. n. 51 – 2485 del 23.11.2015***



## GIUNTA REGIONALE

Verbale n. 94

Adunanza 23 novembre 2015

**D.G.R. n. 51 – 2485**

**OGGETTO:**

*Individuazione dei Centri Hub e avvio della ridefinizione delle attribuzioni dei centri autorizzati alla prescrizione dei farmaci oncologici sottoposti a registro AIFA, nell'ambito del Dipartimento della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta.*

*Recepimento dell'intesa 144/CSR del 30.11.2014 e attuazione, delle disposizioni di cui al D.M. 70/15 (per le attività di Rete Oncologica) e della DIR.2011/24/EU.*

**INDICATORI... un esempio**

**STRUTTURA**



**PROCESSO**



**ESITO**

**TUMORI DEL COLON-RETTO**

**STRUTTURA:**

- servizio di stomaterapia
- chirurgia laparoscopica

**PROCESSO:**

- visita CAS iniziale - intervento  $\leq 6$  sett.
- intervento - inizio terapia adiuvante  $\leq 6$  sett.
- v. GIC con indicazione a RT-inizio RT  $\leq 4-6$  sett.
- presenza di almeno 12 linfonodi analizzati in  $> 75\%$  dei casi.

**ESITO:**

- mortalità a 30 giorni  $< 5\%$
- reinterventi a 30 giorni  $< 10\%$

# Bussola dei Valori





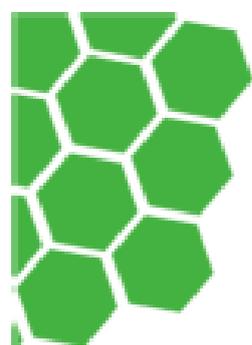
## LA RIDUZIONE DEGLI SPRECHI

<b>Semplificare</b>	↔	la complicazione è spreco
<b>Lavorare insieme</b>	↔	la non cooperazione è spreco
<b>Coinvolgere i pazienti</b>	↔	tenerli in silenzio è spreco
<b>Gestire i rapporti con la politica</b>	↔	l'ingenuità è spreco
<b>Essere pragmatici</b>	↔	volare troppo in alto è spreco
<b>Diventare autonomi</b>	↔	la dipendenza è spreco
<b>Agire velocemente</b>	↔	il ritardo è spreco
<b>Diffondere informazioni e conoscenze</b>	↔	l'isolamento è spreco
<b>Fare scelte chiare</b>	↔	la confusione è spreco
<b>Essere determinati</b>	↔	l'indecisione è spreco
<b>Essere ottimisti e propositivi</b>	↔	pessimismo e lagnanza sono spreco

*(Berwick T.- modificato)*

# *PROGETTO PROTEZIONE FAMIGLIE FRAGILI*

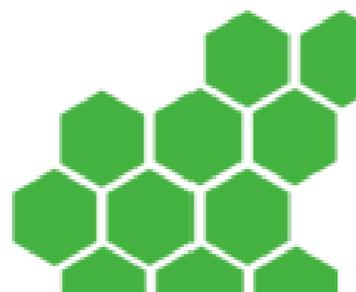




**Linee guida  
TUMORI DEL COLON**

Edizione 2017

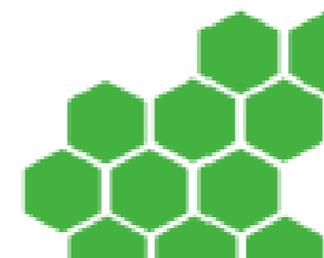
Aggiornamento 27 ottobre 2017



**Linee guida  
NEOPLASIE DEL RETTO E ANO**

Edizione 2017

Aggiornamento 27 ottobre 2017





## TUMORE COLON RETTO

### INCIDENZA

Sono stimate circa 53.000 nuove diagnosi di tumore del colon retto nel 2017 :

- uomini ( 15% di tutti i nuovi tumori)
- donne (13% )

### MORTALITA'

Nel 2014 sono stati osservati 18.671 decessi per carcinoma del colon retto (ISTAT) di cui 54% negli uomini.  
I tumori del colon-retto rappresentano la seconda causa di morte per neoplasia in entrambi i sessi.

### SOPRAVV

Johnson CM, Wei C, Ensor JE, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. Cancer Causes Control 2013;24:1207-1222

### SOPRAVV

Alexander DD, Weed DL, Cushing CA, Lowe KA. Meta-analysis of prospective studies of red meat consumption and colorectal cancer. Eur J Cancer Prev 2011;20:293-307

Cheng J, Chen Y, Wang X, et al. Meta-analysis of prospective cohort studies of cigarette smoking and the incidence of colon and rectal cancers. Eur J Cancer Prev 2014

De Bruijn KM, Arends LR, Hansen BE, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. Br J Surg 2013;100:1421-1429

Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Colorectal cancer association with metabolic syndrome and its components: a systematic review with meta-analysis. Endocrine 2013;44:634-647

Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. AnnOncol 2011;22:1958-1972

Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, et al. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. Int J Cancer 2009;125:171-180

### FATTI

Kitahara CM, Berndt SI, de Gonzalez AB, et al. Prospective investigation of body mass index, colorectal adenoma, and colorectal cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. J ClinOncol 2013;31:2450-2459

Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. BMJ 2016;354:i3857

...e al 62%  
...ridionali  
...ord.

...fermente  
...e al 58%

...farine e  
...umo ed  
...verdura,  
...strazione

...ttocolite  
...dromi in  
...poliposi

## I TUMORI IN ITALIA RAPPORTO AIRTUM 2016 SOPRAVVIVENZA

## CONFRONTI INTERNAZIONALI

CANCER SITE	GENDER	AIRTUM	EUROCARE						
		ITALY	ITALY	EUROPE	NORTHERN EUROPE	UK & IRELAND	CENTRAL EUROPE	SOUTHERN EUROPE	EASTERN EUROPE
All sites	M	53.5	52.3	48.7	49.3	44.7	50.9	50.1	41.1
	F	62.6	60.5	57.1	59.3	53.3	59.3	58.8	51.2
All sites (not case-mix adjusted)	M	57.0	52.9	50.3	58.2	46.9	54.7	49.9	39.3
	F	62.9	60.7	58.0	60.3	52.4	61.3	58.9	41.1
Larynx	ALL	69.5	68.9	58.9	61.7	61.6	61.1	61.7	47.0
	M	69.3		59.0					
Oesophagus	F	70.2		59.6					
	ALL	13.3	11.7	12.4	10.6	12.5	15.3	10.1	7.7
Thyroid	ALL	93.5	91.1	86.5	85.3	80.6	87.4	90.4	85.7
Stomach	ALL	31.8	32.4	25.1	21.9	17.2	28.1	29.6	18.8
	M	30.7		23.7					
Small intestine	F	33.7		27.7					
	ALL	50.9	49.0	47.9	52.5	36.9	53.9	46.8	43.0
Colon	ALL	65.5	60.8	57.0	59.0	51.8	60.5	58.5	49.4
	M	65.5		56.4					
Rectum	F	65.6		57.8					
	ALL	62.4	58.3	55.8	59.5	53.7	60.1	55.4	44.6
Liver	M	62.4		54.9					
	F	62.8		57.3					
Gallbladder and extrahepatic biliary tract	ALL	20.3	16.1	11.7	8.1	8.4	12.8	14.8	5.9
	M	20.5		11.5					
Pancreas	F	20.4		12.5					
	ALL	16.0	16.8	16.6	12.9	17.8	17.4	16.3	12.5
Liver	M	16.8		18.1					
	F	15.3		15.9					
Pancreas	ALL	8.1	7.2	6.9	4.8	4.7	7.3	7.5	5.8
	M	7.2		6.3					
Pancreas	F	9.3		7.9					



