

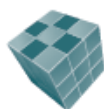


RAPPORTI ISTISAN 25|14

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Assicurazione di qualità nella terapia con radioligandi

Gruppo di Studio
"Assicurazione di qualità in medicina nucleare"



TECNOLOGIE
E SALUTE

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Assicurazione di qualità
nella terapia con radioligandi**

Gruppo di Studio
“Assicurazione di qualità in medicina nucleare”

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

**Rapporti ISTISAN
25/14**

La medicina nucleare prevede la somministrazione di radiofarmaci a scopo diagnostico e/o terapeutico. La terapia con radioligandi (*RadioLigand Therapy*, RLT) è l’approccio più innovativo della medicina di precisione in ambito medico-nucleare, in grado di riconoscere selettivamente le cellule cancerogene ed eliminarle, senza danneggiare le cellule sane. Questo approccio è capace di combinare diagnosi e terapia, sfruttando la differente capacità emittente dei radionuclidi coinvolti. In alcuni casi essa si esplicita tramite un *imaging* che consente di visualizzare le sedi di malattia e, in altri, di irradiare specificatamente le cellule bersaglio. Da qui il termine di *teragnostica*. Uno degli aspetti affascinanti della terapia con radioligandi è la possibilità di combinare le molecole carrier con i differenti radionuclidi generando combinazioni ad alta specificità per le diverse neoplasie. In questo documento saranno affrontati i vantaggi dell’uso clinico della RLT insieme agli aspetti radioprotezionistici e dosimetrici e ad una panoramica nel campo della ricerca e sviluppo clinico.

Parole chiave: Terapia con radioligandi; Teragnostica; Radioprotezione; Dosimetria

Nuclear medicine involves administering radiopharmaceuticals for diagnostic and therapeutic purposes. Radioligand therapy (RLT) is the most innovative approach in precision medicine within nuclear medicine, selectively targeting and eliminating cancer cells without harming healthy cells. This method combines diagnosis and treatment, utilizing the different emission capabilities of the radioisotopes involved. In some cases, it allows imaging to visualize disease locations, while in others, it specifically irradiates target cells, hence the term “*theranostics*”. A fascinating aspect of RLT is the ability to combine carrier molecules with various radioisotopes, creating highly specific combinations for different tumors. This document will discuss the clinical benefits of RLT, along with radioprotection and dosimetry aspects, as well as an overview of research and development in the field.

Key words: Radioligand therapy; Theranostics; Radiation protection; Dosimetry

Per informazioni su questo documento scrivere a: alessandra.palma@iss.it

*Nel documento la forma maschile scelta si riferisce sempre contemporaneamente a persone femminili, maschili e con altra identità di genere, se non diversamente specificato.
Le denominazioni multiple vengono omesse a favore di una migliore leggibilità.*

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Gruppo di Studio “Assicurazione di qualità in medicina nucleare”. *Assicurazione di qualità nella terapia con radioligandi*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2025. (Rapporti ISTISAN 25/14).

Legale rappresentante dell’Istituto Superiore di Sanità: *Rocco Bellantone*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Antonio Mistretta*
Redazione: *Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Gruppo di Studio “Assicurazione di qualità in medicina nucleare”

Medicina nucleare

De Rimini Maria Luisa	UOC Medicina nucleare, AORN Ospedali dei Colli, Napoli
Bartolomei Mirco	UOC Medicina nucleare, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara
Ferrari Cristina	UOC Medicina nucleare, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari
Frantellizzi Viviana	UOC Medicina nucleare, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma
Frega Nicola	UOC Medicina nucleare, AORN Ospedali dei Colli, Napoli
Rovera Guido	SC Medicina nucleare, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino
Zampella Emilia	UOC Medicina nucleare, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II di Napoli

Fisica medica

Cannatà Vittorio	UOC Fisica Sanitaria, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
D'Ambrosio Laura	SC Medicina nucleare e Terapia Radiometabolica, INT IRCCS Fondazione G. Pascale, Napoli
Longo Mariaconcetta	UOC Fisica Sanitaria, Azienda ULSS3 Serenissima, Venezia
Mongelli Vincenza	UOS Fisica Sanitaria, Azienda di Rilievo Nazionale di Alta Specializzazione Garibaldi, Catania
Pettinato Cinzia	SSD Fisica Sanitaria, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
Stasi Michele	SC Interaziendale Fisica sanitaria, AO Ordine Mauriziano di Torino
Zorz Alessandra	Istituto Oncologico Veneto – IRCCS, Padova

Tecniche di radiologia medica, per immagini e radioterapia

Camoni Luca	SC Medicina nucleare -ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia
Palmieri Alfredo	SC Medicina nucleare, Azienda USL di Reggio Emilia

Infermieristica

Amadei Maurizio	UOC Medicina nucleare, Policlinico Tor Vergata, Roma
Perini Carla	UOC Medicina nucleare – Fondazione Policlinico Agostino Gemelli IRCSS, Roma

Radiofarmacia

Agostini Stefania	UOC Medicina nucleare APSS Trento
Santimaria Monica	UOC Medicina nucleare AULSS 8 Berica, Ospedale S. Bortolo, Vicenza

Coordinamento dell'Istituto Superiore di Sanità

Centro Nazionale Tecnologie Innovative in Sanità Pubblica

Cisbani Evaristo
Dini Valentina
Palma Alessandra
Rosi Antonella

Centro Nazionale per la Protezione dalle Radiazioni e Fisica Computazionale

Solfaroli Camillocci Elena

INDICE

Sigle e acronimi	v
Prefazione.....	vii
Introduzione.....	1
Bibliografia	2
1. Terapia medico-nucleare con radioligandi.....	3
1.1 Terapia con radioligandi: teragnostica	3
1.2 Terapia con radioligandi: razionale clinico	4
1.3 Terapia con Lutezio-177	5
1.3.1 Tumori neuroendocrini	6
1.3.2 Cancro della prostata	7
Bibliografia	8
2. Requisiti strutturali, organizzativi e tecnologici	11
2.1 Quadro normativo	11
2.1.1 Definizioni	11
2.1.2 Regime autorizzatorio.....	12
2.1.3 Esposizione medica	13
2.2 Radioprotezione del lavoratore nella RLT	14
2.2.1 Stima di dose agli operatori	14
2.3 Gestione del radiofarmaco	16
2.4 Apparecchiature e dotazioni software.....	16
2.5 Gestione dei rifiuti	17
2.6 Struttura di medicina nucleare con degenza protetta (ospedale, clinica universitaria)	18
2.7 Struttura di medicina nucleare senza degenza protetta (ospedale, clinica universitaria)	19
2.8 Modello organizzativo: figure professionali e team multidisciplinare	20
Bibliografia	24
3. Percorso del paziente nella terapia con radioligandi	26
3.1 Paziente con tumore neuroendocrino	26
3.2 Paziente con carcinoma della prostata	27
3.3 Aspetti di sorveglianza clinica	29
3.3.1 Preparazione del paziente	29
3.3.2 Aspetti di gestione del paziente con tumore neuroendocrino	30
3.3.3 Aspetti di gestione del paziente con cancro alla prostata.....	31
3.4 Indicazioni per il paziente: il consenso informato, raccomandazioni all'atto della dimissione ...	31
3.5 Radioprotezione del paziente	32
Bibliografia	33
4. Garanzia di qualità nel processo della terapia con radioligandi	36
4.1 Giustificazione della pratica terapeutica	36
4.1.1. Vantaggio terapeutico.....	36
4.1.2. Profilo di sicurezza del farmaco	38
4.2 Manuale di qualità.....	39

4.3 Controlli di qualità applicati ai radiofarmaci per RLT	40
4.4 Controlli di qualità sulle apparecchiature.....	41
4.4.1 Obblighi normativi per la definizione di un programma di controlli di qualità	41
4.4.2 Controlli di qualità sui calibratori di attività	45
4.4.3 Controlli di qualità dei tomografi PET/CT	46
4.4.4 Controlli di qualità dei tomografi SPECT/CT	47
4.5 Gestione del rischio clinico	49
4.5.1 Gestione del rischio clinico nell'ambito della RLT	49
4.5.2 Misure profilattiche intra- e post-procedurali	51
4.5.3 Gestione degli effetti collaterali.....	52
Bibliografia	55
5. Dosimetria della terapia con radioligandi.....	60
5.1 Radiobiologia.....	60
5.2 Schema MIRD	62
5.3 Voxel dosimetry.....	63
5.4 Protocolli operativi.....	65
Bibliografia	66
6. Ricerca e sviluppo: prospettive future della terapia con radioligandi.....	69
6.1 Nuovi target e nuovi radioligandi	69
6.1.1 Tumori neuroendocrini	69
6.1.2 Tumori della prostata	70
6.2 Potenziali vantaggi degli alfa-emettitori nella RLT	70
6.3 Estensione prescrittiva della RLT	71
6.4 RLT in associazione con altri farmaci	72
6.4.1 Associazioni con [177Lu]Lu-DOTA-TATE.....	72
6.4.2. Associazioni con [177Lu]Lu-PSMA-617	73
6.5 RLT in altre patologie oncologiche.....	73
6.6 Considerazioni finali.....	74
Bibliografia	76
Appendice A	
Aspetti pratici e metodologici per il calcolo della dose assorbita.....	79

SIGLE E ACRONIMI

AAPM	<i>American Association of Physicists in Medicine</i>
ADT	<i>Androgen Deprivation Therapy</i> (terapia di deprivazione androgenica)
AF	<i>Absorbed Fraction</i> (frazione assorbita)
AIC	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AIFM	Associazione Italiana di Fisica Medica e sanitaria
AIMN	Associazione Italiana di Medicina Nucleare
AIOM	Associazione Italiana di Oncologia Medica
ALARA	<i>As Low AS Reasonably Achievable</i> (il più basso ragionevolmente ottenibile)
ARPI	<i>Androgen Receptor Pathway Inhibitor</i>
ART	<i>Activity Reference Time</i> (tempo di riferimento dell'attività)
ARTA	<i>Androgen Receptor Targeting Agent</i> (agente mirato al recettore degli androgeni)
BED	<i>Biological Effective Dose</i> (dose biologica efficace)
CAPTEM	<i>Capecitabine and Temozolomide</i>
CF	Controlli di Corretto Funzionamento
CQ	Controlli di Qualità
CT	<i>Computed Tomography</i>
DEW	<i>Dual Energy Window</i> (finestra a doppia energia)
DPK	<i>Dose Point Kernel</i> (punto di dose kernel)
DVH	<i>Dose Hystogram Volume</i> (istogramma dose volume)
EANM	<i>European Association Nuclear Medicine</i>
EAU	<i>European Association of Urology</i>
EB	<i>Evans Blue</i> (Blue di Evans)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EFOMP	<i>European Federation of Organisations for Medical Physics</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ENETS	<i>European Neuroendocrine Tumors Society</i>
ERP	<i>Esperto in Radioprotezione</i>
EURADOS	<i>European Radiation Dosimetry Group</i>
[¹⁸ F]-FDG	<i>Fluoro-desossi-glucosio marcato sul Fluoro</i>
FAP	<i>Fibroblast Activation Protein</i> (proteina di attivazione del fibroblasto)
FAPI	<i>FAP Inhibitors</i> (inibitori della proteina di attivazione del fibroblasto)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIA	<i>Fraction Injected Activity</i> (frazione di attività iniettata)
FOV	<i>Field of View</i> (campo visivo)
GEP-NEN	<i>Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasm</i> (neoplasia neuroendocrina gastropancreatica)
GEP-NET	<i>Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumor</i> (neoplasia del tratto gastro-entero-pancreatico)
GnRH	<i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i> (ormone di rilascio delle gonadotropine)
GRPR	<i>Gastrin-Releasing Peptide Receptor</i> (recettore del peptide di rilascio della gastrina)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i> (valutazione delle tecnologie sanitarie)
IAEA	<i>International Agency Energy Atomic</i>

ItaNET	Associazione Italiana Tumori Neuroendocrini
LED	<i>Local Energy Deposition</i> (deposizione locale di energia)
MN	Medico Nucleare
NCA	<i>No carrier added</i> (senza carrier aggiunti)
NEMA	<i>National Electrical Manufacturers Association</i>
NEC	<i>Neuroendocrine carcinoma</i> (Carcinomi Neuroendocrini)
NET	<i>NeuroEndocrine Tumors</i> (tumori neuroendocrini)
NIS	<i>Sodium/iodide Symporter</i> (Simporto Sodio/Iodio)
NPL	<i>Nuclear Physical Laboratory</i>
mCRPC	<i>metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i> (carcinoma metastatico avanzato della prostata resistente alla castrazione)
MIRD	<i>Medical Internal Radiation Dose</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i> (imaging di risonanza magnetica)
OS	<i>Overall Survival</i> (sopravvivenza complessiva)
PET/CT	<i>Positron Emission Tomography-Computed Tomography</i> (tomografia ad emissione di positroni/tomografia computerizzata)
PFS	<i>Progression Free Survival</i> (sopravvivenza libera da progressione della malattia)
PMSA	<i>Prostate Membrane Specific Antigen</i> (antigene prostatico specifico di membrana)
PRRT	<i>Peptide Receptor Radionuclide Therapy</i> (terapia con radionuclidi del recettore peptidico)
PSA	<i>Prostate Specific Antigen</i> (antigene prostatico specifico)
PVE	<i>Partial Volume Effect</i> (effetto di volume parziale)
RC	<i>Recovery Coefficient</i> (coefficiente di recupero)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> (criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi)
RCP	Riassunto Caratteristiche Prodotto
RIR	Responsabile Impianto Radiologico
RLT	<i>Radioligand Therapy</i> (terapia con radioligandi)
RMBLR	<i>Red Marrow Blood Ratio</i> (rapporto sangue midollo rosso)
SIFO	Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici
SFM	Specialista in Fisica Medica
SNMMI	<i>Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging</i>
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i> (tomografia computerizzata a singola emissione di fotoni)
SSTR	<i>Somatostatin Receptor</i> (recettore della somatostatina)
SUV	<i>Standardized Uptake Value</i> (valore di assorbimento standardizzato)
TEW	<i>Triple Energy Window</i> (finestra a tripla energia)
TAC	<i>Time Activity Curve</i> (curva attività-tempo)
TIA	<i>Time Integrated Activity</i> (attività integrata nel tempo)
TNE	Trasportatori della Norepinefrina
TPS	<i>Treatment Planning System</i> (sistema di piano di trattamento)
TSRM	Tecnico Sanitario di Radiologia Medica
VOI	<i>Volume of Interest</i> (volume di interesse)
WHO	<i>World Health Organization</i>

PREFAZIONE

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha da sempre tra i suoi compiti istituzionali quello di svolgere attività di consulenza per la tutela della salute pubblica in relazione alla produzione e all'impiego delle radiazioni usate a scopi diagnostici e terapeutici.

A partire dal 1995, in risposta prima al DL.vo 187/2000 e attualmente alla nuova direttiva 2013/59/Euratom e suo recepimento nazionale del DL.vo 101/2020, l'ISS si occupa di assicurazione di qualità nelle scienze radiologiche (radioterapia, radiodiagnostica, radiologia interventistica e medicina nucleare).

Il lavoro svolto in questo ambito è collocato all'interno del Centro Nazionale Tecnologie Innovative in Sanità Pubblica (TISP) ed è coordinato da ricercatrici e ricercatori ISS che istituiscono Gruppi di Studio (GdS) multidisciplinari, negli specifici ambiti, con il coinvolgimento di tutte le figure professionali nazionali operative nel settore in esame attraverso le rispettive Società Scientifiche/Professionali di appartenenza. I GdS sono costituiti, oltre che da personale ISS, da esperte ed esperti delegati dalle rispettive Associazioni di settore e sono periodicamente rinnovati.

In risposta alla richiesta espressa dalle strutture presenti sul territorio nazionale sono stati finora elaborati 40 volumi nella serie *Rapporti ISTISAN* e diverse pubblicazioni su riviste internazionali *peer-reviewed*, e organizzati numerosi Corsi di formazione itineranti su territorio e audit clinici e dosimetrici.

Gli argomenti su cui sviluppare raccomandazioni nascono da istanze promosse dal territorio che presentano particolari criticità. Sono state elaborate indicazioni sia su temi generali, che tematiche più specifiche. I GdS ISS cercano di affrontare le tematiche emergenti legate agli sviluppi tecnologici delle strumentazioni che fanno uso di radiazioni ionizzanti. A seconda delle tematiche legate all'assicurazione di qualità che vengono affrontate, il TISP si avvale della collaborazione con altri Centri dell'ISS. Questo documento è dedicato all'assicurazione di qualità in medicina nucleare e il lavoro è stato svolto in collaborazione con il Centro Nazionale per la Protezione dalle Radiazioni e Fisica Computazionale.

In particolare, in questo documento saranno affrontati gli argomenti più direttamente legati alla terapia con radioligandi (RLT).

Com'è noto la medicina nucleare è una specialità medica fondata sull'utilizzo di sorgenti radioattive non sigillate, con il razionale teorico che i radiofarmaci, quando somministrati al paziente, si inseriscono in meccanismi biochimico-metabolici alla base di diverse funzioni vitali, consentendo di esplorare un elevato numero di target biologici. I radiofarmaci, in funzione delle caratteristiche fisiche, possono essere utilizzati in percorsi diagnostici (radiazioni β^+ e γ) o terapeutici (radiazioni α e β^-).

La "teragnostica", concetto medico-nucleare che esplicita una diretta interazione tra diagnostica e terapia con radiofarmaci, ha più recentemente aperto a nuovi scenari nella diagnosi e cura di diverse patologie, mirando a target biologici caratterizzanti specifici tumori, secondo la seguente prospettiva: "Vediamo ciò che può essere trattato e trattiamo ciò che vediamo". Tra i target, ad esempio, l'iperespressione dei recettori della somatostatina, evidente nell'*imaging* recettoriale PET (^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT) in alcuni tumori neuroendocrini o la sovraespressione in alcune cellule neoplastiche del PSMA, documentata nella PET/CT nel carcinoma metastatico avanzato della prostata resistente alla castrazione (mCRPC). Considerando che l'elemento variabile tra *imaging* diagnostico e terapia è solo il radionuclide è così evidente che siamo in grado di utilizzare radiofarmaci specifici per diagnostica e per fini terapeutici accomunati, a loro volta, da medesimo target biologico. È evidente, pertanto, che la RLT

rappresenta una profonda evoluzione dei trattamenti di medicina nucleare ed è rivolta ai pazienti cosiddetti *responder* eleggibili con certezza grazie all'*imaging* mirato. Questo processo costituisce un punto chiave della Medicina Personalizzata, quella cultura medica che guarda al paziente come individuo singolo, oltre che alla malattia, ponendolo al centro di un percorso diagnostico-terapeutico.

Oltre alla sua innovativa funzione, la RLT non ha uguali per quanto riguarda l'accuratezza millimetrica del tumore da eliminare: il ligando individua solamente il suo bersaglio, il tumore, senza danneggiare i tessuti vicini, anche quando il cancro è diffuso in diverse sedi e se non è possibile trattarlo con la radioterapia convenzionale. Inoltre, la RLT potrebbe finalmente arrivare dove è impossibile intervenire chirurgicamente o quando un tumore si trova in zone difficili da raggiungere in quanto il bisturi potrebbe danneggiare gravemente le aree circostanti.

Ulteriori terapie mirate che utilizzano radioligandi sono in fase di sviluppo, con la potenziale approvazione di molti nuovi agenti in futuro. L'accesso e la somministrazione di queste RLT dipendono da considerazioni logistiche e strutturali, che variano in base alla specifica modalità di RLT e all'istituzione. La RLT richiede autorizzazioni normative (Nulla Osta di Categoria A o B) per materiali radioattivi, risorse di personale adeguate, spazi di trattamento dedicati e attrezzature di *imaging* appropriate. Nonostante i provati benefici clinici e i requisiti infrastrutturali relativamente modesti della RLT, la somministrazione e l'accesso dei pazienti alla RLT variano molto. Una grande proporzione di pazienti oncologici riceve cure in centri comunitari più piccoli con scarso accesso a cure specialistiche; questi centri potrebbero non avere un volume di pazienti sufficiente a giustificare i costi di avvio per la somministrazione della RLT. I modelli di assistenza istituzionali per la RLT possono variare in risposta alle procedure disponibili presso le singole istituzioni. Sono necessari programmi di RLT robusti per garantire una qualità di assistenza costante, specialmente man mano che aumentano le nuove indicazioni e la domanda di RLT.

INTRODUZIONE

Il mondo scientifico di oggi guarda alla medicina personalizzata, concetto di approccio mirato al singolo paziente e alla sua patologia, in particolare in ambito oncologico. In questo contesto, la medicina nucleare riveste un ruolo determinante per la sua capacità intrinseca di evidenziare caratteristiche biologiche specifiche di un tumore, mettendo il Paziente al centro di un percorso diagnostico-terapeutico mirato.

È proprio in questo ambito, che l'interazione tra diagnostica e terapia con radiofarmaci, la "teragnostica", apre a nuovi scenari di diagnosi e cura, connotando un approccio peculiare della medicina nucleare, capace di associare diagnosi e trattamento terapeutico mirato per uno specifico tumore.

Uno, fra questi, è praticato almeno da 80 anni in medicina nucleare quando, senza ancora definirlo teragnostica, per la diagnosi e la cura del carcinoma tiroideo differenziato si promosse con successo l'uso dell'isotopo radioattivo ¹³¹ dello Iodio, che resta a tutt'oggi una delle principali applicazioni della terapia medico-nucleare.

Oggi la ricerca ha consentito di estendere questo approccio a nuovi bersagli neoplastici, ampliando i potenziali spazi di cura della RLT, che rappresenta l'evoluzione più significativa del concetto di teragnostica. Seguendo infatti la prospettiva "Vedo ciò che tratto e Tratto ciò che vedo", se un target biologico specifico di un tumore è riconosciuto dall'*imaging*, questo consente di eleggere quel paziente alla sua corrispondente terapia specifica con radioligandi.

Nel processo teragnostico, se un target biologico del tumore è riconosciuto da un ligando, questo stesso ligando marcato con isotopi radioattivi, il radioligando, diventa l'evidenza diagnostica di quel target biologico di malattia dando subito accesso al trattamento con RLT. Ciò che cambia tra il radioligando diagnostico e quello terapeutico è il radionuclide pertanto, in termini semplici, siamo in grado di utilizzare radiofarmaci specifici per la diagnostica e radiofarmaci specifici ai fini terapeutici e, l'elemento formidabile, è che entrambi riconoscono e sono rivolti al medesimo target biologico del tumore riconosciuto dal radioligando.

Le potenzialità di cura della RLT diventano quindi estremamente elevate e specifiche, grazie anche alla cinetica specifica del radioligando terapeutico che si internalizza nelle cellule neoplastiche, dove esplica il suo effetto tumoricida. Questo punto chiarisce il chiaro vantaggio della RLT che, non solo svolge il proprio effetto terapeutico con estrema precisione sulle cellule malate, ma non intacca neanche le cellule sane.

L'approccio ha una specificità e sensibilità senza precedenti, tale da consentire l'eliminazione di singole cellule tumorali, ovunque esse si trovino.

Su queste premesse è evidente il motivo per cui la RLT possa essere considerata come il paradigma della medicina personalizzata, che affronta nel singolo paziente una malattia inevitabilmente sempre diversa da quella di chiunque altro.

Pur entrando nei processi biochimici dell'organismo, inoltre, la quantità di molecole vettore del ligando introdotte nell'organismo è tale per cui il radiofarmaco non presenta effetti farmacologici significativi e il principio attivo, costituito dal radionuclide, esplica i suoi effetti biologici radioindotti nelle sole cellule target.

La RLT rappresenta quindi una profonda evoluzione dei trattamenti di medicina nucleare ed è rivolta a pazienti *responder* eleggibili grazie all'*imaging* (teragnostica). Queste premesse e le potenzialità di successo specifico della RLT devono essere la spinta per la ricerca di nuovi target biologici dei tumori, come base per ampliare in un futuro, si spera prossimo, la possibilità di ampliare le indicazioni di eleggibilità a nuovi trattamenti per ulteriori patologie neoplastiche, oltre quelle per cui è attualmente in atto l'autorizzazione.

La natura stessa del radiofarmaco, che ha tempi di decadimento radioattivo ben definiti, impone peraltro rigorose tempistiche di produzione e somministrazione: il processo è avviato di volta in volta per il singolo paziente, ricorrendo a una procedura organizzativa ben strutturata e rigorosa in tutti i passaggi che portano il farmaco dall'azienda produttrice al centro erogatore. Un aspetto che se da un lato rende più complesso adottare il trattamento, dall'altro sottolinea come tutto il percorso terapeutico si attivi in funzione del singolo malato, fin dalla produzione del farmaco.

Le novità introdotte dalla Direttiva europea Euratom 2013/59 (1), recepita in Italia con il DL.vo 101/2020 (2) e il recente documento di EMA (3) aprono scenari molto importanti per lo sviluppo della RLT, sia dal punto di vista organizzativo (possibilità di erogare il trattamento in regime di *day hospital*) sia dell'ottimizzazione e personalizzazione della terapia.

Il rapporto descrive lo stato dell'arte della RLT delineandone anche gli scenari futuri.

La trattazione riporta nel dettaglio gli aspetti della RLT, considerandone lo stato dell'arte con riferimento ai radiofarmaci attualmente disponibili sul territorio nazionale, [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE e [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 e alle loro specifiche indicazioni e prescrizioni terapeutiche per la cura, rispettivamente, di alcuni istotipi di tumori del sistema neuroendocrino e di alcuni istotipi di carcinoma della prostata.

Articolato in 6 capitoli, con l'auspicio di rendere al lettore un quadro dettagliato della RLT, il rapporto associa ai dettagli per quanto oggi consentito anche un Capitolo che guarda al futuro della ricerca e dello sviluppo per documentare le auspiccate prospettive di ampliamento di questi trattamenti per nuovi target biologici e altri tumori.

Al termine del rapporto, un'Appendice, estremamente utile, descrive gli aspetti pratici e metodologici per il calcolo della dose assorbita da organi a rischio e lesioni tumorali utilizzando immagini SPECT/CT quantitative e dal midollo emopoietico sia mediante prelievi ematici seriatati nel tempo che immagini SPECT/CT.

Bibliografia

1. Europe. Council of the European Union. Council Directive 2013/59/Euratom, 5 December 2013, laying down basic safety standards for protection against the dangers arising from exposure to ionising radiation, and repealing Directives 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom and 2003/122/Euratom. *Official Journal of the European Union* L13, 17 January 2014.
2. Italia. Decreto Legislativo 101 del 31 luglio 2020. Attuazione della Direttiva 2013/59/Euratom, che stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, e che abroga le direttive 89/618/Euratom, Rapporti ISTISAN 21/1 2 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom e 2003/122/Euratom e riordino della normativa di settore in attuazione dell'articolo 20, comma 1, lettera a), della legge 117 del 4 ottobre 2019. *Gazzetta Ufficiale* 201 del 12 agosto 2020 - Supplemento ordinario 29.
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *Concept paper on clinical evaluation of therapeutic radiopharmaceuticals in Oncology*. Amsterdam: European Medicines Agency; 2024. (EMA/CHMP/451705/2024).

1. TERAPIA MEDICO-NUCLEARE CON RADIOLIGANDI

1.1 Terapia con radioligandi: teragnostica

La medicina nucleare è una specialità medica che prevede la somministrazione di radiofarmaci a scopo diagnostico e/o terapeutico. Da un punto di vista chimico, i radiofarmaci possono essere costituiti da semplici radionuclidi o da molecole radiomarcate e sono caratterizzati dalla capacità di tracciare specifiche funzioni biologiche, cellulari o metaboliche (1).

L'applicazione diagnostica o terapeutica di tali sostanze dipende dalle proprietà fisiche del radionuclide utilizzato. Nello specifico, i radionuclidi γ -emittenti sono impiegati per finalità diagnostiche grazie alla loro capacità di emettere fotoni, radiazioni elettromagnetiche di origine nucleare caratterizzate da elevato range di penetrazione nei tessuti. In particolare, i radiofarmaci emettitori di fotone singolo trovano applicazione nell'ambito dell'*imaging* scintigrafico SPECT, mentre gli emettitori di positroni (β^+) sono utilizzati in diagnostica PET. I radionuclidi emettitori di particelle α e β^- sono invece caratterizzati dall'abilità di rilasciare elevate quantità di energia con un range di penetrazione estremamente contenuto, provocando morte cellulare per danno diretto al DNA e al microambiente circostante. Per le loro proprietà fisiche essi trovano pertanto applicazione in ambito terapeutico.

Le modalità di decadimento non sono necessariamente esclusive, ma alcuni radionuclidi posseggono la capacità di emettere, in maniera più o meno abbondante, sia fotoni γ che particelle α o β^- . Inoltre, la medesima molecola può essere radiomarcata con diversi radionuclidi ed essere utilizzata sia in ambito diagnostico che terapeutico.

In Tabella 1 sono riportati i principali radionuclidi utilizzati nei trattamenti di RLT.

Tabella 1. Caratteristiche di emissione dei principali radionuclidi utilizzati nella terapia con radioligandi

Radionuclide	Tempo di dimezzamento	Tipo di emissione principale	Energia media (keV)	Energia dei raggi γ (keV)
^{18}F	1,83 h	β^+	634	511
^{68}Ga	68 min	β^+	1899	511
^{90}Y	2,67 g	β^-	934	--
^{131}I	8,01 g	β^-	192	360 720
^{177}Lu	6,65 g	β^-	134	113 208
^{225}Ac	10,0 g	α	5800	99,8

La teragnostica è un'applicazione di medicina nucleare basata sull'integrazione di diagnosi e terapia. Utilizza composti radioattivi molecolari, radioligandi, in grado di identificare uno specifico *marker* di malattia mediante tecniche di *imaging* molecolare. La stessa molecola, radiomarcata con α e β^- emittenti, può essere utilizzata ai fini terapeutici, proprio perché in grado di rilasciare radiazioni ionizzanti in maniera specifica alle cellule patologiche che esprimono i medesimi target biologici. Questo approccio è vantaggioso in quanto è possibile selezionare in

maniera accurata i pazienti candidabili a un trattamento mirato di RLT (2, 3) realizzando un modello concreto di medicina di precisione.

Lo Iodio-131 ha rappresentato il primo sistema teragnostico di successo, in grado di mantenere da diversi decenni un'elevata rilevanza clinica nell'ambito della medicina moderna. Lo Iodio-131 è in grado di emettere fotoni γ e particelle β^- , tale caratteristica ne ha favorito l'impiego per la diagnosi e il trattamento dei tumori differenziati della tiroide (4, 5). Tuttavia, nella pratica clinica, tali caratteristiche fisiche presentano svantaggi sia in termini radioprotezionistici che per quanto riguarda la qualità dell'*imaging*. Tali limitazioni possono essere superate prediligendo un approccio differente, in cui la stessa molecola viene radiomarcata con radionuclidi differenti, l'uno dedicato alla diagnostica e l'altro alla terapia (6).

In Tabella 2 sono riportate i principali radiofarmaci teragnostici attualmente in uso.

Tabella 2. Principali radiofarmaci utilizzati per le procedure teragnostiche

Target	Agente diagnostico	Imaging	Agente terapeutico	Patologia
NIS	^{131}I	SPECT	^{131}I	Tumori tiroidei differenziati
NET	^{123}I -MIBG	SPECT	^{131}I -MIBG	Tumori neuroendocrini
SSTR	^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE ^{68}Ga]Ga-DOTA-TOC ^{68}Ga]Ga-DOTA-NOC	PET	^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE ^{90}Y]Y-DOTA-TATE ^{225}Ac]Ac-DOTA-TATE ^{177}Lu]Lu-DOTA-TOC ^{90}Y]Y-DOTA-TOC ^{225}Ac]Ac-DOTA-TOC	Tumori neuroendocrini
PSMA	^{68}Ga]PSMA-11 ^{68}Ga]PSMA-I&T ^{68}Ga]PSMA-617 ^{18}F]PSMA-1007	PET	^{177}Lu]Lu-PSMA-I&T ^{177}Lu]Lu-PSMA-617 ^{225}Ac]Ac-PSMA-617	Carcinoma della prostata

Nell'era della medicina di precisione, l'approccio teragnostico ha trovato ampia diffusione nel *management* e nel trattamento di diverse patologie oncologiche, dove una profilazione del paziente sempre più accurata è necessaria al fine di migliorare l'efficacia del trattamento, la qualità della vita e limitare l'insorgenza di effetti collaterali.

1.2 Terapia con radioligandi: razionale clinico

Le continue innovazioni nell'ambito della biologia molecolare, della radiochimica e delle metodiche di *imaging* ibrido hanno portato all'identificazione di nuovi target molecolari e ad importanti sviluppi nell'accuratezza diagnostica e nella disponibilità di procedure terapeutiche all'avanguardia.

In tale contesto, la RLT si è affermata come un innovativo e promettente approccio al trattamento della patologia oncologica (Figura 1).

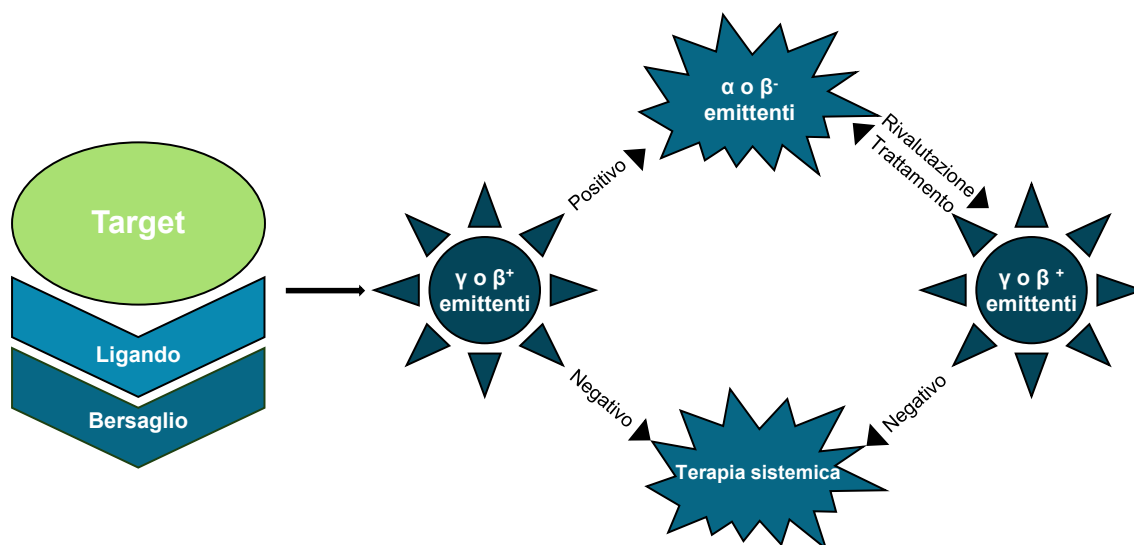


Figura 1. Razionale clinico della terapia con radioligandi

Essa prevede l'utilizzo di radiofarmaci costituiti da un ligando rivolto a uno specifico target cellulare. Il ligando viene opportunamente radiomarcato con un radionuclide β^+/γ emittente, al fine di procedere con l'*imaging* pre-terapia e verificare l'espressione del *biomarker* target del trattamento. La stessa molecola, radiomarcata con emettitori α o β^- , sarà somministrata ai pazienti che mostrano un adeguato livello di espressione del target all'*imaging* molecolare, al fine di ottenere un effetto terapeutico mirato (7).

È opportuno sottolineare come l'identificazione di target espressi quasi esclusivamente a livello delle cellule neoplastiche permetta di migliorare in maniera significativa l'accuratezza diagnostica e la predittività dell'*imaging*, nonché la specificità dell'effetto terapeutico.

L'*imaging* post-terapia viene utilizzato per la valutazione della risposta al trattamento e per modificare, se necessario, il *management* del paziente. Inoltre, risulta molto importante il suo utilizzo in ambito dosimetrico, per la quantificazione della dose di radiazioni assorbita dagli organi sani nonché dalle lesioni target. Tale approccio consente di personalizzare l'attività somministrata al paziente e ottimizzare futuri trattamenti, minimizzando l'esposizione a carico dei tessuti sani (per maggiori dettagli, vedi Capitolo 5).

A questo proposito, nell'ambito della RLT il Lutezio-177 è certamente il radionuclide più utilizzato nella pratica clinica. Esso emette particelle β^- con un'energia di 0,497 MeV, un range di penetrazione di circa 2 mm e un'emivita fisica di 6,65 giorni. Il Lutezio-177 emette inoltre fotoni γ con un'energia prevalentemente di 113 keV (6,2%) e 208 (11%) keV (vedi Tabella 1); tale caratteristica lo rende il radionuclide ideale per l'*imaging* post-terapia con finalità dosimetriche.

La RLT è una realtà emergente, che mira a ridefinire la durata e le applicazioni delle sequenze terapeutiche tradizionali nell'ambito di diverse patologie oncologiche.

1.3 Terapia con Lutezio-177

La RLT, eseguita mediante la somministrazione di farmaci radiomarcati con Lutezio-177, viene attualmente impiegata nel trattamento dei NET e dei tumori prostatici.

1.3.1 Tumori neuroendocrini

I tumori neuroendocrini costituiscono un gruppo eterogeneo di tumori maligni che originano dal sistema cellulare neuroendocrino diffuso. I NET del tratto gastro-entero-pancreatico (GEP-NET) rappresentano oltre il 70% delle neoplasie neuroendocrine, accomunate dalla capacità di sovraesprimere i recettori della somatostatina (SSTR) sulla superficie cellulare, in particolare i sottotipi 2 e 5 (8). I GEP-NET sono estremamente eterogenei sia da un punto di vista clinico che istologico e l'aggressività e la prognosi del tumore sono fortemente correlate al grado di differenziazione. La classificazione della WHO del 2022 stratifica i GEP-NET in accordo con l'indice mitotico (Ki67) e il grado di differenziazione: i tumori a basso grado sono classificati come grado 1 (G1), i gradi intermedi come grado 2 (G2) e i tumori ad alto grado come grado 3 (G3) (9). Da sottolineare che nell'ambito del G3, si distinguono NET G3, forma ben differenziata, e i carcinomi neuroendocrini G3, forma scarsamente differenziata (10, 11). Sebbene i GEP-NET esordiscano nella maggior parte dei casi come malattia localizzata, mostrando un basso tasso di proliferazione e una bassa tendenza a metastatizzare, l'assenza di sintomi associati porta a una diagnosi tardiva e conseguenti ritardi nel trattamento che possono portare alla progressione metastatica del tumore. Sebbene i GEP-NET siano considerati tumori relativamente rari, sia la prevalenza (1,0-1,5% di tutte le neoplasie GEP) che i tassi di incidenza (6,98 nuovi casi all'anno per 100.000 individui negli Stati Uniti) sono aumentati costantemente negli ultimi tre decenni. Questa evidenza riflette la migliore sensibilità delle modalità di *imaging* disponibili e l'efficacia delle nuove opzioni terapeutiche (12). La sovraespressione di SSTR nei GEP-NET costituisce un bersaglio ideale per la diagnosi e la terapia con analoghi della somatostatina radiomarcati (13).

