

03/2016

Notiziario di Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare



| | | |
|---|-------------------------|------------------------|
| Direttore Onorario | Vincenzo DE BIASI | Natale QUARTUCCIO |
| Guido GALLI | Davide DE RIENZO | Mattia RIONDATO |
| Direttore Responsabile | Antonio DI LASCIO | Vincenzo RIZZO |
| Luigi MANSI | Demetrio FAMILIARI | Anna SARNELLI |
| | Gabriella FIORILLO | Federica SCALORBI |
| Comitato di redazione | Nicola FREGA | Valentina SIRNA |
| Vincenzo CUCCURULLO (Vice-Direttore) | Filippo GALLI | Martina SOLLINI |
| Giuseppe Danilo DI STASIO (Segretario) | Francesca GALLIVANONE | Ida SONNI |
| | Valentina GARIBOTTO | Emilia ZAMPELLA |
| | Valeria GAUDIERI | Alessandra ZORZ |
| Michele BOERO | Dario GENOVESI | |
| Laura EVANGELISTA | Federica GUIDOCCIO | |
| | Margarita KIRIENKO | |
| | Egesta LOPCI | Direttivo AIMN |
| Editorial Board | Paola MAPELLI | Presidente |
| Pierpaolo ALONGI | Christian MAZZEO | Onelio GEATTI |
| Roberta ASSANTE | Silvia Daniela MORBELLI | Consiglieri |
| Valentina BERTI | Joshua MORIGI | Oreste BAGNI |
| Francesca BOTTA | Sabrina MORZENTI | Michele BOERO |
| Luca CAMONI | Carmela NAPPI | Luigi MANSI |
| Federico CAOBELLI | Laura OLIVARI | Elisa MILAN |
| Enza CAPASSO | Alfredo PALMIERI | Sergio Giuseppe MODONI |
| Diego CECCHIN | Luca PALMIERI | Concetto SCUDERI |
| Agostino CHIARAVALLI | Arnoldo PICCARDO | Membri Tecnici |
| Francesco CICONE | Luca PRESOTTO | Franco BUI |
| Fabrizio COCCIOLILLO | Mariarosaria PRISCO | Teresio VARETTO |

Indice

| | |
|---|----|
| Cosa potete leggere in questo numero (<i>dedicato a Massimo Silvestri</i>)..... | 1 |
| La quantificazione con¹⁸F-FDG in oncologia: dalla teoria alla pratica <i>Guido Galli</i> | 2 |
| La gestione del movimento respiratorio in PET/TC: soluzioni tecnologiche oggi disponibili <i>Elena De Ponti, Sabrina Morzenti, Luca Guerra</i> | 18 |
| “Choosing a single target as a biomarker or therapeutic using radioactive probes” <i>William C. Eckelman and David A. Mankoff</i> , <i>Nuclear Medicine and Biology</i> 42 (2015) 421–425 | 25 |
| Un aiuto alla lettura del paper di Eckelman <i>Mattia Riondato</i> | 26 |
| Take home messages from Lecce <i>Luigi Mansi</i> | 34 |
| L’appropriatezza della diagnostica medico nucleare in epoca di risorse limitate <i>Simona Cauda</i> | 35 |
| Il modello linfoma <i>Salvatore Annunziata</i> | 39 |
| La valutazione della risposta alla terapia <i>Adriana Lesca</i> | 40 |
| I tumori del distretto cervico facciale: i quesiti del clinico e le risposte del Medico Nucleare <i>Laura Travaini</i> | 42 |
| Tumore del polmone <i>Marcella Greco</i> | 44 |
| Tumori del colon-retto <i>Laura Evangelista</i> | 46 |
| Appropriatezza della medicina nucleare nei percorsi diagnostico–terapeutici in oncologia: tumori della cervice uterina <i>Vittoria Rufini</i> | 48 |
| Tumori del colon-retto ed epatici e il Ruolo della terapia con microsferi marcate con Y90 <i>Laura Olivari</i> | 50 |
| Tumori della prostata <i>Andrea Farolfi, Elisa Lodi Rizzini</i> | 55 |
| Terapia con alfa-emittenti: il ²²³RaCl₂ <i>Massimiliano Siracusa, Riccardo Laudicella</i> | 57 |
| Cosa può fare e fa per gli iscritti AIMN il Sindacato Nazionale Area Radiologica (SNR) <i>Augusto Manzara</i> | 59 |
| AOMNI - Sostenibilità della medicina nucleare alla luce dei cambiamenti normativi e futuri della materia prima per la produzione dei generatori <i>Giorgio Del Nobolo</i> | 61 |
| “Molibdeno” | 67 |

Cosa potete leggere in questo numero

(dedicato a Massimo Silvestri)



Cari colleghi, carissimi lettori, il contenuto di questo numero è principalmente dedicato all'evento di Lecce ed in particolare ai "take home messages" derivanti dal corso nazionale. A dimostrazione della correttezza di una delle direttive principali lungo le quali si sta muovendo questo CD, che mira a stimolare l'entrata della Medicina Nucleare nei team gestionali che definiscono le strategie cliniche, il corso ha evidenziato il ruolo centrale della PET/TC in oncologia e

l'ampliamento degli spazi clinici nella valutazione della risposta alla terapia, oltre che in alcune applicazioni terapeutiche, quali la terapia delle metastasi ossee da K della prostata e il cancro del fegato.

Tra i *take home messages* mancano purtroppo quelli di Massimo Silvestri, che è intervenuto telefonicamente all'interno della Tavola Rotonda "La Sanità ha un costo, ma la Salute non ha prezzo". Nonostante le precarie condizioni di salute, Massimo ha voluto comunque partecipare al Corso. Purtroppo non ha avuto il tempo per riorganizzare la sua relazione in funzione di un elaborato, essendo scomparso giovane ed ancora ricchissimo di progetti. Il C.D. alla unanimità ha deciso di pubblicare sul sito alcuni dei suoi interventi più significativi. Nel ricordarlo insieme ai moltissimi associati che ne hanno pianto l'immaturo dipartito, viene dedicato a Lui questo numero del Notiziario. Che la terra gli sia leggera.

Accanto ai *take home messages* del corso di Lecce in questo numero potrete trovare ulteriori contributi che spero incontrino il vostro interesse.

Nel presentare il primo devo cercare di evitare la retorica per eccesso di superlativi, essendo esso dovuto alla incredibile energia, alla vivacissima intelligenza, alla grandissima cultura, alla fame di aggiornamento, alla imbattibile capacità didattica del Direttore Onorario del Notiziario, Prof. Guido Galli. In questo articolo presenta "in italiano", in modo semplificato ma allo stesso tempo approfondito e critico, il suo elaborato sulla "quantificazione dell'FDG", argomento sicuramente ostico, ma fondamentale all'allargamento dei nostri spazi di applicazione futuri.

La volontà di diffondere contenuti aggiornati e complessi, al fine di renderli più facilmente intelligibili dalla maggior parte degli associati, mi ha portato a chiedere e ad ottenere la concessione da parte della Elsevier il copyright del paper "Choosing a single target as a biomarker or therapeutic using radioactive probes" (Nuclear Medicine and Biology, 2015, 42 : 421-425) di William Eckelman, padre dei kit del Tecnezio, pioniere e pilastro ancora portante dell'edificio della nostra disciplina. Dobbiamo a Mattia Riondato l'aiuto alla lettura attraverso la sua traduzione in italiano delle parti salienti.

E' in Italiano anche il primo dei due aggiornati e competenti contributi del gruppo di Monza sulla gestione del movimento respiratorio in PET/TC. In questo numero Elena De Ponti tratta delle soluzioni tecnologiche oggi disponibili. Nel prossimo, Luca Guerra tratterà degli aspetti di interesse clinico.

Dopo la presentazione dei "take home messages", questo numero si conclude con tre ulteriori contributi.

Il primo presenta ai lettori l'intervento di Augusto Manzara, rappresentante per la Medicina Nucleare all'interno del SNR, che spiega i motivi per cui i medici nucleari "devono iscriversi" al Sindacato. Il secondo riporta un contributo dell'AOMNI, cioè dei nostri amici dell'Industria. L'ultimo articolo è parte della rubrica "Molibdeno" e presenta alla vostra attenzione la foto di un bambino bruno su di una spiaggia.

Buona lettura a tutti
Luigi Mansi

La quantificazione con ^{18}F -FDG in oncologia: dalla teoria alla pratica

Guido Galli



L'articolo di William C. Eckelman "A proposito di quattro padri della Medicina Nucleare" apparso nel n. 2 di questo rinnovato Notiziario mi offre lo spunto per parlare di un argomento che mi ha appassionato negli ultimi anni e che mi sembra conservi interesse ed attualità più ancora per le difficoltà e problemi che offre (e che hanno fatto versare fiumi di inchiostro) che non per i risultati conseguiti. Come Eckelman ha ricordato, Sokoloff e coll. (1,2) sono stati i grandi pionieri dello studio quantitativo del metabolismo glucidico cerebrale determinando con autoradiografia la concentrazione del deossiglucosio marcato con ^{14}C nel cervello, o in parti di esso, dopo sacrificio dell'animale da esperimento. L'utilizzo di un modello tricompartimentale, messo a punto dagli stessi autori, permetteva di calcolare attraverso le costanti di trasferimento del modello (K_1, k_2, k_3, k_4) la "net influx constant" K_i (in quanto: $K_i = \frac{K_1 * k_3}{k_2 + k_3}$) la quale, moltiplicata per la glicemia e divisa per la "lumped constant" (LC) fornisce quel che Sokoloff chiamò "Local Cerebral Glucose Utilization" (LCGU) e che oggi, con riferimento al rateo metabolico (*Metabolic Rate*, MR), si preferisce chiamare MRgluc. Fu lo stesso Sokoloff a rilevare che la rilevazione autoradiografica poteva essere sostituita da una rilevazione della concentrazione tissutale mediante PET, qualora si utilizzasse deossiglucosio marcato con ^{18}F : il che consentiva uno studio del metabolismo in vivo, anche nell'uomo, realizzando quella che Lui chiamò una "metabolic encephalography".

Non entrerà qui nei particolari di metodi e tecniche di calcolo per l'impiego del modello di Sokoloff con la PET e nell'uomo: di questo complesso argomento ho già parlato nel "Notiziario" del 12/10/2012 e il nostro gruppo gli ha dedicato un'ampia pubblicazione (3); ad essa rimando.

Le proposte di Sokoloff ebbero immediato e grande successo: se digitate LCGU in PubMed trovate 307 lavori sperimentali che illustrano il metabolismo glucidico nelle varie zone cerebrali in condizioni fisiologiche e le sue modificazioni in condizioni parafisiologiche (acidosi, alcalosi, effetto di farmaci, ecc.) o patologiche: tossicosi (da alcool, droghe, veleni), traumi, infezioni ecc. Il primo articolo che parla di un elevato, e variabile, consumo di glucosio in tumori sperimentali del cervello credo sia quello di Blasberg et al. (4). Ma una riflessione qui subito si impone. Se disponiamo queste pubblicazioni per decennio, otteniamo il grafico della Fig. 1.

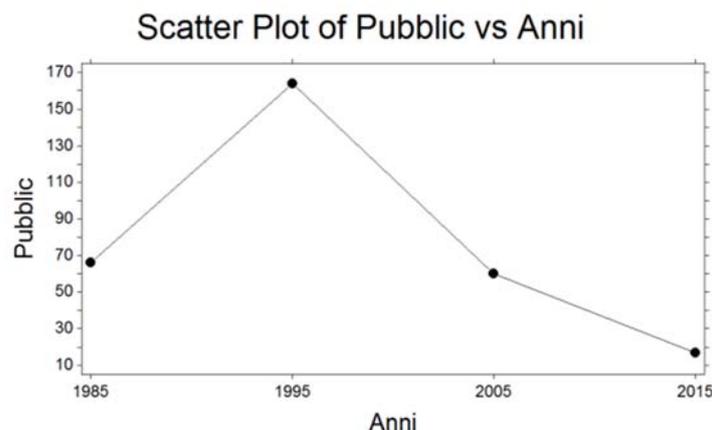


Fig. 1.- I punti indicano il n. di pubblicazioni apparse nel decennio precedente la data in ascissa.

Il grafico evidenzia come, dopo un picco a metà degli anni 80, l'interesse per il metodo nella ricerca sperimentale sia andato calando, fino a farsi trascurabile nei dieci ultimi anni, dal 2005 al 2015. Perché?

Non ho trovato alcuna pubblicazione che critichi la metodologia in modo esplicito e demolitore, ma l'unica cosa che si può pensare è che i ricercatori abbiano progressivamente constatato che i risultati non erano così utili od affidabili come avrebbero sperato.

