

01/2019

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 CAOBELLI	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

Buon 2019 Luigi Mansi.....	2
Premio AIMN per le migliori tesi di Specializzazione in Medicina Nucleare	5
AIMN: dal 2018 al futuro Orazio Schillaci	6
Dalla Scienza alla Conoscenza: le nostre risposte ai fabbisogni di salute Franca Chierichetti	8
Con le sanzioni economiche all'Iran vengono violati i diritti fondamentali dell'uomo	10
Youtube , you AIMN is online Vincenzo De Biasi	12
Congresso EANM 2018: Cartoline da Dusseldorf Priscilla Guglielmo	13
Lucia Baratto: un'Italiana a Stanford Intervista a cura di Riccardo Laudicella	18
In Svezia tutte le strade portano alla Medicina Nucleare (e all'IKEA) Priscilla Guglielmo	20
Democrito Guido Galli.....	24
La progettazione dei radiofarmaci e la sua evoluzione nel tempo (Changes over the years in radiopharmaceutical design) William C. Eckelman, Mattia Riondato, Luigi Mansi.....	31
Documento di Consenso Intersocietario relativo alla Direttiva 2013/59/EURATOM e al suo mancato recepimento Michele Stasi (Presidente AIFM)	44
Europa e HTA, ma anche LEA (dal Congresso Nazionale della SIHTA) Franca Chierichetti.....	56

Buon 2019

Luigi Mansi



Carissimi lettori,

il 2019 è l'anno del Congresso e sarà quindi l'anno in cui verrà tracciato il consuntivo dell'attuale Consiglio Direttivo, pronto a passare il testimone al prossimo, che verrà eletto ad aprile.

Questo Notiziario si apre quindi con la breve relazione annuale del Presidente, Orazio Schillaci, che vi racconterà le cose più importanti accadute nell'anno appena trascorso.

Al Presidente del Congresso, Franca Chierichetti, spetta invece il compito di invitarvi tutti a Rimini per essere spettatori e protagonisti di un Convegno che si preannuncia particolarmente stimolante.

Subito dopo potrete leggere una petizione dei nostri colleghi Iraniani, operanti in Italia, che chiedono la vostra attenzione sulla drammatica situazione del loro paese di origine, dal quale rischia di scomparire la Medicina Nucleare, sulla scia di sanzioni politiche che si espletano anche contro il "Nucleare Buono".

La dinamicità del CD e di coloro che attivamente collaborano con l'associazione si esplicita quindi con l'annuncio dato da Vincenzo Di Biasi, promotore e attore dell'iniziativa, della nascita di un canale AIMN youtube che viene messo a disposizione vostra e di tutti quelli che si interessano alla nostra disciplina.

L'altissimo livello della Medicina Nucleare Italiana e la sua vitalità vi appariranno evidenti dalla visione del resoconto del Congresso EANM di Dusseldorf, arricchito da 3 sessioni AIMN, organizzate da Riccardo Laudicella. L'autrice del resoconto, Priscilla Guglielmo, vi racconterà anche della sua esperienza di formazione in Svezia, mentre Lucia Baratto vi parlerà del suo stage di ricerca a Stanford.

Se negli articoli precedenti si evidenziano le qualità dei giovani in senso anagrafico, il successivo mostra per l'ennesima volta la grandezza divulgativa e la cultura di Guido Galli, direttore onorario del Notiziario, che individua in Democrito uno dei padri nobili della nostra gloriosa storia.

Subito dopo, Laura Evangelista vi presenterà WeiboCai, scienziato sino-americano, che ha tenuto una conferenza a Padova ed un'altra a Napoli, mostrando come si possa diventare Caposcuola in età ancora giovane. Successivamente potete leggere, nella traduzione/integrazione di Mattia Riondato e mia, l'articolo derivato dalla splendida relazione tenuta da William Eckelman a Napoli e a Bologna.

Infine, lo stretto collegamento di AIMN con le associazioni scientifiche a noi vicine lo si potrà evincere dal contributo di Michele Stasi, presidente AIFM, e dalla relazione del Congresso SIHTA di Roma, fatta da Franca Chierichetti.

Voglio infine chiudere questo mio articolo di presentazione del primo numero del 2019 con alcune immagini provenienti dal Presepe degli Ammalati, allocato presso l'Ospedale degli Incurabili di Napoli, all'interno del Museo delle Arti Sanitarie, che comprende anche la più bella Farmacia del mondo.

Gennaro Rispoli, il grande Chirurgo e mecenate che la dirige, sta svelando ed arricchendo, con reperti sempre più significativi, la grande storia della medicina e della scienza napoletana.

Buona lettura, buona visione, buon anno nuovo

Luigi Mansi



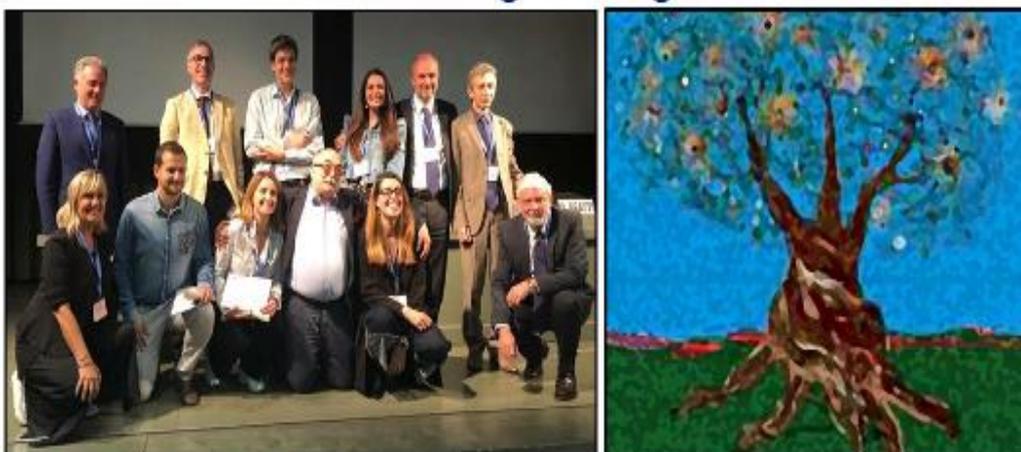


Anche quest'anno è stato bandito il

Premio AIMN per le migliori tesi di Specializzazione in Medicina Nucleare

Anno Accademico: 2017-2018

Quest'anno con il **5x1000 di AIMN** sono stati messi in palio premi per la premiazione delle tesi di specializzazione in medicina nucleare. Contribuisci anche tu al **sostegno dei giovani medici nucleari!!!**



Destinare il 5 per mille ad AIMN è facile:

1. Firma il riquadro dedicato al "Sostegno del volontariato e delle altre organizzazioni non lucrative di utilità sociale" sul modello della tua dichiarazione dei redditi (Unico, 730, CUD)
2. Indica il codice fiscale **93014590504**

Comunichiamo a tutti i soci, ed in particolare a coloro che abbiano diritto a partecipare, che sono stati banditi 3 premi di € 750 per le migliori tesi di specializzazione in Medicina Nucleare discusse nel 2018. Sono ammesse alla selezione finale una tesi per Scuola di Specializzazione, selezionata dai Direttori delle singole Scuole. Possono partecipare esclusivamente i neo-specialisti in regola con il pagamento della quota associativa. La cifra messa a disposizione deriva dalla raccolta del 5 per mille a favore dell'AIMN, che considera l'investimento sui giovani associati uno dei punti cardine della mission di questo CD. La deadline è il 31 gennaio 2019

Il Presidente
Orazio Schillaci

AIMN: dal 2018 al futuro

Orazio Schillaci



Carissimi Associati,

All'inizio del nuovo anno, voglio in primo luogo augurare a Voi e alle Vostre famiglie un sereno e produttivo 2019, ricco di soddisfazioni.

Questa mia lettera non vuole fare la sintesi del molto che è stato fatto, né affrontare analiticamente le problematiche aperte e le prospettive che si aprono sul futuro. Di questo si parlerà nell'assemblea inaugurale che si terrà a Rimini nel prossimo aprile, all'apertura del nostro Congresso Nazionale.

Il Comitato scientifico, presieduto da Franca Chierichetti, ha preparato un programma agile e denso, pieno di contenuti interessanti, con percorsi che riguardano tutti gli *hot topics* in grado di attivare al meglio l'attenzione dei giovani e degli esperti. Sono certo che in tanti verrete a vivere l'orgoglio di essere parte di una grande Associazione scientifica, nella quale ognuno di voi è in grado non solo di ricevere quanto necessario alla sua formazione e alla sua professione, ma anche di essere protagonista di una crescita collettiva che ha nell'AIMN il treno che ci porta lontano.

Mai come oggi l'Imaging Molecolare e le macchine ibride ci pongono al centro dell'universo della diagnostica per immagini, con linee di sviluppo esaltanti anche nell'ambito delle strategie terapeutiche nel quale stiamo trovando spazi sempre più importanti e utili, nell'era della Teranostica della quale siamo sicuramente protagonisti.

Voglio soffermarmi in particolare su tre dei tanti eventi importanti per AIMN in questo 2018 trascorso rapidissimo

Il corso nazionale di Bergamo, che a dimostrazione della capacità dell'AIMN di proiettare il futuro sul presente è stato dedicato alla "Teranostica: dalla Medicina Nucleare alla Medicina Nucleare". Diretto da Duccio Volterrani, il corso ha avuto un grande successo scientifico, certificato dalla partecipazione attiva di moltissimi soci che ne hanno tratto utili elementi di formazione e aggiornamento in un contesto rilassato ed amichevole. E sono stato particolarmente lieto della numerosa partecipazione continua ed attenta non solo alle sessioni, ma anche agli eventi sociali, che hanno ulteriormente rafforzato la comunanza e l'affiatamento che caratterizzano la nostra piccola grande famiglia.

L'acquisizione di una quota della proprietà della Casa comune dell'area Radiologica, allocata a Roma in via del Cardello. Con questo investimento, dilazionato in piccole quote annuali, l'AIMN è diventata comproprietaria della struttura insieme non solo alla SIRM e al SNR, rappresentative di migliaia di iscritti, ma anche di società delle nostre dimensioni, quali l'AIRO e la AINR. Tale acquisizione produce non soltanto il peso politico della condivisione di tavoli dai quali eravamo assenti, ma anche la disponibilità di strutture congressuali e di teledidattica che verranno messe a nostra disposizione, in particolare per i gruppi di studio e i gruppi regionali.

L'AIMN è tra le 293 Società Scientifiche, delle oltre mille presenti in Italia, che hanno superato la valutazione per essere accreditate a produrre linee guida, in accordo con il decreto Gelli. E' una grandissima soddisfazione, che condivido con il CD che ha operato in piena sintonia, essere riusciti a dimostrare una solidità, una rappresentatività ed una valenza scientifica che ci pongono in evidenza rispetto a molte altre associazioni, talora con più soci e più antiche della nostra, che non hanno superato il difficile e rigoroso percorso di certificazione.

Se questi sono i prodotti principali ottenuti dal CD-AIMN durante il 2018, moltissime sono state le attività svolte. Ricordo, tra le altre, che anche quest'anno sono stati messi a disposizione gratuita dei soci i crediti necessari alla loro formazione; inoltre, con il ricavo dal 5 per mille a favore di AIMN, è stato finanziato un

bando che ha permesso di concedere premi in denaro ai giovani neo-specialisti che hanno discusso la migliore tesi nel 2017; nell'ambito della comunicazione, mettendo temporaneamente a riposo AIMN info e permanendo l'attività editoriale del Notiziario, è stato aperto un canale youtube AIMN e si sono attivate collaborazioni con importanti Aziende del settore per l'espletamento di webinar; a livello scientifico e intersocietario, molte linee guida procedurali sono state aggiornate, molti e produttivi sono stati i rapporti di collaborazione con alcune delle più importanti società scientifiche; tra l'altro, si sono aperte collaborazioni multicentriche di grande importanza anche professionale, quali quelle che mirano alla standardizzazione della refertazione della PET-FDG.

Mi fermo qui, per lasciare alla relazione che si terrà nell'assemblea di Rimini il resoconto di tutte le attività. Come potete capire, moltissime sono le cose che sono state fatte per dare a tutti voi gli strumenti che vi permettano di svolgere al meglio la vostra professione e la vostra formazione.

Tutto questo non sarebbe potuto avvenire senza la partecipazione coesa e attiva di una grande squadra. Ringrazio quindi il past president Onelio Geatti, i componenti eletti del CD Luigi Mansi, Michele Boero, Oreste Bagni, Antonio Garufo, Laura Evangelista, Maria Cristina Marzola, i membri tecnici Teresio Varetto e Alberto Cuocolo, tutti i soci che hanno svolto attività di rappresentanza nelle diverse istituzioni nazionali e internazionali, i gruppi di Studio e i gruppi Regionali, la segreteria MZ e tutti voi che credete in AIMN e continuate a darci la energia per portare sempre più in alto la nostra grande Associazione.

Rinnovo a tutti voi i migliori auguri per un felice anno nuovo, invitandovi a Rimini dove nel prossimo aprile avremo modo di dimostrare ulteriormente la grandezza della nostra AIMN.

Orazio Schillaci
Presidente AIMN



Dalla Scienza alla Conoscenza: le nostre risposte ai fabbisogni di salute

Franca Chierichetti



Care Colleghe e cari Colleghi,

la parola “risposte”, declinata nel titolo, è stata fulcro per lo sviluppo del programma. Quali erano le domande cui rispondere? Innanzitutto, AIMN deve entrare nelle “cabine di regia” del Ministero della Salute e deve farlo per portare le nostre indagini all’interno di LG e PDTA nazionali, che saranno la base per impiegarle. Per essere un interlocutore adeguato, la nostra comunità deve crescere in competenza, sia dal punto di vista scientifico, sia in cultura delle normative e delle metodiche che, a livello istituzionale, sono il cardine per il recepimento di tutti gli strumenti che producono salute.

Il Congresso vuole porsi come un momento formativo per dare le risposte corrette.

Il programma? Il pomeriggio di apertura, sono previsti dei “Focus on”, attribuiti a GdS ai quali è stato chiesto di portare novità o, come nel caso di quello di Oncologia, di illustrare i risultati del lavoro svolto per la standardizzazione del referto PET. Analogamente ai Congressi internazionali, ove i “pre-congress” sono dei veri e propri aggiornamenti, i “Focus on” saranno un bel momento per imparare qualcosa di nuovo.

Come era stato presentato nel primo annuncio, vi sono sessioni scientifiche della nostra branca e di tipo tecnico, queste ultime comprensive di materie trasversali (Radiofarmacia, Fisica, HTA) e argomenti innovativi o di nicchia, ma con potenzialità di crescita. Le sessioni scientifiche sono comprese in due percorsi. Un percorso “LG/PDTA”, dove gli argomenti affrontati verteranno su come la nostra diagnostica è, di pieno diritto, tra le indagini che devono essere presenti in LG o PDTA. Un percorso “PET e terapia”, dove prenderemo in considerazione patologie in cui la PET ha un ruolo cruciale nel trattamento, sia medico sia radioterapico, ma dove sono ancora critici alcuni aspetti, come le tempistiche, per usarla correttamente. Di fatto, anche questo percorso dovrebbe dare le risposte per collocare l’esame all’interno di un piano di trattamento. Globalmente, vi sono ventidue sessioni che, come promesso, prevedono anche specialisti di altre branche: delle vere e proprie “joint sessions”.

Il percorso tecnico (che abbiamo chiamato “Base”) è articolato in quattordici sessioni (anche se otto di esse sono raggruppate in tre macro aree: Fisica, HTA e Radiofarmacia, coordinate dai rispettivi rappresentanti) e la scelta degli argomenti che non rientrano nelle macro aree non è stata facile. Sono sicura che condividerete con il comitato scientifico l’interesse per quanto è stato inserito.

Come tutti i Congressi che si rispettino, vi sono le Plenarie. Forse due non sono molte, ma se leggete su cosa vertono e i nomi dei relatori, capirete che è stato scelto quanto di più importante e innovativo, alla luce del 2019, doveva essere previsto in plenaria al Congresso nazionale.

Le “Highlights” di chiusura sono state mantenute, ma saranno presentate in modo diverso. Abbiamo chiesto a tre giovani medici nucleari di illustrarci quanto di meglio avranno appreso e vissuto. Impossibile non andare ad ascoltarli.

I relatori? Il comitato scientifico ha lavorato moltissimo per coinvolgere, il più possibile equamente, colleghi provenienti da un po’ tutto il nostro Paese e, tra ormai “consolidati” professionisti, abbiamo voluto dare spazio anche a “promesse” della Medicina Nucleare Italiana. Tutti i relatori si sono impegnati moltissimo nell’allestimento del programma ed hanno perfettamente compreso le richieste, spesso non facili, del comitato scientifico.

Infine, ancora attinente ai nostri giovani Colleghi, come in passato, non abbiamo tralasciato uno spazio (*Young area*) per gli specializzandi e i neospecialisti, che comunque vogliamo presenti a tutte le sessioni. Gli argomenti loro dedicati, ne sono sicura, saranno di loro interesse e utili per la loro formazione.

Buon Congresso!
Franca Chierichetti



ASSOCIAZIONE ITALIANA
DI MEDICINA NUCLEARE ED
IMAGINI MOLECOLARI

**XIV CONGRESSO NAZIONALE
AIMN 2019**

**11-14 APRILE 2019
PALACONGRESSI DI RIMINI**

Presidente:
Dra. Franca Chierichetti (Trento)

Segreteria Scientifica AIMN
tel. 044633666
segreteria@aimn.it

Segreteria organizzativa
AIM Congressi srl
tel. 024480320
aimn2019@aimncongressi.com

Con le sanzioni economiche all'Iran vengono violati i diritti fondamentali dell'uomo

Il "Network of Iranian Nuclear Medicine scientists" che riunisce membri di diverse discipline (Medicina Nucleare, Radiofarmacia, Fisica Medica) operanti in tutto il mondo informa la comunità scientifica italiana sulle conseguenze negative della recente politica contro il popolo iraniano da parte dell'attuale Amministrazione degli Stati Uniti.

Come operatori sanitari siamo profondamente preoccupati per le difficoltà dei servizi di Medicina Nucleare in Iran a reperire radiofarmaci o componenti di ricambio di tomografi o altri dispositivi medici.

Pur essendo i farmaci essenziali esenti dalle sanzioni stesse, le rigide restrizioni bancarie e le sanzioni secondarie introdotte per tutte le ditte estere che abbiano relazioni commerciali con l'Iran hanno reso di fatto impossibile per le ditte fornitrici di radiofarmaci continuare a lavorare nel Paese. Vi sono molte carenze anche nella fornitura dei radiofarmaci di produzione nazionale dovute alla mancanza di materie prime.

Pertanto, già nei primi mesi dall'inizio delle sanzioni economiche, le attività dei servizi di Medicina Nucleare si sono notevolmente ridotte e con ogni probabilità, nel prossimo futuro, cesseranno completamente.

Siamo fermamente convinti che le conseguenze delle sanzioni sopra citate ledano i diritti fondamentali dell'uomo in materia di salute, mettendo fortemente in pericolo la vita di molti pazienti.

Anche se è ancora presto per poter quantificare gli effetti delle nuove sanzioni sulla salute del popolo iraniano, i dati disponibili in letteratura (1-3) mostrano chiaramente le pericolose conseguenze delle precedenti sanzioni economiche sull'accesso all'assistenza sanitaria. I risvolti di queste sanzioni sono già evidenti a tutti nel Paese, in particolare agli operatori sanitari, poiché stanno già influenzando la vita di molti pazienti disperati che hanno diritto a ricevere la migliore assistenza possibile indipendentemente dalla scelte politiche dei propri governanti.

La Medicina Nucleare è una parte indispensabile della cura multidisciplinare dei pazienti ed il malfunzionamento di tali servizi avrà un impatto devastante sulla salute di molti iraniani che vivono nel paese.

Chiediamo pertanto alla comunità scientifica Italiana di non rimanere in silenzio di fronte alle violazioni di diritti umani e di fare il possibile per contrastare le sanzioni riguardanti i farmaci ed i dispositivi medici che annullano il diritto alla salute dei bambini, delle donne e degli uomini iraniani.

