

A.Li.Sa.
AZIENDA LIGURE SANITARIA DELLA REGIONE LIGURIA
C.F. / P. IVA 02421770997

DELIBERAZIONE N. 86 DEL 10. 8. 2017

OGGETTO: "Rete Regionale Health Technology Assessment (HTA): individuazione dei criteri per una appropriata allocazione delle attrezzature di PET/CT".

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

RICHIAMATA la L.R. 29/07/2016 n. 17 di "Istituzione dell'Azienda Ligure Sanitaria della Regione Liguria (A.Li.Sa.) e indirizzi per il riordino delle disposizioni regionali in materia sanitaria e sociosanitaria" ed in particolare l'art. 3, comma 2, relativo alle funzioni svolte da A.Li.Sa.;

RICHIAMATE le Deliberazioni della Giunta Regionale n. 760 del 5/08/2016 e n. 389 del 19/05/2017, di nomina e di rinnovo dell'incarico del Dott. Giacomo Walter Locatelli a Commissario straordinario dell'Agenzia Ligure Sanitaria della Regione Liguria (A.Li.Sa.) ai sensi del comma 7 dell'art. 11 della legge regionale sopra citata;

VISTI:

- il D.Lgs n. 502/1992 e s.m.i. con particolare riguardo all'art. 12 bis commi 4, 5, 6 relativi ai programmi di ricerca sanitaria;
- le leggi n. 190/2014 (legge di stabilità 2015) e n. 208/2015 (legge di stabilità 2016) che prevedono norme in materia di sicurezza nell'uso della tecnologia e della salute dei cittadini e per l'utilizzo di strumenti per il governo dei dispositivi medici e per la valutazione delle tecnologie (Health Technology Assessment - HTA);
- il Nuovo Patto per la Salute per gli anni 2014-2016 che prevede l'opportunità di svolgere l'analisi HTA sui dispositivi medici;
- la legge regionale n. 41 del 7 dicembre 2006 che all'art. 60 prevede, al fine di migliorare l'efficacia, la qualità e l'appropriatezza del servizio, la promozione della ricerca ed innovazione tecnologica;

RICHIAMATI per quanto concerne le modalità organizzative e la definizione del procedimento di valutazione delle nuove tecnologie i seguenti provvedimenti:

- la D.C.R. n. 22 del 30/09/2009 ad oggetto "Piano socio-sanitario regionale 2009-2011", con la quale si istituisce, tra le altre, la rete HTA nell'ambito delle c.d. reti di sistema;

- la D.G.R. n. 1879 del 22/12/2009 ad oggetto “Piano socio-sanitario regionale 2009-2011. Costituzione Comitato tecnico e gruppi di coordinamento delle reti tematiche”;
- la D.G.R. n. 277 del 09/02/2010 ad oggetto “Piano socio-sanitario regionale 2009-2011. Aggiornamento elenco dei gruppi di coordinamento delle reti tematiche”;
- la D.G.R. n. 225 del 04/03/2011 ad oggetto “Rete Regionale Health Technology Assessment (HTA): elementi attuativi e metodologici” che stabilisce gli indirizzi e le modalità di attuazione per l’introduzione dell’HTA nel SSR;
- la D.G.R. n. 267 del 15/03/2013 ad oggetto “Aggiornamento Rete Regionale Health Technology Assessment (HTA). Modifica D.G.R. n. 277/2010”;
- la D.G.R. n. 531 del 10/06/2016 recante “Disposizioni relative alla rete regionale Health Technology Assessment (HTA)”;

DATO ATTO che la rete regionale HTA ha definito con i seguenti provvedimenti di Giunta regionale i criteri per una appropriata allocazione delle tecnologie specificamente considerate:

- la D.G.R. n. 710 del 13/06/2014 ad oggetto “Rete Regionale Health Technology Assessment (HTA): individuazione dei criteri per una appropriata allocazione delle attrezzature di Acceleratori Lineari (Linac) e TC”;
- la D.G.R. n. 1508 del 05/12/2014 ad oggetto “Rete Regionale Health Technology Assessment (HTA): individuazione dei criteri per una appropriata allocazione delle attrezzature di Risonanze magnetiche”;
- la D.G.R. n. 328 del 20/03/2015 ad oggetto “Rete Regionale Health Technology Assessment (HTA): individuazione dei criteri per una appropriata allocazione degli Ecografi”;
- la D.G.R. n. 1300 del 27/11/2015 ad oggetto “Rete Regionale Health Technology Assessment (HTA): individuazione dei criteri per una appropriata allocazione delle attrezzature Mammografi e VABB”;
- la D.G.R. n. 136 del 24/02/2017 ad oggetto “Rete Regionale Health Technology Assessment (HTA): individuazione dei criteri per una appropriata allocazione delle attrezzature angiografi”;

CONSIDERATO che con l’entrata in vigore della citata L.R. n. 17/2016 di istituzione dell’Azienda Ligure Sanitaria (A.Li.Sa.) sono elencate, all’art. 3, comma 2, le funzioni svolte dalla stessa ed in particolare, alla lettera d) punto 2, è prevista, nell’ambito delle predette funzioni, la programmazione, la governance e le politiche relative alle risorse umane e tecnologiche;

RITENUTO, pertanto, sulla base delle indicazioni e delle direttive stabilite dalla Giunta regionale con i provvedimenti organizzativi sopracitati e per quanto stabilito dalla legge regionale n. 17/2016 in ordine alle funzioni attribuite ad A.Li.Sa. di provvedere, in continuità con i provvedimenti regionali di individuazione dei criteri per la definizione dei criteri di appropriatezza clinica e per ottimizzare la distribuzione nel territorio delle apparecchiature tecnologiche sanitarie, alla valutazione della tomografia a emissioni di positroni (PET) associata alla tomografia computerizzata (CT) in quanto lo sviluppo dell’uso clinico della PET/CT ha considerevoli ricadute gestionali e finanziarie, legate alla complessità della tecnologia usata, alle implicazioni logistiche dell’uso di isotopi positrono-emittenti e alle conseguenze cliniche della sua applicazione;

VISTO al riguardo il documento “Criteri per l’appropriatezza allocativa di alcune apparecchiature – Vol. 7 – PET/TC” elaborato dalla Rete regionale HTA e A.Li.Sa.;

RITENUTO pertanto opportuno approvare il predetto documento, allegato al presente provvedimento quale parte integrante e sostanziale (All.to A) e di disporre la sua trasmissione alle Aziende sanitarie del SSR per quanto di competenza;

RIBADITO che ai sensi delle deliberazioni di Giunta regionale sopra ricordate ed in particolare di quanto disposto dalla D.G.R. n. 225/2011, le proposte di acquisizione presentate dalle aziende sanitarie per le apparecchiature PET/TC devono essere:

- effettuate in coerenza con i criteri di appropriatezza contenuti nel precitato documento elaborato dalla rete HTA e A.Li.Sa.;
- presentate a prescindere dalla fonte di finanziamento delle stesse (fondi europei, statali, regionali o provenienti da donazioni);

DATO ATTO inoltre che i criteri di obsolescenza ed appropriatezza allocativa riportati nel documento di cui trattasi devono essere presi in considerazione dalle Aziende Sanitarie del SSR oltre che per le proprie acquisizioni, anche in occasione di sottoscrizione di eventuali contratti con soggetti erogatori privati, ancorché autorizzati, allo scopo di adeguare l’offerta al fabbisogno;

DATO ATTO che il presente provvedimento è composto di n. 4 pagine e da un allegato di n. 43 pagine;

ACQUISITO il parere favorevole del Direttore Sanitario, del Direttore Amministrativo e del Direttore Sociosanitario;

DELIBERA

Per le motivazioni espresse in premessa e che qui si intendono integralmente richiamate, di:

- approvare il documento elaborato dalla Rete regionale HTA e A.Li.Sa., “Criteri per l’appropriatezza allocativa di alcune apparecchiature – Vol. 7 – PET/TC” allegato al presente provvedimento quale parte integrante e sostanziale (All.to A);
- disporre la trasmissione del predetto documento alle Aziende sanitarie del SSR per quanto di competenza;
- ribadire che ai sensi delle deliberazioni di Giunta regionale sopra ricordate ed in particolare di quanto disposto dalla D.G.R. n. 225/2011, le proposte di acquisizione presentate dalle aziende sanitarie per le apparecchiature PET/TC devono essere:
 - effettuate in coerenza con i criteri di appropriatezza contenuti nel precitato documento elaborato dalla rete HTA e A.Li.Sa.;
 - presentate a prescindere dalla fonte di finanziamento delle stesse (fondi europei, statali, regionali o provenienti da donazioni);
- dare atto che i criteri di obsolescenza ed appropriatezza allocativa riportati nel documento di cui trattasi devono essere presi in considerazione dalle Aziende Sanitarie del SSR oltre che per le proprie acquisizioni, anche in occasione di sottoscrizione di eventuali contratti

con soggetti erogatori privati, ancorché autorizzati, allo scopo di adeguare l'offerta al fabbisogno;

- disporre che il testo del presente atto sia pubblicato sul portale regionale www.liguriainformasalute.it.

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO
(Dott. G. Walter Locatelli)



Parere favorevole rilasciato ai sensi del D.lgs. 30 dicembre 1992, n. 502 e ss.mm.ii. per la formulazione delle decisioni del Commissario Straordinario

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO *a.p.e.o.*
(Dott.ssa Laura Lassalaz)



IL DIRETTORE SANITARIO
(Dott. Sergio Vigna)



IL DIRETTORE SOCIOSANITARIO
(Dott.ssa Enrica Orsi)



Allegato alla Deliberazione n. del ad oggetto “Rete Regionale Health Technology Assessment (HTA): individuazione dei criteri per una appropriata allocazione delle attrezzature di PET/CT” per complessive 43 pagine compresa la copertina.



Rete HTA - Regione Liguria

Criteria per l'appropriatezza allocativa di alcune apparecchiature

Vol.7 – PET/CT

Il volume è stato curato da:

Ing. Gabriella Paoli

Dott. Manlio Cabria

Dott. Francesco Cardinale

Dott. Andrea Ciarmiello

Dott. Lucia DiCiolo

Dott. Gaddo Flego

Dott.ssa Franca Foppiano

Dott.ssa Nicoletta Gandolfo

Dott. Augusto Manzara

Ing. Riccardo Rebagliati

Prof. GianMario Sambuceti

Dott.ssa Laura Paleari

A.Li.Sa
Area sanitaria

Contenuti

Introduzione.....	pag. 4
Tipologie e componenti strutturali della PET/TC.....	pag. 6
Utilizzo della PET/TC per lo studio di trattamenti radioterapici.....	pag. 7
Aspetti dosimetrici.....	pag. 8
Controlli di qualità di un sistema PET/TC.....	pag. 8
Appropriatezza allocativa.....	pag. 9
Distribuzione delle PET/CT attive nel Territorio Regionale Ligure.....	pag. 10
Appropriatezza clinica.....	pag. 12
L'offerta diagnostica.....	pag. 14
Analisi del fabbisogno.....	pag. 15
Inventario delle macchine presenti in Regione Liguria	pag. 18
Valutazione obsolescenza.....	pag. 19
Conclusioni.....	pag. 26
Allegato Tabella 3.....	pag. 27
Referenze bibliografiche	pag. 42

Introduzione

La tomografia a emissione di positroni (PET, *Positron Emission Tomography*) è una tecnica di diagnostica per immagini utilizzata in diverse condizioni patologiche. Come per tutte le procedure di medicina nucleare, le immagini ottenute con questa metodica rappresentano vere e proprie mappe di specifiche funzioni dei tessuti analizzati mentre le informazioni sulla forma degli organi sono estremamente sommarie a differenza della TC (TC, Tomografia Computerizzata; CT, *Computed Tomography*) e della risonanza magnetica (RM).

La PET richiede la disponibilità di isotopi che emettano un particolare tipo di radiazioni (i positroni) e di una macchina (il tomografo) capace di misurare queste ultime, dall'esterno, in maniera accurata e non invasiva. Nella quasi totalità degli esami, l'isotopo radioattivo viene incorporato in molecole (nutrienti o farmaci) per formare una nuova sostanza dotata di un comportamento noto all'interno dell'organismo. In un tempo variabile dopo la sua iniezione endovenosa, questo tracciante si accumula nei diversi organi a seconda del rispettivo utilizzo. Dopo questo intervallo, il paziente viene posizionato all'interno del tomografo e la concentrazione radioattiva viene misurata nei tessuti per descrivere la corrispondente attività.

Per molti anni dopo la costruzione del primo prototipo nel 1958 (1) la PET ha rappresentato un potente strumento di ricerca per lo studio del flusso sanguigno nel circolo cerebrale e nel circolo coronarico oltre che per la misura del metabolismo degli zuccheri in questi stessi organi. Quest'ultima applicazione ha raggiunto la pratica clinica al termine degli anni '90, quando si è scoperto che un analogo del glucosio (il desossiglucosio marcato con ^{18}F o FDG) consente di evidenziare l'aumentato consumo del glucosio stesso da parte di quasi tutti i tumori solidi.

