

Impatto organizzativo di radio-223 nel trattamento del mCRPC

Stefano Fanti¹, Giuseppe De Vincentis², Umberto Ricardi³, Marcello Tucci⁴,
Giuseppe Procopio⁵, Carlo Favaretti⁶

¹ Dipartimento di Medicina Nucleare - Policlinico Sant'Orsola - Malpighi, Bologna

² Dipartimento di Medicina Nucleare - Policlinico Umberto I°, Roma

³ Dipartimento di Oncologia - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

⁴ Dipartimento di Oncologia Medica - AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

⁵ Dipartimento di Oncologia Medica Genitourinaria - Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

⁶ Istituto di Sanità Pubblica - Sezione Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

GESTIONE DEL TRATTAMENTO CON RADIO-223

- La somministrazione di radio-223 richiede il rispetto di semplici norme di radioprotezione e pertanto non richiede l'ospedalizzazione del paziente.
- Radio-223 possiede tempo di dimezzamento di 11,4 giorni, in grado quindi di garantire la preparazione, la distribuzione e la somministrazione del radiofarmaco ai pazienti.
- La somministrazione avviene mediante un'iniezione lenta, generalmente fino a un minuto e il paziente, dopo un breve periodo di osservazione, può tornare al proprio domicilio seguendo alcune semplici precauzioni per quanto riguarda il contatto con altre persone e le norme di vita quotidiana.
- Il paziente trattato con radio-223, alla luce delle caratteristiche fisiche del radiofarmaco, da un punto di vista radioprotezionistico, non rappresenta una fonte di rischio per la popolazione e per i lavoratori.

all'uso, non deve essere mischiata con altri tipi di soluzione e viene somministrato mediante iniezione lenta, fino a 1 minuto.

Il volume da somministrare a un determinato paziente deve essere calcolato sulla base di:

- peso corporeo del paziente (kg)
- posologia (55 kBq/kg peso corporeo)
- concentrazione della radioattività (1100 kBq/mL) alla data di riferimento. La data di riferimento è riportata sul flaconcino e sull'etichetta del contenitore in piombo
- fattore di correzione per il decadimento (*decay correction*, DK) per la correzione sulla base del decadimento fisico del radio-223. Una tabella dei fattori DK è allegata a ogni flaconcino.

La quantità di radioattività nel volume dispensato deve essere confermata dalla misurazione in un misuratore di attività opportunamente calibrato. A tal fine, può essere utilizzata una sorgente di calibrazione di radio-223 con attività certificata, come quella che viene normalmente fornita dalla ditta produttrice del radiofarmaco [1].

Posologia e somministrazione

Il regime posologico di radio-223 è di 55 kBq per kg di peso corporeo, somministrato a intervalli di 4 settimane per 6 iniezioni. Radio-223 è un farmaco solubile iniettabile per uso endovenoso. E' una soluzione pronta

Controindicazioni e precauzioni d'uso

Non ci sono controindicazioni note all'uso di radio-223. Nei pazienti anziani non si ritiene necessario alcun aggiustamento della dose poichè non sono state osservate differenze in termini di sicurezza o efficacia tra pazienti

anziani (età ≥ 65 anni) e pazienti più giovani (età < 65 anni) nello studio di fase III.

La sicurezza e l'efficacia di radio-223 nei pazienti con insufficienza epatica non sono state studiate. Il farmaco non viene metabolizzato dal fegato né eliminato con la bile, pertanto non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica.

L'escrezione urinaria di radio-223 è minima e l'eliminazione avviene principalmente attraverso le feci, quindi non si ritiene che l'insufficienza renale abbia effetti sulla farmacocinetica del farmaco e non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale.

