



Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria



**LE MALATTIE
DELLA TIROIDE
(DALLA DIAGNOSI ALLA TERAPIA)**

Focus sui percorsi aziendali

A cura del Gruppo tiroide ASL AL()*

1° edizione

19 marzo e 2 aprile 2011

*Ospedale "S. Spirito"
Casale Monferrato*

(*) deliberazione del DG 2010/357 del
23/03/2010

21/03/2011

*radioterapia
metabolica
delle tireopatie
ornella testori*



Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria

REGIONE
PIEMONTE
www.regione.piemonte.it/sanita

Non c'è cura
senza cuore
Sistema Sanitario Regionale del Piemonte



La tiroide ha la capacità di catturare lo iodio dal circolo, di fissarlo in molecole, di stoccarlo nel follicolo tiroideo

Tireopatie suscettibili di radioterapia metabolica con ^{131}I

- ❖ **ipertiroidismo autoimmune (morbo di Basedow)**
- ❖ **ipertiroidismo da autonomia tiroidea nodulare (uni- o multi)**
- ❖ **gozzo eucrino in pazienti non operabili o che rifiutino l'intervento chirurgico**
- ❖ **recidiva di gozzo già sottoposto ad intervento chirurgico**
- ❖ **ablazione di residuo tiroideo dopo tiroidectomia in paziente con oftalmopatia basedowiana**
- ❖ **ablazione di residuo tiroideo dopo tiroidectomia per carcinoma differenziato della tiroide (CDT)**
- ❖ **trattamenti successivi di CDT x persistenza, progressione locale o a distanza**



Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria

REGIONE
PIEMONTE
www.regione.piemonte.it/sanita

Non c'è cura
senza cuore
Sistema Sanitario Regionale del Piemonte



PER TUTTE (benigne e maligne)

Controindicazione assoluta: gravidanza

Controindicazioni relative:

- ✓ allattamento
- ✓ età prepubere
- ✓ incapacità a cooperare con la procedura e seguire le istruzioni di ordine radioprotezionistico

PER LE TIREOPATIE BENIGNE, inoltre:

- ✓ grave tireotossicosi non controllata farmacologicamente
- ✓ oftalmopatia basedowiana grave in fase attiva

Non indicazione: tireopatie a bassa captazione



Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria

REGIONE
PIEMONTE
www.regione.piemonte.it/sanita

Non c'è cura
senza cuore
Sistema Sanitario Regionale del Piemonte



Obiettivi : ottenere

nel **M di Basedow** : rapidamente una condizione di ipotiroidismo
nell'**autonomia uni/multinodulare**: eutiroidismo
nel **gozzo eucrino**: riduzione significativa delle dimensioni e dei
sintomi compressivi

**Procedure pre-trattamento, in stretta collaborazione tra
medico proponente e specialista in medicina
nucleare, entrambi responsabili del trattamento**



Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria

REGIONE
PIEMONTE
www.regione.piemonte.it/sanita

Non c'è cura
senza cuore
Sistema Sanitario Regionale del Piemonte



1

“Visita medico nucleare pre-trattamento” :

- **verifica dell' indicazione:**

recenti indagini relative all'ipertiroidismo

(TSH, fT3, fT4, AbTPO, Ab anti-recettore del TSH nel caso di Morbo di Basedow)

- **verifica di controindicazioni, non indicazioni**

- **anamnesi farmacologica, con particolare attenzione a terapie con farmaci tireostatici, ormoni tiroidei e/o esposizione a sostanze o prodotti ad elevato contenuto iodico.**



Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria



CATEGORIE di PRODOTTI eccessivamente ricchi in IODIO	tempo necessario di astensione
FARMACI sotto qualsiasi forma: spray, compressa, dentifricio, collutorio, espettorante, tintura, pomata, lavanda... (<u>Jodosan</u> , <u>Antoral</u> , <u>Neojodarsolo</u> , <u>Betadine</u> , Tintura di Iodio, Soluzione di <u>Lugol</u> , <u>Braunol</u> , <u>Citrosil bruno</u> , <u>Rubjovit</u> , <u>Cordarone</u> , <u>Mexaform Somatoline</u> , ...)	3 - 6 mesi
mezzi di contrasto radiologici iodati liposolubili	3 - 6 mesi
mezzi di contrasto radiologici iodati idrosolubili	1 - 2 mesi
Alghe marine sotto qualsiasi forma (lassativi, prodotti omeopatici, cucina esotica, prodotti dimagranti e anticellulite...)	3 - 6 mesi
Derivati di animali marini (olio di fegato di merluzzo, oli di pesce, cartilagine di squalo, <u>chitosano</u> ..)	1 - 4 mesi
Trattamenti termali <u>salso-bromo-jodici</u> e salso-iodici.	3 - 6 mesi
cibo marino (pesci crostacei mitili) sale iodato alimentare alcuni multivitaminici e integratori minerali sono sospettabili alimenti e cosmetici contenenti colorante rosso-bruno	2 - 4 settimane



Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria



www.regione.piemonte.it/sanita



visita medico nucleare pretrattamento

2

- valutazione di scintigrafia con ^{99m}Tc (la captazione è valida ? nodi caldi ? nodi freddi?)
- valutazione di ecografia (nodi freddi sospetti ? volume del tessuto tiroideo bersaglio?)
- valutazione di citologia
(la FNAC di nodi caldi non è indicata se non in casi eccezionali e nei bambini)
- programmazione della sospensione del tireostatico:
 - *M di Basedow*: minimo per 3 giorni prima dell'inizio della procedura dosimetrica.
 - *Autonomia tiroidea*: almeno per 3 settimane
 - eventualmente associare beta-bloccante
- valutazione dell' oftalmopatia (M. di Basedow): profilassi con glucocorticoidi, iniziando 24 ore dopo la somministrazione dell'attività terapeutica di ^{131}I (es: *0.4-0.5 mg/Kg di prednisone pro die per 2-4 settimane con riduzione scalare per una durata complessiva di 3 mesi, con protezione gastrica eventuale*).
Astensione completa dal fumo. Eventuale consulenza oftalmologica.
- *Gozzo multinodulare eucrino*: se assume IT_4 , sospendere per almeno 4 settimane
- valutare l'entità della compressione, con eventuale consulenza ORL e profilassi con glucocorticoidi. L'efficacia del trattamento è incrementata dalla somministrazione di rhTSH, al momento off-label



Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria

REGIONE
PIEMONTE
www.regione.piemonte.it/sanita

Non c'è cura
senza cuore
Sistema Sanitario Regionale del Piemonte



visita medico nucleare pretrattamento: informare il paziente

3

- vantaggi, rischi, terapie alternative
- norme di comportamento ai fini radioprotezionistici (per scritto)
- consigliare ai pazienti in età fertile (uomini e donne) di evitare il concepimento per almeno 4 mesi dopo il trattamento
- consenso informato (con promessa di adesione alle norme)



CONSENSO INFORMATO al TRATTAMENTO con ^{131}I dell'IPERTIROIDISMO/GOZZO

Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria



Egregio Signore / Gentile Signora,
la terapia con ^{131}I rappresenta per Lei – in questo momento – la modalità di trattamento più adeguata per curare la sua forma di ipertiroidismo (eccessiva produzione di ormoni tiroidei)/ gozzo.

Dopo essere stato ingerito, il ^{131}I è accumulato in larga parte nella tiroide mentre la quota rimanente è eliminata con le urine in pochi giorni. Le radiazioni emesse dal ^{131}I distruggono un numero variabile di cellule tiroidee e la piena e completa guarigione si raggiunge usualmente in 3 mesi. Nel ^{131}I è presente una quantità trascurabile di iodio e pertanto anche i pazienti allergici a tale sostanza possono assumerlo con sicurezza.