Speriamo fortemente che il buon senso e il rispetto dei diritti umani possano consentire a tutti i pazienti in tutto il mondo di avere accesso a cure mediche migliori.

Dr. Mohsen Farsad

*Servizio aziendale di Medicina Nucleare
Azienda Sanitaria dell'Alto Adige
Comprensorio Sanitario di Bolzano-Bozen*

Dr. Hamed Rouhanifar

*SC. Medicina Nucleare
Azienda Ospedaliera Alessandria
SS. Antonio e Biagio e C Arrigo.*

Dr. Mehrdad Shoushtari ZadehNaseri

*Servizio aziendale di Medicina Nucleare
Azienda Sanitaria dell'Alto Adige
Comprensorio Sanitario di Bolzano-Bozen*

Dr. Iashar Laghai

*SOC Medicina Nucleare
Nuovo Ospedale di Prato – Santo Stefano
Usl Toscana centro– Prato*

Bibliografia

Farsad M, Rahmim A, Dadparvar S, Farahati J, Mirzaei S and Alavi A. Economic sanctions are against basic human rights on health. *EJNMMI* on press

Baradaran-Seyed Z, Majdzadeh R. Economic sanctions strangle Iranians' health, not just drug supply. *Lancet.* 2013 May 11;381(9878):1626.

Kokabisaghi F. Assessment of the Effects of Economic Sanctions on Iranians' Right to Health by Using Human Rights Impact Assessment Tool: A Systematic Review. *Int J Health Policy Manag.* 2018 Jan 20;7(5):374-393.

Aloosh M. How economic sanctions compromise cancer care in Iran. *Lancet Oncol.* 2018 Jul;19(7):e334.

Kokabisaghi F; Assessment of the Effects of Economic Sanctions on Iranians' Right to Health by Using Human Rights Impact Assessment Tool: A Systematic Review. *Int J Health Policy Manag.* 2018 Jan 20;7(5):374-393

Youtube, you AIMN is online

Vincenzo De Biasi



AIMN ha aperto un canale youtube!

Ringrazio il CD –AIMN, ed in particolare Luigi Mansi e Laura Evangelista, per avermi conferito il compito di occuparmi della gestione, soprattutto tecnica, del canale dell'Associazione. Abbiamo creato una squadra coesa, nella quale loro sono i caporedattori e io il responsabile tecnico.

Quando Laura mi ha parlato la prima volta del fatto che AIMN aveva intenzione di buttarsi del mondo di youtube, ho subito dato un'occhiata a ciò che offriva e come poteva essere utile all'associazione.

E' chiaro già a tutti che ha enormi potenzialità come veicolo di immagine, promozione e divulgazione.

Il primo passo per l'aggiunta di contenuto è decidere cosa si desidera condividere. Le persone utilizzano YouTube per una grande varietà di cose: guardare video musicali, ridere di spezzoni comici, imparare con video tutorial e molto altro ancora. Ho pensato ai contenuti esclusivi che si poteva portare al pubblico, qualcosa che non si possa ricevere da chiunque altro.

Non dimenticandosi che la chiave è creare contenuti che inducano gli spettatori a tornare a vedere altro materiale.

La divulgazione scientifica della nostra disciplina che abbia come target i pazienti potrebbe essere una buona idea e, devo dire, non esistono molti video di tale tipo su youtube in questo momento.

Sappiamo tutti che c'è un po' di confusione nel paziente sulla materia del radioattivo, molte paure e molte ansie.

I primi video già caricati sul nostro canale, con autore Luigi Mansi, hanno lo scopo di fare un po' di chiarezza e di informazione.

La sfida più grande sarà quella di tentare costantemente di creare più materiale per gli spettatori.

Impostare una pianificazione di costante pubblicazione può aiutare a costruire un seguito. Non solo un flusso costante di contenuti terrà il pubblico incollato al nostro canale, ma migliorare le informazioni che le persone avranno sulla nostra disciplina.

Per cui il Direttivo chiede a tutti di contribuire con filmati per il canale. Nuove idee, nuovi video pensati e girati da voi saranno ben graditi. I video saranno ovviamente valutati dal Direttivo prima di essere resi disponibili online.

Un'opportunità anche per i giovani può essere quella di creare brevi video (massimo 5-10 minuti) che spiegano passo passo le metodiche che utilizziamo tutti i giorni (come si eseguono, perché, a cosa servono, etc.) con un linguaggio mirato ai pazienti.

La maggior parte dei telespettatori valuterà un video nei primi secondi. Bisogna sforzarsi di rendere il contenuto utile, chiaro e anche di piacevole visione. Più a lungo gli spettatori guarderanno il filmato, più il nostro canale aumenterà punteggio di valutazione nei risultati di ricerca, più sarà facilmente accessibile anche ad altri.

Vincenzo De Biasi

Arcispedale Santa Maria Nuova
AUSL- IRCCS Reggio Emilia

Congresso EANM 2018: Cartoline da Dusseldorf

Priscilla Guglielmo



L'appuntamento annuale con il *World Leading Meeting* della Medicina Nucleare, ossia il Congresso organizzato dall'EANM, si è svolto lo scorso ottobre nella cornice di Düsseldorf, in Germania. Ingente la partecipazione che ha contato 6251 iscritti, una manciata in meno dello scorso anno (si raggiunse infatti il numero record di 6379 persone), probabilmente per la minor attrattività dal punto di vista turistico che ha suscitato la città tedesca (a sua difesa va però detto che ci ha riservato 5 giorni di clima favoloso e temperature primaverili, a dispetto delle previsioni metereologiche).

Non ha subito inflessioni, invece, il numero di lavori scientifici accettati, 1617 quest'anno (suddivisi in 1183 oral presentations e 434 e-Posters) contro i 1613 della scorsa edizione (592 e 1021, rispettivamente); si è inoltre registrato un lieve incremento degli abstract sottomessi dai TSRM, 148 nel 2018 versus 133 dello scorso anno. Per quanto riguarda le provenienze geografiche dei partecipanti, la prima nazione è stata – come prevedibile – la Germania che ha contato 768 presenze, seguita dall'Olanda, dalla Francia e dall'Italia, che ha registrato quota 407, 89 presenze in meno dello scorso anno.

Analogamente alle scorse edizioni, le giornate hanno visto il succedersi di Plenary Sessions (4 in totale), Continue Medical Education (14), Scientific "Regular" sessions (28); Pre-Congress / Joint / Special Symposia (in numero di 10/28/2, rispettivamente), Do.More (Dosimetry&Molecular Radiotherapy) tracks, M2M (Molecular to Man) sessions (14/12), Teaching sessions (6) e le sempre utili ed apprezzate sessioni riguardanti i Pitfalls&Artefacts nei quali ci si può imbattere nella pratica clinica, che hanno annoverato fra i protagonisti anche Luigi Mansi e Laura Evangelista ("Is this uptake pathological or is it due to excretion?") e Silvia Morbelli ("Equivocal and borderline amyloid PET scans – pitfalls and challenges of visual analysis").

Le Plenary sessions, sempre caratterizzate da vivida e numerosa partecipazione, hanno trattato i temi della diagnosi molecolare *in vivo* delle patologie neurodegenerative; dell'attuale "*hot topic*" riguardante gli aspetti clinico e gestionali della dosimetria, con il contributo di Lisa Bodei; e dell'avvincente discussione intitolata "The fascinating world of molecules", titolo omonimo dell'intervento tenuto da Bernard Lucas Feringa, chimico olandese insignito del premio Nobel per la medesima disciplina nel 2016 per la progettazione e la sintesi di macchine molecolari. Ultima, ma non in ordine di importanza, l'Highlights session tenutasi durante l'ultimo giorno, mercoledì, che ha raccolto tutti i contributi maggiormente di rilievo dell'intero congresso.

L'Italia, oltre a contare su un cospicuo numero di presenze e contributi scientifici (non si può non menzionare, fra gli altri, l'interessante lecture di Egesta Lopci dal titolo "PET imaging of immunotherapy in Lymphoma") si è anche contraddistinta per aver organizzato – in maniera impeccabile, rinfresco siciliano incluso – dei mini-Meeting mattutini ("mini" solo per la durata, non certo per la qualità) svoltisi nello stand AIMN, con il coinvolgimento di numerosi esperti provenienti dall'Italia e dall'estero e che hanno attirato quotidianamente un cospicuo gruppo di attenti ascoltatori.

Il primo incontro, dal titolo "Thyroid in Nuclear Medicine", ha avuto come ospiti Luca Giovannella (Bellinzona, Svizzera) e Alfredo Campenni (Messina), e ha riguardato tutti gli aspetti di diagnostica e terapia in ambito tiroideo, suscitando nel pubblico un vivace scambio di opinioni. Il secondo meeting, "Nuclear Medicine Therapy" ha invece visto come protagonisti il brillante Andrei Iagaru, proveniente da Stanford, California, e Sergio Baldari (Messina), uno dei massimi esperti italiani di terapia radiometabolica. Il terzo ed ultimo incontro è stato un interessante dialogo interattivo tra Lucia Baratto (Stanford, USA), che ha esposto uno stimolante confronto fra la *ricerca* che aveva svolto precedentemente in Italia, dove si è specializzata, e quello di cui si sta occupando attualmente oltreoceano, e Heying Duan, sua collega di lavoro in America, che ha

contribuito ad arricchire la discussione ed il dibattito con le sue impressioni. Ottimo risultato raggiunto, quindi, che pone le basi per ulteriori e sempre più ricche repliche future.

Infine, come ogni anno ribadisco, il poter dialogare e confrontarsi con colleghi provenienti da tutto il mondo, o senza andare troppo lontano, con coloro che lavorano dall'altra parte dell'Italia, rappresenta per quanto mi riguarda uno degli aspetti più emozionanti ed arricchenti di tutti i congressi, per cui appuntamento all'anno prossimo nella caliente Barcelona, senza dimenticare di andare prima tutti a Rimini!



AIMN Mini-meeting

-Sunday 14.10.2018 at 9.30-10.00 Stand AIMN

"Thyroid and Nuclear Medicine" in presence of Prof. Luca Giovannella (Bellinzona, Switzerland) and Dr. Alfredo Campenni (Messina, Italy)

-Monday 15.10.2018 at 9.30-10.00 Stand AIMN

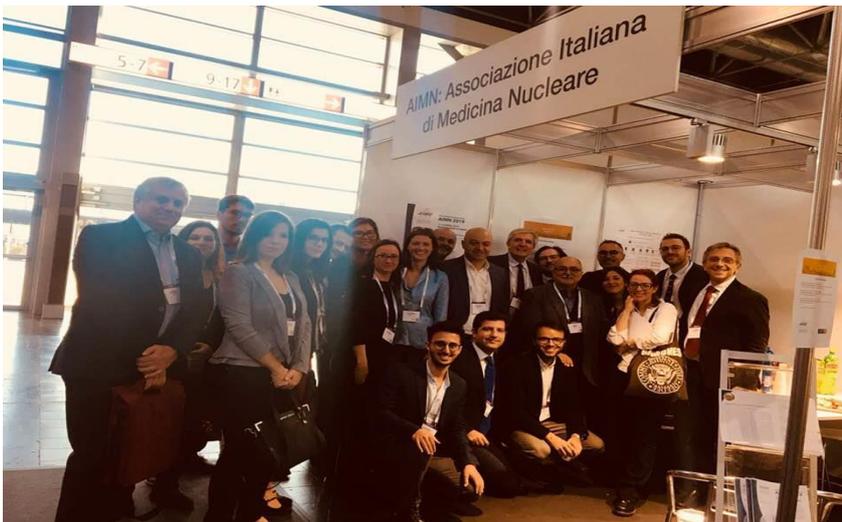
"Nuclear Medicine Therapy" in presence of Prof. Andrei Iagaru (Stanford, USA) and Prof. Sergio Baldari (Messina, Italy)

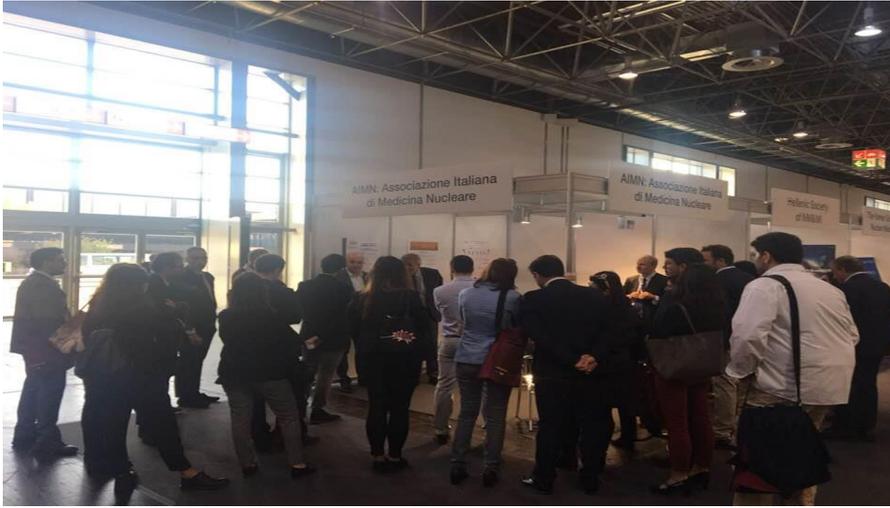
-Tuesday 16.10.2018 at 9.30-10.00 Stand AIMN

"Research in Nuclear Medicine" in presence of Dr. Lucia Baratto (Stanford, USA) and Dr. Heying Duan (Stanford, USA)

A light breakfast will be at your disposal









Il Futuro è dei Giovani

Lucia Baratto*: un'Italiana a Stanford

Intervista a cura di Riccardo Laudicella

* Postdoctoral Research Fellow, Department of Radiology - Nuclear Medicine Division, Stanford Hospital.



Riccardo Laudicella : Cara Lucia, grazie mille per aver accettato di partecipare a questa intervista per il Notiziario AIMN e un ringraziamento personale per avermi supportato (o sopportato) in questo periodo trascorso a Stanford.

Innanzitutto, come si vive in California?

Lucia Baratto: La California è bellissima. Inutile parlare di quanto sia piacevole vivere in un posto dove il sole non manca mai (so che i miei colleghi Siciliani sanno di cosa parlo, ma io ero abituata al clima milanese..... Tra le tante, San Francisco è la città più bella in assoluto, che oltre ad offrire tutte le possibilità di una grande metropoli, è anche caratterizzata da una natura meravigliosa; esplorarla lascia un sentimento di maestosità e sconfinatezza davvero speciali e difficili da dimenticare. Non venite in California, tuttavia, se cercate solamente una città alla moda o del buon cibo... Ci si veste senza troppe pretese e, seppur si possa mangiare davvero di tutto, sono pochi i ristoranti buoni e a prezzi ragionevoli, almeno a mio avviso. Nel complesso mi sono trovata molto bene e consiglio vivamente di visitarla almeno una volta nella vita.

RL: Da dove è nato il tuo "amore" per la medicina nucleare? Raccontaci i tuoi inizi.

LB: La verità è che la Medicina Nucleare non è stata la mia prima scelta. Ho conosciuto questo mondo a poco a poco attraverso il Reparto di MN del San Gerardo di Monza, che mi ha aiutato moltissimo. Ero un pulcino bagnato quando mi sono presentata in Reparto il primo giorno di Specializzazione e tutti lì se ne sono accorti (impossibile non notarlo!). Cinzia, Federica, Carlotta, Maurizio, Luca, Monica, Claudio e la Prof. Messa mi hanno accolta con gentilezza, ma anche con la giusta dose di severità facendomi diventare più forte, sicura di me e delle mie capacità, insegnandomi ad amare questa splendida disciplina e aprendomi la strada per raggiungere i miei obiettivi professionali. Nulla di quello che sono ora sarebbe stato possibile senza di loro. Un grazie enorme al mio Reparto e alle persone speciali che ho incontrato durante tutto il mio percorso di formazione.

RL: Parliamo dello stato attuale della medicina nucleare in USA

LB: Nel panorama Americano la Medicina Nucleare ha un ruolo ancora definito ed importante, ma sempre più integrato alla Radiologia. Ritengo questa integrazione proficua e assolutamente necessaria. Attualmente, il loro sistema di scuole di specializzazione prevede una formazione combinata con frequentazione di entrambi i reparti per ottenere il titolo sia di radiologo che di medico nucleare, potendo poi scegliere di effettuare una fellowship al termine della specializzazione nell'ambito che più interessa (sia esso di medicina nucleare o di radiologia).

RL: Se possibile, parli dei principali progetti di ricerca che stai conducendo

LB: In questo momento mi occupo principalmente di prostata insieme al mio primario Andrei Iagaru. Ci stiamo focalizzando molto sulla diagnosi precoce della recidiva biochimica tramite l'utilizzo di traccianti molecolari più specifici (PSMA e Bombesina) e di tecniche più avanzate (PET/CT digitale e PET/MRI).

RL: Puoi dirci qualcosa di più rispetto ai nuovi traccianti che stai studiando?

LB: Mi occupo principalmente di Bombesina, un analogo del Gastrin-Releasing-Peptide o GRP, molecola fisiologicamente espressa in diversi organi, principalmente a livello gastro-intestinale. La bombesina, essendone un analogo, si lega con elevata specificità ai suoi recettori – GRPR – iperespressi in diversi tipi di cancro, tra cui quello prostatico. La famiglia della bombesina comprende diversi tipi di molecole: quella utilizzata da noi a Stanford fino ad ora si chiama RM2 ed è radio-legata al Gallio 68. RM2 è un antagonista recettoriale e i risultati finora ottenuti sono molto promettenti, soprattutto nel campo della recidiva locale precoce, dove l'imaging tradizionale perde in sensibilità. Ci stiamo anche focalizzando sullo studio comparato di PSMA e RM2 con l'intento di capire quali pazienti possano beneficiare di uno o dell'altro tracciante, o in alcuni casi di entrambi, nell'ottica di avvicinarci sempre più ad una medicina personalizzata.

RL: Qual è la tua idea personale del futuro della medicina nucleare?

LB: Penso che la Medicina Nucleare abbia un ruolo sempre più rilevante nell'iter diagnostico e terapeutico del paziente oncologico. La possibilità di studiare *in vivo* i sofisticati processi biologici che si trovano alla base del funzionamento/non funzionamento cellulare è quello che dà alla medicina nucleare una marcia in più, ne è la sua essenza e la sua forza. L'integrazione che si è avuta negli ultimi decenni con sofisticate e sempre più raffinate tecnologie di imaging ibrido, ha aiutato moltissimo nel rendere più forte la nostra disciplina e ritengo che questa strada vada perseguita e rafforzata con l'obiettivo finale di personalizzare sempre di più i trattamenti al singolo paziente attraverso una diagnosi precisa, dettagliata e precoce.

RL: Ci siamo incontrati di recente, in occasione dell'ultimo congresso EANM tenutosi a Dusseldorf lo scorso mese, dove sei stata ospite di uno dei mini-meeting organizzati dall'AIMN ed hai condiviso con il pubblico la tua esperienza americana. Puoi dirci qualcosa a riguardo?

LB: È stato un onore e un immenso piacere partecipare al meeting AIMN e condividere con amici e colleghi italiani la mia esperienza a Stanford. Ripeto quello che ho detto durante il meeting: si impara tanto dal mettersi in gioco in un mondo diverso dal nostro, dove non basta parlare un'altra lingua, ma dove è necessario, se ci si vuole integrare, capirne la cultura e immergersi un po' in essa. Cambiare la propria dimensione di vita apre la mente e ci regala la possibilità di guardare con occhi diversi a quello che si è lasciato alle spalle e di apprezzarlo di più. Consiglio a tutti di avere un'esperienza all'estero, se possibile durante il proprio periodo di formazione professionale.

Detto questo, VIVA l'Italia, perchè siamo i migliori! ☺



In Svezia tutte le strade portano alla Medicina Nucleare (e all'IKEA)

Priscilla Guglielmo



Durante il mio percorso di formazione specialistica in Medicina Nucleare, ho trascorso un periodo di sei mesi in Svezia, nella piccola e tranquilla cittadina di Uppsala. Benché meno turisticamente famosa di Stoccolma, Göteborg e Malmö, Uppsala può vantare dalla sua la più antica università della Scandinavia che raccoglie ogni anno centinaia di studenti provenienti da tutto il mondo. A pochi passi dal centro città è inoltre presente un vivace ospedale universitario, con un reparto di Medicina Nucleare (o Nuklearmedicin) che oltre a poter contare su un buon numero di strumentazioni di ultima generazione (numero in crescita, peraltro), si avvale di una ricchissima radiofarmacia.

