

03/2017

Notiziario di Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare



Direttore Onorario	Gabriella FIORILLO	Federica SCALORBI
Guido GALLI	Nicola FREGA	Valentina SIRNA
Direttore Responsabile	Mario GABBRIELLI	Martina SOLLINI
Luigi MANSI	Filippo GALLI	Ida SONNI
Comitato di redazione	Francesca GALLIVANONE	Emilia ZAMPELLA
Vincenzo CUCCURULLO	Valentina GARIBOTTO	Alessandra ZORZ
<i>(Vice-Direttore)</i>	Valeria GAUDIERI	
Giuseppe Danilo DI STASIO	Dario GENOVESI	
<i>(Segretario)</i>	Federica GUIDOCCIO	Direttivo AIMN
Michele BOERO	Margarita KIRIENKO	Presidente
Laura EVANGELISTA	Egesta LOPCI	Orazio Schillaci
Editorial Board	Paola MAPELLI	Vice Presidente
Pierpaolo ALONGI	Christian MAZZEO	Luigi MANSI
Roberta ASSANTE	Silvia Daniela MORBELLI	Past President
Valentina BERTI	Joshua MORIGI	Onelio Geatti
Francesca BOTTA	Sabrina MORZENTI	Consiglieri
Luca CAMONI	Carmela NAPPI	Oreste BAGNI
Federico CAOPELLI	Laura OLIVARI	Michele BOERO
Enza CAPASSO	Alfredo PALMIERI	Laura EVANGELISTA
Diego CECCHIN	Luca PALMIERI	Antonio GARUFO
Agostino CHIARAVALLOTI	Arnoldo PICCARDO	Cristina MARZOLA
Francesco CICONE	Luca PRESOTTO	Membri Tecnici
Fabrizio COCCIOLILLO	Mariarosaria PRISCO	Alberto CUOCOLO
Vincenzo DE BIASI	Natale QUARTUCCIO	Teresio VARETTO
Davide D'ARIENZO	Mattia RIONDATO	
Antonio DI LASCIO	Vincenzo RIZZO	
Demetrio FAMILIARI	Anna SARNELLI	

Sommario

La Famiglia allargata e il Borgo Cupiello <i>Luigi Mansi</i>	2
I Gruppi di Studio che vorrei <i>Laura Evangelista</i>	4
Clinical Translational Imaging: la Rivista dell'AIMN, la nostra Rivista <i>Laura Evangelista, Maria Picchio</i> ..	7
Studio RAPSON: un modello di multidisciplinarietà oncologico-medico nucleare e di sinergia multicentrica per lo sviluppo della ricerca scientifica <i>Vincenza Conteduca, Stefano Severi, Ugo de Giorgi</i>	9
La scoperta del ^{99m}Tecnezio ovvero La vera storia dei rottami metallici che 80 anni fa varcarono l'oceano da Berkeley a Palermo <i>Sergio Modoni</i>	11
Legge 8 marzo 2017, n. 24 Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie <i>Mario Gabbrielli, Luca Burroni</i>	19
Lettera ai soci AIMN <i>Elvio Russi, Presidente AIRO</i>	24
Periodico AIFM "Fisica in Medicina". Rubrica: Collaborazione con AIMN a cura di M.Claudia Bagnara Presentazione della rubrica <i>M. Claudia Bagnara, Luigi Mansi</i>	25
Il conflitto tra ottimizzazione del trattamento e la registrazione di radiofarmaci con posologia fissata nella terapia medico nucleare in oncologia <i>Chiesa C, Sjogreen Gleisner K, Flux G, Gear J, Walrand S, Bacher K, Eberlein U, Visser E, Chouin N, Ljungberg M, Bardies M, Lassmann M, Strigari L, Konijnenberg MW. Traduzione in Italiano a cura di Carlo Chiesa.</i>	26
^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC, un radiofarmaco tecneziato nello scenario contemporaneo della diagnostica delle neoplasie <i>Marisa Di Franco, Valentina Di Iorio, Benedetta Pagano, Mattia Riondato</i>	33
Questione di competenze: Preparazione e somministrazione del radio farmaco <i>V. Rizzo, A. Di Lascio, A. Palmieri, L. Camoni, M.T. Orrù, G. Siclari, C. Vazzana</i>	39
La Finestra Enogastronomica <i>Massimo Baccega</i>	42
Percorso multidisciplinare del carcinoma del colon retto: importanza di un approccio integrato e ruolo della Medicina Nucleare <i>Michele Boero</i>	43

La Famiglia allargata e il Borgo Cupiello

Luigi Mansi



A livello sociologico, riferendoci all'Italia, ci sono stati cambiamenti epocali negli ultimi decenni nella definizione del nucleo familiare. In tale contesto è interessante notare la modifica del concetto di “famiglia allargata” dal periodo che arriva all'incirca fino agli anni 60, prolungandosi più a lungo all'interno delle società rurali e delle piccole città di provincia. In questa famiglia allargata (ricordiamo ad esempio Natale in casa Cupiello) potevano essere presenti come membri attivamente coinvolti nella vita quotidiana parenti di più generazioni, come nonni, zie rimaste signorine, zii che non si erano sposati, talora una “cameriera” che, assunta quasi bambina, non si era sposata diventando persona di famiglia. Successivamente è prevalsa la fase basata sulla indipendenza dei nuclei familiari, con i nuovi genitori che preferivano vivere in monolocali piuttosto che convivere con “i vecchi”. Oggi la famiglia tradizionale include spesso figli single, anche ultratrentenni; molti preferiscono (o sono costretti a) vivere “tristemente” da soli, mentre la nuova “famiglia allargata post-industriale”, che nasce dalla fine e dalla ricomposizione di rapporti matrimoniali, può comprendere al suo interno la convivenza tra figli di partner diversi. Tutta quest'analisi, chiaramente superficiale e che meriterebbe ben altro approfondimento sociologico, serve per evidenziare che se è vero che la famiglia rimane il nucleo fondamentale dell'Italia, essa ha sempre di più elementi costitutivi spesso determinati più che dai vincoli di amore da pragmatismo e necessità.

Spostando il discorso all'ambito lavorativo, la mia famiglia è l'AIMN e vorrei vivere con tutte le sorelle e fratelli (e con i genitori e i figli) che vedono in essa la nostra casa comune. Voglio che la mia sia una casa piena di finestre dalle quali interagire con i cugini dell'area radiologica e con tutti gli amici con i quali vivo i giorni lavorativi. Ma può trovare questa famiglia allargata una casa comune? La risposta emotiva è sicuramente sì. Quella razionale è che bisogna creare rigorosi e condivisi criteri di convivenza che considerino i turni della cucina e del bagno, una giusta distribuzione di camere diverse per dimensioni, panorama, luminosità e così via.

Una soluzione “moderna” sarebbe quella di andare a vivere in un palazzo, ciascuno nel proprio appartamento. Ma tutti conosciamo l'alienazione di un condominio dove ognuno tende a vivere per conto suo, senza riuscire ad individuare punti e luoghi di convivenza, spesso cercando gli strumenti della sopraffazione giocando sulla diversa consistenza delle quote e delle alleanze condominiali.

Il mio sogno è costruire una famiglia allargata del terzo millennio, in cui tutti hanno voglia di vivere e crescere insieme, in condizioni di soddisfacente vivibilità. Ed ecco l'idea del Borgo Cupiello che riunisce in una famiglia allargata persone che vogliono vivere bene insieme. Sarebbe un borgo di campagna, costituito da una serie di casali di diverse dimensioni, ognuno autosufficiente in relazione alle dimensioni dei diversi nuclei familiari, ma tutti in collegamento con servizi generali comuni. In questo borgo i campi e le vigne verrebbero coltivati insieme e ai più forti verranno affidati i lavori pesanti, ai più bravi la gestione del ristorante comune, ai più esperti la guida dei trattori, ai più competenti la scelta delle sementi e così via. Se ci si coordina bene, se si capisce che l'interesse personale si nutre dell'interesse generale e che si può vivere molto meglio risparmiando sulle duplicazioni, sugli sprechi, sulle azioni fatte da incompetenti, allora si vivrebbe molto meglio, anche in presenza di un bilancio che non è più quello dei tempi d'oro. In questo borgo è assolutamente

necessario dare lavoro ai giovani, più forti ed entusiasti, ma non si può fare a meno dei vecchi che conoscono i cicli delle stagioni e la produttività delle diverse sementi.

Forse la possibilità che il Borgo Cupiello possa essere costruito nei nostri distretti sanitari è un sogno, ma intanto cominciamo a costruire il nostro futuro, che è un futuro autonomo e condiviso, aprendo le finestre della comunicazione.

E' questo che vuole fare l'AIMN con il Notiziario, e siamo lieti di avere rafforzato in questo numero i rapporti di collaborazione con i fisici, i professionisti del radiofarmaco, i nostri amici tecnici. Siamo anche lieti di esserci aperti al contributo dei Medici Legali e dei Radioterapisti e siamo pronti a fare lo stesso con i Radiologi, i Clinici e tutti quanti vorranno come noi vivere in una Medicina che risponda bene alle esigenze di salute.

Al centro di questo mondo non deve esserci però solo il paziente o lo studente, ma anche noi lavoratori e docenti, che abbiamo il sacrosanto diritto di lavorare con piacere e gratificazione, di vivere una vita "insieme" a tutti coloro che trovano il significato del loro lavoro nel coltivare al meglio lo stesso campo. La cosa incredibile è che se si riuscisse a creare il Borgo Cupiello in ogni distretto sanitario definito secondo una logica razionale e produttiva, si potrebbe vivere meglio anche in un contesto economico meno favorevole rispetto ad anni fa.

Forse il mio è un sogno ma "Il mondo è nelle mani di coloro che hanno il coraggio di sognare e di correre il rischio di vivere i propri sogni." – Paulo Coelho.

Forza ragazzi, avanti verso un futuro migliore che diventi presto presente.

I Gruppi di Studio che vorrei

Laura Evangelista



E' da circa un paio di mesi che è iniziata la mia avventura in AIMN, un'esperienza nuova che ti mette di fronte a scelte e a decisioni organizzative che ruotano intorno alla Medicina Nucleare...una sfida! Ma a noi medici nucleari le sfide piacciono.

Il giorno 23 Marzo 2017, al primo direttivo, il Presidente mi ha dato la nomina di Coordinatrice dei Gruppi di Studio (GdS) e per una appassionata come me di Ricerca Scientifica e di collaborazioni in team è stato un onore ed un grande felicità.

Provo a perseguire con Voi quali sono stati i passi che ho seguito per conoscere bene i GdS.

Primo passo: cosa sono i Gruppi di Studio?

La definizione di Commissioni e Gruppi di studio è riportata nello Statuto (Articolo 11), scaricabile dal sito AIMN (www.aimn.it): il CD può istituire Gruppi di studio, anche interdisciplinari, le cui modalità di funzionamento sono previste dal Regolamento (Articoli 31, 59; Capo XII, Articoli 61-66). Secondo il Regolamento, i Gruppi di Studio Ordinari (GSO) sono riconosciuti come tali dall'AIMN quando un numero minimo di 10 soci, possibilmente già in concerto di intenti con membri appartenenti ad altre Società Scientifiche, dichiara il proprio interesse a lavorare su di un particolare tema di Medicina Nucleare per i seguenti scopi:

- 1) promuovere la conoscenza e lo sviluppo di tecniche diagnostiche e/o terapeutiche di medicina nucleare;
- 2) promuovere l'aggregazione di membri appartenenti ad altre Società Scientifiche che siano pertinenti al tema del GSO, curando i rapporti con le stesse;
- 3) organizzare attività didattiche o corsi di aggiornamento professionale individuando una serie di esperti disponibili per questo tipo di attività;
- 4) produrre linee guida su aspetti tecnico-procedurali, normativi o di applicazione clinica per la ottimizzazione del rapporto costo/beneficio, collaborando con l'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali (A.S.S.R.) e la F.I.S.M.;
- 5) promuovere, organizzare e controllare trial di studio e di ricerche scientifiche finalizzate su aspetti innovativi inerenti al tema di appartenenza del gruppo;
- 6) fornire all'AIMN i dati più utili per poter formare le basi di nuove linee programmatiche e/o riconoscimenti giuridico-amministrativi a livello ministeriale;
- 7) promuovere rapporti di collaborazione con altre società e organismi scientifici e mantenere rapporti costanti con i membri di gruppi di studio analoghi, sorti all'interno di altre società scientifiche di Medicina Nucleare di altri Paesi;
- 8) garantire ai soci AIMN, tramite il sito web, un'attività informativa su problemi specifici di interesse generale (clinici, tecnici, amministrativi, organizzativi, ecc.)
- 9) collaborare con il CAFS per l'identificazione dei bisogni formativi ed educazionali dei soci aderenti ai GSO.

Ogni Gruppo di Studio Ordinario (GSO) è costituito dai soci AIMN, ad esso iscritti (Articolo 62). La cancellazione dagli elenchi dei Soci AIMN (art. 6 Regolamento) comporta la decadenza da componente del GSO.

Ogni GSO è composto da un segretario, la cui nomina proviene dal gruppo, proposta poi al consiglio direttivo AIMN, che deve approvarla. La carica di segretario dura due anni dalla data di riconoscimento, e può essere rinnovato per non più di tre mandati consecutivi. All'interno di ciascun GSO viene identificato, dagli aderenti, un comitato scientifico di esperti riconosciuti nel settore specifico, che periodicamente si riuniscono a scopo

di consultazione e programmazione. Per ogni GSO è previsto un apposito spazio nel sito web AIMN ove possono essere esposti l'elenco dei GSO, segretari e referenti AIMN, le sintesi delle attività, i programmi e la lista degli iscritti, con le rispettive competenze. Ciascun GSO deve individuare autonomamente i propri mezzi di sostentamento economico e le proprie sedi di riunione periodica. Il GSO può richiedere all'AIMN sostegni finanziari per attività di rilevante impegno economico. Inoltre, nell'Articolo 66 è riportata la definizione di Gruppi di Studio Speciali (GSS) che seguono, per il loro funzionamento, le norme previste dai rispettivi regolamenti, approvati dal CD AIMN.

Secondo passo: come si articolano i GdS?

La loro modalità di coordinamento e funzione viene riportata in maniera esaustiva nel Manuale Operativo dell'Associazione (MoA) e Manuale Operativo della Formazione (MoF).

In particolare, nel MoA è riportata la modalità di attivazione di un nuovo GdS, la modalità di elezione del segretario, le iscrizioni al GdS, e le riunioni periodiche. Nel MoF, invece, viene affrontata la formazione e quindi come un GdS può supportare l'associazione nella proposta di corsi di aggiornamento professionale, eventualmente anche in collaborazione con altre associazioni scientifiche, sulla base delle richieste di bisogni formativi da parte degli stessi associati.

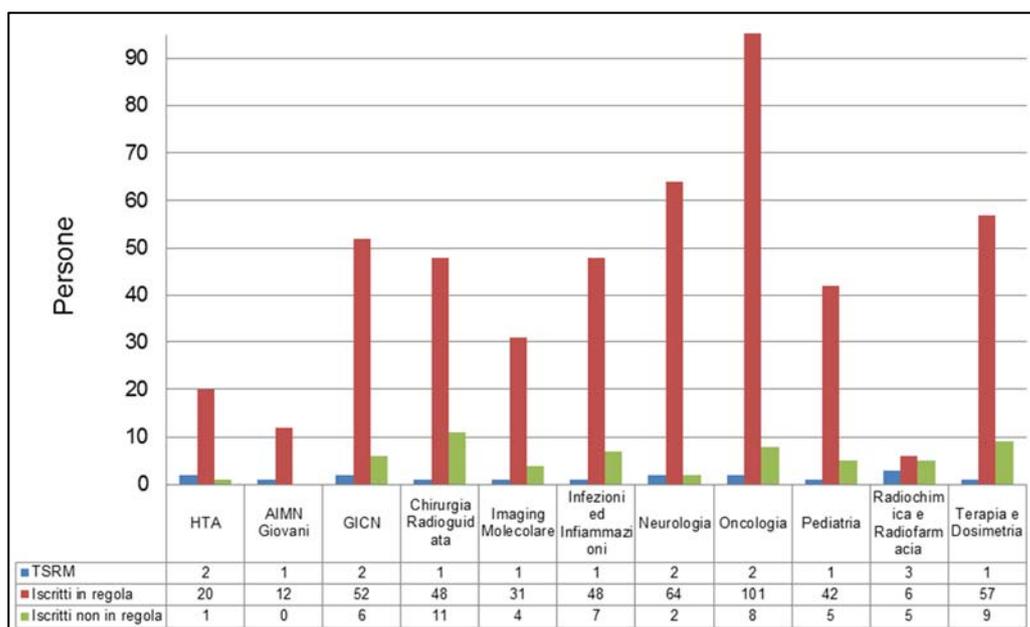
Terzo passo: chi li compone e soprattutto chi sono i colleghi che oggi fanno i Segretari, dedicando il loro tempo “libero” alla coordinazione di un gruppo di colleghi che hanno voglia di far crescere la nostra Società?

Per questo bisogna fare riferimento al sito AIMN, che riporta il nominativo aggiornato del Segretario dei GdS, con l'opportuna affiliazione e i contatti necessari. I Segretari sono uno per GdS ed in genere si dedicano alla organizzazione degli stessi prefissandosi determinati end-points da raggiungere nei due anni (minimi) di nomina.

Una volta capita l'organizzazione del GdS, mi sono chiesta: come possiamo migliorarci o come possiamo renderci sempre più attivi?

Sicuramente i GdS rappresentano una fonte ed una linfa vitale della Associazione, insieme ai Delegati Regionali, in quanto in grado di aggiornare i soci e pianificare/svolgere progetti di ricerca scientifici con grande valenza nazionale ed internazionale. Considerando queste basi è necessario razionalizzare e organizzare al meglio i GdS, in modo da garantire anche la continuità tra un segretario ed un altro. Quali cambiamenti potrebbero essere necessari per il loro corretto funzionamento e come l'AIMN potrebbe essere di supporto sempre di più?

Il punto di partenza è sicuramente la attuale situazione dei GdS. Nella Figura 1 viene riportato il prospetto dei Soci iscritti ai GdS (dati aggiornati a Giugno 2017)



Come si evince dal grafico, un gruppo mostra un numero di iscritti in regola inferiore rispetto a quello previsto da Regolamento (n=10 iscritti), mentre il gruppo di Oncologia rappresenta al momento quello più popolato, seguito dal GdS di Neurologia, Terapia e Cardiologia.

Si evince, inoltre, che una certa quota di Soci non risulta in regola con l'iscrizione, ma ancora facenti parti del GdS, fino alla completa scadenza di pagamento (massimo 2 anni). Inoltre, anche alcuni TSRM (1-3) sono all'interno dei GdS, sebbene rappresentino una quota molto bassa. Sebbene non riportato in figura, 36 Soci risultano iscritti a più di 3 GdS.

A questo punto non ci resta che renderci più speciali e proficui e come? Analizzando lo statuto ed il regolamento, alcune piccole modifiche potrebbero essere fatte:

- 1) disciplinare le adesioni ai GdS (ad esempio: vista l'importanza dell'impegno di una partecipazione attiva ai GdS, si potrebbe limitare il numero di adesioni da parte dei singoli soci ad un massimo di 3 gruppi)
- 2) migliorare la struttura interna, tale da favorire una continuità degli obiettivi (se a lungo termine), tra un segretario ed il successivo;
- 3) disciplinare gli incontri tra i componenti del GdS, in particolare del Segretario e del Comitato Scientifico;
- 4) disciplinare la modalità di elezione dei Segretari, in modo da favorire un reale turn-over;
- 5) disciplinare la costituzione dei Comitati Scientifici per ogni GdS (ad esempio, partecipazione ad un solo comitato scientifico per non disperdere energie e per favorire la suddivisione del lavoro tra i soci)
- 6) definire una vera e propria programmazione degli obiettivi da raggiungere;
- 7) promuovere la formazione annuale, proponendo modalità innovative e semplici da eseguire;
- 8) promuovere la ricerca, pianificando studi multicentrici retrospettivi, prospettici, osservazionali
- 9) garantire ai GdS un ruolo consultivo nella pianificazione ed organizzazione dei temi specifici del Congresso Nazionale

Sicuramente in questi due anni, con l'appoggio dei Segretari dei GdS, sarà possibile migliorarsi e migliorarci, perché se l'obiettivo comune è quello di rendere la nostra disciplina appetibile e di grande utilità, la nostra Associazione rappresenta il luogo in cui la coalizione dei soci fa la forza! A tal fine, per rendere più partecipi tutti componenti dei Gds, sono disponibile a raccogliere consigli/commenti/critiche "riservati", nel rispetto della privacy di chi li manda, utili al miglioramento della organizzazione e della produttività. Sarà mio impegno evidenziare il nome del proponente, in caso di accettazione e condivisione della idea da parte del CD! Pertanto sbizzarritevi al meglio!