In genere, già dopo la prima somministrazione, il ^{131}I si dimostra efficace anche se a volte per normalizzare la funzione tiroidea è necessario somministrare due o tre somministrazioni.

Come conseguenza del trattamento con ^{131}I può insorgere ipotiroidismo, dopo alcuni mesi ma anche dopo anni con conseguente necessità di dover assumere ormoni tiroidei ogni giorno e per tutta la vita. L'ipotiroidismo rappresenta l'obiettivo terapeutico in caso di malattia di Basedow mentre solo il 15-20% dei pazienti con gozzo manifesta ipotiroidismo dopo la terapia.

In rari casi la terapia con ^{131}I può provocare un transitorio peggioramento dell'ipertiroidismo, curabile con farmaci. In rari casi dopo il trattamento la tiroide può gonfiarsi e provocare un modesto dolore per 3 o 4 giorni. Questi disturbi scompaiono spontaneamente, non comportano conseguenze e possono essere attenuati con terapia antinfiammatoria.

Il ^{131}I non può essere somministrato a donne in gravidanza o durante l'allattamento ed è necessario per tutte le donne in età fertile esibire prima del trattamento un test di gravidanza negativo eseguito pochi giorni prima.

Dopo la somministrazione del ^{131}I e prima di iniziare una gravidanza è preferibile far trascorrere un intervallo minimo di 4 mesi, per raggiungere anche un completo equilibrio ormonale tiroideo.

In alcuni pazienti con esoftalmo si può osservare un peggioramento dell'oftalmopatia dopo trattamento con ^{131}I . Una terapia corticosteroidica di copertura impedisce tale peggioramento e fa sì che la presenza di esoftalmo non costituisca una controindicazione al trattamento con ^{131}I .

Il ^{131}I è utilizzato fin dagli anni '50 per la terapia delle malattie tiroidee; numerosi studi condotti per alcuni decenni su centinaia di migliaia di casi hanno dimostrato l'assoluta sicurezza della terapia. In particolare non è stato evidenziato un aumento di tumori, né (in caso di gravidanza) della probabilità di aborto o di malformazioni del nascituro.

DICHIARAZIONE DI ACCETTAZIONE DELLA TERAPIA CON ^{131}I

Il sottoscritto, nato a il dichiara di aver letto questo modulo e di aver ricevuto dettagliate informazioni sui vantaggi e sui rischi della terapia con ^{131}I del l'ipertiroidismo/gozzo; di aver potuto rivolgere al medico nucleare le domande ritenute necessarie e aver ottenuto in merito risposte esaurienti, soddisfacenti e comprese.

Sulla base di quanto sopra comunicatomi ed in piena libertà di giudizio accetto il trattamento proposto.

Luogo, _____ Data _____ Firma del Paziente _____ Firma del Medico _____



Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria

ISTRUZIONI sul COMPORTAMENTO da SEGUIRE dopo il TRATTAMENTO con ¹³¹I dell'IPERTIROIDISMO



REGIONE
PIEMONTE
www.regione.piemonte.it/sanita



Non c'è cura
senza cuore
Sistema Sanitario Regionale del Piemonte



Egregio Signore, Gentile Signora,
poiché la cura da Lei ricevuta ha richiesto la somministrazione di una sostanza radioattiva, è necessario evitare che altre persone vengano esposte al rischio da radiazioni.

Per questo motivo è Suo obbligo rispettare, per il periodo indicato, le norme di comportamento di seguito elencate in maniera che i Suoi familiari e gli altri individui della popolazione non vengano sottoposti ad una esposizione alle radiazioni superiore ai limiti fissati dalla legislazione vigente. Nel caso in cui Lei non rispetti le norme indicate, Le rammentiamo la Sua personale responsabilità per l'eventuale esposizione di altre persone al rischio di radiazioni ionizzanti.

Le istruzioni sotto elencate, se non altrimenti specificato, devono essere eseguite per un periodo di**giorni**.

