



DOCUMENTO DI CONSENSUS INTERSOCIETARIO

**A CURA DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA DI FISICA MEDICA E
ASSOCIAZIONE ITALIANA DI MEDICINA NUCLEARE**

TERAPIA MEDICO NUCLEARE: OTTIMIZZAZIONE SU BASE DOSIMETRICA AI SENSI DELLA DIRETTIVA EUROPEA 2013/59/EURATOM

AUTORI

Carlo Chiesa (AIFM, Istituto Nazionale Tumori, Milano)
Massimiliano Pacilio (AIFM, Policlinico Umberto I, Roma)
Lidia Strigari (AIFM, IRCCS Istituto Regina Elena IFO, Roma)

Oreste Bagni (AIMN, Ospedale S. Maria Goretti, Latina)
Marco Maccauro (AIMN, Istituto Nazionale Tumori, Milano)
Francesco Scopinaro (AIMN, Ospedale S. Andrea, Roma)

**IL DOCUMENTO E' STATO CONDIVISO E APPROVATO DAI CONSIGLI DIRETTIVI E DAI PRESIDENTI
DI ENTRAMBE LE SOCIETA'**

Michele Stasi - Presidente AIFM

Orazio Schillaci - Presidente AIMN -



Sommario

Riassunto	4
1. Introduzione	6
1.1 Scopo del presente documento.....	6
1.1.1 Definizioni.....	6
1.2 Gli aspetti salienti della Direttiva nell'ambito della terapia medico nucleare.....	7
1.2.1 Definizione 81.....	7
1.2.2 Direttiva 2013/59, Articolo 56: Ottimizzazione	7
1.2.3 Conflitto registrazione-ottimizzazione	9
1.2.4 Articolo 57: Responsabilità	10
1.2.5 Articolo 58: Procedure: coinvolgimento del fisico specialista	10
1.3 RISORSE	10
2. TERAPIE DEL CARCINOMA TIROIDEO DIFFERENZIATO	11
2.1 Ablazione del residuo tiroideo in pazienti adulti	11
2.2 Metastasi loco regionali.....	11
2.3 Metastasi a distanza	12
2.3.1 Metastasi a distanza: dosimetria previsionale	12
2.3.1 Metastasi a distanza: dosimetria di verifica	13
2.4 Micrometastasi polmonari diffuse	13
2.5 Casi particolari	13
3. TERAPIA SELETTIVA INTRA-ARTERIOSA DI LESIONI EPATICHE (RADIOEMBOLIZZAZIONE)	14
3.1.1 Dosimetria previsionale.....	15
3.1.2 Dosimetria di verifica.....	15
4. TERAPIA CON ¹³¹ I MIBG	16
4.1 Terapia su pazienti pediatrici.....	16
4.1.1. Dosimetria previsionale	16
4.1.2 Dosimetria di verifica.....	17
4.2 Terapia su adulti	17
4.2.1 mIBG adulti - Dosimetria di verifica: raccomandata.....	17
4.2.1 mIBG adulti - Dosimetria previsionale: opzionale	17
5. TERAPIA DI TUMORI NEUROENDOCRINI MEDIANTE RADIOPEPTIDI MARCATI CON ¹⁷⁷ Lu	18
5.1 Terapia non standardizzata	18
5.2 Scopi della dosimetria	18
5.3 Dosimetria previsionale.....	19
5.4 Dosimetria di verifica.....	19
5.5 Cenno al metodo dosimetrico	19
6. TERAPIA CON RADIOPEPTIDI MARCATI CON ⁹⁰ Y	20
6.1 Terapia non standardizzata	20
6.2 Scopi della dosimetria	20
6.3 Difficoltà strumentali di dosimetria diretta con radiopeptidi marcati con ⁹⁰ Y	20



7. TERAPIA DI METASTASI OSSEE DA CARCINOMA PROSTATICO RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE MEDIANTE ²²³ Ra-DICLORURO	21
7.1 Terapia standardizzata	21
7.2 Possibili scopi della dosimetria	21
7.3 Fattibilità della dosimetria	22
7.4 Studi disponibili indirizzati alla ricerca e alla routine	22
7.5 Dosimetria previsionale	22
7.6 Dosimetria di verifica	23
7.7 Cenno al metodo dosimetrico	23
7.8 Conclusioni sul ²²³ Ra dicloruro	23
8. TERAPIA DI IPERTIROIDISMO MEDIANTE ¹³¹ I-IODURO	24
8.1 Terapia standardizzata	24
8.2 Dosimetria previsionale raccomandata	24
8.3 Indicazioni dosimetriche	24
8.4 Cenno al metodo dosimetrico	26
8.4.1 Dosimetria previsionale	26
8.4.2 Dosimetria di verifica	26
9. TERAPIA DI LINFOMA NON HODGKIN CON ⁹⁰ Y IBRITUMOMAB TIUXETAN (ZEVALIN®)	27
10. TERAPIA PALLIATIVA DEL DOLORE DA METASTASI OSSEE MEDIANTE ¹⁵³ Sm-EDTMP (Quadramet®)	27
11. RADIO SINOVIORESI	28
12. TERAPIE SPERIMENTALI	28
13. REGISTRAZIONE DI NUOVI RADIOFARMACI O DISPOSITIVI MEDICI	28
14. APPELLO FORMALE ALLE AUTORITA' REGOLATORIE	29
TABELLE RIASSUNTIVE	29
CONFLITTI DI INTERESSE	32
CURRICULUM DEGLI AUTORI	32
RIFERIMENTI	33



Riassunto

Il presente documento esprime il consenso da parte delle associazioni nazionali di Fisica Medica (AIFM) e Medicina Nucleare (AIMN) circa la modalità di ottimizzazione della terapia medico nucleare.

Tale metodica consiste nella somministrazione di sostanze radioattive che idealmente si fissano ai volumi bersaglio e li irradiano, risparmiando il tessuto sano. Essendo basata sulle usuali modalità di somministrazione farmacologica, tale tipo di terapia è stata spesso accomunata alla terapia farmacologia o alla chemio-terapia, per le quali è usualmente stabilita una posologia in termini di quantità fissa o eventualmente modulata sul peso o la superficie corporea del paziente. Ad un esame più attento, la terapia medico nucleare risulta basata sull'effetto biologico dovuto alle radiazioni ionizzanti, e per questo motivo le sostanze impiegate sono dette radio-farmaci.

La Direttiva Europea EURATOM 2013/59 ribadisce questo fatto, definendo esplicitamente tale terapia come una forma di radio-terapia. In questo ambito, lo stesso documento, stabilisce che l'erogazione delle radiazioni a scopo terapeutico debba essere ottimizzata tramite il bilancio tra la dose di radiazioni assorbita dai volumi bersaglio e quella ricevuta dal tessuto sano (da preservare): *“Per tutte le esposizioni mediche di pazienti a fini radioterapeutici, l'esposizione di volumi bersaglio è programmata individualmente, con un'appropriata verifica dell'esecuzione, tenendo conto che le dosi per quanto riguarda i volumi e tessuti non bersaglio devono essere le più basse ragionevolmente ottenibili e compatibili con il fine radioterapeutico perseguito con l'esposizione.”* [art. 56]. Questo bilancio è necessario poiché inevitabilmente entrambe le componenti tissutali subiscono un irraggiamento. I rischi di una mancata ottimizzazione possono comportare: a) un sottodosaggio della malattia, con conseguente mancata efficacia terapeutica, fatto particolarmente grave per i pazienti oncologici; b) un sovradosaggio (con conseguente tossicità) che, nel caso di alcune terapie particolarmente aggressive introdotte nell'ultimo decennio, può portare fino al decesso del paziente. Le posologie fino ad oggi adottate sono state determinate empiricamente con lo scopo di garantire la sicurezza per la gran parte dei pazienti trattati, ma a scapito dell'efficacia del trattamento per i pazienti con tolleranza più elevata alle radiazioni, fatto fortemente individuale.

Mentre in radioterapia con fasci esterni l'ottimizzazione individualizzata viene ordinariamente eseguita tramite simulazione del trattamento (comprendente la pianificazione dosimetrica da parte del fisico medico) e verificata in corso di terapia, ciò non avviene sempre per la terapia medico nucleare. Questo accade per una serie di motivi clinici e storici (limitata necessità nelle modalità terapeutiche tradizionali, quale ad esempio quella del tumore della tiroide con radioiodio), scientifici (non conoscenza dei valori soglia di dose assorbita per efficacia e tossicità), tecnologici (mancanza fino ad oggi di apparecchiature e software dedicati), e logistici. Infatti in medicina nucleare la simulazione del trattamento richiede un impegno decisamente superiore a quello della radioterapia con fasci esterni, sia per il paziente, che per il personale sanitario. Per alcune terapie con radio-farmaci, è necessario convocare ripetutamente il paziente fino a una settimana dopo la somministrazione, per tracciare la distribuzione nel corpo e calcolare la permanenza nei vari organi con immagini ripetute nel tempo.

L'introduzione di nuovi radio-farmaci, i progressi scientifici e tecnologici degli ultimi 20 anni, e la Direttiva 2013/59 rendono oggi inadeguata una terapia medico nucleare basata sulla posologia fissa, e spingono verso un'ottimizzazione personalizzata basata sulla dosimetria. Questa



affermazione deve tuttavia fare i conti con le limitate risorse attualmente disponibili e i limiti metodologici ancora presenti, in relazione all'effettivo possibile valore aggiunto dell'ottimizzazione.

Il presente documento affronta queste tematiche specifiche, differenziando tra le molteplici terapie medico nucleari possibili: paziente adulto o pediatrico, tumori della tiroide non metastatici e metastatici, del fegato, neuroendocrini, linfomi, metastasi ossee, della prostata, ipertiroidismo. In base alla richiesta della Direttiva, ciascuna viene classificata come standardizzata o non standardizzata in base al livello di complessità del tipo di patologia e terapia, del processo di ottimizzazione relativo e dei rischi connessi. Per le terapie non standardizzate la Direttiva richiede che l'ottimizzazione e la personalizzazione del trattamento venga effettuata dal medico responsabile del trattamento e dal fisico specialista in Fisica Medica per la dosimetria, che deve essere "strettamente coinvolto" come avviene in radioterapia con fasci esterni. Inoltre (fatto questo nuovo e non presente nella Direttiva), per ciascun trattamento, viene definito se la dosimetria sia raccomandata oppure opzionale, in base al bilancio tra il costo (inteso in termini non solo economici, ma di impegno di risorse in generale) – e il beneficio atteso. Infine viene indicato se le acquisizioni dosimetriche possano essere effettuate in regime ambulatoriale o di ricovero, in vista di una razionalizzazione dei rimborsi, oggi assenti.

Fatto saliente nel documento è la raccomandazione di un approccio sistematico, individualizzato e ottimizzato su base dosimetrica per le terapie ove tale approccio sia innanzitutto tecnicamente fattibile, e, in secondo luogo presenti un bilancio favorevole tra i benefici clinici possibili e un impegno ragionevole di risorse. In questi casi il medico nucleare può, in scienza e coscienza, superare le indicazioni della posologia non ottimizzata individualmente, seguendo invece i presupposti dell'ottimizzazione dosimetrica, sulla base dei dati disponibili. Nella pratica clinica, ciò si tradurrà nel fatto che il team terapeutico sceglierà, sotto propria responsabilità e al di là delle indicazioni della posologia standard, di somministrare una certa quantità, o effettuare eventualmente somministrazioni di radio-farmaco, su base dosimetrica ed in relazione a dati pubblicati o elaborati internamente, incrementando la probabilità di controllo della malattia e riducendo gli effetti collaterali attesi del trattamento a beneficio del paziente.



1. Introduzione

1.1 Scopo del presente documento

La presente raccomandazione fornisce le indicazioni di minima secondo le società scientifiche Associazione Italiana di Medicina Nucleare (AIMN) e Associazione Italiana di Fisica Medica (AIFM) per l'implementazione dell'ottimizzazione della terapia medico nucleare (T) tramite la dosimetria nella pratica clinica ordinaria, ai sensi della Direttiva Europea Euratom 2013/59. Le indicazioni si limitano a considerare le tecnologie (apparecchiature, radio farmaci, dispositivi medici, software) disponibili commercialmente o già in uso nei reparti di TMN. Con la locuzione "di minima" si vuole intendere che centri dotati di risorse e tecnologie particolarmente avanzate, sia strutturalmente o data la partecipazione a studi di ricerca approvati da un comitato etico, sono incoraggiati ad aumentare il numero e soprattutto la qualità degli studi dosimetrici rispetto a quanto qui indicato.

In particolare ai sensi dell'art. 58 comma d) della Direttiva 2013/59, il presente documento intende:

- a) identificare le terapie standardizzate e non standardizzate;
- b) definire il significato della locuzione "fisico strettamente coinvolto";
- c) indicare in quali terapie la dosimetria sia raccomandata e in quali opzionale, sia in fase previsionale (pre-terapia, treatment planning) che di verifica (post-terapia);
- d) indicare se le acquisizioni dosimetriche possano essere effettuate in sede ambulatoriale o in regime di ricovero, in vista di una razionalizzazione dei rimborsi.

Il presente documento non ha lo scopo di fornire indicazioni dettagliate sui metodi dosimetrici più appropriati nelle varie situazioni, se non accennandovi in termini molto generali.

