

12 ottobre 2012

*Iscritto al n. 813/05 del registro stampa del Tribunale di Milano, modif. con ordinanza del 24.10.2005 dello stesso Tribunale
Direttore Responsabile: Massimo Salvatori, msalvatori@rm.unicatt.it*

La quantificazione con FDG come la vedo io

G. Galli

Cari amici,

ho preparato per voi questo scritto per fornire qualche ragguaglio sulle difficoltà operative e sui problemi pratici, quali si sono presentati nell'esperienza del nostro Istituto su questa tematica. Nello scritto vi sono parecchie opinioni mie personali, magari un po' inconsuete, dalle quali si può dissentire. Possiamo cominciare dicendo che lo studio quantitativo con PET e FDG ha due scopi:

A (principale): Determinare incruentamente il consumo locale di glucosio (MR_{gluc}) in tessuti normali e patologici. Vale a ciò la ben nota relazione: $MR_{gluc} = Ki \times \frac{Glicemia}{Lumped\ Constant}$

B (secondario): Valutare le modificazioni fisiopatologiche di meccanismi che presiedono al trasporto, incorporazione e metabolismo del glucosio.

Definisco "principale" il primo scopo in rapporto alle necessità di un reparto di MN clinica, non solo per l'importanza pratica che ha la MR_{gluc} (esempio: monitorare le sue variazioni in corso di terapie), ma anche perché Ki può essere valutata in modo abbastanza preciso con metodi abbastanza semplici. Definisco "secondario" il secondo scopo -anche se può essere preminente a fini di ricerca- perché il metabolismo può essere valutato solo in modo parziale (fino alla fosforilazione del glucosio), ed è necessaria la valutazione dei parametri di un modello compartimentale. Si usa quello utilizzato nel 1977 da Sokoloff per studiare il metabolismo del glucosio nel cervello di ratti albinici normali: quindi valido per il cervello normale, ma poi esteso -senza troppa valutazione critica- agli altri tessuti e considerato valido anche in situazioni patologiche.

Breve pro-memoria (piuttosto noioso e che può essere omesso da chi conosce già la modellistica compartimentale del FDG)

Il modello è un classico modello tricompartimentale rappresentabile con lo schema:

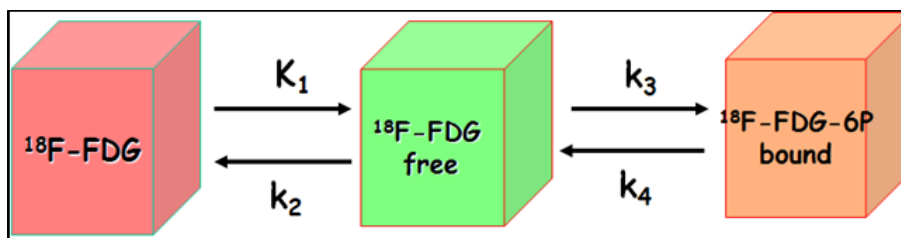


Figura 1: Il modello compartimentale dell' ^{18}F -FDG con un compartimento plasmatico e due compartimenti tissutali (^{18}F -FDG libero, "free" e ^{18}F -FDG fosforilato, "bound")

Con la lettera K vengono indicate le “costanti di trasferimento”. K1 rappresenta la frazione della concentrazione (attività per unità di volume, ad es. kBq/ml) di FDG marcato che nell’unità di tempo dal compartimento plasmatico si trasferisce nel compartimento intratissutale del FDG “libero”. In letteratura questa costante è solitamente indicata con la K maiuscola, le altre con k minuscolo. La quota che dal compartimento del FDG “libero” ritorna al plasma è indicata con k2, mentre k3 designa la frazione della concentrazione di “libero” intratissutale che nell’unità di tempo viene fosforilata dalle esochinasi trasferendosi al compartimento del FDG “legato”. Se il FDG fosforilato subisce una defosforilazione ad opera delle fosfatasi è da prendere in considerazione anche una quota, k4, di FDG “liberato” che rientra nel secondo compartimento. Ma questo non avviene per tutti i tessuti: il cervello ad es. è considerato quasi privo di fosfatasi e k4 può essere trascurata, con semplificazione del modello.

Erroneamente si dice di questo modello: “messo a punto da Sokoloff” o “ideato da Sokoloff”. Sokoloff l’ha usato, ma già ai suoi tempi la modellistica compartimentale era al suo top e ne esistevano fondamentali trattati (Rescigno A., Segre G. Drug and tracer kinetics Blaisdell, Waltham, 1966; Simon W. Mathematical techniques for physiology and medicine Academic Press, New York, 1972; Jacquez J.A. Compartmental analysis in biology and medicine Elsevier, Amsterdam, 1972). Chi riuscisse a trovare uno di questi testi ne trarrebbe molto profitto anche oggi.

Definendo C_p l’andamento nel tempo della concentrazione di FDG nel plasma, C_f quello del FDG non fosforilato nel tessuto in esame (f sta per “free”, libero) e C_b quello del FDG fosforilato (b sta per “bound”, legato) il modello può essere descritto dalle equazioni differenziali lineari di primo ordine:

$$\frac{dC_f}{dt} = k_1 C_p - (k_2 + k_3) C_f + k_4 C_b \text{ e, per l'altro compartimento, } \frac{dC_b}{dt} = k_3 C_f - k_4 C_b$$

Queste equazioni differenziali descrivono le variazioni istantanee di concentrazione in C_f e in C_b come un bilancio fra entrate ed uscite (il lettore ci rifletta un poco). Il problema, nel caso nostro, è quello di trovare il valore delle costanti: perché è con la relazione $\frac{k_1 \cdot k_3}{k_2 + k_3} = K_i$ che si determina il K_i necessario per calcolare la MR_{gluc} .

Se potessimo campionare i compartimenti, cioè valutare il decorso nel tempo delle concentrazioni tanto in C_p quanto in C_f e in C_b il problema sarebbe di facilissima soluzione. Infatti le derivate di C_f ($\frac{dC_f}{dt}$) e di C_b ($\frac{dC_b}{dt}$) si possono ottenere con semplici formule di calcolo numerico; basta poi applicare una comune regressione lineare multipla (passante per l’origine, senza intercetta) per ottenere le incognite, cioè le costanti. Nella realtà si preferisce, per attenuare i problemi dovuti al “rumore dei dati”, applicare la regressione alla formula che si ottiene facendo l’integrale di entrambi i membri delle equazioni. Come esempio, per C_f sarebbe:

$$C_f = k_1 \int C_p - (k_2 + k_3) \int C_f + k_4 \int C_b$$

Il guaio, nel caso della PET e del FDG, è che è campionabile solo C_p ; il segnale raccolto dalla ROI posta sul tessuto è invece molto complesso, perché consta di tre componenti: perciò lo chiameremo C_i dove i sta per “intero”. C_i comprende C_f più C_b più una quota di FDG che è nel sangue dei vasi intratissutali. Quest’ultima quota è piccola e va diminuendo nel tempo; spesso nei calcoli la si trascura o le si assegna un valore convenzionale ritenuto plausibile.