Se passiamo ora all'uomo e all'impiego clinico della PET, è del tutto evidente l'importanza dei risultati ottenuti con ^{18}F -FDG. Nonostante l'avvento di parecchi altri radiofarmaci adatti alla PET, esso è ancor oggi quello più usato nella pratica, soprattutto in campo oncologico, ma non soltanto. Dobbiamo però riconoscere che il successo clinico è dovuto quasi soltanto all'impiego dell'imaging e di quella sua appendice numerica che è il SUV, mentre la quantificazione del metabolismo glucidico vi ha ben poca parte. All'inizio si pensò che fosse importante non soltanto la stima del consumo di glucosio in $\text{mg}/\text{min}/100\text{g}$, ma che si potessero ottenere utili informazioni anche dalla stima delle singole costanti di trasferimento del modello di Sokoloff: da k_1 per quanto riguarda la fisiopatologia dei "transporters", da k_3 per l'azione delle fosfochinasi e da k_4 per quella delle fosfatasi (si veda la Fig.2). Io non conosco esempio di reale progresso clinico che sia stato ottenuto dalla conoscenza di una qualsiasi di queste costanti. Forse anche per le difficoltà e le incertezze legate alla loro stima. Infatti, dopo acquisizione dinamica delle curve di input plasmatico e di output tissutale, la loro determinazione richiede una regressione non lineare (NLR): tecnica complessa, molto dipendente dagli "starting values" e con risultati a volte imprecisi. Non hanno avuto successo pratico le tecniche, come quella di Carson (5) o di Blomqvist (6,7) messe a punto per ottenere le costanti del modello con più semplici procedure di linearizzazione: i risultati sono affetti da errori sistematici, difficili da correggere (8). Tuttavia, se si semplifica il modello di Sokoloff (ponendo $k_4 = 0$, cioè supponendo che non vi sia demolizione del FDG fosforilato da parte delle fosfatasi) è possibile ottenere direttamente K_i (e quindi MRgluc), ma non le singole costanti, con un metodo di linearizzazione di non difficile realizzazione e sufficientemente preciso: il plot di Patlak (v. Nota). Il Patlak funziona bene, è unanimemente apprezzato, ed è sicuramente il metodo oggi più in uso per la quantificazione, essendo la soluzione del modello con NLR utilizzata quasi soltanto per controllo e validazione di altri metodi da parte di gruppi di lavoro specializzati. Nell'uso pratico, clinico, è però il SUV (inizialmente chiamato DUR: *Dose Uptake Ratio*) che ha trionfato, nonostante che per difetti e limitazioni sia stato oggetto di perplessità (13) ed anche di severa critica (14). Nelle pubblicazioni, che stanno moltiplicandosi, per la diagnosi di malignità, la prognosi di neoplasie e la valutazione del risultato (in termini di sopravvivenza, controllo locale, *Hazard Ratio*, ecc.) di trattamenti chirurgici, chemioterapici, radioterapici, è al SUV che si fa riferimento ed è al SUV che viene chiesta l'indicazione metabolica da unire a quella volumetrica per ottenere parametri valutativi oggi di moda, come la TLG (*Total Lesion Glicolysis*).

Scopo di questo contributo è condividere con i Soci AIMN che leggono il Notiziario (tutti, spero) le riflessioni e le convinzioni che la personale esperienza mi ha suggerito nei confronti dei principi e del prodotto pratico della quantificazione. Cercherò di usare il buon senso più che le formule.

Nota.-Lo chiamiamo così per adeguarci all'uso corrente. Ma, per dare ad ognuno il suo, va ricordato che fu Rutland a ideare, per altri scopi, il metodo (9,10). Patlak ne diede più tardi una completa e bella trattazione matematica (11,12).

Quanto dirò sarà illustrato da esempi tratti da una nostra casistica di tumori polmonari (NSCLC), ma può ovviamente essere esteso anche ad altri tipi di tumore.

I principi

Il presupposto per lo studio del metabolismo glucidico mediante FDG è che questo segua il comportamento del glucosio fino alla sua fosforilazione da parte delle esochinasi (Fig. 2) e che dopo la fosforilazione si fermi nel tessuto senza subire ulteriori trasformazioni metaboliche, per lo meno nel tempo necessario per verificarne l'accumulo.

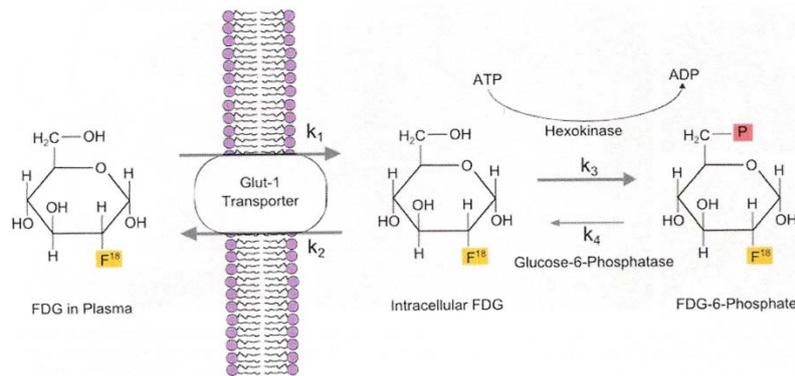


Fig. 2.- Schema (dalla Ref. 25) dell'uptake del FDG. Si noti nella molecola del glucosio la sostituzione in posizione 2 di un ossidrile con un atomo di ^{18}F .

Tuttavia gli uptake del glucosio e del FDG non sono quantitativamente identici. La differenza (dovuta a diverso comportamento a livello dei transporters proteici di membrana e a livello delle fosfochinasi) è rispecchiata dalla *Lumped Constant* (LC): essa infatti – ha una temibile formula matematica che è inutile riportare- non è altro che il rapporto fra i due metabolismi, MRgluc (FDG)/MRgluc (glucosio) e corrisponde al rapporto fra le frazioni di estrazione delle due sostanze. Può essere determinata in vivo e localmente se si studiano gli stessi soggetti sia con ^{11}C -glucosio che con ^{18}F -FDG .

Nel caso dei tumori, che ancor oggi rappresentano il maggior campo applicativo della PET, La quantificazione con FDG si basa su due principi:

- L'attività proliferativa. La moltiplicazione cellulare richiede apporto di glucosio, principale fonte di energia. L'entità della moltiplicazione cellulare condiziona la rapidità di crescita di un tumore e questa è un contrassegno di malignità. Un tumore maligno in rapida crescita avrà quindi un maggior uptake di glucosio e di FDG.
- L' "effetto Warburg": è il fenomeno, dovuto a complessi meccanismi (15-18) che coinvolgono anche lo stroma tumorale (19), per il quale un tessuto trae energia dal glucosio attraverso glicolisi anaerobica, anche in presenza di ossigeno, invece di utilizzare la respirazione nel ciclo di Krebs. Il rendimento energetico è però scarso: da una molecola di glucosio si ottengono due molecole del donatore di energia, l'ATP, mentre con il ciclo di Krebs se ne ottengono ben 35-38. Ai tessuti che utilizzano glicolisi occorrono quindi grandi quantità di glucosio il che si traduce in un maggiore e proporzionale uptake del FDG. Sono i tessuti tumorali quelli che maggiormente manifestano l' "effetto Warburg": le cellule tumorali hanno livelli di attività glicolitica fino a 200 volte superiori al normale. Nel caso del campione di 24 tumori polmonari che mi serve da esempio, Ki (che rispecchia l'entità dell'uptake) ha valore medio 0.032 ± 0.021 . Nel tessuto polmonare sano è soltanto 0.0007 ± 0.0002 (20): **46 volte** meno! Nel caso della flogosi polmonare da neutrofili, complicanza frequente di talune condizioni patologiche (traumi polmonari, fibrosi cistica, broncopatia cronica ostruttiva) Ki misurato sul parenchima può elevarsi, ma non più di 2-3 volte il normale. E' perciò difficile rilevare differenze significative, data l'esiguità del segnale. Questo induce a riflettere, prima di applicare la quantificazione al di fuori del campo neoplastico, ove è favorita dall'intensità dell'uptake del FDG. In caso di tessuti normali, o poco captanti, può essere preferibile stimare, con apposita formula (21) il numero di molecole di FDG irreversibilmente accumulate.

Ma perché i tumori fanno uso della glicolisi in misura così elevata? Si pensava vi fossero obbligati, in quanto la sdifferenziazione compromette il ciclo di Krebs nella sua delicata regolazione enzimatica. Ciò stabiliva una relazione diretta con la malignità: infatti meno un tumore è differenziato, più è maligno. Ma – per sintetizzare quel che a noi interessa nelle *Ref da 15 a 19* - ora si è constatato che i tumori conservano, in tutto o in parte, la capacità di metabolismo ossidativo e si è giunti a pensare che se essi ricorrono alla glicolisi lo fanno per ragioni finalistiche, potendo anche variare il proprio metabolismo in particolari circostanze. Ciò riduce la validità del principio di Warburg, anche perché il FDG si localizza nel reticolo endoplasmico (22) e non può in alcun modo segnalare ciò che avviene nei mitocondri, sede del ciclo di

Krebs. Se osserviamo una riduzione dell'uptake dopo un trattamento terapeutico, siamo inclini a pensare che esso abbia avuto effetto benefico. Ma non potrebbe essere invece dovuto al fatto che le cellule hanno in parte shiftato il loro metabolismo verso quello mitocondriale a maggior rendimento energetico? Non penso che il fenomeno possa avere in pratica molta importanza; potrebbe però essere causa di errore di giudizio in singoli casi.

La realizzazione

Il rateo metabolico del glucosio (MRgluc)

E', ricordiamolo:

$$MRgluc = Ki * \frac{Glicemia}{Lumped\ Constant} \quad (a)$$

Il risultato è per solito espresso in mg/min/100g (ma anche in millimoli o micromoli, specie nelle pubblicazioni recenti).

Vediamo un po' più da vicino significato e ruolo dei parametri di questa relazione.

Ki (net influx constant)

Già abbiamo accennato come Ki possa essere ottenuta dalla combinazione di tre costanti del modello di Sokoloff, o determinata direttamente con il metodo di Patlak. Del quale qui ci occuperemo, perché è quello più usato nella pratica. L'equazione di base del Patlak è, nella forma più semplice e classica:

$$\frac{C(t)}{Pl(t)} = V_0 + Ki * \frac{\int_0^t Pl(t)}{Pl(t)} \quad (b)$$

E' l'equazione di una retta avente V_0 (il volume di distribuzione iniziale del FDG nel tessuto) per intercetta e Ki per pendenza. $Pl(t)$ è la concentrazione (KBq/ml) del ^{18}F -FDG nel plasma ad ogni tempo t (min), $C(t)$ è la concentrazione ad ogni tempo nel tessuto in esame. La retta può essere costruita graficamente nel piano cartesiano assumendo $\frac{C(t)}{Pl(t)}$ come coordinata **Y** e $\frac{\int_0^t Pl(t)}{Pl(t)}$ come coordinata **X**. Così infatti si faceva un tempo per ottenere Ki e l'intercetta V_0 , onde il metodo viene a volte ancora designato come "plot di Patlak". Oggi Ki viene stimata usando la regressione lineare, che è alla portata di ogni PC, anche per mezzo di Excel. Noi riteniamo conveniente per l'uso pratico utilizzare l'equazione come se i due membri fossero moltiplicati per $Pl(t)$, cioè nella forma:

$$C(t) = V_0 Pl(t) + Ki * \int_0^t Pl(t) \quad (c)$$

Ciò permette di ottenere V_0 e Ki immediatamente e con risultato identico mediante regressione lineare multipla, senza dover costruire le coordinate X ed Y. Attenzione però! Eliminando l'intercetta, il valore di R^2 diviene più elevato e non è più affidabile. Ciò è ben noto in statistica.

Il metodo di Patlak è semplice e sicuro: per quanto riguarda la stima di Ki abbiamo perfino notato dei vantaggi rispetto alla NLR (che effettuiamo con il sistema PMOD di Strauss): la stima è più robusta perché poco risente del "rumore", anche statistico, presente nelle curve plasmatica e tissutale ed anche più precisa (il CV% è sempre minore).

Ma il metodo di Patlak ha presupposti e limiti che vanno conosciuti, anche ai fini dell'uso pratico.

- 1) Si presuppone che nel tumore il FDG fosforilato non subisca ulteriori modificazioni da parte delle fosfatasi (il che permette di eliminare K4). Questo è vero per i tessuti praticamente privi di fosfatasi, come quelli del cervello, e per i tumori che ne derivano. Viene considerato vero anche per i tumori polmonari; non lo è per altri tipi di tumori (del fegato, dell'apparato digerente, ecc.). Per questi sono necessarie tecniche (metodo autoradiografico o NLR) che permettono la stima anche di K4.

2) Si presuppone che nel plasma non vi siano, almeno per la durata dell'esame, metaboliti radioattivi che alterino e confondano il segnale del ^{18}F -FDG puro. Un'ipotesi che non regge, considerando che la localizzazione del FDG è ubiquitaria e quindi anche in tessuti che posseggono fosfatasi o altri meccanismi demolitori della molecola. Già da tempo erano stati riconosciuti nel ratto prodotti di demolizione del FDG fosforilato che potevano alterare lo studio del consumo di glucosio cerebrale, se esso non veniva concluso entro 30-45 minuti (23,24). Studi recenti, sia con analoghi luminescenti del ^{18}F -FDG (25), che con il ^{19}F -FDG -compiuti, con quest'ultimo, che è "freddo", mediante RM e spettroscopia a RM (26) - hanno confermato che i metaboliti esistono e che aumentano con il passare del tempo dopo la somministrazione. Wiebe (26) afferma che il modello cinetico originale regge bene fino a 30', ma che uno studio oltre 60' obbligherebbe a considerare il metabolismo del ^{18}F -FDG con più complessi modelli. Si ritiene che la determinazione di K_i sia tanto più accurata quanto più è tardiva, anche oltre l'ora (27), ma bisogna tener conto di questo impedimento. Sarebbe utile concludere la raccolta dinamica entro 45'? In un altro campione di tumori polmonari - che servì al nostro gruppo per la pubblicazione della Ref. 40 - abbiamo confrontato l'effetto di un fit di Y (cioè di $\frac{C(t)}{Pl(t)}$) condotto da 12' a 60' (altri iniziano a 10' o anche meno, ma è meglio offrire un po' più di tempo al periodo di mescolamento; c'è chi consiglia di iniziare da 15' o 20') con quello di un fit da 12 a 45':

| Media | K_i | CV % | Range |
|--------------|-------|------|---------------|
| Da 12' a 60' | 0.038 | 49.4 | 0.007 - 0.068 |
| Da 12' a 45' | 0.040 | 54 | 0.004 - 0.078 |

Abbreviando il termine del fit, il valore di K_i non cambia in modo apprezzabile, ma la misura diviene meno precisa, come è indicato dall'elevarsi del coefficiente di variazione e dall'ampliamento del range. Noi quindi ci atteniamo sempre ad un fit da 12' a 60', ritenendo che se non si supera l'ora la presenza di metaboliti sia ancora trascurabile.

