

TERAPIA^{con} RADIO- LIGANDI

50
DOMANDE
50
RISPOSTE

La guida per conoscere la frontiera
più avanzata della medicina di precisione
contro il cancro



Editore

Intermedia

Via Lunga 16/a – 25124 Brescia

Via Sant’Alessandro Sauli 24 – 20127 Milano

Via Monte delle Gioie 1 – 00199 Roma

intermedia@intermedianews.it

Coordinamento scientifico

Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)

Presidente Saverio Cinieri

Via Nöe, 23 - 20133 Milano

tel 02 70630279

aiom.segretario@aiom.it

www.aiom.it

TERAPIA^{con}
RADIO-
LIGANDI
50
DOMANDE
50
RISPOSTE

La guida per conoscere la frontiera
più avanzata della medicina di precisione
contro il cancro



INDICE

- 5** Introduzione
- 8** Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)

- 11** 50 domande 50 risposte

- 61** Glossario: le parole per dirlo
- 66** Link e indirizzi utili

INTRODUZIONE

NEGLI ULTIMI DECENNI si è assistito ad un'importante rivoluzione in ambito oncologico. Grazie ai progressi della ricerca sono stati chiariti numerosi aspetti della biologia e della genetica dei tumori. Queste informazioni hanno permesso di utilizzare alcune caratteristiche molecolari del paziente e della sua malattia come bersaglio di specifiche terapie antitumorali. Oggi sappiamo, infatti, che non esiste "il" tumore ma "i" tumori, e che la malattia si sviluppa e progredisce diversamente in ogni individuo. Sappiamo, inoltre, che il patrimonio genetico, che è unico per ogni persona, interagisce con l'ambiente in maniera altrettanto unica. È nata, così, l'oncologia di precisione, cioè l'opportunità di individuare la terapia più adeguata per il singolo paziente, sfruttando specifiche alterazioni dei geni o proteine riscontrate in uno specifico tumore, che diventano il bersaglio (definito "target") di una terapia individualizzata. Questo approccio è proprio della medicina di precisione "genotipica", che si occupa delle alterazioni genetiche specifiche delle cellule cancerogene.

La medicina di precisione sta aprendo ora una nuova frontiera, la teragnostica, in cui diagnosi e terapia utilizzano la stessa molecola, il cosiddetto 'carrier', cioè il

ligando, in grado di legarsi specificamente e con elevata affinità soltanto alle cellule neoplastiche, portando con sé la particella radioattiva capace di emettere radiazioni terapeutiche.

E la Terapia con RadioLigandi (RLT), che associa le nuove conoscenze sulla biologia del cancro all'utilizzo di particelle radioattive molto potenti in grado di distruggere le cellule neoplastiche ovunque si trovino, è l'evoluzione più significativa del concetto di teragnostica.

La RLT, che ha già dimostrato la sua efficacia nei tumori neuroendocrini e nel carcinoma della prostata, ha le potenzialità per essere impiegata in numerose neoplasie. Potrà arricchire il ventaglio di scelte terapeutiche in molte situazioni, non soltanto in tipi di cancro differenti ma anche in diversi momenti di evoluzione di uno stesso tumore, perché l'espressione dei bersagli molecolari contro cui è diretta può modificarsi nel tempo.

La sempre più elevata personalizzazione dei trattamenti grazie alla RLT può contribuire a un miglior uso delle risorse, con riduzione dei costi di ospedalizzazione e dei farmaci necessari per gestire gli effetti collaterali, migliorando così la qualità e l'efficacia delle cure e il governo della spesa sanitaria.

La complessità della RLT necessita però di un indispensabile adeguamento infrastrutturale, essenziale perché possa esserne garantita l'erogazione e perché questa strategia terapeutica diventi un'opportunità di cura accessibile in maniera uniforme su tutto il territorio nazionale.

Con questo libro vogliamo far comprendere, innanzitutto ai clinici, ma anche ai pazienti e ai cittadini, gli importanti risultati ottenuti dalla ricerca scientifica nel campo

della terapia con radioligandi: questi farmaci non sono più “chiusi” nei laboratori ma disponibili per curare i pazienti, sono cioè parte della realtà clinica di ogni giorno. E l’informazione rappresenta il pilastro per costruire e consolidare l’alleanza fra medico e paziente.

SAVERIO CINIERI

Presidente Nazionale AIOM
(Associazione Italiana di Oncologia Medica)

MARIA LUISA DE RIMINI

Presidente AIMN
(Associazione Italiana di Medicina Nucleare
ed Imaging Molecolare)

ASSOCIAZIONE ITALIANA DI ONCOLOGIA MEDICA (AIOM)

SONO TRASCORSI 50 ANNI dal 1973, quando, all'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, un gruppo di "pionieri" fondava l'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Tra loro spiccavano, oltre a Gianni Bonadonna e Umberto Veronesi, alcuni dei futuri Presidenti AIOM: Mario De Lena, Emilio Bajetta, Silvio Monfardini. Soci fondatori di questa neonata Associazione furono 21 oncologi che condivisero l'obiettivo di sostenere e facilitare la promozione della ricerca clinica e sperimentale, la formazione di operatori sanitari (medici e non), l'attività educativa ad ogni livello, l'assistenza al paziente neoplastico in tutte le fasi della malattia e l'azione politica volta alla formazione di adeguate strutture oncologiche.

Difficile dire se, pure con l'entusiasmo di allora, potessero prevedere che l'AIOM e, più in generale, l'oncologia medica italiana sarebbero cresciute così tanto.

La nascita di AIOM ha segnato, di fatto, la nascita dell'oncologia medica a livello mondiale. Con più di 2.500 soci, oggi AIOM è la più numerosa, rilevante e attiva Associazione Nazionale di Oncologia Medica a livello europeo. È amministrata da un Consiglio Direttivo

costituito da 12 membri: Presidente, Presidente Eletto, Segretario, Tesoriere, otto Consiglieri e due Revisori dei Conti.

AIOM è la Casa comune degli oncologi, in grado di produrre ogni anno documenti importanti per le Istituzioni come “I numeri del cancro in Italia” e il “Libro Bianco dell’Oncologia Italiana”.

L’Associazione ha lo scopo di riunire i cultori dell’Oncologia Medica per promuoverne il progresso nel campo clinico, sperimentale e socio-assistenziale, di favorire i rapporti tra gli oncologi medici, i medici di medicina generale e gli specialisti in altre discipline, di stabilire relazioni scientifiche con analoghe associazioni italiane ed estere e di partecipare e collaborare con organismi istituzionali nazionali, regionali e locali.

L’Associazione ha inoltre lo scopo di promuovere la ricerca sperimentale e clinica, la prevenzione primaria, la prevenzione secondaria (screening e diagnosi precoce e tempestiva), la qualità delle cure oncologiche, la continuità terapeutica del paziente oncologico, la multidisciplinarietà, la riabilitazione, le terapie palliative, le cure domiciliari. In particolare, AIOM si propone di operare per contribuire alla formazione

tecnico-professionale e manageriale di oncologi medici e operatori sanitari e di promuovere la formazione di strutture accreditate intra ed extra-ospedaliere per l'assistenza al paziente con neoplasia.

CONTATTI:

Via Nöe, 23 - 20133 Milano

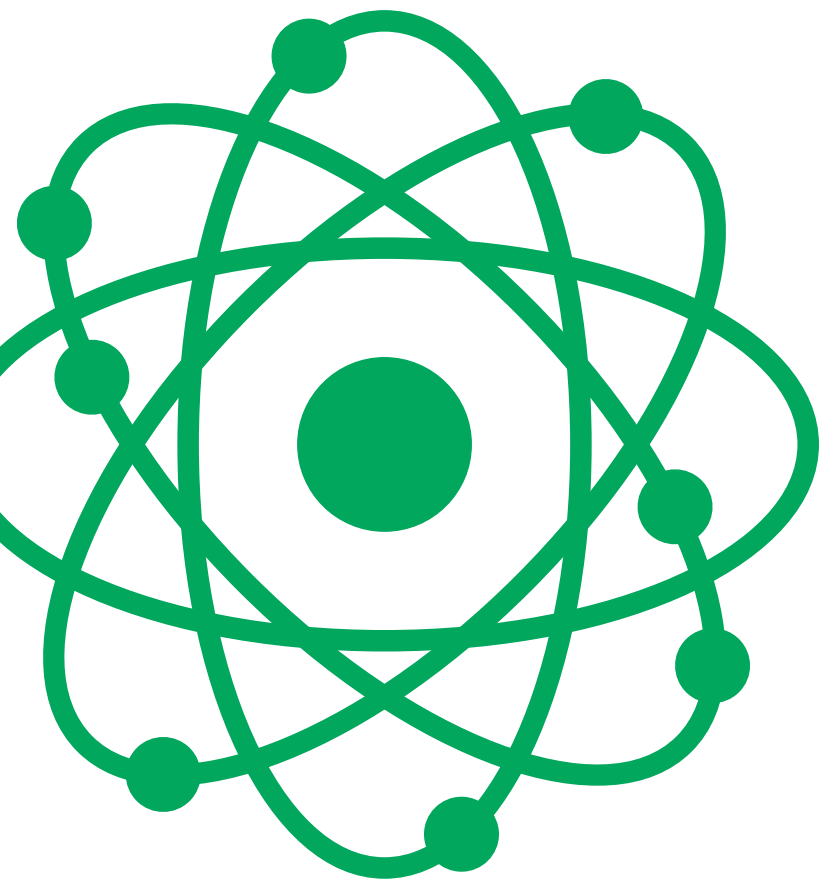
tel 02 70630279

aiom.segretario@aiom.it

www.aiom.it

Direttore della Comunicazione: Mauro Boldrini

50 DOMANDE 50 RISPOSTE



1 COSA È LA MEDICINA NUCLEARE?

È una branca specialistica della medicina che utilizza sostanze radioattive a scopo diagnostico e terapeutico. Sfrutta gli effetti delle radiazioni ionizzanti sui tessuti biologici all'interno dei pazienti, dopo somministrazione di un farmaco radioattivo (radiofarmaco) e quindi differisce dalla radioterapia "classica" a fasci esterni, che consiste invece nell'irradiare la zona interessata dalla patologia dall'esterno, utilizzando nella maggior parte dei casi un acceleratore lineare. In Medicina Nucleare l'approccio che associa diagnosi e terapia è utilizzato da quando la parola teragnostica ancora non esisteva: fin dagli anni '40 del secolo scorso, infatti, l'isotopo radioattivo ¹³¹I dello Iodio è stato utilizzato – e lo è ancora oggi – per la diagnosi e cura del tumore della tiroide, nella terapia radiometabolica del carcinoma tiroideo differenziato.

Oggi, però, l'innovazione consente di avere come bersaglio le cellule neoplastiche: la Terapia con RadioLigandi (RLT), l'evoluzione più significativa del concetto di teragnostica, che identifica una terapia miratamente selezionata grazie alla diagnostica, rappresenta un approccio medico-nucleare avanzato alla malattia oncologica, con le potenzialità per migliorarne notevolmente le possibilità di cura, rilasciando radiazioni a scopo terapeutico direttamente nelle cellule neoplastiche ovunque siano presenti, agendo in modo altamente specifico e con estrema precisione.

2 QUALI SONO I VANTAGGI DELLA TERAGNOSTICA NELLA MEDICINA NUCLEARE?

Diagnosi e terapia si uniscono nell'innovazione della teragnostica in Medicina Nucleare, per la quale lo stesso ligando viene somministrato al paziente per effettuare esami diagnostici e per la terapia di patologie quasi sempre oncologiche. Il vantaggio maggiore di questo approccio è l'utilizzo dell'imaging per selezionare in maniera accurata i pazienti che possono realmente trarre beneficio da uno specifico trattamento, realizzando così le premesse della medicina personalizzata. Con la teragnostica non ci si limita ad avere come 'bersaglio' l'organo o il sito del tumore, ma è possibile riconoscere e colpire dall'interno la singola cellula neoplastica, ovunque si trovi nell'organismo. I radioligandi agiscono in maniera selettiva su alcuni tipi di cellule, senza danneggiare le cellule sane: l'isotopo radioattivo che svolge l'attività diagnostica e/o terapeutica è infatti associato a un "ligando", una molecola in grado di riconoscere e legarsi alle cellule tumorali, e ligandi diversi permettono di trattare carcinomi diversi.