Laura Evangelista
Coordinatore Nazionale dei Gruppi di Studio AIMN

Clinical Translational Imaging: la Rivista dell'AIMN, la nostra Rivista

Laura Evangelista e Maria Picchio



Dal 2013 la rivista dell'Associazione Italiana di Medicina Nucleare (AIMN) è diventata il Clinical Translational Imaging (CTI) curata dalla casa editrice Springer:

<https://link.springer.com/journal/40336>

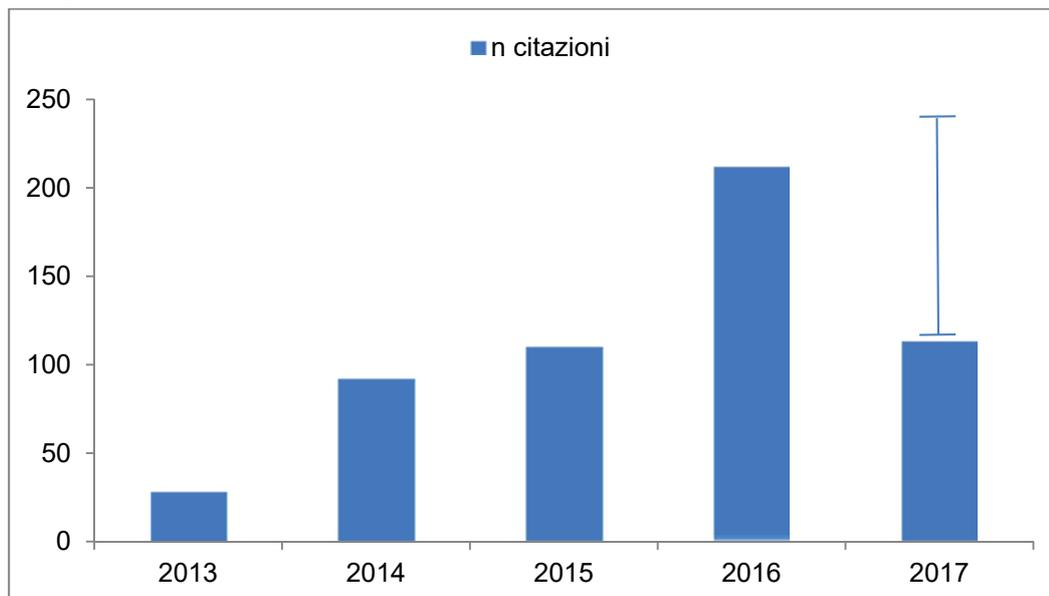
<http://www.springer.com/medicine/radiology/journal/40336>

Nel 2013, in un editoriale firmato dall'attuale Editor in Chief Prof. Giovanni Lucignani, il CTI era definito come un giornale internazionale peer-reviewed specificatamente rivolto a contenuti in revisioni circa l'imaging clinico e translazionale nel campo della medicina nucleare e dell'imaging molecolare (*Clin Transl Imaging* 2013; 1:1-2). Nello stesso editoriale, l'editorial board si proponeva di produrre numeri monografici, ognuno dei quali composti da un editore che su invito sviluppassero specifici argomenti di interesse.

Oggi, nell'editoriale del 2017, firmato sempre dal Prof. Lucignani, la strategia editoriale della rivista è cambiata, in linea con le necessità dei lettori e degli autori. La novità riguarda la riclassificazione degli articoli. La rivista accetta ora revisioni sistematiche, meta-analisi, revisioni di esperti e raccolte di casi clinici (o pictorial reviews) non più raccolti in monografie, ma compilando ciascun fascicolo con articoli eterogenei. Ciò permette la pubblicazione libera di articoli su diverse tematiche, inviati spontaneamente e non su richiesta.

Analizzando i risultati di questi 5 anni, in totale sono stati pubblicati 223 articoli in 27 fascicoli (6 per anno; 3 nel 2017). Il numero dei downloads è nettamente aumentato (passando da 9.176 nel 2013 a circa 58.000 stimati nel 2017).

I dati più interessanti riguardano l'ingresso del CTI in numerose banche dati internazionali: EMBASE, Google Scholar, ProQuest, Academic Search, ChemWeb, EBSCO Discovery Service, INIS Atomindex, OCLC, SCImago, Summon by ProQuest, ed in particolare in Scopus ed ESCI (Emerging Sources Citation Index; un nuovo indice di citazioni del gruppo di Web of Science, all'interno del database Thomson Reuters, che si occupa a livello mondiale del calcolo dell' "H-index" e dell' "Impact Factor"). Infatti è dal 2015 che per il CTI è possibile valutare l'Impact Factor (IF) di Scopus e di Web of Science, che nel 2017 risulta rispettivamente di 1.5 e 1.1. Uno dei dati di rilievo della nostra rivista è il numero di citazioni raccolte negli anni (Figura 1).



Come illustrato, il numero è incrementato progressivamente da 28 (nel 2013) a 212 (nel 2016), arrivando a 113 nei primi 6 mesi dell'anno 2017 (stima di circa 230 citazioni nell'intero anno).

Tra i paper di maggiore rilievo e di interesse, la malattia neurodegenerativa di Alzheimer, la PET/MRI, l'imaging con peptidi marcati e le revisioni sistematiche.

Quali sono i punti di forza della nostra rivista?

- **ECM.** La rivista ha il pregio sempre più chiaro di costituire una base molto importante di aggiornamento professionale. Con un flusso di circa cinquanta articoli per anno la rivista offre l'opportunità di erogare (gratuitamente per i soci AIMN) quasi tutti, se non tutti, i crediti formativi richiesti dalla nuova normativa in materia di ECM.
- **Presenza su Scopus ed ISI per il calcolo degli indicatori bibliometrici.** Si ricorda che la presenza di articoli pubblicati da riviste inserite nelle banche dati internazionali Scopus o Web of Science è richiesta, secondo le più recenti disposizioni del Ministero dell'Istruzione, Università e Ricerca (MIUR), per il calcolo degli indicatori bibliometrici da utilizzare nelle procedure di Abilitazione Scientifica Nazionale (ASN) a professore di prima e seconda fascia, rappresentando inoltre uno dei requisiti per la richiesta di finanziamenti al Ministero della Salute per l'attività di ricerca svolta dagli IRCCS.
- **Materiale didattico per i giovani specialisti della scuola di specializzazione in medicina nucleare.** Gli articoli pubblicati sul CTI sono revisioni della letteratura su molti argomenti di punta della medicina nucleare ed imaging molecolare e quindi rappresentano uno strumento utile per la preparazione dei giovani alla professione di medici nucleari, a 360 gradi.

Come possiamo fare ancora passi avanti e favorire la visibilità della nostra rivista?

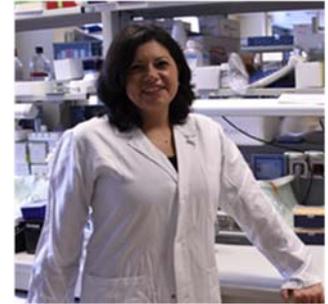
Sicuramente le strategie sono varie, ma dipendono dalla grande volontà e dal lavoro di squadra dei medici nucleari, fisici, biologi, radiochimici, che ogni giorno si occupano di imaging molecolare.

- 1) **Aumentare il numero di reviews spontanee.** Come? Il contributo di autori italiani, soprattutto dei giovani è fondamentale! L'AIMN e le Società che collaborano con essa rappresentano una fonte essenziale per la produzione di materiale scientifico utile per il mondo medico-nucleare.
- 2) **Ottenere una indicizzazione su PubMed e quindi un IF.** Come? Al momento attuale la nostra rivista è presente su alcuni database, meno noti, ma della stessa portata di PubMed, quale Scopus e Web of Science. Il miglioramento della performance, in termine di qualità degli articoli pubblicati e del numero di citazioni sarà fondamentale per raggiungere questo obiettivo.
- 3) **Revisione dello staff editoriale.** Come? Inclusione di due Deputy Editors (ossia due editori con il compito di supportare e coordinarsi con l'Editor in Chief), definizione di un'unica categoria che comprenda gli attuali ruoli di Associate e Consultant editors (cioè creare da due gruppi di editori, un solo gruppo; es. solo Consultant editors) ed altri aggiornamenti.
- 4) **Pubblicità mediante social network.** Questa strategia, già in vigore dal 2016, è gestita dalla giovane collega Dr.ssa Simona Malaspina, che in modo costante comunica sui Social Network (Facebook e Twitter) la pubblicazione di tutti i nuovi articoli presenti sul CTI, rendendo i post aperti alla discussione ed approfondimento degli argomenti trattati nei singoli volumi.
- 5) **Favorire la open choice.** Come? La possibilità di incrementare i contributi nazionali potrebbe essere perseguita offrendo, ai soci che volessero contribuire, la possibilità di ricevere un contributo per la pubblicazione nella forma Open Choice, che comporta l'inclusione in PubMed, con una serie di ricadute per i nostri associati più attivi e per la rivista, prima tra tutte la visibilità di entrambe.

Riassumendo, la nostra rivista al momento rappresenta una grande fonte per l'AIMN, per i soci e per i colleghi/operatori delle altre specialità affini alla medicina nucleare e all'imaging molecolare. Puntare al gioco di squadra per la crescita e la visibilità della nostra rivista rappresenta pertanto un obiettivo da perseguire!

Studio RAPSON: un modello di multidisciplinarietà oncologico-medico nucleare e di sinergia multicentrica per lo sviluppo della ricerca scientifica

Vincenza Conteduca, Stefano Severi, Ugo de Giorgi



Lo studio RAPSON, approvato nel 2017, è il primo studio di fase 2, multicentrico, randomizzato, che prevede la terapia sequenziale del radio 223 versus docetaxel in pazienti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione portatori solamente di metastasi ossee sintomatiche. Esso rappresenta un esempio a nostro avviso importante di multidisciplinarietà tra medici nucleari ed oncologi e di sinergia tra diverse Istituzioni.

Negli ultimi anni si sono resi disponibili numerosi farmaci per il trattamento del carcinoma della prostata resistente alla castrazione (CRPC), tra cui il radio 223. Questo studio valuterà per la prima volta la migliore terapia sequenziale tra radio 223 e docetaxel in pazienti che sono progrediti dopo qualsiasi terapia di deprivazione androgenica, abiraterone e/o enzalutamide. Lo studio prevede una randomizzazione (1:1) dei pazienti in due bracci: 1) pazienti trattati con radio 223 e a progressione con docetaxel; 2) pazienti trattati con docetaxel e, a progressione, con radio 223. E' permesso l'utilizzo della migliore terapia di supporto (corticosteroidi, radioterapia esterna, antiandrogeni, bisfosfonati, etc.). Radio 223 e docetaxel vengono somministrati alle dosi standard. (Figura 1).

L'obiettivo principale dello studio RAPSON è determinare la percentuale di pazienti che sperimentano un miglioramento della qualità di vita durante la sequenza terapeutica. Il protocollo prevede per questo di somministrare ai pazienti questionari generali e specifici per la valutazione della qualità di vita, ogni 12 settimane di trattamento.

Gli obiettivi secondari sono confrontare la sopravvivenza nei pazienti trattati con radio 223 e docetaxel e identificare alcuni markers di risposta terapeutica al radio 223, mediante studi traslazionali su campioni di plasma. E' previsto l'utilizzo di tecniche di imaging che comprendono la PET con colina, la PET con PSMA e/o altri traccianti. Lo studio prevede di arruolare 70 pazienti (35 per braccio). Non è previsto alcun fattore di stratificazione per la randomizzazione. L'arruolamento dei pazienti è previsto in due anni, la durata del follow-up è di 2 anni.

Abbiamo coinvolto nello studio nove Centri Italiani (IRST di Meldola, Università della Campania "Luigi Vanvitelli" di Napoli/Caserta, Azienda Ospedaliera Santa Maria Nuova di Reggio Emilia, Centro Oncologico Regionale CROB di Rionero in Vulture, Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Azienda Sanitaria dell'Alto Adige di Bolzano, e Ospedale Negrar di Verona). I centri sono stati selezionati in base alla presenza di ambulatori multidisciplinari con attiva e collaudata partecipazione di uro-oncologi e medici-nucleari ed in base alla disponibilità di facilities laboratoristiche per lo stoccaggio e la spedizione al centro coordinatore dei campioni biologici previsti dal protocollo a fini traslazionali. Lo scopo principale dello studio è dimostrare l'efficacia e tollerabilità del radio 223 in questo gruppo di pazienti prima della chemioterapia. Studi precedenti hanno già dimostrato che gli effetti collaterali (ematologici e non) del radio 223 sono facilmente maneggevoli e non riducono l'efficacia e la tollerabilità della chemioterapia prescritta successivamente. Ci aspettiamo che i pazienti possano ben tollerare il radio 223 prima della chemioterapia, che spesso è caratterizzata da numerose implicazioni fisiche e psicologiche per il paziente.

Negli ultimi due anni, l'Istituto di Ricerca dell'Emilia Romagna (IRST) di Meldola, ha pubblicato vari lavori sull'identificazione di nuovi markers prognostici e predittivi di risposta terapeutica ai nuovi farmaci, ed in particolare sull'uso precoce della PET nella valutazione della risposta terapeutica e sulla valutazione di alterazioni genetiche del recettore degli androgeni nel plasma. I risultati, ottenuti in collaborazione con prestigiosi gruppi nazionali ed internazionali (Royal Marsden Hospital di Londra), hanno mostrato

un'associazione significativa di tali fattori con l'outcome clinico di questi pazienti. Pertanto, lo studio RAPSON è stato disegnato anche per identificare tali marcatori in relazione alla terapia con radio 223 e potenzialmente stratificare in futuro tali pazienti in base alle caratteristiche clinico-laboratoristico-molecolari e di imaging.

Con piacere abbiamo pensato di rendere disponibile questo protocollo terapeutico ad altri Centri Italiani, sia per accelerare la raccolta dei dati, sia per favorire la cultura collaborativa tra medici oncologi e nucleari, consapevoli che su questo si fonda la crescita scientifica dei singoli ricercatori e dei vari gruppi di ricerca.

Figure 1. Schema terapeutico dello studio RAPSON

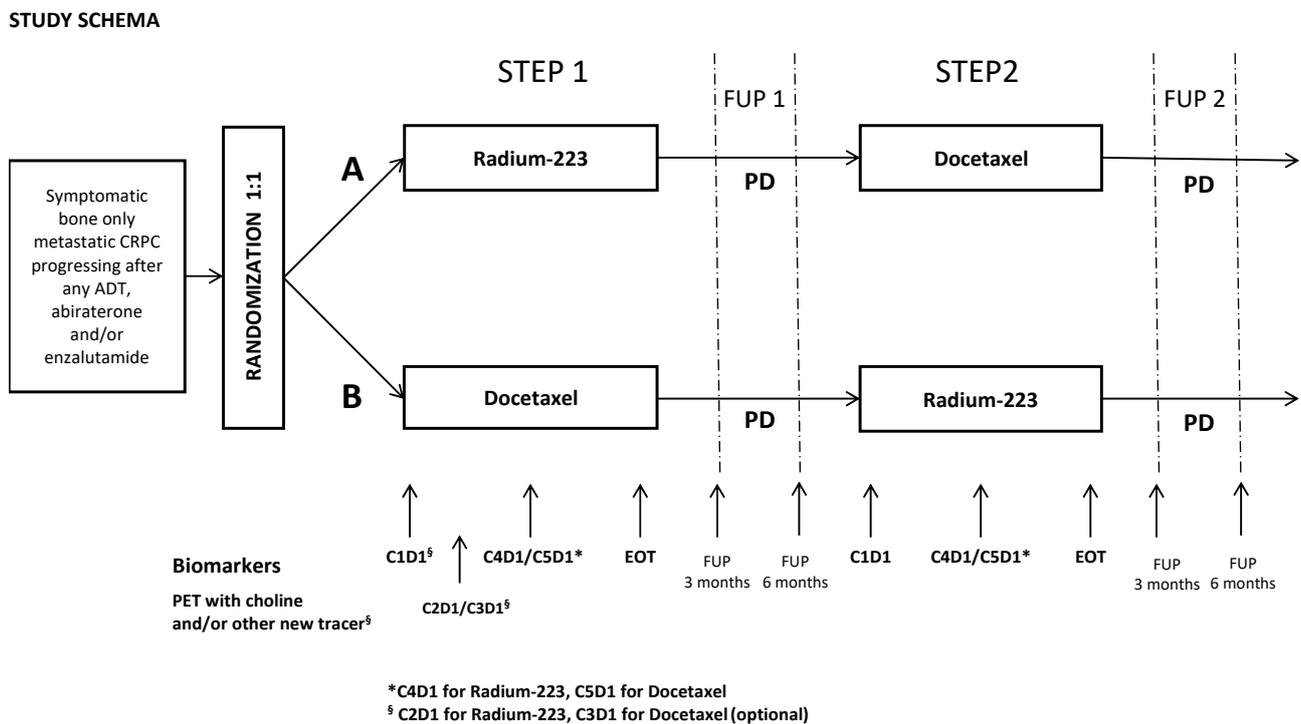


Figure 2. Esponenti dell'IRST coinvolti nello studio RAPSON



Dott. Stefano Severi
Medico Nucleare



Dott.ssa Vincenza Conteduca
Medico Oncologo



Dott. Ugo De Giorgi
Medico Oncologo

La scoperta del ^{99m}Tecnezio ovvero La vera storia dei rottami metallici che 80 anni fa varcarono l'oceano da Berkeley a Palermo

Sergio Modoni



Introduzione

Il Tecnezio-99m (^{99m}Tc) costituisce lo strumento di lavoro quotidiano del Medico Nucleare. La scoperta di questo radionuclide, oltre che costituire una tappa determinante nella storia delle radiazioni in Medicina, si interseca anche con vicende cruciali del secolo scorso, con le più importanti scoperte nel campo della fisica delle radiazioni, alle quali non è estraneo il genio italiano, e con avvenimenti che hanno migliorato e talvolta sconvolto, ma comunque determinato la storia dell'Umanità.

La scoperta del tecnezio

Prima del 1925 tutti gli elementi stabili presenti in natura erano stati scoperti.

Gli elementi con numero atomico 43, 61, 85 ed 87 erano “missing” poiché erano solo radioattivi.

Già nel 1917, Gerber aveva prospettato la possibilità che gli elementi 43 e 75 somigliassero chimicamente al molibdeno ed al tungsteno.

Sempre nel 1925, due chimici tedeschi, Ida Tacke e Walter Noddack, riportarono la scoperta, in alcuni minerali, dell'elemento 43, che chiamarono Masurio e, due anni dopo, dell'elemento 75, che chiamarono Renio, in onore dei confini orientali (i laghi Masuri) ed occidentali (il Reno) della Germania. Queste denominazioni non erano prive di un certo spirito nazionalistico poiché in queste regioni le truppe tedesche, durante la prima guerra mondiale, avevano ottenuto importanti vittorie. I due scopritori tuttavia non fecero alcuna menzione che l'elemento 43 fosse radioattivo.

Mentre la scoperta del renio fu confermata e ne furono preparate quantità significative, il masurio rimase ignorato per diversi anni e gli stessi coniugi Noddack-Tacke, specialmente perché non erano stati capaci di documentare la loro scoperta, rimasero ignorati dalla fisica ufficiale anche quando fornirono, probabilmente per primi, la corretta spiegazione scientifica della fissione nucleare, nel 1938.

Così quando, nel 1936, Emilio Segrè a Roma stava lavorando sull'elemento 43, come ricorda egli stesso, non trovò il masurio: *“Io ebbi spesso l'incarico di procurare le cose necessarie per i lavori. Per fortuna non c'era burocrazia. ... Per le sostanze chimiche mi rivolsi al signor Troccoli, un vecchio negoziante competentissimo in materia, che era fiero di avere una ricca collezione di sostanze anche rare. Egli aveva studiato in seminario e si divertiva a parlare in latino, offrendomi ogni tanto, gratis et amore dei, qualche prodotto che aveva tenuto nei suoi scaffali per anni senza smerciarlo. Il valentuomo mi aiutò in tutti i modi possibili, specialmente dopo che gli ebbi spiegato cosa stavamo facendo. Solo quando nella mia ignoranza gli chiesi un campione di masurio, mi disse che lui quell'elemento non l'aveva mai visto, “numquam vidi”. Qualche anno dopo dovevo sapere quanto aveva ragione: il masurio non esiste.”* [1].

Benché scettico su questa scoperta, Segrè volle tuttavia evitare uno scontro, anche a causa della situazione politica in Europa.

Egli narra così la vicenda nella sua autobiografia americana: *“Era il 1938. C'erano due chimici tedeschi che asserivano la loro ‘scoperta’. Chi ero io, un fisico italiano in Sicilia, per contraddirli? Sarei stato un pazzo a farlo! Io non volli entrare nella disputa relativa a questa scoperta, che il tempo avrebbe provato essere erronea”*.

Nel 1933 e nel 1935 Segrè aveva accompagnato Fermi in visita negli Stati Uniti per frequentare la famosa scuola estiva di fisica teorica dell'Università del Michigan ad Ann Arbor. Entrambi avevano sviluppato stretti contatti con i fisici negli Stati Uniti. Nel 1935 Segrè aveva anche trascorso un po' di tempo presso la Columbia University a New York a lavorare sull'assorbimento dei neutroni, in attesa di conoscere l'esito della sua candidatura alla cattedra di fisica all'Università di Palermo. A causa della situazione politica in Italia legata all'ascesa del fascismo, Segrè stava già considerando di rimanere negli Stati Uniti se la sua nomina non avesse

avuto luogo. Alla fine dell'ottobre del 1935 arrivò finalmente la decisione sul suo incarico e Segrè tornò in Italia.

