



01/2017

Notiziario di Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare



Periodico elettronico bimestrale d'informazione in medicina nucleare a cura dell'Associazione Italiana di Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare. Iscritto al n.813/05 del registro stampa del tribunale di Milano.
Direttore: Prof. Luigi Mansi

Direttore Onorario

Guido GALLI

Direttore Responsabile

Luigi MANSI

Comitato di redazioneVincenzo CUCCURULLO
(Vice-Direttore)Giuseppe Danilo DI STASIO
(Segretario)

Michele BOERO

Laura EVANGELISTA

Editorial Board

Pierpaolo ALONGI

Roberta ASSANTE

Valentina BERTI

Francesca BOTTA

Luca CAMONI

Federico CAOPELLI

Enza CAPASSO

Diego CECCHIN

Agostino CHIARAVALLOTI

Francesco CICONE

Fabrizio COCCIOILILLO

Vincenzo DE BIASI

Davide DE RIENZO

Antonio DI LASCIO

Demetrio FAMILIARI

Gabriella FIORILLO

Nicola FREGA

Filippo GALLI

Francesca GALLIVANONE

Valentina GARIBOTTO

Valeria GAUDIERI

Dario GENOVESI

Federica GUIDOCCIO

Margarita KIRIENKO

Egesta LOPCI

Paola MAPELLI

Christian MAZZEO

Silvia Daniela MORBELLI

Joshua MORIGI

Sabrina MORZENTI

Carmela NAPPI

Laura OLIVARI

Alfredo PALMIERI

Luca PALMIERI

Arnoldo PICCARDO

Luca PRESOTTO

Mariarosaria PRISCO

Natale QUARTUCCIO

Mattia RIONDATO

Vincenzo RIZZO

Anna SARNELLI

Federica SCALORBI

Valentina SIRNA

Martina SOLLINI

Ida SONNI

Emilia ZAMPELLA

Alessandra ZORZ

Direttivo AIMN**Presidente**

Onelio GEATTI

Consiglieri

Oreste BAGNI

Michele BOERO

Luigi MANSI

Elisa MILAN

Sergio Giuseppe MODONI

Concetto SCUDERI

Membri Tecnici

Franco BUI

Teresio VARETTO

Sommario

Presentazione di questo numero <i>Luigi Mansi</i>	2
Benvenuti a Rimini <i>Alessandro Giordano</i>	3
Candidatura a Presidente:	4
<i>Orazio Schillaci</i>	4
Candidatura a Consiglieri	12
<i>Angelo Del Sole</i>	12
<i>Laura Evangelista</i>	16
<i>Antonio Garufo</i>	20
<i>Maria Cristina Marzola</i>	23
Dopo 25 anni, una nuova Direttiva UE chiede l'ottimizzazione dosimetrica della terapia medico nucleare: richiesta utopica o opportunità ? <i>Carlo Chiesa, Michele Stasi</i>	29
La Finestra dei Radiofarmacisti <i>Benedetta Pagano, Mattia Riondato, Valentina Di Iorio, Marisa Di Franco</i> .	37
Effetti genetici delle radiazioni ionizzanti. Un rischio sottovalutato? <i>Guido Galli</i>	43

Presentazione di questo numero

Luigi Mansi

Questo numero del Notiziario è un numero centrato sul XIII Congresso AIMN di Rimini, ed in particolare sulla presentazione delle candidature al nuovo CD, che riguardano l'elezione del Presidente e di 3 nuovi Consiglieri, che andranno ad aggiungersi ai 3 eletti nel corso del congresso precedente, che rimangono nel Direttivo.

Dopo il saluto del Presidente del Congresso, Alessandro Giordano, vengono quindi presentate la candidatura a Presidente di Orazio Schillaci e quelle a Consigliere di Angelo Del Sole, Laura Evangelista Antonio Garufo e Maria Cristina Marzola.

A dimostrare l'interesse di AIMN ad aprirsi a tutte le professionalità che partecipano alle attività della Medicina Nucleare, vengono quindi presentati due contributi da parte dei Fisici Medici e dei Radiofarmacisti.

A completare il tutto c'è il nuovo contributo del nostro Direttore Onorario, Prof. Guido Galli, che discute degli effetti genetici delle radiazioni ionizzanti

Buona lettura e buon congresso AIMN a tutti

Luigi Mansi

Benvenuti a Rimini

Alessandro Giordano



La Medicina Nucleare italiana si ritrova per l'appuntamento biennale nel XIII Congresso AIMN che vuole mettere al centro dell'attenzione la ricerca scientifica, i nostri giovani e la vicinanza culturale e professionale con i radiochimici/radiofarmacisti e con i fisici. Tecnici e infermieri avranno anche quest'anno il consueto Corso di Aggiornamento.

L'appuntamento principale della ricerca è alle 13:30 di venerdì 3 e sabato 4 quando 300 poster saranno messi in discussione da 27 coppie di Chairman, senior e junior, che selezioneranno le migliori ricerche che saranno presentate oralmente e premiate nella sessione "Highlights del Giorno" delle 17:30. I giovani AIMN avranno un ruolo in tutte le attività chiave del Congresso: compongono i Comitato Organizzatore e, riconoscibili grazie alla coccarda identificativa rossa, saranno a disposizione di tutti nel ruolo di facilitatori delle varie necessità congressuali; tra l'altro presidieranno le aule congressuali per garantire che tutto funzioni come deve. I giovani saranno anche protagonisti delle attività della Young Area (venerdì 3 e sabato 4 alle 12:00), ambito didattico dedicato a loro, dove alcuni avranno anche il ruolo di tutor, in affiancamento ai tutor senior. Oltre alle sessioni tematiche tipicamente cliniche, raggruppate nei percorsi "PET", "Terapia" e "Medicina Nucleare Convenzionale", raccomando a tutti gli argomenti trattati nei Percorsi "Radiofarmaci" (organizzato in accordo col Gruppo Interdisciplinare Chimica dei Radiofarmaci - GICR) e "Metodologie" (organizzato in accordo col Associazione Italiana Fisica Medica - AIFM): mi aspetto che ci sia tanto da imparare e crescere culturalmente con i migliori specialisti del settore.

Le elezioni societarie AIMN esprimeranno il nuovo Presidente e i nuovi Consiglieri. I candidati sono tutti Colleghi e Colleghe che hanno voglia di regalare un po' del loro tempo e capacità a beneficio della nostra comunità scientifica e professionale. Spero che la partecipazione di tutti dia loro la spinta giusta e l'entusiasmo per lavorare bene a vantaggio di tutti noi.

Infine un ringraziamento da parte mia ai tantissimi che hanno lavorato e stanno lavorando al successo del Congresso: i Revisori degli abstract, i Coordinatori e Relatori delle sessioni tematiche, i Chairman delle sessioni Postere degli Highlights del Giorno, il Presidente e i colleghi del Direttivo/Comitato Scientifico AIMN che hanno organizzato con me il Congresso, nonché MZCongressi che mi ha messo a disposizione Persone straordinarie.

Spero di incontrarvi tutti nelle sale del Palacongressi ma spero anche di vedervi tutti in Discoteca nella serata sociale di sabato sera dove, in un atmosfera meno formale del solito, mi auguro che potremo rilassarci e sentirci tutti un po' meno congressisti e un po' più... riminesi.

Un benvenuto di cuore a tutti!

Alessandro Giordano

Candidatura a Presidente:

Orazio Schillaci



CURRICULUM VITAE FORMATO EUROPEO

INFORMAZIONI PERSONALI

Nome	ORAZIO SCHILLACI
Indirizzo	Via Oslavia 30, 00195 ROMA
Telefono	0620902419
Fax	0620902469
E-mail	orazio.schillaci@uniroma2.it
Nazionalità	Italiana
Data di nascita	27.04.1966
Codice fiscale	SCHRZO66D27H501W

ESPERIENZA LAVORATIVA

- | | |
|---|---|
| • Date (da – a) | 24.07.2013 ad oggi |
| • Nome e indirizzo del datore di lavoro | Università di Roma “Tor Vergata” |
| • Tipo di azienda o settore | Facoltà di Medicina e Chirurgia |
| • Tipo di impiego | Preside |
| • Principali mansioni e responsabilità | Responsabilità di gestione della Facoltà |
| • Date (da – a) | 2011 - 2013 |
| • Nome e indirizzo del datore di lavoro | Università di Roma “Tor Vergata” |
| • Tipo di azienda o settore | Facoltà di Medicina e Chirurgia |
| • Tipo di impiego | Vice Preside |
| • Principali mansioni e responsabilità | Responsabilità di gestione della Facoltà |
| • Date (da – a) | 2008 ad oggi |
| • Nome e indirizzo del datore di lavoro | Università di Roma “Tor Vergata” |
| • Tipo di azienda o settore | Scuola di Specializzazione in Medicina Nucleare |
| • Tipo di impiego | Direttore |
| • Principali mansioni e responsabilità | Didattica |

- Date (da – a) 2007 ad oggi
- Nome e indirizzo del datore di lavoro Università di Roma “Tor Vergata”
 - Tipo di azienda o settore Medicina Nucleare
 - Tipo di impiego **Professore Ordinario**
 - Principali mansioni e responsabilità Ricerca e didattica
- Date (da – a) 2001 ad oggi
- Nome e indirizzo del datore di lavoro Policlinico Universitario Tor Vergata
 - Tipo di azienda o settore Medicina Nucleare
 - Tipo di impiego **Direttore di UOC**
 - Principali mansioni e responsabilità Attività clinica ed assistenziale
- Date (da – a) 2001 - 2006
- Nome e indirizzo del datore di lavoro Università di Roma “Tor Vergata”
 - Tipo di azienda o settore Medicina Nucleare
 - Tipo di impiego Professore Associato
 - Principali mansioni e responsabilità Ricerca e didattica
- Date (da – a) 2000 - 2001
- Nome e indirizzo del datore di lavoro Presidio Ospedaliero San Salvatore di L'Aquila
 - Tipo di azienda o settore Medicina Nucleare
 - Tipo di impiego Dirigente di I livello
 - Principali mansioni e responsabilità Attività clinica e assistenziale
- Date (da – a) 2000
- Nome e indirizzo del datore di lavoro Università di California, Davis Medical Center, Sacramento (USA)
 - Tipo di azienda o settore Diagnostica per Immagini e Terapia
 - Tipo di impiego **Visiting Professor**
 - Principali mansioni e responsabilità Ricerca e didattica
- Date (da – a) 1998 - 2001
- Nome e indirizzo del datore di lavoro Università di L'Aquila
 - Tipo di azienda o settore Diagnostica per Immagini
 - Tipo di impiego Ricercatore
 - Principali mansioni e responsabilità Ricerca e didattica
- ISTRUZIONE E FORMAZIONE
- Date (da – a) 1990
- Nome e tipo di istituto di Università di Roma “La Sapienza”

istruzione o formazione • Qualifica conseguita	Laurea in Medicina e Chirurgia
• Date (da – a)	1994
• Nome e tipo di istituto di istruzione o formazione	Università di Roma “La Sapienza”
• Qualifica conseguita	Specializzazione in Medicina Nucleare
• Date (da – a)	2000
• Nome e tipo di istituto di istruzione o formazione	Università di Roma “La Sapienza”
• Qualifica conseguita	Dottore di Ricerca in “Imaging funzionale radioisotopico”
• Date (da – a)	2009
• Nome e tipo di istituto di istruzione o formazione	Università di Roma “Tor Vergata”
• Qualifica conseguita	Specializzazione in Radiodiagnostica
MADRELINGUA	Italiano
ALTRE LINGUE	Inglese
Capacità di lettura	Eccellente
Capacità di scrittura	Eccellente
Capacità di espressione orale	Eccellente
ATTIVITÀ DIDATTICA PRESSO L'UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA “TOR VERGATA”	Titolare insegnamento di “Medicina Nucleare” per il CdL Magistrale a ciclo unico in “Medicina e Chirurgia” Titolare insegnamento di “Scienze tecniche mediche applicate” nel CdL Magistrale in “Scienze delle professioni sanitarie tecniche diagnostiche” Titolare di diversi insegnamenti presso il CdL Triennale “Tecniche di radiologia medica per immagini e radioterapia” Titolare dell'insegnamento di “Medicina nucleare” e “Diagnostica per immagini” presso numerose Scuole di Specializzazione Direttore del Master di 1° livello in “Radiofarmaci: gestione, preparazione e assicurazione di qualità” Componente del Collegio dei Docenti del Dottorato di Ricerca in “Biotecnologie medico-chirurgiche e medico-trasläzionali”
ATTIVITÀ SCIENTIFICA	Autore di oltre 240 pubblicazioni in estenso su riviste incluse in PubMed, con più di 4500 citazioni. H-index 36. Fa parte dell'Editorial Board delle riviste: The Journal of Nuclear Medicine, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals, Expert Review of Medical Devices, Medicine, Nuclear Medicine Communications, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Research, Clinical and Translational Imaging. Revisore per oltre 50 riviste internazionali, tra le quali tutte le più prestigiose

nel campo della Medicina Nucleare. Revisore di abstracts per Congressi Nazionali ed Internazionali.

Moderatore a Congressi Nazionali ed Internazionali.

Ha svolto letture ad invito in Seminari, Corsi, Convegni, Simposi e Congressi Scientifici Nazionali ed Internazionali. Relatore a Congressi Nazionali ed Internazionali.

Ha fatto parte della Segreteria Scientifica di numerosi Congressi Scientifici

ULTERIORI INFORMAZIONI

Consigliere del Direttivo AIMN dal 1998 al 2002.

Esperto del Consiglio Superiore di Sanità per il triennio 2006-2009.

Valutatore di progetti di ricerca di diverse istituzioni ed organizzazioni nazionali ed internazionali.

Componente di Commissioni Sanitarie per la Regione Lazio e per il Ministero della Salute.

Responsabile di progetti di ricerca nazionali ed internazionali, ammessi al finanziamento sulla base di bandi competitivi, tra i quali Horizon 2020 della Unione Europea.

Ha condotto numerosi studi clinici secondo le norme della GCP (Good Clinical Practice).

Componente GEV 06 VQR 2004-2010.

Componente della commissione per l'Abilitazione Scientifica Nazionale 2012-2013 alla prima e seconda fascia dei professori universitari nel settore concorsuale 06/I1-Diagnostica per Immagini, Radioterapia e Neuroradiologia.

Consapevole delle sanzioni penali prevista dall'art. 76, D.P.R. 445/2000, nel caso di dichiarazioni mendaci, dichiaro che quanto riportato sopra corrisponde a verità. Presto inoltre, il mio consenso al "Trattamento dei dati personali" ai sensi e per gli effetti del D.lgs.196/03.

DATA 23/02/2017

FIRMA
ORAZIO SCHILLACI

Programma

Care Colleghe e cari Colleghi,

ho deciso di presentare la mia candidatura a Presidente dell'AIMN per il biennio 2017-2019 dopo una lunga riflessione, condivisa con diversi Soci, per mettere a servizio della nostra Associazione la mia esperienza di oltre venticinque anni in Medicina Nucleare, vissuta sempre come Socio AIMN. Infatti, appena conseguita la laurea in Medicina ed entrato nella scuola di specializzazione in Medicina Nucleare nel 1990, mi sono iscritto all'AIMN.

Sono ben conscio del fatto che si tratti di un impegno notevole, che può essere affrontato solamente con tutti voi, in un momento particolare per il nostro Paese, con risvolti importanti per la Sanità ed anche per la nostra Disciplina. E' infatti necessario lavorare insieme affinché l'AIMN possa crescere e migliorare; la nostra Associazione dovrà essere coesa per perseguire al meglio gli obiettivi e le sfide che attendono i Medici Nucleari italiani del terzo millennio e rappresentare davvero per loro un punto di riferimento nella vita professionale.

I SOCI AIMN

I soci sono il cuore pulsante ed i soli veri protagonisti dell'AIMN. Oggi sono poco meno di 700. L'aumento del numero degli iscritti è necessario per avere una maggiore rappresentatività a tutti i livelli. Questo sarà possibile solo con il coinvolgimento di ciascuno, in un clima positivo e stimolante, con spirito solidale, accomunati da un forte senso di appartenenza. E, allora, di che cosa abbiamo bisogno? Di fiducia reciproca, di stare insieme in una Associazione che abbia sempre finalità condivise. Bisogna superare individualismi, ambiguità e dissapori, con la consapevolezza che per far questo dobbiamo avere una Associazione che rappresenti tutti i Medici Nucleari del Paese. In primo luogo, per dovere nei confronti dei giovani. I Giovani, under 35, costituiscono il 15-20 degli Associati; ogni anno si aggiungono nuovi specialisti che possono garantire un rinnovo intorno al 5%.

I giovani sono il futuro della nostra Associazione e come ha ricordato il Presidente della Repubblica nel suo ultimo messaggio di fine anno "La vostra è la generazione più istruita rispetto a quelle che vi hanno preceduto. Avete conoscenze e potenzialità molto grandi. Deve esservi assicurata la possibilità di essere protagonisti della vita sociale". L'AIMN del terzo millennio deve basarsi sui giovani che meritano una attenzione particolare: una Associazione che non rappresenti pienamente i giovani non ha avvenire. In aggiunta alle iscrizioni gratuite nei primi due anni per gli specializzandi, bisogna pensare a manifestazioni scientifiche ed iniziative ad hoc che tengano conto delle legittime aspettative dei nostri giovani, per incoraggiare il loro senso di appartenenza all'AIMN.

I liberi professionisti che svolgono attività medico-nucleare sono probabilmente in crescita se consideriamo la costante diminuzione dei ruoli nel SSN degli ultimi anni; hanno esigenze culturali e professionali specifiche di cui tener conto e alle quali dare concreta attenzione.