3 PERCHÉ LA TERAGNOSTICA APRE NUOVI SCENARI DELLA MEDICINA NUCLEARE?

La teragnostica integra la diagnostica molecolare più moderna con una terapia di precisione estrema, grazie a vettori (carrier) che aumentano la sensibilità e specificità diagnostica e portano il farmaco radioattivo solo dove viene identificata la malattia, con un'accuratezza senza precedenti, anche direttamente all'interno delle cellule tumorali. Attraverso l'individuazione di carrier

adeguati e la marcatura con radioisotopi differenti, la teragnostica è una strategia di frontiera che consente di indirizzare e personalizzare l'approccio terapeutico nel singolo paziente, con una capacità di diagnosi e terapia che arriva a livello di singola cellula e che quindi diventa estremamente rilevante in patologie come i tumori neuroendocrini, che possono colpire molti organi diversi e non essere operabili, o in caso di metastasi. Inoltre, la teragnostica consente di caratterizzare e differenziare la natura biologica del tumore, così da poterne ottenere una più corretta stadiazione e da valutare la possibile risposta alla terapia, selezionando i pazienti che possono beneficiarne e individuando l'opzione terapeutica più efficace per ciascuno per un trattamento realmente 'su misura'. Nessuna altra strategia è in grado di delineare con altrettanta accuratezza e predittività se, quanto e come si potrà colpire il target tumorale ancora prima di iniziare la terapia.

4 COSA È LA TERAPIA CON RADIOLIGANDI (RLT)?

È uno degli esempi più innovativi e promettenti di questa nuova medicina di precisione che individua strategie di intervento sempre più mirate, efficaci e sicure, oltre che l'espressione più significativa del concetto di teragnostica. La Terapia con RadioLigandi (RLT) costituisce una nuova frontiera dell'innovazione in oncologia e possiede le potenzialità per essere impiegata in numerose tipologie di tumori e in diversi momenti di evoluzione di una stessa neoplasia, offrendo una prospettiva terapeutica di grande efficacia e con un profilo di sicurezza e tollerabilità elevato grazie alla sua estre-

ma specificità. Dopo l'approvazione della prima terapia radio-recettoriale nei tumori neuroendocrini, il numero di pazienti oncologici con le caratteristiche per trarre benefici dalla RLT potrebbe ampiamente aumentare nel prossimo futuro: lo dimostrano gli studi sui tumori neuroendocrini e sul carcinoma prostatico e studi ulteriori su altri tumori solidi su mammella, polmone e pancreas, sul melanoma, il linfoma e il mieloma multiplo.

5 COME FUNZIONA LA RLT?

Agisce come una radioterapia mirata all'interno del tumore: la radiazione beta- rilascia tutta la sua energia nelle cellule tumorali, mentre quella gamma consente la localizzazione diagnostica e la quantificazione del radiofarmaco. Attraverso il meccanismo ligando-recettore si ottiene un effetto terapeutico e anche diagnostico. Nello specifico, la terapia con radioligandi consiste nell'uso combinato di un ligando (capace di un'azione mirata di precisione) e di un radioisotopo con attività terapeutica (particella radioattiva).

Dopo la somministrazione per via endovenosa, il radioligando si lega al marcatore o recettore presente sulla cellula tumorale, esercitando l'effetto terapeutico grazie al radioisotopo, che danneggia le cellule tumorali bersaglio distruggendo la loro capacità di replicarsi. La cura agisce in maniera estremamente mirata e sono limitati fortemente gli effetti collaterali e i danni funzionali alle strutture circostanti.

Un'altra caratteristica della terapia è la possibilità di personalizzazione della cura. Il singolo paziente riceve un farmaco appositamente preparato.

6 COME SONO COMPOSTI I RADIOFARMACI?

La RLT impiega radiofarmaci costituiti principalmente da due elementi:

- un ligando, o carrier, che riconosce e si lega alle sole cellule tumorali, ovunque siano presenti;
- un radioisotopo che svolge l'attività terapeutica, rilasciando le radiazioni che danneggiano il DNA direttamente nelle cellule tumorali su cui è stato 'trasportato' grazie al carrier.

Questo approccio ha una specificità e sensibilità senza precedenti: anche per questo la RLT può essere considerata il paradigma della medicina personalizzata. Un radiofarmaco diagnostico consente di individuare la posizione precisa del carcinoma e quale comportamento biologico sta assumendo la patologia. Con queste informazioni è possibile per il medico individuare la terapia personalizzata per il singolo paziente. La capacità di queste molecole di fissarsi sulle cellule tumorali può essere sfruttata anche per combattere la neoplasia. In questo caso si parla di radiofarmaco terapeutico, che emette radiazioni che attaccano solo le cellule con cui viene in contatto.

7 LA RLT È UNA TERAPIA SICURA?

Il profilo di sicurezza e la tollerabilità della RLT sono elevati: per le sue caratteristiche, il radiofarmaco si lega quasi esclusivamente alle cellule target da distruggere e le radiazioni hanno effetto su aree molto circoscritte, con una durata limitata che dipende dal tempo di decadimento del radioisotopo utilizzato. La scelta del radio-

isotopo permette, infatti, di modulare gli effetti che si intendono ottenere e di eliminare le cellule malate con precisione, preservando le aree limitrofe e riducendo così gli effetti collaterali. Basandosi su questi presupposti, l'efficacia della RLT può essere decisiva nel paziente oncologico: è una cura mirata da utilizzare al momento nelle neoplasie diventate resistenti o che non rispondono ad altre forme di trattamento; inoltre può agire su tumori localizzati in aree su cui altrimenti sarebbe difficile intervenire. Tutto questo si traduce in un impatto positivo sulla qualità di vita, oltre che sulla sopravvivenza del paziente. La costruzione di sempre nuove molecole-carrier in grado di distribuirsi al meglio nell'organismo, assieme all'identificazione di ulteriori coppie di radioisotopi diagnostici e terapeutici, consentirà di ottenere azioni selettive ed effetti terapeutici sempre maggiori e più personalizzati.

8 LA RLT È EFFICACE NEI TUMORI NEUROENDOCRINI?

L'attuale esperienza clinica di utilizzo della RLT deriva dalla sua applicazione proprio nel trattamento dei tumori neuroendocrini (NET), neoplasie a bassa incidenza che si presentano nella maggior parte dei casi in fase metastatica. Questi tumori, molto eterogenei, interessano cellule con caratteristiche endocrine e nervose presenti in numerosi organi come polmoni, bronchi, intestino, retto, appendice, pancreas. I più diffusi sono localizzati nel tratto gastro-entero-pancreatico (GEPNET) e richiedono un percorso diagnostico-terapeutico complesso. I tumori neuroendocrini rappresentano un modello ideale di cura con i radioligandi, poiché nella maggior parte

dei casi le cellule tumorali esprimono i recettori della somatostatina. La presenza di questi recettori costituisce la base razionale per l'utilizzo della RLT, essendo questo il bersaglio cui si lega il radiofarmaco prima di essere portato all'interno della cellula dove svilupperà la sua azione citotossica, che porterà alla morte della cellula tumorale. È sulla base di questo stesso meccanismo che da più di 30 anni i NET, soprattutto quelli a basso grado, sono trattati con analoghi della somatostatina che si legano al recettore bloccando una complessa serie di meccanismi intracellulari che si riflettono nell'inibizione della crescita tumorale.

9 QUALI SONO I RISULTATI OTTENUTI CON L'ANALOGO DELLA SOMATOSTATINA RADIOMARCATO NEI TUMORI NEUROENDOCRINI?

Il valore aggiunto dell'analogo della somatostatina radiomarcato, principio attivo della RLT, garantisce un'azione più efficace rispetto agli analoghi della somatostatina in termini di morte della cellula tumorale, che si traduce in una possibilità di ottenere una riduzione visibile delle dimensioni delle lesioni tumorali, ovvero una risposta radiologica oggettiva, nel 20-30% dei pazienti. Inoltre, in circa il 60% dei casi si verifica un'inibizione duratura della proliferazione tumorale, ovvero una stabilizzazione della malattia. Tutto ciò si riflette clinicamente in un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione di malattia. Ad oggi, nessuna altra terapia medica è in grado di fornire risultati così incoraggianti nei pazienti con NET metastatico ben differenziato (grado G1/G2) gastro-entero-pancreatico.

10 LA RLT È DISPONIBILE IN ITALIA NEL TRATTAMENTO DEI TUMORI NEUROENDOCRINI?

La RLT nei NET è una terapia innovativa, a disposizione per il trattamento dei pazienti con malattia avanzata e inoperabile, approvata in Europa nel 2017 e rimborsata in Italia dal 2019. Tuttavia l'esperienza clinica con la RLT nei NET ha radici molto più solide e datate: fin dai primi anni 2000 infatti diversi centri italiani ed europei con grande esperienza nei trattamenti con radiofarmaci hanno utilizzato la RLT all'interno di trial clinici, producendo un'imponente quantità di letteratura scientifica da cui è poi derivato lo studio registrativo NETTER-1, pubblicato nel 2017 su "The New England Journal of Medicine", che ha definitivamente confermato l'efficacia e la sicurezza della RLT con analogo della somatostatina "radiomarcato" con Lutezio 177 (177Lu), rappresentando la base per l'approvazione della terapia da parte di tutte le principali autorità regolatorie internazionali.

11 QUALI SONO I PRINCIPALI RISULTATI DELLO STUDIO NETTER-1?

Lo studio NETTER-1 è un trial internazionale randomizzato di fase 3, per il quale sono stati arruolati pazienti affetti da tumori neuroendocrini dell'intestino in progressione di malattia, ben differenziati ed esprimenti i recettori della somatostatina. Lo studio ha dimostrato e ribadito che la RLT è in grado di:

- prolungare significativamente la sopravvivenza "libera da progressione" della malattia
- ridurre significativamente le dimensioni delle masse tumorali nel 18% dei casi

- stabilizzare la malattia, ovvero bloccare la crescita tumorale, dimostrata in tutti i pazienti prima di iniziare la RLT, in circa il 60% dei casi.

In particolare, vanno evidenziati il dato di sopravvivenza mediana libera da progressione raggiunta con Lutezio (^{177}Lu) (28,4 mesi rispetto a 8,5 mesi con octreotide LAR ad alte dosi) e quello sulla qualità di vita (ridotto del 59% il rischio di deterioramento dello stato di salute globale). A questi risultati di efficacia si affiancano dati rassicuranti sulla sicurezza. Rispetto ai trial iniziali condotti prima dello studio registrativo, che riportavano con una certa frequenza una tossicità a lungo termine sia renale che ematologica, le ricerche più recenti hanno dimostrato che la tossicità renale significativa è sensibilmente ridotta, fino ad essere considerata non clinicamente rilevante, grazie all'applicazione di protocolli specifici di somministrazione del radiofarmaco simultanea ad aminoacidi, una modalità di utilizzo del medicinale che è oggi standardizzata e obbligatoria. Il rischio di sviluppare a distanza possibili complicanze maggiori di tipo ematologico si attesta così attorno all'1-1,5% dei casi, rendendo la RLT una terapia ben tollerata oltre che efficace, come confermato dai dati pubblicati sulla sopravvivenza a lungo termine dei pazienti inclusi nello studio NETTER-1.

12 COME AVVIENE LA SOMMINISTRAZIONE DELLA RLT NEI TUMORI NEUROENDOCRINI?

La modalità di somministrazione della RLT consiste nell'infusione endovenosa del radiofarmaco da parte del medico nucleare secondo uno schema che prevede 4 somministrazioni distanziate 8 settimane l'una dall'al-

tra: la durata complessiva del trattamento è di 8 mesi, durante e al termine dei quali è comunque indicato proseguire il trattamento contemporaneo con analoghi della somatostatina “freddi”, ovvero non legati a Lutezio 177, che assumono quindi il significato di una terapia di “mantenimento”.

13 QUANTI TUMORI VENGO NO DIAGNOSTICATI OGNI ANNO IN ITALIA?

Nel nostro Paese, nel 2022, sono state stimate 390.700 nuove diagnosi di cancro: 205.000 negli uomini e 185.700 nelle donne. In due anni, l’incremento registrato è stato di 14.100 casi.