Non potendo campionare separatamente C_f e C_b non ce la potremmo cavare se non ci fosse la teoria dei compartimenti che ci insegna come, partendo dalle equazioni differenziali e con adatti metodi di calcolo si possano trovare le soluzioni, cioè le funzioni che descrivono

l'andamento delle concentrazioni in ciascun compartimento e che hanno la forma di una somma di esponenziali. Gli esponenti non sono le costanti, ma derivano dalle costanti: esponenti e costanti sono legati da relazioni matematiche che consentono di passare dagli uni alle altre e viceversa. Poiché nel segnale raccolto la concentrazione di C_f si somma a quella di C_b le soluzioni per i due compartimenti vanno composte in un'unica funzione che è:

$$C_i = \frac{K_1}{\alpha_2 - \alpha_1} [(k_3 + k_4 - \alpha_1)e^{-\alpha_1 t} + (\alpha_2 - k_3 - k_4)e^{-\alpha_2 t}]$$

Questa funzione è una "Impulse Response Function", IRF, che descrive quale sarebbe l'andamento nel tempo della concentrazione nel tessuto se l'attività del FDG marcato venisse introdotta istantaneamente, al tempo 0, ed altra non seguisse (impulso di Dirac). Viene anche detta "Transfer function", TF, ed è espressa in frazioni dell'unità perché si suppone che l'attività introdotta impulsivamente sia unitaria (= 1). Nella realtà però non avviene così perché il tracciante giunge continuamente al tessuto, veicolato dal plasma, in concentrazione (C_p) inizialmente determinata dalla attività iniettata e che diminuisce progressivamente nel tempo. La funzione deve quindi essere convoluta con l'andamento reale della concentrazione plasmatica, ottenendosi:

$$C_i = \frac{K_1}{\alpha_2 - \alpha_1} [(k_3 + k_4 - \alpha_1)e^{-\alpha_1 t} + (\alpha_2 - k_3 - k_4)e^{-\alpha_2 t}] \oslash C_p + V_b C_p$$

Ove $\oslash$ indica l'operazione di convoluzione e $V_b C_p$ rappresenta la quota di FDG presente nel sangue che circola entro il tessuto. Quanto alle relazioni che, come abbiamo ricordato, legano gli esponenti α alle costanti k , esse danno luogo a formule lunghe e complesse che però possono essere così sintetizzate: se chiamiamo SUM la somma $k_2 + k_3 + k_4$ e RAD la radice quadrata di $SUM^2 - 4k_2 k_4$ le relazioni diventano, molto semplicemente, $\alpha_1 = (SUM - RAD)/2$ ed $\alpha_2 = (SUM + RAD)/2$.

I parametri della funzione soprariportata non possono essere ottenuti, come sarebbe auspicabile, con la consueta regressione lineare multipla. La funzione infatti non è lineare, per la presenza degli esponenziali. Occorre quindi far ricorso alle tecniche di regressione non lineare. Per applicare la regressione lineare bisogna accettare limitazioni (ad esempio, per il metodo di Patlak bisogna rinunciare a determinare le singole costanti ed accettare che sia $k_4 = 0$) oppure ricorrere ad artifici (come la "decomposizione dei compartimenti" del metodo di Blomqvist).

Nella descrizione dei vari metodi, non farò più riferimento alle formule riportate in questa sezione, che sono servite a chiarire aspetti generali della tematica. Farò invece riferimento alle "formule operative" che rappresentano una derivazione, per lo più semplificata, delle formule generali: sono quelle che si usano nella pratica e quindi quelle per le quali è interessante vedere possibilità, difficoltà e limiti.

Ciò premesso, diamo un'occhiata ai vari metodi seguendo una traccia logico-storica e cercando di evidenziare le connessioni che fra essi vi sono, cominciando dal primo utilizzato dalla PET.

Metodo autoradiografico

Si basa proprio sul modello tricompartimentale utilizzato da Sokoloff nei ratti albinici che permette di ottenere MR_{gluc} con l'equazione operativa:

$$\frac{Gl (Ci(T) - k_1 e^{-(k_2+k_3)T} \int_0^T Cp(t) dt e^{(k_2+k_3)t})}{LC (\int_0^T Cp(t) dt - e^{-(k_2+k_3)T} \int_0^T Cp(t) dt e^{(k_2+k_3)t})} = MR_{gluc}$$

Dove Gl è la glicemia, LC la "Lumped constant", Ci (T) la concentrazione del FDG (intero: libero + fosforilato) al tempo T e Cp(t) l'andamento delle concentrazioni plasmatiche ai vari tempi. In questa formula, tutto ciò che segue il segno "meno" (-) sia al numeratore che al denominatore si riferisce alla quota di FDG libero (non fosforilato).

Il tempo T è un tempo ben determinato: è il tempo tardivo, generalmente un'ora dopo l'iniezione e.v. di FDG marcato con C-14, nel quale il ratto veniva decapitato (da Sokoloff personalmente?) e fettine del cervello poste a contatto con lastrina, o pellicola, per autoradiografia: l'annerimento della quale, che può essere quantificato con lettura al densitometro, è proporzionale alle concentrazioni locali del tracciante nelle varie parti del cervello. L'andamento della concentrazione nel sangue, $C_p(t)$, necessario per farne l'integrale dall'inizio ($t=0$) a T, era valutato con prelievi seriati. Se diamo un'occhiata alla formula, vediamo che il fitting per ottenere le incognite è, in buona sostanza, quello per ottenere l'esponente $k_2 + k_3$ che compare ben quattro volte nella formula, nella parte che riguarda il FDG libero. Questa quantità la vedremo importante anche negli altri metodi: del resto, l'abbiamo già trovata nella relazione $K_i = (k_1 \times k_3)/(k_2 + k_3)$. Vediamone quindi bene il significato. La quantità $k_2 + k_3$ è la costante di scomparsa, per unità di tempo, del FDG libero (non fosforilato) giunto nel tessuto. Il glucosio invece è presente nel sangue ad un tasso costante (o per lo meno: il modello presume che la glicemia non vari nel periodo di osservazione); esso quindi non scompare dal tessuto, ma viene continuamente rinnovato mantenendosi a concentrazione costante. Perciò quella che è la costante di scomparsa del FDG rappresenta la costante di rinnovamento del glucosio non fosforilato. Come ricorderete dai vostri studi, il tempo di dimezzamento si ottiene dividendo 0.693 ($\ln 2$) per la costante. Prendiamo, per fare un esempio, i valori delle costanti dati da Feng e coll. (Dagan Feng et al. IEEE Transactions on medical imaging, Vol. 14, No. 4, 1995, pag. 697-710. Non è un lavoro recente né di facile lettura, ma è un'ottima panoramica su tutta la problematica della quantificazione) per l'uomo normale: $k_2=0.102$ e $k_3=0.130$, quindi $k_2+k_3=0.232$. Il tempo di dimezzamento sarà $0.693/0.232=2.987'$. In meno di 3 minuti il FDG libero nel tessuto si è già dimezzato! Prendiamo 5 volte il tempo di dimezzamento (cosa che si fa anche in radioprotezione, in caso di contaminazione, per dire "praticamente qui non c'è più niente"): $2.987 \times 5 = 14.93'$. Basta quindi un quarto d'ora perché la concentrazione di FDG libero nel tessuto –ovviamente di quello formatosi a seguito di una introduzione iniziale "impulsiva"– si sia ridotta a valori trascurabili; figuriamoci in tempi tardivi, 45' o 1 ora: sarà quasi 0! Come vedremo, su questo principio si basano i metodi semplificati di quantificazione.

Il metodo di Sokoloff non poteva essere trasferito tal quale all'uomo: qualcuno avrebbe potuto sollevare obiezioni alla decapitazione del paziente. Ma c'era la PET che permetteva la valutazione della concentrazione nel tessuto ad un unico tempo T (quello dello scan per l'imaging) e il metodo si presentava come l'ideale perché le limitate possibilità delle apparecchiature d'allora non consentivano una valida acquisizione dinamica dell'andamento nel tempo delle concentrazioni nel tessuto. Il metodo ebbe fortuna anche perché:

- Se si introducono nella formula delle costanti k_1 , k_2 , k_3 predeterminate non ci si deve impacciare con problemi di fitting non lineare per avere le costanti dell'individuo in esame;

- Come costanti predeterminate si possono usare anche quelle determinate da Sokoloff nel ratto, dato che valori analoghi sono stati riscontrati, oltre che nel cane e nel gatto, anche nei primati (macaco) prossimi all'uomo;
- Anche se il paziente avesse costanti che si discostano da quelle standard, ciò influisce ben poco sulla valutazione di MR_{gluc} perché anche grosse variazioni delle costanti non incidono molto sull'integrale delle concentrazioni plasmatiche fino al tempo T, purché T sia tardivo. Guardate questo grafico che riporto da un lavoro di Sokoloff:

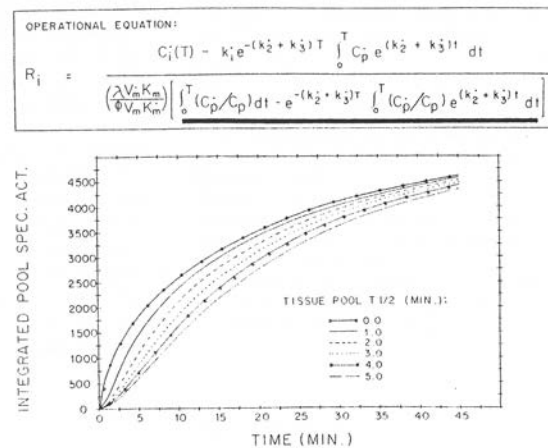


Fig. 2. Influence of time and rate constants, ($k_2^* + k_3^*$), on the integrated precursor pool specific activity following a pulse of $[^{14}C]DG$ at zero time. The portion of the equation that is underlined corresponds to the integrated pool specific activity; it was computed as a function of time with different values of ($k_2^* + k_3^*$), as indicated by their equivalent half-lives, calculated according to $T_{1/2} = 0.693/(k_2^* + k_3^*)$ (see text).