La stima di K_i con il Patlak è robusta, e c'è chi ritiene che anche quella di V_0 sia stabile ed affidabile. Non è la mia opinione. Mi è sempre sembrato che il suo valore sia "ballerino", estremamente sensibile al "rumore" della curva e in rapporto con il tempo di inizio del fit. Prendiamo ad esempio uno qualsiasi dei nostri pazienti (*paz. n. 3*) e consideriamo diversi minuti di partenza per il fit condotto fino a 60':

| Fit dal min: | V_0 | K_i |
|--------------|--------|--------|
| 12 | 0.09 | 0.0664 |
| 15 | 0.10 | 0.0663 |
| 20 | 0.0077 | 0.0673 |
| 25 | -0.068 | 0.0680 |
| 30 | -0.22 | 0.0690 |

K_i è pressoché costante (media = 0.067; CV% = 1.7), mentre V_0 è spaventosamente variabile (media -0.018; CV% = 730!). Si noti anche che V_0 essendo un volume di distribuzione non può essere negativo, quindi il risultato medio è erroneo.

Personalmente ritengo illusorio ogni tentativo di utilizzare V_0 nella pratica. Jones ad es. propone che nello studio del polmone K_i venga normalizzato dividendolo per V_0 , allo scopo di compensare il diverso stato inflattivo del parenchima, specie nel sospetto di enfisema (28,29). Non c'è da meravigliarsi che altri abbiano ritenuto inutile questa procedura, che può anzi peggiorare la stima (30).

Glicemia

E' nozione antica che la presenza di un'elevata glicemia riduce l'uptake del FDG e molti ritengono che essa non debba superare i 150 mg/dl per poter praticare l'esame PET. La relazione matematica (equazione a) che stiamo esaminando evidenzia che a parità di MRgluc (cioè se due o più tumori hanno le stesse necessità metaboliche) e se *Lumped Constant* è "costante" (come il nome sembra indicare), vi è una stretta relazione inversa fra la glicemia e Ki (che è un indice di uptake): se una si alza, l'altra si abbassa e viceversa. Nel nostro campione vi sono 5 pazienti che possiamo considerare "a parità di MRgluc" avendo valori molto simili, compresi fra 2 e 2.5 mg/min/100g. Il grafico della Fig. 3 conferma la relazione inversa fra Ki e glicemia e ne mostra la regressione lineare.

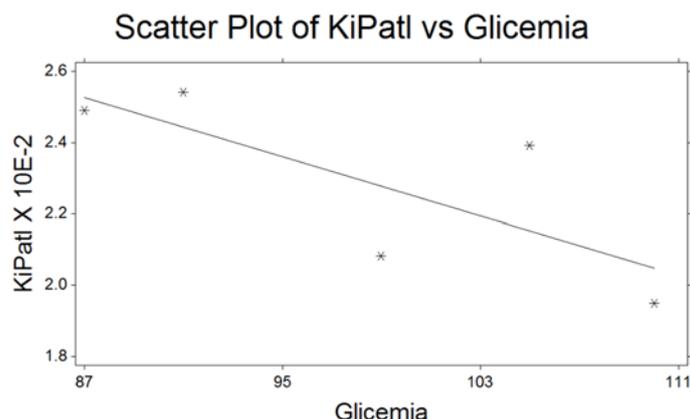


Figura 3.- Relazione fra Ki e glicemia in 5 pazienti con uguale MRgluc

Quale è la conseguenza pratica? Che se la glicemia supera i 150 mg/dl, a parte i provvedimenti per abbassarla (idratazione, insulina, ecc.), può valer la pena di effettuare, nonostante la scomodità pratica, uno studio metabolico completo: la determinazione di MRgluc appura lo stato metabolico del tumore, mentre gli indici di uptake, (come il SUV o lo stesso Ki) possono apparire – falsamente- ridotti.

La lumped constant (LC)

E' il vero punto debole della quantificazione. All'inizio, quando si studiava il cervello, si notò che la LC variava alquanto (e non poteva a rigore chiamarsi "costante") fra sostanza grigia e sostanza bianca e fra le diverse zone cerebrali: mantenendosi però non lontano dal valore di 0.50 (31). Studiando i tumori cerebrali sembrò quindi giusto applicare loro la LC del tessuto di origine (32), stimata in 0.42 per l'uomo (33). Ma due fondamentali studi di Spence e coll. nell'animale(34) e nell'uomo (35), hanno mostrato non soltanto che la LC nei tumori cerebrali ha un valore molto più elevato che nel tessuto normale (con una media, in glioblastomi ed astrocitomi, di LC = 1.43), ma soprattutto può variare molto da tumore a tumore, anche dello stesso tipo, e per lo stesso tumore a seconda delle circostanze, per esempio a seguito di un trattamento radioterapico e delle sue sequele. Questi Autori riportano in una tabella (35) i valori della MRgluc di gliomi studiati con ¹¹Cglucosio e con ¹⁸F-FDG sia prima che 1-4 settimane dopo radioterapia. E' quindi possibile calcolare le *Lumped Costants* e porle nel grafico della Fig, 4, con la retta da regressione lineare:

Gliomi: LC prima e dopo Radioterapia

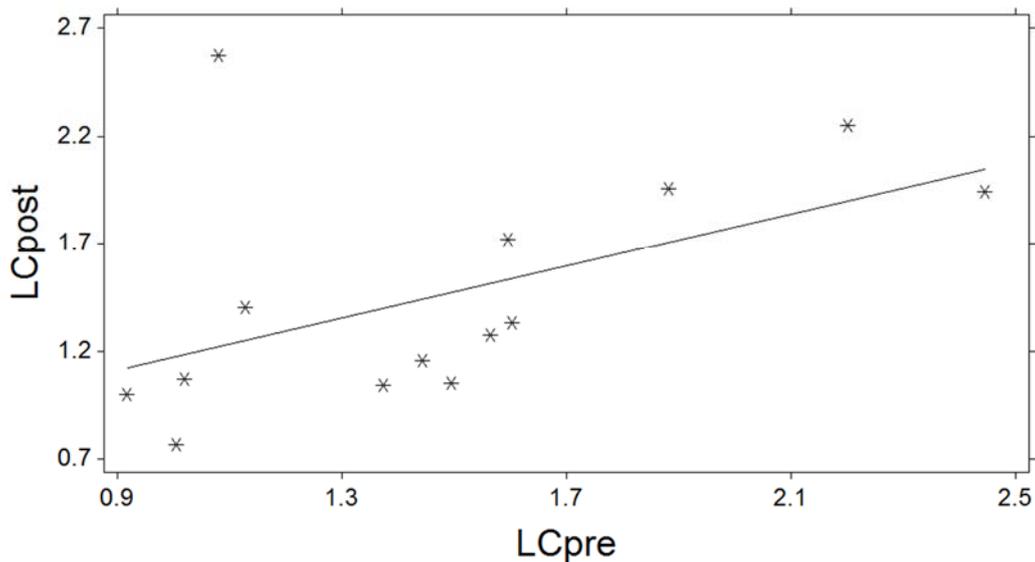


Figura 4.-Variazioni della Lumped Constant a seguito della terapia.

Come si vede dalla retta di regressione, LC tende a crescere dopo il trattamento. Essendo al denominatore nella formula (a), ciò condurrà ad una diminuzione della MRgluc che potrebbe far credere, erroneamente, ad un effetto benefico. Ma quello che più spicca è la grande differenza di comportamento da tumore a tumore a seguito del trattamento, denunciata dalla dispersione dei punti: in un caso (il quarto da sinistra) il valore della LC è più che raddoppiato, rispetto a quello osservato prima della terapia! Quanto si è qui detto per i gliomi, vale probabilmente anche per altri tumori: lo scatter dei punti attorno alla regressione nella Fig. 3 potrebbe essere dovuto a variazioni della LC da caso a caso.

Il rimedio sarebbe, ovviamente, quello di quantificare il consumo di glucosio usando ^{11}C -glucosio e non ^{18}F -FDG. Data la breve vita del ^{11}C ciò renderebbe disponibile la determinazione della MRgluc solo a quei Centri che hanno i mezzi, in primis il ciclotrone, per produrre la molecola in situ. Se si opera con ^{18}F -FDG bisogna rassegnarci all'idea che non conoscendo la LC noi non conosciamo mai il vero valore della MRgluc! Nello studio dei tumori oggi si tende a sopprimere la LC ponendola uguale a 1 (è una cosa che è bene verificare leggendo la sezione "materiale e metodi" delle pubblicazioni), con il pretesto che, per un certo tumore, il valore trovato è comunque proporzionale al valore "vero". Non vedo però come ciò possa servire quando si confrontano tumori diversi per valutarne la rispettiva malignità, o si voglia verificare l'effetto di una terapia con esami "prima e dopo".

Limitazioni dello studio quantitativo

Le più importanti sono:

- 1) Non v'è un "metodo di riferimento" che permetta di controllare i risultati. I progressi diagnostici sono fondati sul fatto che i risultati di nuove tecniche (più efficienti o meno invasive, meno costose, ecc.) sono validati dal confronto con i risultati "sicuri" di metodiche magari invasive (solitamente dati istologici ed istopatologici da biopsie e necroscopie). Ma purtroppo non c'è un altro modo per valutare in vivo il consumo metabolico del glucosio se non quello che abbiamo descritto. La conseguenza è che ognuno può scrivere quel che vuole e "dare i numeri" che vuole pensando in buona fede che siano "veri": non c'è possibilità di controllo. Ciò spiega l'enorme numero di lavori pubblicati, ma anche le incertezze e contraddizioni che inducono in confusione il lettore. Per fare un esempio, consideriamo tre pubblicazioni nelle quali gli Autori si propongono, utilizzando la stessa tecnica (il Patlak), di vedere se la determinazione della MRgluc in situazioni di patologia polmonare che possono essere complicate da flogosi parenchimale da neutrofili può contribuire a svelare la complicità, a stabilirne la severità e a valutare l'effetto terapeutico di aerosol

antibiotici. La conclusione di Chen DL et al. (20) è positiva: vi è un significativo aumento del rateo di uptake del FDG, che correla con la compromissione funzionale del polmone, e questo “*may be a useful new non invasive tool to quantify lung inflammation, providing a means to assess responses to new anti inflammatory treatment strategies*”. Il risultato di Subramanian et al. (36) è invece incerto: l’uptake è maggiore, solo al limite della significatività, nella flogosi che complica broncopatie ostruttive, ma non c’è correlazione con il deficit di α -antitripsina (importante: favorisce l’enfisema), né utilità per il controllo terapeutico. All’estremo opposto, Labiris NR et al. (37) trovano che la flogosi si accompagna addirittura ad una diminuzione dell’uptake del FDG! Sorpresi dal fenomeno, avanzano varie ipotesi per spiegarlo. Ma chi ha ragione, fra le tre pubblicazioni? Non possiamo saperlo.

Per i tumori la situazione è alquanto diversa perché le stime del metabolismo glucidico possono essere confrontate con altri modi per valutare aggressività della neoplasia e sorte del paziente: clinici (TNM, ecc), statistici (studio della sopravvivenza, HR ecc.), biologici (Ki67 e altri markers), ecc. Ma, vedendo le molte pubblicazioni in argomento, rimango insoddisfatto: ho l’impressione che le modificazioni del metabolismo assumano un significato diagnostico sicuro solo quando sono molto rilevanti; cioè quando le caratteristiche del tumore possono essere già conosciute in diverso modo.

- 2) L’acquisizione dinamica dura a lungo, in genere un’ora, ed il paziente deve mantenere una perfetta immobilità, affinché le TAC (*Time Activity Curve*) non vengano alterate. Oltre che scomode per il paziente, queste condizioni sono gravose per un Reparto con notevole impegno clinico.
- 3) Forse la limitazione pratica maggiore sta nella difficoltà di ottenere una affidabile *Input Function* (IF), cioè la TAC della concentrazione plasmatica. Dovrebbe essere costruita con la misura di prelievi arteriosi seriati: è lo standard di riferimento, ma è una modalità indaginosa, non esente da pericoli, non adatta ad un contesto clinico. Si è proposto di utilizzare prelievi di sangue arterializzato presi da una vena della mano opportunamente riscaldata: modalità scomoda, dai risultati poco sicuri, che non ha avuto successo. Attualmente quasi tutti utilizzano per IF la TAC raccolta da una ROI posta su un pool arterioso: ventricolo sinistro, aorta ascendente, aorta addominale, carotide. Noi utilizziamo l’aorta ascendente. L’esperienza da noi raccolta dice però che anche questa modalità non è pienamente soddisfacente:
 - I valori di concentrazione letti sulla ROI frequentemente non coincidono con quelli misurati nel plasma. Abbiamo trovato delle divergenze che possono arrivare al 25%. Usiamo pertanto effettuare un prelievo venoso a 45’ -quando cioè concentrazione arteriosa e concentrazione venosa sono sicuramente giunte all’equilibrio - e “plasmattizziamo” tutta la TAC da ROI calibrandola sulla concentrazione misurata nel plasma del prelievo.
 - Il decorso della TAC da ROI non è esattamente quello della TAC da prelievi. Rispetto a quest’ultima, la sua pendenza tende in genere a ridursi, anche se in misura modesta, nei tempi più tardivi. Penso che il fenomeno possa essere dovuto a due fattori: a) lo spill-over sulla ROI da parte del FDG che progressivamente si accumula nei tessuti che avvolgono l’aorta; b) il fatto che la ROI legge sangue intero e non plasma. Si ritiene che il FDG nelle emazie si equilibri quasi istantaneamente –nel giro di secondi- con quello del plasma, comportandosi come il glucosio (38). Dovrebbe quindi essere indifferente che la TAC sia tratta da plasma o da sangue intero. Ma si trascura il fatto che il FDG entrato nei globuli viene fosforilato a causa del loro metabolismo e vi si blocca, aumentando con il tempo. Sarebbe consigliabile fare più di un prelievo venoso, nei tempi tardivi, non solo per calibrare la curva, ma anche per controllarne il decorso. Non sembra comunque che possa essere considerata affidabile una TAC da ROI che si prolunghi oltre l’ora.

