

La radioprotezione del paziente: principi operativi (giustificazione ed ottimizzazione)

Stefano De Crescenzo

stefano.decrescenzo@unimi.it

La giustificazione in Medicina Nucleare

- L'impiego diagnostico o terapeutico dei radiofarmaci necessita della evidenza provata di efficacia, oltre che per il costo anche per il fattore di rischio probabilistico intrinseco alla somministrazione di radiofarmaci
- La giustificazione è espressa dai macro-obiettivi clinici della disciplina, ed è quindi dimostrata per tutte le procedure che in questi si riconoscono

La giustificazione in Medicina Nucleare

- Lo specialista in Medicina Nucleare dovrebbe:
 - verificare l'appropriatezza dell'impiego dei radiofarmaci per l'obiettivo specifico: tale verifica va così a rafforzare l'obiettivo generale del miglior rapporto possibile costo/efficacia attraverso l'impiego appropriato delle risorse;
 - assumere un'adeguata dimestichezza con la "Analisi Costo-Efficacia":

se in questa analisi si sostituiscono ai valori di costo economico i parametri equivalenti di rischio probabilistico si può ottenere una valutazione del bilancio rischio/efficacia idoneo a "giustificare" o no il test diagnostico o il trattamento terapeutico con radiofarmaci nel processo assistenziale globale del singolo paziente. L'applicazione di questa procedura di analisi può fornire dati oggettivi che giustificano il ruolo di uno specifico test di Medicina Nucleare nell'iter diagnostico-terapeutico complessivo.

La giustificazione in Medicina Nucleare

- In senso generale una procedura che affronti il problema dell'applicazione del principio di giustificazione dovrebbe prevedere almeno la messa in atto di documentate condizioni organizzative che permettano allo specialista di:
 - valutare preventivamente la possibilità di utilizzare tecniche sostitutive a quelle espletate con radiazioni ionizzanti. (requisito minimo affinché tale indicazione sia soddisfatta è che la prescrizione del medico curante sia sottoposta a verifica, anche attraverso idonei strumenti e istruzioni di lavoro predisposti da parte di uno specialista, prima della somministrazione del radiofarmaco);
 - procurarsi le eventuali informazioni necessarie in base ai referti di esami precedenti (le strutture sanitarie dovrebbero essere in grado di garantire tale possibilità quantomeno per le prestazioni diagnostiche precedentemente erogate all'interno dello stesso presidio).

L'ottimizzazione in Medicina Nucleare

- L'ottimizzazione delle metodiche riveste primaria importanza nell'ambito del programma di garanzia della qualità adottato dalla Struttura di Medicina Nucleare.
- L'applicazione del principio di ottimizzazione va posto nel contesto del Miglioramento Continuo della Qualità (MCQ o CQI):
- L'applicazione del principio di ottimizzazione riguarda:
 - la scelta delle attrezzature,
 - la produzione adeguata di un'informazione diagnostica appropriata o del risultato terapeutico,
 - la delega degli aspetti pratici,
 - i programmi di garanzia della qualità, inclusi il controllo della qualità,
 - l'esame e la valutazione delle dosi o delle attività somministrate al paziente.

L'ottimizzazione in Medicina Nucleare

- Dovrebbero essere poste in essere e documentate procedure, corredate da idonee istruzioni di lavoro, relative almeno ai seguenti aspetti:
 - Ottimizzazione degli esami diagnostici
 - Ottimizzazione delle procedure terapeutiche
 - Valutazione delle dosi e verifica dei Livelli diagnostici di riferimento
 - Protezione durante la gravidanza e l'allattamento
 - Ottimizzazione organizzativa

L'ottimizzazione degli esami diagnostici

- Ottimizzare la procedura diagnostica significa intervenire su una serie nutrita di fasi del processo di pianificazione-attuazione della procedura stessa tra cui particolare rilievo assumono:
 - La scelta del radiofarmaco
 - La valutazione della situazione clinica
 - La scelta dello strumento e delle modalità di misura

L'ottimizzazione degli esami diagnostici: scelta del radiofarmaco

- La scelta deve essere orientata all'ottenimento del miglior risultato informativo con la minor dose al paziente

L'ottimizzazione degli esami diagnostici: scelta del radiofarmaco

- La molecola di supporto deve avere caratteristiche chimico-fisiche o metaboliche o immunologiche o recettoriali tali da consentire una distribuzione spaziale e temporale significativa per l'informazione diagnostica
- La scelta del radionuclide è guidata da valutazioni di ordine:
 - radiobiologico
 - tecnico

L'ottimizzazione degli esami diagnostici: scelta del radiofarmaco

- Dovrebbero essere scelti:
 - radionuclidi con spettro di emissione possibilmente solo elettromagnetico (γ o x),
 - in ogni caso radionuclidi caratterizzati da una ridotta emissione elettronica.