Nell'estate del 1936 Segrè e sua moglie visitarono nuovamente gli Stati Uniti.

Segrè voleva tornare alla Columbia University ma sua moglie, che era incinta, non tollerava il clima umido di New York. Decisero di partire per un clima migliore, trasferendosi a Berkeley, in California, e così Segrè ebbe la possibilità di visitare il Radiation Laboratory, vedere il ciclotrone e incontrare Ernest Orlando Lawrence. Durante il suo breve soggiorno, Segrè osservò che «c'erano molti rottami metallici radioattivi in giro».

Dennis Patton, storico della Society of Nuclear Medicine, racconta in modo molto sintetico questa storia: “*Essi erano intensamente radioattivi. Segrè si domandò se l'irradiazione con particelle positive del molibdeno, elemento 42, potesse aver prodotto un po' dell'elemento 43. Chiese pertanto a Lawrence di poter avere questi pezzi di molibdeno e questi, ben contento di sbarazzarsi di questi rifiuti radioattivi in modo così semplice, glieli diede, e Segrè li portò a Palermo nella sua valigia*” (!!!).[2].

Aveva trovato le sorgenti radioattive per fare le sue ricerche a Palermo!

In realtà, in questa prima "spedizione" di rottami di metalli radioattivi (piastre di ottone e di rame), Segrè trovò una elevata contaminazione di ^{32}P e specie radioattive di cobalto, zinco e forse argento. Il ^{32}P era presumibilmente presente a seguito della sua produzione per scopi medici (ricordiamo che John H. Lawrence, fratello di Ernest, nel 1937 utilizzò per primo il ^{32}P per curare un paziente con leucemia mieloide cronica). Segrè, riconoscendo il suo potenziale come tracciante biologico, riuscì a interessare un professore di fisiologia, Camillo Israele Giuseppe Artom, ed insieme studiarono il metabolismo dei fosfolipidi marcati con ^{32}P [3], seguendo in tal modo le orme di Hevesy, che fu il primo ad usare il ^{32}P come tracciante.

Segrè scrisse a Lawrence: "We would like very much to have more copper" e "I think you can send any substance in a letter."

Lawrence recuperò più rame e le strisce di molibdeno che proteggevano il bordo del dee allo slot di uscita del fascio, tagliò tutto e lo inviò in più lettere". Queste parti metalliche furono ricavate dal ciclotrone da 27" che era stato aperto per riparazioni. Il Molibdeno era utilizzato a causa del suo alto punto di fusione, che lo rendeva refrattario all'effetto riscaldante del bombardamento. Segrè scrive nella sua biografia che quando ricevette la striscia di molibdeno immediatamente capì "che potrebbe contenere l'elemento 43" e scrisse una nota in tal senso nei suoi quaderni di laboratorio del 1937.

La precedente spiegazione di come le strisce di molibdeno raggiunsero Segrè a Palermo sembra la versione più corretta, come è documentato dalle lettere tra Lawrence e Segrè citate da Heilbron e Seidel [4] e confermate da Segrè nella sua biografia [1]. Nel suo riesame della scoperta dell'elemento 43 [5], Segrè afferma che lo portò con se in valigia a Palermo. È sicuramente più corretta la versione fornita da Marshal Brucer [6] nella sua cronologia della medicina nucleare, secondo la quale Perrier e Segrè a Palermo ricevettero un piccolo pacco per posta, inviato da Lawrence ad Enrico Fermi a Roma, contenente il molibdeno.

Appare evidente che qualsiasi attività a breve emivita ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ o ^{99}Mo) sarebbe decaduta in considerazione del considerevole intervallo (circa 6 settimane) tra la fine dell'irradiazione nel ciclotrone e l'inizio delle loro indagini; in questo intervallo è incluso anche il tempo del trasporto per nave.

Segrè chiese al Professor Carlo Perrier (“... *era una simpatica persona, un vero gentiluomo piemontese, devoto a Giolitti ed antifascista. Aveva una ventina d'anni più di me, era scapolo, e conosceva bene la mineralogia classica e la chimica analitica.*” [1]) Direttore del Dipartimento di Mineralogia (presso la cui struttura era ubicato anche il Dipartimento di Fisica) di aiutarlo con le indagini chimiche.

La procedura di separazione non fu semplice.

Bollendo la piastra di molibdeno in ammoniaca diluita, Segrè e Perrier sciolsero il suo strato superficiale, dove era contenuta la maggior parte della radioattività. Con l'aggiunta di 8-idrossi-chinolina prima e di acido cloridrico poi, insieme con renio e manganese si ottenne un precipitato nero radioattivo e una soluzione quasi inattiva, il primo contenente solfuro e la seconda contenente manganese.

L'attività presente nella prima componente fu assegnata all'elemento 43. In questo modo la presenza dell'elemento fu dedotta per eliminazione delle altre componenti. Non si riuscì a separare quantità apprezzabili di questo nuovo elemento né si poté osservare il suo spettro a raggi X.

Entro il giugno 1937 Perrier e Segrè avevano raggiunto il loro obiettivo: l'elemento 43 era finalmente stato trovato, non in natura ma come primo elemento artificiale.

Nella riunione della Reale Accademia Nazionale dei Lincei del 4 giugno 1937, a Roma, una comunicazione di Carlo Perrier e Emilio Segrè fu letta da Nicola Parravano sotto il titolo "Alcune proprietà chimiche dell'elemento 43" e successivamente pubblicata. Un primo annuncio internazionale della loro scoperta fu pubblicato su Nature il 31 luglio 1937.

Segrè scrisse successivamente di essersi rammaricato di aver chiesto a Parravano di leggere la propria comunicazione in quanto avrebbe sperimentato "segni manifesti di antisemitismo" in questa occasione [1].

In ogni occasione, l'aiuto di Lawrence fu notevolmente riconosciuto e le capacità straordinarie del ciclotrone furono enfatizzate; In una lettera a Lawrence, Segrè si riferì al ciclotrone "come una specie di gallina dalle uova d'oro" [5].

Segrè continuò nella sua ricerca e, con l'aiuto di Bernardo Nestore Cacciapuoti, nel novembre 1937 riportò la curva di decadimento dell'attività di solfuro di renio, contenente l'elemento 43. Dall'analisi di queste curve furono isolati tre isotopi radioattivi dell'elemento 43 con emivita di 90, 50 e 80 giorni.

A questo punto Perrier e Segrè dovevano determinare se avessero ottenuto l'elemento 43 per la prima volta o se avessero semplicemente confermato i risultati precedenti di Tacke e Noddack. Segrè pertanto chiese loro di vedere gli spettri X per confrontarli con i propri risultati. I Noddack rifiutarono dicendo che le lastre fotografiche erano state irrimediabilmente perse.

A Palermo, Segrè aveva pianificato la ricerca di isotopi a breve emivita dell'elemento 43. Per questo, tuttavia, doveva andare alla loro fonte, Berkeley, poiché il trasporto per nave delle lettere era troppo lento per permettere di evidenziare tali isotopi.

Segrè, di conseguenza pianificò il suo viaggio a Berkeley nell'estate del 1938, ma sentiamolo con le sue parole: *"Sbarcai a New York il 13 luglio 1938 coll'intenzione di tornare in Italia in autunno per il nuovo anno scolastico. Invece quando tornai in Italia per la prima volta erano passati nove anni da quando ne ero stato cacciato ..."* [1].

... Alla Stazione di Chicago [per andare da New York a Berkeley occorreva cambiare non solo treno ma anche stazione, a Chicago, n.d.r.] comprai il giornale dove lessi una breve ma agghiacciante notizia sul Manifesto della razza ..." [1].

A quel punto Segrè decide di restare negli Stati Uniti e, tra le proposte che gli arrivano dalla Columbus University di New York e l'Università di Berkeley in California, sceglie quest'ultima.

"Molto presto dopo l'arrivo a Berkeley incontrai al Faculty Club dell'Università, dove per solito si faceva colazione, Glenn T. Seaborg... Era appena laureato. ... si interessava a tutto ciò che succedeva intorno a lui e sapeva tenere gli orecchi e gli occhi aperti."

La prima ricerca che intrapresi, entro pochi giorni dall'arrivo, e insieme a Seaborg, fu volta a trovare isotopi a vita breve del tecnezio. Era la continuazione naturale del lavoro di Palermo, la ragione per cui ero venuto a Berkeley e un problema per cui ero completamente preparato." [1] Bombardando una striscia di molibdeno con deuteroni da 8 MeV nel ciclotrone da 37 pollici, ottennero un isotopo radioattivo del molibdeno con emivita di 65 ore che decadeva ad un isotopo di breve emivita (6 ore) con nuove proprietà: emetteva un spettro lineare di elettroni, differente dallo spettro ad ampia banda del decadimento Beta, con un'energia di circa 110 KeV dovuta ad elettroni di conversione di raggi gamma di circa 130 KeV.

Essi confermarono chimicamente che questo era effettivamente un isotopo dell'elemento 43, e aggiungendo ulteriori prove dimostrarono che i caratteristici raggi X dopo l'espulsione dell'elettrone di conversione avevano l'energia attesa di un isotopo proprio di questo elemento.

Essi proposero che la "spiegazione più semplice e ragionevole per questi fatti è l'esistenza di uno stato eccitato in questo isotopo dell'elemento 43 che ritorna allo stato fondamentale, con una emivita fisica di 6 h".

In un'ulteriore pubblicazione nel 1939 gli esperimenti ed i loro risultati che portarono alla scoperta della transizione isomerica furono descritti in modo più dettagliato, insieme con una fotografia dello spettro lineare degli elettroni. Le energie degli elettroni furono meglio identificate (elettroni di conversione K e L rispettivamente di 116 e 133 keV, da un raggio gamma di 136 keV).

Quindi, l'aggiunta di una "m" per metastabile fu convenzionalmente scelta per indicare uno stato di eccitazione di relativamente lunga durata: il ^{99m}Tc è l'isotopo sintetizzato nel ciclotrone di Lawrence da Segrè e Seaborg nel 1938.

“Non potevamo sognarci che quell'isomero sarebbe poi diventato uno strumento diagnostico di primaria importanza per la medicina. Infatti, per varie circostanze fortunate la sostanza è adattissima a molte indagini cliniche e oggi le sue applicazioni impegnano centinaia di medici e un'industria di molti milioni di dollari.

... Io e Seaborg scrivemmo allora una lettera alla 'Physical Review' in proposito, ma pochi giorni dopo scoprimmo che Lawrence, senza dirci nulla, l'aveva fermata con un telegramma al direttore della rivista; ciò per consiglio di Oppenheimer che gli aveva detto – chissà perché – che il lavoro era sbagliato. Mi risentii nei limiti consentiti dalla mia posizione e la lettera, con ritardo, fu pubblicata.” [1].

Ciò che in realtà avvenne fu che, su richiesta di Robert Oppenheimer, allora professore di fisica teorica a Berkeley, che considerava l'elevato grado di conversione interna dei raggi gamma "impossibile", Lawrence chiese loro di ritardare la pubblicazione, ma così facendo fu data a Pontecorvo la possibilità di essere il primo a pubblicare un caso analogo di isomerismo nucleare nel Rodio. Seaborg e Segrè presentarono nuovamente la loro lettera che fu finalmente pubblicata su Physical Review il 14 ottobre 1938. [7, 8]

Tutte le misurazioni di radioattività eseguite in queste indagini sull'elemento 43 furono effettuate con una camera di ionizzazione di un tipo che Segrè aveva già utilizzato a Roma e Palermo e che era considerato superiore agli strumenti di rilevazione delle radiazioni utilizzati nel rad Lab di Berkeley. Segrè costruì questo strumento utilizzando alcune parti lasciate a Berkeley dal suo vecchio amico Franco Rasetti nel 1935 e poi lo collegò ad un amplificatore DC costruito da Lee Du-Bridge. L'elettrometro di Segrè fu successivamente utilizzato in molte altre indagini nel Rad Lab e in particolare nella rilevazione di ^3H , ^{14}C e plutonio.

Oggi trova la sua giusta collocazione nel Museo della Smithsonian Institution di Washington.

Questa scoperta costituì un punto di svolta nella storia della chimica: per la prima volta un elemento, che non poteva essere trovato nei minerali in natura, era stato prodotto dall'uomo in un laboratorio.

Anche la ricerca del nome del nuovo elemento fu difficile. Per oltre un secolo erano stati proposti nomi differenti per definire l'elemento 43: Polinio, Ilmenio, Pelopio, Davyo, Ekamanganese, Lucio, Nipponio, Neomolibdeno, Moselio e, in ultimo, Masurio e poi Trinacrio.

“Con questo lavoro avevamo scoperto il primo elemento creato dall'uomo. Perrier ed io decidemmo per allora di non dargli alcun nome. Non erano mancati suggerimenti di nome che celebrassero il fascismo o la Sicilia, come Trinacrio; tutte cose che non ci garbavano.”. [1]

Dopo la Seconda Guerra Mondiale, il 29 ottobre 1946, in una conferenza intitolata "La produzione degli elementi chimici mancanti" tenutasi a Leeds, Regno Unito, Paneth suggerì che era giunto il momento di dare agli elementi realizzati artificialmente con $Z = 43, 61, 85$ e 87 e ai transuranici il loro giusto posto nel sistema periodico. Egli dunque propose di onorare la scoperta dell'elemento 43 fatta da Perrier e Segrè, sostenendo che la loro scoperta di un elemento prodotto artificialmente non fosse diversa dalla scoperta di un nuovo elemento in natura. Su suo suggerimento, Perrier e Segrè pubblicarono una lettera nello stesso numero di Nature, proponendo il nome "Tecnezio" con il simbolo "Tc", dal greco "τεχνητος", che significa "artificiale".
“... Dopo la guerra, quando i reattori nucleari fornirono quantità macroscopiche di 43, ebbi la soddisfazione di constatare che non avevamo fatto sbagli e che anzi avevamo trovato le cose più importanti. Solo allora demmo il nome di tecnezio, derivato dall'aggettivo greco τεχνητος, che significa artificiale, al nuovo elemento, per commemorare il fatto che fu il primo elemento artificiale.”. [1]

L'Unione Internazionale di Chimica accettò ufficialmente la proposta nel settembre del 1949 e l'elemento è ora universalmente conosciuto con questo nome.

L'utilizzazione medica del Tecnezio portò nuovamente Segrè alla ribalta, soprattutto nei congressi di Medicina Nucleare. Rimane nella memoria di tutti noi la sua lezione inaugurale del Congresso Italiano di Medicina Nucleare del 1987, tenutosi proprio a Palermo, la città della scoperta.

Egli stesso cita una di queste occasioni nella sua autobiografia: *“La scoperta del ^{99m}Tc mi ha portato una certa notorietà tra gli specialisti di medicina nucleare, e non a torto, poiché quell'isotopo li nutre (nel testo inglese: “is their bread and butter”). Pertanto sono stato invitato diverse volte a parlare a riunioni di medici nucleari e sono socio onorario di un paio di loro associazioni professionali: la Society of Nuclear Medicine e l'American College of Nuclear Physicians. Questi ultimi avevano, alla fine di gennaio del 1982, una riunione a Tucson, in Arizona, e mi invitarono a farci un discorso. Accettai di buon grado e ci andai con Rosa. Ci divertimmo e potemmo confrontare, senza invidia, il lussuoso (nel testo inglese: “luxurious”) modo di vivere dei medici, paragonato al nostro.”* [1].

Il Generatore di Tecnezio

Trascorsero molti anni prima che il tecnezio in realtà venisse impiegato nelle attività di Medicina Nucleare. Il primo ostacolo da superare era la sua breve emivita fisica; perciò occorreva che fosse prodotto presso l'utilizzatore.

Un cambiamento epocale per la medicina nucleare avvenne nei primi anni '50 al Brookhaven National Laboratory (BNL), Upton, New York. Il laboratorio fu coinvolto nella separazione cromatografica dei prodotti di fissione e nelle loro possibili applicazioni per scopi pacifici. I radioisotopi dello iodio erano usati sin dai primi anni '40 in medicina. Nel processo di separazione dello ^{132}I dallo ^{132}Te , il ^{132}I risultò contaminato con ^{99m}Tc . Questa osservazione e successivi esperimenti portarono allo sviluppo del generatore $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$.

Nel corso dei primi studi, nel 1952, Maurice Goldhaber determinò lo schema di decadimento del ^{99}Mo e successivamente, nel 1956, Walter Tucker e Margaret Greene svilupparono il generatore di Tecnezio.

Il principio di funzionamento del generatore era il seguente: il radionuclide “genitore”, il ^{99}Mo , era fissato su una colonna cromatografica. Esso, per decadimento, generava il radionuclide “figlio”, il ^{99m}Tc , che veniva eluito mediante il passaggio di soluzione fisiologica attraverso la colonna.

Questo sistema aveva dimensioni abbastanza contenute e quindi poteva essere spedito facilmente.

Lasciamo ora che sia Bill Eckelmann [10] a raccontare cosa avvenne successivamente: *“Tra i radionuclidi disponibili, incluso il più usato ^{131}I , Jim Richards pensava che il tecnezio avesse finora le migliori proprietà nucleari per l'imaging con la camera di Anger perché l'emissione gamma di 140-keV aveva una penetrazione del tessuto soddisfacente (50% assorbito in 4,6 cm di tessuto) e perché l'energia era abbastanza bassa da essere facilmente collimata.”*

“Dopo un breve soggiorno a Mallinckrodt Nuclear, che aveva rilevato Nuclear Consultants, Inc. sono partito per Brookhaven National Laboratories. A BNL, Jim Richards e io abbiamo discusso spesso sull'utilizzo del ^{99m}Tc ; era chiaro che sarebbe stato necessario un ulteriore progresso nella chimica prima che il ^{99m}Tc venisse usato in modo diffuso. La forma chimica del ^{99m}Tc eluita dal generatore è il pertecnetato (TcO_4), lo stato chimico più stabile del tecnezio in soluzione acquosa. Ma il pertecnetato non poteva essere utilizzato direttamente perché non si lega agli agenti chelanti né direttamente alle molecole biologiche. Di conseguenza, utilizzando agenti riducenti si ottiene uno stato di ossidazione inferiore del ^{99m}Tc che risulta meno stabile. Nello stato ridotto, il tecnezio si lega facilmente agli agenti chelanti, formando così composti come il $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, la ^{99m}Tc -albumina umana o i globuli rossi marcati. Questi furono i nostri primi obiettivi e l'oggetto di un brevetto.

Quale agente riducente è stato utilizzato per i primi studi? Molti radiofarmaci sono stati formati utilizzando cloruro ferrico e acido ascorbico come agente riducente. Sebbene si tratti di un opportuno radiofarmaco, la necessità di utilizzare apparecchiature speciali come un pHmetro e la preparazione di tamponi sterili impedivano l'uso routinario di radiofarmaci tecnezati nella maggior parte dei laboratori di medicina nucleare. Nessun altro “mezzo di contrasto” utilizzato nella radiologia richiedeva questa preparazione in-

house, quindi il ^{99m}Tc era destinato ad essere un radionuclide interessante ma poco usato. L'introduzione dello ione stannoso come agente riducente consentì al pertecnetato di essere aggiunto ad un flaconcino contenente la molecola target senza ulteriori aggiustamenti del pH o aggiunta di altre sostanze chimiche. La reazione era straordinariamente semplice.

Con l'avvento del generatore $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ negli anni Sessanta seguito dallo sviluppo di kit "istantanei", l'uso di composti marcati con ^{99m}Tc si espanse rapidamente." [10]

Nel 1958, BNL rifiutò di richiedere un brevetto per questo dispositivo perché, come fu osservato in un memo, "... non siamo a conoscenza di un potenziale mercato per il Tecnezio-99 abbastanza grande da incoraggiare a intraprendere il rischio di brevettare sperando di avere un ritorno gratificante." [9]

Nel 1960, Powell Richards, che si ritirò nel 1983 come capo del gruppo di ricerca per i radionuclidi e radiofarmaci medici, fu il primo a suggerire al mondo, nel corso di un simposio tenutosi a Roma, che il ^{99m}Tc sarebbe stato un perfetto radioisotopo per uso medico. [9]

E così, il primo ricercatore medico ad usare il ^{99m}Tc fu Claire Shellabarger del Dipartimento di Medicina del BNL, che lo ha impiegò per studiare la tiroide.

Il primo ordine per un generatore di ^{99m}Tc fu effettuato nel 1961 da Paul Harper dell'Università di Chicago e dell'Argonne Cancer Research.

Dovevano trascorrere altri anni prima che il ^{99m}Tc venisse utilizzato a scopo medico e questo avvenne nel 1964, quando lo stesso Paul Harper alla Chicago University eseguì i primi studi sulla tiroide e presentò al Meeting di Badgastein i primi risultati clinici.

Alexander Gottschalk racconta così quello che accadde quando fu eseguito il primo esame con ^{99m}Tc con la gamma camera, che in quegli stessi anni era stata costruita da Hal Anger: "*We could not believe what happened when we administered the first dose of pertechmetate to a patient to perform a brain scan. The overabundance of counts compared with our positron brain images was staggering and the glow lights on the old-fashioned counter on the camera flashed like an aurora borealis.*" [11].

