



Aspetti di radioprotezione nelle terapie con ^{177}Lu -DOTATATE e ^{177}Lu -PSMA-617

Autori del documento:

Brusa Anna¹, Chiesa Carlo¹, D'Ambrosio Laura², Fattori Sara³, Ferrari Mahila Esmeralda⁴, Fioroni Federica⁵, Pettinato Cinzia⁶, Sarnelli Anna⁷, Bagni Oreste⁸, Bartolomei Mirco⁹, Maccauro Marco¹⁰, Muni Alfredo¹¹.

- 1) Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano
- 2) Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale, Napoli
- 3) AST Macerata
- 4) Istituto Europeo di Oncologia - IRCCS, Milano
- 5) Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia
- 6) Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
- 7) IRCCS Istituto Romagnolo per lo studio dei tumori (IRST) "Dino Amadori", Meldola
- 8) Ospedale S. M. Goretti ASL Latina
- 9) Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara
- 10) Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano
- 11) Azienda Ospedaliero-Universitaria SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria

Si ringrazia per il contributo nella revisione del documento:

Banci Buonamici Fabrizio, Siena – Bernardi Luca, Pistoia – Cavatorta Claudia, Milano – Ghetti Caterina, Parma
— Richetta Elisa, Torino — Stasi Michele, Torino – Traino Claudio, Pisa

PER APPROVAZIONE DEI RISPETTIVI CD

Il Presidente AIFM
Carlo Cavedon

Il Presidente AIMN
Maria Luisa De Rimini



Indice

1. Introduzione	3
2. Gestione dei pazienti somministrati con radiofarmaci marcati con ^{177}Lu ai sensi del D.Lgs. 101/2020 e s.m.i.	5
3. Cinetica di escrezione dei radiofarmaci marcati con ^{177}Lu	6
4. Vincoli di dose per i trattamenti con ^{177}Lu	8
5. Raccomandazioni per i pazienti per il rispetto dei vincoli di dose	9
6. Stime di dose ai lavoratori.....	11
7. Produzione e smaltimento rifiuti radioattivi	13
8. Conclusioni	15
9. Bibliografia	16
APPENDICE 1	18
APPENDICE 2	20
APPENDICE 3	23



1. Introduzione



I più recenti progressi in campo terapeutico medico-nucleare sono senza dubbio da riferire alla recente introduzione sul mercato del radiofarmaco **Lutathera**[®] e alla prossima introduzione del radiofarmaco **Pluvicto**[®]. Tali radiofarmaci sono e saranno utilizzati, rispettivamente, per la Radio-Ligand Therapy (RLT) nelle neoplasie neuroendocrine del tratto gastro-entero-pancreatico (GEP-NENs) e nelle neoplasie della prostata resistenti alla castrazione (mCRPC).

La registrazione e l'immissione in commercio di **Lutathera**[®], avvenuta in Italia nel 2019, è stata preceduta dallo studio Netter-1 [1], uno studio internazionale, multicentrico di fase III nell'ambito del quale sono stati reclutati e randomizzati pazienti affetti da NEN di origine intestinale. Lo scopo dello studio Netter-1 è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza del radiofarmaco ¹⁷⁷Lu-DOTATATE in pazienti affetti da NEN intestinale ben differenziato (G1 e G2), in fase avanzata e in progressione di malattia, le cui lesioni presentassero una elevata espressione di recettori per la somatostatina.

I 229 pazienti arruolati sono stati randomizzati in un gruppo sperimentale e in un gruppo di controllo. Il gruppo sperimentale ha incluso 116 pazienti che hanno ricevuto somministrazioni di ¹⁷⁷Lu-DOTATATE per via endovenosa alla dose di 7,4 GBq ogni 8 settimane per complessive 4 somministrazioni, più la migliore terapia di supporto che prevedeva octreotide LAR somministrato per via intramuscolare alla dose di 30 mg ogni 4 settimane. I 113 pazienti del gruppo di controllo hanno ricevuto octreotide LAR somministrato per via intramuscolare alla dose di 60 mg ogni 4 settimane. L'*end-point* primario era la valutazione della sopravvivenza libera da progressione (PFS) nei due gruppi; gli *end-points* secondari includevano la risposta obiettiva, la sopravvivenza globale (OS) e il profilo di sicurezza. In sintesi, i pazienti del gruppo sperimentale che avevano ricevuto ¹⁷⁷Lu-DOTATATE hanno mostrato una PFS significativamente più elevata rispetto al gruppo di controllo. È stata rilevata, inoltre, la preliminare evidenza di un vantaggio anche in termini di OS. La valutazione *ad interim* segnala, altresì, un accettabile profilo di sicurezza relativamente all'utilizzo del radiofarmaco in sperimentazione.

Una pubblicazione più recente del novembre 2020 [2] riporta i risultati finali dello studio Netter-1, per quel che riguarda la OS e il profilo di sicurezza. Gli autori concludono che - sebbene lo studio NETTER-1 non abbia prodotto una differenza statisticamente significativa in termini di OS tra il gruppo sperimentale (48 mesi) e il gruppo di controllo (36.3 mesi) - la differenza di 11,7 mesi tra i due gruppi possa rappresentare un dato clinico assai rilevante a favore del trattamento con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Infine, non sono stati segnalati nuovi eventi avversi gravi correlati al trattamento durante il follow-up a lungo termine a 5 anni rispetto ai dati della pubblicazione iniziale.

Uno studio satellite collegato al Netter-1 [3] ha analizzato l'impatto sulla qualità della vita dei pazienti sulla base del trattamento previsto nei due gruppi a confronto. È stato dimostrato un vantaggio nei pazienti trattati con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE rispetto a quelli inclusi nel braccio di controllo trattati con octreotide LAR 60 mg. Tale vantaggio è stato valutato in termini di rallentamento dei tempi di deterioramento dello stato di salute globale, del *physical* e del *role functioning*, nonché di riduzione dei sintomi specifici correlati alla malattia di base, tra i quali astenia, diarrea e dolore.

Sebbene nello studio Netter-1 siano stati inclusi solo pazienti affetti da NEN intestinale, l'approvazione di ¹⁷⁷Lu-DOTATATE è stata estesa in fase di registrazione anche ai NEN pancreatici (panNENs), in virtù dei rilevanti risultati dello studio ERASUS [4]. Questo studio, che includeva una casistica eterogenea con NEN di varia origine primitiva, comprendeva anche 133 pazienti affetti da panNENs che avevano ottenuto un importante



beneficio dalla RLT con ^{177}Lu -DOTATATE, in termini di controllo globale di malattia (nel 55% dei casi), di PFS (36.5 mesi) e di OS (71 mesi).

Sulla base degli studi riassunti sopra, il ^{177}Lu -DOTATATE è stato approvato da EMA, FDA e AIFA con il nome commerciale di Lutathera rispettivamente nel settembre 2017, gennaio 2018 e 3 marzo 2019 e distribuito sul territorio nazionale da aprile 2019.

Un recentissimo documento [5] dell'Associazione Italiana di Medicina Nucleare "Raccomandazioni procedurali AIMN per terapia con radioligandi (RLT) con Lutathera® nei tumori neuroendocrini del sistema gastroenteropancreatico (GEP-NET)" riporta le indicazioni per la gestione clinica del paziente sottoposto a terapia con ^{177}Lu -DOTATATE.

Per quanto riguarda il carcinoma prostatico, ogni anno in Europa si verificano più di 100.000 decessi, questo dato indica l'elevato bisogno insoddisfatto di nuove opportunità terapeutiche per questa tipologia di pazienti. La medicina di precisione, tramite la terapia con radioligandi, si pone l'obiettivo di prolungare la sopravvivenza dei pazienti con cancro prostatico elevando così gli attuali standard di cura.

Il lutezio vipivotide tetraxetan è stato approvato per il trattamento di pazienti con carcinoma prostatico metastatico progressivo resistente alla castrazione sulla base dei risultati dello studio VISION [6], un trial internazionale open-label prospettico, randomizzato di fase III. Lo studio è stato progettato per stabilire l'efficacia e la sicurezza di ^{177}Lu -PSMA-617 (7,4 GBq e.v. ogni 6 settimane per un totale di 6 cicli) più il miglior standard di cura nel braccio sperimentale rispetto al solo miglior standard di cura nel braccio di controllo. In questo studio sono stati arruolati 831 pazienti randomizzati in un rapporto 2:1 a favore del braccio sperimentale. I criteri di inclusione prevedevano la progressione di malattia dopo terapia con taxani e con antiandrogeni di seconda generazione e una positività delle metastasi alla PET con ^{68}Ga -PSMA-11 in assenza di lesioni negative alla captazione. Gli endpoint valutati sono stati la sopravvivenza libera da progressione verificata radiologicamente e la sopravvivenza globale.

I pazienti trattati con ^{177}Lu -PSMA-617 e il miglior standard di cura hanno mostrato una riduzione del 38% del rischio di morte e del 60% del rischio di progressione di malattia rilevata radiologicamente rispetto ai pazienti trattati con il solo miglior standard di cura.

Il trattamento del cancro prostatico metastatico resistente alla castrazione con radioligandi apre a nuove prospettive di cura di un tumore tra i più incidenti al mondo e questo avviene con un meccanismo d'azione originale, attraverso la combinazione di un radioisotopo emettente una particella beta - con una molecola in grado di riconoscere e legarsi ad un recettore espresso sulla superficie delle cellule tumorali.