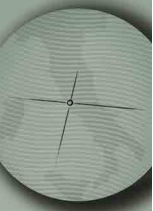
Poiché il farmaco induce soppressione midollare, i pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio emocromocitometrico al basale e prima di ogni somministrazione. Prima dell'inizio del trattamento, la conta assoluta dei neutrofilici (*absolute neutrophil count*, ANC) deve essere $\geq 1,5 \times 10^9/L$, la conta piastrinica $\geq 100 \times 10^9/L$ e l'emoglobina $\geq 10,0$ g/dL. Prima delle somministrazioni successive, l'ANC deve essere $\geq 1,0 \times 10^9/L$ e la conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/L$. Se questi valori non si normalizzano entro 6 settimane dall'ultima somministrazione di Radio-223, il trattamento con Radio-223 deve continuare solo dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio. I pazienti con evidenza di riserve midollari ridotte, per esempio dopo una precedente chemioterapia citotossica e/o radioterapia estesa oppure i pazienti con carcinoma prostatico con diffuse infiltrazioni ossee (EOD4; "superscan") devono essere trattati con cautela. Particolare attenzione è richiesta nella somministrazione del farmaco in pazienti affetti da malattia di Crohn o colite ulcerosa, a causa dell'escrezione fecale di radio-223 che può provocare un aggravamento dell'infiammazione acuta dell'intestino. Nei pazienti con compressione imminente o accertata del midollo spinale o che presentino fratture ossee, la terapia standard indicata dal punto di vista clinico (chirurgia e/o radioterapia) deve essere completata prima dell'inizio del trattamento con radio-223. L'esposizione cumulativa alle radiazioni può essere associata a un aumento a lungo termine del rischio di neoplasia e di difetti ereditari. In particolare, può risultare aumentato il rischio di osteosarcoma, sindrome mielodisplastica e leucemia. A oggi, negli studi clinici con follow-up fino a tre anni, non sono stati riportati casi di secondo tumore indotti da radio-223, ma ulteriori valutazioni sono necessarie.

Istruzioni comportamentali per i pazienti trattati con radio-223

Operatore sanitario: Per le caratteristiche fisiche di radio-223, il paziente non costituisce particolare pericolo per gli operatori durante la somministrazione del farmaco, purché sia evitato il contatto con feci, vomito e urina del paziente. Le dosi ricevute dagli operatori sono inferiori rispetto ad altri radiofarmaci comunemente utilizzati in medicina nucleare.

Familiari e caregivers: Sebbene la gestione del paziente trattato con radio-223 non presenti particolari criticità sotto il profilo radioprotezionistico, è altrettanto noto che una quota di radioattività rimane temporaneamente all'interno dell'organismo, per cui saranno necessarie alcune precauzioni per proteggere le persone con cui i pazienti entreranno in contatto al fine di proteggere familiari, amici e colleghi. Tali misure precauzionali hanno l'obiettivo di garantire che l'esposizione degli altri individui al radiofarmaco venga mantenuta entro certi limiti, paragonabili ai valori di dose da radiazioni dovute al fondo naturale.

Paziente: Il paziente in trattamento con radio-223 dovrà seguire alcune norme comportamentali fornite dall'operatore sanitario. Innanzitutto i pazienti verranno informati che la maggior parte della radioattività verrà eliminata con le feci ed in parte con le urine; pertanto per una settimana dalla somministrazione, andando in bagno, dovranno evitare ogni perdita d'urina al di fuori del vaso. Viene quindi consigliato di urinare seduti, pulirsi con carta igienica, azionare lo sciacquone per due/tre volte e infine lavarsi subito le mani. Inoltre sarà necessario pulire bene eventuali spargimenti di urina, sangue, vomito, ecc. ed eliminarli nel WC, ridurre al minimo i contatti con le donne in stato di gravidanza rimanendo sempre ad almeno 1 metro di distanza, evitare i rapporti sessuali per una settimana dopo la somministrazione (i rapporti sessuali nella prima settimana dalla somministrazione sono consentiti in caso di utilizzo del preservativo). A scopo precauzionale, sempre nella prima settimana, andranno evitati i contatti a distanza ravvicinata con eventuali figli e nipoti di età inferiore a dieci anni. I bambini di età inferiore ai due anni dovranno essere assistiti da un'altra persona ed avendone la possibilità, si consiglia di affidarli a persone di fiducia in un'altra abitazione [1].



IMPATTO NORMATIVO DELLA LEGISLAZIONE SULLA RADIOPROTEZIONE

Normativa italiana in materia di radioprotezione
(D.Lgs. 230/1995 e s.m.i. e D.lgs.187/2000)

La normativa italiana in materia di radioprotezione ha visto negli ultimi anni l'approvazione di importanti decreti legislativi che hanno definito i principi generali di protezione dalle radiazioni ionizzanti fino ad arrivare alle norme tuttora vigenti. Di seguito vengono riportati due D.Lgs. che riguardano alcuni aspetti fondamentali inerenti al trattamento con radio-223:

D.Lgs. 230/95 e s.m.i.: Il decreto legislativo n° 230 del 17 marzo 1995, definisce mediante l'art.27 il "regime autorizzativo per le installazioni e particolari disposizioni per i rifiuti radioattivi" stabilendo che al fine dell'impiego di sostanze radioattive a scopo medico debba essere richiesto un **nulla osta** che, a seconda della tipologia e della quantità di radioattività impiegata, deve essere rilasciato in sede locale (Nulla Osta di categoria B) o in sede ministeriale (Nulla Osta di categoria A). Ai fini autorizzativi è necessario pertanto effettuare una stima della massima attività detenuta istantaneamente e dell'attività totale pervenuta in ragione d'anno solare. I valori stimati dipendono ovviamente dal numero di pazienti che si intendono trattare annualmente e dalle specifiche modalità organizzative (per esempio, alcuni centri potrebbero decidere di trattare più pazienti nello stesso giorno). In ogni caso, qualora il centro sia già in possesso di nulla osta, di categoria B o A, a seconda delle sorgenti e delle procedure presenti in quel centro, occorrerà inoltrare un'istanza di modifica al nulla osta in cui sia inserita una nuova tipologia di attività [1].