Nel 1965, il primo generatore commerciale fu venduto dalla Nuclear Consultant Co. (Mallinckrodt) e da quel momento migliaia di generatori di tecnezio sono quotidianamente utilizzati da tutti i reparti di Medicina Nucleare.

Onore agli scopritori!

Emilio Segrè (1905-1989) ha partecipato a numerose altre scoperte nel campo della fisica nucleare, in particolare l'astato (At, $Z = 85$, l'alogeno più pesante) e il plutonio-239 ($Z = 94$, usato nella seconda bomba atomica) ed è stato considerato uno dei dieci migliori radiochimici in un sondaggio condotto negli Stati Uniti nel 1947 [1]. Contrariamente alle sue speranze, non ottenne il premio Nobel per la scoperta che avrebbe permesso, negli anni a venire, una rapida crescita alla Medicina Nucleare, ma lo ricevette nel 1959, insieme a Owen Chamberlain, per la loro scoperta dell'antiprotone, mediante l'utilizzo del bevatrone, un ulteriore sviluppo del ciclotrone in grado di accelerare i protoni a 6 GeV.

Carlo Perrier (1886-1948) non è stato onorato in questo modo diretto. Indirettamente, tuttavia, Segrè lo ha onorato citando "la sua capacità chimica superiore" [C] e gli ha tributato elogi simili in più di un'occasione [1], rendendo chiaro che il contributo di Perrier era stato essenziale per la loro scoperta.

Conclusione

Il ^{99m}Tc , così come il ^{131}I , è un radionuclide emblematico per la Medicina Nucleare. Il primo fu scoperto senza sapere in realtà per cosa dovesse essere impiegato se non dopo molti anni. Il secondo fu quasi creato apposta per l'impiego che da subito ne fu fatto.

Ancora oggi entrambi sono i capisaldi rispettivamente della branca diagnostica e di quella terapeutica della Medicina Nucleare.

Entrambi sono utilizzati come tali, nella diagnostica e terapia delle affezioni della tiroide o in altre patologie, o impiegati per marcare altre molecole, consentendo un ambito notevolmente più vasto di applicazioni diagnostiche e terapeutiche.

Sul loro impiego si sono forgiate gran parte delle conoscenze di radioprotezione di cui disponiamo oggi e che consentono agli operatori di lavorare in condizioni di maggiore sicurezza.

Per questo il nostro ringraziamento va a tutti coloro che, a partire da Marie Curie, hanno sacrificato la loro vita per il miglioramento delle conoscenze nel campo delle radiazioni applicate alla Medicina, facendo sì che ancor oggi la Medicina Nucleare contribuisca a salvare o a migliorare la vita dei tanti pazienti che con fiducia ad essa si rivolgono.

Bibliografia

1. Emilio Segrè. Autobiografia di un fisico. Ed. Il Mulino, 1995.
2. Patton DD. How technetium was discovered in a pile of junk. *J.Nucl.Med.* 39: 26N, 1998.
3. Zingales R. Masurium to Trinacrium: The Troubled Story of Element 43. *J Chem Education* 81: 221-27, 2005.
4. Heilbron JL, Seidel RW. Lawrence and his laboratory: a history of the Lawrence Berkeley Laboratory. Berkeley Los Angeles Oxford: University of California Press, 1989.
5. Segrè E. The adventurous history of the discovery of technetium. In: Nicolini M, Bandoli G, Mazzi U, eds. Technetium and rhenium in chemistry and nuclear medicine 2. Proceedings of the second international symposium on technetium in chemistry and nuclear medicine, 9-11 September 1985, Padova, Italy. Verona: Cortina International, New York: Raven Press; 1986: 1-10.
6. Brucer M. Nuclear medicine begins with a boa constrictor. *J Nucl Med.*19: 581-98, 1978.
7. D. de Jonge FAA, Pauwels EKJ. Technetium, the missing element. *Eur J Nucl Med* 23: 336-44, 1996.
8. Segrè E., Seaborg GT. **Nuclear Isomerism in Element 43**. *Phys. Rev.* 54: 772, 1938 (articolo reperibile su: http://prola.aps.org/abstract/PR/v54/i9/p772_2).
9. BNL Retiree Jim Richards Honored for 'Critical Contribution' To Nuclear Medicine, by Pioneering the Use of Technetium-99m. *Brookhaven Bulletin* 52(44): 1-2, 1998. Reperibile su: <https://www.bnl.gov/bnlweb/pubaf/bulletin/1998/bb112098.pdf>
10. Eckelman WC. Unparalleled Contribution of Technetium-99m to Medicine Over 5 Decades. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2(3): 365-8, 2009.
11. Gottschalk A. The early years with Hal Anger. *Sem.Nucl.Med.* 26: 171-9, 1996.

Nuclear Isomerism in Element 43

We wish to report briefly an interesting case of isomerism which has appeared during an investigation of the short-lived radioactive isotopes of element 43. The irradiation of molybdenum with deuterons or slow neutrons produces a radioactive molybdenum isotope with a half-life of 65 hours which emits electrons with an upper energy limit of approximately 1 Mev. (This molybdenum activity has also been reported recently by Sagane, Kojima, Miyamoto and Ikawa.)¹ This molybdenum decays into a second activity which has a half-life of 6 hours and which emits only a line spectrum of electrons. Since the molybdenum emits electrons, the daughter activity must be ascribed to element 43; chemical identification has been carried out and has confirmed this identification of the 6-hour activity. Absorption measurements in aluminum and measurements with a magnetic spectrograph² indicate an energy for the electrons of about 110 kev. This line spectrum must be due to the conversion electrons of a gamma-ray of about 130 kev energy. The 6-hour activity also emits x-radiation and γ -radiation. The absorption of the x-rays in molybdenum, columbium and zirconium shows a discontinuity that is consistent with the $K\alpha$ line of element 43, which is to be expected on the basis of the interpretation given below.

The simplest and most reasonable explanation for these facts is the existence of an excited state in this isotope of element 43 which reverts to the ground state by the emission of conversion electrons and gamma-rays with a half-life of 6 hours. A line of conversion electrons corresponding to a similar transition seems to have been detected by Pontecorvo³ during a study of the nuclear isomerism in rhodium. A more complete discussion and a description of the experiments will be published⁴ later in the *Physical Review*.

We wish to thank Professor E. O. Lawrence for the privilege of working with the cyclotron and for his interest in this problem.

We wish also to express our appreciation to Mr. D. C. Kalbfell for the photographing of the line spectrum of electrons. This research has been aided by grants from the Research Corporation.

E. SEGRÈ
G. T. SEABORG

Radiation Laboratory,
Department of Physics (E.S.),
Department of Chemistry (G.T.S.),
University of California,
Berkeley, California,
October 14, 1938.

¹ Sagane, Kojima, Miyamoto and Ikawa, *Phys. Rev.* 54, 542 (1938).

² Kalbfell, *Phys. Rev.* 54, 543 (1938).

³ Pontecorvo, *Phys. Rev.* 54, 542 (1938).

Legge 8 marzo 2017, n. 24 Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie

*Mario Gabbrielli, °Luca Burroni

*Università di Siena; °Azienda Ospedaliera Universitaria Senese



La legge 8 marzo 2017 n. 24 *Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie* è stata emanata dopo un travagliato iter parlamentare per cercare di fornire una risposta a uno stato di sofferenza oggettivo, e cioè al pesante contenzioso in ambito sanitario, produttivo da un lato di comportamenti errati quali la medicina difensiva, dall'altro di un crescente clima di sfiducia da parte dei pazienti.

Con questa legge è stata posta al centro la questione della sicurezza delle cure, al fine di evitare cioè il realizzarsi (e soprattutto il ripetersi) degli eventi avversi e di conseguenza prevenire il contenzioso.

Ma pur giustamente enfatizzando la prevenzione il legislatore ha preso atto del fatto che un evento avverso si può realizzare, e pertanto, al fine di garantire la serenità degli operatori (altro elemento che comunque contribuisce alla sicurezza delle cure) è intervenuto sugli aspetti penalistici e, soprattutto, civilistici normando il risarcimento del danno.

Si è infine preso atto, a 18 anni dalla emanazione della legge 42 del 1999, che le prestazioni sanitarie non possono essere identificate nella sola attività del medico, ma bensì derivano dalla collaborazione tra le varie figure di professionisti sanitari, come è ben evidente ad esempio in ambito radiologico. Forse sarebbe stato opportuno anche prendere in considerazione espressamente le responsabilità degli amministratori, in quanto spesso i professionisti sanitari si trovano ad operare in strutture condizionate dalle scelte della politica sanitaria.

Un primo indubbio merito è quello di aver fatto giustizia di un provvedimento travagliato quale era la cosiddetta legge Balduzzi, che aveva creato difficoltà anche perché aveva introdotto in ambito penale quel concetto di colpa lieve che era difficile gestione.

Prima di una sintetica lettura del testo della legge va infine ricordato che siamo ancora in attesa della emanazione di alcuni decreti attuativi.

All'articolo 1 si enunciano i principi che hanno ispirato la legge, riaffermando al comma 1 che *La sicurezza delle cure è parte costitutiva del diritto alla salute ed è perseguita nell'interesse dell'individuo e della collettività* e per conseguire tale sicurezza si riafferma l'importanza (comm. 2 e 3) delle misure per la gestione del rischio clinico, che già erano state poste in risalto nella legge di stabilità del 2015, invitando espressamente a partecipare a tale processo virtuoso tutti i professionisti.

Nell'articolo 2 si prevede l'affidamento del ruolo di garante per il diritto alla salute al Difensore Civico (comma 1) che può ricevere la segnalazione di disfunzioni (comma 2) e di conseguenza si attiva acquisendo la relativa documentazione (comma 3).

In ogni regione (comma 4) dovrà essere istituito il Centro per la gestione del rischio sanitario e la sicurezza del paziente e nel sito internet di ogni struttura sanitaria (comma 5) dovrà essere pubblicata una relazione sugli eventi avversi e sulle misure conseguenti poste in atto (1).

La attività di prevenzione del rischio clinico delle singole regioni trova poi una sintesi nell'osservatorio nazionale delle buone pratiche sulla sicurezza nella sanità previsto dell'articolo 3, primo comma da istituire presso l'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (AGENAS), che come dettato nei commi successivi acquisisce i dati regionali sugli eventi avversi compresi quelli sugli oneri finanziari del contenzioso. Il ruolo centrale dell'osservatorio sarà però quello di predisporre in collaborazione con società scientifiche le *linee di indirizzo* e di individuare *idonee misure per la prevenzione e la gestione del rischio-sanitario e il*

monitoraggio delle buone pratiche per la sicurezza delle cure nonché per la formazione e l'aggiornamento del personale esercente le professioni sanitarie.

Indubbiamente una misura irrinunciabile per la sicurezza del paziente e per la prevenzione del contenzioso è la trasparenza dei dati, che viene ribadita nell'articolo 4, con il diritto del cittadino a entrare in possesso in una settimana della sua documentazione sanitaria con eventuali integrazioni entro trenta giorni.

E nella direzione della trasparenza dei dati va la importante modifica del regolamento di polizia mortuaria prevista dal comma 4: nei casi mortali i familiari possono concordare con il direttore sanitario il riscontro diagnostico cui può assistere un loro consulente. Si tratta di una disposizione assai importante che meritava forse un articolo dedicato e che potrà evitare nei casi in cui i familiari abbiano qualche dubbio sulla effettiva causa della morte il ricorso alla autorità giudiziaria (2).

Produttivo di profondi cambiamenti nei comportamenti assistenziali è l'articolo 5 che dispone che i professionisti sanitari debbano attenersi nella loro attività (definite in modo ridondante quali *finalità preventive, diagnostiche, terapeutiche, palliative, riabilitative e di medicina legale*) sia pure fatte salve le specificità del caso concreto *alle raccomandazioni previste dalle linee guida pubblicate ai sensi del comma 3 ed elaborate da enti e istituzioni pubblici e privati nonché dalle società scientifiche e dalle associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie iscritte in apposito elenco istituito e regolamentato con decreto del Ministro della salute, da emanare entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, e da aggiornare con cadenza biennale. In mancanza delle suddette raccomandazioni, gli esercenti le professioni sanitarie si attengono alle buone pratiche clinico-assistenziali.* Di fondamentale importanza sarà la identificazione dei requisiti che debbano avere i soggetti che dovranno redigere le linee guida: a tal fine si dovrà far riferimento a un emanando decreto del Ministero della salute, che stabilirà

- a) i requisiti minimi di rappresentatività sul territorio nazionale;*
- b) la costituzione mediante atto pubblico;*
- c) le procedure di iscrizione all'elenco nonché le verifiche sul mantenimento dei requisiti e le modalità di sospensione o cancellazione dallo stesso.*

Al comma 3 è poi stabilito che dovrà essere costituito il Sistema nazionale per le linee guida (SNLG) con una procedura che appare francamente complessa (*decreto del Ministro della salute, da emanare, previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, con la procedura di cui all'articolo 1, comma 28, secondo periodo, della legge 23 dicembre 1996, n. 662, e successive modificazioni, entro centoventi giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge*).

Qualche difficoltà organizzativa potrà poi conseguire dalla esplicita esclusione di nuove risorse finanziarie dedicate a questa attività, esclusione peraltro ripresentata anche per altri ambiti.

L'articolo 6 era indubbiamente il più atteso dai professionisti sanitari, in quanto incide profondamente sulla responsabilità penale introducendo una sorta di impunità se si rispettano determinate condizioni aggiungendo al codice penale l'articolo 590-sexies (*Responsabilità colposa per morte o lesioni personali in ambito sanitario*). - *Se i fatti di cui agli articoli 589 e 590 sono commessi nell'esercizio della professione sanitaria, si applicano le pene ivi previste salvo quanto disposto dal secondo comma. Qualora l'evento si sia verificato a causa di imperizia, la punibilità è esclusa quando sono rispettate le raccomandazioni previste dalle linee guida come definite e pubblicate ai sensi di legge ovvero, in mancanza di queste, le buone pratiche clinico-assistenziali, sempre che le raccomandazioni previste dalle predette linee guida risultino adeguate alle specificità del caso concreto.* In sintesi il professionista sanitario che si attiene a linee guida (con la incognita peraltro del caso concreto) risponde solo per negligenza e imprudenza e per inosservanza di leggi, regolamenti, ordini o discipline (3). Tale previsione peraltro non sarà sufficiente a limitare l'intervento della Autorità Giudiziaria in ambito penale, in quanto in ogni caso dovranno, a fronte di lamentate lesioni o morte di un paziente, essere eseguite comunque indagini volte a stabilire l'esatto inquadramento dei comportamenti. Si è voluto comunque introdurre un elemento di tutela dei professionisti, già garantiti peraltro dall'indirizzo

giurisprudenziale, che richiede la ragionevole certezza per l'attribuzione della responsabilità in ambito penale.

Francamente innovativo per la responsabilità civile è l'articolo 7 che interessa le strutture pubbliche e private e i professionisti dipendenti, cui sono equiparati i convenzionati, e i liberi professionisti, e che si ritiene opportuno riportare per intero:

1. La struttura sanitaria o sociosanitaria pubblica o privata che, nell'adempimento della propria obbligazione, si avvalga dell'opera di esercenti la professione sanitaria, anche se scelti dal paziente e ancorché non dipendenti della struttura stessa, risponde, ai sensi degli articoli 1218 e 1228 del codice civile, delle loro condotte dolose o colpose.

2. La disposizione di cui al comma 1 si applica anche alle prestazioni sanitarie svolte in regime di libera professione intramuraria ovvero nell'ambito di attività di sperimentazione e di ricerca clinica ovvero in regime di convenzione con il Servizio sanitario nazionale nonché attraverso la telemedicina.

3. L'esercente la professione sanitaria di cui ai commi 1 e 2 risponde del proprio operato ai sensi dell'articolo 2043 del codice civile, salvo che abbia agito nell'adempimento di obbligazione contrattuale assunta con il paziente. Il giudice, nella determinazione del risarcimento del danno, tiene conto della condotta dell'esercente la professione sanitaria ai sensi dell'articolo 5 della presente legge e dell'articolo 590-sexies del codice penale, introdotto dall'articolo 6 della presente legge.

4. Il danno conseguente all'attività della struttura sanitaria o sociosanitaria, pubblica o privata, e dell'esercente la professione sanitaria è risarcito sulla base delle tabelle di cui agli articoli 138 e 139 del codice delle assicurazioni private, di cui al decreto legislativo 7 settembre 2005, n. 209, integrate, ove necessario, con la procedura di cui al comma 1 del predetto articolo 138 e sulla base dei criteri di cui ai citati articoli, per tener conto delle fattispecie da esse non previste, afferenti alle attività di cui al presente articolo.

Come si legge nell'articolo, le strutture rispondono dell'operato dei propri dipendenti (pubblici o privati) in ambito contrattuale (analogamente ai liberi professionisti) che è indubbiamente favorevole a chi richiede i danni, in quanto prevede una prescrizione decennale e l'onere di provare di aver agito correttamente a carico del debitore, mentre i dipendenti possono essere chiamati in causa per via extracontrattuale (prescrizione quinquennale – inversione dell'onere della prova) (4). Il comma 4 va poi nella direzione della riduzione della spesa in quanto introduce in ambito sanitario le stesse modalità in atto per la circolazione stradale con tabelle valutative e finanziari e dedicate, sia pure con la pesante limitazione che non sono state emanate le tabelle per i danni dal 10 al 100.

Nello spirito di rendere più veloci i tempi del risarcimento e di decongestionare la giustizia Civile deve essere letto l'articolo 8 che impone a chi voglia intraprendere un giudizio civile di effettuare preliminarmente la procedura di conciliazione ai sensi dell'articolo 696 bis del codice civile (o in alternativa la mediazione).

L'articolo 9 è la ideale prosecuzione dell'articolo 7, in quanto disciplina i rapporti dei dipendenti e dei convenzionati pubblici e dei dipendenti privati con le strutture da cui dipendono nei casi in cui sia stato risarcito un danno: si conferma quanto previsto attualmente per i dipendenti pubblici estendendolo ai dipendenti privati, e cioè la possibilità di una azione di rivalsa, da compiersi attraverso la corte dei conti (dipendenti pubblici) o un'azione civile (dipendenti privati) nei casi di dolo o colpa grave; la novità di fondamentale importanza è però costituita dal fatto che l'importo che potrà essere richiesto, a prescindere dalla entità del risarcimento, non potrà essere superiore al triplo (espressione derivata da un refuso introdotto nel testo al Senato e da intendersi, come esplicitato dallo stesso relatore, nel senso di tre volte) della retribuzione lorda annuale. Per i dipendenti pubblici vi potranno essere anche conseguenze negative sulla progressione di carriera.

Per garantire da un lato i soggetti che hanno subito danni e dall'altro consentire ai professionisti di operare con serenità l'articolo 10 prevede l'obbligo (già in vigore per i liberi professionisti) per le strutture di dotarsi di idonee coperture finanziarie, non necessariamente attraverso un contratto con assicurazioni: *Le strutture sanitarie e sociosanitarie pubbliche e private devono essere provviste di copertura assicurativa o di altre analoghe misure per la responsabilità civile verso terzi e per la responsabilità civile verso prestatori d'opera*

per rispondere anche dell'operato del personale *a qualunque titolo operante presso le strutture sanitarie o sociosanitarie pubbliche e private, compresi coloro che svolgono attività di formazione, aggiornamento nonché di sperimentazione e di ricerca clinica. La disposizione del primo periodo si applica anche alle prestazioni sanitarie svolte in regime di libera professione intramuraria ovvero in regime di convenzione con il Servizio sanitario nazionale nonché attraverso la telemedicina.* Gli operatori sanitari dipendenti o convenzionati devono poi stipulare polizze per la copertura della colpa grave, che comporta, come visto, il rischio della azione di rivalsa. I requisiti delle polizze assicurative dovranno essere stabiliti con decreto ministeriale.

Con l'articolo 11 poi si incide in modo significativo sulle coperture assicurative, prevedendo il superamento della formula *claim's made*, che poneva seri rischi di scopertura per i professionisti in caso di sinistri avvenuti in periodi in cui era in vigore la assicurazione, ma denunciati successivamente a polizza non rinnovata: questo superamento appare doveroso, anche alla luce dalla recentissima sentenza della Corte di Cassazione che stigmatizza tali clausole come vessatorie *in quanto realizzano un ingiusto e sproporzionato vantaggio per l'assicurazione* (5).

Per superare il rischio di una mancata copertura è previsto che *La garanzia assicurativa deve prevedere una operatività temporale anche per gli eventi accaduti nei dieci anni antecedenti la conclusione del contratto assicurativo, purché denunciati all'impresa di assicurazione durante la vigenza temporale della polizza. In caso di cessazione definitiva dell'attività professionale per qualsiasi causa deve essere previsto un periodo di ultrattività della copertura per le richieste di risarcimento presentate per la prima volta entro i dieci anni successivi e riferite a fatti generatori della responsabilità verificatisi nel periodo di efficacia della polizza, incluso il periodo di retroattività della copertura. L'ultrattività è estesa agli eredi e non è assoggettabile alla clausola di disdetta.*

L'articolo 12 disciplina le modalità con cui il danneggiato può chiedere il risarcimento alla assicurazione, alla struttura o al professionista, e con il successivo articolo 13 si dispone l'informazione del professionista interessato nel caso di richieste alla assicurazione o alla struttura: in assenza di tale informazione non potrà essere esercitata la rivalsa.