Si osservi tuttavia che, a differenza dei tumori neuroendocrini definiti rari, il tumore della prostata è il secondo più frequente nella popolazione maschile adulta. Visti i promettenti risultati ci si aspetta un ampliamento del numero di potenziali pazienti da trattare anche negli stadi iniziali della malattia.

Il D.Lgs. 101/2020 [7], entrato in vigore a fine agosto 2020 e successivamente modificato e integrato dal D.Lgs.203/2022, ha introdotto una importante novità che riguarda l'abrogazione dell'obbligo di ricovero in degenza protetta con raccolta delle deiezioni nei trattamenti di terapia radiometabolica, obbligo che resta

Presidente AIFM Dr. Carlo Cavedon
Presidente AIMN Dr.ssa Maria Luisa De Rimini



solo per “somministrazioni di ^{131}I in attività maggiore di 600 MBq”. L'allegato XXV stabilisce infatti che: “per quel che riguarda la somministrazione a scopo terapeutico di radiofarmaci diversi da ^{131}I , la necessità di ricovero in una degenza protetta ed eventuale raccolta delle deiezioni è valutata dal medico specialista su base individuale, sentiti lo specialista in fisica medica e l'esperto di radioprotezione” (punto 6).

Inoltre, “in tutti i casi devono essere fornite al paziente, a cura del medico specialista, sentiti lo specialista in fisica medica e l'esperto di radioprotezione, e rese note ai suoi familiari informazioni sui rischi dell'esposizione a radiazioni ionizzanti, istruzioni e norme di comportamento atte a evitare che vengano superati i vincoli di dose indicati nella Parte I, punti 3 e 4 (nel rispetto del principio di ottimizzazione). (punto 8)

Il radionuclide ^{177}Lu è per alcuni aspetti simile allo ^{131}I . L'emissione beta ha un'energia massima di 497 keV (probabilità 79%) versus 606 keV (probabilità 90%) e l'emivita fisica è parimenti lunga (6.73 giorni versus 8.02). Fondamentale invece ai fini radioprotezionistici la differenza della radiazione gamma, emessa da ^{177}Lu con energia minore e soprattutto con probabilità molto inferiore a 113 keV (6%) e a 208 keV (10%), contro i 364 keV (82%) dello ^{131}I . Ciò fa sì che i ratei di esposizione esterna in prossimità dei pazienti somministrati con ^{177}Lu siano decisamente inferiori rispetto allo ^{131}I . Di contro, però, spesso i pazienti trattati con radiofarmaci luteziati possono trovarsi in condizioni cliniche critiche che rendono più impegnativa la gestione della radioprotezione e comportano la necessità di ricovero del paziente per ragioni cliniche prima ancora che radioprotezionistiche.

L'obiettivo del presente documento è di fornire indicazioni generali e raccomandazioni agli esperti di radioprotezione (ERP), ai Fisici Specialisti e ai medici nucleari al fine di ottimizzare la radioprotezione e la sicurezza dei lavoratori e di coloro i quali assistono i pazienti sottoposti a terapia mediante somministrazione di radiofarmaci marcati con ^{177}Lu , in particolare ^{177}Lu -DOTATATE e ^{177}Lu -PSMA, e delle persone della popolazione che possono entrare in contatto con questi pazienti.

Tali raccomandazioni saranno verosimilmente valide anche per altri eventuali radiofarmaci luteziati che nel prossimo futuro potranno essere inseriti sul mercato, previa verifica della farmaco-cinetica e bio-distribuzione.

2. Gestione dei pazienti somministrati con radiofarmaci marcati con ^{177}Lu ai sensi del D.Lgs. 101/2020 e s.m.i.

Alla luce del D.Lgs. 101/2020 e s.m.i. la terapia con radiofarmaci marcati con ^{177}Lu può essere effettuata secondo diversi scenari:

- Scenario 1:* somministrazione e ricovero ordinario per almeno una notte in degenza protetta, con raccolta delle deiezioni;
- Scenario 2:* somministrazione in medicina nucleare con raccolta delle deiezioni per almeno sei ore, e ritorno del paziente al proprio domicilio dopo esecuzione della scintigrafia di verifica della distribuzione del radiofarmaco. Pertanto, non viene considerata la possibilità di somministrazione e immediato congedo del paziente.
- Scenario 3:* somministrazione in medicina nucleare con raccolta delle deiezioni per almeno le prime sei ore e eventuale trasferimento e ricovero in una stanza di degenza ordinaria;

La valutazione circa l'eventuale necessità di ricovero, ai sensi del punto n.6 dell'allegato XXV del D.Lgs. 101/202, deve tenere conto, oltre che delle condizioni cliniche del paziente, anche della reale possibilità da parte dello stesso di rispettare le raccomandazioni specifiche atte ad evitare che vengano superati i vincoli di



dose per l'esposizione delle persone con cui entra in contatto dopo la dimissione, con particolare attenzione alle donne in gravidanza e ai soggetti in età pediatrica.

Per gli aspetti di radioprotezione, è compito dello specialista in fisica medica e dell'esperto di radioprotezione fornire al medico tutte le valutazioni necessarie e le procedure da mettere in atto al fine di ridurre al minimo l'esposizione nel rispetto del principio di ottimizzazione.

Uno dei fattori importanti da valutare è la situazione familiare (persone che vivono sotto lo stesso tetto, caregivers...) e sociale (viaggio di ritorno, lavoro, ...) del paziente. L'ambiente familiare dovrà essere tale da consentire al paziente e ai suoi familiari di seguire le istruzioni ricevute al momento del rilascio.

Al momento del rilascio vanno eseguite misure radiometriche, da parte dello specialista in fisica medica/esperto di radioprotezione, che vengono utilizzate per fornire prescrizioni al paziente. I risultati vanno archiviati e conservati ai fini dell'assolvimento degli obblighi previsti in Allegato XIV Sezione I 4.3 lettera e punto 4.

Al paziente dimesso e ad eventuali accompagnatori/tutori devono essere consegnate per iscritto le informazioni e le regole comportamentali da adottare e tali informazioni devono essere spiegate anche oralmente dal medico. I pazienti ed eventualmente gli accompagnatori/tutori devono essere informati che, all'occorrenza, queste informazioni devono essere trasmesse anche al medico di famiglia, ai conviventi e a terzi a stretto contatto con il paziente stesso. Un esempio di norme generali di radioprotezione è riportato in Appendice 1. Inoltre, queste informazioni possono aiutare a chiarire la situazione nel caso in cui le attività residue nel corpo del paziente azionino rilevatori di radioattività (ad esempio i dispositivi di controllo negli uffici doganali o all'entrata di aziende) e nel caso di successivo ricovero.

In questa fase informativa, è importante che il medico sottolinei la responsabilità del paziente nei riguardi delle persone con cui entrerà a contatto e come il rispetto di semplici regole comportamentali possa assicurare a familiari e a terzi il rispetto dei vincoli di dose previsti. Per tutte le valutazioni successive alla dimissione può essere utile somministrare al paziente un questionario, durante l'anamnesi iniziale, da cui si possano dedurre le informazioni generali, quali la situazione familiare, la possibilità di dormire isolato dagli altri e di utilizzare un bagno dedicato, oltre che la presenza in famiglia di donne in stato di gravidanza o bambini, nonché in ultimo le eventuali condizioni lavorative. Un esempio di tale questionario è riportato in Appendice 2.

Mentre per il paziente trattato con ^{131}I , il valore di esposizione di 30 uSv/h ad 1 m che corrisponde ad una attività residua di 600 MBq, viene accettato come criterio di rilascio derivato [8, 9] nel caso del ^{177}Lu il criterio di rilascio o di dimissibilità non è definito e va individuato. I pazienti trattati con ^{177}Lu hanno un rateo di esposizione al di sotto di 30 $\mu\text{Sv/h}$ ad 1 m già subito dopo la somministrazione, ma da ciò non è opportuno dedurre una immediata dimissibilità del paziente, poiché il principio di ottimizzazione (ALARA) raccomanda una riduzione dell'esposizione delle persone per quanto concretamente ottenibile e con sforzi e costi ragionevoli. Dal punto di vista radioprotezionistico, tenendo conto che per entrambi i radiofarmaci marcati con ^{177}Lu nelle prime sei ore viene escreta dal 40% al 60% di tutta l'attività iniettata, i calcoli dei prossimi capitoli mostreranno come tale sforzo ragionevole si traduca concretamente nella raccomandazione di una permanenza dei pazienti di almeno 6 ore in un reparto con raccolta delle deiezioni. Al termine del periodo di attesa in medicina nucleare il paziente esegue una scintigrafia di verifica della distribuzione del radiofarmaco. Per tale motivo, uno scenario che preveda la somministrazione e la dimissione immediata del paziente non è stato considerato.

3. Cinetica di escrezione dei radiofarmaci marcati con ^{177}Lu

L'irradiazione esterna delle persone che si possono trovare in prossimità del paziente è legata al radionuclide utilizzato, alle sue emissioni, all'emivita fisica, alla biocinetica del radiofarmaco e al carico di malattia.



I dati di biocinetica sono importanti anche per le valutazioni delle attività escrete dai pazienti e quindi immesse nell'ambiente durante la permanenza in ospedale e al rientro al proprio domicilio.