La sovraespressione dei recettori della somatostatina costituisce la base razionale per l'utilizzo delle terapie che utilizzano radioligandi (PRRT o RLT), essendo questo il bersaglio cui si lega il radiofarmaco prima di essere portato all'interno della cellula dove svilupperà la sua azione citotossica, che porterà alla morte della cellula tumorale. Il Lutezio-177 oxodotreotide ($[^{177}\text{Lu}]$ Lu-DOTA-TATE) è stato il primo radiofarmaco autorizzato per il trattamento sistemico dei GEP-NET ben differenziati, che esprimono il recettore della somatostatina sulla superficie cellulare, rappresentando un importante passo avanti nella gestione di questi pazienti. La selezione del paziente candidato a trattamento non può prescindere dall'*imaging* recettoriale, preferibilmente con metodica PET/CT, al fine di valutare l'estensione di malattia e la densità dell'espressione recettoriale. L'indicazione autorizzata si basa prevalentemente sui dati di uno studio clinico di fase III, NETTER-1 (14) in cui l'efficacia e la sicurezza della terapia con $[^{177}\text{Lu}]$ Lu-DOTATATE sono state testate in 229 pazienti con GEP-NET, metastatici, inoperabili, con *imaging* recettoriale positivo. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere $[^{177}\text{Lu}]$ Lu-DOTA-TATE più octreotide a basse dosi, per il controllo dei sintomi, versus octreotide ad alte dosi (14). I risultati del suddetto studio hanno evidenziato un *rate* di PFS significativamente più alto nel gruppo trattato con PRRT (65,2%) rispetto al gruppo trattato con il solo octreotide ad alte dosi (10,8%). Gli stessi risultati sono stati osservati in termini di OS, con 14 morti registrate nel gruppo di studio rispetto alle 26 del gruppo di controllo. Sebbene il risultato sull'OS nell'analisi finale di più recente pubblicazione non sia risultato statisticamente significativo, c'è da sottolineare come si sia verificato un *cross-over* del 36% dei pazienti dal gruppo di controllo al gruppo di studio, che ha verosimilmente avuto un impatto sui dati finali (15). Tra i due bracci di studio c'è stata comunque una differenza di circa un anno a favore del braccio della PRRT, differenza che è da considerare comunque clinicamente significativa. Eventi ematologici avversi di grado 3 e 4 sono stati riportati in appena il 3,6% delle somministrazioni, sottolineando una buona tollerabilità del farmaco che è stata successivamente confermata da ulteriori studi (16). In seguito alla pubblicazione di tali risultati, il $[^{177}\text{Lu}]$ Lu-DOTA-TATE è stato approvato per il trattamento dei GEP-NET ben

differenziati di grado G1 e G2, con *imaging* recettoriale positivo, che siano localmente avanzati non resecabili o metastatici.

Al radiofarmaco è stata riconosciuta la piena innovatività (17) a fronte di un bisogno terapeutico e di un valore terapeutico aggiunto entrambi importanti e di una qualità delle prove bassa (comunque accettabile trattandosi di malattia rara) come esempio importante del valore della teragnostica nel campo della medicina nucleare. Nel corso degli anni, diversi autori si sono concentrati sulla possibilità di estendere l'accesso alla PRRT a popolazioni di pazienti più ampie, nonché sulla personalizzazione dei protocolli di somministrazione e sulla possibile applicazione di protocolli dosimetrici realmente tarati sulle esigenze del singolo paziente. In particolare, la recente pubblicazione dei risultati del NETTER-2 (18) ha prospettato la possibilità di estendere la terapia anche ai pazienti con tumori più aggressivi, rivelando un significativo prolungamento di 14,3 mesi della PFS, la quale è passata da 8,5 mesi nel gruppo di controllo a 22,8 mesi nel gruppo di trattamento. Mancano a tutt'oggi dati approfonditi sulla tossicità a lungo termine della PRRT, sul suo impiego in prima linea, sui metodi per valutarne la risposta e sulla personalizzazione del trattamento.

1.3.2 Cancro della prostata

Il cancro della prostata mCRPC-PSMA positivo rappresenta la seconda neoplasia più frequente tra gli uomini, con circa 1,5 milioni di nuovi casi diagnosticati ogni anno nel mondo, con una più elevata incidenza nei soggetti di età superiore ai 50 anni (19, 20). In Italia, dove l'aspettativa di vita negli uomini è di circa 81 anni, le neoplasie prostatiche sono le più frequenti nell'uomo (19,8% di tutti i tumori maschili) con 41.100 nuove diagnosi nel 2023 (21). Sebbene nella maggioranza dei pazienti la malattia abbia un decorso indolente, l'assenza di sintomatologia nelle fasi iniziali può comportare che la malattia venga diagnosticata in fase già avanzata. Benché questi pazienti presentino inizialmente una buona risposta alla ADT, col tempo la malattia sviluppa resistenza alla castrazione determinando progressione e diffusione metastatica, che può interessare con maggior frequenza il distretto osseo (22). La diagnosi di mCRPC si basa sull'accertamento della progressione biochimica, clinica o radiologica di malattia in condizioni di castrazione (testosterone < 50 ng/dL o 1,7 nmol/L) (23). Le opzioni terapeutiche per i pazienti con mCRPC, un tempo limitate, sono incrementate notevolmente negli ultimi anni, con un impatto significativo sulla sopravvivenza. In particolare, la RLT è emersa come una nuova e promettente opzione terapeutica nei pazienti con mCRPC. Nei pazienti con adenocarcinoma prostatico, infatti, le cellule neoplastiche hanno la capacità di sovraesprimere il PSMA, un enzima transmembrana con un largo dominio extra-cellulare. La sovraespressione del PSMA correla positivamente con il *grading* tumorale. Il PSMA è stato identificato come un importante target teragnostico per l'*imaging* e la RLT nei pazienti con adenocarcinoma prostatico. [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 è disponibile a livello nazionale (24), con l'indicazione autorizzata "in associazione ad ADT con o senza inibitore della via del recettore degli androgeni, per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) progressivo, esprimente l'antigene di membrana specifico della prostata (PSMA), precedentemente trattati con inibitore della via del recettore degli androgeni e chemioterapia a base di taxani" (25).

VISION è lo studio di fase 3 in cui l'efficacia e la sicurezza di [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 sono state testate in 831 pazienti con mCRPC (26). Dai risultati è emerso un incremento significativo della PFS (8,7 vs. 3,4 mesi), oltre che della OS (15,3 vs. 11,3 mesi), quali risultati di efficacia primaria e un allungamento dei tempi del primo evento scheletrico sintomatico (11,5 vs. 6,8), come risultato di efficacia secondario, nei pazienti con mCRPC trattati con RLT + terapia standard rispetto ai pazienti trattati con solo terapia standard (26).

Gli effetti sulla progressione di malattia e sulla variazione dei livelli di PSA sono stati studiati nel TheraP, uno studio di fase 2 in cui il [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 è stato confrontato con la chemioterapia con cabazitaxel in 200 pazienti (27). Una riduzione dei livelli di PSA di almeno il 50% rispetto al valore basale è stata osservata più frequentemente nei pazienti sottoposti a terapia con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA, con una più bassa incidenza di effetti ematologici avversi di grado 3 e 4 ad eccezione della trombocitopenia, in questi pazienti (33%) rispetto a quelli sottoposti a chemioterapia (53%). Ulteriori studi hanno poi confermato la sicurezza della RLT nei pazienti con mCRPC. Studi dosimetrici hanno inoltre individuato come organi maggiormente esposti le ghiandole lacrimali e parotidi, senza tuttavia determinare significativi effetti collaterali a livello clinico (28).

Dati osservazionali e retrospettivi hanno prodotto un insieme coerente di prove a sostegno dell'efficacia e la sicurezza del trattamento con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. In un recente *position paper* dell'EAMN/SNMMI (29) vengono riassunte le evidenze e le relative raccomandazioni di impiego del radiofarmaco al di fuori delle indicazioni autorizzate (Tabella 3).

Tabella 3. Indicazioni per l'utilizzo *off-label* del [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617

Indicazione	Livello di evidenza
• Pazienti con mCRPC • <i>Imaging</i> PET/CT con PSMA positivo • Progressione dopo terapia con inibitori degli androgeni e almeno un regime di taxani	Alto (<i>fortemente raccomandato</i>)
• Pazienti con mCRPC • <i>Imaging</i> PET/CT con PSMA positivo • Progressione dopo terapia con inibitori degli androgeni e docetaxel • Candidati anche a terapia con cabazitaxel	Alto (<i>fortemente raccomandato</i>)
• Pazienti con mCRPC • <i>Imaging</i> PET/CT con PSMA positivo • Progressione dopo terapia con inibitori degli androgeni • <i>Naïve</i> alla terapia con Taxani	Debole

Attualmente sono in corso numerosi *trial* clinici, alcuni dei quali mirano a valutare l'efficacia del trattamento con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA nelle fasi più precoci di malattia, quando il *burden* metastatico è ancora relativamente contenuto, anticipando quindi il *timing* di trattamento rispetto alle terapie convenzionali. Altri studi esplorano nuovi *setting* di cura e strategie combinatorie per aumentare l'efficacia della RLT e superare fenomeni di radioresistenza. L'approccio teragnostico appare così promettente che, utilizzando il medesimo target, sono in studio anche nuovi radiofarmaci contenenti radionuclidi alfa emittenti (30).

Bibliografia

1. HEVESY GC. Radioactive tracers in radiobiological studies; the thirty-sixth Silvanus Thompson Memorial lecture. *Br J Radiol.* 1956;29(345):465-77. doi: 10.1259/0007-1285-29-345-465.
2. Jadvar H, Chen X, Cai W, Mahmood U. Radiotheranostics in cancer diagnosis and management. *Radiology.* 2018;286(2):388-400. doi: 10.1148/radiol.2017170346.
3. Vahidfar N, Eppard E, Farzanehfar S, Yordanova A, Fallahpoor M, Ahmadzadehfar H. An impressive approach in nuclear medicine: theranostics. *PET Clin.* 2021;16(3):327-340. doi: 10.1016/j.cpet.2021.03.011

4. Silberstein EB. Radioiodine: the classic theranostic agent. *Semin Nucl Med.* 2012;42(3):164-70. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2011.12.002.
5. Schlumberger M, Garcia C, Hadoux J, Klain M, Lamartina L. Functional imaging in thyroid cancer patients with metastases and therapeutic implications. *Presse Med.* 2022;51(2):104113. doi: 10.1016/j.lpm.2022.104113.
6. Barca C, Griessinger CM, Faust A, Depke D, Essler M, Windhorst A, *et al.* Expanding theranostic radiopharmaceuticals for tumor diagnosis and therapy. *Pharmaceuticals* (Basel). 2021;15(1):13. doi: 10.3390/ph15010013.
7. Fahey F, Zukotynski K, Capala J, Knight N; Organizing Committee, Contributors, and Participants of NCI/SNMMI Joint Workshop on Targeted Radionuclide Therapy. Targeted radionuclide therapy: proceedings of a joint workshop hosted by the National Cancer Institute and the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. *J Nucl Med.* 2014;55:337-48. doi:10.2967/jnumed.113.135178.
8. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, *et al.* Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008;9(1):61-72. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70410-2.
9. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Head and neck tumours.* Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 9).
10. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, *et al.* WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020;76(2):182-188. doi: 10.1111/his.13975.
11. Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, La Rosa S, Brosens LAA, *et al.* Overview of the 2022 WHO classification of neuroendocrine neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):115-154. doi: 10.1007/s12022-022-09708-2.
12. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, *et al.* Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017;3:1335-1342. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589.
13. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, *et al.* ESMO Guidelines Committee. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31:844-860. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.304.
14. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, NETTER-1 Trial Investigators, *et al.* Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2017;376(2):125-135. doi: 10.1056/NEJMoa1607427.
15. Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, Ruszniewski PB, Bodei L, Hendifar A NETTER-1 investigators, *et al.* ¹⁷⁷Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(12):1752-1763. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00572-6. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2022;23(2):e59. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00028-6.
16. Sitani K, Parghane R, Talole S, Basu S. The efficacy, toxicity and survival of salvage retreatment PRRT with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE in patients with progressive NET following initial course of PRRT. *Br J Radiol.* 2022;95(1137):20210896. doi: 10.1259/bjr.20210896.
17. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina 11 marzo 2019. Riclassificazione del medicinale per uso umano «Lutathera», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 501/2019). *Gazzetta Ufficiale* n.75 del 29 marzo 2019.
18. Singh S, Halperin D, Myrehaug S, Herrmann K, Pavel M, Kunz PL, all the NETTER-2 Trial Investigators, *et al.* [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2-3, well-differentiated,

- gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2024;403(10446):2807-2817. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00701-3.
19. Spandonaro F, D'Angela D, Polistena B, Bruzzi P, Iacovelli R, Luccarini I, *et al*. Prevalence of prostate cancer at different clinical stages in Italy: estimated burden of disease based on a modelling study. *Biology (Basel)*. 2021;10(3):210. doi: 10.3390/biology10030210.
20. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834.
21. AIOM. *I numeri del cancro in Italia*. Milano: Associazione Italiana di Oncologia Medica; 2023. Disponibile all'indirizzo: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2023/12/2023_AIOM_NDC-web.pdf; ultima consultazione 21/01/2025
22. Crawford ED, Higano CS, Shore ND, Hussain M, Petrylak DP. Treating patients with metastatic castration resistant prostate cancer: a comprehensive review of available therapies. *J Urol*. 2015;194(6):1537-47.
23. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, *et al*. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2017;71(4):630-642. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.002.
24. Schuchardt C, Zhang J, Kulkarni HR, Chen X, Müller D, Baum RP. Prostate-specific membrane antigen radioligand therapy using ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T and ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: comparison of safety, biodistribution, and dosimetry. *J Nucl Med*. 2022;63(8):1199-1207. doi: 10.2967/jnumed.121.262713
25. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina 28 marzo 2023. Classificazione, ai sensi dell'articolo 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, del medicinale per uso umano, a base di Lutetio (¹⁷⁷Lu) vipivotide tetraxetan, «Pluvicto». (Determina n. 51/2023). *Gazzetta Ufficiale* n. 84 dell'8 aprile 2023.
26. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, *et al*. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1091-1103. doi: 10.1056/NEJMoa2107322
27. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, Goh JC, *et al*; TheraP Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*. 2021 27;397(10276):797-804. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00237-3.
28. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Baum R, Bozkurt MF, Czernin J, *et al*. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-labelled PSMA-ligands (¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:2536-44.
29. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Hofman MS, Emmett L, Calais J, *et al*. Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of ¹⁷⁷Lu-labeled PSMA-targeted radioligand-therapy (¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(9):2830-2845. doi: 10.1007/s00259-023-06255-8.
30. Gafita A, Marcus C, Kostos L, Schuster DM, Calais J, Hofman MS. Predictors and real-world use of prostate-specific radioligand therapy: PSMA and beyond. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022;42:1-17. doi: 10.1200/EDBK_350946.

2. REQUISITI STRUTTURALI, ORGANIZZATIVI E TECNOLOGICI

2.1 Quadro normativo

Gli aspetti di sicurezza degli operatori, dei pazienti e della popolazione sono regolati in Italia dal DL.vo 101/2020, recepimento della Direttiva 2013/59/EURATOM (1) modificato con il DL.vo 203/2022 (2) che stabilisce le norme fondamentali di protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti per pazienti, lavoratori e popolazione.

Tale decreto indica i requisiti necessari per effettuare pratiche con sorgenti emittenti radiazioni ionizzanti, in campo medico e non, nel rispetto delle condizioni di sicurezza.

In particolare, intende garantire la sicurezza, per tutte le tipologie di pratiche (sanitarie e non), per tutti i destinatari (pazienti, lavoratori e popolazione) e per tutti gli ambienti.

Il DL.vo 101/2020 (1) è molto articolato e complesso e si suddivide in 17 capitoli (Titoli) e 35 Allegati.

In riferimento alla medicina nucleare e in particolare alla gestione radioprotezionistica della RLT sono da segnalare i seguenti Titoli:

- Titolo II: Definizioni (art. 7);
- Titolo VII: Regime Autorizzatorio e disposizioni per i rifiuti radioattivi;
- Titolo XI: Esposizione dei lavoratori;
- Titolo XIII: Esposizioni mediche.

Per quel che riguarda invece gli Allegati sono fondamentali i seguenti:

- Allegato I (art. 30): Determinazione delle condizioni e modalità di applicazione delle disposizioni del presente decreto per le pratiche;
- Allegato XIV (art. 50, comma 6): Determinazione delle condizioni per la classificazione in Categoria A e in Categoria B dell'impiego delle sorgenti di radiazioni ionizzanti, delle condizioni per l'esenzione dal Nulla Osta e delle modalità per il rilascio e la revoca del Nulla Osta;
- Allegato XXV (art. 157, comma 8): Procedure di giustificazione e relativi vincoli di dose e ottimizzazione per coloro che assistono e confortano persone sottoposte ad esposizioni mediche.

2.1.1 Definizioni

Le definizioni sono estremamente importanti per lo sviluppo del quadro normativo e sono tutte presenti all'interno dell'art. 7 del DL.vo 101/2020 e smi (1).

All'interno di questo rapporto si ritiene utile ricordare le seguenti definizioni:

38) «esercente»: una persona fisica o giuridica che ha la responsabilità giuridica ai sensi della legislazione vigente ai fini dell'espletamento di una pratica o di una sorgente di radiazioni;

39) «esperto di radioprotezione»: la persona, incaricata dal datore di lavoro o dall'esercente, che possiede le cognizioni, la formazione e l'esperienza necessarie per gli adempimenti di cui all'articolo 130. Le capacità e i requisiti professionali dell'esperto di radioprotezione sono disciplinate dall'articolo 130;

[...]

47) «esposizione medica»: l'esposizione di pazienti o individui asintomatici quale parte integrante di procedure mediche diagnostiche o terapeutiche a loro stessi rivolte, e intesa a produrre un beneficio alla loro salute, oltre che l'esposizione di assistenti e accompagnatori, nonché di volontari nel contesto di attività di ricerca medica o biomedica

[...]

56) «garanzia della qualità»: tutte quelle azioni programmate e sistematiche necessarie ad accertare con adeguata affidabilità che un impianto, un sistema, un componente o una procedura funzionerà in maniera soddisfacente in conformità agli standard stabiliti. Il controllo della qualità è parte della garanzia della qualità;

[...]

114) «radioterapeutico»: attinente alla radioterapia, compresa la medicina nucleare a scopi terapeutici;

[...]

121) «responsabile di impianto radiologico»: il medico specialista in radiodiagnostica, radioterapia o medicina nucleare, individuato dall'esercente. Il responsabile di impianto radiologico può essere lo stesso esercente qualora questo sia abilitato quale medico chirurgo o odontoiatra a svolgere direttamente l'indagine clinica. Può assumere il ruolo di responsabile di impianto radiologico anche il medico odontoiatra che non sia esercente, limitatamente ad attrezzature di radiodiagnostica endorale con tensione non superiore a 70 kV, nell'ambito della propria attività complementare;

[...]

148) «specialista in fisica medica»: laureato in fisica in possesso del diploma di specializzazione in fisica medica o fisica sanitaria, e, conseguentemente, delle cognizioni, formazione ed esperienza necessarie a operare o a esprimere pareri su questioni riguardanti la fisica delle radiazioni applicata alle esposizioni mediche;

[...]

159) «vincolo di dose»: vincolo fissato come margine superiore potenziale di una dose individuale, usato per definire la gamma di opzioni considerate nel processo di ottimizzazione per una data sorgente di radiazioni in una situazione di esposizione pianificata;

2.1.2 Regime autorizzatorio

L'autorizzazione alla detenzione e impiego di radionuclidi a scopo medico è soggetto a Nulla Osta (artt. 50, 51 e 52 DL.vo 101/2020 e smi) (1).

Nell'Allegato XIV sono previste le condizioni per la classificazione delle pratiche nelle categorie «A» e «B» in relazione ai rischi per la popolazione e i lavoratori connessi con tali attività ed è contenuta la documentazione tecnica da produrre per l'istanza di Nulla Osta che risulta quindi uniformata sul territorio nazionale. Per il rilascio del Nulla Osta di Categoria B, le Regioni devono individuare le autorità titolari del procedimento autorizzativo, gli organi tecnici da consultare e la loro composizione.

Il Nulla Osta per svolgere le pratiche di categoria A è rilasciato dal Ministero dello Sviluppo Economico di concerto con i Ministeri dell'Ambiente, dell'Interno, del Lavoro e delle politiche sociali e della Salute, acquisito il parere dell'ISIN e sentite le regioni territorialmente competenti.

Per quel che riguarda la relazione tecnica da allegare all'istanza di Nulla Osta, è necessario porre particolarmente attenzione ai seguenti aspetti:

- descrizione dei locali e delle aree interessati all'attività di RLT che si intende svolgere, nonché degli ambienti e delle aree circostanti anche esterni all'installazione, indicandone la destinazione d'uso;
- descrizione delle operazioni e pratiche che si intendono svolgere, delle sorgenti di radiazioni e delle attrezzature, con riferimento ai diversi locali e aree; descrizione delle eventuali modalità di movimentazione delle sorgenti all'interno della procedura;

- individuazione e analisi degli eventuali scenari comportanti esposizioni potenziali, delle specifiche modalità di intervento al fine di prevenire le esposizioni o di limitarne le conseguenze sui lavoratori e sulla popolazione;
- vincoli di dose proposti al fine dell'applicazione del principio di ottimizzazione per la popolazione e per i lavoratori;
- produzione e modalità di gestione dei rifiuti radioattivi e, in particolare devono essere fornite informazioni con riferimento ai rifiuti solidi, alla produzione di rifiuti liquidi e aeriformi.

Le principali indicazioni per la redazione della relazione di radioprotezione da allegare alla richiesta di Nulla Osta sono contenute all'interno del Documento Intersocietario AIFM-AIMN (3).

2.1.3 Esposizione medica

Molta attenzione viene posta nel Titolo XIII “Esposizioni mediche”, all'ottimizzazione e alla dimissione dei pazienti sottoposti a terapia (art. 158 e Allegato XXV).

Il comma 3 stabilisce che:

“Per tutte le esposizioni mediche a scopo terapeutico il medico specialista deve programmare individualmente l'esposizione dei volumi bersaglio, con un'appropriata verifica dell'erogazione, tenendo conto che le dosi a volumi e tessuti non bersaglio devono essere le più basse ragionevolmente ottenibili e compatibili con il fine radioterapeutico perseguito con l'esposizione”.

I commi 9 e 10 dell'art. 158 e l'Allegato XXV, prevedono misure individuali di esposizione e raccomandazioni di radioprotezione personalizzate atte a garantire il rispetto dei vincoli di dose prescritti dalla normativa vigente e la sicurezza degli accompagnatori (*caregiver*) e degli individui della popolazione, limitando al minimo i rischi.

I *vincoli di dose efficace* per gli accompagnatori sono i seguenti:

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

Per ogni ciclo di trattamento si intende il numero totale di somministrazioni.

Il vincolo di dose efficace per l'esposizione degli individui della popolazione a seguito della dimissione di pazienti portatori di radioattività è fissato in *0,3 mSv/trattamento*.

Tra le principali novità introdotte dal DL.vo 101/2020, di impatto fondamentale nella RLT, ci sono l'art. 157 comma 8 e l'Allegato XXV dove si stabilisce che:

“per quel che riguarda la somministrazione a scopo terapeutico di radiofarmaci diversi da Iodio-131, la necessità di ricovero in una degenza protetta ed eventuale raccolta delle deiezioni è valutata dal medico specialista su base individuale, sentiti lo Specialista in Fisica Medica e l'Esperto di Radioprotezione”.

Viene quindi superato l'obbligo di ricovero in degenza protetta, che permane solo per i trattamenti con Iodio-131 (con attività superiore a 600 MBq). Il Medico Nucleare (MN) con lo stretto coinvolgimento dello Specialista in Fisica Medica (SFM) e dell'Esperto di Radioprotezione (ERP), potrà dunque gestire la terapia RLT in modo nuovo, purché non vengano meno i requisiti di sicurezza e radioprotezione.

Questa novità apre scenari molto importanti per lo sviluppo presente e futuro della RLT: la possibilità di erogare la terapia in regime diverso da quello del ricovero protetto può aiutare la gestione nella pratica clinica e quindi assicurare un miglior accesso alla RLT.

A tal proposito nel già citato documento intrasocietario AIMN-AIFM (3) vengono ipotizzati i seguenti tre possibili scenari:

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

2.2 Radioprotezione del lavoratore nella RLT

In questo paragrafo tratteremo gli aspetti di radioprotezione dei lavoratori. Per quel che riguarda gli aspetti strutturali e la gestione dei rifiuti si rimanda ai paragrafi successivi.

Per la gestione del paziente si rimanda al Capitolo 3.

2.2.1 Stima di dose agli operatori

I rischi per i lavoratori riguardano sia l'esposizione a irradiazione sia a contaminazione.

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

Per quanto riguarda invece la contaminazione, si sottolinea che i radiofarmaci marcati con Lutezio non sono volatili e il rischio di esposizione interna può essere minimizzato seguendo una corretta procedura di manipolazione/somministrazione (3).

2.2.1.1 Esposizione esterna

L'esposizione esterna può essere dovuta a preparazione del radiofarmaco, ipotizzando minime manipolazioni quali misura dell'attività nel calibratore di attività prima della somministrazione poiché tali radiofarmaci arrivano già pronti per l'uso.

Considerando le seguenti ipotesi:

- attività media nel flacone: 7.400 MBq,
- durata della manipolazione: 3 minuti,
- utilizzo di siringa/flacone non schermati,
- costante Γ : 5,2 $\mu\text{Sv h}^{-1}\text{GBq}^{-1}\text{m}^2$,
- distanza delle mani 10 cm e del corpo 50 cm,

un lavoratore addetto alla preparazione del radiofarmaco sarà esposto a una dose equivalente alle mani pari a 190 μSv e a una dose efficace di 7,7 μSv .

Nel caso in cui la procedura avvenga all'interno di una cella schermata con 2 cm di piombo, la dose efficace si riduce a circa 0,20 μSv , mentre utilizzando gli schermi in piombo per il flacone la dose equivalente alle mani si riduce a valori minori di 0,01 μSv (4).

In ogni caso un sondaggio effettuato a livello europeo da EANM e EURADOS ha riportato che la manipolazione di Lutezio-177 non sembra avere un impatto sulle dosi assorbite alle estremità dei lavoratori impegnati in un reparto di medicina nucleare convenzionale (5).

2.2.1.2 Somministrazione

In caso di somministrazione considerando le seguenti ipotesi:

- attività media nel flacone: 7.400 MBq,
- durata della somministrazione: 30 minuti (utilizzo del metodo di infusione a caduta/gravità con flacone schermato),
- distanza media del personale che assiste alla somministrazione pari a circa 1 metro dal paziente,
- costante Γ : $5,2 \mu\text{Sv h}^{-1}\text{GBq}^{-1} \text{ m}^2$,

la dose efficace assorbita dal personale risulta essere pari a circa 20 μSv per singola somministrazione.

2.2.1.3 Assistenza sanitaria post-somministrazione

In caso di assistenza sanitaria post-somministrazione, considerando le seguenti ipotesi:

- attività somministrata: 7.400 MBq,
- distanza media del personale che assiste il paziente 0,5 metri dal paziente,
- costante Γ : $5,2 \mu\text{Sv h}^{-1}\text{GBq}^{-1} \text{ m}^2$,
- 4 intervalli di assistenza da 5 minuti (al termine della somministrazione, e dopo 6, 12 e 24 ore),
- cinetica di eliminazione lenta, quindi più cautelativa secondo dati di Levart (6),

la dose efficace assorbita dal personale risulta essere pari a circa 30 μSv per singola somministrazione (quindi circa 180 μSv per 6 cicli).

Nel caso in cui il paziente post-somministrazione venga inviato al piano di degenza in reparto ordinario dovranno essere condotte, da parte dell'esperto di radioprotezione incaricato, valutazioni specifiche per i lavoratori operanti al piano di degenza e per gli altri pazienti, in funzione del numero di pazienti che si prevede di trattare ogni anno e del vincolo di dose definito per i lavoratori interessati.

2.2.1.4 Contaminazione interna

In accordo alle modalità di gestione dei radiofarmaci marcati con Lutezio-177, di somministrazione e di gestione del paziente, si può assumere che l'unica possibile via di incorporazione di sostanze radioattive sia costituita dalla contaminazione asportabile dalle superfici di lavoro eventualmente depositata sull'epidermide e da qui veicolata alla bocca.

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

Considerando come coefficiente per ingestione per il Lutezio 0,00053 Sv/MBq (5), nel caso di una sola somministrazione di Lutezio pari a 7.400 MBq, la dose efficace impegnata risulterebbe essere minore di 0,4 μSv (7).

Nel caso in cui il paziente post-somministrazione venga inviato al piano di degenza in reparto ordinario dovranno essere condotte valutazioni specifiche da parte dell'esperto di radioprotezione incaricato in merito alla possibilità di contaminazione delle superfici e tutto ciò che entra in contatto con il paziente (stanza di degenza, servizi igienici, lenzuola, cibo e utensili) e alla formazione del personale sulla gestione di un paziente portatore di radioattività. Inoltre, sarà necessario effettuare un controllo della contaminazione superficiale alla dimissione del paziente

(pavimenti stanza e relativi servizi igienici) o comunque nel caso in cui vi sia un dubbio in merito ad una possibile contaminazione. Infatti, in Terapia Metabolica si rilevano spesso contaminazioni superficiali a seguito della presenza di pazienti somministrati (anche con Lutezio-177). Nell'articolo di Cappon *et al.* (8) sono presentate alcune raccomandazioni pratiche di allestimento delle stanze nel caso in cui il paziente venga ricoverato in una degenza ordinaria.

2.3 Gestione del radiofarmaco

La RLT, così come ampiamente descritto nel Capitolo 1, ha come principali applicazioni i NET e i tumori della prostata metastatici resistenti alla castrazione e si avvale di molecole di facile approccio teragnostico, marcate con Fluoro-18 o Gallio-68 nella fase diagnostica e Lutezio-177 o Radio-223 nella fase terapeutica.

Negli ultimi anni si è assistito ad un'ampia diffusione della RLT grazie all'approvazione prima da parte di EMA e successivamente da AIFA, del [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE, per il trattamento dei NET, e del [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA, per il trattamento del cancro della prostata.

Nel presente documento viene considerato solo il caso di trattamenti effettuati con radiofarmaci registrati e commercializzati e non con radiofarmaci prodotti come galenici.

I farmaci registrati prevedono trattamenti effettuati con un numero massimo di somministrazioni, pari rispettivamente a 4 e a 6 nel caso del [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE e del [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA e con un'attività fissa per somministrazione pari a 7.400 MBq. Il numero di somministrazioni può essere minore in caso di manifesta tossicità del radiofarmaco ma non può essere maggiore di quello stabilito.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei due radiofarmaci prevede la somministrazione di attività fissa e senza necessità di frazionamento, il radiofarmaco arriva già pronto all'uso e non va effettuata alcuna manovra di trasferimento ad una pompa o ad un *vial* di infusione. È opportuno, prima della somministrazione, verificare l'attività presente nel *vial* utilizzando un calibratore di attività opportunamente tarato sul Lutezio-177, al fine di determinare l'attività somministrata al paziente.

Nel caso in cui per ragioni cliniche dettate da tossicità che richiedono una modifica dell'attività da somministrare o l'ampliamento dei tempi tra una somministrazione e la successiva è previsto il dimezzamento dell'attività a partire dal *vial* originale, seguendo le indicazioni del lavoro di Asti *et al.* (4) o un frazionamento ad attività inferiore.

2.4 Apparecchiature e dotazioni software

Un reparto di medicina nucleare che effettua RLT dovrebbe essere dotato di tecnologie e disponibilità di radiofarmaci in grado di sviluppare tutti gli *step* di teragnostica, dalla stadiazione al criterio di eleggibilità al trattamento con RLT e follow-up, oltre che quelli specifici per questo trattamento terapeutico.

Le altre attrezzature necessarie, indicate di seguito, sono già presenti in un reparto di medicina nucleare che effettua sia diagnostica convenzionale che PET:

- Calibratore di attività;
- Tomografo SPECT o SPECT/CT, per acquisire le immagini di verifica post-trattamento;
- Tomografo PET/CT, per eseguire la PET/PSMA di valutazione dell'eleggibilità, della risposta al trattamento e successivo follow-up.

Analogamente è necessario disporre della strumentazione di radioprotezione: rivelatori *Geiger*, camere a ionizzazione, dosimetri, contaminametri ed eventualmente rivelatori a pozzetto.

Allo stato attuale, non sono necessari dotazioni software particolari ma sono sufficienti strumenti semplici di carico e scarico dei radiofarmaci terapeutici, esattamente come per i comuni radiofarmaci diagnostici, ma può essere utile avere a disposizione un foglio di calcolo per la stima dei tempi da indicare nelle istruzioni rilasciate ai pazienti al momento delle dimissioni. Quest'ultimo punto è trattato nel dettaglio al § 3.6 del presente documento. Al fine di effettuare valutazioni dosimetriche è invece opportuno dotarsi di software dedicati per la dosimetria interna. La descrizione approfondita delle metodiche dosimetriche è riportata al Capitolo 5.

Per gli aspetti radiofarmaceutici, l'utilizzo di software dedicati può facilitare la registrazione dell'intero percorso dall'acquisizione e rilascio della materia prima (radiofarmaco pronto all'uso) fino alla singola somministrazione, in ottemperanza alle norme di buona preparazione dei radiofarmaci in medicina nucleare. Tali supporti assicurano allo stesso tempo l'integrità dei dati e garantiscono una rapida e certa associazione farmaco-paziente nel caso di comunicazioni di sicurezza sul farmaco emesse dall'autorità competente.

2.5 Gestione dei rifiuti

La gestione dei rifiuti radioattivi rappresenta uno dei maggiori cambiamenti apportati dal DL.vo 101/2020 rispetto alla normativa precedente. Non esiste più l'allontanamento in esenzione per nessun radionuclide di cui si ha l'autorizzazione all'impiego e detenzione.

Il documento "Modalità di valutazione della dose assorbita dall'individuo rappresentativo della popolazione a seguito dello svolgimento di attività di medicina nucleare" del Comitato di radioprotezione dell'AIFM (9) descrive gli aspetti generali della gestione dei rifiuti radioattivi provenienti dalle attività di somministrazione di radiofarmaci in medicina nucleare. In tale documento sono descritte le modalità di valutazione della dose all'individuo rappresentativo della popolazione sia per la produzione dei rifiuti solidi che per il rilascio in ambiente dei reflui radioattivi provenienti dagli escreti dei pazienti.

Dal punto di vista normativo si evidenzia che le quantità di sostanze radioattive allontanate o smaltite in ambiente devono rispettare sempre i criteri di non rilevanza radiologica (art. 54 comma 8.1 Allegato I). In particolare, per quel che riguarda l'allontanamento dei solidi le concentrazioni devono essere inferiori a quelle contenute in Tabella I-1B del decreto (eventualmente vale la somma pesata); per lo smaltimento in ambiente di effluenti liquidi (es. gli escreti dei pazienti) è necessario applicare la formula di scarico, in termini di attività immessa in ambiente, che dimostri il rispetto della non rilevanza radiologica (art. 54 comma 8.2 e 8.5 Allegato I).

Si ricorda che sono esclusi dall'applicazione dell'art. 54 "Allontanamento dal regime autorizzatorio", ai sensi del comma 9.1 lettere c e d dell'Allegato I dello stesso articolo:

- c) i radionuclidi presenti all'interno dei radiofarmaci sotto forma di impurezze a condizione che i radiofarmaci siano conformi alle norme di buona preparazione applicabili;
- d) i radionuclidi contenuti all'interno del corpo umano a seguito di somministrazione di sostanze radioattive a scopo diagnostico o terapeutico, a condizione che l'ospedalizzazione e la dimissione dei pazienti sia condotta secondo le indicazioni stabilite dall'articolo 158 comma 9 del decreto.

Per quanto riguarda nello specifico i radiofarmaci luteziati attualmente in commercio si evidenzia che gli stessi possono contenere tracce di Lutezio-177m, isotopo metastabile del Lutezio-177, con lungo tempo di dimezzamento (160,4 giorni); ma grazie a quanto riportato alla

lettera c del comma 9.1 dell'Allegato I, la presenza del Lutezio-177m non va considerata né per la valutazione della dose all'individuo rappresentativo della popolazione nel caso di allontanamento di rifiuti solidi, né nella formula di scarico per l'immissione in ambienti dei rifiuti liquidi. La presenza o meno di Lutezio-177m dipende dal metodo di produzione del Lutezio-177, che può avvenire mediante la reazione Lutezio-176 (n, γ) Lutezio-177, che comporta la produzione anche di Lutezio-177m oppure attraverso la reazione Itterbio-176 (n, γ) Lutezio-177, che invece non lo produce.

L'assenza del Lutezio-177m è indicata nelle note del certificato di rilascio con la scritta "NCA - No carrier added" o simili.

Per quanto riguarda lo scarico degli effluenti contenenti le deiezioni dei pazienti è necessario effettuare una stima dell'attività immessa nel sistema fognario direttamente dall'ospedale al fine di proporre una formula di scarico che garantisca la non rilevanza radiologica e una dose all'individuo rappresentativo della popolazione inferiore a 10 μ Sv/anno.

Il già citato documento del Comitato di Radioprotezione di AIFM (9) fornisce tutte le indicazioni per effettuare un'accurata valutazione e per effettuare la stima dell'attività escreta dai pazienti fuori dall'ospedale. Ogni centro dovrà effettuare le proprie valutazioni calandole nella propria realtà, cioè basandosi sul numero di pazienti/somministrazioni che si intendono effettuare all'anno, sulla presenza o meno di vasche di raccolta dedicate alla terapia e sulla dimensione delle vasche esistenti e, soprattutto, sullo scenario di effettuazione della terapia che si intende seguire.

Il caso più critico è ovviamente quello in cui il paziente viene trattato nel reparto di medicina nucleare per poi essere trasferito, dopo un tempo opportunamente valutato (circa 6 ore), in un reparto di degenza ordinaria. La criticità di questo scenario sta nel fatto che nei reparti ordinari, senza raccolta delle deiezioni, tutti gli escreti dei pazienti finiscono direttamente nel sistema fognario dell'ospedale e, pertanto, il rispetto della non rilevanza radiologica potrebbe non essere garantito anche con un numero di pazienti estremamente limitato. Valutazioni accurate vanno eseguite da parte dell'esperto di radioprotezione anche nel caso di strutture dotate solo di sistemi di contenimento dei reflui di un reparto di sola diagnostica di medicina nucleare, in quanto l'elevata frequenza di scarico potrebbe non essere sufficiente a garantire il rispetto della non rilevanza radiologica.

In questi casi è possibile prendere in considerazione l'impiego di particolari sistemi di wc che, seppur non collegati alle vasche, sono dotati di sistemi di filtraggio in grado di trattenere frazioni elevate di Lutezio-177, riducendo efficacemente l'attività complessiva immessa in ambiente. Altri sistemi presenti sul mercato sono dotati di filtri che vengono posti a valle del sistema di immissione dei reflui ospedalieri nel sistema fognario e che forniscono una riduzione significativa dell'attività immessa in ambiente (10).

2.6 Struttura di medicina nucleare con degenza protetta (ospedale, clinica universitaria)

La somministrazione e ricovero in degenza protetta, con raccolta delle deiezioni, nel reparto di terapia radiometabolica rappresenta la modalità di gestione del paziente, sottoposto a somministrazione di radiofarmaci a scopo terapeutico, tradizionale e, fino all'uscita del DL.vo 101/2020 (1), l'unica possibile anche per i pazienti trattati con radiofarmaci luteziati.

In un reparto con degenza protetta, ai sensi del DL.vo 101/2020 (1) il paziente può essere gestito sia in regime di ricovero (ordinario e/o *day hospital*) che in regime ambulatoriale.

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

Dal punto di vista strutturale è necessario che il reparto di degenza sia dotato di:

- deposito di stoccaggio dei rifiuti solidi e/o allontanamento dei rifiuti radioattivi tramite ditta autorizzata;
- vasche di raccolta dei reflui radioattivi con stoccaggio dedicato;
- strumentazione di radioprotezione;
- materiale utile alla decontaminazione personale e ambientale;
- strumentazione per la misura della radioattività residua del paziente alla dimissione (tramite sistema di sonde Geiger-Muller poste sopra il letto oppure misura radiometrica tramite camera a ionizzazione).

2.7 Struttura di medicina nucleare senza degenza protetta (ospedale, clinica universitaria)

Una delle principali novità introdotte dal DL.vo 101/2020 (1), di impatto fondamentale nella RLT, è l'art. 157 comma 8 e Allegato XXV dove viene superato l'obbligo di ricovero in degenza protetta, che permane solo per i trattamenti con Iodio-131 (con attività superiore a 600 MBq). L'MN, con lo stretto coinvolgimento dell'SFM e dell'ER, potrà dunque gestire la terapia RLT in modo nuovo, in una struttura ospedaliera, di medicina nucleare, senza degenza protetta purché non vengano meno i requisiti di radioprotezione che vedremo in seguito.

Si possono quindi identificare due scenari:

- *Scenario 1*: somministrazione in medicina nucleare con raccolta delle deiezioni per le prime ore, poi dimissione e ritorno al proprio domicilio;
- *Scenario 2*: somministrazione in medicina nucleare con raccolta delle deiezioni per le prime ore, trasferimento e ricovero in una stanza di degenza ordinaria.

