



Associazione Italiana di Medicina Nucleare Imaging Molecolare e Terapia

IMAGING MEDICONUCLEARE DEL MIDOLLO OSSEO

Dr. Carlo Aprile

IRCCS, Fondazione Policlinico San Matteo - Pavia

INTRODUZIONE

Il midollo osseo è un compartimento tissutale dinamico, situato nelle cavità delle ossa e acconta per il 2-5% del peso corporeo nell'adulto. Si distingueva in passato tra midollo rosso emopoietico e giallo costituito da adipociti. Le cellule staminali emopoietiche (HSC) risiedono in aree specifiche del BM e nelle nicchie vascolari e osteoblastiche. La frazione reticolare costituisce il network stromale del midollo, è costituito da due tipi di cellule: non-fagocitiche e fagocitiche, queste ultimi macrofagi che sono il probabile target nell'imaging con radiocolloidi. In questo network sono presenti sia una componente adipocitica che mieloide precursore della mielopoiesi, eritropoiesi e piastrinopoiesi. La variazione delle due componenti è eguale nel BM normale e in molte patologie mieloidi. Differenze nella distribuzione tra le due componenti sono osservabili nella panmielopatia, eritroblastemia e dopo radio-chemioterapia. Lesioni focali sono osservabili nella fibrosi e metastasi da tumore solido o linfoma.

RADIOFARMACI, TARGET e DOSIMETRIA

In base al target metabolico i radiofarmaci, sia gamma-emittenti che PET, utilizzabili nell'imaging sono suddivisibili in 5 categorie: 1- compartimento reticoloendoteliale (RES), 2-compartimento eritropoietico, 3- compartimento mielopoietico, 4- metabolismo glicidico, 5-attività proliferative, 6- sovraespressione patologica FAP (Tab.1)

Radiofarmaco	Dose MBq	Attesa somm. scan	Target	Dose Eff Midollo mSv/MBq
<i>gamma-emittenti</i>				
99m Tc NC	150-200	30 min	RES	0.0094
99mTc SC	300	30-60 min	"	0.0019
99mTc-WBC	< 370	4 ore	RES	0.023
111 In-WBC	20	4 ore	RES	0.36
111 In Cl ₃	74-111	48-72	comp. eritropoietico	0.21
99mTc-AGAB	600-900	4-5 ore	comp. mielopoietico	0.0055
<i>PET</i>				
52Fe	10-20	>240 min	comp. eritropoietico	6.1
18F-FDG	3.5-5/Kg	60 min	met. glicidico	0.011
18F-FLT	2.6-3/Kg	60 min	att. proliferativa	0.029
68 Ga-FAPI	1.8-2.6/Kg	50-60 min	Fibroblast Activation Protein	0.006

Tab.1. Principali radiofarmaci utilizzati nell'imaging nucleare del midollo osseo

1. RES.

1.a Si basa sul meccanismo della fagocitosi da parte del RES. Sono abitualmente utilizzate le Nanocolloidi di Albumina (NC) e il Solfuro colloidale (SC), quest'ultimo prevalentemente negli US, entrambi marcati con ^{99m}Tc .

Radiocolloide	dimensioni	Uptake BM %	Fegato %	Milza %
^{99m}Tc SC	100 - 1,000 nm	5	90	5
^{99m}Tc NC	95% < 80 nm	20	70	10

Limiti: L'elevato uptake epatosplenico maschera l'attività del midollo nelle aree corrispondenti (colonna ultimo dorsale e primo lombare)

1.b Il processo di separazione e marcatura dei granulociti (WBC) circolanti (^{99m}Tc -HMPAO; ^{111}In -ossinato, 18 FDG) comporta un danno inevitabile a una quota di essi che vengono intrappolati e fagocitati dal RES epato-spleno-midollare. L'uptake epatico è inferiore a quello delle radiocolloidi permettendo una migliore visualizzazione della colonna.

Dose e Modalità di impiego. 150-200 MBq ^{99m}Tc WBC, 20 MBq ^{111}In -WBC

Limiti: Procedura di marcatura laboriosa, quota midollare non prevedibile. Dosimetria ^{111}In non favorevole

2. Compartimento Eritropoietico.

2a. $^{111}\text{In-Cl}_3$ si lega rapidamente alla transferrina (TF) circolante, l'emivita plasmatica è di circa 5 ore. Uptake: BM 30%, fegato 20%, milza 1%, reni 7%. Incorporazione eritrocitaria 4%. Il metabolismo differisce da quello del Fe perché In^{3+} non viene ridotto a In^{2+} .