I lavori presenti in letteratura, che descrivono le cinetiche bi-esponenziali dei due traccianti principali marcati con ^{177}Lu , sono gli articoli di Maier et al [10], Levart et al. [11] e Pirozzi Palmese et al. [12], Polito et al. [13]* per il DOTATATE e Kurth et al. [14] per il PSMA; i dati della cinetica sono riportati in Tabella 1

Tabella 1: dati relativi alla farmacocinetica dei due diversi radiofarmaci (^{177}Lu -DOTATATE e ^{177}Lu -PSMA-617)

Radiofarmaco	Riferimento	Tecnica di misura	Ultimo punto di misura (ore)	N.ro pazienti	A_s	A_l	λ_s (1/h)	λ_l (1/h)	T_s (h)	T_l (h)
^{177}Lu -DOTATATE	Mair et al. [10]	Imaging	92	40			0,28	0,011	2,48	63,01
	Pirozzi Palmese et al. [12]	Sonda	>90	30	0,58	0,38	0,39	0,011	1,79	61,9
	Levart et al. [11]	Imaging	144-168	32	0,65	0,35	0,147	0,008	4,7	87,2
	Polito et al* [13]	Sonda	70-74; 142-166	22				0,013		51,9
^{177}Lu -PSMA-617	Kurth et al. [14]	Sonda	48-72	25	-	-	0,41	0,017	1,69	41,01

A_s , A_l , λ_s e λ_l sono i parametri di cinetica della curva di ritenzione, rappresentativi della componente veloce (s) e della componente lenta (l). *pazienti pediatrici.

Da una prima analisi dei dati si evince che la cinetica del DOTATATE è generalmente più lenta rispetto a quella del PSMA descritta nel lavoro di Kurth et al. I dati di Kurth, infatti, sono caratterizzati da una cinetica bi-esponenziale con entrambe le componenti molto veloci, a differenza della cinetica del DOTATATE descritta da Levart che invece è significativamente più lenta. Come osservato da Broggio et al [15] e da Mair et al., i dati di farmacocinetica disponibili presentano fluttuazioni statistiche sostanziali anche all'interno dei singoli lavori pubblicati. Pertanto, in accordo con il suggerimento di Broggio, costituisce scelta conservativa al fine della valutazione delle prescrizioni alla dimissione l'adozione dei valori di Levart et al anche a rigore questi ultimi sono relativi al farmaco DATATATE. Infatti, sebbene le molecole del DOTATATE e del PSMA siano diverse, in realtà la cinetica sembra essere influenzata principalmente dal carico di malattia: per entrambe le molecole ci sono pazienti che presentano una cinetica "veloce", descrivibile con i dati di Kurth, ed altri caratterizzati da una cinetica più "lenta", così come descritto nel lavoro di Levart.

Poiché la cinetica dei traccianti può essere significativamente diversa da un paziente all'altro e poiché non è noto a priori se un determinato paziente presenti una cinetica di escrezione veloce o lenta, a fini radioprotezionistici è ragionevole considerare per tutti i pazienti la cinetica maggiormente cautelativa e quindi quella più lenta descritta da Levart. Tale approccio è inoltre più vicino a dati preliminari ottenuti da alcuni centri italiani indipendenti (Istituto Romagnolo per la cura dei tumori, IRCCS, Meldola; Istituto Europeo di Oncologia, Milano; Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano; Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione



G. Pascale, Napoli), molti simili a quelli di Levart per il ^{177}Lu -DOTATATE e significativamente diversi da quelli di Kurth per il ^{177}Lu -PSMA.

4. Vincoli di dose per i trattamenti con ^{177}Lu

I vincoli di dose sono strumenti di ottimizzazione dell'esposizione e per l'esposizione medica essi si applicano per la protezione di assistenti e accompagnatori nonché dei volontari che partecipano alla ricerca medica e biomedica (art.5, comma 4 D.Lgs 101/20).

Nel caso di terapie con somministrazione di radiofarmaci, i pazienti diventano sorgenti di contaminazione potenziale e di esposizione per altre persone: è quindi necessario fornire indicazioni per il loro comportamento in modo da limitare le dosi ai caregiver e agli individui della popolazione, prestando particolare attenzione alle donne in gravidanza e ai bambini.

A differenza di altri trattamenti di radioterapia metabolica, i cicli di trattamento di ^{177}Lu -DOTATATE e ^{177}Lu -PSMA prevedono rispettivamente 4 e 6 somministrazioni. Pertanto, i vincoli di dose vanno scalati sul numero massimo di somministrazioni previste per ciascun radiofarmaco.

L'allegato XXV del D.Lgs. 101/20, integrato e corretto dal D.Lgs 203/22, alla parte I, punto 3 stabilisce i vincoli di dose efficace per coloro che accolgono, assistono, visitano e confortano (caregiver e famigliari) persone sottoposte ad esposizione mediche nel modo seguente:

- a) soggetti di età compresa tra 18 e 60 anni: 3 mSv/per ogni ciclo di trattamento
- b) soggetti di età superiore a 60 anni: 15 mSv/per ogni ciclo di trattamento.

Il vincolo di dose efficace per l'esposizione degli individui della popolazione a seguito di dimissione di pazienti portatori di radioattività è fissato in:

- c) 0.3 mSv/per ogni ciclo di trattamento per individui della popolazione, se si tratta di colleghi di lavoro o di individui che a qualunque titolo frequentano abitualmente il paziente, e 0.3 mSv/somministrazione nel caso di una persona del pubblico "occasionale", come ad esempio un passeggero del trasporto pubblico. In questo ultimo caso si esclude infatti che la stessa persona del pubblico possa incontrare il paziente somministrato al termine di ogni trattamento su un mezzo pubblico,

Nel caso di figli in età pediatrica (0-10 anni come riportato in RP-97) dei pazienti, l'NCRP 155 [16] e l'ICRP 94 [17] suggeriscono di utilizzare un vincolo di dose pari a 1 mSv/ciclo di trattamento in quanto, pur non prendendo parte attiva nell'accudimento dei pazienti, sicuramente sono di conforto e loro stessi beneficiano della presenza del genitore. Considerare i figli dei pazienti come generici individui della popolazione sarebbe inappropriato e prenderebbe in scarsa considerazione gli aspetti "sociali" del principio di ottimizzazione.

- d) Figli in età pediatrica dei pazienti: 1 mSv/ciclo di trattamento

Il vincolo di dose proposto per i figli in età pediatrica dei pazienti non si applica ai bambini che a vario titolo possono venire in contatto con i pazienti: nipoti, alunni, etc. Per questi soggetti vale il vincolo di 0.3 mSv/somministrazione proprio degli individui della popolazione.



Nella tabella 2 seguente sono riassunti i vincoli di dose efficace utilizzati sia per ^{177}Lu -DOTATATE (4 somministrazioni) che per ^{177}Lu -PSMA-617 (6 somministrazioni).

Tabella 2: vincoli di dose efficace

		Vincolo di dose per l'intero trattamento	Vincolo di dose per singola somministrazione di ^{177}Lu – DOTATATE (4 cicli)	Vincolo di dose per singola somministrazione di ^{177}Lu -PSMA-617(6 cicli)
Assistenti e accompagnatori (caregiver, conviventi)	< 60 anni	3 mSv	0,75 mSv	0,5 mSv
	> 60 anni	15 mSv	3,75 mSv	2,5 mSv
Bambini in età pediatrica figli di pazienti (0-10 anni)		1 mSv	0,25 mSv	0,17 mSv
Terzi (persona del pubblico)			0,3 mSv	0,3 mSv
Terzi (collega di lavoro)		0,3 mSv	0,075 mSv	0,05 mSv

5. Raccomandazioni per i pazienti per il rispetto dei vincoli di dose

Al fine della valutazione della dose efficace assorbita dalle persone che si possono trovare in prossimità del paziente è necessario definire la curva biocinetica che si intende utilizzare. La dose efficace viene infatti calcolata dall'integrale della curva biocinetica per un determinato tempo di prossimità definito in funzione dello scenario considerato.

Le prescrizioni per i pazienti vanno fornite dal medico nucleare su indicazioni dello specialista in fisica medica e dell'esperto di radioprotezione. Alla luce delle misure di esposizione in fase di dimissione e alle abitudini e necessità dei pazienti, lo specialista in fisica medica effettua una valutazione personalizzata sui tempi per i quali le indicazioni fornite vanno seguite, al fine della garanzia di rispetto dei vincoli di dose [13,15].

Per fornire le indicazioni ai pazienti, in attesa che venga pubblicato un documento del Comitato di Radioprotezione dedicato a questo argomento per i diversi tipi di radiofarmaci impiegati in radioterapia metabolica, è possibile seguire il metodo ed il formalismo descritto da Broggio et al. nel loro lavoro e riportato qui di seguito. Tale formalismo è molto simile a quello proposto in precedenza da Polito et al., dedicato ai pazienti pediatrici.