Con l'esclusione del tessuto nervoso, del miocardio e delle cellule circolanti, virtualmente tutti i tessuti normali consumano questo zucchero solo se stimolati dall'insulina. Un digiuno sufficientemente lungo riduce la concentrazione ematica di questo ormone rendendo i muscoli e buona parte degli organi incapaci di consumare glucosio e quindi di captare FDG. In queste condizioni, quindi, il tracciante si accumula preferenzialmente nel tessuto neoplastico e negli infiltrati infiammatori, letteralmente accendendo queste lesioni rispetto al resto dei tessuti.

Questa caratterizzazione funzionale si è dimostrata assai più sensibile della TC e della RM nell'identificazione della patologia neoplastica, nella caratterizzazione della sua aggressività e nella definizione della sua estensione consentendo di caratterizzare in modo accurato non tanto il volume quanto il numero e la localizzazione delle lesioni.

L'utilizzo clinico di questa metodologia si è ulteriormente espanso con lo sviluppo, tra il 1996 e il 2000, della tecnologia ibrida e cioè di tomografi che accoppiano la PET con la TAC (PET/CT) (2). Questa conformazione consente tre principali vantaggi:

1. consente di ottimizzare la misura delle concentrazioni di tracciante in modo accurato;
2. riduce di circa il 70% la durata dell'esame;

3. consente di riconoscere in modo accurato la localizzazione anatomica delle lesioni identificate completando l'informazione diagnostica.

Infine, lo sviluppo di una rete di distribuzione commerciale del tracciante più utilizzato (FDG) e, in genere, dei traccianti fluorurati, ha consentito di eliminare la necessità di una solida e complessa gestione del sistema ciclotrone-radiofarmacia, rendendo più accessibile l'esame nel territorio.

In breve tempo, questo elevato contenuto informativo ha reso la PET/CT uno standard nella diagnosi e nella stadiazione della maggior parte dei tumori solidi. In pochi anni, tuttavia, questo utilizzo si è espanso e, ad oggi, questa metodica rappresenta un metodo accurato per monitorare l'aggressività del cancro e l'efficacia del trattamento.

Uno strumento essenziale, in altre parole, per adeguare e personalizzare l'approccio terapeutico, come testimoniato anche dal progressivo aumento del numero di lavori su *PubMed* (3) negli anni dal 1990 al 2015 e sintetizzato nella seguente Figura 1.

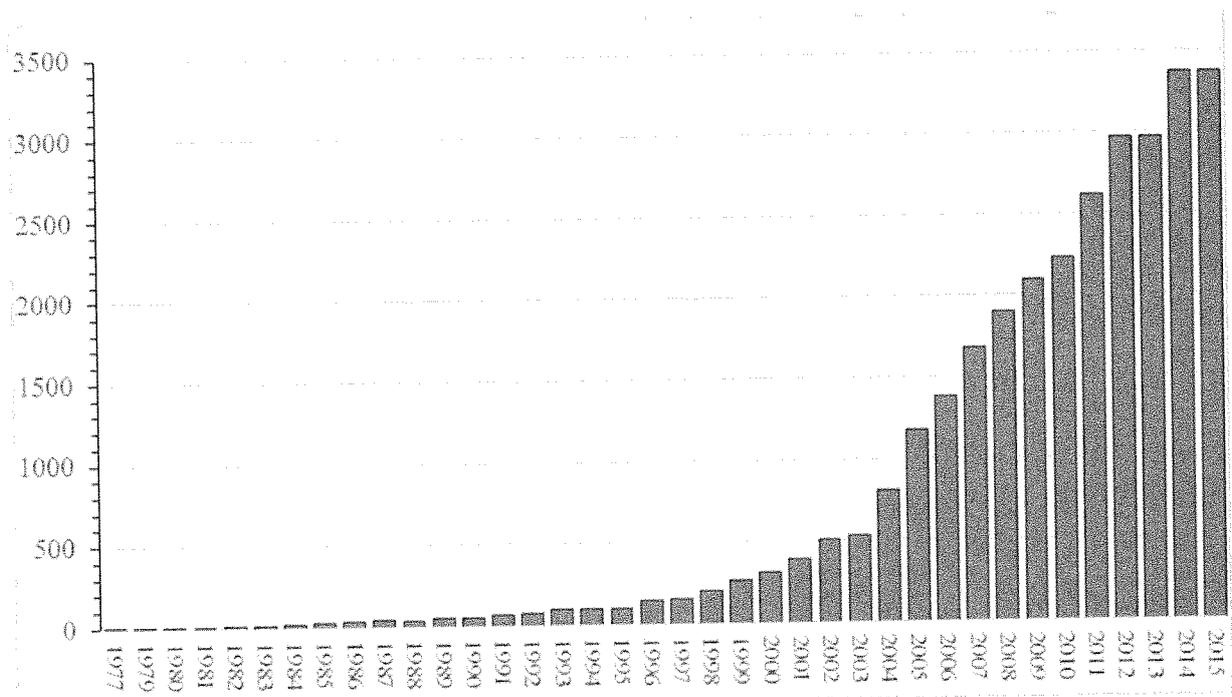


Figura 1: Lavori scientifici censiti da PubMed alla voce ["positron emission tomography"AND "cancer"]

Contemporaneamente, lo sviluppo di nuovi traccianti ha consentito di estendere il beneficio di questa potenzialità anche a quelle forme di cancro non valutabili con il FDG perché intrinsecamente caratterizzate da una scarsa captazione del tracciante (il cancro del rene e il cancro della prostata) o perché immersi in un tessuto che accumula fisiologicamente grandi quantità di radioattivo (i tumori cerebrali). Infine, la disponibilità di generatori di gallio-68 (^{68}Ga) ha consentito di migliorare in modo assai significativo la diagnostica dei tumori che esprimono recettori per la somatostatina (tumori neuroendocrini o NET) fino ad oggi valutabili soltanto in modo qualitativo e su immagini di qualità subottimale per il necessario uso di traccianti a fotone singolo caratterizzati da elevata energia e lunga emivita (^{111}In).

Tipologie e componenti strutturali della PET/CT

La PET/CT consiste tipicamente in uno scanner PET e uno scanner CT posti l'uno dietro l'altro, con l'asse dei due tomografi che giace sulla stessa linea. Tali apparecchiature hanno una complessità abbastanza elevata proprio perché devono combinare meccanicamente insieme i due tomografi. Le due scansioni infatti sono spazialmente separate, ma la loro posizione deve essere perfettamente nota in modo da poter sovrapporre le immagini a posteriori.

Le caratteristiche della componente PET di un sistema PET/CT non sono diverse da quelle di una PET indipendente (oramai in disuso). Maggiori differenze possono invece esistere tra i sistemi TC. Sebbene in origine la qualità dell'immagine richiesta per la TC nel complemento delle immagini PET era inferiore a quelle delle TC diagnostiche, attualmente nelle migliori PET/CT è implementata una componente TC di alta qualità.

Le apparecchiature per la tomografia computerizzata multistrato in un sistema PET/CT sono costituite principalmente da una serie di banchi di rivelatori affiancati l'uno all'altro lungo la direzione assiale in modo da coprire un maggiore volume di investigazione per singola rotazione del tubo. L'emettitore del fascio di Raggi X (tubo radiogeno) ruota infatti attorno al paziente ed i rivelatori sono situati sul lato opposto. Il paziente è posizionato su un lettino scorrevole all'interno di un tunnel di scansione (*gantry*), presentando ad ogni rotazione, una diversa sezione del corpo del paziente.

Una tale struttura permette di sfruttare al meglio il fascio di Raggi X prodotti dal tubo radiogeno per generare le immagini diagnostiche, utilizzando una maggiore collimazione del fascio lungo l'asse del *gantry*. Ne consegue un ridotto tempo di scansione e un minor riscaldamento del tubo che permette la scansione di volumi più estesi.

I rivelatori utilizzati sono a stato solido (scintillatori accoppiati a fotodiodi) e assemblati in una matrice lungo un arco che ruota insieme al tubo radiogeno. Tali rivelatori hanno dimensioni considerevolmente ridotte rispetto a quelli utilizzati nelle apparecchiature a singolo strato. Nella apparecchiature multistrato lo spessore dello strato viene stabilito dagli stessi rivelatori, considerando i segnali rilevati da uno o più di essi. I collimatori in questo caso fissano la larghezza totale del fascio che incide sul distretto investigato. La possibilità di definire lo strato mediante le dimensioni del rivelatore ha permesso di ridurre la risoluzione spaziale lungo l'asse del *gantry* ottenendo immagini diagnostiche caratterizzate da *voxel* isotropici. La somma dei segnali di più detettori permette inoltre in fase di post-elaborazione di ricavare immagini caratterizzate da uno spessore di strato maggiore della dimensione del singolo rivelatore.

Mediante un convertitore analogico-digitale, i segnali di attenuazione provenienti dai rivelatori vengono elaborati da un computer e tradotti poi in immagini presentate su monitor. Per ottenere le immagini tomografiche del paziente a partire dai *raw data* della scansione (dati grezzi) vengono utilizzati algoritmi matematici di ricostruzione dell'immagine.

Per quanto riguarda i tomografi PET attuali (4) sono costituiti da uno o più (*multi-ring*) anelli di rivelazione posti attorno all'oggetto da osservare. Ogni rivelatore è messo in coincidenza con quelli che giacciono su un arco di circonferenza diametralmente opposto. L'intersezione tra tutti i settori così determinati definisce il campo di vista (FOV) del tomografo. In questo caso si ottiene una copertura angolare completa e i dati a vari angoli sono acquisiti contemporaneamente senza dover applicare alcuna rotazione. Tale geometria è detta "ad anello". Un sistema di questo tipo è in grado di osservare una sezione del corpo di spessore pari all'anello di rivelatori. Le versioni successive di PET sono costituite da più anelli rivelatori in modo tale da aumentare il punto di vista assiale. I sistemi PET a più anelli sono classificati in due categorie 2D e 3D. Nei sistemi 2D non sono ammesse coincidenze tra rivelatori appartenenti ad anelli diversi, e i dati registrati appartengono tutti allo stesso piano. Ciò semplifica molto il procedimento di ricostruzioni di immagini. Nei sistemi 3D invece si ammettono coincidenze tra anelli diversi. La modalità 3D aumenta l'efficienza dello strumento circa pari al numero di anelli. Alcuni sistemi PET sono dotati di setti retrattili in modo tale da poter passare dalla modalità 2D a quella 3D. Infatti sebbene la modalità 3D sia molto più efficiente della 2D e porti in generale ad una migliore qualità delle immagini, la presenza dei setti in modalità bidimensionale mostra una maggiore capacità di scartare eventi *scattered*.

I rivelatori attualmente più utilizzati in un sistema PET sono gli scintillatori inorganici. I requisiti di un buon scintillatore per la PET sono legati a vari processi fisici. In primo luogo, a causa dell'alta energia di annichilazione (511 KeV) dei raggi γ si dovrà utilizzare un cristallo ad alta densità elettronica, così da massimizzare l'efficienza di rivelazione. Altri importanti requisiti sono una elevata resa luminosa e una breve costante di decadimento. Gli scintillatori più usati nei primi sistemi erano di NaI(Tl) e BGO. Attualmente, oltre al BGO ancora utilizzato in alcuni sistemi commerciali, si preferisce utilizzare LSO, LYSO e GSO. Questi materiali possiedono infatti buone proprietà di attenuazione dei raggi γ da 511 KeV e una elevata velocità di decadimento che, uniti all'adeguata resa luminosa, ne permettono l'utilizzo in sistemi ad alta efficienza e alta risoluzione spaziale.

In dati grezzi ottenuti da un sistema PET consistono in una serie di eventi di coincidenza ciascuno dei quali contiene informazioni sulla linea di volo e sull'energia rilasciata in ogni direzione. In una tipica acquisizione PET sono collezionati diversi milioni di eventi: una volta che sono state apportate ai dati le necessarie correzioni il sinogramma può essere utilizzato per la ricostruzione delle immagini. Gli algoritmi matematici utilizzati per la ricostruzione delle immagini possono essere analitici e iterativi. Questi ultimi si basano su metodi statistici di stima della distribuzione di attività: attualmente forniscono la migliore qualità delle immagini anche se sono più complessi e più lenti.

La combinazione di uno scanner PET con un sistema per tomografia assiale computerizzata ha notevoli vantaggi rispetto all'utilizzo delle due tecniche separatamente. Il vantaggio principale consiste nell'ottenere quasi simultaneamente informazioni funzionali (dalla PET) e morfologiche (dalla TC) ed è possibile utilizzare le informazioni sui coefficienti di attenuazione ricavati tramite la TC per effettuare la correzione per attenuazione dei dati PET.

Il tomografo PET/TC rappresenta quindi un vero e proprio sistema di imaging a sé stante.