Rapporto AIRTUM 2016

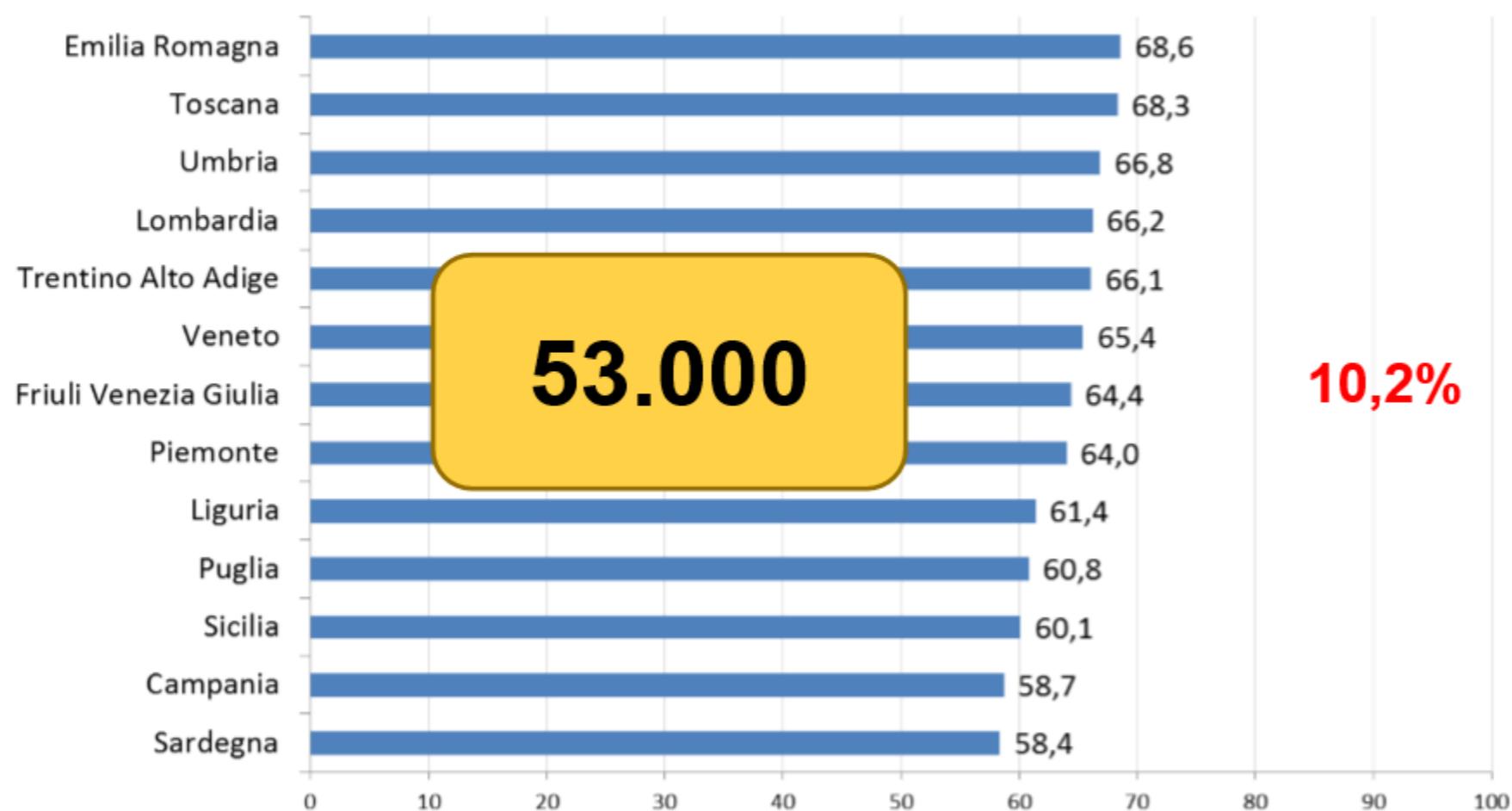
Rapporto AIRTUM 2016

CANCER SITE	AIRTUM	CONCORD						
	ITALY	TUNISIA	CUBA	USA	CANADA	SOUTH KOREA	BRASIL	AUSTRALIA
Stomach	31.8	<u>49.0</u> §	26.2 §	29.1	24.8	57.9	24.9	27.9
Colon	65.5	<u>67.6</u> §	46.4 §	64.7	62.8	66.0	58.2	64.2
Rectum	62.4	<u>78.5</u> §	-	64.0	62.8	65.9	55.9	64.2
Liver	20.3	-	-	15.2	17.7	20.1	11.6§	14.7
Lung	15.8	<u>10.3</u> §	18.2§	18.7	17.3	18.5	18.0	15.0
Breast	87.1	<u>68.4</u> §	77.7	88.6	85.8	82.7	87.4	86.2
Cervix	68.2	<u>42.4</u> §	64.0	62.8	66.8	77.1	61.1	67.1
Ovary	39.5	<u>47.8</u> §	39.8	40.9	37.5	44.2	31.8	37.5
Prostate	91.5	<u>100.0</u> §	56.1 §	97.2	91.7	82.2	96.1	88.5
Leukaemia	47.7	<u>26.5</u> §	<u>59.6</u>	51.8	55.2	23.4	20.3 §	51.1

§ Survival estimate considered less reliable. / When too few patients were available for analysis in the calendar period, data were merged with previous incidence years and the survival estimates are underlined / Italics denote survival estimates that are not age-standardized.

**Table 3.** Five-year net survival in Italy (AIRTUM) for patients diagnosed in 2005-2009 and followed up to 2013 and in selected countries worldwide (CONCORD-2) for patients diagnosed in 2005-2009 and followed up to 2009.