D.lgs.187/00: Il decreto legislativo n°187 del 26 maggio 2000, introdotto al fine di recepire le direttive Euroatom 97/43 in materia di "protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connessi ad esposizioni mediche", ha stabilito come i trattamenti con terapia radiometabolica debbano essere effettuati in regime di **ricovero protetto** con raccolta delle deiezioni dei pazienti. Il regime di ricovero si distingue in "ricovero ordinario" e "ricovero diurno". In entrambi i casi si tratta di modalità di accesso programmato, che non presentano quindi carattere di urgenza e che

forniscono prestazioni che per la loro complessità e i rischi per il paziente, non possono essere eseguite in regime ambulatoriale. Il ricovero ordinario è sostanzialmente caratterizzato da più giornate di degenza mentre quello diurno è limitato ad una sola parte della giornata e non prevede il "pernotto" del paziente.

Un tipico caso di ricovero protetto con raccolta delle deiezioni è quello effettuato per la somministrazione di iodio radioattivo per il trattamento del tumore alla tiroide che, per le caratteristiche della molecola, generalmente prevede una degenza di circa 48-72 ore. Al contrario, in caso di trattamento con radio-223, che come già anticipato non presenta particolari precauzioni da un punto di vista radioprotezionistico, il paziente può essere dimesso poche ore dopo la somministrazione. Alla luce di tali caratteristiche si intuisce come, per il radio-223, si possa prevedere una somministrazione mediante un ricovero diurno, in regime di "Day Hospital" rispettando pienamente i dettami della normativa in materia di radioprotezione e senza esporre ad alcun rischio il paziente, i suoi familiari o il personale sanitario.

Nota Ministero della Salute del 16/02/2015

In virtù delle caratteristiche di radio-223 citate precedentemente, il Ministero della Salute, con nota del 16/02/2015, sentito il parere di INAIL e ISS, ha chiarito che, nelle more di un aggiornamento del D.lgs 187/2000 e nel quadro delle già avviate attività di attuazione della Direttiva 59/2013/Euratom (che prevede l'inclusione degli alfa-emettitori tra le esenzioni dell'obbligo del regime di ricovero), il "**Day Hospital**" costituisce il regime assistenziale appropriato per la somministrazione di radio-223.

La nota ministeriale evidenzia inoltre come radio-223 potrebbe essere utilizzabile anche in regime ambulatoriale, senza che il livello di sicurezza da radiazioni venga ridotto, previa aggiornamento dell'elenco dei radiofarmaci per i quali è autorizzata la somministrazione in regime ambulatoriale.

Pertanto, come confermato dalla nota ministeriale, sarebbe auspicabile un rapido aggiornamento della normativa in materia di radioprotezione, al fine di migliorare l'accesso alla terapia con radio-223 e l'appropriatezza, evitando di ricorrere ad un regime di ricovero laddove non necessario.

Modelli organizzativi per la gestione del paziente con radio-223

Le caratteristiche di radio-223 e i vincoli imposti dalle normative vigenti rendono necessari la definizione di un percorso clinico-assistenziale ottimale e di modelli operativi che garantiscano di poter gestire al meglio le tutte le potenziali criticità legate all'utilizzo del farmaco. In tal senso, ai fini del rispetto della normativa vigente, nel trattamento con radio-223 si possono prevedere tre modelli organizzativi:

- **ricovero “ordinario”** con stanze protette ed eventuale pernottamento
- **ricovero “diurno”** gestito da unità operativa di Medicina Nucleare o Radioterapia in zona controllata con raccolta delle deiezioni. In questo caso il paziente resta nel reparto in “zona protetta” per il tempo necessario con raccolta delle deiezioni
- **ricovero “diurno”** gestito da altri specialisti, con trasferimento del paziente all'unità operativa di Medicina Nucleare o Radioterapia con raccolta delle deiezioni. In questo caso il paziente viene indirizzato in “zona protetta” per la somministrazione del trattamento con radiofarmaco e il controllo, con raccolta delle deiezioni, e successivamente viene riportato presso l'unità operativa che lo ha in carico per altri trattamenti o per la dimissione