Per il periodo sopra indicato, sia al lavoro che a casa, dovrebbe mantenersi alla distanza maggiore possibile dagli altri; in ogni caso a distanza maggiore di 1 metro e quando si ferma a lungo con gli altri (per più di un'ora) a distanza maggiore di 2 metri.

I bambini di età inferiore ai 2 anni non dovrebbero essere da Lei accuditi e dovrebbe evitare il più possibile contatti diretti.

Se le persone con cui Lei viene a contatto hanno età superiore a 60 anni, il rischio dovuto all'esposizione alle radiazioni ionizzanti è molto più basso e può non seguire le istruzioni sopra riportate.

Nei confronti del partner ogni contatto stretto non dovrebbe superare la mezz'ora al giorno. E' necessario dormire in camere separate. Se questo non è possibile è necessario mantenere una distanza tra i due letti di almeno 2 metri.

Durante i primi giorni è raccomandabile bere molta acqua ed urinare frequentemente per eliminare rapidamente il¹³¹I contenuto nell'organismo e non fissato nella tiroide. Per i primi 3 giorni utilizzare preferibilmente un bagno personale. Se questo non è possibile evitare perdite di urine al di fuori del vaso. Anche per gli uomini è consigliabile urinare da seduti. Azionare più volte lo sciacquone dopo l'uso. E' importante lavare bene, subito dopo, le mani.

Evitare di frequentare luoghi molto affollati ove si soggiorna per lungo tempo ed a stretto contatto con gli altri, come cinema o teatri.

Limitare per una settimana l'impiego di mezzi di trasporto pubblici per viaggi della durata di più di due ore. Se ciò non è possibile, cercare un posto isolato e comunque non vicino a bambini o donne giovani.

Nel caso di utilizzo di taxi o automezzi privati, utilizzare il posto a maggior distanza dal conducente.

Una minima parte di ¹³¹I è eliminata anche con il sudore o la saliva. Per questo, posate, stoviglie, asciugamani e lenzuola, ecc., non dovranno essere usate anche da altri. Dopo il lavaggio questi articoli sono assolutamente sicuri e non c'è bisogno di lavarli separatamente.

In caso di ricovero ospedaliero imprevisto nei giorni successivi al trattamento, ne informi il personale sanitario.

La ripresa della normale attività lavorativa dipende dal tipo e dalle condizioni di lavoro e dovrà essere temporaneamente sospesa se l'ambiente di lavoro è una scuola, o se si verifica qualunque altra situazione che comporti la vicinanza con bambini

Considerando la Sua tipologia lavorativa Lei dovrà astenersi dal lavoro per giorni

Per ogni ulteriore informazione o chiarimento che Lei ritenga opportuni può contattare telefonicamente il dr.



Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria

REGIONE
PIEMONTE
www.regione.piemonte.it/sanita

Non c'è cura
senza cuore
Sistema Sanitario Regionale del Piemonte



Scelta del metodo: attività fissa o calcolata ?

il D. Lgs 187 del 26.5.2000, Articolo 4, capoverso 2, impone di personalizzare l'attività somministrata (Principio di ottimizzazione)

Per tutte le esposizioni mediche a scopo terapeutico, lo specialista deve programmare individualmente l'esposizione dei volumi bersaglio ...

- **Quindi:** valutazioni fisico – dosimetriche preliminari
- **Parametri dosimetrici:** captazione massima, tempo di residenza, volume bersaglio
- **Somministrazione** dell'attività terapeutica di ^{131}I , tra 7 e 16 mCi
(cp po; più raramente soluzione po/ev) per ottenere la dose radiante di 200 – 300 Gy
- **La refertazione include:** evidenza dei parametri dosimetrici, attività di ^{131}I somministrata, dose erogata, prognosi, prescrizioni



Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria

REGIONE
PIEMONTE
www.regione.piemonte.it/sanita

Non c'è cura
senza cuore
Sistema Sanitario Regionale del Piemonte



Prescrizioni e Sorveglianza post-trattamento

- **ripresa del tireostatico**: in casi selezionati (grave ipertiroidismo, severe comorbidity), non prima che a 48 ore dalla somministrazione di ^{131}I
- il Paziente è istruito a riferire prontamente sintomi da **esacerbazione della tireotossicosi** che potrebbero manifestarsi nelle prime settimane dopo la terapia. In tali casi è indicato l'uso di farmaci beta-bloccanti.
- **Ipotiroidismo** post trattamento può insorgere:
 - a 1 mese nel M.di Basedow (per il viraggio dei TRAb, talora transitorio)
 - a 3 mesi negli altri casi;
- Dalla **normalizzazione** di FT4 (FT3) il controllo successivo sarà a 6 mesi, poi annualmente e quindi ad intervalli progressivamente superiori.
- In caso di **persistenza dell' ipertiroidismo**: trattamento tireostatico per 3-6 mesi, quindi considerare ulteriore trattamento.
[nota: il TSH è l'ultimo a normalizzarsi].
[nota: la persistenza di TRAb sopranormali è indice di incompleta guarigione o di recidiva].



radioterapia metabolica del CDT: il percorso virtuoso

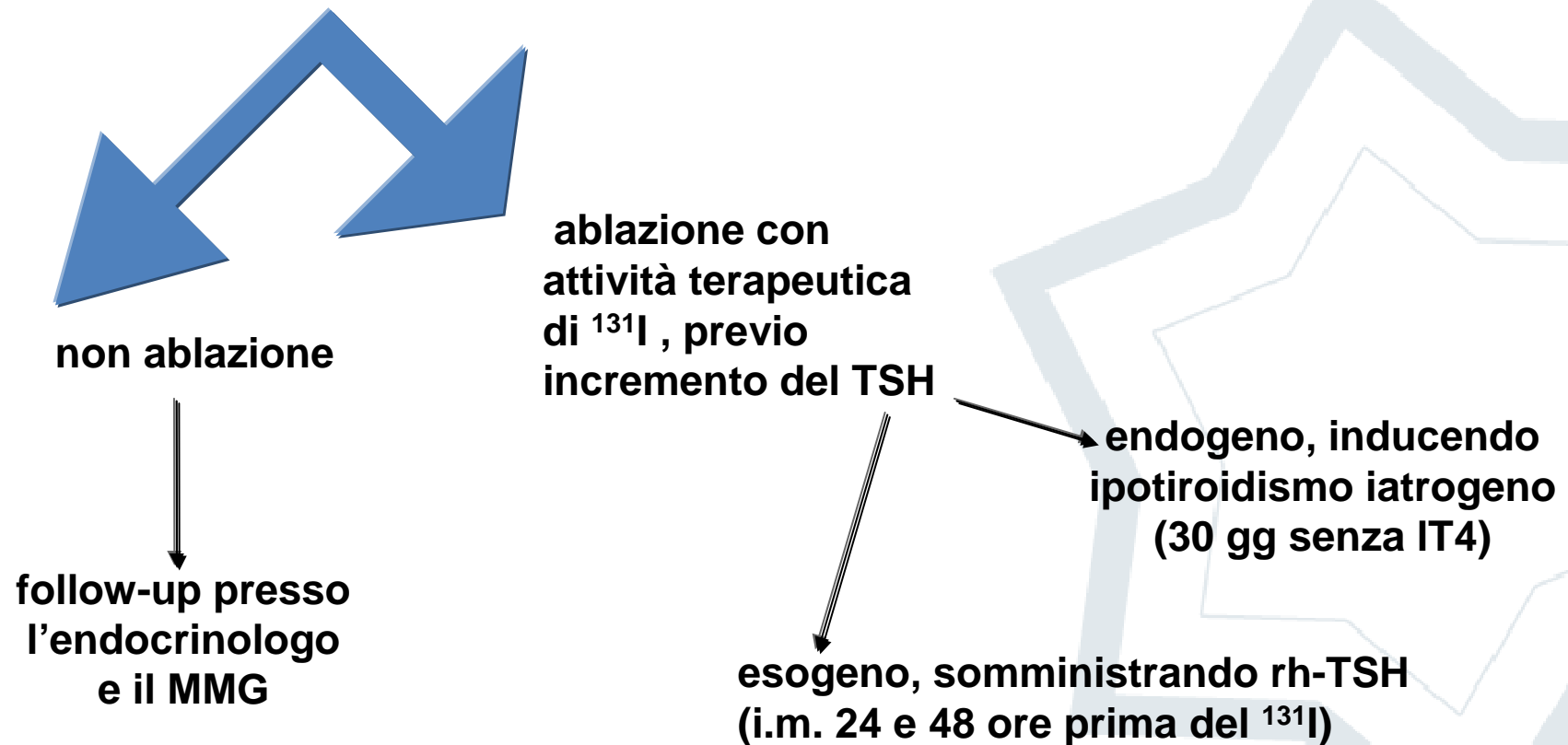
Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria

REGIONE
PIEMONTE
www.regione.piemonte.it/sanita

Non c'è cura
senza cuore
Sistema Sanitario Regionale del Piemonte



QUANDO È NOTO L'ISTOLOGICO, IL CHIRURGO, L'ENDOCRINOLOGO E IL MEDICO NUCLEARE
CONCORDANO LA SUCCESSIVA STRATEGIA





prima opzione

Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria

REGIONE
PIEMONTE
www.regione.piemonte.it/sanita

Non c'è cura
senza cuore
Sistema Sanitario Regionale del Piemonte



per i pazienti a rischio minimo:

- carcinoma papillari variante classica
- pT1a No Mo, completamente rimossi
- non precedentemente irradiati
- senza familiarità per k tiroide



- il paziente esce dalla medicina nucleare
- ci rientra solo se nel follow-up emergesse la necessità di ablazione



Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria

REGIONE
PIEMONTE
www.regione.piemonte.it/sanita

Non c'è cura
senza cuore
Sistema Sanitario Regionale del Piemonte



Per gli altri pazienti è indicata l'ABLAZIONE del residuo con ¹³¹I

Scopi del trattamento (Cooper DS et al. 2006):

- Distruggere eventuali microfocolai neoplastici presenti nel tessuto tiroideo residuo
- Eseguire una scintigrafia Total-body (STB) post-dose ad elevata sensibilità diagnostica
- Facilitare il successivo follow-up aumentando l'accuratezza diagnostica del dosaggio della tireoglobulina (TG) e della STB

l'ablazione

- riduce le recidive loco-regionali;
- riduce la mortalità;
- può portare all'individuazione di mts non note in precedenza



Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria

REGIONE
PIEMONTE
www.regione.piemonte.it/sanita

Non c'è cura
senza cuore
Sistema Sanitario Regionale del Piemonte



L'efficacia della terapia dipende dalla capacità del residuo di captare ^{131}I

**La captazione è direttamente proporzionale al livello del TSH,
inversamente proporzionale al pool dello iodio nell'organismo**

bisogna quindi alzare il TSH e abbassare lo iodio

→ PREPARAZIONE DEL PAZIENTE

**Il TSH deve essere superiore a 30 $\mu\text{U}/\text{mL}$ al momento del trattamento con ^{131}I ,
e si può elevare in 2 modi:**

1° modo → inducendo ipotiroidismo iatrogeno

2° modo → somministrando rhTSH



IPOTIROIDISMO IATROGENO

Procedura per ottenere un'adeguata elevazione del TSH endogeno:

- ❖ 5 settimane prima del trattamento sostituire L-T4 con T3
- 2 settimane prima del trattamento sospendere anche T3

In alternativa

- ❖ 4 settimane prima del trattamento sospendere L-T4

Possibili problemi (la cui frequenza sale con l'età del paziente):

