

RESPONSABILI SCIENTIFICI

ALFREDO BERRUTI
MARCELLO RODARI
PAOLO ANDREA ZUCALI

CREDITI ECM

Il corso ha ottenuto nr. 5,2 crediti ECM per
Farmacista Ospedaliero; Medico Chirurgo,
Specialità: Oncologia; Radioterapia; Urologia;
Medicina Nucleare; Fisica Sanitaria.

PROVIDER ECM E SEGRETERIA ORGANIZZATIVA



OVER SRL
tel 0372 23310 info@overgroup.eu
www.overgroup.eu



OBIETTIVO FORMATIVO

Linee guida, protocolli, procedure

CON LA SPONSORIZZAZIONE NON CONDIZIONANTE DI



Indicazioni cliniche all'utilizzo della **Targeted Alpha Therapy** nel carcinoma prostatico

26 GIUGNO 2019

DALLE 15.30 ALLE 20.00

MILANO

HOTEL GLAM
Piazza Duca D'Aosta, 4/6

2° Tavola Rotonda

Moderatore: **M. Rodari**

Quali azioni possono intraprendere i centri
somministratori e i centri esterni per
migliorare il percorso del paziente

82 Centri con Nulla Osta per Ra223 (centri hub)



Caratteristiche accreditamento autorizzazione di Regione Lombardia:

Requisiti strutturali:

- Medicina Nucleare
- Fisica Medica
- Oncologia
- Radioterapia
- Urologia

Specifiche competenze:

- Autorizzazioni all'impiego di radioattività
- Modalità di lavoro multidisciplinare



si evidenzia come, con il carico di lavoro ipotizzato, l'impiego terapeutico del solo ²²³Ra non implichi di per sé la necessità di un nulla osta di categoria A. 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 questa nuova tipologia di attività. Dovrà ovviamente essere valutata anche l'eventualità che, qualora la pratica rientri nell'ambito del nulla osta di categoria B, questa nuova attività faccia rientrare la pratica in atto nel campo di applicazione del sopra citato art. 28 (Nulla Osta di categoria A).

4 Nulla Osta

Sulla base delle ipotesi del precedente paragrafo si consiglia di inoltrare alle autorità competenti istanza di Nulla Osta all'impiego di ²²³Ra per i quantitativi di radioattività indicati cautelativamente in Tabella 3 sulla base di 50 pazienti trattati annualmente.

Tabella 3. Attività massima detenuta istantaneamente (compresa attività a rifiuto) e attività massima impiegata all'anno nelle ipotesi di carico di lavoro indicate al paragrafo 3.

isotopo	T _{1/2}	A _{max} detenuta	A _{max} pervenuta/anno
²²³ Ra	11,43 giorni	500 MBq	3 GBq

Considerato che le condizioni perché una pratica rientri nel campo di applicazione dell'art. 28 del D.L.vo 230/95 [4] (Nulla Osta di categoria A), come stabilito nell'Allegato IX dello stesso decreto legislativo, sono:

- attività massima detenuta istantaneamente: 100 GBq
- attività totale massima pervenuta in ragione d'anno solare: 5000 GBq

Il ^{223}Ra Dicloruro è un radio farmaco disponibile e prescrivibile a carico del **SSN**, dimostratosi attivo nel trattamento del mCRPC, in pazienti con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note. **Lo studio registrativo** ha evidenziato che il farmaco permette di ottenere non soltanto **vantaggi sui sintomi** (e sulla qualità della vita) ma anche un vantaggio sulla **sopravvivenza e riduzione del rischio di morte**. Questi dati sono confermati dalla letteratura recente sulle prime esperienze cliniche post-registrazione

Poiché i pazienti da trattare devono essere selezionati e inviati a tali Centri è importante concordare tra i **Centri Autorizzati** (Centri Hub) e i **Centri Afferenti** (Centri Spoke), **una modalità condivisa per la corretta individuazione dei pazienti candidabili** al trattamento, per lo **scambio di informazioni tra i Centri**, per la **valutazione della risposta** e per il **follow up** del trattamento, in modo da garantire al Paziente un trattamento standard e un percorso ottimale.

TERAPIE AD AZIONE SPECIFICA SULL'OSSO

⁸⁹Sr-chloride (⁸⁹SrCl₂)

pure β-emitter with a long half-life (50 days)
high bone marrow toxicity

¹⁵³Sm-EDTMP

shorter half-life (1.9 days)
also a γ-emitter
repeated treatment

¹⁸⁶Re-HEDP

half-life 3.7 days
low bone marrow toxicity

**No demonstration of
improvement in overall survival
in Phase III trials
Only palliative benefits**

Radiopharmaceutical	Physical half-life	Energy (MeV) [maximum/mean]	Max range in soft tissue (mm)
³² P-orthophosphate	14.3 d	1.71/0.695	8,1
⁸⁹ Sr-chloride	50.5 d	1.46/0.58	2.4
¹⁸⁶ Re-HEDP	3.7 d	1.07/0.349	4,6
¹⁸⁸ Re-HEDP	16.9 h	2.12	10
¹⁵³ Sm-EDTMP	1.9 d	0.81/0.23	3.7
¹⁷⁷ Lu-EDTMP	6.7 d	0.497	1

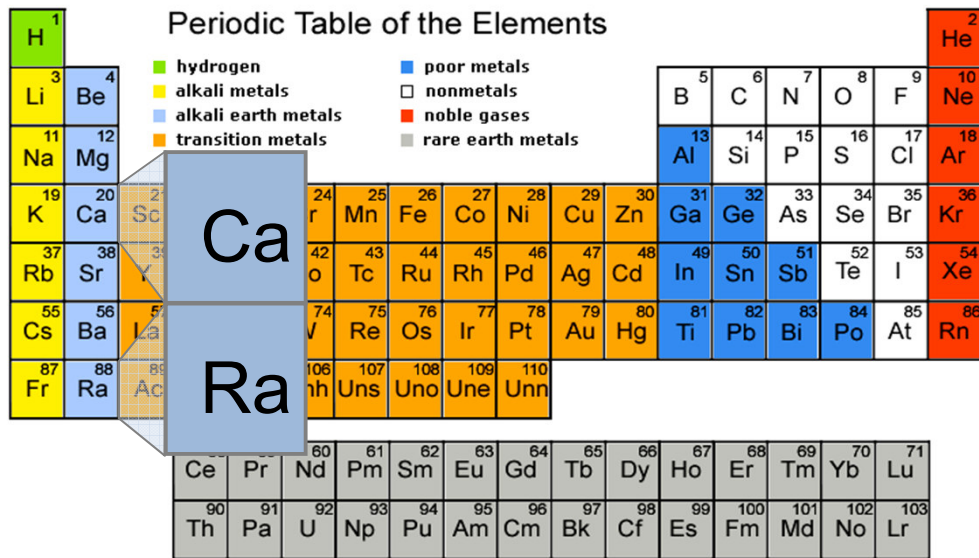
Selected randomized trials with bone-seeking radiopharmaceutical