Standard di riferimento devono essere considerati i radionuclidi che decadono per "transizione isomerica" o "metastabili", in quanto emittenti quasi unicamente radiazioni gamma monoenergetiche

L'ottimizzazione degli esami diagnostici: scelta del radiofarmaco

- Inoltre dovrebbero essere scelti radionuclidi caratterizzati da:

- tempo di dimezzamento fisico quanto più breve possibile compatibilmente con i tempi di approvvigionamento (o di produzione da "generatori" o da macchine acceleratrici) e con la cinetica del processo metabolico-funzionale da misurare
- spettro di emissione valutato in rapporto alla sede di prelievo della informazione ed alla tecnologia di registrazione della radiazione emessa:

in medicina nucleare tradizionale lo spettro di emissione elettromagnetico dovrebbe essere sufficientemente energetico (in genere > 100 keV) per non subire importanti fenomeni di attenuazione da parte dei tessuti interposti fra organo-sorgente e rilevatore, ma non eccessivamente energetico (in genere < 200 keV) per assicurare un'efficienza di rivelazione adeguata

L'ottimizzazione degli esami diagnostici: scelta del radiofarmaco

- La scelta della molecola di supporto è fondamentale anche agli effetti della radioprotezione del paziente, in quanto la stessa contribuisce a determinare il tempo di dimezzamento effettivo del radiofarmaco.
- In effetti valori elevati o molto bassi di tempo di dimezzamento biologico possono modificare anche notevolmente la dose stimata sul solo decadimento fisico, per esempio:
 - i 5000 anni del ^{14}C possono essere ridotti a pochi minuti per molecole marcate rapidamente metabolizzate a $^{14}\text{CO}_2$ emesso con l'aria espirata.

L'ottimizzazione degli esami diagnostici: valutazione della situazione clinica

- L'ottimizzazione della procedura diagnostica passa attraverso una valutazione del singolo paziente, soprattutto rispetto alcuni parametri essenziali:
 - età e sesso per il loro valore agli effetti della diversa radiosensibilità, dose geneticamente significativa e aspettanza di prole;
 - diagnosi di accesso e quesito clinico, quali indicatori del risultato atteso e di eventuali condizioni cliniche che possono richiedere di modificare la metodologia del test o che possono determinare importanti variazioni della dose stimata;
 - grado di autonomia o di dipendenza, livello di collaborazione, etc., quali elementi che possono orientare verso l'aumento o la diminuzione dell'attività da somministrare per avere garanzia di un risultato clinicamente utile, cioè per evitare dosi contenute ma inefficaci per il problema clinico proposto;
 - situazioni metabolico-funzionali modificanti la cinetica del radiofarmaco e determinanti valori di dose anche nettamente diversi da quelli stimati in relazione al diverso turnover metabolico del tracciante.
- Questa serie di valutazioni cliniche preliminari attribuiscono al Medico Nucleare un ruolo ed una responsabilità clinica maggiore proprio in virtù dell'opportunità e della necessità di valutare clinicamente il singolo paziente

L'ottimizzazione degli esami diagnostici: strumenti e modalità di misura

- La scelta dello strumento di misura deve essere orientata ad un adeguato compromesso fra sensibilità e risoluzione geometrica.
- Nella scelta delle apparecchiature tradizionali di medicina nucleare deve essere prestata particolare attenzione alla scelta del cristallo, che aumentando di spessore migliora la sensibilità, ma peggiora la risoluzione, e quindi il contrasto.
- La scelta dovrà essere quindi guidata dall'energia dei fotoni emessi dai radionuclidi che si intendono impiegare, privilegiando lo spessore minore qualora si impieghino esclusivamente fotoni di energie comprese fra i 100 e 200 keV, per i quali l'efficienza di rivelazione è buona anche con piccoli spessori.