C'è però da fare un piccolo passo indietro per capire come la Medicina Nucleare sia collocata all'interno della sanità svedese. A differenza di quanto avviene in Italia, infatti, essa non è una specializzazione da poter conseguire subito dopo la Laurea in Medicina & Chirurgia, ma è considerata una "subspecialty" e, a quanto detta l'ultimo regolamento, si può accedere solo se si è già in possesso di una delle seguenti specializzazioni: fisiologia clinica, oncologia e radiologia. Avendo conosciuto un neurologo che si è poi voluto dedicare alla nostra disciplina, è probabile che in passato le regole fossero differenti. Per esperienza personale, ho avuto a che fare principalmente con Medici Nucleari (già)Radiologi e questo è stato senza dubbio il principale valore aggiunto della mia esperienza in terra straniera.

Gli albori della Medicina Nucleare in Svezia risalgono agli anni '40, quando Erik Lindgren trattò 5 pazienti con leucemia o policitemia vera usando ^{24}Na e ^{32}P . In seguito, nel 1967, la prima gamma-camera venne installata a Lund; due anni più tardi nacque la Swedish Society of Nuclear Medicine, che conta oggi circa 130 membri, e nel 1981 il primo tomografo PET venne installato proprio ad Uppsala. Nella stessa città arrivò poi nel 2004 il primo tomografo ibrido PET/CT. Di origini svedesi, Uppsala per la precisione, è anche Arvid Carlsson (Premio Nobel per la Medicina nel 2000 per le sue "discoveries concerning signal transduction in the nervous system") che negli anni '50 portò a termine lavori pionieristici sul metabolismo del calcio usando ^{45}Ca . Attualmente sono presenti 34 reparti di Medicina Nucleare in tutta la Svezia, con un centinaio di gamma-camere (ibride e non) ed una trentina di tomografi PET (numero che è destinato a salire in breve tempo), di cui 2 PET/MR (Uppsala ed Umeå).

Il focus principale della mia esperienza è stato il poter frequentare un reparto dove la tecnologia PET/MR fosse già ben sviluppata e rodada da tempo ed il PET Centrum di Uppsala è un Centro di eccellenza in tale settore. Il tomografo PET/MR (Signa™, prodotta dalla GE, che combina un magnete a 3T con la tecnologia TOF della PET a cristalli LYSO) viene impiegato esclusivamente per protocolli di ricerca che spaziano dalla neurologia all'oncologia, passando attraverso la cardiologia e studi endocrino-metabolici. Con questo interessante topic mi sono interfacciata per la prima volta, esulando esso dalla classica triade di applicazioni PET oncologia-neurologia-cardiologia. Encomiabile ed inappuntabile l'organizzazione del lavoro e di ogni singolo esame, con schede che vengono minuziosamente compilate dal personale TSRM (che ha anche una formazione infermieristica), in modo da garantire la massima tracciabilità di ogni informazione necessaria all'esame e la piena trasparenza di tutti i passaggi previsti. I protocolli di ricerca sono oltre 35 (numero in costante crescita, naturalmente), con un impiego di circa 15 radiofarmaci differenti e per ciascuno sono state stabilite *a priori* le attività da somministrare, le istruzioni per i pazienti, le sequenze RM necessarie in ogni distretto corporeo e naturalmente tutti i parametri PET di acquisizione e storage.

Refertazione tutt'altro che complessa per la stragrande maggioranza dei medici svedesi, essendo già radiologi, risultato di una formazione e di un sistema universitario evidentemente lungimirante. E' senza

dubbio un *hot topic* la necessità oramai di avere una formazione ibrida sia medico nucleare che radiologica, miraggio che spero possa concretizzarsi quanto prima nel percorso formativo dei futuri colleghi italiani.

Un'organizzazione così minuziosa si riflette anche in tutti gli altri aspetti della vita lavorativa; guai infatti ad arrivare ad una riunione multidisciplinare (che in Svezia si effettua con collegamenti interattivi da altre nazioni nell'hinterland nordico, ad es. l'Islanda, e con microscopi disponibili in ogni sala per la revisione in diretta dei reperti istologici) con il classico quarto d'ora accademico di ritardo: se si inizia alle 8, tutti sono già seduti e composti alle 8 in punto, eccezion fatta per i soliti inguaribili ritardatari che si permettono di arrivare alle 8:05. Di certo non lesinano qualche (lunga) pausa caffè fra un impegno ed un altro; ad esempio, una volta terminata una riunione mattutina, si ritrovano tutti nell'area relax a bere un caffè – molto lento – accompagnato dai tipici Smörgåsbord, panini con burro, formaggio, salumi e strisce di peperone crudo (sì, verso le 9 del mattino).

L'errore più grande che si possa fare è pensare che gli svedesi siano italiani che vivono in Svezia: l'empatia, il calore umano ed il coinvolgimento emotivo non sono gli stessi che si possono osservare in un tipico ambiente lavorativo italiano (o quantomeno, considerando quelli in cui ho avuto la fortuna di lavorare io), forse ulteriormente mitigati dal fatto che la mia permanenza fosse solo temporanea e non fossi parte integrante e duratura del team. Pertanto non ricordo grandi momenti di socializzazione, fuori dal contesto lavorativo, né sono rimasta tuttora in contatto con i colleghi, se non per questioni strettamente legate a papers in corso di scrittura. A parte questa povertà di interazioni sociali, è stata tuttavia un'esperienza che non mi pento di aver vissuto, avendo portato a casa oltre ad un bagaglio di conoscenze pratiche e teoriche, una "forma mentis" tenacemente improntata sull'organizzazione puntuale e meticolosa di ogni step lavorativo.





Democrito

Guido Galli



Ben volentieri accolgo l'invito dell'amico Luigi Mansi di parlare di Democrito nel numero di inizio anno del Notiziario. Perché certamente è il sapiente dell'antichità al quale noi medici nucleari siamo più legati, in quanto fu l'apostolo del sistema atomico. Se dico apostolo è perché da molti si ritiene che l'idea dell'atomo sia di Leucippo, maestro (ma Aristotele dice: compagno) di Democrito. Ma di Leucippo non è rimasto niente e le notizie su di lui sono poche e confuse. Epicuro, che se ne intendeva (gli epicurei furono tutti, in filosofia naturale, atomisti) giunge a sostenere che Leucippo non è mai esistito. Lasciamolo quindi nel suo mistero storico ed occupiamoci di Democrito (Figura 1), vedendo prima chi era e poi la sua dottrina. Nacque nel 460 a.C. ad Abdera, città portuale greca in Tracia, sulla costa Nord dell'Egeo. Doveva essere una città importante perché il suo porto poteva accogliere una grande flotta e quando vent'anni prima vi passò Serse diretto ad Atene con il suo immenso esercito - un milione e più di persone dicono, probabilmente esagerando, gli storici di allora - la città riuscì a sfamare tutti (con il solo pasto della sera, precisa Erodoto). Lo fecero volentieri, immagino, perché i rapporti con Atene non erano buoni: gli ateniesi dicevano che gli abderiti erano di dura cervice e la domanda "Sei di Abdera?" equivaleva a dare dell'idiota (ma l'esistenza di Democrito sta a smentirli e anche Protagora, l'astuto e abile sofista, era di Abdera). La città ricambiava gli ateniesi simpatizzando con la Persia e quando Serse vi ripassò dopo la sconfitta lì si fermò a riposare, a lavarsi e cambiarsi (lo dice Erodoto: era fuggito così a precipizio da non essersi mai tolto l'abito) e di lì ripartì dopo qualche giorno lasciando donativi in oro, fra baci e abbracci.

Forse perché visse nell'età di Pericle, età d'oro dell'Ellade, di Democrito conosciamo non solo la dottrina scientifica, ma anche carattere e personalità. E' un peccato che non siano rimasti i suoi libri, dei quali conosciamo il titolo: La Piccola Cosmologia, Sulla Natura, Sulla forma degli atomi, Sulle parole. Abbiamo però molti frammenti che ci permettono di far luce su chi era. Fu un personaggio di sorprendente modernità, spinto fino al politically correct secondo gli attuali canoni (quelli ancora vigenti nell'establishment, discussi dai populistici). A differenza degli altri greci, culturalmente aggrappati alla propria polis e che chiamavano "barbari" gli altri popoli, egli fu mondialista e cosmopolita: "Al saggio tutta la Terra è aperta, perché patria di un'anima bella è il mondo intero", scrisse. Convertì in denaro, perdendoci, la sua parte della ricca eredità paterna proprio per viaggiare molto e soggiornare all'estero. Qualcuno sostiene che si spinse, oltre che in Egitto, anche in Etiopia e in India. Ovviamente andò ad Atene, ove non fu bene accolto (era di Abdera). Siccome visse molto a lungo (chi dice 90 anni, chi dice 100) giunse vivo all'era di Platone e Aristotele e fu avversato da entrambi. Platone ostentò di ignorarlo e proibì agli allievi dell'Accademia di nominarlo. Aristotele parla con qualche ironia della dottrina atomica, mai immaginando di commiserare il fondatore della fisica d'oggi. Fu salutista e igienista: "Gli uomini invocano la salute dagli Dei con le preghiere, e non sanno che essa è in loro potere; ma siccome per intemperanza operano contro di essa, sono essi stessi che tradiscono la propria salute". Coerentemente, fu di vita sobria ed austera che gli assicurò la longevità. In età avanzata diventò cieco, e dissero che si era logorato gli occhi per il troppo leggere e scrivere. Ma forse si trattò di una banale cataratta. La cosa non gli tolse il sorriso, né modificò il suo carattere allegro ed ottimista che gli meritò, già dai contemporanei, il titolo di "filosofo del riso" (Figura2). Non si sposò e visse accudito dalla sorella. Pensava che le relazioni sessuali - alle quali non teneva un granché "Il coito è un lieve attacco di apoplezia", scrisse - diminuiscono il dominio dell'uomo su se stesso e che l'educazione dei figli sottragga tempo a lavori più importanti - fra i quali mette in primo piano la ricerca scientifica - mentre il successo della loro educazione da parte del padre è assai dubbio (su questo punto aveva pienamente ragione). Fu accesamente democratico: dichiarò che bisogna scegliere di vivere povero e libero in una democrazia,

piuttosto che ricco e servo di un'oligarchia. Nonostante la sua dottrina scientifica a base materialista, praticò un rigore etico degno di un santo: "Non devi aver rispetto per gli altri uomini più che per te stesso, né agir male quando nessuno lo sappia più che quando tutti lo sappiano; ma devi avere per te stesso il massimo rispetto ed imporre alla tua anime questa legge: non fare ciò che non si deve fare". E ancora: "Astieniti dalle colpe non per paura, ma perché si deve". La massima: "Se subisci un'ingiustizia, consolati: la vera infelicità consiste nel commetterla" sembra tratta dal Vangelo, quattro secoli prima di Cristo. Non fu ateo: riteneva che gli Dei esistessero, ma non si curassero del mondo ed ancor meno degli uomini. Non si potrebbe dar loro torto, conoscendo gli uomini.

A me sembra, nel complesso, che sia stato una persona di forti e ammirevoli convinzioni ideali, ma con una certa impronta "di sinistra" e un atteggiamento di "perfettino" che poteva risultare antipatico a qualche suo contemporaneo o successore. Il simpatico Orazio – l'autore delle "Satire", un temperamento godereccio e concreto- lo deride come il classico scienziato con la testa fra le nuvole e racconta che mentre la sua mente vagava lontano, mandrie di bestiame altrui saccheggiavano, pascolando indisturbate, i suoi campi. Democrito ci teneva ad avere amici, ma li voleva intelligenti "L'amicizia di una sola persona intelligente vale più di quella di tutti gli altri messi insieme". Questa frase induce a credere che di amici non ne avesse molti.

Vediamo ora la dottrina, che ne fa il più moderno di tutti gli scienziati antichi. Cos'è l'atomo per Democrito? La particella più piccola al di sotto della quale un elemento cessa di essere tale. Democrito la pensava indivisibile (onde il nome); noi sappiamo che non è tale, ma la definizione di Democrito rimane vera perché la fissione nucleare ci conferma che quando una divisione dell'atomo avviene si formano elementi che sono diversi da quello originario. Secondo Democrito, e a differenza dei filosofi a lui contemporanei e successivi, gli atomi si distinguono non in base a qualità, ma per caratteristiche quantitative, come forma e dimensione. Anche noi pensiamo che tutti gli atomi abbiano una struttura in fondo identica, perché fatta di quark – raggruppati in protoni e neutroni- ed elettroni. E che la distinzione fra loro è basata su caratteristiche quantitative, cioè per la quantità di protoni e neutroni che hanno nel nucleo. Secondo Democrito, gli atomi sono dotati di moto proprio e si spostano nel vuoto. Possono casualmente collidere e, collidendo, possono aggregarsi in strutture complesse, origine delle varie cose ed obbedienti a leggi necessarie ed immutabili. L'atomismo democriteo ritiene che la necessità sia dovuta ad inviolabili cause naturali, inserendosi nel "Determinismo scientifico" scoperto da Anassimene. Ma attenzione: "Tutto ciò che esiste nell'universo è frutto del caso e della necessità", scrive. Infatti le collisioni degli atomi avvengono a caso e sono le strutture complesse che si formano che obbediscono a leggi necessarie. Tutto ciò è sorprendentemente moderno, perché anche noi crediamo che nel macromondo viga il Determinismo scientifico, mentre il micromondo subatomico è il regno della casualità probabilistica e del principio di indeterminazione. Sorprendente è anche il fatto che Democrito anticipi di più di un millennio gli empiristi inglesi del 1600 nel ritenere che freddo, caldo, colori, odori, sapori non appartengano alle cose, ma siano solo apparenze sensibili, nostre percezioni. All'atomo appartengono forma, massa (che chiama solidità, durezza), numero e movimento "Per convenzione il dolce, per convenzione l'amaro, per convenzione il caldo, per convenzione il freddo, per convenzione il colore: unica verità gli atomi e il vuoto". A questa sua affermazione si appigliò Pirrone d'Elide (365 – 295 a.C.), fondatore dello scetticismo, per dire che se si dubitava della realtà delle nostre sensazioni a maggior ragione bisognava dubitare della reale esistenza degli atomi. Infatti la conferma definitiva che Democrito aveva ragione la si è avuta solo in questi ultimi anni, dal 2010 in poi, quando si è riusciti a fotografare gli atomi. La figura 3 riproduce gli atomi di carbonio di un foglio di grafene; la Figura 4 è la foto di un singolo atomo di idrogeno ed è visibile anche l'orbitale dell'unico elettrone. Non in tutto Democrito l'imbroccò, ovviamente: pensava che gli atomi fossero eterni, senza principio e senza fine, mentre l'astrofisica ci ha rivelato che tutto ha avuto inizio fra i 14 e i 15 miliardi di anni fa. Ma non dimentichiamo che la fede democritea nel "Nulla si crea e nulla si distrugge" ha nutrito i fisici fino a 900 inoltrato ed era la maggior causa

dell'asserita incompatibilità fra Scienza e Fede. E se il Big Bang si ripetesse ciclicamente, come alcuni pensano ritenendo che all'espansione dell'Universo possa far seguito un collasso con ritorno alla condizione iniziale, in fondo avrebbe ancora ragione lui.

Albert Einstein è stato un ammiratore di Democrito. Ha scritto: "Ammirevole nel testo democriteo è il trattamento delle qualità sensibili... e degna di ammirazione è la ferma credenza nella causalità fisica, una causalità che non si arresta neanche di fronte alla volontà dell'homo sapiens. Per quel che ne so, solo Spinoza è stato così radicale e conseguente". Insomma: nelle linee generali l'atomismo di Democrito è tuttora valido. La scienza attuale ha aggiunto la possibilità di scendere all'interno dell'atomo.

Può essere interessante, per finire, un confronto fra lui e il pensatore più celebre della generazione precedente, Eraclito di Efeso (535 – 475 a.C.). Mai personaggi furono più opposti. Democrito afferma, con bella chiarezza, che il mondo è fatto di solida materia disposta in atomi. Per Eraclito l'Uno -Tutto è logos (pensiero, spirito?) che si attua in un flusso continuo di eventi promossi dal fuoco. E' chiaro? No. Aristotele lo chiamava "L'oscuro". Diogene Laerzio dice che scriveva in modo involuto apposta per far dispetto ai concittadini, che detestava in quanto non volevano adeguarsi alla dieta di erbe e radici che lui predicava (era un vegetariano del tipo aggressivo, come certi vegani d'oggi). Non capendolo, si sarebbero vergognati della propria ignoranza.

Di carattere altezzoso e superbo, Eraclito era chiamato "Il filosofo del pianto" perché sempre aggrondato e pessimista. Anche per quello Democrito fu poi detto, in contrapposizione a lui, "Il filosofo del riso". Democrito amava gli stranieri, Eraclito odiava "I barbari", tutti. Poiché ostentatamente viveva in virtuosa povertà ospite del tempio di Artemide, Dario lo invitò alla Corte persiana offrendo ricchezza e cariche. Dario aveva letto il libro di Eraclito "Sulla natura" e forse l'invito era motivato anche dal desiderio di farselo spiegare. Eraclito rispose sdegnato che lui serviva Sapienza e Verità e non Dario. Il re non insistette. Democrito seguiva amorevolmente i suoi allievi: fra i quali Nausifane che fu poi il maestro di Epicuro. Anche per questo gli epicurei furono atomisti. Eraclito non ebbe allievi: tutti si tenevano a distanza. Solo più tardi e lontano qualcuno si proclamò suo seguace. Democrito fu fervente democratico; Eraclito acceso antidemocratico e offrì a Casa Pound due sue frasi: "Legge è anche obbedire alla volontà di uno solo" e "Uno vale diecimila se è il migliore". E chi era Il Migliore? Lui. Esaltò sempre la guerra e quanto più sanguinosa tanto meglio.

Ma perché gli efesini non lo prendevano a calci? uno può chiedersi. Perché era discendente diretto del fondatore di Efeso, Androclo, il che gli dava diritto di presiedere le cerimonie religiose con il titolo onorifico di "basileus".

La morte dei due fu paradigmatica del loro modo d'essere.

Democrito giunse agli estremi alla vigilia delle grandi feste Tesmoforie, programmate in tre giorni. La sorella lo pregò di non costringerla a casa nel lutto proprio durante una festa alla quale molto teneva. Lui riuscì "annusando pani caldi" (un'alimentazione ridotta al minimo) a rimandare il decesso di tre giorni e la sorella partecipò alla festa, lieta e giuliva. Questo di rimandare la propria morte per far piacere a qualcuno è un atto gentile ed ammirevole, non facile da imitare.

Eraclito al termine della vita divenne idropico, edematoso. Pensò che il calore avrebbe fatto evaporare i liquidi e si fece avvolgere nello sterco (di mucca, pare). Secondo alcuni vi annegò. Secondo altri l'eccesso di calore per la fermentazione (o le esalazioni) lo uccisero. Per altri ancora lo sterco seccando formò una crosta rigida che lo soffocò. C'è chi giunge a dire che fu divorato dai cani, attratti da quella insolita polpetta. L'unica cosa certa è che morì nella m..., unico, che io sappia, nella storia del sapere.

Figura 1. Busto rinvenuto ad Ercolano, ritratto presunto di Democrito.