Metodi semplificati per ottenere Ki

Sono nati per ovviare alle limitazioni di cui si è detto. Per evitare lo studio dinamico, la Tac sul tessuto è sostituita dalla concentrazione C_T misurata un sola volta ad un tempo T, cioè al momento dello scan (*scan mid time*). Ciò non altera la routine pratica delle indagini con FDG. Si può poi ottenere una approssimazione di Ki dividendo C_T per l’integrale delle concentrazioni plasmatiche. La formula di varie tecniche, in generale, è quindi quella che per primo Rhodes (32) individuò, scrivendola in modo apparentemente diverso:

$$Ki = \frac{C_T}{\int_0^T Pl_t}$$

Scritta come sopra, è facile notare la sua analogia con l'equazione (c), rimaneggiata dopo aver tolto $V_0Pl_{(t)}$. Questo termine può essere tolto, si dice, perché essendo T un tempo tardivo la concentrazione plasmatica si è talmente ridotta da renderlo trascurabile.

Per avere l'integrale al denominatore della formula senza praticare studio dinamico si può ricorrere ai prelievi seriati ed integrare con metodo numerico le concentrazioni raccolte. Ancor più semplici i metodi che utilizzano curve plasmatiche standard, ottenute come media di una casistica di TAC raccolte con prelievi arteriosi in un numero adeguato di pazienti. La curva media può essere espressa da una funzione triesponenziale ed è quindi possibile effettuare l'integrazione per via analitica. Un prelievo ematico varrà ad adattare la curva standard al singolo paziente in esame. Il più noto di questi metodi semplificati è il SKM di Hunter (39) più volte citato in letteratura. Il nostro gruppo lo ha confrontato (40) con una tecnica di nostra ideazione, intesa ad eliminare la necessità del prelievo, e con la tecnica di Sadato, basata su un diverso principio: un'estensione matematica del SUV (41). Siamo giunti alla conclusione che per la routine clinica queste tre tecniche semplificate sono fattibili ed hanno più o meno lo stesso valore. Sono però convinto che, in fondo, non offrano molto di più di quel che può dare il SUV. Non mi risulta, del resto, che questi metodi siano stati usati da molti, a parte i proponenti e coloro che li hanno presi in considerazione per valutarli nel confronto con i metodi tradizionali. Due limitazioni sono evidenti:

- Ki nasce da una misurazione di concentrazione nel tessuto effettuata in un punto solo del tempo. Se quell'unica misura è alterata (da rumore statistico, movimento del paziente, ecc.) Ki non è attendibile. Il Ki del Patlak è solido perché costruito con tutta la TAC;
- E' discutibile che $V_0Pl_{(t)}$ possa essere trascurato. In 11 soggetti abbiamo misurato il rapporto percentuale concentrazione plasmatica a 60'/concentrazione plasmatica a 1' (è un indice di clearance). Questo rapporto è risultato essere 25.08 ± 13.4 (CV% = 53). Anche se V_0 è inferiore all'unità, e quindi riduce il prodotto $V_0Pl_{(t)}$, una concentrazione plasmatica residua del 25 % ad un ora non mi sembra trascurabile. L'elevato coefficiente di variazione mostra anche che la clearance varia non poco da soggetto a soggetto: non possiamo quindi sapere, nel singolo caso, quanto il Ki semplificato approssimi il Ki "vero".

Può essere considerata una tecnica semplificata anche il "metodo autoradiografico" originalmente applicato da Sokoloff e recentemente rivalutato da Burger et al (42) per una applicazione nell'uomo. Esso evita l'acquisizione dinamica, né serve la conoscenza del peso corporeo e dell'attività somministrata. Rimane però il problema della IF, da determinare con prelievi o ricorrendo alle curve standard.

Indici di uptake

Rapporto T/N

Il rapporto di concentrazione radioattiva fra il tumore e il tessuto "normale" è l'indice più semplice, in quanto richiede soltanto un'immagine statica, senza neppure la necessità di un'accurata calibrazione dello scanner. Ma gli svantaggi superano i vantaggi: dipende dal tempo e dal livello glicemico; è difficile definire quale sia il tessuto "normale" e quale sua parte sia da prendere in considerazione; l'uptake nei tessuti normali può cambiare a seguito di trattamenti, soprattutto chemioterapici (43), che modificano anche la glicemia. E soprattutto, come abbiamo già visto per il polmone, l'uptake nei tessuti normali è in genere molto basso, il che è causa di errore statistico che si propaga nel rapporto T/N. Personalmente, credo poco nel rapporto T/N: c'è di meglio.

Ki e SUV

Ki è un indice di uptake, come lo è il SUV molto più usato. Può quindi essere utilizzato come tale, anche senza avvalersene per calcolare MRgluc. Se determinato con il Patlak, Ki è vantaggioso rispetto al SUV per

una ragione già detta: viene determinato dalla TAC intera e non risente degli errori che possono modificare il valore della concentrazione in quell'unico punto del tempo nel quale essa viene considerata per il calcolo del SUV. Inoltre Ki dipende dal tempo molto meno di quel che faccia il SUV. Secondo Burger et al il SUV aumenta del 16.8 % in 20 minuti; Ki solo dell'1.3 % (42). Si aggiunga che per ottenere il SUV (nella varietà solita, Sub) la concentrazione nel tessuto vien divisa per il rapporto fra attività somministrata e peso corporeo. A parità di concentrazione, il SUV pertanto varia se cambia il peso corporeo e/o l'attività somministrata. Non così Ki. Questo è particolarmente importante quando si segue, usando il SUV, un paziente con esami ripetuti: l'attività somministrata dovrebbe essere sempre rigorosamente la stessa e la concentrazione dovrebbe essere normalizzata sul peso iniziale del paziente e non su quello attuale. Viene sempre fatto nella pratica? Mah!

Vorrei però sottolineare che la correlazione fra SUV e Ki è da ritenersi discretamente buona e che quindi il SUV non merita la derisione di alcuni (14). La fig. 5 riporta la regressione fra Ki da Patlak e SUVbw osservata nel nostro campione:

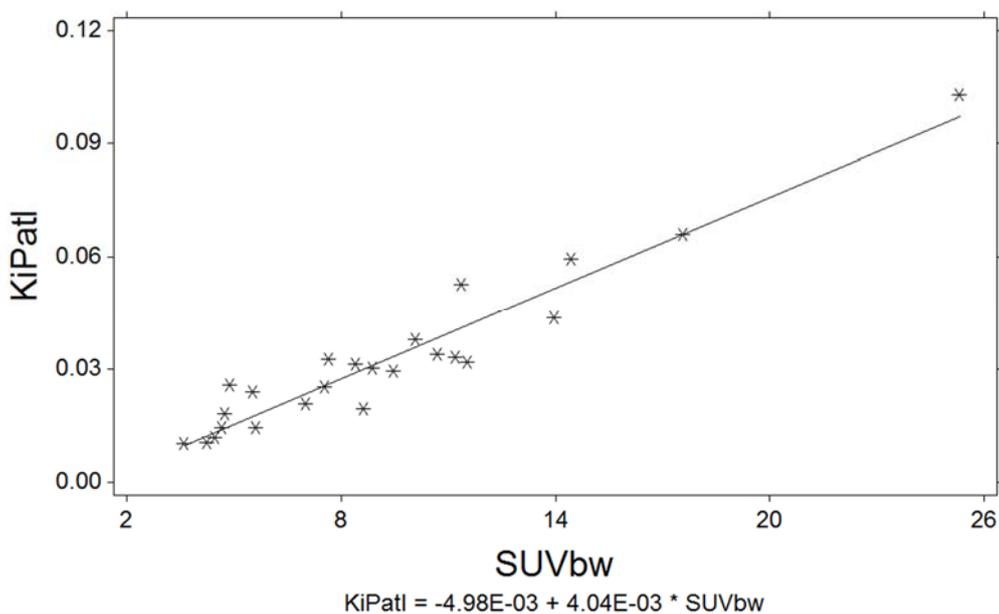


Figura 5.- Relazione fra Ki, determinato con Patlak, e SUVbw. $R^2 = 0.92$, $r = 0.96$

E' un risultato abbastanza soddisfacente; utilizzare il SUV in luogo di Ki non è sbagliato, anche se Ki è meglio. Va però segnalato che in pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico Freedman et al (44) hanno notato discrepanze fra i due indici, che avrebbero condotto ad opposte interpretazioni, in 4 su 13 pazienti. Le cause non sono chiare, ma una sembra essere un aumento, dovuto al tratta meno, del FDG non fosforilato ("libero") intratumorale che viene letto dal SUV e non da Ki. E' un argomento che dovrebbe essere approfondito, perché il SUV è solitamente usato anche nel follow-up di pazienti trattati con chemioterapia o radiochemioterapia: sarebbe prudente, per queste indicazioni, utilizzare Ki valutato con il Patlak.

Ma cosa intendo per cose fatte bene?

L'attività somministrata deve essere misurata accuratamente, in cross-calibrazione con lo scanner. Bisogna tener ben presente, come già si è detto, che il SUV varia con il tempo: stando al nostro campione, nell'attorno di un'ora dalla somministrazione esso cresce del 15% in 10 minuti. Quindi, se si pensa che un paziente possa subire un ulteriore esame, va annotato esattamente a qual tempo il SUV è determinato e nell'identico tempo va stimato nel successivo esame. E' stato anche proposto un metodo per correggere le variazioni nel tempo del SUV (45). Il peso corporeo, necessario per il SUV, deve essere misurato con precisione. C'è da chiedersi se nella pratica il paziente venga sempre pesato come gli scritti di

antropometria raccomandano, cioè a digiuno, senza scarpe, senza vestiti sostituiti da camice leggero, usando bilancia ben tarata e periodicamente controllata. Ne dubito.

Si è discusso se per normalizzare la concentrazione non sia meglio utilizzare altri indici antropometrici in luogo del peso corporeo BW (*body weight*): e cioè la superficie corporea (BSA, *body surface area*) o la massa magra (LBM, *lean body mass*). Ma si veda la Fig. 2 B nell'articolo citato in Ref. 3: la correlazione fra BSA e LBM che abbiamo osservato in più di 400 casi è talmente stretta, che un problema di scelta non si pone: l'una vale l'altra. La scelta sarebbe, se mai, fra BW e BSA. La normalizzazione con BSA gode di miglior stampa (43,46,47) ed anche il "Position paper" con le Raccomandazioni EORTC 1999 la raccomanda (48). Nel campione di tumori polmonari che stiamo esaminando il vantaggio non è però così evidente: la Fig. 6 mostra un'ottima correlazione fra SUVbw e SUVbsa. Quindi, dal momento che quasi tutti usano il SUVbw sia pur fatta la volontà dei più: al SUVbsa si può anche rinunciare.

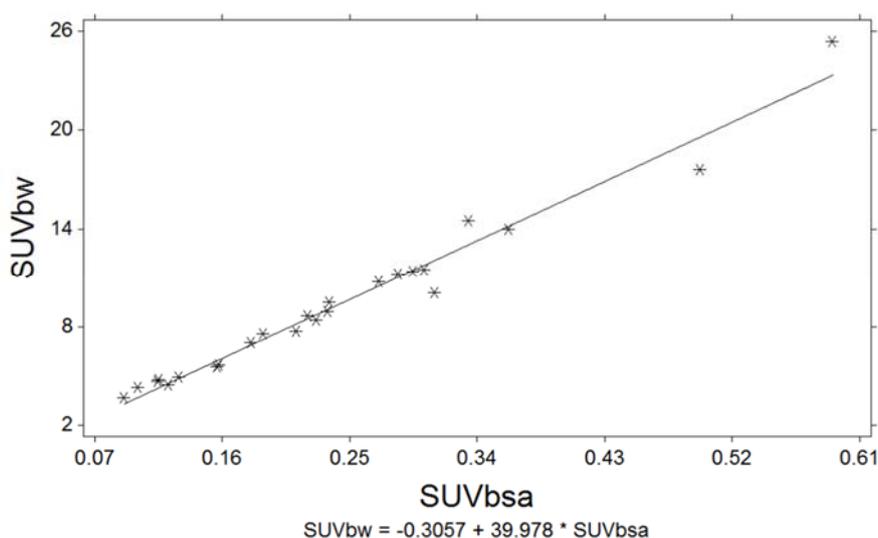


Figura 6.- Relazione fra SUVbsa e SUVbw. $R^2 = 0.972$; $r = 0.986$

Sembra praticamente risolto il dibattito se usare il SUV massimo (SUVmax), o il medio, o il SUV raccolto da ROI variamente conformate o delimitate da varie soglie. E' risolto nel senso che quasi tutti oggi adottano il SUVmax: anche in una recente meta-analisi tutte le pubblicazioni selezionate facevano uso del SUV massimo, normalizzato sul peso corporeo (49). Anche noi facciamo così e sembra anche logico pensare che la massima attività riscontrabile in un tumore sia la più rappresentativa della sua malignità. Tuttavia un'altra meta-analisi mostrerebbe che il SUV medio ha una miglior ripetibilità del SUV massimo e potrebbe quindi venir preferito per studi serati (50).

C'è ancora parecchio da mettere a punto circa il SUV, nonostante i molti studi. Al momento non è neppure sicuro che il suo impiego sia realmente vantaggioso rispetto all'analisi visuale dell'uptake. In fondo il SUV gradua con un numero differenze che già l'occhio potrebbe essere in grado di percepire, perché l'occhio è un fine giudice. Ad es. due recenti studi sul nodulo polmonare solitario affermano che l'analisi visuale offre gli stessi risultati del SUV, da ritenersi perciò superfluo (51,52).