L'impostazione del presente lavoro è dunque prevalentemente di carattere gestionale organizzativo e non tecnico.

1.1.1 Definizioni

Dose assorbita = energia depositata per unità di massa. Unità di misura Gray (Gy) = 1 Joule/kg

Attività = numero di decadimenti al secondo di una sorgente radioattiva. Unità di misura Becquerel(Bq) o suoi multipli (kBq, MBq, GBq). Il termine "dose" viene intenzionalmente evitato in quanto ambiguo.

Esposizione = nell'art. 56 della BSS il termine è da intendere non in senso tecnico, ma nel significato generale della lingua italiana come l'espone una regione all'irraggiamento da parte di radiazioni ionizzanti.

OAR= Organi A Rischio



TMN = Terapia Medico Nucleare, ossia qualunque forma di terapia effettuata con sorgenti radioattive non sigillate, siano esse radio farmaci o dispositivi medici, basate su meccanismi perfusionali, metabolici o recettoriali.

1.2 Gli aspetti salienti della Direttiva nell'ambito della terapia medico nucleare

1.2.1 Definizione 81

81) *"radioterapeutico": attinente alla radioterapia, compresa la medicina nucleare a scopi terapeutici;*

Tale definizione non va intesa nel senso di una dipendenza a livello organizzativo od operativo delle unità e del personale in terapia medico nucleare dalle strutture di radioterapia a fasci esterni. La definizione intende sottolineare che la terapia medico nucleare (TMN) è innanzitutto appartenente all'insieme delle terapie radianti, e devono pertanto essere rispettate le indicazioni generali di buona prassi e la legislazione associate alle pratiche di terapia radiante. In particolare la definizione 81 intende distinguere la TMN da altre forme di terapia medica, in particolare le chemioterapie e le terapie farmacologiche, in quanto il meccanismo d'azione degli agenti impiegati in TMN è in generale principalmente dovuto all'emissione delle radiazioni ionizzanti, e non a meccanismi chimici (farmacologici) [1]. Per tale ragione sostanziale, in caso di conflitto legislativo tra posologia e dosimetria, la TMN deve essere eseguita primariamente in ottemperanza al principio di ottimizzazione, secondo le indicazioni fornite nel seguito.

A questo riguardo è tuttavia da osservare il fatto che la TMN, nei casi in cui venga effettuata con radiofarmaci e non con dispositivi medici (microsfere radiomarcate), deve essere condotta anche secondo le legislazioni riguardanti gli aspetti farmacologici. E' innegabile che, in questa fase storica, questa doppia natura (agente radiante – farmaco) possa in taluni casi generare per il terapeuta situazioni di dubbio o addirittura di conflitto legislativo [1], soprattutto riguardo al metodo di scelta dell'attività da somministrare. Invece i casi in cui la TMN utilizzi dispositivi medici (es. microsfere radiomarcate) sono regolati da altre legislazioni.

La TMN deve essere eseguita comunque in ottemperanza al principio di ottimizzazione.

1.2.2 Direttiva 2013/59, Articolo 56: Ottimizzazione

"Per tutte le esposizioni mediche di pazienti a fini radioterapeutici, l'esposizione di volumi bersaglio è programmata individualmente, con un'appropriata verifica dell'esecuzione, tenendo conto che le dosi per quanto riguarda i volumi e tessuti non bersaglio devono essere le più basse ragionevolmente ottenibili e compatibili con il fine radioterapeutico perseguito con l'esposizione."

Questo comma è il cuore della problematica trattata in questo documento.

Con il termine "ottimizzazione" si intende la scelta dall'attività somministrabile basata su valori di dose assorbita che miri al miglior compromesso tra l'efficacia (dose assorbita al volume bersaglio) e la tossicità (dose assorbita ai tessuti e volumi non bersaglio).



“Per tutte le esposizioni mediche di pazienti a fini radioterapeutici” Le due Associazioni ritengono che l’implementazione alla lettera della dosimetria a **tutte** le esposizioni, per tutte le patologie e per tutte le classi di pazienti in TMN, non sia realisticamente ipotizzabile in questa fase storica, a causa di:

- a) Impedimenti legati a limiti tecnici;
- b) impedimenti legati ad assenza di radio farmaci adeguati;
- c) impedimenti legati a limiti clinici: le lesioni non sono rilevabili;
- d) rapporto assolutamente sfavorevole tra il costo e il beneficio clinico atteso;
- e) insostenibilità per pazienti in cattive condizioni fisiche.

In alcuni casi per i pazienti oncologici, si può adottare un metodo che miri a somministrare un’attività corrispondente alla massima dose assorbita tollerabile dai tessuti non bersaglio vitali (Massimizzazione [1, 2]), in particolare dall’organo critico. Tale attività deve essere determinata su base dosimetrica. Il metodo di massimizzazione è impiegato in TMN da decenni in campo oncologico, specialmente nei pazienti plurimetastatici ed avanzati [1]. In tali condizioni gli attuali approcci basati sulla somministrazione di attività fisse per un numero fisso di somministrazioni devono essere superati su base dosimetrica.

Il metodo di massimizzazione è concettualmente e legalmente supportato dall’ultima frase contenuta nel principio di ottimizzazione:

“...le più basse ragionevolmente ottenibili e compatibili con il fine radioterapeutico perseguito con l’esposizione.”

Il metodo di massimizzazione permette infatti, in campo oncologico, di perseguire il fine dell’esposizione quando l’ottimizzazione diretta dell’esposizione del volume bersaglio non sia applicabile.

Tale approccio può essere assolutamente inadeguato dal punto della radioprotezione del paziente in altre situazioni cliniche ove un’ottima percentuale di successi terapeutici (risposta completa) sia ottenibile mediante somministrazione di attività fisse molto inferiori alla massima tollerabile (es, ablazione del residuo tiroideo nel CA tiroideo differenziato), somministrabili generalmente in assoluta sicurezza senza pregiudicare la risposta completa al trattamento.

Sottolineiamo che, a differenza della radioterapia a fasci esterni (EBRT), ove l’esposizione del paziente in assenza di una pianificazione dosimetrica presenta sempre la possibilità di produrre danni o efficacia insufficiente, in TMN esistono alcune situazioni in cui la somministrazione secondo attività fisse non è affetta da alcuno di tali rischi, ossia non pregiudica la sicurezza (assenza di effetti deterministici) né l’efficacia terapeutica.

La considerazione circa il raccomandare o meno l’approccio dosimetrico deve includere inoltre un terzo fattore, oltre alla tossicità e all’efficacia (effetti di tipo deterministico): il rischio di effetti stocastici, ossia l’induzione di secondi tumori e di effetti ereditari. Sebbene tale fenomeno sia oggetto di amplissimo dibattito nella letteratura scientifica, riteniamo ragionevole la seguente posizione.



Per malati di tipo oncologico (es. ablazione del residuo tiroideo), il rischio stocastico a seguito di somministrazione senza ottimizzazione è giustificato dall'intenzione di risolvere la patologia e dalle due classi di motivi sopra esposte, fatti salvi i casi pediatrici o particolarmente giovani, per i quali l'ottimizzazione è d'obbligo.

Invece, per patologie non oncologiche, l'attenzione dovrebbe essere maggiore, e l'ottimizzazione su base dosimetrica dovrebbe essere sempre applicata, a patto che sia tecnicamente possibile. Tipici esempi da un lato le patologie tiroidee benigne, ove la dosimetria è tecnicamente possibile e quindi raccomandata in fase di pianificazione; dall'altro la radiosinovioresi, ove la dosimetria attualmente richiede tecniche molto avanzate, non alla portata della maggioranza dei centri (impossibile tecnicamente), e la pianificazione dosimetrica non viene raccomandata.

1.2.3 Conflitto registrazione-ottimizzazione

I criteri di prescrizione dell'attività forniti da alcune ditte produttrici basati su somministrazione di attività fissa, o pro kilo, o ancora su criteri diversi dalla dosimetria differenziata al bersaglio e ai tessuti o organi non bersaglio, sono in contrasto con le richieste della Direttiva 2013/59, poiché tralasciano chiaramente l'applicazione del principio di ottimizzazione. Tali approcci semplicistici possono portare a danni o, nella migliore delle ipotesi, a mancati benefici per i pazienti trattati, benefici invece potenzialmente ottenibili con una somministrazione ottimizzata e personalizzata. Si sottolinea il fatto che, pur essendo i radiofarmaci soggetti alla legislazione farmaceutica, l'effetto terapeutico è principalmente prodotto dalla componente radiante. Pertanto tali agenti, come pure i dispositivi medici usati in TMN (microsfere), debbano sottostare in primo luogo alla legislazione riguardante la radioterapia, ossia al principio di ottimizzazione come espresso nella Direttiva BSS 2013/59.

In base a questo criterio fondamentale (priorità della legislazione riguardante gli aspetti di terapia radiante su quella relativa ai radiofarmaci) i professionisti responsabili della terapia debbono poter ottimizzare il trattamento con radiofarmaci o dispositivi medici approvati su base dosimetrica, se necessario superando la posologia del bugiardino, sotto la propria responsabilità e senza richiedere il parere di un comitato etico o senza essere all'interno di un protocollo sperimentale, riferendosi per tossicità ad organi vitali a limiti di indici dosimetrici (dose assorbita, BED, EUBED) pubblicati. In assenza di tali limiti di dose (es. tollerabilità renale con radio peptidi marcati con ^{177}Lu) i responsabili della terapia che vogliono ottimizzare o massimizzare, devono adottare limiti pubblicati per terapie simili (es. tollerabilità renale con radio peptidi marcati con ^{90}Y), o, basarsi su studi sperimentali interni precedenti approvati da un comitato etico che abbiano determinato tali limiti.

A supporto di tale affermazione, il Commentario al Codice Deontologico della Federazione Nazionale Ordini Medici Chirurghi e Odontoiatri, recita alla pagina 10, CAPO IV - ACCERTAMENTI DIAGNOSTICI E TRATTAMENTI TERAPEUTICI, Art. 12, Prescrizione e trattamento terapeutico: *"La prescrizione di farmaci, per indicazioni non previste dalla scheda tecnica o non ancora autorizzate al commercio, è consentita purchè la loro efficacia e tollerabilità sia scientificamente documentata. In tali casi, acquisito il consenso scritto del paziente debitamente informato, il medico si assume la responsabilità della cura ed è tenuto a monitorarne gli effetti."*



Da ultimo la presente Commissione incoraggia il team terapeutico in ogni centro ad integrare i criteri di somministrazione basati su metodi non completamente dosimetrici con dati di correlazione dose-effetto pubblicati oggi disponibili [3].

1.2.4 Articolo 57: Responsabilità

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;

Per le peculiarità che distinguono la terapia medico nucleare, si ritiene che la responsabilità clinica debba essere del medico specialista in medicina nucleare.

Inoltre si auspica che lo Stato Italiano e le Regioni si facciano carico di questa richiesta della Direttiva individuando risorse opportune e meccanismi di rimborso per poter effettivamente implementare il processo di ottimizzazione coprendone i costi (tempo uomo, tempo macchina, software, radio farmaci o dispositivi medici).

1.2.5 Articolo 58: Procedure: coinvolgimento del fisico specialista

Gli Stati membri provvedono affinché:

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;

Con la dizione “strettamente coinvolto” si intende un livello di coinvolgimento del fisico specialista in TMN equivalente a quello che già avviene nella Radioterapia a fasci esterni e nella brachiterapia.

1.3 RISORSE

Il problema delle risorse economiche (rimborso) per la pratica dosimetrica non è affrontato nel presente documento. Il problema va differenziato a seconda del tipo di dosimetria, effettuabile in regime ambulatoriale o in regime di ricovero.



Per la prima situazione, è auspicabile l'adozione di un omogeneo tariffario specifico per la dosimetria, analogamente a quanto avviene per la radioterapia a fasci esterni a livello nazionale (già adottato in alcune regioni).

Per le dosimetrie in regime di ricovero invece il problema è più complesso, poiché i costi di tale dosimetria, che devono essere in qualche modo coperti, non possono essere aggiunti ai DRG della terapia. Si devono pertanto ideare nuove soluzioni (ad esempio nuovi DGR per terapia con dosimetria), poiché una parte preponderante degli studi dosimetrici può avvenire solo in regime di ricovero, sia perché imposto dal D.L.vo 187/00, Allegato I, sia per motivi clinici (radioembolizzazione).

2. TERAPIE DEL CARCINOMA TIROIDEO DIFFERENZIATO

2.1 Ablazione del residuo tiroideo in pazienti adulti

E' un trattamento adiuvante. Con le attività ordinariamente impiegate (fino a 3.7 GBq) su pazienti standard senza condizioni particolari (pediatrici, dializzati), non sussistono problemi di tossicità ematologica (la dosimetria agli organi a rischio non è clinicamente necessaria) e non sono riportati problemi di efficacia terapeutica (la dosimetria al bersaglio non è clinicamente necessaria). D'altro canto i problemi tecnici per la determinazione del volume bersaglio sono molto rilevanti.

L'insieme di queste condizioni fa sì che la dosimetria sia previsionale che di verifica sia opzionale, e sia raccomandata solo in casi particolari, secondo necessità clinica. L'eventuale dosimetria previsionale è effettuabile in regime ambulatoriale, mentre quella di verifica (peri-terapeutica) deve essere effettuata in regime di ricovero. Il trattamento adiuvante senza ottimizzazione dosimetrica è giustificato dalla presenza di una patologia oncologica.