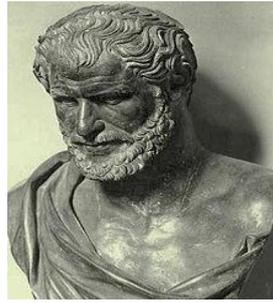


Figura 2. Il filosofo del riso. Dipinto di Antoine Coypel (1692). Al Louvre



Figura 3. Atomi di carbonio in un foglio di grafene. Visualizzati nel Super STEM Laboratory con micrografo HAADF a raggi elettronici

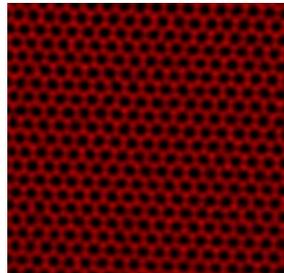
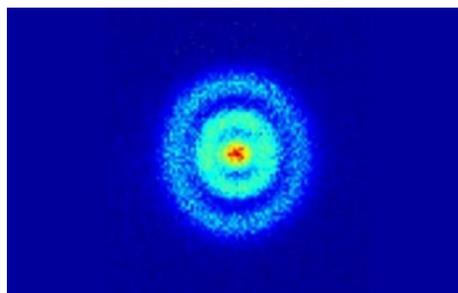


Figura 4. Immagine di un atomo di idrogeno eccitato, ottenuta con microscopio quantistico a fotoionizzazione



La visita di Weibo Cai in Italia

Laura Evangelista



Nel settembre 2018, in occasione del congresso THERACHEM 2018 (International Symposium on Technetium and other Radiometals in Chemistry and Medicine), il Prof. Weibo Cai, professore di Radiologia e Fisica Medica dell'Università del Wisconsin – Madison, USA ha fatto visita al centro della medicina nucleare dell'Università degli studi di Napoli Federico II e nella medicina nucleare dell'Istituto Oncologico Veneto di Padova. In entrambe le occasioni, il suo contributo è stato assolutamente eccellente.

La presentazione della ampia mole di radiofarmaci attualmente a disposizione c/o il suo laboratorio, rappresenta una fonte di innovazione nell'imaging molecolare, che pone la nostra metodica al servizio delle varie branche della medicina.

Nella sua ottima presentazione, ogni singolo ricercatore del suo gruppo è stato menzionato, riportando il suo campo di sperimentazione. Ma quali sono i radiofarmaci in via di sviluppo?

CD105/Endoglin (una molecola espressa sulle cellule endoteliali di alcune neoplasie solide)

TCR105 marcato con ^{89}Zr o con $^{90\text{Y}}$, ^{177}Lu o con $^{61}\text{Cu}/^{64}\text{Cu}$ per la valutazione del recettore espresso in molti tumori solidi, ma anche in alcune forme di malattie cardiovascolari

ALT-836 che lega il tissuefactor, con un ruolo spiccato nella formazione dei trombi e probabilmente implicato nelle forme di recidive post-operatorie del tumore pancreatico, marcato con il ^{64}Cu

CD-146, una glicoproteina iper-espressa nei glioblastomi e marcata con il ^{64}Cu .

Zr89-pembrolizumab per la valutazione in vivo della biodistribuzione dell'immunoterapico che oggi è comunemente impiegato nella patologia oncologica del polmone e del melanoma.

Ma il lavoro del gruppo del Prof. WeiboCai non si ferma allo sviluppo di tale molecole, concentrando l'attenzione sullo sviluppo di altri radiofarmaci, riportati in maniera sintetica nella immagine sottostante:

Molecular Targets that We Worked on

• CD105	• PD-1/PD-L1
• VEGF/VEGFR	• CTLA-4
• Integrin $\alpha_v\beta_3$	• IL-2/15
• Tissue Factor	• CD38
• CD146	• CD20
• IGF1R	• EphA2
• c-Met	• EGFR
• FSHR	• HER2
	• ...



E ad affrontare i diversi campi di applicazione della nostra metodica in medicina:

Molecular Targets that We Worked on

- CD105
- VEGF/VEGFR
- Integrin $\alpha_v\beta_3$
- Tissue Factor
- CD146
- IGF1R
- c-Met
- FSHR
- PD-1/PD-L1
- CTLA-4
- IL-2/15
- CD38
- CD20
- EphA2
- EGFR
- HER2
- ...



Inoltre il lavoro del Prof. Cai si basa anche sullo sviluppo di nanotecnologia, che associato ai radiofarmaci rappresenta un campo di applicazione interessante e sicuramente emergente.

Nanomaterials that We Have Worked with

- Silica-based NP
- SWNT/Graphene-based
- Iron oxide NP
- ZnO nanomaterials
- Upconversion NP
- Copper sulfide NP
- Polymeric NP
- Liposomes
- Micelles
- Quantum dots
- Gold NP
- LDH NP
- Selenium NP
- $Gd_2O_2S:Eu$ NP
- WS_2/MoS_2 NP
- Hybrid/multifunctional NP
- Mn_3O_4 NP
- Bioresponsive NP
- Biomimetic NP
- DNA NP
- ...



L'esperienza di drug development egregiamente illustrata dal Prof. Cai ci apre la mente ad una serie di riflessioni sulla medicina nucleare:

La nostra è una disciplina dinamica, molto più vicina alle specialità cliniche piuttosto che a quelle radiologiche. Lo sviluppo dei radiofarmaci a scopo diagnostico e terapeutico richiede un gran supporto organizzativo ed economico, ma soprattutto un gran lavoro di squadra.

La possibilità di essere di supporto alle varie branche della medicina è uno dei cardini su cui la medicina nucleare si fonda e si nutre.

WeiboCai a Padova



WeiboCai a Napoli. Grande esperto di calcio, ha voluto essere accompagnato al San Paolo, lo stadio di Maradona. Ne ha comprato anche la maglia.



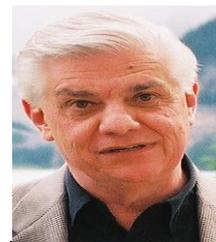
La Finestra sul radiofarmaco:

La progettazione dei radiofarmaci e la sua evoluzione nel tempo Changes over the years in radiopharmaceutical design¹

William C. Eckelman, Mattia Riondato, Luigi Mansi

“Non è la specie più forte o la più intelligente a sopravvivere, ma quella che si adatta meglio al cambiamento”,

tratto da L'origine della specie di Darwin (Origin of Species, 1859).



L'incorporazione di atomi radioattivi nelle strutture chimico-farmaceutiche ed il loro impiego sono stati, senza dubbio, il progetto più riuscito nell'ambito dell'uso pacifico dell'energia atomica. In origine i radiofarmaci erano stati sviluppati al fine di comprendere in modo più approfondito la biologia umana, per quantificare l'interazione recettoriale (il più delle volte per ridurre i tempi ed i costi della ricerca per la scoperta di nuovi farmaci) o per migliorare l'*outcome* dei pazienti affetti da malattie neurologiche e psichiatriche, neoplasie, malattie cardiovascolari ed infezioni [2]. Con queste premesse i ricercatori che hanno profuso energie in ambito radiofarmaceutico si sono dedicati allo studio della chimica e della farmacologia dei composti radioattivi che maggiormente si sono dimostrati in grado di perseguire questi scopi, sostenendo la clinica delle Medicine Nucleari per più di 60 anni.

I traccianti radioattivi sono stati sviluppati per approfondire la conoscenza dei processi biologici nell'uomo. Questo è stato possibile studiando, ad esempio, le alterazioni negli stati di dipendenza [3] o le differenze di perfusione correlate ai cambiamenti metabolici e alla connettività funzionale dei tessuti, soprattutto se messi in relazione a stati patologici o dopo un trattamento terapeutico [4-5].

Talvolta i traccianti sono stati sviluppati per ridurre i tempi ed i costi legati alla ricerca per la scoperta di nuovi farmaci. In questo caso si sono principalmente impiegati radioligandi come diagnostici o marcatori biologici per effettuare studi di occupazione/interazione su un determinato target. L'esempio che seguirà ha consentito di aumentare la comprensione di alcuni meccanismi della biologia molecolare, attraverso la misurazione dell'occupazione dei recettori oppioidi.

I soggetti con dipendenza da eroina e trattati con metadone, presentano una marcata riduzione del desiderio di assumere droga, con una concomitante riduzione o addirittura sospensione dal consumo di eroina.

Uno studio ha posto come quesito quello di comprendere qual è la classe di recettori coinvolti e di analizzare i potenziali effetti collaterali esercitati su altri processi fisiologici, ma mediati dallo stesso recettore. L'impiego di un antagonista per i recettori oppioidi sui soggetti coinvolti, [¹⁸F]cyclofoxy, ha evidenziato una riduzione del *binding* specifico tra il 19 e il 31% se paragonato ai volontari sani, ipotizzando che una significativa percentuale di recettori oppioidi potrebbe rimanere disponibile per conservare la normale funzionalità fisiologica [6].

(R)-3-quinuclidinyl-4-iodobenzilate [4-IQNB], un agonista dei recettori muscarinico per l'acetilcolina marcato con iodio-125, era stato progettato come potenziale agente diagnostico per la malattia di Alzheimer, attraverso l'imaging della densità recettoriale. La biodistribuzione di 4-IQNB è condizionata sia dalla densità recettoriale ma anche dal trasporto del tracciante, con una marcata dipendenza da quest'ultima [7]. Ciò nonostante è stato possibile impiegare il tracciante per approfondire gli studi di biodistribuzione dei farmaci olanzapina e clozapina, due antipsicotici atipici, mediante studi di occupazione recettoriale. In entrambi i casi

è stata dimostrata un'elevata occupazione recettoriale, superiore nel caso della clozapina, che può spiegare la maggiore frequenza di effetti collaterali di origine anticolinergica osservati clinicamente [8].

Una terza opzione è quella di sviluppare radioligandi con la doppia finalizzazione diagnostica e terapeutica, con l'obiettivo di migliorare il percorso di cura di un paziente. Questo approccio è stato perseguito in un ampio spettro di patologie che includevano malattie neurologiche, cardiovascolari, psichiatriche, neoplastiche ed infezioni.

Come già detto inizialmente, probabilmente non ci sono state applicazioni dell'uso pacifico dell'energia atomica che hanno avuto un impatto superiore all'impiego dei radiofarmaci [2].

E' difficile immaginare una Medicina senza Medicina Nucleare. Ci sono certamente altre tecniche di imaging, che possono misurare dettagli anatomici o parametri correlati alla perfusione di un determinato tessuto, ma non possono indagare lo stato di una malattia da una prospettiva di tipo biochimico.

Inoltre l'approccio terapeutico è peculiare della disciplina. L'esempio più longevo è lo iodio-131 come ioduro per la terapia, che è stato ed è un elemento chiave per la terapia delle neoplasie e dell'ipertiroidismo dagli anni '30, cioè da quasi un secolo [9].

Arrivare a migliorare il percorso di cura del paziente attraverso la diagnosi e la terapia con radionuclidi è stato possibile principalmente grazie agli sforzi dei ricercatori che hanno sviluppato nuovi radiofarmaci. Inizialmente l'enfasi della disciplina era concentrata sull'avanzamento tecnologico delle metodiche impiegate e solo successivamente si è progressivamente spostata sulla scelta dei processi biologici o sulle proteine di espressione che possono avere un impatto sull'*outcome* clinico del paziente.

In molti casi, quello che è mancato e continua a mancare è un confronto con i medici, atto a definire il presente *Standard of Care* per una certa malattia e quello che potenzialmente si potrebbe sviluppare, come diagnostico o terapeutico, per soddisfare una domanda clinica per la quale non vi è ancora una risposta (il famoso *unmet clinical need*).

Le conoscenze necessarie per lo sviluppo di nuovi radiofarmaci sono numerose e trasversali e caratterizzano la figura del ricercatore, o scienziato, in materia di radiofarmaci. In breve l'*expertise* include la conoscenza e le capacità di operare con reattori nucleari e/o ciclotroni, con i target per la produzione di radionuclidi, chimica organica ed inorganica, chimica di coordinazione, chimica analitica con particolare riferimento ad HPLC LC/MS, biologia dei recettori, degli enzimi e trasportatori, studi in vitro per la misurazione delle affinità e delle densità nei target molecolari, analisi dei metaboliti, studi in vivo di biodistribuzione in animali sani ed in modelli portatori di patologie, topi knockout, nozioni di radiofarmacia ed infine di Medicina Nucleare [11]. La complementarietà di competenze ha prodotto un'incredibile evoluzione in tutti gli aspetti legati allo sviluppo del processo di ricerca, ma senza dubbio la maggiore spinta è stata determinata dal bisogno clinico, il *clinical need*.

L'industria farmaceutica stima che solo il 10% delle entità chimiche candidate a divenire farmaco (*lead-compounds* delle *pipelines* di ricerca) avranno poi un reale impatto clinico. Pertanto ne deriva che la scelta di un *lead-radioligand* mediante un efficiente processo di selezione è di fondamentale importanza [12].

Naturalmente la comprensione e l'applicazione di questo approccio non è originale in ambito scientifico. Sono i diversi i gruppi di ricerca che negli anni passati hanno cercato di dare una risposta al *clinical unmet* sviluppando nuovi progetti, dimostrando che la via più produttiva è quella di collaborare con i medici che direttamente seguono i pazienti.

La cooperazione tra un endocrinologo, il Dr. William Beierwaltes ed i ricercatori radio farmaceutici, ad esempio, ha portato allo sviluppo della molecola meta-iodobenzilguanidina (MIBG) marcata con iodio radioattivo, per la diagnosi e la terapia dei tumori neuroendocrini oltre che per la valutazione dell'innervazione simpatica del miocardio in pazienti affetti da scompenso cardiaco. Questo è stato possibile perché il clinico ha espresso la necessità di questi diagnostici e terapeutici nella sua pratica clinica, ed i ricercatori radio farmaceutici hanno trovato la risposta a questo bisogno [13]. Questo esempio appare interessante per diversi motivi, non per ultimo il fatto che relativamente da poco questi agenti sono diventati una realtà nella pratica clinica diagnostica e terapeutica [14,15].

Con il trascorrere degli anni ci sono state altre dimostrazioni di interesse, sempre crescente, nei confronti delle applicazioni dei radiofarmaci come risposta al *clinical unmet*. I prossimi tre casi sono particolarmente esaustivi per evidenziare come sia progredita la collaborazione tra clinico, che cura i pazienti, e scienziato che si occupa di ricerca.

Un primo esempio, più datato, rappresenta di fatto più un avanzamento tecnologico piuttosto che medico, ed stato lo sviluppo dei "kit istantanei" per la marcatura con tecnezio-99m con agenti chelanti, meglio noti in Medicina Nucleare semplicemente come "kit". Il metodo prevede l'aggiunta del pertecnetato eluito dal generatore in un flaconcino contenente l'agente riducente (cloruro stannoso) ed un agente chelante o particellare [16]. In questo modo la preparazione del prodotto radiofarmaceutico è diretta e con elevata resa, in un solo passaggio manuale.

In questo caso la necessità avvertita era quella di sostituire i complicati metodi per la riduzione del tecnezio, in forma di pertecnetato, che erano impraticabili con le normali attività cliniche di una camera calda.

In passato ci sono stati molti tentativi per la scelta di un agente riducente per il tecnezio-99m, tra questi sodioboroidruro, sodioditionato ed acido ascorbico [17]. L'acido ascorbico, ad esempio, poteva funzionare se accoppiato con il cloruro ferrico, ma questo comportava un processo a più passaggi con diversi aggiustamenti del pH. Infatti il ferro ascorbato agiva come agente riducente ad elevati pH portando la riduzione del radio metallo. In seguito avveniva la chelazione mediante aggiunta di DTPA, ma la soluzione finale doveva poi essere riportata a pH più bassi per poter essere iniettata.

Nonostante la Squibb Diagnostics fosse riuscita ad ottimizzare il processo in un solo kit costituito da un flaconcino e due aggiunte di reattivi da effettuarsi mediante siringa (RENOTEC), non si può parlare comunque di un processo ad un solo step [18].

La progettazione della maggior parte degli agenti chelanti del tecnezio-99m, sviluppati negli anni 70-80, prendeva spunto dai farmaci disponibili o da molecole note. Successivamente i composti radio marcati ottenuti venivano testati sperimentalmente su modelli animali per identificare la biodistribuzione e poi proporre un'eventuale applicazione clinica. Per le scintigrafie ossee vennero inizialmente impiegati i polifosfati, che però venivano rapidamente metabolizzati in vivo, pertanto ci si indirizzò presto verso dei radiofarmaci che esibivano maggiore stabilità, come ad esempio i difosfonati [19,20].

I composti per le indagini delle vie epatobiliari (HIDA) sono chimicamente dei derivati della lidocaina, e l'acido iminodiacetico si è dimostrato un ottimo agente chelante per il tecnezio [21]. In questi casi il pretesto non fu quello di rispondere ad un *unmet clinical need*, quanto piuttosto quello di produrre nuovi radiofarmaci.

Fortunatamente, indipendentemente dal razionale impiegato, molti di questi traccianti con il tecnezio-99m hanno trovato uno spazio nella clinica e ancora, a distanza di molti anni, sono i radiofarmaci maggiormente impiegati per le procedure diagnostiche di routine.

Oggi giorno i radiofarmaci con tecnezio-99m figurano ancora in circa l'80% degli studi eseguiti presso le Medicine Nucleari. Le indicazioni cliniche possono variare dalla misurazione della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) o del flusso renale, allo studio del metabolismo osseo, delle vie epatobiliari, alle perfusioni cerebrali o del miocardio.

Un aspetto rilevante è costituito dal fatto che tutti questi traccianti non hanno come target proteine sovraesprese come prodotto dell'alterazione di uno o più alleli, associati ad una patologia specifica.

Molti dei farmaci di comune impiego sono stati sviluppati seguendo un approccio analogo ai complessi del tecnezio-99m. Ad esempio il cisplatino supera le membrane delle cellule per diffusione e per un trasportatore attivo per il rame (Cu^{2+}). A seguito dell'idrolisi il complesso del platino reagisce con il DNA, formando legami tra i due filamenti e anche all'interno dello stesso filamento. N7 della guanina si dimostra infatti particolarmente reattivo creando dei ponti platino-mediati con altre guanine all'interno dello stesso filamento.

L'indice terapeutico è correlato con lo stato di replicazione delle cellule neoplastiche, e al fatto che il DNA in forma aperta è maggiormente suscettibile di danno rispetto alle cellule sane. Il cisplatino non è dunque selettivo solamente per le cellule tumorali [22], come analogamente tecnezio-99m DTPA non è selettivo per le cellule renali ipofunzionali, ma fornisce ugualmente una indicazione dell'alterazione del GFR.

Più recentemente sono stati approvati e registrati radiofarmaci del tecnezio-99m con un diverso razionale, come ad esempio TRODAT1 (Global Medical solution, autorizzato in Taiwan) e Tilmanocept (Navidea Biopharmaceuticals), in grado di soddisfare degli *unmet clinical-need*[23]. [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept è stato approvato da FDA ed EMA come agente diagnostico per la localizzazione e la visualizzazione del sistema linfatico. Questo radiofarmaco target specifico viene somministrato per via intradermica e viene usato per la rilevazione del linfonodo sentinella. Le subunità di mannosio legate ad un supporto di destrano consentono il riconoscimento del recettore ed il legame alla *mannose-binding protein* (*mannano mannose-binding lectine*). Questo recettore di membrana (*mannose receptor* o CD206) è sovraespresso sui macrofagi e sulle cellule dendritiche dei linfonodi regionali e per questo è un potenziale target per la localizzazione del linfonodo sentinella [24]. Cope et al. hanno inoltre esteso il campo di applicazione di questo tracciante alle malattie autoimmuni, infezioni, tumorigenesi, patologie neurodegenerative e cardiovascolari, tutte accumulate dall'aumentata presenza di CD206 sui macrofagi, che è correlata con uno stato di progressione di ciascuna di queste malattie [22].

Un secondo esempio è costituito dallo sviluppo di agenti di perfusione cardiaca per la PET e per la SPECT. Il rubidio-82 ha una brevissima emivita fisica (75 secondi, positrono emettitore). Il tecnezio-99m teborossima ([^{99m}Tc]teboroxime, gamma emettitore) è dotato di un'altrettanto breve emivita biologica, di circa 3 minuti, e di un'estrazione di primo passaggio superiore al 95%. La breve emivita fisica del rubidio consente la ripetizione dell'esame che è fondamentale per un'approfondita valutazione della malattia cardiovascolare. Tuttavia Beanlands et al. hanno dimostrato che l'accumulo di [^{99m}Tc]teborossima era lineare se paragonato al flusso ematico ad un minuto post-iniezione, e che dopo 3 minuti dalla somministrazione, l'accumulo rimaneva uguale per flussi ematici superiori a 3 mL/min/g [26]. Sembrerebbe che questo radiofarmaco abbia una distribuzione più simile ad un gas ideale che a delle microsferi.