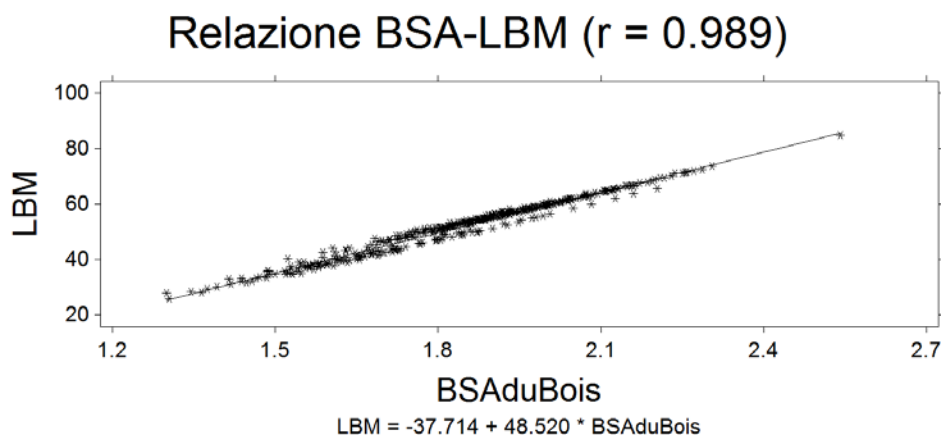
Si riferisce alla variazione dell'integrale delle concentrazioni plasmatiche con il variare dei valori della somma $k_2 + k_3$. Dire che il $T_{1/2}$ varia da 1 a 5 vuol dire che la somma delle due costanti può variare da 1.44 a 7.21! Eppure vedete come per un T di 45 minuti le curve siano vicine, con un integrale che varia poco nell'attorno di 4250-4500. Se T fosse a 1 ora (60') le curve tenderebbero a coincidere. Vedete quindi di quanta flessibilità dei valori delle costanti si possa disporre nel "metodo autoradiografico".

- Non ci si deve impicciare con problemi di deconvoluzione, che sono invece una delle croci dell'attuale "metodo di riferimento", la NLR (Non Linear Regression);
- Esisteva un software commerciale che facilitava i calcoli.

Poi il progresso delle apparecchiature ha consentito la raccolta di curve dinamiche e il metodo autoradiografico ha ceduto gradualmente alla NLR il ruolo di metodo di riferimento. Dobbiamo pensare che il metodo abbia solo un interesse storico? No, perché tutti i metodi semplificati (che per me sono il futuro, perché sono personalmente convinto che l'unico modo per avere un K_i e, da esso, la MR_{gluc} sufficientemente buono in un reparto di MN gravato da impegni clinici sia quello di utilizzare il metodo di Rutland-Patlak oppure un metodo semplificato) sono, in fondo, un'applicazione del metodo autoradiografico. Per evidenziarlo, torniamo alla formula operativa di Sokoloff ed osserviamo quel termine: $e^{-(k_2 + k_3)T}$ che compare sia al numeratore che al denominatore. Già messi in allarme, e sapendo che $k_2 + k_3$ è la costante per la scomparsa del FDG libero, ci chiediamo: se la concentrazione iniziale nel tessuto ne fosse 1 kBq/ml, quale sarebbe a 1 ora? Mettete mano alla calcolatrice del vostro PC e verificate che $e^{-0.232 \times 60}$ equivale a 0.0000009 kBq/ml. Praticamente 0! Ma nella formula operativa di Sokoloff che ho riportato il termine: $e^{-(k_2 + k_3)T}$ è moltiplicativo di tutto ciò che segue il segno meno (-) sia al numeratore che al denominatore della formula e se tende a 0 lui tutto ciò che segue il segno "meno" tende a 0. Cosa rimarrebbe della formula? Rimane che MR_{gluc} viene determinata dal rapporto Glicemia/Lumped constant che moltiplica il rapporto: **Concentrazione nel tessuto al tempo T / Integrale da 0 a T delle concentrazioni plasmatiche**, rapporto

quindi equivalente a K_i . Cioè $K_i = \frac{C_i(T)}{\int_0^T C_p(t)dt}$ se T è tardivo. In realtà la quantità $\frac{C_i(T)}{\int_0^T C_p(t)dt}$, un tempo chiamata FUR (Fractional Uptake Ratio), è solo un'approssimazione di K_i , perché non tiene conto non soltanto del FDG libero intratissutale, per quanto poco, ma anche di quello che circola nel sangue dei vasi intratissutali. Ma è un'approssimazione sufficientemente buona per l'uso pratico e tutti i metodi semplificati (Rhodes, Sadato, Hunter, Wakita, Myki) si basano su questo principio, e sono validi nella misura in cui è valida –come nel metodo autoradiografico– una sola misurazione della concentrazione nel tessuto in un tempo tardivo. I vari metodi semplificati differiscono fra di loro solo per il modo con cui viene valutato il denominatore, cioè l'integrale delle concentrazioni plasmatiche. In genere si usano delle funzioni standard che vengono “calibrate” sul singolo caso o con un prelievo di sangue intero (Hunter), oppure di plasma arterioso con un prelievo ematico in tempi precoci, oppure di plasma venoso con prelievo in tempi tardivi (Wakita). Myki (My K_i) è un metodo che stiamo sviluppando noi per evitare, se possibile, anche il fastidio di fare il prelievo, centrifugarlo, contare il plasma. In letteratura i due metodi semplificati più citati e da vari autori confrontati con “metodi di riferimento” sono i metodi di Sadato e quello di Hunter. Quest'ultimo viene solitamente indicato come SKM: dando luogo a qualche confusione, secondo me, perché i Simplified Kinetics Methods sono tutta una categoria. E' bene che conosciate, per eventualmente adottarli, questi due metodi: Sadato N. et al. Eur J Nucl Med 1998; 25: 559-564 e Hunter G.J. et al. J Nucl Med 1996; 37: 950-955. Quelli che li hanno sperimentati preferiscono, in genere, il m. di Hunter: ma in una nostra serie di tumori polmonari il m. di Sadato ha dato risultati pressoché equivalenti, con il vantaggio di non richiedere il prelievo ematico. Non insisto oltre sull'argomento, anche se sono molto convinto dell'utilità di questi metodi nella medicina nucleare pratica.

Quanto si è detto circa i metodi semplificati vale anche per quell'indice supersemplificato che è il SUV. Nella comune accezione il SUV è $C_i(T)/(\text{Attività somministrata}/\text{Peso corporeo})$. Possiamo scrivere $\text{SUV} = C_i(T)/\text{FN}$ considerando il rapporto Attività somministrata/Peso corporeo come un fattore di normalizzazione (FN). Ne segue, riscrivendo la relazione, che $C_i(T) = \text{SUV} \times \text{FN}$ e se sostituiamo per $C_i(T)$ nella formula per i metodi semplificati abbiamo $K_i = \frac{\text{SUV} \times \text{FN}}{\int_0^T C_p(t)dt}$. Quindi il SUV è un metodo semplificato valido alla pari degli altri per ottenere K_i se si riuscisse a trovare un FN ottimale. Introdurre nel FN il peso corporeo, come è consueto, non va troppo bene; migliori risultati si ottengono con la superficie corporea (BSA) o con la massa magra (LBM). In letteratura si discute quale delle due sia la migliore: discussione abbastanza oziosa perché le due quantità sono strettamente correlate ed usare una od usare l'altra dovrebbe condurre, più o meno, agli stessi risultati. A dimostrazione riporto in grafico la correlazione fra BSA e LBM osservata nel ns. Istituto in più di 400 casi. La BSA è calcolata con formula di Du Bois & Du Bois; la LBM è calcolata non con la solita formula della letteratura (tutti usano quella di Zasadny, che riprende una proposta del Committee of the American Diabetes Association) che dà un risultato meno buono, ma direttamente derivata da misurazioni con tecnica impedenziometrica.