Con l'articolo 14 viene prevista una ulteriore tutela per i pazienti con la istituzione di un fondo di garanzia sulla base di contributi versati dalle imprese di assicurazione e che deve intervenire *qualora il danno sia di importo eccedente rispetto ai massimali previsti dai contratti di assicurazione; qualora la struttura sanitaria o sociosanitaria pubblica o privata ovvero l'esercente la professione sanitaria risultino assicurati presso un'impresa che al momento del sinistro si trovi in stato di insolvenza od i liquidazione coatta amministrativa o vi venga posta successivamente; qualora la struttura sanitaria o sociosanitaria pubblica o privata ovvero l'esercente la professione sanitaria siano sprovvisti di copertura assicurativa per recesso unilaterale dell'impresa assicuratrice ovvero per la sopravvenuta inesistenza o cancellazione dall'albo dell'impresa assicuratrice stessa.*

Nel caso in cui intervenga la Autorità Giudiziaria, sia in ambito penale che in quello civile, di fondamentale importanza è la scelta dei consulenti o dei periti in quanto devono essere soggetti qualificati; per un equilibrato parere dovrà ogni volta essere costituito un collegio formato da uno specialista in Medicina Legale e da uno o più specialisti nella materia in esame da scegliere da appositi elenchi, già previsti, aggiornati ogni cinque anni. Al fine di contenere i costi è poi stato escluso l'incremento del 40% per ciascuno degli altri componenti del collegio dell'onorario del consulente, misura che certamente renderà meno appetibile l'attività per la Autorità Giudiziaria.

All'articolo 16 si torna a parlare del rischio clinico, precisando che i verbali degli audit non sono acquisibili ai fini giudiziari e inserendo i medici legali nella gestione del rischio clinico.

L'articolo 17 poi estende la normativa anche alle regioni a statuto speciale, compatibilmente con i rispettivi statuti.

L'articolo 18 infine prevede che le amministrazioni interessate provvedano all'attuazione delle nuove disposizioni senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica, ricorrendo alle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili, e questo indubbiamente non faciliterà l'applicazione della norma.

Bibliografia

- 1) Tartaglia R., Albolino S., Tanzini M., *Ruolo e funzione del Centro per la gestione del rischio sanitario e la sicurezza del paziente*, in Benci L., Bernardi A., Fiore A., Frittelli T., Gasparrini V., Hazan M., Martinengo P., Rodriguez D., Rossi W., Tartaglia R., Tita A., *Sicurezza delle cure e responsabilità Sanitaria, Quotidiano sanità Edizioni, Roma 2017*, p 31.
- 2) Rodriguez D., *Il riscontro diagnostico concordato con i familiari*, in Benci L., Bernardi A., Fiore A., Frittelli T., Gasparrini V., Hazan M., Martinengo P., Rodriguez D., Rossi W., Tartaglia R., Tita A., *Sicurezza delle cure e responsabilità Sanitaria, Quotidiano sanità Edizioni, Roma 2017*, p 56.
- 3) Caputi M., *I nuovi limiti della azione penale*, in Lovo M., Nocco L., *La nuova responsabilità Sanitaria, Gruppi 24 Ore E book 28 febbraio 2017*, p. 26.
- 4) Hazan M., Zorzit D., *responsabilità civile della struttura e dell'esercente la professione sanitaria*, in Benci L., Bernardi A., Fiore A., Frittelli T., Gasparrini V., Hazan M., Martinengo P., Rodriguez D., Rossi W., Tartaglia R., Tita A., *Sicurezza delle cure e responsabilità Sanitaria, Quotidiano sanità Edizioni, Roma 2017*, p 97.
- 5) Corte di Cassazione, Sezione III Civile, sentenza n. 10506 del 28 aprile 2017.

Lettera ai soci AIMN

Elvio Russi, Presidente AIRO



Carissimi,

nell'accogliere con piacere il bisogno condiviso del presidente Schillaci ad aprire uno spazio comune medico-nucleare- radioterapia sul notiziario dell'AIMN, mi piace sottolineare l'apprezzamento di questa iniziativa da parte di tutto il consiglio direttivo AIRO.

Come società scientifiche dell'area radiologica Fidesmar sicuramente condividiamo tematiche di imaging e terapeutiche comuni che vanno approfondite anche con l'idea formulata dal presidente Schillaci di vedere i nostri gruppi di studio lavorare insieme.

Muoverci sull'esempio della collaborazione già nata tra le nostre due società grazie all'iniziativa dell'attuale segretario del gruppo di studio Oncologia AIMN, Dr. Andrea Bianchi-Medicina Nucleare Cuneo, e della Dott.ssa Almalina Bacigalupo coordinatrice del gruppo di studio testa-collo AIRO potrebbe costituire uno stimolo per la ricerca nelle aree di reciproco interesse.

Dalla collaborazione del gruppo oncologico AIMN e gruppo testa colo AIRO è nato infatti lo studio retrospettivo osservazionale multicentrico "Valutazione prognostica della PET FDG nel carcinoma squamocellulare del distretto testa-collo". Questo studio si pone l'obiettivo di valutare l'impatto prognostico della FDG-PET nei pazienti affetti da HNSCC trattati con terapia curativa standard attraverso la verifica e la conseguente validazione di criteri interpretativi PET di risposta al trattamento sia di tipo quantitativo che di tipo qualitativo. Questa valutazione sta coinvolgendo i Centri di Radioterapia e di Medicina Nucleare di Alessandria, Candiolo (TO), Cuneo, Firenze, Genova, IEO di Milano, Modena, Reggio Emilia, Humanitas di Milano, Pisa, Roma PTV e Roma Cattolica. Il disegno di questo studio prevede una revisione centralizzata (centri revisori Cuneo, Firenze e Genova), effettuata con l'ausilio di una piattaforma di interscambio di immagini (Widen), di studi FDG-PET basali e post-trattamento condotti da centri di Medicina Nucleare accreditati dal punto di vista tecnico (in possesso, cioè, della certificazione utilizzata per la partecipazione agli studi PET-oriented della FIL-Federazione Italiana Linfomi) e armonizzati dal punto di vista procedurale su pazienti affetti da carcinoma squamoso dell'orofaringe, ipofaringe, nasofaringe e laringe sottoposti a terapia con intento curativo.

Un primo seme alla crescita di questa pianta è stato gettato sotto i migliori auspici.

Elvio Russi
Presidente AIRO

Periodico AIFM “Fisica in Medicina”.

Rubrica: Collaborazione con AIMN

a cura di M.Claudia Bagnara



Presentazione della rubrica

M.Claudia Bagnara, Luigi Mansi

Con questo numero nasce la Rubrica nel Periodico AIFM “Collaborazione con AIMN”, da un progetto condiviso tra le associazioni AIFM e AIMN, con l’intento di fare da trait-d’union tra le due, i cui professionisti sono storicamente e culturalmente abituati a lavorare insieme.

Questa Rubrica avrà un “corrispettivo” nel Notiziario AIMN.

Nel mondo AIMN è da sempre naturale accogliere la partecipazione e i contributi di fisici, questa rubrica è l'occasione per fare in modo che AIFM accolga i contributi, le proposte, le richieste di AIMN ed offra la professionalità per crescere insieme.

Viene quindi dedicato uno spazio all'AIMN, al fine di:

- presentare contributi a carattere storico-culturale, scientifico e generale, di interesse comune per le diverse figure professionali che abitualmente si interfacciano nella nostra vita lavorativa
- lanciare proposte di argomenti che possano essere affrontati da un team di professionisti delle varie discipline e che veda lavorare insieme Fisici e Medici Nucleari, ma anche Biologi, Tecnici Sanitari di Radiologia Medica, Tecnici di Laboratorio, Radiochimici e Radiofarmacisti
- coinvolgere i giovani di entrambe le associazioni, spesso fonte di idee innovative e di entusiasmo, dando spazio alle loro idee e iniziative, nell’interesse comune
- segnalare contributi pubblicati nel notiziario e nel sito AIMN, che siano di interesse per i fisici medici, favorendo il diffondersi della “frequenziazione reciproca”
- (segnalare pubblicazioni interessanti di interesse comune per entrambe le professionalità)

Si invitano quindi tutti i lettori a voler partecipare attivamente affinché questa rubrica, e la rubrica gemella nel Notiziario AIMN, crescano e si alimentino a vicenda: chiunque voglia fare proposte, commenti, o volesse fornire contributi può mettersi in contatto con

mariaclaudia.bagnara@hsanmartino.it (Notiziario AIFM)

mansi.luigi@libero.it (Notiziario AIMN)

Selezioni dalla voce di AIMN

Dal Notiziario AIMN numero 2017.1

- Dopo 25 anni, una nuova Direttiva UE chiede l’ottimizzazione dosimetrica della terapia medico nucleare: richiesta utopica o opportunità? Carlo Chiesa, Michele Stasi
- Effetti genetici delle radiazioni ionizzanti. Un rischio sottovalutato? Guido Galli

Dal Notiziario AIMN numero 2017.2

- Highlights delle presentazioni sulla fisica in medicina nucleare al XIII CONGRESSO NAZIONALE AIMN. Carlo Chiesa, Orazio Zoccarato, Marta Paiusco, Lidia Strigari, Michela Lecchi, Cinzia Pettinato, Claudia Bianchi, Marta Cremonesi, Michele Stasi, Massiliano Pacilio, Roberta Matheoud

Dal sito www.aimn.it

- Online i notiziari del XIII Congresso Nazionale AIMN di Rimini 2017

Il conflitto tra ottimizzazione del trattamento e la registrazione di radiofarmaci con posologia fissata nella terapia medico nucleare in oncologia

Chiesa C, Sjogreen Gleisner K, Flux G, Gear J, Walrand S, Bacher K, Eberlein U, Visser E, Chouin N, Ljungberg M, Bardies M, Lassmann M, Strigari L, Konijnenberg MW.

Traduzione in Italiano a cura di Carlo Chiesa.



Premessa

Il Prof. Mansi, responsabile del notiziario AIMN, mi ha chiesto gentilmente di presentare sul notiziario il seguente editoriale pubblicato sull' European Journal Nuclear Medicine Molecular Imaging. Stupito, non ho potuto rifiutare un così cortese invito e, rispetto all' articolo originale, ho aggiunto qualche nota chiarificatrice a piè di pagina.

In generale l'editoriale ha lo scopo di difendere la possibilità di somministrare su base dosimetrica, e di sottolineare il fatto che, ai sensi del principio di ottimizzazione come espresso dall' articolo 56 della Direttiva UE 2013/59, in terapia medico nucleare il fine radioterapeutico, ossia l'efficacia, non deve essere sacrificato al fine della sola sicurezza.

Ottimizzazione significa studiare il bilancio tra i rischi e i benefici.

Carlo Chiesa

Abstract

La Direttiva del Consiglio d'Europa 2013/59, che riguarda gli standard di base di sicurezza per la protezione contro i pericoli derivanti dalle esposizioni a radiazioni ionizzanti [1], afferma che le procedure radioterapeutiche devono includere la pianificazione individualizzata dell'esposizione del volume bersaglio e simultaneamente mantenere le dosi ai volume e tessuti non bersaglio a valori più bassi ragionevolmente ottenibili (ALARA) e compatibili con il fine radioterapico dell'esposizione (Articolo 56, Ottimizzazione). Il termine "radioterapeutico" è definito come "attinente alla radioterapia, compresa la medicina nucleare a scopi terapeutici" (Definizione 81). Nella terapia medico nucleare, la pianificazione della dose assorbita è effettuata raramente. Uno dei maggiori ostacoli a tale pianificazione è che, nella maggioranza dei trattamenti, la posologia del radiofarmaco o del dispositivo medico (⁹⁰Y microsferi), approvata e indicata nel foglietto illustrativo, è basata su quantità prefissate, che possono in taluni casi essere modulate in base al peso del paziente, alla superficie corporea o a criteri simili. Tali approcci non hanno alcun razionale relativamente al principio ALARA.

Al fine di ottimizzare i metodi di prescrizione degli agenti radioterapeutici, diversi centri in Europa stanno effettuando studi clinici in cui la scelta dell'attività da somministrare è basata sulla dosimetria individualizzata. Tuttavia, tali tipi di approccio possono essere considerati in conflitto con la posologia indicata nel foglietto illustrativo. Al fine di conciliare tale conflitto, proponiamo che i foglietti illustrativi delle future registrazioni includano due modi possibili di scelta dell'attività da somministrare: la posologia adottata oggi, e, in parallelo, un metodo di prescrizione basato sulla dosimetria individualizzata. Si noti che un esempio in tal senso è già disponibile per la ¹³¹I-metaiodobenzilguanidina (mIBG). Adottando questa doppia possibilità, non vi sarà alcun ostacolo per lo sviluppo dei prodotti terapeutici, e nel contempo si permetterà l'ottimizzazione dosimetrica dei trattamenti futuri.

La formalizzazione del principio di Ottimizzazione nella nuova Direttiva del Consiglio d'Europa 2013/59

La nuova Direttiva del Consiglio d'Europa 2013/59 [i], che deve essere tradotta in legge dello Stato entro il 6 February 2018, all'articolo 56 (Principio di ottimizzazione della Radioprotezione Optimization principle of radiation protection) recita: "Per tutte le esposizioni mediche di pazienti a fini radioterapeutici, l'esposizione di volumi bersaglio è programmata individualmente, con un'appropriata verifica dell'esecuzione, tenendo conto che le dosi per quanto riguarda i volumi e tessuti non bersaglio devono essere le più basse ragionevolmente ottenibili e ***compatibili con il fine radioterapeutico perseguito con l'esposizione.***" Non vi è alcun dubbio che questa asserzione valga anche per la terapia medico nucleare, dato che l'articolo 4 della stessa Direttiva nella definizione 81 definisce il termine: "radioterapeutico" come "attinente alla radioterapia, compresa la medicina nucleare a scopi terapeutici". La direttiva perciò richiede la dosimetria interna, come viene implementata nella routine dei reparti di radioterapia con acceleratori o brachiterapia. Tuttavia in terapia medico nucleare la dosimetria viene effettuata raramente. Una delle ragioni principali è il carico di lavoro richiesto: conteggi o scintigrafie sul corpo intero, talvolta prelievi di sangue, per alcuni giorni dopo la somministrazione.

In qualunque radio esposizione a fini terapeutici, il ***fine*** è l'efficacia contro la malattia. Quando ci si muova in ambito terapeutico, il principio di ottimizzazione (ALARA) dell'articolo 56, afferma che la dose ai tessuti non bersaglio deve essere mantenuta ragionevolmente bassa, ma non così bassa da perdere efficacia. Noi riteniamo che questo concetto valga soprattutto nella lotta contro le neoplasie che minacciano la sopravvivenza del paziente¹. Di conseguenza, siamo profondamente convinti del fatto che per aderire al principio di ottimizzazione nel trattamento di tali pazienti oncologici richieda, la terapia medico nucleare debba essere basata sulla dosimetria individualizzata.

L'approccio basato sulla massima dose assorbita tollerabile in terapia medico nucleare

A differenza della radioterapia a fasci esterni, nella terapia medico nucleare si possono presentare pazienti o situazioni ove la dose assorbita dai volumi bersaglio non può essere calcolata o predetta con affidabilità, a causa di ragioni tecniche o pratiche. Ad esempio il volume delle lesioni può non essere misurabile (troppo piccolo, o infiltrante nei tessuti sani) oppure la molecola impiegata nella dosimetria previsionale può avere un potere predittivo limitato della reale biodistribuzione terapeutica². In tali circostanze non vi è la possibilità di applicare rigorosamente l'ottimizzazione basata sul bilancio tra dose assorbita dalle lesioni e dai tessuti sani. In questi casi il secondo livello di pianificazione è di puntare alla massima dose assorbita tollerabile (MTAD) agli organi e tessuti non bersaglio.

Questo tipo di approccio non è nuovo nella terapia medico nucleare. Nel caso dei trattamenti di pazienti con metastasi da carcinoma tiroideo differenziato, l'attività poteva venir prescritta al fine di erogare la MTAD di 2 Gray al midollo rosso³. Questo approccio è stato sviluppato più di 50 anni fa da Benua et al [ii], e applicato con successo nei decenni seguenti da Leeper [iii]. Oggi il metodo è stato sfortunatamente abbandonato da molte istituzioni, ma viene mantenuto in altri centri [iv, v, vi, vii, viii, ix]. La sua applicazione ha fornito solide indicazioni⁴ di un miglior successo terapeutico rispetto all'approccio ad attività fissa [4, 5], sebbene studi clinici con il più alto livello di evidenza (fase III randomizzati) non siano mai stati eseguiti. Tale approccio detto di massimizzazione è stato recentemente riproposto [x], introducendo l'acronimo AHASA (As High As

¹Il peso da dare alla frase seguente è proporzionato al grado di minaccia alla sopravvivenza della neoplasia in questione. Ad esempio la presenza di un residuo tiroideo da CA differenziato della tiroide in un paziente a rischio basso o medio non è da intendere come una minaccia alla sopravvivenza del paziente, e quindi non richiede la dosimetria per il trattamento.

²Si pensi ad esempio ai macroaggregati di albumina marcati con tecnezio 99m utilizzati per simulare la biodistribuzione delle microsferi nella radioembolizzazione.

³A stretto rigore il limite storico è dato da 2 Gray al sangue, usato come surrogato del midollo rosso.

⁴Si tratta di indicazioni, non di evidenze basate su studi randomizzati

Safely Attainable, tanto alta quanto raggiungibili in sicurezza) anziché instead of ALARA. Questo approccio pertanto mira a perseguire il fine radioterapeutico perseguito con l'esposizione.

Abbiamo un'altra applicazione del metodo AHASA nella terapia con ^{131}I mIBG del neuroblastoma, ove il limite di 2 Gray (MTAD) di dose assorbita al midollo emopoietico per evitare la mielodepressione acuta fu determinato da Fielding et al nel 1991 [xi]. Il protocollo multicentrico randomizzato VERITAS è attualmente in fase di discussione e di sviluppo. E' basato sulla massimizzazione individualizzata dell'attività somministrabile, al fine di raggiungere un totale di dose assorbita dal corpo intero di 4 Gray, in 2 somministrazioni tandem separate da un intervallo di 2 settimane [xii]. Tale studio richiede la raccolta preventiva di cellule staminali.

Un terzo esempio di massimizzazione si trova in una pubblicazione recente sulla radioembolizzazione dell'epatocarcinoma con ^{90}Y microsferi in vetro [xiii]. Gli autori hanno sviluppato un paradigma per la pianificazione del trattamento che mira principalmente a erogare la MTAD al parenchima epatico, dato che la previsione della dose assorbita dalle lesioni può essere incerta⁵ [xiv].

I tre esempi riportati (metastasi da CA tiroideo differenziato, neuroblastoma, epatocarcinoma) hanno come strategia comune il fatto che viene adottata la massimizzazione (AHASA) anziché l'ottimizzazione (ALARA) al fine di ottenere l'efficacia terapeutica in situazioni in cui il potere predittivo della dosimetria al tumore è limitato. Riteniamo pertanto che, in presenza di malattia che minacci la sopravvivenza, ossia nei trattamenti oncologici, qualora la dose assorbita o la risposta del tumore non possa essere prevista in maniera affidabile, mentre al contempo vi siano evidenti rischi di tossicità radio indotta agli organi sani, le somministrazioni terapeutiche nella pratica clinica debbano essere effettuate secondo l'approccio di massimizzazione (AHASA).

La posologia nelle registrazioni attuali dei radiofarmaci

Nella terapia dei tumori neuroendocrini mediante analoghi della somatostatina radiomarcati, stiamo finalmente per dare il benvenuto alla registrazione del radiopeptide DOTATATE marcato con ^{177}Lu . Questo è uno dei più agognati risultati della terapia medico nucleare, dato che i radio peptidi sono stati usati per 25 anni, ma sempre e solo come farmaci sperimentali.

Le osservazioni cliniche mostrano un aumento netto del tempo libero da progressione di malattia rispetto alla terapia con analoghi della somatostatina non radio marcati (studio registrativo NETTER-1 [xv]). Tuttavia lo schema proposto per la somministrazione nello studio registrativo, ossia la posologia (7.4 GBq x 4 volte) solleva preoccupazioni se visto dal punto di vista dell'ottimizzazione. Se qualche terapeuta volesse discostarsi dallo schema fisso "4 cicli, OK per tutti) per adottare una strategia di pianificazione ottimizzata, questo potrebbe offrire a molti pazienti l'opportunità di ricevere un numero maggiore di trattamenti e quindi potenzialmente di ottenere un maggior beneficio.