Le considerazioni sopra espresse portano a definire tale terapia come standardizzata.

2.2 Metastasi locoregionali

E' un trattamento adiuvante. Con le attività ordinariamente impiegate (fino a 7.4 GBq) su pazienti standard, non operabili, i rischi di tossicità ematologica sono contenuti, a parte i casi particolari affrontati nel prossimo paragrafo 2.5. Infatti secondo Kulkarni et al [⁴], la somministrazione dei 7.4 GBq corrisponde al superamento della soglia di sicurezza di 2 Gy al sangue nell'11% dei pazienti, ove questa percentuale è caratterizzata da un intervallo di confidenza al 95% che va dal 4% al 28%. D'altro canto i problemi tecnici sia per la determinazione del volume bersaglio, sia per la stessa visibilità delle lesioni in dosimetria previsionale con attività diagnostiche possono essere rilevanti, come nel caso del residuo tiroideo.

Per quanto riguarda la dosimetria al sangue, secondo lo studio di Klubo-Gwiedzinska et al [⁵], i pazienti con malattia localmente avanzata hanno beneficiato della somministrazione massimizzata in termini di percentuale di risposta completa significativamente superiore alle



attività fisse (35.7% contro 3.3%, $p=0.009$). Anche il PFS mostra un trend nettamente migliore dopo somministrazione massimizzata, sia pure senza raggiungere la significatività statistica. I medici nucleari di questa Commissione ritengono che questo unico lavoro non costituisca un'evidenza sufficiente per raccomandare un approccio terapeutico massimizzato a questa categoria di pazienti.

L'insieme di queste condizioni fa sì che la dosimetria previsionale al sangue, sia attualmente da considerarsi come opzionale, e tanto più quella di verifica.

L'eventuale dosimetria previsionale è effettuabile in regime ambulatoriale, mentre quella di verifica (peri-terapeutica) deve essere effettuata in regime di ricovero. Il trattamento adiuvante senza ottimizzazione dosimetrica è giustificato dalla presenza di una patologia oncologica.

Le considerazioni sopra espresse portano a definire tale terapia come standardizzata.

2.3 Metastasi a distanza

Per questa classe di pazienti sussistono problemi di efficacia terapeutica con le attività ordinariamente impiegate (fino a 11 GBq, 300 mCi). La dosimetria potrebbe contribuire a migliorare questo aspetto. D'altro lato la somministrazione di attività maggiori di 11 GBq (300 mCi) richiede la dosimetria al sangue, poiché secondo Kulkarni et al [4] la percentuale di pazienti che supera i 2 Gy al sangue con 11 GBq è del 22%, con un intervallo di confidenza tra il 6% e il 53%.

Per questi motivi tale terapia viene definita come non standardizzata.

2.3.1 Metastasi a distanza: dosimetria previsionale

In sede previsionale deve essere effettuata innanzitutto la determinazione della massima attività somministrabile (2 Gy al sangue) secondo la metodologia EANM [6].

La dosimetria previsionale delle lesioni è raccomandata quando sia tecnicamente affidabile in base al volume misurabile delle lesioni.

Si suggerisce l'acquisizione di un'immagine a 24 ore ai fini diagnostici e dosimetrici. Nel caso le lesioni siano visibili è consigliabile proseguire la sequenza di scintigrafie a fini dosimetrici secondo linee guida e norme di buona pratica relative alla dosimetria.

Per questa terapia la dosimetria previsionale è eseguibile in regime ambulatoriale, utilizzando attività traccia di ^{131}I minime di 10 MBq per la dosimetria del sangue, e minime di 111 MBq per la valutazione delle lesioni con imaging. Deve essere posta particolare attenzione al fatto che la situazione ormonale del paziente, in particolare il valore di TSH, durante la settimana di dosimetria previsionale deve essere la più simile possibile a quella durante la settimana di terapia.

A questo proposito si noti che la dosimetria previsionale eseguita a partire dal 21° giorno di sospensione degli ormoni tiroidei sostitutivi prolunga l'ipotiroidismo di 1 settimana, posponendo la terapia al giorno 28. Questo potrebbe impedire la pratica per alcuni pazienti critici, per i quali si potrebbe utilizzare la dosimetria previsionale sul sangue eseguita durante il precedente trattamento.



Mentre la dosimetria al sangue può essere considerata valida anche per trattamenti successivi (tranne nei casi di interessamento metastatico estensivo), la dosimetria alle lesioni deve essere ripetuta prima di ogni somministrazione terapeutica.

2.3.1 Metastasi a distanza: dosimetria di verifica

La dosimetria di verifica sul sangue è eseguibile durante terapia con opportune procedure di rotazione degli operatori che effettuano i prelievi ematici. La dosimetria di verifica alle lesioni è eseguibile con acquisizioni planari (meno accurate) o SPECT/TC (preferibile). In entrambi i casi è necessario correggere per gli effetti di volume parziale e tempo morto. Quest'ultima correzione è possibile grazie ad alcuni software di quantificazione attualmente disponibili su alcuni modelli di SPECT-TC. La valutazione della dose alle lesioni è fondamentale per la pianificazione degli eventuali trattamenti successivi e per modificare la gestione clinica del paziente. La sua importanza è ribadita da alcuni studi [7, 8].

La dosimetria di verifica è eseguibile durante il ricovero in stanza protetta.

2.4 Micrometastasi polmonari diffuse

La terapia dei pazienti con interessamento polmonare su entrambi i polmoni completamente invasi dalla malattia è da intendersi come terapia non standardizzata.

L'organo critico non è solo il midollo emopoietico ma anche il polmone. Oltre alla dosimetria al sangue è necessario valutare la dose assorbita al tessuto polmonare.

Attualmente i dati disponibili sulla tossicità al polmone derivano dall'esperienza EBRT, ai quali è possibile riferirsi.

Valgono tutte le considerazioni espresse nel paragrafo 2.3 relative alla dosimetria delle metastasi a distanza.

2.5 Casi particolari

Si intendono casi particolari i pazienti candidati a somministrazione di radioiodio in età pediatrica, i pazienti caratterizzati da particolari condizioni cliniche e genetiche, e/o comorbidità (dializzati, immunodepressi, peso corporeo ridotto, etc.).

La natura particolare di questi pazienti porta a definire tale terapia come non standardizzata.

Deve essere effettuata innanzitutto la determinazione della dose al sangue per unità di attività somministrabile (Gy/GBq). [6]



La dosimetria delle lesioni è auspicabile quando sia tecnicamente affidabile in base al volume misurabile delle lesioni.

Si suggerisce un'immagine a 24 ore ai fini diagnostici e dosimetrici. Nel caso le lesioni siano visibili è consigliabile proseguire la sequenza di scintigrafie a fini dosimetrici secondo linee guida e norme di buona pratica relative alla dosimetria.

Valgono tutte le considerazioni espresse nel paragrafo 2.3 relative alla dosimetria delle metastasi a distanza.

3. TERAPIA SELETTIVA INTRA-ARTERIOSA DI LESIONI EPATICHE (RADIOEMBOLIZZAZIONE)

Si intende la terapia di lesioni epatiche primarie o secondarie mediante somministrazione intra arteriosa di microsferi radiomarcate con ^{90}Y oppure con ^{166}Ho .

L'aggressività della terapia in questione porta inequivocabilmente a definire tale terapia come non standardizzata.

Il rapporto costo/beneficio della dosimetria sia previsionale che di verifica in questa applicazione è favorevole, poiché una sola acquisizione tomografica permette la dosimetria, data la sostanziale assenza di escrezione biologica. Il carico di lavoro aggiuntivo è limitato al calcolo da parte del fisico su immagini planari e tomografiche SPECT/CT o PET/CT o di risonanza magnetica ordinariamente ottenute per scopo clinico. D'altro lato siamo in presenza di una terapia rischiosa in termini di tossicità, fino al decesso per scompenso epatico radio indotto [9].

Non esiste quindi alcun elemento giustificante la non esecuzione della dosimetria sia in fase previsionale che in fase post terapeutica. Sia la dosimetria previsionale che di verifica sono dunque raccomandate.

Sia la fase previsionale che quella di verifica vengono usualmente effettuate durante il ricovero richiesto dalla procedura angiografica.

Si rimarca anche il fatto che i criteri registrati di prescrizione dell'attività terapeutica forniti dalle ditte produttrici sono in contrasto con le richieste della Direttiva 2013/59 e possono portare a danni o a mancati benefici per i pazienti trattati. Pertanto la presente Commissione incoraggia il team terapeutico in ogni centro ad integrare tali criteri di somministrazione in base ai dati dosimetrici pubblicati oggi disponibili, basati su valutazione differenziata della dose alle lesioni e della dose al fegato sano. Questa valutazione distinta è in generale fattibile, tranne nei casi di epatocarcinoma infiltrante, o di metastasi poco vascolarizzate.



3.1.1 Dosimetria previsionale

Per la dosimetria previsionale, attualmente per tutti i tipi di microsfere si utilizzano i macro aggregati di albumina (MAA), che hanno dimostrato essere in grado di poter modificare l'attività da somministrare in modo da fornire un beneficio in termini di aumento della sopravvivenza mediana dei pazienti trattati per epatocarcinoma [10].

Lo scopo della dosimetria previsionale è pertanto l'ottimizzazione della terapia mediante bilancio della dose al bersaglio e al tessuto. Secondo le conoscenze attuali [11, 12, 13, 14, 15, 16] l'errore quantitativo sulla dose prevista nella fase di simulazione con macro aggregati di albumina risulta più contenuto sul tessuto sano rispetto alle lesioni. La dosimetria previsionale al parenchima risulta pertanto più affidabile e dovrebbe guidare la pianificazione del trattamento, con tutti i tipi di microsfere disponibili. Sono in via di studio nuovi dispositivi che potranno aumentare l'accuratezza previsionale rispetto ai MAA. In particolare è prossima la registrazione delle microsfere marcate con ^{166}Ho in attività diagnostica per la fase di simulazione con SPECT.

Strumentalmente è ottimale un sistema SPECT/CT con correzione dell'attenuazione e dello scatter, ma si possono ottenere immagini corrette per l'attenuazione anche ricostruendo dati SPECT e utilizzando una TAC acquisita su altro scanner.

L'uso di immagini non corrette per l'attenuazione fornisce minor accuratezza ma la prescrizione basata sul limite di dose media al fegato sano è di qualità decisamente superiore a quella basata sulle indicazioni dei costruttori [17]. La correzione per lo scatter deve sempre essere applicata.

La dose media al tumore ed al fegato sano possono essere calcolate facilmente con il metodo MIRD compartimentale o con metodi voxel dosimetry (calibrazione relativa).

3.1.2 Dosimetria di verifica

La dosimetria di verifica è raccomandata proprio a seguito dei limiti di riproducibilità delle biodistribuzioni.

Per la dosimetria di verifica post terapia di microsfere marcate con ^{90}Y si raccomanda l'uso di acquisizioni PET in quanto le immagini SPECT di Bremsstrahlung forniscono un'accuratezza quantitativa insoddisfacente, a meno di non utilizzare metodiche correttive specifiche, disponibili solo in centri di ricerca specializzati nel campo. Mediante tomografi PET-TC Time of Flight è possibile calcolare la dose in post terapia con le stesse tecniche dosimetriche utilizzate in fase previsionale.



4. TERAPIA CON ^{131}I mIBG

4.1 *Terapia su pazienti pediatrici*

La terapia con ^{131}I mIBG, prevalentemente utilizzato per il trattamento del neuroblastoma, deve essere considerata una terapia non standardizzata, come la maggior parte delle terapie dirette a pazienti pediatrici.

4.1.1. Dosimetria previsionale

La dosimetria è fattibile in sede previsionale, sebbene possano sussistere difficoltà di ordine clinico con impatto sulla metodologia. Scopo primario di tale dosimetria è quello di supportare quantitativamente la giustificazione del trattamento. Come metodo allo stato dell'arte, si raccomanda una dosimetria sia all'organo critico che alle lesioni, quando tecnicamente fattibile.

La dosimetria all'organo critico (midollo emopoietico) consente la determinazione della massima attività somministrabile. Essa può essere effettuata sia utilizzando la dose al corpo intero come surrogato del midollo emopoietico [18], che attraverso il calcolo della dose al midollo emopoietico tramite metodologia EANM, basata su conteggi al corpo intero e su prelievi ematici [6]. Nel caso di pazienti pediatrici non collaboranti questa seconda strategia risulta operativamente applicabile solo in alcuni casi.

La dosimetria delle lesioni, effettuabile solo se il volume della lesione è radiologicamente misurabile, è necessaria per accertare che la dose prevista alla lesione sia adeguata (pari almeno a 70 Gy [19, 20]); in caso contrario l'opportunità della terapia dovrebbe essere messa in discussione.

Per poter effettuare il calcolo della dose all'organo critico e alle lesioni, è raccomandata la pianificazione di una somministrazione specifica di attività diagnostica mIBG marcata con ^{131}I , a cui fanno seguito immagini seriate SPECT quantitative sulla lesione e conteggi sul corpo intero almeno fino a 4 giorni dopo somministrazione. L'uso di ^{123}I , correntemente impiegato a fini diagnostici, è riportato in letteratura [21] ma l'accuratezza delle valutazioni dosimetriche è minore a causa della breve emivita rispetto all'isotopo terapeutico. Ciò introduce notevoli errori sulla valutazione delle componenti a lungo tempo di dimezzamento effettivo con ^{131}I [22].

