

## REALIZZAZIONE DI UN DAY HOSPITAL IMMUNO-ONCOLOGICO DELLA MEDICINA INTERNA AD ALTA SPECIALIZZAZIONE PER IL TRATTAMENTO DEI TUMORI

### PREMESSA

**L'immuno-oncologia rappresenta un passo in avanti verso la cura o la cronicizzazione della malattia neoplastica.**

Le **terapie immuno-oncologiche** fanno parte della famiglia delle immunoterapie antitumorali. Sono basate sull'impiego di farmaci particolari che agiscono sul sistema immunitario dell'organismo per stimolarlo ad attaccare le cellule tumorali in maniera non strettamente vincolata all'origine istologica. Le terapie immuno-oncologiche attivano il sistema immunitario, mettendolo nella condizione di riconoscere e attaccare le cellule tumorali, come anche di tenerne sotto controllo la crescita per molti anni. Infatti, stimolano il sistema immunitario a 'ricordare' le cellule tumorali, permettendogli di adattarsi continuamente al tumore nel tempo e garantendo in tal modo una risposta immunitaria antitumorale costante e a lungo termine (memoria immunologica). Esse possono essere utilizzate in aggiunta alle terapie convenzionali di provata efficacia clinica: chirurgia, chemioterapia, radioterapia, ormonoterapia e terapia a bersaglio molecolare. Se il melanoma ha rappresentato il modello ideale di riferimento per la applicazione dell'immunoterapia, attualmente questo approccio innovativo si sta estendendo con successo a molti tipi di tumore, tra i quali quelli del polmone, il mesotelioma, le neoplasie della sfera urologica (carcinomi renali e prostatici), ed i tumori cerebrali. Fino a un quinto dei pazienti con melanoma metastatico - con una mediana di sopravvivenza con trattamenti convenzionali di pochi mesi - trattati con terapie immuno-oncologiche è risultato ancora in vita dopo dieci anni. **In passato, nessun altro trattamento era mai stato in grado di prolungare la vita di questi pazienti.**

Le reazioni (eventi avversi) a una terapia variano da farmaco a farmaco e da individuo a individuo. Proprio perché non agiscono direttamente sulle cellule tumorali, le terapie immuno-oncologiche non hanno gli stessi effetti collaterali delle terapie antitumorali convenzionali. Ad esempio, i farmaci chemioterapici provocano la morte delle cellule tumorali, ma al tempo stesso possono danneggiare anche le cellule sane, e ciò può causare sintomi quali nausea, vomito e caduta dei capelli. Invece, le terapie immuno-oncologiche possono causare effetti collaterali principalmente a livello immunitario proprio perché iperstimolano il sistema immunitario, che, di conseguenza, può iniziare ad attaccare anche cellule normali del nostro organismo, un fenomeno chiamato autoimmunità. Alcuni effetti collaterali delle terapie immuno-oncologiche sono di lieve entità e non durano a lungo, altri possono essere gravi. Tra gli effetti collaterali comuni e di lieve entità vi sono eritema, sintomi simil-influenzali, stanchezza, febbre, calo della pressione sanguigna; tra quelli meno comuni e più gravi sono da ricordare colite necrotizzante, disturbi della funzionalità tiroidea, epatica e polmonare. Malgrado ciò, gli effetti collaterali associati con le terapie immuno-oncologiche risultano perfino meglio gestibili se messi a confronto con quelli indotti da altre terapie antitumorali. L'immuno-oncologia richiede tuttavia il coinvolgimento diretto di diverse figure professionali, sia per l'attuazione dei trattamenti integrati nel percorso di cura del malato con tumore sia la gestione degli eventi avversi, ampliando così la necessità di un approccio multidisciplinare.

**Una struttura deputata al trattamento di immunoterapia che preveda una continua interazione delle diverse figure professionali (oncologo medico, immunologo clinico, endocrinologo, ed altre specialisti internisti), a stretto contatto giornaliero favorisce una piena integrazione di tale approccio multidisciplinare.** Al momento le terapie immuno-oncologiche si somministrano esclusivamente per iniezione in vena in ambiente ospedaliero, ma in regime di Day Hospital.