Nel caso dello scenario 1 il paziente può essere preso in carico in regime ambulatoriale o di *day hospital*. In ogni caso, il Documento Intersocietario AIFM-AIMN "Aspetti di radioprotezione nelle terapie con ^{177}Lu -DOTATATE e ^{177}Lu -PSMA-617" (3) suggerisce un tempo di almeno 6 ore in cui mantenere il paziente in medicina nucleare. Al termine del periodo di attesa in medicina nucleare, in tutti i casi, il paziente esegue una scintigrafia di verifica della distribuzione del radiofarmaco. Per tale motivo, uno scenario che preveda la somministrazione e la dimissione immediata del paziente non è considerato.

La valutazione, circa l'eventuale necessità di ricovero ordinario, ai sensi del punto n.6 dell'Allegato XXV del DL.vo 101/2020 (1), deve tenere conto, oltre che delle condizioni cliniche del paziente, anche della reale possibilità da parte dello stesso di rispettare le raccomandazioni specifiche atte ad evitare che vengano superati i vincoli di dose per l'esposizione delle persone con cui entra in contatto dopo la dimissione, con particolare attenzione alle donne in gravidanza e ai soggetti in età pediatrica.

Mentre per il paziente trattato con Iodio-131, il valore di esposizione di 30 $\mu\text{Sv/h}$ ad 1 m che corrisponde ad una attività residua di 600 MBq, viene accettato come criterio di rilascio derivato (11) nel caso del Lutezio-177 il criterio di rilascio o di dimissibilità non è definito e va individuato. I pazienti trattati con Lutezio-177 hanno un rateo di esposizione al di sotto di 30 mSv/h ad 1 m già subito dopo la somministrazione, ma da ciò non è opportuno dedurre una immediata dimissibilità del paziente, poiché il principio di ottimizzazione ALARA raccomanda una

riduzione dell'esposizione delle persone per quanto concretamente ottenibile e con sforzi e costi ragionevoli oltre all'elevato rischio di contaminazione.

Dal punto di vista radioprotezionistico, tenendo conto che nel caso di entrambi i radiofarmaci marcati con Lutezio-177 nelle prime sei ore viene escreta dal 40% al 60% di tutta l'attività iniettata, una permanenza dei pazienti di almeno 6 ore in un reparto con raccolta delle deiezioni può considerarsi adeguata.

Dal punto di vista radioprotezionistico, devono essere attuate tutte le misure di sicurezza previste dalla normativa vigente e presenti in una medicina nucleare con degenza protetta, ovvero:

- classificazione delle zone e del personale;
- posizionamento di eventuali schermature fisse e/o mobili nella sala dove sosta il paziente;
- monitoraggio dosimetrico del personale sanitario;
- monitoraggio radiometrico del paziente;
- raccolta rifiuti solidi e delle deiezioni dei pazienti;
- verifica della contaminazione ambientale;
- formazione del personale.

In tutti i casi devono essere preventivamente valutati i seguenti aspetti:

- la dose agli accompagnatori (*caregiver*) e agli individui della popolazione in base alla situazione familiare e sociale del paziente;
- la dose agli operatori coinvolti;
- l'impatto ambientale in funzione della gestione del paziente (rispetto della non rilevanza radiologica).

Sicuramente il caso più critico è quello in cui il paziente viene trasferito in un reparto di degenza ordinaria. In tal caso tutti gli escreti dei pazienti finiscono direttamente nel sistema fognario dell'ospedale: il rispetto della non rilevanza radiologica potrebbe non essere garantito anche con un numero di pazienti estremamente limitato.

In fase di richiesta di Nulla Osta l'esperto di radioprotezione, dopo avere descritto nel dettaglio la tipologia dei trattamenti, descrivendo tutte le diverse operazioni ed effettuando la classificazione delle aree e del personale, deve specificare come vengono trattati i rifiuti radioattivi prodotti, richiedendo eventuali livelli di allontanamento per i rifiuti solidi e dimostrando la non rilevanza radiologica per i reflui immessi nel sistema fognario urbano.

2.8 Modello organizzativo: figure professionali e team multidisciplinare

Ad oggi nel panorama nazionale la RLT è parte di un percorso terapeutico di pazienti affetti da NET o da cancro metastatico della prostata resistente alla castrazione. La gestione di questi pazienti, ormai in tutti i centri specializzati, è effettuata mediante decisioni collegiali prese nel contesto di gruppi multidisciplinari in cui sono rappresentate diverse figure professionali, tra cui medici oncologi, urologi, gastroenterologi, endocrinologi, radiologi, radioterapisti e medici nucleari. Al comma 4, lo stesso art. 157 del DL.vo 101/2020 (1), si specifica che tutte le esposizioni mediche individuali devono essere giustificate preliminarmente tenendo conto degli obiettivi specifici delle esposizioni e delle caratteristiche della persona interessata; il comma 5 definisce come, per evitare esposizioni non necessarie, ci si debba avvalere delle informazioni diagnostiche pertinenti alla prevista esposizione e che, se un tipo di pratica che comporta un'esposizione non è giustificata in generale, può essere giustificata invece per il singolo individuo in circostanze da valutare caso per caso (1). È per questi motivi che vantaggio

terapeutico e profilo di sicurezza della RLT per il singolo paziente trovano la piena giustificazione nell'ambito di un team multidisciplinare. Lo sviluppo della RLT non può prescindere dall'attivazione di team multidisciplinare di esperti che, attraverso il contributo coordinato di più discipline, operino secondo standard condivisi per il raggiungimento della più appropriata strategia diagnostico-terapeutica per ogni singolo paziente, e siano tra loro in stretto collegamento attraverso uno scambio continuo di conoscenze, con la figura centrale dello specialista in medicina nucleare sia per caratterizzare la patologia nella fase diagnostica, sia per la successiva gestione terapeutica, dal momento che ne ha la responsabilità clinica, come stabilito dal DL.vo 101/2020.

Questo modello di gestione è un requisito indispensabile per lo standard di qualità assistenziale dei pazienti da sottoporre a RLT, richiesta in particolare in materia di NET, considerata la rarità di tali neoplasie, da parte della ENETS e promosso da ItaNET, che dal 2010 riunisce i medici appartenenti alle varie specialità che si occupano della gestione dei tumori neuroendocrini. Anche le più recenti Linee Guida AIOM-ItaNET sottolineano l'importanza della condivisione delle scelte terapeutiche e la necessità di inserire il paziente in un percorso integrato e dedicato, gestito da un team multidisciplinare (12, 13).

Il percorso di RLT può essere suddiviso in tre fasi: stadiazione diagnostica, terapia e valutazione post terapia.

Fanno parte del team multidisciplinare della RLT le seguenti figure professionali:

- medico nucleare;
- Tecnico Sanitario di Radiologia Medica (TSRM);
- infermiere;
- radiofarmacista o farmacista ospedaliero (se non presente radiofarmacista);
- specialista in fisica medica;
- esperto di radioprotezione.

I pazienti candidati alla RLT sono presi in carico dal team della medicina nucleare che, a sua volta, vede il coinvolgimento di diverse figure sanitarie con ruoli e responsabilità specifiche nelle diverse fasi del percorso diagnostico terapeutico, che consiste in:

- *Prescrizione clinica.* La prescrizione clinica preliminare per il paziente da sottoporre a RLT avviene nell'ambito del team multidisciplinare che stabilisce l'opzione terapeutica più appropriata per il singolo paziente attenendosi alle più aggiornate linee guida (AIOM, EAU, ecc), secondo i vincoli di appropriatezza definiti dall'autorizzazione del radiofarmaco per la specifica indicazione terapeutica e, quando previsto, le regole di utilizzo riportate nei registri di monitoraggio AIFA.
- *Visita medico-nucleare.* Una volta posta l'indicazione al trattamento di RLT, il paziente è sottoposto a visita clinica pretrattamento nel reparto di medicina nucleare, dove si potrà verificare e confermare l'appropriatezza prescrittiva mediante valutazione e acquisizione formale della documentazione clinica del paziente. Come più volte indicato nei capitoli precedenti, la condizione necessaria a procedere alla RLT sarà la positività di un *imaging* PET mirato (recettoriale per la somatostatina o del PSMA) che attesti la sovraespressione di tali recettori da parte del tessuto neoplastico con una captazione da parte del tumore pari almeno alla normale captazione epatica.

Durante la visita preliminare si procederà con la verifica dei farmaci potenzialmente interferenti: per il trattamento con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE è necessaria la sospensione temporanea degli analoghi della somatostatina a lunga emivita nelle tre settimane che precedono il trattamento. I pazienti possono essere trattati con analoghi a breve emivita fino a 24 ore prima della somministrazione del radiofarmaco. Per il trattamento con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, la castrazione medica con un analogo dell'ormone di rilascio delle

gonadotropine deve essere continuata durante il trattamento nei pazienti non castrati chirurgicamente. Si verificheranno, inoltre, le condizioni cliniche del paziente con particolare riferimento a: accertamento di uno stato di gravidanza (nello specifico dei pz con GEP-NET) e valutazione del suo *performance status*, secondo la scala del gruppo ECOG, che dovrà essere compreso tra 0 e 2, valutandone con attenzione funzionalità ematologica, cardiologica, epatica e renale, per le quali, se necessario, si richiederà la consulenza del clinico di riferimento.

Verrà quindi spiegato al paziente in cosa consiste il trattamento (già anticipato dall'oncologo di riferimento) e illustrata la procedura nel dettaglio delle sue fasi, ivi compreso il ricovero in degenza protetta (se previsto) con modalità e tempistiche, eventuali eventi avversi nonché le norme di radioprotezione da seguire. Durante tale *colloquio informativo* sarà inoltre acquisito il consenso del paziente al trattamento.

- *Registrazione del paziente* sul registro, secondo i criteri di eleggibilità al trattamento indicato da AIFA da parte dello specialista dei centri prescrittori individuati a livello regionale. L'MN è responsabile della gestione della anagrafica (funzione di «Presa in carico del paziente»), del controllo dell'eleggibilità ed è abilitato alla modifica dei dati anagrafici dei pazienti, nonché alla cancellazione dell'intero trattamento prescritto o alla modifica della data dell'ultima prescrizione. In condizioni di eleggibilità l'MN compila la scheda di richiesta farmaco/piano terapeutico che viene trasmessa al farmacista.

- *Emissione dell'ordinativo* di acquisto del radiofarmaco e inserimento di tutti i dati relativi alla dispensazione nella scheda di monitoraggio AIFA da parte del farmacista.

Per le richieste farmaco di propria competenza, il farmacista compila le relative schede di dispensazione. Nel caso di dispensazioni di farmaco successive alla prima, sono previste le stesse finestre temporali che regolano l'inserimento delle schede di richiesta farmaco. Il farmacista responsabile per i farmaci di cui ai registri AIFA, limitatamente alle indicazioni sottoposte a monitoraggio, deve: validare tutte le richieste emesse previa verifica dell'avvenuta compilazione delle schede di cui al registro AIFA di richiesta del farmaco; compilare la scheda di dispensazione del farmaco; verificare l'aggiornamento delle schede; provvedere, ove ricorrano le condizioni stabilite dall'AIFA, ad effettuare le procedure per la richiesta di rimborso nei tempi stabiliti dalle condizioni negoziali.

- *Verifica del medicinale*. I radiofarmaci [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE e [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, vengono forniti alla medicina nucleare prescrivente sotto forma di soluzione per infusione limpida e incolore, in un flaconcino di vetro con tappo di gomma e sigillo in alluminio, contenuto all'interno di un contenitore con schermatura in piombo sigillato da un tappo in plastica e pronto all'uso. Ogni flaconcino di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE contiene una quantità totale di radioattività di 7.400 MBq (attività volumetrica fissa di 370 MBq in 1 mL di soluzione di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE), alla data e ora d'infusione, in un volume di soluzione variabile tra 20,5 mL e 25,0 mL.

La quantità totale di radioattività per ciascun flaconcino monodose di [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 è di 7.400 MBq ± 10% alla data e ora di somministrazione (attività volumetrica fissa di 1000 MBq in 1 mL di soluzione di [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617), in un volume di soluzione variabile tra 7,5 mL e 12,5 mL.

All'arrivo del radiofarmaco in medicina nucleare, è necessario verificare l'identità e l'integrità del prodotto, il lotto di produzione, la data di calibrazione e quella di scadenza. Prima della somministrazione, la soluzione deve essere ispezionata visivamente, attraverso una schermatura protettiva a scopo di radioprotezione e la quantità di radioattività misurata nel flaconcino utilizzando un adeguato sistema di calibrazione della radioattività al fine di confermare che la quantità dichiarata corrisponda a quanto misurato (si rimanda al § 4.3

per maggiori dettagli). Tutte le specifiche riguardanti lotto di produzione e lettura dell'attività con riferimento alla data e ora di misura al calibratore saranno registrate e comunicate allo specialista in fisica medica. Ogni variazione andrà comunicata all'MN. Dopo tali verifiche, il flaconcino viene riposto nel contenitore piombato e trasportato su un carrello nella stanza di degenza. Prima della consegna al medico nucleare, deve essere prodotta un'etichetta che deve riportare almeno le seguenti informazioni: nome, cognome e data di nascita del paziente, radiofarmaco, attività, data e ora di misura.

- *Somministrazione del radiofarmaco.* La somministrazione del radiofarmaco sarà eseguita dall'infermiere adeguatamente formato, con la supervisione del medico nucleare. L'infermiere dovrà indossare i presidi radioprotezionistici e i Dispositivi di Protezione Individuali (DPI) (doppi guanti monouso, sovrascarpe, visiera e mascherina) e predisporre la piantana con un flacone di soluzione fisiologica e il catetere endovenoso a cui collegare il set d'infusione, secondo le istruzioni operative riportate in specifica.

Nel caso di [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE, il metodo d'infusione raccomandato è per gravità, mediante infusione endovenosa lenta (circa 30 minuti). Come forma di protezione renale, è necessario somministrare per 4 ore una soluzione di amminoacidi per via endovenosa che deve iniziare 30 minuti prima dell'avvio dell'infusione del radiofarmaco. È raccomandata una premedicazione con antiemetici da iniziare circa 30 minuti prima dell'inizio dell'infusione di amminoacidi.

[^{177}Lu]Lu-PSMA-617 può essere invece somministrato sia per via endovenosa mediante iniezione utilizzando una siringa monouso dotata di apposita schermatura per siringhe (con o senza una pompa per siringa) che mediante infusione utilizzando il metodo per gravità (con o senza una pompa per infusione) o mediante infusione utilizzando il flaconcino (con una pompa peristaltica per infusione). È suggerita una premedicazione endovenosa con corticosteroidi e diuretici, nonché un raffreddamento esterno delle ghiandole salivari con maschera contenente ghiaccio per tutta la durata della somministrazione della terapia. Per entrambe le procedure, ai pazienti deve essere indicato di aumentare l'apporto orale di liquidi e devono essere esortati a urinare il più spesso possibile per ridurre le radiazioni alla vescica, sia prima che dopo la somministrazione del radiofarmaco. L'avvenuta somministrazione deve essere comunicata al farmacista per i conseguenti adempimenti di legge (inserimento dose dispensata registro, File F, attivazione delle eventuali richieste di rimborso all'Azienda farmaceutica se previste, ecc.).

Il flusso di radiofarmaco dal flaconcino al paziente deve essere monitorato durante tutto il corso dell'infusione. In caso di stravasamento l'infermiere deve interrompere immediatamente l'infusione, rimuovere l'accesso venoso e informare immediatamente l'MN e l'SFM. L'area di stravasamento deve essere segnata con un pennarello indelebile e controllata fino alla dimissione del paziente. È possibile, inoltre, che si verifichino effetti collaterali periprocedurali. Per la terapia con [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE, il più temuto è la crisi da carcinoide in seguito al rilascio di una grande quantità di ammine e peptidi bioattivi a livello sistemico, che è la manifestazione estrema della sindrome da carcinoide, pericolosa per la vita e si verifica tipicamente durante o entro 2 giorni dal trattamento. Tale condizione necessita di un trattamento tempestivo basato sulla reintroduzione idro-elettrolitica, sull'uso dell'analogo freddo della somatostatina ad alte dosi, sulla correzione dell'acidosi metabolica, sul controllo della diarrea e sull'uso di corticosteroidi.

Al termine della somministrazione, dovrà essere effettuata la misurazione dell'attività di radiofarmaco residuo nel flacone. La differenza tra il valore iniziale e il valore del residuo corretto per il decadimento rappresenta l'attività somministrata al paziente. La lettura del residuo e l'ora della lettura dovranno essere registrate e comunicate allo SFM. Lo smaltimento del *vial* nel suo contenitore piombato seguirà la procedura di gestione

operativa dei rifiuti radioattivi come specificato al § 2.5 del Capitolo 2 del presente documento.

- *Dimissione del paziente.* Il giorno della dimissione il paziente verrà sottoposto a scintigrafia globale corporea con acquisizioni planari e SPECT/CT, allo scopo di valutare la biodistribuzione del radiofarmaco all'interno dell'organismo e di verificare la captazione da parte delle lesioni bersaglio.

A cura dello SFM si eseguirà una valutazione della radioattività del paziente attraverso misure di rateo di dose con camera a ionizzazione a 1 metro dal paziente oppure con sonda gamma a distanza fissa dal paziente, oppure attraverso sonde per verificare la riduzione della dose al di sotto del valore limite che ne consenta la dimissione.

Al momento della dimissione dovrà essere consegnato al paziente: 1. la relazione di dimissione medica; 2. eventuali prescrizioni di farmaci, esami ematochimici o visite specialistiche; 3. le norme di radioprotezione dopo dimissione per RLT con Lutezio-177 con le indicazioni relative al comportamento da seguire a domicilio.

Ai sensi dell'art. 158 comma 3 del DL.vo 101/2020 (1), lo specialista in fisica medica è tenuto ad effettuare una verifica dell'erogazione di cui si rimanda al Capitolo 5 per gli approfondimenti.

Bibliografia

1. Italia. Decreto Legislativo 101 del 31 luglio 2020. Attuazione della Direttiva 2013/59/Euratom, che stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, e che abroga le direttive 89/618/Euratom, Rapporti ISTISAN 21/1 2 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom e 2003/122/Euratom e riordino della normativa di settore in attuazione dell'articolo 20, comma 1, lettera a), della legge 117 del 4 ottobre 2019. *Gazzetta Ufficiale* 201 del 12 agosto 2020 - Supplemento ordinario 29.
2. Italia. Decreto legislativo n.203 del 25 novembre 2022 Disposizioni integrative e correttive al decreto legislativo 31 luglio 2020, n. 101, di attuazione della direttiva 2013/59/Euratom, che stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, e che abroga le direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom e 2003/122/Euratom e riordino della normativa di settore in attuazione dell'articolo 20, comma 1, lettera a), della legge 4 ottobre 2019, n. 117. *Gazzetta Ufficiale* n.2 del 3 marzo 2023, Serie Generale
3. Brusa A, Chiesa C, D'Ambrosio L, Fattori S, Ferrari ME, Fioroni F, *et al.* *Aspetti di radioprotezione nelle terapie con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE e ¹⁷⁷Lu*. Milano: AIFM e AIMN; 2024. Disponibile all'indirizzo: <https://fisicamedica.it/wp-content/uploads/Documenti/AIFM/Professione/Documento%20AIFM-AIMN%20Luteziati%20firmato.pdf>; ultima consultazione 15/7/25.
4. Asti M, D'Ambrosio L, Di Iorio V, Ferrari ME, Filice A, Gorgoni G, *et al.* Methods for preparation and administration of lutetium-177 oxodotreotide 3.7 GBq: proceedings from an Italian advisory board. *Clin Transl Imaging*. 2021;9:277-80.
5. Cunha L, Dabin J, Leide-Svegborn S, Zorz A, Kollaard R, Covens P. Extremity exposure of nuclear medicine workers: results from an EANM and EURADOS survey. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2023;67(1):29-36.
6. Levart D, Kalogianni E, Corcoran B, Mulholland N, Vivian G. Radiation precautions for inpatient and outpatient ¹⁷⁷Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours *EJNMMI Phys*. 2019;6(1):7.
7. ICRP, Eckerman K, Harrison J, Menzel H-G, Clement CH Publication 119. Compendium of dose coefficients based on ICRP Publication 60. *Ann. ICRP* 2012;41;1-130.

8. Cappon DJ, Fang S, Berry K, Capone G, Carlton GL, *et al.* Clinical best practices for radiation safety during Lutetium-177 therapy. *Health Phys.* 2023;124(2):139-46.
9. De Crescenzo S. *Modalità di valutazione della dose assorbita dall'individuo rappresentativo della popolazione a seguito dello svolgimento di attività di Medicina nucleare.* Milano: Associazione Italiana di Fisica Medica e sanitaria; 2022. Disponibile all'indirizzo: https://fisicamedica.it/wp-content/uploads/Documenti/AIFM/Report%20AIFM/AIFMcomitatoRP_%20dose_assorbita_dall'individuo_apr2022_2.pdf; ultima consultazione 15/7/25
10. Ghetti C, Fulcheri C, Ruffini L. PP.1108 Lu-177 PSMA therapy without hospitalisation: a feasibility study based on the use of dedicated toilet filter systems. *Physica Medica.* 2024;125:103846 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1120179724006720>
11. European Commission, Directorate-General for Environment. *Radiation protection following iodine-131 therapy (exposures due to outpatients or discharged inpatients).* Luxembourg: Publications Office of the European Communities; 1998. (Radiation Protection 97).
12. Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, Bodei L, Grozinsky-Glasberg S, *et al.* ENETS Consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine neoplasms: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabelled somatostatin analogues. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):295-309
13. ItaNet-AIOM. *Linee guida Neoplasie neuroendocrine.* Sistema nazionale linee guida dell'Istituto Superiore di Sanità (SNLG). 2021. Aggiornato marzo 2022. Disponibile all'indirizzo: https://www.iss.it/documents/20126/8403839/LG-311-Neoplasie-Neuroendocrine_agg2022; ultima consultazione 10/6/2025

3. PERCORSO DEL PAZIENTE NELLA TERAPIA CON RADIOLIGANDI

3.1 Paziente con tumore neuroendocrino

Il paziente affetto da tumore neuroendocrino è solitamente individuato da specialisti in endocrinologia, gastroenterologia e oncologia. È buona norma che venga successivamente indirizzato a un team multidisciplinare, per le multiple competenze nell'ambito di diagnosi e cura, comprensive della medicina nucleare e, da qui, inviato al medico nucleare per una valutazione diagnostico-terapeutica radiorecettoriale specifica. La selezione del paziente NET per la RLT riguarda in particolare la patologia del tratto gastro-entero-pancreatico (GEP-NET), con elettiva indicazione in pazienti adulti per il trattamento dei GEP-NET ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina (1). In medicina nucleare, la selezione dei pazienti potenzialmente arruolabili per la terapia è condizionata dalla conferma dell'*imaging* diagnostico "recettoriale" con analoghi della somatostatina radiomarcati, che potrà rispettivamente rivelare o escludere una patologica iperespressione recettoriale delle cellule tumorali. Ricordiamo che i ligandi marcati con un isotopo radioattivo sono farmaci che si legano a un target biologico del tumore, recettoriale appunto nel caso dei NET cosiddetti "indolenti", consentendo grazie all'*imaging* di riconoscere le cellule tumorali con finalità stadiativa e, in prospettiva della successiva fase terapeutica, di verificare la possibilità di un'attività tumoricida mirata. Su queste premesse, l'*imaging* radiorecettoriale è considerato *standard of care* nella gestione delle GEP NET (2). È altrettanto evidente inoltre, da qui, il motivo per cui la RLT nei NET, [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, è definita PRRT, che costituisce oggi uno degli scenari più tipici di "teragnostica", dove la perfetta interazione tra diagnostica e RLT pone il singolo paziente al centro del suo percorso diagnostico-terapeutico. L'*imaging* recettoriale con traccianti analoghi della somatostatina ha storicamente utilizzato scintigrafia con ¹¹¹In-pentetreotide (3, 4), SPECT/CT e, successivamente, grazie all'introduzione di nuovi radiofarmaci di Gallio-68 PET (5-7). Diversi radiofarmaci, sia recettoriali che metabolici, trovano oggi integrazione per stadiazione e localizzazione di un tumore primitivo ignoto in pazienti con metastasi neuroendocrine accertate.

Un punto di particolare attenzione per il medico nucleare nella definizione del percorso del paziente RLT è la discussione in sede di team multidisciplinare in merito all'integrazione diagnostica con "Dual PET", protocollo PET cioè con doppio radiotracciante, rispettivamente recettoriale e metabolico, secondo le seguenti considerazioni:

- PET/CT con ¹⁸F-FDG in NET scarsamente differenziati, o borderline o con presenza di sincronismo, quindi in pazienti NET G3, G2 se in presenza di valori elevati di Ki-67 o di lesioni non captanti alla Gallio-68 PET;
- PET/CT con ¹⁸F-FDG nelle forme con *grading* più basso all'atto della presa in carico del paziente, ma con eventuale evoluzione clinica compatibile con malattia più aggressiva o in presenza di progressione.

Sulla base dei criteri di indicazione alla PRRT, saranno rivolti all'attenzione del medico nucleare pazienti adulti con GEP-NET ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, positivi all'*imaging* dei recettori per la somatostatina. Controindicazioni assolute alla PRRT sono la gravidanza, concomitanti e severe comorbidità, disordini di natura psichiatrica (1, 8).

I pazienti candidabili a ricevere la terapia con [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE devono avere un'adeguata riserva midollare confermata da esami ematochimici completi, comprendenti l'esame emocromocitometrico, la valutazione della funzionalità renale ed epatica (9).

Il protocollo di trattamento prevede somministrazione di 7,4 GBq per 4 cicli per un totale di 29,6 GBq. L'intervallo consigliato tra una somministrazione e la successiva è di 8 settimane, estendibile fino a 16 settimane in caso di tossicità. Dopo 24 ore dalla somministrazione della terapia è opportuno eseguire un esame scintigrafico planare *total body* in proiezione anteriore e posteriore sia per la valutazione della biodistribuzione del radiofarmaco che per avere una stima dosimetrica della dose assorbita.

Il paziente candidato al trattamento con radionuclidi del recettore peptidico verrà seguito dal team di medicina nucleare durante tutte le fasi di: preparazione, trattamento specifico, termine del trattamento e follow-up.

3.2 Paziente con carcinoma della prostata

Il paziente con carcinoma prostatico candidato a terapia con radioligandi (PSMA-RLT) rappresenta un paziente affetto da una neoplasia in fase avanzata, caratterizzata da disseminazione metastatica e resistenza alla castrazione (mCRPC). Il carcinoma prostatico avanzato presenta inizialmente una buona risposta alla ADT, ma con il tempo le cellule tumorali diventano resistenti a tale trattamento e la malattia si caratterizza per un comportamento maggiormente aggressivo e una prognosi peggiore. Dal punto di vista biologico, la transizione dalla fase ormono-sensibile a quella resistente alla castrazione rappresenta l'esito di differenti meccanismi di progressione, che comportano l'adattamento delle cellule tumorali a bassi livelli di androgeni e la selezione clonale di cellule con attività replicativa indipendente dalla stimolazione ormonale (10). La definizione attuale di CRPC, secondo la EAU (11), si basa sulla dimostrazione di una progressione biochimica o radiologica di malattia nonostante la castrazione (livello di testosterone < 50 ng/dL o 1,7 nmol/L). In particolare, la progressione biochimica viene definita come tre aumenti consecutivi del PSA in misurazioni effettuate ad almeno una settimana di distanza, con incremento del 50% oltre il nadir e un PSA > 2 ng/mL.

La progressione radiologica, invece, è definita come la comparsa di due o più nuove lesioni alla scintigrafia ossea oppure una lesione dei tessuti molli utilizzando i criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST). La RLT sarà mirata ai pazienti mCRPC con sovraespressione dell'antigene prostatico specifico di membrana (PSMA), in quanto le molecole radiomarcate con Lutezio-177 si legheranno selettivamente al PSMA e, dopo internalizzazione, svolgeranno l'effetto tumoricida per emissione di radiazioni β^- che inducono un danno del DNA e la morte cellulare (Figura 2) (12-14).

Il primo passo nella gestione del paziente con carcinoma della prostata candidato a PSMA-RLT è rappresentato dalla valutazione di appropriatezza all'indicazione del trattamento PSMA-RLT posta in seguito ad una valutazione multidisciplinare. In accordo con le raccomandazioni dell'EAMN/SNMMI (15), la PSMA-RLT è attualmente indicata nei pazienti con mCRPC PSMA-positivo, in progressione dopo ADT (con analoghi LH-RH) e ancora con inibitori degli androgeni (es. abiraterone e enzalutamide) e almeno un regime di taxani, non candidabili ad un ulteriore trattamento con taxani. Un'ulteriore indicazione alla PSMA-RLT è rappresentata da pazienti mCRPC in progressione dopo trattamento con docetaxel ma ancora candidabili a terapia con cabazitaxel.

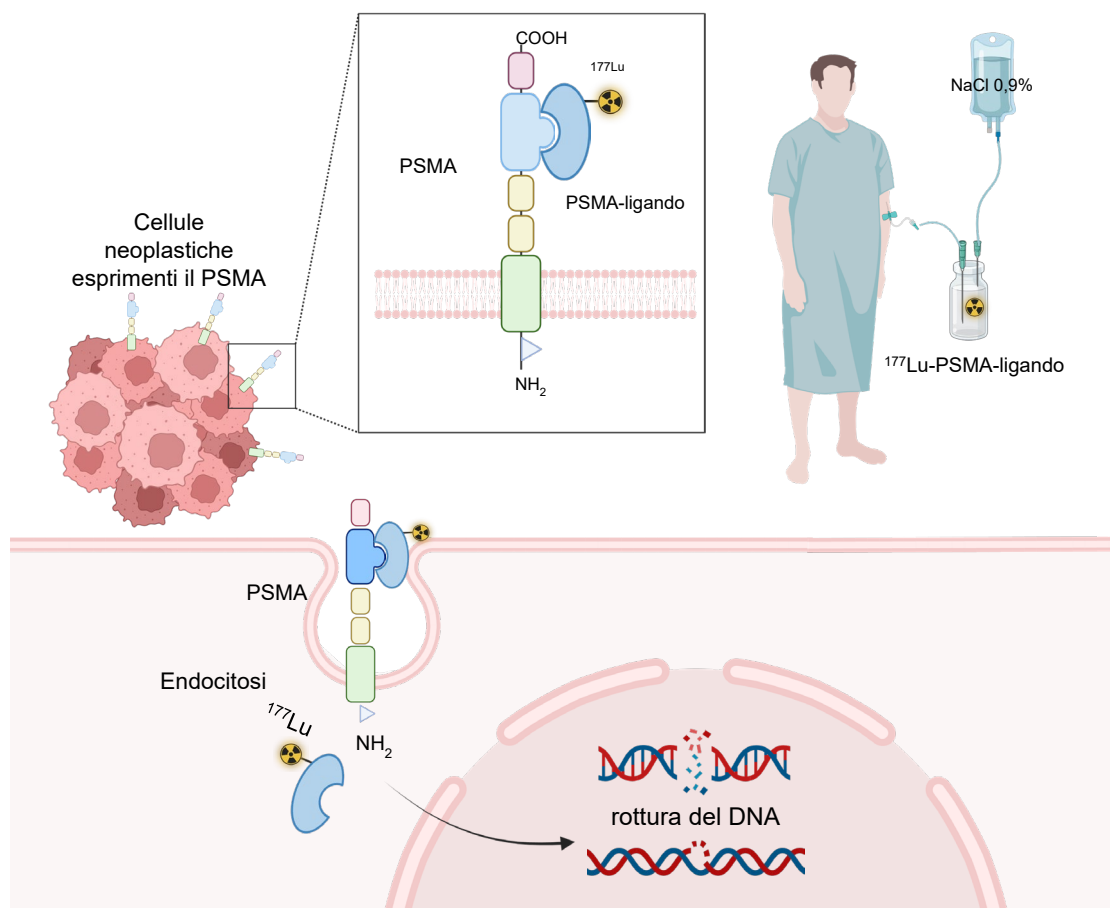


Figura 2. Terapia con radioligandi nel carcinoma della prostata: selettività del meccanismo d'azione degli inibitori del PSMA, basato sul legame a tale glicoproteina transmembrana, con successiva internalizzazione del radiofarmaco e induzione di un danno alla doppia elica del DNA. Immagine creata con BioRender.com

Tali indicazioni sono basate su evidenze di letteratura che hanno dimostrato un miglioramento della prognosi nei pazienti mCRPC sottoposti a PSMA-RLT in termini di sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da malattia, tempo al primo evento scheletrico sintomatico (16) e risposta biochimica (17). Infine, la PSMA-RLT può essere indicata nei pazienti mCRPC in progressione dopo terapia con inibitori degli androgeni (es. enzalutamide) e precedentemente non sottoposti a terapia con taxani.

La valutazione multidisciplinare deve anche prendere in considerazione la presenza di eventuali controindicazioni relative alla PSMA-RLT quali una ridotta aspettativa di vita, uno scarso *performance status*, la presenza di incontinenza o ostruzione urinaria, di mielosoppressione, o di un significativo rischio di scompenso d'organo (es. insufficienza renale e/o epatica) (15).

La scelta di una strategia terapeutica basata sulla PSMA-RLT per un dato paziente, seppur basata sulle linee guida e sulle raccomandazioni delle società scientifiche, dovrà quindi tener conto delle caratteristiche cliniche individuali e delle comorbidità dello specifico paziente, il quale dovrà essere adeguatamente informato e coinvolto nella scelta del trattamento. Diversi parametri clinici possono essere presi in considerazione in quanto fattori predittivi e prognostici associati all'entità e alla durata della risposta al trattamento con PSMA-RLT (18-20). Tali marcatori

prognostici possono essere utilizzati per selezionare i pazienti candidabili alla PSMA-RLT, nonché per identificare soggetti a maggior rischio di complicanze. I parametri da valutare includono sia le caratteristiche del paziente e la sua storia clinica (es. età, *performance status*, sintomi correlati alla malattia, precedenti trattamenti quali la radioterapia a campo esteso, la chemioterapia e il trattamento con radiofarmaci osteotropi), sia le caratteristiche del tumore (es. *Gleason score*, durata della risposta iniziale al trattamento ormonale, disseminazione metastatica e volume tumorale globale) che altri parametri e biomarcatori ematici (es. emocromo, creatinina e eGFR, enzimi epatici, bilirubina, albumina, PSA e *doubling time*, LDH, ALP). I fattori predittivi di risposta includono anche l'entità di captazione del radiofarmaco da parte delle cellule neoplastiche evidenziata alla PSMA PET/CT pretrattamento, al contrario sarà considerata la presenza di metastasi metabolicamente attive captanti il fluorodesossiglucosio (^{18}F -FDG) ma non i radioligandi del PSMA (21). La terapia mirata con ligandi del PSMA è infatti efficace contro le lesioni tumorali che presentano sufficiente espressione del target molecolare. Il pattern di espressione tumorale del PSMA può essere valutato tramite PET/CT con $^{68}\text{Ga}/^{18}\text{F}$ -PSMA, una metodica di *imaging* molecolare, quindi non invasiva, che consente di valutare in *total body* l'espressione del target in tutti i distretti corporei nonché la presenza di eterogeneità tumorale inter-lesionale (22). Allo stato attuale, la valutazione preliminare del grado di espressione del PSMA mediante PSMA-PET/CT è indispensabile ai fini del successivo trattamento, sulla base dello studio registrativo della PSMA-RLT (VISION) (16). L'*imaging* convenzionale (CT, RM o scintigrafia ossea) consente invece di escludere la presenza di lesioni PSMA-negative e, analogamente, l'esecuzione di una PET/CT con ^{18}F -FDG concomitante può risultare utile nei casi di eterogeneità tumorale con sospetta negatività di espressione del PSMA (23). La positività metabolica alla ^{18}F -FDG PET/CT, infatti, può associarsi ad un minor grado di differenziazione cellulare, una maggiore aggressività tumorale, una ridotta espressione del target molecolare (PSMA) e una peggiore risposta alla PSMA-RLT.

Il trattamento con [^{177}Lu] ^{177}Lu -PSMA-617 viene somministrato al paziente tramite iniezione endovenosa. Il regime di trattamento approvato prevede la somministrazione di 7.400 GBq ogni 6 settimane (± 1 settimana) fino a un massimo di sei cicli, salvo evidenza di progressione della malattia o tossicità inaccettabile (15). Nella maggior parte dei casi, gli eventuali effetti collaterali legati alla radioesposizione degli organi bersaglio sono di basso grado ed è possibile ridurne la frequenza attraverso l'impiego di opportune precauzioni in fase di selezione e preparazione del paziente candidato a PSMA-RLT. Infine, è possibile sfruttare l'emissione γ del Lutezio-177 per sottoporre il paziente ad una scintigrafia/SPECT post-terapeutica al termine del ciclo di trattamento, volta a confermare la corretta biodistribuzione del tracciante, ottenere informazioni di dosimetria e monitorare la risposta delle lesioni PSMA-positive alla terapia (24).

3.3 Aspetti di sorveglianza clinica

3.3.1 Preparazione del paziente

Gli aspetti relativi alla preparazione sono analizzati nel caso di paziente NET e di paziente con cancro alla prostata.

3.3.1.1 Paziente con tumore neuroendocrino

- Il paziente candidato a ricevere il trattamento radiometabolico con radiopeptidi dovrà (25, 26):
- interrompere eventuali terapie oncologiche in corso;

- essere sottoposto alla somministrazione di una soluzione di amminoacidi carichi positivamente con appropriata concentrazione di lisina e arginina 30 min prima della somministrazione del radiopeptide, al fine di ridurre il carico dosimetrico al parenchima renale;
- essere sottoposto alla somministrazione di una premedicazione endovenosa composta da un antagonista 5-HT₃, o antagonisti del recettore NK₁, o antagonisti del recettore H₂, almeno 30 minuti prima di iniziare l'infusione amminoacidica;
- non necessariamente essere a digiuno;
- sospendere la terapia con analogo freddo della somatostatina: se assume formulazioni a breve durata d'azione per almeno 8-24 ore, per quelle a lunga durata d'azione interrompere per 4 settimane, ma questa prassi non è oggi riconosciuta utile in molti Centri che effettuano PRRT.

3.3.1.2 Paziente con cancro alla prostata (mCRPC-PSMA positivo)

Il paziente candidato al trattamento radiometabolico con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA dovrà (16, 27):

- bere molta acqua in modo da rimanere idratato e urinare il più spesso possibile durante le prime ore dopo la somministrazione;
- essere sottoposto alla somministrazione di una premedicazione endovenosa con corticosteroidi, diuretici dell'ansa come la furosemide e diuretici osmotici come il mannitolo;
- essere sottoposto alla somministrazione di una premedicazione endovenosa con un antagonista 5-HT₃;
- effettuare un raffreddamento esterno delle ghiandole salivari indossando una maschera contenente ghiaccio sul viso e tenerla per tutta la durata della somministrazione della terapia,
- non necessariamente essere a digiuno.

3.3.2 Aspetti di gestione del paziente con tumore neuroendocrino

In seguito a terapia con radiopeptidi si potrebbe verificare un rilascio ormonale massivo. Questo potrebbe portare il paziente ad avere delle crisi funzionali (sindromi da carcinoide) che variano in base all'ormone rilasciato. Le caratteristiche principali di queste crisi funzionali sono ipotensione (raramente ipertensione), tachicardia, dispnea e disfunzione del sistema nervoso centrale (28). La sindrome da carcinoide può essere tipica, caratterizzata da diarrea, dolore addominale e *flushing* (95% dei casi), correlata al rilascio in circolo di serotonina, o atipica (5%), in cui il quadro clinico è variabile in base alle sostanze secrete (serotonina, tachichinine, callicreine e prostaglandine). Le manifestazioni della sindrome da carcinoide comprendono oltre alla classica triade costituita da *flushing* cutaneo, diarrea e valvulopatia cardiaca, anche ma meno frequentemente teleangectasie, dispnea sibilante e ipotensione parossistica.