- ipopituitarismo
- cardiopatia ischemica e scompenso cardiaco
- depressione, psicosi
- Insufficienza renale o respiratoria



2° modo → somministrazione di rh-TSH: è indicata per la
“*stimolazione pre-terapeutica post-tiroidectomia in pazienti con CDT non metastatico, mantenuti in terapia ormonale soppressiva (THST), per l’ablazione di tessuto tiroideo residuo in associazione con 100 mCi di ¹³¹I*”



Efficacia: a parità di attività di ¹³¹I somministrata, i due metodi hanno la stessa efficacia ablativa

Vantaggi: mantenimento dell’eutiroidismo;
quindi a parità di attività somministrata di ¹³¹I:

- la normalità della funzione renale comporta più rapido wash-out del ¹³¹I, quindi minor irradiazione agli organi a rischio
- mantenimento di una buona cenestesi
- più agile utilizzazione dei posti letto
- sono ridotti tempi di ricovero
- è più rapido il ritorno al lavoro ed alla vita familiare

Svantaggi e Problemi: costo
minor deplezione del pool dello Iodio
Lgs 187 → posologia personalizzata
età infantile



Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria

REGIONE
PIEMONTE
www.regione.piemonte.it/sanita

Non c'è cura
senza cuore
Sistema Sanitario Regionale del Piemonte



Esami preliminari all'ablazione

- ioduria
- emocromo
- funzionalità epatica e renale
- glicemia, calcemia
- TSH, hTg, AbTg

Somministrazione di 30 – 100 mCi di ¹³¹I

Degenza in isolamento

- ❖ Obbligo di isolamento in struttura di degenza opportunamente progettata, con schermatura dei muri, aspirazione e filtraggio dell'aria, raccolta dei reflui, videosorveglianza.
- ❖ Consenso informato
- ❖ Dimissibilità quando l'attività ritenuta è < di 16mCi
- ❖ Prescrizioni di comportamenti post-dimissione,
- ❖ Ripresa del trattamento inibente con ormone tiroideo
- ❖ Scintigrafia totale corporea e mirate collo e torace (a 3-6 giorni)
- ❖ Stadiazione
- ❖ Prescritti esami e visita a 2 mesi



Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria

REGIONE
PIEMONTE
www.regione.piemonte.it/sanita

Non c'è cura
senza cuore
Sistema Sanitario Regionale del Piemonte



Valutazione medico – nucleare a 2 mesi, per

- rilevazione di effetti attinici collaterali possibili:
 - depressione midollare
 - gastrite, sialoadenite, ageusia, anosmia
- opoterapia adeguatamente inibente
- hTg in corso di inibizione di TSH

Che percorso suggeriamo di qui in poi ?

Consideriamo il rischio di persistenza / evoluzione di malattia:

- se bassa probabilità → ristadiazione a 6 mesi (ecografia, test con rh-TSH, visita endocrinologica)
- se probabilità intermedia o alta:
 - ulteriori indagini
 - ulteriore trattamento con radioiodio,
 - chirurgia seguita da ulteriore trattamento con radioiodio



Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria

REGIONE
PIEMONTE
www.regione.piemonte.it/sanita

Non c'è cura
senza cuore
Sistema Sanitario Regionale del Piemonte



Il CDT in evoluzione, i trattamenti con ^{131}I successivi al primo

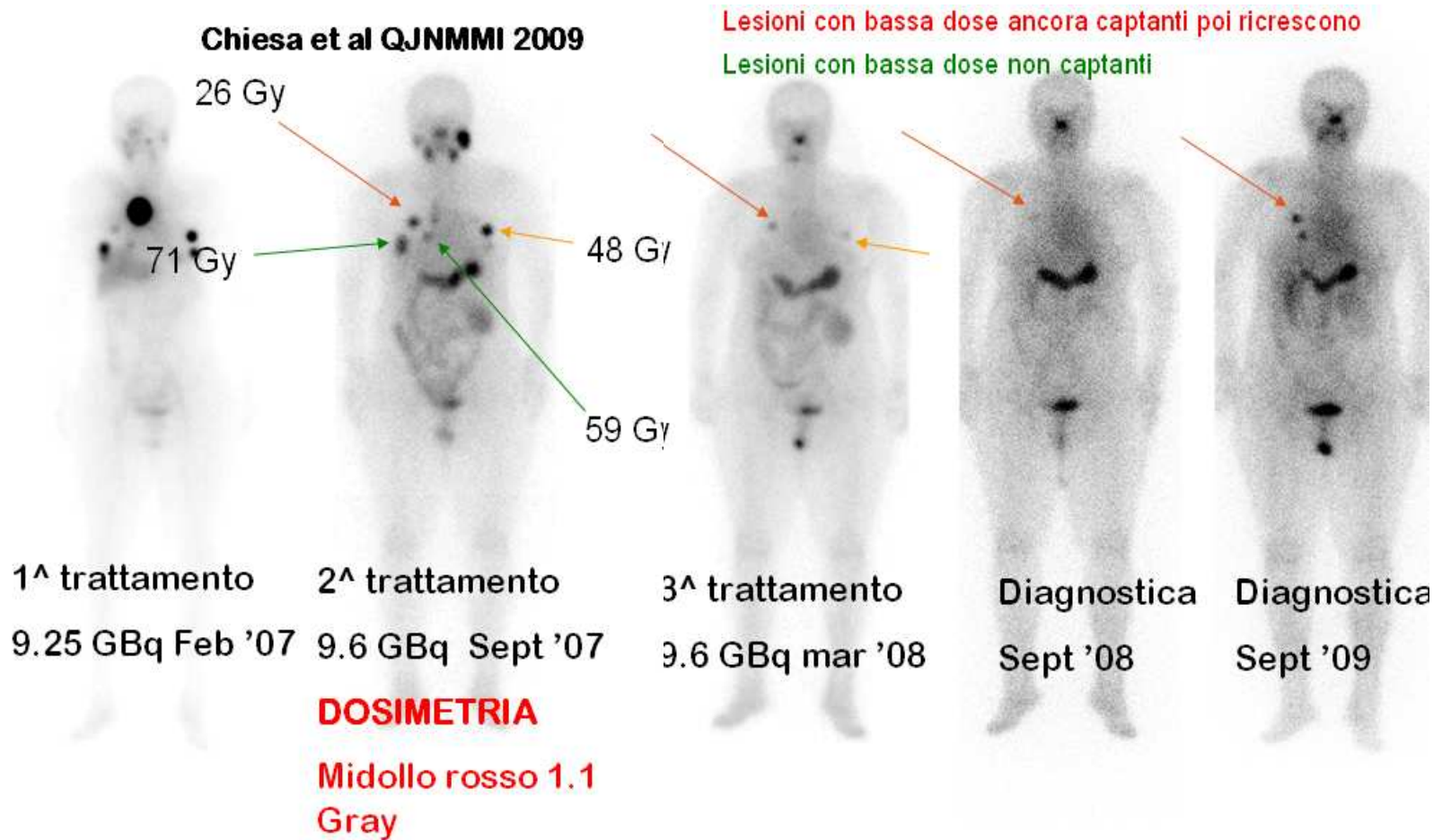
Dosimetria previsionale e consuntiva, per ottimizzare il margine terapeutico:

- I parametri dosimetrici diventano meno favorevoli ad ogni successivo trattamento
 - È quindi necessaria la somministrazione di attività elevate di ^{131}I
 - Limitando i danni agli organi a rischio
 - Essendo ragionevolmente sicuri di incidere sulla malattia
- rh-TSH adiuvante nel CDT metastatico: al momento off-label





Chiesa et al QJNMMI 2009



Dati da C. Chiesa – AIFM '09



Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria

concludendo



La malattia è sconfitta se i medici si integrano, in modo che il paziente sia saldamente inserito in un percorso a tutti noto e sicuro