I tumori più frequenti, considerando tutta la popolazione, sono quelli della mammella (55.700 nuovi casi), colon-retto (48.100), polmone (43.900), prostata (40.500) e vescica (29.200). Negli uomini i più frequenti sono quelli della prostata (40.500 casi), polmone (29.300), colon-retto (26.000), vescica (23.300) e stomaco (8.800). Nelle donne invece sono quelli della mammella (55.700), colon-retto (22.100), polmone (14.600), endometrio (10.200) e tiroide (8.700). A fronte dei 2 milioni e mezzo di cittadini che vivevano nel 2006 con una pregressa diagnosi di tumore, si è passati a circa 3,6 milioni nel 2020, pari al 5,7% della popolazione. L’aumento è stato particolarmente marcato per coloro che vivono da oltre 10 o 15 anni dalla diagnosi. Nel 2020, circa 2,4 milioni, il 65% del totale e il 3,8% della popolazione, hanno avuto una diagnosi da più di 5 anni, mentre 1,4 milioni di persone, pari al 39% del totale, hanno ricevuto la diagnosi da oltre 10 anni. Negli uomini, la malattia oncologica a più alta prevalenza

è risultata il tumore della prostata (563.960), seguito dai tumori del colon-retto (280.277) e della vescica (255.015). Il tumore della mammella è invece, la patologia neoplastica a più alta prevalenza tra le donne (834.154 casi, il 43% del totale). Le altre sedi ad alta prevalenza sono il colon-retto (233.245), la tiroide (166.914) e l'endometrio (corpo dell'utero, 122.553 casi).

14 QUAL È L'INCIDENZA DEI TUMORI NEUROENDOCRINI?

Nonostante l'incremento di nuove diagnosi registrato negli ultimi decenni, i NET rimangono un gruppo di malattie rare. Per quanto riguarda i tumori neuroendocrini del tratto gastro-entero-pancreatico (GEP-NET), i nuovi casi sono pari a circa 2200 ogni anno (3,66 ogni 100.000 abitanti). Le forme ben differenziate di grado G1 o G2 del tratto gastro-entero-pancreatico rappresentano il 72% del totale (pari a circa 1600 diagnosi ogni anno). La loro eterogeneità è evidente sia dal punto di vista biologico che clinico: in alcuni casi la malattia si presenta con un andamento indolente, al punto di avere una crescita spontanea irrilevante che viene ottimamente controllata con gli analoghi della somatostatina "freddi", altre volte il comportamento della malattia è aggressivo e sfavorevole fin dalla diagnosi, rendendo difficoltoso l'approccio terapeutico. Nel 30% circa delle forme intestinali, e più raramente nelle primitività pancreatiche, il NET si associa a una sindrome specifica causata dall'attività di sostanze prodotte dal tumore (ne è un esempio la "sindrome da carcinoide" con flushing, diarrea, insufficienza valvolare cardiaca, asma, ipertensione). In altri casi, il tumore è del tutto silente, diagno-

sticato per caso nel corso di accertamenti strumentali che spesso il paziente esegue per altri motivi.

15 PERCHÉ È IMPORTANTE L'APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE NELLA CURA DEL CANCRO?

La presa in carico multidisciplinare è garanzia di appropriatezza terapeutica e di una maggiore tempestività e coordinamento degli interventi. La multidisciplinarietà evita che i vari professionisti incontrino il paziente in successione, frammentando i percorsi diagnostico-terapeutici e allungando i tempi di attesa, e garantisce che lavorino e agiscano come una vera e propria équipe, stabilendo insieme il percorso diagnostico-terapeutico più appropriato grazie a una visione complessiva del singolo caso clinico. La multidisciplinarietà implica un modello del percorso terapeutico per cui ciascun specialista è chiamato a motivare il proprio punto di vista, a discuterlo e a condividerlo con i colleghi e con il paziente stesso. I team multidisciplinari sono una realtà da cui non si può prescindere nella cura del cancro e sono ampiamente presenti in oncologia, anche se, ad oggi, scarsamente regolamentati. L'arrivo della RLT ne impone tuttavia una revisione relativamente a questa opzione terapeutica, per assicurarsi che comprendano tutte le competenze richieste e perché sia definito un flusso nel percorso di cura ben chiaro, dalla diagnosi fino al follow up.

16 QUALI SPECIALISTI COMPONGONO IL TEAM MULTIDISCIPLINARE?

Nei team multidisciplinari devono essere presenti tutti

i professionisti che possono apportare una competenza utile e necessaria a rispondere ai bisogni terapeutici dettati dal tipo di neoplasia: accanto all'oncologo per il coordinamento dei percorsi di cura, all'anatomopatologo per la diagnosi, al clinico specifico (ad esempio, il gastroenterologo esperto di tumori gastrointestinali o l'urologo per il tumore alla prostata) e al chirurgo oncologo, possono essere necessarie altre figure come l'endocrinologo o il radioterapista e, in caso di disponibilità del trattamento con radiofarmaci, anche professionisti come il medico nucleare (per la caratterizzazione della malattia in fase diagnostica e per la gestione terapeutica della RLT), lo specialista di fisica medica (che valuti la sicurezza di pazienti e operatori e la dose erogata al paziente secondo le norme radioprotezionistiche e i protocolli di ottimizzazione) e il radiofarmacista.

17 COME SI PONE LA MULTIDISCIPLINARIETÀ NELLA CURA DEI TUMORI NEUROENDOCRINI?

Il valore aggiunto dei team multidisciplinari è ancora più evidente nel caso dei tumori rari, per esempio i NET, nei quali è più che mai necessario riunire expertise specifiche. Considerata la rarità e l'eterogeneità clinica e biologica delle neoplasie neuroendocrine, esperienza, competenza e centralizzazione della casistica giocano un ruolo importante. Un team di specialisti, tutti dedicati ai NET, che discutano simultaneamente il caso clinico del paziente alla diagnosi o al riscontro del sospetto diagnostico, rappresenta la migliore impostazione diagnostico/terapeutica. Su queste basi, nel corso degli anni i centri di riferimento si sono dotati di team multidisciplinari

dedicati a questa specifica patologia, in cui compaiono oncologi, endocrinologi, gastroenterologi, chirurghi, patologi, medici nucleari e radiologi. Questo modello di gestione è un requisito indispensabile per lo standard di qualità assistenziale dei pazienti con NET, richiesto per la certificazione da parte della European Neuroendocrine Tumors Society (ENETS) e promosso da ItaNET, che dal 2010 riunisce i medici appartenenti alle varie specialità che si occupano della gestione dei tumori neuroendocrini. Anche le più recenti Linee Guida AIOM-ItaNET sottolineano l'importanza della condivisione delle scelte terapeutiche e la necessità di inserire il paziente in un percorso integrato e dedicato, gestito da un team multidisciplinare. Nell'ambito delle neoplasie rare esiste anche una Rete Tumori Rari, ufficialmente istituita nella Conferenza Stato-Regioni nel 2017.

18 QUALI NORME GARANTISCONO LA SICUREZZA DEGLI OPERATORI E DEI PAZIENTI TRATTATI CON LA RLT?

Gli aspetti di sicurezza degli operatori, dei pazienti e della popolazione sono regolati in Italia dal Decreto Legislativo del 31 luglio 2020 n. 101 – recepimento della Direttiva 2013/59/EURATOM – che stabilisce le norme fondamentali di protezione contro i pericoli che possono derivare dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, indicando i requisiti necessari per effettuare i trattamenti RLT con garanzia di assenza di rischio radioprotezionistico. In particolare, viene assicurata la sicurezza in merito agli aspetti ambientali (mediante la degenza protetta, le vasche di raccolta dei reflui radioattivi, la gestione rifiuti, le schermature e il monitoraggio degli

ambienti), per gli operatori sanitari (attraverso l'utilizzo dei dispositivi di protezione e il monitoraggio individuale), i pazienti e la popolazione. Molta attenzione è posta alla dimissione del paziente dopo il trattamento radioattivo: misure individuali di esposizione e istruzioni di radioprotezione personalizzate garantiscono il rispetto dei vincoli di dose prescritti dalla normativa vigente e la sicurezza dei caregiver, limitando al minimo i rischi.

19 È SEMPRE NECESSARIO IL RICOVERO IN DEGENZA PROTETTA PER I PAZIENTI TRATTATI CON RLT?

Una delle principali novità introdotte dal Decreto Legislativo 101/20, di impatto fondamentale nella RLT, è l'art. 157 comma 8 e allegato XXV dove si stabilisce che "per quel che riguarda la somministrazione a scopo terapeutico di radiofarmaci diversi da I-131, la necessità di ricovero in una degenza protetta ed eventuale raccolta delle deiezioni è valutata dal medico specialista su base individuale, sentiti lo specialista in fisica medica e l'esperto di radioprotezione". Viene quindi superato l'obbligo di ricovero in degenza protetta, che permane solo per i trattamenti con radioiodio. Con lo stretto coinvolgimento dello specialista in Fisica Medica e dell'esperto di radioprotezione, il medico nucleare può dunque gestire la terapia RLT in modo nuovo, purché non vengano meno i requisiti di sicurezza. Questa norma apre scenari molto importanti per lo sviluppo futuro della RLT: la possibilità di erogare la terapia in regime diverso da quello del ricovero protetto – per esempio di Day Hospital o ambulatoriale, in entrambi i casi sempre in area protetta in modo che sia garantita la sicurezza radioprotezionista

– potrà aiutare la gestione nella pratica clinica e, quindi, assicurare un miglior accesso alla RLT, offrendo una soluzione complementare all'ampliamento del numero di centri. Sarà in ogni caso imprescindibile garantire, anche in queste nuove soluzioni gestionali, la sicurezza radioprotezionistica degli operatori e dei pazienti, adeguando quindi i nuovi spazi di terapia della Medicina Nucleare con attrezzature idonee (percorsi dedicati, gestione dei rifiuti liquidi e solidi, monitoraggio della radioattività e della contaminazione).

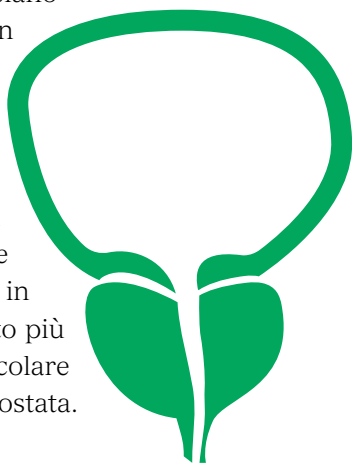
20 PERCHÉ È IMPORTANTE LA FORMAZIONE DEGLI OPERATORI NELL'APPLICAZIONE DELLA RLT?

L'art. 162 del Decreto Legislativo 101/20 prevede un aggiornamento continuo di tutti gli specialisti e operatori sulle tematiche radioprotezionistiche all'interno del sistema ECM. Le società scientifiche devono garantire percorsi di aggiornamento scientifico e professionale e la stesura di Linee Guida dedicate, ai sensi del Decreto Legislativo 24/17, per mantenere standard elevati di qualità e sicurezza dei trattamenti RLT. Per lo sviluppo della RLT e la sua pratica in sicurezza, infine, è imprescindibile la formazione radioprotezionistica non solo per il personale elencato nel Decreto Legislativo 101/20 (medici specialisti, fisici medici, tecnici sanitari di radioterapia medica) ma per tutto il personale coinvolto nella gestione del paziente e, in questo contesto, il ruolo di esperti quali gli specialisti in Fisica Medica è fondamentale. Solo una conoscenza teorica, pratica, approfondita e condivisa di tutti gli aspetti coinvolti nella RLT (clinica, fisica, radioprotezionistica, radiobiologica, epidemiolo-

gica) consente di garantire una gestione efficace e sicura di questo tipo di terapia.

21 CI SONO STUDI IN CORSO SULLA RLT ANCHE IN ALTRE NEOPLASIE?

Partendo dall'esperienza dei NET, numerosi studi internazionali, molti dei quali ancora in corso, hanno valutato il potenziale della RLT in fase diagnostica e terapeutica in diverse neoplasie solide e non, come il cancro della mammella e del pancreas, il melanoma, il carcinoma polmonare, e in patologie ematologiche come il linfoma e il mieloma multiplo. L'attenzione dei clinici si è focalizzata sull'approccio terapeutico, che combina diagnosi e terapia, in modo da renderne effettivo un prossimo utilizzo in una popolazione di pazienti molto più ampia di quella attuale, in particolare negli uomini con tumore della prostata.