Dose e Modalità di impiego. 74-111 MBq in infusione lenta. Scan a 48-72 ore, collimatore MEGP, matrice 256x1024, ≤ 5 cm/min. Spot view preset count 300kcts

Limiti: Dosimetria non favorevole. Nei soggetti normali il radiofarmaco mima l'estensione della frazione emopoietica, tuttavia dopo irraggiamento con 5 Gy si osserva la persistenza di accumulo non più rilevabile invece con ^{52}Fe , questo comportamento mette in dubbio l'effettivo target del radiofarmaco. E' indispensabile valutare preventivamente l'assenza di saturazione della TF, se la TF è saturata è necessario ricorrere a plasma eterologo per la sua marcatura.

2b. L'emettitore di positroni ^{52}Fe è prodotto da ciclotrone ($t_{1/2}$ 8.2 h positroni 57% e EC 43%), viene incorporato nell'emoglobina eritrocitaria. E' in equilibrio con il prodotto di decadimento ^{52m}Mn - ($t_{1/2}$ 21.1 min).

Dose e Modalità di impiego. 10-20 MBq ev. PET scan dai 240-300 min, da questo tempo il rapporto BM/altri organi aumenta più lentamente

Limiti: scarsa disponibilità, dosimetria non favorevole. Il ^{52m}Mn è anch'esso emettitore di positroni e ha una cinetica differente dal Fe con accumulo epato-splenico rendendo impossibile una discriminazione PET dei due elementi.

3. Compartimento mielopoietico.

AGAB L'anticorpo monoclonale IgG1 BW 250/183 anti – nonspecific-cross-reacting-antigen 95 (NCA 95) si lega agli antigeni CD66 a,b,c ed e espressi sulle cellule emopoietiche oltre lo stadio maturativo di promielocita. Marcatura con ^{99m}Tc . Non viene internalizzato né rilasciato dopo il binding. Dopo la somministrazione si distribuisce prevalentemente nel midollo, con progressivo accumulo splenico. La moderata attività epatica consente di indagare la colonna meglio che non con le colloidali.

Dose e Modalità di impiego. 500-600 MBq pari a 0.3-1 mg di MAb (in soggetti che hanno già ricevuto precedenti somministrazioni di MAb, è consigliabile un preventivo dosaggio degli HAMA circolanti). Scansione a 4-5 ore. Collimatore LEHR, whole-body matrice

256x1024, 10 cm/min.

Limiti : attività splenica non necessariamente indicativa della presenza di midollo emopoietico. Rischio di induzione di HAMA.

Caveat: utilizzo off-label

4. Metabolismo Glicidico

¹⁸F-FDG misura l'utilizzo cellulare del glucosio.

In condizioni normali fegato, milza e BM mostrano un uptake omogeneo: Fegato > Milza e Midollo. È fattibile un approccio per stabilire lo standard di uptake attraverso un metodo riproducibile di segmentazione basato sul deep-learning. L'analisi uni e multi-variata evidenziano che il SULmean (SUV corretto per la massa magra) e l'entropia sono inversamente correlati con l'età.

5. Attività Proliferativa

L'uptake del precursore del DNA 3'-18 F-fluoro-desossi-Ltimidina (FLT) è correlato indirettamente alla sintesi del DNA. La FLT è fosforilata dalla timidino-kinase in FLT-monofosfato e intrappolata intracellulare. Questo meccanismo spiega la captazione elevata nel midollo ad elevato turnover e la sua riduzione dopo radioterapia.

Dose e Modalità di impiego 2.5-3 MBq/kg, digiuno da almeno 6 ore. PET scan a 60 min, 3-5 min/lettino

6. FAP

La Fibroblast Activation Protein (FAP) è espressa nelle lesioni fibrotiche e neoplastiche.

L'impiego dell'inibitore (FAPI) marcato con emettitore di positroni [⁶⁸Ga-FAPI] è potenzialmente in grado di visualizzare il grado della mielofibrosi.