Trial, dose	Comparator	Overall survival	Pain palliation	Key side effects	Comments
Strontium-89					
Canadian 400 MBq × 1 adjunct to RT (n = 126) ²⁵	Placebo	No difference	No difference	Increased hematologic toxicity with ⁸⁹ Sr	Differences in pain progression, PSA, ALP, QoL favoring ⁸⁹ Sr
British 200 MBq × 1 (n = 284) ²⁶	EBRT (F or HB)	No difference*	No difference [†]	↓WBC and ↓PLT by 30%–40% with ⁸⁹ Sr	RT to new site less frequent with ⁸⁹ Sr (P < 0.01)
EORTC 150 MBq × 1 (n = 203) ²⁷	Local field RT	RT superior vs ⁸⁹ Sr [‡]	No difference [§]	No difference between groups	No difference in PFS or TTP; PSA responses in 10%–13%
Samarium-153					
Serafini et al 0.5 or 1.0 mCi/kg × 1 (n = 118; 68% PC) ²⁸	Placebo	No difference	Only with 1.0 mCi/kg dose [¶]	Mean WBC and PLT nadirs 3100/μL and 118,000/μL with 1.0 mCi/kg	72% and 43% pain relief at 4 and 12 weeks with 1.0 mCi/kg
Sartor et al 1.0 mCi/kg × 1 (n = 152) ²⁹	Placebo	No difference	Significant reduction within 1–2 weeks lasting to 4 weeks ^{**}	Mean WBC and PLT nadirs 3800/μL and 127,000/μL with ¹⁵³ Sm ^{††}	Significant reductions in opioid use at 3 and 4 weeks with ¹⁵³ Sm; retreatment feasible ²⁹

In particolare il Samario ha una riduzione del dolore fino a 1 mese.

Harrison MR Cancer Manag Res. 2013;5:1-14

Radium-223



Nuclide	Energy (keV)	Intensity (%)
^{223}Ra	11.7	22.9
^{223}Ra	81.1	15.0
^{223}Ra	83.8	24.7
^{223}Ra	94.9	5.7
^{223}Ra	154.2	5.7
^{223}Ra	269.5	13.9
^{219}Rn	271.2	10.8
^{219}Rn	401.8	6.6
^{211}Bi	351.1	13.0

- Radium-223 acts as a calcium mimic
- Naturally targets new bone growth in and around bone metastases
- Radium-223 is excreted by the small intestine

2 Caratteristiche fisiche del ^{223}Ra

Il ^{223}Ra decade per decadimento alfa con un tempo di dimezzamento pari a 11,43 giorni in una serie di nuclei figli, fino a raggiungere lo stato stabile del ^{207}Pb , secondo lo schema sotto indicato.

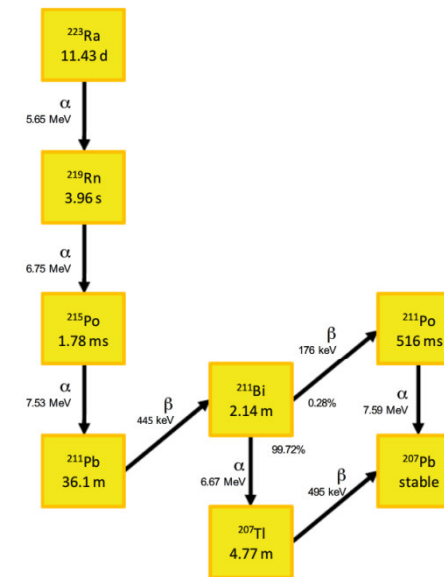
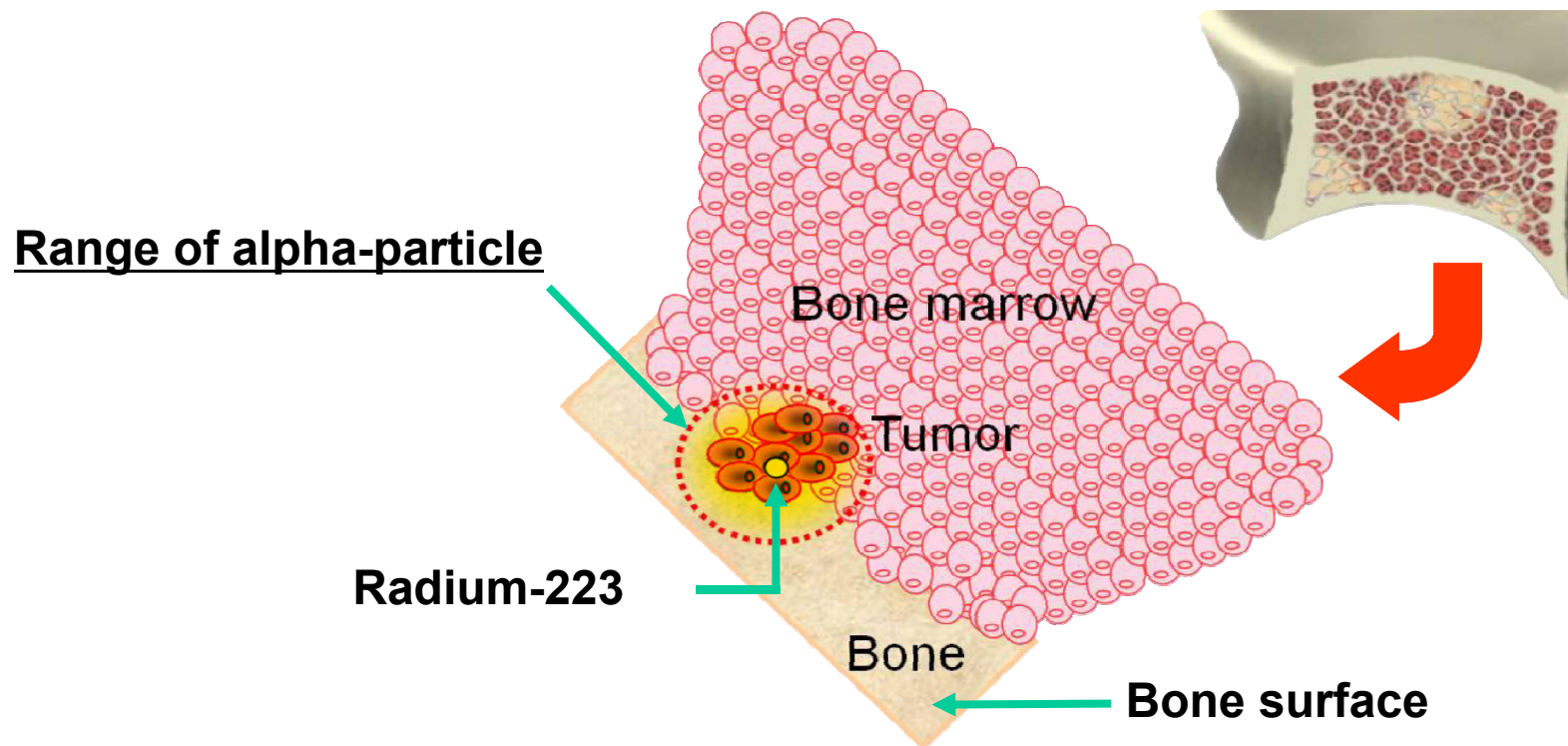