I GRUPPI DI STUDIO

I gruppi di studio devono costituire l'anima ed il motore scientifico dell'AIMN. Per essere al passo con una Disciplina moderna come la nostra che va incontro a rapide evoluzioni, oltre ad approfondire particolari temi, devono avere come mission l'elaborare protocolli di studio e di lavoro, avviare ricerche multicentriche

indispensabili per raggiungere risultati scientificamente validi, redigere linee guida, identificare standard assistenziali. La divulgazione scientifica dei risultati ottenuti dai Gruppi di Studio va prevista in una sessione dedicata nell'ambito del Congresso nazionale. Se necessario per sviluppare aspetti scientifici strategici per l'avanzamento culturale della Medicina Nucleare italiana sarà opportuno identificare nuovi gruppi che siano coordinati da Soci con provata esperienza scientifica in determinati campi.

I Gruppi di Studio dovranno anche promuovere incontri e Giornate di Studio itineranti su tutto il territorio per garantire un adeguato aggiornamento di tutti i Soci.

I DELEGATI REGIONALI

I Delegati Regionali sono l'anima "politica" della Associazione e l'indispensabile trait d'union tra l'AIMN e la periferia. Devono ascoltare ed accogliere localmente le esigenze dei Soci, diffondere le linee guida dell'AIMN per rendere il più uniforme possibile l'offerta medico-nucleare nel territorio, verificare che le delibere regionali in materia di Medicina Nucleare siano conformi ai principi ed alle disposizioni dell'AIMN. Infatti, in un Sistema Sanitario sempre più regionale, il Delegato deve essere l'interlocutore privilegiato per affrontare le problematiche medico-nucleari con le istituzioni locali sanitarie e non, con le quali dovremmo confrontarci in maniera sempre più efficace e dinamica.

LE LINEE GUIDA DELL'AIMN

La stesura di linee guida sviluppate sistematicamente, sulla base di [conoscenze](#) continuamente aggiornate e valide, è fondamentale per rendere appropriati, e con un elevato [standard di qualità](#), comportamenti desiderati e modus operandi condivisi in Medicina Nucleare su tutto il territorio. L'AIMN dovrà implementare l'elaborazione di documenti condivisi con i Gruppi di Studio ed eventualmente anche con altre Società Scientifiche, che in modo pratico forniscano raccomandazioni cliniche basate sugli studi scientifici più aggiornati, e che contengano una esplicita definizione della forza delle stesse. Inoltre, non bisogna dimenticare che recenti atti legislativi attribuiscono alle linee guida un ruolo essenziale nella responsabilità professionale del medico, rendendole uno strumento ancora più importante e assegnando loro una funzione ancora più rilevante nella assicurazione di qualità della diagnosi e della cura.

Pertanto sarà necessario fare una analisi globale dei documenti disponibili, alcuni dovranno essere aggiornati, altri elaborati ex-novo, individuando un Gruppo di lavoro ad hoc che operi in accordo con i Gruppi di Studio. Le linee guida devono diventare un punto di riferimento per la quotidiana attività clinica in Medicina Nucleare, tenendo in particolar conto la valutazione della appropriatezza delle richieste di prestazioni con radiofarmaci e la loro sostenibilità, ed essere divulgate in maniera sistematica.

I RAPPORTI CON LE ISTITUZIONI

Per una espansione e crescita ulteriore dell'AIMN è essenziale intensificare i rapporti con le Istituzioni al fine di favorire una maggiore conoscenza delle peculiarità e delle problematiche della Medicina Nucleare. Il censimento sulle nostre Strutture che si sta ultimando è molto importante a tal fine.

Una forte interlocuzione con Ministero della Salute, AIFA, Ministero dell'Università, Istituto Superiore di Sanità, Consiglio Superiore di Sanità et al., basata su uno spirito di mutua collaborazione, è presupposto indispensabile per sollecitare la presenza del Medico Nucleare in tutti gli organismi la cui attività e i cui interessi riguardino, direttamente o indirettamente, la Medicina Nucleare e l'AIMN. Inoltre, in un'epoca di crisi che attanaglia la Sanità, ci sono due strade: quella dei tagli, che non guardano in faccia a nessuno, e quella dell'innovazione, che fa risparmiare e migliora la qualità dei servizi. L'AIMN deve contribuire con le sue competenze a percorrere questa seconda via, per avere un servizio sanitario sostenibile ed attento ai diritti e ai bisogni dei cittadini. Tra i possibili obiettivi da perseguire nei diversi tavoli istituzionali ne cito solo alcuni: revisione del D.Lgs 187/2000 con introduzione di nuovi radionuclidi per terapia ambulatoriale, utilizzo clinico di radiofarmaci PET "sperimentali", definizione dei posti letto assegnati dal Decreto Balduzzi alla Medicina Nucleare per terapia, implementazione dei nuovi LEA con tariffazione adeguata al "valore" clinico delle nostre prestazioni. Per una riflessione attenta sullo stato dell'arte e per proposizioni meditate sulle scelte da compiere sono ovviamente pronto a raccogliere le istanze e le sollecitazioni dei Soci.

I rapporti con le altre discipline dell'Area Radiologica vanno inquadrati nell'ambito della FIdESMAR, Federazione italiana delle società mediche dell'area radiologica, che riunisce le 5 principali Associazioni scientifiche del settore, di recente costituita. Con oltre 15 mila professionisti, la FIdESMAR è la più grande federazione di disciplina d'Europa; le specificità della Medicina Nucleare sono ovviamente da far valere anche in questa importante consesso.

I rapporti con il Collegio dei Professori Ordinari del s.s.d. MED/36 deve essere improntato ad una stretta collaborazione su tematiche didattico-formative e su una attenta e sinergica definizione del numero dei Medici Nucleari da iscrivere alle Scuole di Specializzazione, tenendo conto delle diverse realtà ed esigenze regionali. Il Rappresentante del Collegio presso l'AIMN dovrebbe essere indicato dai Professori Ordinari di Medicina Nucleare e scelto al loro interno.

I rapporti internazionali vanno consolidati, sostenendo la presenza italiana ai più elevati livelli di rappresentatività in seno alle istituzioni europee, dove di recente abbiamo avuto come Presidenti dei Soci AIMN (EANM, UEMS), e non (IAEA, SNM). Da anni i Medici Nucleari italiani sono protagonisti delle manifestazioni scientifiche più prestigiose, sia in termini qualitativi che numerici: questo deve essere per la nostra Associazione motivo di orgoglio. Questa azione deve necessariamente coinvolgere i Colleghi più giovani, la cui statura scientifica e l'entusiasmo sono preziosi per l'AIMN,

attraverso la promozione, nell'ambito delle istituzioni internazionali, dei nostri migliori ricercatori e clinici che diano ancora maggiore visibilità alla Medicina Nucleare italiana. Bisognerà agevolare l'attuazione di programmi di cooperazione e di scambi culturali tra strutture italiane e strutture internazionali di riconosciuto prestigio, cercando risorse da finalizzare a tal scopo.

Il rapporto con il Sindacato Nazionale dell'Area Radiologica deve rappresentare un punto di forza per la difesa dei diritti dei Medici Nucleari, mettendo insieme le diverse e sinergiche competenze dell'AIMN e dell'SNR.

I rapporti con le industrie dei dispositivi medici devono favorire il rinnovo del parco tecnologico per ridurre la dose ai pazienti e migliorare la qualità degli esami medico-nucleari, anche utilizzando innovative soluzioni economiche. La collaborazione con le industrie dei radiofarmaci deve portare a processi di rimborso condizionato per molecole terapeutiche e diagnostiche che permettano uno sviluppo della Medicina

Nucleare nel segno della Medicina Personalizzata, con l'AIMN garante dell'appropriatezza clinica nel loro impiego.

L'ATTIVITA' EDITORIALE E LA EDUCAZIONE CONTINUA IN MEDICINA

L'AIMN ha una ricca attività editoriale. *Clinical and Translational Imaging* è la rivista ufficiale dell'Associazione, e pubblica articoli di elevato valore scientifico. La inclusione di tutti i lavori pubblicati in banche dati quali PubMed e Scopus insieme al conseguimento di un Impact Factor rappresentano i prossimi obiettivi da raggiungere. Inoltre, accanto alla "rinascita" del Notiziario, è apprezzabile il fatto che AIMN-info veda protagonisti dell'attività editoriale i Colleghi di AIMN Giovani. I Soci hanno poi accesso agli articoli pubblicati e sul *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, rivista "storica" della Medicina Nucleare italiana. L'attività editoriale va sostenuta da parte dell'Associazione e va incoraggiata la possibilità di inviare contributi da parte del maggior numero possibile di Soci.

L'ECM rappresenta un punto di forza dell'AIMN, che da subito ne ha colto gli aspetti qualificanti: è uno strumento che permette al Medico Nucleare la formazione continua per rispondere ai bisogni dei pazienti, alle esigenze operative del Servizio sanitario e del proprio sviluppo professionale. Una idonea e capace formazione a distanza in sinergia anche con la rivista ufficiale è un servizio importante da fornire agli Associati, specie se accessibile gratuitamente per coprire gli obblighi formativi previsti per il triennio 2017-2019.

"Per una Medicina Nucleare appropriata, sostenibile e personalizzata"

Il mio programma ha come obiettivo principale quello di portare tutti i Medici Nucleari italiani nella Casa Comune dell'AIMN, per mettere in evidenza insieme l'autorevolezza della nostra professione e porla al centro dei processi decisionali diagnostico-terapeutici basati sul paziente nella Sanità del terzo millennio, con idee e comportamenti adeguati alle necessità di oggi ed alle prospettive di domani. Per una Medicina Nucleare appropriata, sostenibile e personalizzata, in una logica di crescita, di potenziamento e di modernità dell'AIMN, desidero inoltre creare un dialogo forte con istituzioni e media; ho poi ben chiara la necessità di instaurare su nuove basi una alleanza con tutte le altre professioni sia mediche che sanitarie. Il prossimo CD e l'AIMN dovranno essere caratterizzati dal confronto, dall'unione e non dalla divisione, dalla conciliazione e non dall'animosità, da comportamenti costruttivi e non da posizioni personalistiche. Se avrò il privilegio del vostro consenso, mi impegnerò nella Associazione come Presidente con lo stesso spirito con il quale ho sempre vissuto il mio lavoro di Medico Nucleare: nel segno della curiosità della conoscenza, nel rispetto delle persone e nella correttezza dei rapporti.

Sin da ora vi ringrazio per i suggerimenti che mi farete pervenire e per l'attenzione rivoltami.

Roma, 19 Febbraio 2017

Orazio Schillaci

Candidatura a Consiglieri

Angelo Del Sole

CURRICULUM VITAE FORMATO EUROPEO

INFORMAZIONI PERSONALI

Nome	Angelo Del Sole
Indirizzo	Via Vincenzo Monti 75 20145 Milano (MI)
Telefono	0250323389
Fax	0250323046
E-mail	angelo.delsole@unimi.it
Nazionalità	Italiana
Data di nascita	6 settembre 1964



ESPERIENZA LAVORATIVA

- | | |
|---|---|
| • Date (da – a) | <i>2003-oggi</i> |
| • Nome e indirizzo del datore di lavoro | Università degli Studi di Milano
Dipartimento di Scienze della Salute
presso Azienda Ospedaliera “San Paolo” – Polo Universitario
Via Antonio Di Rudini 8 – Milano |
| • Tipo di azienda o settore | <i>Università</i> |
| • Tipo di impiego | Ricercatore confermato di Diagnostica per Immagini e Radioterapia (SSD MED/36)
Dirigente di I livello (in convenzione) presso la UO di Medicina Nucleare
Azienda Ospedaliera San Paolo Milano Polo Universitario |
| • Principali mansioni e responsabilità | Attività di ricerca clinica ed assistenziale in Medicina Nucleare
Titolare dei seguenti corsi presso l'Università degli Studi di Milano:
<i>Scuola di Specializzazione in Medicina Nucleare:</i> Anatomia radiologica, Trattamento delle immagini, Medicina Nucleare ed Imaging molecolare
<i>Scuola di specializzazione in Fisica Sanitaria:</i> Tecniche di Medicina Nucleare e Tomografia ad Emissione di Positroni
<i>Laurea Magistrale a ciclo unico:</i> Modulo integrato di Diagnostica per Immagini e Radioterapia nel corso di laurea di Medicina e Chirurgia
<i>Lauree triennali</i>
Corso di Tecniche Diagnostiche di Medicina Nucleare e Tomografia ad Emissione di Positroni e
Corso di Tecniche di Terapia in Medicina Nucleare per il corso di laurea in Tecniche di Radiologia Medica, per Immagini e Radioterapia |
| • Date (da – a) | <i>1997-2003</i> |

- Nome e indirizzo del datore di lavoro Azienda Ospedaliera “San Paolo”
Via Antonio Di Rudinì 8 – Milano
- Tipo di azienda o settore Azienda Sanitaria
- Tipo di impiego Dirigente Medico di I livello
- Principali mansioni e responsabilità Piena autonomia dirigenziale nello svolgimento di esami diagnostici di Medicina Nucleare
- Date (da – a) 1991-1996
- Nome e indirizzo del datore di lavoro Università degli Studi di Milano
Via Festa del Perdono 7 – Milano
- Tipo di azienda o settore Università
- Tipo di impiego Medico Specializzando
- Principali mansioni e responsabilità Medico in formazione specialistica in Medicina Nucleare

ISTRUZIONE E FORMAZIONE

- Date (da – a) 2009-2014
- Nome e tipo di istituto di istruzione o formazione Università degli Studi del Piemonte Orientale
- Principali materie / abilità professionali oggetto dello studio Specializzazione in Radiodiagnostica
- Qualifica conseguita Radiologo
- Livello nella classificazione nazionale (se pertinente)
- Date (da – a) 1991-1996
- Nome e tipo di istituto di istruzione o formazione Università degli Studi di Milano
- Principali materie / abilità professionali oggetto dello studio Specializzazione in Medicina Nucleare
- Qualifica conseguita Medico Nucleare
- Livello nella classificazione nazionale (se pertinente)
- Date (da – a) 1985-1991
- Nome e tipo di istituto di istruzione o formazione Università degli Studi di Milano
- Principali materie / abilità professionali oggetto dello studio Laurea in Medicina e Chirurgia
- Qualifica conseguita Medico Chirurgo
- Livello nella classificazione nazionale (se pertinente)

CAPACITÀ E COMPETENZE

PERSONALI

Acquisite nel corso della vita e della carriera ma non necessariamente riconosciute da certificati e diplomi ufficiali.

PRIMA LINGUA

Italiano

ALTRE LINGUE

Inglese

- Capacità di lettura
- Capacità di scrittura
- Capacità di espressione orale

Ottima
Discreto
Ottima

CAPACITÀ E COMPETENZE

RELAZIONALI

Vivere e lavorare con altre persone, in ambiente multiculturale, occupando posti in cui la comunicazione è importante e in situazioni in cui è essenziale lavorare in squadra (ad es. cultura e sport), ecc.

Ottima capacità di relazione in ambito lavorativo, finalizzate alla organizzazione del lavoro di gruppo, per una corretta ed efficiente gestione delle attività.

CAPACITÀ E COMPETENZE

ORGANIZZATIVE

Ad es. coordinamento e amministrazione di persone, progetti, bilanci; sul posto di lavoro, in attività di volontariato (ad es. cultura e sport), a casa, ecc.

Ottimo capacità organizzative, relative al coordinamento di persone nei settori amministrativo, clinico e di ricerca, per l'organizzazione delle attività mediche, di didattica e di ricerca. Esperienza pluriennale come Referente per la Qualità in sistemi certificati ISO9001:2008. Auditor secondo ISO19011 per le attività di Medicina Nucleare.

CAPACITÀ E COMPETENZE

TECNICHE

Con computer, attrezzature specifiche, macchinari, ecc.

Elevate competenze professionali nella conduzione dei esami diagnostici di Medicina Nucleare ed imaging ibrido. Conoscenza specifica dei sistemi di elaborazione delle immagini in uso in Medicina Nucleare e di software gestionali per il controllo della produzione e somministrazione di radiofarmaci.

Autorizzo il trattamento dei miei dati personali ai sensi del Decreto Legislativo 30 giugno 2003, n. 196 "Codice in materia di protezione dei dati personali (facoltativo)" e autocertifico, consapevole delle sanzioni previste nel caso di dichiarazioni false, ai sensi degli art. 46 e 47 del DPR 445/00, che quanto dichiarato corrisponde al vero ed alla documentazione in mio possesso.

FIRMA

Angelo Del Sole

Gentili colleghe e colleghi,

con questo messaggio desidero condividere con voi la mia candidatura a consigliere della nostra Associazione.

Sono venuto a contatto con la Medicina Nucleare nel 1988, mentre frequentavo il quarto anno del corso di laurea in Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Milano, e con orgoglio sono stato ammesso alla Scuola di Specializzazione della stessa Università conseguendo il Diploma nel 1996. Dal 1997 lavoro presso l'Ospedale San Paolo di Milano – Polo universitario, prima come medico ospedaliero per sette anni e dalla fine del 2003 come ricercatore universitario, entrando a far parte del corpo docente della Università di Milano.

In questi anni ho vissuto la trasformazione della Medicina Nucleare, apprezzando il ruolo che l'Associazione ha avuto nel promuovere la nostra disciplina. Ho usufruito di tutti servizi offerti ai soci, tra cui la formazione a distanza, i corsi di aggiornamento, i congressi, le Riviste e, non irrilevante per le sue ricadute pratiche, la polizza assicurativa professionale. Ho avuto quindi modo di apprezzare che tutte le opportunità offerte agli associati sono il frutto dell'impegno serio, continuato e volontario di coloro che hanno sacrificato parte del proprio tempo libero per mantenere alto il profilo della Associazione e contribuire alla crescita e diffusione della Medicina Nucleare in Italia.

Avendo raggiunto oramai la maturità professionale e dovendo ammettere, mio malgrado, di non essere più un "giovane socio", ritengo che sia giunto il momento di 'restituire' qualcosa alla Associazione e ai soci, impegnandomi e dedicando a mia volta parte del tempo libero per metterlo a disposizione della comunità medico-nucleare.