INTERFERENZE FARMACOLOGICHE

Il trattamento con G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) è in grado di incrementare la captazione midollare di FDG, mimando un aspetto simile a quello di multiple metastasi osteo-midollari. E' stata suggerita un'attesa ≥ 5 gg dalla somministrazione per evitare questo effetto. Anche l'Interleuchina-11 produce un effetto simile.

INDICAZIONI

- ✓ Valutazione della discrepanza tra istologia del midollo e stato clinico
- ✓ Valutazione del danno midollare da radio- chemioterapia
- ✓ Ruolo predittivo della risposta midollare alla radioterapia
- ✓ Rilevazione di emopoiesi extramidollare (EMH)
- ✓ Individuazione del sito per la biopsia
- ✓ Diagnosi e staging delle patologie midollari
 - ☐ Patologie mieloproliferative (MPD)
 - ☐ Sindromi mielodisplasiche (MDS)
- ✓ Individuazione delle metastasi midollari
- ✓ Patologie vascolari
- ✓ Valutazione del trapianto midollare
- ✓ Ruolo ancillare nella diagnosi di infezione ossea
- ✓ d.d. tra riconversione midollare e metastasi ossea

CRITERI INTERPRETATIVI

Premessa. Nel neonate virtualmente tutto il midollo è emopoietico, la conversione inizia subito dopo la nascita e progredisce dal compartimento periferico appendicolare a quello assiale centrale. Nell'adulto il midollo emopoietico è confinato nello scheletro assiale (teca, vertebre, scapole, sterno, coste e bacino) e porzione prossimale di omero e femori. Con l'avanzare dell'età vi è una progressiva riduzione della quota emopoietica (60% nella prima decade, 30% nell'ottava) accompagnata da una riduzione dell'estensione appendicolare.

Criteri generali di valutazione

- ✓ omogeneità e intensità di uptake nello scheletro assiale
- ✓ espansione periferica
- ✓ riduzione nel compartimento centrale
- ✓ difetti focali

AGAB

Classificazione del pattern scintigrafico in 4 tipologie

- ✓ Tipo I: normale, scheletro assiale e terzo prossimale di omeri e femori
- ✓ Tipo II: moderata estensione periferica oltre il terzo prossimale di omeri e femori
- ✓ Tipo III: estensione ad avambracci e gambe
- ✓ Tipo IV: dislocazione periferica del midollo, assenza nel compartimento centrale
- ✓ Tipo V: assenza di midollo nel compartimento centrale e periferico

Uptake Ratio (UR)

- ✓ a 5 ore dalla somministrazione, proiezione PA del bacino e colonna lombare
- ✓ Delineare ROI_{BM} comprendente entrambe le regioni sacroiliache e le vertebre sacrali corrispondenti, ROI_{bkg} rettangolare posta al di sotto del polo inferiore del rene (dx o sn) e ala iliaca. I valori sono espressi come cts/pixel.
- ✓ $UR = (ROI_{BM} - ROI_{bkg}) / ROI_{bkg}$.
- ✓ Categorie A: normale, B: aumentato; C: ridotto; X: non valutabile
- ✓ Valori di Normalità: 4.4 -12.6 (limite inferiore varia con l'età: 6.4 <40 a., 5.0 tra i 40 e 59 a., 4.4 >60 a.

FLT

- ✓ Pattern distributivo:
 - A- omogenea distribuzione nel compartimento centrale, tenue attività splenica;
 - B- uptake normale o lievemente ridotto nel compartimento centrale con marcata espansione periferica, intenso uptake splenico;
 - C- riduzione di uptake nel compartimento centrale con/senza espansione periferica, intenso uptake splenico
- ✓ Valutazione semi-quantitativa : 1 punto per l'espansione appendicolare in ciascuna delle ossa lunghe. Fegato e milza: + uptake minimo, ++intermedio, +++ intenso
- ✓ Valutazione quantitativa: SUV nel VOI del gran trocantere , cresta iliaca, L4 e T6. In caso di organomegalia, determinazione del SUV in fegato e milza. Si impiega il SUV_{mean} nella VOI determinato da isocontorni pari al 50%

PATTERN DISTRIBUTIVO NELLE VARIE PATOLOGIE

Anemia Aplastica (AA)

Raro disordine ematologico caratterizzato dalla distruzione immuno-mediata delle cellule staminali (HSC) nel midollo. Esistono anche forme secondarie a vari tossici. Scarsa utilità dell'imaging nucleare in fase diagnostica.