Non vi è dubbio che eseguire un'imaging planare con questo radiotracciante non fosse particolarmente utile né semplice, dato il significativo accumulo epatico da un lato e l'inadeguatezza dei sistemi SPECT che al tempo erano decisamente lenti. Forse ci sarebbe stata la necessità di eseguire degli studi nella finestra di linearità con il flusso. Ad ogni modo, [^{99m}Tc]teborossima non ha avuto modo di esprimere tutte le sue potenzialità come radiofarmaco.

Nel corso degli ultimi anni i tomografi SPECT sono evoluti, migliorando la risoluzione, la sensibilità ed aumentandola risoluzione temporale. La tecnologia xSPECT (Siemens) è presente in commercio da diversi anni, ora anche Infinia Hawkeye HD Enhanced SPECT/CT System è disponibile e tra molti altri esempi, la G-SPECT che sfrutta un collimatore multi-pinhole brevettato, è in fase avanzata di ricerca e sviluppo [27,28]. Questo progredire tecnologico ha portato i ricercatori a rivalutare gli analoghi della [^{99m}Tc]teborossima e a confrontarli con i radiofarmaci *gold standard* della SPECT attualmente impiegati.

Un ultimo esempio è rappresentato dallo sviluppo di agenti diagnostici per la demenza di Alzheimer. Il National Institutes of Health ha sostenuto per diversi anni l'ipotesi secondo la quale l'acetilcolina rivestisse un ruolo determinante nell'insorgenza e nel decorso della malattia. Nel 1999 Kuhl ed i suoi collaboratori avevano confrontato con [¹⁸F]FDG due traccianti coinvolti nei processi biochimici. Si trattava di un substrato per l'acetilcolina esterasi (N-metilpiperidin-il-propionato) e di un trasportatore vescicolare (5-iodobenzovesamicolo). Entrambi presentavano dei pattern di distribuzione diversi tra soggetti sani e portatori di malattia, ma se paragonati a [¹⁸F] FDG, solamente quest'ultimo era caratterizzato da una significativa differenza [30].

Numerosi ricercatori hanno studiato l'identificazione di varianti genetiche attraverso una combinazione tra la frequenza nel portare l'allele di rischio, e l'entità dell'effetto genetico. Gli alleli che portano all'origine di malattie Mendeliane sono piuttosto rari, ma sono accompagnati da conseguenze importanti per chi ne soffre. Tra queste dobbiamo includere anche le malattie per le quali un solo gene è stato modificato.

Al contrario le modifiche che avvengono nelle patologie ad elevata diffusione presentano un'elevata frequenza allelica, ma delle conseguenze in genere, meno gravi sulla salute. Diverse varianti geniche, e le proteine di espressione che ne derivano, giocano un ruolo fondamentale nell'insorgenza della malattia e possono contribuire alla gravità dello stato patologico nel caso di una malattia complessa. Tuttavia ogni variante contribuirà in piccola parte all'aumento complessivo del rischio [31].

Purtroppo non è possibile effettuare più indagini diagnostiche sullo stesso paziente, ciascuna con l'obiettivo di identificare un target proteico responsabile dell'insorgenza della malattia, sia per l'improbabile partecipazione del soggetto allo studio che per l'inaccettabile dosimetria che ne deriverebbe.

Tuttavia la misurazione dei cambiamenti correlati ai trasmettitori endogeni può fornire risultati significativi, anche con un solo studio di imaging.

Un esempio è fornito dalla 6-¹⁸F]fluoro-L-DOPA, che descrive il metabolismo della dopamina, e ha dato un contributo rilevante nella diagnosi differenziale del morbo di Parkinson [32].

Indagare un singolo target come marcatore biologico o terapeutico, usando dei radiotraccianti, è stato paragonato all'approccio scelto dalla ricerca farmaceutica nell'era post-genomica: sono entrambi accomunati dalla sfida di ricercare quello che è il "fattore responsabile" rilevante nella malattia [33].

La misurazione della concentrazione presinaptica di un neurotrasmettitore si basa sulla competizione tra il neurotrasmettitore neuroendogeno, come l'acetilcolina o la dopamina, e il tracciante per un limitato numero di target per cellula (ad esempio i recettori). L'interpretazione risulta facilitata se si assume che il numero di recettori tra un individuo sano e uno portatore di malattia è lo stesso.

Dato che i fotoni emessi vengono registrati esternamente dal sistema di imaging, una variazione dei fotoni emessi per secondo può correlare con la variazione della concentrazione del neurotrasmettitore nello spazio sinaptico, da una diminuzione del numero di recettori per cellula, o un decremento del numero di cellule.

3-(3-(3-¹⁸F]Fluoropropyl)thio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridine ([¹⁸F]FP-TZTP) è un radioligando specifico per i recettori muscarinici (mAChR, sottotipo 2). Un obiettivo perseguibile con

l'imaging è la valutazione dell'aumento dell'acetilcolina nello spazio sinaptico per competizione con questo agente radioattivo. Un esempio è fornito dagli inibitori dell'acetilcolinesterasi, farmaci approvati per il trattamento della demenza di Alzheimer (tacrina, donepezil, galantamina). Alcuni pazienti purtroppo non possono trarre beneficio da questa tipologia di trattamento, parzialmente o completamente, pertanto un agente in grado di monitorare la concentrazione sinaptica di acetilcolina può risultare utile nella scelta dell'approccio terapeutico.

Se questi farmaci inibiscono il metabolismo dell'acetilcolina, aumentandone la concentrazione sinaptica, il legame di [¹⁸F]FP-TZTP ai recettori dovrebbe diminuire. Questo è infatti quello che succede nei primati trattati con fisostigmina, anch'essa un inibitore delle esterasi, dove ad un aumento della concentrazione di acetilcolina corrisponde una riduzione del 15% del legame di [¹⁸F]FP-TZTP nella corteccia [34].

Ci sono due fattori di rischio che sono considerati prioritari per l'insorgenza della malattia di Alzheimer: l'età e l'eredità dell'allele 4 del gene della Apolipoproteina E (APOE4). Per meglio caratterizzare la dipendenza dall'età Cohen et al. hanno studiato soggetti giovani (media 28 anni) ed anziani (media 62 anni) con [¹⁸F]FP-TZTP. I soggetti anziani hanno dimostrato di possedere un legame con il tracciante significativamente più alto sulla sostanza grigia rispetto al gruppo giovane [35]. L'interpretazione più probabile è che la concentrazione di acetilcolina nello spazio sinaptico diminuisce con l'età.

Nei soggetti clinicamente sani ma portatori dell'allele 4 del gene APOE4, che presentano un'incidenza di malattia di 3.2, è stato osservato un incremento del legame di [¹⁸F]FP-TZTP nella sostanza grigia, se messi a confronto con i soggetti che non presentano questa variante allelica. Questo incremento può essere visto come una dimostrazione della riduzione dell'acetilcolina sinaptica. Questo risultato è particolarmente interessante poiché entrambi i gruppi considerati erano clinicamente asintomatici [36].

In un'altro studio del National Institutes of Health presentato da Cannon et al. è stato osservato una riduzione del legame di [¹⁸F]FP-TZTP con i recettori muscarinici di tipo II nei soggetti affetti da disturbi bipolari e confrontati con soggetti sani [37,38]. Tuttavia in quest'ultimo caso era noto che vi era una ridotta sintesi dei recettori del tipo II, attraverso uno studio genetico, che poteva orientare verso una riduzione del numero di interazioni ligando-recettore piuttosto che fare riferimento alla concentrazione sinaptica di acetilcolina.

Dobbiamo ricordare che quello che possiamo registrare deriva dai fotoni e ne consegue che l'interpretazione può essere estremamente complicata!

In uno studio di competizione multicentrico [¹¹C]Raclopride e la dopamina hanno dimostrato di interagire in modo competitivo per i recettori della dopamina D2 [39]. Se veniva somministrata anfetamina, i neuroni dopaminergici rilasciavano il neurotrasmettitore che andava a competere con [¹¹C]Raclopride per l'occupazione recettoriale.

In un esperimento con pazienti schizofrenici, una volta raggiunto lo stato di equilibrio dopo infusione del tracciante, è stata somministrata anfetamina. Il legame con [¹¹C]Raclopride è diminuito del 22% nei pazienti affetti da schizofrenia a confronto del 16% nei soggetti sani. Questo risultato può essere interpretato ipotizzando che la schizofrenia è associata ad un aumento "indotto" della concentrazione sinaptica della dopamina. L'aumentata concentrazione di dopamina nello spazio sinaptico è stato corroborato da studi di microdialisi nei primati. Un eccesso della concentrazione del neurotrasmettitore endogeno (circa 40 volte) è infatti necessario per diminuire del 20% il legame con [¹¹C]Raclopride, differenza che può essere spiegata dalla diversità delle costanti di equilibrio in gioco [40].

Perché questi studi non hanno trovato collocazione nella clinica, in virtù del fatto che questi traccianti dimostrano chiaramente le variazioni della concentrazione sinaptica di questi neurotrasmettitori?

Purtroppo per poter evidenziare modesti cambiamenti nel legame con [¹⁸F]FP-TZTP e [¹¹C]Raclopride sono necessarie delle variazioni sostanziali nelle concentrazioni del neurotrasmettitore, plausibilmente dovute all'affinità delle molecole per il recettore. Quello che ne deriva è che la precisione del metodo applicato è discutibile.

Inoltre, per avere una potenziale applicazione clinica di routine, è necessario avere un metodo pratico per analizzare i risultati [41]. Come sottolineato da Galli et al. la quantizzazione è fondamentale per misurare i cambiamenti nel metabolismo del [¹⁸F]FDG, ma nella clinica è molto più semplice se misurato attraverso i SUV piuttosto che con un modello bi-compartimentale [42]. Questo si può applicare a tutti gli studi clinici, studi di competizione inclusi. Chiaramente lo sviluppo di una metodica in grado di valutare le variazioni nelle concentrazioni di neurotrasmettitore endogeno è stato spinto dalla necessità non ancora soddisfatta in ambito medico di poter studiare malattie particolarmente complesse.

Tornando a più recenti esempi di diagnostici e terapeutici che hanno dato una risposta al *clinical unmet*, FDA aveva approvato iobengano con iodio-131 (Azedra) per adulti e pazienti pediatrici di età superiore ai 12 anni positivi alla scintigrafia con iobengano per feocromocitoma non resecabile, localmente avanzato o metastatico o per paraganglioma (PPLG) che richiede una terapia antineoplastica sistemica. Molti pazienti possono essere trattati chirurgicamente o con terapie locali, ma in entrambi i casi non si tratta di un trattamento sistemico, ed è per questo che iobengano iodio-131 ([¹³¹I]MIBG) ha trovato uno spazio per la sua indicazione.

Questo però limita la popolazione eleggibile al trattamento a circa il 30% dei pazienti affetti da questa malattia, proprio perché [¹³¹I]MIBG non era stato contemplato per tutti quei casi in cui vi è una possibilità chirurgica o di terapia localizzata.

E' interessante inoltre notare che l'approvazione di questo radiofarmaco si basava sul suo impiego per la riduzione del trattamento ipertensivo associato alla malattia. Nello studio sperimentale l'impiego di [¹³¹I]MIBG consentiva un abbassamento della terapia antiipertensiva per più di 6 mesi in oltre il 50% dei casi, centrando l'obiettivo primario. Nei pazienti trattati per almeno 2 volte con dosi terapeutiche l'obiettivo primario era stato raggiunto nel 32% dei casi [43].

Facendo riferimento ad esempi di radiotraccianti più attuali ci possiamo porre le seguenti domande.

Quale inibitore specifico per l'antigene di membrana prostatico (PSMA) radiomarcato avrà un impatto clinico sul percorso di cura del paziente?

La sua indicazione d'impiego verterà sulla diagnosi primaria o sulla recidiva biochimica di malattia con aumento del PSA post-trattamento chirurgico o radioterapico?

Ci sono diversi protocolli di imaging per la valutazione della recidiva biochimica (BCR) con aumento del PSA sierico a seguito di un trattamento. Quale dovrebbe essere il *competitor* nella valutazione? Il consolidato *Standard of Care* (SoC) della scintigrafia ossea, la risonanza o TAC?

Il disegno di questi studi ci porterà ad utilizzare gli inibitori del PSMA radio marcati limitatamente per approfondire diagnosi equivocate o negative eseguite nel rispetto dello SoC associate ad un aumento del PSA? Dando un occhio alla maggioranza dei protocolli presenti nel database dei Clinical Trials americano (clinicaltrials.gov) la risposta, per molti studi depositati, sembrerebbe essere a favore di un'indicazione ristretta.

Al contrario, un inibitore del PSMA marcato con tecnezio-99m è stato confrontato con tecnezio-99m HMDP, il che potrebbe forse portarlo ad avere un'applicazione più ampia rispetto ad altri candidati radio farmaci perchè potrebbe essere destinato ad una popolazione ben più numerosa.

Stiamo vivendo un "back to the future" nella progettazione dei radiofarmaci?

Il primo radiotracciante target-specifico usato nell'uomo aveva un'elevata affinità per il recettore, ma al contempo una biodistribuzione fortemente influenzata dal trasporto. (R) quinuclidinyl 4-[¹²³I]iodobenzilate (4-IQNB) si distribuiva nel tessuto cerebrale ma non nel cervello, andando a definire la distribuzione dei recettori muscarinici, come dimostrato in studi ex-vivo [6].

Se l'interazione del radioligando sul target fosse debole gli studi per evidenziare uno stato patologico, o gli effetti di un trattamento, si potrebbero concentrare sulle variazioni delle densità recettoriali.

Con questo approccio sono stati sviluppati radioligandi come [¹¹C]raclopride. Ma se il vero obiettivo è quello di determinare voxels che correlano con un target che sta diminuendo, allora forse impiegare un radioligando con la massima affinità può avere dei vantaggi.

Come potrebbe impattare l'indicazione scelta per l'imaging con un inibitore marcato del PSMA in una situazione equivoca o negativa allo SoC, sulla sua progettazione?

Attività per mole del radioligando

Un aspetto rilevante è legato all'attività per mole (attività specifica) che può essere ottenuta in fase di produzione del tracciante. Questo è particolarmente importanti nei casi in cui la densità del PSMA per voxel è ridotta a causa di una ridotta espressione dell'antigene per cellula, o per un numero ridotto di cellule tumorali. Ma l'attività per mole, che a tutti gli effetti fa riferimento alla massa di agente freddo iniettato nei pazienti, nel caso dei agenti inibitori del PSMA marcati con gallio-68 è pari, nel migliore dei casi (limite inferiore), a 2nmoli [45].

Non vi è dubbio che gli analoghi derivati con il fluoro-18 e con il tecnezio-99m possano essere preparati ad elevati valori di attività specifica, comunque superiori ai derivati del gallio-68, in virtù della più alta capacità di produzione per questi radionuclidi [46].

Ad ogni modo, per spezzare una lancia in favore del gallio-68, non vi sono evidenze scientifiche per le quali sia stata osservata una correlazione tra imaging e attività specifica per la famiglia di agenti gallio-68 PSMA, ed è plausibile che a breve i generatori di germanio-68/gallio-68 raggiungeranno taglie sui 100 mCi (3700 MBq).

Sensibilità e risoluzione spaziale di una metodica di imaging

La scelta di un radioligando viene solitamente associata alla sensibilità e alla risoluzione dell'immagine che può offrire una metodica. La SPECT, com'è noto, ha in genere una bassa sensibilità e possiede una risoluzione inferiore rispetto alla PET. Come già discusso in precedenza però ci sono delle nuove strumentazioni disponibili in commercio che possiedono caratteristiche di performance superiori, anche se non sono ovviamente diffuse in modo capillare. Si dovrebbe tenere a mente che il tecnezio-99m, che è come noto un gamma emettitore, viene impiegato in oltre l'80% delle pratiche medico nucleari, con oltre 30 milioni di indagini diagnostiche per anno.

Nel caso degli studi di imaging di lesioni con una densità di target ridotta, mediante inibitori del PSMA radiomarcati, la statistica dei conteggi e la risoluzione spaziale rappresentano un importante vantaggio della metodica PET.

Tuttavia l'elevato rapporto target/rumore di fondo di questi radioligandi favorisce la localizzazione da parte dell'imaging esterno di piccoli volumi e la SPECT può essere tranquillamente competitiva, a patto che vengano impiegate le strumentazioni di ultima generazione.

Il target e il radio tracciante ideali. Siamo dinanzi ad un “Back to the Future”?

Dato che gli obiettivi generali sono “localizzare” (diagnosi) e “distruggere” (terapia), gli agenti con affinità intermedie che sono utili per valutare le concentrazioni del target, possono ancora trovare una collocazione per alcuni studi? Tra i primi traccianti recettore-specifici ad essere sviluppati e studiati sull’uomo, N-[¹¹C]methylspiperone [1] e 4-IQNB possiedono un’elevata affinità ma la loro distribuzione è fortemente influenzata dal flusso ematico e dalla concentrazione del target. I ricercatori interessati alla valutazione di quest’ultimo obiettivo hanno proposto di impiegare dei traccianti con un’affinità per il target leggermente inferiore, al fine di contenere il contributo del trasporto. Ad ogni modo, se quello che si desidera ottenere è la massima concentrazione di tracciante sul target, è possibile calcolare il suo miglior rapporto target/non-target considerando la massima densità del target mediata sui voxel dell’immagine divisa per la più elevata affinità (B_{max}/K_i).

Imaging su processi ad alta capacità/bassa densità o su target a bassa capacità/alta densità

Il miglioramento del percorso di cura di un paziente dovrebbe appoggiarsi alla scelta dell’imaging corretto, correlato a *processi ad alta capacità*, come ad esempio i radiofarmaci del tecnezio-99m impiegati per la filtrazione glomerulare, la secrezione, la fagocitosi, la clearance epatica, il metabolismo osseo, incluso la rilevazione di CD206 nei macrofagi o un imaging correlato a *target ad elevata densità ma di ridotta capacità*, come enzimi, trasportatori e recettori.

Ma in quale categoria dovrebbero essere classificati, all’interno delle due categorie, i radio farmaci [¹⁸F]FDG e [¹⁸F]FDOPA? Entrambi i traccianti furono usati, fin dall’inizio, con attività per mole (attività specifiche) relativamente basse, e comunque non andavano ad interagire con substrati non specifici. In un certo senso è come se il loro meccanismo d’azione fosse simile a quello dei complessi del tecnezio-99m.

E’ interessante osservare come, agli arbori della ricerca farmaceutica, si prediligeva un approccio fenotipico per poter selezionare molecole candidabili a divenire farmaci. Questo metodo si basa sulla scelta di una determinata patologia e di un appropriato modello animale sperimentale, per poter poi identificare un candidato *lead-compound* attraverso un laborioso *screening* di diverse molecole [49]. I ricercatori usavano, per esempio, due principali test biologici per sviluppare farmaci ansiolitici come il buspirone: il test di evitamento condizionato (CAR) nei ratti e l’influenza sullo stress di aggregazione sociale indotto dalle anfetamine nei topi. In questo caso non è necessario venire a conoscenza del target, coerentemente con l’approccio fenotipico della ricerca sui farmaci, né tantomeno potrebbe essere identificato a seguito della scoperta di un *lead-compound*.

Nel caso del buspirone, i targets coinvolti sono stati accertati a posteriori sui recettori per la serotonina HT1A e dopamina D2 and D3, per i quali la molecola dimostra un’elevata affinità, ma molte altre strutture sono coinvolte e partecipano all’effetto terapeutico [50].

Questa metodologia è diversa da quella usata nelle scienze radiofarmaceutiche che hanno sempre prediletto la selezione di un target preciso (*target screening*) per un imaging sui target ad elevata densità e bassa capacità, esattamente l’opposto dell’*approccio fenotipico*. Se il target molecolare non è noto e/o più targets o vie metaboliche sono coinvolte come accade nell’approccio fenotipico, l’imaging medico nucleare è una vera sfida, a causa dell’estrema complessità che deriva dal convertire i fotoni registrati in un’informazione biologica.