22 QUALI SONO I DATI EPIDEMIOLOGICI RELATIVI AL TUMORE DELLA PROSTATA IN ITALIA?

Il carcinoma prostatico rappresenta il 20% di tutte le neoplasie diagnosticate a partire dai 50 anni di età nonché il tumore più frequente in assoluto negli uomini. Nel 2022, in Italia, sono stati stimati circa 40.500 nuovi casi e la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è molto alta, pari al 91%. Nel 2021 sono stati 7.200 i decessi per questa neoplasia ma, trattandosi spesso di persone anziane,

è difficile separare i casi di morte dovuti solo al tumore da quelli causati da altri fattori (età avanzata o presenza di altre malattie). La probabilità di guarigione si attesta al 63%. Questa percentuale indica la quota di pazienti che, nel tempo, raggiungeranno la stessa aspettativa di vita delle persone non colpite da cancro e con le medesime caratteristiche (sexo/età). In totale, nel nostro Paese, vivono oltre 564.000 persone con diagnosi di patologia oncologica prostatica.

23 QUAL È L'IMPATTO DEL TUMORE DELLA PROSTATA SULLA VITA QUOTIDIANA?

Secondo un sondaggio condotto dalla Società Italiana di Urologia Oncologica (SIUrO), in Italia otto pazienti su dieci con tumore della prostata affermano che le loro attività ordinarie risultano compromesse a causa della malattia. Tra queste vi sono il lavoro (61%), il sesso (57%) gli hobby (48%) e lo sport (27%). Più del 90% ha riscontrato cambiamenti a livello psico-fisico e la neoplasia ha un impatto negativo soprattutto a livello uroandrologico. Infatti il 21% dei malati sostiene di aver avuto problemi di impotenza, il 19% di incontinenza e l'11% d'infertilità. Il carcinoma prostatico oggi è curabile grazie ad un armamentario terapeutico sempre più ampio. I risultati ottenuti in termini di sopravvivenza sono notevoli. Alcune problematiche, però, persistono e vi sono anche altre controindicazioni legate ai trattamenti come perdita di capelli, disturbi gastrointestinali, dolore, astenia o depressione. Sono però effetti collaterali momentanei e, in generale, le nuove cure garantiscono una buona qualità di vita.

24 DURANTE LE CURE PER IL TUMORE DELLA PROSTATI È PREFERIBILE SEGUIRE UNA DIETA SPECIFICA?

Tutti i pazienti che soffrono di patologie della prostata dovrebbero evitare cibi irritanti delle vie urinarie. Meglio limitare il consumo di insaccati, spezie piccanti, frittiture e frutta secca. Esistono casi in cui possono essere controindicati alcolici e bevande gassate. È preferibile mangiare frutta, ortaggi, cereali, pesce, utilizzando olio d'oliva. È dimostrato che un paziente che segue una dieta ricca di vegetali e povera di grassi animali presenta un rischio inferiore di progressione del cancro della prostata e di recidiva. Chi invece sta affrontando una terapia ormonale può andare incontro a una forte perdita della massa muscolare. Ha perciò bisogno di un'alimentazione molto proteica e non solo ricca di vegetali. Più in generale, il tumore influenza lo stato nutrizionale e può determinare un calo del peso ponderale del paziente. La malnutrizione è spesso una conseguenza di effetti collaterali delle terapie come anoressia, nausea, vomito, disfagia, odinofagia o disgeusia. Esistono anche fattori psicologici come ansia e depressione, che possono incidere negativamente sull'assunzione del cibo. Per tutti questi motivi, i pazienti oncologici a rischio nutrizionale dovrebbero essere indirizzati da uno specialista per una valutazione nutrizionale completa.

25 I PAZIENTI CON TUMORE DELLA PROSTATI POSSONO PRATICARE ATTIVITÀ FISICA?

Lo sport non è precluso in assoluto, anzi può essere consigliato nell'ambito di un trattamento psico-fisico di

supporto. Nel caso del tumore della prostata, l'attività fisica può contribuire a ridurre i sintomi e a prevenire gli effetti collaterali delle terapie. Il paziente operato può svolgerla prima e dopo l'intervento chirurgico. In particolare, sono consigliati esercizi per il pavimento pelvico che possono migliorare il controllo sfinterico e favorire il mantenimento di una buona funzionalità sessuale. L'inattività fisica peggiora inoltre le controindicazioni dovute al trattamento radioterapico. Nei pazienti trattati con terapia ormonale, il regolare svolgimento di attività fisica dovrebbe essere raccomandato sin dall'inizio delle cure. Spesso i pazienti sono uomini anziani over 60 e corrono un forte rischio di riduzione della massa muscolare. Sono raccomandati esercizi di tonificazione e di aumento della forza, che possono anche contrastare altre possibili comorbilità come sindrome metabolica, malattie cardiovascolari e diabete di tipo 2. Gli esercizi raccomandati sono quelli per migliorare l'equilibrio, la coordinazione e flessibilità muscolare-articolare. Tai-chi, yoga o il semplice stretching andrebbero svolti almeno tre volte la settimana. Camminata, corsa, nuoto, bicicletta e nordic walking sono invece le attività aerobiche consigliate. È preferibile evitare le attività troppo intense e che potrebbero causare traumi in zona perineale e pelvica, come il ciclismo, l'equitazione o il canottaggio.

26 COSA SI INTENDE CON VIGILE ATTESA NEL TUMORE DELLA PROSTATA?

Consiste nel monitoraggio periodico della malattia, con intervento in caso di comparsa di sintomi. È adatta per

i pazienti anziani con malattia poco aggressiva, o malati con aspettativa di vita limitata. La vigile attesa deve essere differenziata dalla cosiddetta sorveglianza attiva, che consiste nel tenere sotto controllo il paziente con tumori piccoli e poco aggressivi attraverso la ripetizione nel tempo del dosaggio del PSA e delle biopsie prostatiche. Diverso è infatti lo scopo di queste due strategie: la vigile attesa si propone di evitare il trattamento locale della malattia fino a che non compaiano i sintomi e parte dal presupposto che, soprattutto negli uomini anziani, spesso la malattia non comporta conseguenze rilevanti per la salute. La sorveglianza attiva si propone invece di selezionare nel tempo i pazienti che andranno avviati a trattamento ed in particolare alla prostatectomia, in quanto in queste persone la malattia è destinata ad evolvere in maniera più aggressiva. Questa tattica è di solito riservata a uomini più giovani, che comunque devono essere avviati a centri con esperienza e che seguono protocolli specifici di monitoraggio.

27 QUANDO IL TUMORE ALLA PROSTATA È CONSIDERATO “RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE”?

Al momento della diagnosi, la maggior parte degli uomini presenta un tumore localizzato, il che significa che la neoplasia è limitata alla ghiandola prostatica e può essere trattata con la chirurgia curativa o la radioterapia. In caso di recidiva, quando la malattia si diffonde o diventa metastatica, o in caso di nuova diagnosi in cui il tumore si è già diffuso, la malattia è sensibile agli ormoni e la terapia di deprivazione androgenica (ADT) è il cardine del trattamento. Le attuali opzioni di trattamento per gli

uomini con tumore della prostata ormonosensibile metastatico (mHSPC) prevedono terapia ormonale, come l'ADT, inibitori del recettore degli androgeni più ADT o una combinazione di chemioterapia con docetaxel e ADT. Nonostante il trattamento, la maggior parte dei pazienti con tumore della prostata ormonosensibile metastatico (mHSPC) progredisce, sviluppando un tumore metastatico resistente alla castrazione (mCRPC), una condizione di malattia caratterizzata da elevata morbilità e sopravvivenza limitata.

28 QUANDO VIENE UTILIZZATA LA CHEMIOTERAPIA NEL TUMORE DELLA PROSTATA?

Fino a una decina di anni fa, la chemioterapia nel tumore della prostata si impiegava solo quando la terapia ormonale di prima linea non risultava più efficace, cioè nella malattia diventata "resistente alla castrazione". In questi casi la chemioterapia viene somministrata per ridurre le dimensioni del tumore, mantenere la situazione sotto controllo, alleviare i sintomi e i dolori causati dalle metastasi alle ossa e preservare la qualità di vita. Fino a qualche anno fa, l'unico chemioterapico registrato negli USA e in Europa era il mitoxantrone, somministrato in combinazione con piccole dosi di cortisone. In alternativa, veniva utilizzato un altro farmaco: l'estrामustina. Il cancro della prostata è stato, quindi, per molto tempo considerato difficilmente trattabile con la chemioterapia. La situazione si è modificata grazie agli studi condotti utilizzando docetaxel, riconosciuto a livello internazionale come la terapia standard di prima linea nel carcinoma della prostata refrattario ai trattamenti ormo-

nali di prima linea. Va sottolineato inoltre che, in alcuni casi considerati più aggressivi, la chemioterapia con docetaxel può essere impiegata più precocemente, quando la malattia non è ancora “resistente alla castrazione”.

29 SI PUÒ PARLARE DI MEDICINA DI PRECISIONE NEL TUMORE DELLA PROSTATA?

Come già avvenuto per altre patologie oncologiche in passato, oggi, grazie alla RLT, anche il tumore alla prostata sta vivendo il suo ingresso in una nuova ‘era’ di terapie nel segno della medicina di precisione. Nello studio VISION, per la prima volta è stata dimostrata l’azione antitumorale selettiva di un radiofarmaco, ^{177}Lu -PSMA-617, in pazienti con malattia in fase di resistenza alla castrazione (mCRPC). Nonostante i progressi nella cura del cancro della prostata, vi è infatti un forte bisogno insoddisfatto di nuove opzioni di trattamento mirate per migliorare i risultati dei pazienti con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione. Più dell’80% dei tumori della prostata esprime in quantità elevate un biomarcatore fenotipico chiamato Antigene di Membrana Specifico della Prostata (PSMA), rendendolo un promettente target diagnostico (tramite tomografia a emissione di positroni, PET) e un potenziale target terapeutico per la terapia con radioligando. Questo approccio si differenzia dalla medicina di precisione “genotipica”, che si occupa delle alterazioni genetiche specifiche delle cellule cancerogene.

30 QUALI SONO I PRINCIPALI RISULTATI DELLO STUDIO VISION NEL TUMORE DELLA PROSTATA?

Lo studio VISION è un trial di fase III prospettico, randomizzato e in aperto, per stabilire l'efficacia e la sicurezza di 177Lu-PSMA-617 in 831 pazienti affetti da mCRPC. Nel braccio di controllo è stato somministrato il miglior standard di cura scelto dallo sperimentatore, nel braccio sperimentale a questo è stato associato 177Lu-PSMA-617. Rispetto al miglior standard di cura da solo, gli uomini trattati con 177Lu-PSMA-617 in aggiunta al miglior standard di cura hanno ottenuto una riduzione del 38% del rischio di morte, con un beneficio medio di sopravvivenza globale di 4 mesi, e una diminuzione del 60% del rischio di progressione della malattia rilevata radiograficamente o di morte, con un beneficio medio di sopravvivenza libera da progressione di malattia di 5 mesi. Miglioramenti significativi sono stati raggiunti in tutti gli endpoint secondari, inclusi il tempo al primo evento scheletrico sintomatico, il tasso di risposta globale e il tasso di controllo di malattia. Anche la qualità di vita è migliorata.

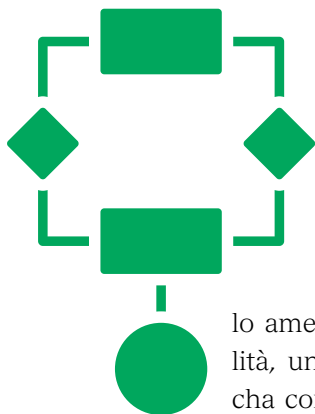
31 QUAL È LA QUALITÀ DI VITA DEI PAZIENTI CON TUMORE DELLA PROSTATA TRATTATI CON RLT?

Una componente non trascurabile del tumore alla prostata in stadio metastatico è la sintomatologia particolarmente debilitante e causa di ulteriori complicazioni per lo stato di salute e il benessere psicofisico del paziente. Numerosi pazienti con mCRPC lamentano disabilità fisiche e notevole dolore. I dati di valutazione della qualità di vita (HRQoL) dello studio VISION mostrano un ritar-

do nel peggioramento di queste manifestazioni invalidanti nel braccio con 177Lu-PSMA-617 più lo standard di cura, rispetto al solo standard di cura. In particolare, l'analisi ad hoc della qualità di vita legata alla salute ha mostrato, nel braccio con 177Lu-PSMA-617 in aggiunta allo standard di cura, una riduzione stimata del 54% del rischio di peggioramento della HRQoL – misurato secondo la scala Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) – dal basale rispetto al braccio con il solo standard di cura. Inoltre, 177Lu-PSMA-617 più lo standard di cura ha mostrato una riduzione stimata del 55% del rischio di aumento dell'intensità del dolore – misurato con la scala Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) – dal basale rispetto al braccio con il solo standard di cura. Pertanto, anche in presenza di un quadro di patologia complesso, con neoplasia in stadio avanzato e metastasi, la terapia con radioligandi apre nuove prospettive, rivelandosi un'efficace opzione terapeutica, in grado di offrire ai pazienti una prognosi favorevole in termini di durata e qualità di vita.

