



**ASSOCIAZIONE ITALIANA
DI MEDICINA NUCLEARE**

RACCOMANDAZIONI PROCEDURALI PER L'IMAGING NEURO-ONCOLOGICO PET/TC

Estensori:

Mohsen Farsad, Iashar Laghai, Stelvio Sestini, Alessandro Spimpolo

Revisori:

Comitato scientifico del gruppo di studio AIMN di neurologia

(Maria Lucia Calcagni, Pierpaolo Alongi, Valentina Berti, Diego Cecchin, Andrea Chianciarini, Angelina Cistaro, Ugo Paolo Guerra, Silvia Morbelli, Sabrina Pappata, Daniela Perani, Pietro Tiraboschi)

e

Comitato scientifico del gruppo di studio AIMN di Oncologia

(Andrea Bianchi, Domenico Albano, Laura Evangelista, Luca Filippi, Luca Guerra, Cristina Nanni, Stefano Panareo, Luca Urso)

Vrs. 1

Anno: 2023

NOTE	Le raccomandazioni si limitano all'utilizzo dei seguenti radiofarmaci: 18F-FDG, 18F-FET, 18F-DOPA e 11C-Metionina.
Indicazioni	Alla diagnosi • Caratterizzazione metabolica di lesione cerebrale con sospetto clinico e morfostrutturale di formazione neoplastica primitiva. • Definizione del sito biotico ottimale per la diagnosi istologica di una formazione espansiva cerebrale • Differenziazione di gliomi ad alto grado (III-IV) da gliomi a basso grado (I-II) o lesioni non neoplastiche • Delineazione dell'estensione tumorale per la pianificazione dei trattamenti radioterapico o chirurgico Alla ristadiatione • Diagnosi della ripresa di malattia; in particolare, diagnosi differenziale tra ripresa di malattia e modificazioni tissutali trattamento-correlate (per es. radionecrosi, pseudoprogressione) • Valutazione della risposta ai trattamenti chemio-/radio-terapici • Identificazione del viraggio di gliomi a basso grado (I-II) verso forme più aggressive. • Diagnosi differenziale tra risposta e pseudo-risposta in pazienti in trattamento con farmaci anti-angiogenetici La PET con FDG svolge un ruolo più limitato, rispetto alla PET con amminoacidi, nell'imaging dei gliomi, a causa dell'elevato assorbimento fisiologico di FDG nella normale materia grigia cerebrale e dell'assorbimento variabile da parte delle lesioni infiammatorie. La PET con FDG è più spesso utilizzata per distinguere lesioni primitive da linfoma cerebrale.
Controindicazioni	Assolute: • Gravidanza Relative • Incapacità del paziente nel collaborare •
Procedure pre-esame	Informazioni da fornire al paziente all'atto della prenotazione dell'esame • data di esecuzione e durata dell'esame • necessità di digiuno per almeno 4 ore prima dell'esame • in caso di utilizzo di tomografo PET/MRI, tutti i pazienti devono essere anche valutati per escludere controindicazioni alla RM, utilizzando una checklist standardizzata (ad es. gravidanza, reazioni ai mezzi di contrasto, mezzi ferromagnetici o dispositivi non compatibili con i campi magnetici, claustrofobia ecc) Valutazione della richiesta