Sadato ricorda che: “SUV should be understood as a modified Ki, i.e. modified by uptake period and body habitus” quindi il problema è trovare quale altro parametro, somatico o laboratoristico, sia da unire a BSA (o LBM) per trovare il fattore di normalizzazione ideale per un determinato tempo. Qualcuno dice che si ottengono buoni risultati considerando la glicemia insieme a LBM o BSA; questo a noi non risulta, mentre qualche vantaggio lo abbiamo avuto stimando la LBM con una formula che tiene conto di quattro variabili: peso, altezza, sesso ed età. L’argomento è di grande interesse pratico, perché una soluzione del problema permetterebbe di avere la MR_{gluc} direttamente dal SUV, ma c’è ancora da lavorare.

Lasciamo ora questa chiacchierata, che se non altro sarà servita a mostrare talune forse insospettite connessioni fra i metodi, per venire alla:

Regressione non lineare (NLR)

Anche se il pioniere è stato Phelps nel 1979, la NLR è diventata il “metodo di riferimento” solo da quando gli sviluppi tecnologici della PET hanno consentito di seguire bene, con acquisizioni dinamiche, le variazioni nel tempo delle concentrazioni del FDG a livello del tessuto di interesse ed anche aperto la possibilità di avere una “input function” da ROI invece che dagli scomodi prelievi arteriosi o venosi arterializzati. Nel paragrafo “Breve pro-memoria” abbiamo già visto lo schema del modello, che comprende anche la costante k_4 , la quale modula un’eventuale demolizione fosforilata del FDG fosforilato dalle esochinasi.

Le costanti si ottengano avendo la “input function, IF” (curva ematica) e la “response function, RF” (curva delle concentrazioni del FDG totale, libero + fosforilato, rilevate sul tessuto) da un fitting non lineare della “transfer function”, TF, che è detta anche “impulse response function”, IRF. I valori delle costanti che si ottengono con la NLR possono variare a seconda dei limiti e vincoli che poniamo al sistema di elaborazione: il che è un problema, perché in realtà non sappiamo se i vincoli che impostiamo (per es. $k_4 = 0$) siano “veri” nel caso che stiamo studiando. Voglio sottolineare ancor di più problemi e difficoltà della procedura e lo farò partendo dalla semplice formula operativa derivata da quella IRF di aspetto così impressionante quando la vedemmo nella formula riportata in “Breve pro-memoria”. Essa infatti può ridursi a:

$$Ci(t) = B1 e^{-\alpha_1 t} + B2 e^{-\alpha_2 t} \emptyset Cp(t)$$

Ove il simbolo $\emptyset$ indica la convoluzione con la input function plasmatica.

Posto ciò, le tappe della procedura sono le seguenti:

- 1) La prima cosa è liberare la IRF dalla convoluzione con la “input function” plasmatica. Utilizzando la curva del sangue e quella del tessuto, si applica quindi la tecnica chiamata “deconvoluzione” per ottenere la IRF semplificata, che ha la forma di funzione esponenziale in α_1 ed α_2 . Questi esponenti non sono le costanti, ma, come già dicemmo, sono legati alle costanti da relazioni matematiche che ne consentono il

calcolo. Ottenuta la TF con la deconvoluzione, si determinano gli esponenti (α_1 ed α_2) e le intercette (B_1 e B_2) della formula mediante regressione. Sarebbe bello fosse una regressione lineare, ma non lo è per la forma biesponenziale; si devono quindi usare delle tecniche (di Newton-Gauss; di Levenberg-Marquardt) che giungono al risultato attraverso approssimazioni successive. Si hanno così, oltre ai valori di α_1 ed α_2 , anche quelli di B_1 e B_2 . Anche B_1 e B_2 sono legati ad α_1 e α_2 ed alle costanti da relazioni matematiche.

- 2) Ottenuti α_1 ed α_2 nonché B_1 e B_2 il calcolo delle costanti diventa, grazie alle relazioni citate, una cosa facilissima. Infatti $K_1 = B_1 + B_2$; $k_2 = (B_1 \alpha_1 + B_2 \alpha_2)/K_1$; $k_3 = ((B_1 \alpha_2 + B_2 \alpha_1)/K_1) - k_4$; $k_4 = (\alpha_1 \alpha_2 K_1)/(B_1 \alpha_1 + B_2 \alpha_2)$

Non è quindi dalla terza tappa che originano difficoltà e problemi: essi riguardano – e sono grossi- le prime due tappe e l'affidabilità della “input function”.

- A) Deconvoluzione. Esistono algoritmi numerici piuttosto semplici per la deconvoluzione, ma non funzionano se le curve sono affette da rumore e nella realtà lo sono sempre. Se il rumore è consistente anche tecniche matematiche più raffinate possono dar luogo a sorprese. Si può togliere il rumore dalle curve con i soliti procedimenti di smoothing? No perché questi lisciano la curva, ma ne alterano la forma il che può incidere sui parametri da determinare. Bisognerebbe ricostruire la curva con una funzione matematica che la rispetti appieno. Il che è possibile per la curva ematica perché sappiamo che è un triesponenziale ed il fitting di un triesponenziale, purché l'acquisizione dinamica sia sufficientemente lunga e la curva campionata con un sufficiente numero di punti, è alla portata di un buon programma statistico per PC. Non è possibile per la curva del tessuto, perché per attribuirle l'appropriata funzione dovremmo conoscere proprio i parametri che andiamo cercando. In molti casi –ma non riesce in tutti- noi abbiamo ricostruito la curva del tessuto in modo soddisfacente interpretandola con una funzione razionale a 4 parametri che ha la forma: $C_i = (a + b \cdot t) / (1 + c \cdot t + d \cdot t^2)$. Bisogna però avere un programma adatto al fitting di questa ed altre funzioni complesse (noi usiamo Statistix). Insomma, comunque la si giri, per la NLR il rumore (aggravato, nelle acquisizioni dinamiche prolungate, da irrequietezza e possibili movimenti del paziente) è veramente un grosso problema.
- B) Fitting della IRF (TF). I metodi iterativi per funzionare bene richiedono degli “starting values” il più possibile vicini ai valori da determinare. Noi utilizziamo le costanti date da Feng e la cosa sembra funzionare. Siccome però sono per il normale, non siamo sicuriissimi che i risultati ottenuti studiando tessuti patologici (un tumore maligno, ad esempio) siano del tutto esatti, soprattutto quando il sistema di elaborazione (noi usiamo PMOD di Strauss et al.) ce li offre con CV% alti od altissimi. Come non raramente avviene, talché qualcuno consiglia di scartare i risultati che si presentino con un CV superiore al 50%. I risultati dipendono anche, come si è detto, dai vincoli e limiti che si pongono alla elaborazione.
- C) Il problema di una “Input function” affidabile riguarda tutti i metodi, ma per la NLR è cruciale, quindi ne parliamo qui. Come sapete, la input function canonica è quella determinata con prelievi seriati di plasma arterioso, ma attenzione! Non basta fare una serie di prelievi, occorre un protocollo che garantisca, con prelievi numerosi e ben temporizzati, il campionamento della parte iniziale della curva. L'esatta campionatura

nei primi minuti e soprattutto nel primo è essenziale per la corretta determinazione di K1; come mostrano le relazioni precedentemente riportate al punto 2 il valore di K1 influenza quello di tutte le altre costanti. L'esatta campionatura deve poi essere coordinata con modalità standardizzate per l'iniezione del FDG e per lo start esatto dell'acquisizione dinamica. Tutto ciò è possibile solo avendo un iniettore regolabile qualora ci si accontenti di un'input function da ROI e anche un campionatore-dosatore automatico se si preferisce la canonica IF da prelievi. Ma quanti Centri ne dispongono? I prelievi arteriosi possono essere sostituiti da prelievi venosi? No, perché la concentrazione nel plasma venoso è inizialmente molto diversa da quella del sangue arterioso; poi le concentrazioni vanno avvicinandosi, ma occorre parecchio tempo - circa 40 minuti- per giungere all'equilibrio.