La sindrome da carcinoide può tuttavia essere gestita efficacemente nella maggior parte dei pazienti con iniezioni di analoghi della somatostatina. La crisi da carcinoide, che si verifica dopo il rilascio di una grande ondata di ammine e peptidi bioattivi a livello sistemico, è la manifestazione estrema della sindrome da carcinoide, è pericolosa per la vita e si verifica tipicamente durante o entro 2 giorni dal trattamento (29). L'eterogeneo insieme di sintomi che ne può derivare comprende rash cutaneo, diarrea, broncospasmo e crisi ipertensive. Il trattamento della crisi da carcinoide è basato sulla reintroduzione idro-elettrolitica, sull'uso dell'analogo freddo della somatostatina ad alte dosi, sulla correzione dell'acidosi metabolica, sul controllo della diarrea e sull'uso di corticosteroidi

(30,31). I pazienti ad alto rischio di insorgenza di crisi da carcinoide andrebbero pretrattati con corticosteroidi, antagonisti di 5-HT₃ e antagonisti di H₂ (32).

3.3.3 Aspetti di gestione del paziente con cancro alla prostata

Il paziente con cancro della prostata (mCRPC-PSMA positivo) trattato con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA presenta frequentemente dolore osseo diffuso di grado severo. Nel campo dell'oncologia, la gestione del dolore si basa su una strategia multimodale per ridurre i sintomi e migliorare notevolmente la qualità della vita del paziente. Gli antidolorifici utilizzati possono variare in intensità, da oppioidi più forti come la morfina a farmaci non oppioidi come il paracetamolo e i farmaci antinfiammatori non steroidei. Inoltre, gli antidepressivi e gli antiepilettici possono essere utilizzati per trattare il dolore neuropatico, mentre i corticosteroidi possono essere utilizzati per ridurre l'infiammazione e l'edema. Si consiglia per la gestione del dolore di questi pazienti di avvalersi dell'ausilio di specialisti della terapia del dolore, ad esempio specialisti in Anestesiologia.

3.4 Indicazioni per il paziente: il consenso informato, raccomandazioni all'atto della dimissione

Preliminarmente alla somministrazione della RLT, lo specialista in medicina nucleare dovrà svolgere un colloquio informativo con il paziente in merito agli aspetti clinici del trattamento e alle modalità di svolgimento dello stesso. In particolare, il paziente dovrà essere informato in merito alla natura del radiofarmaco somministrato, al suo meccanismo d'azione e al razionale di utilizzo clinico in relazione alla patologia oggetto di trattamento. Al paziente dovrà essere illustrato che la RLT comporta un'esposizione a radiazioni ionizzanti, ma che tale radioesposizione è giustificata dal beneficio clinico atteso. Il medico informerà il paziente che l'indicazione alla RLT è posta in seguito ad una valutazione multidisciplinare, con l'obiettivo di migliorare la prognosi della patologia di base nonché la sua qualità di vita. Dovranno essere illustrati i potenziali effetti collaterali associati alla specifica RLT, la loro frequenza, nonché le eventuali misure adottate per la loro prevenzione. Inoltre, dovrà essere illustrato al paziente il contesto di svolgimento del trattamento: infatti, come previsto dal DL.vo 101/2020 e smi (33), le terapie con Lutezio-177 possono essere somministrate sia in regime *day hospital*/ambulatoriale (con raccolta delle deiezioni per almeno le prime sei ore), che previo ricovero in degenza protetta. Tale valutazione deve essere effettuata dallo specialista medico nucleare per singolo paziente, in accordo con lo specialista in fisica medica, tenendo conto di eventuali criticità relative alle condizioni cliniche del paziente e/o alla possibilità di rispettare le norme comportamentali di radioprotezione prescritte. Durante il colloquio informativo, il medico nucleare dovrà inoltre illustrare al paziente le modalità di somministrazione del trattamento, le sue tempistiche, le procedure di monitoraggio clinico, le precauzioni per limitare la radioesposizione del personale sanitario e del paziente stesso, nonché la necessità di eventuali indagini di *imaging* post-trattamento. Infine, il paziente dovrà essere istruito circa la necessità di rispettare alcune norme comportamentali in seguito alla dimissione, al fine di garantire il rispetto dei vincoli di dose alla popolazione, quali ad esempio limitare il contatto ravvicinato con altri membri del nucleo familiare, dormire in una camera da letto separata, evitare contatti stretti e prolungati con bambini e donne in gravidanza, adottare precauzioni nell'utilizzo dei servizi igienici per evitare contaminazioni e nello smaltimento dei rifiuti. In ambito radioprotezionistico, l'AIFM e AIMN hanno prodotto un documento intersocietario (34) con l'obiettivo di fornire indicazioni generali e

raccomandazioni ai fisici specialisti in fisica medica, ai medici nucleari e agli esperti di radioprotezione al fine di ottimizzare la radioprotezione e la sicurezza dei lavoratori e di coloro i quali assistono i pazienti sottoposti a terapia con radiofarmaci marcati con Lutezio-177, e delle persone della popolazione che possono entrare in contatto con questi pazienti. In accordo con il quadro normativo, la definizione delle prescrizioni comportamentali di radioprotezione deve derivare da una valutazione personalizzata per singolo paziente basata su misure radiometriche effettuate dallo specialista in fisica medica al momento della dimissione nonché sulla valutazione di fattori quali ad esempio l'autonomia nelle attività quotidiane, la necessità di assistenza da parte di un accompagnatore, la situazione familiare, la possibilità di dormire isolato dagli altri e di utilizzare un bagno dedicato, la presenza in famiglia di donne in stato di gravidanza o bambini, e le eventuali condizioni lavorative. È mandatorio che le norme comportamentali da adottare vengano consegnate per iscritto e spiegate oralmente dal medico al paziente dimesso nonché ad eventuali accompagnatori/tutori, sottolineando la responsabilità del paziente nei riguardi delle persone con cui entrerà in contatto. Infine, in presenza di fattori sociali che limitino la possibilità di distanziamento del paziente dagli accompagnatori, i tempi di allontanamento dai familiari più stretti e dagli altri individui della popolazione possono eventualmente essere ridotti effettuando una rivalutazione del paziente a una settimana circa dalla somministrazione del trattamento.

3.5 Radioprotezione del paziente

La radioprotezione del paziente nei trattamenti di radioterapia metabolica, compresa la RLT, si effettua applicando il principio di ottimizzazione.

L'applicazione del principio di ottimizzazione alle esposizioni mediche è normata dall'art.158 del DL.vo 101/2020, il quale al comma 3 afferma che:

“il medico specialista deve programmare individualmente l'esposizione dei volumi bersaglio, con un'appropriata verifica dell'erogazione, tenendo conto che le dosi a volumi e tessuti non bersaglio devono essere le più basse ragionevolmente ottenibili e compatibili con il fine radioterapeutico perseguito con l'esposizione”.

È a tutti ben noto come nei trattamenti di radioterapia con fasci esterni la pianificazione e verifica dei trattamenti sia effettuata individualmente, utilizzando sistemi hardware e software dedicati, i cosiddetti TPS. Nel caso dei trattamenti sistemici con radionuclidi la pianificazione dei trattamenti avviene studiando la distribuzione nel tempo del radiofarmaco impiegato nei diversi organi e tessuti. Ciò comporta la necessità di effettuare, come già indicato nel § 3.2, indagini scintigrafiche seriate nel tempo e l'analisi dei dati mediante software dedicati. I dettagli di come effettuare la dosimetria interna personalizzata dei pazienti trattati con RLT sono dettagliati nel Capitolo 5 del presente rapporto.

È tuttavia importante sottolineare che attualmente i radiofarmaci approvati da AIFA per effettuare RLT e quelli in via di approvazione, sono stati autorizzati in un regime di somministrazione di attività fissa (7.400 MBq/somministrazione) e con un numero limitato e definito di somministrazioni: 4 per i trattamenti dei NET e fino a 6 per i trattamenti dei tumori della prostata. Il regime autorizzativo definisce anche la rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale a fronte degli accordi negoziali tra AIFA e singola azienda farmaceutica gestiti attraverso i registri di monitoraggio.

Pertanto, somministrare attività diverse da 7.400 MBq, sebbene ricavate da calcoli dosimetrici personalizzati, oppure aumentare il numero di somministrazioni previste può essere effettuato all'interno di protocolli di ricerca per i quali è prevista anche la dosimetria personalizzata o

secondo procedure *off-label*. Al momento è contemplata la possibilità di somministrare un'attività dimezzata (per [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE) o ridotta del 20% (per [^{177}Lu]Lu-PSMA-617) solo nel caso in cui le condizioni cliniche del paziente non consentano l'utilizzo della dose piena.

Bibliografia

14. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, *et al.* Phase 3 trial of ^{177}Lu -dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2017;376(2):125-35.
1. ItaNet-AIOM. *Linee guida Neoplasie neuroendocrine*. Sistema nazionale linee guida dell'Istituto Superiore di Sanità (SNLG). 2021. Aggiornato marzo 2022. Disponibile all'indirizzo: https://www.iss.it/documents/20126/8403839/LG-311-Neoplasie-Neuroendocrine_agg2022; ultima consultazione 10/6/2025
2. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plöckinger U. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology.* 2009;90(2):167-83.
3. Bombardieri E, Ambrosini V, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, *et al.* ^{111}In -pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(7):1441-8.
4. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, *et al.* ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological, nuclear medicine and hybrid imaging. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):212-44.
5. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, Baum RP, Fanti S, *et al.* Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with ^{68}Ga -DOTAconjugated peptides: ^{68}Ga -DOTA-TOC, ^{68}Ga -DOTA-NOC, ^{68}Ga -DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(10):2004-10.
6. Srirajaskanthan R, Kayani I, Quigley AM, Soh J, Caplin ME, *et al.* The role of ^{68}Ga -DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on ^{111}In -DTPA-octreotide scintigraphy. *J Nucl Med.* 2010;51:875-82.
7. Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, Pavel ME, Baum RP, *et al.* The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(5):800-16.
8. Hope TA, Abbott A, Colucci K, Bushnell DL, Gardner L, *et al.* NANETS/SNMMI procedure standard for somatostatin receptor-based peptide receptor radionuclide therapy with ^{177}Lu -DOTATATE. *J Nucl Med.* 2019;60:937-943.
9. Le TK, Duong QH, Baylot V, Fargette C, Baboudjian M, *et al.* Castration-resistant prostate from uncovered resistance mechanisms to current treatments. *Cancers (Basel).* 2023;15(20):5047.
10. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, De Santi M, *et al.* *EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guidelines on prostate cancer*. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office; 2023. Disponibile all'indirizzo: <https://d56bochlqxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023.pdf>; ultima consultazione 14/07/2025.
11. Farolfi A, Calderoni L, Mattana F, Mei R, Telo S, *et al.* Current and emerging clinical applications of PSMA PET diagnostic imaging for prostate cancer. *J Nucl Med.* 2021;62(5):596-604.
12. Fendler WP, Rahbar K, Herrmann K, Kratochwil C, Eiber M. ^{177}Lu -PSMA radioligand therapy for prostate cancer. *J Nucl Med.* 2017;58(8):1196-1200. doi: 10.2967/jnumed.117.191023. Erratum in: *J Nucl Med.* 2018 Feb;59(2):346.
13. Corpetti M, Müller C, Beltran H, de Bono J, Theurillat JP. Prostate-specific membrane antigen-targeted therapies for prostate cancer: towards improving therapeutic outcomes. *Eur Urol.* 2024;85(3):193-204.

14. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Hofman MS, Emmett L, *et al.* Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of ^{177}Lu -labeled PSMA-targeted radioligand-therapy (^{177}Lu -PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(9):2830-2845.
15. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, *et al.* Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021;16;385(12):1091-1103.
16. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, *et al.* [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;397(10276):797-804. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00237-3.
17. Manafi-Farid R, Harsini S, Saidi B, Ahmadzadehfard H, Herrmann K, *et al.* Factors predicting biochemical response and survival benefits following radioligand therapy with [^{177}Lu]Lu-PSMA in metastatic castrate-resistant prostate cancer: a review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(12):4028-41.
18. Rasul S, Hartenbach M, Wollenweber T, Kretschmer-Chott E, Grubmüller B, *et al.* Prediction of response and survival after standardized treatment with 7.400 MBq ^{177}Lu -PSMA-617 every 4 weeks in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(5):1650-1657.
19. Gafita A, Calais J, Grogan TR, Hadaschik B, Wang H, *et al.* Nomograms to predict outcomes after ^{177}Lu -PSMA therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, multicentre, retrospective study. *Lancet Oncol*. 2021;22(8):1115-1125.
20. Buteau JP, Martin AJ, Emmett L, Iravani A, Sandhu S, *et al.* PSMA and FDG-PET as predictive and prognostic biomarkers in patients given [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a biomarker analysis from a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(11):1389-1397.
21. Calais J, Czernin J. PSMA expression assessed by pet imaging is a required biomarker for selecting patients for any PSMA-targeted therapy. *J Nucl Med*. 2021;62(11):1489-1491.
22. Michalski K, Ruf J, Goetz C, Seitz AK, Buck AK, *et al.* Prognostic implications of dual tracer PET/CT: PSMA ligand and [^{18}F]FDG PET/CT in patients undergoing [^{177}Lu]PSMA radioligand therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(6):2024-30.
23. Maffey-Steffan J, Scarpa L, Svirydenka A, Nilica B, Mair C, *et al.* The $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -theragnostic concept in PSMA-targeting of metastatic castration-resistant prostate cancer: impact of post-therapeutic whole-body scintigraphy in the follow-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(3):695-712.
24. Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, Bodei L, Grozinsky-Glasberg S, *et al.* ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine neoplasms: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabelled somatostatin analogues. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):295-309.
25. Laudicella R, Albano D, Bauckneht M, *et al.* Italian Association of Nuclear Medicine, Molecular Imaging and Therapy (AIMN) practical guide for peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with [^{177}Lu]Lu-Oxodotreotide in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NET). *Clin Transl Imaging*. 2025;13:105-20. <https://doi.org/10.1007/s40336-025-00679-y>
26. Junqueira MZ, Rocha NH, Sapienza MT. ^{68}Ga -PSMA PET/CT: effect of external cooling on salivary gland uptake. *Radiol Bras*. 2021; 4(3):171-6.
27. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, *et al.* One hundred years after carcinoids: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 3063-72.
28. De Keizer B, O Van Aken M, Feelders RA, De Herder WW, Kam BLR, *et al.* Hormonal crises following receptor radionuclide therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [^{177}Lu -DOTA0,Tyr 3]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Apr;35(4):749-55.
29. Kvols LK, Martin JK, Marsh HM, Moertel CG. Rapid reversal of carcinoid crisis with a somatostatin analogue. *N Engl J Med*. 1985;313:1229-30

30. Castillo JG, Filsoufi F, Adams DH, Raikhelkar J, Zaku B, *et al.* Management of patients undergoing multivalvular surgery for carcinoid heart disease: the role of the anaesthetist. *Br J Anaesth.* 2008; 101:618-26.
31. Rico GT, Li M, Pavlakis N, Ceic G, Price TJ. Prevention and management of carcinoid crises in patients with high-risk neuroendocrine tumours undergoing peptide receptor radionuclide therapy (PRRT): Literature review and case series from two Australian tertiary medical institutions. *Cancer Treat Rev.* 2018 May;66:1-6.
32. Italia. Decreto Legislativo 101 del 31 luglio 2020. Attuazione della Direttiva 2013/59/Euratom, che stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, e che abroga le direttive 89/618/Euratom, Rapporti ISTISAN 21/1 2 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom e 2003/122/Euratom e riordino della normativa di settore in attuazione dell'articolo 20, comma 1, lettera a), della legge 117 del 4 ottobre 2019. *Gazzetta Ufficiale* n. 201 del 12 agosto 2020 - Supplemento ordinario 29.
33. Brusa A, Chiesa C, D'Ambrosio L, Fattori S, Ferrari ME, Fioroni F, *et al.* *Aspetti di radioprotezione nelle terapie con 177Lu-DOTATATE e 177Lu.* Milano: AIFM e AIMN; 2024. Disponibile all'indirizzo: <https://fisicamedica.it/wp-content/uploads/Documenti/AIFM/Professione/Documento%20AIFM-AIMN%20Luteziati%20firmato.pdf>; ultima consultazione 15/7/25.

4. GARANZIA DI QUALITÀ NEL PROCESSO DELLA TERAPIA CON RADIOLIGANDI

4.1 Giustificazione della pratica terapeutica

La giustificazione all'esposizione medica è desumibile dalle prove di efficacia rilevabili dalla letteratura scientifica, sulla base delle quali vengono elaborate le raccomandazioni contenute nelle linee guida.

In particolare, il DL.vo del 31 luglio 2020 n.101– recepimento della Direttiva 2013/59/EURATOM – stabilisce le norme fondamentali di protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, indicando dunque i requisiti necessari per effettuare la RLT con garanzia di assenza di rischio radioprotezionistico e gli aspetti di sicurezza per pazienti, operatori e per la popolazione (1).

All'art. 157, comma 2, di tale DL.vo viene declinato il *principio di giustificazione*, ovvero l'efficacia delle esposizioni mediche:

“mediante la valutazione dei potenziali vantaggi diagnostici o terapeutici complessivi da esse prodotti, inclusi i benefici diretti per la salute della persona e della collettività, rispetto al danno alla persona che l'esposizione potrebbe causare, tenendo conto dell'efficacia, dei vantaggi e dei rischi di tecniche alternative disponibili, che si propongono lo stesso obiettivo, ma non comportano un'esposizione, ovvero comportano una minore esposizione alle radiazioni ionizzanti”.

4.1.1. Vantaggio terapeutico

I recenti progressi in campo terapeutico medico-nucleare hanno reso possibile l'introduzione sul mercato dei radiofarmaci [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE e [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 utilizzati rispettivamente per la RLT nei tumori neuroendocrini del tratto gastro-entero-pancreatico e nelle neoplasie della prostata resistenti alla castrazione (mCRPC), grazie a solidi studi registrativi che ne hanno documentato efficacia e sicurezza.

Il vantaggio terapeutico del [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE nei pazienti con tumore neuroendocrino, è stato dimostrato dallo studio NETTER-1, un *trial* di fase III internazionale, multicentrico, randomizzato, che ha confrontato il trattamento con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE a una dose di 7.400 MBq ogni 8 settimane (4 infusioni endovenose, più la migliore terapia di supporto tra cui octreotide LAR 30 mg, in concomitanza con una soluzione di aminoacidi) vs. octreotide LAR 60 mg da solo ogni 4 settimane (gruppo di controllo). Il NETTER 1 è stato condotto in pazienti adulti affetti da NET ileale ben differenziato (G1 e G2), in fase avanzata e in progressione di malattia, le cui lesioni presentano una elevata espressione di recettori per la somatostatina, documentata all'*imaging* recettoriale (2). Nell'analisi *post-hoc* dello studio registrativo, la PFS mediana è risultata di 28,4 mesi nel braccio di trattamento con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE vs. 8,5 mesi nel braccio di controllo (HR 0,214; IC95% 0,139-0,331; *p*<0,0001). La mediana di OS, *endpoint* secondario, non è stata ancora raggiunta con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE mentre è risultata di 27,4 mesi nel braccio con octreotide LAR, con un HR di 0,536 (IC95% 0,333-0,864; *p*=0,009) (3). Inoltre, i risultati rilevanti dello studio [4] che, seppur con i limiti del disegno a singolo braccio, hanno fornito dati di efficacia sovrapponibili al NETTER-1 in termini di controllo globale di malattia (nel 55% dei casi), di PFS (36,5 mesi) e di OS (71 mesi), hanno poi permesso l'estensione

dell'approvazione di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, in fase di registrazione, a tutti i GEP-NET, indipendentemente dalla sede primitiva. Efficacia e sicurezza di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE sono ancora oggi documentate in un'ampia gamma di NET esprimenti SSTR, con beneficio clinico e risultati di sopravvivenza sovrapponibili tra NET pancreatici e altri sottotipi di tumore GEP e non-GEP, diversi dai NET dell'intestino medio, come confermato nel più recente studio SEPTRALU (4). Al farmaco è stato quindi riconosciuto un valore terapeutico aggiunto importante, in ragione dell'evidente vantaggio di sopravvivenza, poiché:

“[...] modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.” (5).

L'efficacia del [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 nei pazienti con mCRPC è stata invece documentata dallo studio VISION, *trial* internazionale, *open-label*, prospettico, randomizzato di fase III. I criteri d'inclusione prevedevano che i pazienti avessero ricevuto uno o più terapie ARTA e una o due linee di chemioterapia, con positività delle lesioni alla [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET (6). Sono stati arruolati 831 pazienti, randomizzati 2:1 tra braccio sperimentale che prevedeva un'infusione intravenosa di [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 alla dose di 7.400 MBq ogni 6 settimane per un numero di cicli compresi tra 4 e 6, in aggiunta alla terapia standard, vs. la sola terapia standard (terapie ormonali di nuova generazione, corticosteroidi, radioterapia, bisfosfonati; non permessi chemioterapia, immunoterapia, Radio-223 e trattamenti sperimentali). Gli *endpoint* primari erano la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da progressione; tra gli secondari principali, la risposta obiettiva e il tempo alla comparsa dei primi eventi scheletrici sintomatici. La terapia con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 è risultata associata ad un significativo prolungamento della OS mediana 15,3 vs. 11,3 mesi (HR 0,62; IC95% 0,52-0,74; $p<0,001$) e della PFS mediana 8,7 vs. 3,4 mesi, (HR 0,40; IC99,2% 0,29-0,57; $p<0,001$). Il tempo alla comparsa dei primi eventi scheletrici sintomatici è risultato pari a 11,5 mesi del braccio sperimentale contro i 6,8 mesi di quello di controllo (HR 0,50; IC95% 0,40-0,62; $p<0,001$). Tra i pazienti con lesioni misurabili secondo i criteri RECIST, è stata osservata una risposta completa nel 9,2% di quelli appartenenti al gruppo trattato con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 e in nessuno tra quelli del gruppo di controllo, mentre si è riscontrata una risposta parziale nel 41,8% dei pazienti del braccio sperimentale contro il solo 3% del braccio di controllo (6).

Lo studio TheraP, di fase 2, randomizzato, ha poi valutato l'efficacia del [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, in termini di riduzione dei livelli di PSA, mediante confronto con chemioterapia con cabazitaxel in 200 pazienti in progressione di malattia dopo docetaxel o inibitore della via del recettore degli androgeni (abiraterone o enzalutamide) (7). Nella sua prima analisi è stato riportato che i pazienti trattati con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 rispetto a cabazitaxel hanno avuto un tasso di risposta del PSA più elevato (66% vs. 37%), un tasso di risposta oggettiva più elevato (secondo i RECIST versione 1.1: 49% vs. 24%), un minor numero di eventi avversi di grado 3-4 (33% vs. 53%) e migliori risultati riferiti dai pazienti (7).

Più recentemente, gli stessi autori hanno riportato dati sulla sopravvivenza complessiva dei pazienti inclusi nello studio TheraP che confermano il [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 quale potenziale alternativa al cabazitaxel nei pazienti con mCRPC. Pur essendo la sopravvivenza complessiva simile tra i due gruppi – 19,1 mesi (IC95% 16,9 a 21,4) vs. 19,6 mesi (17,4 a 21,8); differenza -0,5 mesi (IC95% -3,7 a 2,7); $p=0,77$ – nel complesso, i risultati dello studio indicano che [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 ha effetti collaterali meno gravi, migliori risultati riferiti dai pazienti, tassi di risposta al PSA e di risposta tumorale oggettiva più elevati, sopravvivenza libera da progressione più lunga (8).

Alla luce dei dati di efficacia, il lutezio vipivotide tetraxetan, [^{177}Lu]Lu-PSMA-617, è stato quindi recentemente approvato da AIFA, in associazione a ADT con o senza inibitore della via dell'AR, con indicazione al trattamento di pazienti adulti con mCRPC progressivo, positivo al PSMA, già trattati con inibitore della via dell'AR e chemioterapia a base di taxani (9).

Tuttavia, come riportato in un recente *position paper* dell'EAMN/SNMMI, la terapia con [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 potrebbe essere utilizzata anche per pazienti con controindicazioni individuali al docetaxel (raccomandazione moderata/forte per questo sottogruppo di pazienti), in quanto più tollerabile (10). Uno studio clinico randomizzato monocentrico ha dimostrato uguaglianza nel tasso di risposta PSA, sopravvivenza libera da progressione o eventi avversi di grado 3-4 tra [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 e docetaxel, ma le conclusioni definitive sono limitate dal basso numero di pazienti (n. 20 in entrambi i gruppi). Tuttavia, i risultati del questionario sulla qualità della vita fornito ai pazienti hanno favorito [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 (11).

4.1.2. Profilo di sicurezza del farmaco

Ai risultati di efficacia si affiancano dati rassicuranti sul profilo di sicurezza e tollerabilità della RLT.

La tossicità ematologica è l'evento avverso più comune dopo RLT con Lutezio-177 (12). Una tossicità di grado 3-4, più spesso trombocitopenia, è stata osservata nel 10-15% dei pazienti trattati con [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE (13) e in circa il 10% di quelli trattati con [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 (14). In particolare, gli autori del NETTER-1 riportano che il trattamento con [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE ha prodotto solo una tossicità ematologica transitoria, con neutropenia di grado 3-4, trombocitopenia e linfopenia che si sono verificate rispettivamente nell'1%, 2% e 9% dei pazienti (2). La comparsa di sindrome mielodisplastica secondaria o leucemia acuta è stata osservata diversi anni dopo il trattamento con [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE, nel 2-3 % dei casi (15). Sebbene manchino dati solidi sul profilo di sicurezza a lungo termine, soprattutto in termini di tossicità ematologica (mielodisplasia, leucemia acuta), la RLT rappresenta una terapia ben tollerata oltre che efficace, come confermato dai recenti dati pubblicati sulla sopravvivenza a lungo termine dei pazienti inclusi nello studio NETTER-2 (16).

Tra gli organi addominali che vengono irradiati nelle terapie con Lutezio-177, il rene è generalmente considerato l'organo dose-limitante nella terapia con [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE, a causa di meccanismi di assorbimento non specifici da parte delle cellule tubulari prossimali (17). La nefropatia acuta da radiazioni si manifesta tra 6 mesi e 1 anno dopo l'irradiazione con segni tipici di insufficienza renale. La nefropatia cronica indotta da radiazioni consiste in un danno vascolare in combinazione con la perdita progressiva di cellule parenchimali e può seguire la sindrome acuta o presentarsi anni dopo l'irradiazione. Tuttavia, il rischio di tossicità renale è stato ridotto drasticamente, grazie all'applicazione di protocolli specifici di somministrazione del radiofarmaco simultanea ad aminoacidi, una modalità di utilizzo del medicinale che è oggi standardizzata e obbligatoria. Per la terapia con [^{177}Lu]Lu-PSMA-617, il livello di nefrotossicità riportato sembra essere trascurabile (18).

Si ipotizza che il diverso impatto dei due tipi di RLT sui reni potrebbe essere ascrivibile al più rapido *wash out* del [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 rispetto al [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE (19), tuttavia tale ipotesi non è stata verificata e ad oggi i meccanismi responsabili di tali differenze non sono stati pienamente chiariti.

Per quanto concerne il rischio di epatotossicità, il fegato non è generalmente considerato un organo a rischio per le terapie con [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE o [^{177}Lu]Lu-PSMA-617. Tuttavia, la funzionalità epatica deve essere monitorata per tutta la durata del trattamento (20).

L'esposizione alle radiazioni di ghiandole salivari maggiori e ghiandole lacrimali può causare xerostomia e xeroftalmia, quali effetti collaterali documentati nei pazienti trattati con [^{177}Lu]Lu-

PSMA-617 (18), e riconosciuti come potenzialmente dose-limitanti sebbene la dose di tolleranza assorbita non sia stata ancora identificata. Metodi per la protezione delle ghiandole salivari, come la somministrazione di compresse di poliglutammato folico o il raffreddamento con impacchi di ghiaccio, sono in fase di valutazione clinica (21, 22).

4.2 Manuale di qualità

Scopo del Manuale di qualità è quello di definire le misure e gli standard per rendere omogeneo e appropriato il percorso del paziente da sottoporre a RLT e garantire che le attività siano svolte in modo uniforme dagli operatori. Il manuale di qualità deve prevedere le attività necessarie alla preparazione e alla somministrazione di [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE, utilizzate per il trattamento dei tumori neuroendocrini del tratto gastroenteropancreatico, e di [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 con indicazione al trattamento di pazienti adulti con mCRPC progressivo nonché quanto previsto dall'art. 164 e dall'Allegato XXVIII del DL.vo 101/2020 (1) a cui si rimanda.

In questo paragrafo si ricordano quali siano le figure professionali che devono essere coinvolte nel Manuale di qualità e quale è il loro ruolo all'interno di un processo di garanzia di qualità nella RLT.

Il responsabile clinico della RLT è il medico nucleare che si avvale della collaborazione di altre figure specialistiche e/o sanitarie sulla base della qualifica e delle competenze tecniche e professionali necessarie allo svolgimento della procedura, tra cui:

- *Responsabile di impianto radiologico*: il medico specialista individuato dall'esercente. Compiti e responsabilità sono definiti nel Titolo XIII del DL.vo 101/2020.
- *Specialista in fisica medica*: deve essere presente, essere strettamente coinvolto nelle procedure inerenti alla RLT e operare in stretta collaborazione con il RIR e l'MN. Ruoli e competenze sono definiti dall'art. 160 del DL.vo 101/2020. In particolare: ha la responsabilità esclusiva della valutazione della dose somministrata al paziente, esprime il giudizio sulla qualità tecnica delle apparecchiature, effettua le misure di radioattività e/o dosimetriche sul paziente agli atti delle dimissioni e collabora nella stesura delle istruzioni di radioprotezione da dare al paziente.
- *TSRM*: il TSRM può effettuare le prove di funzionamento giornaliere e settimanali sulle apparecchiature di medicina nucleare, sulla base delle indicazioni e del protocollo di esecuzione predisposti dallo SFM. Inoltre, è responsabile dell'acquisizione della scintigrafia ai fini di verifica della biodistribuzione del radiofarmaco,
- *Infermiere*: adeguatamente formato alla pratica terapeutica della RLT, collabora con l'MN in quasi tutte le fasi della RLT con particolare responsabilità nella fase di somministrazione del radiofarmaco e durante la degenza del paziente (se prevista).
- *Clinico oncologo di riferimento*: opera anch'egli in stretta collaborazione con l'MN, dalla selezione del paziente candidabile alla RLT alla sua valutazione clinica e gestione degli eventuali effetti collaterali intra- e inter-procedurali.
- *Radiofarmacista (o farmacista ospedaliero)*: si occupa degli approvvigionamenti di radiofarmaci e dei dispositivi, collabora con l'MN per le valutazioni regolatorie in relazione agli utilizzi clinici, di appropriatezza delle prescrizioni, di ottimizzazione delle risorse, di sperimentazioni cliniche con radiofarmaci, di farmacovigilanza e interazioni. All'interno dei registri di monitoraggio AIFA, dispensa le richieste e genera i rimborsi *risk sharing*.

4.3 Controlli di qualità applicati ai radiofarmaci per RLT

Per quanto riguarda gli aspetti di qualità, a livello europeo la farmacopea rappresenta l'unico strumento applicabile e regolatoriamente vincolante per tutti i produttori di medicinali, siano essi commerciali o no, indipendentemente dallo stato autorizzativo o dall'uso clinico.

Oggi, a seguito del mutato assetto normativo, la Farmacopea Europea, che integra a pieno titolo le farmacopee nazionali, costituisce il testo di riferimento principale sia per i titolari di Autorizzazione all'Immissione in Commercio che per le preparazioni estemporanee realizzate in ambito ospedaliero, con monografie generali e monografie specifiche, dove sono definiti i criteri di qualità, le metodiche analitiche e i relativi limiti di accettabilità.

La Farmacopea Europea aggiorna costantemente l'elenco delle monografie dei radiofarmaci, accogliendo le richieste di inserimento di un nuovo testo o di revisione che possono pervenire dagli Stati Membri, dalle Autorità Competenti, dai gruppi di esperti o gruppi di lavoro della Commissione di Farmacopea o degli stakeholder di settore, per tener conto dello sviluppo tecnico-scientifico, di problemi emergenti nella pratica clinica o di disposizioni regolatorie.

I radiofarmaci per RLT attualmente disponibili per l'uso clinico consistono in prodotti i cui parametri di qualità sono stati valutati nel corso dell'iter autorizzativo per il rilascio dell'AIC e sono forniti, nella formulazione finale, in flaconi generalmente monodose che non richiedono particolari manipolazioni, ferma restando l'applicazione delle condizioni di asepsi a garanzia della sterilità nelle fasi di preparazione della dose e, più in generale, l'adozione dei principi sanciti nelle norme di buona preparazione dei radiofarmaci in medicina nucleare (23).

La qualità dei prodotti industriali è quindi garantita in modo pressoché totale dal fabbricante: tutte le istruzioni sui CQ della preparazione (modalità, limiti di accettazione), il periodo massimo di conservazione durante il quale il radiofarmaco si mantiene conforme alle specifiche previste e le condizioni di conservazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto approvato dall'autorità competente.

I CQ a carico dell'utilizzatore finale consistono prevalentemente in:

- verifica, in fase di accettazione del collo, del rispetto delle condizioni di trasporto, qualora definite (es temperatura controllata) (24, 25);
- controllo della documentazione a corredo del singolo lotto dove sono riportati i dati relativi alla radioattività alla data e ora della calibrazione (ART o *Calibration Time*) e alla scadenza. Per le soluzioni, la composizione quantitativa è generalmente rappresentata dalla concentrazione radioattiva all'ART. È importante la verifica della corrispondenza delle informazioni riportate in etichetta (numero di lotto, attività al tempo di calibrazione, volume, concentrazione, scadenza);
- visione del certificato di rilascio del lotto, quando previsto. In questo documento, ad esempio per i radiofarmaci marcati con Lutezio-177 per la RLT, si trovano indicazioni sulla via di produzione del radionuclide e quindi dei possibili contaminanti in range consentiti (in particolare l'isotopo metastabile Lutezio-177m nel caso della produzione "diretta" a partire da Lutezio-176);
- controllo visivo per verificare l'integrità del confezionamento secondario (es. contenitore schermato);
- controllo visivo per verificare l'integrità del confezionamento primario (es. flacone) e, nel caso di soluzioni, assenza di precipitati e assenza di variazioni di colore, eseguite sotto schermatura protettiva a scopo radioprotezionistico;

- misura della radioattività della dose di radiofarmaco al fine di confermare che la quantità effettiva di radioattività da somministrare sia uguale alla quantità prescritta al momento della somministrazione e corrispondenza rispetto a quanto riportato nel certificato di calibrazione. Vista l'importanza cruciale nel processo diagnostico e terapeutico e nella determinazione della dose al paziente, il corretto funzionamento del calibratore di attività deve essere verificato quotidianamente con sorgenti sigillate e certificate a lunga emivita come ad esempio Cesio-137 e periodicamente, secondo protocolli concordati con la fisica medica (vedi § 4.4.2). Le preparazioni di radiofarmaci in siti non industriali, come ad esempio le radiofarmacie ospedaliere, sono preparazioni che presentano maggiore complessità in quanto, sia la sintesi chimica sia i CQ (chimici, radiochimici e microbiologici) necessitano di competenze aggiuntive e personale altamente qualificato per la loro esecuzione.

Per quanto riguarda le specifiche, i metodi da utilizzare e le relative convalide, è sempre la Farmacopea Europea a costituire il testo di riferimento a cui ci si deve obbligatoriamente conformare: limiti e test devono essere stabiliti sulla base delle monografie generali dedicate ai radiofarmaci o, qualora sia presente una monografia specifica, essa deve essere applicata nella sua totalità.

Va sottolineato che, nonostante le potenzialità offerte dai radiofarmaci per terapia, il complesso di norme e linee guida che regolamentano il settore, non consente, in assenza di monografia specifica, che la preparazione di radiofarmaci terapeutici, possa avvenire al di fuori di sperimentazioni cliniche autorizzate.

Il Regolamento (UE) 536/2014 sulle sperimentazioni cliniche (26) non estende ai radiofarmaci per terapia le esenzioni concesse ai radiofarmaci diagnostici, attribuendo in qualche modo diversi “livelli di rischio” associati all'impiego di questi prodotti, di fatto riducendo la pressione regolatoria e i requisiti sulla conduzione di studi clinici con radiofarmaci diagnostici, che rimangono invece inalterati per i radiofarmaci terapeutici.

4.4 Controlli di qualità sulle apparecchiature

I CQ sono previsti dalla normativa vigente e riguarda tutte le apparecchiature coinvolte nell'iter clinico del paziente, ovvero i calibratori di attività, i tomografi PET/CT e i tomografi SPECT/CT.

4.4.1 Obblighi normativi per la definizione di un programma di controlli di qualità

Le disposizioni sulle esposizioni mediche del Titolo XIII del DL.vo 101/2020 (1) che recepiscono quanto contenuto nel Titolo VII della Direttiva 2013/59/Euratom (27) contengono indicazioni specifiche sul tema della qualità e sicurezza delle attrezzature medico-radiologiche e sul sistema di responsabilità connesso.

Sia la direttiva europea che la normativa italiana stabiliscono la necessità di implementare un appropriato programma di garanzia della qualità, che comprenda i CQ sulle attrezzature medico-radiologiche (art. 163 del DL.vo 101/2020), con l'obiettivo di garantire adeguate *performance* dei sistemi in conformità ad uno standard. I programmi per la garanzia della qualità, inclusi i CQ, sono inoltre applicazione diretta del principio di ottimizzazione (art. 158 del DL.vo 101/2020).

La costanza delle prestazioni delle attrezzature radiologiche in uso clinico deve essere verificata nel corso della vita dell'apparecchiatura tramite una serie di attività di controllo quali (28):

- l'attuazione di programmi di garanzia della qualità, compreso il controllo della qualità e la valutazione della dose o dell'attività somministrata ai pazienti;
- l'effettuazione, secondo le norme di buona tecnica applicabili e tenuto conto delle indicazioni fornite dal produttore, delle prove di accettazione prima dell'entrata in uso, di corretto funzionamento a intervalli regolari e di corretto funzionamento dopo ogni intervento rilevante di manutenzione;
- la redazione di protocolli di esecuzione di tutte le prove necessarie a esprimere il giudizio di idoneità all'uso clinico.

In tale contesto, l'art. 7 del DL.vo 101/2020 (1) riporta le seguenti definizioni:

- *Controllo della qualità*
L'insieme di operazioni (pianificazione, coordinamento, attuazione) intese a mantenere o a migliorare la qualità. Vi rientrano il monitoraggio, la valutazione e il mantenimento ai livelli richiesti di tutte le caratteristiche operative delle apparecchiature che possono essere definite, misurate e controllate;
- *Garanzia della qualità*
Tutte quelle azioni programmate e sistematiche necessarie ad accertare con adeguata affidabilità che un impianto, un sistema, un componente o una procedura funzionerà in maniera soddisfacente in conformità agli standard stabiliti. Il controllo della qualità è parte della garanzia della qualità;
- *Specifiche tecniche di prova*
Documento che descrive le procedure e le modalità che debbono essere applicate per l'esecuzione della prova e i risultati previsti. Ogni specifica tecnica di prova, oltre a una breve descrizione della parte di impianto e del macchinario impiegato nella prova, deve indicare:
 - lo scopo della prova;
 - la procedura della prova;
 - l'elenco dei dati da raccogliere durante la prova;
 - gli eventuali valori minimi e massimi previsti delle variabili considerate durante la prova.

4.4.1.1 Figure e responsabilità

Le figure coinvolte nel processo dei CQ ai sensi della normativa vigente sono

- il medico specialista,
- il responsabile dell'impianto radiologico,
- lo specialista in fisica medica
- il TSRM.

In Tabella 4 sono riassunte le principali attività da compiere in merito ai CQ delle attrezzature medico-radiologiche secondo quanto stabilito dal DL.vo 101/2020 (1), e le relative responsabilità attribuite alle figure professionali coinvolte.