Figura 1. Schema di decadimento del radionuclide ^{223}Ra

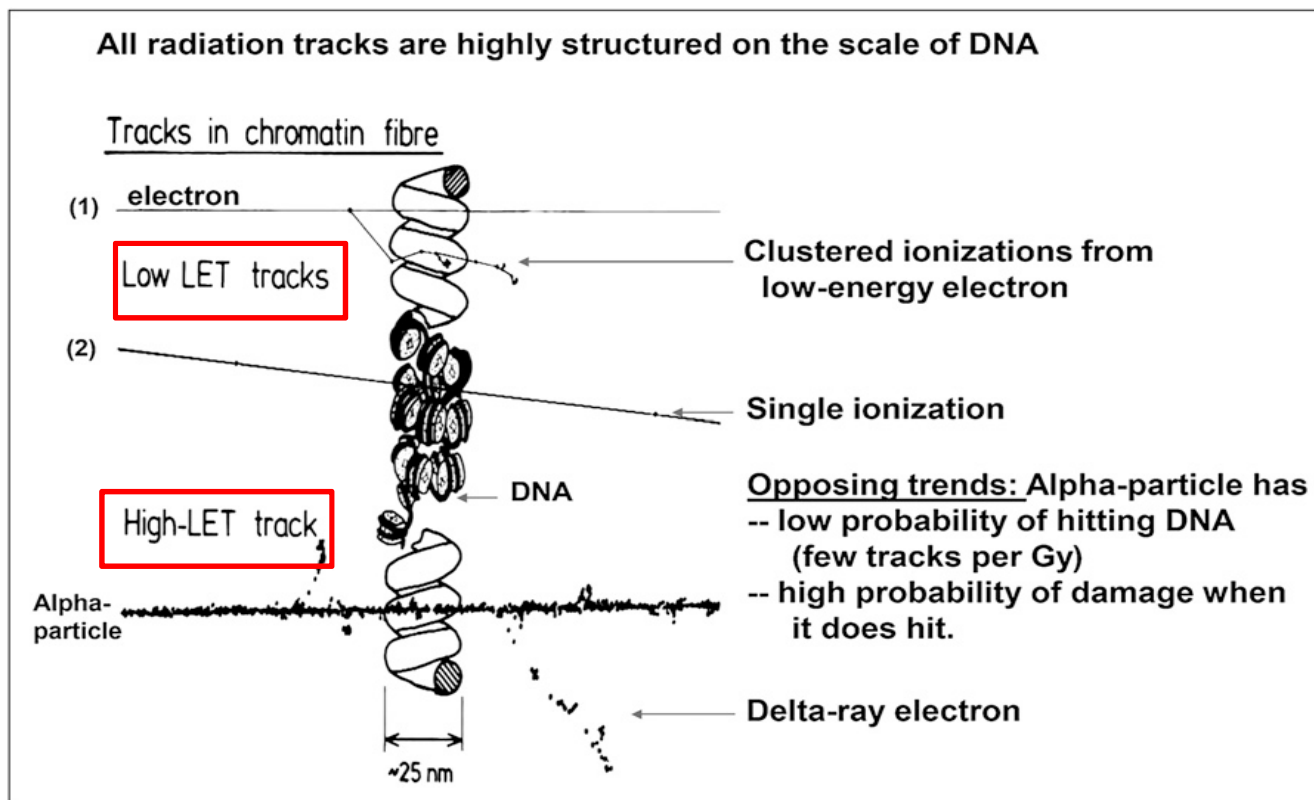
I decadimenti dei nuclei figli presentano tempi di dimezzamento variabili da 1,781 ms a 36 minuti con emissione di particelle α e β , oltre che di radiazioni X e γ . L'energia emessa dal ^{223}Ra e dai nuclei figli è per il 95,3% dovuta a emissione di particelle α , per il 3,6% a emissioni β e per meno del 1,1% a raggi X e γ .

Radium-223 targets Bone Metastases



- Radiofarmaco ad **azione specifica sul tessuto osseo**.
- E' un **calcio mimetico** → forma **complessi** con la componente minerale dell'osso l'**idrossiapatite**.
- Agisce selettivamente sul tessuto osseo ad elevato turn-over cellulare.
- Il suo profilo farmacocinetico è caratterizzato da una **rapida biodistribuzione ed eliminazione dall'organismo**
- Raggio di azione 2-8 cellule

α - emitters: enormous and concentrated killing power

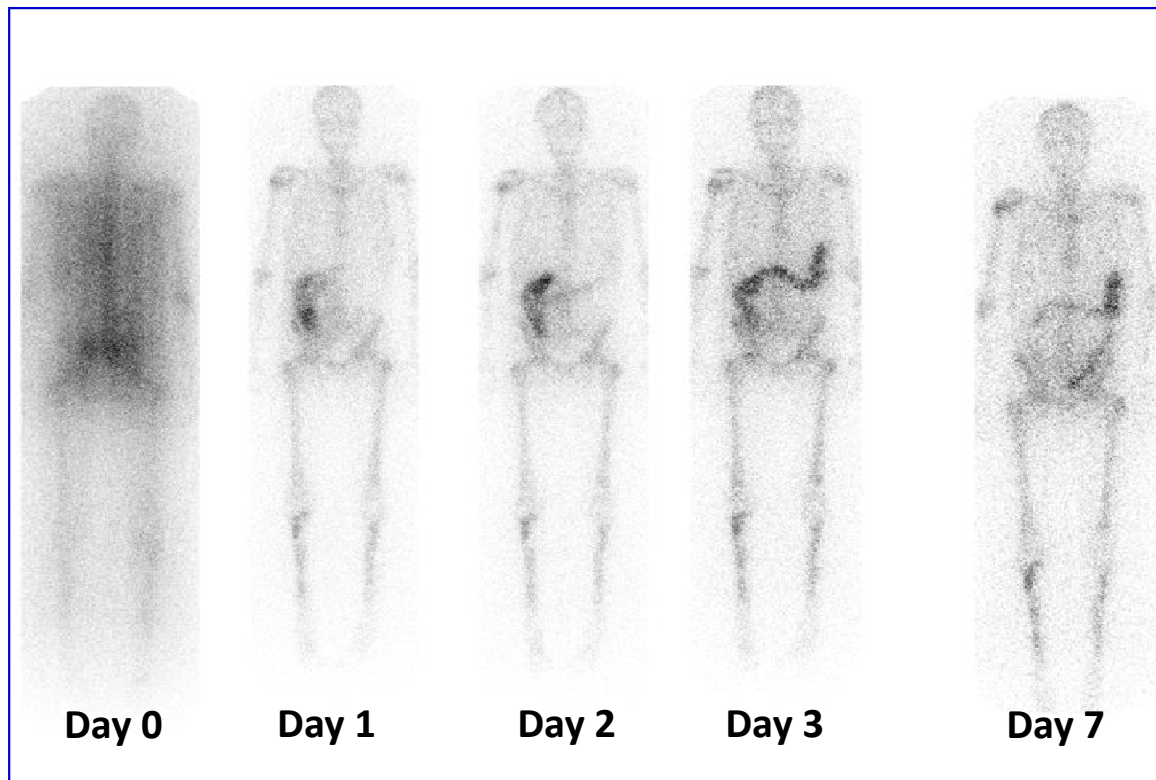


thousands of β hits needed to kill a cell
one α hit can be lethal (if hits DNA)

Radiatione alfa: valore di LET (linear energy transfer) molto alto, pertanto crea ionizzazioni lungo il suo decorso percorso. Alta probabilità di danneggiare il DNA.