A questo punto nasce una importante domanda: si può perfezionare il SUV, tanto comodo nella pratica, fino a renderlo paragonabile per efficienza a Ki o MRgluc, buoni indici del metabolismo glucidico, ma scomodi da ottenere? Io penso di sì e vedo due possibilità:

- A) La prima è l'integrazione del SUV con la glicemia. Ciò è stato fatto da alcuni che non segnalano particolari vantaggi. Ma se l'obiettivo finale della quantificazione è stimare il consumo di glucosio non bisogna dimenticare che MRgluc è ottenuta dal prodotto di Ki per la glicemia. Integrare la glicemia nel SUV sembra logicamente necessario per avere un indice rappresentativo di MRgluc. Nello studio di tessuti normali, Paquet N et al. (53) trovano che la correzione per il glucosio

aumenta la variabilità interindividuale dei SUV ed affermano che andrebbe evitata. Peraltro non hanno usato la formula matematicamente esatta per unire glicemia e SUV, che è (54):

$$\text{SUV}_{\text{glic}} = (\text{Glicemia} / 100) * C_T / (\text{AS} / \text{peso})$$

nella quale Glicemia è in mg/dl, C_T è la concentrazione (KBq/ml) di 18F-FDG nel tessuto in esame ad un particolare tempo T (quello dello scan), AS è l'attività somministrata in MBq e il peso corporeo è espresso in chili.

Se si costruisce SUV_{glic} con questa formula, lo studio delle correlazioni (con r di Pearson) nel nostro campione di 24 tumori polmonari mostra che un vantaggio c'è, rispetto all'impiego di SUV_{bw} . E cioè: SUV_{glic} correla discretamente ($r = 0.89$) con Ki e correla bene ($r = 0.96$) con MRgluc. Il contrario avviene per l'abituale SUV_{bw} : la correlazione con Ki è buona ($r = 0.96$), mentre peggiora quella con MRgluc: $r = 0.91$. Quindi, come era da attendersi, SUV_{glic} rispecchia il consumo tissutale di glucosio (MRgluc) meglio di quel che faccia SUV_{bw} . La differenza non è però clamorosa e non so dire se ci sia un vantaggio clinico nell'impiego di questo indice: non ho trovato in letteratura studi diagnostici o prognostici approfonditi condotti con SUV_{glic} .

- B) L'impiego del SUR. Il SUR è il rapporto fra la concentrazione nel tessuto al tempo T e la concentrazione plasmatica allo stesso tempo. E' un indice con una notevole logica: invece di normalizzare la concentrazione tissutale su un parametro antropometrico (BW, BSA, LBM) la si normalizza sulla "offerta" plasmatica individuale di FDG al tessuto. Si torni inoltre a guardare l'equazione (b) a pag. 5: il SUR non è altro che la coordinata Y, a sinistra del segno di uguaglianza; dato che si tratta dell'equazione di una retta si rende evidente il rapporto diretto con la pendenza, cioè con Ki. Osserviamo nella Figura 7 la relazione fra SUR e Ki determinato con Patlak nei 24 tumori che mi servono per esempio:

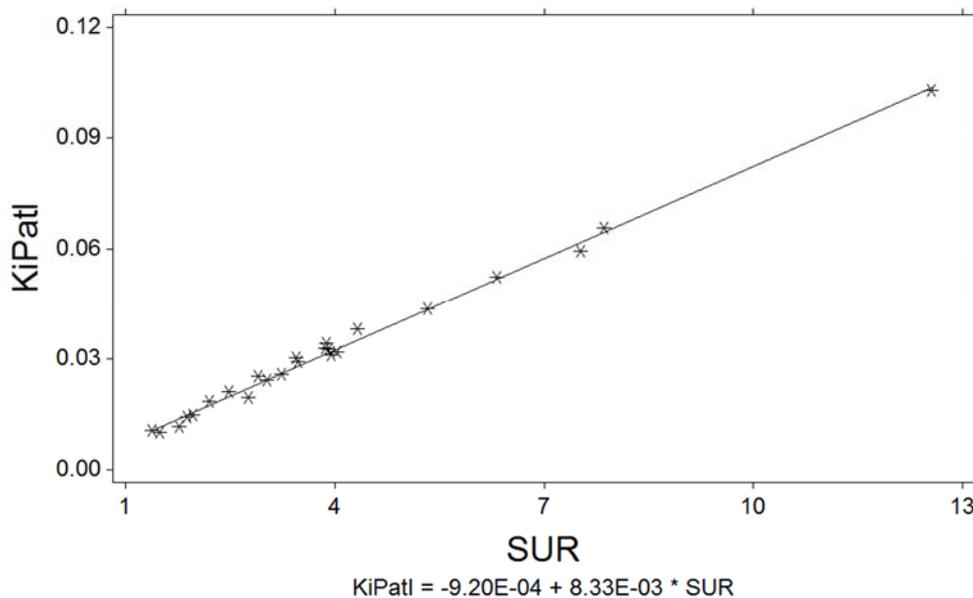


Figura 7.- Relazione fra SUR (ascissa) e Ki (ordinata), $R^2 = 0.995$; $r = 0.997$

Stupefacente! E' un grafico che chiude in bellezza la mia chiacchierata. Per costruirlo, il SUR è stato ottenuto dividendo la concentrazione tissutale (kBq/ml) rilevata nell'ultimo frame (55'-60') di una raccolta dinamica per quella rilevata nell'ultimo frame sulla ROI aortica. Ma lo studio dinamico non è necessario: basterebbe misurare la concentrazione di un prelievo venoso raccolto al tempo dello scan. Guardando l'equazione riportata nella Figura 7 si nota che l'intercetta (-0.00092) è praticamente 0 e che quindi basterebbe moltiplicare il SUR per 0.0083 per avere l'*Influx Constant* Ki (e, con quella, calcolare MRgluc). Ma le ragioni portate da Van den Hoff (55) per sconsigliare un tal impiego dell'equazione di regressione sembrano persuasive.

Il SUR è acquisizione recente. Jorg van den Hoff (55) si è reso conto che dal rapporto delle concentrazioni tissutale/ematica nasceva un indice di uptake di notevole valore e ne ha dato una completa ed approfondita trattazione. Raccomando la lettura del suo articolo: credo sia quanto di meglio sia mai stato scritto circa il SUV. Afferma però che prima di lui l'unica segnalazione è quella di Mak et al. che nel 2011 (56) divisero il SUV tissutale per il SUV rilevato su un'arteria polmonare: non per avere un indice di uptake, ma per ridurre, in uno studio retrospettivo, le differenze "tecniche" fra SUV provenienti da scan diversi. In verità ho constatato che già nel 2004 Chen DL et al (57) studiando l'uptake del 18F-FDG in lesioni acute sperimentali polmonari inflitte a cani (poveracci!) hanno calcolato, chiamandolo TPR (*Tissue Plasma Ratio*), il rapporto fra attività del tessuto nell'ultimo frame dell'imaging dinamico e attività del plasma ottenuta come media di due campioni di sangue venoso. TPR ha mostrato un'eccellente correlazione ($R^2 = 0.96$) con Ki determinato con modello di Sokoloff e NLR. Diamo quindi a Chen quel che è di Chen anche se mi sarei aspettato –è una donna- un maggior amore per i cani. Bütöf et al. nel 2015 ripresero il metodo come rapporto fra SUV, usandolo per la prognosi preterapeutica di pazienti con carcinoma esofageo (58). Ultimamente Padovani et al. (59) hanno proposto un nuovo indice, il T80% che è tutto da valutare: gli Autori lo affermano meglio predittivo dell'esito clinico che non il SUV massimo.

Conclusione

Scorrendo gli Abstracts del Congresso AIMN tenutosi a Rimini nel 2015 si può notare come nelle presentazioni concernenti la PET l'85% sia di argomento oncologico e come ancora prevalga l'impiego del ^{18}F -FDG, nel 64% dei casi, rispetto ad altri radiofarmaci PET. Poiché il Congresso è la ribalta dove si presentano studi e ricerche e quindi rappresenta l'avanzamento di una disciplina meglio della routine clinica, si può essere sorpresi che non vi sia alcuna presentazione nella quale il metabolismo sia determinato quantitativamente con le tecniche che abbiamo ricordato, non solo con quelle sofisticate, ma neppure con quelle semplificate. Sempre e soltanto SUV_{bw}: massimo e/o medio, senza evidenti differenze di valore fra loro. In una sola comunicazione risulta utilizzato il SUV_{lbm}. I risultati? Sono dichiarati soddisfacenti, in genere, ma, per quel che si può ricavare dagli Abstracts, non mi sembrano ottimali: sensibilità e specificità eccezionalmente superano l'80% e, negli studi prima-dopo, le differenze appaiono significative solo se rilevanti. Del resto, anche le Raccomandazioni EORTC considerano inaffidabili differenze minori di 15-25% (48).

Non me ne meraviglio: ho ricordato che il SUV_{bw} è strumento discretamente buono, ma non eccellente. Cosa si può fare per migliorare i risultati degli studi? Quelli già effettuati potrebbero essere rivisitati in termini di SUV_{glic}, se è stato conservato il materiale utilizzato. Per studi nuovi sarebbe bene prendere in considerazione almeno il m. di Patlak, con le cautele di cui ho detto, specie per quanto riguarda l'*Input Function*. Per l'applicazione clinica è inutile che consigli metodi che richiedono rilevazioni dinamiche prolungate: non verrebbero applicati. A me sembra che l'"uovo di Colombo" per la quantificazione nella pratica –e fors'anche nella ricerca- sia il **SUR**. Non comporta acquisizione dinamica. Rispetta la routine clinica: iniezione-scan a un'ora. A differenza del SUV non richiede la conoscenza dell'attività somministrata, né il rilievo di dati antropometrici come peso o altezza. Con apparecchiature PET-TC la concentrazione nel sangue può essere misurata delineando l'aorta con la TC e collocandovi una ROI: la ROI "volumetrica" descritta da Van den Hoff (55) sembra bene adatta allo scopo. Con la sola PET la misurazione della concentrazione plasmatica può essere fatta su un prelievo venoso al tempo dello scan.

E per finire: il metodo di Patlak, di cui tanto ho detto, ha figliato anche in campo radiologico. Se ne servono –riconoscendo che è di origine medico nucleare- sia in TC che in RM per studiare il "primo passaggio" di m.d.c e derivarne indici quantitativi di flusso, volume ematico, tempo di transito, permeabilità, frazioni intravascolare ed extravascolare del volume extracellulare (60-62). E' proprio vero che la distinzione: radiologia regno del morfologico, medicina nucleare regno del funzionale è oggi molto meno valida di un tempo. Se in una macchina ibrida PET-TC la TC ha le caratteristiche tecniche necessarie, queste metodiche possono essere associate allo studio metabolico, così da realizzare una diagnostica multifunzionale (63) la cui utilità clinica è tutta da esplorare.

Riferimenti bibliografici

- 1) Sokoloff L, Reivich M et al The [¹⁴C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization : theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat *J Neurochem* 1977; 28: 897-916
- 2) Sokoloff L The deoxyglucose method: theory and practice *Eur Neurol* 1981; 20: 137-45
- 3) Galli G, Indovina L, Calcagni ML, Mansi L, Giordano A The quantification with FDG as seen by a physician *Nucl Med Biol* 2013; 40: 720-30
- 4) Blasberg RG, Shinohara M et al Apparent glucose utilization in Walker 256 metastatic brain tumors *J Neurooncol* 1986; 4(1): 5-16
- 5) Carson RE, Huang SC, Green ME Weighted integration method for local cerebral blood flow measurement with positron emission tomography *J Cereb Blood Flow Metab* 1986; 6: 245-58
- 6) Blomqvist G On the construction of functional maps in positron emission tomography *J Cereb Blood Flow Metab* 1984; 4: 629-32
- 7) Blomqvist G, Stone-Elander S et al Positron emission tomographic measurement of cerebral glucose utilization using [11-C]D-glucose *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 10: 467-83
- 8) Feng D, Ho D et al An evaluation of the algorithms for determining local cerebral metabolic rates of glucose using Positron Emission Tomography dynamic data *IEEE Trans Med Imaging* 1995; 14: 697-710
- 9) Rutland MD A single injection technique for subtraction of blood background in ¹³¹I-hippuran renogram *Br J Radiol* 1979; 52: 134-37
- 10) Rutland MD Mean transit times without deconvolution *Nuc Med Commun* 1981; 2(6): 337.44
- 11) Patlak CS, Blasberg RG, Festernmacher JD Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data *J Cereb Blood Flow Metab* 1983; 3: 1-7
- 12) Patlak CS, Blasberg RG Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time-uptake data: generalization *J Cereb Blood Flow Metab* 1985; 5: 584.90
- 13) Hamburg LM, Hunter GT et al The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or over simplification? *J Nucl Med* 1994; 35: 1308-12
- 14) Keyes JW SUV: Standard Uptake or Silly Useless Value? *J Nucl Med* 1995; 36(10): 1836-39
- 15) Upadhyay M, Samal J et al The Warburg effect: insights from the past decade *Pharmacol Ther* 2013; 137(3): 318-30
- 16) Ferreira LMR Cancer metabolism : the Warburg effect today *Experimental and Molecular Pathology* 2010; 891: 372-80
- 17) Van der Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation *Science* 2009; 324: 1029-33
- 18) Wu W, Zhou S Metabolic changes in cancer: beyond the Warburg effect *Acta Biophys Sin* 2013, 45(1):18-26
- 19) Migneco G, Whitaker-Menezes D et al Glycolytic cancer associated fibroblasts promote breast cancer tumor growth, without a measurable increase in angiogenesis: evidence for stromal-epithelial metabolic coupling *Cell Cycle* 2010; 9(12): 2412-22
- 20) Chen DL, Ferkol TW et al Quantifying pulmonary inflammation in Cystic Fibrosis with Positron Emission Tomography *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1363-69
- 21) Laffon E, De Clermont H et al Estimating the amount of FDG uptake in physiological tissues *Nucl Med Biol* 2014; 41: 717-20
- 22) Marini C, Ravera S et al Discovery of a novel glucose metabolism in cancer: The role of endoplasmic reticulum beyond glycolysis and pentose phosphate shunt *Scientific Reports* 6:25092 DOI: 10.1038/srep25092 www.nature.com/scientificreports
- 23) Mori K, Schmidt K et al Optimal duration of experimental period in measurement of local cerebral glucose utilization with the deoxyglucose method *J Neurochem* 1990; 54(1): 307-19
- 24) Dienel GA, Cruz NF, Sokoloff L Metabolites of 2-deoxy-[13C]glucose in plasma and brain: influence on rate of glucose utilization determined with deoxyglucose method in rat brain *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13(2): 315-27