Mi rendo quindi disponibile a lavorare con il futuro Presidente e i Consiglieri per perseguire i fini statuari della Associazione, con impegno e spirito di collaborazione fattiva. Tutte le attività di servizio che l'AIMN offre, dovranno essere confermate, ma il futuro professionale della nostra disciplina dipenderà, oltre che dal mantenimento degli alti standard culturali raggiunti, anche dalla capacità dell'Associazione di affrontare le sfide e cogliere le opportunità del futuro: tra queste, l'impiego sempre più diffuso di apparecchiature diagnostiche convenzionali e ibride e di terapie sempre più articolate in oncologia, in un contesto lavorativo sempre più difficile, soprattutto per i giovani Medici con cui sono quotidianamente a contatto nella Scuola di Specializzazione.

Tutto questo senza trascurare il dovere dell'Associazione nel mantenere e consolidare rapporti con le istituzioni locali, regionali e nazionali, al fine di non arrivare al ridimensionamento del numero di centri di Medicina Nucleare ed il rischio di perdere un ruolo autonomo rispetto ad altre discipline con le quali sarà necessario sviluppare strette collaborazioni, senza rischiare la subordinazione.

Se deciderete di accordarmi la vostra fiducia, porterò le vostre istanze in discussione nei contesti appropriati, perché l'AIMN "siamo noi".



FORMATO EUROPEO
PER IL CURRICULUM
VITAE



INFORMAZIONI PERSONALI

Nome **EVANGELISTA Laura, MD PhD**
Indirizzo **UFFICIO: ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO (IOV – IRCCS)**
VIA GATTAMELATA, 64
35128 PADOVA
Telefono **Ufficio: +39 049 821 8847**
Cellulare: +39 339 6687579
Fax **Ufficio: +39 049 8212205**
E-mail laura.evangelista@tin.it
laura.evangelista@ioveneto.it

Nazionalità Italiana

Data di nascita 01 Gennaio 1980

ISTRUZIONE E FORMAZIONE

Date (da – a)

21/02/2016 al 15/12/2016: Master in "Valutazione e Gestione delle tecnologie Sanitarie" presso Università Cattolica di Roma

04/08/2015 ad oggi: incarico dirigenziale di alta specializzazione (parametro AP) denominato "PET/CT oncologica"

04/08/2009 ad oggi: Dirigente medico in Medicina Nucleare presso l'Istituto Oncologico Veneto di Padova

01/01/2010 ad oggi: Ricercatore presso l'istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), Laboratori di Legnaro, Padova

27/04/2015-29/05/2015: invited Professor presso il Dipartimento di Medicina Nucleare di Rochester, Minnesota (USA)

15/01/2011-15/04/2011: observership presso Memorial Sloan Kettering Cancer Center c/o Breast Cancer and Imaging Center, New York, USA

01/06/2009-31/07/2009: assegnista in ricerca c/o Università Partenope di Napoli

23/01/2009 al 25/01/2012: Dottorato in Ricerca in "Imaging Molecolare" presso l'Università degli Studi di Napoli "Federico II"

2005-2009 Corso di Specializzazione in Medicina Nucleare presso l'istituto di Scienze Biomorfologiche e Funzionali del Dipartimento di Diagnostica per Immagini dell' Università degli Studi di Napoli "Federico II", direttore Prof. Alberto Cuocolo

2001-2004 Internato pre-laurea presso Istituto di Scienze Biomorfologiche e Funzionali, Università degli studi di Napoli "Federico II" reparto di Medicina Nucleare, direttore Prof. Alberto Cuocolo

1998-2004 Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia presso Università degli Studi di Napoli "Federico II"

ANNESSI

AUTORE E CO-AUTORE DI CIRCA 100 ARTICOLI EDITI A STAMPA ED ALTRI 5 IN REVISIONE

AUTORE E CO-AUTORE DI PIU' DI CIRCA 200 ASBTRACT PRESENTATI COME CONTRIBUTI ORALI O COME POSTERS PER CONGRESSI NAZIONALI ED INTERNAZIONALI DI MEDICINA NUCLEARE, RADIOLOGIA, CARDIOLOGIA E ONCOLOGIA.

AUTORE DI UN LIBRO IN PRODUZIONE CON LA SPRINGER E DI 7 CAPITOLI DI LIBRO, DI CUI 5 GIA' PUBBLICATI E 2 IN CORSO DI PUBBLICAZIONE

RELATORE E MODERATORE PER PIU' DI 70 CONGRESSI NAZIONALI ED INTERNAZIONALI, COME CONGRESSI ITALIANI, EUROPEI ED AMERICANI DI MEDICINA NUCLEARE, CONGRESSI NAZIONALI ED EUROPEI DI RADIOLOGIA, CONGRESSO INTERNAZIONALE DI BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY E ALCUNI CONGRESSI REGIONALI/NAZIONALI DI ORDINE RADIOLOGICO, MEDICO NUCLEARE, FISICO E ONCOLOGICO.

ORGANIZZATORE DI CONGRESSI LOCALI SU MEDICINA NUCLEARE ED IN COLLABORAZIONE CON ALTRE FIGURE PROFESISONALI (RADIOLOGI, ONCOLOGI ED UROLOGI).

COLLABORAZIONE CON LA SOCIETA' EUROPEA DI MEDICINA NUCLEARE E LA SOCIETA' AMERICANA DI MEDICINA NUCLEARE PER LA ORGANIZZAZIONE DI SESSIONE CONGIUNTE TRA ITALIANI E STRANIERI.

VINCITRICE DI NUMEROSI PREMI SIA DELLA SOCIETA' ITALIANA DELLA MEDICINA NUCLEARE CHE DI SOCIETA' INTERNAZIONALI

VINCITRICE DI GRANT DI RICERCA DA PARTE DI ENTI FINANZIATORI

PRINCIPALE INVESTIGATORE DI NUMEROSI STUDI DI CUI:

VALUTAZIONI PROSPETTICHE (N=5)

STUDI NO-PROFIT UNI E MULTICENTRICI (N=3)

DICHIARAZIONE

Io sottoscritta Laura Evangelista nata a Benevento il 01/01/1980, sesso F, C.F. VNLRA80A41A783J, residente a Cadoneghe (PD), consapevole delle sanzioni penali previste per il caso di falsità in atti e dichiarazioni mendaci, così come stabilito dall'art. 76 del D.P.R. 445 del 28/12/2000 e della conseguente possibile decadenza dai benefici conseguenti al provvedimento eventualmente emanato sulla base della dichiarazione non veritiera

DICHIARO

che tutte le informazioni contenute nel Curriculum vitae, corrispondono al vero.

Padova, 23 Febbraio 2017

F.to Laura Evangelista

• Nome e tipo di istituto di istruzione o formazione	Diploma di Master in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie in data 15/12/2016 Dottore in Ricerca in Imaging Molecolare presso l' Università di Napoli "Federico II" in data 25/01/2012 Diploma di Specializzazione in Medicina Nucleare presso il Dipartimento di Diagnostica per Immagini dell' Università degli Studi di Napoli "Federico II" il 16 Gennaio 2009 con votazione di 50/50 e lode. Abilitazione all'esercizio della professione di Medico-Chirurgo nella seconda sessione dell'anno 2004 con votazione di 260.5/270 Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia presso Università degli Studi di Napoli "Federico II" il 26 Luglio 2004 con votazione di 110/110
• Principali materie / abilità professionali oggetto dello studio • Qualifica conseguita • Livello nella classificazione nazionale (se pertinente)	Oncologia, Cardiologia, Metodiche SPECT, SPECT/CT, PET, PET/CT, PET/MRI, MOC dexa Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Medicina Nucleare, Dottore in Ricerca, Master in HTA Quinto posto nel concorso per l'ammissione alla facoltà di Medicina e Chirurgia anno 1998 e primo posto nel concorso per la scuola di Specializzazione in Medicina Nucleare.
CAPACITÀ E COMPETENZE PERSONALI	Competenza nelle sostituzioni in Medicina di Base da cui buona conoscenza delle modalità di prescrizione dei farmaci e delle responsabilità affini a tale professione. Conoscenza dei sistemi di gestione e delle valutazioni economiche per l'acquisizione di nuove tecnologie sanitarie, a livello micro, meso e macro.
MADRELINGUA	ITALIANA
ALTRE LINGUA	
• Capacità di lettura • Capacità di scrittura • Capacità di espressione orale	INGLESE OTTIMO OTTIMO OTTIMO
CAPACITÀ E COMPETENZE RELAZIONALI	BUONA COMPETENZA NEL LAVORO DI SQUADRA. OTTIMA COLLABORANTE . OTTIMA DISPONIBILITÀ PER LA COMUNICAZIONE CON ALTRI COLLEGGI E/O CON IL PUBBLICO.
CAPACITÀ E COMPETENZE ORGANIZZATIVE	Buone capacità di organizzazione e competenze nella strutturazione di un progetto di ordine scientifico, sia in campo professionale che in quello quotidiano.
CAPACITÀ E COMPETENZE TECNICHE <i>Con computer, attrezzature specifiche, macchinari, ecc.</i>	BUONA PADRONANZA NELL'USO DEL COMPUTER PER PROGRAMMI DI SCRITTURAZIONE, DI CALCOLO, DI IMMAGINE E DI VALUTAZIONE STATISTICA; DI ATTREZZATURE DEDICATE PER ESAMI DIAGNOSTICI MEDICO-NUCLEARI SIA NELL'UTILIZZO DI PROCESSING DELL'IMMAGINE CHE NELLA ELABORAZIONE DI NUOVI PROTOCOLLI DI STUDIO.
PATENTE O PATENTI	Patente tipo B per autoveicoli, Patente Europea per uso del computer
INFORMAZIONI ADDIZIONALI	SEGRETERIA DEL COMMITTEE OF TRANSLATIONAL MOLECULAR IMAGING DELLA SOCIETÀ EUROPEA DI MEDICINA NUCLEARE DAL 2012 AD OGGI ASSOCIATE EDITOR DEL GIORNALE CURRENT OF RADIOPHARMACEUTICAL EDITORIAL BOARD DEL GIORNALE CLINICAL AND TRANSLATIONAL MOLECULAR IMAGING REVISORE DI RIVISTE NAZIONALI ED INTERNAZIONALI DI MEDICINA NUCLEARE, UROLOGIA ED ONCOLOGIA MEDICA Membro Della Società Italiana Di Medicina Nucleare, Della Società Europea Di Medicina Nucleare, Della Società Americana Di Medicina Nucleare

Sono Laura Evangelista, specialista in Medicina Nucleare dal 2009, ma la mia passione per la nostra disciplina nasce sin dal 2001, quando al secondo anno di medicina, frequentando la radiodiagnostica dell'Università Federico II di Napoli vidi le prime immagini di imaging funzionali e decisi che quella sarebbe stata la mia strada! Dal 2009 presto servizio c/o la Struttura Semplice Dipartimentale della Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare dell'Istituto Oncologico Veneto I.R.C.C.S. di Padova, dove ho la fortuna di collaborare con i miei colleghi, con clinici e chirurghi sia nella assistenza ospedaliera quotidiana che in progetti di ricerca nazionali ed internazionali, applicando la nostra disciplina in maniera appropriata.

Non amo stare ferma e adoro collaborare con il mondo, per cui ho frequentato per alcuni mesi la Medicina Nucleare e la Breast Unit del Memorial Sloan Kettering di New York e la Medicina Nucleare della Mayo Clinic di Rochester. Sono parte attiva del comitato europeo di Imaging Molecolare e Terapia Traslazionale dal 2012, che mi ha consentito di ammirare e di conoscere la struttura interna dell'European Association of Nuclear Medicine. L'opportunità di confrontarmi giorno dopo giorno con il mondo internazionale della medicina nucleare mi ha consentito di arricchirmi sia professionalmente che individualmente, nonché di includere le nuove conoscenze nella mia realtà lavorativa.

Ho sempre partecipato alla vita societaria, collaborando con tanti giovani alla costruzione del gruppo di AIMN Giovani, partecipando alla stesura di articoli per AIMN Info e Notiziario AIMN e prendendo parte, insieme ad altri colleghi Italiani, alla organizzazione di sessioni scientifiche AIMN con altre Società Internazionali. Oggi mi sento ancora parte del gruppo dei giovani, perché siamo ancora un gruppo e coesi siamo pronti a rimboccarci le maniche per dare forza e sostegno alla nostra società e alla medicina nucleare italiana.

Propongo alcuni obiettivi che mi piacerebbe condividere con gli altri membri del direttivo:

- Innovazione con revisione dello statuto e del regolamento per dare continuità nel tempo e consentire sempre più il coinvolgimento di giovani capaci e fortemente motivati.
- Riorganizzazione interna, in particolare dei gruppi di studio, ispirandosi al modello europeo, con la previsione di identificare diversi ruoli per ogni singolo componente e con l'intento di far diventare i gruppi di studio il fulcro per la ricerca e formazione dei soci della società.
- Lancio e aggiornamento costante dei censimenti, volti a fornire in maniera costante dati riguardanti le apparecchiature e le prestazioni erogabili dalle medicine nucleari italiane.
- Rafforzare i rapporti istituzionali, favorendo i contatti con i Ministeri, con le Società Scientifiche affini, con le Industrie del radiofarmaco, dei dispositivi medici e delle grandi apparecchiature, con il collegio dei Tecnici di Radiologia Medica, e con l'intento di pianificare con essi opportune strategie (es. stesura di linee guida condivisibili, consensus panel e raccomandazioni procedurali).
- Aumentare sempre più la comunicazione con tutti gli Associati, con i mass media, ma soprattutto con il pubblico (es. coinvolgimento delle società dei pazienti).

Le proposte su riportate potrebbero sembrare ambiziose, ma bisogna osare per diventare sempre più "grandi"!

Conto sul supporto dei consiglieri che al momento sono già parte dell'AIMN, con loro prospetto un grande lavoro di squadra. Recepisco quanto proposto dal Prof. Orazio Schillaci, auspicando in una attiva e sempre più entusiasmante collaborazione. Conto sul supporto dei Associati, perché l'AIMN nasce fuori della sede legale di Milano, ogni giorno nel lavoro di tutti i Medici Nucleari Italiani.



Informazioni personali

Nome / Cognome **Antonio Garufo**
Indirizzo(i) 20, Via Gualtiero Gallo, 92100, Agrigento, Italia
Telefono(i) 0922598569
Cellulare: 3286017264
Fax 0922442613
E-mail mednucleare.ag@tin.it
Cittadinanza italiana
Data di nascita 20/06/1959
Sesso maschile

Esperienza professionale

Date Dal 01/06/2011 ad oggi
Lavoro o posizione ricoperti Direttore UOC di Medicina Nucleare – Azienda Sanitaria Provinciale di Agrigento
Principali attività e responsabilità Responsabilità organizzativa, gestionale e clinica dell'UOC di Medicina Nucleare
Nome e indirizzo del datore di lavoro ASP 1 Agrigento – Presidio Ospedaliero San Giovanni di Dio
Tipo di attività o settore Diagnostica e terapia con radiofarmaci

Date Dal 16/04/1993 al 31/05/2011
Lavoro o posizione ricoperti Aiuto medico di Medicina Nucleare a tempo indeterminato(T.P.)

Principali attività e responsabilità Responsabilità organizzativa, gestionale e clinica dell'UOS di Medicina Nucleare
Nome e indirizzo del datore di lavoro Presidio Ospedaliero San Giovanni di Dio USL n.11
Tipo di attività o settore Diagnostica e terapia con radiofarmaci

Istruzione e formazione

Date 11 Luglio 1989
Titolo della qualifica rilasciata Specializzazione in Medicina Nucleare

Nome e tipo d'organizzazione erogatrice dell'istruzione e formazione Università degli Studi di Firenze

Date 08 Novembre 1984
Titolo della qualifica rilasciata Laurea in Medicina e Chirurgia

Nome e tipo d'organizzazione erogatrice dell'istruzione e formazione Università degli Studi di Palermo

Date Luglio 1978
 Titolo della qualifica rilasciata Maturità Classica
 Nome e tipo d'organizzazione Liceo Classico Empedocle di Agrigento
 Erogatrice dell'istruzione e formazione

Capacità e competenze personali

Madrelingua)	italiano				
	Comprensione		Parlato		Scritto
Altra(e) lingua(e)	Ascolto	Lettura	Interazione orale	Produzione orale	
Inglese	B2	B2	B2	B2	B2
Francese	B1	B1	B1	B1	B1

(*) [Quadro comune europeo di riferimento per le lingue](#)

Capacità e competenze sociali Buone capacità relazionali nel campo lavorativo con colleghi, utenti e management aziendale

Capacità e competenze organizzative Esperienza pluriennale gestionale di Unità Operativa Ospedaliera – Propensione al lavoro in team

Capacità e competenze informatiche Conoscenze standard dei principali software

Patente Patente B

Ulteriori informazioni - Docente a contratto dal 2004 al 2010 presso la sede gemmata di Agrigento del Corso di Laurea di Radiologia Medica, per Immagini e Radioterapia della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Palermo dell'insegnamento di: "Medicina Nucleare nell'ambito del C.I. di Farmacologia e sue applicazioni in Radiologia" e degli insegnamenti di "Tecniche diagnostiche in Medicina Nucleare e Tecniche terapeutiche in Medicina Nucleare nell'ambito del C.I. di Tecniche in Medicina Nucleare".

- Partecipazione a numerosi eventi scientifici medico nucleari in Italia ed all'estero.

- Partecipazione a numerosi eventi scientifici medico nucleari regionali e nazionali in qualità di moderatore e/o relatore

Da circa 25 anni mi dedico alla Medicina Nucleare avendo la fortuna di operare in un'azienda pubblica che da sempre riserva particolare attenzione alla nostra disciplina e nella quale, con il consenso e le sinergie con altri operatori, abbiamo realizzato una UOC di Medicina Nucleare strutturalmente e tecnologicamente in linea con gli standard nazionali. Va riconosciuto che nell'ultimo decennio, grazie all'azione comune e condivisa di molti colleghi, tutta la Medicina Nucleare Siciliana ha conosciuto uno sviluppo notevole, e le valide e credibili interlocuzioni con gli organi di governo regionale hanno consentito una crescita in termini di strutture e tecnologia prima inimmaginabile, colmando completamente e definitivamente il divario con le altre realtà del Paese. Oggi siamo tutti impegnati a consolidare questa crescita e costruire opportunità di concreto lavoro per giovani colleghi il più delle volte precari.