Tabella 4. Attività e responsabilità previste dagli artt. 160 e 163 del DL.vo 101/2020 sui CQ

Attività definita da decreto	Responsabilità		
	RIR	SFM	TSRM
art. 160 comma 1 Responsabilità della scelta della strumentazione da impiegarsi nell'ambito della dosimetria sul paziente e dei controlli di qualità da effettuarsi sulle attrezzature medico-radiologiche		R	
art. 160 comma 2 lettera d Definizione dei protocolli di effettuazione delle prove di funzionamento delle attrezzature medico-radiologiche		R	
art. 163 comma 3 lettera a Provvedere affinché siano intrapresi e documentati adeguati programmi di garanzia della qualità, compreso il controllo della qualità sulle attrezzature medico-radiologiche operanti presso la struttura	R	C	
art. 163 comma 3 lettera b Provvedere affinché siano effettuate e documentate, secondo le norme di buona tecnica applicabili e tenuto conto delle indicazioni fornite dal produttore, le prove di accettazione, corretto funzionamento a intervalli regolari e dopo ogni intervento rilevante di manutenzione sulle attrezzature medico-radiologiche operanti presso la struttura	R	C	
art. 163 comma 3 lettera c Provvedere affinché siano redatti protocolli di esecuzione di tutte le prove necessarie a esprimere il giudizio di idoneità all'uso clinico sulle attrezzature medico-radiologiche operanti presso la struttura	R	C	
art. 163 comma 5 Esprimere il giudizio sulla qualità tecnica delle attrezzature medico-radiologiche tenuto conto dei risultati del programma di controllo della qualità e delle valutazioni conseguenti		R	
art. 163 comma 6 Esprimere il giudizio di idoneità all'uso clinico delle attrezzature medico-radiologiche, tenuto conto dei risultati del programma di controllo della qualità e delle valutazioni conseguenti effettuate dallo specialista in fisica medica	R		
art. 163 comma 7 Effettuazione delle prove di cui al comma 3 lettera b) punto 2) di corretto funzionamento ad intervalli regolari		R	C (*)

R: Responsabile, C: Collaboratore.

(*) Sulla base delle indicazioni e del protocollo stabilito dallo SFM.

4.4.1.2 Tipologie di controlli di qualità

Un programma di garanzia della qualità è composto da diverse tipologie di CQ. Ai sensi dell'art. 163 del DL.vo 101/2020, il RIR, tenendo conto delle indicazioni fornite dallo SFM, provvede affinché siano effettuate e documentate sulle attrezzature medico-radiologiche, secondo le norme di buona tecnica applicabili e tenuto conto delle indicazioni fornite dal produttore, le seguenti prove:

- *Accettazione prima dell'entrata in uso clinico*
Con prova di accettazione o di collaudo si intende la verifica della conformità dell'apparecchio alle caratteristiche dichiarate dal costruttore e/o alle specifiche definite nel capitolato di acquisto;

- *Corretto funzionamento a intervalli regolari*
Con prova di corretto funzionamento si intende la misura dei parametri che permettono di assicurare che la prestazione funzionale dell'apparecchiatura sia conforme ai criteri stabiliti durante il suo periodo di utilizzo clinico;
- *Corretto funzionamento dopo ogni intervento rilevante di manutenzione*
Un adeguato programma di CQ ha lo scopo di definire la tipologia dei controlli, le periodicità, le tolleranze, deve riportare le linee guida di riferimento, le eventuali azioni correttive, le responsabilità riguardanti l'esecuzione e la valutazione dei controlli, le modalità di registrazione. Il programma deve essere semplice, pratico, robusto, con controlli in grado di rilevare in modo tempestivo ogni variazione di risposta delle apparecchiature per le caratteristiche di qualità immagine e contenuto quantitativo delle stesse di rilievo per le applicazioni cliniche e per la sicurezza del paziente.

Nelle more di avere linee guida del Ministero della Salute, ai sensi dell'art. 163 comma 10 del DL.vo 101/2020, vengono adottati i criteri di accettabilità contenuti nei documenti tecnici pubblicati dalla Commissione Europea e nelle norme di buona tecnica applicabili (29).

4.4.1.3 Registrazione dei controlli di qualità

Per quanto concerne la registrazione dei risultati dei CQ, ai sensi dell'art. 164 e dell'Allegato XXVIII del DL.vo 101/2020, il RIR provvede a registrare:

- la tipologia delle prove di accettazione e la frequenza (almeno annuale) delle prove di funzionamento a intervalli regolari da definirsi con esplicito riferimento alle norme di buona tecnica applicabili;
- i riferimenti alle norme, alle linee guida e ai documenti tecnici utilizzati nella predisposizione del programma di controllo di qualità e nella definizione dei criteri di accettabilità delle attrezzature medico-radiologiche;
- le modalità di gestione della documentazione relativa al sistema qualità adottato.

Si suggerisce di descrivere le modalità di registrazione degli esiti CQ nel Manuale di Qualità (vedi § 4.2). La gestione della documentazione e della relativa reportistica può essere effettuata sia in modalità cartacea che informatica.

Ai sensi dell'art. 164 e dell'Allegato XXVIII del DL.vo 101/2020, i risultati delle prove di accettazione delle attrezzature medico-radiologiche devono essere conservate per l'intero periodo di esercizio delle attrezzature mentre le registrazioni effettuate nell'ambito del programma di controllo e garanzia della qualità per almeno cinque anni.

4.4.1.4 Controlli di qualità e RTL

Si raccomanda che i centri in cui si esegue la RTL predispongano controlli adeguati e specifici su tutte le apparecchiature coinvolte nell'iter clinico del paziente, ovvero i calibratori di attività, i tomografi PET/CT e i tomografi SPEC/CT. I paragrafi successivi riportano l'elenco delle linee guida nazionali e internazionali pubblicate più recentemente (dal 2020) contenenti indicazioni relative ai CQ specifici per ogni attrezzatura. In ogni sezione viene inoltre presentata una tabella che riassume le diverse tipologie di controlli suggeriti da tali documenti tecnici con le relative frequenze. Tale elenco non si propone di essere un programma di controlli esaustivo, in quanto si ricorda che la responsabilità della definizione dei protocolli dei CQ delle attrezzature radiologiche è in capo allo SFM del singolo centro, mediante definizione di istruzioni operative chiare e dettagliate. Inoltre, si suggerisce di integrare i documenti tecnici con le indicazioni fornite dai costruttori delle singole apparecchiature. Per questione di brevità, le modalità di esecuzione dei singoli CQ non verranno descritte in modo esaustivo; per tali dettagli (sorgenti, fantocci,

strumentazione, modalità di acquisizione e analisi, tolleranze, ecc.) si rimanda ai protocolli nazionali e internazionali riportati in bibliografia.

Infine, si ricorda che oltre ai CQ relativi alla parte medico-nucleare, nel caso di apparecchiature ibride è fondamentale provvedere ad eseguire i CQ anche della componente tempo di calibrazione.

4.4.2 Controlli di qualità sui calibratori di attività

Nell'ambito della RLT, i calibratori di attività assumono un ruolo fondamentale per una corretta verifica dell'attività da somministrare al paziente. Le principali linee guida nazionali e internazionali che contengono indicazioni relativamente ai CQ dei calibratori di attività sono redatte a cura dell'NPL (30), della EANM (31, 32), della AAPM (33), della EFOMP (34). Si ricorda che prima di iniziare l'attività clinica di RLT, è di fondamentale importanza effettuare una calibrazione specifica per il Lutezio-177 del calibratore di attività. La Tabella 5 riassume tipologie e frequenza dei CQ per i calibratori di attività secondo quanto riportato in letteratura.

Tabella 5. Tipologie e frequenza dei CQ per i calibratori di attività riportate in letteratura

Tipologia di controllo	Frequenza consigliata			
	NPL (2006) (30)	EANM (2010) (31, 32)	AAPM (2012) (33)	EFOMP (2022) (34)
Ispezione visiva	-	A, CF giornaliero	A, CF giornaliero, annuale	CF giornaliero
Elettronica del sistema	-	-	A, CF giornaliero, annuale	-
Alto voltaggio	A, CF giornaliero	A, CF giornaliero	A, CF giornaliero, annuale	-
Aggiustamento dello zero	A, CF giornaliero	A, CF giornaliero	A, CF giornaliero, annuale	-
Fondo	A, CF giornaliero	A, CF giornaliero	A, CF giornaliero, annuale	CF giornaliero
Costanza con sorgente di test	A, CF giornaliero	C giornaliero	A, CF giornaliero, annuale	CF giornaliero
Sincronizzazione dell'ora	-	A, CF giornaliero	A, CF giornaliero, annuale	CF mensile
Accuratezza	A, CF annuale	A, CF annuale	A, CF annuale	CF annuale
Precisione/Riproducibilità	A, CF annuale	A, CF annuale	A, CF annuale	CF annuale
Linearità	A, CF annuale	A, CF semestrale/ annuale	A, CF annuale	CF annuale
Effetto geometria		A		
Calibrazioni sussidiarie (*)	A, CF annuale	A	-	-
Interconfronto	-	-	A, CF annuale	CF annuale

A: controlli di accettazione, **CF:** controlli di corretto funzionamento.

(*) Per contenitori o volumi per cui i fattori di calibrazione non sono forniti dal costruttore.

4.4.3 Controlli di qualità dei tomografi PET/CT

Nell'ambito della RLT, i tomografi PET/CT assumono un ruolo fondamentale per la selezione del paziente alla terapia, per la valutazione della risposta al trattamento e per il follow-up (*vedi* § 1.1). Le principali linee guida nazionali e internazionali che contengono indicazioni relativamente ai CQ dei tomografi PET/CT sono redatte a cura della NEMA (35), della EANM (31, 32, 36), dell'IPEM (37), della IAEA (38), della AAPM (39) e della EFOMP (34). Le indicazioni NEMA (35) sono generalmente utilizzate nella fase di accettazione degli *scanner* PET/CT.

La Tabella 6 riassume tipologie e frequenza dei CQ per i tomografi PET/CT secondo quanto riportato in letteratura (31, 32, 34-37, 39).

Tabella 6. Tipologie e frequenza dei CQ per i tomografi PET/CT riportate in letteratura

Tipologia di controllo	Frequenza consigliata					
	EANM (2010) (31, 32)	IPEM (2013) (37)	NEMA (2018) (35)	AAPM (2019) (39)	EANM (2023) (36)	EFOMP (2022) (34)
Ispezione visiva	A, CF giornaliero	-	-	-	CF giornaliero	-
Sincronizzazione dell'ora	A	-	-	A, CF settimanale	CF giornaliero	CF mensile (*)
Periodicità	CF giornaliera	CF giornaliera	-	A, CF giornaliera	CF giornaliera	CF giornaliera
<i>Energy, gain e coincidence timing</i>	CF Variabile (minimo semestrale)	CF trimestrale o come raccoman- dato da costruttore	-	A, CF settimanale	CF trimestrale	-
Calibrazioni PET e normalizzazione	(probabilmente considerato parte delle calibrazioni PET)	CF trimestrale	-	(probabilmente considerato parte delle calibrazioni PET)	CF trimestrale	CF trimestrale
Controllo del SUV e dell'accuratezza quantitativa	A, CF Dopo ogni <i>setup</i> / normaliz- zazione	-	-	A, CF annuale	CF trimestrale	CF trimestrale
Uniformità	CF mensile	A, CF annuale	A	A, CF trimestrale	CF annuale	CF semestrale
Allineamento PET/CT	A, CF annuale	A, CF annuale	A	A, CF trimestrale (#)	CF annuale	CF semestrale
Qualità immagine	-	-	-	-	-	CF prima di utilizzo nuovo isotopo
Qualità immagine con isotopi diversi dal Fluoro-18	-	-	-	-	CF annuale	-
Uniformità e SUV con isotopi diversi dal Fluoro-18	A, CF Dopo ogni <i>setup</i> , norm, recal	A	-	A, CF annuale	-	CF annuale (§)

Tipologia di controllo	Frequenza consigliata					
	EANM (2010) (31, 32)	IPEM (2013) (37)	NEMA (2018) (35)	AAPM (2019) (39)	EANM (2023) (36)	EFOMP (2022) (34)
Scatter fraction, count losses e random	-	A	A	-	-	-
Risoluzione spaziale	A, CF annuale	A	A	A, CF annuale	-	-
Sensibilità	A, CF mensile	-	A	A, CF annuale	-	-
Accuratezza	-	A	A	A, CF annuale	-	-
Timing e risoluzione energetica			A			

A: controlli di accettazione, CF: controlli di corretto funzionamento.

(*) Periodicità estrapolata dalla tabella dei CQ per i calibratori di attività.

(#) Definito "image contrast and scatter/attenuation evaluation".

(§) CQ suggerito solo per centri che acquisiscono immagini dinamiche in clinica.

4.4.4 Controlli di qualità dei tomografi SPECT/CT

Nell'ambito della RLT, l'*imaging* SPECT/CT assume un ruolo rilevante nel controllo post-terapia e risulta fondamentale ai fini dosimetrici.

Per i CQ sui tomografi SPECT/CT si fa riferimento alla letteratura e ai protocolli nazionali e internazionali riportati in bibliografia, con particolare riferimento a quanto riportato in (31,32,39-41).

Le indicazioni NEMA (41) sono generalmente utilizzate nella fase di accettazione degli *scanner* SPECT/CT. In Tabella 7 sono riassunte tipologie e frequenza dei CQ per i tomografi SPECT/CT secondo quanto riportato in letteratura (31, 32, 39-41).

Tabella 7. Tipologie e frequenza dei CQ per i tomografi SPECT/CT riportate in letteratura

Tipologia di controllo	Frequenza consigliata			
	IAEA (2009) (40)	EANM (2010) (31, 32)	NEMA 2018 (41)	AAPM (2019) (39)
Planare				
Ispezione fisica (camera, computer, collimatori, ecc.)	A, CF giornaliero	A, CF giornaliero	-	A, CF annuale
Sincronizzazione ora	CF Semestrale	A, CF	-	-
Sistemi di sicurezza	-	CF giornaliero	-	A, CF annuale
Monitor	-	-	-	A, CF annuale
Risoluzione energetica (^{99m}Tc)	-	A, CF	A	A, CF annuale
Finestra energetica (^{99m}Tc)	CF giornaliero/settimanale	A, CF giornaliero	-	-

Tipologia di controllo	Frequenza consigliata			
	IAEA (2009) (40)	EANM (2010) (31, 32)	NEMA 2018 (41)	AAPM (2019) (39)
Finestra energetica (altri isotopi diversi dal ^{99m}Tc e utilizzati in clinica)	-	A, CF giornaliero (quando usati)	-	-
Conteggi di fondo	CF giornaliero	A, CF giornaliero	-	-
Uniformità intrinseca (^{99m}Tc)	A, CF settimanale	A, CF giornaliero (visiva) settimanale/mensile (quantitativa)	A	A, CF annuale giornaliero (come alternativa all'uniformità estrinseca al <i>flood field</i>)
Uniformità intrinseca (altri isotopi diversi dal ^{99m}Tc usati in clinica)	CF Semestrale	A, CF trimestrale	A (indicata per tutti gli isotopi usati in clinica)	A, CF annuale (opzionale per uno degli altri isotopi utilizzati in clinica)
Uniformità intrinseca <i>off-peak</i>	CF Semestrale	CF	-	A, CF annuale
Uniformità estrinseca (^{99m}Tc o ^{57}Co)	CF giornaliero semestrale	A, CF giornaliero (visiva) settimanale/mensile (quantitativa)	-	A, CF annuale (per tutti i collimatori utilizzati in clinica) giornaliero (per i collimatori a bassa energia)
Risoluzione spaziale intrinseca e linearità - quantitativa	A	A, CF	A	A, CF annuale
Risoluzione spaziale intrinseca e linearità – visiva	A, CF semestrale/ settimanale	A, CF semestrale	-	A, CF settimanale (come alternativa all'estrinseca)
Risoluzione spaziale estrinseca e linearità - quantitativa	A	A	A	A, CF annuale (come alternativa all'intrinseca)
Risoluzione spaziale estrinseca e linearità – visiva	-	A, CF semestrale	-	A, CF settimanale
Risoluzione spaziale estrinseca con e senza <i>scatter</i>	-	A (senza <i>scatter</i>)	A	-
Registrazione spaziale a finestra multipla	A, CF semestrale	A, CF semestrale	A	A, CF annuale (opzionale)
Dimensione del <i>pixel</i>	A, CF semestrale	A, CF semestrale	-	-
Sensibilità planare estrinseca	A, CF semestrale	A, CF	A	A, CF annuale
<i>Performance</i> intrinseche di <i>count rate</i>	A, CF semestrale	A, CF	-	A, CF annuale
<i>Performance</i> estrinseche di <i>count rate</i> con <i>scatter</i>	-	-	A	-
<i>Detector shielding</i>	A	A	A	A, CF annuale

Tipologia di controllo	Frequenza consigliata			
	IAEA (2009) (40)	EANM (2010) (31, 32)	NEMA 2018 (41)	AAPM (2019) (39)
Whole body				
Risoluzione spaziale <i>whole body</i>	A	A, CF annuale	A	A, CF annuale (opzionale)
Velocità di scansione <i>whole body</i>	A, CF semestrale	A, CF	-	-
Tomografia				
Centro di rotazione (COR)	A, CF settimanale	A, CF settimanale/ mensile	A (<i>System Alignment</i>)	A, CF mensile
<i>Detector-detector sensitivity</i>	-	A, CF	A	-
Risoluzione spaziale tomografica in aria	A, CF semestrale	A, CF semestrale	A	A, CF annuale
Risoluzione spaziale tomografica con <i>scatter</i>	A, CF semestrale	A, CF	A	-
Sensibilità volumetrica	-	-	A	-
<i>Overall system performance</i> (uniformità tomografica e contrasto con fantoccio SPECT)	A, CF semestrale	A, CF semestrale	A	A, CF trimestrale
Correzione per l'attenuazione	-	CF giornaliero (ove utilizzata)	-	-
Allineamento SPECT/CT	-	CF mensile	A (<i>Coregistration Accuracy</i>)	A, CF annuale o frequenza raccomandata dal costruttore

A: controlli di accettazione, CF: controlli di corretto funzionamento.

Per quanto concerne le procedure operative per la calibrazione di un tomografo SPECT/CT allo scopo di implementare i protocolli dosimetrici sui pazienti, si rimanda alla specifica sezione del Capitolo 5.

4.5 Gestione del rischio clinico

4.5.1 Gestione del rischio clinico nell'ambito della RLT

La gestione del rischio clinico è finalizzata a garantire la sicurezza del paziente, nonché una corretta gestione di potenziali effetti dannosi derivanti dall'esecuzione di procedure terapeutiche. In questo contesto, sono definiti come *errori di terapia* gli eventi avversi, indesiderabili, non intenzionali ma tuttavia prevenibili che determinano un uso inappropriato del farmaco o pericolo per il paziente. Tali errori possono verificarsi durante tutto il processo di gestione del farmaco e, essendo la causa più frequente di danno al paziente, la loro prevenzione risulta un aspetto essenziale dell'organizzazione sanitaria.

In medicina nucleare, dove è prevista la somministrazione di radiofarmaci a scopo diagnostico e terapeutico, la gestione del rischio clinico riveste un'importanza ancora maggiore al fine di garantire la sicurezza non solo del paziente ma anche dell'operatore. I radiofarmaci sono infatti

considerati preparazioni ad “alto livello di attenzione” e, al fine di garantirne una corretta gestione, è indispensabile uno stretto monitoraggio di tutte le fasi, dall’approvvigionamento, conservazione e frazionamento delle dosi, fino alla somministrazione.

Sebbene in Italia non esistano normative specifiche rivolte alla gestione del rischio clinico nell’ambito della RLT, sono state pubblicate le “Linea guida sulla prevenzione degli errori connessi alla errata gestione di radiofarmaci” (43). Tale documento definisce le criticità associate all’impiego clinico dei radiofarmaci a scopo diagnostico e/o terapeutico, nonché le linee generali per la prevenzione degli errori in tutte le tappe coinvolte nel processo di gestione del radiofarmaco. Le fasi relative all’impiego dei radiofarmaci nell’ambito della RLT e le potenziali criticità associate sono schematizzate nella Tabella 8.

Tabella 8. Fasi relative all’impiego dei radiofarmaci nell’ambito della terapia con radioligandi e potenziali criticità associate

Fase di gestione dei radiofarmaci	Potenziali criticità
Pre-procedurali	Appropriatezza terapeutica Prescrizione dell’attività da somministrare Presenza di controindicazioni assolute/relative Terapie interferenti Conservazione della dose e gestione del magazzino Controlli di qualità
Intra-procedurali	Accesso venoso Prevenzione di eventi avversi Monitoraggio dei parametri clinici Verifica dell’avvenuta corretta somministrazione
Post-procedurali	Monitoraggio degli eventi avversi Dosimetria Comunicazione delle norme di radioprotezione Monitoraggio e gestione contaminazione Smaltimento dei rifiuti

È importante sottolineare come la RLT presenti delle differenze sostanziali rispetto al settore diagnostico, sia per le caratteristiche fisiche dei farmaci impiegati sia per le modalità di approvvigionamento. I farmaci impiegati sono acquistati e somministrati al paziente in un arco temporale relativamente breve, in cui la fase di selezione e verifica dell’appropriatezza terapeutica, a cui segue la prescrizione della terapia, rappresentano un momento di forte e potenziale criticità. Le attuali indicazioni all’impiego della RLT nell’ambito dei GEP-NET, nonché dei tumori prostatici mCRPC, sono state precedentemente elucidate e gli studi registrativi hanno consentito impiego di tali terapie in popolazioni specifiche e accuratamente definite di pazienti (2, 6). La verifica dell’appropriatezza terapeutica e l’esclusione di eventuali controindicazioni alla RLT costituiscono il primo passo che conduce alla prescrizione del radiofarmaco da parte del medico nucleare, e rappresentano pertanto un momento critico nel processo di prevenzione dell’errore clinico. Le linee guida per la prevenzione degli errori connessi alla errata gestione di radiofarmaci (42) sottolineano come le potenziali cause di errore nella fase di prescrizione del radiofarmaco siano molteplici e parzialmente riconducibili a informazioni errate o incomplete riguardo allo stato clinico del paziente o all’assunzione di eventuali terapie concomitanti. Ciò può chiaramente determinare errori nella valutazione dell’appropriatezza, non adeguata valutazione delle controindicazioni o una scelta di dose o *timing* errata con conseguente impatto sull’efficacia terapeutica. Pertanto, al fine di contenere questa tipologia di errore, è necessario che in corso di valutazione medico-nucleare vengano raccolte informazioni complete

e dettagliate riguardo l'anamnesi patologica prossima e remota del paziente, eventuali terapie concomitanti, esami strumentali svolti, diagnosi e sede di malattia, pregressi trattamenti. Tali informazioni devono essere inoltre accuratamente riportate sul report finale, dove saranno inoltre specificati la data e le modalità di inizio trattamento, la tipologia di radiofarmaco e l'attività prescritta.

L'ordine di acquisto del radiofarmaco fa seguito alla valutazione medico-nucleare in vista del trattamento pianificato e, nell'ambito della RLT, deve essere effettuato presso il fornitore generalmente due settimane circa prima della data proposta per il trattamento. Al momento della distribuzione del radiofarmaco, le linee guida per la prevenzione degli errori connessi alla errata gestione di radiofarmaci (42) sottolineano come questa possa rappresentare ulteriore fonte di criticità. In particolare, rappresentano potenziali rischi la consegna ad Unità Operativa diversa da quella richiedente, la mancata esecuzione del controllo di qualità (documentale e di integrità del confezionamento) o il trasporto non appropriato che può compromettere la stabilità del farmaco stesso. La collaborazione tra radiofarmacisti, tecnici, fisici, infermieri e medici garantirà che il trasporto e la consegna, nonché la conservazione del prodotto, avvengano correttamente nel rispetto delle normative vigenti (farmaceutiche e radioprotezionistiche) riducendo in questa fase il rischio di errore.

4.5.2 Misure profilattiche intra- e post-procedurali

Prima di procedere alla somministrazione del radiofarmaco, è essenziale che vengano verificate l'identità del paziente e l'aderenza ad eventuali prescrizioni impartite (es. sospensioni farmacologiche), confermata l'indicazione clinica e che siano definitivamente escluse eventuali controindicazioni alla procedura. Tale ulteriore verifica è necessaria al fine di poter instaurare al meglio le misure profilattiche necessarie a contenere l'insorgenza di eventi avversi.

Nei pazienti candidati a terapia con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, rappresentano controindicazioni assolute la gravidanza, la presenza di gravi patologie concomitanti, insufficienza renale con *clearance* della creatinina <30 mL/min; mentre sono considerate controindicazioni relative la compromissione della funzione midollare e renale. L'accertamento della funzione midollare può essere effettuato mediante esame emocromocitometrico, e si raccomanda di non iniziare il trattamento sono considerati auspicabili un valore di leucociti >3.000/μL, con una quota di neutrofili >1.000/μL, piastrine >75.000/μL ed eritrociti >3.000.000/μL (43). Per quel che concerne la funzionalità renale, invece, la valutazione di laboratorio può essere associata ad esami strumentali per la quantizzazione del filtrato glomerulare. Nei pazienti candidati a RLT con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE è infatti il rene ad essere considerato l'organo dose-limitante, a causa di fenomeni aspecifici di riassorbimento tubulare (44). In fase intraprocedurale, al fine di contrastare e ridurre la ritenzione renale di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, è necessario procedere alla coinfusione di aminoacidi carichi positivamente come L-lisina e L-arginina, precedentemente diluiti in abbondante soluzione salina (43). Prima dell'infusione di aminoacidi, è possibile effettuare una premedicazione con antiemetici per ridurre il rischio di nausea e vomito. Nei pazienti con impegno osseo diffuso, soprattutto a livello vertebrale, la somministrazione di cortisonici è raccomandata al fine di prevenire il rischio di sviluppare sintomatologia da compressione. L'infusione di aminoacidi inizia, mediante un accesso venoso dedicato, 30-60 minuti prima della somministrazione del radiofarmaco e procede per le 4 ore successive. La somministrazione della soluzione amminoacidica garantisce una riduzione significativa della dose renale assorbita che varia dal 9% al 53% (45). Particolare attenzione va posta nei confronti dei pazienti con insufficienza renale e cardiaca (es. ostruzione acuta delle vie urinarie, idronefrosi o altre severe comorbilità cardiovascolari) in cui è opportuno evitare un sovraccarico di liquidi. In questi

pazienti, sono disponibili soluzioni a contenuto aminoacidico ridotto, che possono essere somministrate in volumi di soluzione salina più esigui (10, 43).

Non è raccomandata una riduzione della quantità degli amminoacidi somministrati in caso di adattamento dell'attività da somministrare.

Nei pazienti affetti da mCRPC candidati a RLT con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 sono considerate come controindicazioni relative un'aspettativa di vita < 3 mesi, condizioni cliniche scadenti, la presenza di severe comorbidità e una significativa depressione della funzione midollare, intesa come un valore di leucociti <2.500/μL, con una quota di neutrofili <1.500/μL e di piastrine <75.000/μL (10). Le linee guida dell'Associazione Europea di Medicina Nucleare raccomandano che tutte le indagini di laboratorio siano state effettuate entro i 5 giorni precedenti il trattamento.

È necessario sottolineare tuttavia come la decisione di indirizzare un paziente al trattamento con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 sia necessariamente dipendente da un team multidisciplinare, in cui oncologo, urologo e medici nucleare valuteranno la candidabilità di un paziente anche in presenza di una o più di queste condizioni.

Gli effetti nefrotossici del [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 sembrano essere invece trascurabili rispetto al [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE (18). Il trattamento pertanto non richiede la coinfezione di soluzione aminoacidica ma è sufficiente che il paziente venga adeguatamente idratato mediante infusione endovenosa di soluzione salina o, nei pazienti complianti, incoraggiando l'idratazione orale. L'introito di liquidi deve essere potenziato ulteriormente nei 3-4 giorni successivi al trattamento, invitando il paziente ad urinare frequentemente per ridurre la dose alla vescica (10).

La somministrazione di [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 non richiede premedicazione con antiemetici e cortisonici; tuttavia, nei pazienti con impegno osseo diffuso, soprattutto a livello vertebrale, la somministrazione di cortisonici è raccomandata al fine di prevenire il rischio di sviluppare sintomatologia da compressione.

Una volta completata la premedicazione, è possibile procedere alla somministrazione del radiopeptide durante la quale sarà necessario disporre di un medico e di un team di emergenza opportunamente addestrati. Il [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE e il [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 sono somministrati per via endovenosa tramite un catetere a permanenza per garantire una somministrazione endovenosa sicura e prevenire lo stravasamento ematico del radiofarmaco. Lo stravasamento di un radiofarmaco è definito come l'accidentale infiltrazione di un farmaco dal sito della venipuntura al tessuto sottocutaneo circostante ed è considerato un effetto indesiderato comune. In ambito terapeutico, a causa delle proprietà fisiche dei radiofarmaci utilizzati, lo stravasamento può comportare il rilascio di una dose significativa ai tessuti circostanti, determinando inoltre un ritardo di insorgenza dell'effetto terapeutico (46). Al fine di prevenire l'insorgenza di tale condizione, è necessario innanzitutto che l'operatore deputato alla somministrazione sia stato adeguatamente formato in merito alla gestione degli accessi venosi e al riconoscimento precoce dei segni e sintomi dello stravasamento. Misure preventive per la minimizzazione del rischio, prevedono inoltre l'utilizzo preferenziale di un catetere venoso che consenta la preventiva somministrazione di una soluzione di lavaggio per assicurarne il corretto posizionamento (47). A questo proposito, l'EANM raccomanda l'esecuzione di un'acquisizione scintigrafica 2 ore post-infusione di [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, al fine di escludere lo stravasamento del farmaco e confermarne la corretta biodistribuzione (10).

4.5.3 Gestione degli effetti collaterali

I profili di sicurezza del [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE e del [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 sono stati accuratamente definiti ed è stato osservato come entrambi i trattamenti determinino il più delle volte l'insorgenza di eventi avversi lievi e transitori (2, 6). Tuttavia è necessario che il personale sia adeguatamente formato per garantire l'identificazione e il trattamento precoce di tali effetti

così da ridurre il rischio di complicanze per il paziente e l'interruzione precoce del trattamento (10, 43). Le reazioni avverse correlate al trattamento con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE e [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 sono riportate nella Tabella 9.

Gli effetti collaterali correlati alla somministrazione di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE sono in genere lievi e transitori, e correlati alla somministrazione del radiofarmaco o degli aminoacidi che vengono coinfusi per limitare il rischio di danno renale.

La nefrotossicità, definita come un incremento superiore al 40% dei livelli sierici, o una riduzione della *clearance* >40%, è un potenziale effetto avverso dei pazienti sottoposti a trattamento con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE. Una compromissione più o meno significativa della funzione renale può essere osservata nel 4% circa dei pazienti fino a un anno dal trattamento, in forma acuta o come riduzione progressiva dei valori di creatinina (48). Sono considerati fattori di rischio per lo sviluppo di nefrotossicità, rispetto ai valori basali, l'ipertensione arteriosa e il diabete mellito (49).

Tabella 9. Reazioni avverse, quali mielotossicità, ed effetti gastrointestinali correlate alla somministrazione di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE e [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617

Effetto collaterale	Radiofarmaco	Frequenza
Mielotossicità		
Tutti i gradi	[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617	Comune Comune
Grado 3-4	[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617	Non comuni Non comuni
Effetti sul SN	[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617	Comune Comune
Effetti gastrointestinali		
Xerostomia	[¹⁷⁷ Lu]Lu- PSMA-617	Molto comune
Nausea e vomito	[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE [¹⁷⁷ Lu]Lu- PSMA-617	Molto comune Molto comune
Diarrea e dolore addominale	[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617	Comune Comune
Alterazione della funzione renale	[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617	Non comuni Non comuni
Crisi ormonali	[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTA-TATE	Non comuni

Da una recente analisi retrospettiva di Baum e collaboratori, condotta su 1.281 pazienti sottoposti a 4.709 cicli di trattamento con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, è emerso tuttavia come non siano stati osservati casi di nefrotossicità nei pazienti correttamente premedicati con soluzione aminoacidica (50). Se da un lato tuttavia l'infusione della soluzione aminoacidica sembrerebbe sufficiente nel ridurre la permanenza del radiofarmaco a livello renale mediante inibizione del riassorbimento tubulare, essa può determinare a sua volta l'insorgenza di ulteriori effetti collaterali come nausea, vomito e cefalea (51). Inoltre, l'iperemesi può indurre squilibri elettrolitici con conseguente acidosi metabolica, condizione che deve essere prontamente gestita mediante idratazione con soluzione salina ed eventualmente ripetendo le somministrazioni di corticosteroidi o antiemetici. Nei pazienti sottoposti a trattamento con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA, l'insorgenza di nefrotossicità sembra invece essere un evento meno comune, tale da non richiedere premedicazione in corso di infusione (18).

La tossicità ematologica può essere osservata fino al 15% dei pazienti sottoposti a trattamento con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE. Va tuttavia sottolineato come questa sia il più delle volte lieve e transitoria, mentre eventi ematologici avversi di grado 3 e 4 sono stati osservati solo in una

percentuale di pazienti inferiore al 4% (2). Tuttavia, sono stati segnalati casi sporadici di sindrome mielodisplastica o leucemia mieloide acuta conclamata. Nei pazienti sottoposti a trattamento con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 un deterioramento della funzione midollare può essere osservato tra un ciclo di somministrazione e l'altro; in particolare, eventi ematologici avversi di grado 3 e 4 possono essere riscontrati nel 10% circa dei pazienti trattati (18, 52). Tale dato sembra essere strettamente correlato alla riserva ematologica basale e al *burden* di malattia. I pazienti con insufficienza renale sembrano inoltre essere maggiormente predisposti a sviluppare severa mielosintossicità rispetto ai soggetti con funzione renale preservata (53). Il monitoraggio dei parametri ematochimici tra i vari cicli di trattamento è necessario per identificare precocemente i pazienti con deterioramento della funzione renale o midollare (10, 43).

In caso di insorgenza di tossicità renale o tossicità ematologica di grado 3 e 4, sarà necessario sospendere temporaneamente il trattamento con radioligandi, adattare la dose o persino interrompere definitivamente il trattamento.

La gestione delle reazioni avverse severe o intollerabili può richiedere l'estensione di 4 settimane dell'intervallo di somministrazione di [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA, passando da 6 a 10 settimane. Se, a causa di una reazione avversa, il trattamento viene ritardato per un periodo superiore a 4 settimane, il trattamento deve essere interrotto. La dose di [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA può essere ridotta del 20% una volta e non deve essere più aumentata. Se un paziente manifesta ulteriori reazioni avverse che richiedono un'ulteriore riduzione della dose, il trattamento deve essere interrotto (54).

Nel caso di reazioni avverse gravi dopo terapia con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, si può prevedere un'estensione dell'intervallo di somministrazione da 8 a 16 settimane con interruzione permanente del trattamento in assenza di normalizzazione dei parametri. In caso contrario è possibile riprendere il ciclo di terapia considerando un'attività dimezzata di radiofarmaco (3.700 MBq). Se la mezza dose è ben tollerata e non vi è ricorrenza di "tossicità modificante la dose", le rimanenti somministrazioni devono continuare a dose piena (7.400 MBq) (55).

L'insorgenza di neutropenia può essere contenuta mediante somministrazione di fattori di crescita fino alla risoluzione a grado 1, mentre trasfusioni o eritropoietina possono essere somministrate in caso di anemia severa (10, 43).

Nei pazienti con tumori neuroendocrini secernenti, l'insorgenza di una sindrome da carcinoide può essere osservata nel corso dell'infusione. Le sindromi da carcinoide interessano il 20% circa dei pazienti affetti da neoplasie neuroendocrine e sono correlate al rilascio di amine bioattive da parte del tumore con conseguente attivazione recettoriale massiva, e una sintomatologia variabile e dipendente dal tipo di sostanza rilasciata (56). Sebbene la relazione tra tali eventi e l'infusione di [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE non sia stata pienamente accertata, è stato ipotizzato che alla base vi sia la citolisi massiva prodotta dal radiofarmaco (57). Pertanto, è necessario che nel corso dell'infusione il personale medico sia costantemente presente e che vengano registrati i parametri vitali per il riconoscimento precoce della crisi. Il trattamento deve essere tempestivo e dipendente dal tipo di sintomatologia.

Nei pazienti sottoposti a trattamento con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA l'insorgenza di xerostomia è un effetto collaterale rilevante (10). Il danno alle ghiandole salivari è dovuto all'elevato assorbimento del PSMA, che si correla direttamente al volume e alla capacità funzionale della ghiandola, mentre si riduce all'aumentare del *burden* tumorale (58). L'efficacia di misure profilattiche, come l'applicazione intraprocedurale di ghiaccio a livello locale o la somministrazione di compresse di poligluttammato folico, non è stata dimostrata e pertanto tali procedure non sono considerate mandatorie per quanto raccomandate. Tuttavia, casi lievi di xerostomia tra un ciclo di somministrazione e l'altro possono essere trattati mediante applicazione locale di sostituti salivari per una adeguata lubrificazione delle mucose (in forma di colluttori o spray) e terapia di supporto. Qualora il sintomo riferito dovesse risultare inaccettabile, procedure più invasive possono essere considerate.

È opportuno sottolineare come nell'ambito della RLT la collaborazione tra le varie figure professionali e nel contesto del team multidisciplinare, sia essenziale per il riconoscimento e la gestione precoce e ottimale di eventuali eventi avversi.

Bibliografia

1. Italia. Decreto Legislativo 101 del 31 luglio 2020. Attuazione della Direttiva 2013/59/Euratom, che stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, e che abroga le direttive 89/618/Euratom, Rapporti ISTISAN 21/1 2 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom e 2003/122/Euratom e riordino della normativa di settore in attuazione dell'articolo 20, comma 1, lettera a), della legge 117 del 4 ottobre 2019. *Gazzetta Ufficiale* n. 201 del 12 agosto 2020 - Supplemento ordinario 29.
2. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, NETTER-1 Trial Investigators, *et al.* Phase 3 trial of ^{177}Lu -Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2017;376(2):125-135. doi: 10.1056/NEJMoa1607427.
3. Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, Ruzsiewicz PB, Bodei L, Hendifar A, NETTER-1 investigators, *et al.* ^{177}Lu -Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(12):1752-1763. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00572-6. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2022;23(2):e59. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00028-6.
4. Mitjavila M, Jimenez-Fonseca P, Belló P, Pubul V, Percovich JC, *et al.* Efficacy of [^{177}Lu]Lu-DOTATATE in metastatic neuroendocrine neoplasms of different locations: data from the SEPTRALU study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50:2486–2500. doi.org/10.1007/s00259-023-06166-8
5. AIFA. *Valutazione dell'innovatività del farmaco Lutathera*. Roma: Agenzia Italiana del farmaco; 2018.
6. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, VISION Investigators, *et al.* Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(12):1091-1103. doi: 10.1056/NEJMoa2107322.
7. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, *et al.* [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet.* 2021;397(10276):797-804. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00237-3.
8. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Buteau JP, Joshua AM, TheraP Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group, *et al.* Overall survival with [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): secondary outcomes of a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2024 Jan;25(1):99-107. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00529-6.
9. AIFA, Ufficio Procedure Centralizzate. *Classificazione di medicinali per uso umano ai sensi dell'art. 12 comma 5 del Decreto-legge 13 settembre 2012 n. 158 convertito nella Legge 8 novembre 2012 n. 189*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2023. disponibile all'indirizzo: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1852840/DETERMINA_51-2023_PLUVICTO.pdf; ultima consultazione 10/6/2025.
10. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Hofman MS, Emmett L, Calais J, *et al.* Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of ^{177}Lu -labeled PSMA-targeted radioligand-therapy (^{177}Lu -PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50(9):2830-2845. doi: 10.1007/s00259-023-06255-8
11. Satapathy S, Mittal BR, Sood A, Das CK, Mavuduru RS, Goyal S, *et al.* ^{177}Lu -PSMA-617 versus docetaxel in chemotherapy naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized,

- controlled, phase 2 non-inferiority trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(5):1754–64. doi.org/10.1007/s00259-021-05618-3.
12. Gleisner KS, Chouin N, Gabina PM, Ciccone F, Gnesin S, Stokke C, Konijnenberg M, *et al*. EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of ¹⁷⁷Lu-labelled somatostatin-receptor- and PSMA-targeting ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(6):1778-1809. doi: 10.1007/s00259-022-05727-7.
13. Garske-Roman U, Sandstrom M, Fross Baron K, Lundin L, Hellman P, Welin S, *et al*. 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 Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(6):970–88.
14. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Baum R, Bozkurt MF, Czernin J, *et al*. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-labelled PSMA-ligands (¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(12):2536–44.
15. Kesavan M, Turner JH. Myelotoxicity of peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumors: a decade of experience. *Cancer Biother Radiopharm*. 2016;31(6):189–98.
16. Singh S, Halperin D, Myrehaug S, Herrmann K, Pavel M, Kunz PL all the NETTER-2 Trial Investigators, *et al*. [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2-3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2024;403(10446):2807-2817. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00701-3.
17. Vegt E, de Jong M, Wetzels JFM, Masereeuw R, Melis M, Oyen WJG, *et al*. Renal toxicity of radiolabeled peptides and antibody fragments: mechanisms, impact on radionuclide therapy, and strategies for prevention. *J Nucl Med*. 2010;51(7):1049–58.
18. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Thang SP, Akhurst T, *et al*. [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):825–33.
19. Brusa A, Chiesa C, D'Ambrosio L, Fattori S, Ferrari ME, Fioroni F, *et al*. Aspetti di radioprotezione nelle terapie con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE e ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. *Documento condiviso AIMN e AIFM*. 2024. Disponibile all'indirizzo: <https://fisicamedica.it/news/pubblicato-documento-aspetti-di-radioprotezione-nelle-terapie-con-177lu-dotatate-e-177lu-psma-617/>; ultima consultazione 21/1/2025
20. Strosberg J, Kunz PL, Hendifer A, Yao J, Bushnell D, Kulke MH, *et al*. Impact of liver tumour burden, alkaline phosphatase elevation, and target lesion size on treatment outcomes with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: an analysis of the NETTER-1 study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47:2372-2382.
21. Paganelli G, Sarnelli A, Severi S, Sansovini M, Belli ML, Monti M, *et al*. Dosimetry and safety of ¹⁷⁷Lu PSMA-617 along with polyglutamate parotid gland protector: preliminary results in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(13):3008–17.
22. Junqueira MZ, Rocha NH, Sapienza MT. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT: effect of external cooling on salivary gland uptake. *Radiol Bras*. 2021;54(3):171-6.
23. Italia. DL.vo Approvazione e pubblicazione del I supplemento alla XI edizione della farmacopea ufficiale della Repubblica Italiana. *Gazzetta Ufficiale* n. 168 del 21 luglio 2005, in vigore dal 2011.
24. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). *Guideline on declaration of storage conditions: a: in the product information of medicinal products b: for active substances annex to note for guidance on stability testing of new drug substances and products annex to note for guidance on stability testing of existing active substances and related finished products*. London: European Medicines Agency; 2007. Disponibile all'indirizzo: www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-declaration-storage-conditions_en.pdf; ultima consultazione 27/01/25.