^{223}Ra individualized macro-dosimetry

- Bladder & kidney absorbed doses from urine excretion
- Bone marrow absorbed doses from blood activity and bone image data
- Absorbed doses to small intestine (SI), upper large intestine (ULI) and lower large intestine (LLI) calculated from image data
- Absorbed doses to lesions calculated from image data
- Whole-body absorbed doses from imaging, external counter, faecal excretion



^{223}Ra -Cl scan

Courtesy of Glenn Flux Royal Marsden NHS Foundation Trust, Sutton, UK

Somministrazione ev lenta in 1 minuto

Tabella 2. Rateo di dose a diverse distanze da una sorgente di ^{223}Ra

Distanza dalla sorgente	Rateo di dose $\mu\text{Sv}/(\text{h}\cdot\text{MBq})$		
	sorgente puntiforme ⁽¹⁾	siringa non schermata ⁽²⁾	siringa schermata ⁽²⁾
a contatto		90	25
a 1 cm	500	54	1
a 10 cm	5	4	0,2
a 50 cm	0,2	0	0
a 1 m	0,05	0	0

⁽¹⁾ dati ricavati dalla pubblicazione [2]

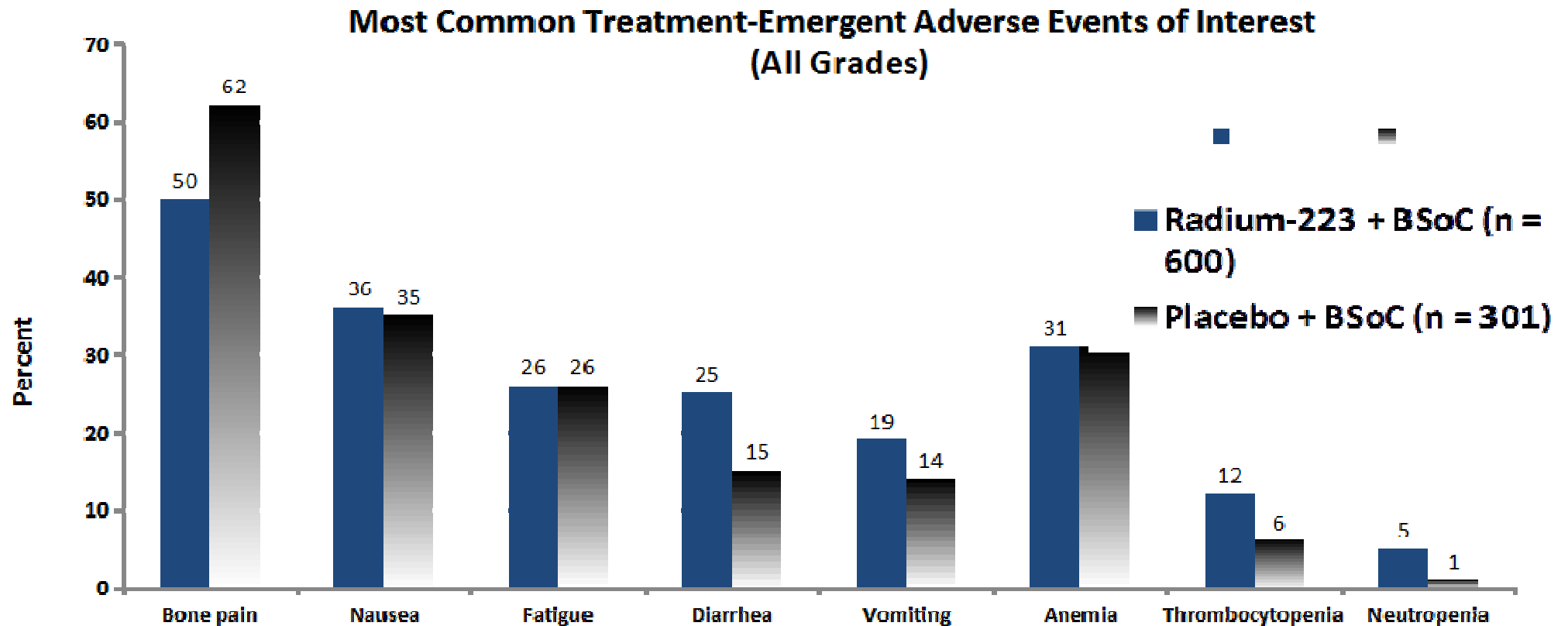
⁽²⁾ dati ricavati da misure sperimentali effettuate nell'ambito dello studio ALSYMPCA [3]

Phase 3 ALSYMPCA: eventi avversi più frequenti

	All Grades		Grades 3 or 4	
	Radium 223 (n=600)	Placebo (n=301)	Radium 223 (n=600)	Placebo (n=301)
Haematological				
Anaemia	187 (31)	92 (31)	77 (13)	40 (13)
Neutropenia	30 (5)	3 (1)	13 (2)	2 (1)
Thrombocytopenia	69 (12)	17 (6)	38 (6)	6 (2)
Non-haematological				
Bone pain	300 (50)	187 (62)	125 (21)	77 (26)
Diarrhoea	151 (25)	45 (15)	9 (2)	5 (2)
Nausea	213 (36)	104 (35)	10 (2)	5 (2)
Vomiting	111 (19)	41 (14)	10 (2)	7 (2)
Constipation	108 (18)	64 (21)	6 (1)	4 (1)

Parker C et al. J Clin Oncol 2012;30(suppl.):abstr LBA4512
and accompanying presentation.