Utilizzo della PET/CT per lo studio di trattamenti radioterapici

Come sarà riportato in seguito, la PET/TC si è oramai affermata come procedura di diagnostica non invasiva in molti campi. Tra le applicazioni riveste un ruolo importante l'Oncologia, dove è possibile la diagnosi precoce, la stadiazione ed il follow up dei tumori, nonché una valutazione dell'efficacia della terapia sia di tipo chemioterapico che di tipo radioterapico. La sua valenza radiometabolica è interessante in ambito radioterapico, per una migliore definizione dell'organo bersaglio, con conseguente minor irradiazione dei tessuti sani.

Lo studio TC eseguito come centraggio per il piano di trattamento radioterapico fornisce infatti le informazioni anatomiche relative al distretto da irradiare e consente la stesura del piano di trattamento. Lo studio PET aggiunge informazioni relative alle caratteristiche biologico/metaboliche della malattia che, combinate alle informazioni anatomiche TC, consente la eventuale modifica ed aggiustamento delle aree della neoplasia da sottoporre a trattamento radioterapico.

Nei casi clinici candidati a trattamento radioterapico è possibile quindi eseguire uno studio PET/TC di centratura (se ritenuto appropriato dal Radioterapista) e definizione del volume bersaglio che, in considerazione dell'organo o distretto da trattare, potrà essere eseguito con o senza mezzo di contrasto, con acquisizione standard o sincronizzata al ciclo respiratorio (PET/TC gated 4D). Gli stessi sistemi di immobilizzazione e posizionamento, in seguito utilizzati per il trattamento radioterapico, saranno impiegati al momento dell'esame PET/TC con trasferimento delle immagini ottenute dall'Unità di Medicina Nucleare a quella di Radioterapia, per la definizione del piano di trattamento.

Per questo utilizzo in Radioterapia il tomografo PET/TC dovrà avere in dotazione, oltre ai normali accessori:

- Lettino piatto in fibra di carbonio;
- Sistema laser per posizionamento paziente;
- Gating respiratorio.

Vista l'importanza che l'indagine PET/TC riveste nella stadiazione pre-radioterapica e nella corretta esecuzione dei piani di trattamento si dovrebbe consentire, in ambito regionale, l'accesso ad ogni struttura di Radioterapia alla tecnologia PET/CT al fine di consentire un generale avanzamento della qualità dei trattamenti radioterapici.

Aspetti dosimetrici

Con la realizzazione dei sistemi ibridi PET/TC le problematiche dosimetriche proprie della radiologia devono essere affrontate anche nel campo della medicina nucleare.

Infatti l'esecuzione della TC in associazione ad una indagine PET aggiunge dose al paziente, che si somma a quella che deriva dalle stime della dosimetria interna.

Solitamente però la TC acquisita in una PET/TC è in modalità "bassa dose", cioè si utilizza un basso valore di mAs. Questo perché generalmente la PET/TC è conseguente ad un esame TC diagnostico, eseguito senza o con mezzo di contrasto, e perché la TC associata alla PET ha un ruolo determinante nella correzione per l'attenuazione dei dati PET e nella localizzazione anatomica dei reperti PET, ma non ha necessariamente un ruolo diagnostico di per sé.

Certamente l'utilizzo di sistemi che consentono di ridurre la dose in TC sono fondamentali.

Per fronteggiare all'aumento di dose che si ha nell'utilizzo dei sistemi TC multistrato è necessario quindi avere delle particolari accortezze nella scelta dei parametri da utilizzare per l'esecuzione dell'esame.

Le case costruttrici hanno inoltre implementato dei sistemi automatici per la riduzione di dose (*AEC: Automatic Exposure Control*) che vengono utilizzati durante l'acquisizione.

Recentemente sono stati introdotti dei sistemi iterativi per la riduzione della dose.

Questi algoritmi, pur esistendo da diverso tempo, sono stati introdotti da non molto sulle TC a causa della loro alta richiesta computazionale, che, con le tecnologie del passato, avrebbe rallentato troppo il lavoro. Gli algoritmi iterativi, infatti, si basano su metodi statistici di stima della distribuzione di attività e hanno la capacità di poter inserire informazioni *a priori* sulle caratteristiche dello strumento in uso. Le immagini che si ottengono tramite la ricostruzione di tali algoritmi possiedono un minor rumore, mentre la risoluzione spaziale, che con i precedenti filtri diminuiva in modo significativo, rimane costante. Aumenta inoltre la risoluzione in contrasto. Questi algoritmi non ricostruiscono l'immagine in base alle singole proiezioni che arrivano, ma creano dei modelli statistici delle immagini stesse, continuamente corretti in base ai nuovi dati provenienti dalle varie misurazioni: la densità di un pixel viene corretta e pesata anche in base alla densità dei pixel circostanti. La macchina, cioè, tramite i modelli statistici può capire se una densità riscontrata in un punto fa riferimento a strutture anatomiche oppure se fa parte del rumore e va eliminata. Grazie alle tecniche iterative si possono ottenere, inoltre, diminuzioni considerevoli della dose erogata (fino all'80%).

Controlli di qualità di un sistema PET/CT

Questi sistemi clinici richiedono lo sviluppo di efficienti procedure per i Controlli di Qualità sia per la verifica delle caratteristiche fisiche dei singoli tomografi, sia per l'utilizzo clinico giornaliero dei sistemi. Per quanto riguarda la valutazione delle caratteristiche fisiche dei tomografi PET, non esistono in Italia specifiche leggi a riguardo, tuttavia esistono due normative internazionali di riferimento: quella della *International Electrotechnical Commission (IEC)* (5) pubblicata nel 1998 e quella del 2001 della *National Electrical Manufacturers Association (NU 2-2001)* (6). Ambedue le normative rispondono alle innovazioni tecnologiche introducendo sia nuove modalità di misura, sia fantocci diversi da quelli utilizzati per i primi tomografi PET, essenzialmente dedicati a studi cerebrali e su cui si era basata la stesura della normativa del 1994 della NEMA (NU 2-1994) (7).

Sia le normative NEMA, che quella IEC, non fanno riferimento però all'utilizzo clinico giornaliero dei sistemi. I protocolli citati propongono test che consentono una valutazione delle prestazioni del tomografo e quindi possono essere utilizzati per i test di accettazione e per le verifiche di stato, ma non possono essere proposti come test giornalieri, vista soprattutto la loro complessità di esecuzione. D'altra parte il D.Lgvo 187/2000 (8)

impone l'analisi, durante una sessione di test ordinari, non solo di parametri atti ad ottimizzare la prestazione offerta al paziente, ma anche di criteri che individuino i limiti minimi di base dei parametri, sotto i quali l'apparecchiatura deve essere considerata non idonea per l'impiego sanitario a meno di interventi correttivi.

Le ditte costruttrici propongono dei controlli da effettuare giornalmente. Fra questi la verifica dello stato dei rivelatori e della catena elettronica associata è comune a tutti i sistemi commercialmente disponibili, anche se le modalità di effettuazione e di valutazione del test differiscono per i diversi tomografi.

Si ribadisce quindi l'importanza di stabilire criteri standardizzati sia sui parametri da verificare sia sui range di accettabilità che oltre a rappresentare lo stato del sistema consentano anche la comparazione fra vari tipi di tomografi.

Per quanto riguarda le apparecchiature TC, parte dei sistemi PET/CT, i controlli di qualità sono ormai standardizzati in base a protocolli internazionali e nazionali mentre il decreto legislativo 187 (8) è la norma di riferimento per gli LDR. Da sottolineare che i sistemi PET/TC non hanno un carico di lavoro paragonabile ad un normale tomografo TC inserito in un reparto di radiologia.

Infine l'unico controllo dedicato esclusivamente ai sistemi PET/TC è la verifica della corretta registrazione fra le immagini che si ottengono con i due tomografi.

Si ricorda inoltre che ogni struttura di Fisica Sanitaria/Medica deve avere a disposizione le attrezzature necessarie per garantire il rispetto della normativa e la sicurezza del paziente.

Appropriatezza allocativa

Come per ogni tecnologia sanitaria, l'importante (e vorticoso) sviluppo dell'uso clinico della PET/CT ha considerevoli ricadute gestionali e finanziarie, legate alla complessità della tecnologia usata, alle implicazioni logistiche dell'uso di isotopi positrono-emittenti ed alle conseguenze cliniche della sua applicazione.

In estrema sintesi, queste implicazioni possono essere riassunte nei seguenti tre punti:

1. Costi diretti: i costi relativi all'acquisto delle apparecchiature e alla loro manutenzione, inclusivi dei costi di gestione del servizio.
2. Costi logistici: il principale elemento, in questo senso, è rappresentato dalla breve durata di emissione radioattiva da parte degli isotopi positrono-emittenti. Per alcuni isotopi, l'emivita è talmente breve (nell'ordine di pochi minuti) da limitarne l'uso ai centri dotati di un sistema capace di produrre sia l'isotopo sia il tracciante nello stesso laboratorio. L'unico isotopo che consente una distribuzione è il fluoro-18, la cui emivita è di circa due ore. E quindi comprensibile come il suo utilizzo sia limitato al giorno stesso della produzione ed imponga un sistema distributivo caratterizzato da elevati costi. Per questa ragione, l'esame deve essere effettuato solamente in quelle situazioni in cui sia dimostrata una sua utilità clinica, ovvero, quando l'informazione ottenuta è in grado di modificare l'approccio terapeutico.
3. Conseguenze cliniche: questo punto rappresenta un aspetto che deve essere considerato in tutte le tecnologie sanitarie e riflette i costi che l'uso di questa metodica e i risultati da essa forniti possono indurre indirettamente nella successiva gestione del paziente. Infatti, seppur assai elevata, l'accuratezza diagnostica non è perfetta ed è caratterizzata da un numero misurabile di reperti falsamente positivi o negativi. Dato l'ambito di applicazione, entrambe gli errori sono necessariamente seguiti da percorsi diagnostici spesso complessi la cui gestione non ha solamente ricadute finanziarie ma spesso anche di rischio clinico significativo.

Questa considerazione rende ragione dello sforzo che molte strutture hanno eseguito per definire dei criteri di appropriatezza clinica che giustifichino l'uso di questa metodica e per ottimizzare la sua distribuzione nel territorio secondo criteri di appropriatezza allocativa.

Questo documento riporta il lavoro svolto dalla commissione incaricata da Regione Liguria di valutare i criteri per adeguare la disponibilità di questa indagine nel territorio regionale.

Il gruppo ha adottato un approccio multiparametrico in più step che possono essere così classificati:

1. Censimento della dotazione di sistemi PET/CT attivi nel territorio regionale
2. Definizione delle indicazioni all'esame;
3. Caratterizzazione dell'appropriatezza e dell'urgenza;
4. Stima del fabbisogno di indagini PET/CT nel territorio regionale;
5. Definizione dell'attività prevedibile per singolo tomografo;
6. Definizione dei criteri per definire obsoleta la strumentazione;
7. Definizione del fabbisogno di esami e di tecnologia nel territorio regionale.

Distribuzione delle PET/CT attive nel territorio Regionale Ligure

Ad oggi nel territorio regionale ligure sono attivi cinque centri dotati di PET/CT. Non è presente nessun tomografo che utilizzi la tecnica obsoleta PET *stand-alone* priva cioè della simultanea informazione anatomica fornita dalla TC.

I quattro tomografi gestiti direttamente dal Servizio Sanitario Regionale sono distribuiti secondo la seguente logica geografica:

1. Un tomografo a ponente, presso ASL 2 Savonese, localizzato nel presidio ospedaliero Santa Corona di Pietra Ligure
2. Un tomografo presso IRCCS San Martino – IST
3. Un tomografo presso il presidio ospedaliero di ASL 5 a La Spezia
4. Un tomografo presso l'Ente Ospedaliero Ospedali Galliera

A questa dotazione deve essere aggiunto un ulteriore scanner in Genova e, in particolare:

5. Un tomografo attivo in regime di convenzione presso l'Istituto Salus

Per quanto riguarda l'età, due tomografi (Pietra Ligure, IRCCS San Martino – IST) sono stati installati nel 2007 mentre il tomografo del E.O. ospedali Galliera è stato installato nel 2005. L'installazione del tomografo presso l'Ospedale di La Spezia risale invece al marzo 2013.

Confronto con le altre realtà

La crescita rapida delle indicazioni cliniche per la PET/CT rende relativamente complesso un censimento aggiornato della sua distribuzione nel territorio. Il data-base più vasto, a questo scopo, è probabilmente quello fornito dal dipartimento di statistica della comunità europea ha stimato il numero di scanner PET/CT e di esami PET per popolazione (9). Questo censimento riporta dati raccolti tra il 2012 e il 2014 e quindi inevitabilmente sottostima la distribuzione della tecnologia e tuttavia fornisce un primo elemento di verifica.