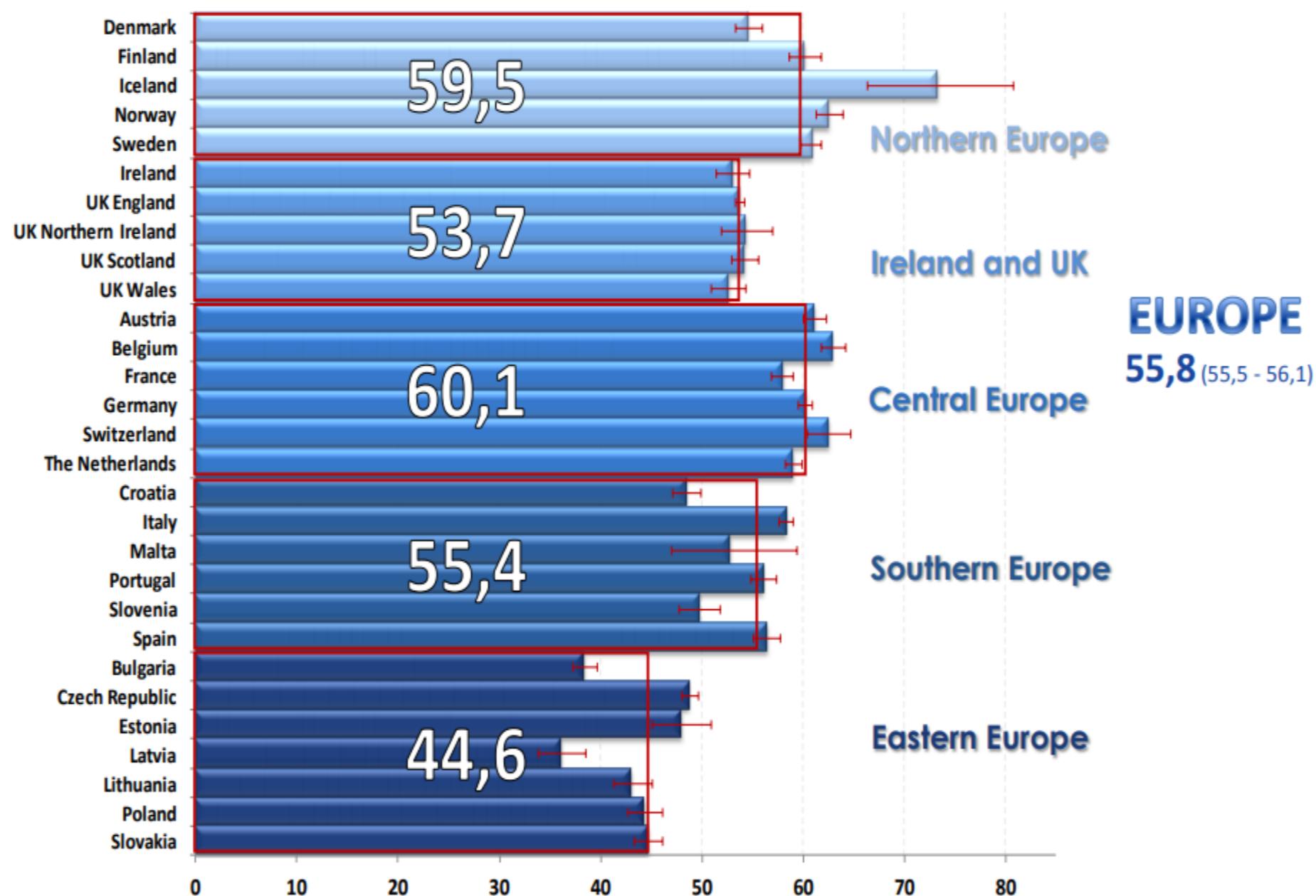
## Sopravvivenza Colon-retto





## Rectal cancer

5-year relative survival 2000-07 by country and region



## TUMORE DEL COLON RETTO

### COLORECTAL CANCER

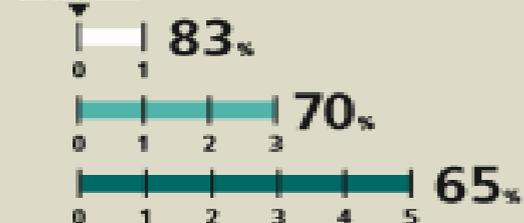
#### SUMMARY

##### NET SURVIVAL

1 YEAR  
AFTER DIAGNOSIS

**83%**

DIAGNOSIS



3 YEARS  
AFTER DIAGNOSIS

**70%**

5 YEARS  
AFTER DIAGNOSIS

**65%**

10 percent points  
higher in 15 years

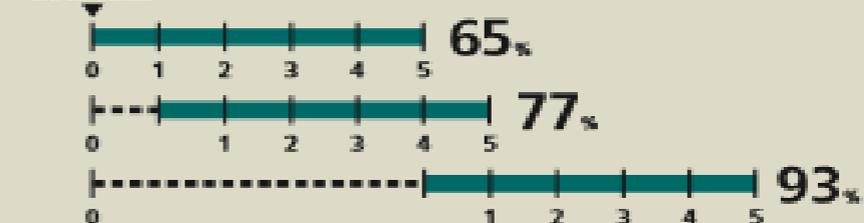
MALES & FEMALES, PERIOD OF DIAGNOSIS: 2005-2009

##### CONDITIONAL 5-YEAR NET SURVIVAL

5 YEARS  
AFTER DIAGNOSIS

**65%**

DIAGNOSIS



CONDITIONED  
ON HAVING SURVIVED  
1 YEAR AFTER DIAGNOSIS

**77%**

CONDITIONED  
ON HAVING SURVIVED  
5 YEARS AFTER DIAGNOSIS

**93%**

##### 5-YEAR NET SURVIVAL - GEOGRAPHICAL COMPARISONS

Source: graph A

NORTH WEST

M **65%**

F **66%**

NORTH EAST

M **67%**

F **67%**

CENTRE

M **67%**

F **66%**

SOUTH

M **59%**

F **61%**

In the **NORTH** and **CENTRE** of Italy cancer survival is higher than in the **SOUTH**