Si possono evitare i prelievi arteriosi costruendo una IF da ROI posta su pool arterioso, come oggi si tende a fare? Mah! Devono essere rispettati due presupposti: a) Che la concentrazione letta sulla ROI sia la stessa di quella del plasma arterioso; b) Che la curva della ROI nel tempo abbia forma e decorso uguale a quelli della curva da prelievi. Inoltre, nella pratica, ci sono notevoli problemi tecnici per ottimizzare la ROI ed il segnale da trarne. Altrettanti, o peggio, per ovviare a fenomeni di volume parziale e spill-over quando la ROI è posta su pool arteriosi piuttosto piccoli. La salute mentale del Fisico che con noi collabora, il Dott. Luca Indovina, è salda, ma ha ricevuto un fiero colpo quando ha cercato di ottimizzare la ROI sulla carotide in base alle più varie e fantasiose tecniche proposte della letteratura. Noi riteniamo accettabile una ROI piccola –costruita però con gli accorgimenti tecnici sui quali sarà utile vi facciate aiutare da un buon Fisico- posta al centro dell'aorta discendente toraco-addominale. Ma c'è anche un punto importante che si tende a dimenticare. E cioè che il tessuto pesca il FDG dal plasma, mentre la ROI legge sangue intero (plasma più globuli). Questo non avrebbe importanza se fosse vero quanto viene da tempo dato quasi da tutti per scontato: cioè che vi è una rapidissima diffusione del FDG dal plasma ai globuli, con concentrazioni che quasi subito si equilibrano nel rapporto 1 : 1. Ma la letteratura non è univoca: c'è chi sostiene che possono occorrere vari minuti per giungere all'equilibrio e che questo, quando stabilito, non sia nel rapporto 1:1. E c'è anche chi ricorda – già Phelps, il pioniere, l'aveva fatto presente- che nei globuli, per il metabolismo del glucosio, va irreversibilmente accumulandosi FDG fosforilato; di conseguenza nei tempi tardivi la curva da ROI, comprendendo quanto letto nei globuli, potrebbe apparire più alta di quella da prelievi plasmatici, dato che nel plasma il FDG va invece continuamente diminuendo. Infine: se il presupposto a) è rispettato, ad un tempo determinato i valori di concentrazione (Bq/ml) della ROI, del plasma e del sangue intero dovrebbero coincidere. In una serie di casi noi abbiamo fatto un prelievo a 45', determinato la concentrazione sia nel plasma che nel sangue intero e confrontato con quella letta sulla ROI. Raramente i tre valori coincidono: vi sono fra loro degli scarti che possono raggiungere il 25%. Qual è il valore vero? Ovviamente quello del plasma; quindi noi utilizziamo sì una IF da ROI, ma la "plasmatizziamo" calibrandola sulla concentrazione del plasma di un prelievo venoso effettuato ad un tempo nel quale è stato raggiunto sia l'equilibrio fra plasma e globuli che quello fra plasma arterioso e plasma venoso (cioè a 40-45').

Concludo questa disamina della NLR dicendo che se mi si chiedesse quale possa essere il valore del metodo se effettuato, dopo l'acquisto del PMOD o di altro software, in un comune

reparto di MN nucleare clinica e da personale senza grande familiarità con il metodo, risponderai: la mia opinione l'ha già espressa Paolo Villaggio, parlando del film "La corazzata Potemkin". Lasciamo, direi, il metodo ai Centri specializzati ed addestriamoci bene nel metodo che segue che rimane, a mio avviso, il migliore per la pratica clinica.

Metodo di Rutland-Patlak

Generalmente conosciuto solo con il nome di m. di Patlak; talora di Gjedde-Patlak. Patlak ne diede una buona formulazione matematica, ma la priorità dell'idea è di Rutland. Che tentò di farsela riconoscere, ma senza troppo successo (forse perché era australiano? Un aneddoto, per distrarvi. Negli anni 20 l'indiano Bose ideò una formulazione statistica di grande importanza per la fisica delle particelle. Inviò il lavoro ad un'importante rivista di lingua inglese, che lo rifiutò. Stentano ancor oggi a pubblicare i lavori di italiani, figuriamoci quello di un indiano negli anni 20. Bose mandò il lavoro ad Einstein per averne un parere; Einstein ne capì subito il valore ed offrì a Bose di tradurre il lavoro in tedesco e farlo accettare da una importante rivista tedesca; in cambio, chiedeva che venisse aggiunto il suo nome. Bose acconsentì, ma siccome Einstein era Einstein la statistica rapidamente divenne, e tuttora è, quella di Einstein-Bose e non viceversa. Meno male che in tempi recenti hanno compensato Bose dando il suo nome ai bosoni. Non ricordo chi ha detto: "Infelice quel grande poeta che nasce bulgaro!").

Il metodo di Rutland-Patlak è connesso al modello compartimentale a tre costanti, senza k_4 ; partendo dalle equazioni del modello è infatti possibile dimostrare che:

$$Ci(t) = \frac{k_1 k_2}{(k_2 + k_3)^2} x Cp(t) + \frac{k_1 k_3}{k_2 + k_3} x \int_0^t Cp(t)$$

Chiamando Vd la quantità $\frac{k_1 k_2}{(k_2 + k_3)^2}$ e Ki la quantità $\frac{k_1 k_3}{k_2 + k_3}$ (già sappiamo che questa quantità è Ki), abbiamo:

$$Ci(t) = Vd \times Cp(t) + Ki \int_0^t Cp(t)$$

Per l'uso pratico ci si può fermare qui, perché disponendo di un qualsiasi programma statistico per computer si possono ottenere sia Vd che Ki facendo una regressione lineare multipla che passi per l'origine (senza intercetta): con qualche vantaggio di precisione statistica e evitando la tappa successiva che tutti fanno e che consiste nel dividere entrambi i membri per $Cp(t)$ ottenendo:

$$\frac{Ci(t)}{Cp(t)} = Vd + Ki \frac{\int_0^t Cp(t)}{Cp(t)}$$

La quale non è altro che la solita equazione di una retta: $Y = a + b X$ dove $a = Vd$ e $b = Ki$. Basta quindi tracciare una retta su carta millimetrata e vederne la pendenza (b , cioè Ki) o – molto meglio – fittare una retta con il m. dei minimi quadrati per avere non solo la pendenza Ki , ma anche Vd .

Torniamo ora alla formula che precede questa e che può essere riscritta:

$$\frac{Ci(t) - Vd Cp(t)}{\int_0^t Cp(t)} = Ki$$

Sapendo che in tempi tardivi $Vd \times Cp(t)$ diventa trascurabile perché la concentrazione nel plasma si riduce rapidamente, si può ritenere che quanto più t cresce tanto più è vero che:

$$\frac{Ci(t)}{\int_0^t Cp(t)} = Ki$$

Voi vedete che questa formula è simile a quella dei metodi semplificati e mostra che il Rutland-Patlak è, concettualmente, un ponte fra il modello compartimentale e i metodi semplificati. “Ma allora”-dirà qualcuno-“non basta un metodo semplificato? Perché fare il Patlak?” No, il Rutland-Patlak è meglio perché il Ci al numeratore nei metodi semplificati è rappresentato da un solo valore, quello rilevato al tempo T dello scan (e se proprio in quel tempo il rumore statistico fosse casualmente più elevato? E se proprio in quell’occasione il paziente avesse tossito o si fosse mosso?) mentre nel Rutland-Patlak tutta la curva contribuisce a formare il numeratore. Il grande vantaggio del metodo di Rutland-Patlak è che il valore di Ki viene determinato direttamente con una semplice linearizzazione e non calcolato dalle costanti, il che evita molti inconvenienti della NLR. E’ facile da realizzare; molto robusto dal punto di vista computazionale; tollera bene il “rumore” e perfino piccoli movimenti del paziente non incidono un granché sul risultato. L’introduzione del FDG viene fatta con comune iniezione e.v. e non richiede gli accorgimenti che abbiamo visti necessari per la NLR. Un grande merito è, a mio avviso, che il valore di Ki viene stimato con precisione statistica molto maggiore di quella offerta dalla NLR, come si può constatare confrontando i Coefficienti di Variazione (CV%). Prendiamo, a caso, 5 tumori polmonari della nostra casistica:

NLR		Patlak	
<i>Ki</i>	CV%	<i>Ki</i>	CV%
0.0745	6.83	0.0605	3.07
0.0231	28.6	0.0213	11.3
0.0523	159.8	0.041	2.61
0.0441	6.17	0.407	1.74
0.0334	478 !	0.0296	4.52

Del Ki stimato con NLR nell’ultimo paziente si ha bene il diritto di dubitare, con un CV del 478%, ma anche un CV del 159.8% non persuade un granché! Vedete invece come siano contenuti, negli stessi casi, i CV del Patlak. Bisogna conoscere bene i principi del m. di Rutland-Patlak e raccomando quindi la lettura del bell’editoriale in proposito pubblicato in Nuclear Medicine Communications (1994) 15, 669-672. Bisogna conoscerne anche i limiti e le condizioni di impiego:

- Il metodo è valido se si può essere sicuri che non vi è demolizione fosfatasica del FDG fosforilato (cioè $K_4 = 0$). Questo è vero per il tessuto cerebrale, probabilmente per i tumori cerebrali, forse per i tumori polmonari. Non è vero per molti organi sottodiaframmatici, come il fegato e per i tumori dell’apparato digerente.

- La determinazione deve avvenire allo steady-state cioè quando la concentrazione del FDG libero nel plasma si è equilibrata con quella del FDG libero nel tessuto (attenzione: questo non significa che le due concentrazioni abbiano identici valori, significa che il loro rapporto non cambia più proseguendo nel tempo). Da quel momento Y ha un decorso rettilineo (ma la linearità va controllata fittandovi una retta, che è anche il miglior modo per ottenere la pendenza K_i : non prendete alla lettera il nome di “metodo grafico” dato al Rutland-Patlak accontentandovi di carta millimetrata e di una squadra, come si faceva un tempo!). Prima dell’equilibrio Y ha un decorso curvilineo. Quindi il fit di Y va fatto da un certo tempo dopo l’introduzione del FDG in poi: i più lo iniziano da 10’ dopo l’introduzione del FDG fino al termine della dinamica (in genere a 1 ora). Ma vi sono ragioni teoriche e dati in letteratura che possono suggerire un inizio a 20’. C’è anche chi sostiene che la miglior linearità si ha in tempi molto tardivi, fra 45’ e 2 ore dall’introduzione del FDG: sarà certamente vero, ma fare un fitting a quei tempi non è certo pratico.

Il valore di K_i valutato con il Rutland-Patlak è sovente minore di quello offerto dalla NLR, come si vede anche nella tabellina dei cinque tumori polmonari che ho riportato, e ciò viene imputato al metodo come un difetto. Non sono sicuro che lo sia. Se il difetto fosse sistematico, come mai in parecchi casi i valori di K_i sono del tutto simili? Se andate a prendere il già citato lavoro di Feng et al. e confrontate le Fig. 12 e 13 noterete che i valori di MR_{gluc} determinati con il Rutland-Patlak sono identici a quelli determinati con il classico “metodo autoradiografico”. E anche quel metodo suppone $K_4 = 0$. Il mio sospetto è quindi che il valore di K_i venga ridotto non per difetto del metodo, ma per la presenza di un’attività fosfatasi nel tessuto che stiamo esaminando. Se K_4 è diversa da 0 la pendenza di Y diminuisce, con conseguente riduzione di K_i . E’ un sospetto che potrebbe meritare controllo, ma non conosco ricerche in merito.

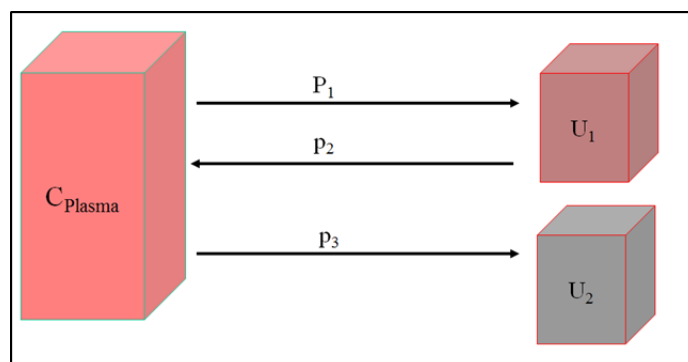
Viene anche rimproverato al Rutland-Patlak di fornire solo il valore di K_i e non quello delle singole costanti. Questo non è del tutto vero: l’input iniziale del FDG nel tessuto è dato da $C_i(\text{iniz.}) = K_1 \times C_p(\text{iniz.})$. Se scrivete $K_1 = \mathbf{C_i (iniz.) / C_p (iniz.)}$ vi accorgete subito che il termine a destra non è altro che il primo punto di Y del Rutland-Patlak! Quindi una certa informazione –inaccurata per la presenza del rumore- su K_1 il Rutland-Patlak la può dare.

Vi sarete accorti che il Rutland-Patlak è il mio metodo prediletto e che non vedo ragione di uscirne nella MN pratica. In confidenza: quando la solerzia di Maria Lucia Calcagni e del fisico Luca Indovina mi fornisce sia il K_i valutato con Rutland-Patlak che il K_i ottenuto con NLR, io mi servo del primo per valutare l’attendibilità del secondo e non viceversa...

Parliamo ora di un altro interessante metodo di linearizzazione, quello di Blomqvist.

Metodo di Blomqvist

Il metodo si basa su un artificio: quello di “disaggregare” i compartimenti secondo lo schema:



In questo modello P1, P2 e P3, che si possono determinare con una regressione lineare, sono legati alle costanti k da relazioni che ne permettono il calcolo. U1 e U2 non corrispondono ai compartimenti del FDG libero e di quello fosforilato; ma Blomqvist dimostra che è la loro somma a corrispondervi: $U1 + U2 = C_f + C_b$.

Con matematica piuttosto complicata, che vi risparmio, Blomqvist mostra che la disaggregazione non altera proprietà e valori delle costanti e conduce alla seguente equazione operativa, che vale per il modello a tre costanti (senza k4):

$$Ci(t) = P1 \int Cp(t) - P2 \int Ci(t) + P3 \iint Cp(t)$$

Ottenuti i parametri P da una semplice regressione lineare multipla, le singole costanti si ricavano dalle relazioni: $K1 = P1$; $K2 = P2 - (P3/P1)$; $K3 = P3/P1$; $Ki = (K1 \times K3)/(k2 \times k3)$.

Il metodo può facilmente essere esteso anche alla determinazione di K4; basta fare l'integrale doppio anche della curva del tumore oltre che di quella del sangue.

La formula è:

$$Ci(t) = P1 \int Cp(t) + P2 \iint Cp(t) + P3 \int Ci(t) + P4 \iint Ci(t)$$

E le relazioni per trovare le singole costanti diventano:

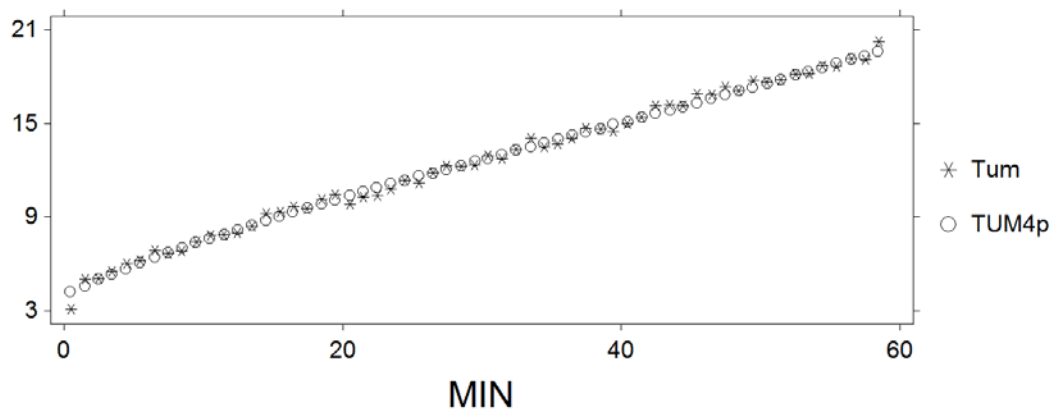
$k1=P1$; $k2= - ((P2/P1)-P3)$; $k3= -P3-k2-k4$ e $k4= -(P4/k2)$.