- ✓ ^{111}In -TF. Riduzione dell'uptake midollare, indicativo di prognosi sfavorevole
- ✓ AGAB: Riduzione dell'uptake midollare, aspetto patchy
- ✓ FLT. : Riduzione dell'uptake midollare, aspetto patchy. Incremento uptake epatico

Sindromi MieloDisplasiche (MDS)

Patologia delle cellule staminali caratterizzate da displasia ed emopoiesi inefficace in una o più delle linee cellulari. Include l'anemia refrattaria, citopenia refrattarie e MDS non classificabili. Le forme secondarie accontano per il 15% circa e sono osservabili dopo radio e/o chemioterapia.

- ✓ AGAB: Normoestensione centrale con piccoli difetti focali
- ✓ FLT: Uptake omogeneo nel comparto centrale, estensione periferica più o meno omogenea, normale uptake in milza e fegato
- ✓ FDG: diffuso incremento di uptake

Patologie Mieloproliferative (MPD)

Patologie dei cloni staminali caratterizzati dalla proliferazione di una o più linee cellulari. Le più frequenti sono la Leucemia Mieloide cronica, Policitemia Vera (PV), Mielofibrosi Cronica Idiopatica (MF).

PV

- ✓ In-TF Stretta correlazione fra uptake midollare e cellularità midollare, fra uptake splenico e metaplasia splenica
- ✓ AGAB Incrementata attività splenica
- ✓ FDG Incrementato uptake midollare, parametro aspecifico

MF

- ✓ In-TF Ridotta attività nel compartimento assiale. Estensione periferica
- ✓ AGAB Riduzione del comparto centrale verso la periferia con progressivo incremento dell'uptake splenico. UR correla inversamente con la crasi ematica, mieloproliferative score e direttamente con il grado di fibrosi, blasti circolanti, severity score.
- ✓ FLT . Riduzione dell'uptake nel compartimento centrale con espansione periferica. Incremento marcato della captazione milza, meno marcato del fegato. Correlazione significativa con il SUV_{max} midollare e il grading istologico, soggetti con grado 3 di fibrosi hanno un $\text{SUV}_{\text{max}} <$ di quelli con grado 1 e 2.
- ✓ FDG. E' descritta una correlazione inversa tra l'uptake midollare del FDG e il grado di fibrosi per la possibile componente infiammatoria. L'uptake midollare è più intenso e diffuso nelle fasi precoci di malattia a causa della differenza tra infiammazione e fibrosi.
- ✓ FAPI. Analisi ispettiva: non apprezzabile visualizzazione del midollo nei gradi MF-0 e MF-1, visualizzazione significativa invece del compartimento centrale e periferico sino a non oltre metà tibia nel grado MF-2; nel grado MF-3 netto incremento di uptake nel compartimento centrale ed estensione periferica sino anche alle ossa dei piedi. Correlazione significativa tra il SUV_{max} della colonna lombare, cresta iliaca e milza con il grado della MF che a sua volta è correlato alla prognosi. Vantaggi: a-Rapida individuazione del grading MF , indice prognostico b-Indicazione aree maggiormente meritevoli di puntato midollare. Limiti: Casistica scarsa

Dose Planning in RT e Valore Predittivo della Tossicità Ematologica

- Metodologia orientata all'individuazione di aree midollari comprese nel campo radioterapico a rischio di danno ematologico.
 - ✓ FLT. In previsione di IMRT della regione pelvica. ROI manuale sul bacino e suddivisione in 17 aree. Abitualmente l'area più ricca di midollo funzionante è situata nella zona comprendente L5, la sincondrosi sacroiliache e le porzioni corrispondenti delle ali iliache. Le regioni con $SUV_{mean} < 2.3$ sono considerate a basso rischio di danno.
 - ✓ FDG. IMRT pelvica (ca cervice). VOI comprendente tutte le vertebre lombari e il bacino fino alle tuberosità ischiatiche (BM_{TOT}). BM_{ACT} definito come la VOI con $SUV \geq SUV_{medio}$. Alle VOI vengono sovrapposte la matrice delle isodosi simulate. La riduzione del SUV nel BM_{ACT} correla con la riduzione dei granulociti a 3 mesi dalla fine del trattamento e in controlli più tardivi.