##### 5-YEAR NET SURVIVAL - BY REGION

Source: graph E



##### 5-YEAR NET SURVIVAL BY GENDER

MALES

**65%**

FEMALES

**65%**

NO SIGNIFICANT  
DIFFERENCE  
in cancer  
survival

##### LIFE EXPECTANCY AT A GIVEN AGE OF DIAGNOSIS

GENERAL POPULATION

CANCER

AGE AT  
DIAGNOSIS **50**



AGE AT  
DIAGNOSIS **70**



## FATTORI AMBIENTALI



## STILI DI VITA



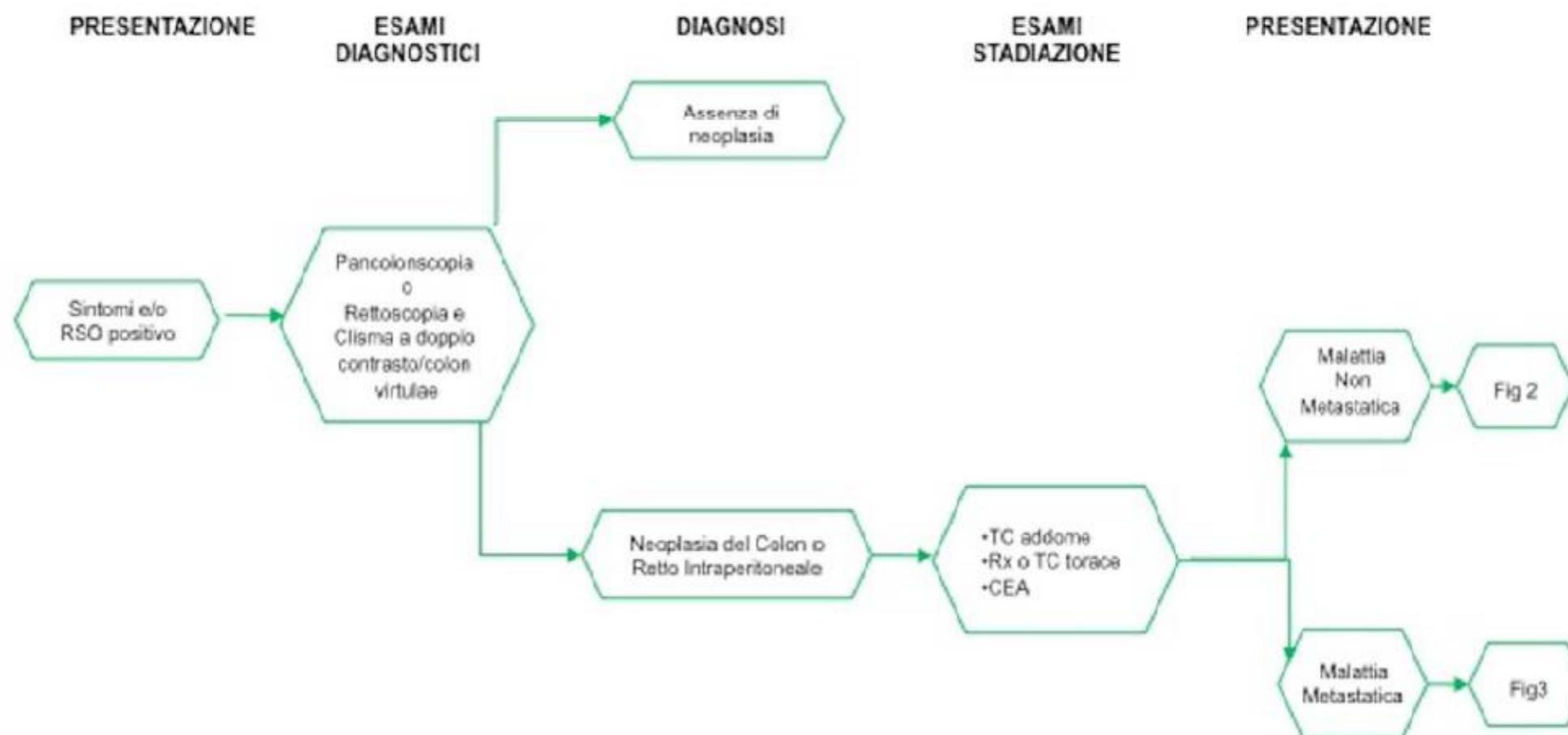


Linee guida  
TUMORI DEL COLON

Edizione 2017  
Aggiornamento 27 ottobre 2017



Figura 1: Diagnosi e Stadiazione



## DEFINIZIONE

1

L'oncologia medica è la branca della medicina che si occupa della diagnosi dei tumori solidi ed ematologici e delle terapie antitumorali non chirurgiche.

2

I tumori possono essere interpretati come processi istogenetici aberranti....

3

Per trattare i tumori il medico oncologo usa:

- chemioterapia
- ormonoterapia
- terapie a bersaglio molecolare
- immunoterapia
- terapia genica



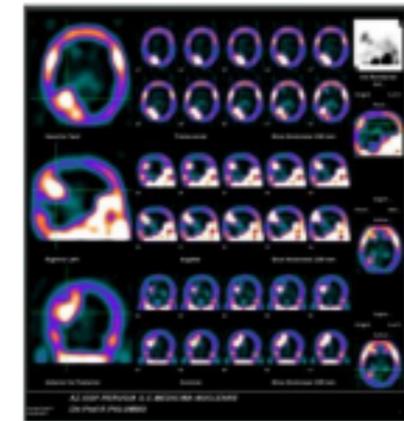
**CHIRURGIA**



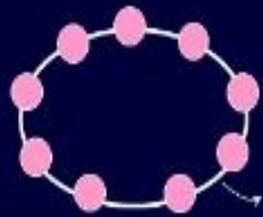
**RADIOTERAPIA**



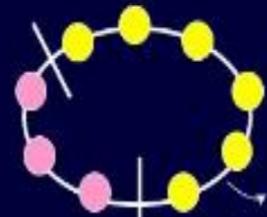
**CHEMIOTERAPIA**



## TOSSICITÀ DEI CHEMIOTERAPICI IN RAPPORTO AL CICLO CELLULARE



FARMACI NON  
FASE-SPECIFICI



FARMACI  
FASE-SPECIFICI

Agenti alchilanti (Busulfan, Ciclofosfamide,  
Clometina, Melfalan, Tiotepa)

Nitrosouree

Antibiotici antitumorali (Actinomicina, Daunorubicina,  
Doxorubicina, Mitramicina, Mitomicina)

Procarbazina

Cis-platino

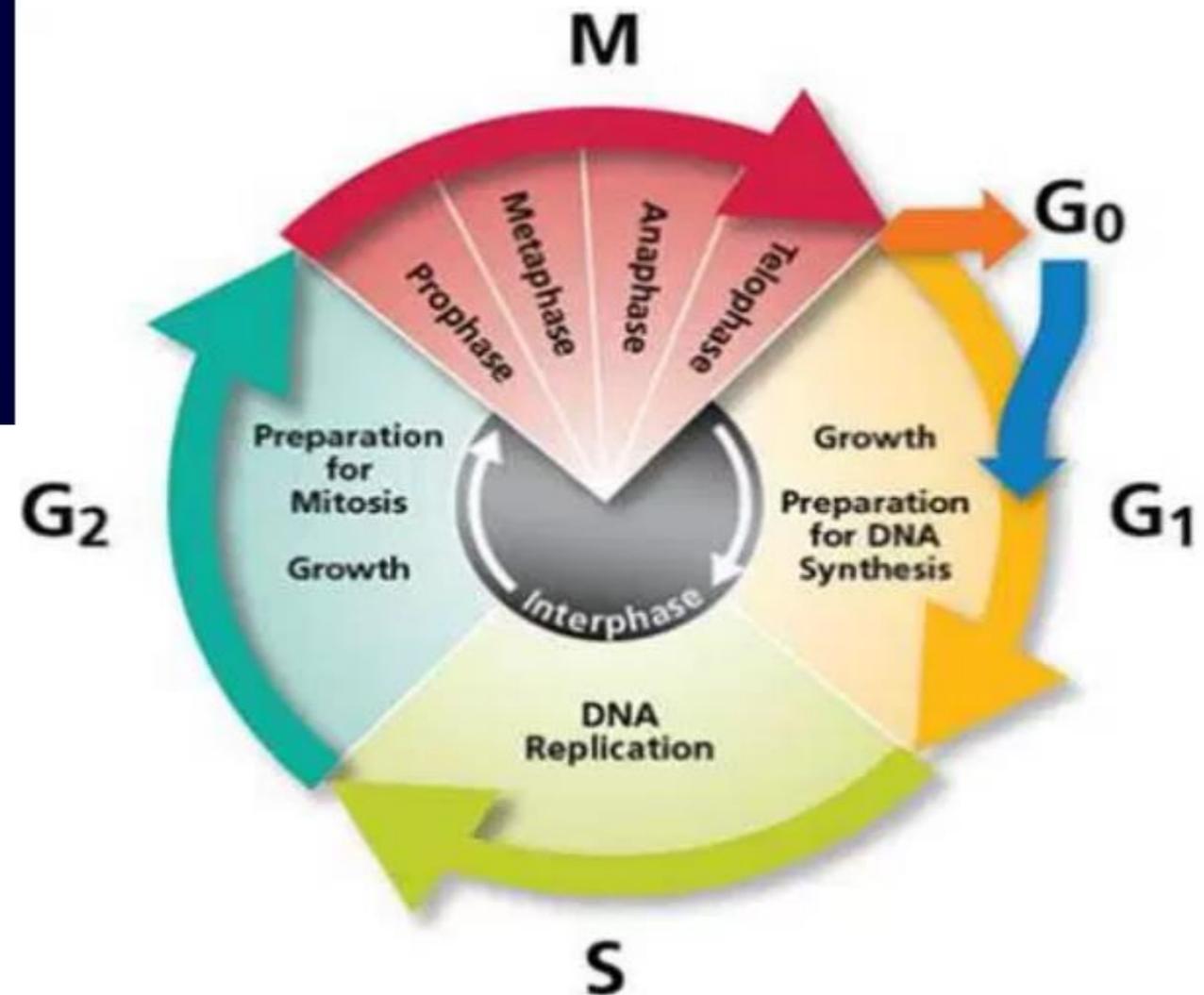
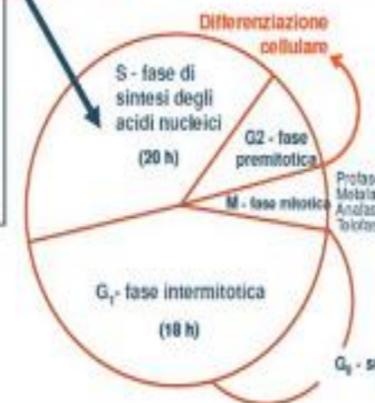
Dacarbazina

Farmaci attivi sulla fase S

Azacitidina  
Citosina  
arabinoside  
(Citarabina)  
Fluorouracile  
Idrossiurea  
6-mercaptopurina  
Antibiotici peptidici  
(Bleomicina)  
Neotressato

Farmaci attivi sulla fase M

Alcaloidi della  
Vinca  
(Vincristina,  
Vinblastina,  
Vindesina)  
Taxolo  
Lignani  
podofillinici  
(Etoposide,  
Teniposide)  
Prophase  
Metabasi  
Anafasi  
Telofasi



# Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

## Version 4.0

Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES  
National Institutes of Health  
National Cancer Institute

### Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE)

Publish Date: May 28, 2009

#### Quick Reference

The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events is a descriptive terminology which can be utilized for Adverse Event (AE) reporting. A grading (severity) scale is provided for each AE term.