Tabella 1: Survey Eurostat distribuzione PET/CT al 2014

	PET scanners per 100 000 inhabitants	PET Scans number per 100 000 inhabitants	number per machine
Belgium ⁽¹⁾	0,2	:	:
Czech Republic	0,1	302	3.977
Denmark ⁽²⁾	0,6	691	:
Germany ⁽³⁾	0,2	41	264
Estonia ⁽²⁾	0,2	:	:
Ireland ⁽³⁾	0,2	383	:
Spain	0,2	257	1.658
France (□)	0,2	364	2.969
Croatia	0,1	212	1.792
Italy	0,3	:	:
Lithuania	0,1	21	312
Luxembourg	0,2	383	2.133
Malta (□)	0,5	146	308
Netherlands	0,3	458	1.308
Austria ⁽³⁾	0,2	447	2.248
Poland	0,1	210	2.349
Portugal ⁽³⁾	0,1	101	1.312
Slovenia	0,1	:	:
Slovakia	0,1	153	1.186
Finland	0,2	65	271
Switzerland ⁽³⁾	0,3	419	1.183
Turkey	0,1	194	1.485

Source: Eurostat (online data codes: hlth_co_exam and hlth_rs equip)

Analogamente, il censimento 2013 della distribuzione delle PET/CT in Italia fornisce dati non molto diversi come descritto nel rapporto sulle apparecchiature sanitarie in Italia (10) e sintetizzato nella seguente tabella 2:

Regione	Totale PET/CT	Abitanti	Nr PET /100 000 abitanti	Nr abitanti /PET
010 - PIEMONTE	5	4404246	0.11	880 849
020 - VALLE D'AOSTA	1	127329	0.79	127 329
030 - LOMBARDIA	33	10008349	0.33	303 283
050 - VENETO	7	4915123	0.14	702 160
070 - LIGURIA	5	1571053	0.32	314 211

080 - EMILIA ROMAGNA	14	4448146	0.31	317 725
090 - TOSCANA	12	3744398	0.32	312 033
100 - UMBRIA	3	891181	0.34	297 060
110 - MARCHE	4	1543752	0.26	385 938
120 - LAZIO	11	5888472	0.19	535 316
130 - ABRUZZO	2	1326513	0.15	663 257
140 - MOLISE	2	312027	0.64	156 014
150 - CAMPANIA	9	5850850	0.15	650 094
160 - PUGLIA	10	4077166	0.25	407 717
170 - BASILICATA	2	573694	0.35	286 847
180 - CALABRIA	4	1970521	0.20	492 630
190 - SICILIA	17	5074261	0.34	298 486
200 - SARDEGNA	3	1658138	0.18	552 713
TOTALE	139	58385219	0.24	402 657

Questi dati nel loro insieme ci consentono di descrivere la dotazione di PET/CT nel nostro territorio come non lontana dalla media censita quattro anni fa. Rappresentano quindi una “base di partenza” per adeguare l’offerta, anche se i termini numerici devono essere attentamente considerati in quanto è ovviamente difficile confrontare il dato regionale con la realtà europea. Infatti, la *survey* descritta nella tabella 1 comprende un gruppo di 22 paesi caratterizzati da modelli gestionali, condizioni territoriali età media della popolazione e, infine, condizioni economiche scarsamente omogenee tra di loro.

Appropriatezza clinica

La valutazione sulle condizioni che rappresentano una indicazione per lo studio PET/CT è eseguita in maniera diversa per i quattro campi di applicazione e cioè:

1. oncologia
2. neurologia
3. malattie cardiovascolari
4. sindromi infettivo-infiammatorie

Da un punto di vista generale, è opportuno segnalare quali sono stati i criteri utilizzati. Il primo approccio è stato quello di identificare le indicazioni alla PET/CT condivise e descritte da parte di organismi nazionali ed internazionali.

Questo lavoro è inevitabilmente provvisorio e, ovviamente, riguarda con particolare dettaglio l’ambito oncologico. Infatti, l’introduzione relativamente recente e la complessità della patologia valutata non ha ancora permesso di ottenere informazioni chiare sulle diverse tipologie di indicazione alla PET/CT.

In questo ambito, abbiamo analizzato i documenti precedentemente pubblicati da AGENAS (11) CEVEAS-Emilia Romagna (12), Regione Lombardia (13), Regione Veneto (14) oltre che dal National Comprehensive Cancer Center (NCCN) (15).

In considerazione della limitata prevalenza, soprattutto, della relativa uniformità di indicazione, l’analisi delle indicazioni non oncologiche è stata mutuata dalle linee guida già disponibili e, in particolare: per lo

studio FDG del sistema nervoso centrale, sono state utilizzate le linee guida Europee (16) e del National Institute on Aging (17). Una scelta analoga è stata fatta per l'imaging dell'amiloide nei pazienti con decadimento cognitivo (18,19).

L'indicazione allo studio PET/CT con FDG della vitalità miocardica è stata definita sulla base delle sole linee guida condivise da American Heart Association and American Society of Nuclear Cardiology (20). Invece, per quanto riguarda lo studio della sospetta endocardite, abbiamo considerato la relativa discrepanza tra le linee guida della Società Europea di Cardiologia (21) e le corrispondenti indicazioni della American Heart Association che invece ritengono necessaria una maggiore esperienza (22). Per questa ragione, abbiamo ritenuto comunque necessaria una valutazione multidisciplinare del quesito clinico prima di porre l'indicazione all'esame.

Infine per le sindromi infettivo infiammatorie abbiamo considerato le linee guida delle società scientifiche di medicina nucleare europea ed americana (23).

Per quanto riguarda l'appropriatezza, invece, il panel ha raggiunto il consenso sulle seguenti definizioni operative per la classificazione delle indicazioni all'utilizzo della PET/CT.

- A. appropriata
- B. potenzialmente appropriata
- C. discutibile
- D. probabilmente inappropriata

A. Indicazione appropriata

quando gli studi disponibili soddisfano tutte e tre le seguenti condizioni:

1. È documentata la migliore performance diagnostica (in termini di sensibilità e specificità) di PET/CT rispetto alle tecniche convenzionali;
2. le informazioni ottenute dall'esame PET/CT sono in grado di influenzare, documentatamente, il comportamento clinico;
3. queste informazioni sono, verosimilmente, in grado di influenzare l'outcome del paziente attraverso l'applicazione di interventi di documentata efficacia o la non esecuzione di interventi che risulterebbero inefficaci o dannosi.

B. Indicazione potenzialmente appropriata

quando gli studi disponibili non chiariscono inequivocabilmente il ruolo di PET/CT nel modificare la gestione clinica pur dimostrandone una migliore performance diagnostica della metodica.

C. Indicazione discutibile

quando gli studi disponibili non sono sufficienti a chiarire l'accuratezza diagnostica di PET/CT né il suo ruolo nel modificare la gestione clinica del paziente.

D. Indicazione probabilmente inappropriata

quando gli studi disponibili indicano una performance del test non migliore rispetto alla diagnostica tradizionale o quando lo stato della malattia è tale che non è prevedibile alcuna rilevanza per l'informazione diagnostica fornita da PET/CT.

Come dato ulteriore, il gruppo ha ritenuto corretto arricchire questo documento con uno statement in merito al grado di urgenza clinica intrinseca alla condizione. E' necessario sottolineare che questa valutazione è stata intesa come un parametro strettamente clinico e completamente indipendente dalle implicazioni sanitarie e gestionali. Queste ultime infatti rappresentano una diretta conseguenza della strategia e della mission aziendale.

In accordo con il piano nazionale urgenze, questo processo ha portato alla definizione delle seguenti quattro categorie:

1. Urgente (U)

Indicazioni in cui un ritardo superiore alle 72 ore impone un rischio per la gestione del paziente;

2. Improrogabile (B)

Indicazioni in cui un ritardo superiore a 15 giorni impone un rischio per la gestione del paziente;

3. Dilazionabile (D)

Indicazioni in cui un ritardo superiore a 60 giorni impone un rischio per la gestione del paziente;

4. Programmabile (P)

Indicazioni in cui non è prevista una temporizzazione precisa;

Sulla base di questi criteri, abbiamo stilato la tabella 3 relativa alle indicazioni oncologiche che per le sue dimensioni viene riportata in allegato (pag. 25).

L'offerta diagnostica

Il patrimonio di strumentazione è uno dei determinanti dell'accessibilità della cittadinanza ligure alla metodica. Questa infatti dipende da una serie di altri fattori che devono considerare l'utilizzo della stessa e la distribuzione nel territorio.

Per quanto riguarda il primo parametro, Regione Liguria ha già pubblicato il numero degli esami eseguito nel territorio (24). Questa fonte riporta il numero di esami eseguiti in regime ambulatoriale per i pazienti delle diverse province per un totale di 8.334 nel corso del 2014 (anno preso a riferimento per poter confrontare i dati pubblicati). Tuttavia, per la tipologia stessa dell'esame, il numero di prestazioni ambulatoriali è relativamente lontano dal reale utilizzo della metodica, in quanto in molti pazienti quest'esame viene richiesto durante la degenza o comunque in regime protetto. Ovviamente questa incidenza varia in funzione della tipologia e della mission dell'azienda e, ad un censimento tra le Medicine Nucleari, rende ragione del 34% del totale pari a circa 4120 esami. Secondo questa modalità quindi il totale delle procedure PET/CT eseguite approssima il valore:

$$8334 \text{ (esterni)} + 4120 \text{ (interni)} = 12\,454 \text{ esami annui.}$$

In questo senso, l'utilizzo di ciascuno dei cinque tomografi attivi nell'ambito regionale ammonterebbe a:

$$12\,454 \text{ (procedure/anno)} / 5 \text{ (tomografi)} = \mathbf{2491 \text{ esami /tomografo/anno.}}$$

Questo dato indica un elevato utilizzo delle apparecchiature. Infatti la media degli esami annuali (eseguita sia in pazienti esterni che interni) riportata nel documento citato in riferimento (11) indica i seguenti dati riportati in tabella 4:

Amministrazione	N Scanner	N procedure	Procedure/Scanner
PA Trento	1	1896	1896.0
Lazio	5	15327	3065.4
Sicilia	17	9413	553.7
Emilia Romagna	11	17119	1556.3
Puglia	7	10311	1473.0
Umbria	2	4063	2031.5
Overall	43	58129	1351.8

Questa pur sommaria analisi indica che il sistema PET/CT in Regione Liguria opera ad una efficienza relativamente alta e che la mobilità passiva per questa procedura (1.378 pazienti nel corso del 2014) è difficilmente risolvibile con un ulteriore aumento del numero di procedure per singolo tomografo.

Analisi del fabbisogno

L'analisi del fabbisogno è ovviamente la parte più complessa del processo di pianificazione di qualunque tecnologia proposta in ambito sanitario. Nel contesto della PET/CT questa difficoltà è ulteriormente amplificata dalla età relativamente recente e dalla crescita progressiva delle sue applicazioni in ambito oncologico e neurologico già citate nell'introduzione.

Per questa ragione, il gruppo ha preferito limitare l'analisi alle sole indicazioni oncologiche, considerando la disponibilità di dati relativi all'incidenza, rimandando ad una stima semi-quantitativa l'utilizzo nelle altre patologie la cui prevalenza è ovviamente fortemente connessa alle singole realtà ospedaliere. Queste applicazioni sono quindi state valutate censendo l'attuale utilizzo presente nella Regione, surrogando l'approccio proposto da Regione Veneto nel documento già citato in riferimento (14).

Dopo le malattie cardiovascolari, il cancro rappresenta la principale causa di morte e rende ragione di circa il 27% dei decessi nel mondo occidentale. Secondo i dati pubblicati dall'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM) (25), gli ultimi anni hanno visto un calo della mortalità associato ad un pur minore decremento dell'incidenza.

Da un punto di vista sociale, questo fenomeno indica un prolungamento dell'aspettativa di vita del paziente oncologico e riconosce diverse potenziali spiegazioni che vanno dalla standardizzazione dei criteri per la diagnosi, all'ottimizzazione dell'offerta assistenziale fino al miglioramento delle opzioni terapeutiche.

Da un punto di vista organizzativo, invece, esso comporta un misurabile aumento della prevalenza e quindi un aumento dell'impatto che la patologia oncologica impone sul Servizio Sanitario in termini di necessità diagnostiche e terapeutiche.

Dal punto di vista della PET/CT, l'aumentata sopravvivenza ha modificato l'utilizzo della metodica che si è espanso dalla fase di caratterizzazione diagnostica e stadiativa iniziale fino a diventare uno standard

- i) per monitorare l'aggressività della malattia;
- ii) per verificare l'efficacia della terapia intrapresa e, infine;
- iii) per accertare o escludere la ripresa di malattia in condizioni complesse in cui l'immagine morfologica è contaminata dai trattamenti pregressi.