	• Verifica dell'appropriatezza del quesito clinico (vedi indicazioni cliniche) attraverso l'analisi delle informazioni clinico-anamnestiche disponibili e la revisione delle pregresse indagini strumentali eseguite. In particolare, verifica di tipo istologico -se presente- e sede della lesione. Informazioni da raccogliere prima dell'esecuzione dell'esame • Dati anagrafici, peso e altezza • Tipo e data delle procedure diagnostiche invasive effettuate a livello cerebrale • Tipo e data di eventuali trattamenti: chirurgia, radioterapia, chemioterapia e terapia medica (per es. corticosteroidi) • Verifica di eventuali sindrome claustrofobica o necessità di sedazione (che deve iniziare circa 20-60 minuti prima dell'esame); il paziente deve essere in grado di rimanere disteso ed il più possibile immobile per almeno 30-40 minuti dopo l'iniezione del radiofarmaco; se viene utilizzato FDG, idealmente, si dovrebbe effettuare la sedazione almeno 30 minuti dopo l'iniezione del radiofarmaco e comunque prima dell'inizio dell'acquisizione delle immagini. Informazioni da fornire prima dell'esecuzione dell'esame • Data di esecuzione e durata dell'esame • Durata del periodo di digiuno prima dell'esame (almeno 4 ore) • Descrizione della procedura • Raccomandazioni radioprotezionistiche. Accettazione e anamnesi • Verifica delle informazioni raccolte in fase di prenotazione, eventuali modifiche o integrazioni • Verifica dell'assenza di controindicazioni assolute e relative • Verifica del peso e dell'altezza • Verifica dei livelli glicemici in caso di esame con FDG
Procedure pre-iniezione	• Il paziente dovrebbe essere posto in condizioni di riposo ed eventuali oggetti metallici dovrebbero essere rimossi • Posizionamento di ago cannula per assicurare il corretto accesso venoso ed una buona idratazione (almeno 500 mL, se non clinicamente controindicata, come per es. in pazienti con severa compromissione della funzione renale o cardiaca) prima della somministrazione endovenosa del radiofarmaco. Nel caso di 18F-DOPA la premedicazione con Carbidopa non è indispensabile (per la maggior parte delle pubblicazioni non sono state utilizzate Carbidopa o altri inibitori periferici dell'uptake della FDOPA).
Somministrazione del radiofarmaco e dosi	• Radiofarmaci: 2-Deossi-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucosio (18F-FDG); O-(2-[¹⁸F]Fluoroetil)-L-tirosina (18F-FET); L-[metil-¹¹C]Metionina (MET); 3,4-Diidrossi-6-[¹⁸F]fluoro-L-fenilalanina (18F-DOPA) • Radionuclidi: Fluoro-18, Carbonio-11

	• Sintesi e controllo di qualità: conformi alla Farmacopea Europea • Attività somministrata: • 18F-FET: 185-200 MBq • 11C-MET: 370-555 MBq • 18F-DOPA: 185-200 MBq • 18F-FDG: 185-200 MBq • per i pazienti pediatrici e con età < 18 anni l'attività somministrata va ridotta in accordo con le raccomandazioni EANM • Somministrazione del radiofarmaco all'ora di taratura • Attesa prima dell'acquisizione delle immagini – in caso di acquisizione statica- in ambiente tranquillo per il tempo consigliato
Dosimetria e radioprotezione	La radioattività solitamente somministrata (sia nel caso di utilizzo di traccianti marcati con F-18 che con C-11) sommata a quella dovuta alla TC “low-dose” della regione cranica, considerando l'esposizione al corpo intero, dovrebbe causare una dose effettiva (ED) inferiore a 5 mSv. Negli adulti, l'organo che subisce più radiazioni è la vescica: - Per 18F-FDG: 0.13 mGy/MBq - Per 18F-FET: 0.085 mGy/MBq - Per 11C-MET: 0.092 mGy/MBq - Per 18F-DOPA: 0.30 mGy/MBq L'ED nei pazienti adulti è: - Per 18F-FDG: 0.019 mGy/MBq - Per 18F-FET: 0.016 mGy/MBq - Per 11C-MET: 0.0082 mGy/MBq - Per 18F-DOPA: 0.025 mGy/MBq
Controlli di qualità delle apparecchiature	I controlli di qualità delle apparecchiature non sono oggetto di questo documento. Si consiglia di far riferimento ai documenti EANM, SNM, IAEA e a quanto consigliato dalle ditte costruttrici. Ricordiamo solo la sincronizzazione tra gli orari di taratura del radiofarmaco, di somministrazione del radiofarmaco e di acquisizione dell'esame.
Acquisizione	Fase di pre-acquisizione • Gli intervalli di tempo dopo la somministrazione del radiofarmaco e la durata delle acquisizioni sono: - Per 18F-DOPA: 10–20 min di acquisizione statica ottenuta 10–30 minuti dopo l'iniezione. - Per 11C-Metionina: 20 min di acquisizione statica ottenuta 10 minuti dopo l'iniezione. - Per 18F-FET: 20 minuti di acquisizione statica ottenuta 20 minuti dopo l'iniezione. È possibile acquisire le immagini con tecnica dinamica (per una durata non inferiore ai 40 minuti post-iniezione) ed in modalità “list-mode” (per esempio: acquisizione dinamica