Nel caso sia impossibile la dosimetria alle lesioni, e quindi l'ottimizzazione, il trattamento con ^{131}I mIBG potrà adottare un approccio di massimizzazione dell'attività somministrata tale da erogare 2.0 Gy al corpo intero al fine di evitare la tossicità ematologica. Tale metodo consolidato correla con la tossicità osservata nei pazienti pediatrici [23, 24].

La dosimetria previsionale può essere effettuata in regime ambulatoriale.

Nel caso in cui non sia possibile eseguire la dosimetria previsionale, un approccio alternativo è quello di effettuare la prima somministrazione terapeutica erogata in base ad attività pro kilo (444 MBq/kg, ossia 12 mCi/kg [25]) e utilizzare i dati ottenuti della dosimetria al corpo intero relativi alla prima somministrazione per massimizzare il trattamento successivo. La



prima somministrazione può utilizzare attività pro kilo superiori a 555 MBq/kg (15 mCi/kg) solo se siano disponibili le cellule staminali del midollo osseo del paziente [25].

4.1.2 Dosimetria di verifica

La dosimetria di verifica sul corpo intero è sempre eseguibile durante la terapia, sebbene possano sussistere difficoltà di ordine clinico o di gestione dei pazienti pediatrici più piccoli di età e/o non collaboranti.

La dosimetria di verifica alle lesioni è eseguibile con acquisizioni planari (meno accurate) o SPECT/TC (preferibile). In entrambi i casi è necessario correggere per gli effetti di volume parziale e tempo morto. Quest'ultima correzione è possibile grazie ad alcuni software di quantificazione attualmente disponibili su alcuni modelli di SPECT-TC. La valutazione della dose alle lesioni è fondamentale per la pianificazione degli eventuali trattamenti successivi e per modificare la gestione clinica del paziente.

La dosimetria di verifica è eseguibile durante il ricovero in stanza protetta.

4.2 Terapia su adulti

Le indicazioni metodologiche sulla dosimetria in mIBG pediatrica possono essere trasposte solo parzialmente ai trattamenti degli adulti a causa di due importanti note:

- a) La correlazione tra dose al corpo intero e tossicità non è consolidata
- b) Sono ignoti anche i limiti di attività pro kilo somministrabile in regime di sicurezza. In generale gli adulti hanno una tolleranza ridotta rispetto ai bambini.

4.2.1 mIBG adulti - Dosimetria di verifica: raccomandata

Questi aspetti rendono la terapia mIBG sugli adulti un campo di elezione per l'applicazione della dosimetria di verifica. Scopo di tale dosimetria è pertanto l'indagine della relazione tra dose assorbita e tossicità. A differenza dei pazienti pediatrici, i prelievi ematici possono essere introdotti senza difficoltà.

Valgono tutte le considerazioni espresse nel paragrafo 2.3 relative alla dosimetria delle metastasi a distanza da carcinoma tiroideo. Viene effettuata durante il ricovero in stanza protetta.

4.2.1 mIBG adulti - Dosimetria previsionale: opzionale

Invece per i motivi a) e b) la dosimetria previsionale negli adulti, in questa fase storica, con gli attuali regimi terapeutici (fino a 11 GBq) perde senso clinico e può essere considerata opzionale. Può essere effettuata in regime ambulatoriale. La dosimetria di verifica alla prima somministrazione effettuata sul corpo intero può essere convenientemente utilizzata con carattere previsionale per i cicli successivi.



5. TERAPIA DI TUMORI NEUROENDOCRINI MEDIANTE RADIOPEPTIDI MARCATI CON ^{177}Lu

5.1 Terapia non standardizzata

Esiste il radiofarmaco registrato ^{177}Lu DOTATATE (LUTATERA®) che prevede la posologia di 7.4 GBq per 4 somministrazioni con intervallo di otto settimane. La richiesta di ottimizzazione dell'art. 56 della Direttiva 2013/59 ha portato Sundlov et al [26] a dimostrare la sicurezza di un numero variabile di somministrazioni a seconda della tolleranza individuale del singolo paziente determinata mediante dosimetria ai reni. Garske-Román et al [27] hanno trattato una serie di pazienti con lo stesso agente. Un gruppo ha raggiunto la massima dose tollerabile ai reni con un numero di somministrazioni massimizzato grazie alla pianificazione dosimetrica. L'altro non ha potuto raggiungere tale limite per motivi clinici. Nel primo gruppo, la mediana dell'intervallo libero da progressione di malattia (PFS) è stato di 33 mesi contro i 15 mesi del secondo gruppo ($p < 0.0001$), e la sopravvivenza mediana di 54 mesi contro 25 mesi ($P < 0.0001$). Questo studio è uno dei più eminenti successi della dosimetria e ne illustra pienamente le implicazioni cliniche, ma i lavori che riportano un beneficio clinico della dosimetria in questa terapia sono molti [28].

Quindi, sia l'opportunità clinica, sia la fattibilità dell'ottimizzazione supportano la raccomandazione della dosimetria e della personalizzazione per ^{177}Lu DOTATATE, indipendentemente dalla posologia di registrazione.

Per tali motivazioni questa terapia è da intendersi come non standardizzata, indipendentemente dalla posologia dall'agente registrato.

L'impiego di radiofarmaci non registrati (es. ^{177}Lu DOTATOC) sotto protocollo sperimentale porta inequivocabilmente a definire tale terapia come non standardizzata e a raccomandare la dosimetria e la personalizzazione, come ribadito al paragrafo 12

5.2 Scopi della dosimetria

I limiti dosimetrici per tossicità renale sono stati stabiliti da Barone et al e da Wessels et al [29, 30] (40 Gy_{BED}), e da Bodei et al [31] (28 Gy_{BED}) per pazienti con fattori di rischio di tossicità renale (ipertensione, diabete, insufficienza renale). Tali limiti sono stati ottenuti con ^{90}Y DOTATOC. Utilizzando peptidi marcati con ^{177}Lu i casi di tossicità renale risultano sporadici, a differenza del ^{90}Y DOTATOC. Quindi la dosimetria all'organo critico rene risulta avere meno impatto clinico. Il range dei beta da ^{177}Lu ben minore di quelli emessi dal ^{90}Y sembrerebbe alla base della ridotta tossicità riscontrata con ^{177}Lu (disuniformità di irraggiamento a livello microscopico con risparmio di dose al glomerulo).

Tuttavia, in assenza di nuovi dati di correlazione dose-tossicità ottenuti con ^{177}Lu , è consigliabile mantenere l'irraggiamento ai reni entro detti limiti. Tale metodo permette di modulare individualmente il numero di somministrazioni terapeutiche.



Per quanto riguarda invece la correlazione tra dose al midollo e tossicità ematologica, che peraltro ha una bassa prevalenza fra i pazienti trattati, i dati disponibili in letteratura forniscono indicazioni poco chiare [32]. Il metodo basato sui prelievi ematici non correla con la piastrinopenia [33]. Il metodo basato sulle immagini tomografiche dei corpi vertebrali [34] è discusso [35], e comunque ha riscontrato una correlazione solo in una classe ristretta di pazienti, quelli in cui a posteriori si ha avuto un recupero spontaneo della crisi ematica. La dosimetria al midollo emopoietico non ha sinora dimostrato una utilità ai fini clinici, e sono pertanto necessari dati aggiuntivi.

Per quanto riguarda la dosimetria alle lesioni, le correlazioni dose-efficacia sono le più eclatanti ottenute in terapia medico nucleare [36]. Col progredire degli studi sta quindi emergendo la possibilità concreta di ottimizzare il management del paziente in base alla dosimetria alle lesioni. Un livello insufficiente di irradiazione del tumore potrebbe costituire in futuro un criterio di esclusione dalla terapia.

Pertanto la valutazione delle lesioni assume oggi un aspetto rilevante nella dosimetria nei radio peptidi marcati con ^{177}Lu .

In base alle tendenze espresse dalla letteratura, gli scopi della dosimetria nei radio peptidi sono dunque di modulare il numero di somministrazioni in base alla tolleranza renale, con una valutazione prognostica dell'efficacia. Questo secondo aspetto potrebbe implicare una migliore selezione dei pazienti candidati alla terapia, e possibile un risparmio economico.

5.3 Dosimetria previsionale

Ad oggi in letteratura non vengono proposti metodi dosimetrici ragionevolmente applicabili nella pratica clinica per eseguire una previsione dosimetrica con attività diagnostiche. E' raccomandato quindi effettuare la dosimetria a seguito della prima somministrazione terapeutica, utilizzando tale valutazione a scopo previsionale, per valutare le somministrazioni successive sulla base della dosimetria renale. Tale previsione avrà validità fintantoché la risposta terapeutica non porti a variazioni significative della biocinetica nelle lesioni: infatti una netta diminuzione della captazione tumorale corrisponde inevitabilmente ad un aumento del carico dosimetrico ai reni.

5.4 Dosimetria di verifica

Data la variazione documentata [37] della dose assorbita alle lesioni durante la sequenza delle somministrazioni terapeutiche, la dosimetria dovrebbe idealmente essere effettuata dopo ogni somministrazione terapeutica. Una stima di massima della dosimetria del paziente è comunque ottenibile al primo ciclo terapeutico. Tale procedura viene raccomandata come minimale per ottimizzare la terapia con radio peptidi registrati e non registrati.

5.5 Cenno al metodo dosimetrico

Il metodo di scelta è l'uso di SPECT/CT (o in alternativa SPECT corrette per l'attenuazione su base CT). Esiste un metodo proposto da un unico centro basato su un'approssimazione matematica che si basa su un'unica scansione al quinto giorno (circa 96 ore) [38]. Tale metodo è non è ancora stato verificato in modo indipendente da altri autori. Dato che il paziente è comunque presente in



medicina nucleare dopo la somministrazione, proponiamo come metodo di minima l'acquisizione almeno di una prima SPECT-CT il giorno dopo quello della somministrazione (18 - 24 h), seguita possibilmente da altre fino ad almeno 66 - 72 ore (quarto giorno). L'esecuzione dell'ultima scansione a 90 - 96 ore (quinto giorno) risulterebbe ottimale per il rene, mentre scansioni ancora più tardive (7° giorno [³⁹]) permetterebbero di definire meglio l'andamento della curva attività tempo per le lesioni.

6. TERAPIA CON RADIOPEPTIDI MARCATI CON ⁹⁰Y

6.1 Terapia non standardizzata

L'analogia con i radiofarmaci marcati con ¹⁷⁷Lu porta inequivocabilmente a definire la terapia con radiopeptidi marcati con ⁹⁰Y come terapia non standardizzata.

6.2 Scopi della dosimetria

La dosimetria all'organo critico rene è fondamentale per prevenire il danno renale tardivo e irreversibile. I limiti di BED per tossicità renale (40 Gy_{BED}) sono stati stabiliti da Barone et al e da Wessels et al, e da Bodei et al (28 Gy_{BED}) per pazienti con fattori di rischio di tossicità renale (ipertensione, diabete, insufficienza renale). Tale dosimetria deve modulare individualmente il numero di somministrazioni terapeutiche.

Per quanto riguarda invece la correlazione tra dose al midollo e tossicità ematologica vale quanto riportato per i radiofarmaci marcati con ¹⁷⁷Lu. In assenza di dati aggiuntivi, la dosimetria al midollo emopoietico non ha dimostrato una utilità ai fini clinici.

Per la dosimetria alle lesioni valgono le considerazioni per i radiofarmaci marcati con ¹⁷⁷Lu.

6.3 Difficoltà strumentali di dosimetria diretta con radiopeptidi marcati con ⁹⁰Y

In aggiunta alla difficoltà di dosimetria previsionale menzionate per i radiofarmaci marcati con ¹⁷⁷Lu, con ⁹⁰Y per la dosimetria di verifica abbiamo la possibilità di imaging di Bremsstrahlung, che tuttavia risulta di scarsa qualità, e soprattutto non quantitativo, a meno di applicare speciali metodi disponibili solo in centri di ricerca specialistici. L'imaging ⁹⁰Y PET-TC è possibile solo sui pazienti ove le concentrazioni nei volumi di interesse siano superiori di 1 MBq/mL [⁴⁰].

E' consigliato quindi effettuare la dosimetria a seguito della prima somministrazione terapeutica, utilizzando la stessa molecola marcata con ¹⁷⁷Lu anziché con ⁹⁰Y. Tale valutazione ha scopo previsionale della somministrazione successiva con ⁹⁰Y.



7. TERAPIA DI METASTASI OSSEE DA CARCINOMA PROSTATICO RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE MEDIANTE ^{223}Ra -DICLORURO

7.1 Terapia standardizzata

Il radiofarmaco ^{223}Ra -dicloruro (Xofigo®) è registrato secondo una posologia di 6 somministrazioni, distanziate tra loro di 4 settimane, con una attività calcolata in base al peso corporeo del paziente (55 kBq/kg). Consideriamo tale terapia come standardizzata.