L'ottimizzazione degli esami diagnostici: strumenti e modalità di misura

- Un'opportuna scelta del collimatore, un'accurata valutazione dei tempi di esecuzione dell'esame, un corretto posizionamento del paziente e adeguate modalità di elaborazione delle immagini, costituiscono elementi di fondamentale importanza nell'esecuzione di un esame.
- La scelta del collimatore condiziona la risoluzione spaziale oltre che, a parità di attività somministrata, la durata dell'esame, mentre il tempo di esecuzione dell'esame condiziona la fluttuazione statistica e quindi il rumore presente sull'immagine.

L'ottimizzazione degli esami diagnostici: strumenti e modalità di misura

- Nel caso di esami dinamici, deve essere tenuta in debita considerazione anche la scelta dei tempi di esecuzione dell'esame in relazione alla velocità dei fenomeni che si intendono osservare, in modo da poter eseguire un opportuno campionamento temporale
- Il posizionamento del paziente ha una grossa influenza sulla risoluzione spaziale
- Anche l'elaborazione delle immagini, specie in ambito tomografico, risulta essere importante ai fini della visibilità di una lesione a causa dell'effetto, per esempio, del tipo di filtro utilizzato nella ricostruzione dell'immagine

L'ottimizzazione degli esami diagnostici

- I metodi di ottimizzazione normalmente utilizzati valutano le diverse modalità di esecuzione e di elaborazione degli esami o basandosi sulla metodologia ROC o determinando Figure di Merito ricavate in termini matematici dalle immagini di fantocci od oggetti test.
- Questi metodi richiedono un notevole impegno, per cui l'ottimizzazione di una procedura diagnostica é, normalmente, compito di commissioni o gruppi di lavoro che devono analizzare i vari aspetti clinici e tecnici e fornire le indicazioni relative all'effettuazione dei diversi esami.
- La Società di Medicina Nucleare degli Stati Uniti ha iniziato, nel 1996, a pubblicare linee guida sulle procedure da seguire negli esami medico-nucleari.
- L'Associazione Italiana di Medicina Nucleare ha prodotto e sta predisponendo una serie di linee guida per le diverse indagini medico nucleari disponibili sul sito dell'associazione.

Ottimizzazione delle procedure terapeutiche

- Il D. L.vo 187/00 stabilisce che, per tutte le esposizioni mediche a scopo terapeutico, lo specialista debba programmare individualmente l'esposizione dei volumi bersaglio 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.
- In letteratura sono descritti vari metodi di calcolo della dose, che si basano in gran parte sul metodo MIRD.
- Tuttavia la valutazione, se non il calcolo, della dose in terapia radiometabolica appare attualmente ancora in una fase di scarsa applicazione pratica.

Ottimizzazione delle procedure terapeutiche

- Esistono difficoltà metodologiche e sperimentali, quali la complessità e la variabilità individuale dei processi metabolici, e l'inadeguatezza della strumentazione o almeno la difficoltà d'impiego pratico della stessa.
- Altri aspetti legati alla disomogenea distribuzione del radiofarmaco, anche a livello microscopico, al frazionamento della dose e alla risposta biologica individuale, aggiungono ulteriori variabili ad un problema già intrinsecamente complesso.
- I parametri biologici valutati in fase diagnostica non sempre coincidono con quelli verificati durante il trattamento terapeutico: fattori importanti, quali il volume dell'organo o il volume di distribuzione del radionuclide, possono essere determinati con difficoltà o con margini d'errore elevati (fino al 50%).

Ottimizzazione delle procedure terapeutiche

- La dosimetria nelle terapie con ^{131}I delle patologie tiroidee é ampiamente trattata in letteratura.
- I metodi proposti consentono una valutazione della dose individuale anche se essi differiscono molto tra di loro sia per la complessità del calcolo, che per l'accuratezza.
- L'Associazione Italiana di Medicina Nucleare, in collaborazione con la Società Italiana di Endocrinologia e l'Associazione Italiana di Fisica Medica, ha prodotto due linee guida in merito al trattamento radiometabolico dell'ipertiroidismo e del ca. differenziato della tiroide disponibili sul sito dell'associazione.

Ottimizzazione delle procedure terapeutiche

- La terapia di alcune patologie, (ad esempio il neuroblastoma con ^{131}I -MIBG), in cui la dose agli organi critici é elevata e pari ad una frazione non trascurabile della dose somministrata al tumore, il problema può essere affrontato determinando l'attività da somministrare non in base alla dose da somministrare al tumore, ma in funzione della dose massima consentita agli organi critici.