	con frames brevi che aumentano di durata nelle fasi tardive. Da 10 a 50 minuti dopo l'iniezione si possono utilizzare frame di acquisizione di 5 minuti l'uno per consentire la valutazione della pendenza della curva di assorbimento del tracciante durante questo intervallo di tempo. Al fine di ottenere informazioni precise sulla cinetica di accumulo del tracciante durante i primi 10 minuti dopo l'iniezione, è possibile utilizzare frames delle seguenti durate: 12 frames da 5 secondi, 6 frames da 10 secondi, 6 frames da 30 secondi e 5 frames da 60 secondi). 18F-FDG: dopo 45 minuti per 10-15 minuti • È opportuno che il paziente svuoti la vescica prima dell'acquisizione dell'esame • Informare il paziente della durata dell'acquisizione e della necessità di rimanere fermo e respirare normalmente • Posizionare il paziente sul lettino. La testa deve essere posizionata in un supporto dedicato e le braccia devono essere poste lungo il corpo. L'intero cervello deve rientrare nel campo di vista, compreso l'intero cervelletto, evitando estensione o flessione estreme del collo • In caso di studi ripetuti nel tempo, l'indagine dovrebbe essere acquisita sempre mediante lo stesso tomografo e con lo stesso protocollo di elaborazione Fase di acquisizione • CT scout per definire il campo di acquisizione; CT "low dose" per la correzione dell'attenuazione e la localizzazione anatomica delle immagini PET: in casi specifici (in cui è richiesto planning chirurgico e/o CHT/RT) può essere consentita una acquisizione CT a dosi superiori. • Continua supervisione del paziente durante la fase di acquisizione dell'esame. Le crisi epilettiche durante l'acquisizione possono causare l'aumento dell'accumulo del radiofarmaco • Verificare, al termine dell'acquisizione, la qualità delle immagini (artefatti, movimenti della testa).
Elaborazione	• L'elaborazione e la ricostruzione delle immagini dipendono dalla modalità di acquisizione (preferibilmente 3D) e dal tipo di tomografo utilizzato (tipo di cristallo, TOF, e altro): per tale motivo non verranno suggerite specifiche univoche. In generale, i dati PET devono essere corretti per il tempo morto, per le coincidenze random, per lo scatter e per l'attenuazione; gli algoritmi di ricostruzione più utilizzati sono quelli iterativi. Le ricostruzioni PSF (point-spread-function) possono causare artefatti ed errori quantitativi, pertanto non sono raccomandate. • Il valore di voxel consigliato è di 1-2mm e comunque minore di 3mm • È buona pratica clinica effettuare le ricostruzioni PET con e senza correzione per l'attenuazione (per evitare eventuali artefatti di ricostruzione causati dalla correzione per l'attenuazione su base CT). Per l'interpretazione dei dati ricostruiti è raccomandabile la

	visualizzazione in proiezione coronale, sagittale, trans-assiale e con MIP (maximum intensity projection). • Si consiglia la standardizzazione della tecnica di ricostruzione ed elaborazione delle immagini per il confronto di esami provenienti da differenti Centri di Medicina Nucleare • I dati CT sono solitamente ricostruiti utilizzando la retroproiezione filtrata o algoritmi simili.
Interpretazione delle immagini	Per la corretta interpretazione delle immagini e per il confronto con eventuali immagini PET/CT precedenti: ○ Coregistrare le immagini PET con le immagini RM disponibili (per es. sequenze T1 con mdc e/o FLAIR) ○ Le immagini PET dovrebbero avere pixel di almeno 16 bit per fornire un intervallo di valori adeguato. È possibile utilizzare una scala di colori. Le immagini PET dovrebbero essere visualizzate nell'orientamento transassiale e inoltre correlate con le immagini morfologiche nei piani coronale e sagittale. ○ Utilizzare punti di riferimento interni per l'orientamento ed ottenere quindi un'immagine standardizzata. Sono comunemente utilizzate procedure di orientamento basate sulla linea intercommissurale. ○ Stabilire il corretto contrasto della scala di grigi e/o colori: per i traccianti FET/MET/DOPA: in caso di utilizzo di scale colore, queste dovrebbero essere regolate in modo che l'attività di fondo cerebrale sia rappresentata al terzo inferiore della scala (tonalità del blu nell'ampiamente utilizzata scala Sokoloff); per l'FDG, la scala deve essere regolata in modo che l'attività della normale corteccia cerebrale sia vicina ai valori massimi. Se le lesioni hanno una captazione maggiore rispetto alla corteccia cerebrale, la scala deve essere regolata in modo tale che la lesione con la captazione più alta sia vicina al massimo della scala. ○ Conoscere la risoluzione spaziale del tomografo PET ○ Verificare i dati relativi alla somministrazione e i parametri di acquisizione (attività somministrata, tempo intercorso tra somministrazione ed acquisizione, altro). Per interpretare le immagini bisogna considerare: ○ Il protocollo di acquisizione utilizzato (per es. acquisizione dinamica) ○ La localizzazione anatomica delle regioni ipercaptanti (crf. imaging morfologico MRI) ○ Le possibili cause che possono determinare risultati falsi positivi e falsi negativi ○ La fisiologica distribuzione dei traccianti: per l'FDG: l'elevata captazione fisiologica nella materia grigia (ad es. corteccia cerebrale e cerebellare, nuclei grigi). La captazione moderata nei muscoli extraoculari.