7.2 Possibili scopi della dosimetria

La posologia indicata non considera né il principio di ottimizzazione dosimetrica né i concetti espressi nel paragrafo 1.2.3. La posologia fissata a 55 kBq/kg x 6 somministrazioni è stata superata nello studio di fase I, condotto con attività da 50 a 250 kBq/kg, dove non è stata dimostrata alcuna differenza significativa di tossicità ematologica con il gruppo placebo (se non una incrementata incidenza di vomito e diarrea a 250 kBq/kg) [41].

Vista la larghissima incidenza della patologia trattata, e visto il tipo di lesioni trattate, ossia le metastasi ossee, che solitamente sono le meno responsive ai trattamenti radianti, sarebbe doveroso indagare quali potrebbero essere gli ulteriori benefici ottenibili con somministrazioni ottimizzate di questo agente terapeutico, che ha dimostrato un successo nell'aumento della sopravvivenza da 11 a 14 mesi col regime indicato.

Quindi, al di là della registrazione attuale (ma per ora solo all'interno di trial clinici) nel futuro vi sarebbe un ampio margine di utilizzo della dosimetria per aumentare l'attività pro kilo somministrata e/o per individualizzare il numero di somministrazioni, al fine di ottimizzare il trattamento e massimizzarne l'efficacia [42, 43].

Rimanendo all'interno della posologia attuale, un secondo scopo della dosimetria, in particolare alle lesioni, potrebbe essere quello, una volta determinate le relazioni dose-risposta, di candidare ai trattamenti successivi solo i pazienti con previsione di risposta, con risparmio delle risorse del SSN. Sono infatti in corso studi di correlazione dose-risposta che possano aiutare nella personalizzazione del trattamento. Pur tuttavia vi sono preliminari evidenze di correlazione tra risposta locale della lesione ossea e dose assorbita, risultanti dal decremento in SUV rispetto al valore di base riscontrato con PET con ^{18}F -fluoruro di sodio [43].

Per quanto riguarda la dosimetria agli organi a rischio (midollo osseo e intestino) con la posologia registrata non vi è la necessità clinica. Nel caso della dosimetria del midollo rosso vi sono aspetti tecnicamente più complicati che richiedono una interpretazione modellistica di tipo micro dosimetrico all'interno di studi di ricerca, ma che difficilmente potrebbero essere affrontati nella routine clinica tramite approcci convenzionali di dosimetria in-vivo.

La dosimetria nella terapia di routine si indirizza quindi solo alle lesioni.



7.3 Fattibilità della dosimetria

E' ormai assodato che, malgrado la scarsa abbondanza di emissione fotonica del ^{223}Ra e la bassa attività somministrata, l'imaging quantitativo in-vivo post somministrazione terapeutica sia possibile e che la dosimetria alle lesioni (e, a volte, anche agli organi) sia tecnicamente realizzabile [42, 43, ⁴⁴, ⁴⁵, ⁴⁶, ⁴⁷, ⁴⁸]. E' altresì vero che nell'ambito della posologia standard sono stati condotti soltanto studi di dosimetria delle lesioni, e non tutte le lesioni evidenziate pre-trattamento con scintigrafia ossea sono visibili sulle immagini ottenute post-somministrazione di ^{223}Ra . In base ai dati attuali [47] non tutte le lesioni sono eleggibili per studi dosimetrici, ma soltanto a partire da un livello minimo captazione di $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -difosfonato (rapporto 10:1 osso:muscolo).

Dal momento che la dosimetria delle lesioni ossee oltre che possibile sarebbe anche semplice dal punto di vista tecnico, essa potrebbe da un lato soddisfare esigenze di verifica del trattamento (oltre che di "recording" e "reporting" della dose assorbita dalle lesioni), e dall'altro fornire dati che possono risultare utili in un prossimo futuro per evidenziare correlazioni in termini di risposta/controllo locale della lesione, o in termini di altri endpoint clinici di interesse. Come abbiamo detto, è in corso la ricerca di evidenze per personalizzare il trattamento in funzione di risultati dosimetrici.

7.4 Studi disponibili indirizzati alla ricerca e alla routine

La dose assorbita agli organi è stata valutata da Chittenden et al. [42] tramite imaging in-vivo e raccolta di campioni biologici dopo somministrazione di 100 kBq/kg. Nessuna captazione specifica fu osservata nella maggior parte degli organi. La dosimetria a livello di organo tramite misure in vivo di attività ritenuta sembrerebbe dunque meno realizzabile nell'ambito dei trattamenti con posologia standard di 55 kBq/kg, eccetto che per l'intestino.

Sarebbe invece auspicabile una dosimetria di ricerca indirizzata alla definizione di un metodo per la determinazione della dose all'intestino. La raccolta ed il conteggio di urine consentirebbero stime dell'attività cumulata nella vescica e nei reni. Considerando che le tossicità di tipo non ematologico (come ad esempio diarrea, astenia, nausea) sebbene più comuni di quelle ematologiche sono leggere, o moderate, e facilmente controllabili con terapie di supporto di tipo sintomatico [⁴⁹, ⁵⁰, ⁵¹], la dosimetria a livello di organo sembrerebbe poco utile e praticabile nell'attuale routine clinica. Pur tuttavia meriterebbe studi di ricerca nella prospettiva di avere posologie diverse, con incremento dell'attività per iniezione o del numero di iniezioni.

7.5 Dosimetria previsionale

Ad oggi non esistono radio farmaci che consentano di effettuare dosimetria previsionale nella pratica clinica al momento dell'arruolamento del paziente. E' possibile comunque effettuare la dosimetria delle lesioni dopo la prima somministrazione terapeutica, ed stimare il valore della dose assorbita per successive somministrazioni con un'approssimazione accettabile [43, 45, 46].



7.6 Dosimetria di verifica

Nella pratica clinica con posologia standard la variazione [46, 52] della dose assorbita alle lesioni durante la sequenza delle somministrazioni terapeutiche è documentata. La dosimetria di verifica dovrebbe quindi essere idealmente effettuata dopo ogni somministrazione terapeutica. Come utile compromesso tra carico di lavoro e accuratezza, è possibile ottenere una stima della dose totale effettuando la misura in soli due o tre cicli di terapia, e moltiplicare il valore medio di dose assorbita ottenuto per il numero totale di somministrazioni.

7.7 Cenno al metodo dosimetrico

Il metodo consiste nell'uso di immagini statiche a viste coniugate, sul distretto corporeo di interesse, con una gamma camera preventivamente tarata, seguendo le raccomandazioni del MIRD Committee [53]. Vi sono anche alcuni lavori in letteratura che suggeriscono metodiche di taratura specifiche per il ^{223}Ra e riportano i risultati preliminari delle tarature per varie tipologie di gamma camere in commercio [47]. I conteggi sulle immagini acquisite all'interno di ROI disegnate attorno alla lesione, dopo essere stati corretti per background, attenuazione, scatter (numero di pseudo-estrapolazione) ed effetti di volume parziale, vengono convertiti in attività in base alle tarature effettuate [44, 47]. Sinora solo tecniche di tipo planare sono state impiegate per imaging quantitativo e dosimetria, in quanto l'esiguo numero di fotoni emessi a seguito della bassa attività somministrata (circa 4 MBq) e la bassa abbondanza fotonica (1.1%) del ^{223}Ra non consentirebbe di effettuare SPECT quantitativa.

A causa della bassa qualità delle immagini ottenute con ^{223}Ra (scarsa statistica di conteggio e bassa risoluzione spaziale) il contornamento delle lesioni non può essere effettuato direttamente sulle immagini ottenute. Dal momento che è stata dimostrata una buona correlazione tra la captazione del ^{223}Ra -dicloruro ed il $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -difosfonati, le lesioni devono essere delineate sul WB con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -difosfonato effettuato a scopo diagnostico prima della terapia. Per migliorare il riposizionamento delle ROI sulle immagini da ^{223}Ra , si suggerisce di coregistrare preventivamente il WB $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -difosfonato con le immagini statiche di ^{223}Ra -dicloruro [43, 45, 46]. Dal momento che nella maggioranza dei casi esaminati la clearance è risultata mono-esponenziale (e comunque questa assunzione introdurrebbe un errore trascurabile), il campionamento biocinetico può essere ottimizzato tramite tre acquisizioni, con adeguata scelta dei tempi (ad esempio: 24-36 ore, 48-60 ore, 7-15 giorni, a partire dall'istante della somministrazione).

7.8 Conclusioni sul ^{223}Ra dicloruro

Nell'ambito della pratica clinica attuale con posologia standard, si ritiene l'esecuzione di dosimetria alle lesioni un indubbio valore aggiunto, ma una pratica opzionale.

Nell'ambito della ricerca si auspicano studi dosimetrici volti a ottimizzare la grande potenzialità di questo farmaco.



8. TERAPIA DI IPERTIROIDISMO MEDIANTE ^{131}I -IODURO

8.1 *Terapia standardizzata*

La terapia con ^{131}I -ioduro è indicata per il trattamento dell'ipertiroidismo non più controllabile farmacologicamente, in alternativa alla resezione parziale o totale della ghiandola. L'assenza di rischi di tossicità e le buone percentuali di efficacia con uso di un metodo dosimetrico semplice permettono di definire tale terapia come standardizzata.

8.2 *Dosimetria previsionale raccomandata*

Scopo della terapia con ^{131}I è ottenere l'eutiroidismo con singolo trattamento o l'ablazione della ghiandola. Le linee guida italiane citano diverse modalità di esecuzione della dosimetria, ma suggeriscono come preferibile una formula analoga a quella di Marinelli-Quimby, che prevede la stima del volume bersaglio e misure di captazione dopo somministrazione di un'attività tracciante [54]. Le linee guida europee raccomandano un calcolo personalizzato in pazienti con età inferiore a 45 anni, e in pediatria [55]. I centri che hanno comparato gli approcci dosimetrico e non, riportano che la percentuale di pazienti ri-trattati diminuisce con l'approccio dosimetrico [56]. Si raccomanda perciò in modo sistematico un approccio dosimetrico previsionale individualizzato per la terapia in oggetto, al fine di garantire l'efficacia con un trattamento singolo (evitare ripetizioni di trattamenti). Come ulteriore risultato, la dosimetria evita la somministrazione di attività eccessiva su grandi numeri di pazienti, e quindi limita i rischi stocastici.

La dosimetria di verifica dopo trattamento può non essere clinicamente necessaria. Può tuttavia fornire informazioni a conferma del dato di previsione e viene suggerita come opzionale. Si consiglia di eseguirla su casi particolari in cui è richiesta una conferma del dato stimato.

La dosimetria in entrambe le fasi viene effettuata in regime ambulatoriale, tranne nei casi trattati in regime di ricovero ai sensi della normativa vigente.

8.3 *Indicazioni dosimetriche*

Lo scopo della dosimetria è quello di garantire che il volume bersaglio sia irradiato secondo la prescrizione di dose assorbita. Le prescrizioni delle linee guida cliniche italiane [54] e delle - più recenti- europee [55] per il morbo di Graves-Basedow e per il nodulo autonomo sono riportate in tabella 1.



Tabella 1: indicazioni dosimetriche secondo le linee guida italiane ed europee

	ITA Eutiroidismo	EU Eutiroidismo	ITA Ablazione	EU Ablazione
Graves Basedow	80-120 Gy	150 Gy	Ablazione tiroide 150- 200 Gy	Ablazione tiroide 200- 300 Gy
Adenoma autonomo			Ablazione nodulo 150-300	Ablazione nodulo 300-400
Nella terapia dell'adenoma autonomo, per ablazione si intende ablazione dell'adenoma, non della ghiandola e coincide col ripristino della normale funzione				

NOTA: 300 Gy corrispondono grossolanamente a 300 $\mu\text{Ci/g}$. Le ghiandole con numerosi, piccoli follicoli del diametro medio di 50 μm sono più radiosensibili di quelle con grandi follicoli; questi ad esempio si possono osservare dopo terapia con antitiroidei. La colloide infatti frena i β , che in parte non raggiungono le cellule. Siccome gli ultrasuoni vengono riflessi nella giunzione tra cellule e colloide, le ghiandole con grossi follicoli sono ipoecogene mentre quelle con piccoli follicoli sono iperecogene. Simulazioni montecarlo mostrano che ghiandole ipoecogene, con follicoli di 200-400 μm dovrebbero ricevere attività 15-20% maggiori rispetto alle iperecogene [57].

La personalizzazione del trattamento non è basata su vincoli di dose per organi critici: il calcolo dell'attività da somministrare è finalizzato solo a garantire la prescrizione di dose assorbita al bersaglio. La terapia con ^{131}I è associata a modesti effetti collaterali, a breve e lungo termine.

Gli effetti acuti vengono generalmente curati o prevenuti da adeguate terapie di supporto.

L'ipotiroidismo si verifica frequentemente, soprattutto nel morbo di Basedow, e può essere di tipo precoce (entro 1 anno), o tardivo (sino a decine di anni dal trattamento). Esso comunque si verifica anche dopo il trattamento chirurgico e in una quota dei pazienti trattati esclusivamente con antitiroidei di sintesi. Più che un vero effetto collaterale, l'ipotiroidismo si può considerare un rischio calcolato o un vero e proprio effetto voluto. In passato si tentava di calibrare l'attività di radioiodio in maniera tale da ridurre l'incidenza della successiva ipofunzione ghiandolare. L'esperienza di anni di follow-up suggerisce tuttavia che dosi minori riescono a ridurre la frequenza di ipotiroidismo precoce ma non di quello tardivo, che è indipendente dalla dose. E' divenuta quindi sempre più comune la pratica di prescrivere dosi assorbite medio - alte che garantiscono l'efficacia terapeutica a spese di un maggiore rischio di ipotiroidismo precoce [54].