L'utilizzo del file F per la rendicontazione dei farmaci

Il sistema di finanziamento della spesa sanitaria è basato su una allocazione delle risorse su base territoriale che prevede un sistema di regole per la compensazione della mobilità sanitaria interregionale (TUC - Testo Unico per la Compensazione della Mobilità Sanitaria Interregionale) e intraregionale, in funzione del sistema di finanziamento e dell'organizzazione dei singoli sistemi sanitari regionali. Tale sistema è integrato dall'utilizzo del **file F** (*“tracciato record per la gestione, attivazione e rendicontazione dei farmaci somministrati e forniti dalle strutture ospedaliere per l'utilizzo ambulatoriale e domiciliare ai pazienti non ricoverati al fine di garantire la continuità assistenziale”*).

Il File F rappresenta non soltanto una peculiare modalità di compensazione finanziaria

della mobilità sia inter che intra regionale, applicata ai farmaci somministrati in regime di assistenza diversa dal ricovero (cioè in somministrazione diretta), ma costituisce anche un importante strumento di monitoraggio e di controllo della spesa.

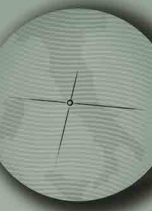
Una delle principali criticità legate alla gestione delle terapie oncologiche risiede nel fatto che spesso la somministrazione di tali farmaci richiede un'assistenza continua non attuabile in regime ambulatoriale o domiciliare ed il cui costo supera ampiamente la valorizzazione tariffaria del DRG di riferimento. Per ovviare a tale criticità, in alcune regioni è stata autorizzata la compensazione in “File F” per un elenco limitato di farmaci oncologici ad alto costo somministrati in regime di Day Hospital, con scorporo del costo del farmaco dalla tariffa. La procedura prevede il rimborso dell'intero costo del farmaco somministrato in Day Hospital con un abbattimento della tariffa del DRG di riferimento (409, 410 e 492) pari al 90%. Tale procedura è stata applicata anche per il radiofarmaco Ibritumomab Tiuxetano, indicato nella terapia del linfoma non-Hodgkin e trova oggi applicazione anche per radio-223 in alcune regioni.

Radio-223 e setting ambulatoriale

Sebbene la normativa vigente non preveda l'utilizzo di radio-223 al di fuori del regime di ricovero, è oggi possibile, alla luce dei pareri espressi nella nota ministeriale, ipotizzare uno shift verso un ulteriore modello organizzativo, che preveda la somministrazione di radio-223 in un setting ambulatoriale, nell'ambito quindi di quelle prestazioni specialistiche ambulatoriali coordinate e complesse ma senza necessità di ricovero. In questo caso, nella gestione del paziente in terapia, risulterà necessaria una funzione di coordinamento organizzativo ed amministrativo complessiva, in modo da favorire la presa in carico globale del paziente lungo tutto il percorso di diagnosi, cura e assistenza.

Un utilizzo di radio-223 in setting ambulatoriale dovrebbe inoltre prevedere il rimborso della terapia attraverso flusso dedicato (file F o similari) e potrebbe garantire diversi vantaggi sia per il SSN che per il paziente, principalmente in termini di:

Costi: il modello ambulatoriale permetterebbe di ridurre i costi complessivi



della terapia garantendo l'opportunità di notevoli risparmi per le aziende sanitarie. L'obbligatorietà del regime di ricovero protetto per il trattamento con radio-223 comporta infatti che la quasi totalità della spesa per la somministrazione della terapia gravi esclusivamente sul centro erogatore in quanto, come già accennato, la valorizzazione del DRG di riferimento copre solo in minima parte il costo della terapia con criticità rilevanti nella gestione dei budget delle aziende sanitarie. Lo shift verso il regime ambulatoriale, con la possibilità di scindere il costo del farmaco dai costi legati a tutte quelle attività connesse alla somministrazione (es. visita, esami ematochimici, altri farmaci, attività di supporto) consentirebbe di uniformare prestazioni e costi. In tal senso, alcune regioni, hanno avviato un percorso di questo tipo, esplicitando specifiche tariffe per le prestazioni legate al trattamento con farmaci antitumorali nonché le modalità di rendicontazione per le diverse prestazioni.

Appropriatezza: il modello ambulatoriale consentirebbe un notevole miglioramento in termini di "appropriatezza" nella gestione delle risorse, in quanto verrebbero ridotti i ricoveri in day hospital non necessari e di conseguenza il tasso di ospedalizzazione. Inoltre la possibilità di rimborso extra tariffario di radio-223 (File F o similari) consentirebbe una appropriata allocazione delle risorse e un più efficiente monitoraggio della spesa riducendo, infine, la mobilità sanitaria per l'accesso alla terapia.