#### Components and Organization

##### SOC

System Organ Class, the highest level of the MedDRA hierarchy, is identified by anatomical or physiological system, etiology, or purpose (e.g., SOC Investigations for laboratory test results). CTCAE terms are grouped by MedDRA Primary SOCs. Within each SOC, AEs are listed and accompanied by descriptions of severity (Grade).

##### CTCAE Terms

An Adverse Event (AE) is any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medical treatment or procedure that may or may *not* be considered related to the medical treatment or procedure. An AE is a term that is a unique representation of a specific event used for medical documentation and scientific analyses. Each CTCAE v4.0 term is a MedDRA LLT (Lowest Level Term).

#### Definitions

A brief definition is provided to clarify the meaning of each AE term.

#### Grades

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

- Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.
- Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL\*.
- Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL\*\*.
- Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.
- Grade 5 Death related to AE.

A Semi-colon indicates 'or' within the description of the grade.

A single dash (-) indicates a grade is not available.

Not all Grades are appropriate for all AEs. Therefore, some AEs are listed with fewer than five options for Grade selection.

#### Grade 5

Grade 5 (Death) is not appropriate for some AEs and therefore is not an option.

#### Activities of Daily Living (ADL)

\*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

\*\*Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

### Blood and lymphatic system disorders

Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Anemia	Hemoglobin (Hgb) <LLN - 10.0 g/dL; <LLN - 6.2 mmol/L; <LLN - 100 g/L	Hgb <10.0 - 8.0 g/dL; <6.2 - 4.9 mmol/L; <100 - 80g/L	Hgb <8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; transfusion indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Definition: A disorder characterized by an reduction in the amount of hemoglobin in 100 ml of blood. Signs and symptoms of anemia may include pallor of the skin and mucous membranes, shortness of breath, palpitations of the heart, soft systolic murmurs, lethargy, and fatigability.

## FARMACOVIGILANZA

- Decreto Legislativo 24/4/2006, n. 219 (e modifiche successive)
- Rete: AIFA, Regioni, ASL, Ospedali, IRCCS, industrie farmaceutiche e operatori sanitari del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).
- Decreto del Ministero della Salute 12/12/2003 – G.U. n. 36 del 13/2/2004): obbligo di segnalazione su apposita scheda.

SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)						
<i>(da compilarsi a cura dei medici o degli altri operatori sanitari e da inviare al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza)</i>						
1. INIZIALI DEL PAZIENTE	<input type="text"/> <input type="text"/>	2. DATA DI NASCITA	3. SESSO	4. DATA INSORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	CODICE SEGNALAZIONE

INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE			
24. QUALIFICA DEL SEGNALATORE		25. DATI DEL SEGNALATORE	
O MEDICO DI MEDICINA GENERALE	O PEDIATRA DI LIBERA SCELTA	NOME E COGNOME	
O MEDICO OSPEDALIERO	O FARMACISTA	INDIRIZZO	
O SPECIALISTA	O ALTRO	TEL E FAX	E-MAIL
26. DATA DI COMPILAZIONE		27. FIRMA DEL SEGNALATORE	
28. CODICE ASL		29. FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA	

# Effetti collaterali della chemioterapia

## Classificazione:

- Immediati (da inizio somministrazione a 6 gg)
- Precoci (da 7 a 20 gg)
- Ritardati (da 1 mese a 1 anno)
- Tardivi (a distanza di anni)

<b>Necrosi tissutale locale da stravaso</b>	<b>Mecloretamina</b>
<b>Nausea e vomito</b>	<b>Quasi tutti i farmaci</b>
<b>Brividi, febbre</b>	<b>Bleomicina, dacarbazina</b>
<b>Eruzione cutanea, anafilassi</b>	<b>Bleomicina, asparaginasi, taxolo</b>
<b>Flebite</b>	<b>Mecloretamina</b>
<b>Reazione cutanea di richiamo su area irradiata</b>	<b>Actinomicina D</b>
<b>Iperuricemia, insufficienza renale</b>	<b>In assenza di allopurinolo</b>
<b>Ipocalcemia</b>	<b>Mitramicina</b>

<b>Leucopenia e piastrinopenia</b>	<b>Quasi tutti i farmaci</b>
<b>Megaloblastosi</b>	<b>Methotrexate, Ara-C</b>
<b>Mucosite (stomatite, diarrea)</b>	<b>Methotrexate</b>
<b>Caduta dei capelli, alopecia</b>	<b>Antracicline, ciclofosfamide</b>
<b>Stipsi, ileo paralitico</b>	<b>Vincristina, vindesina</b>
<b>Ipercalcemia</b>	<b>Estrogeni</b>
<b>Psicosi</b>	<b>Corticosteroidi</b>
<b>Coagulazione intravasale disseminata</b>	<b>Asparaginasi</b>
<b>Pancreatite</b>	<b>Asparaginasi</b>
<b>Ritenzione di liquidi</b>	<b>Vari ormoni</b>
<b>Infiltrati polmonari</b>	<b>Methotrexate, bleomicina</b>
<b>Atassia cerebellare</b>	<b>Fluorouracile</b>
<b>Ototossicità</b>	<b>Cisplatino</b>
<b>Danno renale</b>	<b>Cisplatino, methotrexate</b>

<b>Anemia</b>	<b>Antimetaboliti</b>
<b>Neurotossicità periferica</b>	<b>Vincristina, vindesina, taxolo</b>
<b>Azoospermia, amenorrea</b>	<b>Alchilanti, procarbазina</b>
<b>Danno epatocellulare</b>	<b>Asparaginasi, nitrosouree</b>
<b>Ittero colestatico</b>	<b>Mercaptopurina</b>
<b>Iperpigmentazione</b>	<b>Bleomicina</b>
<b>Fibrosi polmonare</b>	<b>Bleomicina, busulfan</b>
<b>Necrosi miocardica</b>	<b>Antracicline</b>
<b>Sindrome cushingoide</b>	<b>Corticosteroidi</b>
<b>Mascolinizzazione</b>	<b>Androgeni</b>
<b>Femminilizzazione</b>	<b>Estrogeni</b>
<b>Sindrome addisoniana</b>	<b>Busulfan</b>

<b>Sterilità</b>	<b>Alchilanti, procarbazi na</b>
<b>Fibrosi epatica</b>	<b>Methotrexate</b>
<b>Encefalopatia</b>	<b>Methotrexate</b>
<b>Osteoporosi</b>	<b>Corticosteroidi</b>
<b>Leucemia acuta, tumori solidi</b>	<b>Alchilanti, procarbазina</b>

## OBIETTIVO

Identificare e descrivere eventuali differenze di genere nella manifestazione di effetti collaterali in pazienti sottoposti a chemioterapia con tumore del colon retto al fine di erogare un'assistenza personalizzata e migliorare la qualità di vita delle persone trattate.