**Somministrate in questo modo (infusioni di breve durata in regime di Day Hospital), le terapie immuno-oncologiche sono potenzialmente in grado di rivoluzionare il trattamento di molti tumori e possono avere un impatto positivo fondamentale sulla capacità del paziente di tornare alla vita lavorativa e di condurre un'esistenza sana e produttiva.**

### FINALITÀ

**Il Day Hospital oncologico della Medicina Interna** prevede l'effettuazione di trattamenti anti-tumorali specifici - prevalentemente, su base biologica (immunoterapie e bioterapie) e possibile associazione di chemioterapie ad effetto immunogeno, terapie di supporto, e controllo periodico dell'andamento della malattia nelle fasi trattamento.

Le attività principali del **Day Hospital immuno-oncologico della Medicina Interna** saranno finalizzate al raggiungimento di obiettivi chiave quali:

1. effettuazione di trattamenti anti-tumorali specifici - prevalentemente, su base biologica (immunoterapie e bioterapie) e possibile associazione di chemioterapie ad effetto immunogeno, terapie di supporto, e controllo periodico dell'andamento della malattia nelle fasi trattamento;
2. definizione dei più attuali ed opportuni percorsi terapeutici-assistenziali per i pazienti oncologici;
3. ottimizzazione della continuità e del coordinamento del processo di cura attraverso una integrazione delle discipline presenti nel Day Hospital di Medicina Interna;
4. incremento del grado di coinvolgimento e soddisfazione del paziente;
5. progettazione ed esecuzione di test molecolari per la valutazione della risposta immunologica, attraverso una piena interazione con l'Anatomia Patologica dell'AOU di Sassari, nell'ambito di protocolli e studi clinici;
6. coordinamento delle attività di raccolta dati clinico-patologici e materiale biologico destinato alle attività di ricerca in ambito biomedico;
7. ricerca clinica, prevenzione e cura (con ampio spazio al trattamento sperimentale);
8. aggiornamento continuo del personale afferente alla struttura integrata del Day Hospital sui temi di maggior rilievo immunologico e oncologico, attraverso corsi e collaborazioni strette e costanti con i centri di riferimento in campo nazionale ed internazionale;

### **Immunoterapia Clinica**

**Il Day Hospital immuno-oncologico della Medicina Interna** sarà dedicato allo sviluppo di nuovi approcci terapeutici e terapie innovative per il trattamento dei tumori e avrà come fine quello di assicurare al paziente le migliori cure possibili, utilizzando le più aggiornate procedure terapeutiche e diagnostiche attualmente disponibili. Le attività cliniche saranno principalmente rivolte ai pazienti oncologici per i quali modalità terapeutiche immunologiche rappresentino una valida opzione. In particolare, il team clinico della nuova struttura seguirà i pazienti arruolati in studi clinici di trattamento con farmaci immunologici di primo impiego nella patologia specifica e in studi clinici spontanei di immuno-oncologia.

Il programma di attività della struttura, nell'ambito della gestione complessiva del paziente oncologico, sia per quanto riguarda l'inquadramento diagnostico che l'approccio terapeutico, prevedrà, in aggiunta ai trattamenti chemioterapici convenzionali nonché alle terapie a bersaglio molecolare (target therapy) od ormonoterapie, tutte attualmente disponibili e di provata efficacia - con particolare riferimento ai trattamenti integrabili con approcci immunoterapici, un forte impegno nella ricerca clinica.

Per far questo, saranno attivati diversi protocolli di terapia medica, sviluppati anche in collaborazione con le maggiori istituzioni oncologiche, sia italiane che internazionali, finalizzati all'identificazione di nuove e sempre più efficaci modalità di trattamento dei tumori al passo con i progressi scientifici. Le modalità di terapia biologica ed immunologica saranno basate sulla caratterizzazione biomolecolare della neoplasie di ciascun singolo paziente, al fine di personalizzare quanto più possibile l'intervento terapeutico migliorandone l'efficacia. Questo approccio di "terapia translazionale" sarà uno degli aspetti maggiormente innovativi e si inserisce in un più ampio contesto nazionale ed internazionale.

Infatti, come conseguenza delle numerose scoperte degli ultimi decenni, sono attesi enormi progressi nella capacità di diagnosticare e classificare le malattie neoplastiche sulla base dell'assetto biomolecolare

(in senso lato, dal livello intracellulare a quello del microambiente tumorale fino ad arrivare a quello sistemico), di identificare condizioni di maggior rischio correlate alla presenza di biomarcatori di suscettibilità e predittività di risposta terapeutica, propedeutico alla più appropriata identificazione della migliore terapia per lo specifico problema di malattia di un determinato paziente.