Considerate che nello studio clinico ILUMINET in corso effettuato con ^{177}Lu -DOTATATE, il numero di somministrazioni a ciascun paziente è disegnato in base alla dose assorbita dai reni. Un'analisi ad interim mostra che il numero di somministrazioni varia tra 3 e 8 [xvi]. Nel gruppo di pazienti che hanno ultimato i trattamenti per aver raggiunto la dose limite specificata dal protocollo, il 73% hanno ricevuto più di 4 cicli e il 9% ne hanno ricevuto meno. In altri termini, gli ottimi risultati ottenuti nello studio registrativo potrebbero essere ulteriormente migliorati. E' pertanto importante che i centri in grado di effettuare la dosimetria non vengano ostacolati nell'ottimizzazione dei loro protocolli e abbiano il permesso di individualizzare il numero di somministrazioni o l'attività somministrata sulla base della dose assorbita. La marcata variabilità individuale della velocità di eliminazione dei radiofarmaci richiede lo studio personalizzato del trattamento [xvii,xviii,xix].

⁵E' soprattutto incerta l'efficacia poiché dipende fortemente dalla dimensione della lesione.

E' chiaro che per la maggior parte dei radiofarmaci il concetto di posologia è lontano dal principio di ottimizzazione (ALARA), e persino da quello di massimizzazione (AHASA), e perciò non è compatibile con il fine radioterapeutico perseguito con l'esposizione. Persino nei casi in cui il fine terapeutico sia puramente palliativo, esistono indicazioni del fatto che il beneficio per il paziente (in termini di percentuali di risposta [4, 5] o di sopravvivenza globale [5,xx]) possa essere migliorato se viene applicato il principio di ottimizzazione (ove possibile) o di massimizzazione.

Il principio di ottimizzazione nelle procedure di radioembolizzazione

La radioembolizzazione epatica è una promettente terapia loco regionale delle lesioni epatiche primarie e secondarie. Le microsferi sono approvate come dispositivi medici, e vengono impiantate permanentemente sotto guida angiografica. Grazie all'assenza della eliminazione biologica, i calcoli dosimetrici possono essere effettuati partendo da una sola immagine tomografica. Questa è una situazione unica rispetto a tutti i radio farmaci, che richiedono usualmente una sequenza di acquisizioni. Come in radioterapia con fasci esterni, in radioembolizzazione è possibile effettuare la simulazione, utilizzando un agente radioattivo non terapeutico come simulatore biodegradabile (macro aggregati di albumina marcati con ^{99m}Tc). La tossicità radio indotta nella parte non tumorale del

fegato costituisce un rischio di morte considerevole in questo tipo di trattamenti [xxi,xxii]. Come conseguenza del lieve carico di lavoro necessario e di un rischio grave evidente, il numero notevole di centri in Europa che adottano una pianificazione dosimetrica reale⁶ della radioembolizzazione è in crescita [EANM Survey,xxiii].

Un commento interessante circa la dosimetria nella radioembolizzazione viene da Etienne Garin et al [xxiv]: "*questo tipo di potente predittore preterapeutico della risposta e della sopravvivenza rappresenta un chiaro vantaggio della radioembolizzazione. Questo vantaggio non è sfortunatamente disponibile con altri approcci terapeutici del cancro del fegato, come la chemioterapia, la terapia biologica (sorafenib), o la chemioembolizzazione (TACE).*" Questo "*vantaggio chiaro*", disponibile in generale con qualunque emettitore di raggi gamma, è ovviamente perso se viene adottata una posologia non basata sulla dosimetria.

Tong, Kao et al [xxv] in un'altro articolo forniscono delle ulteriori sottolineature molto importanti: "*[...] i radiofarmaci terapeutici producono il loro potere sulla risposta biologica principalmente mediante l'effetto deterministico delle radiazioni, [...] Qualunque studio che dimostri un'apparente sicurezza nonostante l'uso di metodi empirici o semiempirici di prescrizione porta semplicemente alla logica conclusione che tali metodi hanno la tendenza conservativa a sotto dosare, sacrificando l'efficacia per la sicurezza. [...] L'era moderna della medicina personalizzata richiede la misura dei parametri biofisici paziente specifici per individualizzare il trattamento così da massimizzare l'effetto desiderato minimizzando la tossicità*".

Interessante il fatto che, per la prima volta nella storia della terapia medico nucleare, tutte le tre aziende produttrici di microsferi radio marcate per radioembolizzazione stiano effettuando sforzi e investimenti sostanziali per ottimizzare il trattamento mediante la dosimetria [xxvi, xxvii, xxviii].

La responsabilità delle agenzie regolatorie per il conflitto tra ottimizzazione e posologia

La terapia medico nucleare è effettuata mediante radiofarmaci o dispositivi medici radioattivi che offrono l'opportunità unica effettuare trattamenti specifici su ciascun paziente. Gli aspetti farmaceutici di tali agenti sono in genere legalmente ben conosciuti, e sono osservati scrupolosamente nei procedimenti registrativi. Tuttavia, la loro natura radioattiva viene paradossalmente trascurata, nonostante sia il loro

⁶Il metodo indicato nel foglietto illustrativo delle microsferi in vetro, pur indicando i Gray da impartire al fegato, non è da considerarsi dosimetria reale poiché non differenzia la dose assorbita dal tumore da quella assorbita dal fegato sano, ed è pertanto al di fuori del principio di ottimizzazione.

principale meccanismo d'azione [25]. Tale meccanismo indica chiaramente che essi appartengono al campo della radioterapia (definizione 81 nella Direttiva 2013/59).

Ogniqualvolta un'agenzia regolatoria accetti una posologia basata esclusivamente su quantità fisse, per esempio attività fissa e numero fissato di somministrazioni (^{177}Lu DOTATATE), o attività fissa per unità di peso corporeo (^{223}Ra), i medici terapisti, al fine di ottemperare alla posologia indicata nel foglietto illustrativo, possono venir impediti dall'effettuare prescrizioni basate sulla dose-assorbita personalizzata. Come conseguenza, l'applicazione del principio di ottimizzazione della radioterapia (articolo 56) viene impedita. In altre parole, un foglietto illustrativo che contenga solo una posologia non dosimetrica spinge il terapeuta in una posizione di conflitto con l'articolo 56.

Noi segnaliamo questa responsabilità delle autorità registrative e sanitarie, che dovrebbero essere ben consapevoli delle problematiche sopra esposte prima di approvare una posologia non dosimetrica che escluda la possibilità di un'ottimizzazione del trattamento basata sulla dosimetria.

Nella situazione storica presente, in cui la dosimetria interna non viene applicata sistematicamente, *proponiamo che qualunque foglietto illustrativo di qualsivoglia radio farmaco o dispositivo medico radioattivo per terapia medico nucleare indichi, in parallelo con la posologia convenzionale, la possibilità di somministrazione basata sulla dosimetria individualizzata, effettuata sotto la piena responsabilità dell'equipe terapeutica.* In caso contrario, il principio di ottimizzazione non potrà mai essere applicato alla terapia medico nucleare. In caso di somministrazione basata sulla dosimetria, deve essere adottato un programma completo di garanzia della qualità per assicurare l'erogazione accurata dei trattamenti prescritti.

CONFORMITA' AGLI STANDARD ETICI

Finanziamenti: questo lavoro non è stato finanziato.

Comitato etico: questo articolo non contiene alcuno studio su soggetti umani né su animali.

Conflitti di interesse:

- Carlo Chiesa ha ricevuto onorari come oratore e consulente, nonché sponsorizzazione a congressi da BTG Biocompatibles. Egli ha anche ricevuto un onorario come consulente della MedPace CRO
- Glenn Flux ha ricevuto finanziamenti per ricerca da Sirtex and from BTG Biocompatibles
- Stephan Walrand conduce due progetti di ricerca finanziati da Sirtex
- Manuel Bardies ha ricevuto onorari come oratore da BTG Biocompatibles ed è consulente di ROCHE.
- Michael Lassmann ha ricevuto finanziamenti per ricerca da IPSEN, Nordic Nanovector and SIEMENS.
- Klaus Bacher ha ricevuto un onorario per consulenza di un giorno da BTG Biocompatibles che ha donato all'università di Ghent
- Eric P. Visser ha ricevuto finanziamenti per ricerca da Siemens

Katarina Sjögren Gleisner, Lidia Strigari, Uta Eberlein, Nicolas Couin, Jonathan Gear, Michael Ljungberg, Mark Konijnenberg dichiarano di non aver alcun conflitto di interesse.

REFERENCES

1. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0059&from=EN>
2. 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.*1962;87: 171-182
3. 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
4. Lee JJ, Chung JK, Kim SE, Kang WJ, Park DJ, Lee DS et al. Maximal safe dose of 131I after failure of standard fixed dose therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Ann Nucl Med.* 2008; 22:727-734
5. Klubo-Gwiedzinska J, Van Nostrand D, Atkins F, Burman K, Jonklaas J, Mete M and Wartofsky L Efficacy of dosimetric versus empiric prescribed activity of 131I for therapy of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96: 3217-3225
6. Verburg FA, 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
7. Bianchi L, Baroli A, Lomuscio G, Pedrazzini L, Pepe A, Pozzi L, Chiesa C 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
8. Dorn R, Kopp J, Vogt H, Heidenreich P, Carrol RG, Gulec SA Dosimetry-Guided Radioactive Iodine Treatment in Patients with Metastatic Differentiated Thyroid Cancer: Largest Safe Dose Using a Risk-Adapted Approach. *J Nucl Med.* 2003; 44:451-456
9. Hartung-Knemeyer V, Nagarajah J, Jentzen W, Ruhlmann M, Freudenberg LS, Stahl AR, Bockisch A, Rosenbaum-Krumme SJ Pre-therapeutic blood dosimetry in patients with differentiated thyroid carcinoma using 124-iodine: predicted blood doses correlate with changes in blood cell counts after radioiodine therapy and depend on modes of TSH stimulation and number of preceding radioiodine therapies. *Ann Nucl Med.* 2012 Nov;26(9):723-9
10. Frederik A. Verburg, Markus Luster, Luca Giovanella, Michael Lassmann, Carlo Chiesa, Nicolas Chouin, Glenn Flux for the EANM Thyroid, Radiation Protection and Dosimetry Committees The reset button revisited: why high activity 131I therapy of advanced differentiated thyroid cancer after dosimetry is advantageous for patients *Eur J Nucl Med Mol Imaging* DOI 10.1007/s00259-017-3649-9
11. Fielding SL, Flower MA, Ackery D, Kemshead JT, Lashford LS Lewis I Dosimetry of iodine 131 metaiodobenzilguanidine for treatment of resistant neuroblastoma: results of a UK study *Eur J Nucl Med* 1991;18:308-316
12. Buckley SE, Saran FH, Gaze MN, Chittenden S, Partridge M, Lancaster D, Pearson A, Flux GD. Dosimetry for fractionated 131I-mIBG therapies in patients with primary resistant high-risk neuroblastoma: Preliminary results. *Cancer Biother Radiopharm* 2007;22(1):105-112
13. 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, Seregni 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
14. Gnesin S, Canetti L, Adib S, Cherbuin N, Silva Monteiro M, Bize P, Denys A, Prior JO, Baechler S, Boubaker A Partition Model-Based 99mTc-MAA SPECT/CT Predictive Dosimetry Compared with 90Y TOF PET/CT Posttreatment Dosimetry in Radioembolization of Hepatocellular Carcinoma: A Quantitative Agreement Comparison *J Nucl Med.* 2016 Nov;57(11):1672-1678
15. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, Mittra E, Kunz PL, Kulke MH, Jacene H, Bushnell D, O'Dorisio TM, Baum RP, Kulkarni HR, Caplin M, Lebtahi R, Hobday T, Delpassand E, Van Cutsem E, Benson A, Srirajaskanthan R, Pavel M, Mora J, Berlin J, Grande E, Reed N, Seregni E, Öberg K, Lopera Sierra M, Santoro P, Thevenet T, Erion JL, Ruzniewski P, Kwekkeboom D, Krenning E; NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017 Jan 12;376(2):125-135.

16. Anna Sundlöv, Katarina Sjögren-Gleisner, Johanna Svensson, Michael Ljungberg, Tomas Olsson, Peter Bernhardt, Jan Tennvall Individualised ¹⁷⁷Lu-DOTATATE treatment of neuroendocrine tumours based on kidney dosimetry *Eur J Nucl Med Mol Imaging* DOI 10.1007/s00259-017-3678-4
17. Barone R, Borson-Chazot F, Valkema R, Walrand S, Chauvin F, Gogou L, Kvols LK, Krenning LP, Jamar F, and Pauwels S. Patient-Specific Dosimetry in Predicting Renal Toxicity with ⁹⁰Y-DOTATOC: Relevance of Kidney Volume and Dose Rate in Finding a Dose–Effect Relationship. *J Nucl Med* 2005 46: 99S-106S
18. Kletting P, Kull T, Maaß C, Malik N, Luster M, Beer AJ, and Glatting G Optimized Peptide Amount and Activity for ⁹⁰Y-Labeled DOTATATE Therapy *J Nucl Med* 2016; 57:503–508
19. Bergsma H, Konijnenberg MW, van der Zwan WA, Kam BL, Teunissen JJ, Kooij PP, Mauff KA, Krenning EP, Kwekkeboom DJ. Nephrotoxicity after PRRT with (¹⁷⁷) Lu-DOTA-octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. **2016** Sep;43(10):1802-11.
20. Chiesa C The individualized dosimetry in the radioembolization of hepatocarcinoma with ⁹⁰Y-microspheres *Physica Medica* 32 (2016) 169–170
http://www.physicamedica.com/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/ejmp/1stECMP_abstracts_EJMP3_2S3.pdf
21. 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 *Frontiers in Oncology* doi: 10.3389/fonc.2014.00210 <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2014.00210/full>
22. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, et al Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocarcinoma: a phase II study. *Hepatology* 2013;57(5):1826-37
23. Sjogren Gleisner K Current Status and Preparedness to Comply to the Directive (Report on European Survey) *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2016) 43 (Suppl 1): S22 OP052
24. Garin E, Boucher E, Rolland Y, ^{99m}Tc-MAA–Based Dosimetry for Liver Cancer Treated Using ⁹⁰Y-Loaded Microspheres: Known Proof of Effectiveness *J Nucl Med* 2014;55:1391-1392
25. Tong AK, Kao YH, Too CW, Chin KF, Ng DC, Chow PK Yttrium-90 hepatic radioembolization: clinical review and current techniques in interventional radiology and personalized dosimetry. *Br J Radiol*. 2016;89:20150943
26. 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 Jul;42(8):1202-22.<https://www.btg-im.com/en-B/Simplicit90Y/Home>
27. Smits MLJ, Nijssen JFW, van den Bosch MAAJ, Lam MGEH, Vente MAD, Mali WPTM,
28. van het Schip AD, Zonnenberg BA Holmium-166 radioembolisation in patients with unresectable, chemorefractory liver metastases (HEPAR trial): a phase 1, dose-escalation study *Lancet Oncol* 2012; 13: 1025–34

^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC, un radiofarmaco tecneziato nello scenario contemporaneo della diagnostica delle neoplasie neuroendocrine

Marisa Di Franco, Valentina Di Iorio, Benedetta Pagano, Mattia Riondato



Le neoplasie neuroendocrine (NEN) sono un gruppo eterogeneo di neoplasie di origine epiteliale, caratterizzati da differenziazione neuroendocrina e costituiscono lo 0,5% di tutti i tumori [1]. La loro incidenza a livello mondiale è stimata essere pari a 4-5 nuovi casi ogni 100000 abitanti e rientrano, quindi, tra i tumori rari sia secondo i criteri europei (massimo 6 ogni 100000) sia secondo i criteri definiti dalla Rete Tumori Rari italiana (≤ 5 ogni 100000).

I tumori neuroendocrini sono eterogenei sia per localizzazione, sia per aggressività.

Circa il 70% di queste neoplasie originano nel tratto gastrointestinale (GEP-NEN) mentre circa il 30% interessano bronchi, polmoni e timo. Essi prendono il nome dal tipo di cellule da cui si sono sviluppati e non dal sito in cui è localizzato il tumore.

Sul piano istopatologico, le GEP-NEN includono forme ben differenziate (tumori neuroendocrini, NET) e forme scarsamente differenziate (carcinoma neuroendocrino, NEC). Le GEP-NEN hanno una bassa o bassissima attività proliferativa, per cui si associano generalmente a prognosi più favorevoli. La loro natura meno aggressiva, ma comunque maligna, fa sì che questi tumori possano dare metastasi, anche molto tempo dopo l'identificazione del tumore primitivo o possono rimanere silenti per anni ed essere diagnosticati in stadio già avanzato. Le GEP-NEC hanno un'alta attività proliferativa ed un più elevato grado di malignità, per cui si associano generalmente a necrosi estese e marcate atipie citologiche, con maggiore probabilità di evolvere verso la fase metastatica.

Da un punto di vista clinico, le NEN vengono distinti in NEN funzionanti, che si manifestano con una sindrome da iperproduzione di un determinato peptide (insulinoma, gastrinoma, etc.) e NEN non-funzionanti (circa il 70% del totale), così definiti in quanto non secernenti peptidi biologicamente attivi [2].

Le NEN sono, tuttavia, accomunati da alcune caratteristiche biologiche che, in molti casi, permettono agli specialisti di utilizzare strategie simili per la diagnosi ed il trattamento.

Le NEN possono essere visualizzate impiegando tecniche di radiologia tradizionale (risonanza magnetica, ecografia, ecoendoscopia) e tecniche di medicina nucleare. Queste indagini diagnostiche sono essenziali per definire la localizzazione del tumore, per eseguirne la stadiazione ed il *follow up*.

La diagnostica medico-nucleare, di tipo funzionale, può essere di tipo recettoriale o metabolica. L'imaging recettoriale impiega radiofarmaci che sono peptidi analoghi della somatostatina radiomarcata che sfruttano l'iperespressione da parte di molte NEN dei recettori della somatostatina (SSTRs), in particolare della sottofamiglia SST2. L'imaging recettoriale comprende sia metodiche SPECT (single photon emission computed tomography) sia metodiche PET (positron emission tomography), meglio se associate a CT (tomografia computerizzata) per una più precisa localizzazione anatomica.

L'imaging metabolico si avvale, invece, di metodiche PET che prevedono l'impiego di radiofarmaci che tracciano il metabolismo delle neuroamine (¹⁸F-DOPA [18-fluorodopa] e ¹¹C-5-HTP [11-carbonio-5-idrossitriptofano]) o il consumo di glucosio (¹⁸F-FDG [18-fluorodesossiglucosio]).

I primi studi di *imaging* dei recettori della somatostatina per le NEN furono condotti alla fine degli anni '80 impiegando il radiofarmaco [3-¹²³I-Tyr³]-octreotide, ma la sua predominante escrezione biliare (che rende meno visibili le neoformazioni a livello addominale), la complessa procedura di marcatura ed il costo elevato del radionuclide ne causarono il rapido abbandono [3] in favore del ¹¹¹In-pentetreotide (¹¹¹In-DTPA-octreotide), il cui peptide come kit freddo fu approvato e reso disponibile in commercio nel 1994 e, quasi per

un ventennio, il pentetreotide marcato con indio-111 rimase il *gold standard* per la diagnostica SPECT e stadiazione dei NET caratterizzati da iperespressione dei recettori della somatostatina.

Purtroppo l'indio-111 non è un radionuclide ideale a causa dell'elevata energia dei suoi fotoni che richiedono l'impiego di collimatori a media energia e le immagini, di bassa risoluzione, per essere interpretabili, necessitano di un protocollo di acquisizioni prolungato nel tempo fino a 24 ore (o anche 48) dopo la somministrazione. Inoltre, l'indio-111 ha un profilo radioprotezionistico poco favorevole e non è disponibile da generatore, ma deve essere acquistato per la specifica esigenza clinica, come fiala monodose di precursore per la marcatura del kit freddo del ligando pentetreotide.

Alcuni limiti della SPECT con indio-111 furono superati con lo sviluppo di analoghi della somatostatina marcati con tecnezio-99m già nei primi anni del 2000. La disponibilità del tecnezio da generatore rispetto alla più costosa produzione di indio-111 da ciclotrone e i vantaggi dosimetrici (e conseguentemente radioprotezionistici) aumentarono l'interesse per i peptidi analoghi della somatostatina radiomarcati con tecnezio-99m, il cui rappresentante più importante è il ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC (HYNIC-[D-Phe¹, Tyr³-octreotide] sale trifluoroacetato).

^{99m}Tc -HYNIC-TOC è caratterizzato da una IC₅₀ (concentrazione che inibisce il 50% dei recettori) verso i recettori SST₂ molto inferiore a quella del ^{111}In -DTPA-octreotide (1,14 nM [4] versus 22 nM [3]), indice di più elevata affinità recettoriale. Inoltre, il radiofarmaco tecneziato produce rapporti di segnale più alti tra organi target e organi non-target, in particolare a livello del cuore e degli altri muscoli; la conseguenza più evidente di questa caratteristica è la miglior risoluzione spaziale di lesioni vicine impiegando il ^{99m}Tc -HYNIC-TOC e, quindi, la possibilità di visualizzare un numero di lesioni superiore rispetto al ^{111}In -DTPA-octreotide [5].