Nell'ipotesi che il rateo di dose ad una certa distanza dal paziente abbia un andamento mono-esponenziale, che il paziente venga dimesso a t_{out} , che il contatto avvenga in modo ripetitivo ogni 24 ore e che abbia durata di $\Delta\tau$ alla stessa distanza alla quale il rateo è noto, si ottiene:

$$\dot{D}(t) = a_0 e^{-\lambda t} \quad (\text{eq. 1})$$

Dove: $\dot{D}(t)$ è il rateo di dose al tempo t

a_0 è una funzione della distanza

λ è la costante di decadimento

Ne consegue che il vincolo di dose è rispettato se vale la seguente relazione:

$$\sum_{k=n}^{\infty} \int_{t_{out+k*24}}^{t_{out+k*24}+\Delta\tau} \dot{D}(t) dt \leq D_{con} \quad (\text{eq. 2})$$

Dove: D_{con} è il vincolo di dose

Presidente AIFM Dr. Carlo Cavedon

Presidente AIMN Dr.ssa Maria Luisa De Rimini



t_{out} è il tempo in cui viene effettuata la misura di esposizione alla dimissione

Risolvendo l'integrale si ottiene:

$$\frac{a_0 (1-e^{-\lambda\Delta\tau})}{\lambda (1-e^{-24*\lambda})} e^{-\lambda t_{out}} e^{-n*24*\lambda} \leq D_{con} \quad (\text{eq. 3})$$

Dove: n è il numero di giorni dopo i quali la dose non supererà mai il vincolo.

Assumendo, invece, che la ritenzione $R(t)$ sia una funzione bi-esponenziale costituita da una componente breve e una componente lunga, si può scrivere:

$$R(t) = A_s e^{-\lambda_s t} + A_l e^{-\lambda_l t} \quad (\text{eq.4})$$

Dove: A_s e A_l sono i coefficienti della componente breve (s) e lunga (l) e λ_s e λ_l sono le rispettive costanti di decadimento effettive (date dalla somma della costante di decadimento fisico e biologico del radiofarmaco)
Si può assumere che il rateo di dose dovuto al paziente sia proporzionale alla ritenzione $R(t)$ e considerare il rateo di dose misurato ad una distanza di riferimento (solitamente pari a 1 metro) al tempo di dimissione t_{out} .
Pertanto, la variazione del rateo di dose ($\dot{D}(t)$), alla distanza di riferimento (d_{ref}), può essere espressa dalla seguente relazione:

$$\dot{D}(t) = \frac{R(t)}{R(t_{out})} \dot{D}_{out}(d_{ref}) \quad (\text{eq. 5})$$

Considerando una distanza generica d l'equazione 5 diventa:

$$\dot{D}(t) = k(d, d_{ref}) \frac{R(t)}{R(t_{out})} \dot{D}_{out}(d_{ref}) \quad (\text{eq. 6})$$

Dove $k(d, d_{ref})$ tiene conto della distanza a cui avviene il contatto rispetto alla distanza di riferimento.
Inserendo l'espressione (4) nell'equazione (5) e utilizzando i risultati ottenuti per una funzione mono-esponenziale riportati nell'espressione (3) si ottiene:

$$\frac{k(d, d_{ref})}{R(t_{out})} \dot{D}_{out}(d_{ref}) \left\{ \frac{A_s}{\lambda_s} e^{-\lambda_s t_{out}} \frac{(1-e^{-\lambda_s \Delta\tau})}{1-e^{-24*\lambda_s}} e^{-n*24*\lambda_s} + \frac{A_l}{\lambda_l} e^{-\lambda_l t_{out}} \frac{(1-e^{-\lambda_l \Delta\tau})}{1-e^{-24*\lambda_l}} e^{-n*24*\lambda_l} \right\} \leq D_{con} \quad (\text{eq. 7})$$

Dove: $A_s, A_l, \lambda_s, \lambda_l$ sono i parametri di cinetica della curva di ritenzione
 T_{out} è il tempo in cui il paziente viene dimesso rispetto al tempo di somministrazione
 $R(t_{out})$ è il rateo di esposizione ad 1 metro al tempo di dimissione
 $\Delta\tau$ è la durata del contatto con il paziente
 D_{con} è il vincolo di dose
 $\dot{D}_{out}(d_{ref})$ è il rateo di dose alla dimissione alla distanza di riferimento
 n è il parametro da determinare e rappresenta il numero di giorni di oltre il quale certamente non verrà superato il vincolo di dose.

Per quanto riguarda il fattore $k(d, d_{ref})$, così come consigliato dal safety report IAEA N. 63 [18] tale fattore è pari a $(d_{ref}/d)^2$ per distanze maggiori di 3 metri mentre per distanze dal paziente inferiori a 3 metri è



opportuno utilizzare un fattore $(d_{ref}/d)^{1.5}$. In alternativa, come proposto da Broggio et al. e [15] è possibile usare il modello della sorgente lineare.

Contrariamente al caso della cinetica mono-esponenziale, nel caso della cinetica bi-esponenziale il valore dell'incognita n non può essere calcolato direttamente ma si ottiene mediante iterazioni successive. Come supplementary data del lavoro di Broggio et al. (<https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6498/acc4d1#supplementarydata>) viene fornito un foglio di calcolo che consente di determinare il numero di giorni di restrizioni nei diversi scenari, utilizzando per entrambi i radiofarmaci la cinetica bi-esponenziale di Levart e inserendo dei valori di input generici o specifici del paziente.

Il formalismo presentato in questo paragrafo si basa sul fatto che alla dimissione del paziente vengano fatte delle misure di rateo di dose ad 1 metro. Nel caso in cui le misure siano effettuate con delle sonde, per esempio poste a parete sul letto dei pazienti, che forniscono valori in *cps* o *cpm* riconducibili all'attività residua nel corpo del paziente al momento della misura, è possibile ricavare il rateo di dose moltiplicando l'attività residua per la costante Γ del ^{177}Lu [15]. ($R(t) = \Gamma * A(t)$).

Poiché ai fini dell'ottimizzazione è necessario tenere in considerazione i fattori sociali che interferiscono con l'allontanamento del paziente dal caregiver, si evidenzia che i tempi di allontanamento dai familiari più stretti e dagli altri individui della popolazione possono subire un abbattimento effettuando una rivalutazione della cinetica del paziente a una settimana circa dalla somministrazione [13].

In Appendice 3 vengono riportati alcuni esempi per i tempi di restrizioni relativi ai caregiver, ai colleghi di lavoro, al trasporto e ai bambini in età pediatrica figli di pazienti.

6. Stime di dose ai lavoratori

Per quanto riguarda l'esposizione esterna, i radiofarmaci marcati con ^{177}Lu vengono forniti pronti per essere somministrati, all'interno di flaconi in vetro con schermo in piombo, che riduce notevolmente l'esposizione del personale, per cui la dose è dovuta principalmente alle emissioni γ e alla radiazione di frenamento delle particelle β emesse dal ^{177}Lu durante la preparazione e l'infusione del radiofarmaco al paziente.

Per quanto riguarda invece l'esposizione interna, si sottolinea che i radiofarmaci marcati con Lutezio non sono volatili e il rischio di esposizione interna può essere minimizzato seguendo una corretta procedura di manipolazione/somministrazione.

La valutazione delle dosi assorbite dagli operatori coinvolti in tutte le fasi della terapia (preparazione, somministrazione del radiofarmaco, gestione del paziente radioattivo) può essere effettuata in termini ampiamente cautelativi nel modo seguente.

Esposizione esterna

Preparazione del radiofarmaco, ovvero misura dell'attività nel calibratore di attività prima della somministrazione – i radiofarmaci arrivano già pronti per l'uso. Considerando le seguenti ipotesi: attività media nel flacone: 7400 MBq; durata della manipolazione: 3 minuti, utilizzo di siringa/flacone non schermati, costante Γ : $5.2 \mu\text{Sv h}^{-1}\text{GBq}^{-1} \text{m}^2$ [19].

Un lavoratore senza utilizzare nessun tipo di schermo, che trascorre 3 minuti a misurare nel calibratore di attività il flacone di ^{177}Lu , considerando una distanza media di 10 cm per le mani e di 50 cm per il corpo, sarà



esposto a una dose equivalente alle mani pari a $190 \mu\text{Sv}$ e a una dose efficace di $7,7 \mu\text{Sv}$. Nel caso in cui la procedura avvenga all'interno di una cella schermata con 2 cm di piombo, la dose efficace si riduce a $0,19 \mu\text{Sv}$, mentre utilizzando gli schermi in piombo per il flacone la dose equivalente alle mani si riduce a valori minori di $0,01 \mu\text{Sv}$. [20]

In ogni caso un sondaggio effettuato a livello europeo da EANM e EURADOS ha riportato che la manipolazione di ^{177}Lu non sembra avere un impatto sulle dosi assorbite alle estremità dei lavoratori impegnati in un reparto di medicina nucleare convenzionale [21].

Somministrazione

Considerando le seguenti ipotesi: attività media nel flacone: 7400 MBq; durata della somministrazione: 30 minuti, utilizzo del metodo di infusione a caduta/gravità con flacone schermato, distanza media del personale che assiste alla somministrazione pari a circa 1 metro dal paziente, costante Γ : $5,2 \mu\text{Sv h}^{-1}\text{GBq}^{-1}\text{m}^2$, la dose efficace assorbita dal personale risulta essere pari a $19 \mu\text{Sv}$ per singola somministrazione.