Data la lunga aspettativa di vita dei pazienti trattati per ipertiroidismo, è opportuno citare il possibile effetto stocastico di carcinogenesi. Gli studi condotti su decine di migliaia di pazienti, con follow-up prolungati, hanno evidenziato che tale rischio è estremamente basso nell'adulto, e non è quindi un fattore limitante della terapia [54].



8.4 Cenno al metodo dosimetrico

8.4.1 Dosimetria previsionale

Le linee guida EANM sui metodi dosimetrici [58] sono particolarmente esaustive. La dosimetria previsionale si effettua determinando i parametri biocinetici individuali. Raccomandiamo il conteggio a 24 e almeno a 96 ore; con la conveniente aggiunta se possibile del punto a 2 – 4 ore. L'uso di soli tre punti induce un errore massimo sul calcolo dell'attività da somministrare inferiore a 37 MBq [59]. Lo studio biocinetico può essere effettuato tramite ^{131}I , oppure anche con ^{123}I . Per il conteggio nel Graves-Basedov è sufficiente la sonda di captazione, mentre nei noduli autonomi è necessario l'imaging con gamma camera.

La massa del volume bersaglio viene determinata tramite imaging, che può essere tipicamente ecografico, o scintigrafico planare (con l'approssimazione dell'ellissoide di rotazione). Per la determinazione della massa del bersaglio (intera tiroide nel Graves, o noduli) tramite scintigrafia planare, si può adoperare lo ^{123}I o, tenendo presenti le diverse caratteristiche biologiche, il $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetato. Essi consentono una migliore qualità dell'immagine e migliore profilo radio-protezionistico rispetto al ^{131}I . In alternativa si può usare anche lo stesso ^{131}I contestualmente alla misura della captazione. ^{131}I è poco costoso e molto disponibile, ma fornisce una qualità di immagine inferiore.

L'ecografia ha tutti i limiti delle misure morfologiche, ma consente l'eventuale correzione dell'attività da somministrare (vedi nota alla tabella 1).

8.4.2 Dosimetria di verifica

La dosimetria di verifica può essere effettuata facilmente ripetendo lo studio biocinetico post-somministrazione terapeutica dello ^{131}I .



9. TERAPIA DI LINFOMA NON HODGKIN CON ^{90}Y IBRITUMOMAB TIUXETAN (ZEVALIN®)

La radioimmunoterapia con ibritumomab tiuxetan secondo il regime registrativo a posologia fissata a 14.8 MBq/kg è una terapia standardizzata.

La dosimetria previsionale è fattibile in regime ambulatoriale mediante somministrazione dell'anticorpo marcato con ^{111}In , seguendo lo stesso schema con somministrazione precedente di rituximab [60, 61, 62]. Sono riportati due casi in cui tale dosimetria ha evitato seri sovradosaggi al fegato sospendendo la somministrazione sperimentale pianificata con 56 MBq/kg [63]. Questo è pertanto lo scopo principale di questa pratica: la limitazione delle dosi agli organi sani in casi particolari. Tuttavia il costo di tale pratica è pari a quello della terapia stessa, poiché è richiesto l'uso dello stesso anticorpo. Il numero di casi trattati recentemente in Italia è esiguo (41 nel 2015 [64]). Questi due fattori spingono il bilancio globale costo-beneficio a definire come opzionale la dosimetria previsionale con Zevalin somministrato secondo posologia standard. Somministrazioni off label ad alta attività all'interno di trial richiedono la dosimetria previsionale, come tutte le terapie sperimentali.

La dosimetria di verifica dovrebbe essere effettuata su immagini di ^{90}Y Bremsstrahlung. La grande incertezza di quantificazione su tale tipo di immagini rende vano lo sforzo in tal senso.

10. TERAPIA PALLIATIVA DEL DOLORE DA METASTASI OSSEE MEDIANTE ^{153}Sm -EDTMP (Quadramet®)

La terapia con ^{153}Sm -EDTMP secondo il regime registrativo a posologia fissata di 37 MBq/kg è una terapia standardizzata.

Lo scopo della dosimetria previsionale è personalizzare e massimizzare la somministrazione abbandonando tale posologia in modo da aumentare e prolungare l'effetto antalgico.

La dosimetria previsionale è fattibile con metodi molto semplici mediante la determinazione della attività incorporata dallo scheletro utilizzando $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP in sede di scintigrafia ossea con due misure, una subito dopo somministrazione e una a 6 ore [65]. Le misure dei conteggi sul corpo intero possono essere effettuate con sonda esterna o scansione whole body con gamma camera. L'attività incorporata può essere effettuata anche mediante raccolta cumulativa delle urine. La correlazione con la tossicità ematologica è dimostrata ed è migliorabile con metodi semplici [66]. In base ai due lavori riportati, la soglia di 2 Gy al midollo emopoietico può essere superata con sicurezza. La dosimetria di verifica si effettua con gli stessi metodi, dopo somministrazione terapeutica.

La semplicità metodologica spinge il bilancio costo-beneficio a raccomandare questo tipo di dosimetria, sia in fase previsionale che di verifica.



11. RADIO SINOVIORTESI

E' da considerarsi terapia standardizzata.

La terapia loco regionale delle infiammazioni delle capsule sinoviali mediante emettitori beta non presenta problematiche cliniche vista la limitatissima regione irradiata. Le metodologie di pianificazione del trattamento possibili sono riassunte in un ottimo lavoro di rassegna recentemente pubblicato [67]. I metodi più sofisticati ricavano da immagini di risonanza le necessarie informazioni morfologiche dell'articolazione (es. area e spessore della membrana sinoviale da trattare). A queste immagini vengono applicate simulazioni MonteCarlo per il calcolo dei fattori di dose S personalizzati. Il bilancio tra le difficoltà tecniche e l'utilità clinica rende tale dosimetria opzionale.

12. TERAPIE SPERIMENTALI

La direttiva 2013/59 è esplicita in tal proposito. L'articolo 56, comma 3 d recita:

nel caso di pazienti che accettano volontariamente di sottoporsi a trattamento medico sperimentale e che si aspettano di ricevere un beneficio diagnostico o terapeutico da tale trattamento, il medico specialista e/o il prescrittore consideri i livelli delle dosi interessate su base individuale prima che abbia luogo l'esposizione.

Unica nota a tale norma il fatto che, come abbiamo visto, non è sempre possibile tecnicamente effettuare una dosimetria per nuovi radio farmaci o dispositivi medici.

13. REGISTRAZIONE DI NUOVI RADIOFARMACI O DISPOSITIVI MEDICI

Esistono numerosi e promettenti agenti terapeutici radio marcati che potrebbero venir registrati nel prossimo futuro (es. PSMA marcato con ^{177}Lu o con gli emettitori alfa ^{225}Ac o ^{213}Bi , oppure molecole marcate con ^{64}Cu , microsferi marcate con ^{166}Ho).

L'importanza clinica di questo tipo di agenti impone per il futuro la classificazione di queste terapie come non standardizzate. L'ottimizzazione e quindi la dosimetria per tali agenti è raccomandata, indipendentemente dal criterio di somministrazione indicato nella registrazione. I metodi dosimetrici devono ovviamente essere messi a punto caso per caso. Un esempio è riportato fra i riferimenti [68].



14. APPELLO FORMALE ALLE AUTORITA' REGOLATORIE

Il presente documento approvato dalle due Associazioni Italiane di Medicina Nucleare e di Fisica Medica, si appella formalmente agli organismi regolatori (EMA, AIFA a simili) affinché, in caso di registrazione di nuovi agenti, qualora vengano previste somministrazioni a posologia fissa, il foglio illustrativo contempli in parallelo anche la possibilità di somministrazione personalizzata su base dosimetrica, in ottemperanza al principio di ottimizzazione (all'art. 56 comma 1 della BSS 2013/59), sotto responsabilità diretta del team terapeutico, senza dover chiedere necessariamente approvazione da parte di un comitato etico, ma osservando limiti di indicatori dosimetrici per gli organi a rischio pubblicati o dedotti da studi interni precedenti approvati da un comitato etico che abbiano determinato tali limiti.

TABELLE RIASSUNTIVE



DOSIMETRIA PREVISIONALE Terapia o farmaco	ST = Terapia standardizzata	Fattibilità dosimetria OAR con tecniche attualmente disponibili	Necessità clinica dosimetria OAR	Fattibilità dosimetria al target con le tecniche attualmente disponibili	Necessità clinica/economica dosimetria target	Dosimetria previsionale, raccomandata vs opzionale	Dosimetria previsionale: A=ambulatoriale - R=ricovero	Agente
CA tiroide ablazione adulti	ST	SI	NO (1)	NO	NO	Opzionale su target	A	131-I
CA tiroide metastasi locoreg adulti	ST	SI	NO (1)	raramente	SI	Opzionale su sangue e su target	A	131-I
CA tiroide metastasi a distanza adulti	NON ST	SI	SI	non sempre	SI	RACCOMANDATA su sangue, se possibile anche su target	A	131-I
CA tiroide pediatrici, dializzati o casi partic.	NON ST	SI	SI	non sempre	SI	RACCOMANDATA su sangue, se possibile anche su target	A	131-I
CA tiroide micrometastasi polmone diffuse	NON ST	SI	SI	SI	SI	RACCOMANDATA su sangue e su polmone	A	131-I
Radioembolizzazione epatica 90Y	NON ST	SI	SI	SI	SI	RACCOMANDATA SU TUMORE E NON TUMORE	R	99mTc-MAA
Radioembolizzazione epatica 166Ho	NON ST	SI	SI	SI	SI	RACCOMANDATA SU TUMORE E NON TUMORE	R	99mTc-MAA, meglio 166Ho (2)
mIBG pediatrica	NON ST	SI	SI	non sempre	SI	RACCOMANDATA su corpo intero, se possibile anche su target	A	131-I mIBG
mIBG adulti	NON ST	SI	NO (3)	non sempre	SI	Opzionale su corpo intero e se possibile anche su target	A	131-I mIBG
177Lu analoghi somatostatina	NON ST	SI	SI	SI	SI	RACCOMANDATA peri-terapia 177Lu 1 ^a somministrazione	R	177Lu
90Y analoghi somatostatina	NON ST	NON con 90Y	SI	NON con 90Y	SI	RACCOMANDATA peri-terapia 177Lu 1 ^a somministrazione	-	-
223Ra	ST	NO	NO (4)	NO	SI	Opzionale su target - peri-terapia 1 ^a somministrazione e successive	-	-
Iperitiroidismo Graves	ST	SI	NO	SI	SI	RACCOMANDATA su target	A	131-I
Iperitiroidismo noduli autonomi	ST	SI	NO	SI	SI	RACCOMANDATA su target e lobo controlaterale	A	131-I o 123-I
Linfoma non Hodgkin's	ST	SI	NO (5)	NO	NO	Opzionale su OAR	A	111In-Zevalin
153Sm EDTMP Quadramet	ST	SI	SI	SI	NO	RACCOMANDATA su midollo emopoietico	A	99mTc-difosfonato
Radiosinovioresi	ST	NO	NO	NO	NO	Opzionale - Non fattibile con metodi semplici	-	-
Terapie sperimentali	NON ST	da definire	SI	da definire	SI	RACCOMANDATA su OAR e su target. Metodi da definire	-	-
PSMA	NON ST	SI	SI	SI	SI	RACCOMANDATA su OAR e su target. Metodi da definire	-	-
OAR = organi a rischio								
(1) Tranne i casi particolari descritti sotto								
(2) Di prossima registrazione								
(3) Mantenendo attività < 11 GBq								
(4) Se posologia standard								
(5) Tranne casi sporadici								