- 25) Cox BL, Mackie TR, Eliceiri KW The sweet spot: FDG and other 2-carbon glucose analogs for multimodal metabolic imaging of tumor metabolism *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 5(1):1-13
- 26) Wiebe LI FDG metabolism: *Quaecumque sunt vera...* *J NuclMed* 2001; 42: 1679-81
- 27) Lucignani G, Schmidt KC et al Measurement of regional cerebral glucose utilization with fluorine-18-DG and PET in heterogeneous tissues: theoretical considerations and practical procedure *J Nucl Med* 1993; 34: 360-9
- 28) Jones H, Srinkandan S et al Dissociation of neutrophil emigration and metabolic activity in lobar pneumonia and bronchiectasis *EurRespir J* 1997; 10: 795-83
- 29) Jones HA, Marino PS et al. In vivo assessment of lung inflammatory activity in patients with COPD and asthma *EurRespir J* 2003; ; 21: 567-73
- 30) Chen DL, Mintun MA, Schuster DP Comparison of methods to quantitate ¹⁸F-FDG uptake with PET during experimental acute lung injury *J Nucl Med* 2004; 45: 1583-90
- 31) Reivich M, Alavi A et al. Glucose metabolic rate kinetic parameter determination in humans: the lumped constant and rate constants for ¹⁸F-FDG and ¹¹C-deoxyglucose *J Cereb Blood Flow Metab* 1985; 5: 179-92
- 32) Rhodes CG, Wise RJS et al In vivo disturbance of the oxidative metabolism of glucose in human cerebral gliomas *Ann Neurol* 1983; 14: 614-26
- 33) Huang S-C, Phelps ME et al Noninvasive determination of local cerebral metabolic rate of glucose in man *Am J Physiol* 1980; 238: E69-E82
- 34) Spence AM, Graham MM et al Deoxyglucose lumped constant estimated in a transplanted rat astrocytic glioma by the exose utilization index *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 10(2): 190-8
- 35) Spence AM, Muzi M et al. Glucose metabolism in human gliomas measured quantitatively with PET, [¹¹C-11]glucose and FDG: analysis of FDG lumped constant *J Nucl Med* 1998; 39: 440-8
- 36) Subramanian DR, Jenkins L et al Assessment of pulmonary neutrophilic inflammation in Emphysema by quantitative Positron Emission Tomography *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 1125-32
- 37) Labiris NR, Nahmias C et al Uptake of ¹⁸fluorodeoxyglucose in the cystic fibrosis lung: a measure of lung inflammation? *Eur Respir J* 2003; 21: 848-54
- 38) Lowe AG, Walmsley AR The kinetics of glucose transport in human red blood cells *BiochimBiophysActa* 1986; 857: 146-54
- 39) Hunter GJ, Hamberg LM et al Simplified measurement of deoxyglucose utilization rate *J Nucl Med* 1996; 37: 950-5
- 40) Calcagni ML, Indovina L et al Are the simplified methods to estimate Ki in ¹⁸F-FDG PET studies feasible in clinical routine? Comparison between three simplified methods *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2014
- 41) Sadato N, Tsuchida T et al. Non-invasive estimation of the net influx constant using the standardized uptake value for quantification of FDG uptake of tumours. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 559-564.
- 42) Burger IA, Burger C et al Simplified quantification of FDG metabolism in tumors using the autoradiographic method is less dependent on the acquisition time than SUV *Nucl Med Biol* 2011; 38: 835-41
- 43) Hoekstra CJ, Paglianiti I et al Monitoring response to therapy in cancer using [¹⁸F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose and positron emission tomography: an overview of different analytical methods *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 731-43
- 44) Freedman NM, Sundaram SK et al Comparison of SUV and Patlak slope for monitoring of cancer therapy using serial PET scans *Eur J Nucl Med* 2003; 30: 46-53
- 45) Van den Hoff J, Lougovski A et al Correction of scan time dependence of standard uptake values in oncological PET *EJNMMI* 2014; 4(1): 18 doi: 10.1186/2191-219X-4-18
- 46) Kim CK, Gupta NC et al. Standardized Uptake Values of FDG: Body surface area correction is preferable to body weight correction *J Nucl Med* 1994; 35: 164-67
- 47) Degirmenci B, Wilson D et al Standardized uptake value-based evaluation of pulmonary solitary nodules using F-18 FDG PET/computed tomography *Nucl Med Commun* 2008; 29(7): 614-22
- 48) Young H, Baum R et al Position Paper. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose and Positron Emission Tomography: Review and 1999 EORTC Recommendations *Eur J Cancer* 1999; 35(13): 1773-82

- 49) Feifei Na, Jingwen Wang et al. Primary tumor Standardized Uptake Value measured on F18-FluorodeoxyglucosePositron Emission Tomography is of prediction value for survival and local control in Non-small-cell lung cancer receiving radiotherapy. Meta-analysis J Thorax Oncol 2014; 9(6): 834-42
- 50) De Langen AJ, Vincent A et al Repeatability of ¹⁸F-FDG uptake measurements in tumors: a meta analysis J Nucl Med 2012; 53: 701-8
- 51) Hashimoto Y, Tsujikawa T et al. Accuracy of PET for diagnosis of solid pulmonary lesions with ¹⁸F-FDG uptake below the SUV value of 2.5 J Nucl Med 2006; 47: 426-31
- 52) Calcagni ML, Taralli S et al Diagnostic performance of (18)F-Fluorodeoxyglucose in 162 Small Pulmonary Nodules incidentally detected in subjects without a history of malignancy Ann Thorac Surg 2016;101(4): 1303-9
- 53) Paquet N, Albert A et al Within-patient variability of ¹⁸F-FDG: Standardized Uptake Values in Normal tissues J Nucl Med 2004; 45: 784-88
- 54) Sung-Cheng Huang H Anatomy of SUV Nucl Med Biol 2000; 27: 643-646
- 55) Van den Hoff J et al The PET-derived tumor-to-blood standard uptake ratio (SUR) is superior to tumor SUV as a surrogate parameter of the metabolic rate of FDG EJNM Research 2013, 3: 77 <http://www.ejnmires.com/content/3/1/77>
- 56) Mak RH, Digumarthy SR et al Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in predicting epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer Oncologist 2011; 16(3): 319-26
- 57) Chen DL, Mintun MA, Schuster DF Comparison of methods to quantitate ¹⁸F-FDG uptake with PET during experimental acute lung injury J Nucl Med 2004; 45: 1583-90
- 58) Bütof R, Hofheinz F et al Prognostic value of pretherapeutic Tumor-to-Blood standardized uptake ratio in patients with esophageal carcinoma J Nucl Med 2015; 56(8): 1
- 59) Padovani L, Baret A et al. An alternative parameter for early forecasting clinical response in NSCLC patients during radiotherapy: proof of concept study Br J Radiol 2016 [Epub ahead of print]. Vedi in PubMed.
- 60) Brix G, Griebel J et al. racer kinetic modelling of tumour angiogenesis based on dynamic contrast-enhanced CT and MRI measurements Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 37 Suppl 1: S20-51
- 61) O' Connor PB, Tofts PS et al. Dynamic contrast-enhanced imaging techniques: CT and MRI Br J Radiol 2011; 84: S112-S120
- 62) Sun Y Distribution of intravascular and extravascular extracellular volume fractions by total area under curve for neovascularization assessment by dynamic contrast enhanced Magnetic Resonance Imaging J Med Signals Sens 2014; 4(3): 159-70
- 63) Sauter AW, Winterstein S et al Multifunctional profiling of non-small cell lung cancer using ¹⁸F-FDG PET/CT and volume perfusion CT J Nucl Med 2012; 53: 521-29

La gestione del movimento respiratorio in PET/TC: soluzioni tecnologiche oggi disponibili

Elena De Ponti, Sabrina Morzenti, Luca Guerra



La gestione del movimento d'organo è uno dei più recenti campi di sviluppo della tecnologia PET/TC ed è applicabile sia in ambito diagnostico [1] che nella pianificazione del trattamento radioterapico [2 - 3]. Le immagini PET, dati i tempi di acquisizione relativamente lunghi, sono mediate su un periodo di tempo durante il quale la posizione degli organi e delle lesioni cambia in funzione di movimenti fisiologici quali il respiro e il battito cardiaco o per il movimento intrinseco dell'organo stesso. In tale contesto, il movimento respiratorio costituisce sicuramente la problematica verso la quale sono state maggiormente focalizzate le attenzioni, in quanto può avere un impatto negativo sulla qualità immagine degli organi e delle lesioni presenti nel distretto toraco-addominale.

Nella pratica clinica, in uno studio PET/TC, il movimento fisiologico correlato al respiro del paziente può determinare artefatti in TC quali la distorsione o la segmentazione di organi/lesioni e in PET la dispersione del segnale su volumi più ampi di quello reale con conseguente effetto *blurring*, riduzione del contrasto e inaccuratezza nella stima del SUV; il disallineamento spaziale tra immagini PET e immagini TC (Fig. 1) può inoltre comportare inaccuratezza delle mappe di correzione per l'attenuazione con ulteriore impatto negativo sulla quantificazione.

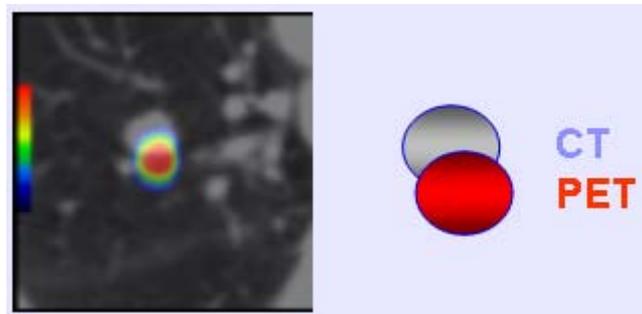


Fig. 1 : Disallineamento spaziale tra immagini TC e immagini PET

In ambito radioterapico inoltre, con il diffondersi di tecniche di trattamento quali IGRT (*Image-Guided Radiation Therapy*), IMRT (*Intensity Modulated Radiation Therapy*) e VMAT (*Volumetric Modulated Arc Therapy*) che prevedono la somministrazione molto accurata di dose al target per ogni frazione di trattamento, la gestione del movimento intra-frazione sta diventando sempre più importante, in particolare se le immagini PET sono utilizzate ai fini della definizione del piano di trattamento. A tal proposito è importante ricordare che il movimento respiratorio è solo una delle potenziali cause di errore in radioterapia; infatti, gli errori associati all'incertezza nella delineazione dei volumi o alle procedure di set-up sono altri importanti elementi che possono influire in maniera consistente sulla definizione del piano di trattamento [3].

Ad oggi, sui tomografi commercializzati dai principali Vendors quali *General Electric*, *Philips* e *Siemens* sono implementate diverse soluzioni tecnologiche per la correzione degli artefatti da movimento respiratorio [4 - 6] che tuttavia differiscono nelle modalità di acquisizione e ricostruzione dei dati PET, di registrazione del ciclo respiratorio, di analisi della curva di respiro e di gestione del paziente. Nei seguenti capitoli ci

limiteremo ad illustrare le tecnologie disponibili per il controllo del movimento respiratorio in PET/TC, con i loro pro e i loro contro, senza entrare nel dettaglio dei prodotti commerciali alle cui brochure si rimanda per eventuali approfondimenti personali.

ACQUISIZIONE E RICOSTRUZIONE DI IMMAGINI PET E CT SINCRONIZZATE CON IL RESPIRO (*Respiratory Gated PET/CT*)

Uno dei protocolli di acquisizione PET/TC più diffusi per la gestione del movimento respiratorio si basa sull'acquisizione dei dati PET in modalità LIST e nella contemporanea registrazione della curva respiratoria del paziente. Tale protocollo di acquisizione, comunemente denominato *Respiratory Gated* o *4D Gated*, prevede che i dati PET di un definito volume d'interesse (generalmente un lettino PET su organi/lesioni target del torace o dell'addome superiore) siano acquisiti in modalità LIST-Mode (modalità contenente l'informazione temporale del conteggio registrato) e successivamente redistribuiti nelle diverse fasi del ciclo respiratorio durante le quali sono stati rilevati. In un protocollo 4D Gated le immagini TC del medesimo volume d'interesse vengono acquisite in modalità CineStep and Shoot: ciò significa che in ogni step vengono acquisiti dati TC per un tempo sufficientemente lungo da coprire l'intero ciclo respiratorio del paziente e successivamente ridistribuiti nelle stesse fasi respiratorie individuate in PET. In tal modo le immagini TC possono essere utilizzate sia per la correzione dell'attenuazione dei corrispondenti dati PET (*Phase Matched AC*) che per la visualizzazione delle immagini fuse PET e TC, sempre sincronizzate con il respiro. La corrispondenza tra dati PET e immagini TC da un lato e le varie fasi del ciclo respiratorio in cui sono state acquisite dall'altro, si ottiene registrando la curva di respiro del paziente per tutta la durata dell'acquisizione del volume d'interesse (sia PET che TC); la curva viene poi suddivisa in un predefinito numero di fasi (generalmente tra 4 e 10), ad ognuna delle quali viene poi associato il relativo dataset di immagini PET e TC con una precisa posizione di organi e lesioni sincronizzata con le fasi del respiro.