Ki si ottiene, dalle costanti, con la solita relazione $Ki = \frac{k1 \times k3}{k2 + k3}$. Se si fanno gli integrali con semplici metodi numerici (trapezoide, Simpson, ecc.), la realizzazione del metodo, con un qualsiasi programma statistico che faccia la regressione lineare multipla, è facile quanto quella del Rutland-Patlak ed offre, rispetto a questo, la prospettiva di ottenere le singole costanti. Inoltre le variabili sono tutte sotto forma di integrali e si può sperare che questo riduca al minimo il problema del "rumore", così fastidioso per la NLR. Tutto ciò è molto allettante, ma:

- La ricostruzione della curva del tumore con i parametri forniti dal metodo non sempre è del tutto soddisfacente, soprattutto nella parte iniziale;
- Il valore di Ki in genere è buono e simile a quello dato dal Rutland-Patlak (ma allora basterebbe quello!).
- I valori delle singole costanti quasi sempre differiscono, poco o tanto, da quelli dati dalla NLR. Lo stesso Blomqvist riconosce che le costanti determinate con il suo metodo possono differire da quelle ottenute con NLR: "The correlation with NLR was good, but there was a systematic difference with NLR, worse for k2 and k3".

Un esempio dalla nostra casistica: si tratta di un tumore polmonare studiato con dinamica di 1 ora, 60 frames di un minuto. La figura mostra la curva del tumore e il suo "lisciaggio" con funzione razionale a 4 parametri (che si discosta un po' dalla curva solo nel primo punto).

Tum. polmonare (60 frames da 1')



Procediamo alla determinazione di K_i con i metodi che ho illustrato. Risultati:

Rutland-Patlak (10' - 60'): **$K_i = 0.044$**

Blomqvist: $K_1 = 0.0914$; $K_2 = 0.107$; $K_3 = 0.0947$; **$K_i = 0.043$**

NLR: $K_1 = 0.239$; $K_2 = 0.776$; $K_3 = 0.1924$; **$K_i = 0.047$**

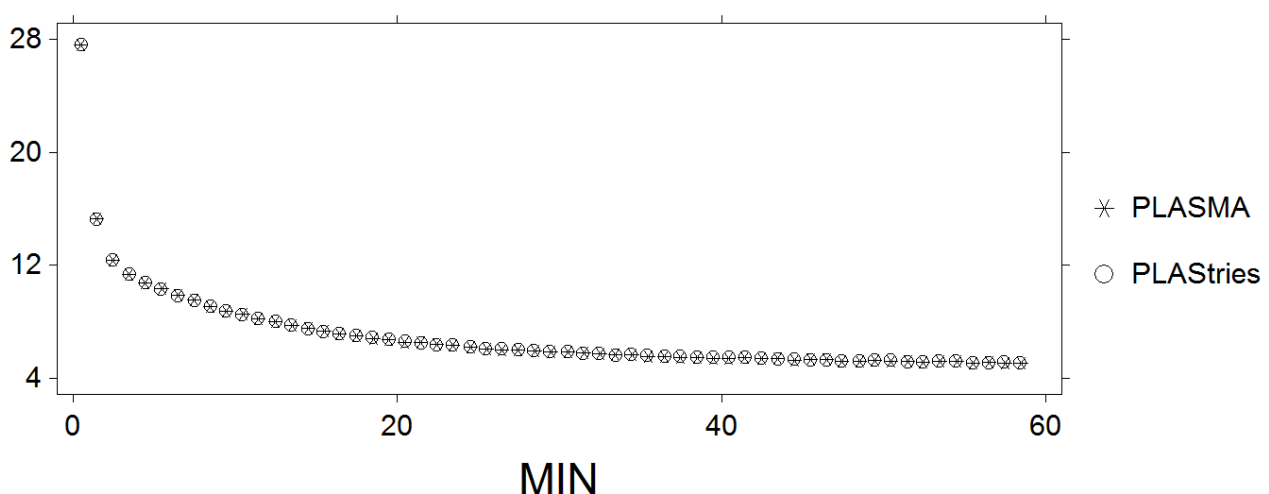
Il valore di K_i con il metodo semplificato di Sadato è **0.049**. Mica male!

NLR e Blomqvist danno costanti molto differenti, ma il valore di K_i è simile con tutti i metodi.

Ma, per quanto riguarda le singole costanti, quali sono quelle "vere"? Per cercare di rispondere a questa domanda ho ricostruito la curva rilevata sul tumore con entrambi i set di costanti, procedendo in questo modo. Ho fittato con Statistix un triesponenziale alla curva plasmatica ottenendo: $C_p(t) = 33.17 e^{-1.674t} + 7.8 e^{-0.097t} + 5.78 e^{-0.0024t}$

Il fit è venuto perfetto come potete vedere da questo grafico:

Fit triesponenz. dell'input plasmatico

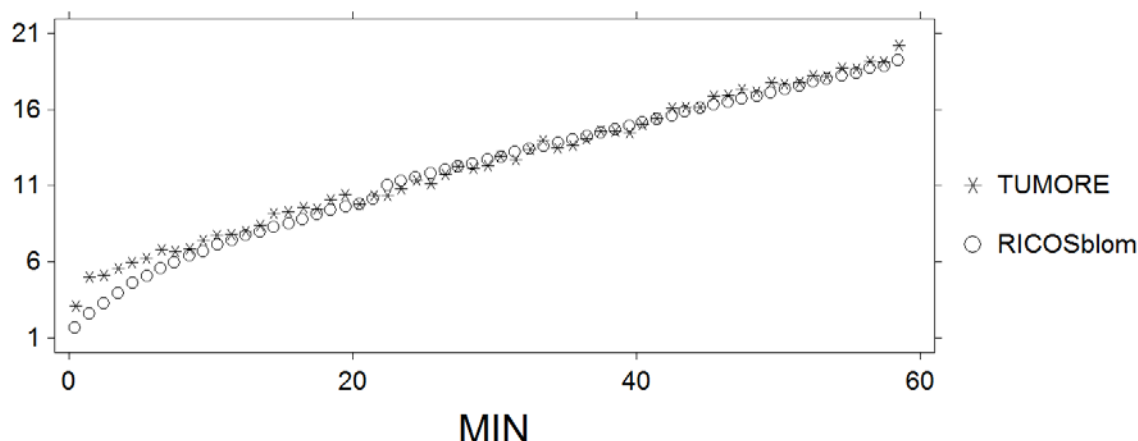


Ho costruito la IRF utilizzando la formula riportata nel paragrafo "Breve promemoria" assumendo per le costanti i valori del Blomqvist e l'ho convoluta, usando adatto programma, con il triesponenziale plasmatico, ottenendo così la ricostruzione del tumore che indico con RICOSblom.

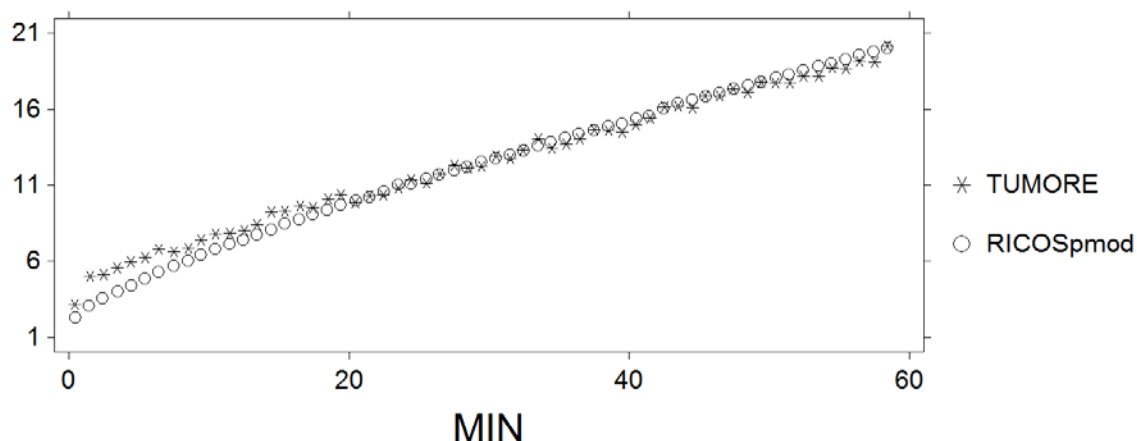
Ho fatto altrettanto con le costanti date dalla NLR (con il sistema PMOD) ottenendo RICOSpmod

Potete confrontare i risultati in questi grafici:

Ricostruz. (FIT) con costanti Blomqvist



Ricostruz. (FIT) con costanti PMOD



Lascio a Voi giudicare quale ricostruzione è meglio: a me sembrano praticamente uguali.

