

**Ricerca di soggetti disponibili a supportare attività aziendali mediante contratti di sponsorizzazione o liberalità**

Bando di riferimento:

Tipologia di riferimento:

“Sostegno ad attività di sperimentazione studio, ricerca e sviluppo in campo medico scientifico, clinico, di perfezionamento – formazione e ottimizzazione dei processi aziendali.”

## Scheda di progetto

Data di emissione

Titolo

“ La terapia radioembolizzante delle lesioni primitive e secondarie del fegato: gestione della fase diagnostica e post trattamento”

Periodo riferimento

luglio 2016 / luglio 2017

Struttura proponente

UOC Medicina Interna II  
A. O. Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello

Responsabile progetto

Prof. Mario Cottone  
Direttore UOC Medicina Interna II  
Tel. 0916885111/ e-mail: coltonedickens@gmail.com

Referente progetto

Dott. Roberto Virdone  
Dirigente medico UOC Medicina Interna II  
Tel 3358368157 / e-mail:  
r.virdone@gmail.com





Descrizione progetto

La malattia neoplastica del fegato, primitiva e metastatica, interessa un elevato numero di persone, in Italia e nel mondo. L'incidenza del carcinoma epatocellulare è in aumento: i tumori del fegato rappresentano il 6° tumore più frequente nel Mondo e la terza causa di morte cancro-correlata (incidenza 3 su 100.000 in Western Countries). La maggior parte dei pazienti, inoltre, si presenta con malattia non più aggredibile chirurgicamente, spesso anche perché l'epatocarcinoma insorge in pazienti con cirrosi epatica.

Il fegato è anche, una delle più comuni sedi di localizzazioni metastatiche (in particolare da tumori del tratto gastroenterico, ma anche mammella e tumori neuroendocrini).

L'utilizzo della chemioterapia associata ai farmaci a bersaglio molecolare ha permesso un sostanziale allungamento della sopravvivenza mediana dei pazienti con metastasi da tumori del colon-retto fino a oltre 24 mesi. In particolare, i pazienti con metastasi epatiche, grazie ai nuovi farmaci ed ai progressi della chirurgia epatica, possono essere radicalmente trattati, con potenzialità di guarigione. Purtroppo, però, è ancora elevato il numero dei pazienti che progredisce dopo la chirurgia e durante la terapia medica. In questi ultimi anni stiamo assistendo, infatti, allo sviluppo sempre maggiore di quelle che vengono definite "terapie mini-invasive" come la termoablazione a radiofrequenze o microonde, che si propone di distruggere il tessuto tumorale utilizzando le alte temperature, o la chemioembolizzazione arteriosa trans-catetere (TACE).

Una nuova terapia miniinvasiva endovascolare nel distretto epatico è rappresentata dalla radioembolizzazione (TARE). La procedura consiste nell'infusione diretta nelle arterie epatiche, attraverso un apposito catetere, di microparticelle di vetro (TheraSphere, BTG International) o resina (SIR Spheres, Sirtex Medical Ltd) impregnate con un isotopo, l'Itrio-90, che le rende radioattive. Sono particelle piccolissime (15-35  $\mu\text{m}$  di diametro massimo) che, iniettate selettivamente nell'arteria epatica, restano intrappolate nei rami arteriosi più piccoli che irradiano la lesione neoplastica (le arteriole distali); è a questo livello che le  $\beta$ - emissioni dell'isotopo radioattivo irradiano il tumore, in maniera super-selettiva.