Assistenza sanitaria post-somministrazione

Considerando le seguenti ipotesi: attività somministrata: 7400 MBq; distanza media della personale che assiste il paziente 0,5 metri dal paziente, costante Γ : $5,2 \mu\text{Sv h}^{-1}\text{GBq}^{-1}\text{m}^2$ subito dopo la somministrazione e considerando la cinetica di eliminazione secondo dati di Levart – ipotesi più cautelativa, 4 intervalli di assistenza, di durata pari a 5 minuti - al termine della somministrazione, e dopo 6, 12 e 24 ore; la dose efficace assorbita dal personale risulta essere pari a circa $27 \mu\text{Sv}$ per singola somministrazione (quindi circa $160 \mu\text{Sv}$ per 6 cicli).

Nel caso in cui il paziente post-somministrazione venga inviato al piano di degenza in reparto ordinario dovranno essere condotte da parte dell'Esperto di Radioprotezione incaricato valutazioni specifiche per i lavoratori operanti al piano di degenza e per i pazienti, in funzione del numero di pazienti che si prevede di somministrare all'anno e del vincolo di dose definito per i lavoratori interessati. Ad esempio, nel caso di un vincolo di dose pari a $0,33 \text{mSv/anno}$ usualmente utilizzato per i lavoratori non esposti, lo stesso sarebbe superato per soli due pazienti all'anno assistiti da un unico operatore. Se del caso, l'esperto di radioprotezione valuterà l'eventuale classificazione dei lavoratori dei piani di degenza e la relativa formazione in materia di radioprotezione.

Esposizione da contaminazione interna

In accordo alle modalità di gestione dei radiofarmaci marcati con lutezio, di somministrazione e di gestione del paziente, si può assumere che l'unica possibile via di incorporazione di sostanze radioattive sia costituita dalla contaminazione asportabile dalle superfici di lavoro eventualmente depositata sull'epidermide e da qui veicolata alla bocca.

In modo del tutto cautelativo si può ipotizzare che gli operatori sanitari possano ingerire una frazione pari a 10^{-5} dell'attività che potrebbe contaminare le superfici di lavoro, quest'ultima stimata essere 1% dell'attività somministrata.

Considerando come coefficiente per ingestione per il lutezio $0,00053 \text{Sv/MBq}$ [22], nel caso di una sola somministrazione di Lutezio pari a 7400 MBq, la dose efficace impegnata risulterebbe essere minore di $0,4 \mu\text{Sv}$, per singola somministrazione. Tuttavia, in caso di contaminazione è opportuno eseguire un monitoraggio della contaminazione interna del lavoratore coinvolto.



Nel caso in cui il paziente post-somministrazione venga inviato al piano di degenza in reparto ordinario dovranno essere condotte valutazioni specifiche da parte dell'Esperto di Radioprotezione incaricato in merito alla possibilità di contaminazione delle superfici e tutto ciò che entra in contatto con il paziente (stanza di degenza, servizi igienici, lenzuola, cibo e utensili.) ed alla formazione del personale sulla gestione di un paziente portatore di radioattività. Inoltre, sarà necessario effettuare un controllo della contaminazione superficiale alla dimissione del paziente (pavimenti stanza e relativi servizi igienici) o comunque nel caso in cui vi sia un dubbio in merito ad una possibile contaminazione. Infatti, in Terapia Metabolica si rilevano spesso contaminazioni superficiali a seguito della presenza di pazienti somministrati (anche con ^{177}Lu). Nell'articolo di Cappon et al. [23] sono presentate alcune raccomandazioni pratiche di allestimento delle stanze nel caso in cui il paziente venga ricoverato in una degenza ordinaria.

7. Produzione e smaltimento rifiuti radioattivi

Gli aspetti generali della gestione dei rifiuti radioattivi provenienti dalle attività di somministrazione di radiofarmaci in Medicina Nucleare sono descritti nel documento del Comitato di Radioprotezione "Modalità di valutazione della dose assorbita dall'individuo rappresentativo della popolazione a seguito dello svolgimento di attività di Medicina Nucleare". In tale documento sono descritte le modalità di valutazione della dose all'individuo rappresentativo della popolazione sia per la produzione dei rifiuti solidi che per il rilascio in ambiente dei reflui radioattivi provenienti dagli escreti dei pazienti. Pertanto, allo scopo di effettuare tutte le valutazioni dosimetriche e radioprotezionistiche del caso si rimanda al documento del Comitato.

Per quanto riguarda nello specifico i radiofarmaci luteziati è bene evidenziare che:

- Il ^{177}Lu utilizzato per la marcatura dei traccianti luteziati può essere prodotto mediante reattore nucleare con due diverse reazioni di cattura neutronica. La principale è la reazione $^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$ che, però, presenta lo svantaggio di avere la co-produzione dell'impurezza radioisotopica a vita lunga $^{177\text{m}}\text{Lu}$ (tempo di dimezzamento=160.4 d, emissione beta 78.3%, IT 21.7%, $E(\text{beta max.})=153.0$ keV e circa 50 emissioni gamma inferiori a 470 keV). Il secondo metodo di produzione è mediante la reazione $^{176}\text{Yb}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$ che permette la produzione di ^{177}Lu in forma No Carrier Added - NCA, ovvero senza $^{177\text{m}}\text{Lu}$.
- La ditta fornitrice dei due radiofarmaci luteziati dichiara la presenza del $^{177\text{m}}\text{Lu}$ nella produzione del ^{177}Lu -DOTATATE, mentre per quanto riguarda la marcatura del PSMA il $^{177\text{m}}\text{Lu}$ sarà presente solo in alcuni lotti in quanto la fornitura del ^{177}Lu non avviene da un solo fornitore. L'assenza del $^{177\text{m}}\text{Lu}$ sarà probabilmente indicato sulla confezione del PSMA con la scritta "NCA Non carrier added" o simili.
- In base a quanto indicato nell'allegato I punto 9.1.c del D.Lgs. 101/2020 sono esclusi dal campo di applicazione del decreto i radionuclidi presenti all'interno dei radiofarmaci sotto forma di impurezze a condizione che i radiofarmaci siano conformi alle norme di buona preparazione applicabili. Pertanto, la presenza del $^{177\text{m}}\text{Lu}$ non deve essere presa in considerazione né per la valutazione della dose all'individuo rappresentativo della popolazione nel caso di allontanamento di rifiuti solidi, né nella formula di scarico per l'immissione in ambienti dei rifiuti liquidi. Tuttavia, potrebbe essere opportuno valutare la possibilità di separare i vial contenenti i residui di attività dal resto dei rifiuti per un successivo smaltimento mediante ditta autorizzata

Stima della quantità di escreti dei pazienti immessi nel sistema fognario direttamente dall'installazione e all'esterno dell'installazione



Nella documentazione di radioprotezione da allegare alla richiesta/rinnovo di nulla osta è necessario effettuare una stima dell'attività immessa nel sistema fognario direttamente dall'ospedale e all'esterno dell'installazione dopo il rientro dei pazienti al proprio domicilio, al fine di proporre una formula di scarico che garantisca la non rilevanza radiologica e una dose all'individuo rappresentativo della popolazione inferiore a $10 \mu\text{Sv}/\text{anno}$.

Il già citato documento del Comitato di Radioprotezione fornisce tutte le indicazioni per effettuare un'accurata valutazione e per effettuare la stima dell'attività escreta dai pazienti fuori dall'ospedale.

Allo scopo di garantire il rispetto del criterio di non rilevanza radiologica è importante riportare ogni possibile considerazione alla realtà locale e al tipo di regime di somministrazione che si vuole adottare, in quanto l'immissione in ambiente dei reflui radioattivi è ben diversa negli scenari possibili, descritti nel paragrafo 2 compatibili con le indicazioni normative del D.Lgs. 101/2020. Il caso più critico è ovviamente quello in cui il paziente viene somministrato in medicina nucleare e dopo un tempo t viene trasferito in un reparto di degenza ordinaria. In tal caso tutti gli escreti dei pazienti finiscono direttamente nel sistema fognario dell'ospedale, in quanto i reparti ordinari non sono collegati alle vasche di decadimento: il rispetto della non rilevanza radiologica potrebbe non essere garantito anche con un numero di pazienti estremamente limitato. Anche nel caso di strutture dotate solo di sistemi di contenimento dei reflui di un reparto di diagnostica di Medicina Nucleare è importante valutare attentamente l'impatto ambientale e il numero di pazienti che possono essere trattati al fine di garantire il rispetto della non rilevanza radiologica.

In questi casi è possibile prendere in considerazione l'impiego di particolari sistemi di wc che, seppur non collegati alle vasche, sono dotati di sistemi di filtraggio in grado di trattenere frazioni elevate di ^{177}Lu , riducendo efficacemente l'attività complessiva immessa in ambiente. Altri sistemi presenti sul mercato sono dotati di filtri che vengono posti a valle del sistema di immissione dei reflui ospedalieri nel sistema fognario e che forniscono una riduzione significativa dell'attività immessa in ambiente.



8. Conclusioni



La normativa vigente contempla la possibilità di somministrare a scopo terapeutico radiofarmaci senza la necessità di ricovero in degenza protetta con raccolta delle deiezioni, ad eccezione delle terapie con ^{131}I per attività superiori a 600 MBq.