STUDIO ALSYMPCA: eventi avversi paragonabili a quelli del placebo



Radium-223 dichloride for the treatment of bone metastatic castration-resistant prostate cancer: an evaluation of its safety

[Sten Nilsson](#) Expert opinion in drug safety; vol.14, 2015 issue 7

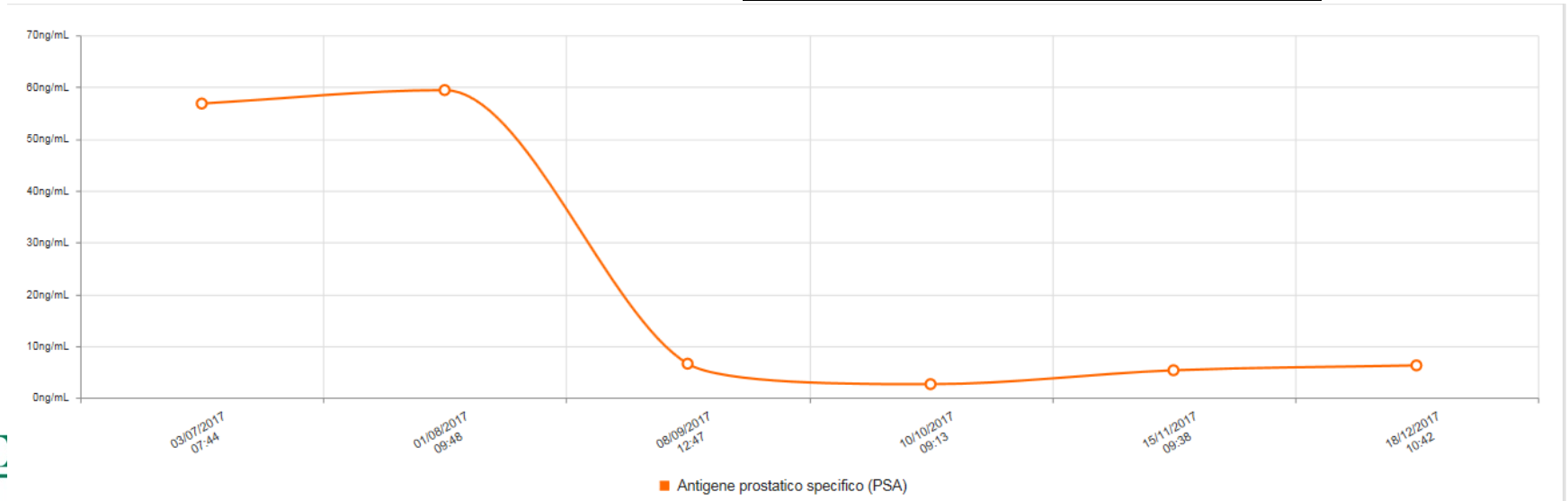
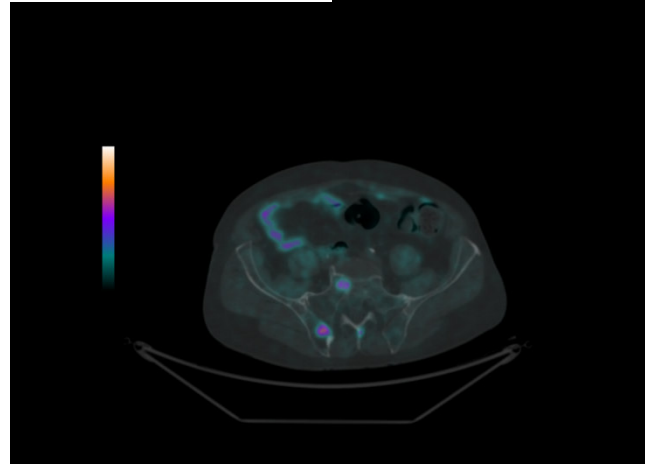
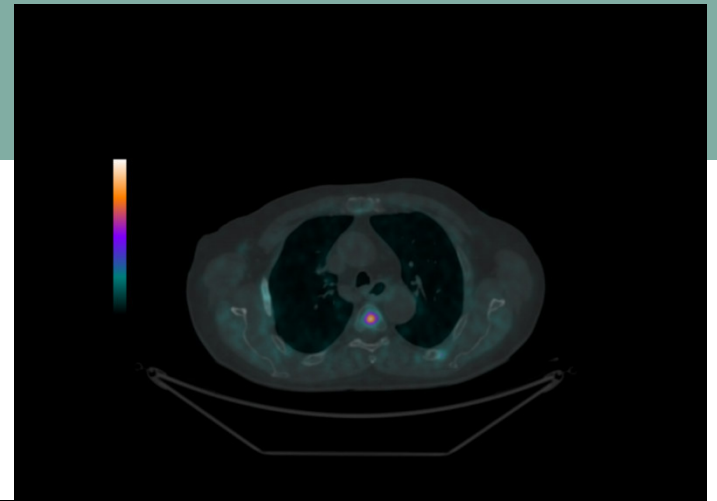
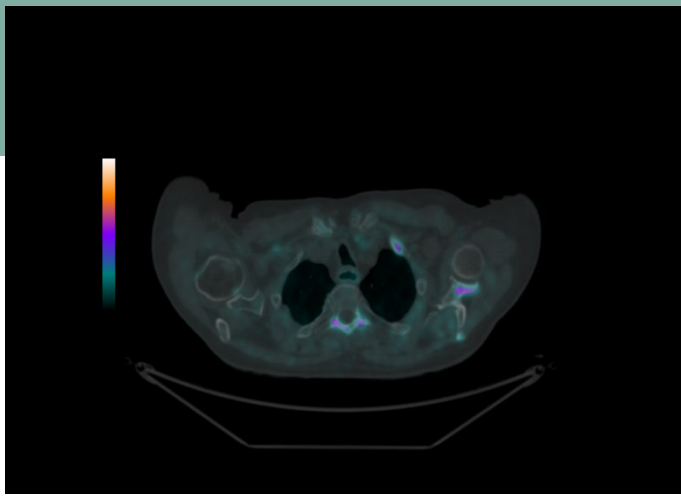
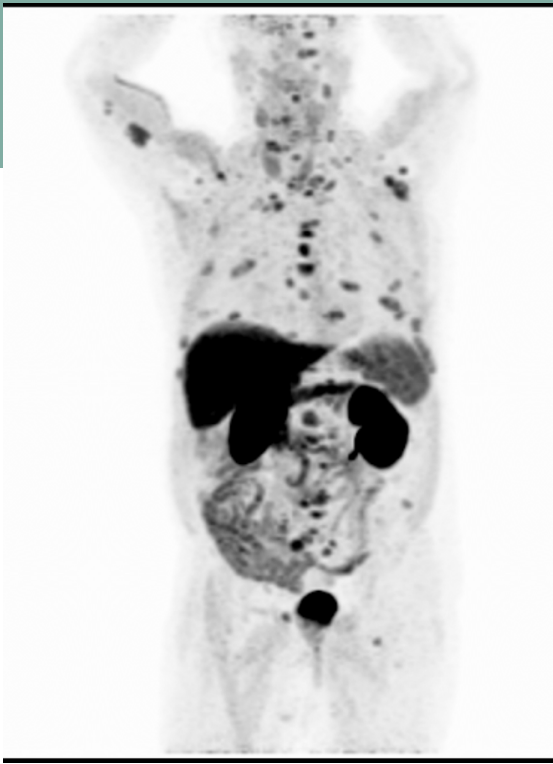
Esecuzione terapia con 223-Radio centro Hub