el

Rispetto alla radioterapia tradizionale esterna, in cui l'irradiazione coinvolge anche il tessuto epatico sano e la dose massima è limitata (30-40 Gy) per il rischio di sofferenza epatica radio-indotta (epatite post-attinica), con la radioembolizzazione il tessuto tumorale, caratterizzato da una vascolarizzazione maggiore rispetto al parenchima epatico sano circostante, è irradiato direttamente grazie al rilascio intra-arterioso delle microsfeere e può pertanto ricevere una dose maggiore (120 Gy), con solo minima irradiazione del tessuto sano circostante (la penetrazione media delle radiazioni  $\beta$  all'interno dei tessuti è infatti di soli 2,5 mm). L'effetto intratumorale delle radiazioni si protrae nel tempo, in quanto le particelle radioattive restano intrappolate a lungo nei microvasi della lesione, con un incremento della necrosi tessutale documentabile anche oltre i tre mesi dalla procedura; segue l'organizzazione fibrosa del tessuto tumorale radioirradiato, con formazione di una pseudocapsula attorno all'area di necrosi. Presentando un diametro inferiore ai 35  $\mu$ m, le microsfeere impiegate nella TARE sono in grado, inoltre, di ridurre l'angiogenesi post-trattamento (la formazione di una "nuova" rete vascolare all'interno del tumore), embolizzando ed inibendo lo sviluppo dei microscopici vasi anastomotici peritumorali. Le ridotte dimensioni di queste microparticelle, punto di forza della procedura, sono, tuttavia, anche responsabili delle eventuali complicanze ad essa correlate: esse possono raggiungere, infatti, anche i vasi terminali dei dotti biliari, determinando complicanze specifiche quali stenosi duttali e colecistiti. A differenza di quanto avviene per le terapie di ablazione locale, la chirurgia e la radioterapia tradizionale, la procedura di radioembolizzazione non è limitata né dal numero, né dalla localizzazione, dalla distribuzione o dal diametro delle lesioni epatiche (a partire da un diametro minimo di 3 mm, fino ad un volume massimo che non ecceda il 70% dell'intero volume epatico): sono candidabili all'intervento tutti quei pazienti non sottoponibili all'intervento chirurgico, che siano in buone condizioni generali e che abbiano un'adeguata riserva funzionale epatica (bilirubina totale < 2.0 mg/dL, albumina > 3.0 mg/dL, piastrine > 50 x 10<sup>5</sup>) e una funzionalità renale accettabile (creatinina < 2.0 mg/dL). Controindicano l'intervento la presenza di shunts arteriosi (una comunicazione tra le reti vascolari arteriose dei due distretti corporei) epato-polmonare o con il tratto gastro-intestinale, che non possano essere corretti con un'embolizzazione selettiva (per il rischio di irradiazione accidentale di questi organi con conseguenti complicanze "a distanza" quali polmoniti od ulcere gastrointestinali). In particolare, quando la presenza di shunt polmonare è elevata e l'irradiazione polmonare supererebbe i 30 Gy, controindicando la procedura, può essere proposto un trattamento preventivo antiangiogenico con un farmaco chiamato Sorafenib, che si è dimostrato in grado di normalizzare il circolo patologico permettendo l'esecuzione della radioembolizzazione dopo una terapia di 12 settimane.

g

A

La procedura è complessa e richiede un trattamento multidisciplinare, con coinvolgimento dei Clinici Internisti e Gastroenterologi, dei Radiologi Interventisti, dei Medici Nucleari e dei Fisici Sanitari.

L'arruolamento dei pazienti è una parte fondamentale del progetto e prevede una interfaccia con le attività ambulatoriali interne alla nostra struttura ospedaliera ma anche con tutto il territorio regionale, in considerazione del fatto che la procedura di Radioembolizzazione non è disponibile altrove.

I pazienti candidati alla TARE vengono preventivamente selezionati attraverso una prima attenta valutazione clinica ambulatoriale, mirata alla selezione dei candidati ideali, secondo linee guida e applicazione rigida dei criteri di selezione. Questa fase è fondamentale anche al fine di tracciare il miglior percorso diagnostico e terapeutico, quanto più mirato al singolo paziente, tenendo conto delle particolari e personali esigenze, necessità, preferenze, espresse dal paziente stesso e dal contesto familiare, oltre che per la raccolta dei dati al baseline, acquisizione dei consensi informati al trattamento ed alle procedure diagnostiche e/o eventuali arruolamenti in trials clinici.

I pazienti selezionati verranno successivamente discussi collegialmente nel corso di riunioni dedicate del gruppo di lavoro multidisciplinare.