	L'attivazione cerebrale durante la fase di captazione, come il movimento del paziente o la stimolazione visiva, possono provocare una maggiore captazione nelle regioni associate della corteccia cerebrale. Per FET/MET: possibile captazione nelle strutture vascolari, nei gangli della base, nel cervelletto, nella pelle e nelle ghiandole salivari; lieve captazione focale nel corpo pineale, nel plesso coroideo e nel clivus. Per FDOPA: captazione nei gangli della base e possibile captazione a livello di ipofisi, cervelletto, cute, nervo ottico, muscoli oculari, ghiandole salivari e corpo pineale.
Analisi delle immagini	La valutazione dell'esame PET può essere effettuata mediante: • Analisi qualitativa, ossia identificando le aree di ipercaptazione di 18F-DOPA, 18F-FET e 11C-Metionina rispetto ad un'area di riferimento (corteccia "sana" dell'emisfero controlaterale). In tal caso l'entità della captazione può essere quantificata come lieve, moderata o intensa rispetto alla zona di riferimento. L'esame può essere considerato positivo se l'accumulo supera l'attività della corteccia controlaterale oppure negativo se non si osservano aree di iperaccumulo del radiofarmaco rispetto a quest'ultima. • Analisi semi-quantitativa, ossia utilizzando l'indice più comune che è lo standardized uptake value (SUV), inteso come il rapporto tra l'accumulo di radiofarmaco (MBq/mL) in un'area di interesse (disegnata sulle immagini corrette per l'attenuazione) e l'attività somministrata per peso corporeo (in Kg) o per la superficie corporea (in cm²). Il SUV massimo ed il SUV medio sono i più utilizzati. Il valore del SUV (sia massimo che medio) è attendibile solo se vengono rigorosamente rispettate tutte le procedure di preparazione del paziente, somministrazione del tracciante, acquisizione ed elaborazione delle immagini. Per confrontare le variazioni del SUV (assolute o in percentuali) di diversi esami dello stesso paziente bisogna impiegare sempre lo stesso parametro semiquantitativo, ossia o il SUV massimo o il SUV medio. Nel caso di valutazioni semiquantitative, la comparazione tra esami eseguiti con macchine, tecnologie e protocolli differenti può porre problemi. • Per garantire un eventuale confronto intraindividuale e interindividuale si consiglia di riportare il TBRmax (Tumor-background-ratio, considerando come background la regione di riferimento nel parenchima cerebrale "sano" controlaterale alla lesione) ed eventualmente il TBRmean, tenendo conto che in questo ultimo caso il valore dipende dalla delineazione della VOI. Nel caso di 18F-FET e 11C-Metionina la regione di riferimento dovrebbe essere tracciata utilizzando una VOI a forma di "banana" o "semiluna" larga, che includa la corteccia cerebrale "sana" del lato controlaterale alla lesione. Nel caso di 18F-DOPA lo striato, fisiologicamente captante il radiofarmaco, viene considerato come regione di riferimento. Va sottolineato che le alterazioni morfologiche (esempio: atrofia, traumi, infarti, ischemia) della