Il risultato di una acquisizione eseguita in modalità *4D Gated* è quindi una sequenza di immagini PET e TC che, se visualizzate in successione, permette di seguire lo spostamento delle lesioni e degli organi durante il respiro del paziente (Fig. 2).

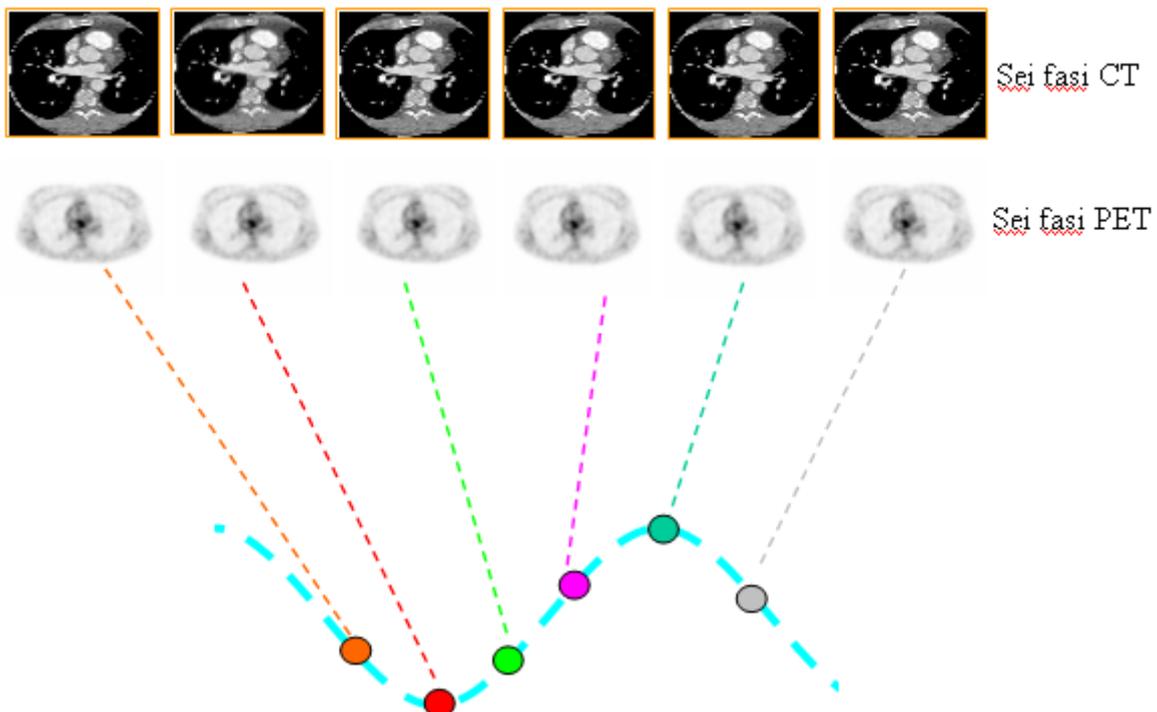


Fig. 2 : Schema di registrazione delle immagini CT e PET nelle corrispondenti fasi del respiro[V. Bettinardi – Bologna 2008]

Un primo problema intrinseco di un protocollo di acquisizione 4D Gated è quello relativo ai tempi di acquisizione. Ciò deriva dal fatto che per ottenere, in ciascuna fase del ciclo respiratorio, immagini PET con statistica di conteggio sovrapponibile a quella di un lettino acquisito con tecnica non Gated, il tempo di acquisizione di un lettino PET in modalità 4D Gated deve avere durata uguale a quella di un lettino standard moltiplicato il numero di fasi in cui è stata suddiviso il ciclo respiratorio. Se ad esempio in modalità standard vengono acquisiti lettini da 1.5 minuti e la curva del ciclo respiratorio è stata suddivisa in 6 fasi, ogni lettino PET di un protocollo 4D Gated dovrà essere acquisito in LIST Mode con una durata di 9 minuti (1.5x6). In termini pratici, se un esame PET standard di 6 lettini prende 9 minuti (1.5 minuti/lettino), l'acquisizione di un lettino PET gated comporterà una durata di 16.5 minuti (9 minuti per il lettino 4D Gated + 7.5 minuti per gli altri 5 lettini standard). L'incremento della durata dell'esame costituisce un importante limite all'utilizzo della metodica 4D Gated sia per la necessità di una buona compliance del paziente a permanere più a lungo sul lettino diagnostico, sia per un potenziale rallentamento dei flussi di lavoro, fattore non trascurabile in reparti ad "alta produttività".

Un secondo problema intrinseco dei protocolli 4D Gated è l'incremento della dose al paziente dovuto all'acquisizione TC in modalità cine. Come detto precedentemente l'acquisizione TC del volume di interesse deve avere durata tale da coprire tutto il ciclo respiratorio del paziente (generalmente tra 3 e 5 secondi); questo significa che, a seconda della frequenza respiratoria del paziente, per ogni step verranno acquisiti dati TC per 3-5 secondi sino a coprire tutto il volume di interesse. L'incremento dosimetrico può essere contenuto acquisendo la TC cine a basso amperaggio ed applicando tecniche di ricostruzione iterative che possono contenere l'esposizione a parità di qualità immagine.

Nel tentativo di ridurre i tempi di acquisizione PET sono stati messi a punto protocolli di ricostruzione che prevedono la coregistrazione elastica di immagini acquisite con tecnica 4D Gated PET, ma con tempi di acquisizione ridotti. Ad esempio è possibile acquisire un lettino PET 4D Gated con durata totale di 3 minuti e con 6 fasi del ciclo respiratorio; in tal modo si avranno immagini a bassa statistica di conteggio (30 secondi/fase per 6 fasi = 3 minuti). Successivamente le immagini PET di ogni fase del ciclo respiratorio saranno coregistrate con algoritmo elastico di coregistrazione per ottenere un nuovo dataset PET contenente le informazioni ad alta statistica (3 minuti), senza tuttavia l'interferenza del movimento respiratorio gestito mediante acquisizione Gated. Questi processi di coregistrazione consentono di ridurre in maniera consistente i tempi di acquisizione, rendendo molto più tollerabile la procedura per il paziente e non avendo sostanzialmente impatto sui flussi di lavoro. Da considerare tuttavia che l'utilizzo di tali algoritmi di coregistrazione necessita di strumenti software molto potenti per contenere i tempi di ricostruzione, generalmente piuttosto lunghi e legati alla necessità di coregistrare centinaia di immagini PET, distribuite nei vari dataset di ogni fase del ciclo respiratorio.

Un approccio alternativo ai protocolli appena discussi per la gestione del movimento respiratorio è quello che prevede l'acquisizione 4D Gated dei soli dati PET e l'acquisizione di una TC elicoidale a respiro trattenuto alla fine di una normale espirazione (non forzata); chiameremo questo protocollo di acquisizione "Amplitude Based" 4D PET. Il rationale di utilizzo di tale protocollo si basa sul fatto che, teoricamente, la fase di fine espirazione è quella in cui il movimento di organi/lesioni legato al respiro è minimo o comunque minore rispetto alle altre fasi (inspirio) e di conseguenza è minore l'impatto sulla qualità immagine. In un protocollo amplitude based 4D, l'acquisizione di una TC helical a fine espirio con respiro trattenuto ha una durata di 20-25 secondi circa ed è generalmente ben tollerata dal paziente. I dati PET sono acquisiti sempre con tecnica 4D Gated con trigger respiratorio, ma di tutti i dati acquisiti vengono considerati solo quelli corrispondenti alla fase di fine espirio; poiché anche la TC è stata acquisita in tale fase respiratoria avremo mappe AC ottimizzate. Bisogna tuttavia considerare che una differenza sostanziale nel risultato dell'imaging tra un protocollo di acquisizione 4D Gated standard e uno amplitude based: nel primo si hanno immagini PET e TC rappresentative di tutte le fasi del ciclo respiratorio, mentre nel secondo si hanno immagini TC e PET della sola fase espiratoria (fine espirio), con una potenziale perdita di informazioni sia per la parte TC che per quella PET. Esistono tuttavia alcuni vantaggi non trascurabili del protocollo amplitude based rispetto a quello 4D Gated standard; il primo consiste in una minore esposizione dosimetrica del paziente per l'assenza della TC cine; il secondo in tempi di acquisizione molto ridotti e non significativamente diversi

da quelli di uno studio PET non ottimizzato per il respiro. Infatti, assumendo che la fase di fine espirio abbia una durata pari a circa il 50% di un ciclo respiratorio completo, il tempo di acquisizione del lettino PET target con protocollo Amplitude Based dovrà essere incrementato del 50%-60% rispetto a quello di un'acquisizione standard per avere una statistica di conteggio adeguata e paragonabile a quella di un lettino standard. In pratica, se uno studio PET classico di 6 lettini ha una durata di 9 minuti (1.5 minuti/lettino), uno studio PET in cui è compreso un lettino con protocollo amplitude based focalizzato su una lesione target avrà una durata di 10.5 minuti; questo garantisce massima tollerabilità per il paziente e impatto nullo sui flussi di lavoro e produttività.

In PET uno degli artefatti più frequenti legato al movimento respiratorio è quello definito come artefatto a banana che si manifesta con una "blank area" (area con poca o nulla attività) nella zona di passaggio toraco-addominale (Fig. 3).

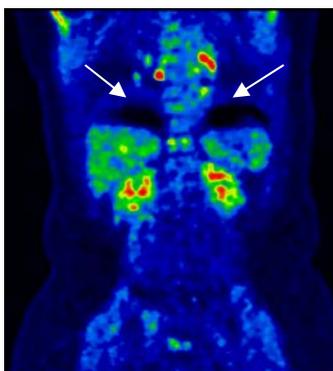


Fig 3 : esempio di artefatto a banana.

L'artefatto è dovuto a grossolani errori di coregistrazione tra immagini TC e immagini PET da cui consegue un'inadeguata mappa AC. Per ovviare a questo inconveniente sono disponibili protocolli di acquisizione PET/TC che alla convenzionale TC helical aggiungono l'acquisizione di un secondo volume TC in modalità cine step and shoot sulla zona di passaggio toraco-addominale. L'acquisizione del volume TC cine deve avere step di durata tale da coprire l'intero ciclo respiratorio del paziente (da 3 a 5 secondi circa). Successivamente il software di ricostruzione integra le informazioni delle due scansioni TC (Helical e Cine) per ottenere un'unica mappa di attenuazione mediata per il movimento respiratorio. Questa tecnica di correzione degli artefatti da movimento comporta un trascurabile aumento dei tempi di acquisizione (pochi secondi della scansione TC cine) e un incremento di dose per il paziente molto contenuto, poiché generalmente eseguita a bassi mAs. Il vantaggio è quello di evitare la ripetizione dell'acquisizione del lettino PET/TC del distretto anatomico inficiato dall'artefatto. Va sottolineato tuttavia che tale protocollo di acquisizione in realtà non agisce sul controllo del movimento respiratorio, ma solo sull'ottimizzazione delle mappe AC.

REGISTRAZIONE DELLA CURVA DI RESPIRO

Come si può evincere da quanto precedentemente esposto, la registrazione della curva respiratoria del paziente è momento integrante di un protocollo di acquisizione PET/TC con tecnica gating. In commercio sono disponibili diversi sistemi che permettono di monitorare e registrare il movimento respiratorio a cui successivamente correlare lo spostamento e la posizione di organi e lesioni mediante le tecniche di acquisizione degli esami PET/TC precedentemente descritte. I dispositivi in grado di monitorare e registrare il ciclo respiratorio del paziente comprendono strumenti basati su sensori di pressione, spirometri, sensori di temperatura dell'aria espirata/inspirata e marker esterni.



Fig. 4 : dispositivo AZ-733V - Anzai Medical,Co.,Ltd, Japan

I sistemi basati su sensori di pressione sono abbinati a cinture elastiche che registrano i cambiamenti di pressione dovuti alla variazione dell'escursione toracica durante la respirazione. I sensori di pressione del sistema Anzai Medical (figura 4) registrano la variazione di pressione correlata alla variazione di espansione della gabbia toracica. Tali dati vengono convertiti in segnali di tensione e successivamente digitalizzati. Il report che si ottiene è un andamento della pressione, e quindi dell'escursione respiratoria, in funzione del tempo. In questi sistemi è molto importante l'individuazione del punto toraco-addominale con massima escursione respiratoria, al fine di avere una miglior separazione delle fasi di inspirio/espriro sulla curva registrata.

Una seconda tipologia di sistemi di monitoraggio del respiro è costituita dagli spirometri che, mediante sondini posizionati a livello delle cavità nasali, misurano il flusso d'aria in entrata e uscita; in questo caso il report che si ottiene è un andamento periodico del volume d'aria che nell'unità di tempo passa attraverso il sensore e che funge da marcatore del movimento respiratorio.

Un sistema analogo agli spirometri è costituito dai sensori di temperatura che, posizionati sempre nelle cavità nasali del paziente, sono in grado di misurare la temperatura dell'aria inspirata (più fredda) e di quella espirata (più calda) mantenendo come baseline la temperatura dell'aria ambiente; in questo caso il report che si ottiene è una curva che descrive l'andamento periodico della temperatura dell'aria respirata nel tempo.

Il sistema più diffuso per la registrazione della curva respiratoria è costituito da una telecamera a raggi infrarossi che misura lo spostamento di un set di marker radiopachi posizionati sul torace o sull'addome superiore del paziente che rifletto il segnale emesso dalla telecamera.