Nonostante queste caratteristiche di superiorità rispetto al *gold standard* SPECT, la diagnostica con radiofarmaci tecneziati presenta, analogamente ai marcati con indio-111, i limiti intrinseci della SPECT, legati alla minor risoluzione spaziale rispetto alla PET (10-15 mm versus 3-6 mm), limite da cui deriva la difficoltà di visualizzare piccole lesioni. Già nel 2001 Hoffman et al. [6] dimostrarono i vantaggi della PET (associata alla TC) con analoghi della somatostatina marcati con gallio-68. Successivamente, nel 2007 lo studio di Gabriel et al. (di confronto tra scintigrafie recettoriali con analoghi della somatostatina marcati con indio-111 e tecnezio-99m rispetto alla PET con ^{68}Ga -DOTATOC) [7] mostrò che nel 38% dei casi ci sono osservate discrepanze tra SPECT e PET, con una accuratezza superiore di quest'ultima, che ha portato ad un cambiamento di trattamento nel 14,3% dei pazienti [8]. I risultati di confronto tra ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC e ^{68}Ga -DOTATOC ottenuti da Małdrzak et al. [9] sono, invece maggiormente sovrapponibili, registrando un'accuratezza diagnostica della SPECT del 91,6%, con l'8,4% dei pazienti che ha avuto un cambiamento di protocollo di trattamento dopo l'esame PET.

Le tecniche medico-nucleari alternative per la diagnosi delle NEN, quando le metodiche recettoriali sono negative, consistono nella PET con ^{18}F -DOPA, ^{11}C -HTP e ^{18}F -FDG.

La PET con ^{18}F -DOPA ha un'elevata sensibilità e accuratezza per le NEN dell'intestino.

In una coorte di 53 pazienti con tumori carcinoidi, la PET con ^{18}F -DOPA ha dimostrato una sensibilità per paziente del 100%, rilevando più lesioni della scintigrafia convenzionale e della TC [10].

La PET/TC con ^{11}C -HTP, confrontata con l'*imaging* convenzionale recettoriale e la TC, ha rilevato un maggior numero di lesioni nel 58% dei 42 pazienti con NEN, principalmente GEP, rivelando nell'84% dei casi la sede primaria di un tumore occulto [11].

Inoltre, in un gruppo di 47 pazienti affetti da GEP NEN (24 intestinali e 23 pancreatici), la PET con ^{11}C -5-HTP si è dimostrata superiore a quella con ^{18}F -DOPA nelle sedi pancreatiche (67% vs 41%), mentre la PET con ^{18}F -DOPA è risultata ottimale per le sedi intestinali (87%). La sensibilità è stata ulteriormente aumentata dalla fusione con le immagini TC (87-98% a livello intestinale per ^{18}F -DOPA e 67-96% nei pancreatici per ^{11}C -5-HTP) [12].

La PET con ^{18}F -FDG è un esame che può dare indicazioni prognostiche nelle GEP NEN a basso grado proliferativo (G1 e G2) in quanto, se positiva, potrebbe identificare tumori con un comportamento clinico più aggressivo [13].

La PET con ^{68}Ga -DOTA-peptidi (-TOC, -TATE e NOC) in alcuni studi ha dimostrato maggiore sensibilità rispetto alla PET con traccianti “alternativi” [14,15]. Per di più, rispetto alle metodiche PET che tracciano il metabolismo della cellula neuroendocrina, le metodiche recettoriali hanno il vantaggio del risvolto terapeutico, in quanto predittive di risposta per la terapia radiometabolica con analoghi della somatostatina radiomarcata. Il limite attuale della tecnologia PET è solo la sua diffusione non ancora così capillare, da poter essere considerata un’indagine diagnostica sempre accessibile.

Quindi, ove non disponibile la diagnostica PET con gallio-68, è ancora etico impiegare la SPECT, sull’onda dell’abbandono progressivo del ^{111}In -pentetreotide in favore del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - EDDA/HYNIC-TOC, da poco disponibile in commercio in Italia (la prima AIC è del 29 maggio 2016). Di seguito ne analizzeremo gli aspetti salienti chimico-farmaceutici, farmacologici e clinici e ne definiremo i limiti d’impiego, allo scopo di offrire qualche idea in più per poter definire un ruolo ben preciso del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - EDDA/HYNIC-TOC nel variegato panorama della diagnostica medico nucleare dei tumori neuroendocrini.

Indicazioni cliniche registrate: localizzazione dei tumori neuroendocrini del tratto gastro-entero-epatico (GEP-NET) in pazienti adulti, valutazione dell’estensione di malattia e selezione dei pazienti candidati alla terapia radiometabolica con analoghi della somatostatina marcati con radionuclidi β^- emittenti [16].

Meccanismo d’azione: EDDA/HYNIC-TOC marcato con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ è un agonista ai recettori della somatostatina, con elevata affinità per il sottotipo 2 e affinità minore, e per il sottotipo 3 e 5. Nella maggior parte dei casi di tumori che iperesprimono i recettori SST, la sottofamiglia più interessata è proprio la SST2. Il complesso farmaco-recettore viene internalizzato mediante un meccanismo recettore-mediato e la sua ritenzione a livello citoplasmatico ne consente la visualizzazione.

Effetti farmacodinamici: alle bassissime concentrazioni impiegate per la diagnostica, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - EDDA/HYNIC-TOC non ha attività farmacodinamica, cioè non va ad alterare alcun equilibrio intracellulare; si può, cioè affermare che il radiofarmaco non ha azione farmacologica

Farmacocinetica: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - EDDA/HYNIC-TOC ha un profilo farmacocinetico molto simile al ^{111}In -pentetreotide. Già dopo 15 minuti dalla somministrazione endovenosa i maggiori organi di accumulo del radiofarmaco (fegato, milza, reni e tumori che iperesprimono i recettori SST) sono già evidenti. Le lesioni tumorali si rendono più chiaramente evidenti tra 2 e 4 ore dalla somministrazione, grazie alla marcata riduzione dell’attività ematica e muscolare, con raggiungimento del massimo rapporto tumore/ fondo proprio a 4 ore. Dopo 20 ore le lesioni tumorali sono ancora visibili e si può osservare la piccola quota di attività eliminata attraverso il tratto gastrointestinale, benché la qualità delle immagini sia ormai seriamente compromessa a causa del decadimento del tecnezio-99m. Il $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - EDDA/HYNIC-TOC mostra una rapida clearance plasmatica bi-esponenziale, con un’escrezione renale a 24 ore osservata da Decristoforo et al. [5] compresa tra il 24% e il 64%, valori inferiori a quelli osservati sugli stessi pazienti con i derivati radiomarcata dell’indio-111. Questo significa che il radiofarmaco tecneziato è caratterizzato da un maggior grado di ritenzione sia a livello di tessuti target sia non target. L’analisi semiquantitativa mostra rapporti tumore/fondo decisamente più alti per il $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - EDDA/HYNIC-TOC rispetto al ^{111}In -pentetreotide; le differenze sono particolarmente evidenti nel rapporto tumore/rene e tumore/cuore. A questo si aggiunge un maggior *uptake* epatico ed intestinale. E’ evidente una miglior separazione delle lesioni focali, con evidenza di un maggior numero di lesioni focali registrate con tecnezio-99m rispetto all’indio-111.

Modalità di marcatura: i flaconcini che compongono il kit sono due, il primo dei quali (flaconcino I) contiene il ligando freddo HYNIC-TOC sotto forma di sale trifluoroacetato e l’agente riducente stagno cloruro ed il secondo (flaconcino II) contenente il coligando EDDA. Con tecnica aseptica e guanti impermeabili si aggiunge 1 ml di acqua ppi nel flaconcino II, si agita per 15 secondi; quindi, si prelevano 0,5 ml della soluzione ottenuta e si trasferiscono nel flaconcino I, agitando per 30 secondi. Dopo aver posizionato il flaconcino I in schermo piombato, si aggiunge ad esso 1 ml di eluato con attività massima pari a 1,6 GBq e lo si trasferisce in riscaldatore termostatico già portato alla temperatura di 100°C per 10 min, al termine dei quali la preparazione viene lasciata raffreddare a temperatura ambiente in schermo piombato per almeno 30 min. E’ possibile diluire il radiofarmaco con soluzione fisiologica fino a 5 ml. Infine, si ispeziona visivamente la preparazione ottenuta,

verificando l'assenza di particelle in sospensione o precipitate o eventuali variazioni di colore della soluzione originale. A questo punto si esegue il controllo di purezza radiochimica prima del rilascio della preparazione. Dopo la marcatura il radiofarmaco è somministrabile per 4 ore, durante le quali deve essere conservato a temperatura ambiente (non superiore a 25°C).

Controllo di qualità: la determinazione della purezza radiochimica può avvenire secondo una delle due metodiche proposte in scheda tecnica.

La prima prevede l'impiego della doppia TLC con lastre ITLC-SG (instant thin layer chromatography con lastre di fibre di vetro ricoperte di silica gel) come fase stazionaria. La fase mobile per la separazione dell'impurezza di pertecnetato è butanone e per la separazione del tecnezio ridotto idrolizzato una miscela acetone/acqua (1:1).

La seconda metodica proposta in scheda tecnica è nuovamente una doppia TLC, la cui fase stazionaria è costituita da strisce di ITLC-SA (instant thin layer chromatography con lastre di acido silicico). La fase mobile per la separazione del pertecnetato rimane il butanone, mentre per la determinazione del tecnezio ridotto idrolizzato la fase mobile è una miscela 1:1:2 di acqua: acetone: acido acetico glaciale [17].

Preparazione del paziente all'esame: il paziente dev'essere adeguatamente idratato prima dell'inizio dell'esame e sollecitato ad urinare con elevata frequenza. Inoltre, per una visualizzazione ottimale della cavità addominale, il paziente deve seguire una dieta liquida a partire da due giorni prima dell'esame ed assumere lassativi nel giorno precedente l'esame. In caso la preparazione all'esame non sia adeguata, la captazione aspecifica a livello intestinale potrebbe essere segnalata erroneamente come patologica e potrebbe impedire la corretta valutazione delle immagini.

Nei pazienti per i quali non si teme effetto *rebound*, vengono sospese le terapie a base di analoghi freddi della somatostatina (almeno 48 ore prima dell'esame per formulazioni short acting e 3-4 per formulazioni long-acting prima) allo scopo di lasciare liberi di legare il radiofarmaco ^{99m}Tc- EDDA/HYNIC-TOC il maggior numero di recettori per la somatostatina, a garanzia di un buon rapporto segnale-fondo durante la scintigrafia.

Acquisizione delle immagini: l'acquisizione delle immagini dovrebbe essere effettuata 1-2 e 4 ore dopo la somministrazione endovenosa, con un'acquisizione supplementare a 1 o 2 ore per il confronto e la valutazione dell'attività addominale e a 24 ore solo per risolvere i casi dubbi sull'attività addominale.

Il ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC dimostra buona sensibilità, specificità e accuratezza, accompagnate, purtroppo, da un certo rischio di falsi negativi e di falsi positivi. I falsi negativi sono spesso legati alla presenza di carcinoma midollare della tiroide, con riscontri radiologici negativi e calcitonina elevata [17]. Per questo il ^{99m}Tc- EDDA/HYNIC-TOC si può considerare più efficace nella caratterizzazione, stadiazione e follow up di NEN già note, piuttosto che nella prima diagnosi di una sospetta NEN.

I falsi positivi sono, invece, legati ad un accumulo aspecifico del radiofarmaco a livello intestinale, nonostante la scarsa escrezione per via epatobiliare. Questi possono essere evitati effettuando, come previsto dal protocollo di acquisizione [17], una scansione a 1-2 ore dopo la somministrazione (momento in cui l'accumulo a livello intestinale non è ancora significativo [18]), oltre ad una scansione a 4 ore dopo la somministrazione quando si raggiunge il massimo rapporto tumore/fondo.

Limiti: un limite intrinseco di questa indagine diagnostica delle NEN è la mancata visualizzazione di tumori che non sovraesprimono i recettori della somatostatina o la cui densità non è sufficiente da permetterne la visualizzazione, ad esempio negli insulinomi.

Non ci sono ancora molti dati sul grado di affidabilità del radiofarmaco per il *follow up* dei pazienti, né sull'accuratezza come strumento per la selezione dei pazienti candidabili alla terapia radiometabolica recettoriale, considerando che i peptidi radiomarcati per terapia hanno strutture chimiche simili ma non uguali nella porzione non radioattiva e contengono radionuclidi dotati di almeno una componente di emissione particellare (es. ¹⁷⁷Lu-DOTATOC, ⁹⁰Y-DOTATOC), utile per il trattamento. Inoltre, organi caratterizzati fisiologicamente da una elevata concentrazione di recettori per la somatostatina, come il fegato, risultano di difficile visualizzazione con questa metodica di *imaging*. Inoltre, un elevato *uptake* di radiofarmaco si può osservare in lesioni benigne caratterizzate da un'elevata concentrazione di recettori per la somatostatina. Anche

gli osteoblasti iperesprimono i recettori per la somatostatina; quindi, malattie degenerative dell'osso, fratture e crescita a livello delle epifisi nel bambino possono essere responsabili di iperaccumulo del radiofarmaco a livello osseo. Anche l'adenoma paratiroideo e processi infiammatori in diversi organi come coliti, prostatiti e tiroiditi, causano falsi positivi all'esame scintigrafico. Infine, anche neoplasie diverse dai tumori neuroendocrini, come il meningioma, il tumore della mammella e il carcinoma prostatico possono esprimere i recettori per la somatostatina, generando ambiguità nella refertazione [19,20].

Nel complesso, la valutazione del radiofarmaco ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC è positiva e costituisce un passo in avanti rispetto alla tradizionale scintigrafia con ^{111}In -pentetotide. Rimane comunque chiaro e insuperabile il limite rispetto alla diagnostica per immagini con ^{68}Ga -DOTA-peptidi che rappresenta lo *standard of care* nella gestione attuale dei GEP.

Come accade per la maggior parte delle malattie rare, la presa in carico dei soggetti con tumore raro è spesso difficile e complessa, le ridotte conoscenze sull'argomento causano soventi incertezze nelle decisioni cliniche, le ricerche non riguardano casistiche numerose e le strategie di cura per molte di queste malattie sono ancora in fase di sperimentazione e condivisione. La gestione clinica dei tumori rari richiede spesso approcci multidisciplinari e ciò comporta che professionalità ed *expertise* siano distribuiti sul territorio e non presenti, spesso, in un unico centro clinico. Di qui il problema, anch'esso comune alle malattie rare, della frammentazione territoriale dell'assistenza e della migrazione sanitaria in ambito nazionale e internazionale con conseguenti costi sociali elevati.

BIBLIOGRAFIA

1. Rust E, Hubele F, Marzano E et al. Nuclear Medicine imaging of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors. The key role of cellular differentiation and tumor grade: from theory to clinical practice. *Cancer Imaging: the official publication of the international cancer imaging society* 2012; 12: 173-184.
2. Linee guida AIOM Neoplasie Neuroendocrine; edizione 2015 (errata corrige 16-5-2016).
3. Ambrosini V, Fani M, Fanti S, Forrer F, Maecke HR. Radiopeptide imaging and therapy in Europe. *J Nucl Med.* 2011 Dec; 52 Suppl 2: 42S-55S Rust E, Hubele F, Marzano E et al. Nuclear Medicine imaging of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors. The key role of cellular differentiation and tumor grade: from theory to clinical practice. *Cancer Imaging: the official publication of the international cancer imaging society* 2012; 12: 173-184.
4. Decristoforo C, Melendez-Alafort L, Sosabowski JK, Mather SJ. ^{99m}Tc -HYNIC-[Tyr3]-octreotide for imaging somatostatin-receptor-positive tumors: preclinical evaluation and comparison with ^{111}In -octreotide. *J Nucl Med.* 2000 Jun;41(6):1114-9.
5. Decristoforo C, Mather SJ, Cholewinski W, Donnemiller E, Riccabona G, Moncayo R. ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC: a new ^{99m}Tc -labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumours; first clinical results and intra-patient comparison with ^{111}In -labelled octreotide derivatives. *Eur J Nucl Med.* 2000 Sep; 27(9):1318-25.
6. Hofmann M, Maecke H, Börner R et al. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand (^{68}Ga -DOTATOC: preliminary data. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1751-1757.
7. Gabriel M, Decristoforo C, Donnemiller E, Ulmer H, Watfah Rychlinski C, Mather SJ, Moncayo R. An inpatient comparison of ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC with ^{111}In -DTPA-octreotide for diagnosis of somatostatin receptor-expressing tumors. *J Nucl Med.* 2003 May;44(5):708-16.
8. Opalińska M, Hubalewska-Dydejczyk A, Sowa-Staszczak A, Stefańska A. NEN - the role of somatostatin receptor scintigraphy in clinical setting. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2016;19(2):118-25.
9. Mądrzak D, Mikołajczak R, Kamiński G. Influence of PET/CT ^{68}Ga somatostatin receptor imaging on proceeding with patients, who were previously diagnosed with ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC SPECT. *Nucl. Med. Rev* 2016; 19(2):88-92.

10. Montravers F, Grahek D, Kerrou K, et al. Can fluorodihydroxyphenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumors? *J Nucl Med* 2006; 47(9): 1455-62.
11. Orlefors H, Sundin A, Garske U, et al. Whole-body (11) C-5-hydroxytryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6): 3392-400.
12. Koopmans KP, Neels OC, Kema IP, et al. Improved staging of patients with carcinoid and islet cell tumors with 18F-dihydroxy-phenyl-alanine and ¹¹C-5-hydroxy-tryptophan positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2008; 26(9): 1489-95.
13. Binderup T, Knigge U, Loft A, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2010; 16(3): 978-85.
14. Ambrosini V, Tomassetti P, Castellucci P, et al. Comparison between ⁶⁸Ga-DOTA-NOC and ¹⁸F-DOPA PET for the detection of gastro-entero-pancreatic and lung neuro-endocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(8): 1431-8.
15. Haug A, Auernhammer CJ, Wangler B, et al. Intraindividual comparison of ⁶⁸Ga-DOTA-TATE and ¹⁸F-DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(5): 765-70.
16. Artiko V, Sobic-Saranovic D, Pavlovic S, Petrovic M, Zuvela M, Antic A, Matic S, Odalovic S, Petrovic N, Milovanovic A, Obradovic V. The Clinical Value of Scintigraphy of Neuroendocrine Tumors Using (99m) Tc-Hynic-Toc. *J BUON* 2012 Jul-Sep; 17 (3), 537-542.
17. Rotop PharmaGmbH. Riassunto delle caratteristiche tecniche del Tektrotyd; 29 maggio 2016
18. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D et al. ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-Octreotide PET in Neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007; 48:508-518.
19. Parisella MG, Chianelli M, D'Alessandria C, Todino V, Mikolajczak R, Papini E, Dierckx RA, Scopinaro F, Signore A. Clinical indications to the use of (99m)Tc-EDDA/HYNIC-TOC to detect somatostatin receptor-positive neuroendocrine tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Feb; 56(1):90-8.
20. Garai I, Barna S, Forgács A. Limitations and pitfalls of ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd) scintigraphy. *Nucl Med Rew* 2016; 19(2):93-98.

Questione di competenze: Preparazione e somministrazione del radio farmaco

V. Rizzo, A. Di Lascio, A. Palmieri, L. Camoni, M.T. Orrù, G. Siclari, C. Vazzana



Storicamente, nelle strutture di Medicina Nucleare in Italia, i compiti relativi all'approntamento delle dosi di radio farmaco per le preparazioni semplici e le altre operazioni previste in camera calda (calibrazione degli strumenti di misura, gestione dei rifiuti radioattivi, gestione della componentistica delle celle di manipolazione e sue verifiche di funzionamento, controlli di qualità sui radio farmaci, registrazione di tutte le procedure) sono stati sempre svolti dal tecnico sanitario di radiologia (TSRM) in collaborazione con altre figure professionali, dove presenti, quale il radiochimico, radio farmacista e fisico. Il tutto non solo dovuto ad una consuetudine radicata nel tempo e partita da chissà dove, ma su basi legislative ben precise che affidavano al TSRM questi specifici compiti.

Si ricorda la legge 25 del 1983 art. 4: I TSRM, ovunque operanti, collaborano direttamente con il medico radio-diagnosta, radio-terapista e nucleare per lo svolgimento di tutte le attività collegate **con l'utilizzazione delle radiazioni ionizzanti, sia artificiali che naturali**, delle energie termiche e ultrasoniche, nonché della risonanza nucleare magnetica, aventi finalità diagnostiche, terapeutiche, scientifiche e didattiche. Nella stessa legge, trovandoci in un periodo storico in cui vigevano i mansionari, si specificavano le mansioni del TSRM operante in Medicina Nucleare:

ART.8

3) Servizio di medicina nucleare

I tecnici sanitari di radiologia medica addetti ai servizi di medicina nucleare:

b) effettuano le operazioni necessarie all'allestimento delle dosi radioattive da somministrare ai pazienti e da manipolare in vitro ed ogni altra operazione concernente il lavoro di camera calda;

Nel 1992 a seguito della legge n° 502 del 30 dicembre si specificava che:

“Il campo proprio di attività e di responsabilità delle professioni sanitarie di cui all'articolo 6, comma 3, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni e integrazioni, **è determinato dai contenuti dei decreti ministeriali istitutivi dei relativi profili professionali e degli ordinamenti didattici dei rispettivi corsi di diploma universitario e di formazione post-base nonché degli specifici codici deontologici**, fatte salve le competenze previste per le professioni mediche e per le altre professioni del ruolo sanitario per l'accesso alle quali è richiesto il possesso del diploma di laurea, nel rispetto reciproco delle specifiche competenze professionali”.