32 L'INTELLIGENZA ARTIFICIALE PUÒ ESSERE UTILIZZATA NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA?

Dagli Stati Uniti sono arrivate interessanti conferme sull'intelligenza artificiale multimodale. Secondo uno studio, pubblicato sul 'Journal of Clinical Oncology', queste nuove tecnologie possono essere utilizzate per sviluppare nuovi biomarcatori. Attingendo sia ai dati clinici che all'imaging istopatologico digitale, si ottengono informazioni prognostiche più dettagliate e anche



una serie di parametri predittivi sulle possibili risposte ad alcuni trattamenti. È perciò possibile favorire la medicina oncologica personalizzata e prevedere se alcune terapie mirate sono efficaci, o meno, sul singolo caso. Quel-

lo americano è uno studio di fattibilità, un trial randomizzato di Fase 3 cha coinvolto oltre 1.000 uomini con carcinoma prostatico localizzato ad

alto rischio. I primi dati emersi sono molto interessanti, ma andranno confermati coinvolgendo altri gruppi di pazienti. I biomarcatori, creati grazie all'intelligenza artificiale, non sono però ancora utilizzabili nella pratica clinica quotidiana in Europa e negli Stati Uniti.

33 PERCHÉ I RADIOFARMACI SONO CONSIDERATI SOSTANZE INSTABILI?

La presenza del radionuclide rende i radiofarmaci “sostanze instabili”, il cui utilizzo è limitato dall'emivita della componente radioattiva: se il radiofarmaco non viene utilizzato in tempi compatibili con il suo decadimento, diventa inefficace e non produce alcun beneficio ai pazienti. Il fattore tempo rappresenta quindi il tassello fondamentale nella complessiva gestione in ambito ospedaliero di queste terapie e assume una rilevanza assoluta in tutte le attività connesse: deve essere “adeguato” alle esigenze diagnostico-terapeutiche dei pazienti e “idoneo” in relazione agli aspetti di radioprotezione.

34 COME AVVIENE LA PREPARAZIONE DEI RADIOFARMACI?

Il percorso che va dalla prescrizione alla somministrazione è articolato. È importante che la preparazione del radiofarmaco avvenga immediatamente prima della somministrazione al paziente o entro un intervallo di tempo compatibile con l'emivita fisica del radionuclide che lo costituisce, da pochi minuti a qualche giorno. Proprio per questo per i radiofarmaci non sono previste le normali scorte e l'immagazzinamento propri dei medicinali non radioattivi con logistica e, quindi, la disponibilità delle fonti di approvvigionamento riveste un ruolo cruciale per l'accesso ai trattamenti, sia in termini economici sia per la gestione della radioattività. Fatta eccezione per i kit radiofarmaceutici e le materie prime non radioattive, gli approvvigionamenti sono definiti da ordini programmati quotidianamente sulla base dei parametri dei pazienti, della tipologia di trattamento diagnostico o terapeutico prescritto, della data e ora prevista di somministrazione, delle tecnologie di imaging. E ogni paziente riceve un farmaco preparato appositamente.

35 QUAL È IL RUOLO DEL RADIOFARMACISTA NELLA RLT?

Nei reparti di Medicina Nucleare il radiofarmacista può fornire supporto nella gestione del Sistema di Assicurazione di Qualità definito dalle Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare. Il radiofarmacista si occupa degli approvvigionamenti di radiofarmaci e materie prime, di produzione e controllo

di qualità, di scelta delle strumentazioni/attrezzature, di definizione dei lay-out e dei locali necessari alle attività di preparazione e controllo di qualità in conformità alle normative, delle valutazioni regolatorie in relazione agli utilizzi clinici, di appropriatezza delle prescrizioni, di sperimentazioni cliniche con radiofarmaci, di farmacovigilanza e interazioni. È una figura professionale in grado di sviluppare, con il medico nucleare, l'approccio più corretto da un punto di vista clinico (nelle valutazioni di biodistribuzione, analisi farmacocinetica/farmacodinamica sull'efficacia dei trattamenti, interazioni con altri farmaci), ma anche amministrativo e di responsabilità: infatti le gare regionali bandite per i radiofarmaci vedono da qualche anno un sempre maggior coinvolgimento dei farmacisti all'interno delle commissioni.

36 LA RLT È DISPONIBILE IN TUTTI GLI OSPEDALI DEL NOSTRO PAESE?

La terapia con radioligandi è disponibile in alcuni ospedali, ma esistono ampi margini di miglioramento per ottimizzarne l'impiego e per agevolarne l'adozione dove necessario, così da garantire a tutti i pazienti con un'indicazione clinica alla terapia il diritto di accedervi. Le novità della ricerca scientifica suggeriscono che la platea dei malati oncologici con le caratteristiche per trarre benefici dalla RLT potrebbe aumentare nel prossimo futuro, per questo è importante non farsi cogliere impreparati dall'innovazione, gestendola e guidandola in modo che possa essere un vantaggio per i pazienti e un'opportunità di sviluppo per il Sistema Sanitario Nazionale. Poiché la RLT non potrà essere erogata da tutti

gli ospedali, è ancora più importante che i team multidisciplinari dei centri periferici siano messi in condizione di lavorare quanto più possibile a stretto contatto con l'expertise centrale delle strutture che potranno prendere in carico i pazienti per i trattamenti.

37 IN ITALIA QUANTE STRUTTURE SONO ABILITATE ALL'EROGAZIONE DELLA RLT NEI NET?

Sono oltre 40 le strutture attualmente abilitate all'erogazione della RLT nei NET in Italia e possono essere considerate sufficienti a coprire il bisogno stimato per questa patologia, dove l'opportunità del trattamento si attesta a circa il 40-50% dei casi. Il Sistema Sanitario Nazionale, però, non è adeguatamente preparato a un'adozione della RLT in patologie che coinvolgono un più ampio numero di pazienti, infatti i centri che erogano i trattamenti non sono equamente distribuiti sul territorio e questo spesso costringe i pazienti a lunghi viaggi, alimentando il fenomeno della migrazione sanitaria. L'uso della RLT nei NET, autorizzato in più di 40 Centri nazionali abilitati, può consentire di pianificare lo scenario ottimale per il futuro, definendo l'evoluzione del sistema. È perciò ipotizzabile, accanto a un potenziamento dei centri di Medicina Nucleare perché possano avere sufficiente personale e adeguati spazi di somministrazione della



RLT, una gestione dei trattamenti che assorba meno risorse – in termini di tempi e spazi dedicati – attraverso il ricorso al Day Hospital. Assicurare fondi per l'adeguamento delle infrastrutture ospedaliere è strategico, tenendo conto della platea di potenziali pazienti che sarà più ampia in un prossimo futuro, quando la RLT costituirà una concreta opzione di cura per patologie largamente diffuse, come il cancro alla prostata.

38 A COSA SERVONO LE RETI ONCOLOGICHE REGIONALI?

Più diagnosi di cancro in fase precoce, pazienti curati a casa sotto stretto controllo specialistico, “decongestionamento” degli ospedali che vanno utilizzati solo per i trattamenti più complessi e stretta collaborazione con i medici di famiglia nella gestione delle visite di controllo. I vantaggi delle reti oncologiche regionali sono evidenti e si traducono nella possibilità per tutti di accedere alle cure migliori in modo uniforme sul territorio e in risparmi consistenti per il sistema sanitario nazionale. Le reti favoriscono anche una maggiore appropriatezza diagnostica e terapeutica, che è particolarmente importante per alcune patologie oncologiche molto insidiose e difficili da trattare. Nonostante gli indubbi progressi, i risultati in termini di sopravvivenza in alcuni tumori sono ancora bassi. Questi ultimi devono essere affrontati solo in centri di riferimento, dove lavora personale che possiede il giusto livello di esperienza e competenza per numero di casi trattati ogni anno. Queste strutture devono essere individuate all'interno di ogni Regione e in base a specifici standard e parametri.

39 QUAL È IL MODELLO ORGANIZZATIVO IDEALE DEI CENTRI DI EROGAZIONE DELLA RLT?

È auspicabile inserire la RLT nel modello di rete oncologica, che collega tutti i centri dedicati a diagnosi e terapia in modo da identificare e condividere le migliori pratiche cliniche per ottimizzare le cure, standardizzare i protocolli e favorire la collaborazione fra team multidisciplinari. In questo modo, ogni paziente può essere seguito nel centro con la specializzazione adeguata al livello di trattamento necessario. Il modello di rete è anche il più adatto a garantire la necessaria flessibilità di scelte organizzative in un settore in cui le innovazioni proposte dalla ricerca scientifica si susseguono molto velocemente. Erogare la RLT in centri di riferimento crea infatti un circolo virtuoso tra sostenibilità economica e standard qualitativi elevati. Accorpare le competenze necessarie alla gestione del paziente significa utilizzare in maniera più efficiente le risorse e, allo stesso tempo, aumentare il livello di specializzazione, grazie al continuo afflusso di pazienti e all'elevato numero di casi seguiti.

40 COME SONO VALUTATI OGGI I RADIOFARMACI DAL PUNTO DI VISTA REGOLATORIO?

I radiofarmaci sono considerati come singole entità a sé stanti, senza tenere presente che la stessa molecola carrier (il ligando) viene utilizzata per realizzare composti che agiscono in sequenza prima a scopo diagnostico e poi – cambiando il solo radioisotopo – a scopo terapeutico. La RLT quindi si basa su ‘coppie’ di molecole (per la diagnosi e per la cura), che hanno in comune lo stesso ligando e la caratteristica di legarsi sempre allo stesso

obiettivo cellulare. L'innovazione scientifica ha consentito di creare 'ligandi' altamente mirati verso obiettivi specifici e sviluppare radiofarmaci con grandi potenzialità cliniche. Per favorire l'accesso tempestivo a queste nuove opzioni terapeutiche, è importante la collaborazione fra gli enti regolatori e gli stakeholder, al fine di definire percorsi più flessibili nei confronti dell'innovazione. È quindi auspicabile una semplificazione dell'iter per l'autorizzazione alla produzione e all'immissione in commercio di nuovi radiofarmaci. La tutela dei pazienti resta inderogabile, ma prevedere un percorso accelerato, come nel caso dei farmaci orfani, potrebbe migliorare l'accesso a queste terapie. È indispensabile definire un quadro normativo chiaro e omogeneo per l'utilizzo dei radiofarmaci, che stabilisca regole condivise e adeguate per l'approvazione e i rimborsi delle prestazioni da parte del Sistema Sanitario e che tenga conto delle tipicità della RLT: in primo luogo l'innovazione assoluta costituita dalla piena integrazione tra diagnostica e terapia e ciò che questa comporta in termini di precisione, efficacia e tollerabilità della cura.

41 PERCHÉ È IMPORTANTE INFORMARE CLINICI, PAZIENTI, CITTADINI E ISTITUZIONI SUL RUOLO DELLA RLT?

È indispensabile favorire una maggiore formazione e informazione a tutti i livelli, perché pazienti, popolazione e Istituzioni tuttora non conoscono le potenzialità della RLT. I cittadini tendono a confonderla con la radioterapia 'classica' senza distinguerne le specificità, i meccanismi d'azione, i possibili rischi e benefici. I pazienti, e

spesso anche alcuni clinici, hanno un pregiudizio negativo nei confronti delle sostanze radioattive. Nonostante la Medicina Nucleare sia sicura e ben tollerata, tuttora la radioattività suscita paura e scarsa fiducia. Anche i medici di famiglia, che come primo supporto del paziente in termini di relazione e informazione potrebbero offrire un contributo a creare una maggior cultura sull'argomento, non sono sufficientemente formati e informati sulla RLT. Lo stesso vale per i rappresentanti delle Istituzioni, che necessitano di continui aggiornamenti sulle nuove strategie contro il cancro. Una formazione adeguata inoltre è indispensabile per le professionalità più direttamente coinvolte nell'innovazione, come gli oncologi, i medici nucleari, gli specialisti in Fisica Medica, i radiofarmacisti: le Società Scientifiche possono contribuire molto, per esempio attraverso la stesura di Linee Guida congiunte che facciano cultura sull'efficacia della RLT e delineaio le condizioni di utilizzo.