Differentemente dal caso precedente, i farmaci inibitori dell'enzima che converte l'angiotensina (ACE) sono stati progettati con un approccio simile a quello usato nella R&D dei radiofarmaci. Sono stati infatti sviluppati mediante un razionale di *drug design* (essendo noto, in questo caso, il target). ACE, una peptidasi, è stato il target studiato ed il captopril è stato il primo e, di gran lunga il più specifico, inibitore dell'enzima con attività antiipertensiva [51]. Captopril è stato in seguito marcato con fluoro-18 nella posizione 4 della prolina ed è stato dimostrato il suo legame specifico con ACE, sia in vitro che nei ratti. Successivamente [¹⁸F]fluorocaptopril è stato somministrato nell'uomo e una volta raggiunto il plateau di accumulo a livello renale, una dose di 25 mg di captopril è stata somministrata per via orale, osservando una rapida clearance della radioattività [52].

In conclusione [¹⁸F]fluorocaptopril è stato sviluppato ed impiegato per effettuare uno studio di occupazione del target, dato che i cardiologi non necessitavano di un agente di imaging simile ad un farmaco già in prima linea nel trattamento dell'ipertensione.

La ricerca farmaceutica continua a raccogliere nuove sfide dopo essere passata da un approccio fenotipico (con un successo stimato di circa l'11%) ad un approccio di screening dei target molecolari (con un successo del 5%). Ma proprio a causa della riduzione dei risultati si sta considerando la possibilità di ritornare all'approccio fenotipico [41].

La Medicina Nucleare, grazie allo sviluppo dei radiofarmaci, ha dato un sostanziale contributo per il miglioramento delle conoscenze sulla biologia umana, per ridurre i tempi e i costi della ricerca farmaceutica, e per migliorare il percorso di cura del paziente. Inoltre le nuove scoperte in ambito nucleare contribuiscono ad aumentare il numero, più in generale, dei nuovi farmaci a disposizione per la clinica.

La progettazione di nuovi traccianti porta necessariamente a diverse scelte, ognuna appartenente ad una categoria diversa, dalla produzione del radionuclide al potenziale impatto clinico. Forse, al contrario, la progettazione dovrebbe essere ridefinita come "dall'identificazione di un possibile impatto clinico sul percorso di cura del paziente alla produzione del radionuclide".

Inoltre ci sono più variabili di cui tener conto, rispetto a quelle generalmente considerate da un'industria farmaceutica, che vanno dalla metodica di marcatura da applicare fino al ruolo dei sistemi di imaging, nel caso dei diagnostici.

Complessivamente possiamo concludere che per progredire è indispensabile essere abili a modificare il proprio comportamento, e ad adattarsi ai cambiamenti dell'ambiente che continua a mutare... e questo è particolarmente evidente in Medicina Nucleare ed in quello che è successo in 60 anni.

¹Meggison LC, "Lessons from Europe for American Business", *Southwestern Social Science Quarterly* 1963; 44(1):3-13.

²Wagner Jr HN. History corner: atoms for peace (and health). *J Nucl Med* 2004;45:24N.

³Volkow ND, Wise RA, Baler R. The dopamine motive system: implications for drug and food addiction. *Nat Rev Neurosci*. 2017 Nov 16;18(12):741-752.

⁴Yakushev I, Drzezga A, Habeck C. Metabolic connectivity: methods and applications. *Curr Opin Neurol*. 2017 Dec;30(6):677-685.

⁵Aiello M¹, Cavaliere C¹, Salvatore M¹. Hybrid PET/MR Imaging and Brain Connectivity. *Front Neurosci*. 2016 Mar 1;10:64.

⁶Kling MA, Carson RE, Borg L, Zametkin A, Matochik JA, Schluger J, et al. Opioid receptor imaging with positron emission tomography and [(18)F]cyclofoxy in long-term, methadone-treated former heroin addicts. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000 Dec;295(3):1070-6.

- ⁷Eckelman, W C; Reba, R C; Rzeszotarski, W J; Gibson, R E; Hill, T; Holman, B L et al. External imaging of cerebral muscarinic acetylcholine receptors. *Science* 1984;223:291-293.
- ⁸Raedler TJ. Comparison of the in-vivo muscarinic cholinergic receptor availability in patients treated with clozapine and olanzapine.
- ⁹<https://vanderbiltnuclearmedicine.com/the-l-131-story> (verified 10/14/2018)
- ¹⁰Eckelman WC, Lau CY, Neumann RD. Perspective, the one most responsive to change. *Nucl Med Biol.* 2014;41:297-8.
- ¹¹ Chopra A, Shan L, Eckelman WC, Leung K, Menkens AE. Chopra A, Shan L, Eckelman WC, Leung K, Menkens AE. *Nucl Med Biol.* 2011 Nov;38(8):1079-84.
- ¹² Zheng et al. *Drug Discov Today* 2013;18:1067-1073.
- ¹³ Wieland DM, Brown LE, Rogers WL, Worthington KC, Wu JL, Clinthorne NH, Otto CA, Swanson DP, Beierwaltes WH. Myocardial imaging with a radioiodinated norepinephrine storage analog. *J Nucl Med.* 1981 Jan;22(1):22-31.
- ¹⁴Carrasquillo JA, Pandit-Taskar N, Chen CC. I-131 Metaiodobenzylguanidine Therapy of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *SeminNucl Med.* 2016 May;46(3):203-14
- ¹⁵Chirumamilla A, Travin MI. Cardiac applications of 123I-mIBG imaging. *SeminNucl Med.* 2011 Sep;41(5):374-87.
- ¹⁶Eckelman WC and Richards P. Instant 99m-Tc-DTPA. *J. Nucl. Med.*1970:11;761
- ¹⁷Steigman J, Eckelman WC. The chemistry of various reducing agents used with pertechnetate. In *The Chemistry of Technetium in Medicine.* National Academy Press, Washington, DC 1992:16-27.
- ¹⁸ Atkins HL, Cardinale KG, Eckelman WC, Hauser W, Klopper JF, Richards P. Evaluation of 99mTc-DTPA prepared by three different methods. *Radiology.* 1971 Mar;98(3):674-7.
- ¹⁹Subramanian G, McAfee JG. A new complex of 99mTc for skeletal imaging. *Radiology.* 1971 Apr;99(1):192-6.
- ²⁰Subramanian G, McAfee JG, Blair RJ, Kallfelz FA, Thomas FD. Technetium-99m-methylene diphosphonate—a superior agent for skeletal imaging: comparison with other technetium complexes. *J Nucl Med.* 1975 Aug;16(8):744-55.
- ²¹Loberg, M D; Cooper, M; Harvey, E; Callery, P; Faith, W. Development of new radiopharmaceuticals based on N-substitution of iminodiacetic acid. *J Nucl Med.* 1976 Jul;17(7):633-8.
- ²²Vesela E, Chroma K, Turi Z and Mistrik M. Common Chemical Inductors of Replication Stress: Focus on Cell-Based Studies. *Biomolecules.* 2017 Mar; 7(1): 19-55.
- ²³Cope FO, Abbruzzese B, Sanders J, Metz W, Sturms K, Ralph D et al. The inextricable axis of targeted diagnostic imaging and therapy: An immunological natural history approach. *Nucl Med Biol.* 2016 Mar;43(3):215-25.
- ²⁴ A.M. Wallace, Hoh CK, Darrah DD *et al.* Lymphoseek: a molecular imaging agent for melanoma sentinel lymph node mapping. *Ann. Surg. Oncol.,* 14;2007:913-921.
- ²⁵Cope FO, B Abbruzzese B, Sanders J et al. The inextricable axis of targeted diagnostic imaging and therapy: An immunological natural history approach. *Nucl Med Biol.* 2016 Mar;43(3):215-25.
- ²⁶Beanlands R, Muzik O, Nguyen N, Petry N, Schwaiger M. The relationship between myocardial retention of technetium-99m tetroxime and myocardial blood flow. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(3):712-9.
- ²⁷Bailey DL, Hennessy TM, Willowson KP et al. In vivo quantification of (177)Lu with planar whole-body and SPECT/CT gamma camera imaging. *EJNMMI Phys.* 2015 Dec;2(1):20.
- ²⁸Ritt, P. and T. Kuwert, Quantitative SPECT/CT. *Recent Results Cancer Res,* 2013;187:313-30.
- ²⁹Zhao ZQ, Liu M, Fang W, Liu S. Sulfonyl-Containing Boronate Caps for Optimization of Biological Properties of ^{99m}Tc(III) Radiotracers [^{99m}TcCl(CDO)(CDOH)₂B-R] (CDOH₂ = Cyclohexanedione Dioxime). *J Med Chem.* 2018;61(1):319-328.
- ³⁰Kuhl DE, Koeppe RA, Minoshima S, Snyder SE, Ficaró EP, Foster NL, Frey KA, Kilbourn MR. In vivo mapping of cerebral acetylcholinesterase activity in aging and Alzheimer's disease. *Neurology.* 1999 Mar 10;52(4):691
- ³¹Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorf LA, Hunter DJ et al., Genome wide associations (GWAS). *Nature* 2009;461:747-53
- ³²Riondato M and Eckelman WC. Radiopharmaceuticals in PET-CT and PET-MRI in Neurology. A. Ciarmello L, L Mansi (eds.) Springer International Publishing Switzerland 2016. P 31-57.
- ³³Eckelman WC, Mankoff DA. Choosing a single target as a biomarker or therapeutic using radioactive probes. *Nucl Med Biol.* 2015 May;42(5):421-425.
- ³⁴Carson RE, Kiesewetter DO, Jagoda E, Der MG, Herscovitch P, Eckelman WC. Muscarinic with [¹⁸F]FP-TZTP: control and competition studies. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1998 Oct;18(10):1130-42.

- ³⁵Podruchny TA¹, Connolly C, Bokde A, Herscovitch P, Eckelman WC, Kiesewetter DO et al. In vivo muscarinic 2 receptor imaging in cognitively normal young and older volunteers. *Synapse*. 2003 Apr;48(1):39-44.
- ³⁶Cohen RM, Podruchny TA, Bokde AL, Carson RE, Herscovitch P, Kiesewetter DO, Eckelman WC, Sunderland T. Higher in vivo muscarinic-2 receptor distribution volumes in aging subjects with an apolipoprotein E-epsilon4 allele. *Synapse*. 2003 Sep 1;49(3):150-6.
- ³⁷Cannon DM, Klaver JK, Gandhi SK, Solorio G, Peck SA, Erickson K et al. Genetic variation in cholinergic muscarinic-2 receptor gene modulates M2 receptor binding in vivo and accounts for reduced binding in bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2011 Apr;16(4):407-18.
- ³⁸Cannon DM, Carson RE, Nugent AC, Eckelman WC, Kiesewetter DO, Williams J et al. Reduced muscarinic type 2 receptor binding in subjects with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Jul;63(7):741-7. Erratum in: *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Nov;63(11):1208.
- ³⁹Breier A, Su TP, Saunders R, Carson RE, Kolachana BS, de Bartolomeis A, et al. Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Mar 18;94(6):2569-74.
- ⁴⁰Endres CJ, Kolachana BS, Saunders RC, Su T, Weinberger D, Breier A, Eckelman WC, Carson RE. Kinetic modeling of [¹¹C]raclopride: combined PET-microdialysis studies. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1997 Sep;17(9):932-42.
- ⁴¹Ichise M, Cohen RM, Carson RE. Noninvasive estimation of normalized distribution volume: application to the muscarinic-2 ligand [(18)F]FP-TZTP. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008 Feb;28(2):420-30.
- ⁴²Galli G, Indovina L, Calcagni ML, Mansi L, Giordano A. The quantification with FDG as seen by a physician. *Nucl Med Biol*. 2013 Aug;40(6):720-30.
- ⁴³Progenics Pharmaceuticals (www.progenics.com)
- ⁴⁴HendrikRathke H, Ali Afshar-Oromieh A, Frederik Lars Giesel FL, Christophe Kremer C, Paul Flechsig P, Sabine Haufe S, et al. Intraindividual Comparison of ^{99m}Tc-Methylene Diphosphonate and Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand ^{99m}Tc-MIP-1427 in Patients with Osseous Metastasized Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2018;59:1373-1379.
- ⁴⁵Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Eder M, Eisenhut M, Zechmann CM. [⁶⁸Ga]Gallium-labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: comparison with ¹⁸F-FECH. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Jun;39(6):1085-6.
- ⁴⁶Ravert HT, Holt DP, Chen Y, Mease RC, Fan H, Pomper MG, Dannals RF An improved synthesis of the radiolabeled prostate-specific membrane antigen inhibitor, [(18) F]DCFPyL. *J Labelled Comp Radiopharm*. 2016 Sep;59(11):439-50.
- ⁴⁷Wagner HN Jr, Burns HD, Dannals RF, Wong DF, Langstrom B, Duelfer T et al. Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography. *Science*. 1983 Sep 23;221(4617):1264-6.
- ⁴⁸Wagner HN Jr, Burns HD, Dannals RF, Wong DF, Langstrom B, Duelfer T et al. Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography. *Science*. 1983 Sep 23;221(4617):1264-6.
- ⁴⁹Zheng W, Thorne N, McKew JC. Phenotypic screens as a renewed approach for drug discovery. *Drug Discov Today*. 2013 Nov;18(21-22):1067-73.
- ⁵⁰Loane C, Politis M. Busirone: what is it all about? *Brain Res*. 2010;1461:111-118.
- ⁵¹Cushman DW and Ondetti MA. History of the design of captopril and related inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Hypertension*. 1991;17:589-592.
- ⁵²Hwang DR, Eckelman WC, Mathias CJ, Petrillo EW Jr, Lloyd J, Welch MJ. Positron-labeled angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor: fluorine-18-fluorocaptopril. Probing the ACE activity in vivo by positron emission tomography. *J Nucl Med*. 1991 Sep;32(9):1730-7.

¹Questa relazione, tradotta ed elaborata da Mattia Riondato e Luigi Mansi, deriva dalle due letture Magistrali tenute da William C. Eckelman a Napoli e Bologna nell'autunno 2018.

In basso una foto di Eckelman in un momento di relax napoletano.



Documento di Consenso Intersocietario relativo alla Direttiva 2013/59/EURATOM e al suo mancato recepimento

Michele Stasi (Presidente AIFM)



Tutte le società scientifiche della dirigenza medica e sanitaria dell'area radiologica (AIFM, AIMN, AINR, AIRB, AIRO, SIRM) hanno presentato il 12 novembre 2018 al Ministero della Salute il documento di Consenso Intersocietario "Indicazioni e applicazioni pratiche in relazione al contenuto della Direttiva 2013/59/Euratom del 5 dicembre 2013 e al suo recepimento".

Il documento, vuole fornire un ulteriore contributo delle società scientifiche agli organismi decisori nel percorso di recepimento della Direttiva Europea 2013/59/Euratom, recepimento che avrebbe dovuto essere accolto dall'Italia entro il 6 febbraio 2018.

Obiettivo principale del documento è fornire informazioni pratiche alle figure professionali coinvolte nelle attività di area radiologica al fine di rendere chiare e uniformare le modalità di comportamento in relazione alle novità introdotte dalla Direttiva 59/2013. Le nuove indicazioni comporteranno maggiore sicurezza per il paziente sottoposto all'uso diagnostico e terapeutico con le radiazioni e una maggiore appropriatezza della prestazione diagnostica stessa.

Formazione degli operatori e prescrittenti, informazione dei pazienti, profili di responsabilità, registrazione e comunicazione dell'esposizione radiologica, ottimizzazione delle procedure, revisione delle apparecchiature, valutazione delle dosi da radiazioni ai pazienti e una maggiore attenzione all'esposizioni accidentali e involontarie, sono i temi, approfonditi nel Documento di Consenso, che rappresentano il cuore del Capo VII "Esposizioni Mediche" della Direttiva Euratom 59/13, la cui trasposizione comporterà maggiore sicurezza per il paziente sottoposto all'uso diagnostico e terapeutico con le radiazioni e una maggiore appropriatezza della prestazione diagnostica stessa.

Michele Stasi
Presidente, AIFM



Documento di consenso intersocietario

Indicazioni e applicazioni pratiche in relazione al contenuto della Direttiva 2013/59/Euratom del 5 dicembre 2013 e al suo recepimento

Premessa

Il presente documento, elaborato da un gruppo di lavoro intersocietario e rivolto alle strutture sanitarie pubbliche e private e ai professionisti del settore, aggiorna e integra il documento di consenso intersocietario del 22 aprile 2017 "Registrazione e informazione dei dati di esposizione radiologica alla luce della Direttiva 2013/59/Euratom del 5 dicembre 2013".

Si auspica che esso possa rappresentare un ulteriore contributo agli organismi decisori durante il percorso finale di recepimento della Direttiva 2013/59/Euratom ¹.

Il documento sarà sottoposto a successivi aggiornamenti in relazione alle evoluzioni tecnologiche e allo sviluppo di nuove pratiche utilizzanti radiazioni ionizzanti.

Scopo del documento

Obiettivo principale del documento è fornire informazioni pratiche alle figure professionali coinvolte nelle attività di Area Radiologica al fine di rendere chiare e uniformare le modalità di comportamento soprattutto in relazione alle novità introdotte dalla Direttiva 59/2013.

In pratica, il *consensus*, analizzando alcuni articoli della direttiva ritenuti critici e la cui corretta "trasposizione" nella legislazione italiana è elemento essenziale per garantire la sicurezza del paziente nelle prestazioni diagnostiche e terapeutiche, individua sinteticamente alcuni scenari che permettono di identificare elementi fondamentali per le diverse componenti dell'Area Radiologica.

Si intende, inoltre, indicare la posizione condivisa delle Società Scientifiche di Area Radiologica nell'applicazione dei principi innovativi della Direttiva nella pratica clinica, organizzativa e gestionale, senza entrare negli aspetti che non hanno subito modifiche rispetto alla Direttiva precedente e alle relative Norme di recepimento.

Saranno di seguito riportati, per sei tematiche ritenute fondamentali, sia gli articoli della Direttiva presi in considerazione, sia le raccomandazioni ritenute importanti per la corretta gestione del paziente.

¹Gli articoli citati fanno riferimento alla Direttiva Europea 2013/59/Euratom del Consiglio (DE 2013/59), del 5 dicembre 2013



ISTRUZIONE, ATTIVITÀ DI INFORMAZIONE E FORMAZIONE NEL SETTORE DELL'ESPOSIZIONE MEDICA

Articolo 18

"...Gli Stati membri dovranno assicurare che i professionisti e le persone coinvolte negli aspetti pratici delle procedure radiologiche mediche dispongano di un'**istruzione**, di un'**informazione** e di una **formazione teorica e pratica** adeguate ai fini delle pratiche radiologiche mediche, nonché della **competenza pertinente** in materia di radioprotezione..."

Articolo 61

"1. Gli Stati membri provvedono affinché siano usate attrezzature medico-radiologiche, tecniche pratiche e attrezzature ausiliarie adeguate per le esposizioni mediche:

- a) di bambini;
 - b) nel quadro di programmi di screening sanitario;
 - c) comportanti alte dosi per il paziente, come può avvenire per la radiologia interventistica, la medicina nucleare, la tomografia computerizzata o la radioterapia.
- È prestata particolare attenzione ai programmi di garanzia della qualità e alla valutazione della dose o alla verifica dell'attività somministrata per tali pratiche.

2. Gli Stati membri provvedono affinché i medici specialisti e i soggetti di cui all'articolo 57, paragrafo 2, che effettuano le esposizioni indicate al paragrafo 1 ricevano una **formazione appropriata** su queste pratiche medico-radiologiche secondo quanto dispone l'articolo 18."

Considerazione n.31

Nella pratica veterinaria ... esiste un notevole rischio di un'elevata esposizione professionale e di esposizione degli accompagnatori. Ciò richiede un'adeguata **informazione** nonché la **formazione** dei **veterinari** e del **relativo personale**.

Raccomandazioni

Il programma di educazione radioprotezionistica deve essere svolta dall'Università in tutti i corsi di laurea triennale e magistrale, inclusa la laurea in medicina e chirurgia. Le scuole di specializzazione devono prevedere insegnamenti specifici di radioprotezione (MED 36- Radioprotezione e Radiobiologia, Diagnostica per Immagini e Radioterapia e per gli aspetti fisici FIS07-Fisica applicata).