Ho apprezzato in questi anni lo sforzo di Presidenti e componenti del Consiglio Direttivo dell'AIMN che si sono adoperati in maniera convinta, cercando di garantire una governance di qualità.

Proseguendo in questa logica di servizio, accogliendo con senso di responsabilità l'invito di tutti i colleghi facenti parte del gruppo regionale siciliano dell'AIMN, desidero mettere a disposizione l'esperienza maturata in tanti anni di professione. Il desiderio è di contribuire in maniera costruttiva alle attività del Consiglio Direttivo dell'AIMN e di condividere scelte che non potranno prescindere da:

- la tutela dell'autonomia e specificità della nostra disciplina;
- il mantenimento di un equilibrio finanziario ormai consolidato;
- l'accoglimento di istanze dei giovani colleghi con il potenziamento di iniziative di formazione e di quanto utile per favorire lo spirito associativo;
- l'ulteriore rafforzamento delle collaborazioni con figure professionali strategiche per la medicina nucleare (quali i fisici, i radiochimici, i radiofarmacisti, i tecnici sanitari di radiologia medica);
- l'incremento della diffusione della conoscenza delle ormai consolidate applicazioni cliniche della disciplina con opportune interlocuzioni con clinici di altre specialità e medici di medicina generale;
- la difesa di un adeguato sistema di remunerazione delle prestazioni;
- l'approfondimento delle problematiche gestionali e amministrative che attengono al buon andamento di una struttura di Medicina Nucleare.

Ritengo, inoltre, che si debba operare con particolare energia per stimolare ed accrescere in tutti i colleghi l'entusiasmo ed il senso di appartenenza alla nostra Società Scientifica.

Sono sicuro che altri colleghi candidati al Consiglio Direttivo dell'AIMN potranno far valere doti e qualità di pregio. Nei loro confronti manifesto già da oggi la dovuta considerazione e la mia disponibilità a cooperare per il perseguimento di obiettivi comuni.

CURRICULUM VITAE FORMATO EUROPEO



INFORMAZIONI PERSONALI

Nome **MARIA CRISTINA MARZOLA**
Indirizzo **VIA VERGERIO 15/A 35126 PADOVA**
DOMICILIO: VIA UMBERTO I 29/C 45100 ROVIGO
Telefono **Cell. 348 4490101 0425 394432**
Fax **0425 394434**
E-mail [**crinuk@iol.it**](mailto:crinuk@iol.it)

Nazionalità Italiana
Data di nascita 01/12/1965

ESPERIENZA LAVORATIVA

- Date (da – a) **Dall' ottobre 2010 a tutt'oggi:**
- Nome e indirizzo del datore di lavoro **ULSS 18 Ospedale S. Maria della Misericordia - Rovigo. Viale 3 Martiri 183**

- Tipo di azienda o settore
- Tipo di impiego

• Principali mansioni e responsabilità

Servizio di Medicina Nucleare/centro PET
Dirigente Medico I livello a rapporto esclusivo con incarico di Alta professionalità "PET oncologica
Incarichi gestionali/operativi e di ricerca nell'utilizzo della PET/TC in ambito oncologico, con FDG e farmaci non-FDG.

- Date (da – a) **Dal gennaio 2009 al settembre 2010**
- Nome e indirizzo del datore di lavoro **ULSS 18 Ospedale S. Maria della Misericordia - Rovigo. Viale 3 Martiri 183**

- Tipo di azienda o settore
- Tipo di impiego

• Principali mansioni e responsabilità

Servizio di Medicina Nucleare/centro PET
Dirigente Medico I livello a rapporto esclusivo
Incarichi operativi/di ricerca nell'utilizzo della PET/TC in ambito oncologico, con FDG e farmaci non-FDG, e di medicina nucleare convenzionale

- Date (da – a) **Dal gennaio 2006 al dicembre 2008**
 - Nome e indirizzo del datore di lavoro **Az. Osp. Università di Padova -Via Giustiniani Padova**
 - Tipo di azienda o settore
 - Tipo di impiego
 - Principali mansioni e responsabilità
- Servizio di Medicina Nucleare/centro PET
Dirigente Medico I livello a rapporto esclusivo con incarico di Alta professionalità "Cardiologia nucleare"
Incarichi gestionali/operativi in Cardiologia Nucleare e Medicina Nucleare pediatrica Tutoraggio di Specializzandie Docenza

- Date (da – a) **Dal marzo 1999 al dicembre 2005**
- Nome e indirizzo del datore di lavoro **Az. Osp. Università di Padova - Via Giustiniani Padova**

- Tipo di azienda o settore
- Tipo di impiego

Principali mansioni e responsabilità

- Date (da – a)
- Nome e indirizzo del datore di lavoro
- Tipo di azienda o settore
- Tipo di impiego

Principali mansioni e responsabilità

Servizio di medicina Nucleare I

Dirigente Medico I livello a rapporto esclusivo

Incarichi operativi nella routine clinica, con particolare riferimento alla Medicina Nucleare pediatrica. Tutoraggio di Specializzandi e Docenza

Dal luglio 1997 al settembre 1998

Az. Osp. Università di Padova -Via Giustiniani Padova

Servizio di medicina Nucleare I

Dirigente Medico I livello assistente medico

Incarichi operativi nella routine clinica, con particolare riferimento alla Medicina Nucleare pediatrica

ISTRUZIONE E FORMAZIONE

- Date (da – a)
- Nome e tipo di istituto di istruzione o formazione
 - Principali materie / abilità professionali oggetto dello studio
 - Qualifica conseguita

1993- 1996

Scuola di Specializzazione in Medicina Nucleare della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Padova

Medicina Nucleare

Diploma di Specializzazione in Medicina Nucleare (50/50 e lode)

- Date (da – a)

1984- 1991

- Nome e tipo di istituto di istruzione o formazione

Facoltà di Medicina -Università degli studi di Ferrara

- Principali materie / abilità professionali oggetto dello studio

Medicina e Chirurgia

- Qualifica conseguita

Laurea in Medicina e Chirurgia (110/110 e lode)

- Date (da – a)

1979-1984

- Nome e tipo di istituto di istruzione o formazione

Liceo classico "Ludovico Ariosto" –Ferrara

- Principali materie / abilità professionali oggetto dello studio

Istruzione secondaria con indirizzo umanistico

- Qualifica conseguita

Diploma di Maturità classica

CAPACITÀ E COMPETENZE

PERSONALI

Acquisite nel corso della vita e della carriera ma non necessariamente riconosciute da certificati e diplomi ufficiali

Diagnostica medico-nucleare tradizionale "in vivo", con particolare competenza in ambito pediatrico (uropatie malformative, cardiopatie congenite, patologie ereditarie e malattie rare) e cardiologico.

Diagnostica PET/TC in oncologia, con FDG e radiofarmaci "non-FDG" (introduzione nella routine clinica di 18-FColina e 18F-DOPA) e con redazione di linee guida aziendali.

Tutoraggio degli specializzandi presso la scuola di Specializzazione di Medicina Nucleare dell'Università di Padova dal 1998 al 2008.

Docenza: Professore a contratto di Medicina Nucleare presso le scuole di Specializzazione di Medicina Nucleare, Ginecologia, Nefrologia, Chirurgia Pediatrica dell'Università di Padova(1998-2008), di Radiobiologia Medica presso la scuola di specializzazione di Medicina Nucleare dell'Università di Padova (2006-2008), di Tecniche di terapia in Medicina Nucleare presso il corso di laurea in Tecnico sanitario di radiologia medica dell'Università di Padova (2003-2008), di Patologia Generale" presso il corso di laurea in Tecnico sanitario di radiologia medica

dell'Università di Padova, sede di Rovigo (dal 2012 a tutt'oggi).
Relatore di tre tesi di Specializzazione e di 8 tesi di laurea in Tecnico di Radiologia
Docente presso i Corsi AIMN di Medicina Nucleare Pediatrica dal 2005 al 2008.

Frequenza presso altri istituti in Italia e all'Estero: Febbraio 2009: Medicina Nucleare del CRO di Aviano (PN); Marzo 2011: Medicina Nucleare della Penn University (Philadelphia).

Attività scientifica: co-autore di 121 lavori scientifici pubblicati su riviste con Impact Factor e presenti in PubMed, specie su argomenti di PET oncologica con FDG e radiofarmaci non-FDG

Attività congressuale e di relatore: ha partecipato alla stesura di 75 lavori presentati a congressi nazionali e internazionali, di cui 16 presentati personalmente. E' stata relatrice di 23 presentazioni su invito a corsi e congressi nazionali e internazionali

Ha partecipato come **discente** a circa 80 fra Convegni, Congressi e Corsi d'aggiornamento

Attività di revisione di articoli scientifici: ha eseguito attività di referaggio di circa 20 articoli scientifici per alcune riviste di Medicina Nucleare e Radiologia (Nuclear Medicine Communication, European Journal of Nuclear Medicine, Radiology).

Referente per la Medicina Nucleare di Rovigo di **gruppi multidisciplinari**: "Breast Unit", "Lung Unit" e "Prostate Unit" dell'Azienda ULSS 18 (attuale ULSS 5) di Rovigo,

Referente per la il **"Risk management"** della Medicina Nucleare di Rovigo

Referente per la formazione del Dipartimento di Diagnosi e cura dell'Azienda ULSS di Rovigo

MADRELINGUA

ALTRE LINGUE

- Capacità di lettura
- Capacità di scrittura
- Capacità di espressione orale

ITALIANO

INGLESE

Eccellente
Eccellente
eccellente

SPAGNOLO

elementare
buona
elementare

CAPACITÀ E COMPETENZE

RELAZIONALI

Vivere e lavorare con altre persone, in ambiente multiculturale, occupando posti in cui la comunicazione è importante e in situazioni in cui è essenziale lavorare in squadra (ad es. cultura e sport), ecc.

CAPACITÀ E COMPETENZE

ORGANIZZATIVE

Ad es. coordinamento e amministrazione di persone, progetti, bilanci; sul posto di

Ottime capacità e competenza relazionali con Pz. (anche pediatrici), familiari e colleghi.
Ottime capacità di collaborazione e lavoro in team, sia nella pratica clinica che nell'attività scientifica e di ricerca, nonché di adeguamento ad ambienti multiculturali- Buone capacità di comunicazione orale e scritta
Buona attitudine alla didattica.

Buone capacità organizzative; in particolare, in ambito lavorativo.
Ha curato organizzazionee segreteria scientifica di due Convegni:
-) Nuclear Medicine International Meeting "PET/CT role: diagnostic imaging and

lavoro, in attività di volontariato (ad es. cultura e sport), a casa, ecc.

advanced Technologies" (Rovigo, 16-17 aprile 2010).

-) Convegno "L'approccio multidisciplinare al carcinoma prostatico" (Rovigo, 3 febbraio 2012).
Buona attitudine alla gestione di progetti

**CAPACITÀ E COMPETENZE
TECNICHE**

*Con computer, attrezzature specifiche,
macchinari, ecc.*

Buone capacità nell'utilizzo del PC (Word, Excel, Power Point).

Ottima conoscenza delle apparecchiature e dei software dedicati ad acquisizione, elaborazione, archiviazione e refertazione di immagini di Medicina Nucleare tradizionale e PET/TC.

**CAPACITÀ E COMPETENZE
ARTISTICHE**

Musica, scrittura, disegno ecc.

Studio e pratica del tango argentino da molti anni

ALTRE CAPACITÀ E COMPETENZE

*Competenze non precedentemente
indicate.*

PATENTE O PATENTI

B

Consapevole delle sanzioni penali prevista dall'art. 76, D.P.R. 445/2000, nel caso di dichiarazioni mendaci, dichiaro che quanto riportato sopra corrisponde a verità. Presto inoltre, il mio consenso al "Trattamento dei dati personali" ai sensi e per gli effetti del D.lgs.196/03.

Firma

Maria Cristina Marzola

Data...20/02/2017

Cari Colleghi,

le due esperienze che hanno caratterizzato il mio percorso professionale (quella presso la Medicina Nucleare I di Padova, dove, dopo essermi specializzata nel 1996, ho lavorato fino al 2008, e quella presso il Servizio di Medicina Nucleare /Centro PET dell'Ospedale di Rovigo, dove mi sono trasferita nel 2009 e dove lavoro tuttora, con incarico di Alta professionalità in PET oncologica) mi hanno permesso di approfondire diversi aspetti della nostra disciplina: da quello assistenziale "puro" (Medicina Nucleare convenzionale e PET/CT), a quello didattico/scientifico, fino a quello più squisitamente organizzativo/gestionale.

La scelta di candidarmi come Consigliere al direttivo AIMN (associazione di cui faccio parte dal 1993) proviene non solo dalla voglia di cimentarmi in un'esperienza ulteriore, ma anche, e soprattutto, dal tentativo di mettere a disposizione l'esperienza maturata in questi anni di lavoro.

E' stato proprio dalla rivalutazione dell'esperienza personale, oltre che dal confronto coi colleghi, che sono emersi alcuni "bersagli" verso i quali, in un'ottica di condivisione, mi piacerebbe dirigere il mio impegno e il mio contributo:

-) sostenere il mantenimento di una stretta collaborazione fra nucleo direttivo della Società scientifica e Medici Nucleari sul territorio, specie tramite l'attività di Delegati regionali e il Responsabile della comunicazione, proseguendo, inoltre, l'attività dell'attuale CD nel **favorire** sia **l'avvicinamento all'AIMN** dei giovani specialisti, sia il **ri-avvicinamento** alla società di colleghi già precedentemente soci;

-) sostenere la formazione continua, anche attraverso un'ulteriore valorizzazione dei Gruppi di Studio, mediante attenta valutazione delle necessità formative degli associati e favorendo FAD gratuiti sia su temi medico-nucleari in senso stretto (tramite diretto coinvolgimento dei Gruppi di studio) sia (tramite incontri con esperti o per via telematica) su argomenti non squisitamente medico-nucleari (imaging TC e RMN, farmacologia e altri strumenti terapeutici o di governance clinica/economia sanitaria);

-) promuovere e favorire gli scambi di carattere scientifico fra gli associati, sia rafforzando il ruolo della mailing list, sia tramite altre modalità che eventualmente integrino la precedente, definibili dal Referente della comunicazione e dagli associati stessi.

-) sostenere e promuovere i rapporti con altri specialisti ed altre figure professionali, in particolare

-) favorendo un'ulteriore partecipazione dei Medici Nucleari alla stesura delle linee guida e alla determinazione di Percorsi diagnostico-terapeutici, sia a livello centrale (tramite i Gruppi di studio) sia, localmente, attraverso i Delegati regionali (nonostante il suo indiscusso utilizzo nella pratica clinica, non sempre la nostra disciplina è stata, infatti, "formalmente" coinvolta in questo campo).

-) incrementando la ricerca dell'appropriatezza delle indagini medico-nucleari, in termini sia di accuratezza della richiesta clinica, sia di orientamento della risposta alla risoluzione del quesito clinico, favorendo ulteriormente la collaborazione coi clinici (delle aziende ospedaliere e del territorio, compresi i medici di base) e patrocinando eventi che vedano un confronto diretto fra le diverse figure professionali.

-) promuovere ulteriormente la partecipazione della società alla determinazione del numero degli specialisti nel contesto delle scuole di formazione post-lauream e particolare attenzione al futuro degli specializzandi e al presente dei giovani specialisti, tramite l'identificazione delle necessità regionali e il rafforzamento del rapporto della Società Scientifica con le Università e le Scuole di Specializzazione, con il

duplice scopo di rispondere alle reali esigenze del territorio e di permettere ai giovani colleghi una formazione fruttuosa, che consenta loro (anche nella recente ottica di estensione del mercato del lavoro ben oltre i confini nazionali) di confrontarsi con il colleghi europei.

La medicina nucleare è studio di fisiopatologia, e la fisiopatologia è movimento. Inoltre, per sue caratteristiche, essa non può prescindere da un'intensa interdisciplinarietà e l'interdisciplinarietà prevede collaborazione. Sono state questa "mancanza di staticità" e questa continua "necessità di confronto" caratteristiche della nostra disciplina che mi hanno coinvolto maggiormente in essa, fin dall'inizio del mio percorso, e che sento molto vicine alla mia indole. Credo che adottarle nel quotidiano non solo permetta di refertare correttamente le nostre indagini, ma possa anche rappresentare un approccio fruttuoso per un lavoro d'equipe, al servizio di tutti.

Rovigo, 22 febbraio 2017

Maria Cristina Marzola

Dopo 25 anni, una nuova Direttiva UE chiede l'ottimizzazione dosimetrica della terapia medico nucleare: richiesta utopica o opportunità ?

Carlo Chiesa¹, Michele Stasi²

1) Coordinatore del gruppo di lavoro AIFM Fisica applicata alla Medicina Nucleare

2) Presidente AIFM



Premessa e scopo

Entro il 6 febbraio 2018 dovrà essere convertita in legge dello Stato la direttiva EURATOM 2013/59 [1] che stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti. Tale Direttiva abroga tra le altre la precedente 97/43, e un set di leggi attualmente in vigore nel campo della radioprotezione, tra cui il D.L.vo 187/00 sulla radioprotezione del paziente. L'aspetto su cui ci focalizziamo per la terapia medico nucleare è l'esplicita inclusione di questa disciplina nell'ambito della radioterapia (definizione 81) con l'implicazione della ottimizzazione dosimetrica del trattamento (articolo 56). Mentre da un lato è vero che l'enunciato del principio di ottimizzazione è sostanzialmente invariato rispetto al 1997, dall'altro è maggiormente dettagliato nella parte operativa e inoltre alcune modifiche dell'articolo 57 riguardante le responsabilità forse renderanno maggiormente cogente l'implementazione dell'ottimizzazione stessa nella pratica clinica (con ricadute anche sul regime sanzionatorio).