## MATERIALI E METODI

**Disegno:** Studio retrospettivo

**Campione:** scelta casuale non randomizzata di pazienti affetti dal tumore del colon retto che hanno avuto accesso presso al day hospital nel periodo compreso tra ottobre e marzo 2016 .

I dati verranno raccolti dalla cartella medica informatizzata attraverso il sistema "TrackCare", codificati e inseriti in un database catalogati in base:

- genere
- età
- patologie concomitanti
- numero di accessi
- intervento chirurgico
- tipo di schema chemioterapico
- assunzione altri farmaci
- tossicità rilevata attraverso la scala CTCAE versione 4.03 (nausea, vomito, parestesia, alopecia, astenia, diarrea, stipsi, dolore, tossicità cutanea, disgeusia, trombocitopenia, neutropenia, mucosite)
- condizione di menopausa
- visita CAS
- rinvio terapia per tossicità
- visite di rivalutazione
- accesso per controllo emocromo di Nadir

**Criteri di inclusione:**

- tutti i pazienti affetti da tumore colon-retto sottoposti a terapia attiva
- età > 18 anni
- pazienti che afferiscono al centro solo in regime di day hospital

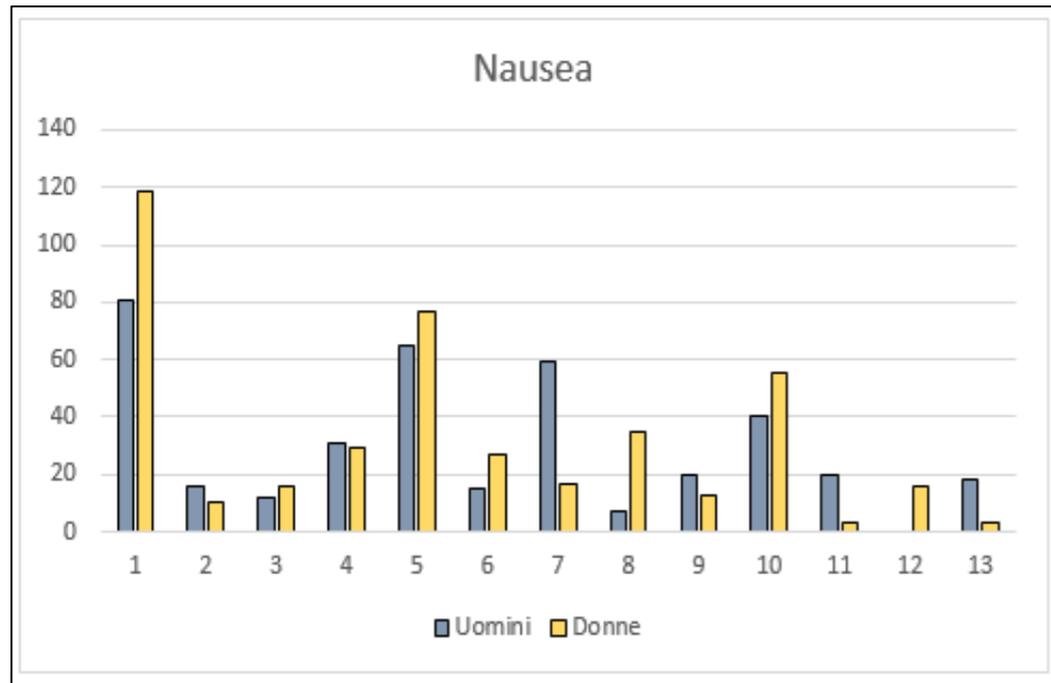
- ❑ Arruolati 207 pazienti, di cui 106 uomini e 101 donne.
- ❑ Sono stati tenuti in considerazione tutti gli accessi al Day Hospital per un totale di **5583 accessi** di cui 2983 accessi di uomini e 2660 accessi di donne.
- ❑ Età media è di 65.72 anni (range 32-86).

Tabella 3 Descrizione degli accessi

VARIABILI	UOMINI	Percentuale uomini %	DONNE	Percentuale donne %	TOTALE	Totale percentuale %
Visita di rivalutazione	381	12,77%	349	13,42%	730	13,08%
Visita CAS*	96	3,22%	94	3,62%	190	3,40%
Nadir**	26	0,87%	25	0,96%	51	0,91%
Intervento chirurgico	5	0,17%	9	0,35%	14	0,25%
Rinvio per tossicità	375	12,57%	302	11,62%	677	12,13%
Accessi per eseguire la terapia	2100	70,40%	1821	70,04%	3921	70,23%
<b>TOTALE</b>	<b>2983</b>	100%	<b>2600</b>	100%	<b>5583</b>	100%

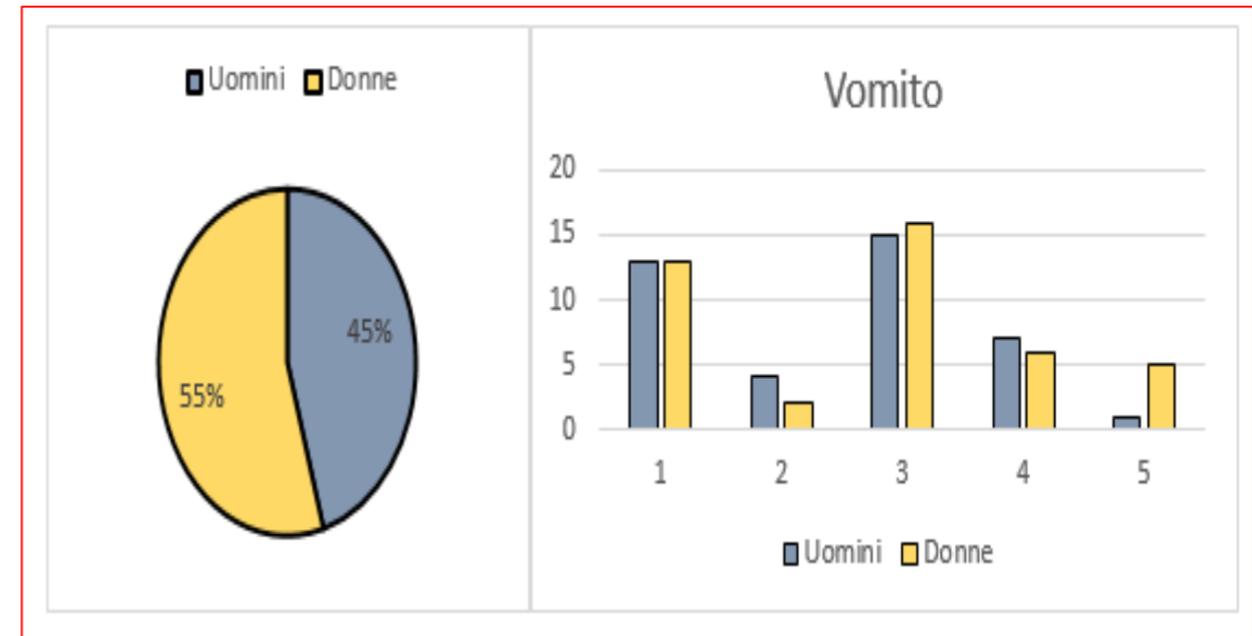
\*Per visita CAS si intende la prima visita al Centro Accoglienza Servizi.