Deve essere prevista la formazione continua e l'aggiornamento in radioprotezione all'interno del programma ECM. I programmi di formazione devono essere erogati da società scientifiche dell'area sanitaria aventi le adeguate competenze di radioprotezione orientata al paziente (sottoposto a tecniche diagnostiche e terapeutiche) e ai lavoratori.

RESPONSABILITÀ

Articolo 57

1. Gli Stati membri provvedono affinché:

- a) ogni esposizione medica sia effettuata sotto la responsabilità clinica di un medico specialista;
- b) il medico specialista, lo specialista in fisica medica e le persone addette agli aspetti pratici delle procedure medico-radiologiche partecipino al processo di ottimizzazione come specificato dagli Stati membri;
- c) il prescrivente e il medico specialista partecipino al processo di giustificazione delle esposizioni mediche individuali come specificato dagli Stati membri;
- d) se possibile e **prima che l'esposizione abbia luogo**, il **medico specialista o il prescrivente**, a seconda di quanto specificato dagli Stati membri, si **accerti che il paziente o il suo rappresentante ricevano informazioni adeguate in merito ai benefici e ai rischi associati alla dose di radiazione dovuta all'esposizione medica**. Analoghe informazioni oltre che direttive pertinenti sono fornite ad **assistenti e accompagnatori**, ai sensi dell'articolo 56, paragrafo 5, lettera b).



Raccomandazioni

Attenzione specifica e adeguata formazione devono supportare la comunicazione al paziente, ed eventualmente ad assistenti ed accompagnatori di pazienti non autosufficienti, dei benefici e dei rischi associati alla dose di radiazione dovuta all'esposizione medica.

Si ritiene importante che la grandezza "dose efficace" sia utilizzata solo per la comparazione del rischio fra diverse metodiche, come indicato dall'ICRP 103; tale metrica non può essere usata per la valutazione della dose al singolo paziente.

Si suggerisce che l'informazione sulla tematica dell'esposizione alle radiazioni ionizzanti sia integrata nel documento per l'acquisizione del consenso informato alla procedura diagnostica o terapeutica per le procedure comportanti alte dosi di esposizione (TC, Radiologia, Interventistica, Medicina Nucleare).

Particolare attenzione deve essere posta per le procedure TC, interventistiche, di medicina nucleare, nelle attività radiologiche pediatriche e nelle attività complementari.

La responsabilità legata all'informazione al paziente richiede da un lato un'adeguata formazione del medico specialista di Area Radiologica o del medico specialista in attività complementare, dall'altro un arco di tempo adeguato in grado di garantire una comunicazione efficace con il paziente e acquisirne il consenso.

A tale scopo, si tenga anche presente quanto riportato nelle "Linee guida nazionali per la diagnostica radiologica odontoiatrica in età evolutiva" del Ministero della Salute, Novembre 2017 e le "Raccomandazioni per l'impiego corretto delle apparecchiature TC volumetriche «Cone beam» (10A06042)" (G.U. Serie Generale n. 124 del 29 maggio 2010).

PROCEDURE

Articolo 58

"Gli Stati membri provvedono affinché:

a) per ciascun tipo di procedura medico-radiologica standard siano elaborati protocolli scritti per ciascuna apparecchiatura e per le pertinenti categorie di pazienti;

b) l'informazione relativa all'esposizione del paziente faccia parte del referto della procedura medico-radiologica;

c) vengano fornite ai prescriventi linee guida di riferimento riguardo alle metodiche per immagini a scopo medico, che tengano conto delle dosi di radiazioni;

d) nelle pratiche medico-radiologiche sia opportunamente coinvolto uno specialista in fisica medica; il livello di intervento di tale specialista è proporzionale al rischio radiologico associato alla pratica. In particolare:

i) nelle pratiche radioterapeutiche diverse dalle pratiche terapeutiche standardizzate di medicina nucleare deve essere strettamente coinvolto uno specialista in fisica medica;

ii) nelle pratiche terapeutiche standardizzate di medicina nucleare e nelle pratiche di radiodiagnostica e radiologia interventistica, comportanti alte dosi, come indicato all'articolo 61, paragrafo 1, lettera c), deve essere coinvolto uno specialista in fisica medica;

iii) per altre pratiche medico-radiologiche non contemplate alle lettere a) e b), deve essere coinvolto, ove opportuno, uno specialista in fisica medica per consultazioni e pareri sui problemi connessi con la radioprotezione relativa alle esposizioni mediche;

e) gli audit clinici siano effettuati secondo le procedure nazionali;

f) in caso di costante superamento dei livelli diagnostici di riferimento, si proceda ad adeguate verifiche locali e, senza indebito ritardo, a un appropriato intervento correttivo."



Premessa

È da rilevare come la Direttiva 59/2013 distingua la registrazione dei parametri forniti dalle apparecchiature dall'informazione che deve fare parte del referto radiologico o, in attività complementare, della relazione clinica obbligatoria o del verbale operatorio.

Dopo il recepimento della Direttiva 59/2013, l'informazione relativa all'esposizione del paziente dovrà obbligatoriamente e inderogabilmente comparire in tutti i referti radiologici e nella relazione clinica o nel verbale operatorio dei medici specialisti che utilizzano apparecchiature che impiegano radiazioni ionizzanti. Tale informazione è rivolta al prescrivente, in quanto interlocutore a cui comunicare tale dato e non, in prima istanza, al paziente.

L'informazione relativa all'esposizione è un aspetto della Direttiva che potrebbe generare difficoltà nella attuazione pratica.

Nella Direttiva Europea si fa netta distinzione fra il dato di esposizione da riportare nel referto radiologico e i parametri pertinenti per la valutazione della dose al paziente (vedi art.60 comma 3 lettera d) da registrare ed archiviare con specifica unità di misura.

Le due tipologie di dati, pertanto, devono essere considerati distinti e separati per modalità di comunicazione e archiviazione.

A differenza dei parametri pertinenti per la valutazione della dose, da registrare obbligatoriamente per gli esami TC, di Radiologia Interventistica e Medico Nucleari e solo "se del caso" "per le nuove attrezzature medico diagnostiche" installate dopo il recepimento della Direttiva (Direttiva 59/2013 art.60 comma 3 lettera f), l'informazione relativa all'esposizione di tutti gli esami effettuati con l'ausilio delle radiazioni ionizzanti dovrà fare parte del referto radiologico e, in attività complementare, della relazione clinica obbligatoria o del verbale operatorio.

Nel caso del dato dell'esposizione da inserire nel referto radiologico e nella relazione clinica obbligatoria o nel verbale operatorio in attività complementare è opportuno prevedere una simbologia o un intervallo correlato. Le grandezze di esposizione associate possono essere correlabili al rischio generico per esposizioni alle radiazioni ionizzanti.

Raccomandazioni

L'informazione relativa all'esposizione della procedura medico radiologica deve essere registrata secondo la metrica utilizzata per descrivere l'esposizione del paziente in relazione alla tecnica e all'apparecchiatura radiologica utilizzata (vedi Tabella 1 e quanto previsto nel Documento intersocietario del 22 aprile 2017 "Documento di consenso intersocietario. Registrazione e informazione dei dati di esposizione radiologica alla luce della Direttiva 2013/59/Euratom del 5 dicembre 2013").

Il dato da riportare nel referto dovrà tenere conto anche di quanto indicato nelle linee guida delle Società scientifiche di Area radiologica (Direttiva 59/2013 art.58 comma 3). Pertanto, il recepimento della Direttiva si inserisce indirettamente anche nell'approntamento del Sistema Nazionale delle Linee Guida (SNLG) previsto dalla Legge 24/2017 (c.d. Legge Gelli).

Il dato dovrà essere accompagnato da un intervallo di variabilità correlato alla richiesta clinica, che dovrà essere dedotto dai valori riportati nelle linee guida dove sono riportate tabelle di variabilità delle metriche in funzione della modalità e delle indicazioni cliniche più frequenti. Gli specialisti in fisica medica identificheranno, in collaborazione con la componente medica dell'Area Radiologica, gli intervalli di variabilità correlata con le relative e specifiche unità di misura.

Nel referto radiologico e, in attività complementare, nella relazione clinica obbligatoria o nel verbale operatorio, dovrà essere specificato che il dato di esposizione dell'esame è conservato nell'archivio aziendale e potrà essere richiesto solo per le attività diagnostiche terapeutiche ad alta dose (ad esempio TC, attività interventistica, tecnologie ibride) e per le procedure in ambito pediatrico.



Il dato di esposizione della prestazione medica eseguita diventa elemento della documentazione e come tale deve essere conservato e gestito al pari dell'iconografia e del referto.

Sarà necessario che sia riconosciuto e valorizzato come attività lavorativa del medico specialista e dello specialista in fisica medica il tempo necessario a valutare e rendere disponibili le informazioni dosimetriche e di rischio almeno per le metodiche di alta dose (interventistica, TC, indagini ibride).

Sarà anche opportuno prevedere nel nomenclatore delle prestazioni specialistiche una voce e un codice specifico relativo alla valutazione e alla comunicazione del dato di esposizione.

Poiché uno degli obiettivi della Direttiva 59/2013 è la stima della dose alla popolazione, è obbligatorio che, anche nelle attività complementari, il dato di esposizione sia registrato e non solo riportato nella relazione clinica obbligatoria o nel verbale operatorio.

Per le pratiche radiologiche per le quali non si deve rilasciare un referto specifico (screening mammografico, impiego di RX nelle pratiche radiologiche complementari, quali l' emodinamica, l'odontoiatria, etc), il medico specialista, in collaborazione con lo specialista in fisica medica e con il Responsabile dell'impianto radiologico, ha la responsabilità di definire e documentare l'esposizione a cui è sottoposto il paziente e registrarla.

Per le attività complementari, il dato di esposizione correlato all'imaging impiegato deve essere contenuto nella relazione clinica obbligatoria o nel verbale operatorio e conservato prioritariamente nei sistemi RIS PACS aziendali che garantiscono la corretta tenuta del dato. Qualora non possibile, andranno realizzati o acquisiti sistemi di archiviazione delle esposizioni preferibilmente informatizzati.

Sarà necessario implementare i sistemi RIS PACS o altri sistemi informatici (es. registri operatori) che siano in grado di trasferire l'informazione sull'esposizione delle varie procedure nei referti radiologici o, in attività complementare, nella relazione clinica obbligatoria o nel verbale operatorio.

Analoga necessità si pone per la registrazione e archiviazione del dato di esposizione delle procedure effettuate in attività complementare.

I sistemi di monitoraggio dell'esposizione (chiamati RDIM-Radiation Dose Index Monitoring- o sistemi di *Dose tracking* o *Dose monitoring*) risultano utili per monitorare le esposizioni dei pazienti e di aiuto nei processi di ottimizzazione delle procedure radiologiche. Essi devono essere validati e certificati dallo specialista in fisica medica ed il loro impiego è auspicabile, ma non indispensabile, per il raggiungimento degli obiettivi e delle indicazioni della Direttiva 59/2013.

È necessario ribadire, infine, che l'informazione dell'esposizione non è un indicatore della qualità dell'esame diagnostico.

APPARECCHIATURA

Articolo 60

Gli Stati membri provvedono affinché:

...

b) le attrezzature usate per la radioterapia a fasci con energia nominale del fascio maggiore di 1 MeV siano munite di un dispositivo per verificare parametri chiave del trattamento. Le attrezzature installate prima del 6 febbraio 2018 possono essere esonerate da tale requisito;



c) le attrezzature usate per la radiologia interventistica siano munite di un dispositivo o di un indicatore che informi il medico specialista nonché le persone addette agli aspetti pratici ... circa la quantità di radiazioni prodotte dall'attrezzatura nel corso della procedura. Le attrezzature installate prima del 6 febbraio 2018 possono essere esonerate da tale requisito;

d) le attrezzature usate per la radiologia interventistica e la tomografia computerizzata ed ogni nuova attrezzatura usata per scopi di pianificazione, di guida e di verifica siano munite di un dispositivo o di un indicatore che informi il medico specialista, al termine della procedura, dei parametri pertinenti per la valutazione della dose per paziente;

e) le attrezzature usate per la radiologia interventistica e la tomografia computerizzata abbiano la capacità di trasferire le informazioni richieste a norma della lettera d) nella registrazione dell'esame. Le attrezzature installate prima del 6 febbraio 2018 possono essere esonerate da tale requisito;

f) fatte salve le lettere c), d) ed e), le nuove attrezzature medico-diagnostiche che producono radiazioni ionizzanti siano munite di un dispositivo, o di uno strumento equivalente, che informi il medico specialista dei parametri pertinenti per la valutazione della dose per paziente. Se del caso, le attrezzature offrono la possibilità di trasferire queste informazioni nella registrazione dell'esame.

Premessa

La prima criticità da rilevare connessa all'art. 60 è relativa alle differenze nel livello tecnologico del parco macchine radiologiche installate in Italia, nella loro adesione agli standard e nel livello di informatizzazione delle strutture sanitarie italiane.

Raccomandazioni

Le nuove apparecchiature per la radiologia interventistica e Tomografia Computerizzata (TC) che saranno installate dopo il recepimento della DE 59/2013 dovranno sicuramente rispondere a tutti i requisiti indicati dall'art. 60; tuttavia, questo andrebbe considerato e, ove possibile, previsto, anche per le apparecchiature attualmente in uso.

Per gli acceleratori lineari e le macchine radioterapiche speciali con energia maggiore di 1 MV, sarà obbligatorio dotarsi, dopo la data di recepimento, di dispositivi che registrino e verifichino i parametri chiave del trattamento.

Sarà cura di ogni struttura di radiologia, medicina nucleare e radioterapia garantire la corretta gestione, verifica e conservazione dei dati di esposizione delle diverse procedure secondo standard internazionali, utilizzando la metrica di riferimento indicata nella Tabella 1.

Nel considerare il dato di esposizione della singola procedura radiologica e medico nucleare si dovrà tener conto del livello di incertezza del dato che sarà stimato dallo specialista in fisica medica e che, come esplicitato nelle attuali norme tecniche di riferimento, può variare tra ± 20 e 50%. Per le procedure radioterapiche, il dato di esposizione (Dose al *target* e agli organi critici) è quello desumibile dal piano di trattamento.

Tutte le apparecchiature radiologiche di nuova introduzione (non solo le TC e quelle per la Radiologia Interventistica) e, se possibile, quelle in uso, devono avere "la capacità di trasferire" il dato di esposizione del paziente agli archivi aziendali e, se presenti, ai sistemi di RDIM, al fine di assicurare la registrazione dei dati come previsto dalla direttiva ai fini della valutazione della dose alla popolazione.

La registrazione del dato di esposizione deve essere correlato alla procedura in essere, come ad es. procedura di radiologia interventistica eseguita con apparecchiature portatili o telecomandati.

Il dato di esposizione fornito dalle apparecchiature radiologiche anche al di fuori dei reparti di radiologia deve essere gestito attraverso i sistemi informativi di radiologia, con gli strumenti indicati dagli standard internazionali e dal presente documento.

Per i trattamenti di radioterapia, la dose al target tumorale e agli organi critici, ove ritenuti rilevanti, costituiscono parte integrante del report clinico di fine trattamento. I dati di



esposizioni derivanti dall'imaging impiegato al fine della preparazione del piano di trattamento e delle verifiche della corretta esecuzione dovranno essere registrati/archiviati.

Per i trattamenti di terapia radiometabolica in medicina nucleare si fa riferimento allo specifico documento/linea guida elaborato congiuntamente dalle società di Medicina Nucleare e di Fisica Medica, che definisce gli specifici campi di applicazione per le diverse terapie/isotopi.

Per le attività di medicina nucleare che impiegano sorgenti non sigillate, le attuali indicazioni di letteratura consigliano di documentare l'attività somministrata, il radiofarmaco impiegato e fattori di correzione, ove disponibili, che permettono di correlare tale dato con l'esposizione del paziente.

Per le apparecchiature ibride vanno riportati i dati di esposizione relativi ad entrambe le metodiche.

Al fine di garantire la registrazione del dato di attività e tipologia del radiofarmaco per le indagini di medicina nucleare, è necessario, anche in ottemperanza delle norme di buona preparazione dei radiofarmaci, che il flusso delle informazioni sia anch'esso tracciabile e certificato.

I dati di esposizione dovranno essere gestiti in conformità agli standard impiegati. Si raccomanda, se disponibile, di utilizzare le informazioni presenti nel Radiation Dose Structured Report (RDSR) che deve essere implementato in modo corretto ed esauriente da parte delle ditte costruttrici e sempre aggiornato nel corso della vita dell'apparecchiatura utilizzata.

ESPOSIZIONI ACCIDENTALI E INVOLONTARIE

Articolo 63

Gli Stati membri provvedono affinché:

- a) siano adottate tutte le misure ragionevoli per ridurre al minimo la probabilità e l'entità delle esposizioni accidentali o involontarie delle persone soggette a esposizione medica;
- b) nel caso delle pratiche radioterapeutiche, il programma di garanzia della qualità comprenda uno studio del rischio di esposizioni accidentali o involontarie;
- c) l'esercente attui, per tutte le esposizioni mediche, un **sistema appropriato per la tenuta di registri e l'analisi di eventi implicanti o potenzialmente implicanti esposizioni accidentali o involontarie**, commisurato al rischio radiologico associato alla pratica;
- d) siano presi provvedimenti per informare il prescrivente e il medico specialista nonché il paziente o il suo rappresentante in merito alle esposizioni involontarie o accidentali clinicamente significative e ai risultati dell'analisi;
- e) i) l'esercente comunichi il più presto possibile all'autorità competente il verificarsi di eventi significativi definiti dall'autorità competente;
- ii) i risultati di indagini e le misure correttive adottate per evitare tali evenienze siano comunicati all'autorità competente entro un periodo stabilito dallo Stato membro;
- f) siano posti in essere meccanismi per la divulgazione tempestiva di informazioni sulla radioprotezione in caso di esposizione medica, riguardanti lezioni tratte da eventi significativi.

Art.96

Gli Stati membri obbligano l'esercente:

- a) a introdurre, se del caso, un sistema di registrazione e analisi degli eventi significativi implicanti o potenzialmente implicanti esposizioni accidentali o involontarie;

Considerazione n.30

Le esposizioni mediche accidentali e involontarie rappresentano una fonte di continua preoccupazione. Mentre per i dispositivi medici la sorveglianza successiva all'immissione in commercio è prevista dalla direttiva 93/42/CEE del Consiglio, del 14 giugno 1993, concernente i dispositivi medici, spetta all'autorità competente in materia di protezione dalle radiazioni affrontare la prevenzione alle esposizioni mediche accidentali e volontarie e il controllo periodico successivo qualora esse si verifichino. A tale riguardo, è necessario porre in



rilievo il ruolo svolto da programmi di assicurazione della qualità, compreso lo studio dei rischi in radioterapia, per evitare questo genere di incidenti; in queste evenienze, inoltre, è necessario rendere obbligatorie la registrazione, la comunicazione, l'analisi e le azioni correttive.

Premessa

La Direttiva pone particolare attenzione alla prevenzione delle esposizioni accidentali e involontarie e indica la necessità della loro registrazione ai fini della loro analisi.

Raccomandazioni

Nella registrazione delle esposizioni accidentali è obbligatorio utilizzare gli strumenti di "incident reporting" presenti nelle diverse strutture sanitarie, riportando anche i dati di esposizione.

Tale onere è a carico dell' esercente.

VALUTAZIONE DELLE DOSI DI ESPOSIZIONE DELLA POPOLAZIONE

Articolo 64

Gli Stati membri provvedono affinché la distribuzione delle valutazioni delle dosi individuali connesse con le esposizioni mediche per scopi radiodiagnostici e di radiologia interventistica sia determinata tenendo conto, se del caso, della ripartizione per età e per genere delle persone esposte."

Premessa

Questo è uno degli obiettivi primari della Direttiva 59/2013.

Di conseguenza, molte indicazioni riportate nel documento tengono conto di questo fondamentale aspetto operativo.

Raccomandazioni

A livello italiano i soggetti responsabili dell'analisi della distribuzione della dose alla popolazione sono le Regioni, che a tale scopo dovranno farsi carico della registrazione e del monitoraggio delle esposizioni della popolazione, con l'ausilio indispensabile dei sistemi di archiviazione dei dati di esposizione (RIS PACS). I sistemi RDIM possono risultare utili per trasferire dati corretti e certificati agli organismi regionali.