Considerare la PET/CT come uno strumento per verificare l'andamento della malattia ed adeguare l'aggressione terapeutica (tailoring) ha come immediata ricaduta la consapevolezza che molti pazienti hanno bisogno di più di una valutazione nel corso della malattia. Il numero può anche essere elevato come riportato nel documento dell'agenzia ONU IAEA recentemente (26). Stimare questo bisogno aggiuntivo è complesso e dipendente dalla realtà in cui si opera. Tuttavia, la disponibilità di questa informazione è fondamentale per una programmazione se non corretta, almeno, ragionevole. Abbiamo quindi ritenuto opportuno eseguire questa stima. La tabella 6, riportata di seguito, classifica in azzurro le indicazioni PET/CT con FDG per uso oncologico e le procedure con un altro tracciante o per patologie diverse in verde. La stessa tabella è stata costruita con i seguenti criteri:

1. PET/CT con FDG per indicazioni oncologiche:

- 1.1. La prima PET (diagnosi) è stata considerata necessaria/indicata nei pazienti con tumori previsti nella tabella 3.
- 1.2. L'incidenza di questi stessi tumori è stata desunta sulla base del registro italiano tumori di AIRTUM (già citato alla voce 20). L'incidenza italiana di queste patologie è stata normalizzata per la popolazione ligure secondo il dato ISTAT riportato nella prima parte della stessa tabella. Non abbiamo ritenuto opportuno apportare alcuna correzione per l'età. A questa stima abbiamo quindi aggiunto:
- 1.3. Esclusione neoplasia: la caratterizzazione di lesioni sospette e poi non confermate (l'esempio più classico è il nodulo polmonare solitario), popolazione destinata a crescere con l'aumento delle indagini di imaging;
- 1.4. Sospetta comparsa di nuova malattia o ripresa della malattia primaria dopo remissione della prima;
- 1.5. Ricerca primitivo ignoto;
- 1.6. PET di monitoraggio valutate come la prevedibile necessità di ripetizioni dell'esame sulla base delle indicazioni descritte in tabella 3 e del documento IAEA definito alla voce 21.

2. PET/CT con traccianti non FDG per indicazioni oncologiche:

- 2.1. Il numero di esami con colina marcata sulla base della programmazione già eseguita dai centri PET regionali;
- 2.2. Il numero di esami con ^{18}F -DOPA marcata sulla base della programmazione già eseguita dai centri PET regionali;
- 2.3. Il numero di esami con ^{11}C -metionina eseguiti in IRCCS Ospedale Policlinico;

- 2.4. Il numero di esami eseguiti con ⁶⁸Ga-DOTATOC presso i due centri attivi (IRCCS e La Spezia);
3. Infine, terminata la stima sulle indicazioni di natura oncologica all'uso della PET/CT, siamo quindi passati a quella del fabbisogno di esami per malattie diverse e, in particolare:
- 3.1. Il numero studi cerebrali e miocardici con FDG imaging stimato cumulativamente al 10% delle indicazioni oncologiche sulla base del documento veneto, citato in (9)
- 3.2. Il numero di esami per sindromi infettivo-infiammatorie sulla base dell'utilizzo PET regionale;
- 3.3. Il numero di esami con traccianti per amiloide già valutato come LEA.

Tabella 6: Fabbisogno stimato di esami PET/CT in regione Liguria

Popolazione Italiana	60578000	
Popolazione Ligure	1578000	
<i>FDG oncologico</i>	<i>Source</i>	<i>Indagini</i>
Diagnosi		7020
Esclusione neoplasia	6%	421
Sospetta malattia a distanza da remissione	22%	1637
Ricerca primitivo	3%	272
Monitoring		5468
<i>Non FDG oncologico</i>		
Colina	86	86
Fluoro-DOPA	150	150
Metionina	50	50
Ga Dotatoc	250	250
<i>Non oncologico</i>		
Neuro e cardio FDG	10%	1482
Sindromi infettivo-infiammatorie	5%	741
Alzheimer amiloide	50	50
Totale esami annui		17628

Questa stima è riportata in tabella 6, la cui analisi segnala due punti importanti.

Le PET eseguite a scopo valutativo e di monitoraggio (in altre parole NON diagnostiche) rendono ragione del 31% degli esami eseguiti, mentre l'utilizzo oncologico della PET con FDG dell'85%. Dati che approssimano la stima riportata nei documenti della Regione Veneto (9) e di IAEA.

Inventario delle macchine presenti in Regione Liguria – anno 2016

AZIENDA DETENTRICE	SEDE OPERATIVA DETENTORE	CODICE CND	CODICE CIVAB	MARCA	MODELLO	AA INSTALLAZIONE
ASL5	STAB. OSP. S. ANDREA LA SPEZIA	Z11020301	SPPGE0MT	GE	DISCOVERY 710	2013
ASL2	OSP SANTA CORONA	Z11020401	SSPSIEBH	SIEMENS	BIOGRAPH 6 HI-REZ	2007
SM-IST	PAD SOMMARIVA	Z11020301	TEP	SIEMENS	BIOGRAPH SENSATION 16	2007
GALLIERA	E.O. OSPEDALI GALLIERA	Z11020301	TEP	GE MEDICAL SYSTEMS	DISCOVERY ST HP 16 S	2005

privato accreditato	ALLIANCE MEDICAL DIAGNOSTIC - VIA DANTE 63-GENOVA	Z11020301	SSPGE0DE	GE	DISCOVERY STE 16	2008
---------------------	---	-----------	----------	----	------------------	------

AZIENDA DETENTRICE	SEDE OPERATIVA DETENTORE	UTILIZZO PER ATTIVITÀ DI RICERCA	TOTALE PZ INTERNI	TOTALE PZ ESTERNI	NUMERO DI PAZIENTI MEDICAL GIORNO	CONTROLLI DI QUALITÀ ESEGUITI REGOLARMENTE
ASL5	STAB. OSP. S. ANDREA LA SPEZIA	S	636	1734	10,13	S
ASL2	OSP SANTA CORONA		661	1564	9,16	
SM-IST	PAD SOMMARIVA	S	1843	2504	17,14	S
GALLIERA	E.O. OSPEDALI GALLIERA	S	976	2137	12,86	S

privato accreditato	ALLIANCE MEDICAL DIAGNOSTIC - VIA DANTE 63-GENOVA	N	0	629	2,46	S
---------------------	---	---	---	-----	------	---

Valutazione obsolescenza

Quadro generale

L'innovazione tecnologica ha portato la sanità a notevoli passi avanti durante gli ultimi 30 anni. Negli ultimi tempi l'avanzare delle biotecnologie, dei biomateriali, delle tecniche chirurgiche e delle tecnologie hardware e software, hanno sensibilmente incrementato lo sviluppo della medicina e conseguentemente i risultati in termini di diagnostica e guarigione dei pazienti, con un conseguente incremento dei costi.

In questo contesto chi deve decidere in merito ad adozione, acquisizione e utilizzo di determinate tecnologie ha maggiori difficoltà rispetto al passato e necessita di sempre maggiori informazioni per supportare le proprie decisioni. L'Health Technology Assessment (HTA) in ambito sanitario risponde a questa pressante necessità proponendo metodiche standardizzate e scientifiche nella fase di pianificazione degli acquisti di attrezzature biomedicali.

In questo ambito uno dei parametri fondamentali per l'individuazione della priorità di sostituzione di un sistema medicale è la valutazione dell'obsolescenza del sistema in uso. Allo stato sono state elaborate numerose procedure basate su regole oggettive di HTA che consentono di calcolare un indice di obsolescenza dei sistemi medicali.

Definizione obsolescenza

In questo senso la definizione qui utilizzata di obsolescenza è da intendersi in modo estensivo, volendo in questo termine identificare non solo l'obsolescenza tecnica ma anche l'obsolescenza clinica ed economica.

Obsolescenza tecnica

Per obsolescenza tecnica si intende qui una valutazione che coinvolge i seguenti parametri:

- Vetustà ossia l'anzianità di servizio di tale apparecchiatura in rapporto ad apparecchiature della stessa tipologia o classe di appartenenza all'interno del parco sistemi considerato (ad es. a livello regionale). Tale indicazione assume importanza in relazione a tutti i fattori non misurabili attraverso i successivi parametri di obsolescenza.
- Affidabilità ossia una stima basata sul valore storico di giorni annui di fermo macchina per attività di manutenzione correttiva in raffronto ad una soglia definita ritenuta accettabile..
- Disponibilità ricambi ossia indicazione della disponibilità di parti di ricambio indicata dal costruttore del sistema in raffronto ad una soglia espressa in numero di anni ritenuta accettabile.

Obsolescenza funzionale

Per obsolescenza funzionale si intende qui una valutazione che coinvolge i seguenti parametri attinenti alla efficacia clinica e funzionale del sistema in uso in rapporto a sistemi disponibili allo stato dell'arte ed analoghi per caratteristiche:

- Efficacia ossia una valutazione sulla capacità da parte del sistema di svolgere le funzioni cliniche cui è destinato.

- Prestazioni aggiuntive erogabili ossia una valutazione su base epidemiologica delle prestazioni cliniche necessarie nel bacino di riferimento che un sistema di nuova fornitura consentirebbe di evadere rispetto al sistema in uso.

Obsolescenza economica

Per obsolescenza economica si intende qui una valutazione relativa ai costi di manutenzione pluriennale (normalmente quinquennale) sostenuti per mantenere in uso il sistema rispetto al valore di riacquisto del bene, comprensivo di manutenzione.

Oggettivazione calcolo parametro obsolescenza

Al fine di rendere quanto più oggettiva possibile la valutazione del criterio di obsolescenza di un sistema medico viene applicata una formula che identifica in forma numerica la criticità del sistema relativamente a tale criterio.

La formula applicata è la seguente:

$$OBS = \sum_{k=1}^6 w_k I_k$$

Dove

I_1 = Indice di Vetustà; 1 se età maggiore del massimo tra età soglia (S_1) ed età media sistemi presenti nel parco considerato (Regione Liguria) della stessa tipologia (dove età soglia corrisponde all'anzianità ritenuta accettabile, es 8 anni); 0 altrimenti

I_2 = Indice di Affidabilità; 1 se giorni annui di fermo macchina, per motivazioni dipendenti dall'apparecchiatura stessa, maggiore del prodotto tra un fattore (F_2) e la media giorni fermo di sistemi presenti nel parco considerato (Regione Liguria) della stessa tipologia; 0 altrimenti

I_3 = Indice di Disponibilità ricambi; 1 se ricambi reperibili per numero di anni superiore ad una soglia (S_3) ritenuta accettabile; 0 altrimenti

I_4 = Indice di Obsolescenza clinica; 2 qualora il sistema sia valutato non soddisfacente dall'esperto qualificato; in caso contrario 2 se la tecnologia in uso viene ritenuta al di sotto degli standard rispetto alla destinazione clinica sulla base dei protocolli in uso e non aggiornabile; 1 se la tecnologia in uso viene ritenuta al di sotto degli standard rispetto alla destinazione clinica sulla base dei protocolli in uso ma è aggiornabile in modo da soddisfare tali standard; 0 se la tecnologia in uso viene ritenuta soddisfacente degli standard rispetto alla destinazione clinica sulla base dei protocolli in uso

I_5 = Indice di Prestazioni aggiuntive; 0 se le esigenze di prestazioni del bacino di utenza vengono ritenute soddisfacenti su base epidemiologica da rete HTA regionale altrimenti pari al rapporto tra velocità di esecuzione di esame/indagine standard dell'apparecchiatura sostitutiva e tempo di esecuzione dello stesso esame da parte di apparecchiatura in uso.

I_6 = Indice di Obsolescenza economica:

- Se l'apparecchiatura è di proprietà: 1 se l'importo del contratto di manutenzione full risk annuo sull'apparecchiatura pagato dall'Azienda presso quale è installata è superiore ad una percentuale (P_6) del canone (C_6) annuo di mercato per contratto di durata (D_6) di noleggio operativo (compreso manutenzione full risk) per un nuovo sistema sostitutivo della stessa tipologia.
- Se l'apparecchiatura non è di proprietà ma acquisita tramite noleggio o leasing ancora in essere: 1 se l'importo del contratto di noleggio/leasing dell'apparecchiatura pagato dall'Azienda presso quale è installata è superiore al canone (C_6) annuo di mercato per contratto di durata (D_6) di noleggio operativo (compreso manutenzione full risk) per un nuovo sistema sostitutivo della stessa tipologia.

w_k = peso indice moltiplicativo per ciascun fattore e da individuarsi sulla base della tecnologia in esame (pari a zero se per la tipologia in esame, l'indice relativo è non significativo).

Quadro specifico

In questo paragrafo vengono applicate le regole sopraesposte in senso generale alla particolare tipologia di apparecchiatura quale il sistema integrato PET/CT. Sulla base infatti delle peculiarità del ciclo di vita di tale sistema e tenuto conto delle caratteristiche tecniche che lo contraddistinguono, vengono definiti nel dettaglio parametri, soglie e pesi indice.