42 LA RLT PUÒ PRODURRE BENEFICI ANCHE IN TERMINI DI SOSTENIBILITÀ DEL SISTEMA SANITARIO?

Il valore della RLT non va misurato solo per l'efficacia in termini di miglioramento della sopravvivenza, nel mantenere i pazienti liberi dalla malattia o dalla sua progressione. Questa terapia ha infatti un importante impatto positivo sulla qualità di vita, grazie alla ridotta tossicità e al minor impegno clinico necessario per sottoporsi alle cure, rispondendo al bisogno di sostenibilità del sistema sanitario. La minore medicalizzazione è già evidente nei NET, per i quali la RLT attualmente prevede la degenza

ospedaliera per uno, al massimo due giorni ogni sei/otto settimane per un totale di 4 cicli di terapia, a fronte di terapie quotidiane, gravate da maggiori effetti collaterali e di durata variabile e spesso non prevedibile perché in funzione della progressione della malattia. Anche la riduzione dei costi sanitari nel tempo, possibile grazie a un ridotto impegno delle strutture ospedaliere e a un miglior controllo di malattia, è un elemento che deve trovare spazio nella valutazione del valore aggiunto della RLT. Grazie al diffondersi della RLT saranno disponibili sempre più dati generati dalla pratica clinica reale e di lungo termine, che consentiranno di valutarne con sempre maggior dettaglio l'efficacia e, in parallelo, il beneficio per il paziente e l'utilizzo di risorse. Nel caso dei radiofarmaci, inoltre, diventa indispensabile una valutazione che consideri il sistema terapeutico nel suo complesso e non soltanto il farmaco di per sé, perché l'utilizzo ottimale non può prescindere da una gestione adeguata del sistema. La garanzia di un corretto utilizzo è infatti imprescindibile per tutelarne il reale valore, inteso anche come possibilità di contribuire alla miglior allocazione possibile delle risorse e di raggiungere l'obiettivo della sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale.

43 LA TOSSICITÀ FINANZIARIA INTERESSA I PAZIENTI COLPITI DA CANCRO IN ITALIA?

La tossicità finanziaria, cioè le difficoltà economiche causate dal cancro, è un fenomeno sempre più presente anche nel nostro Paese. Negli Stati Uniti questa condizione si spiega soprattutto col fatto che le cure contro il cancro costano molto e il sistema sanitario d'Oltreoce-

ano, basato sulle assicurazioni private, le rimborsa solo parzialmente. L'impianto universalistico del sistema sanitario italiano dovrebbe costituire una barriera contro questo rischio, in realtà non è più così. In un'analisi di 16 sperimentazioni condotte tra il 1999 e il 2015, a cui hanno partecipato 3.760 pazienti del nostro Paese colpiti da tumore del polmone, della mammella o dell'ovaio, è stato dimostrato che il 22,5% presentava 'tossicità finanziaria' e un rischio di morte nei mesi e anni successivi del 20% più alto rispetto ai malati senza problemi economici. Le difficoltà finanziarie compromettono la qualità della vita e i benefici che si possono ottenere con i farmaci antitumorali. I pazienti che vivono nel Meridione devono affrontare più problemi economici rispetto ai malati del Nord. Inoltre, la tossicità finanziaria interessa soprattutto gli under 65: il cancro e le cure riducono la capacità professionale e le entrate. Se questi cittadini vengono supportati e reinseriti nel mondo del lavoro, ritornano a costituire una componente produttiva del Paese. Ecco perché è importante individuare le cause del default finanziario individuale: solo così è possibile chiedere alle Istituzioni di agire per rimuoverle.

44 QUANTI SONO I CENTRI DI ONCOLOGIA IN ITALIA?

Nel nostro Paese sono attive 321 Oncologie. L'88% è dotato di Day Hospital, il 64% dell'Ambulatorio, il 58% del reparto di Degenza ordinaria. La 'fotografia' dello stato dell'Oncologia nel nostro Paese, contenuta nella "Carta dei servizi dell'oncologia italiana – Libro Bianco 2022", vede progressi importanti rispetto al passato. I servizi di supporto psicologico sono presenti in

quasi il 90% dei centri (87%), anche se solo la metà è dotata di uno psicologo “dedicato” ai pazienti oncologici. Il 95% ha l’anatomia patologica, l’81% una nutrizione clinica di riferimento e il 70% un laboratorio di biologia molecolare di riferimento. Sono significativi i passi in avanti nella definizione dei percorsi diagnostico-terapeutici e assistenziali (PDTA), essenziali per garantire un’assistenza multidisciplinare: sono stati deliberati dalle reti oncologiche oltre 1.200 documenti. L’oncologia è un cardine del Servizio Sanitario Nazionale, ma deve essere sostenuta con misure strutturali. In Italia meno del 70% (69%) delle Oncologie può contare sull’assistenza domiciliare e più della metà delle strutture (52%) è priva dei coordinatori di ricerca clinica, figure essenziali per condurre le sperimentazioni. Oltre alla ricerca, l’altra importante questione, ancora irrisolta, riguarda il potenziamento del territorio e la necessità di investire nell’assistenza oncologica domiciliare. Almeno il 30% dei pazienti oncologici potrebbe essere seguito, per una parte significativa del percorso di cura, sul territorio con evidenti ricadute positive in termini di qualità di vita e costi sociali, oltre che umani. Avvicinare le cure alle persone ne facilita anche l’accessibilità, impatta sull’aspettativa di vita e favorisce risparmi per i pazienti, troppo spesso impoveriti dopo la diagnosi di tumore. Vanno implementati anche i gruppi di cure simultanee, perché il 36% dei centri ne è ancora privo. Un’integrazione precoce nel percorso di cura di interventi di supporto, in un’ottica di cure simultanee, ha un impatto positivo sulla qualità e quantità di vita del paziente e sui risultati attesi con le terapie.

45 LA PERSONA COLPITA DA CANCRO PUÒ AVERE BISOGNO DI UN SUPPORTO PSICOLOGICO SPECIALIZZATO?

Un paziente oncologico su tre soffre di ansia e depressione a causa della malattia. Fino al 70% è colpito da forme di distress, cioè da forte disagio emozionale. Questi problemi possono interessare anche familiari e caregiver. È indispensabile un supporto di psicologia per chi sta affrontando, direttamente o indirettamente, un'esperienza difficile come il cancro. Lo psico-oncologo è una figura molto importante nel sostenere il malato al momento della diagnosi. La scoperta della malattia può modificare il modo in cui sono vissuti l'immagine corporea ed altri aspetti delicati come la sessualità (ad esempio nel tumore della prostata o della mammella). Inoltre, si deve considerare l'impatto che la malattia determina sul contesto familiare. Purtroppo molti pazienti, a qualunque età, faticano a parlare con il proprio medico e con i familiari. Anche i figli, i partner o i parenti possono trovarsi in difficoltà e convivono con la malattia senza sapere cosa fare e dire. È forte, perciò, l'esigenza di affrontare queste sofferenze con programmi di screening psicologico e con l'attuazione di percorsi integrati.

46 IN QUANTI STUDI CLINICI SUI TUMORI SONO PUBBLICATI DATI RELATIVI ALLA QUALITÀ DI VITA?

Quasi il 70% degli studi clinici sui tumori include la qualità di vita dei pazienti tra gli endpoint, cioè tra gli obiettivi da analizzare. Un dato che è progressivamente aumentato negli anni: infatti nel quinquennio 2012-2016 era pari al 52,9% per raggiungere il 67,8% nel periodo

2017-2021. I risultati relativi alla qualità di vita, pur compresi fra gli endpoint, però vengono pubblicati solo nel 52,1% dei casi in cui sono stati raccolti. E questa percentuale è addirittura calata rispetto al 2012-2016 (62,3%). I dati emergono da uno studio pubblicato sulla rivista scientifica "BMJ Oncology", firmato da ricercatori del nostro Paese, che ha confrontato 388 sperimentazioni del periodo 2017-2021 con 446 del precedente quinquennio 2012-2016. L'agenzia regolatoria americana e quella europea hanno prodotto vari documenti dove esplicitano la necessità di produrre dati relativi ai PRO, i 'Patient-Reported Outcomes', a sostegno di un trattamento quando si voglia sviluppare un farmaco a scopo registrativo. Le aziende farmaceutiche hanno prontamente recepito l'invito degli enti regolatori a includere la qualità di vita tra gli endpoint, mentre la ricerca accademica e indipendente deve ancora dimostrare maggiore attenzione a questo aspetto. La mancata pubblicazione rischia di privare di informazioni molto importanti per valutare l'impatto della malattia e del trattamento sui pazienti. È importante che le società scientifiche facciano formazione su questi temi e creino occasioni di discussione, perché aumenti sempre più nei clinici la consapevolezza dell'importanza di adottare questi strumenti nei trial e della tempestività con cui comunicare e pubblicare i dati. Cosa peraltro sempre fattibile, dal momento che le informazioni sulla qualità di vita sono raccolte in tempo reale durante il trattamento, quindi, per definizione, sono disponibili e mature al momento della pubblicazione principale.

47 QUALI VACCINAZIONI SONO RACCOMANDATE AL PAZIENTE ONCOLOGICO?

Sono fortemente consigliate a tutte le persone colpite da cancro le vaccinazioni antinfluenzale, anti-pneumococcica, anti-SARS-CoV-2 e anti-Herpes Zoster.

Nelle persone affette da tumore, l'influenza può determinare un aumentato rischio di complicanze, anche mortali (soprattutto polmonite, spesso aggravata dalla sovrapposizione di infezioni batteriche delle vie respiratorie, in particolare da pneumococco), con un tasso di mortalità che varia dal 9% al 33% in base al tipo di tumore. Inoltre la vaccinazione antinfluenzale può offrire una maggior protezione per chi dovesse contrarre il Covid-19.

La vaccinazione anti-pneumococcica va presa in considerazione nei pazienti oncologici, affetti da tumori solidi o ematologici, perché a maggior rischio di infezione pneumococcica invasiva. Infatti, in uno studio olandese che ha valutato il numero di infezioni pneumococciche invasive (IPD) registrate dal 2004 al 2016, è stato evidenziato come il 20% di IPD sia stato riportato nei pazienti oncologici (e cioè in 1.453 dei 7.167 casi registrati).

La vaccinazione anti-SARS-CoV-2 è indicata per vari motivi. I pazienti oncologici non hanno un rischio aumentato di infezione da Covid-19 rispetto alla popolazione non oncologica. Tuttavia, se contagiati dal SARS-CoV-2, sono a maggior rischio di sviluppare sintomi, complicanze gravi, necessità di ospedalizzazione e morte (pari al 17%-30%). Inoltre, queste persone, se contagiate, devono sospendere i trattamenti antitumorali attivi fino a quando non si negativizzano.



Nei pazienti con neoplasia il rischio di sviluppare l'Herpes Zoster è più che doppio. E in questi ultimi aumenta in modo esponenziale la possibilità di complicanze severe e conseguenti ospedalizzazioni. Per questo è fondamentale che tutte le persone colpite da cancro, in particolare quelle immunodepresse, siano vaccinate contro l'Herpes Zoster, come indicato nelle Raccomandazioni AIOM.

48 QUALI SONO LE EVIDENZE SCIENTIFICHE SUI BENEFICI DELL'ATTIVITÀ FISICA NELLA PREVENZIONE DEL CANCRO?

Il 20% delle neoplasie è causato dalla sedentarietà. Ciononostante, in Italia, è sedentario circa il 30% della popolazione. L'efficacia dell'attività fisica nella prevenzione dei tumori è dimostrata da numerosi studi scientifici. Sulla rivista "JAMA Internal Medicine" sono stati pubblicati, a maggio 2016, i risultati di un'indagine su un numero elevato di persone (circa un milione e mezzo di cittadini americani e del Nord Europa), che ha evidenziato la forte correlazione tra attività fisica e riduzione del rischio per tredici diverse forme di tumore. Questo calo è stato stimato in una percentuale compresa tra il 10% e il 42%. I partecipanti sono stati seguiti per undici anni e in media coloro che effettuavano attività fisica lo facevano per circa centocinquanta minuti a settimana (cioè un allenamento di cinquanta minuti per tre volte a settimana). Un'altra pubblicazione sulla stessa rivista ha mostrato una forte riduzione del rischio di neoplasie del sistema digestivo, valutabile intorno al 37%. Si tratta di risultati molto importanti, superiori rispetto a

quelli ottenuti dai più efficaci mezzi terapeutici. Una revisione di nove studi condotti su più di 755.000 persone da parte dei ricercatori del National Cancer Institute, e pubblicata a dicembre 2019 sul “Journal of Clinical Oncology”, ha dimostrato per la prima volta che l’esercizio fisico, nelle dosi raccomandate dall’OMS, è associato a un rischio inferiore e statisticamente significativo di sviluppare sette dei quindici tipi di cancro studiati, con una riduzione che aumenta con il crescere dell’attività fisica. Per il tumore al colon la riduzione del rischio è stimata tra l’8% e il 14% negli uomini, per il tumore al seno tra il 6% e il 10%, per il tumore all’endometrio tra il 10% e il 18%, per il tumore al rene tra l’11% e il 17%, per il mieloma tra il 14% e il 19%, per il tumore al fegato tra il 18% e il 27%, per il linfoma non-Hodgkin tra l’11% e il 18% nelle donne. Il movimento è da paragonare a un farmaco che, opportunamente somministrato, previene i tumori e ne impedisce lo sviluppo, garantendo considerevoli vantaggi sia ai cittadini sia al sistema sanitario. I motivi per cui lo sport assume questa funzione protettiva sono da ricercare nel rafforzamento dell’attività del sistema immunitario e nella diminuzione dei fattori infiammatori.