Per tali trasferimenti è indispensabile usare gli standard internazionali riconosciuti e precisamente i profili IHE REM *Radiation Exposure Monitoring* (sia riceventi che trasmittenti).

Il dato da inviare alle Regioni è in carico all'Esercente/Datore di lavoro e deve essere certificato dal medico responsabile dell'impianto radiologico e dal fisico medico, ognuno per le proprie competenze identificate dalla Direttiva 59/2013, al fine di garantire la corretta gestione dei dati di esposizione (art. 60 comma 3 lettere c,d,e,f).

Alle suddette figure professionali devono essere fornite le risorse strumentali e tecnologiche idonee per svolgere le loro funzioni.



Raccomandazioni generali

Si riassumono le raccomandazioni contenute nel documento intersocietario precedente, approvato il 22 aprile 2017 ("Documento di consenso intersocietario "Registrazione e informazione dei dati di esposizione radiologica alla luce della Direttiva 2013/59/Euratom del 5 dicembre 2013", reperibili sui siti delle società scientifiche) ed integrato con l'aggiornamento attuale.

Si ritengono non rispondenti ai dettami della Direttiva 59/2013 relativi a registrazione, archiviazione e informazione dell'esposizione, gli indici di rischio generico di danno carcinogenetico.

Risulta inappropriato, ai medesimi fini, utilizzare per il singolo paziente il parametro stimato di dose efficace, in quanto tale grandezza non è associabile ad un singolo individuo per uno specifico esame, ma si riferisce ad un paziente standard (in genere fantocci di riferimento) e non deve essere utilizzata per ricavare sintetici valori di rischio radiologico individuale (ICRP 103).

Anche l'impiego dei valori di dati di esposizione correlabili agli LDR non è corretto; tali valori di riferimento sono da impiegarsi esclusivamente nelle attività di ottimizzazione delle pratiche radiologiche.

La valutazione della dose assorbita dal paziente, se richiesta o necessaria, richiede complessa elaborazione dei dati sperimentali ed è esclusiva competenza dello specialista in fisica medica (art. 83 della Direttiva 59/2013).

La valutazione del rischio associato alla stima di dose assorbita da un paziente, eventualmente richiesta dal medico prescrittore, è invece a carico del medico specialista.

Infine si ritiene fondamentale l'utilizzo di fonti autorevoli di informazione sul complesso tema delle esposizioni mediche.

I siti Internet delle società scientifiche nazionali (www.aifm.it, www.ainr.it, www.aimn.it, www.radioterapiaitalia.it, www.sirm.org) e internazionali (www.eanm.org, www.efomp.org, www.estro.org, www.mysr.org, www.iaea.org, www.eurosafeimaging.org) sono un valido supporto alle spesso generiche e infondate informazioni reperibili attraverso i motori di ricerca Internet e organi di stampa non specialistici.

Per le pratiche radiologiche per le quali non si deve rilasciare un referto specifico (screening mammografico, impiego di RX nelle pratiche radiologiche complementari, quali l' emodinamica, l'odontoiatria, etc), è responsabilità del medico specialista definire e documentare, in collaborazione con lo specialista in fisica medica e il responsabile dell'impianto radiologico, l'esposizione a cui è sottoposto il paziente.

Per tali pratiche si considera fondamentale l'obbligo di registrazione e di archiviazione dei dati di output e degli indicatori di esposizione forniti dall'apparecchiatura (Tabella 1) preferibilmente su sistemi RIS PACS o nella relazione clinica obbligatoria.

Le registrazioni e le archiviazioni devono essere conservate nei tempi e nei modi previsti per i referti e l'iconografia radiologica.



Tabella 1: Indicatori di esposizione comunemente impiegati per le diverse modalità da utilizzare per la registrazione dell'esposizione del paziente. Per gli indicatori delle tecniche di radiodiagnostica devono essere adeguatamente documentati i livelli di incertezza associati, che, come esplicitato nelle attuali norme tecniche di riferimento, possono variare dal +/-20% al +/-50% rispetto al valor vero. Per la Radioterapia, la Dose al *target* e agli organi critici è desunta dal piano di trattamento.

MODALITA'	INDICATORI DI ESPOSIZIONE
Tomografia computerizzata	Computed tomography dose index - CTDIvol [mGy] e Dose-Length Product -DLP [mGy cm]
Radiologia interventistica e Fluoroscopia	Air Kerma- Area product KAP [Gy cm ²] e Reference Air Kerma [mGy]
Radiologia convenzionale	Air Kerma-Area product KAP [mGy cm ² o μGy m ²], o DAP[mGy cm ² o μGy m ²] e Entrance Surface Air Kerma - ESAK [mGy]
CBCT	Air Kerma-Area product KAP [mGy cm ² o μGy m ²], o DAP [mGy cm ² o μGy m ²]
Mammografia	Entrance Surface Air Kerma - ESAK [mGy],
Medicina nucleare	Attività somministrata [MBq] e radiofarmaco
Radioterapia con fasci esterni e sorgenti sigillate	Dose al <i>target</i> e agli organi critici



Il documento è condiviso da tutti i membri del Gruppo di lavoro intersocietario, dai rispettivi Consigli Direttivi e dai Presidenti.

Oreste	Bagni	AIMN	<i>Oreste Bagni</i>
Antonio	Orlacchio	SIRM	<i>Antonio Orlacchio</i>
Stefano	Pergolizzi	AIRO	<i>Stefano Pergolizzi</i>
Luisa	Pierotti	AIFM	<i>Luisa Pierotti</i>
Sergio	Salerno	SIRM	<i>Sergio Salerno</i>
Riccardo	Santoni	AIRO	<i>Riccardo Santoni</i>
Francesco	Scopinaro	AIMN	<i>Francesco Scopinaro</i>
Alberto	Torresin	AIFM	<i>Alberto Torresin</i>
Nicoletta	Anzalone	AINR	<i>Nicoletta Anzalone</i>
Cecilia	Parazzini	AINR	<i>Cecilia Parazzini</i>
Presidente AIFM	Michele Stasi		<i>Michele Stasi</i>
Presidente AIMN	Orazio Schillaci		<i>Orazio Schillaci</i>
Presidente AINR	Mario Muto		<i>Mario Muto</i>
Presidente AIRB	Riccardo Santoni		<i>Riccardo Santoni</i>
Presidente AIRO	Stefano Maria Magrini		<i>Stefano Maria Magrini</i>
Presidente SIRM	Carmelo Privitera		<i>Carmelo Privitera</i>

Europa e HTA, ma anche LEA (dal Congresso Nazionale della SIHTA)

Franca Chierichetti



Il recente Congresso Nazionale della Società Italiana di HTA (SIHTA), che si è svolto a Roma dall'11 al 13 ottobre, aveva un titolo particolarmente intrigante: "L'HTA per la salute: prospettive in Italia e in Europa". Visto l'argomento, avevo tutto l'interesse ad andarci e ne ho avuta l'opportunità. Il Presidente del Congresso aveva invitato il nostro Presidente il quale, a sua volta, ha ritenuto giusto coinvolgermi, quale rappresentante del GdS AIMN per l'HTA.

A quaranta anni dalla nascita del SSN italiano, la recente istituzione della Cabina di Regia ministeriale per l'HTA (marzo 2015) e la proposta legislativa della Commissione europea (gennaio 2018), inerente l'uso di tale metodica per la valutazione delle tecnologie sanitarie, avranno una sicura influenza per chi, come noi, basa il proprio lavoro su tecnologie che sono dispositivi medici (DM). Il mondo dei DM è, a sua volta, disciplinato a livello europeo e la nuova proposta sancisce che HTA è necessaria per la loro introduzione. Da anni SIHTA si propone per la diffusione delle metodiche di HTA a tutti i livelli, rivolgendosi non solo all'interlocutore scientifico, ma anche al cittadino comune e quanto sta succedendo porterà (finalmente!) questa metodica fuori dai ristretti tavoli dei cultori della materia ai grandi tavoli decisionali. Chi conosce HTA sa che essa può avere un ruolo importantissimo per il decisore delle tecnologie sanitarie nella definizione delle priorità, sulla base di prove ed evidenze scientifiche, nella valutazione tecnica delle varie dimensioni (sociale, etica, economica, etc.) e nell'analisi di contesto e del suo utilizzo all'interno del sistema sanitario.

Su quali esigenze sono nate le nuove normative cui il Congresso era focalizzato? Da più relatori è stato sottolineato che la riduzione delle risorse disponibili, non solo in Italia, con conseguente contenimento della spesa pubblica, è sicuramente uno dei motivi per la ricerca di metodiche rigorose che consentano anche di disinvestire per riallocare risorse. Nello stesso tempo, una metodica rigorosa che identifica le reali necessità è l'unico modo per evitare tagli indiscriminati, rischiosi per la tutela della salute.

Le relazioni presentate al Congresso hanno affrontato, quindi, con il coinvolgimento di tutti i soggetti sia tecnici (ingegneri clinici, medici, fisici, avvocati etc.), sia politici (Ministero della Salute, ISS etc), due principali tematiche: il nuovo Regolamento europeo che integra ed è coerente con il recente aggiornamento della normativa per i DM che, a sua volta, è un regolamento. Come leggerete, essi hanno molti aspetti in comune e, rispetto al passato, ove si trattava di direttive, gli attuali regolamenti sono più "forti" e vanno applicati in tutti gli stati membri.

Cercherò di riassumere i punti salienti del Congresso, per condividerli con voi, partendo dai testi, per arrivare ai commenti di alcuni relatori.

Il "Regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie", approvato con emendamenti a Strasburgo il 3 ottobre 2018, che si applica a medicinali e a tutti i DM (compresi quelli in vitro) delimitato, per le attività congiunte, alle innovazioni di nuova entrata, si pone come uno strumento di rafforzamento della cooperazione in materia di valutazione delle tecnologie sanitarie e, per tale scopo, di promozione e sviluppo della cultura dell'HTA. Il nuovo Regolamento modifica la precedente Direttiva Europea 24 (9 marzo 2011) che già contemplava l'uso dell'HTA per le tecnologie emergenti: all'articolo 15 ("Cooperazione nella valutazione delle tecnologie sanitarie"), più volte citato nel Congresso, veniva promossa la rete nazionale di valutazione (HTA network), non solo per consentire uno scambio tempestivo e trasparente delle informazioni tra gli stati membri, ma per "sviluppare e condividere le metodologie ivi compresa la valutazione dell'efficacia relativa". Esiste un'analisi di HTA in quel Paese per l'introduzione di un DM/farmaco? Gli altri membri possono avvantaggiarsene senza impegnare risorse. Per

quanto riguarda i DM, in Italia, La legge 23 dicembre 2014 n. 190 (legge di stabilità 2015), in attuazione della DE 2011/24, all'art.1, c. 587, già stabiliva l'istituzione, da parte della Cabina di Regia, di una rete nazionale, coordinata da AGENAS, di collaborazione tra le Regioni per la definizione e per l'utilizzo di strumenti per il governo dei DM, denominato "Programma nazionale di HTA dei dispositivi medici". Il Regolamento, che vuole rappresentare un salto di qualità, rispetto alla comunque esistente collaborazione europea in HTA (EUnetHTA), ha fondamentalmente due scopi: 1. rafforzare il funzionamento del mercato delle tecnologie sanitarie; 2. contribuire alla protezione del benessere dei cittadini dell'UE, migliorando la disponibilità e l'accesso alle tecnologie sanitarie innovative. Rispetto alle precedenti direttive, esso pone al centro non la tecnologia in sé, bensì chi ne usufruisce e l'utilizzatore, ma il ruolo importante del paziente è anche ben declinato nelle attuali regole dei DM. Maggiore è, quindi, la centralità sulla sicurezza e sull'efficacia, sullo scambio d'informazioni e sullo sviluppo dell'HTA non solo a fronte di eventi avversi. Quattro sono i "pilastri" che vengono riportati per la futura collaborazione: le valutazioni cliniche congiunte, le consultazioni scientifiche congiunte, l'individuazione di tecnologie sanitarie emergenti, la cooperazione volontaria. L'art. 3 istituisce formalmente un Gruppo di coordinamento guidato dagli stati membri, che dovrebbe approvare i report finali, ma anche identificare le tecnologie emergenti. La cooperazione dovrebbe migliorare la qualità della valutazione, l'output temporale sia per DM che farmaci nuovi (portando più rapidamente i risultati al decisore), porre criteri di trasparenza e indipendenza dell'HTA, essere un approccio pragmatico phase-in.

Il Dott. Walter Ricciardi (Direttore ISS), presentando un'analisi sull'attuale impiego, a livello nazionale, delle esistenti tecnologie sanitarie, ha sottolineato che sarebbe necessario ridurre le prestazioni inutili di almeno un 20% e che per fare questo sono obbligatori modelli regolatori, ma anche il coinvolgimento di tutto il SSN. Lo sviluppo dell'HTA deve avvenire a qualsiasi livello, ognuno per le proprie competenze. Ricciardi ha testualmente detto: "Non c'è HTA senza l'apporto dei professionisti".

A livello pratico questo comporterà, anche per le Società scientifiche, di acquisire conoscenza per le attività che le stesse saranno chiamate, nel 2019, a svolgere nello sviluppo delle LG nazionali, necessarie per l'aggiornamento dei LEA che a questo punto, deve includere, oltre alla commissione per l'aggiornamento dei LEA, anche la Cabina di Regia, col Programma nazionale di HTA dei DM. Pochi giorni fa il Ministro della salute, Giulia Grillo, ha approvato la nuova procedura per l'aggiornamento dei LEA, che prevede l'impiego dell'HTA.

Come sono cambiati i DM rispetto alle prime normative introdotte? In poche parole: dalle disposizioni nazionali siamo passati a quelle internazionali; il focus si è spostato dal prodotto al paziente; è stato introdotto il concetto di sicurezza del processo di produzione (risk management); vengono riportati aspetti di "post-market", come la tracciabilità. In pratica, viene regolato l'intero ciclo di produzione. Il nostro Paese, nel 2017 (con entrata in vigore il 26 maggio 2020), dopo una latenza di sette anni, ha abrogato le precedenti direttive e recepito il Regolamento Europeo (UE 2017/745) rivolto a DM non in vitro, lasciando separata la norma di quelli in vitro (di pertinenza del Regolamento 2017/746), che sono comunque oggetto, a loro volta, del Regolamento europeo per la valutazione delle tecnologie sanitarie. Attenzione: il RE 745 disciplina anche i prodotti che combinano un DM e un medicinale. Rispetto alla situazione prima del 2017, non è cambiata molto l'architettura (per es. rimane la suddivisione in differenti classi di rischio), ma sono molto più "pesanti" le regole per l'efficacia e la sicurezza degli utilizzatori finali. Il Regolamento si occupa di "domini clinici" (art. 1: "si applica anche alle indagini cliniche relative ai DM"), lasciando gli argomenti non clinici, come i costi, ai singoli stati membri, e promuove le valutazioni cliniche congiunte condotte da un pannello di esperti (articoli 5 e 61), che devono obbligatoriamente sentire il parere dei pazienti. Maggiormente pressanti, quindi, tutti i "pre-market assessment", da farsi indipendentemente dalla classe di rischio, ma pesanti anche le novità dal punto di vista del dopo l'immissione in commercio. Le valutazioni di efficacia e sicurezza non cessano quando il DM è approvato e messo in vendita: devono essere soddisfatti i requisiti durante l'intero ciclo di vita del

prodotto. Il Regolamento obbliga il fabbricante a organizzare un sistema di sorveglianza che comprende attività reattive (es. revisione e analisi di dati clinici di letteratura) e attività proattive (es. studi clinici di follow-up), del tutto analoghe a quanto in essere per la farmaco-vigilanza. Molte altre le novità per chi produce e distribuisce: il distributore risponderà al momento che il fabbricante extra-europeo si dissolve, anche a fronte di richieste di risarcimento; sia il distributore sia l'importatore devono avere un "quality management system", (anche per i sistemi informativi); il produttore che ha più di cinquanta addetti deve avere un regolatorio etc. Tutto questo sarà sicuramente oneroso. Sono previsti "organismi notificati" per la valutazione della conformità. Infine, deve essere allestita una banca dati (EUDAMED, European Databank on Medical Devices) che comprende la codifica per la tracciabilità e che sarà lo strumento utilizzato per rendere disponibili dati clinici dei DM, anche al libero cittadino, per la diffusione di "big data" (non di dati personali). La Dott.ssa Marcella Marletta (Direttore Generale della Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico del Ministero della Salute), che simpaticamente ha ricordato di occuparsi di DM dai tempi del Ministero della Salute diretto dal Prof. Ferruccio Fazio, che l'aveva incaricata di quel ruolo, ha ben chiarito che l'HTA e lo sviluppo di PDTA/LG a livello nazionale saranno necessari per la Commissione nazionale per l'aggiornamento dei LEA. La Dottoressa ci ha aggiornati su quanto in corso: il Regolamento dei DM è in corso di attuazione ed è in attivazione la banca dati EUDAMED; è finito il lavoro del primo gruppo di comunicazione e coordinazione da parte di AGENAS; è in allestimento il tavolo dell'innovazione che prevede anche gli stakeholders (sia pubblici sia privati) comprese le società scientifiche; a breve, vi sarà anche l'Albo dei centri collaborativi che contempla l'ISS.

Oltre alla Dott.ssa Marletta, nella sua sessione, ove era anche presente il Dott. Marco Marchetti (Responsabile HTA ISS), altri relatori hanno sottolineato alcuni aspetti che sicuramente stanno preoccupando l'Industria (anche Assobiomedica presente con interventi al Congresso). Con l'entrata in vigore del Regolamento sono previsti oneri aggiuntivi (basta pensare a quelli inerenti il monitoraggio continuo di efficacia e sicurezza per tutta la vita del DM ...), ma sarà anche più lungo il sistema di certificazione (l'attuale CE vale fino al 2024). I previsti "organismi notificati", al momento undici in Italia, potrebbero ridursi a soli due in grado di svolgere tale lavoro, con l'attuazione della normativa. Numerose le domande che i relatori stessi si sono posti su alcune criticità. L'introduzione di nuovi prodotti prevede un'indagine clinica che sarà valutata da un pannello di esperti, che al momento non esiste, e se un DM è associato a un medicinale, AIFA può bloccare l'introduzione. La sperimentazione, in Italia, ha tempi molto più lunghi rispetto ad altri Paesi europei. Se vi aggiungiamo una valutazione di HTA: a quali tempi andiamo? Soprattutto, chi ne ha le competenze? I comitati etici: ancora per quanto tempo essi saranno operativi? E' verosimile che si vada verso una centralizzazione dei comitati, il che porterebbe a un ulteriore allungamento dell'iter. La nuova normativa assegna un ruolo di competenza anche alle Aziende sanitarie che devono, di conseguenza, supportare lo sperimentatore del DM con una loro commissione. Chi è colui che potrebbe essere definito il "dispositivista"? Attualmente non esiste una formazione universitaria o post-universitaria. Secondo quanto previsto, sarebbe anche obbligatorio mettere in atto programmi educativi e formativi allo scopo di assicurare sicurezza, efficacia e accesso dei DM al fine di un "better patient outcome". Infine, a fronte delle nuove tecnologie avanzate, che inoltre sono in aumento, è necessario regolarne la conoscenza da parte della comunità, mediante lo sviluppo di standard di risposta, case study su intelligenza artificiale etc.

Come avete letto (se siete arrivati fino a qui ...), molti gli spunti che ho raccolto e che, spero, di avervi trasmesso. Apparentemente non roseo il panorama sia per l'Industria (costi ...) che per noi (rallentamento dell'innovazione?). Il prossimo Congresso Nazionale AIMN cercherà di dare il proprio contributo in termini di formazione dei propri soci per la cultura del HTA e in termini di definizione dei percorsi delle nostre metodiche, per portarle dentro le LG nazionali. Sicuramente sarà fondamentale, a fronte di quanto sta

avvenendo, per ciascuno di noi, acquisire competenze, ma anche conoscenza di cosa ci aspetta, per non perdere la possibilità di essere attori attivi per lo sviluppo della nostra branca.

Franca Chierichetti



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>