Obsolescenza PET/CT

I_1 = Indice di Vetustà; l'età soglia S_1 viene definita in **8** anni

I_2 = Indice di Affidabilità; il fattore moltiplicativo F_2 viene indicato in **2**

I_3 = Indice di Disponibilità ricambi; la soglia S_3 individuante il tempo di disponibilità dei ricambi viene definita pari a **3** anni

I_4 = Indice di Obsolescenza clinica; tenuto conto della rapida evoluzione tecnologica dei sistemi PET/CT altamente connessi alla evoluzione elettronica e informatica viene considerato obsoleto, sebbene aggiornabile, un sistema con anzianità superiore a 6 anni di servizio; si considera non aggiornabile un sistema di età superiore a 8 anni

I_5 = Indice di Prestazioni aggiuntive; tenuto conto del fatto che il tempo di esame per questo tipologia di indagine diagnostica non è dipendente dall'evoluzione o aggiornamento tecnologico dei sistemi questo indice viene ritenuto influente per la valutazione di obsolescenza

I_6 = Indice di Obsolescenza economica; la percentuale P_6 viene definita pari a **80%**, la durata D_6 pari a **8** anni. Al fine di calcolare il parametro C_6 (canone annuo di noleggio comprensivo di manutenzione) vengono considerati i seguenti fattori, derivati da procedure di acquisto espletate recentemente:

- costo di acquisto di un sistema standard con CT a 16 strati e comprensivo di sistema di post elaborazione, accessori, 12 mesi di garanzia ed installazione pari a euro 1.750.000,
- il costo di manutenzione full risk (inclusi tubi rx) per i 7 anni complessivi post garanzia pari a euro 150.000 annui,
- gli oneri finanziari (applicabili all'importo riferibile alla prima voce, ossia i beni forniti) pari al 4,5% annuo.

Conseguentemente il parametro C_6 è pari a € 428.750 (pari a $(1.750.000 * (1 + 8 * 4,5\%) + 7 * 150.000) / 8$)

Peso w_k ; i pesi vengono impostati ai seguenti valori, indicando l'importanza dell'indice cui si riferiscono: $w_1= 2,5$; $w_2= 2$; $w_3= 1,5$; $w_4= 3$; $w_5= 0$; $w_6= 2$.

Modalità di calcolo oggettivo

A seguito di quanto sopra riportato la formula che consente di valutare oggettivamente il parametro obsolescenza relativamente agli acceleratori lineari in Regione Liguria è la seguente:

$$OBS = 2,5 \cdot I_1 + 2 \cdot I_2 + 1,5 \cdot I_3 + 3 \cdot I_4 + 2 \cdot I_6$$

Sistema integrato PET-CT ed obsolescenza

Si inserisce la tabella relativa all'applicazione della formula con i dati reali regionali suddividendo tra i sistemi installati in strutture pubbliche e sistemi installati in strutture private, ***per le quali non viene valutato il parametro obsolescenza economica***

istemi PET-CT - STRUTTURE PUBBLICHE

18/01/2016 13:41:26

VETUSTA'										AFFIDABILITA'										DISPONIBILITA' RICAMBI									
DICE	AZIENDA	SEDE OPERATIVA	DENOMINAZIONE	MARCA	MODELLO	DATA	ETA' SISTEMA	ETA' MEDIA	ETA' SOGLIA	II	W1	GIORNI DI FERMATA	MEDIA	FATTORE F2	12	W2	DISPONIBILITA' DA	SOGLIA S3	13	W3									
ECCHIAT	DETENTRICE	DETENTORE	STRUTTURA			INSTALLAZIONE	(al 31/12/2016)	REGIONALE	S1	II		PER GIUSTO DELL'APPARECCHIATURA	REGIONALE GIORNI DI FERMATA				DA PARTE DEL PRODUTTORE DI PARTI DI RICAMBIO (anni)												
105002	ASL 6	STAB OSP S ANDREA	MEDICINA NUCLEARE	GE	DISCOVERY 710	01/01/2013	4,00			0		4		2	0		6		0										
106001	ASL 2	OSPEDALE SANTA CROCE DI PIETRA LIGURE	MEDICINA NUCLEARE	SIEMENS	BIOGRAPH 6 H-REZ	01/01/2007	10,00	8,69	8	1	2,5	6	5,79	2	0	2	3	3	1	1,5									
107001	SMASST	SOMMARIVA P FONDI	U.O. MEDICINA NUCLEARE	SIEMENS	BIOGRAPH SENSATION 16	04/05/2007	9,67			1		8			0		3		1										
112001	GALLERIA	E.O. OSPEDALI GALLERIA	MEDICINA NUCLEARE	GE MEDICAL SYSTEMS	DISCOVERY SI PR 16 S	01/12/2005	11,08			1		5			0		2		1										

ANONNE DI NECESSARIO RIPORTATO INCLUIDE ALTRE SISTEMI ED ATTREZZATURE COSMETO DELLA CURA DI GARA CHE HA PORTATO ALL'ACQUISIZIONE DEL SISTEMA PET-CT L'IMPORTO DI ITALI I ULTERIORI RISULTA NON SCOPRIBILE

istemi PET-CT - STRUTTURE PRIVATE

18/01/2016 13:41:26

VETUSTA'										AFFIDABILITA'										DISPONIBILITA' RICAMBI									
DICE	AZIENDA	SEDE OPERATIVA	DENOMINAZIONE	MARCA	MODELLO	DATA	ETA' SISTEMA	ETA' MEDIA	ETA' SOGLIA	II	W1	GIORNI DI FERMATA	MEDIA	FATTORE F2	12	W2	DISPONIBILITA' DA	SOGLIA S3	13	W3									
ECCHIAT	DETENTRICE	DETENTORE	STRUTTURA			INSTALLAZIONE	(al 31/12/2016)	REGIONALE	S1	II		PER GIUSTO DELL'APPARECCHIATURA	REGIONALE GIORNI DI FERMATA				DA PARTE DEL PRODUTTORE DI PARTI DI RICAMBIO (anni)												
102001	ALLIANCE MEDICAL DIAGNOSTIC SRL	ALLIANCE MEDICAL DIAGNOSTIC - VIA DANTE 63-GENOVA	ALLIANCE MEDICAL DIAGNOSTIC SRL	GE	DISCOVERY STE 16	01/01/2008	9,00	9,00	8	1	2,5	5		2	0	2	6	3	0	1,5									

Sistemi PET-CT - STRUTTURE PUBBLICHE

Arretrati al 31/12/2018

		OBsolescenza Clinica				PRESTAZIONI AGGIUNTIVE						
CODICE APPARECCHIATURA	AZIENDA DETENTRICE	SEDE OPERATIVA DETENTORE	DENOMINAZIONE STRUTTURA	MARCA	MODELLO	VALUTAZIONE FISICA SANITARIA	AGGIORNABILE (ETA' >= 8 < 8 ANNI)	OBSOLETO (ETA' >= 8 ANNI)	14	w4	15	w5
PE1005002	ASL6	STAB OSP S. ANTONIA LA SPEZIA	MEDICINA NUCLEARE	GE	DISCOVERY 710	POSITIVA	AGGIORNABILE	NO	0		0	
PEE000001	ASL2	OSPEDALE SANTA CORONA DI PIETRA LIGURE	MEDICINA NUCLEARE	SIEMENS	BIOGRAPH 6 HRZ	POSITIVA	NO	SI	2	3	0	0
PEE007001	SM-ST	SOMMARIVA P FONDI	U.O. MEDICINA NUCLEARE	SIEMENS	BIOGRAPH SENSATION 16	POSITIVA	NO	SI	2		0	0
PEE012001	GALLERIA	E.O. OSPEDALI GALLERIA	MEDICINA NUCLEARE	GE MEDICAL SYSTEMS	DISCOVERY STE 16 S	POSITIVA	NO	SI	2		0	0

(1) IL CANONE DI NOLEGGIO RIPORTATO INCLUDE ALTRE SISTEMI ED ATTREZZATURE OGGETTO DELLA PROCEDURA DI GARA CHE HA PORTATO ALL'ACQUISIZIONE DEL SISTEMA PET-CT; L'IMPORTO DI TALI SISTEMI ULTERIORI RISULTA NON SCORPORABILE

Sistemi PET-CT - STRUTTURE PRIVATE

Arretrati al 31/12/2018

		OBsolescenza Clinica				PRESTAZIONI AGGIUNTIVE						
CODICE APPARECCHIATURA	AZIENDA DETENTRICE	SEDE OPERATIVA DETENTORE	DENOMINAZIONE STRUTTURA	MARCA	MODELLO	VALUTAZIONE FISICA SANITARIA	AGGIORNABILE (ETA' >= 6 < 8 ANNI)	OBSOLETO (ETA' >= 8 ANNI)	14	w4	15	w5
PET003001	ALLIANCE MEDICAL DIAGNOSTIC SRL	ALLIANCE MEDICAL DIAGNOSTIC - VIA DANTE 69-GENOVA	ALLIANCE MEDICAL DIAGNOSTIC SRL	GE	DISCOVERY STE 16	POSITIVA	NO	SI	2	3	0	0

Sistemi PET-CT - STRUTTURE PUBBLICHE

Art. 24 del B. 108/2013

COSPESERENZA ECONOMICA																
CODICE APPARECCHIATURA	AZIENDA DETENTRICE	SEDE OPERATIVA DETENTORE	DENOMINAZIONE STRUTTURA	MARCA	MODELLO	MODALITA' ACQUISIZIONE	CONTRATTO DI MANUTENZIONE FULL RISK	COSTO ANNUO DEL CONTRATTO DI MANUTENZIONE FULL RISK SUL SISTEMA IN USO (SE DI PROPRIETA')	COSTO ANNUO CANONE DI NOLEGGIO/LEASING OPERATIVO (SE NON DI PROPRIETA')	DURATA CANONE DI NOLEGGIO/LEASING OPERATIVO (ANNI)	OMogeneizzazione ad omnicomprensivo del costo annuo del contratto di manutenzione full risk sul sistema in uso (se di proprietà)	STIMA COSTO ANNUO DI MERCATO CANONE DI NOLEGGIO OPERATIVO PER CONTRATTO DI SETTORE ANNI PER ANALOGO SISTEMA NUOVO	PERCENTUALE P6	P6	W6	VALUTAZIONE COMPLESSIVA OSPESERENZA
PET000002	ASL 5	STAB OSP. S. ANDREA LA SPEZIA	MEDICINA NUCLEARE	GE	DISCOVERY 710	NOLEGGIO	SI	€ -	€ 808.052,83 (1)	3	€ -	€ 428.750,00		1		2,08
CP000001	ASL 2	OSPEDALE SANTA CORONA DI PIETRA LIGURE	MEDICINA NUCLEARE	SIEMENS	BIOGRAPH 6 HRREZ	PROPRIETA'	SI	€ 146.300,00	€ -	0	€ 146.300,00	€ 428.750,00	0,8	3		10,00
CP000001	SAHST	SOMMARIVA P FONDI	U.O. MEDICINA NUCLEARE	SIEMENS	BIOGRAPH SENSATION 18	PROPRIETA'	SI	€ 216.159,20	€ -	0	€ 216.159,20	€ 428.750,00		3		10,00
CP012001	GALLIERA	E.O. OSPEDALI GALLIERA	MEDICINA NUCLEARE	GE MEDICAL SYSTEMS	DISCOVERY ST HP 18 S	PROPRIETA'	SI	€ 120.000,00	€ -	0	€ 120.000,00	€ 428.750,00		3		10,00

(1) IL CANONE DI NOLEGGIO RIPORTATO INCLUDE ALTRE SOSTANZE ED ATTREZZATURE OGGETTO DELLA PROCEDURA DI GARA CHE HA PORTATO ALL'ACQUISIZIONE DEL SISTEMA PET-CT L'IMPORTO DI ITALI SISTEMI ULTERIORI RISULTA NON SCORPORABILE

Sistemi PET-CT - STRUTTURE PRIVATE

Art. 24 del B. 108/2013

CODICE APPARECCHIATURA	AZIENDA DETENTRICE	SEDE OPERATIVA DETENTORE	DENOMINAZIONE STRUTTURA	MARCA	MODELLO	VALUTAZIONE COMPLESSIVA OSPESERENZA
PET000001	ALLIANCE MEDICAL DIAGNOSTIC SRL	ALLIANCE MEDICAL DIAGNOSTIC - VIA DANTE 63-GENOVA	ALLIANCE MEDICAL DIAGNOSTIC SRL	GE	DISCOVERY STE 18	9,50

Conclusioni

Per quanto riguarda il numero di apparecchiature necessarie a scopo clinico è stata riscontrata una scarsa letteratura scientifica priva di riferimenti replicabili nei differenti contesti territoriali.

Da un documento prodotto dal Ministero della Salute Neozelandese nel 2008 (27) risulterebbe, per il setting oncologico, ragionevole pianificare una PET scanner per 0.8-1.0 milione di abitanti. Evidentemente non è ragionevole applicare considerazioni basate su dati di più di un decennio fa, al contesto attuale

Altri Autori si sono espressi più recentemente (28), effettuando stime di fabbisogno ma senza una robusta metodologia di fondo validata, giungendo quindi a conclusioni non utilizzabili.

Analizzando i dati statistici sulle dotazioni di PET/CT più recenti (survey eurostat 2014- tabella 1) si evidenzia a livello internazionale una significativa distanza tra le possibili stime e i dati reali. Pertanto appare logico adottare un approccio pragmatico che tenga conto delle dotazioni medie italiane ed europee.