Accesso: il modello ambulatoriale consentirebbe di migliorare l'accesso alla terapia in quanto l'ospedale verrebbe sgravato dall'obbligo di prevedere un ricovero e quindi dalla necessità di avere posti letto disponibili.

Si avrebbe inoltre con una riduzione delle liste di attesa per il ricovero e verrebbe facilitata la gestione e la presa in carico complessiva del paziente, con la possibilità che un numero maggiore di pazienti candidabili al trattamento possano accedere alla terapia.

Qualità delle cure: il modello ambulatoriale faciliterebbe la condivisione di comportamenti assistenziali controllati (percorsi individuati e condivisi da specialisti in ambiti disciplinari trasversali nell'ospedale) migliorando la qualità della pratica clinica in Azienda (Evidence Based Medicine) e di conseguenza la qualità del servizio reso al paziente.

Esempi di modelli organizzativi regionali

Alcune regioni, anche a fronte delle criticità riscontrate legate agli aspetti di rendicontazione e dei chiarimenti relativi all'utilizzo appropriato di radio-223, hanno rivisto il proprio modello organizzativo, prevedendo la somministrazione in un setting specifico (in alcuni casi diverso dal ricovero) e compensazione del farmaco in File F. Si riportano a titolo di esempio alcuni modelli regionali, al fine di fornire una panoramica più dettagliata delle attuali modalità organizzative attualmente in vigore (Tabella 1).

Alla luce di questo contesto normativo, rimane necessaria una revisione della regolamentazione, non solo a riguardo della attuale legge in materia di radioprotezione (D.Lgs 187/2000) ma anche rivedendo l'impianto delle tariffe per la somministrazione delle terapie al fine di permettere uno shift verso il setting assistenziale della specialistica ambulatoriale e che sia incentrato sulla presa in carico clinico-organizzativa globale del paziente.

TABELLA 1

MODELLI ORGANIZZATIVI REGIONALI PER LA GESTIONE DEL TRATTAMENTO CON RADIO-223	
REGIONE	MODALITÀ ORGANIZZATIVA
Veneto	Day Hospital Compensazione in File F per la mobilità intraregionale
Lombardia	MAC (macroattività ambulatoriale complessa) Compensazione del costo del trattamento in File F (tipologia 5)
Lazio	Regime ambulatoriale o Day Hospital Compensazione mediante flusso farmED (file F)
Sardegna	Ricovero diurno "Day Hospital" o ambulatoriale Compensazione in File F con addebito alla ASL di residenza del paziente. Se Day Hospital abbattimento del 90% della tariffa DRG

GESTIONE MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE IN TRATTAMENTO CON RADIO-223

La gestione multidisciplinare e multiprofessionale in oncologia permette di prendere in carico il paziente in tutte le fasi della malattia, migliora la risposta ai trattamenti, garantisce l'accesso a terapie riabilitative e di supporto e consente di gestire efficacemente l'eventuale ripresa di malattia.

Un approccio al paziente di tipo multidisciplinare può realizzarsi attraverso diverse modalità e prevede la "discussione collegiale di casi clinici", dove la documentazione inerente ad un paziente viene rivista dai diversi specialisti interessati con l'obiettivo di giungere ad un esito condiviso sul percorso di cura del paziente stesso oppure vere e proprie "visite multidisciplinari", in cui il paziente incontra, simultaneamente o in sequenza, gli specialisti necessari per il suo specifico caso.

La competenza e la sinergia di più specialisti, requisiti fondamentali dell'approccio multidisciplinare, diventano essenziali nella gestione del paziente con tumore della prostata che, a seconda degli stadi di malattia, può essere indirizzato a diverse terapie quali la chirurgia, la radioterapia esterna, la brachiterapia, l'ormonoterapia, la chemioterapia, ma anche monitorato con atteggiamenti osservazionali quali la sorveglianza attiva e la vigile attesa, quando la malattia si dimostra poco aggressiva.

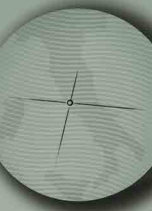
Numerosi studi hanno indagato l'impatto della valutazione in team multidisciplinare del paziente oncologico riportando benefici in termini di accuratezza nella stadiazione e nella diagnosi [2], di pianificazione terapeutica [3], con minor tempo tra diagnosi e terapia [4] e maggiore aderenza alle linee guida [5]. Nell'insieme, tutto ciò è associato, in alcuni studi, anche ad un incremento della sopravvivenza globale [6,7].