Dal presente lavoro emergono, per quanto riguarda i radiofarmaci luteziati, le seguenti considerazioni:

- dal punto di vista radioprotezionistico, tenendo conto che per entrambi i radiofarmaci nelle prime sei ore viene escreta dal 40% al 60% di tutta l'attività iniettata, è necessaria una permanenza dei pazienti in ospedale di almeno 6 ore con raccolta delle deiezioni.
- i pazienti somministrati con ^{177}Lu presentano dei ratei di esposizione molto più contenuti rispetto a quelli presenti con pazienti somministrati con ^{131}I (a parità di attività) ma comunque pari rischio di contaminazione.
- per quanto riguarda l'impatto ambientale va tenuto conto che, a differenza dei trattamenti con lo ^{131}I , i trattamenti con ^{177}Lu prevedono 4 o 6 somministrazioni per ciascun paziente trattato.
- in caso di necessità di ricovero in reparto ordinario bisogna mettere a punto tutte le misure atte a minimizzare le possibili contaminazioni e l'irradiazione degli altri pazienti e degli operatori. Va codificata una procedura dedicata per la gestione dei rifiuti radioattivi.
- in tutti i casi devono essere eseguite le valutazioni al fine di verificare che l'immissione degli effluenti dei pazienti nel sistema fognario rispetti il criterio di non rilevanza radiologica, considerando sia l'adeguatezza dei sistemi di raccolta delle deiezioni che l'eventuale immissione diretta in ambiente.
- infine, occorre proceduralizzare le attività da svolgere alla dimissione del paziente atte a garantire il rispetto dei vincoli dose per coloro che sono a stretto contatto con il paziente e per le persone del pubblico (D. Lgs 101/2020, allegato XIV).



9. Bibliografia



1. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E et al. NETTER-1 Trial Investigators. "Phase 3 Trial of ^{177}Lu -DOTATATE for Midgut Neuroendocrine Tumors." *N Engl J Med*. 2017 Jan 12; 376(2):125-135.
2. Strosberg J, Kunz PL et al. "Impact of liver tumour burden, alkaline phosphatase elevation, and target lesion size on treatment outcomes with ^{177}Lu -DOTATATE: an analysis of the NETTER-1 study." *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020; 47:2372-2382.
3. Strosberg J, Wolin E et al. "Health-Related Quality of Life in Patients with Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With ^{177}Lu -DOTATATE in the Phase III NETTER-1 Trial." *J Clin Oncol*. 2018 ; 36 :2578-2584.
4. Brabander T, van der Zwan WA et al. "Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [^{177}Lu -DOTA0, Tyr3] octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors." *Clin Cancer Res*. 2017; 23:4617-4624.
5. Raccomandazioni procedurali AIMN per terapia con radioligandi (RLT) con Lutathera® nei tumori neuroendocrini del sistema gastroenteropancreatico (GEP-NET), 2023
6. *Oliver Sartor et al.* "Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer" - *N Engl J Med* 2021; 385:1091-1103
7. D.Lgs. 101/2020 e s.m.i.
8. RP 97 Radiation protection following iodine-131 therapy (exposures due to outpatients or discharged inpatients)
9. Documento AIFM - Raccomandazioni per la dimissione dei pazienti a seguito di terapia medico nucleare con ^{131}I al fine della protezione contro i rischi da radiazioni ionizzanti, 2014
10. Mair C, Warwitz B, Fink K, Scarpa L, Nilica B, Maffey-Steffan J, Buxbaum S, Virgolini JJ. Radiation exposure after ^{177}Lu -DOTATATE and ^{177}Lu -PSMA-617 therapy.
11. Levart D et al Radiation precautions for inpatient and outpatient ^{177}Lu -DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours *EJNMMI Physics* 6:7, 2019
12. Pirozzi Palmese V, D'Ambrosio L, Di Gennaro F, Maisto C, de Marino R, Morisco A, Coluccia S, Di Gennaro P, De Lauro F, Raddi M, Gaballo P, Tafuto S, Celentano E, Lastoria S. A comparison of simplified protocols of personalized dosimetry in NEN patients treated by radioligand therapy (RLT) with [^{177}Lu]Lu-DOTATATE to favor its use in clinical practice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023 May;50(6):1753-1764¹
13. Polito C, Ciucci D, Martire F et al. Release criteria and exposure of caregivers and public after discharge of patients undergoing ^{131}I -MIBG, ^{131}I -NaI and ^{177}Lu -DOTATATE therapies. *Eur. Phys. J. Plus* (2022) 137:1088
14. Kurth J, Krause BJ, Schwarzenböck SM, Stegger L, Schäfers M, Rahbar K. External radiation exposure, excretion, and effective half-life in ^{177}Lu -PSMA-targeted therapies *EJNMMI Res*. 2018 Apr 12;8(1):32.
15. Broggio D et al. Contact restriction time after common nuclear medicine therapies: spreadsheet implementation based on conservative retention function and individual measurements. *J. Radiol. Prot.* 43 (2023) 021504
16. NCRP 155 Management of Radionuclide Therapy Patients, Report No. 155 – 2006
17. ICRP 94 Release of Patients after Therapy with Unsealed Radionuclides. ICRP Publication 94. *Ann. ICRP* 34 (2), 2004.
18. IAEA 63 - SAFETY REPORTS SERIES No. 63 - Release Of Patients After Radionuclide Therapy International Atomic Energy Agency Vienna, 2009



19. Hosono M, Ikebuchi H, Nakamura Y et al. Manual on the proper use of lutetium-177-labeled somatostatin analogue (Lu-177-DOTA-TATE) injectable in radionuclide therapy (2nd ed.). Ann Nucl Med. 2018 Apr;32(3):217-235.
20. Asti M., D'Ambrosio L., Di Iorio V. et al. Methods for preparation and administration of lutetium-177 oxodotreotide 3.7 GBq: proceedings from an Italian advisory board. Clin Transl Imaging 9, 277–280 (2021).
21. Cunha L, Dabin J, Leide-Svegborn S, Zorz A, Kollaard R, Covens P. Extremity exposure of nuclear medicine workers: results from an EANM and EURADOS survey The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2023 March;67(1):29-36
22. ICRP 119 Compendium of Dose Coefficients based on ICRP Publication 60, 2012
23. Cappon et al. Clinical Best Practices for Radiation Safety During Lutetium-177 Therapy. Health Phys. 124(2):139–146; 2023



APPENDICE 1

Gentile Sig./Sig.ra _____

anche dopo la dimissione nel Suo organismo è presente una parte di radiofarmaco che Le abbiamo somministrato, che emetterà radiazioni fino al momento in cui verrà completamente eliminato e/o perderà del tutto la sua radioattività. Tale radioattività potrebbe irradiare e/o contaminare altre persone che si trovino vicine a Lei. È pertanto necessario adottare alcune semplici precauzioni, come di seguito specificato, al fine di limitare i potenziali rischi ai Suoi familiari, amici, colleghi e alle altre persone che potranno avvicinarla o venire in contatto con Lei nei giorni a seguire.

TABELLA CON PRESCRIZIONI TEMPORALI

Misura radiometrica ____ ore: _____ $\mu\text{Sv/h}$

Giorni di restrizione dalle abitudini

	Giorni dalla dimissione
Dormire con il partner	
Accudire bambini 0-10 anni	
Rientro al lavoro	

Per il rientro al domicilio la durata del viaggio dovrà essere al massimo di _____ ore.

Se le rimarranno dubbi chieda liberamente chiarimenti allo specialista Medico Nucleare.

Qual è la precauzione più importante?

I rischi potenziali da radiazioni per le persone a Lei vicine aumentano proporzionalmente al tempo di vicinanza e diminuiscono marcatamente aumentando il distanziamento. Pertanto, è opportuno osservare il distanziamento da altre persone, sia a casa che nei luoghi pubblici. Cerchi di mantenere una distanza di almeno 1 metro.

Vi sono problemi di contatto con le donne in stato di gravidanza?

Riduca al minimo i contatti con le donne in stato di gravidanza, accertato o presunto.

Cerchi di rimanere ad almeno 2 metri di distanza e per tempi non prolungati.

Si può concepire un figlio in condizioni di sicurezza?

Indipendentemente dall'attività residua presente nel Suo corpo al momento della dimissione, eviti di concepire un figlio per i 6 mesi successivi alla somministrazione. Tale indicazione vale sia per l'uomo che per la donna.

Posso vedere i miei figli ed assisterli?

Se i suoi figli hanno meno di 10 anni segua attentamente le istruzioni specifiche fornite dal medico nucleare. Si rammenta, infatti, che nei bambini fino ai 10 anni di età i rischi associati alle radiazioni sono superiori rispetto a quelli di un adulto.

È possibile continuare l'allattamento?

La radioattività in genere continua ad essere presente nel latte materno per un periodo relativamente lungo: pertanto sospenda definitivamente l'allattamento. Chieda comunque al Medico Nucleare ulteriori indicazioni

Presidente AIFM Dr. Carlo Cavedon

Presidente AIMN Dr.ssa Maria Luisa De Rimini



in merito.

Cosa devo fare se la mia partner è in stato di gravidanza?

In questo caso è molto importante evitare ogni contatto ravvicinato e rimanere quanto più possibile distanti, possibilmente in stanze separate, sia di giorno che di notte.