25. Ministero della Sanità. Decreto 28 giugno 2001 DEL. Disposizioni sulle indicazioni delle condizioni di conservazione negli stampati di prodotti medicinali. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n.170 del 24 luglio 2001.
26. Europa. Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali. *Gazzetta Ufficiale* n. L 136 del 30/04/2004
27. Council of the European Union. Council Directive 2013/59/Euratom, 5 December 2013, laying down basic safety standards for protection against the dangers arising from exposure to ionising radiation, and repealing Directives 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom and 2003/122/Euratom. *Official Journal of the European Union* L13, 17/01/2014
28. Documento intersocietario AIFM-AIMN-AINR-AIRB-AIRO-SIRM D.Lgs. 101/20: novità e conferme in riferimento alle esposizioni mediche. Segreteria SIRM ON 16/11/20202020. Milano: Società italiana di Radiologia Medica e Interventistica; 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://sirm.org/2020/11/16/documento-intersocietario-esposizioni-mediche/>; ultima consultazione 21/01/2025.
29. European Commission: Directorate-General for Energy. *Criteria for acceptability of medical radiological equipment used in diagnostic radiology, nuclear medicine and radiotherapy*. Publications Office; 2012. (Radiation Protection N° 162). doi/10.2768/22561
30. Gadd R, Baker M, Nijran KS, Owens S, Thomson W, Woods MJ, Zanariri F. *Measurement good practice guide no.93. Protocol for establishing and maintaining the calibration of medical radionuclide calibrators and their quality control*. Teddington: National Physics Laboratory; 2006.
31. EANM Physics Committee, Busemann Sokole E, Plachcńska A, Britten A. Acceptance testing for nuclear medicine instrumentation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:672–681
32. EANM European Association of nuclear Medicine Physics Committee, Busemann Sokole E, Plachcńska A, Britten A; EANM Working Group on Nuclear Medicine Instrumentation Quality Control, Lyra Georgosopoulou M, Tindale W, Klett R. Routine quality control recommendations for nuclear medicine instrumentation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(3):662-71. doi: 10.1007/s00259-009-1347-y.
33. Carey JE, Byrne P, DeWerd L, Lieto R, Petry N. *The selection, use, calibration and quality assurance of radionuclide calibrators used in nuclear medicine*. College Park, MD: American Association of Physicists in Medicine; 2012. (Report of AAPM Task Group 181);1-38.
34. Matheoud R, Boellard R, Ptacek J, Reynes-Liopart G, Soret M, Vandenberghe S, *et al.* *EFOMP'S Guideline: Quality controls in PET/CT and PET/MR*. Utrecht: European Federation of Organizations for Medical Physicist; 2022. Disponibile all'indirizzo: <https://www.efomp.org/uploads/10fd24d1-354d-48d6-bf8f-e93e98cb7d81/EFOMP%E2%80%99S%20GUIDELINE%20QUALITY%20CONTROLS%20IN%20PETCT%20AND%20PETMR.pdf>; ultima consultazione 21/01/2025
35. NEMA-NU. *Performance measurement of Positron Emission Tomographs (PETS)*. Rosslyn, VA: National Electrical Manufacturers Association; 2018. (NEMA Standard Publications NU 2-2018).
36. Koole M, Armstrong I, Krizsan AK, Stromvall A, Visvikis D, Sattler B, *et al.* EANM guidelines for PET-CT and PET-MR routine quality control. *Z Med Phys*. 2023;33(1):103-113. doi: 10.1016/j.zemedi.2022.08.003.
37. Pike L (Ed.). *Quality assurance of PET and PET/CT systems*. York, UK: Institute of Physics and Engineering in Medicine; 2013. (IPEM Report 108). Disponibile all'indirizzo: <https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/publications/quality-assurance-of-pet-and-petct-systems-report-108>; ultima consultazione 24/06/2025
38. Bailey DL, Humm JL, Todd-Pokropek A, van Aswegen A (Ed.). *Nuclear medicine physics. A handbook for teachers and students*. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2014.

39. Halama J, Graham D, Harkness B, Kappadath SC, Madsen M, *et al.* *Acceptance testing and annual physics survey recommendations for gamma camera, SPECT, and SPECT/CT systems*. Alexandria, VA: American Association of Physicists in Medicine; 2019. (Report of AAPM Task Group 177).
40. IAEA. *Quality assurance for SPECT systems*. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2009. (Human Health Series No. 6).
41. NEMA-NU. *Performance measurement of gamma cameras*. Rosslyn, VA: National Electrical Manufacturers Association; 2018. (NEMA Standard Publications NU 1-2018).
42. Agostini S, Allegretti M, Donner D, Asti M, Cazzola E, *et al.* Linea guida sulla prevenzione degli errori connessi alla errata gestione di radiofarmaci. *L'Ospedale*. 2021;1:30-51.
43. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, Pavel ME, Hörsch D, O'Dorisio MS, *et al.* The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(5):800-16. doi: 10.1007/s00259-012-2330-6. Erratum in: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(3):584. O'Dorisio, T M [corrected to O'Dorisio, T M].
44. Vegt E, de Jong M, Wetzels JF, Masereeuw R, Melis M, Oyen WJG, *et al.* Renal toxicity of radiolabeled peptides and antibody fragments: mechanisms, impact on radionuclide therapy, and strategies for prevention. *J Nucl Med*. 2010;51(7):1049–58.
45. de Jong M, Krenning EP. New advances in peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2002;43:617–20.
46. Osborne DR. Radiopharmaceutical extravasations: a twenty year mini-review. *Front Nucl Med*. 2023;3:1219202. doi: 10.3389/fnume.2023.1219202
47. Agostini S, Chierichetti F, Di Iorio V, Matteucci F, Perlo G, Santimaria M, *et al.* *Procedura Operativa Standard - Gestione degli effetti da stravasamento di radiofarmaci*. Milano: SIFO Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei servizi farmaceutici delle aziende sanitarie; 2024. Disponibile al sito https://www.sifoweb.it/images/pdf/attivita/attivita-scientifica/aree_scientifiche/radiofarmacia/materiale/PROCEDURA_OPERATIVA_GESTIONE_DELLO_STRAVASAMENTO_28052024.pdf; ultima consultazione 24/06/2025
48. Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, Kwekkeboom DJ, Jamar F, de Jong M, *et al.* Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with 90Y-DOTA0, Tyr3-octreotide and 177Lu-DOTA0,Tyr3-octreotate. *J Nucl Med*. 2005;46:83S–91S.
49. Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, Pacifici M, Grana CM, Bartolomei M, *et al.* 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 Mol Imaging*. 2008;35:1847–56.
50. Baum RP, Fan X, Jakobsson V, Yu F, Schuchardt C, Chen X, Zhang J. Long-term nephrotoxicity after PRRT: myth or reality. *Theranostics*. 2024;14(2):451-459. doi: 10.7150/thno.92487.
51. Giovacchini G, Nicolas G, Freidank H, Mindt TL, Forrer F. Effect of amino acid infusion on potassium serum levels in neuroendocrine tumour patients treated with targeted radiopeptide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:1675–82.
52. Groener D, Nguyen CT, Baumgarten J, Bockisch B, Davis K, Happel C, *et al.* Hematologic safety of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *EJNMMI Res*. 2021;3;11(1):61. doi: 10.1186/s13550-021-00805-7.
53. Rosar F, Kochems N, Bartholomä M, Maus S, Stemler T, Linxweiler J, *et al.* Renal safety of [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with compromised baseline kidney function. *Cancers (Basel)*. 2021;13(12):3095. <https://doi.org/10.3390/cancers13123095>.
54. EMA. *Pluvicto: EPAR Product information. Annex I Summary of Product Characteristics*. London: European Medicines Agency; 2022, updated 2025. Disponibile all'indirizzo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pluvicto-epar-product-information_en.pdf; ultima consultazione 16/6/2025

55. EMA. *Lutathera Product information Annex I Summary of Product Characteristics*: London: European Medicines Agency; 2018, updated 2025 Disponibile all'indirizzo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information_en.pdf; ultima consultazione 3/4/2025
56. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, *et al.* One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008;26(18):3063-72. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4377.
57. de Keizer B, van Aken MO, Feelders RA, de Herder WW, Kam BL, van Essen M, *et al.* Hormonal crises following receptor radionuclide therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008 Apr;35(4):749-55. doi: 10.1007/s00259-007-0691-z.
58. Heynickx N, Herrmann K, Vermeulen K, Baatout S, Aerts A. The salivary glands as a dose limiting organ of PSMA- targeted radionuclide therapy: A review of the lessons learnt so far. *Nucl Med Biol.* 2021 Jul-Aug;98-99:30-39. doi: 10.1016/j.nucmedbi

5. DOSIMETRIA DELLA TERAPIA CON RADIOLIGANDI

La valutazione della dose di radiazioni assorbita a seguito del trattamento rappresenta un aspetto da considerare nelle terapie con radioligandi.

Lo scopo di tale sezione è quello di riportare una breve descrizione delle metodologie suggerite dalle linee guida internazionali per il calcolo della dose assorbita dalle lesioni tumorali e dai principali organi a rischio. Per le modalità operative da seguire per il calcolo della dose assorbita si fa riferimento alla letteratura specifica riportata in bibliografia e in particolare ad una pubblicazione della EANM (1).

Per il formalismo relativo al calcolo della dose assorbita si fa riferimento a quanto riportato nelle pubblicazioni del MIRD Committee cui si deve la standardizzazione delle metodiche di calcolo in dosimetria interna, inclusa l'estensione del calcolo dosimetrico dal livello degli organi al livello del singolo *voxel* (2-8).

5.1 Radiobiologia

Per stimare l'effetto dell'assorbimento di energia nei tessuti, dovuto all'interazione delle radiazioni ionizzanti con i tessuti stessi, è necessario prendere in considerazione opportuni modelli radiobiologici che tengano conto della capacità dei tessuti e delle cellule di riparare in una certa misura i danni indotti dalle radiazioni (9, 10). L'effetto biologico della irradiazione dei tessuti tumorali e dei tessuti sani dipenderà infatti in primo luogo dalla capacità di riparazione del danno sub-letale e dal relativo tempo di riparazione, nonché dalla tipologia stessa di irradiazione (tipo ed energia della radiazione, rateo di dose, frazionamento).

Nelle terapie medico-nucleari il rateo di dose nel singolo trattamento è influenzato dalla biocinetica del radiofarmaco, dall'attività somministrata e dalla via di somministrazione. In particolare, nelle terapie con Lutezio-177, sia [¹⁷⁷Lu]Lu-SSRT sia [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA che sono generalmente somministrate in cicli ripetuti (o frazioni) con un intervallo predefinito tra i diversi cicli, i bassi ratei di dose e il frazionamento rappresentano fattori favorevoli la riparazione cellulare e il recupero dei tessuti, specie per i tessuti a risposta tardiva. Un ulteriore fattore di cui tener conto è l'esposizione non uniforme alle radiazioni che, a causa del breve range degli elettroni del Lutezio-177, è caratteristica di queste terapie (1).

La quantità fisica legata al danno cellulare da radiazione è la dose assorbita D .

Il modello radiobiologico più ampiamente applicato che descrive la sopravvivenza cellulare dopo l'irradiazione è il modello lineare-quadratico. Secondo tale modello, l'effetto E è in relazione logaritmica con la frazione di sopravvivenza S ed è funzione della dose D secondo la seguente relazione:

$$E = -\log(S) = \alpha D + \beta D^2 \quad (1)$$

dove α rappresenta la radiosensibilità intrinseca del tessuto e β la capacità di riparazione del danno sub-letale indotto dalla radiazione considerata.

La componente lineare tiene conto del danno cellulare letale causato da un singolo evento di ionizzazione che produce danni non riparabili, mentre la componente quadratica tiene conto del danno letale ottenuto sommando gli effetti di due eventi di ionizzazione indipendenti (ognuno dei quali riparabile) nello stesso punto del filamento di DNA e in un intervallo temporale tale da provocare la morte cellulare.

La dose in corrispondenza della quale il contributo lineare eguaglia quello quadratico è data da α/β (espresso in Gy); questo valore esprime la radiosensibilità intrinseca del tessuto. Nelle terapie si sfrutta proprio la maggiore radiosensibilità delle cellule tumorali rispetto alle cellule dei tessuti normali. I tessuti che hanno un rapporto α/β basso hanno una risposta più rapida nei confronti delle radiazioni, viceversa i tessuti con α/β alto hanno una risposta più lenta e tendono ad accumulare danni sub-letali, con un tempo di riparazione maggiore.

Quando la dose di radiazione viene rilasciata in un tempo T pari o addirittura superiore al tempo di riparazione del danno sub-letale, T_{rep} , si introduce una funzione correttiva $g(T)$ della componente quadratica dell'equazione (1), che tiene conto dei meccanismi di riparazione dei danni sub-letali, che tendono a compensare i danni da radiazione:

$$E = -\log(S) = \alpha D + g(T)\beta D^2 \quad (2)$$

dove $g(T)$ è funzione del tempo in cui viene rilasciata la dose e assume valori compresi tra 0 e 1.

Quando $T \gg T_{rep}$, una buona approssimazione della funzione $g(T)$ è la seguente:

$$g(T \gg T_{rep}) = \frac{T_{rep}}{T_{rep} + T_{eff}} \frac{\lambda_e}{\lambda_e + \mu} \quad (3)$$

dove T_{eff} è il tempo di dimezzamento effettivo, $\mu = \log 2 / T_{rep}$ è il *rate* di riparazione dei danni sub-letali e $\lambda_e = \log 2 / T_{eff}$ è il *rate* di decadimento effettivo del radionuclide nel tessuto.

L'effetto biologico delle radiazioni può essere espresso da un'altra grandezza detta BED (Biological Effective Dose), definita in modo tale che l'effetto E sia linearmente correlato alla BED attraverso il parametro α :

$$E = \alpha BED \quad (4)$$

La BED permette di confrontare condizioni di irradiazione differenti che producono lo stesso effetto biologico ed è utile per quantificare l'impatto del trattamento sia sui tumori che sui tessuti normali. Pertanto, essa viene utilizzata per la valutazione della tossicità o dell'efficacia della terapia.

Data l'equazione (2), la BED è legata alla frazione di sopravvivenza cellulare e alla dose tramite la seguente relazione:

$$BED = -\frac{1}{\alpha} \log(S) = D + \frac{\beta}{\alpha} g(T) D^2 \quad (5)$$

Nel caso delle terapie medico-nucleari, l'espressione della BED è stata estesa allo schema proposto dal MIRD Committee e applicata agli organi a rischio delle terapie con Lutezio-177 come i reni e il midollo emopoietico (5). Per trattamenti frazionati, ove le frazioni di trattamento (cicli) sono separate da intervalli di tempo lunghi rispetto all'emivita effettiva, la BED totale è il risultato della somma delle BED derivanti da ciascuna frazione (11, 12).

Pertanto, nel caso delle terapie con radioligandi, tenendo conto dell'equazione (3) e considerando in generale più cicli di trattamento, la (5) può essere scritta come:

$$BED = \sum_i D_i + \frac{\beta}{\alpha} \frac{T_{rep}}{T_{rep} + T_{eff}} \sum_i D_i^2 \quad (6)$$

Si consulti la referenza (13) ove sono riportati i valori delle costanti dell'equazione (6) per i reni e per il midollo emopoietico.

5.2 Schema MIRD

Lo schema presentato dal MIRD prevede il calcolo della dose media assorbita in una certa regione, denominata regione bersaglio dovuta all'attività di una regione sorgente.

L'equazione di base per il calcolo del rateo medio di dose assorbita $\dot{D}(r_T, t)$ nella regione bersaglio r_T (target T) dovuta all'attività $A(r_S, t)$ depositata in una regione sorgente r_S (source S) al tempo t dalla somministrazione del radiofarmaco è la seguente:

$$\dot{D}(r_T, t) = \sum_{r_S} A(r_S, t) S(r_T \leftarrow r_S, t) \quad (7)$$

dove $S(r_T \leftarrow r_S, t)$, denominato *S-value*, è specifico per ogni tipologia di radiazione, energia, combinazione sorgente-bersaglio e modello anatomico scelto. Trascurando la dipendenza dal tempo, esso è definito come:

$$S(r_T \leftarrow r_S) = \frac{1}{m(r_T)} \sum_i \Delta_i \phi(r_T \leftarrow r_S, E_i) \quad (8)$$

con il seguente significato dei simboli:

- $m(r_T)$ è la massa della regione bersaglio;
- ϕ , detta frazione assorbita (AF), è la frazione di energia emessa dalla regione sorgente e assorbita dalla regione bersaglio;
- $\Delta_i = E_i Y_i$ è l'energia media emessa per la radiazione i -esima per ogni trasformazione nucleare;
- E_i è l'energia media delle particelle di tipo i ;
- Y_i , è la probabilità di emissione delle particelle di tipo i .

Per il Lutezio-177, l'energia media emessa a seguito del decadimento è data da due componenti: una relativa alle emissioni dei fotoni, indicata con $\Delta_{177\text{Lu,ph}}$, e una relativa alle emissioni degli elettroni, indicata con $\Delta_{177\text{Lu,e}}$.

I valori di $\Delta_{177\text{Lu,ph}}$ e $\Delta_{177\text{Lu,e}}$ sono riportati in (1).

Dalle equazioni precedenti, è possibile calcolare la dose media assorbita in una data regione bersaglio per integrazione nel tempo, tramite la seguente formula:

$$D(r_T, \tau) = \int_0^\tau \dot{D}(r_T, t) dt = \sum_{r_S} \tilde{A}(r_S, \tau) S(r_T \leftarrow r_S) \quad (9)$$

dove come periodo di integrazione τ si considera solitamente un tempo pari ad infinito.

La TIA (detta anche attività cumulata), $\tilde{A}(r_S, \infty)$, rappresenta quindi il numero totale di decadimenti radioattivi che si verificano in una data regione sorgente. La TIA è calcolata dall'integrale temporale della TAC per la regione sorgente, che è derivata da una sequenza temporale di misure dell'attività.

Inoltre, risulta utile definire il tempo di residenza (t_{res}), come il rapporto tra la TIA e l'attività iniettata A_0 . Esso rappresenta l'area sottesa dalla curva FIA.

Gli *S-value* vengono determinati analiticamente o tramite simulazioni Monte Carlo per ogni radionuclide e per ogni combinazione sorgente-bersaglio (14-17).

In generale, si può considerare che la dose assorbita sia data dalla somma di due contributi: uno di auto-assorbimento quando la sorgente e il bersaglio coincidono ($r_T = r_S$) e uno di *cross*-assorbimento quando la sorgente e il bersaglio non coincidono ($r_T \neq r_S$).

Per il Lutezio-177 il contributo principale è quello di auto-assorbimento, con il contributo delle emissioni di elettroni che risulta dominante considerando che: (i) $\Delta_{177\text{Lu,e}} > \Delta_{177\text{Lu,ph}}$, (ii) gli

elettroni hanno un percorso breve nei tessuti molli e nelle ossa e (iii) le frazioni di auto-assorbimento per i fotoni sono basse se si considerano le dimensioni tipiche degli organi. Pertanto, per il Lutezio-177, si intende valida l'approssimazione di deposizione locale di energia, con AF pari all'unità per gli elettroni e zero per i fotoni.

Informazioni più dettagliate in merito alla dosimetria agli organi a rischio e alle lesioni tumorali sono riportate in Appendice A del presente documento.

5.3 *Voxel dosimetry*

Lo schema MIRD precedentemente descritto può essere esteso a regioni minori delle dimensioni degli organi. A questo scopo, il MIRD Pamphlet No. 17 (4) ha introdotto la *voxel dosimetry* che permette di eseguire i calcoli non più a livello dell'organo, ma a livello di singolo *voxel*. Questo permette di tenere conto dell'eterogeneità della distribuzione di attività e di ottenere le curve isodose e gli istogrammi dose volume (DVH). Tumori e tessuti sani presentano, infatti, distribuzioni di attività non uniformi, di conseguenza anche i profili di dose assorbita non saranno uniformi in tutta la regione considerata. Aree del tumore potrebbero ricevere una dose minore di quella media stimata comportando una ripresa di malattia dalle cellule tumorali sopravvissute; mentre aree di tessuto sano una dose maggiore con il rischio di effetti collaterali acuti. Pertanto, la dose media assorbita da un organo o tessuto non è sufficiente per valutare la correlazione dose-efficacia e quella dose-tossicità (18).

Lo sviluppo negli ultimi anni della *voxel dosimetry*, detta anche dosimetria 3D, è avvenuto grazie alla crescente disponibilità di strumenti per l'*imaging* anatomico e funzionale ad alta risoluzione tridimensionale. Le immagini 3D ottenute da sistemi SPECT/PET-CT forniscono infatti dati molto più accurati rispetto a quelle 2D, soprattutto se applicate le opportune correzioni (correzioni per attenuazione, *scatter*, ecc.). Tali sistemi forniscono una doppia informazione, da un lato di tipo anatomico tramite le immagini ottenute con la CT, dall'altra funzionale tramite la SPECT o la PET. Le immagini CT permettono di valutare densità e composizione del tessuto e di definire i VOI. Le immagini SPECT/PET ci danno informazioni sulla distribuzione del radiofarmaco in ogni *voxel*, fornendo la possibilità di calcolare l'attività e il tempo di dimezzamento effettivo del radionuclide all'interno dell'organo o tessuto.

I principali approcci alla *voxel dosimetry* sono i seguenti: DPK *Convolution*, l'approccio *S-voxel dosimetry* e il metodo Monte Carlo diretto (4, 19-21).

Il termine DPK indica la distribuzione della dose assorbita (per evento di decadimento) dovuta a una sorgente puntiforme isotropa di radiazioni in funzione della distanza dalla sorgente in un mezzo assorbente omogeneo virtualmente infinito. I DPK dipendono dal tipo e dall'energia della radiazione e dal mezzo e possono essere determinati da calcoli Monte Carlo, simulando la radiazione considerata generata da una sorgente puntiforme e valutando la deposizione di energia in gusci concentrici. Nel caso dei radionuclidi, si utilizzano gli spettri di decadimento appropriati per simulare l'emissione da una sorgente puntiforme e valutare il DPK. Mediante l'operazione matematica di convoluzione tra il DPK e la mappa di attività 3D integrata nel tempo derivata da immagini SPECT o PET si ottiene la mappa 3D della dose assorbita. Il processo di convoluzione è computazionalmente *time-consuming* e può essere velocizzato utilizzando la Trasformata Veloce di *Fourier* e la Trasformata Veloce di *Hartley*. In letteratura sono disponibili numerosi database di DPK che vengono continuamente aggiornati, sia in forma tabellare che come funzioni analitiche ottenute adattando i dati simulati (22, 23).

L'approccio *S-voxel dosimetry* applica lo schema MIRD utilizzando i fattori di dose S calcolati a livello di *voxel*. La dose media impartita al k-esimo *voxel* è calcolata, quindi, sommando i

prodotti dell'attività integrata nel tempo nel generico h-esimo *voxel* (sorgente) e il fattore S nel modo seguente:

$$D(\text{voxel}_k) = \sum_{h=1}^N \tilde{A}(\text{voxel}_h) \cdot S(\text{voxel}_k \leftarrow \text{voxel}_h) \quad (10)$$

dove N sono i *voxel* sorgente.

In questo caso, un *voxel* rappresenta una regione con distribuzione di attività uniforme e un *voxel S-value* è definito come la dose media assorbita dal *voxel* target per decadimento radioattivo in un *voxel* sorgente, sotto l'ipotesi che target e sorgente siano contenuti in un mezzo omogeneo e infinito. Di conseguenza l'approccio *S-voxel* è affetto dalle stesse limitazioni del metodo DPK, ovvero non può essere applicato nel caso di evidente disomogeneità (interfaccia tra *voxel* aria-tessuto o tessuto-osso). L'approccio *S-voxel* è quello maggiormente applicato per la sua semplicità e stabilità in termini computazionali. Gli *S-voxel* sono calcolati mediante simulazioni Monte Carlo per differente dimensione dei *voxel* e per vari radionuclidi e mezzi omogenei (4,24). Inoltre, esistono in letteratura studi che propongono metodi alternativi di calcolo degli *S-voxel* per superare la limitazione dei valori tabulati legati alla dimensione e alla forma dei *voxel*, come ad esempio il metodo analitico sviluppato da (25) o quello del ricampionamento ad alta risoluzione sviluppato da Dieudonné, *et al.* (26).

La tecnica più accurata per la valutazione della dose assorbita è sicuramente una simulazione Monte Carlo diretta del trasporto della radiazione, che può tenere conto sia dell'attività non uniforme che dell'eterogeneità dei tessuti. In questo approccio la mappa di attività viene utilizzata per campionare la posizione del decadimento e il trasporto della radiazione emessa nella geometria specifica del paziente derivata dalla CT. Questo consente direttamente il calcolo dell'energia depositata in ciascun *voxel*. Le simulazioni Monte Carlo, tuttavia, richiedono più tempo e maggiori risorse e vengono impiegati essenzialmente in ambito di ricerca (21, 23). Anche se non utilizzati nella routine clinica, essi hanno un ruolo consolidato negli studi comparativi con gli altri metodi e per validare nuovi approcci e algoritmi più veloci (27-31). I codici Monte Carlo più utilizzati per la dosimetria interna sono GATE/Geant4, EGSnrc, MCNPX e Fluka.

Il MIRD Pamphlet 23 (7) riporta un altro metodo, denominato *LED method*, che si basa sull'ipotesi che tutta l'energia emessa in un *voxel* sia assorbita nello stesso *voxel*. La dose assorbita da ciascun *voxel* è calcolata semplicemente moltiplicando l'attività tempo-integrata per l'energia media di emissione del radionuclide e dividendo per la massa del *voxel* (derivato dalla CT). Il metodo di conversione è semplice da implementare e veloce da eseguire ma, non tenendo conto del contributo dei *voxel* adiacenti (*cross irradiation*), è accettabile nel caso di emettitori alfa e beta con range di penetrazione minore della dimensione dei *voxel* e non è adatto per gamma e fotoni secondari con lunghezze di penetrazione maggiore della dimensione dei *voxel*. Questo metodo semplificato rappresenta la scelta migliore per evitare le complicazioni matematiche del processo di convoluzione e i risultati presenti in letteratura confermano la possibilità di utilizzarlo per i radionuclidi comunemente impiegati in terapia, in particolare per il Lutezio-177 (32, 33).

Attualmente sono disponibili in commercio TPS dedicati alle terapie medico-nucleari (34) e la loro diffusione potrebbe consentire l'implementazione della dosimetria personalizzata a livello di *voxel* sia nella pratica clinica che negli studi multicentrici. Questi software hanno caratteristiche e funzionalità tali da permettere la gestione delle immagini, dalla ricostruzione e co-registrazione di immagini acquisite a diversi punti temporali alla segmentazione dei volumi di interesse. Permettono di effettuare il *fit* delle curve attività-tempo e di ottenere le curve di isodose e i DVH, come avviene nella radioterapia a fasci esterni. L'approccio *S-voxel* e la LED sono i metodi dosimetrici più frequenti; sono disponibili anche la convoluzione del DPK e il metodo semi-Monte Carlo (30). I software commerciali richiedono una calibrazione specifica per il

radionuclide utilizzato e un processo di validazione. Questi software sono riconosciuti come dispositivi medici e, pertanto, devono possedere il marchio CE.

5.4 Protocolli operativi

Ad oggi in letteratura non vengono proposti metodi dosimetrici ragionevolmente applicabili nella pratica clinica per eseguire una previsione dosimetrica con attività diagnostiche nel caso di trattamenti con radioligandi. Data la variazione documentata della dose assorbita dalle lesioni durante la sequenza delle somministrazioni terapeutiche, la dosimetria dovrebbe idealmente essere effettuata dopo ogni somministrazione. Una stima di massima della dosimetria del paziente è, comunque, ottenibile al primo ciclo terapeutico. Tale procedura viene raccomandata come minimale per ottimizzare la RLT (35).

Il calcolo della dose assorbita dagli organi a rischio e dalle lesioni nei trattamenti di RLT richiede:

- la misura della distribuzione dell'attività nel corpo del paziente nel tempo per poter calcolare il numero totale di disintegrazioni (attività cumulata) nei volumi di interesse;
- fattori di conversione o simulazioni Monte Carlo che dall'attività cumulata ci permettano di stimare la dose assorbita.

Per valutare la distribuzione dell'attività nel corpo del paziente si possono utilizzare diversi protocolli di *imaging*: protocollo planare, ibrido e 3D. Il protocollo planare richiede l'acquisizione di immagini 2D sequenziali del corpo intero. Questo approccio non consente una determinazione affidabile dell'attività nelle strutture sovrapposte e permette solo di calcolare la dose media assorbita dagli organi e dalle lesioni. Ha il vantaggio di essere molto veloce e facile da implementare. Per superare le limitazioni del protocollo planare è necessario acquisire un'immagine SPECT/CT in uno dei punti temporali scelti per quantificare l'attività e poi combinarla con la variazione di attività rispetto al tempo derivata dalle immagini planari seriali (protocollo ibrido). Come terza opzione, è possibile utilizzare più SPECT/CT (protocollo 3D) per ottenere informazioni 3D complete. L'utilizzo dell'*imaging* SPECT/CT attualmente rappresenta il *gold standard* ed è il metodo raccomandato (1).

Per quanto riguarda la tempistica delle acquisizioni, essa dovrebbe essere ottimizzata in base alla cinetica di ritenzione ed escrezione del radiofarmaco. La maggior parte degli studi presenti in letteratura che riguardano i radiofarmaci luteziati riportano almeno 3 acquisizioni: la prima entro 4 ore dalla somministrazione (1-4 h), la seconda il giorno dopo (18-24 h) e la terza a 5-7 giorni dalla somministrazione. L'esecuzione dell'ultima scansione a 90-96 ore (quinto giorno) risulterebbe ottimale per i reni, mentre scansioni ancora più tardive (settimo giorno) permetterebbero di definire meglio l'andamento della curva attività-tempo per le lesioni (36).

Pubblicazioni più recenti hanno dimostrato che è possibile eseguire il calcolo della dose assorbita utilizzando un'unica immagine SPECT/CT (37-44) quando la farmacocinetica è stata precedentemente caratterizzata in una popolazione di pazienti e se l'emivita effettiva nell'organo di interesse non varia molto da paziente a paziente. L'incertezza sulla stima della dose assorbita con questo metodo dipende dalla distribuzione e dalla rappresentatività del campione. Questo metodo "semplificato" potrebbe essere utilizzato durante il primo ciclo per favorire l'implementazione nella routine clinica degli studi di dosimetria in un maggior numero di pazienti sottoposti a RLT o applicato nei cicli successivi al primo, durante il quale è stato eseguito lo studio dosimetrico completo ed è stata ottenuta l'informazione biocinetica sul medesimo paziente (45). In letteratura sono comunque presenti altri metodi semplificati (46).

In Appendice A sono descritti gli aspetti pratici e metodologici per il calcolo della dose assorbita da organi a rischio e lesioni tumorali utilizzando immagini SPECT/CT quantitative e dal midollo emopoietico sia mediante prelievi ematici che utilizzando immagini SPECT/CT.

Bibliografia

1. Sjögreen Gleisner K, Chouin N, Gabina PM, Cicone F, Gnesin S, *et al.* EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of ¹⁷⁷Lu-labelled somatostatin-receptor- and PSMA-targeting ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 May;49(6):1778-1809.
2. Snyder WS, Ford MR, Warner GG, Watson SB. *MIRD pamphlet no. 11: S, absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs*. New York: Society of Nuclear Medicine; 1975.
3. Siegel JA, Thomas SR, Stubbs JB, Stabin MG, Hays MT, *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(2):37S-61S.
4. Bolch WE, Bouchet LG, Robertson JS, Wessels BW, Siegel JA, *et al.* MIRD pamphlet no 17: the dosimetry of nonuniform activity distributions - radionuclide S values at the voxel level. *J Nucl Med*. 1999;40:11S-36S.
5. Wessels BW, Konijnenberg MW, Dale RG, Breitz HB, Cremonesi M, *et al.* MIRD pamphlet No. 20: the effect of model assumptions on kidney dosimetry and response-implications for radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2008;49(11):1884-99.
6. Bolch WE, Eckerman KF, Sgouros G, Thomas SR. MIRD pamphlet No. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry--standardization of nomenclature. *J Nucl Med*. 2009;50(3):477-484.
7. Dewaraja YK, Frey EC, Sgouros G, Brill AB, Roberson P, Zanzonico PB, Ljungberg M. MIRD pamphlet No. 23: quantitative SPECT for patient-specific 3-dimensional dosimetry in internal radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2012 Aug;53(8):1310-25.
8. Ljungberg M, Celler A, Konijnenberg MW, Eckerman KF, Dewaraja YK, Sjögreen-Gleisner K. MIRD pamphlet no. 26: joint EANM/MIRD guidelines for quantitative ¹⁷⁷Lu SPECT applied for dosimetry of radiopharmaceutical therapy. *J Nucl Med*. 2016;57(1):151-162.
9. Cremonesi M, Ferrari M, Di Dia A, Botta F, De Cicco C, Bodei L, Paganelli G. Recent issues on dosimetry and radiobiology for peptide receptor radionuclide therapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Apr;55(2):155-67.
10. Strigari L, Benassi M, Chiesa C, Cremonesi M, Bodei L, D'Andrea M. Dosimetry in nuclear medicine therapy: radiobiology application and results. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Apr;55(2):205-21.
11. Minguez P, Gustafsson J, Flux G, Gleisner KS. Biologically effective dose in fractionated molecular radiotherapy-application to treatment of neuroblastoma with (¹³¹I)-mIBG. *Phys Med Biol*. 2016;61(6):2532-51.
12. Gustafsson J, Nilsson P, Gleisner KS. On the biologically effective dose (BED)-using convolution for calculating the effects of repair: II. Numerical considerations. *Phys Med Biol*. 2013;58(5):1529-48.
13. Baechler S, Hobbs RF, Prideaux AR, *et al.* Extension of the biological effective dose to the MIRD schema and possible implications in radionuclide therapy dosimetry. *Med. Phys*. 2008; 35:1123-1134.
14. Stabin MG, Sparks RB, Crowe E. OLINDA/EXM: the second generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med*. 2005;46(6):1023-7.
15. Andersson M, Johansson L, Eckerman K, Mattsson S. IDACDose 2.1, an internal dosimetry program for diagnostic nuclear medicine based on the ICRP adult reference voxel phantoms. *EJNMMI Res*. 2017;7(1):88.

16. Chauvin M, Borys D, Botta F, Bzowski P, Dabin J, *et al.* OpenDose: open access resources for nuclear medicine dosimetry. *J Nucl Med.* 2020;61(10):1514-9.
17. ICRP Publication 133: the ICRP computational framework for internal dose assessment for reference adults: specific absorbed fractions. *Ann ICRP.* 2016;45(2):1-74.
18. Chiesa C, Bardiès M, Zaidi H. Voxel-based dosimetry is superior to mean absorbed dose approach for establishing dose-effect relationship in targeted radionuclide therapy. *Med Phys.* 2019;46(12):5403-6.
19. Auditore L, Pistone D, Amato E, Italiano A. Monte Carlo methods in nuclear medicine. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2022:587-606.
20. Danieli R, Milano A, Gallo S, Veronese I, Lascialfari A, Indovina L, Botta F, Ferrari M, Cicchetti A, Raspanti D, Cremonesi M. Personalized dosimetry in targeted radiation therapy: a look to methods, tools and critical aspects. *J Pers Med.* 2022 Feb 2;12(2):205.
21. Huizing DMV, de Wit-van der Veen BJ, Verheij M, Stokkel MPM. Dosimetry methods and clinical applications in peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumours: a literature review. *EJNMMI Res.* 2018 Aug 29;8(1):89.
22. Papadimitroulas P, Loudos G, Nikiforidis GC, Kagadis GC. A dose point kernel database using GATE Monte Carlo simulation toolkit for nuclear medicine applications: comparison with other Monte Carlo codes. *Med Phys.* 2012 Aug;39(8):5238-47.
23. Graves SA, Flynn RT, Hyer DE. Dose point kernels for 2,174 radionuclides. *Med Phys.* 2019 Nov;46(11):5284-5293.
24. Lanconelli N, Pacilio M, Lo Meo S, Botta F, Di Dia A, Aroche AT, Pérez MA, Cremonesi M. A free database of radionuclide voxel S values for the dosimetry of nonuniform activity distributions. *Phys Med Biol.* 2012 Jan 21;57(2):517-33.
25. Amato E, Minutoli F, Pacilio M, Campenni A, Baldari S. An analytical method for computing voxel S values for electrons and photons. *Med Phys.* 2012 Nov;39(11):6808-17.
26. Dieudonné A, Hobbs RF, Bolch WE, Sgouros G, Gardin I. Fine-resolution voxel S values for constructing absorbed dose distributions at variable voxel size. *J Nucl Med.* 2010 Oct;51(10):1600-7.
27. Ljungberg M, Sjögreen-Gleisner K. The accuracy of absorbed dose estimates in tumours determined by quantitative SPECT: a Monte Carlo study. *Acta Oncol.* 2011;50:981-9.
28. Dieudonné A, Hobbs RF, Lebtahi R, Maurel F, Baechler S, Wahl RL, *et al.* Study of the impact of tissue density heterogeneities on 3-dimensional abdominal dosimetry: comparison between dose kernel convolution and direct Monte Carlo methods. *J Nucl Med.* 2012;54:236-44.
29. Botta F, Mairani A, Hobbs RF, Vergara Gil A, Pacilio M, Parodi K, Cremonesi M, Coca Pérez MA, Di Dia A, Ferrari M, Guerriero F, Battistoni G, Pedrolì G, Paganelli G, Torres Aroche LA, Sgouros G. Use of the FLUKA Monte Carlo code for 3D patient-specific dosimetry on PET-CT and SPECT-CT images. *Phys Med Biol.* 2013 Nov 21;58(22):8099-120.
30. Hippeläinen E, Tenhunen M, Sohlberg A. Fast voxel-level dosimetry for ¹⁷⁷Lu labelled peptide treatments. *Phys Med Biol.* 2015;60:6685-700.
31. Kayal G, Van B, Andl G, Tu C, Wareing T, Wilderman S, Mikell J, Dewaraja YK. Linear Boltzmann equation solver for voxel-level dosimetry in radiopharmaceutical therapy: Comparison with Monte Carlo and kernel convolution. *Med Phys.* 2024 Aug;51(8):5604-5617.
32. Traino AC, Piccinno M, Avigo C. Dosimetry of non-uniform activity distribution: possibility to use the local energy deposition approach at the voxel level in radionuclide therapy. *Biomed. Phys. Eng. Express.* 2016 Nov;2(6).
33. Svensson J, Berg G, Wängberg B, Larsson M, Forssell-Aronsson E, Bernhardt P. Renal function affects absorbed dose to the kidneys and haematological toxicity during ¹⁷⁷Lu-DOTATATE treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015 May;42(6):947-55.