Danno da Radioterapia

Premessa La frazione reticoloendoteliale è relativamente radio-resistente. La valutazione del danno non è pertanto possibile, o perlomeno sufficientemente accurata a basse dosi, con le colloidali.

- ^{18}F FLT.
 - ✓ Analisi del SUVmax nella VOI comprendente il tratto di colonna interessata dal campo radioterapico con limiti degli isocontorni del 50%. Un analogo volume della colonna fuori dal campo radioterapico viene assunta come regione di controllo. Viene calcolata la media del SUVmax nelle rispettive aree. Valutazione a 30 giorni delle variazioni della media dei SUVmax in rapporto al volume midollare non irradiato.
 - ✓ Un approccio semplificato prevede la valutazione del SUVmax nel volume di ogni singola vertebra interessata e le sue variazioni nel tempo. A una settimana dall'inizio della radioterapia, è osservabile una correlazione lineare tra decremento del SUVmax e la dose fino a 6 Gy (riduzione percentuale del 75-80%), per dosi maggiori tende a plateau. NB. Nel caso di concomitante chemioterapia è necessario un intervallo di 72 ore dalla somministrazione.

Riconversione midollare- d.d. con metastasi ossee

Nel paziente oncologico occasionalmente sono osservabili aree ossee con accumulo più o meno marcato di FDG, la scintigrafia ossea non mostra alterazioni di rilievo e lo studio RM non sempre è in grado di porre la dd.

- ✓ In letteratura è riportato unicamente l'impiego del ^{111}In -Cl3.
- ✓ Nei casi di riconversione l'accumulo del ^{111}In è sovrapponibile a quello del FDG

Valutazione del trapianto midollare

Dopo trapianto midollare di cellule staminali sia allogenico (ACT) che da cordone ombelicale (CBT), FDG può fornire informazioni sulla ripopolazione ed allocazione delle staminali trapiantate.

- ✓ A 30 gg dal trapianto, nel volume osseo trabecolare (individuato da sw CT) si osserva un incremento della frazione attiva del BM dei soggetti trapiantati in confronto ad una popolazione sana di controllo.
- ✓ Nelle ossa lunghe la frazione attiva incrementa tre e sei volte nel CBT e ACT rispettivamente, documentando la ripopolazione di aree midollari abbandonate già dalla prima infanzia

Emopoiesi Extramidollare (EMH)

EMH si riferisce alla presenza di isole di emopoiesi al di fuori delle sedi fisiologiche del

BM. Le sedi più frequenti sono fegato, milza dove determina organomegalia, meno frequentemente in sede intratoracica paravertebrale e più raramente linfonodale e pleuropolmonare. E' secondaria a diverse patologie quali emoglobinopatie e MPD.

- ✓ Indicazioni: 1- determinare la quota di EMH epato-splenica, 2-valutare il contributo splenico nei paz. con indicazione alla splenectomia, 3- d.d. di masse intratoraciche
- ✓ Virtualmente ogni radiofarmaco sopraindicato è teoricamente utilizzabile, fatto salvo il limite di accumuli extramidollari caratteristici di essi.
- ✓ Colloidi. Indicata nelle d.d. di masse intratoraciche
- ✓ AGAB Potenzialmente utile nella EMH splenica, seppure difficile discriminare con la fisiologica captazione
- ✓ FLT impiegabile per l'analisi di tutti i distretti corporei. Va ricordata comunque che un focolaio di accumulo non può discriminare tra EMH e patologia neoplastica

Patologie vascolari

L'infarto osseo è evenienza frequente nei paz con anemia falciforme

- ✓ Colloidi. Difetto a limiti netti

Ruolo ancillare nella diagnosi di infezione ossea

Risultato discordante: positivo con leucociti marcati e negativo con colloidi, è indicativo di infezione. La positività invece con i due traccianti tende ad escluderla.

- ✓ I dettagli della metodica sono riportati nelle linee guida Infezione Infiammazione