Tipo di schema	N° di pazienti sottoposti a chemioterapia			
	Uomini	Percentuale Uomini	Donne	Percentuale Donne
Folfox 4	34	12,59%	48	19,43%
Folfiri	28	10,37%	20	8,10%
Xelox	27	10,00%	13	5,26%
Capecitabina	16	5,93%	19	7,69%
De Gramont + Bevacizumab	11	4,07%	21	8,50%
De Gramont	13	4,81%	15	6,07%
Bevacizumab + folfox 4	7	2,59%	18	7,29%
Folfiri + Bevacizumab	9	3,33%	11	4,45%
Radioterapia + Capecitabina	10	3,70%	9	3,64%
Panitumumab + Folfox 4	11	4,07%	4	1,62%
Tomox	7	2,59%	8	3,24%
Tomudex	7	2,59%	7	2,83%
Cetuximab	7	2,59%	5	2,02%
Panitumumab	9	3,33%	3	1,21%
Capecitabina + Bevacizumab	5	1,85%	5	2,02%
Irinotecan	10	3,70%	0	0,00%
Aflibercept + Folfiri	4	1,48%	5	2,02%
Oxapetrelli	3	1,11%	4	1,62%
Panitumumab + De Gramont	5	1,85%	2	0,81%
Cetuximab + Irinotecan	5	1,85%	1	0,40%
Petrelli	2	0,74%	4	1,62%
Folfoxiri + Bevacizumab	5	1,85%	1	0,40%
Tomiri	4	1,48%	2	0,81%
Nigro + Radioterapia	2	0,74%	4	1,62%
Sorafenib	5	1,85%	1	0,40%
Longsurf	3	1,11%	2	0,81%
Cetuximab + Folfiri	1	0,37%	3	1,21%
Cetuximab + De Gramont	1	0,37%	3	1,21%
Panitumumab + Folfox 6	4	1,48%	0	0,00%
Folfox 6	3	1,11%	0	0,00%
Xelox + Bevacizumab	0	0,00%	2	0,81%



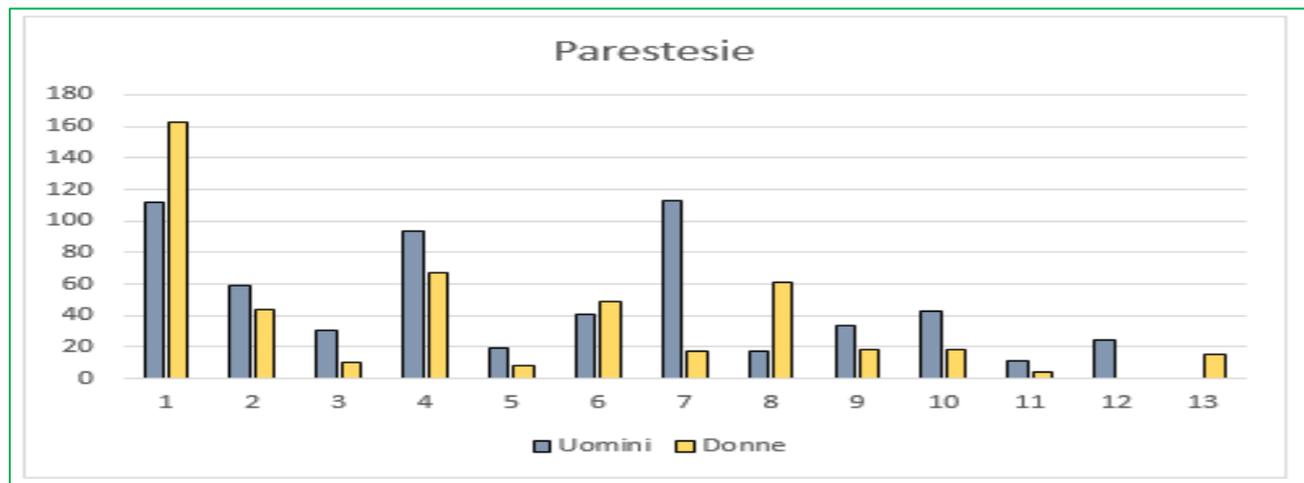
Legenda:

- |                                   |                                  |
|-----------------------------------|----------------------------------|
| 1 <u>Folfox 4</u>                 | 8 <u>Bevacizumab + Folfox</u>    |
| 2 <u>Panitumumab + Folfox 4</u>   | 9 <u>De Gramont</u>              |
| 3 <u>Visita di rivalutazione</u>  | 10 <u>Folfiri</u>                |
| 4 <u>Folfiri + Bevacizumab</u>    | 11 <u>Cetuximab + Irinotecan</u> |
| 5 <u>Rinvio per tossicità</u>     | 12 <u>Petrelli</u>               |
| 6 <u>De Gramont + Bevacizumab</u> | 13 <u>Cetuximab</u>              |
| 7 <u>Xelox</u>                    |                                  |



Legenda:

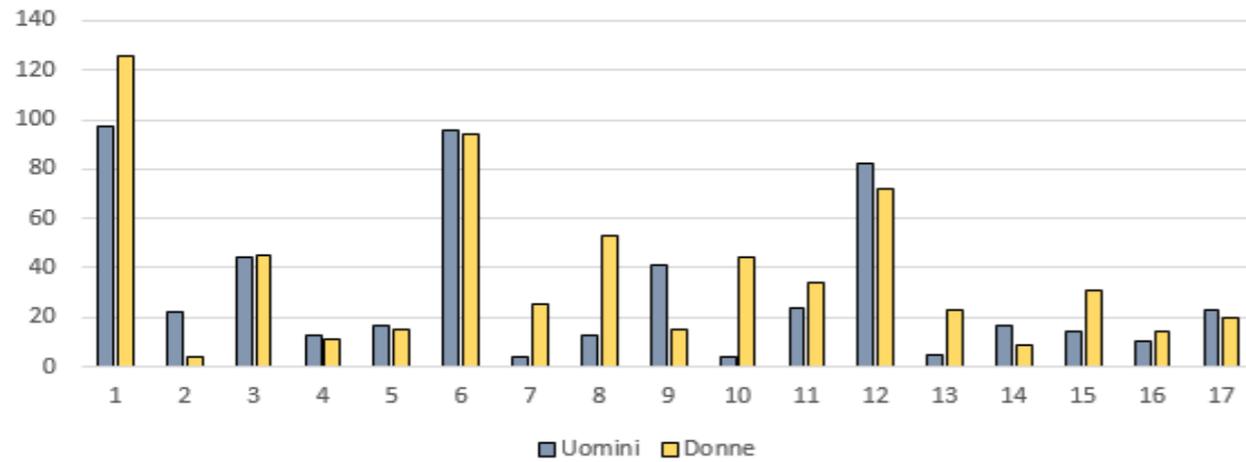
- |                                |                                 |
|--------------------------------|---------------------------------|
| 1 <u>Folfox 4</u>              | 4 <u>Bevacizumab + Folfox 4</u> |
| 2 <u>Folfiri + Bevacizumab</u> | 5 <u>Folfiri</u>                |
| 3 <u>Rinvio per tossicità</u>  |                                 |



Legenda:

- |                                   |                                  |
|-----------------------------------|----------------------------------|
| 1 <u>Folfox 4</u>                 | 8 <u>Bevacizumab + Folfox 4</u>  |
| 2 <u>Visita di rivalutazione</u>  | 9 <u>De Gramont</u>              |
| 3 <u>Folfiri + Bevacizumab</u>    | 10 <u>Folfiri</u>                |
| 4 <u>Rinvio per tossicità</u>     | 11 <u>Tomox</u>                  |
| 5 <u>Bevacizumab</u>              | 12 <u>Panitumumab + Folfox 6</u> |
| 6 <u>De Gramont + Bevacizumab</u> | 13 <u>Cetuximab + Folfiri</u>    |
| 7 <u>Xelox</u>                    |                                  |