	regione di riferimento possono portare a riduzione dell'uptake, ed essere causa di sovrastima del TBR. • Nel caso di FDG sia la sostanza grigia sia la sostanza bianca possono essere utilizzate come regioni di riferimento. L'esame può essere considerato positivo se il gradiente di captazione della lesione supera quello della sostanza grigia (migliore specificità e peggiore sensibilità) oppure quello della sostanza bianca (migliore sensibilità e peggiore specificità). • Inserimento di cut-off per la definizione di "biological target volume" ▪ 18F-FET: regione con SUV > 1.6-1.8 volte il valore medio della VOI di background ▪ 11C-Metionina: regione con SUV > 1.3 volte il valore medio della VOI di background ▪ 18F-DOPA: regione con SUV > del valore medio in VOI striatale. • Per la risposta a specifici quesiti clinici, è possibile fare riferimento alle più recenti Linee Guida Europee (link) Deve essere considerato che • un esame negativo esclude con buona probabilità la presenza di gliomi di III-IV grado ed anche i tumori oligodendrogliali sono molto improbabili; non può invece essere esclusa la presenza di gliomi di I-II grado (circa il 30% dei gliomi di I-II grado di linea astrocitaria risultano non captanti) • un esame positivo esclude con buona probabilità la presenza di lesioni benigne (vedi falsi positivi); non permette una affidabile diagnosi differenziale tra gliomi III-IV grado e I-II grado (infatti molti gliomi di I-II grado possono essere caratterizzati da captazione intensa del radiofarmaco).
Report finale	Ogni referto PET/TC dovrebbe essere strutturato come segue: - o Dati anagrafici del paziente: cognome, nome, data di nascita, codice identificativo della struttura - o Dati inerenti all'esame: data di esecuzione - o Metodologia di esecuzione dell'esame: acquisizione (dinamica o statica), eventuale impiego di farmaci (per es. sedativi) - o Parametri tecnici: attività somministrata, valori CT - o Quesito diagnostico: una breve storia clinica del paziente, il motivo dell'esame ed eventuale terapia in corso - o Quadro PET/CT: comprende una descrizione dettagliata delle aree di aumentato uptake e la corretta localizzazione anatomica. È importante: ▪ Riportare le informazioni necessarie per poter fare un confronto con eventuali indagini successive (ad esempio il SUV, TBRmax o TBRmedio, in base al quesito clinico proposto)

	▪ Specificare se i reperti descritti erano già evidenti, se si sono modificati per estensione o per intensità di captazione ▪ Descrivere eventuali reperti collaterali (per es. regioni con edema, ematomi) ▪ Nel caso in cui il confronto sia con un esame eseguito in altro centro, potrà essere utile fare una valutazione qualitativa dei reperti, ovviando quella semi-quantitativa ▪ Confrontare per estensione e sede le regioni di ipercaptazione del tracciante con le regioni di alterato segnale all'indagine MRI precedente, con particolare riguardo alle sequenze T1 post-mdc e T2/FLAIR. ▪ Nel caso di acquisizione dinamica, riportare il comportamento della curva (in incremento, a plateau, in decremento). Il tempo di picco (TTP) è opzionale. o Conclusioni: rispondere al quesito diagnostico, indicare se è presente una patologia neoplastica metabolicamente attiva.
Sorgenti di errore	Traccianti amminoacidici: Falsi positivi: - o Regioni con anomalie dello sviluppo venoso - o Foci epilettogeni - o Lesioni demielinizzanti - o Attività riparativa post-chirurgica - o Fenomeni di degenerazione neuronale associata - o Ascessi - o Strutture sottocorticali (talami, striati e strutture vascolari risultano debolmente captanti) Falsi negativi: - o Lesioni con dimensioni troppo esigue rispetto alla risoluzione spaziale del tomografo - o Tumori localizzati in sede di fisiologica captazione del tracciante metabolico (per es. nuclei della base qualora venga utilizzata la 18F-DOPA) - o FDG: Falsi positivi: - o Lesioni linfomatose - o Foci epilettogeni - o Lesioni demielinizzanti

	- o Attività riparativa post-chirurgica - o Ascessi - o Lesioni infiammatorie/infettive Falsi negativi: - o Il fisiologico, intenso accumulo del tracciante a livello della corteccia cerebrale può non far rilevare lesioni maligne con analogo gradiente di captazione - o Lesioni maligne di basso grado - o Lesioni con dimensioni troppo esigue rispetto alla risoluzione spaziale del tomografo Artefatti: - o Alterata correzione dell'attenuazione - o Mancato allineamento della TC con la PET - o Da troncamento - o Da materiali radio-opachi - o Da movimento - o Correlati alla strumentazione - o Correlati alla somministrazione del tracciante - o Correlati alle procedure di elaborazione
Bibliografia	Law, I., Albert, N.L., Arbizu, J. et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging 46, 540–557 (2019). https://doi.org/10.1007/s00259-018-4207-9