49 QUAL È LA “QUANTITÀ” DI ATTIVITÀ FISICA RACCOMANDATA DALL’ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITÀ?

Nel 2020 l’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha pubblicato le Linee Guida aggiornate per contrastare attraverso l’attività fisica la sedentarietà, acuitasi a causa della pandemia.

Le nuove Linee Guida si pongono in continuità sia con le raccomandazioni pubblicate nel 2010 sia con quelle più recenti specifiche per i bambini sotto i 5 anni. Sono ribaditi alcuni messaggi chiave già affermati in precedenza:

- fare un po' di attività fisica è meglio di niente
- aumentarne la quantità permette di ottenere ulteriori benefici per la salute
- "every move counts", ossia qualsiasi tipo di movimento conta.



Il testo contiene aggiornamenti delle raccomandazioni riguardanti la quantità (frequenza, intensità e durata) e il tipo di attività fisica che bambini e adolescenti (5-17 anni), adulti (18+) e anziani (65+) dovrebbero svolgere per ottenere benefici significativi e ridurre i rischi per la salute.

Più nel dettaglio, rispetto ai tempi ottimali e alle modalità di attività fisica consigliate per le differenti fasce di età, bambini e adolescenti dovrebbero raggiungere una media di 60 minuti di movimento quotidiano durante la settimana, e non "almeno un'ora al giorno" come raccomandato precedentemente. Per questo gruppo di età è inoltre ribadita l'importanza di svolgere attività fisica da moderata a vigorosa, ed esercizi di potenziamento muscolare almeno 3 volte a settimana.

Per gli adulti di 18-64 anni:

- Almeno 150-300 minuti di attività fisica aerobica ad

intensità moderata o almeno 75-150 minuti di attività aerobica ad alta intensità oppure, ancora, una combinazione equivalente di attività di intensità moderata e vigorosa per tutta la settimana;

- Includere inoltre attività di rafforzamento muscolare di intensità moderata o elevata per tutti i gruppi muscolari almeno 2 volte a settimana, poiché forniscono ulteriori benefici per la salute;
- È inoltre possibile incrementare l'attività fisica aerobica di intensità moderata a più di 300 minuti; oppure fare più di 150 minuti di attività fisica aerobica ad intensità vigorosa; o una combinazione equivalente di attività di intensità moderata e vigorosa per tutta la settimana per ulteriori benefici per la salute;
- Limitare la quantità di tempo trascorso in sedentarietà, sostituendolo con attività fisica di qualsiasi intensità (inclusa quella a intensità leggera) per ulteriori benefici per la salute;
- Per contribuire a ridurre gli effetti dannosi sulla salute causati dagli alti livelli di sedentarietà, tutti gli adulti e gli anziani dovrebbero mirare a fare più dei livelli raccomandati di attività fisica di intensità da moderata a vigorosa.

Per gli adulti over 65:

- Stesse raccomandazioni indicate per gli adulti;
- Inoltre, come parte della propria routine settimanale, includere almeno 3 volte a settimana attività funzionali, attività per migliorare l'equilibrio e per la forza di intensità moderata o elevata con l'obiettivo di prevenire le cadute e di valorizzare le capacità funzionali.

Per le persone con malattie croniche:

- Almeno 150-300 minuti di attività fisica aerobica ad intensità moderata o almeno 75-150 minuti di attività aerobica ad alta intensità oppure, ancora, una combinazione equivalente di attività di intensità moderata e vigorosa per tutta la settimana.

50 QUALI SONO LE REGOLE DELLA PREVENZIONE PREVISTE DAL CODICE EUROPEO CONTRO IL CANCRO?

Il Codice europeo contro il cancro, stilato dall'Agencia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC), ente dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, consiste in 12 suggerimenti raccolti, su iniziativa della Commissione europea, per informare i cittadini sulle azioni che ciascuno può intraprendere nella propria vita quotidiana per diminuire il rischio di sviluppare un tumore.

Ecco le 12 regole del Codice europeo contro il cancro:

- Non fumare. Non consumare nessuna forma di tabacco
- Rendi la tua casa libera dal fumo. Sostieni le politiche che promuovono un ambiente libero dal fumo sul tuo posto di lavoro
- Attivati per mantenere un peso sano
- Svolgi attività fisica ogni giorno e limita il tempo che trascorri seduto
- Segui una dieta sana: consuma molti e vari cereali integrali, legumi, frutta e verdura. Limita i cibi ad elevato contenuto calori-



co (alimenti ricchi di zuccheri o grassi) ed evita le bevande zuccherate. Evita le carni conservate; limita il consumo di carni rosse e di alimenti ad elevato contenuto di sale



- Se bevi alcolici di qualsiasi tipo, limitane il consumo. Per prevenire il cancro è meglio evitare di bere alcolici
- Evita un'eccessiva esposizione al sole, soprattutto per i bambini. Usa protezioni solari. Non usare lettini abbronzanti
- Osserva scrupolosamente le istruzioni in materia di salute e sicurezza sul posto di lavoro per proteggerti dall'esposizione ad agenti cancerogeni noti
- Accertati di non essere esposto a concentrazioni naturalmente elevate di radon presenti in casa. Fai in modo di ridurre i livelli elevati di radon
- Per le donne: l'allattamento al seno riduce il rischio di cancro per la madre. Se puoi, allatta il tuo bambino. La terapia ormonale sostitutiva (TOS) aumenta il rischio di alcuni tipi di cancro. Limita l'uso della TOS
- Assicurati che i tuoi figli partecipino ai programmi di vaccinazione contro l'epatite B (per i neonati) e il papillomavirus umano (HPV) (per le ragazze)
- Partecipa a programmi organizzati di screening per il cancro: dell'intestino (uomini e donne), del seno (donne), del collo dell'utero (donne)

FONTI

1. Strosberg J et al. NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017 Jan 12;376(2):125- 135. doi: 10.1056/NEJMoa1607427. PMID: 28076709; PMCID: PMC5895095.
2. Strosberg J et al. *Lancet Oncology* 2021 (12): 1752-1763.
3. Dasari A et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017 Oct 1;3(10):1335-1342. doi: 10.1001/jama-oncol.2017.0589. PMID: 28448665; PMCID: PMC5824320.
4. Sant GR, Knopf KB, Albala DM. Live-single-cell phenotypic cancer biomarkers-future role in precision oncology? *NPJ Precision Oncology* 2017;1(1):21
5. Hupe MC, Philippi C, Roth D, et al. Expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA) on biopsies is an independent risk stratifier of prostate cancer patients at time of initial diagnosis. *Front Oncol* 2018;8:623
6. Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, et al. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. *Cancer* 1998;82(11):2256-61
7. Pomykala KL, Czernin J, Grogan TR, et al. Total-body ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT for bone metastasis detection in prostate cancer patients: potential impact on bone scan guidelines. *J Nucl Med* 2020;61(3):405-11
8. Minner S, Wittmer C, Graefen M, et al. High level PSMA expression is associated with early PSA recurrence in surgically treated prostate cancer. *Prostate* 2011;71(3):281-8
9. Hope TA, Aggarwal R, Chee B, et al. Impact of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET on management in patients with biochemically recurrent prostate cancer. *J Nucl Med* 2017;58(12):1956-61
10. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ et al. [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(6):825-33
11. Kuppen MCP, Westgeest HM, van den Eertwegh AJM et al. Health-related Quality of Life and Pain in a Real-world Castration-resistant Prostate Cancer Population: Results From the PRO-CAPRI Study in the Netherlands. *Clin Genitourin Cancer* 2020;18(3):e233-e253

12. Sullivan PW, Mulani PM, Fishman M et al. Quality of life findings from a multicenter, multinational, observational study of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer *Qual Life Res.* 2007;16:571–575
13. Morris M., De Bono J., Chi K., Fizazi K., Herrmann K., Rahbar K., Tagawa S., Nordquist L., Vaishampayan N., El.HaddadG., Park C., Beer T., Pérez-Contreras W. Desilvio M., Kpamegan E., Gericke G., Messmann R., Krause B., Sartor O. on behalf of the VISION Trial Investigators. Phase III study of lutetium-177-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION), *J. Clin. Oncol.* 2021 Vol 39 Issue 18 Suppl.
14. Linee Guida Neoplasie Neuroendocrine AIOM-ItaNET, Edizione 2021
15. La terapia con radioligandi in oncologia, Libro Bianco
16. I numeri del cancro in Italia 2022 (AIOM, AIRTUM, Fondazione AIOM, Osservatorio Nazionale Screening, PASSI, PASSI d'Argento, SIAPEC-IAP)
17. RadioLigand Therapy, La terapia con radioligandi per l'oncologia, Manifesto
18. 15° Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici, Roma 18-21 maggio 2023, Osservatorio sulla condizione assistenziale dei malati oncologici, FAVO
19. Carta dei servizi dell'oncologia italiana – Libro Bianco 2022, XII Edizione, AIOM
20. Marandino L, Trastu F, Ghisoni E, et al. Time trends in health-related quality of life assessment and reporting within publications of oncology randomized phase III trials: a meta-research study. *BMJ Oncology* 2023;2:e000021. doi:10.1136/bmjonc-2022-000021
21. Ariza-Hereda E , Chemaly RF. Practical review of immunizations in adult patients with cancer. *Human Vaccines Immunother* 2015; 11:2606-2614.
22. Garcia Garrido HM et al. Invasive pneumococcal disease among adults with hematological and solid organ malignancies: a population-based cohort study. *Inter J infect Dis* 2021; 106:237-245.
23. Guarneri V et al. Epidemiology and clinical course of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in cancer patients in the Veneto Oncology Network: The Rete Oncologica Veneta COVID19 study. *Eur J Cancer* 2021; 147:120-127.

24. Desai A, Gupta R, Advani S, et al. Mortality in hospitalized patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer*. 2021 May 1;127(9):1459-1468.doi: 10.1002/cncr.33386]
25. Zhang H, Han H, He T, Labbe KE, Hernandez AV, Chen H, Velcheti V, Stebbing J, Wong KK. Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19 Infected Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2021 Apr 6;113(4):371-380. doi: 10.1093/jnci/djaa168]
26. Le Linee Guida OMS su attività fisica e sedentarietà pubblicate a novembre 2020: “WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour”
27. Codice europeo contro il cancro, IARC, <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/it/>
28. Regione Veneto – Raccomandazione evidenced-based n. 29 della CTRF (Decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 51 del 5 giugno 2020)

GLOSSARIO: LE PAROLE PER DIRLO

BIOPSIA: rimozione di un campione di tessuto, che viene poi esaminato al microscopio per controllare la presenza o meno di cellule cancerose.

CANCRO: termine generico che raggruppa oltre duecento malattie diverse caratterizzate da una crescita anomala, incontrollabile di cellule. Si riferisce ai soli tumori maligni e non riguarda quelli benigni.

CELLULA: costituente fondamentale dei tessuti dell'organismo. Il corpo umano ne ha più di 200 tipi diversi.

CHEMIOTERAPIA: terapia farmacologica che prevede l'utilizzo di farmaci per distruggere le cellule tumorali, interferire con la loro crescita e/o impedire la loro riproduzione.

CHIRURGIA: intervento di rimozione del tumore. Questa via è in genere percorribile quando il cancro non ha ancora metastatizzato (vale a dire diffuso ad altre zone del corpo, diverse dalla sede di origine) e quando l'estensione di malattia viene giudicata sufficientemente limitata da consentire al chirurgo un intervento efficace, senza danneggiare troppo gli organi sani.