Astenia

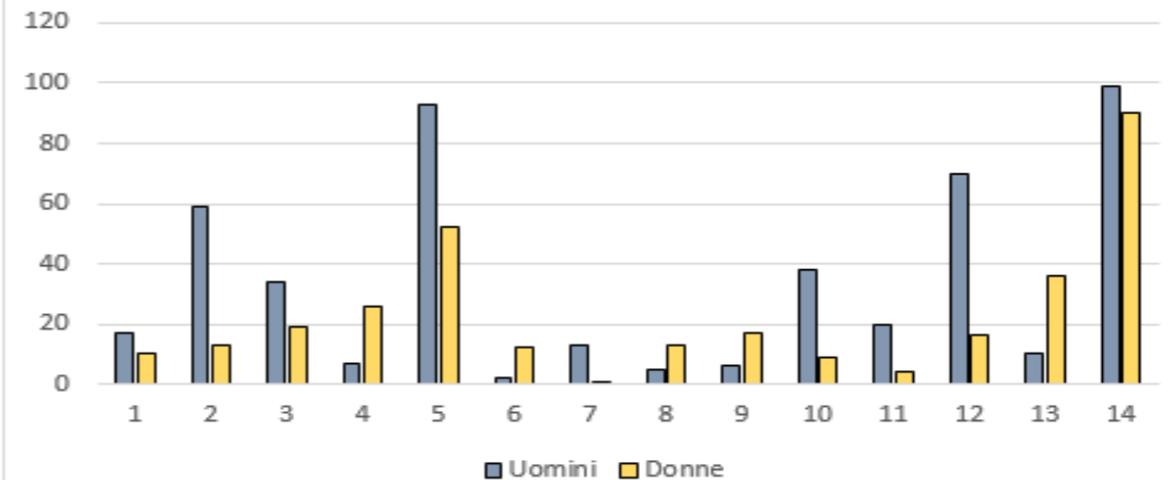


## Legenda:

1 Folfox 4  
 2 Panitumumab + Folfox 4  
 3 Visita di rivalutazione  
 4 Capecitabina  
 5 Folfiri + Bevacizumab  
 6 Rinvio per tossicità  
 7 Bevacizumab  
 8 De Gramont + Bevacizumab  
 9 Xelox

10 Bevacizumab + Folfox 4  
 11 De Gramont  
 12 Folfiri  
 13 Tomox  
 14 Cetuximab + Irinotecan  
 15 Petrelli  
 16 Cetuximab + Folfiri  
 17 Cetuximab

Tossicità cutanea

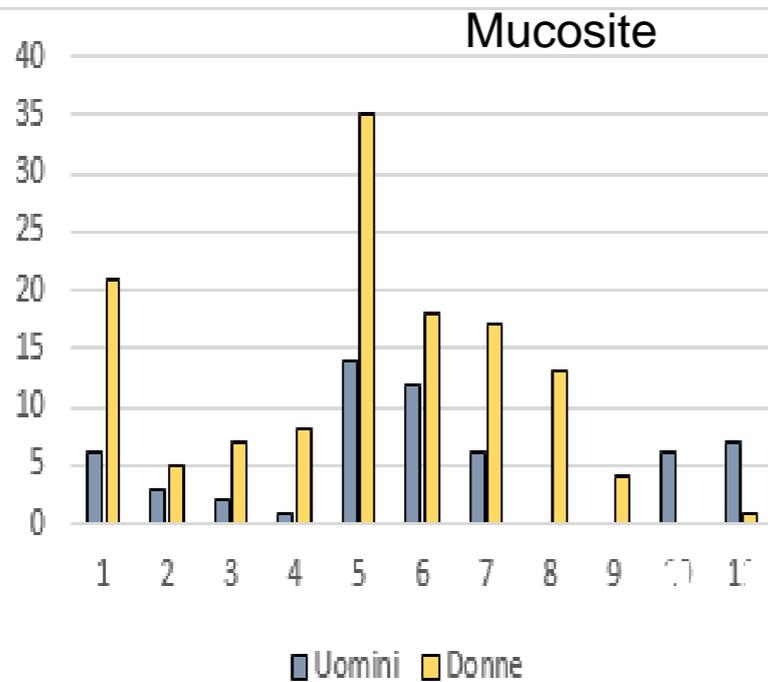
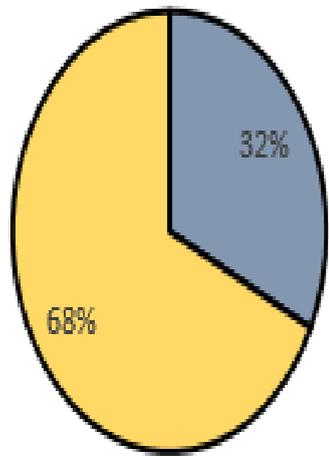


## Legenda:

1 Folfox 4  
 2 Panitumumab + Folfox 4  
 3 Visita di rivalutazione  
 4 Capecitabina  
 5 Rinvio per tossicità  
 6 De Gramont + Bevacizumab  
 7 Xelox

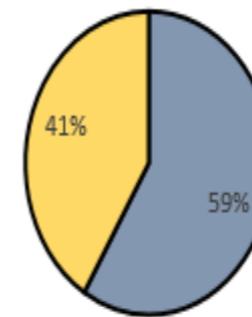
8 Bevacizumab + Folfox 4  
 9 Folfiri  
 10 Panitumumab  
 11 Sorafenib  
 12 Cetuximab + Irinotecan  
 13 Cetuximab + Folfiri  
 14 Cetuximab

■ Uomini ■ Donne



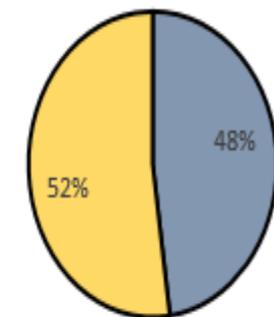
Diarrea

■ Uomini ■ Donne



Stipsi

■ Uomini ■ Donne



Legenda

1 Folfox 4

2 Visita di rivalutazione

3 Capecitabina

4 Folfiri + Bevacizumab

5 Rinvio per tossicità

6 De Gramont + Bevacizumab

7 Bevacizumab + Folfox 4

8 Folfiri

9 Petrelli

10 Folfoxiri + Bevacizumab

11 Cetuximab

**Differenze di genere**

**Rilevazione effetti collaterali**

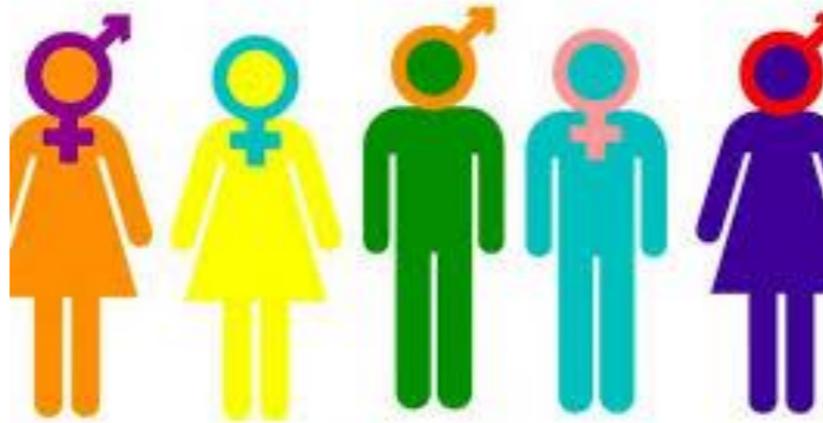
**Farmacovigilanza**

**Farmaci di supporto**

**Qualità di vita**

**Riduzione degli accessi impropri**

**Razionalizzazione dei costi**



**IN FUTURO?**