Copia estratta dall'AR

In caso di parere favorevole i pazienti candidati alla TARE verranno successivamente sottoposti ad uno studio angiografico effettuato dal radiologo in sala angiografica che prevede l'introduzione di un catetere nell'arteria femorale e attraverso di essa, nell'arteria epatica e la somministrazione di mezzo di contrasto; in questo modo è possibile identificare i vasi sanguigni che alimentano il tumore, inserire piccole spirali in eventuali vasi anomali che irrorano lo stomaco e l'intestino per evitare che la successiva TARE possa determinare un danno a queste strutture; inoltre, sempre attraverso il catetere, sarà possibile somministrare una piccola quantità di sostanza radioattiva (i macroaggregati di albumina umana marcati con  $^{99m}Tc$ ). I macroaggregati, avendo dimensioni del tutto sovrapponibili alle sfere di Y-90, mimano la distribuzione del successivo trattamento e consentono di documentare un passaggio di attività dal fegato al polmone per la presenza di shunt all'interno del tumore o di attività a livello della parete gastrica o intestinale per la presenza di circoli venosi che non sono stati identificati dall'angiografia; la presenza di attività in sede extraepatica generalmente controindica il trattamento con Y-90. Dopo avere iniettato i macroaggregati in sala angiografica sarà accompagnato in Medicina Nucleare per effettuare la scintigrafia che consente di ottenere immagini che rappresentano la distribuzione del radiofarmaco nel fegato e documentare la eventuale presenza di attività in sede extraepatica e nel polmone. Questa valutazione preliminare richiede il ricovero giornaliero del paziente. Se non esistono controindicazioni, l'intervento di radioembolizzazione vero e proprio viene effettuato dopo circa due settimane dalla valutazione preliminare. Prima di procedere al trattamento, è necessario valutare la dose di Y-90 che si intende somministrare in modo da ottenere un vantaggio terapeutico salvaguardando il più possibile il fegato non interessato dalla malattia. Questa valutazione è effettuata dal Fisico Medico e tiene prevalentemente conto del volume del tumore ma anche della sua perfusione valutata attraverso i macroaggregati di albumina umana. La procedura terapeutica si svolge sotto guida fluoroscopica digitale, in sala angiografica: l'apposito catetere è introdotto all'interno dell'arteria epatica per via transfemorale, in anestesia locale, dal Radiologo Interventista; in presenza del Medico Nucleare e del Fisico Sanitario vengono iniettate le particelle. Dopo 1-3 ore dalla somministrazione del Y-90 verrà effettuata in Medicina Nucleare una nuova scintigrafia/PET che consentirà di valutare la distribuzione della radiofarmaco iniettato e quindi la bontà del trattamento. Gli effetti collaterali sono moderati: il paziente può sperimentare una sensazione di stanchezza ed affaticamento (che si verifica dopo il 50% circa delle procedure), nausea o vago dolore addominale (20% circa). Complicanze più importanti come ulcere gastrointestinali sono evenienze più rare (4% circa delle procedure). In meno del 20% dei casi possono verificarsi poi alterazioni biochimiche, quali incremento dell'iperbilirubinemia o dei valori AST. Il paziente viene quindi invitato a seguire uno specifico follow-up (sottoponendosi a un esame TC a distanza di 3, 6 e 12 mesi dalla procedura) per il controllo nel tempo dell'efficacia del trattamento e dell'evoluzione della malattia di base.

Il progetto si propone di gestire il processo diagnostico-terapeutico sopra descritto al fine di ottimizzare le procedure di selezione e follow up dei pazienti sulla base di criteri di appropriatezza.