Ma la domanda che ci poniamo in questo editoriale è la seguente: a fronte di un principio generale sostanzialmente invariato, la terapia medico nucleare può continuare ad essere erogata come negli ultimi 80 anni (prima somministrazione di radioiodio nel 1941), nonostante gli ultimi 25 anni fra le due Direttive abbiano visto un abbondanza di innovazioni e di progresso scientifico? E se si può pensare ad un cambiamento, come questo può essere organizzata nella pratica ? Analizziamo dunque quali siano state le difficoltà della dosimetria interna e cosa sia cambiato nei vari ambiti connessi.

Le difficoltà della dosimetria interna: fatti immutabili e innovazioni

Fatto immutabile: la biocinetica è fortemente individuale (ma non nella SIRT)

Il primo fattore intrinseco immutabile che ha ostacolato l'implementazione della pratica della dosimetria interna è la necessità di studiare il paziente per alcuni giorni per determinare la biocinetica nei vari organi e nelle lesioni. Questo ci differenzia notevolmente dalla radioterapia con fasci esterni (EBRT), ove il terapeuta dispone di molti gradi di libertà, poiché le radiazioni sono emesse da una macchina sotto il suo controllo. Anzi, dispone di diversi tipi di macchine e di strumenti: energie del fascio, metodiche (convenzionale, IMRT, VMAT, IGRT, stereotassi, cyberknife, brachiterapia a basso dose rate, ad alto dose rate...), frazionamenti. Per il medico nucleare la macchina che governa il processo è il corpo del paziente. E la biocinetica individuale è il fattore critico invocante la dosimetria, poiché la dose a un organo per unità somministrata a pazienti diversi può differire del 300% [2]. Per il tumore questo divario è ancor più ampio. L'attività somministrata era fondamentalmente l'unica variabile controllabile da parte del medico nucleare. Negli ultimi 25 anni sono emerse alcune possibilità che tuttavia non eliminano la necessità di acquisizioni seriate per i

radiofarmaci sistemici: la possibilità di scegliere il regime di ipotiroidismo o eutiroidismo per i trattamenti con radioiodio (l'uso del TSH ricombinante), la protezione renale e il frazionamento con i radiopeptidi.

L'introduzione nella terapia selettiva intraarteriosa delle lesioni epatiche (SIRT) permette la scelta del punto di accesso arterioso (fattore clinicamente cruciale ma non pertinente al discorso presente) ma soprattutto permette di effettuare la dosimetria con una sola scansione scintigrafica, grazie all'intrappolamento permanente delle microsfeere e all'assenza di clearance biologica individuale. Immediatamente assistiamo ad una esplosione delle pubblicazioni di carattere dosimetrico della SIRT [3] e addirittura all'interesse delle ditte produttrici ad introdurre la dosimetria [4,5].

L'obiezione spesso sollevata dell'incomodo per il paziente nel doversi recare per più giorni al reparto per essere studiato non ha riscontro effettivo nella pratica. La stragrande maggioranza dei pazienti sono ben felici di collaborare per individualizzare e ottimizzare il proprio trattamento. Pensiamo ai pazienti soggetti a radioterapia a fasci che ripetono gli irraggiamenti quotidianamente per 6 settimane o al fatto che chiunque di noi accetta di andare dal dentista per diversi giorni per la cura della carie.

Nuovi agenti per nuovi tumori: nuovi rischi e nuove potenzialità

L'evoluzione degli agenti terapeutici disponibili negli ultimi 25 anni non è assolutamente confrontabile al periodo precedente, in cui la terapia metabolica si identificava sostanzialmente col radioiodio, a parte alcune linee di ricerca in radioimmunoterapia alla fine degli anni '80. Con il radioiodio per la cura del carcinoma tiroideo differenziato si assiste ad una tossicità modesta a fronte di una buona percentuale di successi terapeutici. Ricordiamo inoltre che le sopravvivenze di pazienti anche non trattati sono dell'ordine di decenni [6]. L'ottimizzazione dosimetrica appare quindi più gravata dai costi che dai benefici che potrebbe fornire. Tuttavia, col punto di vista del bicchiere mezzo vuoto, potremmo sostenere che forse, dopo tanti decenni, idealmente nessuno dovrebbe morire di CA tiroideo, proprio perché così facilmente curabile. La ridotta percentuale di malati "veri", ossia i metastatici, non meriterebbero forse un approccio più quantitativo?

L'introduzione del ⁹⁰Y DOTATOC negli anni '90 ha visto emergere il danno renale irreversibile, accanto a una buona percentuale di risposte terapeutiche mai ottenuta con il precedente ¹¹¹In pentetreotide utilizzato ad alte attività, in pazienti con sopravvivenza di decine di mesi, non di anni. L'introduzione della SIRT riporta casi di decesso a seguito del trattamento [3] accanto al 10% di casi in risposta completa, per pazienti con epatocarcinoma e trombosi portale aventi una aspettanza di vita di 6 mesi [7].

La prospettiva di curare tumori sempre più aggressivi utilizzando agenti sempre più aggressivi non spinge forse alla necessità di un trattamento ottimizzato?

"Nuove" metodiche: diversi metodi dosimetrici

Per la stragrande maggioranza dei medici nucleari, la procedura della dosimetria si identifica con una tediosa sequenza di scintigrafie per più giorni, accompagnata da prelievi di sangue e raccolta delle urine. Se questo è vero per gli studi di fase I su nuovi radiofarmaci, occorre segnalare che per importanti farmaci di uso routinario è possibile effettuare non l'ottimizzazione, ma la massimizzazione dell'attività somministrabile senza utilizzare la gammacamera. Si determina la dose assorbita per unità di attività (Gy/GBq) al corpo intero (¹³¹I mIBG) o al sangue (¹³¹I), e alla terapia successiva si somministra una attività tale da erogare 2 Gy all'organo critico. La fattibilità e la sicurezza di tali procedure, tutt'altro che nuove, sono disponibili in letteratura [8,9,10]. Diciamo che tali aspetti sono stati paradossalmente accantonati in

favore delle somministrazioni ad attività fissa. La parola “paradossalmente” è d’obbligo, dato che per la mIBG la somministrazione su base dosimetrica è esplicitamente richiesta sul foglietto illustrativo del farmaco, e per il radioiodio il dibattito sull’uso o meno della dosimetria per scegliere l’attività terapeutica è inserito in tutte le linee guida.

Nel caso della ^{131}I mIBG, il metodo più affidabile e pratico di ottimizzazione consiste nel determinare la dose assorbita al corpo intero dopo la prima somministrazione terapeutica [11]. Si registrano solamente conteggi sul corpo intero utilizzando un contatore Geiger portatile o fissato al soffitto sopra il letto del paziente, o con sonda di captazione tiroidea schermata con 10 mm di piombo. La valutazione può essere utilizzata per pianificare il trattamento successivo, se la massa tumorale e la sua captazione non subiscono variazioni apprezzabili. Il trial multicentrico randomizzato VERITAS in fase di programmazione è basato su questa metodica.

Nel caso di pazienti metastatici da CA tiroideo, la procedura richiede in più quattro prelievi ematici, un prolungamento di una settimana della sospensione degli ormoni sostitutivi, ma, vantaggio notevole, può essere effettuata facilmente in modo previsionale. Ciò permette realmente di pianificare il trattamento. Le misure in tal caso vengono effettuate ambulatorialmente, dopo somministrazione di almeno 5 MBq radioiodio, nei giorni 1, 2 e 5 dopo somministrazione [12].

E’ sorprendente osservare come procedure così semplici e alla portata di qualunque centro di medicina nucleare, possano individualizzare in sicurezza l’attività somministrata, permettendo di superare il doppio delle attività attualmente somministrate [13,14]. Per inciso, questo significa che, per osservare empiricamente criteri di sicurezza anche nei casi più sfavorevoli (lenta eliminazione corporea), le somministrazioni attuali trattano molto al di sotto della tolleranza individuale la maggioranza dei pazienti che potrebbero beneficiare di attività più alte.

Ancora in merito alle tecniche innovative, ribadiamo che nella SIRT, una sola acquisizione permette la valutazione dosimetrica completa, sia in fase previsionale con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MAA SPECT/CT, sia in fase di verifica preferibilmente con ^{90}Y PET.

Miti da sfatare: la mancanza di accuratezza della dosimetria e l’assenza di impatto clinico

La scarsa accuratezza dei dati dosimetrici raccolti in medicina nucleare è uno dei fattori storicamente impiegati per screditare la metodica. L’accuratezza è minore rispetto ai valori ottenuti in terapia a fasci esterni [5%] a causa di fattori fisici intrinseci: la risoluzione spaziale di una SPECT può arrivare a 7 mm [15] mentre quella di una TAC raggiunge 1 mm. Gli effetti di volume parziale sono chiaramente maggiori nel primo caso. L’analisi di immagini sequenziali in cui il paziente viene acquisito per 4 volte sul lettino in posizioni e giornate diverse introduce elementi di inaccuratezza. Peraltro la valutazione dell’inaccuratezza in dosimetria interna su paziente è uno dei temi più ardui della ricerca corrente, poiché non esiste un gold standard. Ma chi abbia iniziato ad utilizzare anche in modo sporadico e spontaneo qualunque tipo di dosimetria con risultati anche “approssimati”, si è reso conto che trattare pazienti con una indeterminazione del 20% (SPECT) o del 50% (acquisizioni planare) è sicuramente meglio che trattare senza dosimetria, ossia di fatto “alla cieca”, con un’inaccuratezza indeterminabile. Quando una metastasi costale da CA tiroide riceve 2 Gy poco cambia se l’inaccuratezza del 100% indica un intervallo di valori possibili da 0.5 Gy a 4 Gy: il trattamento è sicuramente inefficace su quella lesione [16].

L'altro argomento principe per sconsigliare la dosimetria, utilizzato in modo ufficiale in autorevoli pubblicazioni, è la mancanza di correlazione dose-effetto. Uno degli esempi più famosi in tal senso è lo studio registrativo di Wiseman et al per l'90Y ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) [17]. Il modo stesso di presentare i dati esaltava la mancanza di correlazione tra la dose al midollo emopoietico e la tossicità ematologica, riportando le variazioni assolute di leucociti e piastrine. La dosimetria al midollo, se cerca una correlazione, lo fa sulla riduzione relativa ai valori basali. Interessante la successiva pubblicazione, molto meno propagandata, del lavoro di Ludovic Ferrer et al [18], ove una scelta di pazienti non precedentemente trattati trova una correlazione tanto migliore quanto migliore è il metodo di acquisizione e analisi dati (imaging SPECT/CT). Ancora più interessante la review sistematica di Lidia Strigari e del comitato dosimetria dell'EANM [19] da cui risulta che i lavori di terapia in cui gli autori si siano sforzati di indagare la correlazione tra dosi assorbite ed effetti tali correlazioni sono state riscontrate nel 61% dei casi.

Ci permettiamo di far riflettere i lettori sul fatto che, nel campo delle somministrazioni sistemiche, ove la dosimetria richiederebbe uno studio previsionale con sequenza di scintigrafie, e dunque con costi aggiuntivi non trascurabili, le industrie produttrici hanno tutto l'interesse ad evitare l'obbligo della dosimetria in fase registrativa, per ridurre i costi del radiofarmaco e favorirne la diffusione sul mercato. Di fatto, per lo Zevalin® e lo Xofigo® la somministrazione è basata su attività pro kilogrammo, e per il 90Y DOTATATE (LUTATERA) in fase di registrazione, l'attività terapeutica è fissata in 7.4 GBq per 4 somministrazioni, senza neppur tenere in conto il peso del paziente. Interessante invece lo studio svedese in corso ILUMINET, in cui il numero di somministrazioni viene modulato fino a raggiungere la massima BED di 40 Gy_{BED} ai reni [20].

Se poi ci focalizziamo alla SIRT, il numero e la forza delle correlazioni ottenute negli ultimi 10 anni è impressionante [3]. Con forza intendiamo che la dosimetria è stata in grado di prevedere non solo l'efficacia e la tossicità delle microsfele, ma la sopravvivenza, in pazienti in cui l'aggressività dell'epatocarcinoma è tale da non concedere molte altre chance oltre la prima. Nello studio riassuntivo di Garin et al, ad una analisi multivariata l'unico fattore associato alla sopravvivenza dei pazienti è la dose al tumore [21].

Nuove tecnologie disponibili

Il quarto di secolo tra le due direttive ha visto fiorire una serie di innovazioni tecnologiche che permettono di ottenere valori dosimetrici sicuramente più accurati. Innanzitutto possiamo dire che oggi, in Italia, la diffusione delle macchine SPECT/CT è buona. Tali macchine permettono di superare l'approccio planare, che costituiva il principale limite all'accuratezza dosimetrica.

Ma è proprio dell'ultimo paio di anni l'introduzione sul mercato da parte di uno dei costruttori di una serie di innovazioni costruttive e di software volte a rendere veramente quantitativo l'imaging SPECT/CT per gli isotopi 99mTc, 123I, 111In e 177Lu. In pratica, viene offerta la possibilità di valutare la SUV esattamente come in PET. Viene inserita nel ciclo di ricostruzione iterativa la vera funzione di risposta del collimatore in funzione dalla distanza misurata in fabbrica, non l'approssimazione gaussiana come in precedenza. Vengono registrate nel software le deflessioni del gantry in funzione dell'angolo e la direzione dei singoli fori dei collimatori. Quindi la tanto attesa SPECT quantitativa sembra oggi disponibile.

D'altro lato sono oggi commercialmente disponibili una serie di software in dosimetria SPECT che partendo dalle immagini, effettuano coregistrazione, segmentazione, quantificazione, e calcolo delle curve attività-tempo nelle regioni di interesse, automatizzando azioni che fino a pochi anni fa dovevano essere svolte manualmente, o con un software dedicato per ogni singolo passaggio. Solo per citare i programmi principali, abbiamo per dosimetria media sugli organi o lesioni Dosimetric toolkit di General Electric, mentre

per la dosimetria voxel Stratos di Philips, Planet Dose di Dosisoft, Simplicity di BTG, Qdose di ABX-CRO. Il programma di GE si ferma al calcolo dei tempi di residenza a livello di organo, e richiede in successione il programma più popolare di calcolo dosimetrico a tutti noto, OLINDA/EXM 1.1. Anche quest'ultimo è stato implementato in una nuova versione, OLINDA/EXM 2, con fattori di dose non più valutati su fantoccio virtuale stilizzato, ma su fantoccio antropomorfo ottenuto da TAC di individui reali [ICRP 103]. Sono stati inoltre aggiunti organi bersaglio quali le ghiandole salivari, che sono organi critici ad esempio nella terapia con farmaci diretti al PSMA e con il radioiodio. OLINDA non è più commercializzato dalla Vanderbilt University, ma dalla ditta Hermes Medical Solutions. Un programma di calcolo analogo è stato sviluppato in Italia: DoseFX di COMECER.

L'assenza di interesse da parte dell'industria per la dosimetria aveva ostacolato l'implementazione e la diffusione della metodica. Oggi l'industria fornisce una spinta decisiva. E' un altro chiaro segnale di cambiamento.

I costi della non dosimetria

Gli addetti alla terapia medico nucleare sanno che i costi dei nuovi radiofarmaci si attestano ad un ordine di grandezza superiore rispetto ai radiofarmaci del passato. Pochi anni fa l'unico agente veramente costoso era la mIBG®, che comportava l'esborso di qualche migliaio di euro per somministrazione. Il radioiodio era a buon mercato; una somministrazione di Quadramet® era dell'ordine di 900 euro; e i radiopeptidi si potevano marcare in casa restando sotto i 2000 euro a iniezione. Oggi lo Xofigo® prevede 6 somministrazioni da 2800 euro ciascuna. Una fiala di microsfele per SIRT costa 10000 euro. Secondo il Nuovo Regolamento 536/2014 (recepito senza bisogno di conversione in D.L.vo) la sperimentazione clinica con radiofarmaci per terapia sia PROFIT che NO PROFIT dovrà essere condotta in conformità alle GMP dal 1/10/2021. Ricordiamo che da 25 anni, la terapia dei tumori neuroendocrini è effettuata in regime di trial clinico con radio farmaci sperimentali marcati in proprio nelle nostre radiofarmacie. Le nuove normative imporranno quindi la scelta tra la marcatura in proprio dei radio peptidi ancora sperimentali affrontando i costi delle GMP, o l'acquisto di ¹⁷⁷Lu DOTATATE (LUTATERA).

Alla luce della pressione sul fronte economico a cui è sottoposto il Sistema Sanitario Nazionale, possiamo pensare di trattare i nostri pazienti senza avere alcuna idea previsionale dell'efficacia del trattamento, ripetendo le terapie nei casi di insuccesso, o erogando terapie in alcuni casi inutili? Non varrebbe la pena di tentare l'introduzione della dosimetria anche in un'ottica puramente economica, per escludere da terapie estremamente costose pazienti non favorevoli per le insufficienti dosi assorbite alle lesioni?