DOSIMETRIA DI VERIFICA Terapia o farmaco	ST = Terapia standardizzata	Fattibilità dosimetria OAR con tecniche attualmente disponibili	Necessità clinica dosimetria OAR	Fattibilità dosimetria target con tecniche attualmente disponibili	Necessità clinica/economica dosimetria target	Dosimetria di verifica, raccomandata vs opzionale	Dosimetria di verifica: A=ambulatoriale - R=ricovero	Agente
CA tiroide ablazione adulti	ST	SI	NO (1)	NO	NO	Opzionale su target	R	131-I
CA tiroide metastasi locoreg adulti	ST	SI	NO (1)	raramente	SI	Opzionale su sangue e su target	R	131-I
CA tiroide metastasi a distanza adulti	NON ST	SI	SI	non sempre	SI	RACCOMANDATA su sangue, se possibile anche su target	R	131-I
CA tiroide pediatrici, dializzati o casi partic.	NON ST	SI	SI	non sempre	SI	RACCOMANDATA su sangue, se possibile anche su target	R	131-I
CA tiroide micrometastasi polmone diffuse	NON ST	SI	SI	SI	SI	RACCOMANDATA su sangue e su polmone	R	131-I
Radioembolizzazione epatica 90Y	NON ST	SI	SI	SI	SI	RACCOMANDATA SU TUMORE E NON TUMORE	R	Microsfere 90Y PET
Radioembolizzazione epatica 166Ho	NON ST	SI	SI	SI	SI	RACCOMANDATA SU TUMORE E NON TUMORE	R	Microsfere 166Ho SPECT o MRI
mIBG pediatrica	NON ST	SI	SI	non sempre	SI	RACCOMANDATA su corpo intero, previsionale per la somministrazione successiva. Se possibile anche su target	R	131-I
mIBG adulti	NON ST	SI	SI	non sempre	SI	RACCOMANDATA su corpo intero, previsionale per la somministrazione successiva. Se possibile anche su target	R	131-I
177Lu analoghi somatostatina	NON ST	SI	SI	SI	SI	RACCOMANDATA su OAR e target, previsionale per la somministrazione successiva.	R	177Lu
90Y analoghi somatostatina	NON ST	NO	SI	NO	SI	Non fattibile con 90Y. Riferirsi a 177Lu.	-	-
223Ra	ST	NO	NO (2)	Non sempre	SI	Opzionale su target	A	223Ra
Ipertiroidismo Graves	ST	SI	NO	SI	NO	Opzionale, su target	A	131-I
Ipertiroidismo noduli autonomi	ST	SI	NO	SI	NO	Opzionale, su target	A	131-I
Linfoma non Hodgkin's	ST	NO	NO (3)	NO	NO	NON FATTIBILE con 90Y	-	-
153Sm EDTMP Quadramet	ST	SI	SI	SI	NO	RACCOMANDATA su midollo emopoietico	A	153Sm-EDTMP
Radiosinovioresi	ST	NO	NO	NO	NO	Non fattibile con metodi comuni	-	-
Terapie sperimentali	NON ST	da definire	SI	da definire	SI	RACCOMANDATA su OAR e su target. Metodi da definire	R	A seconda dei casi
PSMA	NON ST	SI	SI	SI	SI	RACCOMANDATA su OAR e su target. Metodi da definire	R	A seconda dei casi
OAR = organi a rischio								
(1) Tranne i casi particolari descritti sotto								
(2) Se posologia standard								
(3) Tranne casi sporadici								



CONFLITTI DI INTERESSE

Gli autori dichiarano i seguenti legami negli ultimi due anni con industrie nel settore

Carlo Chiesa è il P.I. in un progetto di ricerca annuale sostenuto finanziariamente, ha effettuato giornate di consulenza ed è stato supportato per congressi daa BTG Biocompatibles. E' consulente di Alfasigma (2017-2018).

Marco Maccauro ha effettuato giornate di consulenza ed è stato supportato per congressi da BTG Biocompatibles.

Massimiliano Pacilio ha avuto nel 2017 un rapporto di consulenza con Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc., in qualità di membro del "Targeted Alpha Therapy Working Group Advisory Board".

Lidia Strigari, Oreste Bagni, Francesco Scopinaro: nulla da dichiarare

CURRICULUM DEGLI AUTORI

Carlo Chiesa

Consigliere anziano del comitato dosimetria della EANM. Coordinatore del gruppo di lavoro AIFM Fisica applicata alla medicina nucleare. Membro del Consiglio Direttivo AIFM.

Massimiliano Pacilio

Direttore dell'Unità Dipartimentale di Fisica Sanitaria Policlinico Umberto I Roma. Responsabile scientifico di vari corsi di aggiornamento AIFM sulla dosimetria in terapia radiometabolica. Professore incaricato di dosimetria interna presso la Scuola di Specializzazione in Fisica Medica e la Scuola di Specializzazione in Medicina Nucleare dell'Università "Sapienza" di Roma.

Lidia Strigari

Direttore del Laboratorio Fisica sanitaria e sistemi esperti dell'IRE IFO Roma. Membro del comitato dosimetria dell'EANM. Coordinatore del sottogruppo AIFM dosimetria interna.

Oreste Bagni

Direttore medicina nucleare Ospedale S. Maria Goretti, Latina. Capo dipartimento diagnostica per immagini. Membro del Consiglio Direttivo AIMN.

Marco Maccauro

Dirigente Medico IRCCS Fondazione Istituto Nazionale Tumori Milano Coordinatore del gruppo terapia e dosimetria dell'AIMN.



Francesco Scopinaro

Direttore Medicina Nucleare Osp. S. Andrea Roma. Ordinario Med 36 presso l'Università Sapienza Università di Roma.

Si ringraziano i revisori per AIFM

Michele Stasi (Direttore Fisica Sanitaria Ospedale Mauriziano, Torino, presidente AIFM)

Vittorio Cannatà (Direttore Fisica Sanitaria Ospedale Bambin Gesù, Roma, vicepresidente AIFM)

Maria Concetta Longo (Fisica Sanitaria, Ospedale Bambin Gesù, Roma)

Roberta Matheoud (Fisica Sanitaria Ospedale di Novara)

RIFERIMENTI

-
- ¹ Chiesa C, Sjogreen Gleisner K, Flux G, Gear J, Walrand S, Bacher K, Eberlein U, Visser E, Chouin N, Ljungberg M, Bardies M, Lassmann M, Strigari L, Konijnenberg MW The conflict between treatment optimization and registration of radiopharmaceuticals with fixed activity posology in oncological nuclear medicine therapy Eur J Nucl Med Mol Imaging (2017) 44:1783-1786
 - ² Frederik A. Verburg, Markus Luster, Luca Giovanella, Michael Lassmann, Carlo Chiesa, Nicolas Chouin, Glenn Flux for the EANM Thyroid, Radiation Protection and Dosimetry Committees The reset button revisited: why high activity ¹³¹I therapy of advanced differentiated thyroid cancer after dosimetry is advantageous for patients Eur J Nucl Med Mol Imaging (2017) 44:915–917
 - ³ Lidia Strigari, Mark Konijnenberg, Carlo Chiesa, Manuel Bardies, Yong Du, Katarina Sjogreen Gleisner, Michael Lassmann, Glenn Flux The evidence base for the use of internal dosimetry in the clinical practice of molecular radiotherapy Eur J Nucl Med Mol Im (2014) 41:1976–1988
 - ⁴ K. Kulkarni, D. Van Nostrand, F. Atkins, M. Aiken, K. Burman, and L. Wartofsky The Relative Frequency in Which Empiric Dosages of Radioiodine Would Potentially Overtreat or Undertreat Patients Who Have Metastatic Well-Differentiated Thyroid Cancer THYROID (2006) 16:1019-1023
 - ⁵ Klubo-Gwiedzinska J, Van Nostrand D, Atkins F, Burman K, Jonklaas J, Mete M, Wartofsky L. Efficacy of dosimetric versus empiric prescribed activity of ¹³¹I for therapy of differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab (2011) 96: 3217-3225
 - ⁶ M. Lassmann, H Hanscheid, C. Chiesa, C. Hindorf, G. Flux, M. Luster “EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy Eur J Nucl Med Mol Imaging (2008) 35:1233-1235



-
- ⁷ Bianchi L, Baroli A, Lomuscio G, Pedrazzini L, Pepe A, Pozzi L, et al. Dosimetry in the therapy of metastatic differentiated thyroid cancer administering high ¹³¹I activity: the experience of Busto Arsizio Hospital (Italy). *Q J Nucl Med Mol Im* 2012; 56:515-21 PMID: 23358404
- ⁸ Chiesa C, Castellani MR, Vellani C, Orunesu E, Negri A, Azzeroni R, et al. Individualized dosimetry in the management of metastatic differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med Mol Im* 2009; 53(5): 546-61. PMID:19910908
- ⁹ Marta Cremonesi, Carlo Chiesa, Lidia Strigari, Mahila Ferrari, Francesca Botta, Francesco Guerriero, Concetta De Cicco, Guido Bonomo, Franco Orsi, Lisa Bodei, Amalia Di Dia, Chiara Maria Grana and Roberto Orecchia Radioembolization of hepatic lesions from a radiobiology and dosimetric perspective *Front Oncol*. 2014 Aug 19;4:210. doi: 10.3389/fonc.2014.00210. eCollection 2014
- ¹⁰ Garin E, Lenoir L, Edeline J, Laffont S, Mesbah H, Porée P, Sulpice L, Boudjema K, Mesbah M, Guillygomarc'h A, Quehen E, Pracht M, Raoul JL, Clement B, Rolland Y, Boucher E. Boosted selective internal radiation therapy with ⁹⁰Y-loaded glass microspheres (B-SIRT) for hepatocellular carcinoma patients: a new personalized promising concept. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2013) 40:1057-1068
- ¹¹ Knesaurek K, Machac J, Muzinic M, DaCosta M, Zhang Z, Heiba S. Quantitative comparison of yttrium-90 (⁹⁰Y)-microspheres and technetium-99m (^{99m}Tc)-macroaggregated albumin SPECT images for planning ⁹⁰Y therapy of liver cancer. *Technol Cancer Res Treat* (2010) 9:253-62.
- ¹² Jiang M, Fishman A, Nowakowski FS, Heiba S, Zhang Z, Knesaurek K, Weintraub J, Machac J. Segmental perfusion differences on paired Tc-99m macroaggregated albumin (MAA) hepatic perfusion imaging and yttrium-90 (⁹⁰Y) bremsstrahlung imaging studies in SIR-sphere radioembolization: associations with angiography. *J Nucl Med Radiat Ther* (2012) 3:1
- ¹³ Wondergem M, Smits ML, Elschot M, de Jong HW, Verkooijen HM, van den Bosch MA, Nijsen JF, Lam MG. ^{99m}Tc-macroaggregated albumin poorly predicts the intrahepatic distribution of ⁹⁰Y resin microspheres in hepatic radioembolization. *J Nucl Med* (2013) 54:1294-301. doi: 10.2967/jnumed.112.117614
- ¹⁴ Gnesin S, Canetti L, Adib S, Cherbuin N, Silva Monteiro M, Bize P, Denys A, Prior JO, Baechler S, Boubaker A Partition Model-Based ^{99m}Tc-MAA SPECT/CT Predictive Dosimetry Compared with ⁹⁰Y TOF PET/CT Posttreatment Dosimetry in Radioembolization of Hepatocellular Carcinoma: A Quantitative Agreement Comparison *J Nucl Med*. 2016 Nov;57(11):1672-1678
- ¹⁵ Haste P, Tann M, Persohn S, LaRoche T, Aaron V, Mauxion T, Chauhan N, Dreher MR, and Johnson MS, Correlation of Technetium-99m Macroaggregated Albumin and Yttrium-90 Glass Microsphere Biodistribution in Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Review of Pretreatment Single Photon Emission CT and Posttreatment Positron Emission Tomography/CT *J Vasc Interv Radiol* 2017;28:722–730



-
- ¹⁶ Elschot M, Nijssen JFW, Lam MGEH, et al. 99mTc-MAA overestimates the absorbed dose to the lungs in radioembolization: a quantitative evaluation in patients treated with 166Ho-microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:1965–1975
- ¹⁷ Botta F, Ferrari M, Chiesa C, Vitali S, Guerriero F, Nile MC, Mira M, Lorenzon L, Pacilio M, Cremonesi M. Impact of missing attenuation and scatter corrections on 99m Tc-MAA SPECT 3D dosimetry for liver radioembolization using the patient relative calibration methodology: A retrospective investigation on clinical images. *Med Phys*. 2018 Apr;45(4):1684-1698. doi: 10.1002/mp.12774. Epub 2018 Feb 23. PMID: 29383733
- ¹⁸ Lashford LS, Lewis IJ, Fielding SL, Flower MA, Meller S, Kemshead JT, Ackery D Phase I/II study of iodine 131 metaiodobenzylguanidine in chemoresistant neuroblastoma: a United Kingdom Children's Cancer Study Group investigation *J Clin Oncol*. 1992;10(12):1889-96
- ¹⁹ Matthay KK, DeSantes K, Hasegawa B, Huberty J, Hattner RS, Ablin A et al Phase I dose escalation of 131I-metaiodobenzylguanidine with autologous bone marrow support in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1998;16(1):229-36.
- ²⁰ Matthay KK, Panina C, Huberty J, Price D, Glidden DV, Tang HR et al Correlation of tumor and whole-body dosimetry with tumor response and toxicity in refractory neuroblastoma treated with (131I)-MIBG. *J Nucl Med* 2001;42(11):1713-21.
- ²¹ Monsieurs M, Brans B, Bacher K, Dierckx R, Thierens H. Patient dosimetry for I-131-MIBG therapy for neuroendocrine tumours based on I-123-MIBG scans. *European J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(12):1581-1587
- ²² Flux GD, Guy MJ, Beddows R, Pryor M, Flower MA. Estimation and implications of random errors in whole-body dosimetry for targeted radionuclide therapy. *Phys Med Biol*. 2002; 47(17):3211-23
- ²³ Sisson JC, Hutchinson RJ, Carey JE, Shapiro B, Johnson JW, Mallette SA, Wieland DM. Toxicity from Treatment of Neuro-Blastoma with 131I-Meta-Iodobenzylguanidine. *Eur J Nucl Med* 1988; 14(7-8):337-340
- ²⁴ Fielding SL, Flower MA, Ackery D, Kemshead JT, Lashford LS Lewis I Dosimetry of iodine 131 metaiodobenzilguanidine for treatment of resistant neuroblastoma: results of a UK study *Eur J Nucl Med* 1991;18:308-316
- ²⁵ Matthay KK, DeSantes K, Hasegawa B, Huberty J, Hattner RS, Ablin A et al Phase I dose escalation of 131I-metaiodobenzylguanidine with autologous bone marrow support in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1998;16(1):229-36