Il **profilo professionale** specifica che il TSRM è una figura professionale in possesso del Diploma di Laurea, che esegue autonomamente o in collaborazione con il Medico Radiologo ed altri specialisti sanitari le prescrizioni mediche, **che richiedono l'uso delle radiazioni ionizzanti, sia artificiali che naturali**, di energie termiche, ultrasoniche, di risonanza magnetica. Il TSRM interviene altresì nella protezione fisica e dosimetria, partecipa alla ricerca scientifica di settore ed espleta la propria attività nelle strutture sanitarie pubbliche e private.

L'ordinamento didattico:

(D.M. 24/7/96) Tabella A e Tabella B

Lo studente per essere ammesso all'esame finale deve aver partecipato o compiuto con autonomia tecnico-professionale, in collaborazione diretta con il medico radiodiagnosta, il medico nucleare, il fisico radioterapista e con il fisico sanitaria, i seguenti atti (D.M. 746/94):

b) Servizio di Medicina Nucleare –

Frequenza a rotazione con partecipazione all'esecuzione tecnica di:

..... tarare e predisporre le apparecchiature per l'esecuzione di esami di Medicina Nucleare; **approntare dosi semplici di radiofarmaci**; manipolare materiale radioattivo; controllare la contaminazione personale ed ambientale.

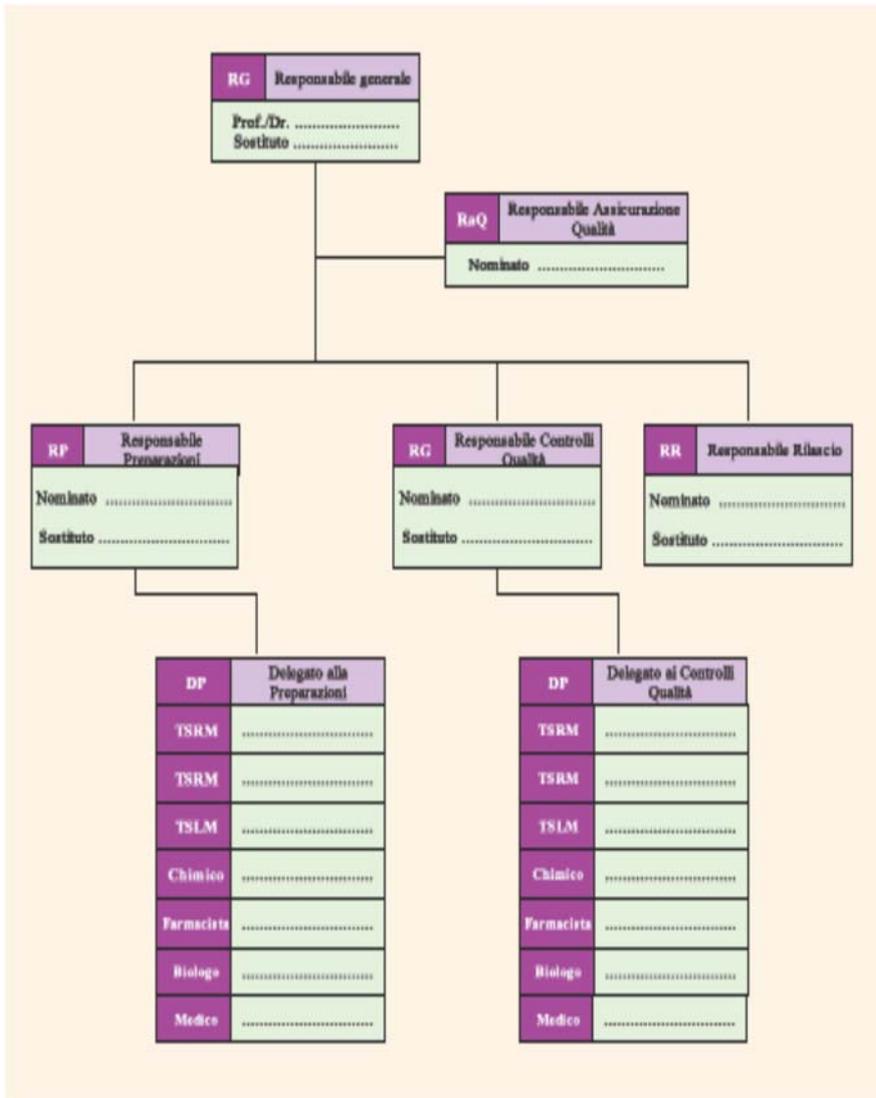
Formazione post-base

L'articolo 6 della legge 43/06 identifica “professionisti specialisti in possesso del master di primo livello per le funzioni specialistiche”. Già da alcuni anni, in particolare dopo l’entrata in vigore delle Norme di Buona Preparazione, sono attivi master professionalizzanti di primo livello dedicati alla produzione e ai controlli di qualità. Master a cui hanno partecipato prevalentemente TSRM.

Successivamente, nel decreto ministeriale del 19 febbraio 2009, venivano determinate le classi delle lauree delle professioni sanitarie. Per quanto attiene le professioni sanitarie tecniche queste venivano classificate come L/SNT il cui profilo è il seguente: nell'ambito della professione sanitaria di tecnico di radiologia medica, per immagini e radioterapia, i laureati sono operatori sanitari cui competono le attribuzioni previste dal D.M. del Ministero della sanità 26 settembre 1994, n. 746 e successive modificazioni ed integrazioni; ovvero sono responsabili degli atti di loro competenza e sono autorizzati ad espletare indagini e prestazioni radiologiche, nel rispetto delle norme di radioprotezione. I laureati in tecniche diagnostiche radiologiche **sono abilitati a svolgere, in conformità a quanto disposto dalla legge 31 gennaio 1983, n. 25, in via autonoma, o in collaborazione con altre figure sanitarie, su prescrizione medica tutti gli interventi che richiedono l'uso di sorgenti di radiazioni ionizzanti, sia artificiali che naturali**, di energie termiche, ultrasoniche, di risonanza magnetica nucleare nonché gli interventi per la protezione fisica o dosimetrica; partecipano alla programmazione e organizzazione del lavoro nell'ambito della struttura in cui operano nel rispetto delle loro competenze; gestiscono l'erogazione di prestazioni polivalenti di loro competenza in collaborazione diretta con il medico radiodiagnosta, con il medico nucleare, con il medico radioterapista e con il fisico sanitario, secondo protocolli diagnostici e terapeutici preventivamente definiti dal responsabile della struttura; sono responsabili degli atti di loro competenza, in particolare controllando il corretto funzionamento delle apparecchiature loro affidate, provvedendo all’eliminazione di inconvenienti di modesta entità e attuando programmi di verifica e controllo a garanzia della qualità secondo indicatori e standard predefiniti; svolgono la loro attività nelle strutture sanitarie pubbliche o private, in rapporto di dipendenza o libero professionale; contribuiscono alla formazione del personale di supporto e concorrono direttamente all'aggiornamento relativo al loro profilo professionale e alla ricerca. Nell'ambito della formazione della predetta figura professionale, le università assicurano un'adeguata **formazione in materia di protezione dalle radiazioni ionizzanti**.

Si noti come il profilo professionale previsto dalle classi delle lauree faccia espressamente riferimento sia alla **legge N° 25 del 31 Gennaio del 1983, riportando proprio il ruolo specifico nell'allestimento delle dosi radioattive da somministrare ai pazienti**, e formazione in materia di **protezione dalle radiazioni ionizzanti, aspetto strettamente connesso alle operazioni di camera calda**.

Passando alle NBP entrate di fatto in vigore nel 2011, queste se pur non identificando uno specifico ruolo professionale nelle preparazioni e controlli di qualità, nelle istruzioni e procedure operative si identifica il TSRM come operatore di camera calda deputato alle preparazioni semplici ed ai controlli insieme ad altri professionisti se presenti in organico. Inoltre non è preclusa al TSRM un ruolo di responsabilità nell’organigramma se ritenuto idoneo dal Responsabile Generale, così come indicato in tutti i corsi di aggiornamento professionale svolti dall’entrata in vigore della normativa ad oggi.



Per quanto attiene al concetto di delega previsto dalla legge **187/2000** **Articolo 5 Responsabilità** 3. Gli aspetti pratici per l'esecuzione della procedura o di parte di essa possono essere delegati dallo specialista al tecnico sanitario di radiologia medica o all'infermiere o all'infermiere pediatrico, ciascuno nell'ambito delle rispettive competenze professionali, non si capirebbe per quale aspetti giuridici il TSRM dovrebbe essere escluso dai compiti precedentemente esposti pur essendo espressamente formato.

In conclusione e a conferma di quanto detto si specifica che: il radiofarmaco utilizzato per uso diagnostico per definizione non deve comportare alterazioni dei processi biologici al paziente, quindi in caso di somministrazione di un radiofarmaco non utile ad un determinato studio diagnostico

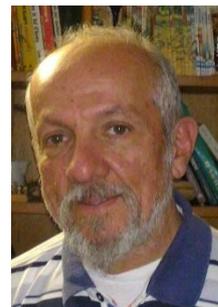
non determina alcuna alterazione ma una indebita radio-esposizione, come eseguire una radiografia del torace in un paziente con sospetta frattura del ginocchio. Di fatto è rilevante la conoscenza delle unità di misura relative alle componenti fisiche delle radiazioni provenienti dai radiofarmaci (energia, attività, tempo di dimezzamento, parametri fondamentali all'acquisizione delle immagini mediche nucleari, ed espressamente indicati ai fini radioprotezionistici nei livelli diagnostici di riferimento (LDR) della 187/2000) peculiare del TSRM, che l'aspetto chimico (comunque bagaglio culturale del TSRM come da programmi didattici). Sarebbe come affermare che altre figure professionali sanitarie sono abilitate a scegliere i parametri di esposizione per eseguire una radiografia del torace o una TC con mezzo di contrasto.

Nella stessa radioterapia metabolica, la componente terapeutica del radiofarmaco è identificata nelle varie tipologie di radiazioni beta o alfa, e non dalla parte chimica che funge da vettore della radiazione, anche in questo caso sarebbe come affermare che in un reparto di radioterapia a fasci esterni la figura professionale deputata a inserire i dati di esposizione della terapia non è il TSRM ma altro professionista sanitario.

Auspicabile sarebbe invece il completamento dell'iter preparazione-somministrazione da parte del TSRM in presenza e su prescrizione del Medico Nucleare (peraltro già previsto in alcuni stati membri e l'ormai utilizzo di sistemi di frazionamento ed iniezione automatica) previa formazione attraverso adeguamenti dei programmi universitari e formazione post laurea.

La Finestra Enogastronomica

Massimo Baccega



Cari Colleghi,

durante la cena del corso AIFM (Roma) sulla dosimetria interna del 16-17 febbraio, si parlava di lavoro e di cucina; mentre passeggiavo per i corridoi del congresso di Rimini una Collega che era seduta vicino a me a Roma, mi ha riconosciuto e raccontato che la ricetta che le avevo descritto era piaciuta a tutta la sua famiglia.

Questo simpatico episodio ha fatto maturare in me l'idea di organizzare un forum tra tutti i colleghi interessati e nell'ultimo CD AIMN il Direttore del Notiziario AIMN ha pensato di aprire una rubrica culinaria all'interno del Notiziario, la "Finestra Enogastronomica", con l'intento di favorire l'unione tra noi attraverso argomenti più "leggeri".

Sono conscio del fatto che WEB e programmi televisivi invadono la nostra quotidianità con programmi culinari, ma visto che l'Italia è il paese dove la cucina è più varia e creativa e ci sono sicuramente Colleghi-Cuochi in tutte le regioni, pensavo a ricette della tradizione più o meno rivisitate da voi o dalle vostre nonne.

Le ricette pubblicate andrebbero descritte con precisione riguardo agli ingredienti e la preparazione raccontata anche con qualche piccolo segreto e cenno di storia.

La ricetta che ha dato inizio a questa avventura è "**penne con tonno e pistacchi**".

Questa ricetta nasce in due tempi legati a due viaggi. Il primo in Sicilia, dove alle pendici dell'Etna trovo il bel paese di Bronte con le sue torrefazioni ed in quella di Schillirò Giuseppe faccio incetta di pistacchi (tostati, sgusciati, creme, pasta per gelato e pasticcini).

Il secondo in Veneto, dove passando per Longarone scopro che hanno appena aperto un'imperdibile fiera enogastronomica; all'interno ci sono anche stand regionali, compreso quello siciliano, dove cerco la pasta di pistacchio che, peraltro, non trovo; il venditore mi invita allora a provare creme e sughi, tra i quali scelgo tonno e pistacchi e tonno ed arance.

Il primo sugo mi colpisce e, leggermente riveduto e corretto, ve lo propongo nell'ultima release.

Penne con tonno e pistacchi:

Dosi per 4 persone:

- 1) Penne 400 gr
- 2) Tonno sottolio in scatola, non meno di 250 gr
- 3) Pistacchi, possibilmente di Bronte, sgusciati, tostati e salati, circa 100-150 gr oppure
- 3a) Pistacchi sgusciati non salati, circa 100-150 gr
- 3b) Parmigiano Reggiano grattugiato secondo gusto personale
- 4) Pepe nero macinato fresco

La preparazione è semplicissima: dopo aver buttato la pasta nell'acqua bollente ed aver aggiunto il sale, mettiamo i pistacchi sgusciati in un mixer per trasformarli in granuli non troppo piccoli, aggiungiamo il tonno con l'olio (spezzettato con una forchetta), mescoliamo il tutto ed allunghiamo poi con 2-3 cucchiaini di acqua della pasta.

Scolata la pasta vi si aggiunge il contenuto del mixer e, dopo averla fatta saltare in padella senza asciugarla troppo, pepare e coprire di parmigiano se i pistacchi non erano salati.

Io accompagnerei questo piatto con un vino bianco non troppo aromatico come il Cortese.

Buon Appetito

PS: se passate da **Cumiana (To)**, dove abito, non perdetevi il **ristorante Freidur**, che prende il nome dalla vicina montagna, dove il cuoco Renato Chiaretta, rinunciando in passato ad allettanti offerte ha aperto un ristorante di cucina tipica piemontese nella frazione di Cumiana dove è nato.

Percorso multidisciplinare del carcinoma del colon retto: importanza di un approccio integrato e ruolo della Medicina Nucleare

Michele Boero



Il carcinoma del colon-retto è una patologia classicamente diffusa tra le popolazioni residenti in zone ad elevato sviluppo economico; i dati italiani del 2013 riportano 18.756 decessi correlati a questa malattia e 52.400 nuovi casi sono stati stimati nel 2016.

A fronte di questa elevata incidenza si è verificato negli ultimi anni un costante miglioramento degli approcci diagnostici e terapeutici : la continua crescita del numero dei biomarkers disponibili, le innovazioni tecnologiche nel campo della diagnostica per immagini, il miglioramento degli approcci chirurgici e radioterapici nelle fasi iniziali della malattia e le terapie farmacologiche nelle diverse fasi, se da un lato hanno permesso di ottenere importanti risultati in termini di sopravvivenza, dall'altro sono però potenzialmente in grado di creare condizioni di eccessiva variabilità se non inserite in un sistema standardizzato e coordinato di “buone pratiche”.

In relazione a quest'ultimo aspetto, lo strumento del percorso integrato e condiviso tra le diverse specialità e professioni che partecipano al management dei pazienti affetti da questa patologia rappresenta la soluzione tecnico-gestionale in grado di promuovere una maggiore appropriatezza diagnostico-terapeutica e di follow-up e di garantire la riproducibilità delle azioni, l'uniformità delle prestazioni erogate, lo scambio di informazioni tra gli operatori coinvolti e la comprensione dei rispettivi ruoli; inoltre costituisce il mezzo più idoneo per raggiungere l'obiettivo della personalizzazione della terapia e quelli non meno importanti del rispetto della “funzione” e della qualità di vita del paziente.

Da queste considerazioni nasce l'idea di organizzare un Corso in cui il confronto tra gli specialisti coinvolti nel management di questa patologia (*Anestesisti, Chirurghi, Fisiatri, Gastroenterologi, Internisti, Medici di Medicina Generale, Medici Nucleari, Oncologi, Patologi, Radiologi, Radioterapisti*) conduca alla costruzione di un percorso clinico-assistenziale basato sulla condivisione delle modalità operative e sulla integrazione dei saperi.

Per quanto riguarda il contributo della Medicina Nucleare all'interno del percorso, esso si realizza innanzitutto in fase di stadiazione attraverso l'imaging PET/TC con FDG che, se da un lato ha un ruolo limitato nel valutare i parametri T e N, dall'altro mostra un'elevata sensibilità nel rilevare la presenza di metastasi a distanza, in particolare nel fegato; in questo scenario lo studio PET/TC può modificare l'approccio terapeutico in un numero significativo di pazienti (fino ad 1/3), giustificando l'utilizzo di questa metodica anche in termini di costo-beneficio.

Lo studio PET/TC con FDG riveste maggior rilevanza nella fase di ristadiazione, in cui è fondamentale nel valutare le recidive di malattia dopo la terapia, con un impatto significativo sulla successiva gestione clinica del paziente; il livello di captazione del FDG cambia molto rapidamente in risposta al trattamento e può essere utilizzato come indicatore surrogato precoce. Il monitoraggio della risposta al trattamento tramite la PET/TC con FDG ha quindi un ruolo importante nella gestione multidisciplinare di questi pazienti dal momento che non è solo un buon predittore precoce di risposta patologica, ma anche un importante strumento prognostico. È da sottolineare infine l'importanza della Medicina Nucleare anche nella fase di malattia avanzata, grazie all'introduzione della radioembolizzazione con microsferi marcate con Itrio 90 (TARE) nella terapia delle metastasi epatiche.

Il Corso, che si articola in tre giorni, prevede una giornata introduttiva che si aprirà con una lettura magistrale in cui verrà illustrato lo stato dell'arte relativo al rapporto tra ricerca e pratica clinica nel carcinoma del colon retto; seguirà una tavola rotonda in cui autorità politiche ed amministrative regionali dell'ambito sanitario, specialisti della branca oncologica e dell'imaging diagnostico ed un componente del Direttivo Nazionale della Società Italiana di HTA, si confronteranno sul tema quanto mai attuale della sostenibilità della ricerca

scientifica e dell'innovazione tecnologica in epoca di spending review.

Nelle due successive giornate il programma scientifico è strutturato in maniera tale da riflettere la sequenza temporale del percorso di cura del paziente; in particolare nella prima, dopo l'inquadramento clinico della malattia, si parlerà di diagnosi, stadiazione e trattamenti curativi, comprese le terapie neoadiuvanti ed adiuvanti; il ruolo della PET/TC con FDG verrà illustrato dalle relazioni di Laura Evangelista dello IOV di Padova per quanto riguarda la fase di stadiazione e di Maria Picchio del San Raffaele di Milano per ciò che concerne la valutazione della risposta al trattamento.

La giornata conclusiva si aprirà con una tavola rotonda in cui un board multidisciplinare affronterà i temi del follow-up e della recidiva; a seguire si parlerà della malattia avanzata con le relative terapie, tra le quali la TARE utilizzata per il trattamento delle metastasi epatiche, di cui riferirà Marco Maccauro dell'Istituto Tumori di Milano.

Si parlerà infine della riabilitazione del paziente ed in ultimo verrà trattato il delicato tema della palliazione e dell'assistenza domiciliare al paziente oncologico.

Il workshop tematico sui GEP-NET, inserito nel programma dell'ultima giornata, sarà l'occasione per fare il punto della situazione sulle innovazioni diagnostico-terapeutiche recentemente introdotte nella pratica clinica di questa importante patologia del tratto gastrointestinale, e in quest'ambito ancora Marco Maccauro illustrerà l'esperienza del suo centro relativa all'utilizzo diagnostico dei nuovi traccianti tecneziati.

L'auspicio è che da queste intense giornate di confronto possano nascere i presupposti per la condivisione di una strategia diagnostico-terapeutica che garantisca al paziente la possibilità di usufruire di cure appropriate all'interno di un percorso multidisciplinare in cui risulti evidente l'importanza del ruolo della Medicina Nucleare.

Il Responsabile Scientifico del Corso
Michele Boero



The poster features a header with logos for ACOI, AIAA, AIOm, RAO, and the Italian Association of Nuclear Medicine. The main title is 'Corso di aggiornamento Percorso multidisciplinare integrato del paziente con carcinoma del colon retto'. Below the title is a painting of a coastal town. At the bottom, it lists the dates 'Cagliari, 21-23 settembre 2017', the location 'Caesar's Hotel, Via Darwin', and the organizers: 'Presidente Onorario: Prof. Giuseppe Binaghi', 'Presidenti: Dr. Antonio Maccioni, Dr. Raffaele Sulis', and 'Responsabile Scientifico: Dr. Michele Boero'. A 'SAVE THE DATE!' sticker is also present.

Corso di aggiornamento
Percorso multidisciplinare integrato del paziente con carcinoma del colon retto

Cagliari, 21-23 settembre 2017
Caesar's Hotel, Via Darwin

Presidente Onorario: Prof. Giuseppe Binaghi
Presidenti: Dr. Antonio Maccioni, Dr. Raffaele Sulis
Responsabile Scientifico: Dr. Michele Boero

SAVE THE DATE!

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>