E' ragionevole che qualsiasi decisione circa l'appropriatezza allocativa delle tecnologie tenga conto della opportuna allocazione presso Ospedali ad Alta Specializzazione (Irccs), presso Aree Metropolitane e presso alcuni capoluoghi di Provincia in ragione delle caratteristiche del territorio.

Il dimensionamento attuale di 5 apparecchiature (4 pubbliche ed 1 privata, corrispondete ad 1 PET-CT/300.000 abitanti) sembrerebbe quindi congruente rispetto ai dati europei ed italiani. Valutando gli elevati volumi di attività (eccezione fatta per l'apparecchiatura privata accreditata), i tempi di attesa riferiti e la mobilità extra-regionale per tale tipologia di prestazioni (2.700 prestazioni nel biennio 2014-2015) potrebbe essere ragionevole un modesto incremento.

Peraltro, il mantenimento di tale struttura di offerta richiede un impegno di risorse rilevante, essendo ben 3 della 4 PET-CT pubbliche in via di obsolescenza e pertanto da sostituire in tempi brevi.

L'eventuale acquisizione di una apparecchiatura presso un IRCCS, destinata in parte ad attività di ricerca, acquisita tramite specifico finanziamento, consentirebbe di aumentare l'offerta, traguardando eventualmente la produzione della apparecchiatura accreditata (circa 650/esami anno) riportandola in un contesto operativo maggiormente appropriato.

ALLEGATO TABELLA 3

Tabella 3 - Indicazioni oncologiche					
QUESITO CLINICO E TECNICA PET/CT	Appropriata	Possibilità di urgenza clinica intrinseca*	Potenzialmente appropriata	Discutibile	Probabilmente Inappropriata
18F-FDG-PET/CT nel Carcinoma del Polmone non a piccole cellule (NSCLC)	Diagnosi (caratterizzazione metabolica T >8mm)	B	Biopsia PET guidata (percorso individualizzato proposto dal referente clinico o da una valutazione multidisciplinare, in caso di lesione eterogenea)	Valutazione precoce della risposta	
	Stadiazione nella malattia localmente avanzata o metastatica candidata al trattamento loco-regionale per escludere metastasi a distanza (non per le metastasi cerebrali)	B			
	Valutazione della risposta al termine del trattamento	B			
	Sospetta recidiva sulla base di indagini TC/ECO	B			
	Definizione del piano di trattamento RT	B			
	Caratterizzazione reperto dubbio post trattamento	D			Follow-up nel paziente asintomatico
Carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC)	Valutazione della risposta al termine del trattamento chemioterapico (per escludere progressione e confermare indicazione chirurgica)	P	Stadiazione pre trattamento in malattia limitata	Caratterizzazione Tumore primitivo (percorso individualizzato proposto dal referente clinico o da una valutazione multidisciplinare)	
			Valutazione dopo terapia nella malattia limitata		

			Biopsia PET Guidata (percorso individualizzato proposto dal referente clinico o da una valutazione multidisciplinare)	Follow-up nel paziente asintomatico	
			Stadiazione (conferma di indicazione nei pazienti operabili)		
			Definizione del Piano di Trattamento RT (percorso individualizzato proposto dal referente clinico o da una valutazione multidisciplinare)	Sospetta recidiva sulla base di Indagini TC/ECO/marcatore tumorale	
18F-FDGPET/CT nel Carcinoma della Testa e del Collo (malattia localmente avanzata)	Biopsia PET Guidata	B			Caratterizzazione Tumore primitivo
	Stadiazione (nelle forme localmente avanzate per escludere localizzazioni a distanza)	B			
	Valutazione della risposta al termine del trattamento	B			
	Sospetta recidiva sulla base di Indagini TC/ECO/RM	B	Follow-up nel paziente asintomatico		Valutazione precoce della risposta
	Definizione del Piano di Trattamento RT	B			
	Ricerca tumore primitivo	B			
18F-FDGPET/CT nei linfomi (HL e linfomi aggressivi)	Stadiazione	N			Caratterizzazione Tumore primitivo
	Stadiazione in corso di sindrome mediastinica	U			
	Valutazione della risposta al termine	B	Biopsia PET Guidata	Definizione del Piano di	Definizione del Piano di

	del trattamento		(localizzazione linfonodo > significativo per biopsia nel caso di adenopatie multiple)	Trattamento RT	Trattamento RT
	Sospetta recidiva sulla base di indagini TC/ECO/RM	B			
	Valutazione precoce della risposta (INTERIM PET IN HL)	B		Valutazione precoce risposta alla terapia (dopo 1-2 cicli di trattamento) se valutazione basale NON effettuata	Follow-up nel paziente asintomatico e con indici di laboratorio nella norma
18F-FDGPET/CT nei linfomi follicolari e mantellari	Valutazione attività metabolica per miglior definizione prognostica in sospetta malattia indolente	D	Biopsia PET Guidata (localizzazione linfonodo > significativo per biopsia nel caso di adenopatie multiple)	Valutazione precoce della risposta	Valutazione precoce della risposta
			Stadiazione (percorso individualizzato proposto dal referente clinico o da una valutazione multidisciplinare)		Follow-up nel paziente asintomatico e con indici di laboratorio nella norma
			Valutazione della risposta al termine del trattamento nei linfomi follicolari (percorso individualizzato proposto dal referente clinico o da una valutazione multidisciplinare)		
			Sospetta recidiva sulla base di Indagini TC/ECO/RM (percorso individualizzato proposto dal referente clinico o da una	Definizione del Piano di Trattamento RT	Definizione del Piano di Trattamento RT

			valutazione multidisciplinare)		
			Impostazione programma terapeutico (nei linfomi follicolari in stadio iniziale per i quali si prevede solo IFRT)		
Linfomi marginale e indolenti			Conferma di sospetta trasformazione in alto grado		Valutazione attività metabolica per miglior definizione prognostica in sospetta malattia indolente
Plasmocitoma solitario	Stadiazione e verifica trattamento nel plasmocitoma solitario	D			
	Individuazione plasmocitomi o localizzazioni extra-midollari				
Mieloma sintomatico	Definizione lesioni ossee nel mieloma multiplo	D			
	Valutazione del grado di risposta alla fine della prima linea di terapia in caso di presenza di lesioni positive alla diagnosi	B			
18F-FDGPET/CT nei tumori stromali gastrointestinali (GIST)	Caratterizzazione Tumore primitivo (e stadiazione se FDG avida)	B		Biopsia PET Guidata	Biopsia PET Guidata
	Valutazione precoce della risposta	B			Follow-up nel paziente asintomatico
	Sospetta recidiva con esame TC non	B			Definizione del Piano di

	conclusivo				Trattamento RT
	Monitoraggio durante il trattamento	B			
18F-FDGPET/CT nel Carcinoma dell'Esophago (localmente avanzato)	Stadiazione in paziente potenzialmente operabile	B	Definizione del Piano di Trattamento RT (percorso individualizzato proposto dal referente clinico o da una valutazione multidisciplinare)		Caratterizzazione Tumore primitivo
					Biopsia PET Guidata
	Sospetta recidiva sulla base di Indagini TC/ECO/RM	B			Valutazione precoce della risposta
					Valutazione della risposta al termine del trattamento
					Follow-up nel paziente asintomatico
18F-FDGPET/CT nell'Adenocarcinoma del Pancreas	Stadiazione (nei pazienti candidati a chirurgia per escludere metastasi a distanza)	B	Definizione del Piano di Trattamento RT (percorso individualizzato proposto dal referente clinico o da una valutazione multidisciplinare)	Sospetta recidiva sulla base di Indagini TC/ECO/marcatore tumorale	Caratterizzazione Tumore primitivo
					Biopsia PET Guidata
					Valutazione precoce della risposta
					Valutazione della risposta al termine del trattamento
					Follow-up nel paziente asintomatico
18F-FDG PET/CT nel Carcinoma del Colon-Retto	Stadiazione nella malattia localmente avanzata o metastatica, candidata a trattamento loco-regionale, per escludere altre M+ a distanza	B			Caratterizzazione T primitivo

	Sospetta recidiva sulla base di indagini TC/ECO/RM e/o elevazione marker (CEA o CA19.9) con radiologia convenzionale dubbia	B			Biopsia PET guidata
	Ristadiazione di pazienti con lesioni metastatiche potenzialmente operabili per escludere altre localizzazioni	B			
18F-FDGPET/CT nel Carcinoma dello Stomaco			Stadiazione (nei pazienti candidati a chirurgia per valutazione metastasi a distanza)		Caratterizzazione Tumore primitivo
					Biopsia PET Guidata
					Valutazione precoce della risposta
			Sospetta recidiva sulla base di Indagini TC/ECO/RM marcatore (percorso individualizzato proposto dal referente clinico o da una valutazione multidisciplinare)		Valutazione della risposta al termine del trattamento
					Follow-up nel paziente asintomatico
					Definizione del Piano di Trattamento RT
18F-FDGPET/CT Carcinomi neuroendocrini scarsamente differenziati	Completamento di stadiazione				
18F-FDGPET/CT nel Melanoma (malattia a rischio intermedio/elevato per metastasi a distanza)	Stadiazione per escludere localizzazioni a distanza in casi sospetti	B			Caratterizzazione Tumore e Follow up asintomatici
					Biopsia PET Guidata
	Sospetta recidiva potenzialmente	B			Valutazione precoce della

	operabile sulla base di Indagini TC/ECO/RM				risposta
					Definizione del Piano di Trattamento RT
					Valutazione della risposta al termine del trattamento
18F-FDGPET/CT nel Carcinoma della Mammella	Sospetta recidiva sulla base di Indagini TC/ECO/RM / marcatore tumorale	B	Stadiazione (indicata all'interno di un percorso individualizzato proposto dal referente clinico o da una valutazione multidisciplinare e in particolare nei G2-G3 localmente avanzati o Luminal B <50anni, o in presenza di mutazioni)		Caratterizzazione Tumore primitivo
					Biopsia PET Guidata
	recidiva di malattia potenzialmente operabile	B			Valutazione precoce della risposta
					Valutazione della risposta al termine del trattamento
					Follow-up nel paziente asintomatico
					Definizione del Piano di Trattamento RT
18F-FDGPET/CT nel Tumore Primitivo a Sede Ignota		B			
	Ricerca tumore primitivo		Biopsia PET Guidata (percorso individualizzato proposto dal referente clinico o da una valutazione multidisciplinare, una volta individuata la sede primitiva)		Stadiazione
					Valutazione precoce della risposta
					Valutazione della risposta al termine del trattamento
					Follow-up nel paziente asintomatico
					Sospetta recidiva sulla

					base di Indagini TC/ECO/RM
					Definizione del Piano di Trattamento RT
18F-FDGPET/CT nel Carcinoma della Cervice Uterina	Sospetta recidiva sulla base di Indagini TC/ECO/RM	B	Stadiazione (percorso individualizzato proposto dal referente clinico o da una valutazione multidisciplinare)		Caratterizzazione Tumore primitivo
				Biopsia PET Guidata	Biopsia PET Guidata
	Definizione del Piano di Trattamento RT (percorso individualizzato proposto dal referente clinico o da una valutazione multidisciplinare)	B		Valutazione precoce della risposta	Valutazione precoce della risposta
				Follow-up nel paziente asintomatico	Follow-up nel paziente asintomatico
18F-FDGPET/CT nel Carcinoma dell'Ovaio	Sospetta recidiva sulla base di Indagini TC/ECO/RM, marcatore tumorale CA125	B	Stadiazione (percorso individualizzato proposto dal referente clinico o da una valutazione multidisciplinare)		Caratterizzazione Tumore primitivo
					Biopsia PET Guidata
					Valutazione precoce della risposta
			Valutazione della risposta al termine del trattamento (percorso individualizzato proposto dal referente clinico o da una valutazione multidisciplinare)		Follow-up nel paziente asintomatico
					Definizione del Piano di Trattamento RT
18F-FDG PET/CT nei Tumori del testicolo (seminoma)			Ristadiazione in caso di sospetta recidiva nei		T Caratterizzazione Tumore

			seminomi (percorso individualizzato proposto dal referente clinico o da una valutazione multidisciplinare)		primitivo
			Valutazione della risposta al termine del trattamento (percorso individualizzato proposto dal referente clinico o da una valutazione multidisciplinare)		Biopsia PET Guidata
			Valutazione della risposta al termine del trattamento (percorso individualizzato proposto dal referente clinico o da una valutazione multidisciplinare)		Valutazione precoce della risposta
			Stadiazione (percorso individualizzato proposto dal referente clinico o da una valutazione multidisciplinare)		Follow-up nel paziente asintomatico
			Valutazione precoce della risposta (percorso individualizzato proposto dal referente clinico o da una valutazione multidisciplinare)		Definizione del Piano di Trattamento RT
18F-FDGPET/CT nel Sarcoma (istotipo a grado elevato)	Sospetta recidiva sulla base di Indagini TC/ECO/RM	B	Biopsia PET Guidata (percorso individualizzato proposto dal referente clinico o da una valutazione multidisciplinare)		Caratterizzazione Tumore primitivo
			Stadiazione (percorso individualizzato proposto dal referente clinico o da una valutazione multidisciplinare)		Follow-up nel paziente asintomatico
			Valutazione precoce della risposta (percorso individualizzato proposto dal referente clinico o da una valutazione multidisciplinare)		Definizione del Piano di Trattamento RT
			Valutazione della risposta al termine del trattamento (percorso individualizzato)		

			proposto dal referente clinico o da una valutazione multidisciplinare)		
18F-FDGPET/CT nel Carcinoma della Tiroide (Carcinoma Differenziato)	Sospetta recidiva sulla base di Indagini TC/ECO/marcatore Tireoglobulina (in particolare nei pazienti con scintigrafia negativa post-terapia con Iodio-131 e Tireoglobulina elevata)	D	Valutazione della risposta in corso di terapia sistemica con farmaci biologici		Caratterizzazione Tumore primitivo
					Biopsia PET Guidata
					Valutazione precoce della risposta
					Valutazione della risposta al termine del trattamento
					Follow-up nel paziente asintomatico
					Definizione del Piano di Trattamento RT
18F-FDGPET/CT nel Carcinoma della Tiroide (Carcinoma Indifferenziato)	Caratterizzazione Tumore primitivo (in particolare nei pazienti alla diagnosi, che non captano lo I-131 la positività all'FDG è intensa nei tumori indifferenziati e la intensità di captazione è un indice prognostico negativo)	B	Valutazione della risposta al termine del trattamento (percorso individualizzato proposto dal referente clinico o da una valutazione multidisciplinare)		Biopsia PET Guidata
					Valutazione precoce della risposta
					Follow-up nel paziente asintomatico
	Stadiazione	B			Follow-up nel paziente asintomatico
	Sospetta recidiva sulla base di Indagini TC/ECO/marcatore Tireoglobulina	B			Definizione del Piano di Trattamento RT