Sono stati individuati 6 momenti cruciali dove lo specialista dedicato è determinante nella gestione ottimale del malato:

1. Ricevimento della richiesta di TARE.
2. Valutazione clinica del paziente e verifica delle indicazioni sulla base delle più recenti acquisizioni di letteratura e dei criteri di appropriatezza concordati.
3. Avvio alla gestione multidisciplinare del caso.
4. Gestione della fase diagnostica.
5. Inserimento in lista pre-trattamento e gestione della lista d'attesa.
6. Gestione della fase di ricovero
6. Gestione del follow up post trattamento

#### Razionale e vantaggi

L'esperienza ad oggi maturata nella nostra struttura dimostra l'efficacia della diagnosi precoce e del trattamento dell'epatocarcinoma con le tecniche ad oggi indicate dalle linee guida. Dati preliminari sulla TARE dimostrano l'efficacia e l'utilità della tecnica con dati che risultano anche superiori ai Sorafenib, che in questo momento rappresenta l'unica opzione nel trattamento delle fasi più avanzate della malattia.

Anche sotto il profilo economico i dati di comparazione tra terapia con Sorafenib e TARE mostrano non solo un risparmio a vantaggio della TARE (17.000€ vs circa 30.000€), oltre che una maggiore sopravvivenza e una migliore qualità di vita.

Di fronte ad un incremento costante della richiesta da parte dei clinici e sulla base dei risultati esposti appare indispensabile ottimizzare l'impiego di tale opzione terapeutica attraverso un modello di gestione dedicato (valutazione condizioni cliniche del soggetto, volume della lesione da trattare, urgenza della terapia, follow up ecc) che, selezionando in prima persona i casi da valutare collegialmente, collabori con il gruppo di lavoro multidisciplinare, riducendone l'impegno e consentendo inoltre una ottimizzazione dell'impiego delle risorse economiche a disposizione.

Il modello si articola nelle seguenti fasi:

I - Ricevimento della richiesta di TARE

In un ambulatorio dedicato di "Oncoepatologia ed Ecografia Interventistica", in cui il medico riceverà e selezionerà le richieste sulla base delle più recenti acquisizioni di letteratura e dei criteri di appropriatezza concordati con il gruppo di lavoro interdisciplinare.

Preparazione di relazione clinica da proporre alla valutazione del gruppo di lavoro.

II - Avvio alla gestione multidisciplinare del caso. Presentazione della relazione ai membri del gruppo di lavoro e raccolta delle opinioni. In assenza di obiezioni o di richieste di ulteriori informazioni, si procede alla programmazione delle procedure diagnostiche e delle attività assistenziali.

In caso di pareri non univoci, si procede alla convocazione del gruppo di lavoro per discussione e approfondimenti sul caso.

III - Gestione della fase diagnostica, attraverso una prima valutazione ambulatoriale, cui farà seguito, se necessario, l'individuazione del più corretto percorso diagnostico da seguire per completare l'iter o confermare la diagnosi

IV - Gestione del follow up post trattamento (contatti e convocazione pazienti) e valutazione dell'efficacia del trattamento attraverso la creazione di un database specifico (dati clinico/strumentali).

Obiettivi del progetto

Ottimizzazione delle procedure diagnostiche e terapeutiche relative alla radioembolizzazione delle lesioni neoplastiche epatiche aumentando l'efficienza dell'approccio multidisciplinare

Creazione di un database dei pazienti sottoposti al trattamento radioembolizzante

Fasi e tempi di realizzazione stimati

1 anno rinnovabile

Collaborazioni con altre strutture aziendali o altri soggetti esterni

Collaborazione con Gastroenterologia, Radiologia Interventistica, Oncologia, Fisica Sanitaria, Medicina Nucleare.

Risorse Professionali	Una unità Dirigente Medico
Strumentazione	Nessun supporto strumentale aggiuntivo richiesto.
Finanziamento richiesto	Euro 40.000,00 / anno rinnovabili
Criteri ed indicatori per la verifica del raggiungimento degli obiettivi	Rapporti semestrali e valutazione del raggiungimento degli obiettivi
Contropartita per i finanziatori	Non prevista

22/4/2016

  
 U.O.C. UROLOGIA  
 Ospedale Maggiore di Bologna  
 Codice Fiscale 02012040371  
 Bologna, 22/04/2016

Copia estratta dall'Albo