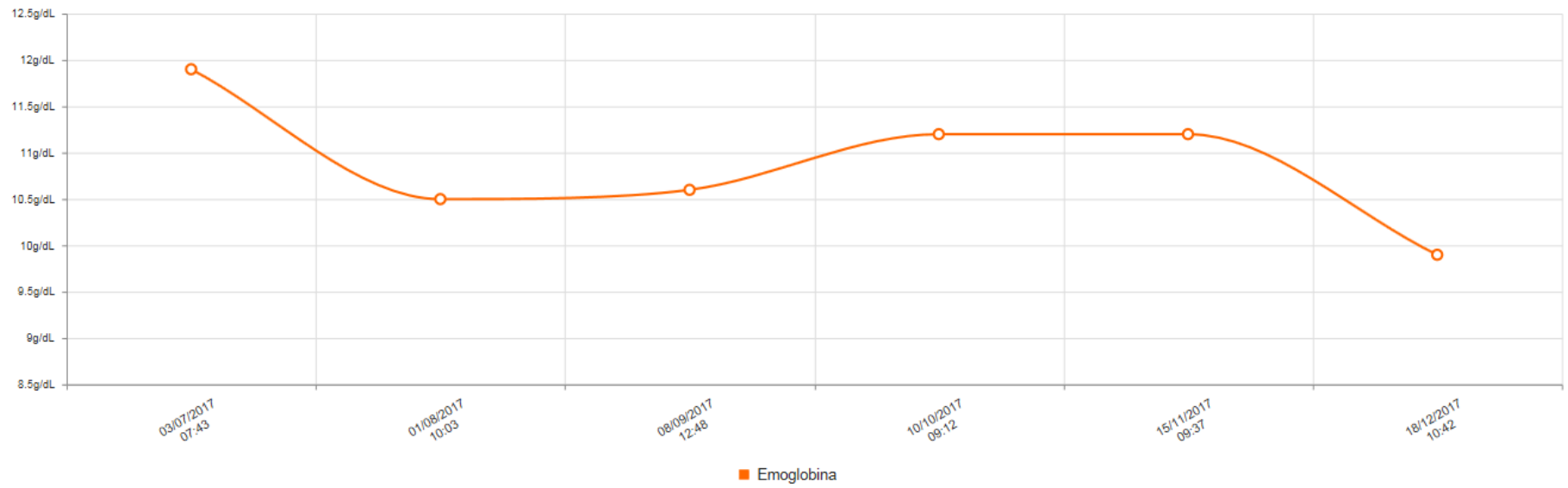
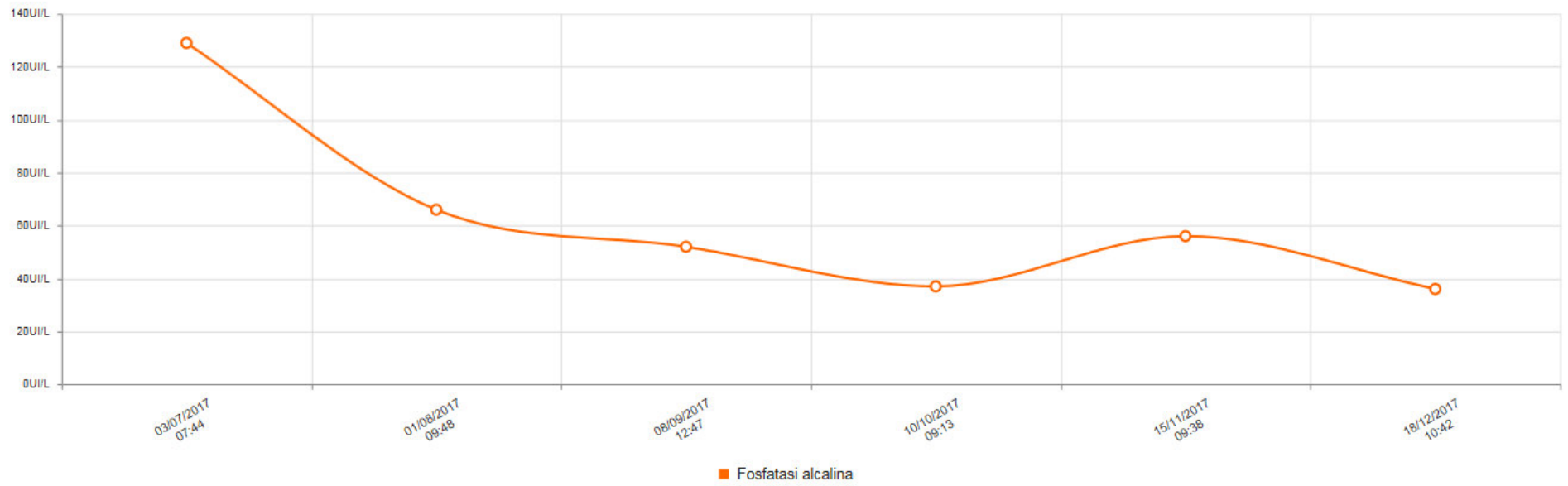
- Visita di Medicina Nucleare (scintigrafica ossea/PET colina, esami ematici)
- 1 ciclo (ogni 28 gg)
- 2 ciclo
- 3 ciclo
- Eventuale rivalutazione di malattia con PET colina
- 4 ciclo
- 5 ciclo
- 6 ciclo
- Rivalutazione di malattia con PET colina e invio Oncologo di riferimento

Prima di ogni ciclo	Controllo emocromo, ALP, calcio, PSA; nei pazienti già molto pretrattati (RT estesa, chemioterapia, pregresso fabbisogno trasfusionale) valutare emocromo interciclo
Ad ogni ciclo	Visita clinica completa, valutazione PS e valutazione dolore secondo BPI-SF
Dopo il III ciclo	Valutazione strumentale (PET- CT-scinti) SOLO SE peggioramento clinico
Dopo il III ciclo	Aggiornamento via mail/tel al Centro Spoke sulle condizioni del paziente e su andamento della cura (più frequente in caso di problematiche particolari)
Al termine dei 6 cicli	Rivalutazione strumentale (scinti/CT/PET) del paziente a 4-8 settimane e successivo invio al curante (centro Spoke) con lettera di accompagnamento e sunto anamnestico
Follow-up successivo	Presso il Centro Spoke, secondo pratica clinica

Caso clinico 1 - pz 80 anni

- 2007 Chirurgia: prostatectomia radicale. EI: adenoK prostata, **GS 4+4**. Stadiazione: pT3aNxR1.
- Gennaio 2008 Attiva **bicalutamide** 150 mg 1 cp/die
- Dal 17.1 al 10.03.2008 **RT su pelvi** (45 Gy in 25 frazioni) e **loggia prostatica** (67 Gy in 36 frazioni).
- 2011 Stop Bicalutamide per negativizzazione del PSA.
- 2012 PSA 2.27 ng/ml. PET colina: captazione III costa dx
- 03-14.09.2012 RT su III costa dx (30 Gy in 10 frazioni).
- 12.09.2012 **Attivato LH-RH** analogo mensile sospeso dopo 4 mesi per PSA: 0,04 ng/ml.
- Settembre 2015 PSA 12.74 ng/ml. Attivata terapia con **bicalutamide** 150 mg.
- Dicembre 2015 PSA 0.09 ng/ml.
- Gennaio 2016 PSA 3.16 ng/ml. PET colina: progressione ossea al rachide, bacino e coste. Asintomatico. Prosegue bicalutamide 150 mg.
- Marzo 2017 PSA 10.71 ng/ml. **Attiva BAT** (LH-RH analogo mensile; bicalutamide 50 mg die).
- 12.05.2017 PSA 25.3 ng/ml.
- 21.06.2017 PET colina: progressione di malattia in ambito scheletrico. Sono evidenti lesioni addensanti ipercaptanti a plurime vertebre del rachide cervicale-dorsale-lombare, al bacino, ad alcune coste bilateralmente, all'omero di destra, allo sterno e alle scapole.
- Gruppo multidisciplinare: indicazione a 223-Radio.
- Eseguiti 6 cicli con sopravvivenza 24 mesi.