Nel caso del tumore della prostata è quindi fondamentale la collaborazione di urologo, radioterapista, oncologo medico, patologo, radiologo, medico nucleare, psicologo ma anche riabilitatore, andrologo, fisioterapista, esperto di terapie palliative e di supporto, con l'obiettivo di porre il paziente al centro del percorso di cura, favorendo la continuità degli interventi, riducendo i disagi logistici per i pazienti e garantendo quei criteri di appropriatezza professionale degli interventi indispensabili a migliorare gli esiti di salute. Nell'ambito della gestione interdisciplinare del paziente con tumore della prostata, il trattamento con radio-223, ben si presta a questo tipo di organizzazione, in quanto risulta fondamentale l'integrazione tra i vari professionisti e unità operative e dove accanto alla figura dello specialista oncologo e urologo, emerge ancora più chiaramente il ruolo del radioterapista oncologo e/o il medico nucleare quali professionisti che hanno in carico la somministrazione del trattamento.

FIGURA 1

RAPPRESENTAZIONE SCHEMATICA DELLE FIGURE COINVOLTE NELLA GESTIONE MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE IN TRATTAMENTO CON RADIO-223





Il percorso del paziente in trattamento con Radio-223

Di seguito vengono riportati due esempi di modelli organizzativi ospedalieri nella gestione dei pazienti che devono essere sottoposti a trattamento con radio-223 al fine di descrivere due importanti aspetti del management di tali pazienti:

1. la presa in carico complessiva del paziente e la collaborazione tra i diversi reparti coinvolti
2. il network tra diversi centri nell'ambito del medesimo territorio secondo il modello hub&spoke

Policlinico Sant' Orsola-Malpighi di Bologna

Il modello adottato dal Policlinico Sant'Orsola-Malpighi rappresenta un esempio di ottimale presa in carico e gestione del paziente tra diversi reparti della stessa struttura. La somministrazione di Radio-223 viene effettuata in regime di ricovero "diurno" in Day-Hospital gestito dall'unità operativa di Radioterapia in collaborazione con il reparto di Medicina Nucleare dove è somministrato il radiofarmaco in zona controllata con raccolta delle deiezioni.

Le principali attività che contraddistinguono il percorso del paziente possono essere suddivise in:

- **Presa in carico del paziente:** i pazienti giungono, di prima mattina, al reparto di Radioterapia dove, dopo l'accettazione, svolgono la visita di controllo pre-trattamento e le indagini strumentali opportune (esame emocromocitometrico e analisi specifiche per la patologia in esame). I pazienti raggiungono in seguito l'unità operativa di Medicina Nucleare.
- **Preparazione e somministrazione del radiofarmaco:** dopo l'accettazione in Medicina Nucleare e un controllo dei referti delle visite effettuate in Radioterapia si provvede alla raccolta del consenso informato e delle relative documentazioni per tutti i pazienti da sottoporre alla prima somministrazione. Il paziente viene correttamente informato sulle necessarie operazioni di somministrazione e sul percorso in medicina nucleare. In seguito, si procede alla richiesta delle dosi di radio-

223 in camera calda secondo il regime posologico in precedenza illustrato in questo capitolo. Calibrata correttamente la dose, per singolo paziente, si procede alla somministrazione del radio-223 nell'ambulatorio dedicato, in cui è consigliata la presenza di almeno due medici nucleari e personale infermieristico qualificato, per rispettare correttamente le norme di somministrazione, radioprotezione ed evitare contaminazioni dell'ambiente e/o del paziente stesso. Dopo la somministrazione, i pazienti sono accompagnati nella sala di attesa all'interno della zona calda nel reparto di Medicina Nucleare.

- **Gestione del paziente dopo somministrazione:** i pazienti rimangono in osservazione per 4-6 ore dalla somministrazione di radio-223. Durante il periodo osservazionale (con raccolta delle deiezioni) si provvede, a circa 3 ore dal trattamento, all'esecuzione di una scintigrafia ossea (sfruttando la debole emissione gamma del radio-223) per un controllo di qualità ed una verifica del raggiungimento del bersaglio biologico da parte del radiofarmaco in questione. Il reparto di Radioterapia provvede alla compilazione delle lettere di dimissione, che consentiranno al Medico Nucleare di agevolare il paziente alla fine del periodo osservazionale. A ciascun paziente sono spiegate correttamente le norme di radioprotezione da seguire, specialmente nel caso di "prima somministrazione". La modulistica relativa alle dosi somministrate e alla preparazione del radiofarmaco viene prontamente inviata al reparto di fisica sanitaria del policlinico.
- **Programmazione e planning terapeutico:** il trattamento con radio-223 deve avvenire ad intervalli di 4 settimane per 6 iniezioni complessive. Da parte del reparto di Medicina Nucleare di Bologna è necessaria una corretta programmazione del piano terapeutico per ciascun paziente, programmando in anticipo le rispettive indagini medico-nucleari. E' necessaria una stretta collaborazione tra il reparto di Radioterapia quello di