Alla diagnostica, intesa come strumento o servizio in grado di fornire specifiche informazioni sullo stato di salute attuale di un soggetto, si affiancherà quindi la medicina predittiva, che potrà consentire di predire cambiamenti nello stato di salute di un soggetto, sia come insorgenza di malattia che come probabilità di risposta/resistenza ad un intervento terapeutico nonché di propensione a determinati e/o multipli effetti collaterali indesiderati.

Questi continui passaggi verso la corretta caratterizzazione di sottogruppi sempre più ristretti ed omogenei per malattia dei pazienti neoplastici si configura in una continua progressione verso una reale "medicina personalizzata".

### **Attività di supporto al paziente oncologico**

Per garantire un approccio sempre più multidisciplinare al paziente oncologico inteso come "persona", in aggiunta agli standard terapeutici più elevati, sarà affiancato un programma di supporto psicologico fornito da personale con training specifico nell'ambito della psico-oncologia, diretto ai pazienti ed ai loro familiari.

Il problema dell'informazione al paziente e della sua consapevole partecipazione alle scelte terapeutiche è attualmente, sia a livello degli operatori sanitari che dei cittadini e delle associazioni di pazienti, uno dei terreni di maggiore confronto e offre grazie all'utilizzazione delle nuove tecnologie nell'era informatica (cosiddetta "telemedicina"), grandi possibilità di sviluppo per migliorare la qualità e, soprattutto, la gestione delle cure che vengono messe a disposizione. Ciò contribuisce ad una maggiore consapevolezza e responsabilità nell'affrontare scelte in ambito oncologico, favorendo un rapporto più costruttivo con il personale curante. Il materiale utilizzato per rispondere ai bisogni informativi degli utenti è costituito da pubblicazioni valide, corrette ed aggiornate, comprensibili ad una popolazione "non scientifica".

### **COLLABORAZIONI**

Tra i principali obiettivi della struttura di **Day Hospital immuno-oncologico della Medicina Interna** ci sarà la strutturazione di collaborazioni con le principali Istituzioni e network scientifici italiani ed internazionali che si interessano di ricerca clinica nell'ambito della bioterapia dei tumori.

### **PIANO DI SVILUPPO**

Il piano di sviluppo prevede la seguente attivazione:

<b>Staff iniziale del "Day Hospital immuno-oncologico della Medicina Interna"</b>	
<i>Medici</i>	Oncologo Universitario (coordinatore)
	Dirigente Medico Oncologo
	Specialista in Formazione in Oncologia
<i>Collaboratori agli studi clinici</i>	Study coordinator e Responsabile attività di Genetica Molecolare (Biologo, assegnato dal CNR e riconosciuto in Deliberazione AOU n. 109 del 13.02.2019)
	Study assistant e supporto informatico attività di Genetica Molecolare (Tecnico, assegnato dal CNR e riconosciuto in Deliberazione AOU n. 109 del 13.02.2019)
<i>Collaboratori alla attività clinica</i>	Infermiere specializzato in terapie infusionali oncologiche (coordinatrice)
	Infermiere specializzato in terapie infusionali oncologiche

L'implementazione dell'attività sarà ottenuta mediante il diretto coinvolgimento della Unità di Anatomia Patologia AOU, orientata alla diagnosi patologica ed alla preparazione dei campioni biologici per la valutazione molecolare e del microambiente tumorale per l'immunoterapia e le bioterapie oncologiche.

### **MIGRAZIONE SANITARIA**

Questa nuova struttura del **Day Hospital immuno-oncologico della Medicina Interna** si propone - in maniera ambiziosa - come parziale argine alla migrazione sanitaria / pazienti migranti verso le strutture Ospedaliere al di fuori della Regione.

Si ricorda che in Italia sono aumentati i pazienti migranti di oltre il 20%, toccando una quota che va oltre i 2 milioni di persone. I costi sono molto elevati; ci sono regioni che ci "guadagnano" e regioni che ci "perdono"; purtroppo, queste ultime sono la maggioranza.

I poli attrattivi sono rappresentati principalmente da strutture nelle sedi di Roma, Milano, Genova, Bologna, Padova, Firenze, Pisa e Siena. Un migrante della salute su quattro infatti si reca in una di queste città. Si sottolinea come Siena negli ultimi anni, abbia attratto numerosi pazienti oncologici, dopo la realizzazione di un centro di Immuno-Oncologia presso il Policlinico le Scotte.

Per più della metà dei casi (56%) la motivazione alla base della migrazione è la qualità delle cure. Incidenza molto significativa anche quella delle liste di attesa (25%) e della logistica (19%).