Dovrebbe dormire in un letto separato, distante il più possibile da quello del suo partner, anche se vi è una parete divisoria in mezzo. Ciò dipende dal fatto che le pareti di una casa in genere non forniscono una buona schermatura per questo tipo di radiazioni. Chieda comunque al Medico Nucleare ulteriori indicazioni in merito.

Cosa devo fare se svolgo un'attività a contatto con bambini?

Se svolge un lavoro che prevede il contatto con bambini deve informare il Medico Nucleare, che le indicherà, ove necessario, eventuali periodi aggiuntivi rispetto a quelli già previsti per le presenti precauzioni.

Cerchi comunque di rimanere ad almeno 2 metri di distanza e per tempi non prolungati.

Posso ricevere visite?

Le visite di breve durata non comportano particolari problemi. È opportuno, comunque, mantenere una distanza non inferiore a 2 metri ed evitare quindi i contatti ravvicinati. È opportuno evitare le visite di bambini in tenera età e di donne in stato di gravidanza.

Posso andare al cinema o ad altri spettacoli?

E' sconsigliato in quanto è molto difficile mantenere dagli altri spettatori una distanza di almeno un metro per tutta la durata dello spettacolo.

Posso servirmi della stessa toilette di cui si servono altre persone?

Sì, però si dovrà evitare ogni perdita di urina al di fuori del vaso. Anche gli uomini dovranno quindi urinare seduti. Si pulisca in ogni caso con carta igienica e azioni lo sciacquone più volte. Inoltre, è importante che, prima di uscire dalla toilette, si lavi accuratamente le mani per evitare la contaminazione delle maniglie delle porte. Nel caso di contaminazione accidentale del locale della toilette (per es. urina al di fuori della tazza), il pavimento va pulito accuratamente utilizzando guanti monouso a perdere.

Come comportarsi con le posate, le stoviglie, la preparazione dei cibi?

La radioattività può essere presente anche nella saliva. Bicchieri, tazze, piatti e utensili da cucina (cucchiai, forchette e coltello) utilizzati dal paziente dovranno essere personali. Il lavaggio ripristina comunque le condizioni di sicurezza di questi articoli e non vi è la necessità di lavarli separatamente.

Occorre, inoltre, prestare particolare attenzione alla igiene, effettuando un accurato e frequente lavaggio delle mani durante la giornata, soprattutto prima della preparazione dei cibi.

Come comportarsi con le lenzuola e gli asciugamani?

La radioattività può essere presente anche nel sudore. È pertanto necessario usare asciugamani e lenzuola personali.

Anche per questi articoli il lavaggio ripristina comunque le condizioni di sicurezza e non vi è la necessità di lavarli separatamente.

Cosa succede se devo andare in ospedale?

In caso di ricovero imprevisto, informi il personale sanitario del recente trattamento con un farmaco radioattivo. Questa norma vale anche se il ricovero avviene nello stesso ospedale in cui ha ricevuto il trattamento.



APPENDICE 2

Parametri clinici essenziali e informazioni sulla vita di relazione del paziente da raccogliere durante la visita pretrattamento per la gestione del ricovero e per la successiva elaborazione delle prescrizioni a cui il paziente dovrà attenersi nei giorni successivi alla dimissione. Da compilarsi durante la visita preliminare.

- ECOG 0 1 2 3

- Età _____

- Sesso
 - M
 - F

- Patologia da trattare _____
- Radiofarmaco impiegato _____

- **Carico di malattia e intensità di fissazione del radioligando (in base all'imaging funzionale)**
 1. Basso carico di malattia
 2. Intermedio carico di malattia
 3. Elevato carico di malattia**e**
 1. Basso indice di fissazione a livello lesionale
 2. Intermedio indice di fissazione a livello lesionale
 3. Elevato indice di fissazione a livello lesionale

- **Stima della clearance urinaria del radioligando (in base ai valori di creatinemia)**
 - Valori nella norma
 - Valori ai limiti superiori della norma
 - Valori oltre i limiti superiori della norma

- **Deambulazione**
 - Fisiologica
 - Si sposta dentro e fuori dal letto e in poltrona senza assistenza
 - Si sposta dentro e fuori dal letto e in poltrona con assistenza
 - canadesi o deambulatore
 - seggetta
 - barella
 - caregiver
 - Allettato, non esce dal letto
 - Altro _____

- **Alimentazione**
 - Fisiologica, senza assistenza.



- Assistenza solo per tagliare la carne o imburrare il pane, ecc.
- Richiede assistenza per portare il cibo alla bocca
- Viene nutrito parzialmente o completamente per via parenterale
- Altro _____

▪ **Continenza urine e feci**

- Controlla completamente feci e urine
- "Incidenti" occasionali
- Necessità di supervisione e aiuto per il controllo di urine e feci
- Incontinenza urinaria
 - Utilizzo di catetere Si NO _____
 - Utilizzo di pannolone SI NO _____
- Altro _____

▪ **Con che mezzo farà ritorno a casa alla dimissione?**

- in auto con accompagnatore _____
- mezzo/i pubblico/i _____
- durata prevista del viaggio (_____)

▪ **Con chi vive?**

- Solo
- Coniuge (età _____)
- Figlio/i (età _____)
- Nipote/i (età _____)
- Altro

➤ **Al rientro a casa, dovrà occuparsi personalmente dell'accudimento dei figli?**

- NO
- SI _____

➤ **Ha bisogno di assistenza nelle normali attività quotidiane?**

- NO
- SI _____

➤ **Che lavoro svolge?**

- Senza lavoro (o pensionato)
- Autonomo
- Dipendente
 - Specificare il tipo di lavoro _____

➤ **E' in grado di garantire una distanza di almeno 2 metri dal collega per tutto l'arco della giornata lavorativa?**

- SI



NO (specificare: _____)

➤ **Giudizio finale sulla modalità di erogazione del trattamento**

- Regime ambulatoriale per _____ ore
- Ricovero in degenza protetta per _____ giorni
- Altro, specificare _____

➤ **Note** _____



APPENDICE 3

A titolo esemplificativo si riportano le tabelle con i numeri di giorni di restrizione per i diversi scenari analizzati, calcolati con il foglio di calcolo di Broggio et. Al., la cinetica media di Levart rappresentativa dell'escrezione lenta ($A_s = 0.65$, $A_l = 0.35$, $T_s = 4.7$, $T_l = 87.2$) e il modello della sorgente lineare per tenere conto della distanza.

Esposizione dei caregiver nell'assistenza domiciliare

Scenario 1 (tabella 3): caregiver che dorme con il paziente per 8 ore alla distanza di 30 cm e lo accudisce per 6 ore a 1 metro. Misura del rateo di dose alla dimissione a 6 ore e a 20 ore.

Tabella 3: scenario 1 – caregiver (i valori indicati rappresentano il numero di giorni di restrizioni)

Tout = 6 h				
Dormire insieme a 30 cm per 8 ore e accudire per 6 ore a 1 m				
Caregiver < 60 anni		Caregiver > 60 anni		
Rateo alla dimissione a 1 m	PSMA (6 cicli)	DOTATATE (4 cicli)	PSMA (6 cicli)	DOTATATE (4 cicli)
< 5 $\mu\text{Sv/h}$	3	1	-	-
> 5 $\mu\text{Sv/h}$; < 10 $\mu\text{Sv/h}$	7	4	-	-
> 10 $\mu\text{Sv/h}$; < 15 $\mu\text{Sv/h}$	9	7	1	-
> 15 $\mu\text{Sv/h}$; < 20	10	8	2	-
> 20 $\mu\text{Sv/h}$; < 25 $\mu\text{Sv/h}$	11	9	3	1
Tout = 20 h				
Dormire insieme a 30 cm per 8 ore e accudire per 6 ore a 1 m				
Caregiver < 60 anni		Caregiver > 60 anni		
Rateo alla dimissione a 1 m	PSMA (6 cicli)	DOTATATE (4 cicli)	PSMA (6 cicli)	DOTATATE (4 cicli)
< 5 $\mu\text{Sv/h}$	6	3	-	-
> 5 $\mu\text{Sv/h}$; < 10 $\mu\text{Sv/h}$	9	7	1	-
> 10 $\mu\text{Sv/h}$; < 15 $\mu\text{Sv/h}$	11	9	3	1
> 15 $\mu\text{Sv/h}$; < 20	13	11	4	2
> 20 $\mu\text{Sv/h}$; < 25 $\mu\text{Sv/h}$	14	12	6	3

Scenario 2 (tabella 4): caregiver che accudisce il paziente per 4 ore a 50 cm e 2 ore a 1 metro, ma non dorme con lui. (Per esempio, un'eventuale badante) Misura del rateo di dose alla dimissione a 6 ore e a 20 ore.