Caso clinico 2 - pz 68 anni

02/2014 prostatectomia radicale per carcinoma (GS4+3); iPSA 24 ng/ml)

Da Aprile 2014 progressivo rialzo del PSA (09.14: 14 ng/ml). (10/14: 32.08 ng/ml).

PET con colina (29.09.15): adenopatie ipercaptanti in addome e pelvi . Lesione ossea a livello del ramo ischio-pubico di destra.

Ottobre 2014 attiva terapia ormonale con **enantone 11.25 + bicalutamide** 50 mg/die (PSA basale: 32.08 ng/ml).

26.11.14 PSA 0.3 ng/ml.

25.02.15 PSA 0.18 ng/ml.

28.05.15 PSA 0.78 ng/ml.

Luglio 2015 PSA 2.17 ng/ml. **Incrementato dosaggio della bicalutamide** (150 mg/die) in associazione ad analogo LH-RH.

Settembre 2015 PSA 8.9 ng/ml.

16.09.15 PET con colina: non sono ora metabolicamente attive le adenopatie precedentemente descritte in regione iliaca di destra, para-aortica, interaortocavale e retrocrurale destra, nettamente ridotte per dimensioni. Si descrive ora un'area di intensa e patologica ipercaptazione del radiofarmaco a livello **della tuberosità ischiatica di sinistra**, da riferire a lesione secondaria. Non è ora invece metabolicamente attiva la lesione precedentemente descritta a livello del ramo ischio-pubico di destra.

09.2015 PSA 11.09 ng/ml; testosterone,0.39 nmol/l.

29.09.15 - 13.12.16 16 cicli di terapia con **enzalutamide** e 16 somministrazioni di **denosumab** 120 mg sc.

22.12.2015 PSA 0.57 ng/ml.

15.03.16 PSA 0.93 ng/ml.

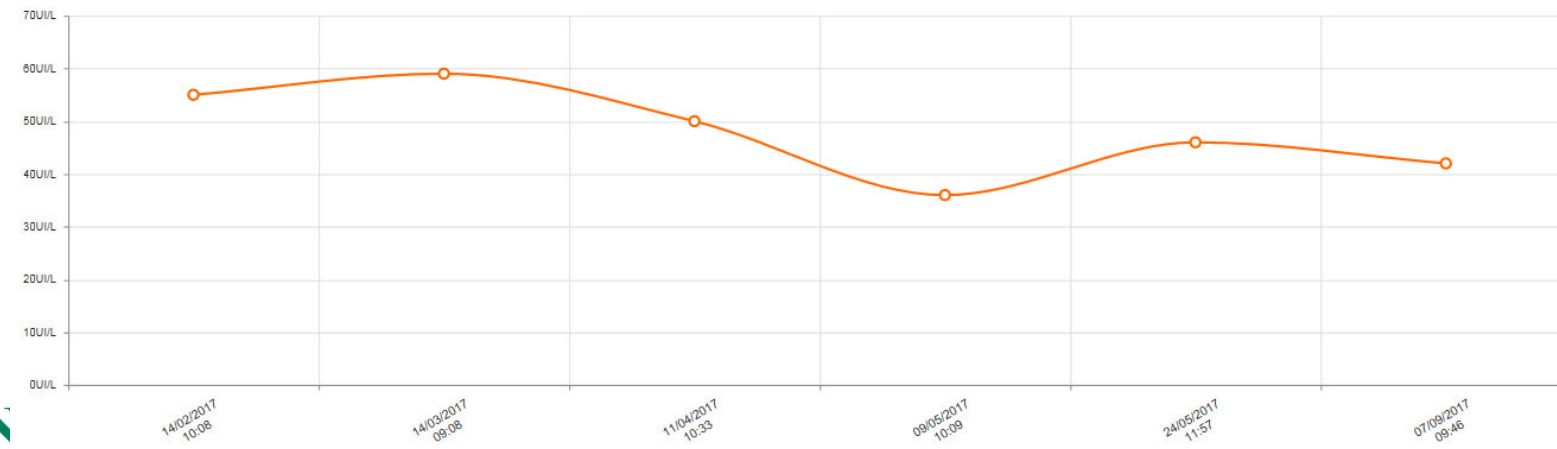
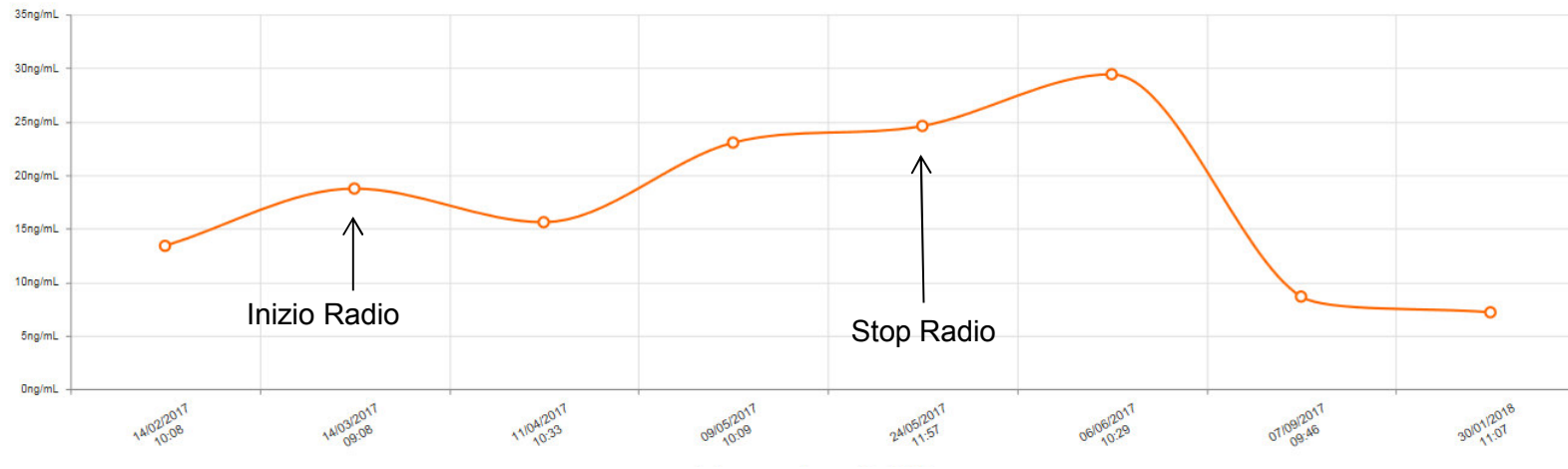
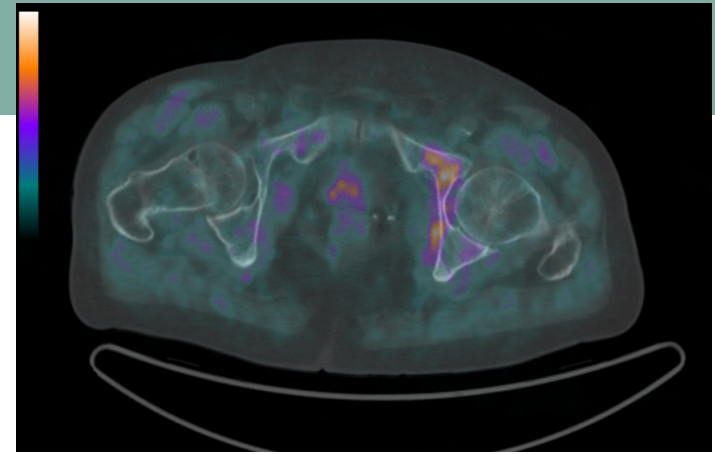
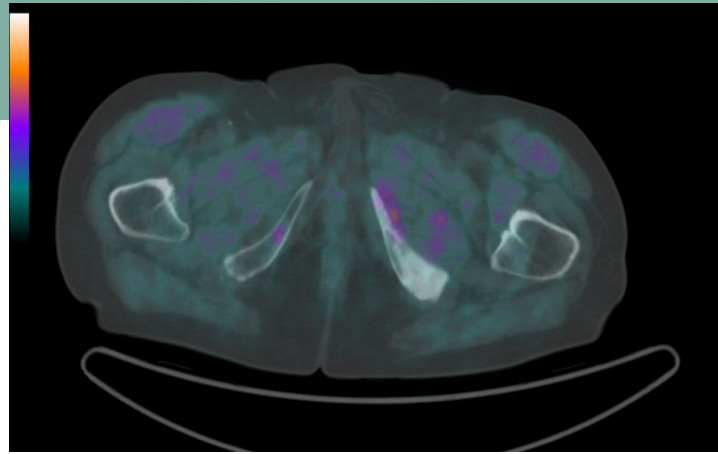
07.06.2016 PSA 1.44 ng/ml.