Ma, allora, non possiamo sapere se sia stato il m. di Blomqvist o la NLR ad aver dato costanti “vere”? Forse un indizio l’abbiamo. Perché è noto che l’input iniziale (al tempo 0) nel tumore è $k_1 \times \text{Plasma}$ (a $t=0$). In questo caso l’attività plasmatica iniziale è (somma delle intercette del trisponenziale): $33.17 + 7.8 + 5.78 = 46.75$ kBq/ml. Moltiplichiamo k_1 per questa attività iniziale:

Blomqvist: $0.0914 \times 46.75 = 4.2$ PMOD: $0.239 \times 46.75 = 11.17$

La curva rilevata sulla ROI tumorale a 0.5’ dà **3.12** e a 1.5’ **4.96**. Si potrebbe arguire che il Blomqvist ha lavorato meglio della NLR.

Ho insistito con questo esempio perché ci offre alcune conclusioni di importante valore pratico:

- 1) Le costanti possono essere diverse, ma il Ki costruito con le costanti ne vien poco influenzato.** Questo perché il risultato dipende da relazioni fra costanti che possono sussistere anche se le singole costanti differiscono nei valori: nella relazione

$K_i = \frac{k_1 \times k_3}{k_2 + k_3}$ al numeratore lo stesso prodotto può essere ottenuto con fattori diversi e al denominatore la stessa somma con diversi addendi.

- 2) **Si può ricostruire bene la curva del tumore anche utilizzando costanti diverse.** E questo precisa meglio i limiti di una diffusa convinzione: che la ricostruzione della curva sul tessuto con le costanti ottenute vale a controllarne l'affidabilità. Non è vero: la ricostruzione è un "controllo di qualità" che va fatto, ma non garantisce i valori delle singole costanti.
- 3) **E' aleatorio trarre conclusioni o, peggio, inferenze cliniche dal valore di singole costanti.** Un valore plausibile per k_3 si aggira, in letteratura, fra 0.05 e 0.1. Chi avesse sperimentato con la PET nella patologia X elaborando i dati con il m. di Blomqvist avrebbe concluso: "La patologia X non compromette l'attività esochinasica". Chi avesse fatto la stessa cosa utilizzando la NLR avrebbe invece concluso: "Negli affetti da X l'attività delle esochinasi sembra esaltata". Una conclusione ben diversa.
- 4) **E' importante determinare il valore delle singole costanti?** Secondo me è uno sprecare tempo e fatica, date le incertezze di cui si è detto. Del resto, quelli di voi che conoscono la letteratura possono dirmi quale decisivo progresso clinico sia stato apportato dalla determinazione delle pur celebrate k_1 e k_3 ? Io non ne conosco. Accontentiamoci di valutare bene K_i per avere una affidabile MR_{gluc} .

La "Lumped constant"

Desidero finire questa chiacchierata con qualche considerazione riguardante la Lumped Constant (LC), che, come ricorderete, è il rapporto fra la MR_{FDG} e la MR_{gluc} . Data la già più volte richiamata relazione $MR_{gluc} = K_i \times \frac{\text{Glicemia}}{\text{Lumped Constant}}$ è chiaro che il valore di MR_{gluc} che voi pensate di aver trovato dipende in modo essenziale dal valore di LC che avete posto nella formula. Di solito si usano valori tratti dalla letteratura, ma questi sono tutt'altro che concordi. Per il cervello Phelps suggerisce una LC = 0.42, Sokoloff 0.46, Reivich 0.52, Spence et al. - così come Hasselbach et al. - ritengono che i valori siano notevolmente più elevati: nell'attorno di 0.80 – 0.85. Il miglior modo di determinare sperimentalmente LC è fare il rapporto delle frazioni di estrazione del FDG e del glucosio; per il cervello, confrontando le concentrazioni nel sangue arterioso carotideo con quelle del sangue venoso giugulare. Così però si ha la LC per l'intero cervello ma è accettato che essa possa variare da zona a zona del cervello e se si passa da condizioni fisiologiche a condizioni patologiche. Ma ammettiamo pure che la letteratura ci abbia fornito un valore che ci sembra attendibile. Come facciamo a sapere che esso sia valido per la zona del tessuto studiata dalla ROI? Supponiamo che stiamo studiando un tumore cerebrale. Da zona a zona nello stesso tumore ci possono essere molte variazioni anatomico-funzionali (per fibrosi, necrosi, ischemia o eccesso di vascolarizzazione, shift del metabolismo verso la glicolisi anaerobica, ecc. ecc.). Sokoloff ha osservato che i valori della LC correlano bene ($R = 0.96$) con i flussi locali, misurati con ^{14}C -iodoantipirina. Se è così la LC di un tumore maligno molto irrorato (o di una zona molto irrorata di un tumore) non può essere quella di un tumore meno irrorato. Inoltre è noto dalla fisiologia che i flussi si "aggiustano" in rapporto al metabolismo locale; quindi quanto più elevata è la MR_{gluc} tanto maggiore dovrebbe essere il valore di LC da impiegare. In effetti Spence et al. hanno trovato "largely increased values for LC in human malignant gliomas, which varied widely from tumor to tumor". La verità è che la LC "vera" del tessuto che stiamo studiando non la conosciamo MAI. E allora piuttosto che usare valori incerti e discutibili, ritengo sia meglio togliere del tutto la lumped constant, cioè impostare LC = 1 nel sistema di calcolo. In questo modo si ottiene un valore di MR_{gluc} che è sempre proporzionale al valore "vero" ed è salvaguardata la principale

funzione clinica della quantificazione, che è quella di osservare, nello stesso paziente, le variazioni di metabolismo dovute all'evoluzione della forma morbosa o all'effetto delle terapie instaurate. Qualcuno potrà pensare: "Ma , allora, non basta confrontare le variazioni di K_i ?" No, perché se la glicemia cambia, MR_{gluc} cambia anche se K_i rimane uguale.

Ed ora, dopo avervi convenientemente annoiato, finisco con alcuni personali consigli conseguenti alla chiacchierata fatta:

- A meno che vogliate diventare un "centro di riferimento" infischiatevene della NLR e non buttate soldi per acquistare i software in commercio;
- Attenetevi al buon vecchio Rutland-Patlak. Ma fatelo molto bene!
- L'input function per il Patlak potete farla da ROI e non da prelievi arteriosi o venosi-arterializzati, ma devono essere ben studiate sia le caratteristiche della ROI che il suo rapporto con il pool arterioso su cui collocarla. Obbligate il fisico che collabora con il vostro Centro ad approfondire il problema: si diventerà o, più probabilmente, vi maledirà. In ogni caso fate almeno un prelievo venoso tardivo per "tarare" la curva da ROI sulla concentrazione plasmatica del FDG;
- Se non potete permettervi dinamiche che immobilizzano apparecchiatura e paziente per un'ora o più non trascurate le possibilità di qualche "metodo semplificato" come l'Hunter o il Sadato, che non alterano in nulla la consueta prassi per l'imaging PET qualitativo. Per l'Hunter c'è il fastidio di aggiungere un prelievo venoso: ma il gioco vale la candela!
- Se non potete fare neanche questo, accontentatevi di avere un indizio indiretto sulla MR_{gluc} e su come varia basandovi sul SUV. Dovete però utilizzare il SUV_{BSA} e non il solito $SUV_{bodyweight}$!

Mi ha fatto piacere redigere questo scritto per Voi; vi saluto caramente e simbolicamente vi abbraccio

Guido Galli