18F-Fluoro DOPA PET/CT nel Carcinoma Midollare della Tiroide	Stadiazione	B	Caratterizzazione Tumore primitivo (come metodica di secondo livello dopo ecografia tiroidea e valutazione marcatore elevato - Calcitonina)		Biopsia PET Guidata
	Sospetta recidiva sulla base di Indagini TC/ECO/RM o rialzo Calcitonina	B			Follow-up nel paziente asintomatico
					Valutazione della risposta al termine del trattamento
18F-Fluoro DOPA PET/CT nel Carcinoma Midollare della Tiroide e nel feocromotoma, paraganglioma e neuroblastoma	Stadiazione	B	Caratterizzazione Tumore primitivo (come metodica di secondo livello dopo imaging morfologico e valutazione marcatore elevato)		
	Sospetta recidiva sulla base di Indagini TC/ECO/RM o MIBG	B			Follow-up nel paziente asintomatico
					Definizione del Piano di Trattamento RT
					Valutazione della risposta al termine del trattamento
18F/11C-Colina PET/CT nel Carcinoma della Prostata	Stadiazione dopo prostatectomia del tumore primitivo se PSA elevato)	D	Valutazione della risposta al termine del trattamento (percorso individualizzato proposto dal referente clinico o da una valutazione multidisciplinare nel caso di paziente sottoposto a trattamento RT)		Caratterizzazione Tumore primitivo
					Biopsia PET Guidata

	Sospetta recidiva sulla base di Indagini TC/ECO/RM marcatore tumorale	D	Casi particolari di ripresa biochimica durante il trattamento (il livello soglia di PSA di 0.2 ng/ml va discusso all'interno di un percorso individualizzato) proposto dal referente clinico o da una valutazione multidisciplinare)		Valutazione precoce della risposta
					Follow-up nel paziente asintomatico
11C-Metionina; 18F-DOPA PET/CT nelle neoplasie cerebrali	diagnosi differenziale tra lesioni neoplastiche e non	B	Piani di trattamento per RT		
	sospetta ripresa di malattia con MRI non conclusiva	B	Guida per biopsia		
	diagnosi differenziale tra radionecrosi e recidiva (con MRI non conclusiva)	B			
	Valutazione nel sospetto di pseudorisposta o pseudoprogressione	B			
18NaF per sospetta malattia scheletrica secondaria	Verifica diagnostica in paziente con imaging (scintigrafico e CT) dubbio	P			
PET con 68Ga-DOTATOC nei carcinomi neuroendocrini ben differenziati	Sospetta recidiva o progressione di malattia in caso di TC non conclusiva	D	Valutazione in pazienti con NET G3 o forme scarsamente differenziate (indicata FDG PET)		
	conferma espressione del recettore della somatostatina in pazienti con NET	D			
	selezione di pazienti con NET per terapia radiorecettoriale	D			

18F-FDG PET/CT nelle malattie infettive infiammatorie	Sarcoidosi	D	Valutazione di infezione epatica e renale (di cisti renale)	Piede diabetico	
	Osteomielite periferica non post-chirurgica, non piede diabetico)	B		Sospetta infezione di protesi	
	Sospetta infezione spinale (spondilodiscite o osteomielite vertebrale non post-chirurgica)	U	Infezione di materiale intramiocardico	Infezione di protesi vascolare	
	Febbre di origine sconosciuta (Vera Sec Durak e Street.	U		Malattia infiammatoria intestinale	
	Febbre post-chirurgica	B	Infezioni opportunistiche in immunodeficienza		
	Febbre correlata a sepsi ricorrente	B	Malattia di Castleman		
	Febbre in immunodeficienza	B			
	Ricerca infezioni metastatiche	B	Valutazione attività processi tubercolari		
	Valutazione di pazienti con batteriemia d alto rischio	B			
	Valutazione iniziale vasculite	D	Sospetta Endocardite di valvole native o di protesi (dopo ≥3 mesi dall'intervento)		
Sindromi paraneoplastiche	Sospetta sindrome paraneoplastica in paziente con tac total body negativa	D			
18F-FDG PET nei pazienti con deterioramento cognitivo	Pazienti con deterioramento cognitivo persistente non spiegato nel sospetto di sottostante malattia di Alzheimer	P			

	Nel paziente demente per diagnosi differenziale della sottostante eziologia se non chiarita dal quadro clinico, MRI e follow up	P			
Traccianti fluorurati per Imaging PET dei depositi di amiloide nei pazienti con deterioramento cognitivo	pazienti con deterioramento cognitivo persistente non spiegato nonostante siano stati eseguite MRI ed FDG PET o dosaggio di Tau/Ab42 nel liquor	P			
	paziente con sospetto AD ad esordio presenile o con sintomi atipici (MRI e FDG o liquor non dirimenti)	P			
18F-FDG PET nei pazienti epilettici	Pazienti con epilessia refrattaria candidati a trattamento chirurgico e con dati MRI ed EEG inconclusivi o discordanti	P			
18F-FDG PET in cardiologia	Pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e area di necrosi alla scintigrafia miocardica di perfusione	B			

La colonna “appropriata” riflette le indicazioni la cui appropriatezza è da considerarsi di grado A;	
La colonna “potenzialmente appropriata” rappresenta le condizioni cliniche in cui l'indicazione è richiesta ad un panel di discussione (DMT)	
La colonna “probabilmente inappropriata” rappresenta le condizioni in cui la letteratura attuale tende a negare una utilità di PET/CT	
* I livelli di urgenza si riferiscono esclusivamente al quesito clinico e non agli aspetti sanitari. Sono definiti secondo i seguenti criteri	
	U < 72h
	B <15 gg
	D <60 gg
	P programmabile

Referenze bibliografiche

- 1) Brownell GL, Sweet WH. *Scanning of positron-emitting isotopes in diagnosis of intracranial and other lesions*. Acta radiol. 1956 Jul-Aug;46(1-2):425-34.
- 2) Von Schulthess GK., *Cost considerations regarding an integrated CT-PET system*. Eur Radiol. 2000;10 Suppl 3:S377-80.
- 3) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- 4) D. Volterrani, P.A. Erba, G. Mariani, *Fondamenti di medicina nucleare*, Springer
- 5) International Electrotechnical Commission. EN 61675-1: *Dispositivi di visualizzazione di immagini a radionuclidi. Caratteristiche e condizioni di prova. Parte 1: Tomografi a emissione di positrone*. Geneva, Switzerland: International Electrotechnical Commission; 1998.
- 6) National Electrical Manufacturers Association. NEMA Standards Publication NU 2-2001: *Performance Measurements of Positron Emission Tomographs*. Rosslyn, VA: National Electrical Manufacturers Association; 2001
- 7) National Electrical Manufacturers Association. NEMA Standards Publication NU 2-1994: *Performance Measurements of Positron Emission Tomographs*. Washington, DC: National Electrical Manufacturers Association; 1994.
- 8) D.Lgvo 187/2000
- 9) http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Healthcare_resource_statistics_-_technical_resources_and_medical_technology
- 10) http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Healthcare_resource_statistics_-_technical_resources_and_medical_technology
- 11) http://www.agenas.it/images/agenas/hta/report_hta/Report_HTA_PET-CT_cancer_staging.pdf
- 12) Linee guida per l'utilizzo dell'imaging PET/CT in oncologia, Regione Emilia Romagna: https://www.aimn.it/pubblicazioni/LG/LG_FDG_PET_EmilRom_07.pdf
- 13) Linee guida per l'utilizzo dell'imaging PET/CT in oncologia, Regione Lombardia: <http://www.mednucleare.it/Contenuti/Linee%20Guida%20Cliniche/2015%20Appropriatezza%20PET-CT.pdf>
- 14) http://www2.arssveneto.it/html_pages/documents/Quaderno_3.pdf
- 15) Linee guida US per l'utilizzo della PET/CT in ambito oncologico: <https://www.nccn.org/>.
- 16) Varrone A, Asenbaum S, Vander Borgh T, Booij J, Nobili F, Någren K, Darcourt J, Kapucu OL, Tatsch K, Bartenstein P, Van Laere K; *European Association of Nuclear Medicine Neuroimaging Committee.. EANM guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2*. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009 Dec;36(12):2103-10. doi: 10.1007/s00259-009-1264-0. PubMed PMID: 19838705
- 17) McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. *The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease*. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):263-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005. PubMed PMID: 21514250; PubMed Central PMCID: PMC3312024
- 18) Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, Karlawish JH, Rowe CC, Carrillo MC, Hartley DM, Hedrick S, Pappas V, Thies WH; Alzheimer's Association.; Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.; Amyloid Imaging Taskforce.. *Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association*. *Alzheimers Dement*. 2013 Jan;9(1):e-1-16. PubMed PMID: 23360977; PubMed Central PMCID: PMC3733252.
- 19) Guerra UP, Nobili FM, Padovani A, Perani D, Pupi A, Sorbi S, Trabucchi M. *Recommendations from the Italian Interdisciplinary Working Group (AIMN, AIP, SINDEM) for the utilization of amyloid imaging in clinical practice*. *Neurol Sci*. 2015 Jun;36(6):1075-81. doi: 10.1007/s10072-015-2079-3. PubMed PMID: 25616445

- 20) <http://www.asnc.org/files/PET%20MP%20&%20Glucose%20Metabolism%202009.pdf>
- 21) Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL; Document Reviewers., Erol Ç, Nihoyannopoulos P, Aboyans V, Agewall S, Athanassopoulos G, Aytekin S, Benzer W, Bueno H, Broekhuizen L, Carerj S, Cosyns B, De Backer J, De Bonis M, Dimopoulos K, Donal E, Drexel H, Flachskampf FA, Hall R, Halvorsen S, Hoen B, Kirchhof P, Lainscak M, Leite-Moreira AF, Lip GY, Mestres CA, Piepoli MF, Punjabi PP, Rapezzi C, Rosenhek R, Siebens K, Tamargo J, Walker DM. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015 Nov 21;36(44):3075-128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319.
- 22) Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ, Barsic B, Lockhart PB, Gewitz MH, Levison ME, Bolger AF, Steckelberg JM, Baltimore RS, Fink AM, O'Gara P, Taubert KA; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective Endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:1435–1486. doi: 10.1161/CIR.0000000000000296.
- 23) Jamar F, Buscombe J, Chiti A, Christian PE, Delbeke D, Donohoe KJ, Israel O, Martin-Comin J, Signore A. EANM/SNMMI guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection. *J Nucl Med*. 2013 Apr;54(4):647-58. doi: 10.2967/jnumed.112.112524. PMID: 23359660
- 24) Libro Bianco Sanita' Regione Liguria:
http://www.alisa.liguria.it/index.php?option=com_content&view=article&id=1043&Itemid=450
- 25) <http://www.registri-tumori.it/cms/>
- 26) IAEA Human Health Series. Planning a PET centre.
http://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1457_web.pdf
- 27) Assessment of the Business Case for Positron Emission Tomography (PET) Scanning. Published in July 2008 by the Ministry of Health PO Box 5013, Wellington, New Zealand www.moh.govt.nz).
- 28) The Medical Case for a Positron Emission Tomography and X-ray Computed Tomography Combined Service in Oman. Naima K. Al-Bulushi, Dale Bailey, and Giuliano Mariani. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2013 Nov; 13(4): 491–501.)