I costi della dosimetria

La dosimetria ha sicuramente dei costi, vista l'occupazione macchina e il tempo uomo per il fisico che effettua i calcoli. Il clima attuale dei reparti di medicina nucleare pone ancor più difficoltà che in passato per scansioni che vengano effettuate senza rimborso. Siamo assolutamente convinti che la presenza di un rimborso adeguato ad ogni prestazione dosimetrica scioglierebbe tutte le riserve a riguardo. Di fatto ogni piano di trattamento elaborato in radioterapia ha dei codici regionali e viene rimborsato. Nel 2013 un gruppo di lavoro costituito da medici nucleari (Arturo Chiti, Emilio Bombardieri, Lisa Bodei, Ettore Seregni) e da fisici (Carlo Chiesa, Lorenzo Bianchi, Marta Cremonesi) ha stilato un dossier con alcune richieste di rimborso che è stato presentato alla Regione Lombardia. Il cambio ai vertici a seguito di elezioni nel febbraio successivo ha visto la fine dell'iniziativa. Alcuni centri lombardi (Policlinico) e piemontesi (Novara, Mauriziano di Torino) utilizzano oggi alcuni codici della radioterapia per prestazioni ambulatoriali,

ricavando solo una ventina di euro per studio dosimetrico, ma almeno vedendo riconosciuto lo sforzo presso gli uffici gestione. La Regione Marche riconosce la dosimetria interna con una cifra fino a 351 euro per lo “studio fisico dosimetrico di alta complessità per terapia radio metabolica”, codice 92.30.4. Le cifre proposte nel dossier lombardo erano valutate in “equivalente ossea”: per essere competitiva con altre prestazioni, ogni scintigrafia dosimetrica doveva essere rimborsata circa come una scintigrafia ossea, con l’aggiunta del tempo uomo richiesto al fisico. Ciò comportava una richiesta di circa 700 – 800 euro per uno studio scintigrafico con 4 scintigrafie. Lo stesso principio applicato alla PET risultava in un rimborso analogo per una singola scansione di paziente trattato con 90Y microsfele. Una valutazione indicativa stimava che se i sette centri maggiori della Lombardia avessero intrapreso il massimo numero di studi dosimetrici realisticamente ipotizzabili, il costo annuo per il sistema lombardo sarebbe stato di mezzo milione di euro. Questo, per l’intera regione, è un decimo del costo approssimativo di 5 milioni di euro di un solo centro PET che studi 25 pazienti al giorno per 200 giorni l’anno.

Il rimborso della dosimetria andrebbe tuttavia inquadrato in una più generale razionalizzazione degli aspetti economici della terapia medico nucleare. Infatti la maggior parte degli studi dosimetrici verrebbe effettuata in regime di ricovero (mIBG, radiopeptidi, microsfele) con l’impossibilità di cumulare con il DRG della terapia. Questo aspetto andrebbe quindi risolto.

Un altro aspetto normativo da affrontare probabilmente a livello di linee guida pubblicate dalle società scientifiche AIMN e AIFM è la definizione delle terapie standardizzate e non standardizzate, poiché queste ultime richiedono la presenza di un fisico “strettamente coinvolto” (Articolo 58 della Direttiva 2013/59). A nostro avviso non si possono considerare come standardizzate le terapie dei carcinomi tiroidei metastatici, dei tumori neuroendocrini con radiopeptidi, la SIRT. Anche la definizione di fisico “strettamente coinvolto” andrebbe chiarita in linee guida. In Germania ciò è stato ufficializzato come persona che ha un contratto a tempo pieno con l’ospedale e che deve presentarsi entro 15 minuti dalla chiamata telefonica.

Auspichiamo che le associazioni scientifiche AIMN e AIFM inizino a scambiarsi le opinioni su queste tematiche che impattano sulle reciproche attività, toccando il problema dell’organico dei fisici, e dei rimborsi della terapia.

La medicina personalizzata e il ruolo del medico nucleare

Il nostro entusiasmo per la dosimetria non vuole sostenere una disciplina fine a se stessa, ma una disciplina che è una parte costitutiva essenziale della terapia. Non avrebbe senso fare dosimetria se questo non potesse o non volesse modificare (o confermare, se è il caso) gli attuali schemi terapeutici. La Direttiva spinge all’ottimizzazione della terapia, non all’esecuzione sterile della dosimetria, ed è questo il vero fine della dosimetria stessa.

Questa trasformazione dovrebbe avvenire come naturale conseguenza della spinta verso la medicina personalizzata, lieto motivo di tutta la medicina moderna. La terapia ad attività fisse è una macroscopica contraddizione contro questo progresso. A differenza della chemioterapia, la terapia medico nucleare ha la fortuna di poter prevedere grazie all’imaging dove si localizzerà l’agente terapeutico, in che quantità e che esito avrà. Vogliamo sfruttare questo vantaggio? La terapia medico nucleare è sotto attacco: le terapie biologiche vorrebbero prendere il posto del radioiodio nei CA tiroideo; la terapia dei neuroendocrini è posta sotto il giogo delle GMP. Vogliamo rispondere alzando il livello qualitativo della pratica, per mirare a risultati di eccellenza?

Il medico nucleare, abituato dall'ultimo ventennio ad identificarsi nella diagnostica PET, ha oggi a disposizione farmaci che lo possono rendere un eccellente terapeuta. Quale peso, potere e influenza ha un terapeuta rispetto ad un diagnosta?

Il principio di ottimizzazione è sempre lo stesso, ma lo scenario della dosimetria e della terapia è cambiato profondamente negli ultimi 25 anni.

Vogliamo prepararci all'ottimizzazione della terapia?

RIFERIMENTI

1. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0059&from=IT>
2. Chiesa C., Botta F., Coliva A., Maccauro M., Devizzi L., Guidetti A., Carlo-Stella C., Seregini E., Gianni M.A., Bombardieri E. - ABSORBED DOSE AND BIOLOGICAL EFFECTIVE DOSE IN PATIENTS WITH HIGH-RISK NON-HODGKIN'S LYMPHOMA TREATED WITH HIGH-ACTIVITY MYELOABLATIVE ⁹⁰Y-IBRITUMOMAB TIUXETAN (ZEVALIN®)
3. Eur J Nucl Med Mol Imaging Volume 36, Issue 11 (2009), Page 1745-1757
4. Marta Cremonesi, Carlo Chiesa, Lidia Strigari, Mahila Ferrari, Francesca Botta, Francesco Guerriero, Concetta De Cicco, Guido Bonomo, Franco Orsi, Lisa Bodei, Amalia Di Dia, Chiara Maria Grana and Roberto Orecchia RADIOEMBOLIZATION OF HEPATIC LESIONS FROM A RADIOBIOLOGY AND DOSIMETRIC PERSPECTIVE Front Oncol. 2014 Aug 19;4:210
5. Willowson KP, Tapner M The QUEST Investigator Team, Bailey DL A multicentre comparison of quantitative ⁹⁰Y PET/CT for dosimetric purposes after radioembolization with resin microspheres - The QUEST Phantom Study Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015;42(8):1202-22
6. <https://www.btg-im.com/en-US/Simplicit90Y/Home>
7. Nobuyuki Wada, Hirotaka Nakayama, Nobuyasu Suganuma, Yoshihiko Masudo, Yasushi Rino,
8. Munetaka Masuda, and Toshio Imada PROGNOSTIC VALUE OF THE SIXTH EDITION AJCC/UICC TNM CLASSIFICATION FOR DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA WITH EXTRATHYROID EXTENSION The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 92(1):215-218
9. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, et al YTTTRIUM90 RADIOEMBOLIZATION FOR INTERMEDIATE-ADVANCED HEPATOCARCINOMA: A PHASE II STUDY. Hepatology 2013;57(5):1826-37
10. Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, Rawson RW. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. Am J Roentgenol 87: 171-182 (1962)
11. Leeper RD. The effect of ¹³¹I therapy on survival of patients with metastatic papillary or follicular thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab (1973) 36: 1143-1152
12. Fielding SL, Flower MA, Ackery D, Kemshead JT, Lashford LS, Lewis I. Dosimetry of I-131 Metaiodobenzylguanidine for Treatment of Resistant Neuroblastoma - Results of a UK Study. Eur J Nucl Med 1991; 18(5):308-316
13. C. Chiesa, R. Castellani, M. Mira, A. Lorenzoni, G.D. Flux DOSIMETRY IN ¹³¹I-MIBG THERAPY: MOVING TOWARD PERSONALIZED MEDICINE Q J Nucl Med Mol Im 2013;57:161-70
14. M. Lassmann, H Hanscheid, C. Chiesa, C. Hindorf, G. Flux, M. Luster "EANM DOSIMETRY COMMITTEE SERIES ON STANDARD OPERATIONAL PROCEDURES FOR PRE-THERAPEUTIC DOSIMETRY I: BLOOD

AND BONE MARROW DOSIMETRY IN DIFFERENTIATED THYROID CANCER THERAPY Eur J Nucl Med Mol Imaging (2008) 35:1233-1235

15. Verburg F A, Hänscheid H, Biko J, Hategan MC, Lassmann M, Kreissl MC, Reiners C, Luster M. DOSIMETRY-GUIDED HIGH-ACTIVITY ¹³¹I THERAPY IN PATIENTS WITH ADVANCED DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA: INITIAL EXPERIENCE. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2010) 37:896-903
16. L. Bianchi, A. Baroli, G. Lomuscio, L. Pedrazzini, A. Pepe, L. Pozzi, **C. Chiesa** DOSIMETRY IN THE THERAPY OF METASTATIC DIFFERENTIATED THYROID CANCER ADMINISTERING HIGH ¹³¹I ACTIVITY: THE EXPERIENCE OF BUSTO ARSIZIO HOSPITAL (ITALY) Q J Nucl Med Mol Im 2012; 56:515-21
17. Chiesa C, Mira M, Maccauro M, Spreafico C, Romito R, Morosi C, Camerini T, Carrara M, Pellizzari S, Negri A, Aliberti G, Sposito C, Bhoori S, Facciorusso A, Civelli E, Lanocita R, Padovano B, Migliorisi M, Seregini E, Marchianò A, Crippa F, Mazzaferro V RADIOEMBOLIZATION OF HEPATOCARCINOMA WITH 90-Y GLASS MICROSPHERES: DEVELOPMENT OF AN INDIVIDUALIZED TREATMENT PLANNING STRATEGY BASED ON DOSIMETRY AND RADIOBIOLOGY Eur J Nucl Med Mol Im 2015;42:1718–1738
18. Chiesa C, Castellani MR, Vellani C, Orunesu E, Negri A, Azzeroni R, Botta F, Maccauro M, Aliberti G, Seregini E, Lassmann M, Bombardieri E INDIVIDUALIZED DOSIMETRY IN THE MANAGEMENT OF METASTATIC DIFFERENTIATED THYROID CANCER The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular imaging 2009 October;53(5):546-61
19. Wiseman GA, Kornmehl E, Leigh B, Erwin WD, Podoloff D, Spies S, Sparks RB, Stabin MG, Witzig T, White CA- Radiation dosimetry results and safety correlations from ⁹⁰Y ibritumomab iuxetan radioimmunotherapy for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma: combined data from 4 clinical trials - J Nucl Med 2003; 44:465-474
20. Ferrer L, Kraeber-Bodéré F, Bodet-Milin C, Rousseau C, Le Gouill S, Wegener WA, Goldenberg DM, Bardiès M [THREE METHODS ASSESSING RED MARROW DOSIMETRY IN LYMPHOMA PATIENTS TREATED WITH RADIOIMMUNOTHERAPY](#) Cancer ,2010 Feb;116(4 Suppl):1093-100
21. Lidia Strigari, Mark Konijnenberg, Carlo Chiesa, Manuel Bardies, Yong Du, Katarina Sjögreen Gleisner, Michael Lassmann, Glenn Flux THE EVIDENCE BASE FOR THE USE OF INTERNAL DOSIMETRY IN THE CLINICAL PRACTICE OF MOLECULAR RADIOTHERAPY Eur J Nucl Med Mol Im (2014) 41:1976–1988
22. J. Svensson, R. Hermann, K. Holgersson, B. Wängberg, A. Sundlöv, J. Tennvall, K. Sjögreen Gleisner, P. Bernhardt; RADIATION EXPOSURE OF THE KIDNEYS AFFECTS HAEMATOLOGICAL RESPONSE DURING ¹⁷⁷Lu-DOTATATE TREATMENT Eur J Nucl Med Mol Imaging (2016) 43 (Suppl 1):S159 OP522
23. Etienne Garin, Yan Rolland, Marc Pracht, Samuel Le Sourd, Sophie Laffont, Habiba Mesbah, Laure-Anne Haumont, Laurence Lenoir, Tanguy Rohou, Vanessa Brun, Julien Edeline HIGH IMPACT OF MACROAGGREGATED ALBUMIN-BASED TUMOUR DOSE ON RESPONSE AND OVERALL SURVIVAL IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATIENTS TREATED WITH ⁹⁰Y-LOADED GLASS MICROSPHERE RADIOEMBOLIZATION *Liver International* 2017; 37: 101–110

La Finestra dei Radiofarmacisti

Benedetta Pagano¹, Mattia Riondato², Valentina Di Iorio³, Marisa Di Franco⁴



¹Dirigente Radiofarmacista presso UOC di Medicina Nucleare, AOU "G. Martino" Policlinico Messina

²Dirigente Farmacista presso SC di Medicina Nucleare, Ospedale Sant'Andrea La Spezia

³Dirigente Farmacista presso Farmacia Oncologica, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori IRCCS - I.R.S.T. Meldola (FC)

⁴Dirigente Farmacista presso Farmacia Ospedale San Luigi Gonzaga Orbassano (TO)

La Medicina Nucleare “moderna” viene spesso associata alla tecnologia PET/CT e ai radiofarmaci contenenti radioisotopi positroni emittenti. Si dimentica spesso che le indagini diagnostiche della “tradizionale” Medicina Nucleare, associate a radiofarmaci gamma emittenti, hanno contribuito in modo determinante alla diffusione ed al consolidarsi delle tecniche nucleari in ambito sanitario. Queste ultime rappresentano ancora il maggior numero delle prestazioni erogate sul territorio nazionale, nonostante la capillare distribuzione di tomografi ibridi PET/CT.

Ripercorrere gli impieghi del tecnezio-99m dalla sua scoperta alle ultime applicazioni aiuta a comprendere quanto l’evoluzione della Medicina Nucleare sia legata a questo radioisotopo e a rimarcare quanto il prossimo futuro della nostra disciplina sia ad esso saldamente ancorato sia per il consolidato impiego di molti radiofarmaci che per l’auspicabile e prossima introduzione di nuovi.

Non v’è dubbio che la crescente applicazione delle tecnologia PET, associata ai radiofarmaci positroni emettitori, ha rivoluzionato la Medicina Nucleare non solo da un punto di vista tecnologico, ma anche di expertise richiesto per la produzione di radiofarmaci in-house. Tuttavia speculazioni come “la PET sostituirà la SPECT nella routine diagnostica clinica”, usate non di rado come propaganda, devono essere analizzate alla luce degli improvement tecnologici, delle risorse umane ed economiche del sistema sanitario, dei radiofarmaci disponibili e, non per ultimo, dell’impatto nel management clinico del paziente.

Nonostante la ricerca radiofarmaceutica nelle ultime due decadi si sia rivolta sempre con maggior enfasi alla PET, lo studio di nuovi radiofarmaci con tecnezio-99m non si è ridotto al ruolo di semplice osservatore. Forse la realtà di impiego nella routine clinica dei radiofarmaci tecneziati per la valutazione della funzionalità di sistemi ad elevata attività come filtrazione glomerulare, fagocitosi, clearance epatocitaria ed adsorbimento osseo ha erroneamente indotto i meno esperti alla convinzione che il tecnezio-99m non potesse essere associato a radiofarmaci per target ad elevata attività e bassa densità, come recettori ed enzimi.

Tenuto conto dell’autorizzazione di nuovi radiofarmaci tecneziati da parte dell’Autorità competente italiana (come ultimi il tilmanocept e tektrotyd) e considerato lo “stato dell’arte” della SPECT, si è pensato di proporre la lettura di un articolo di Eckelman et al. con la finalità di offrire uno spunto di analisi basato sulla classificazione dei radiofarmaci e biomolecole marcati con tecnezio-99m, di tipo “classico” e per l’identificazione di siti target ad elevata selettività, che ad oggi maggiormente interessano i medici nucleari e i clinici.

William C. Eckelman, Alun G. Jones, Adriano Duatti and Richard C. Reba

IL PROGRESSO NELL'USO DI RADIOFARMACI MARCATI CON TC-99M PER L'IDENTIFICAZIONE DI SITI AD ELEVATA ATTIVITÀ E BASSA DENSITÀ

Il tecnezio-99m (Tc-99m) è da tempo un pilastro della medicina nucleare, principalmente nel monitoraggio dei processi biologici di cuore, reni, fegato e cervello. Di recente, le molecole marcate con Tc-99m sono state utilizzate in indagini target, che studiano i cambiamenti nell'espressione di specifiche proteine. I punti di forza sono: la produzione economica di Tc-99m dal generatore Mo-99/Tc-99m, la chimica, la formulazione con kit ad alta resa e l'ampia disponibilità del radionuclide. I progressi su hardware e software, come le ricostruzioni OSEM con correzioni per scattered attenuazione, hanno portato alla quantificazione della radioattività somministrata in termini di kBq/cm.

Nel 1923 George C. de Hevesy applicò la teoria dei traccianti per studiare l'assorbimento e la traslocazione del nitrato di piombo marcato con Pb-212 e, sin da allora, i radionuclidi sono stati utilizzati sia in vitro che in vivo per tracciare i vari processi biologici. In particolare, le scoperte sul tecnezio (Tc), sul generatore molibdeno-99 (Mo-99)/tecnezio-99m (Tc-99m) e infine sui kit per la preparazione "istantanea", hanno portato questo radionuclide ad un impiego senza precedenti nella medicina nucleare.