Medicina Nucleare del policlinico, sia nel corso della terapia, che nelle fasi successive di monitoraggio. La collaborazione con gli altri reparti di Oncologia ed Urologia del S. Orsola è altrettanto fondamentale, dal corretto reclutamento dei pazienti fino al monitoraggio clinico pre e post-trattamento.

Policlinico Umberto I° di Roma

Il Policlinico Umberto I° rappresenta un efficace esempio di una ottimale gestione, in setting ambulatoriale, dei pazienti in trattamento con radio-223 seguendo l'organizzazione Hub & Spoke.

Con questo termine, originariamente ideato per descrivere lo sviluppo della rete delle compagnie aeree, si intende, in ambito sanitario, un modello organizzativo della rete di cure che prevede un numero ristretto di centri di eccellenza (Hub), preposti ad erogare interventi diagnostici e terapeutici ad alta complessità, supportati da una rete di servizi territoriali (centri Spoke). Il modello Hub & Spoke prevede infatti che per determinate malattie complesse siano necessarie competenze rare e costose che non possono essere assicurate in modo diffuso ma devono invece essere concentrate in centri regionali di alta specializzazione a cui vengono inviati gli ammalati dai servizi ospedalieri periferici del territorio.

In sostanza, il modello Hub & Spoke rappresenta una razionalizzazione del sistema produttivo, in quanto consente la concentrazione di attività complesse in un centro di riferimento; è inoltre adottato per servizi caratterizzati da volumi di attività medio/bassi e da elevata complessità tecnologica da coprire sulle 24 ore. È importante infine ricordare come per ognuno dei centri di riferimento/eccellenza (hub) è necessario identificare i bacini di popolazione di riferimento, processi e percorsi assistenziali, caratteristiche funzionali, strutturali ed organizzative dei nodi della rete; i criteri di riferimento tra i servizi soglia di invio e rinvio al e dal centro di eccellenza.

Il modello Hub & Spoke nasce con delle specifiche finalità:

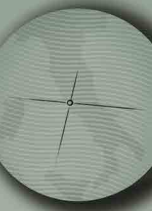
- √ assicurare a tutti i pazienti uniformità e qualità di cura
- √ assicurare le cure il più vicino possibile alla residenza del paziente

compatibilmente con l'alta qualità, la sicurezza e l'efficacia del trattamento

- √ centrare sul paziente lo sviluppo delle funzioni Hub & Spoke
- √ valutare e monitorare le funzioni sanitarie Hub & Spoke mediante l'istituzione di Registri

Nello specifico, il modello adottato dal Policlinico Umberto I° può essere riassunto in alcuni punti chiave di seguito riportati:

- **Comunicazione diretta tra referente clinico e medico nucleare:** questa comunicazione viene realizzata attraverso l'istituzione di una mail dedicata. I clinici dei vari presidi del territorio hanno a disposizione un indirizzo mail del reparto di Medicina Nucleare del centro di riferimento (Hub) con il quale poter segnalare pazienti che dovranno essere valutati per iniziare la terapia radiometabolica. Il clinico segnala il nominativo e il riferimento telefonico del paziente e riceverà una conferma dell'avvenuto contatto.
- **Prima visita immediata:** dopo la segnalazione da parte del clinico, il paziente viene contattato dalla Medicina Nucleare entro le 24 ore successive all'arrivo della mail e viene fissato un appuntamento per la prima visita al massimo entro due giorni dalla segnalazione. La prima visita consta di valutazione anamnestica, clinica e presa visione di tutta la documentazione del suddetto paziente.
- **Immediata programmazione della terapia:** al paziente, alla fine della prima visita, valutata l'idoneità e l'appropriatezza dell'indicazione per terapia radiometabolica, viene dato direttamente un appuntamento per iniziare la terapia, in tempi consoni con le procedure di richiesta del radiofarmaco e conseguente invio dal produttore al reparto di Medicina Nucleare.
- **Facilitazioni per i pazienti:** già dalla prima visita e per tutta la durata della terapia, per ogni ciclo, i pazienti ricevono dei moduli di ritorno per ogni appuntamento successivo con specifica di giorno e orario, completo di tutte le informazioni e i recapiti a cui rivolgersi in caso di necessità. Il modulo contiene inoltre l'indicazione precisa di quali esami ematochimici eseguire e le



corrette tempistiche di esecuzione. Al paziente vengono inoltre consegnate le ricette necessarie. E' inoltre specificata la data in cui il paziente deve tornare in reparto per la scintigrafia ossea di controllo. E' importante sottolineare come le scintigrafie ossee di controllo di tutti i pazienti vengano eseguite dal centro di Medicina Nucleare di riferimento per facilitare il paziente che non dovrà cercare per proprio conto questo servizio in centri esterni.