34. Della Gala G, Bardiès M, Tipping J, Strigari L, Overview of commercial treatment planning systems for targeted radionuclide therapy. *Phys Med*. 2021 Dec 2;92:52-61.
35. Chiesa C, Strigari L, Pacilio M, Richetta E, Cannatà V, Stasi M, Marzola MC, Schillaci O, Bagni O, Maccauro M. Dosimetric optimization of nuclear medicine therapy based on the Council Directive 2013/59/EURATOM and the Italian law N. 101/2020. Position paper and recommendations by the Italian National Associations of Medical Physics (AIFM) and Nuclear Medicine (AIMN). *Phys Med*. 2021 Sep; 89:317-326.
36. Gleisner KS, Brolin G, Sundlöv A, Mjekiqi E, Östlund K, Tennvall J, Larsson E. Long-term retention of ¹⁷⁷Lu/^{177m}Lu-DOTATATE in patients investigated by γ -spectrometry and γ -camera imaging. *J Nucl Med*. 2015 Jul;56(7):976-84.
37. Jackson PA, Hofman MS, Hicks RJ, Scalzo M, Violet J. Radiation dosimetry in (¹⁷⁷)Lu-PSMA-617 therapy using a single posttreatment SPECT/CT scan: a novel methodology to generate time- and tissue-specific dose factors. *J Nucl Med*. 2020;61(7):1030-6.
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;59(1):75-81.
39. Hou X, Brosch J, Uribe C, Desy A, Boning G, Beauregard JM, *et al*. Feasibility of Single-time-point dosimetry for radiopharmaceutical therapies. *J Nucl Med*. 2021;62(7):1006-11.
40. Brosch-Lenz J, Delker A, Volter F, Unterrainer LM, Kaiser L, Bartenstein P, *et al*. Toward single-time-point image-based dosimetry of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 therapy. *J Nucl Med*. 2023 May;64(5):767-74.
41. Chicheportiche A, Sason M, Zidan M, Godefroy J, Krausz Y, Gross DJ, Grozinsky-Glasberg S, Ben-Haim S. Impact of single-time-point estimates of ¹⁷⁷Lu-PRRT absorbed doses on patient management: validation of a trained multiple-linear-regression model in 159 patients and 477 therapy cycles. *J Nucl Med*. 2023;64(10):1610-16.
42. Peterson AB, Mirando DM, Dewaraja YK. Accuracy and uncertainty analysis of reduced time point *imaging* effect on time-integrated activity for ¹⁷⁷Lu-DOTATATE PRRT in patients and clinically realistic simulations. *EJNMMI Res*. 2023;13(1):57.
43. Hardiansyah D, Riana A, Beer AJ, Glatting G. Single-time-point estimation of absorbed doses in PRRT using a non-linear mixed-effects model. *Z Med Phys*. 2023 Feb;33(1):70-81.
44. Devasia TP, Dewaraja YK, Frey KA, Wong KK, Schipper MJ. A novel time-activity information-sharing approach using nonlinear mixed models for patient-specific dosimetry with reduced imaging time points: application in SPECT/CT after ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. *J Nucl Med*. 2021;62(8):1118-25.
45. Vergnaud L, Giraudet AL, Moreau A, Salvadori J, Imperiale A, Baudier T, Badel JN, Sarrut D. Patient-specific dosimetry adapted to variable number of SPECT/CT time-points per cycle for Lu-DOTATATE therapy. *EJNMMI Phys*. 2022 May 16;9(1):37.
46. Pirozzi Palmese V, D'Ambrosio L, Di Gennaro F, Maisto C, de Marino R, Morisco A, Coluccia S, Di Gennaro P, De Lauro F, Raddi M, Gaballo P, Tafuto S, Celentano E, Lastoria S. A comparison of simplified protocols of personalized dosimetry in NEN patients treated by radioligand therapy (RLT) with [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE to favor its use in clinical practice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023 May; 50(6):1753-1764.

6. RICERCA E SVILUPPO: PROSPETTIVE FUTURE DELLA TERAPIA CON RADIOLIGANDI

6.1 Nuovi target e nuovi radioligandi

Nei precedenti paragrafi del documento è stato considerato lo stato dell'arte della RLT facendo riferimento ai radiofarmaci attualmente disponibili sul territorio nazionale, [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE e [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 e alle loro specifiche indicazioni e prescrizioni terapeutiche per la cura, rispettivamente, di alcuni istotipi di tumore del sistema neuroendocrino e di alcuni istotipi di tumore della prostata.

6.1.1 Tumori neuroendocrini

Nell'ambito del *panel* recettoriale della cellula neoplastica neuroendocrina sono allo studio siti target alternativi ai recettori della somatostatina che mostrino elevata affinità per nuovi vettori, a loro volta alternativi al TATE.

Il trattamento con analoghi radiomarcanti della somatostatina è scarsamente utilizzato e comunque poco responsivo in alcune forme di NET ad alto grado (G3), soprattutto se il target presenta una bassa espressione recettoriale. La sovraespressione del recettore della chemochina CXCR4 ha dimostrato un ruolo potenzialmente molto utile nella cura di diversi tipi di tumore, tra cui alcune popolazioni di NET. In recenti studi sperimentali sono stati sviluppati agenti teragnostici come il [^{68}Ga]Pentixafor e [^{177}Lu]/[^{90}Y]Pentixather per la valutazione diagnostica e il successivo trattamento con RLT. L'identificazione di una robusta espressione del recettore sulla superficie di alcuni NET G3 potrebbe aprire la strada alla RLT guidata dai recettori CXCR4 nei pazienti con scarsa o assente espressione dei recettori della somatostatina (3).

Altri studi confermano il recettore della somatostatina quale sito target ideale per la RLT nei NET, ma sostituiscono il peptide agonista TATE con peptidi antagonisti che presentano una maggiore affinità per i recettori della somatostatina. Alcuni *trial* di clinici di fase I/II, completati da altri relativi alla biodistribuzione e alla dosimetria del peptide antagonista JR-11 radiomarcato con Lutezio-177, hanno dimostrato che il radiofarmaco [^{177}Lu]Lu-satoreotide tetraxetan presenta un comportamento farmacocinetico e dosimetrico favorevole, nonché elevata e prolungata captazione tumorale, a supporto di un profilo di sicurezza accettabile e di una maggior efficacia in termini di risposta clinica (4).

Studi preclinici hanno dimostrato che la modifica della struttura del DOTA-TATE con l'introduzione di *Evans blue* (EB), che utilizza l'albumina endogena come trasportatore reversibile, estende l'emivita nel sangue del radiofarmaco e ne aumenta significativamente l'accumulo e la ritenzione a livello lesionale potenziando la risposta terapeutica. Questi risultati hanno spinto i ricercatori a testare il DOTA-EB-TATE radiomarcato con Lutezio-177 in un piccolo gruppo di pazienti affetti da NET in fase avanzata. Lo scopo era quello di valutare se la somministrazione di una minore quantità di radiofarmaco potesse fornire una risposta terapeutica oggettiva, fornendo così una giustificazione a futuri studi di ottimizzazione dell'attività da somministrare, per bilanciare l'efficacia del trattamento e gli effetti collaterali. I risultati ottenuti hanno dimostrato un accumulo e una ritenzione tumorale notevolmente superiori di [^{177}Lu]Lu-DOTA-EB-TATE rispetto a [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE. Ciò giustifica ulteriori *trial*, con dosi crescenti e somministrazioni più frequenti di radiofarmaco, per validare i potenziali vantaggi della formulazione *long-acting* rispetto al [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE (5).

6.1.2 Tumori della prostata

Molecole target alternative al PSMA sono in fase di studio per incrementare e/o diversificare i siti di legame tra radiofarmaci e cellule tumorali prostatiche.

Alcuni studi stanno esplorando la potenzialità di nuovi recettori, come il GRPR. Un *trial* clinico multicentrico [NCT03872778] sta valutando il profilo di efficacia e sicurezza di [¹⁷⁷Lu]Lu-NeoBOMB1 in pazienti con tumori solidi in fase avanzata che sovraesprimono GRPR utilizzando peptidi analoghi della bombesina come vettore. Risultati promettenti provengono anche da un altro studio che ha incluso 35 pazienti mCRPC trattati con [¹⁷⁷Lu]Lu-RM2, un antagonista del GRPR.

Un altro campo di indagine nell'ambito del tumore prostatico riguarda la gestione degli adenocarcinomi a differenziazione neuroendocrina, caratterizzati da bassa espressività di recettori degli androgeni e del PSMA (soprattutto dopo il trattamento con inibitori del recettore degli androgeni), che non consentono un uso vantaggioso della RLT mirata al PSMA. In questi pazienti, l'uso di radiofarmaci diretti al recettore della somatostatina potrebbe essere indagato.

Ulteriori vantaggi in termini di efficacia possono anche essere introdotti modificando il profilo farmacocinetico e farmacodinamico dei radiofarmaci che legano il PSMA. Due studi clinici prospettici di fase I su pazienti con tumore prostatico resistente alla castrazione hanno dimostrato una prolungata emivita del radiofarmaco e un incremento del suo *uptake* a livello lesionale quando alla struttura molecolare del [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA erano inserite molecole di albumina ([¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-ALB-56) (6).

6.2 Potenziali vantaggi degli alfa-emettitori nella RLT

I radiofarmaci utilizzati per gli studi registrativi NETTER-1 e NETTER-2 nei NET e per lo studio VISION nei tumori della prostata presentano differenti molecole vettrici, specifiche per i rispettivi target, ma hanno in comune il radionuclide β-emettitore Lutezio-177 come effettore.

La sostituzione del radionuclide β-emettitore con radionuclidi emettitori di particelle α come Attinio-225 [²²⁵Ac], Bismuto-213 [²¹³Bi] e Piombo-212 [²¹²Pb] e altri, apre un'altra linea di ricerca fondamentale finalizzata a migliorare la RLT in generale, a prescindere dalla componente vettrice del radiofarmaco e dal target cellulare su cui questo è diretto. Gli α emettitori sono in grado di erogare una elevatissima quantità di energia radiante che si concentra selettivamente a livello del target, a fronte di una limitata diffusione a carico dei tessuti sani circostanti. Questa peculiare caratteristica fisica causa danni irreversibili a carico della doppia elica del DNA delle cellule neoplastiche con conseguente aumento della citotossicità e incremento dell'attività citoriduttiva a carico della lesione bersaglio (7).

Attualmente sono in corso studi clinici di fase I e II che si concentrano su diverse patologie neoplastiche, soprattutto nei tumori della prostata (8) e nei tumori neuroendocrini (9), e per questi ultimi sono già in corso sperimentazioni più avanzate in fase III.

Tuttavia, nonostante le enormi potenzialità delle RLT con α emettitori, rimangono ancora molte sfide da affrontare prima di poterla introdurre nella pratica clinica. Tra queste, la creazione di catene di approvvigionamenti affidabili e continuativi del radionuclide, la necessità di comprendere meglio il rapporto tra l'attività di radiofarmaco somministrata e la dose assorbita nei tessuti sani e nel tumore, e come queste variabili possano influenzare i risultati clinici. Inoltre, c'è una conoscenza ancora incompleta degli effetti collaterali a lungo termine degli α emettitori che andranno valutati con cura nell'ambito di studi multicentrici in gruppi più numerosi di pazienti (10).

6.3 Estensione prescrittiva della RLT

I due radiofarmaci registrati e utilizzabili per RLT in Italia, [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE e [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 hanno precise indicazioni riportate nelle rispettive RCP approvate da AIFA.

Attualmente le indicazioni all'impiego del [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE derivano dai risultati dello studio multicentrico NETTER-1 e includono i pazienti maggiorenni, affetti da GEP-NET avanzato ed esprimente i recettori della somatostatina, non operabili, in seconda linea dopo progressione alla terapia con analogo freddo della somatostatina, con basso-intermedio indice di proliferazione (G1 e G2). I recenti risultati del successivo studio multicentrico NETTER-2 permetteranno, a breve, di estendere il trattamento anche ai pazienti di età ≥ 15 anni, come trattamento di prima linea indipendentemente dalla terapia con analogo freddo, negli istotipi a più elevato indice di proliferazione (G2 con Ki-67 $\geq 10\%$ e $\leq 20\%$ e G3 con Ki-67 $> 20\%$ e $\leq 55\%$). Un auspicabile ulteriore studio dovrebbe includere le restanti varianti di GEP-NET così da garantire, nel prossimo futuro, la RLT con [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE a tutti i pazienti affetti da tumore neuroendocrino del tratto gastro-entero-pancreatico.

Esistono, tuttavia, altre forme di tumore neuroendocrino, esprimenti i recettori per la somatostatina, che potrebbero beneficiare della RLT, ma che attualmente non possono accedere al trattamento. Tra questi istotipi, già definiti come Lutathera Orphans sono inclusi i carcinoidi bronchiali, i tumori dell'asse simpatico-adrenergico (paragangliomi, feocromocitomi e neuroblastomi), i meningiomi, le presentazioni metastatiche a sede primitiva occulta e altre forme più rare che comunque esprimono il target specifico per la RLT. Inoltre, rispetto all'attuale schema terapeutico di [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE (che prevede somministrazione con attività fissa di radiofarmaco per ciclo e un numero prestabilito di cicli) sarebbe auspicabile la possibilità di poter offrire un ritrattamento in caso di ricaduta e, meglio ancora, la possibilità di personalizzare sin dall'inizio lo schema terapeutico, variando le attività da somministrare e il numero di somministrazioni in funzione di una accurata valutazione dosimetrica eseguita su ogni singolo paziente (11).

Per il carcinoma prostatico, le indicazioni attuali all'impiego di [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 sono limitate al sottogruppo delle forme metastatiche resistenti alla castrazione, in quarta linea dopo progressione alle terapie ormonali e alla chemioterapia. Tuttavia, il *setting* sopra citato rappresenta solamente una piccola percentuale delle neoplasie prostatiche ed è crescente l'interesse per una futura estensione del trattamento alle restanti forme. Sono in corso studi in cui la RLT è offerta a pazienti con malattia ancora sensibile alle terapie ormonali e con presentazione clinica oligometastatica (12).

Una sperimentazione con una visione decisamente improntata al futuro è rappresentata dallo studio di fase I/II denominato LuTectomy. Scopo era quello di valutare, mediante dosimetria, il profilo di sicurezza e l'efficacia del trattamento con [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 proposto in neoadiuvante prima della prostatectomia radicale, eseguita con tecnica robotica in un gruppo di 20 pazienti con tumore prostatico localizzato ma ad alto rischio e ancora responsivo alla terapia ormonale. I risultati eccellenti dello studio hanno confermato che in questo gruppo di pazienti la RLT con [^{177}Lu]Lu-PSMA-617, eseguita prima dell'intervento chirurgico, non ha interferito sulla buona riuscita dell'intervento ed è stata in grado di erogare una dose terapeutica e mirata di radiazioni al target neoplastico con effetto minimo a carico dei tessuti circostanti (13).

6.4 RLT in associazione con altri farmaci

L'associazione della RLT con altri trattamenti terapeutici, come la chemioterapia, la terapia biologica, l'immunoterapia e la radioterapia, sta emergendo come una strategia terapeutica promettente che mira a programmare, sin dal momento della diagnosi, un percorso assistenziale personalizzato e a lungo termine. Queste combinazioni permettono di sfruttare sinergie tra diverse modalità terapeutiche, mirando non solo a migliorare il controllo locale e sistemico del tumore, ma anche a contrastare i meccanismi di resistenza che possono svilupparsi durante i singoli trattamenti.

Al momento sia [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE che [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 sono autorizzati in monoterapia e non sono ammesse concomitanze con altri trattamenti, ma in numerosi studi sperimentali questi radiofarmaci vengono valutati in associazione come riportato nei due paragrafi seguenti.

6.4.1 Associazioni con [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE

Le terapie combinate nei NET, in particolare le varie associazioni che includono la RLT con [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE, sembrano avere un alto potenziale per l'implementazione delle linee guida e la traduzione in applicazioni cliniche. L'obiettivo finale sarà quello di sviluppare protocolli terapeutici su misura che combinino efficacia e sicurezza.

Nonostante l'esistenza di diversi trattamenti approvati dalla 0 per i NET, come la RLT con [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE, gli analoghi freddi della somatostatina, l'everolimus, il sunitinib e [^{131}I]I-MIBG, le combinazioni dei diversi farmaci nei NET non sono ancora completamente studiate.

L'esperienza clinica più solida è stata la combinazione di RLT e analogo freddo della somatostatina (studio NETTER-1), che si è dimostrata più efficace rispetto all'analogo in monoterapia. Studi retrospettivi e di fase I/II hanno rivelato risultati positivi della dual-RLT (ossia l'associazione di due radiofarmaci [^{90}Y]Y-DOTA-TOC/TATE e [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE) e della RLT combinata alla chemioterapia con capecitabina e temozolomide (schema CAPTEM).

Un'altra strategia per aumentare l'efficacia della RLT si basa sulla possibilità di rendere la cellula neoplastica più sensibile alle radiazioni, favorendo l'inibizione dei meccanismi di riparazione del danno che le radiazioni della RLT causano sulla struttura del DNA. Il danno delle radiazioni sul DNA può consistere in rotture del doppio e del singolo filamento, e queste possono essere riparate dalla poli(ADP-ribosio) polimerasi-1 (PARP). La somministrazione *in vitro* di un inibitore della PARP (olaparib, rucaparib) insieme a [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE induce più rotture del doppio filamento e aumenta la morte cellulare rispetto alla sola RLT. Gli esperimenti *in vivo* su modelli animali hanno dimostrato un'inibizione prolungata della crescita tumorale (34 giorni contro 14 giorni) con la combinazione di RLT e inibitore di PARP rispetto alla sola RLT (14).

In futuro saranno comunque necessari ulteriori studi preclinici ed esami molecolari per comprendere meglio gli effetti sinergici delle sostanze coinvolte nei vari percorsi terapeutici che hanno lo scopo di indurre citoreduzione e/o arresto della proliferazione dei NET. Inoltre, saranno indispensabili studi prospettici di grandi dimensioni per corroborare gli effetti dei diversi trattamenti combinati e verificarne la loro potenziale efficacia e tossicità nei pazienti. Sicuramente la pianificazione interdisciplinare del trattamento sarà di fondamentale importanza per scegliere la migliore opzione terapeutica per ogni paziente senza compromettere la loro qualità della vita (15).

6.4.2 Associazioni con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617

La recente approvazione di [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 rappresenta una pietra miliare nel trattamento del tumore della prostata ma è solo la fase iniziale della RLT in questa patologia, poiché sono già in corso numerosi studi che estenderanno il suo utilizzo nel prossimo futuro.

Il [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, impiegato in monoterapia, ha documentato un favorevole profilo in termini di efficacia e sicurezza nel trattamento dei pazienti affetti da carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione. Il basso grado di tossicità, riportato dallo studio VISION di fase III e da altri *trial* di fase I/II, giustifica pienamente l'inserimento della RLT in nuove sperimentazioni che prevedono l'associazione di vari presidi terapeutici. Si segnalano due recenti lavori di rassegna di autori australiani (16) e americani (12) e che includono e illustrano dettagliatamente i numerosi *trial* in progress di associazione in fase I/II. In questi studi è valutata l'associazione di [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA con terapie ormonali (ADT, ARPI), con chemioterapia (cabazitaxel, docetaxel), con immunoterapia (pembrolizumab, ipilimumab), con radioterapia a fasci esterni (ad alte dosi, stereotassi, brachiterapia), con altri radiofarmaci diversi da [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 ([²²⁵Ac]Ac-PSMA, [²²⁵Ac]Ac-J591, [²²³Ra]RaCl₃) e terapie mirate alla radiosensibilizzazione delle cellule tumorali come (olaparib, rucaparib) di cui si è accennato nel precedente paragrafo. Questi approcci combinati mirano a migliorare la profondità e la durata delle risposte terapeutiche, oltre a superare le resistenze indotte dai singoli trattamenti. Inoltre, le strategie di RLT in associazione permettono di poter estendere il trattamento in diversi fenotipi neoplastici, in stadi più precoci della malattia e di amplificare l'efficacia dei radiofarmaci anche nei pazienti con espressione modesta o eterogenea di PSMA. Tuttavia, esistono ancora lacune nei dati che riguardano la definizione della sequenza ottimale dei trattamenti, la selezione dei pazienti da trattare con RLT e i meccanismi di resistenza.

6.5 RLT in altre patologie oncologiche

La RLT, finora largamente studiata e inserita nell'algoritmo terapeutico dei tumori neuroendocrini e più recentemente dei tumori della prostata, ha mostrato buone risposte in termini di efficacia e sicurezza, e anche sulla base degli studi di ottimizzazione, sono attese performance terapeutiche ancora più incisive e vantaggiose. Altri studi, seppur attualmente in numero limitato, stanno già da tempo valutando il percorso teragnostico e il modello della RLT con Lutezio-177 in altri tumori solidi, in particolare per le forme più aggressive, povere e/o orfane di opzioni terapeutiche disponibili e per quelle che non rispondono ai trattamenti tradizionali (17).

In un recente lavoro di rassegna (18) è stato studiato in modo approfondito il ruolo della somatostatina, dei suoi analoghi e dei relativi recettori cellulari nella regolazione di importanti percorsi di segnalazione molecolare e cellulare, con interesse mirato a varie tipologie di tumori solidi non neuroendocrini e a sostegno di potenziali bersagli terapeutici. L'espressione di recettori per la somatostatina è stata verificata *in vitro* e *in vivo* in alcuni istotipi afferenti a più grandi gruppi di neoplasie, quali tumori cerebrali, mammari e polmonari e altri.

Evidenze analoghe riguardano anche il PSMA che, sebbene sia altamente sovraespresso nelle cellule del cancro alla prostata, presenta vari gradi di espressione anche in altre neoplasie, in particolare a carico della neovascolarizzazione associata alle lesioni. Pertanto, si prevede che la PSMA-RLT possa essere ampiamente studiata e offerta come trattamento in altre neoplasie. In un lavoro di rassegna sul tema (19) sono state raccolte le attuali conoscenze sull'espressione del PSMA in altri tumori solidi e definite le prospettive verso un'implementazione clinica più ampia della PSMA-RLT. Questa revisione si concentra specificamente su numerose neoplasie, più o

meno rare, quali i tumori delle ghiandole salivari, il glioblastoma, i tumori tiroidei, il carcinoma a cellule renali, il carcinoma epatocellulare, i tumori polmonari e i tumori mammari.

Negli ultimi anni, il microambiente tumorale ha suscitato un crescente interesse come bersaglio terapeutico nel trattamento del cancro. Questo microambiente può costituire una parte significativa del tumore, per esempio nel caso del carcinoma duttale pancreatico costituisce fino all'80% della massa tumorale. I fibroblasti associati al cancro sono una componente fondamentale di questo microambiente e si trovano in abbondanza nello stroma di numerosi tumori. Una proteina transmembrana di tipo II (appartenente alla famiglia delle dipeptidil peptidasiche) che funge da marcatore per i fibroblasti associati al cancro è la FAP. La FAP, scoperta oltre 30 anni fa, è sovraespressa nei fibroblasti associati a oltre il 90% dei tumori epiteliali, come gli (adeno)carcinomi della mammella, del tratto gastro-entero-pancreatico, del polmone, dell'ovaio e del distretto testa-collo. Poiché l'espressione di FAP nei tessuti normali è limitata, la proteina è stata identificata come un bersaglio pan-tumorale per potenziali trattamenti terapeutici (20).

Il primo approccio per utilizzare FAP come bersaglio nel trattamento del cancro ha coinvolto l'anticorpo monoclonale sibrotuzumab, testato sia in forma non coniugata che coniugata con Iodio-131 per il cancro del colon-retto. Altre strutture molecolari da veicolare su FAP, come anticorpi bispecifici, frammenti di anticorpi, cellule T con recettori chimerici e coniugati anticorpo-farmaco, sono attualmente in studio in fase preclinica o fase I. Sono state anche studiate piccole molecole che inibiscono FAP (FAPI) che, opportunamente coniugate con radioisotopi, si sono rivelate eccellenti agenti di *imaging* per diverse indicazioni tumorali (21).

FAP-2286 è un peptide ciclico che si lega in modo stabile e selettivo a FAP e che, mediante l'agente chelante DOTA, può essere radiomarcato con Lutezio-177. Un approccio di RLT sperimentale è stato condotto in fase preclinica su modelli animali (xenotrapianti HEK-293) e ha dimostrato una notevole attività antitumorale sui tessuti neoplastici esprimanti FAP dopo una singola somministrazione endovenosa di [¹⁷⁷Lu]Lu-FAP-2286 (22). Questo radiofarmaco è stato quindi valutato in uno studio di fase I che ha coinvolto 11 pazienti con tumori avanzati del pancreas, della mammella, del retto e dell'ovaio. Dopo una preliminare valutazione diagnostica PET-CT con [⁶⁸Ga]Ga-FAP-2286 o [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-04 per valutare l'espressione del target, sono state somministrate attività crescenti di [¹⁷⁷Lu]Lu-FAP-2286. I risultati ottenuti hanno documentato un assorbimento significativo e una lunga ritenzione del radiofarmaco (e conseguente elevata dose assorbita) a livello delle sedi di malattia, incluse le localizzazioni scheletriche. Sebbene, non siano stati osservati eventi avversi di grado 4, sono stati riportati eventi di grado 3 a carico di 3 pazienti (pancitopenia, leucocitopenia). Nelle conclusioni gli autori ribadiscono le potenzialità della RLT con [¹⁷⁷Lu]Lu-FAP-2286 ma anche la necessità di ampi studi prospettici mirati a valutare un ampio spettro di istotipi tumorali (23).

6.6 Considerazioni finali

In conclusione, si può affermare che il futuro della RLT sia molto promettente, grazie alla crescente conoscenza molecolare dei tumori e allo sviluppo di nuove tecnologie. Con il continuo perfezionamento della selezione dei target tumorali e la progettazione di radiofarmaci più efficaci e specifici, le prospettive terapeutiche sono destinate ad ampliarsi. L'identificazione di nuove coppie di radioisotopi diagnostici e terapeutici permetterà di trattare in maniera sempre più precisa la patologia e identificare prima del trattamento il gruppo di pazienti che per caratteristiche genetiche e/o metaboliche sarà ragionevolmente *responder* al trattamento.

Tuttavia, il modello della RLT dovrà superare altre sfide tra le quali la non infrequente limitata penetrazione dei radiocomposti terapeutici all'interno dei tessuti neoplastici solidi e la necessità di migliorare l'efficienza nella selezione di radionuclidi adeguati a garantire il maggior grado di

citoriduzione. In questo contesto, l'integrazione della RLT con altre forme di trattamento, come l'immunoterapia, la chemioterapia e la terapia genica, potrebbe rappresentare un'innovazione significativa per incrementare l'efficacia complessiva del trattamento e superare le limitazioni attuali.

In questo contesto, non si deve sottovalutare come lo sviluppo e la distribuzione dei radiofarmaci siano resi difficili da un ambiente normativo complicato e frammentato, che risulta in disuguaglianze nelle condizioni di accesso al mercato nei Paesi Europei. Nonostante i diversi tentativi di armonizzazione, le difformità ancora esistenti fra i diversi Paesi nell'interpretazione di norme e linee guida, costituiscono un ostacolo alla piena e omogenea diffusione di questi medicinali a beneficio dell'innovazione e quindi di possibilità di salute per i pazienti.

Esistono differenze negli atteggiamenti nazionali che contribuiscono nel come e quando i radiofarmaci per RLT possono essere utilizzati nei diversi Stati Membri e che sono spesso responsabili del fenomeno della migrazione sanitaria.

L'introduzione in clinica di un nuovo radiofarmaco implica inoltre una serie di passaggi critici per arrivare al paziente, che passa attraverso decisioni sulla gestione del percorso e sulla rimborsabilità che vanno a condizionare l'accessibilità alle cure.

Le più recenti registrazioni di radiofarmaci, in particolare quelli ad uso terapeutico, hanno potuto usufruire della procedura centralizzata attraverso la quale viene rilasciata dalla Commissione Europea un'autorizzazione valida in tutti gli Stati membri. L'Autorizzazione EMA non implica però l'immediata disponibilità del medicinale in tutti i Paesi dell'Unione Europea, che è legata all'*iter* paese-specifico di recepimento della decisione, prezzo e accesso alla rimborsabilità del medicinale, gestito in Italia da AIFA.

Gli investimenti elevati sostenuti dalle aziende in questo settore spiegano l'alto costo di questi farmaci, che rappresenta una sfida per i Servizi Sanitari che, come quello italiano, sono fondati sul sistema Beveridge e il cui obiettivo fondamentale è garantire le cure secondo il principio di eguaglianza ed equità sancito nella Costituzione.

La sostenibilità di queste terapie è al centro del dibattito nazionale, come testimonia il documento del Consiglio Superiore di Sanità "Riflessioni e prospettive sull'utilizzo dei DRG: un nuovo modello di applicazione e sviluppo" (24). Nel documento viene evidenziata l'inadeguatezza del sistema di rimborso attualmente in vigore e in particolare vengono identificate le debolezze relative al rimborso delle prestazioni in medicina nucleare stabilite senza tenere conto del radiofarmaco impiegato, della complessità del trattamento e della dosimetria.

Purtroppo, l'aumento della domanda di questi composti non è destinato a ridurre i costi, come normalmente accade nel mercato dei farmaci. La capacità produttiva di radionuclidi è infatti limitata dalla situazione attuale dei reattori disponibili, che sono pochi, datati e che richiedono interventi di manutenzione, anche molto prolungati e che per questo non riescono a sopperire alla domanda. Occorre individuare strumenti di governance in grado di stimolare il ricorso alla RLT e lasciare libertà al clinico di selezionare la terapia migliore indipendentemente dal costo.

La medicina nucleare rappresenta una realtà economica relativamente piccola che si deve fare carico di procedure e costi mutuati da processi economici di portata mondiale, cosa non sempre sostenibile.

Lo sviluppo delle tecnologie molecolari e la complessità del sistema in cui siamo chiamati a lavorare meritano una profonda riflessione sulla necessità di diffondere la cultura dell'*audit* clinico come strumento essenziale per il miglioramento della qualità. Analogamente, dobbiamo ampliare il numero di strutture e di specialisti di medicina nucleare qualificati nell'assistenza sanitaria moderna. È facilmente comprensibile che, sebbene auspicabili, queste attività richiedano l'impiego di risorse umane e finanziarie non sempre disponibili all'interno dei dipartimenti di medicina nucleare, e che quindi dovrebbero essere gestite con criteri multidisciplinari, con una solida presa in carico da parte delle istituzioni regionali e nazionali anche promuovendo analisi

HTA e costo efficacia condivise che vadano a valutare le terapie con radiofarmaci in termini di costi evitati e a creare strumenti per scoraggiare la migrazione sanitaria e il *dumping* dei pazienti.

Bibliografia

1. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, *et al.* Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2017;376:125-35.
2. Sartor O, De Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, *et al.* Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2021;385:1091-103.
3. Werner RA, Weich A, Higuchi T, Schmid JS, Schirbel A, Lassmann M, *et al.* Imaging of chemokine receptor 4 expression in neuroendocrine tumors - a triple tracer comparative approach. *Theranostics.* 2017;7:1489-98.
4. Wild D, Grønbaek H, Navalkisoor S, Haug A, Nicolas GP, Pais B, *et al.* A phase I/II study of the safety and efficacy of [¹⁷⁷Lu]Lu-satoreotide tetraxetan in advanced somatostatin receptor-positive neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;51:183-95.
5. Wang H, Cheng Y, Zhang J, Zang J, Li H, Liu Q, *et al.* Response to single low-dose ¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE treatment in patients with advanced neuroendocrine neoplasm: a prospective pilot study. *Theranostics.* 2018;8:3308-16.
6. Mattana F, Muraglia L, Barone A, Colandrea M, Saker Diffalah Y, Provera S, *et al.* Prostate-specific membrane antigen-targeted therapy in prostate cancer: history, combination therapies, trials, and future perspective. *Cancers.* 2024;16:1643.
7. Merola E, Grana CM. Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT): innovations and improvements. *Cancers.* 2023;15:2975.
8. Bidkar AP, Zerefa L, Yadav S, VanBrocklin HF, Flavell RR. Actinium-225 targeted alpha particle therapy for prostate cancer. *Theranostics.* 2024;14:2969-92.
9. Koh T, Bezak E, Chan D, Cehic G. Targeted alpha-particle therapy in neuroendocrine neoplasms: A systematic review. *World J Nucl Med.* 2021;20:329-35.
10. Jang A, Kendi AT, Johnson GB, Halfdanarson TR, Sartor O. Targeted alpha-particle therapy: a review of current trials. *IJMS.* 2023;24:11626.
11. Urso L, Nieri A, Uccelli L, Castello A, Artioli P, Cittanti C, *et al.* Lutathera® Orphans: state of the art and future application of radioligand therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. *Pharmaceutics.* 2023;15:1110.
12. Jang A, Kendi AT, Sartor O. Status of PSMA-targeted radioligand therapy in prostate cancer: current data and future trials. *Ther Adv Med Oncol.* 2023;15:17588359231157632.
13. Eapen RS, Buteau JP, Jackson P, Mitchell C, Oon SF, Alghazo O, *et al.* Administering [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 prior to radical prostatectomy in men with high-risk localised prostate cancer (LuTectomy): a single-centre, single-arm, phase 1/2 study. *European Urology.* 2024;85:217-26.
14. Minzeles NS, Hofland J, De Herder WW, Brabander T. Strategies towards improving clinical outcomes of peptide receptor radionuclide therapy. *Curr Oncol Rep.* 2021;23:46.
15. Yordanova A, Ahmadzadehfar H. Combination therapies with PRRT. *Pharmaceutics.* 2021;14:1005.
16. Inderjeeth A, Iravani A, Subramaniam S, Conduit C, Sandhu S. Novel radionuclide therapy combinations in prostate cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2023;15:17588359231187202.
17. Niu T, Fan M, Lin B, Gao F, Tan B, Du X. Current clinical application of lutetium-177 in solid tumors (Review). *Exp Ther Med.* 2024;27:225.
18. Kumar U. Somatostatin and somatostatin receptors in tumour biology. *IJMS.* 2023;25:436.

19. Uijen MJM, Derks YHW, Merks RIJ, Schilham MGM, Roosen J, Privé BM, *et al.* PSMA radioligand therapy for solid tumors other than prostate cancer: background, opportunities, challenges, and first clinical reports. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:4350-68.
20. Roustaei H, Kiamanesh Z, Askari E, Sadeghi R, Aryana K, Treglia G. could fibroblast activation protein (fap)-specific radioligands be considered as pan-tumor agents? *Contrast Media Mol Imaging*. 2022 Feb 22;2022:3948873. doi: 10.1155/2022/3948873.
21. Lindner T, Giesel FL, Kratochwil C, Serfling SE. Radioligands targeting Fibroblast Activation Protein (FAP). *Cancers*. 2021;13:5744.
22. Zboralski D, Hoehne A, Bredenbeck A, Schumann A, Nguyen M, Schneider E, *et al.* Preclinical evaluation of FAP-2286 for fibroblast activation protein targeted radionuclide *imaging* and therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49:3651-67.
23. Baum RP, Schuchardt C, Singh A, Chantadisai M, Robiller FC, Zhang J, *et al.* Feasibility, biodistribution, and preliminary dosimetry in peptide-targeted radionuclide therapy of diverse adenocarcinomas using 177 Lu-FAP-2286: first-in-humans results. *J Nucl Med*. 2022;63:415-23.
24. Consiglio Superiore di Sanità. *Riflessioni e prospettive sull'utilizzo dei DRG: un nuovo modello di applicazione e sviluppo*. Roma: Ministero della Salute; 2021. Disponibile all'indirizzo: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3310_Allegato.pdf; ultima consultazione 17/7/25.

APPENDICE A
Aspetti pratici e metodologici
per il calcolo della dose assorbita

In questa appendice sono descritti gli aspetti pratici e metodologici per il calcolo della dose assorbita da organi a rischio e lesioni tumorali utilizzando immagini SPECT/CT quantitative e dal midollo emopoietico sia mediante prelievi ematici seriati nel tempo che immagini SPECT/CT.

A.1 Quantificazione dell'attività mediante *imaging* SPECT/CT e calcolo della dose assorbita

A.1.1 Misura dell'attività terapeutica

Prima della somministrazione del radiofarmaco, l'attività presente nel flacone deve essere misurata con un calibratore di attività adeguatamente calibrato e periodicamente sottoposto a CQ. La misura del residuo presente nel flacone permette di valutare l'attività reale somministrata al paziente (1).

A.1.2 Calibrazione assoluta del sistema SPECT/CT

La procedura per la determinazione del fattore di calibrazione per il sistema SPECT/CT ossia un fattore per la conversione del rateo di conteggio in attività assoluta (MBq), consiste nel preparare un campione radioattivo di attività nota e nel rilevarne il rateo mediante l'*imaging*. Il rapporto tra i cps e l'attività nota fornisce il fattore di calibrazione. I parametri di acquisizione e di ricostruzione devono essere gli stessi utilizzati per l'*imaging* del paziente ed è buona norma valutarlo periodicamente per verificare la stabilità del sistema. Attualmente la geometria della sorgente da utilizzare non è standardizzata, dipende dal protocollo di *imaging* adottato ed è spesso consigliata dagli stessi fornitori dell'apparecchiatura o dei software utilizzati per la quantificazione. In letteratura sono riportati diversi approcci (2-5): il metodo che prevede l'utilizzo di un fantoccio 3D di grandi dimensioni, simile a quello che viene utilizzato per la calibrazione dei sistemi PET, è quello maggiormente utilizzato e sembra essere il più accurato.

A.1.3 Acquisizione e ricostruzione delle immagini

Per l'*imaging* del Lutezio-177 si consiglia l'utilizzo dei collimatori a media energia con una finestra energetica del 15-20% centrata sul fotopico a 208 keV. Sebbene il Lutezio-177 abbia anche un fotopico a 113 keV, di solito per l'*imaging* quantitativo con rivelatori a NaI(Tl) si utilizza unicamente il picco a 208 keV, poiché risente meno degli effetti di *scatter* rispetto al 113 keV (6). Per i sistemi basati su cristalli CZT, il picco a 208 keV può essere al di fuori dell'intervallo energetico di acquisizione pertanto viene utilizzato il picco a 113 keV (7).

Il numero di proiezioni e il tempo per proiezione devono essere scelti in base alla quantità di attività nel paziente, alla sensibilità del sistema e alla dimensione della matrice utilizzata. Tipicamente sono utilizzate 120 proiezioni in totale con un tempo per singola proiezione che va da 20 a 35 secondi a seconda del punto temporale. È consigliabile ridurre i tempi per vista anche nel caso sia necessario acquisire più campi di vista (FOV) per coprire l'intera estensione della malattia. Deve essere utilizzato la modalità *auto-countouring* e matrice di acquisizione 128x128 o superiore, con fattore di *zoom* pari ad 1.