Più di 10.000 ospedali in tutto il mondo utilizzano radioisotopi in medicina, di cui circa il 90% per la diagnosi. Il radioisotopo più utilizzato in tale ambito è il Tc-99m, circa 30 milioni di procedure all'anno, pari all'80% delle procedure di medicina nucleare. Negli Stati Uniti vengono eseguite circa 18 milioni di procedure di medicina nucleare all'anno per 311 milioni di persone e in Europa circa 10 milioni per 500 milioni di persone

Il tecnezio è stato scoperto dopo la metà del 1930. Durante una visita all'Università Berkeley in California, Emilio Segrè ottenne pezzi di metallo da un deflettore del ciclotrone contenente molibdeno (Mo) e al suo ritorno in Italia, indagò sulla composizione di questo metallo radioattivo. Insieme ad un chimico analitico, Carlo Perrier, scoprirono il "tecnezio" effettuando per analogia reazioni chimiche note per il renio. Poco dopo, Segrè e Seaborg identificarono i due radiosotopi Tc-99 e Tc-99m. Per la prima volta nell'anno 1950 al Brookhaven National Laboratory (BNL) il tecnezio fu usato nella pratica clinica e questo evento determinò un importante cambiamento per la medicina nucleare. Il laboratorio venne coinvolto nella separazione cromatografica dei prodotti di fissione permettendo, successivamente, l'uso clinico del nuclide. Durante il processo di separazione del radionuclide figlio I-132, dal prodotto di fissione Te-132, lo I-132 venne contaminato dal Tc-99m. Questa criticità e successivi esperimenti portarono allo sviluppo del generatore Mo-99/Tc-99m. Quando il radionuclide genitore a lunga emivita Mo-99 ($t_{1/2}$ 66 ore) prodotto dal reattore di produzione, viene assorbito dall'allumina di una colonna cromatografica è possibile recuperare il radionuclide figlio a breve emivita Tc-99m ($t_{1/2}$ 6 ore) per eluizione con soluzione salina isotonica. Il Tc-99m ha le migliori proprietà nucleari per l'imaging con la gamma camera di Anger, sia perché l'emissione gamma di 140 keV ha un soddisfacente potere di penetrazione nei tessuti (50% assorbito in 4,6 cm di tessuto), ma anche perché tale energia è abbastanza bassa per essere collimata facilmente. Agli inizi della scoperta del Tc-99m, il device per l'imaging era già in loco ed insieme fornivano l'immagine esterna qualitativa della biodistribuzione in vivo.

Dopo l'introduzione nel 1990 del 2-[¹⁸F]fluoro-2-deossiglucosio ([¹⁸F]FDG) nella pratica clinica, seguita dall'approvazione della FDA nel 2004 sotto il nome di fluorodesossiglucosio (F-18), l'attenzione si è spostata sui radionuclidi per la tomografia ad emissione di positroni (PET), in qualche modo a discapito di un approccio più bilanciato che includesse i radionuclidi per la tomografia per emissione di singolo fotone (SPECT). Diversi sono i vantaggi e le sfide che a tutt'oggi vengono presi in considerazione per la produzione di radiofarmaci che influenzano la gestione clinica sia PET che SPECT.

Confronto fra l'emivita fisica e biologica del radionuclide

La scelta di un'indagine mirata ad avere un impatto sulla cura del paziente è l'obiettivo primario della radiodiagnostica e radioterapia. È di fondamentale importanza per l'esecuzione di un'indagine «ottimizzare

la misura in vivo di un dato radionuclide, compatibilmente con la sua emivita». Questo non sempre coincide con la più alta risoluzione e con la capacità di quantificare la captazione tissutale del nuclide. Nonostante ciò, considerando la collimazione a fori paralleli del Tc-99m e le distanze tipiche dalla sorgente al collimatore, la risoluzione generalmente varia da 7 a 15 mm in termini di FWHM, valore notevolmente inferiore a quello osservato in PET (2-5 mm in termini di FWHM).

Efficacia dei costi

La seconda considerazione da fare è la valutazione della resa radiochimica, dell'attività specifica alla somministrazione e della resa iniettabile a disposizione per i pazienti. La resa radiochimica per i radiofarmaci tecnezati è di solito $\geq 95\%$ considerata la procedura di preparazione quasi istantanea col kit, mentre la resa radiochimica della maggior parte dei radiofarmaci fluorurati è $\leq 50\%$. La resa iniettabile dipende dall'emivita del radionuclide e dalla distanza del centro di somministrazione dal sito produttivo. Quando negli ospedali si fa uso del generatore Mo-99/Tc-99m, il fatto che il Tc-99m decade prima dell'uso non rappresenta un problema e l'emivita di sei ore è più permissiva rispetto alle due ore del tempo di dimezzamento del F-18. L'introduzione di radionuclidi PET a più lunga emivita potrebbe essere una soluzione a questo problema, ma la capacità di produzione e di imaging ne limitano la distribuzione capillare.

La perturbazione causata dal radionuclide; il principio del "true tracer"

Un "true tracer" può essere definito come un ligando endogeno in cui un singolo atomo è sostituito da un isotopo radioattivo mantenendo, comunque, intatta la struttura molecolare originale. Così, la sostituzione di un atomo di carbonio con C-11 produce un "true tracer", ma il breve tempo di emivita del radionuclide di solito rende complicata la sostituzione di questo singolo atomo. Per radiomarcare piccole molecole, il F-18 ha un vantaggio sterico rispetto agli altri radiometalli. Infatti, ad oggi non è stato ancora sviluppato un analogo del glucosio marcato con Tc-99m capace di studiare la biochimica del glucosio. Questo perché l'aggiunta anche di un piccolo legante, necessario per mantenere la stabilità della molecola, aumenterebbe la perturbazione sterica della biochimica originale della molecola. Per gli stessi motivi, non sono state sviluppate molecole quali l'estradiolo, colina, acetato, metionina, leucina marcati con Tc-99m. Ligandi endogeni sono stati marcati con F-18, perché la sostituzione di un atomo di idrogeno con il fluoro determina la più piccola perturbazione sterica al comportamento biochimico. Anche se è sbagliato affermare che la sostituzione di un atomo di idrogeno o di un gruppo idrossilico con il fluoro non perturbi il comportamento biologico di un ligando endogeno. Il fluoro è l'elemento più elettronegativo nella tavola periodica ed il suo comportamento chimico non è trascurabile. Ne sono esempi il [^{18}F]fluorodeossiglucosio ([^{18}F]FDG) ed la [^{18}F]fluorotimidina ([^{18}F]FLT). Le proprietà biochimiche del [^{18}F]FDG sono più simili a quelle del glucosio, se confrontate a quelle del [^{18}F]FLT e timidina; ma nessuno dei due radiofarmaci è un vero tracciante. Di conseguenza nel tempo l'obiettivo è stato di marcare con il Tc-99m non solo piccole molecole, ma anche peptidi e frammenti di anticorpi, determinando una trascurabile perturbazione sterica e biochimica.

Confronto fra la risoluzione dello strumento e il comportamento biologico delle molecole per ottenere immagini di piccoli volumi, utilizzando la tomografia quantitativa di emissioni

L'imaging in emissione è particolarmente importante per valutare l'estensione delle lesioni e, in particolare, permette di effettuare una stadiazione di piccole lesioni in seguito al trattamento effettuato.

Nel 1999 Raylman et al. determinano la rilevabilità di piccoli oggetti utilizzando la PET. Essi scoprono che le sfere $>9\text{mm}$ di diametro ($\sim 2\times$ la risoluzione spaziale dello strumento) sono rilevabili sia visivamente che quantitativamente, quando il rapporto bersaglio-background supera il valore di $\sim 3:1$. Le sfere di diametro inferiore non sono rilevabili. Tuttavia, sembra che oggetti di diametro $<9\text{ mm}$ ($\leq 2\times$ la risoluzione) possono essere rilevati se il rapporto bersaglio-background viene aumentato ($\geq 18:1$), in modo da superare la dispersione del segnale su un volume più grande (sfocatura nella risoluzione) e sommarsi alla radioattività di fondo (incertezza statistica).

Tuttavia c'è da prendere in considerazione che i ligandi endogeni e loro analoghi radiomarcati come glucosio e [^{18}F]FDG, timidina e [^{18}F]FLT, colina e [^{18}F]fluorocolina ([^{18}F]FECH), acetato e [^{18}F]fluoroacetato e altri radioligandi come [^{18}F]fluoromisonidazolo ([^{18}F]FMISO), ^{64}Cu -ATSM, [^{18}F]florbetapir hanno valori standard di uptake (SUV) di ~ 3 , o inferiori, per differenziare lesioni normali da quelle patologiche. Tale considerazione ci permette di lanciare una sfida, se per rilevare la diminuzione di proliferazione biologica è possibile basarsi sui risultati dei fantocci di Raylman et al. (il SUV è il rapporto tra bersaglio e non-bersaglio e misura l'attività del target superiore alla distribuzione omogenea del tracciante per il quale il SUV=1). Le modificazioni chimiche di farmaci e prodotti naturali sono un approccio mirato ad ottenere più elevate concentrazioni della proteina bersaglio marcata rispetto al background ed è, quindi, un metodo vantaggioso per il monitoraggio di piccole lesioni.

Bailey e Willowson recentemente hanno confrontato i fantocci con rapporto fisso bersaglio-background di 7.3 e 8.2 per F-18 in PET e Tc-99m in SPECT, rispettivamente. In questi esperimenti, il SUV e i rapporti bersaglio-background erano identici, ma è stata variata la dimensione della sfera a concentrazione costante. Il SUV registrato per la PET era maggiore di sette per sfere più grandi di 17 mm, mentre il SUV registrato per la SPECT non è mai stato superiore a otto anche per la sfera più grande (37 mm di diametro), dimostrando così che esistono delle differenze di risoluzione nelle rispettive macchine.

Radiofarmaci per sistemi ad elevata attività biologica che hanno l'approvazione FDA e/o la registrazione in tutto il mondo

Sebbene il Tc-99m è "no-carrier-added" (NCA), nella preparazione dei kit istantanei, la quantità di agente chelante per complessare il radiometallo è elevata e potrebbe saturare molti recettori ed enzimi, se la quantità libera del chelante si legasse al bersaglio con un'affinità di nM. Questi radiofarmaci vengono utilizzati per valutare la funzionalità di sistemi ad elevata attività metabolica come filtrazione glomerulare, fagocitosi, clearance epatocitaria ed adsorbimento osseo e, pertanto, per studiare i cinque organi: cuore, reni, fegato, ossa e cervello. Va, comunque, sottolineato che i radiofarmaci non sono utilizzati clinicamente per determinare la dimensione, forma e posizione del tessuto o organo, in tal caso la tomografia computerizzata, la risonanza magnetica e l'ecografia hanno una maggiore risoluzione anatomica.

Marcatura di biomolecole con Tc-99m per l'identificazione di siti facilmente saturati e a bassa densità, come recettori ed enzimi

I radiotraccianti per i sistemi biologici ad elevata attività, in particolare $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmina, predominano ancora nell'uso clinico della medicina nucleare e ricoprono circa l'80% di tutte le indagini medico nucleari. Per loro natura le biomolecole marcate con Tc-99m hanno come bersaglio i prodotti di espressione di specifiche proteine e fanno parte della medicina personalizzata. Questo ci fa pensare che avranno un impatto clinico su un piccolo gruppo di pazienti, come gli agenti di perfusione miocardica.

Il Tc-99m TRODAT1, derivato del tropano, è un legante ad alta affinità per il trasportatore della dopamina (DAT) che permette di valutare le variazioni nell'integrità neuronale dopaminergica, principalmente nel morbo di Parkinson. L'attività specifica effettiva è alta, poiché il ligando TRODAT1 libero senza Tc-99m non attraversa la barriera emato-encefalica. Il Tc-99m-TRODAT-1 è approvato per uso umano in Taiwan.

L'acido dietilenetriamino-pentacetico marcato con Tc-99m, derivato del galattosio ottenuto dal siero dell'albumina umana (Tc-99m-GSA-DTPA) è stato approvato in Giappone nel 1991. Questo tracciante si lega al recettore delle asialoglicoproteine (ASGP-R), che è uno specifico recettore di superficie cellulare per questa glicoproteina.

Il Tc-99m GSA-DTPA è indicato per valutare la gravità di un danno al fegato del paziente e come fattore predittivo di sopravvivenza. Inoltre, dà anche una misura della riserva funzionale epatica e fornisce una stima del margine di sicurezza per l'esecuzione di una resezione.

Il Tc-99m-tilmanocet è stato approvato dalla FDA come agente per l'imaging diagnostico in oncologia nella radiorivelazione e visualizzazione del sistema linfatico. Questo radiofarmaco è iniettato per via intradermica

ed utilizzato esclusivamente per la rilevazione del linfonodo sentinella. Le subunità del mannosio sono substrati per il riconoscimento del recettore e del legame alla proteina (lecitina legante il mannosio o mannano). Il recettore di superficie cellulare (recettore del mannosio o CD206) si trova in alta concentrazione sui macrofagi e sulle cellule dendritiche nei linfonodi regionali.

Signore e Glaudemans hanno delineato una serie di cellule marcate con Tc-99m, frammenti di anticorpi e peptidi utili per eseguire l'imaging delle infezioni in fase acuta, oltre all'infiammazione acuta, fungina e batterica. Diversi radiofarmaci sono stati approvati per studi clinici, tra cui ^{99m}Tc -esametazima per la marcatura dei leucociti e può essere utilizzato come coadiuvante nella localizzazione di infezioni intraddominali e intestinali. Il Sulesomab marcato con Tc-99m è un frammento Fab anticorpo murino IgG1 antigranulocito, che si lega al recettore NCA-90 dei granulociti. È stato dimostrato che il ^{99m}Tc -sulesomab riesce ad identificare tessuti molli e infezioni ossee con elevata capacità diagnostica e ha un alto valore predittivo negativo.

Sono stati prodotti diversi peptidi radiomarcanti aventi come bersaglio la glicoproteina di membrana IIb/IIIa del recettore del fibrinogeno, espressa sulla superficie delle piastrine attivate. Uno di questi, ^{99m}Tc -apcptide è stato approvato negli Stati Uniti nel 1998 per uso clinico nell'imaging scintigrafico in caso di trombosi venosa acuta agli arti inferiori. Il peptide sintetico ^{99m}Tc -depreotide raggiunge i recettori della somatostatina iper-espressi nei tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici e viene utilizzato sia per l'imaging che per il follow-up in terapia. Un agente analogo, derivato di un peptide e diretto ai recettori della somatostatina, è il ^{99m}Tc -HYNIC-TOC, che mostra proprietà farmacocinetiche favorevoli con un rapporto bersaglio-background a più alta resa.

Il ^{99m}Tc -Sestamibi è stato approvato dalla FDA per gli studi di scintimammografia, dopo l'osservazione che i tumori al seno che presentano la P-glicoproteina, che agisce come una pompa farmaco-efflusso, sono difficili da indagare con il ^{99m}Tc -MIBI, perché rapidamente espulso dalle cellule farmaco resistenti. Di per sé, il ^{99m}Tc -MIBI sembra essere un agente per l'imaging specifico per la P-glicoproteina.

Una serie di piccoli peptidi marcati con Tc-99m sono stati sviluppati utilizzando il precursore ^{99m}Tc -tricarbonile; uno di questi si è rivelato importante in studi clinici che impiegano il PSMA come target. Il PSMA è altamente sovraespresso in tumori della prostata e i dimeri glutammato-urea-lisina e glutammato-urea-glutammato hanno un'alta affinità per questo antigene di membrana. Altri agenti chelanti più polari hanno migliorato la farmacocinetica e un inibitore del PSMA marcato con Tc-99m è ora in fase II di sperimentazione clinica, mentre lo stesso peptide marcato con lo I-123 ha superato la fase II. Negli studi preclinici il radioligando monitora quantitativamente l'efficacia della terapia con taxano, nel tumore del roditore. Mentre altri peptidi, quali lisinopril, octreotide e inibitori dell'anidrasa carbonica sono stati marcati e, successivamente, validati in diversi modelli animali.

Osservazioni conclusive

Considerato che il progresso si sta spostando verso la marcatura di traccianti diretti ai prodotti di espressione di proteine a bassa densità, i ricercatori devono affrontare le stesse difficoltà riscontrate nello sviluppo di farmaci, vale a dire la scelta di un singolo bersaglio che sia un punto di controllo della malattia. Slobbe et al. recentemente hanno sottolineato l'approccio del "biomarker" nello sviluppo di radiotraccianti per bersagli farmacologici, usando come esempio piccole molecole, come gli inibitori della tirosin chinasi. Essi usano un vero e proprio tracciante per determinare la farmacocinetica e la farmacodinamica dei farmaci candidati, efficaci ai microdosaggi attualmente disponibili.

Un altro approccio che le aziende farmaceutiche stanno seguendo sono gli studi di occupazione, che non richiedono l'uso di un vero tracciante per marcare il farmaco, ma di uno che abbia alta affinità e un legame specifico per la proteina bersaglio. Il rischio potrebbe essere trattare solo i pazienti che sovraesprimono la proteina bersaglio.

Tenuto conto che il radiotracciante sarà utilizzato nella pratica clinica, i costi sostenuti per lo sviluppo dei radiofarmaci destinati all'imaging molecolare saranno onerosi e gli stessi di quelli sostenuti per altri farmaci e radiofarmaci; tuttavia l'uso sarà limitato ad un sottoinsieme di pazienti, la cui la gestione deve comprendere anche test in vitro e biopsie oltre altri metodi di imaging, in un contesto in rapida evoluzione.

I ricercatori hanno sviluppato delle procedure per ridurre la perturbazione determinata dal tecnezio in piccole molecole e peptidi. Ma spesso i risultati restano solo teoricamente interessanti e non superano l'approvazione da parte della FDA nel dimostrare l'efficacia clinica di questi traccianti

Sembra che rilevare casi di ischemia o embolia polmonare o insufficienza renale è più semplice rispetto a sviluppare indagini per identificare prodotti di espressione di specifiche proteine.

SPECT e PET possono entrambe quantificare la radioattività (kBq/cc), anche se presentano delle differenze. La PET è più sensibile a più alta risoluzione e ha sistemi ad anello con un campo di vista assiale esteso. Inoltre, a livello pratico, presenta tecniche migliori per misurare la captazione al tumore. Tuttavia è opportuno considerare che le apparecchiature SPECT, ancora oggi, sono le più diffuse negli ospedali e le gamma camere a due teste rappresentano lo "stato dell'arte". I vantaggi di un'indagine SPECT sono la possibilità di utilizzare il generatore $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, più economico per produrre il radionuclide Tc-99m con emivita di sei ore, e di effettuare reazioni di marcatura più semplici e a rese quantitative con i kit istantanei, senza aver bisogno di una radiofarmacia particolarmente strutturata ed attrezzata nelle vicinanze.

La sfida competitiva per i ricercatori che utilizzano entrambi i radionuclidi ad emissione di positroni per la PET e radionuclidi emettitori di singolo fotone per la SPECT è, pertanto, in continua evoluzione.