05.07.16 PET con colina: complessiva risposta al trattamento (residua limitata e lieve captazione alla branca ischio-pubica di sinistra); PSA 1.68 ng/ml.

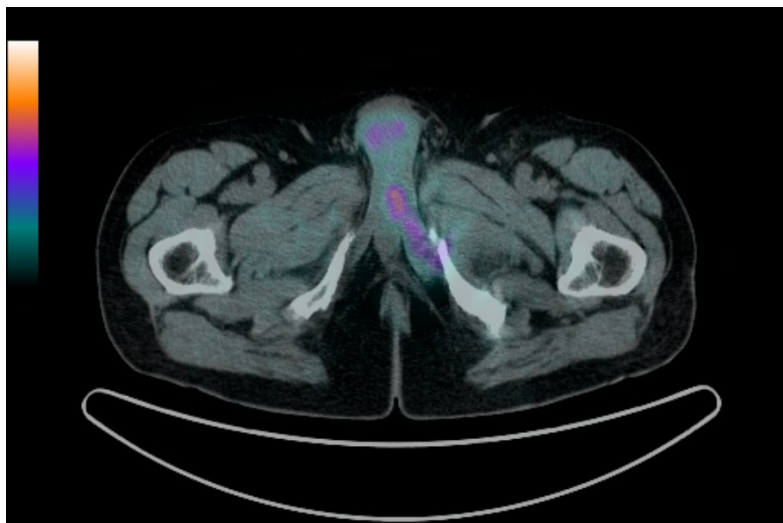
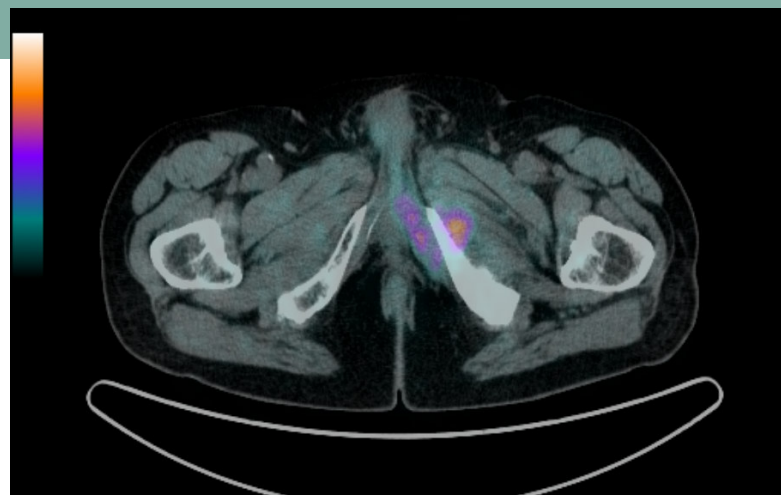
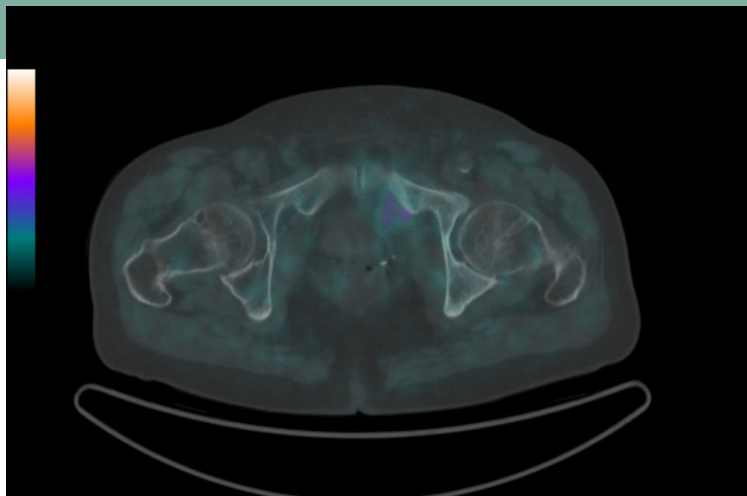
11.10.16 PSA 2.58 ng/ml.

13.12.16 PSA 5 ng/ml. Riferito peggioramento del dolore al bacino, responsivo a paracetamolo 1 g al bisogno. Gli esami eseguiti in data odierna hanno mostrato progressione biochimica e metabolica, in particolare segnalata captazione ossea in due nuove sedi e linfonodale. Discusso collegialmente il caso, si decide di sospendere terapia con enzalutamide e di candidare il Paziente a trattamento con RAD 223, che verrà avviato tra 1 settimana. Si prosegue con denosumab.

01/2017 inizia RAD 223 (eseguiti 4 cicli)



■ Fosfatasi alcalina



06.06.2017 ricovero per attivazione CT con taxotere.