Per la ricostruzione delle immagini è raccomandato l'utilizzo di algoritmi iterativi (OSEM, MLEM) che includano le correzioni per l'attenuazione mediante i coefficienti calcolati sulla CT, per lo *scatter* e, ove disponibile, per la risposta del collimatore (6).

Per quanto riguarda il numero di iterazioni, il numero di subset e i filtri post-ricostruzione, essi vanno scelti in maniera da ottimizzare il rapporto tra l'attività misurata e quella vera (quantificazione) e minimizzare il rumore e i tempi di calcolo. Per determinare i valori ottimali si possono utilizzare acquisizioni di fantocci o simulazioni Monte Carlo (6, 8).

Per la correzione dello *scatter* può essere utilizzato sia il metodo della tripla finestra energetica (TEW) in cui vengono impostate due finestre di *scatter* aggiuntive e adiacenti alla finestra di fotopico. Nel caso

di utilizzo solo del picco del 208 keV, si può applicare il metodo della doppia finestra energetica (DEW) considerando una sola finestra aggiuntiva a bassa energia (6).

Se si segue l'attuale protocollo di somministrazione standard di 7.400 MBq di Lutezio-177 per ciclo di terapia e considerando che la componente iniziale di escrezione urinaria è rapida, gli effetti del tempo morto sono generalmente trascurabili. Potrebbero essere più consistenti nelle immagini eseguite entro le prime ore dalla somministrazione e potrebbe essere necessaria una correzione. Per i dettagli si rimanda alla letteratura specifica (6, 9).

A.1.4 Correzione dell'effetto di volume parziale

Il PVE è dovuto principalmente alla finita risoluzione spaziale dei sistemi SPECT e non è trascurabile negli studi di dosimetria con Lutezio-177. Esso introduce un errore nella quantificazione che diventa sempre più elevato man mano che si riduce il volume della lesione. Oltre che dal volume, l'effetto di volume parziale dipende dalla forma della lesione e dall'attività di *background* dei tessuti circostanti. Il metodo più diffuso per correggere l'effetto di volume parziale è tramite il coefficiente di recupero (RC). Consiste nel determinare un fattore correttivo da applicare alla misura di attività effettuata sulle immagini tomografiche. I fattori di correzione possono essere calcolati su forme ideali, quali ad esempio sfere o ellissoidi di varie dimensioni, che vengono poi applicati alle regioni di interesse. Poiché in genere i tumori sono di forma sferica, è possibile considerare una singola curva che rappresenta il valore di RC per oggetti sferici al variare della dimensione delle sfere. Si utilizzano fantocci con una serie di inserti che coprono una gamma di volumi clinicamente rilevanti e si applicano gli stessi parametri per l'acquisizione e la ricostruzione delle immagini utilizzati negli studi sui pazienti. Per gli oggetti a forma di rene, i coefficienti di recupero sono stati misurati utilizzando oggetti stampati in 3D o immagini simulate con Monte Carlo (10-12).

A.1.5 Registrazione e segmentazione

Il volume di interesse deve essere definito su una scansione di riferimento utilizzando gli strumenti manuali, semiautomatici o automatici presenti nei software di elaborazione e refertazione utilizzati nella routine clinica o nei TPS dedicati. Quindi, le immagini a diversi punti temporali vengono registrate sulla scansione di riferimento utilizzando algoritmi rigidi (traslazione e rotazione) e/o elastici e le segmentazioni vengono propagate su tutte le immagini. In alternativa, la segmentazione può essere eseguita su ogni immagine acquisita. L'algoritmo di registrazione viene solitamente applicato alla serie di scansioni CT che poi vengono fuse con le immagini SPECT corrispondenti. Sebbene siano stati sviluppati metodi diversi e sempre più avanzati, la registrazione è ancora impegnativa, soprattutto in caso di movimento dell'organo, variazione di forma e dimensioni.

Per gli organi a rischio la delineazione dei VOI dovrebbe essere preferibilmente effettuata utilizzando le informazioni derivanti dalla CT e dovrebbe includere un eventuale riadattamento al set di dati a causa del movimento degli organi tra le acquisizioni SPECT e CT. Per le lesioni, la delineazione dei VOI su una CT a basso contrasto risulta di non semplice esecuzione; in questi casi si potrebbe optare per l'utilizzo di immagini CT con mezzo di contrasto co-registrate con le immagini SPECT. Le tecniche utilizzate per la segmentazione delle immagini SPECT includono metodiche di contornamento manuale, utilizzo di soglie a percentuale fissa, adattiva o automatizzata.

Nel caso di organi di grandi dimensioni, come ad esempio il fegato, è possibile effettuare una segmentazione anche di parti dell'organo al fine di valutare le differenze regionali nella dose assorbita, soprattutto nel caso in cui siano presenti cluster pronunciati con diverse concentrazioni di attività.

A.1.6 Studio della cinetica

Nota l'attività nelle regioni sorgente nei diversi istanti temporali, si può ottenere la curva attività-tempo. Per calcolare l'attività integrata nel tempo è necessario eseguire il *fit* dei dati con una curva teorica, cui si ipotizza descrivere la biocinetica del radiofarmaco. In genere si tratta di curve mono- o bi-esponenziali. Ottenute le stime dei parametri del *fit*, si calcola analiticamente l'integrale. L'accuratezza del *fit* dipende da

quanto l'attività reale segue effettivamente l'andamento ipotizzato e dal campionamento temporale. Se non si ha a disposizione un modello teorico sufficientemente preciso o si hanno a disposizione pochi punti temporali è consigliabile utilizzare il Metodo dei Trapezi, che approssima l'area sottesa dalla curva con una serie di trapezoidi fino all'ultima misurazione, dopo la quale o si ipotizza il decadimento fisico oppure si estrapolano i dati all'infinito utilizzando le ultime due misurazioni (1).

A.1.7 Calcolo della dose assorbita

Per ottenere la dose media assorbita per unità di attività somministrata, il tempo di residenza deve essere moltiplicato per *S-value*. I valori *S* sono disponibili su piattaforme *open-source* (13) (<https://www.opendose.org/>) o all'interno di specifici software come OLINDA/EXM® (14,15). Quest'ultimo è programma più diffuso per il calcolo della dose assorbita agli organi, basato sullo schema MIRD. Al suo interno sono implementati più di 600 radionuclidi e diversi fantocci, come maschio adulto, femmina adulta (e in diversi stadi di gravidanza) e anche diversi fantocci pediatrici. L'unica personalizzazione permessa dal software è quella di inserire il peso del paziente e la massa dei principali organi. Il calcolo prevede l'introduzione delle informazioni relative alla cinetica del radiofarmaco somministrato, ovvero dei tempi di residenza degli organi sorgente. Noti questi, il programma li moltiplica per i corrispettivi valori *S* e ne somma i contributi da tutti gli organi sorgente e per i diversi tipi di particelle emesse. Il software permette anche di stimare la dose al tumore, tramite il modello a sfera; in pratica le lesioni vengono modellizzate come una sfera di densità uniforme. Inserendo il tempo di residenza, OLINDA restituisce i valori tabulati di dose assorbita per sfere di diverso volume, da 0,01 a 6.000 mL. Questi possono essere interpolati, mediante una funzione nota, in modo da ricavare il valore corrispondente al volume della lesione in studio.

La stima della massa degli organi e delle lesioni può essere effettuata tramite segmentazione utilizzando immagini PET, CT o MRI o, a seconda della strategia di segmentazione, basandosi sullo stesso VOI applicato alle immagini SPECT post-terapia.

Nel caso di *voxel dosimetry*, i TPS dedicati permettono di eseguire l'intero *workflow* dosimetrico, dalla registrazione delle immagini al calcolo dei profili di dose e dei DVH, in maniera immediata e intuitiva. È raccomandata particolare attenzione nella fase di validazione che prevede l'acquisizione di fantocci per la verifica dell'accuratezza della quantificazione.

A.1.8 Incertezze

Ogni passo sopra descritto è associato ad un'incertezza specifica (es. incertezza nella determinazione del volume, numero di conteggi, fattore di calibrazione, fattori *S*), tutti combinati in modo complesso per determinare l'incertezza globale relativa alla dose assorbita stessa. L'EANM ha fornito delle linee guida per il calcolo dell'incertezza della dose assorbita basate sulla legge di propagazione degli errori (16). Sebbene l'analisi dell'incertezza non sia attualmente inclusa nella routine clinica, la sua pratica aiuterebbe a identificare e ridurre gli errori e a rendere confrontabili i dati raccolti in centri diversi.

A.2 Dosimetria agli organi a rischio e alle lesioni tumorali

Le terapie con [¹⁷⁷Lu]Lu-SSRT e [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA comportano l'irraggiamento degli organi del distretto addominale. I reni sono considerati il principale organo che limita la somministrazione delle dosi terapeutiche nel caso della terapia con [¹⁷⁷Lu]Lu-SSRT.

Sia per la terapia con [¹⁷⁷Lu]Lu-SSRT che per quella con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA è presente transito renale e, nel caso del [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA anche accumulo renale. Per tali motivi i reni sono da considerarsi come un organo limitante per il trattamento. Nel caso in cui siano applicati trattamenti ottimizzati su base dosimetrica, l'obiettivo è quello di somministrare un'attività corrispondente alla massima dose assorbita tollerabile dai tessuti non bersaglio, in particolare da reni (17). Nel caso della RLT dei tumori neuroendocrini con [¹⁷⁷Lu]Lu-SSRT, in letteratura sono riportate numerose esperienze di implementazione

di trattamenti ottimizzati su base dosimetrica al fine di aumentare l'efficacia terapeutica (18-20). In tali casi, si somministra un'attività corrispondente alla massima dose assorbita tollerabile dai reni applicando vincoli di dose assorbita ai reni o di BED estrapolati dalla radioterapia a fasci esterni di 23 Gy o 28 Gy, 40 Gy per pazienti senza fattori di rischio (1). In generale, in assenza di nuovi dati di correlazione dose-tossicità ottenuti con Lutezio-177, è consigliabile mantenere l'irraggiamento ai reni entro detti limiti.

Dal punto di vista del calcolo della dose, è stato dimostrato che il contributo alla dose assorbita dai reni dal resto del corpo è basso (circa il 2% della dose assorbita) e che è sufficiente considerare solo la componente di auto-irraggiamento (21).

La dosi assorbite dai reni nelle terapie con [^{177}Lu]Lu-SSRT e [^{177}Lu]Lu-PSMA sono molto simili. Le dosi medie assorbite variano tra 0.54 e 1.0 Gy/GBq per il [^{177}Lu]Lu-SSRT (22,23) e tra 0.4 e 0.8 Gy/GBq per il [^{177}Lu]Lu-PSMA (24).

Le differenze tra i valori riportati in letteratura possono essere attribuite alle diverse caratteristiche dei pazienti, come la funzionalità renale e il carico tumorale, all'uso di diverse soluzioni di amminoacidi per la protezione renale e ad aspetti metodologici, come la scelta dei punti temporali di *imaging* e dei metodi utilizzati per la quantificazione dell'attività. Esiste anche una variabilità intra-paziente nelle dosi assorbite nei cicli di terapia. Nella maggior parte dei pazienti (80%), la dose assorbita per unità di attività somministrata è entro il 30% del ciclo precedente. Tuttavia, sono state segnalate differenze fino a un fattore compreso tra 2 e 3, probabilmente dovute alla risposta del tumore durante i cicli o a cambiamenti nella funzione renale (20, 25).

Nel caso delle terapie con [^{177}Lu]Lu-SSRT, i casi di tossicità renale risultano sporadici e il livello di nefrotossicità riportato è limitato agli eventi correlati alla malattia (17).

Per la terapia con [^{177}Lu]Lu-PSMA, la nefrotossicità sembra essere trascurabile con le attività somministrate con i protocolli attuali (26, 27).

Le ghiandole salivari e lacrimali sono da considerarsi organi a rischio nelle terapie con [^{177}Lu]Lu-PSMA; mentre la ghiandola pituitaria nelle terapie con [^{177}Lu]Lu-SSRT.

Il calcolo della dose assorbita è riportato in letteratura utilizzando per gli *S-value* il modello a sfere.

In questo caso la sfida principale è rappresentata dalla delineazione della massa di tali organi, dovuta al loro piccolo volume, che rende difficile la stima della massa specifica per il paziente.

Per le ghiandole salivari, l'*S-value* è stato adattato alla massa ghiandolare specifica del paziente, misurata tramite CT, oppure è stato impostato su 85 g corrispondente alla massa indicata in ICRP 110 (28). Le ghiandole lacrimali non sono sempre facilmente delineabili nelle immagini CT, sebbene questa tecnica sia stata utilizzata con un valore medio di 0.8 g in una coorte di 18 pazienti (1).

Ad oggi non esiste un approccio standardizzato per la dosimetria per queste ghiandole. Tuttavia, si incoraggia la dosimetria basata su SPECT/CT in quanto si prevede che potrebbe fornire, assieme a dati importanti anche una migliore comprensione delle dosi assorbite da parte di tali organi.

In letteratura sono riportati i seguenti range di dose assorbita per tali ghiandole: 0.5-1.9 Gy/GBq per ghiandole salivari, 0.4-3.8 Gy/GBq per le ghiandole lacrimali, 0.46-1.8 Gy/GBq per l'ipofisi (1).

Per il calcolo della dose assorbita alle lesioni tumorali, per le terapie con ^{177}Lu esiste una transizione generale verso protocolli SPECT/CT o ibridi planari-SPECT/CT (25) rispetto ai metodi di quantificazione dell'attività in modalità planare utilizzati nei primi studi. La metodica raccomandata è quella di includere nel protocollo dosimetrico tra tre e cinque acquisizioni di immagini, seppur, in letteratura siano proposti anche metodi dosimetrici basati su protocolli di acquisizione semplificati (29) con la finalità di ridurre il *discomfort* del paziente.

Per il calcolo delle dosi medie si utilizzano gli *S-value* per sfere di densità unitaria, ma si stanno diffondendo anche le metodologie di dosimetria a livello di *voxel*. La determinazione della massa delle lesioni tumorali avviene utilizzando una CT diagnostica o tramite *imaging* SPECT/CT o PET/CT.

Per le terapie con [^{177}Lu]Lu-SSRT sono state riportate dosi alle lesioni tumorali comprese tra 0.1 e 32 Gy/GBq, mentre per il [^{177}Lu]Lu-PSMA si riportano dosi assorbite comprese tra circa 1 e 8 Gy/GBq (7).

Per quanto riguarda la dosimetria alle lesioni tumorali nella RLT le correlazioni dose-efficacia sono rilevanti, sebbene i dati siano ancora limitati.

Per il [^{177}Lu]Lu-DOTATATE, sono state osservate relazioni tra la riduzione del diametro o del volume del tumore con la dose assorbita cumulativa (30, 31).

Per il [^{177}Lu]Lu-PSMA, sono state osservate dosi assorbite alle lesioni significativamente più alte per i *responder* al PSA (mediana di 14 Gy) rispetto ai *non responder* (mediana < 10 Gy) (32).

Col progredire degli studi sta emergendo la possibilità concreta di ottimizzare il trattamento del paziente sulla base di studi dosimetrici. In tale contesto, un livello insufficiente di irradiazione del tumore potrebbe costituire in futuro un criterio di esclusione dalla terapia (17).

A.3 Dosimetria al midollo emopoietico

Per quanto concerne l'irraggiamento del midollo emopoietico, poiché sia il $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-SSRT}$ che il $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA}$ vengono somministrati per via endovenosa, le componenti del sangue sono le prime ad essere esposte alle radiazioni. La principale causa dell'esposizione alle radiazioni delle cellule staminali ematopoietiche è la circolazione del radiofarmaco all'interno del midollo osseo. Tuttavia, possono contribuire all'irraggiamento anche meccanismi di *targeting* specifici. Altri fattori che influenzano la tossicità ematologica sono l'entità del coinvolgimento metastatico osseo e la precedente storia di chemioterapia mielotossica o irradiazione del midollo osseo (1).

La radiosensibilità del midollo emopoietico è associata al fatto che le sue cellule rappresentano la regione bersaglio nella dosimetria. Gli *S-value* per il midollo emopoietico si basano, quindi, su modelli che tengono conto della distribuzione delle cellule emopoietiche all'interno delle cavità (33). La dose al midollo emopoietico è dovuta a due principali componenti: la dose dovuta all'autoassorbimento (*self-dose*) e la dose dovuta a sorgenti esterne (*cross-dose*). La dose dovuta all'autoassorbimento può essere a sua volta suddivisa in altre tre componenti: i) l'irradiazione dovuta all'attività nel plasma, ii) l'irradiazione dovuta all'attività nelle cellule del sangue e iii) attività nelle cellule del midollo emopoietico nel caso in cui ci sia uno specifico assorbimento da parte del midollo stesso (34). La *cross-dose* è invece dovuta all'attività depositata nelle ossa, all'attività negli altri organi con elevato *uptake* e dall'attività nel resto del corpo (tipicamente chiamata *remainder of the body*).

La dose media assorbita dal midollo emopoietico è, pertanto calcolata tramite la seguente formulazione:

$$\bar{D}_{RM} = \bar{A}_{RM} \cdot S(RM \leftarrow RM) + \bar{A}_{bone} \cdot S(RM \leftarrow bone) + \sum_h \bar{A}_h \cdot S(RM \leftarrow h) + \bar{A}_{RoB} \cdot S(RM \leftarrow RoB) \quad (1)$$

dove $\bar{A}_{RM}$, $\bar{A}_{bone}$, $\bar{A}_h$ e $\bar{A}_{RoB}$ rappresentano le attività cumulate rispettivamente nel midollo, nelle ossa, negli altri organi con elevato *uptake* e nel resto del corpo ed *S* i corrispondenti *S-value*.

La distribuzione del radiofarmaco e il fatto che si leghi o meno alle cellule del midollo stesso influenzano la scelta dell'approccio dosimetrico e la scelta della modalità di raccolta dei dati necessari per la quantificazione dell'attività del midollo emopoietico.

Nel caso del Lutezio-177 le dosi assorbite dal midollo emopoietico dovute alle attività cumulate rispettivamente nelle ossa – secondo termine dell'equazione (1) –, negli altri organi con elevato *uptake* – terzo termine dell'equazione (1) – e nel resto del corpo – quarto termine dell'equazione (1) – possono essere derivate a partire dall'*imaging* o da misure tramite sonda esterna.

La dose assorbita dal midollo emopoietico dovuta alla componente di autoassorbimento (primo termine dell'equazione (1)) può essere invece stimata direttamente a partire da misure sul sangue o indirettamente con tramite metodiche basate sulle immagini (34). Nel primo caso, si parla di *blood based methods*, nel secondo caso di *image based methods*.

Nel caso in cui il radiofarmaco non si leghi specificatamente alle cellule del midollo emopoietico, i metodi diretti sono adeguati al calcolo della dose al midollo, in quanto si considera che la componente di autoassorbimento sia dovuta principalmente all'attività nel sangue. In questo caso esiste una relazione di proporzionalità tra l'attività cumulata del midollo e quella contenuta nel sangue, con fattore di proporzionalità dato dal RMBLR. Sia per le terapie con $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-SSRT}$ che con $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA}$, il fattore RMBLR è assunto pari all'unità (35).

La dose assorbita dal midollo emopoietico dovuta alla componente di autoassorbimento, pertanto, può essere calcolata sulla base dell'attività contenuta nel sangue, ottenuta attraverso delle misurazioni dell'attività su prelievi ematici eseguiti ad intervalli temporali diversi dopo la somministrazione, tramite la seguente formula:

$$\bar{D}(RM \leftarrow RM) = [\bar{A}_{BL}] \cdot RMBLR \cdot m_{RM,ref} \cdot S(RM \leftarrow RM) \quad (2)$$

Per i dettagli sulla metodica di calcolo ci si riferisce a quanto riportato in (1, 34).

Nel caso della metodica indiretta, la curva attività-tempo può essere ricavata da immagini planari o da immagini tomografiche SPECT/CT (36-38, 26). In questo caso, il calcolo della dose assorbita dal midollo si basa su alcune assunzioni: i) l'attività all'interno del midollo emopoietico è distribuita uniformemente in tutto il suo volume, ii) la misura dell'attività in un certo distretto del midollo può essere utilizzata poiché è nota la percentuale di midollo emopoietico contenuta in tale distretto, iii) tale distretto è lontano da regioni ad alto assorbimento che potrebbero influire sul calcolo dell'attività.

Nel caso delle terapie con Lutezio-177, la concentrazione di attività viene determinata a partire dai conteggi registrati sulle vertebre lombari, di solito L2-L4, regione ove è contenuto circa il 6,7% del midollo emopoietico, tramite la seguente formula (39):

$$D_{RM} = \frac{\bar{A}_{L2-L4}}{0.067} \times S(RM \leftarrow RM) \times \frac{v_{L2-L4}^{ref.man}}{v_{L2-L4}^{patient}} \quad (3)$$

Per i dettagli sulla metodica di calcolo ci si riferisce a quanto riportato in (19, 36-39). Nel caso in cui si applichi tale metodica, è necessario porre particolare attenzione all'eventuale assorbimento specifico nelle regioni scheletriche; tale considerazione è valida soprattutto nel caso di pazienti con metastasi ossee (32).

Nel caso dei trattamenti con [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE delle neoplasie neuroendocrine, uno studio recente ha dimostrato che esiste un assorbimento specifico dovuto alla presenza del recettore della somatostatina di tipo 2 sulle cellule staminali ematopoietiche presenti nel midollo osseo. Lo stesso studio conclude che i metodi di dosimetria basati sul sangue sottostimano la dose assorbita nel midollo, in quanto non tengono conto della fase di eliminazione lenta (40).

Per le terapie con [¹⁷⁷Lu]Lu-SSRT, esistono numerosi studi che riportano le dosi assorbite dal midollo emopoietico; tali studi riportano valori di dose assorbita per unità di attività somministrata compresi tra 1 e 150 mGy/GBq, con una mediana di 50 mGy/GBq (41-47). Per le terapie con [¹⁷⁷Lu]Lu-SSRT, dal punto di vista della cinetica, la curva attività-tempo è di solito caratterizzata da due fasi, una con un tempo di eliminazione più rapido (*effective half-life* 1,3 h, range: 0,4-2,9 h) e uno più lento (*effective half-life* 26 h, range: 15-52 h) (48).

Nella maggior parte dei pazienti affetti da cancro alla prostata, l'assorbimento di [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA nelle metastasi scheletriche influenza la dose assorbita dal midollo osseo e sono stati riportati valori considerevolmente più elevati in un intervallo compreso tra 10 e 340 mGy/GBq e una mediana di 100 mGy/GBq (32). Anche nel caso del [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA, la curva attività tempo è di solito caratterizzata da due fasi, una con un tempo di eliminazione più rapido (*effective half-life* circa 0,15 h) e uno più lento (*effective half-life* circa 10,8 h) (12).

La tossicità ematologica è l'evento avverso più comune dopo la terapia con Lutezio-177, ma ha una bassa prevalenza fra i pazienti trattati. Tossicità di grado 3-4, più spesso trombocitopenia, è stata osservata nel 10-15% dei pazienti trattati con [¹⁷⁷Lu]Lu-SSRT (49-51, 18) e in circa il 10% di quelli trattati con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA (22). L'insorgenza di sindrome mielodisplastica secondaria o leucemia acuta è stata osservata diversi anni dopo il trattamento con [¹⁷⁷Lu]Lu-SSRT (22, 50).

Per quanto riguarda la correlazione tra la dose al midollo e la tossicità ematologica, i dati disponibili in letteratura sono limitati. Il metodo basato sui prelievi ematici non correla con la piastrinopenia (17). Il metodo basato sulle immagini tomografiche dei corpi vertebrali ha riscontrato una correlazione solo in una classe ristretta di pazienti, quelli in cui a posteriori si è avuto un recupero spontaneo della crasi ematica (17). La dose soglia assorbita dal midollo che comporta grave tossicità ematologica è generalmente considerata pari a 2 Gy, in analogia all'esperienza delle terapie con Iodio-131 (5). Tuttavia, sono necessari ulteriori studi che confermino tale soglia di 2 Gy per le applicazioni con terapie basate su Lutezio-177.

A.4 Calcolo della dose assorbita dal midollo emopoietico

Per valutare la dose assorbita dal midollo emopoietico o midollo rosso è necessario calcolare l'attività integrata nel tempo nel midollo stesso e nel resto del corpo. La concentrazione di attività nel midollo dovuta

alla componente di autoirraggiamento può essere valutata mediante il metodo basato sulle immagini (*image based method*) o mediante il metodo basato sui prelievi ematici (*blood based method*).

A.4.1 Image based method

Il metodo basato sulle immagini prevede la misura della concentrazione di attività in un distretto osseo in cui è nota la percentuale di midollo emopoietico presente. In genere si utilizzano le vertebre e in particolare il tratto L2-L4 che è solitamente nel campo di vista SPECT/CT dell'addome.

La metodologia di quantificazione è la stessa vista nel § A1.

A.4.2 Blood based method

Il metodo basato sui prelievi ematici prevede la raccolta di campioni di sangue periferico effettuata a vari tempi dalla somministrazione. Sono sufficienti prelievi da 2 mL. Il primo prelievo deve essere effettuato dal braccio controlaterale a quello della somministrazione. Il sangue deve essere raccolto in provetta da emocromo contenente anticoagulante. Una aliquota di sangue (in genere 1 mL) viene prelevata mediante pipetta tarata, avendo cura di agitare la provetta per omogeneizzare il plasma e la parte corpuscolata. I campioni devono essere contati con un contatore a pozzetto preventivamente tarato in efficienza assoluta. È necessario prestare attenzione al conteggio dei primi campioni: in caso di saturazione del sistema di misura è necessario effettuare una diluizione, prelevando un volume di sangue minore. La finestra di acquisizione deve essere centrata sul picco a 208 keV e ampia in modo da contenere il picco fotoelettrico e permettere variazioni della posizione dello stesso senza modificare la sensibilità dello strumento. I conteggi ottenuti devono essere corretti per il decadimento fisico del Lutezio-177, riportando l'attività al tempo del prelievo.

I punti temporali di campionamento dovrebbero essere scelti in modo da rappresentare adeguatamente sia la fase precoce che la fase più lenta. Un esempio di programma di campionamento dopo la somministrazione è il seguente: 5 min, 60 min, 90 min, 120 min, 4 h, 24 h e un punto temporale successivo. In genere, una funzione bi-esponenziale fornisce una buona rappresentazione della curva attività-tempo.

Per determinare la curva di calibrazione del contatore a pozzetto devono essere preparati una serie di campioni dello stesso volume dei campioni di sangue (1 mL) e attività comprese orientativamente tra 1 e 500 kBq. I diversi fattori di calibrazione riportati come curva permettono di correggere la non linearità di conteggio dello strumento.

A.4.3 Curva-attività tempo nel resto del corpo

Per ricavare la TIA nel corpo intero devono essere eseguite misure sul corpo intero a vari tempi dalla somministrazione. La prima misura va eseguita a vescica piena in modo da rappresentare l'attività totale presente nel corpo del paziente al tempo zero e normalizzare tutte le successive per ottenere la funzione della frazione dell'attività iniettata. Si può utilizzare l'*imaging* planare mediante gamma camera o una sonda esterna. Nel caso di utilizzo di una sonda esterna tutte le misure devono essere condotte alla stessa distanza e in modo che il paziente sia per intero nel campo di vista della sonda (si consiglia paziente seduto almeno a 3 metri dalla sonda). Le misure devono essere eseguite in proiezione Antero-Posteriore e Postero-Anteriore in modo da calcolare la media geometrica dei conteggi.

Bibliografia

1. Sjögreen Gleisner K, Chouin N, Gabina PM, Ciccone F, Gnesin S, *et al.* EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of ¹⁷⁷Lu-labelled somatostatin-receptor- and PSMA-targeting ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 May;49(6):1778-1809.
2. Sanders JC, Kuwert T, Hornegger J, Ritt P. Quantitative SPECT/CT Imaging of (¹⁷⁷)Lu with in vivo validation in patients undergoing peptide receptor radionuclide therapy. *Mol Imaging Biol*. 2015;17(4):585-93.

3. Uribe CF, Esquinas PL, Tanguay J, Gonzalez M, Gaudin E, *et al.* Accuracy of (177)Lu activity quantification in SPECT imaging: a phantom study. *EJNMMI Phys.* 2017;4(1):2.
4. Mezzenga E, D'Errico V, D'Arienzo M, Strigari L, Panagiota K, *et al.* Quantitative accuracy of 177Lu SPECT imaging for molecular radiotherapy. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182888.
5. D'Arienzo M, Cazzato M, Cozzella ML, Cox M, D'Andrea M, Fazio A, Fenwick A, Iaccarino G, Johansson L, Strigari L, Ungania S, De Felice P. Gamma camera calibration and validation for quantitative SPECT imaging with (177)Lu. *Appl Radiat Isot.* 2016 Jun;112:156-64.
6. Ljungberg M, Celler A, Konijnenberg MW, Eckerman KF, Dewaraja YK, Sjögreen-Gleisner K; SNMMI MIRD Committee; Bolch WE, Brill AB, Fahey F, Fisher DR, Hobbs R, Howell RW, Meredith RF, Sgouros G, Zanzonico P; EANM Dosimetry Committee; Bacher K, Chiesa C, Flux G, Lassmann M, Strigari L, Walrand S. MIRD Pamphlet No. 26: Joint EANM/MIRD guidelines for quantitative 177Lu SPECT applied for dosimetry of radiopharmaceutical therapy. *J Nucl Med.* 2016 Jan;57(1):151-62.
7. Nuttens V, Schramm G, D'Asseler Y, Koole M. Comparison of a 3D CZT and conventional SPECT/CT system for quantitative Lu-177 SPECT imaging. *EJNMMI Phys.* 2024 Mar 19;11(1):29.
8. Dewaraja YK, Frey EC, Sgouros G, Brill AB, Roberson P, Zanzonico PB, Ljungberg M. MIRD pamphlet No. 23: quantitative SPECT for patient-specific 3-dimensional dosimetry in internal radionuclide therapy. *J Nucl Med.* 2012 Aug;53(8):1310-25.
9. Uribe CF, Esquinas PL, Gonzalez M, Zhao W, Tanguay J, Celler A. Deadtime effects in quantification of (177)Lu activity for radionuclide therapy. *EJNMMI Phys.* 2018;5(1):2.
10. Gia J, Lassmann M. Optimizing image quantification for (177)Lu SPECT/CT based on a 3D printed 2-compartment kidney phantom. *J Nucl Med.* 2018;59(4):616-24.
11. Sundlöv A, Gustafsson J, Brolin G, Mortensen N, Hermann R, *et al.* Feasibility of simplifying renal dosimetry in (177)Lu peptide receptor radionuclide therapy. *EJNMMI Phys.* 2018;5(1):19.
12. Finocchiaro D, Berenato S, Grassi E, Bertolini V, Castellani G, *et al.* Partial volume effect of SPECT images in PRRT with 177Lu labelled somatostatin analogues: a practical solution. *Phys Med.* 2019;57:153-9.
13. Chauvin M, Borys D, Botta F, Bzowski P, Dabin J, *et al.* OpenDose: open access resources for nuclear medicine dosimetry. *J Nucl Med.* 2020;61(10):1514-9.
14. Stabin MG, Sparks RB, Crowe E. OLINDA/EXM: the second generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med.* 2005;46(6):1023-7.
15. Stabin MG. OLINDA/EXM 2-The next-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *Health Phys.* 2023 May 1;124(5):397-406.
16. Gear JJ, Cox MG, Gustafsson J, Gleisner KS, Murray I, Glatting G, *et al.* EANM practical guidance on uncertainty analysis for molecular radiotherapy absorbed dose calculations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(13):2456-74.
17. Chiesa C, Strigari L, Pacilio M, Richetta E, Cannatà V, Stasi M, Marzola MC, Schillaci O, Bagni O, Maccauro M. Dosimetric optimization of nuclear medicine therapy based on the Council Directive 2013/59/EURATOM and the Italian law N. 101/2020. Position paper and recommendations by the Italian National Associations of Medical Physics (AIFM) and Nuclear Medicine (AIMN). *Phys Med.* 2021 Sep;89:317-326.
18. Garske-Roman U, Sandstrom M, Fross Baron K, Lundin L, Hellman P, Welin S, *et al.* Prospective observational study of (177) Lu-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 Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(6):970-88.
19. Del Prete M, Buteau FA, Arsenault F, Saighi N, Bouchard LO, Beaulieu A, *et al.* Personalized (177)Lu-octreotate peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours: initial results from the P-PRRT trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(3):728-42.
20. Sundlöv A, Sjögreen-Gleisner K, Svensson J, Ljungberg M, Olsson T, Bernhardt P, *et al.* Individualised 177 Lu-DOTATATE treatment of neuroendocrine tumours based on kidney dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(9):1480-9. Larsson M, Bernhardt P, Svensson JB, Wangberg B, Ahlman H, Forssell-Aronsson E. Estimation of absorbed dose to the kidneys in patients after treatment with 177Lu-octreotate: comparison between methods based on planar scintigraphy. *EJNMMI Res.* 2012;2(1):49.

21. Cremonesi M, Ferrari ME, Bodei L, Chiesa C, Sarnelli A, Garibaldi C, *et al.* Correlation of dose with toxicity and tumour response to (90)Y- and (177)Lu-PRRT provides the basis for optimization through individualized treatment planning. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 45(13):2426-41.
22. Marin G, Vanderlinden B, Karfis I, Guiot T, Wimana Z, Reynaert N, *et al.* A dosimetry procedure for organs-at-risk in (177)Lu peptide receptor radionuclide therapy of patients with neuroendocrine tumours. *Phys Med*. 2018;56:41-9.
23. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Baum R, Bozkurt MF, Czernin J, *et al.* EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with (177)Lu-labelled PSMA-ligands ((177)Lu-PSMARLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(12):2536-44.
24. Santoro L, Mora-Ramirez E, Trauchessec D, Chouaf S, Eustache P, Pouget JP, *et al.* Implementation of patient dosimetry in the clinical practice after targeted radiotherapy using [(177) Lu-[DOTA0, Tyr3]-octreotate. *EJNMMI Res*. 2018;8(1):103.
25. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Thang SP, Akhurst T, *et al.* [(177)Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):825-33.
26. Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, Benesova M, Bronzel M, Afshar-Oromieh A, *et al.* PSMA-targeted radionuclide therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with 177Lulabeled PSMA-617. *J Nucl Med*. 2016;57(8):1170-6.
27. Menel HG, Clement C, De Luca P. ICRP Publication 110. Realistic reference phantoms: an ICRP/ICRU joint effort. A report of adult reference computational phantoms. *Ann ICRP* 2009;39(2):1-164. doi: 10.1016/j.icrp.2009.09.001.
28. Jackson PA, Hofman MS, Hicks RJ, Scalzo M, Violet J. Radiation dosimetry in (177)Lu-PSMA-617 therapy using a single posttreatment SPECT/CT scan: a novel methodology to generate time- and tissue-specific dose factors. *J Nucl Med*. 2020;61(7):1030-6.
29. Ilan E, Sandstrom M, Wassberg C, Sundin A, Garske-Roman U, Eriksson B, *et al.* Dose response of pancreatic neuroendocrine tumors treated with peptide receptor radionuclide therapy using 177Lu-DOTATATE. *J Nucl Med*. 2015;56(2):177-82.
30. Jahn U, Ilan E, Sandström M, Lubberink M, Garske-Roman U, Sundin A. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with (177)Lu-DOTATATE; differences in tumor dosimetry, vascularity and lesion metrics in pancreatic and small intestinal neuroendocrine neoplasms. *Cancers (Basel)*. 2021;13(5):962.
31. Violet J, Jackson P, Ferdinandus J, Sandhu S, Akhurst T, Iravani A, *et al.* Dosimetry of (177)Lu-PSMA-617 in metastatic castration-resistant prostate cancer: correlations between pretherapeutic imaging and whole-body tumor dosimetry with treatment outcomes. *J Nucl Med*. 2019;60(4):517-23.
32. Hough M, Johnson P, Rajon D, Jokisch D, Lee C, Bolch W. An image-based skeletal dosimetry model for the ICRP reference adult male-internal electron sources. *Phys Med Biol*. 2011;56(8):2309-46.
33. Hindorf C, G. Glatting, and C. Chiesa. EANM dosimetry committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37(6):1238-1250, 2010.
34. Forrer F, Krenning EP, Kooij PP, Bernard BF, Konijnenberg M, Bakker WH, *et al.* Bone marrow dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with [177Lu-DOTA(0), Tyr(3)]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(7):1138-46.
35. Hagmarker L, Svensson J, Ryden T, Gjertsson P, Bernhardt P. Segmentation of whole-body images into two compartments in model for bone marrow dosimetry increases the correlation with hematological response in (177)Lu-DOTATATE treatments. *Cancer Biother Radiopharm*. 2017;32(9):335-43.
36. Svensson J, Ryden T, Hagmarker L, Hemmingsson J, Wangberg B, Bernhardt P. A novel planar image-based method for bone marrow dosimetry in (177)Lu-DOTATATE treatment correlates with haematological toxicity. *EJNMMI Phys*. 2016;3(1):21.
37. Hagmarker L, Svensson J, Rydén T, van Essen M, Sundlöv A, Sjögreen Gleisner K, *et al.* Bone marrow absorbed doses and correlations with hematological response during (177)Lu-DOTATATE treatments are influenced by image-based dosimetry method and presence of skeletal metastases. *J Nucl Med*. 2019;60(10):1406-13.
38. Ferrer L, Kraeber-Bodéré F, Bodet-Milin C, *et al.* Three methods assessing bone marrow dosimetry in lymphoma patients treated with radioimmunotherapy. *Cancer*. 2010; 116(4 Suppl):1093-100.

39. Hemmingsson J, Svensson J, Hallqvist A, Smits K, Johanson V, Bernhardt P. Specific uptake in the bone marrow causes high absorbed red marrow doses during [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE treatment. *J Nucl Med*. 2023 Sep;64(9):1456-1462.
40. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PP, Konijnenberg MW, Srinivasan A, Erion JL, *et al*. [¹⁷⁷Lu-DOTAOTyr3]octreotate: comparison with [¹¹¹In-DTPAo]octreotide in patients. *Eur J Nucl Med*. 2001;28(9):1319-25.
41. Bergsma H, Konijnenberg MW, Kam BL, Teunissen JJ, Kooij PP, de Herder WW, *et al*. Subacute haematotoxicity after PRRT with (¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate: prognostic factors, incidence and course. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(3):453-63.
42. Garkavij M, Nickel M, Sjogreen-Gleisner K, Ljungberg M, Ohlsson T, Wingardh K, *et al*. ¹⁷⁷Lu-[DOTA0, Tyr3] octreotate therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors: analysis of dosimetry with impact on future therapeutic strategy. *Cancer*. 2010;116(4 Suppl):1084-92.
43. Sandström M, Garske-Roman U, Granberg D, Johansson S, Widström C, Eriksson B, *et al*. Individualized dosimetry of kidney and bone marrow in patients undergoing ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate treatment. *J Nucl Med*. 2013;54(1):33-41.
44. Wehrmann C, Senftleben S, Zachert C, Muller D, Baum RP. Results of individual patient dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu DOTA-TATE and ¹⁷⁷Lu DOTANOC. *Cancer Biother Radiopharm*. 2007;22(3):406-16.
45. Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, Fazio N, Iodice S, Baio SM, *et al*. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(12):2125-35.
46. Denoyer D, Lobachevsky P, Jackson P, Thompson M, Martin OA, Hicks RJ. Analysis of ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate therapy-induced DNA damage in peripheral blood lymphocytes of patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2015;56(4):505-11.
47. Eberlein U, Nowak C, Bluemel C, Buck AK, Werner RA, Scherthan H, *et al*. DNA damage in blood lymphocytes in patients after (¹⁷⁷Lu) peptide receptor radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(11):1739-49.
48. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, Pavel ME, Horsch D, O'Dorisio MS, *et al*. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40(5):800-16.
49. Kesavan M, Turner JH. Myelotoxicity of peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumors: a decade of experience. *Cancer Biother Radiopharm*. 2016;31(6):189-98.
50. Lassmann M, Hanscheid H, Chiesa C, Hindorf C, Flux G, Luster M, *et al*. 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(7):1405-12.

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di luglio 2025, 3° Suppl.*

*Stampato in proprio
Servizio Comunicazione Scientifica – Istituto Superiore di Sanità*

Roma, luglio 2025