-
- ²⁶ Sundlöv A, Sjögren-Gleisner K, Svensson J, Ljungberg M, Olsson T, Bernhardt P, Tennvall J Individualised ¹⁷⁷Lu-DOTATATE treatment of neuroendocrine tumours based on kidney dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Aug;44(9):1480-1489. doi: 10.1007/s00259-017-3678-4. Epub 2017 Mar 22.
- ²⁷ Garske-Román U, Sandström M, Fröss Baron K, Lundin L, Hellman P, Welin S, Johansson S, Khan T, Lundqvist H, Eriksson B, Sundin A, Granberg D Prospective observational study of ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate therapy in 200 patients with advanced metastasized neuroendocrine tumours (NETs): feasibility and impact of a dosimetry-guided study protocol on outcome and toxicity *Eur J of Nucl Med Mol Imaging* (2018) 45:970–988
- ²⁸ Cremonesi M, Ferrari ME, Bodei L, Chiesa C, Sarnelli A, Garibaldi C, Pacilio M, Strigari L, Summers PE, Orecchia R, Grana CM, Botta F Correlation of dose with toxicity and tumour response to ⁹⁰Y- and ¹⁷⁷Lu-PRRT provides the basis for optimization through individualized treatment planning. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 May 21. doi: 10.1007/s00259-018-4044-x. [Epub ahead of print]
- ²⁹ Barone R., Borson-Chazot F., Valkema R, Walrand S., Chauvin F., Gogou L., Kvols L., Krenning E.P., Jamar F., Pauwels S., Patient specific dosimetry in predicting renal toxicity with ⁹⁰Y-DOTATOC: relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose – effect relationship, *The Journal of Nuclear Medicine*, Jan 2005, vol 46 (1), pp: 99S-106S
- ³⁰ Wessels B.W., Konijnenberg M.W., Dale R.G., Breitz H.B., Cremonesi M., Meredith R.F., Green A.J., Bouchet L.G., Brill A.B., Bolch W.E., Sgouros G., Thomas S.R., MIRD pamphlet No. 20: the effect of model assumptions on kidney dosimetry and response-implications for radionuclide therapy, *J Nucl Med*, Nov2008, vol. 49(11), pp: 1884-99
- ³¹ Bodei L., Cremonesi M., Ferrari M., Pacifici M., Grana C.M., Bartolomei M., Baio S.M., Sansovini M., Paganelli G., Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with ⁹⁰Y-DOTATOC and ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors, *Eur J Nucl Med*, Oct 2008, vol. 35(10), pp: 1847-56
- ³² Bergsma H, Konijnenberg MW, Kam BL, Teunissen JJ, Kooij PP, de Herder WW, Franssen GJ, van Eijck CH, Krenning EP, Kwekkeboom DJ. Subacute haematotoxicity after PRRT with (¹⁷⁷)Lu-DOTA-octreotate: prognostic factors, incidence and course. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Mar;43(3):453-63. doi: 10.1007/s00259-015-3193-4. Epub 2015 Sep 30.
- ³³ Forrer F, Krenning EP, Kooij PP, Bernard BF, Konijnenberg M, Bakker WH, Teunissen JJ, de Jong M, van Lom K, de Herder WW, Kwekkeboom DJ. Bone marrow dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with [¹⁷⁷Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Jul;36(7):1138-46. doi: 10.1007/s00259-009-1072-6. Epub 2009 Feb 27.



-
- ³⁴ Walrand S, Barone R, Pauwels S, Jamar F. Experimental facts supporting a red marrow uptake due to radiometal transchelation in 90Y-DOTATOC therapy and relationship to the decrease of platelet counts. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(7):1270–80
- ³⁵ Holger Hartmann & Liane Oehme & Jörg Kotzerke 86Y-DOTATOC uptake in red marrow is not routinely visible *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2011) 38:1384–1385
- ³⁶ Ilan E, Sandstrom M, Wassberg C, et al. Dose Response of Pancreatic Neuroendocrine Tumors Treated with Peptide Receptor Radionuclide Therapy Using 177Lu-DOTATATE. *J Nucl Med*. 2015;56:177-182.
- ³⁷ Garkavij M., Nickel M., Sjögren-Gleisner K., Ljungberg M., Ohlsson T., Wingårdh K., Strand S.E., Tennvall J., 177Lu-[DOTA0,Tyr3] octreotate therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors: Analysis of dosimetry with impact on future therapeutic strategy. *Cancer*, Feb 2010, vol. 116(4), pp: 1084-92
- ³⁸ Hänscheid H, Lapa C, Buck AK, Lassmann M, Werner RA Dose Mapping After Endoradiotherapy with 177Lu-DOTATATE/DOTATOC by a Single Measurement After 4 Days *J Nucl Med* 2018 Jan;59(1):75-81.
- ³⁹ Gleisner KS, Brolin G, Sundlöv A, Mjekiqi E, Östlund K, Tennvall J, Larsson E Long-Term Retention of 177Lu/177mLu-DOTATATE in Patients Investigated by γ -Spectrometry and γ -Camera Imaging *J Nucl Med*. 2015 Jul;56(7):976-84
- ⁴⁰ Fabbri C, Bartolomei M, Mattone V, Casi M, De Lauro F, Bartolini N, Gentili G, Amadori S, Agostini M, Sarti G. (90)Y-PET/CT Imaging Quantification for Dosimetry in Peptide Receptor Radionuclide Therapy: Analysis and Corrections of the Impairing Factors. *Cancer Biother Radiopharm*. 2015 Jun;30(5):200-10.
- ⁴¹ Nilsson S, Larsen RH, Fossa SD, Balteskard L, Borch KW, Westlin JE, et al. First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. *Clin Cancer Res* 2005;11:4451–9
- ⁴² Chittenden S, Hindorf C, Parker CC, Lewington VJ, Pratt BE, Johnson B, et al. Phase 1, open-label study of the biodistribution, pharmacokinetics and dosimetry of Radium-223 dichloride (²²³Ra dichloride) in patients with hormone refractory prostate cancer and skeletal metastases. *J Nucl Med* 2015;56:1304–9
- ⁴³ Murray I, Chittenden SJ, Denis-Bacelar AM, Hindorf C, Parker CC, Chua S, Flux GD. The potential of ²²³Ra and ¹⁸F-fluoride imaging to predict bone lesion response to treatment with ²²³Ra-dichloride in castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1832–44.



-
- ⁴⁴ Hindorf C, Chittenden S, Aksnes AK, Parker C, Flux GD. Quantitative imaging of ²²³Ra-chloride (Alpharadin) for targeted alpha-emitting radionuclide therapy of bone metastases. *Nucl Med Commun* 2012;33:726–32.
- ⁴⁵ Pacilio M, Ventroni G, De Vincentis G, Cassano B, Pellegrini R, Di Castro E, et al. Dosimetry of bone metastases in targeted radionuclide therapy with alpha-emitting ²²³Ra-dichloride. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:21–33.
- ⁴⁶ Pacilio M, Ventroni G, Cassano B, Ialongo P, Lorenzon L, Di Castro E, et al. A case report of image-based dosimetry of bone metastases with Alpharadin (²²³Ra-dichloride) therapy: inter-fraction variability of absorbed dose and follow-up. *Ann Nucl Med* 2016;30:163–8.
- ⁴⁷ Pacilio M, Cassano B, Chiesa C, Giancola S, Ferrari M, Pettinato C, et al. The Italian multicentre dosimetric study for lesion dosimetry in ²²³Ra therapy of bone metastases: calibration protocol of gamma cameras and patient eligibility criteria. *Phys Med* 2016;32:1731–7.
- ⁴⁸ Pacilio M, Cassano B, Pellegrini R, Di Castro E, Zorz A, De Vincentis G, et al. Gamma camera calibrations for the Italian multicentre study for lesion dosimetry in ²²³Ra therapy of bone metastases. *Phys Med* 2017;41:117–23.
- ⁴⁹ Nilsson S, Franzen L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol* 2007;8:587–94.
- ⁵⁰ Bruland ØS, Nilsson S, Fisher DR, Larsen RH. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter ²²³Ra: adjuvant or alternative to conventional modalities? *Clin Cancer Res* 2006;12:6250s–7s.
- ⁵¹ Parker CC, Pascoe S, Chodacki A, O’Sullivan JM, Germà JR, O’Byrne-Tear CG, et al. A randomized, double-blind, dose-finding, multicenter, phase 2 study of radium chloride (Ra 223) in patients with bone metastases and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2013;63:189–97.
- ⁵² Kairemo K, Joensuu T, Rasulo N, Kiljunen T, Kangasmaki A. Evaluation of alpha-therapy with Radium-223-dichloride in castration resistant metastatic prostate cancer-the role of gamma scintigraphy in dosimetry and pharmacokinetics. *Diagnostics* 2015; 5:358–68.
- ⁵³ Siegel JA, Thomas SR, Stubbs JB, Stabin MG, Hays MT, Koral KF, et al. MIRD Pamphlet No. 16: techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. *J Nucl Med* 1999;40:37s–61s.
- ⁵⁴ Dottorini ME, Inglese E, Salvatori M, Signore A., Squatrito S, Vitti P (Associazione Italiana di Medicina Nucleare, Società Italiana di Endocrinologia, Gruppo di lavoro "Dosimetria in



radioterapia metabolica" della Associazione Italiana di Fisica in Medicina). Il trattamento radiometabolico dell'ipertiroidismo. 2005.

- ⁵⁵ Stokkel MPM, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:2218–28.
- ⁵⁶ M. Pacilio, G. Ventroni, V. Frantellizzi, B. Cassano, E. Verdolino, T. Montesano, G. De Vincentis, L. Mango Dose-response correlation in radioiodine therapy of hyperthyroidism from nodular thyroid disease *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2017) 44 (Suppl 2):S119–S956 OP-390
- ⁵⁷ Eterovic D, Antunovic Z, Marcovic V, Grosev D. Planning ¹³¹I therapy for Grave's disease based on the radiation dose to thyroid follicular cells. *JNM* 2008;49: 2026-2030
- ⁵⁸ Hänscheid H, Canzi C, Eschner W, Flux G, Luster M, Strigari L, Lassmann M. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1126-34.
- ⁵⁹ Matheoud R, Canzi C, Reschini E, Zito F, Voltini F, Gerundini P. Tissue-specific dosimetry for radioiodine therapy of the autonomous thyroid nodule. *Med Phys* 2003;30:791-8.
- ⁶⁰ Cremonesi M, Ferrari M, Grana CM, Vanazzi A, Stabin M, Bartolomei M, Papi S, Prisco G, Martinelli G, Paganelli G and Ferrucci PF – High-dose radioimmunotherapy with ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan: comparative dosimetric study for tailored treatment - *J Nucl Med* 2007 48:1871-1879
- ⁶¹ Chiesa C., Botta F., Coliva A., Maccauro M., Devizzi L., Guidetti A., Carlo-Stella C., Seregini E., Gianni M.A., Bombardieri E. – Absorbed dose and biological effective dose in patients with high-risk non-Hodgkin's lymphoma treated with high activity myeloablative ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®) *Eur J Nucl Med Mol Imaging* Volume 36, Issue 11 (2009), Page 1745-1757
- ⁶² Pacilio M, Betti M, Cicone F, Del Mastro C, Montani L, Chiacchiararelli L, Monaco A, Santini E, Scopinaro F A theoretical dose-escalation study based on biological effective dose in radioimmunotherapy with (90)Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010 May;37(5):862-73
- ⁶³ Aricò D, Grana CM, Vanazzi A, Ferrari M, Mallia A, Sansovini M, Martinelli G, Paganelli G, Cremonesi M. The role of dosimetry in the high activity 90Y-ibritumomab tiuxetan regimens: two cases of abnormal biodistribution. *Cancer Biother Radiopharm.* 2009 Apr;24(2):271-5.
- ⁶⁴ Sjögreen Gleisner K, Spezi E, Solny P, Gabina PM, Cicone F, Stokke C, Chiesa C, Paphiti M, Brans B, Sandström M, Tipping J, Konijnenberg M, Flux G Variations in the practice of molecular



radiotherapy and implementation of dosimetry: results from a European survey. *EJNMMI Phys.* 2017 Dec 4;4(1):28.

- ⁶⁵ Bianchi L, Baroli A, Marzoli L, Verusio C, Chiesa C, Pozzi L Prospective dosimetry with ^{99m}Tc-MDP in metabolic radiotherapy of bone metastases with ¹⁵³Sm-EDTMP. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009 Jan;36(1):122-9
- ⁶⁶ Pacilio M, Ventroni G, Basile C, Ialongo P, Becci D, Mango L. Improving the dose-myelotoxicity correlation in radiometabolic therapy of bone metastases with ¹⁵³Sm-EDTMP. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014 Feb;41(2):238-52.
- ⁶⁷ Iftikhar Ahmad, Hasan Nisar, Dosimetry perspectives in radiation synovectomy *Physica Medica* 47 (2018) 64-72
- ⁶⁸ Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, Bronzel M, Apostolidis C, Weichert W, Haberkorn U, Giesel FL, Morgenstern A Targeted α -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ²²⁵Ac-PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding *J Nucl. Med.* 2017 Oct;58(10):1624-1631.