Tabella 4: scenario 2 – caregiver (i valori indicati rappresentano il numero di giorni di restrizioni)

Tout = 6 h				
accudire il paziente per 4 ore a 0.5 m e 2 ore a 1 m				
Caregiver < 60 anni		Caregiver > 60 anni		
Rateo alla dimissione a 1 m	PSMA (6 cicli)	DOTATATE (4 cicli)	PSMA (6 cicli)	DOTATATE (4 cicli)
< 5 $\mu\text{Sv/h}$	-	-	-	-
> 5 $\mu\text{Sv/h}$; < 10 $\mu\text{Sv/h}$	-	-	-	-
> 10 $\mu\text{Sv/h}$; < 15 $\mu\text{Sv/h}$	2	-	-	-
> 15 $\mu\text{Sv/h}$; < 20 $\mu\text{Sv/h}$	3	1	-	-
> 20 $\mu\text{Sv/h}$; < 25 $\mu\text{Sv/h}$	5	2	-	-
Tout = 20 h				
accudire il paziente per 4 ore a 0.5 m e 2 ore a 1 m				
Caregiver < 60 anni		Caregiver > 60 anni		



Rateo alla dimissione a 1 m	PSMA (6 cicli)	DOTATATE (4 cicli)	PSMA (6 cicli)	DOTATATE (4 cicli)
< 5 $\mu\text{Sv/h}$	-	-	-	-
> 5 $\mu\text{Sv/h}$; < 10 $\mu\text{Sv/h}$	2	-	-	-
> 10 $\mu\text{Sv/h}$; < 15 $\mu\text{Sv/h}$	4	2	-	-
> 15 $\mu\text{Sv/h}$; < 20 $\mu\text{Sv/h}$	6	4	-	-
> 20 $\mu\text{Sv/h}$; < 25 $\mu\text{Sv/h}$	7	5	-	-

Da una prima analisi dei dati presentati nelle tabelle 3 e 4 è immediato osservare come la stretta vicinanza con il paziente (dormire nello stesso letto) sia la causa principale di esposizione per il caregiver e pertanto la possibilità di disporre di una stanza dedicata in cui il paziente possa dormire da solo riduce fortemente i tempi di restrizioni per i caregiver di età inferiori a 60 anni e li annulla del tutto per caregiver di età superiore a 60 anni.

Esposizione per i colleghi di lavoro

Scenario 3 (tabella 5): rientro al lavoro, distanza dal collega pari ad 1 metro e pari a 2 metri

Tabella 5: restrizioni per il rientro al lavoro (i valori indicati rappresentano il numero di giorni di restrizioni)

Tout = 6 h				
Rateo alla dimissione a 1 m	Collega alla distanza di 1 metro		Collega alla distanza di 2 metri	
	PSMA (6 cicli)	DOTATATE (4 cicli)	PSMA (6 cicli)	DOTATATE (4 cicli)
< 5 $\mu\text{Sv/h}$	5	3	-	-
> 5 $\mu\text{Sv/h}$; < 10 $\mu\text{Sv/h}$	9	7	2	1
> 10 $\mu\text{Sv/h}$; < 15 $\mu\text{Sv/h}$	11	9	4	2
> 15 $\mu\text{Sv/h}$; < 20 $\mu\text{Sv/h}$	13	10	6	4
> 20 $\mu\text{Sv/h}$; < 25 $\mu\text{Sv/h}$	14	12	7	5
Tout = 20 h				
Rateo alla dimissione a 1 m	Collega alla distanza di 1 metro		Collega alla distanza di 2 metri	
	PSMA (6 cicli)	DOTATATE (4 cicli)	PSMA (6 cicli)	DOTATATE (4 cicli)
< 5 $\mu\text{Sv/h}$	8	6	1	-
> 5 $\mu\text{Sv/h}$; < 10 $\mu\text{Sv/h}$	11	9	5	3
> 10 $\mu\text{Sv/h}$; < 15 $\mu\text{Sv/h}$	14	11	7	5
> 15 $\mu\text{Sv/h}$; < 20 $\mu\text{Sv/h}$	15	13	9	6
> 20 $\mu\text{Sv/h}$; < 25 $\mu\text{Sv/h}$	16	14	10	8

Anche nel caso del rientro al lavoro, cruciale è la distanza dal collega per la determinazione dei tempi di restrizione.

Esposizione dei figli in età pediatrica dei pazienti

Il calcolo dei giorni di restrizione da applicare per l'accudimento da parte dei pazienti dei propri figli in età pediatrica è fortemente dipendente dalle abitudini familiari, dai tempi in cui il bambino è a stretto o strettissimo contatto con il genitore (stare in braccio, dormire nello stesso letto) e pertanto non è semplice descrivere uno scenario standard valido in tutte le situazioni. In questo contesto, ancor più che in tutti gli altri, è molto importante la comunicazione con il paziente, per conoscere le abitudini, e la collaborazione tra il medico ed il fisico specialista, che proporranno dei tempi di restrizioni analizzando diversi scenari possibili.



In questo caso un foglio di calcolo gestito dallo specialista in fisica medica, come per esempio quello proposto da Broggio nel suo lavoro può essere molto utile per personalizzare le prescrizioni.

A titolo esemplificativo analizziamo tre diversi scenari, particolarmente cautelativi proposti nel lavoro di Broggio et al. e riportiamo in tabella 7 i risultati ottenuti per le diverse età dei bambini.

Come già detto in precedenza, per i figli in età pediatrica dei pazienti si assume un vincolo di dose pari a 1 mSv per ciclo di trattamento e, quindi, 0.25 mSv su 4 cicli (DOTATATE) e 0.17 mSv su 6 trattamenti (PSMA). E' evidente, però, che la probabilità che un paziente sottoposto a terapia con ¹⁷⁷Lu-PSMA abbia un figlio in età pediatrica è molto bassa e che le situazioni in cui è necessario maggiore accudimento riguardano soprattutto le madri trattate con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Questo restringe il problema a un numero non troppo elevato di pazienti.

Gli scenari analizzati sono i seguenti:

- Scenario 1: bambino di età inferiore a due anni, contatto stretto per 9 ore a 10 centimetri
- Scenario 2: bambino di età compresa tra 2 e 5 anni, contatto stretto per 4 ore a 10 centimetri e 8 ore ad 1 metro
- Scenario 3: bambino di età compresa tra 5 e 11 anni, contatto stretto per 2 ore a 10 centimetri e 4 ore ad 1 metro

Tabella 7 restrizioni per l'accudimento dei bambini numero di giorni

Rateo alla dimissione a 1 m	Dimissioni dopo 6 ore		
	< 2 anni	>2 anni; < 5 anni	> 5 anni; < 10 anni
< 5 µSv/h	13	10	6
> 5 µSv/h; < 10 µSv/h	17	13	10
> 10 µSv/h; < 15 µSv/h	19	15	12
> 15 µSv/h; < 20 µSv/h	20	17	13
> 20 µSv/h; < 25 µSv/h	22	18	14
Rateo alla dimissione a 1 m	Dimissioni dopo 20 ore		
	< 2 anni	>2 anni; < 5 anni	> 5 anni; < 10 anni
< 5 µSv/h	16	12	8
> 5 µSv/h; < 10 µSv/h	19	16	12
> 10 µSv/h; < 15 µSv/h	21	18	14
> 15 µSv/h; < 20 µSv/h	23	19	16
> 20 µSv/h; < 25 µSv/h	24	20	17

Assumendo che i contatti siano quelli descritti negli scenari i numeri di giorni indicati in tabella rappresentano i giorni dopo i quali si possono riprendere le attività indicate negli scenari stessi. E' importante osservare come generalmente la quasi totalità dei pazienti presenta un rateo di dose inferiore a 15 µSv/ora se dimesso dopo 6 ore dalla somministrazione e inferiore a 10 µSv/ora se dimesso dopo 20 ore. Inoltre, poiché si tratta di casi rari è bene che lo specialista in fisica medica e/o l'esperto di radioprotezione eseguano delle valutazioni personalizzate concordando gli scenari con i pazienti.

Esposizione per gli individui della popolazione durante il rientro del paziente al domicilio (non viene usato il formalismo di Broggio)

Per quanto riguarda il rispetto dei vincoli di dose durante il rientro del paziente al proprio domicilio si distinguono due diversi scenari: scenario A) il paziente usa un mezzo privato con un caregiver e scenario B) il paziente usa i mezzi di trasporto pubblici.



Poiché l'esposizione durante il viaggio è in un'unica soluzione e non si ripete nei giorni successivi, è possibile stabilire il numero massimo di ore che si possono trascorrere accanto ad un individuo generico della popolazione, a partire dal rateo di dose misurato alla dimissione, trascurando il decadimento del radiofarmaco. I risultati dei calcoli, al variare dei ratei di dose ed assumendo una distanza dal passeggero accanto pari a 30 cm, sono riportati in tabella 6. Il vincolo di dose è posto pari a 0.3 mSv per ogni trattamento per entrambi i radiofarmaci in quanto si assume che il passeggero che viaggia accanto al paziente non sia sempre lo stesso al rientro dalle varie sedute di terapia.

Tabella 6: ore massime di viaggio con mezzo pubblico a 30 cm da un altro passeggero

Rateo alla dimissione a 1 m	Numero max di ore
< 5 $\mu\text{Sv/h}$	9.5
> 5 $\mu\text{Sv/h}$; < 10 $\mu\text{Sv/h}$	5
> 10 $\mu\text{Sv/h}$; < 15 $\mu\text{Sv/h}$	3.5
> 15 $\mu\text{Sv/h}$; < 20 $\mu\text{Sv/h}$	2.5
> 20 $\mu\text{Sv/h}$; < 25 $\mu\text{Sv/h}$	2

Per quanto riguarda il trasporto con un mezzo privato, accompagnati da un caregiver che può mantenersi alla distanza di circa 1 metro durante tutto il viaggio, non ci sono limitazioni di tempo e il viaggio di ritorno al proprio domicilio può essere effettuato in totale sicurezza.