Ottimizzazione delle procedure terapeutiche

- Nel caso della terapia con radiofarmaci della famiglia degli anticorpi monoclonali, il livello di complessità nell'approccio dosimetrico è aumentato dai problemi legati alla variazione spazio-temporale della distribuzione di attività nel tumore.
- La presenza di aree fredde e la deposizione sulla parete cellulare dell'attività comportano l'introduzione di concetti di microdosimetria nell'approccio al calcolo della dose agli organi d'interesse.
- Le tecniche di valutazione richiedono approcci sofisticati ed elaborazioni complicate.

Ottimizzazione delle procedure terapeutiche

- Anche per quanto riguarda la terapia radioisotopica palliativa del dolore da metastasi ossee, il calcolo della dose al tessuto metastatico, al fine sia di una programmazione del trattamento, sia di una stima a posteriori della dose impartita, risulta essere molto complicato.
- Normalmente viene determinata una stima a posteriori della dose agli organi critici

Valutazione delle dosi e verifica dei Livelli diagnostici di riferimento

- In medicina nucleare la valutazione periodica dei Livelli Diagnostici di Riferimento (L.D.R.) si traduce nella valutazione e nella verifica delle attività somministrate
- La verifica consiste sostanzialmente nella periodica revisione delle procedure organizzative, ovvero del fatto che gli operatori rispettino quanto prestabilito, e che i valori delle attività misurate siano sufficientemente accurati
- Occorre pertanto garantire che i calibratori di attività impiegati rispettino il criterio di accettabilità di cui all'allegato V del D. L.vo 187/00 (accuratezza di almeno il 5% per radioisotopi emettitori di raggi gamma con energia maggiore di 100 keV e di almeno il 10% per radioisotopi emettitori di raggi gamma di bassa energia, linearità e riproducibilità migliori del 5%) e siano sottoposti a un programma di controllo di qualità

Valutazione delle dosi e verifica dei Livelli diagnostici di riferimento

- I Livelli diagnostici di riferimento, per la maggior parte degli esami medico-nucleari, sono indicati nella Tabella B dell'allegato II del D. L.vo 187/00
- In tale allegato sono date inoltre le indicazioni relative agli LDR per pazienti di massa corporea inferiore a 60 kg e in particolare per i bambini
- Per prestazioni non riportate o altri radiofarmaci viene raccomandato di seguire le indicazioni dell'Associazione Italiana di Medicina Nucleare

Programmi di garanzia della qualità delle attrezzature

- Nell'ambito dei programmi di controllo e garanzia della qualità devono essere comprese l'esecuzione di prove di accettazione, di stato e di costanza
- Al fine dell'accettabilità delle gamma-camere e dei calibratori d'isotopi devono essere soddisfatti i criteri di cui all'allegato V del D. L.vo 187/00, che riprende esattamente il documento della Commissione Europea "Radioprotezione 91"
- Tali criteri sono comunque limitati a pochi parametri e non sono molto stringenti.
- E' pertanto necessario l'attuazione di programmi di garanzia della qualità idonei per le attrezzature in uso

Programmi di garanzia della qualità delle attrezzature

- Sono stati proposti vari protocolli, sia in campo internazionale che nazionale, da associazioni scientifiche, organismi internazionali ed enti di unificazione e normazione
- I protocolli esistenti forniscono informazioni e specifiche sull'esecuzione di controlli di qualità, relativamente a tutti i parametri che influenzano il risultato finale dell'esame
- Alcuni di questi protocolli risultano però di "vecchia" concezione nel senso che sono impostati per il controllo di gamma-camere di generazione antecedente a quella delle apparecchiature attualmente commercializzate, dotate di elettronica più moderna e/o di principi di funzionamento diversi
- Le stesse modalità di misura dei vari parametri devono essere aggiornate in funzione dei valori dei parametri stessi

Programmi di garanzia della qualità delle attrezzature

- La determinazione dell'uniformità di risposta dei nuovi sistemi, aventi un'uniformità dell'ordine dell'1%, richiede metodi di valutazione più raffinati rispetto a quelli normalmente proposti
- Nel caso delle apparecchiature per SPET alcuni parametri risultano essere particolarmente critici, in quanto vanno ad influenzare pesantemente il risultato degli esami tomografici
- Risultano determinanti per una buona qualità dell'esame una buona uniformità di risposta del rivelatore, nonché un'accurata determinazione dell'offset del centro di rotazione e dell'allineamento del rivelatore
- Tali parametri, critici per la ricostruzione tomografica, dipendono da un gran numero di fattori e dai loro sinergismi
- Pertanto, per alcuni tipi di gamma-camere, può risultare conveniente una verifica di detti parametri più frequente di quanto consigliato da protocolli o dalle ditte costruttrici