- **Semplice e rapida esecuzione:** il paziente giunge nel reparto di medicina nucleare in un orario predefinito e, dopo un'attenta valutazione clinica e l'acquisizione degli esami ematochimici precedentemente richiesti, viene preparato per l'iniezione della dose di Radio-223 endovena. Dopo un tempo di attesa congruo con le indicazioni della fisica sanitaria, in una sala preposta, il paziente è libero di lasciare il reparto.
- **Feedback al clinico:** l'utilizzo della mail dedicata alla terapia radiometabolica effettuata nel centro Hub, permette di dare un feed-back immediato al clinico inviante sul programma terapeutico che verrà eseguito e sulle condizioni del paziente nel corso dei vari cicli di terapia, in modo da avere un approccio multidisciplinare sulla gestione del paziente e uno scambio continuo di informazioni.
- **Pronta reperibilità:** oltre al numero telefonico del centro, attivo in tutti i giorni feriali, i pazienti hanno la sicurezza di essere seguiti in modo assiduo grazie alla mail dedicata, attraverso cui il personale medico è a disposizione 24h su 24, anche nei giorni festivi.
- **Organizzazione efficace:** il modello prevede inoltre la presenza di figure che, all'interno dell'organizzazione, presentano dei ruoli chiari e che permettono di gestire tutti gli aspetti pratici:
 - √ gestione del rapporto con la farmacia della struttura;
 - √ gestione del rapporto con l'azienda produttrice;
 - √ organizzazione di tutti gli adempimenti burocratici per gli ordini e la gestione del radiofarmaco dall'arrivo fino allo scarico dei vials;
 - √ organizzazione dell'agenda delle terapie del centro con programmazione precisa di tutti gli appuntamenti per la terapia e la scintigrafia ossea;
 - √ organizzazione di un archivio sistematico di tutti i documenti e delle cartelle cliniche dei pazienti;
 - √ gestione dei rapporti diretti e costanti con i pazienti e con i clinici inviati.

Bibliografia

- [1] Linee Guida AIFM-AIMN per l'utilizzo terapeutico di Ra-223. http://www.fisicamedica.it/aifmris/02_gdl_s/IMG/pdf/Linee_guida_AIFM_AIMN_15aprile2013_def.pdf
- [2] Sundi D, Cohen JE, Cole AP et al. Establishment of a new prostate cancer multidisciplinary clinic: Format and initial experience. *Prostate*. 2015 Feb;75(2):191-9. doi: 10.1002/pros.22904. Epub 2014 Oct 13.
- [3] Magnani T1, Valdagno R, Salvioni R et al. The 6-year attendance of a multidisciplinary prostate cancer clinic in Italy: incidence of management changes. *BJU Int*. 2012 Oct;110(7):998-1003. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.10970.x. Epub 2012 Mar 8.
- [4] Yopp AC, Mansour JC, Beg MS et al. Establishment of a multidisciplinary hepatocellular carcinoma clinic is associated with improved clinical outcome. *Ann Surg Oncol*. 2014 Apr;21(4):1287-95. doi: 10.1245/s10434-013-3413-8. Epub 2013 Dec 7.
- [5] Korman H, Lanni T Jr, Shah C et al. Impact of a prostate multidisciplinary clinic program on patient treatment decisions and on adherence to NCCN guidelines: the William Beaumont Hospital experience. *Am J Clin Oncol*. 2013 Apr;36(2):121-5. doi: 10.1097/COC.0b013e318243708f.
- [6] Lordan JT, Karanjia ND, Quiney N, Fawcett WJ, Worthington TR. A 10-year study of outcome following hepatic resection for colorectal liver metastases - The effect of evaluation in a multidisciplinary team setting. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Mar;35(3):302-6. doi: 10.1016/j.ejso.2008.01.028. Epub 2008 Mar 6.
- [7] Stephens MR, Lewis WG, Brewster AE et al. Multidisciplinary team management is associated with improved outcomes after surgery for esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2006;19(3):164-71.