Effetti genetici delle radiazioni ionizzanti. Un rischio sottovalutato?

Guido Galli



Dice Kant che la lettura della critica di Hume alla causalità lo ha risvegliato dal suo “sonno dogmatico”. Qualcosa del genere è capitato anche a me leggendo una recente Review (1) sui rischi genetici delle piccole dosi di radiazione. Perché sui rischi genetici delle radiazioni ionizzanti (RI) mi ero messo il cuore in pace dato che i rapporti periodici della RERF (*Radiations effects Research Foundation, con sede a Hiroshima*) non segnalavano danni genetici radioindotti nei discendenti degli irradiati a Hiroshima e Nagasaki e dopo che nel 2007 l'ICRP 103 aveva ridotto il Coefficiente nominale (aggiustato) di Detrimento per gli effetti genetici da 1.3 Sv^{-1} a 0.2 Sv^{-1} : una riduzione di ben 6 volte. Con aggiunta l'esplicita dichiarazione che: “Radiation induced heritable disease has not been demonstrated in human populations”(2). E se ciò valeva per i discendenti di coloro che furono irradiati dall'atomica anche ad alte dosi, a maggior ragione c'era da stare tranquilli per le piccole dosi d'interesse professionale per noi e per i radiologi.

Invece gli Autori della Review allineano, con nordica meticolosità –sono di Brema, Riga e Berlino- una serie di fatti e di argomenti che, complessivamente presi, inducono a riconsiderare con serietà l'intero argomento. Mi esimo dal riportarli qui in dettaglio: raccomando a Colleghi ed amici di leggere attentamente la Review, gratuitamente scaricabile da PubMed. Premetto che in essa non tutto è convincente: per fare un esempio viene fra l'altro citato l'aumento di leucemie osservato nei discendenti di lavoratori (maschi) impiegati nell'impianto nucleare di Sellafield nel Regno Unito (3). Per un impegno in un Corso indetto dall'AIMR ebbi occasione, anni fa, di esaminare a fondo quella situazione: i dati non erano del tutto persuasivi e potevano essere spiegati anche con cause e circostanze che non avevano a che fare con l'irradiazione parentale. Inoltre la Review mi ha dato un po' la sensazione che provo leggendo certi lavori a favore dell'ormesi –soprattutto quelli di T.D. Luckey, sfegatato apostolo di quella dottrina (4)- o sentendo in TV le argomentazioni di Borghi (l'esperto economico della Lega) contro l'Euro: che vi sia parecchio “partito preso”, accentuato dal sentirsi in minoranza. Il che però non toglie che l'ormesi sia una possibilità degna di concreta considerazione (5) e che l'uscita dall'Euro, tabù fino a qualche anno fa, venga ora seriamente discussa da economisti di vaglia.

Pur con queste riserve, devo riconoscere che sono rimasto colpito soprattutto da quanto osservato e riferito a seguito dell'incorporazione di radionuclidi da fissione per incidenti nucleari (Chernobyl ecc.), oltre che per la fabbricazione e prova (con conseguente fall-out) di ordigni nucleari. L'estensione ed il dettaglio della Tab. 1, che raccoglie le osservazioni relative a Chernobyl, sono impressionanti. Anche perché è persuasivo l'argomento che soggiace a queste osservazioni: è noto da tempo che vi sono atomi (come l'uranio, il plutonio e lo ^{90}Sr) che si legano direttamente, con particolare affinità, al DNA e che sono quindi in grado di produrre un danno “locale” (double strand breaks, ecc) ben superiore a quanto pertinente alla dose stimata con i consueti procedimenti dosimetrici. Proprio in base ai dati rilevati nelle zone contaminate da ^{137}Cs a seguito della sciagura di Chernobyl gli Autori si arrischiano a proporre per i prodotti di fissione un Coefficiente di rischio per CM (*Congenital Malformations*) valido per piccole dosi, non lineare, diverso e molto superiore a quello riportato da ICRP: e cioè fra 0.1 e 0.2/mSv per 10 mSv di dose cumulata, come stimata con i metodi di ICRP, il che può implicare un duplice o triplice tasso di lesioni genetiche rispetto a

quello di base (background). Ovviamente gli Autori effettuano, per spiegare la differenza, una dettagliata ed interessante critica dei metodi usati da ICRP.

Ma se il clou dell'argomentazione è basato sulla contaminazione interna, il discorso degli Autori è assai più generale. Con esempi tratti da vari campi, incluse le applicazioni mediche delle RI, e con numerosi riferimenti alla letteratura (l'articolo è corredato da 84 voci bibliografiche) essi sostengono che vi sono numerosi indizi, ingiustamente poco o nulla valutati, che il rischio genetico, anche per irradiazione esterna con RI a basso LET e dose non elevata, non sia affatto trascurabile. Talché concludono: "Results show that current radiation risk models fail to predict or explain the many observations and should be abandoned. Further research and analysis of previous data is suggested, but prior assumptions of linear dose response, assumptions that internal exposure can be modelled using external risk factors, that chronic and acute exposures give comparable risks and finally dependence on interpretation of the high dose ABCC (*è l'Atomic Bomb Casualty Commission, istituzione americana-giapponese fondata nel 1947 e sostituita nel 1975 dalla RERF*) studies are all seen to be unsafe procedures".

Ma perché le evidenze contrarie alle vedute ufficiali degli Organismi Protezionistici non sono state prese nella debita considerazione? Gli AA della Review (1) avanzano quattro spiegazioni:

- Per i danni genetici non è evidenziabile una linearità della relazione dose-effetto. Ma il pregiudizio a favore della risposta lineare è talmente radicato che ciò toglie credito alle osservazioni. In questo rilievo c'è del vero: i vari organismi protezionistici, e non solo l'ICRP, sono aggrappati all'ipotesi di linearità senza soglia come patelle ad uno scoglio. Eppure il passare del tempo nel follow up di Hiroshima e Nagasaki mostra che altre ipotesi, come la relazione lineare quadratica –che riduce il rischio alle piccole dosi e inizialmente era presa in considerazione solo per le leucemie- possono essere adatte anche per i tumori solidi, come la stessa RERF riconosce (6). Attualmente l'ipotesi di linearità è sempre più contestata: si veda sul n. di gennaio 2017 del Journal of Nuclear Medicine il pungente articolo di Siegel JA et al. (7) e il conseguente dibattito. Nel 2015 in USA è stato chiesto alla NRC (*Nuclear Regulatory Commission*) di rivedere la sua posizione in proposito (8) e la Commissione si accinge a farlo (9).
- La dose che interessa è quella data alle cellule germinali e ai loro precursori, ma non vi è una chiara consapevolezza della differenza fra irradiazione esterna ed interna. Non è neppure ben accertato, aggiungo io, se vi siano differenze di rischio fra i due tipi di irradiazione: si veda lo studio di Little et al. (10) che riguarda il rischio oncogeno. Comunque, se l'irradiazione interna è dovuta a radionuclidi che si legano direttamente al DNA la situazione che si crea è ben diversa dall'irradiazione esterna;
- Nella letteratura scientifica c'è un bias di interpretazione e selezione. Se delle osservazioni non si conformano ad un modello comunemente accettato esse vengono ignorate, dismesse o cancellate. Purtroppo questo è vero e non riguarda solo la letteratura scientifica: vediamo ogni giorno come viene accolto quanto non si conforma al "politically correct". Nel caso specifico è facilmente verificabile che molti dei lavori sui quali la Review si basa non sono citati da ICRP 103, né nel testo, né in bibliografia.
- Il modello comunemente accettato principalmente si basa sui dati raccolti sugli effetti delle bombe atomiche e a suo tempo interpretati dall'ABCC. Ma per quanto riguarda gli aspetti genetici questa Commissione avrebbe compiuto degli errori metodologici, come rilevato da De Bellefeuille già nel 1961 (11) e recentemente confermato da Padmanabhan (12). Trascurando, ad esempio, una

corretta analisi del rapporto maschi/femmine. Se una mutazione letale radioindotta colpisce il cromosoma X, nell'ovulo o nello spermatozoo o nei loro progenitori, essa porterà ad una perdita di cellule fecondate con corredo XX, cioè femminile: di conseguenza alla nascita il rapporto maschi/femmine sarà spostato a favore dei maschi. Ciò è stato osservato, secondo le Reviews alle ref. 1 e 13, in popolazioni viventi nell'attorno di centrali nucleari, in quelle interessate dal fall-out di Chernobyl e nella progenie di cardiologi effettuanti radiologia interventoria. Ed anche nella popolazione bombardata dall'atomica, secondo lo studio di De Bellefeuille (11): che non fu preso in considerazione nell'analisi della ABCC. E' quasi inutile dire che tale studio è omissivo dalla bibliografia di ICRP 103.

In definitiva: dalla lettura della Review si esce con la sensazione che negli esseri umani effetti ereditari indotti da RI anche a dose non elevata siano una realtà, soprattutto in caso di irradiazione interna da nuclidi che si legano al DNA. E' una sensazione molesta per noi medici nucleari, che tutto facciamo introducendo atomi radioattivi nell'organismo. E una domanda nasce immediata: fra i nuclidi che noi adoperiamo ve n'è qualcuno che si leghi al DNA come fanno Uranio, Plutonio e ^{90}Sr ? La risposta è sì: certamente lo fanno due nostre vecchie conoscenze, Oro e Gallio (14). Abbiamo perso di vista il ^{198}Au , ma con il ^{67}Ga manteniamo qualche rapporto e non è escluso che possa tornare di moda come agente terapeutico (15). Quanto al ^{68}Ga , sta entrando sempre di più nell'uso della PET. E' però vero che la vita fisica di questi radionuclidi è infinitesima rispetto a quella di Uranio, Plutonio e Stronzio. Ciò è importante: se si pone ^{90}Sr a contatto con cellule mesenchimali di midollo osseo, occorrono vari giorni perché ne venga inibita proliferazione e differenziazione negli elementi del sistema emopoietico. Ma il danno al DNA attraverso double strand breaks è pressoché immediato: avviene già nei primi 30 minuti (16). Non si può quindi essere tranquilli usando un nuclide a vita breve, a maggior ragione se si accetta la "no threshold" ipotesi.

Inoltre: se anche un nuclide non si lega direttamente al DNA potrebbe farlo, in un radiofarmaco, la molecola vettore del nuclide. Non è neppure necessario che il nuclide venga incorporato nel DNA, basta che il radiofarmaco lo porti in sua immediata vicinanza. Ciò vale soprattutto per gli emettitori di elettroni Auger: di debole energia, essi hanno un percorso molto breve nei tessuti (al massimo poche centinaia di nanometri), ma alto LET e quindi alto potere ionizzante con compromissione del DNA (17). Molti nuclidi che decadono per cattura elettronica o conversione interna emettono elettroni Auger. Quelli che interessano la MN sono almeno 11; prendiamo come esempio uno di essi che ci è molto familiare, il $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Il pertecnetato non ha affinità per il DNA. Ma se si lega il $^{99\text{m}}\text{Tc}$ al pirene, che si colloca nel DNA come molecola intercalare, l'atomo di Tc si porta in immediata prossimità del DNA e lo danneggia direttamente attraverso l'emissione degli elettroni Auger (18). A parità di dose, cioè di numero di atomi radioattivi, $^{99\text{m}}\text{Tc O}_4$, $^{99\text{m}}\text{Tc -HMPAO}$ e $^{99\text{m}}\text{Tc -MIBI}$ provocano nel DNA double strand breaks in misura significativamente diversa (19). Ciò è necessariamente dovuto alle caratteristiche della molecola vettore: lipofilità (che ne favorisce il passaggio attraverso le membrane cellulare, nucleare e degli organuli cellulari), affinità per le proteine, ecc.

Poniamo sufficiente attenzione a questi aspetti per le nostre prestazioni a soggetti in età fertile? E ancora: oggi che la radiochimica sforna radiofarmaci a ritmo tumultuoso, soprattutto per uso della PET, sono questi radiofarmaci adeguatamente studiati sotto l'aspetto radiobiologico, della bio-micro-distribuzione e del loro rapporto con il DNA prima di essere sperimentati ed utilizzati nelle persone? E' una cosa che gli utilizzatori medico nucleari, attenti alla radioprotezione anche nei confronti degli effetti ereditari oltre che di quelli oncogeni, dovrebbero verificare.

Mi sembra, per concludere questo breve contributo, che ci sia del lavoro che l'AIMN potrebbe utilmente compiere attraverso i radiochimici, fisici e radiobiologi inseriti nella Società o che con essa collaborano. E cioè:

- Approfondire il problema che mi sono qui limitato a segnalare. Se l'approfondimento smentisse le conclusioni della Review (1), tanto meglio per noi;
- Attraverso una scrupolosa ricerca bibliografica, accertare quali radionuclidi/radiofarmaci possano eventualmente presentare pericoli di danno genetico e segnalarli ai Soci;
- Formulare raccomandazioni societarie per il corretto impiego, quando indispensabile, di tali radiofarmaci in persone d'età fertile che intendono avere prole, o per la loro sostituzione con adeguate tecniche alternative.
- Infine: sarebbe interessante organizzare una indagine sulla progenie dei nostri pazienti per osservare se vi sia una significativa prevalenza del sesso maschile. Ed anche sui figli che i Soci hanno avuto dopo l'inizio della loro attività professionale, così come fu fatto per i cardiologi praticanti radiologia interventoriale (20). Rispondo per primo: ho avuto due figli dopo un lustro circa di attività radiologica, fatta negli anni '50 (quando la radioprotezione era in mente Dei). Entrambi maschi, guarda caso.

Bibliografia

- 1) Schmitz-Feuerhake I, Busby C, Pflugbeil S. Genetic radiation risks: a neglected topic in the low dose debate Environ Health Toxicol 2016 Jan 20; 31: e2016001
- 2) ICRP.- The 2007 recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Appendix B.2.01
- 3) Gardner MJ, Snee MP et al. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria BMJ 1990; 300(6722): 423-29
- 4) Luckey TD Radiation Hormesis CRC Press, Boca Raton (Fla), 1991
- 5) Galli G, Trenta G Ormesi: un problema in via di soluzione? Aggiornamenti di Radioprotezione 2012, N. 42, 4-13
- 6) Ozasa K, Shimizu Y et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950-2003. An overview of cancer and noncancer diseases Radiation Research 2012; 177: 229-243
- 7) Siegel JA, Pennington CW, Sacks B Subjecting radiologic imaging to the Linear No-threshold Hypothesis: a non sequitur of non-trivial proportion J Nucl Med 2017; 58(1): 1-6
- 8) Marcus CS Time to reject the Linear-No Threshold Hypothesis and accept Thresholds and Hormesis: a petition to the U.S. Nuclear Regulatory Commission Clin Nucl Med 2015; 40(7): 617-9
- 9) Shamoun DY Linear No-Threshold model and standards for protection against radiation Regul Toxicol Pharmacol 2016; 77: 49-53

- 10) Little MP, Hall P, Charles MW Are cancer risks associated with exposures to ionizing radiation from internal emitters greater than those in the Japanese A bomb survivors? *Radiat Environ Biophys* 2007; 46(4):299-310
- 11) De Bellefeuille P Genetic hazards of radiation to man *Acta Radiol* 1961; 56: 65-80
- 12) Padmanhaban VT Sex ratio in A-bomb survivors. Evidence of radiation induced X-linked lethal mutations. In: Busby C, Busby J, Rietuma D, de Messiers M editors. *Fukushima and health: what to expect. Proceedings of the 3rd International Conference for the European Committee on Radiation Risk*; 2009, May 5-6, Lesvos, Greece. Aberystwyth: Green Audit; 2012, p. 273-304
- 13) Scherb H, Voigt K, Kusmierz R Ionizing radiation and the human gender proportion at birth—A concise review of the literature and complementary analyses of historical and recent data. *Early Hum Dev* 2015; 91(12). 841-50
- 14) Sarioglu OE, Tekiner-Gursach R et al. Comparison of Au (III) and Ga (III) ions binding to calf thymus DNA: spectroscopic characterization and thermal analysis *Biol Trace Elem Res* 2014; 160(3): 445-52
- 15) Othman MR, Mitry NR et al. Re-assessing gallium-67 as a therapeutic radionuclide *Nucl Med Biol* 2017; 46: 12-18
- 16) Musilli S, Nicolas N et al. DNA damage induced by Strontium-90 exposure at low concentrations in mesenchymal stromal cells: the functional consequences. *Sci Rep* 2017 Jan30; 7: 41580 (vedi PubMed).
- 17) Makrigiorgos G, Adelstein SJ, Kassis AL Auger electron emitters: insights gained from in vitro experiments *Radiat Environ Biophys* 1990; 29(2): 75-91
- 18) Reissig F, Mamat C et al. Direct and Auger electron-induced single and double strand breaks on plasmid DNA caused by ^{99m}Tc-labeled pyrene derivatives and the effect of bonding distance *PLOS ONE* DOI: 10.1371 (*importante studio scaricabile gratis da PubMed*).
- 19) Maucksch U, Runge R et al. Comparison of radiotoxicity of the ^{99m}Tc-labeled compounds ^{99m}Tc - pertechnetsate , ^{99m}Tc –HMPAO e ^{99m}Tc –MIBI *Int J Radiat Biol* 2016; 92(11): 608-706
- 20) Choi JW, Mehrotra P et al. Sex proportions of offspring and exposure to radiation in male invasive cardiologists *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2007; 20(3): 231-34

Per gli approfondimenti delle notizie visita regolarmente il sito WEB dell'AIMN

Il Notiziario AIMN è approvato dal Consiglio Direttivo dell'AIMN.

La redazione è a cura del Delegato alla informazione,
del Segretario AIMN e del Webmaster AIMN.

Il Notiziario AIMN viene inviato a tutti i soci AIMN

AIMN - Associazione Italiana di Medicina Nucleare e Imaging Molecolare

Segreteria Amministrativa: Via Carlo Farini, 81 - 20159 Milano — Tel: +39 02-66823668 —

Fax: 02-6686699 e-mail: segreteria@aimn.it — web: <http://www.aimn.it>