Programmi di garanzia della qualità delle attrezzature

- Riveste particolare importanza la determinazione di alcuni parametri propri della qualità dell'immagine prodotta, quali **l'uniformità tomografica, la risoluzione, il contrasto e il rumore**
- La conoscenza di tali parametri, determinati anche nelle condizioni d'uso reali, consente di ottenere per ogni tipo di esame una stima dei limiti effettivi della metodica
- La messa in atto di un programma di controlli di qualità che risponda pienamente ai dettami dei protocolli in vigore può risultare di difficile attuazione a causa dei tempi di acquisizione necessari e ai problemi di set-up strumentale
- In questi casi occorre cercare un compromesso scegliendo i parametri più critici e verificandoli con maggiore frequenza
- Per esempio per una gamma-camera a esclusivo uso tomografico non riveste grande importanza una frequente valutazione della risposta alle alte frequenze di conteggio, valutazione che viceversa assume invece una notevole rilevanza per un'apparecchiatura utilizzata per esami cardiaci di primo passaggio

Programmi di garanzia della qualità delle attrezzature

- **Risulta di grande importanza dimensionare opportunamente i controlli di qualità, che devono risultare fattibili nella pratica quotidiana**
- E' necessario dare maggior peso alla determinazione dei parametri più rilevanti in relazione all'impiego clinico dell'apparecchiatura, utilizzando test, anche semplificati, che possano essere ripetuti frequentemente, senza grossi problemi organizzativi
- Un programma di controlli di qualità deve comprendere controlli di limitato impegno ripetuti frequentemente, affiancati da controlli meno frequenti ma di più alto livello
- E' importante il monitoraggio delle caratteristiche delle attrezzature su lunghi periodi, per identificare e valutare la significatività dei deterioramenti grazie al confronto con l'andamento dei dati precedenti

Controllo della qualità del radiofarmaco

- Un altro elemento da tenere in considerazione è il controllo della qualità dei radiofarmaci impiegati.
- La rispondenza della qualità del radiofarmaco agli standard della Farmacopea Ufficiale (purezza radionuclidica, purezza radiochimica, purezza chimica, assenza di contaminazione da endotossine batteriche e microrganismi) rappresenta una condizione di sicurezza e di efficacia per il paziente espressa soprattutto dalla garanzia di ottenere il risultato clinico previsto in assenza di valori e distribuzione di dose inattesi e non dovuti.
- Si veda a tale proposito la relazione specifica sull'argomento.

Protezione durante la gravidanza e l'allattamento

- Il medico specialista deve effettuare un'accurata anamnesi allo scopo di sapere se la donna è in stato di gravidanza e informarsi se allatta al seno, ricordando che la responsabilità dell'adempimento a tale obbligo spetta anche al prescrittente
- Nei casi in cui la gravidanza sia certa, o non possa essere esclusa, lo specialista deve valutare la dose che deriverà all'utero
 - se la dose valutata è ≤ 1 mSv dovrà essere prestata particolare attenzione alla giustificazione della procedura
 - se la dose valutata è > 1 mSv, deve essere considerata la possibilità di procrastinare l'indagine o il trattamento.

Protezione durante la gravidanza e l'allattamento

- Laddove non sia possibile rinviare l'indagine o il trattamento, il medico specialista deve informare la donna dei possibili rischi associati all'esposizione, per l'embrione o il feto e deve programmare l'ottenimento dell'informazione desiderata ponendo particolare attenzione alla scelta del tracciante, riducendo al minimo l'attività somministrata e accelerando, ove possibile, l'eliminazione del radiofarmaco
- Anche per questo caso si veda la relazione specifica sull'argomento.

Ottimizzazione organizzativa

- Tra gli aspetti che possono migliorare l'efficienza gestionale della struttura, può essere indicato il raggruppamento degli esami della stessa tipologia in modo da conseguire tre risultati:
 - un unico set-up strumentale,
 - un conseguente risparmio di tempo e risorse (uso dello stesso collimatore, possibilità di eseguire controlli di qualità mirati),
 - un risparmio economico sull'acquisto dei radiofarmaci che possono essere contingentati in modo da non avere perdite dovute a decadimento e un ulteriore risparmio economico legato alla preparazione di multidosi a partire da un unico kit.