CITOTOSSICO: in grado di uccidere le cellule (potenzialmente sia le cellule sane sia le cellule tumorali).

EFFETTI COLLATERALI: effetti o azioni di un farmaco diversi da quelli desiderati, inclusi gli effetti avversi o tossicità come nausea, diarrea, perdita dei capelli.

FATIGUE: termine inglese per “stanchezza”, con cui si intende un insieme di sintomi fisici e psicologici causati da alcune terapie anticancro che determinano difficoltà a compiere attività, problemi di concentrazione, affanno, disturbi del sonno e sbalzi d’umore. Rappresenta il sintomo più comunemente riportato dai pazienti oncologici e può influenzare negativamente gli altri sintomi e ridurre così la qualità di vita.

FATTORE DI RISCHIO: attività, condizione o agente ambientale che aumenta le probabilità di sviluppo di cancro (ad esempio fumo di sigaretta, obesità, età avanzata, mutazione genetica).

FOLLOW UP: controllo periodico delle condizioni di salute attraverso visite mediche (a seconda dei casi integrate da esami di laboratorio ed esami strumentali), per verificare l’eventuale ripresa della malattia e l’efficacia delle terapie.

GENE: segmento di DNA che porta l’informazione genetica necessaria a produrre una proteina. È anche l’unità di base dell’eredità. I geni sono localizzati sui cromosomi.

IMMUNONCOLOGIA: si affianca agli altri tipi di terapia antitumorale (chirurgia, radioterapia, chemioterapia, terapia ormonale e “target therapy”) e contrasta la malattia attraverso la stimolazione del sistema immunitario.

MARKER TUMORALI: proteine, ormoni o altre sostanze chimiche riscontrate nel sangue di alcuni malati di cancro. La misurazione dei marker tumorali può essere utilizzata come strumento prognostico o come metodo di monitoraggio progressivo del trattamento. Purtroppo molti marker tumorali sono caratterizzati da una bassa sensibilità (vale a dire che in molti casi di tumore non sono elevati) e da una bassa specificità (vale a dire che possono essere elevati anche in persone che non hanno un tumore).

MEDICINA NUCLEARE: è una branca della medicina che ricorre all’utilizzo di sostanze contenenti atomi radioattivi (radiofarmaci) per diagnosticare e trattare diverse malattie. Il nome deriva dall’applicazione della fisica nucleare alla medicina.

METASTASI: diffusione del cancro da una parte dell'organismo ad un'altra. Le cellule tumorali possono staccarsi dal tumore originario e, attraverso il sangue o il sistema linfatico, arrivare ad altre zone del corpo, ad esempio ai linfonodi, al cervello, ai polmoni, al fegato, alle ossa.

MUTAZIONE: variazione in un gene. Le mutazioni in ovuli e sperma possono essere trasmesse alla prole; le mutazioni in altre cellule dell'organismo possono provocare il cancro.

ONCOGENE: un gene normale che, quando muta, svolge un ruolo significativo nel causare il cancro.

ONCOLOGIA: disciplina medica che si occupa dello studio e della cura dei tumori.

ORMONE: sostanza prodotta da un organo o ghiandola e condotta dal sangue che produce effetti specifici su altri organi e ghiandole.

PREVENZIONE: può essere primaria, secondaria o terziaria. La prevenzione primaria comprende le misure di ridotta esposizione a elementi che causano il cancro (es. astensione dal fumo). La secondaria riguarda l'individuazione precoce del tumore (es. mammografia come misura di screening per il tumore della mammella). La terziaria si riferisce al trattamento medico della malattia operata e al follow up.

PROSTATA: ghiandola solida, oblunga, situata alla base della vescica nell'apparato genito-urinario maschile. Presenta dimensioni simili a quelle di una noce, circonda l'uretra e il collo della vescica ed è dotata di dotti che sfociano nell'uretra.

RADIOFARMACI: composti chimici che contengono radionuclidi (nuclei atomici radioattivi). Possono essere utilizzati in Medicina Nucleare sia per accertare le malattie (diagnosi) che per curarle.

RADIOTERAPIA: trattamento con raggi ad energia elevata (tradizionalmente raggi X), che uccidono o danneggiano le cellule tumorali. La radioterapia esterna utilizza una macchina per indirizzare precisamente i raggi al tumore. La radioterapia

interna (detta brachiterapia) utilizza materiale radioattivo inserito nell'organismo il più possibile vicino al cancro, e poi rimosso dopo un determinato periodo di tempo.

RECETTORI ORMONALI: molecole presenti a livello delle cellule tumorali, in alcuni tipi di tumore (es. tumore della mammella e della prostata), che reagiscono a specifici ormoni, con un importante ruolo di controllo su diverse funzioni. In alcuni tipi di neoplasia, la loro presenza sulle cellule tumorali indica, in media, una migliore prognosi rispetto ai casi che non li esprimono, e implica la possibile capacità di risposta alla terapia ormonale.

RISONANZA MAGNETICA: tecnologia che utilizza un forte campo magnetico per produrre immagini diagnostiche dei tessuti e degli organi. A differenza della TAC e delle radiografie, non comporta esposizione a radiazioni.

SCREENING: controllo eseguito in assenza di sintomi o manifestazioni di malattia, in una persona apparentemente sana, allo scopo di individuare un eventuale tumore in fase precoce. Esempi di screening sono la mammografia (per il cancro della mammella), il Pap test (per il cancro della cervice) e il test per la ricerca del sangue occulto nelle feci (per il cancro del colon-retto).

SISTEMA IMMUNITARIO: una potente e adattabile rete di cellule e vie cellulari, responsabile soprattutto della individuazione e della lotta contro batteri, parassiti, virus e altre sostanze estranee nel corpo che possono causare diverse malattie.

SORVEGLIANZA ATTIVA: trattamento utilizzato principalmente contro il tumore della prostata. Consiste nell'osservare la malattia attraverso controlli biochimici, clinici e strumentali a intervalli periodici. L'obiettivo è evitare del tutto o posporre le terapie e i relativi effetti collaterali. Se qualche parametro risulta cambiato rispetto ai controlli precedenti o se il paziente desidera interrompere la sorveglianza attiva, il medico può proporre un trattamento curativo.

STADIO: è il termine tecnico usato per descrivere le dimensioni

del tumore e la sua eventuale diffusione a distanza. Una volta accertato lo stadio della malattia, i medici possono stabilire con maggiore sicurezza qual è il trattamento più indicato.

TAC (TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA): esame diagnostico che utilizza un apparecchio a raggi X e un computer per produrre un'immagine dettagliata, a sezioni trasversali e tridimensionale del corpo. La TAC garantisce una definizione migliore rispetto alle tradizionali radiografie a raggi X.

TARGET THERAPY: terapia con farmaci mirati su bersagli molecolari specifici, che risparmia almeno in parte le cellule sane dall'azione tossica del trattamento.

TERAPIA CON RADIOLIGANDI (RLT): è una terapia oncologica innovativa che ha le potenzialità per migliorare notevolmente la qualità della vita, rilasciando radiazioni a scopo terapeutico direttamente nelle cellule tumorali ovunque siano presenti, agendo quindi in modo mirato e preciso. La RLT impiega composti, ovvero radiofarmaci, costituiti da due elementi: un ligando (carrier) e un radioisotopo.

TRIAL CLINICO: sperimentazione clinica condotta su pazienti, che prevede l'accurata pianificazione, conduzione, raccolta e interpretazione dei dati, per la verifica degli effetti di un farmaco, di un trattamento medico o di una combinazione terapeutica.

TUMORE: massa distinta di cellule che crescono più rapidamente rispetto alla norma e mostrano parziale o completa mancanza di organizzazione strutturale. Può essere benigno o maligno.

VACCINO: agente terapeutico che stimola il sistema immunitario a riconoscere e attaccare determinati agenti, come batteri o virus, o, nel caso dei vaccini antitumorali, le cellule tumorali. I classici vaccini contro le malattie infettive sono costituiti da una soluzione che contiene virus o batteri indeboliti, inattivi o morti – o parti di essi – che inducono il sistema immunitario a riconoscere e combattere l'agente responsabile della malattia.

LINK E INDIRIZZI UTILI

ITALIANI

ACC (Alleanza Contro il Cancro)
www.alleanzacontroilcancro.it

AGENAS (Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali)
www.agenas.it

AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco)
www.aifa.gov.it

AIMAC (Associazione Italiana Malati di Cancro, parenti e amici)
www.aimac.it

AIMN (Associazione Italiana di Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare)
www.aimn.it

AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica)
www.aiom.it

AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro)
www.airc.it

AIRTUM (Associazione Italiana Registri Tumori)
www.registri-tumori.it

CIAT (Comitato Italiano per l'Aderenza alla Terapia)
www.ciatnews.it

CITTADINANZATTIVA
www.cittadinanzattiva.it

FAVO (Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia)
www.favo.it

FEDERAZIONE CURE PALLIATIVE
www.fedcp.org

FICOG (Federation of Italian Cooperative Oncology Groups)
www.ficog.org

FNOMCeO (Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri)
<https://portale.fnomceo.it>

FOCE (ConFederazione Oncologi
Cardiologi Ematologi)
www.foce.online

FONDAZIONE AIOM
www.fondazioneaiom.it

FONDAZIONE ANT
www.ant.it

FONDAZIONE MELANOMA
www.fondazionemelanoma.org

FONDAZIONE NIBIT
www.fondazionenibit.org

**FONDAZIONE PER LA MEDICINA
PERSONALIZZATA**
www.fondazionefmp.it

**FONDAZIONE UMBERTO
VERONESI**
www.fondazioneveronesi.it

**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ
(ISS)**
www.iss.it

LILT (Lega Italiana Lotta Tumori)
www.lilt.it

MINISTERO DELLA SALUTE
www.salute.gov.it

SIAPEC-IAP (Società Italiana di
Anatomia Patologica e Citologia
Diagnostica)
www.siapec.it

SIFO (Società Italiana di
Farmacia Ospedaliera e dei
Servizi Farmaceutici delle Aziende
Sanitarie)
www.sifoweb.it

SIPO (Società Italiana di
Psiconcologia)
www.siponazionale.it

SIRM (Società italiana di Radiologia
Medica e Interventistica)
www.sirm.org

SIURO (Società Italiana di Urologia
Oncologica)
www.siuro.it

INTERNAZIONALI

ASCO (American Society of
Clinical Oncology)
www.asco.org

NATIONAL CANCER INSTITUTE
www.cancer.gov

**NATIONAL COMPREHENSIVE
CANCER NETWORK®**
www.nccn.org

ECPC (European Cancer Patient
Coalition)
www.ecpc.org

EMA (European Medicines Agency)
www.ema.europa.eu

ESMO (European Society for
Medical Oncology)
www.esmo.org

FDA (Food and Drug
Administration)
www.fda.gov

IARC (International Agency for
Research in Cancer)
www.iarc.who.int

WHO (World Health Organization)
www.who.int

Questo libro è realizzato con la
sponsorizzazione non condizionante di



TERAPIA^{con}
**RADIO-
LIGANDI**
50
DOMANDE
50
RISPOSTE

La medicina di precisione sta aprendo una nuova frontiera, la teragnostica, in cui diagnosi e terapia utilizzano la stessa molecola, il cosiddetto ‘carrier’, cioè il ligando, in grado di legarsi specificamente e con elevata affinità soltanto alle cellule neoplastiche, portando con sé la particella radioattiva capace di emettere radiazioni terapeutiche.

La Terapia con RadioLigandi (RLT), che associa le nuove conoscenze sulla biologia del cancro all’utilizzo di particelle radioattive molto potenti in grado di distruggere le cellule neoplastiche ovunque si trovino, è l’evoluzione più significativa del concetto di teragnostica.

La RLT, che ha già dimostrato la sua efficacia nei tumori neuroendocrini e nel carcinoma della prostata, ha le potenzialità per essere impiegata in numerose neoplasie.

Con questo libro vogliamo far comprendere, innanzitutto ai clinici, ma anche ai pazienti e ai cittadini, gli importanti risultati ottenuti dalla ricerca scientifica nel campo della terapia con radioligandi.

 **Intermedia** EDITORE

Via Lunga 16/a - 25124 Brescia
Via Sant’Alessandro Sauli 24 - 20127 Milano
Via Monte delle Gioie 1 - 00199 Roma
intermedia@intermedianews.it

www.medinews.it
www.intermedianews.it