In figura 5 è mostrato il sistema RPM Real-Time Position Management della Varian; in questo caso la telecamera è montata sul lettino e il supporto posizionato sul paziente può contenere dai 2 ai 6 marker. La telecamera legge istantaneamente la posizione dei marker durante la respirazione e ne plotta il movimento in funzione del tempo; il report di questo sistema, come mostrato nella figura sottostante, è una curva sinusoidale rappresentativa del movimento temporale del distretto toraco-addominale.



Sistema RPM Real-time Position Management – Varian: sopra telecamera fissata al lettino portapaziente;

a sinistra interfaccia utente del sistema di gestione e registrazione del segnale

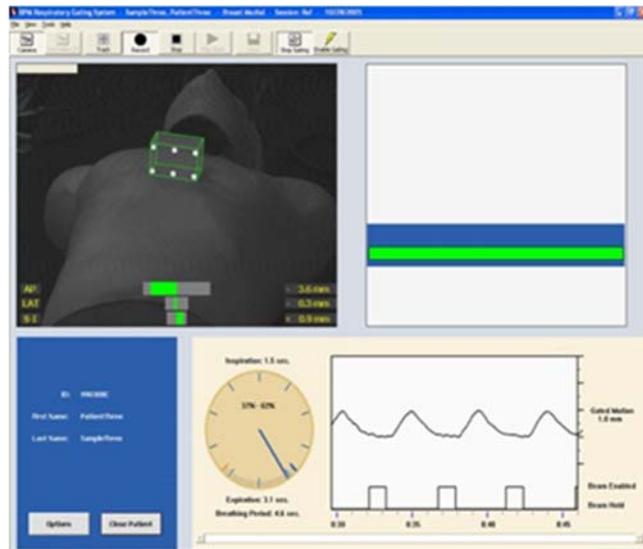


Fig. 5 : dispositivo RPM Real-time Position Management – Varian

UTILIZZO DELLA CURVA DEL RESPIRO IN FASE O AMPIEZZA

La curva del respiro suddivisa può essere utilizzata per suddividere in fasi le immagini acquisite con tecnica Gated 4D nelle varie fasi del ciclo respiratorio, oppure per selezionare i dati PET di una specifica fase (espirio) o semplicemente per generare un segnale di trigger per lo scanner. Come già detto, la curva tipica ha un andamento periodico sinusoidale i cui parametri caratteristici sono la frequenza, correlata alla durata del ciclo respiratorio, e l'ampiezza o variazione massima del parametro misurato associato alla respirazione. Come per ogni curva sinusoidale, la curva respiratoria può essere analizzata sulla fase o sull'ampiezza. Nell'analisi di fase del segnale si individua l'inizio di un ciclo respiratorio sulla base del segnale registrato (es. inversione della direzione di spostamento del marker sul torace) e la sua corrispondente fine coincidente con l'inizio del ciclo successivo. Il ciclo così formato viene suddiviso nel numero di fasi richieste come intervalli uniformi. L'analisi in fase del segnale è tipicamente utilizzata nelle acquisizioni *Gated 4D*, nelle quali il segnale di trigger (curva), viene utilizzato nel post processing per impacchettare i dati PET e TC nelle diverse fasi respiratorie. I principali limiti di questo tipo di analisi sono associati all'eventuale variabilità del ciclo respiratorio e alla necessità di escludere dall'analisi i cicli anomali, dovuti ad inspirazione molto più profonda (diversa ampiezza) o con frequenza diversa, rispetto alla media dei cicli; entrambe queste situazioni, se eccessivamente rappresentate, possono introdurre una variabilità dei dati che si traduce in una maggior rumorosità dell'immagine.

In alternativa il segnale del respiro può essere analizzato in base alla sua ampiezza; in tal caso nella curva sarà selezionata solo la componente in cui l'ampiezza non supera, ad esempio, il 30% dell'ampiezza massima; sarà possibile quindi selezionare, discriminare e registrare solo i conteggi registrati in un momento specifica della curvadi respiro, ad esempio la fase di fine espirazione, che risulta essere la fase del respiro a cui si associa la minore quantità di movimento delle lesioni. Questo tipo di analisi viene applicata durante l'acquisizione e permette di registrare solo i dati PET che saranno utilizzati nell'immagine ricostruita, mentre i dati PET delle altre parti del ciclo respiratorio saranno esclusi.

GESTIONE DEL PAZIENTE

Come intuibile, tutte le metodiche di gestione del movimento precedentemente descritte partono dal presupposto che l'andamento temporale di uno qualsiasi dei parametri misurati (pressione, flusso d'aria, movimento dei marker, ecc.) si correli allo spostamento degli organi interni e delle lesioni. Se ne può dedurre che la bontà di uno studio 4D Gated risiede anche nella capacità del paziente di fornire parametri

misurabili che mantengano una certa costanza nel tempo. Per ottenere questo, è fondamentale che la frequenza respiratoria e l'ampiezza del respiro mantengano valori relativamente costanti durante tutta l'acquisizione del lettino PET 4D Gated. Da ciò ne consegue quanto sia importante la collaborazione richiesta al paziente onde evitare di eseguire uno studio complesso ma che potrebbe poi rivelarsi non adeguato ai fini diagnostici: A tal scopo è consigliabile effettuare una valutazione preliminare delle potenziali capacità del paziente a sostenere la procedura. Ad esempio, può essere utile, prima di iniziare lo studio, istruire o/e guidare il paziente su come respirare, per garantire quella regolarità del movimento respiratorio fondamentale per il raggiungimento di una buona qualità immagine. In commercio esistono inoltre sistemi di "coaching" del paziente in grado di guidare la respirazione mediante comandi vocali ("inspirazione" "espirazione") impartiti durante l'acquisizione ed il cui intervallo viene calibrato registrando preliminarmente alcuni cicli del respiro libero del paziente, mediandone i tempi. Altri sistemi possono addirittura guidare il paziente visualizzando in tempo reale in sala diagnostica il tracciato respiratorio con relativi margini di tolleranza di ampiezza minima e massima entro i quali il tracciato stesso si deve mantenere; questa informazione visiva, che il paziente può vedere per tutta la durata dell'esame, aiuta a mantenere la respirazione regolare sia in ampiezza che in frequenza.

Quando lo studio 4D Gated PET viene utilizzato in ambito radioterapico per la definizione del BTV (*Biological Target Volume*) è spesso utile effettuare una simulazione dello studio qualche giorno prima dell'esame; durante la simulazione il paziente viene posizionato sul tomografo PET/TC, con i medesimi sistemi di posizionamento utilizzati per la radioterapia, ovviamente senza somministrazione del radiofarmaco; viene quindi invitato il paziente a respirare regolarmente mentre viene monitorando la sua curva respiratoria per un tempo comparabile a quello dello studio reale. In questo modo si testa quale livello di collaborazione sia in grado di fornire il paziente, condizione fondamentale per immagini di elevata qualità ed ottimizzate per la definizione del BTV.

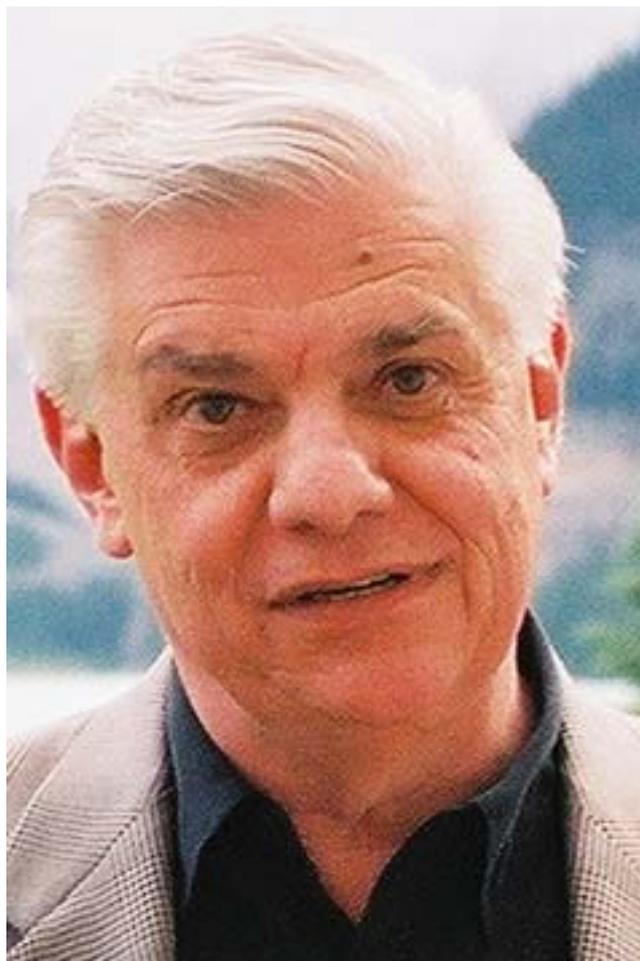
REFERENZE

- [1] Callahan J1, Kron T, Schneider-Kolsky M, Hicks RJ - The clinical significance and management of lesion motion due to respiration during PET/CT scanning. *Cancer Imaging*. 2011 Dec.
- [2] Sindoni A, Minutoli F, Pontoriero A, Iatì G, Baldari S, Pergolizzi S - Usefulness of four dimensional (4D) PET/CT imaging in the evaluation of thoracic lesions and in radiotherapy planning: Review of the literature. *Lung Cancer*. 2016 Jun.
- [3] The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med. Phys.* 2006 Oct.
- [4] White paper Motion Free - GE Healthcare Waukesha, U.S.A.
- [5] Routine clinical application of 4D Time of Flight PET/CT – Julianne Suthy, Piotr J. Maniawsky MSc, Philips Healthcare – Nuclear Medicine, Cleveland, OH
- [6] White paper HD Chest Amplitude-Based Respiratory Gating for PET – James Hamill, Partha Ghosh, Siemens Medical Solution USA

Choosing a single target as a biomarker or therapeutic using radioactive probes

William C. Eckelman and **David A. Mankoff**

Nuclear Medicine and Biology 42 (2015) 421–425



Nota: L'articolo che leggerete nelle prossime pagine viene pubblicato sul Notiziario grazie alla concessione del copyright da parte di Elsevier (*licenza n.3841951460347*).

Per facilitare la comprensione di questo importante contributo, il paper è stato tradotto in Italiano nei suoi contenuti fondamentali a cura di Mattia Riondato. Tale traduzione è stata posta in coda rispetto all'articolo originale. Buona lettura.

La Redazione



Choosing a single target as a biomarker or therapeutic using radioactive probes^{☆, ☆☆}



William C. Eckelman^{a,*}, David A. Mankoff^b

^a Molecular Tracer, Bethesda, MD, 20814

^b Division of Nuclear Medicine, University of Pennsylvania, 116 Donner Building, Hospital of the University of Pennsylvania, 3400 Spruce Street, Philadelphia, PA, 19104-4283

1. Introduction

There have been many applications of the peaceful use of the atom. Probably none have been as effective as the radiopharmaceuticals developed to better understand human biology and to improve patient care through diagnosis or radiotherapy [1]. The latter goal is the focus of this review using parallel approaches in the pharmaceutical industry as a reference point for the development of new radiopharmaceuticals. In this review, we emphasize translational radiopharmaceutical development with the goal of translating radiopharmaceuticals to human imaging with the goal to impact patient health. This goal does not preclude the development of imaging agents with purely scientific goals; however, the emphasis of this review is on the compounds most likely to have an impact on patient treatment.

Several nuclear medicine societies and journals have changed their names recently by adding molecular imaging to their previous titles [2]. But molecular imaging, which is synonymous with targeted imaging, has been a major part of radiopharmaceutical development from the 70s, dictated by the nature of external imaging. External radiotracer imaging is perhaps best described as a method of converting photon emissions (whether emission from positron annihilation or single photon emission) to biological metrics. This can best be achieved when the radioligand interacts with a single receptor or enzymatic protein and is either bound or is metabolically trapped as is [¹⁸F]fludeoxyglucose as the 6-phosphate. There are several examples of targeted radioligands that when studied in humans yielded biological information some of which went forward to gain human use approval (Table 1). By the nature of external imaging, monitoring a single biochemical target, the so-called molecular target screening approach, compared to the phenotypic screening approach, which involves several biochemical entities, is an important distinction [3]. The single target is the end goal and does not preclude other biochemical steps, but does not lead to more than one final target. Radioligands that measure myocardial or cerebral flow and clearance by renal or hepatic pathways can be considered targeted molecules but with a high capacity target [4].

2. The pharmaceutical companies approach to identifying and developing new drugs

Ironically, in the pregenomic era pharmaceutical companies (pharma) identified new drugs using the phenotypic screening approach and did not emphasize the molecular target screening approach until the genomic era. The difference between the two lies in the approach to identifying the most effective drug (Fig. 1). Phenotypic screening uses a model of the disease and, using high throughput screening, chooses the most effective drug in that disease model. In the approach based on phenotype screening, the molecular target does not need to be known and, in fact, multiple targets and pathways may be involved [3].

By distinction, molecular target screening uses a single target chosen from studies of variant genes followed by progressive testing in cells and disease models. Pharma have developed a number of single target drugs, but companies are returning to the phenotypic screening approach given the decrease in new chemical entities being approved for routine clinical care. In the period 1999–2008, 75 were first-in-class drugs divided into 50 small molecules and 25 biologics. More were developed using phenotypic screening (28) than by molecular target screening (17) [5]. In addition, some single-targeted drugs that appeared highly effective in pre-clinical studies did not fair well in clinical trials, due to resistance mechanisms that emerged quickly, typically by disease processes that bypassed the specific single target of these highly targeted drugs. For example, in the 1990s and early 2000s, excitement regarding cancer drugs targeted to a single receptor tyrosine kinase (RTK), gave way to a return to cancer drugs with several RTK targets, many of which continue to have a significant role in recent cancer care – for example sunitinib [6] and sorafenib [7]. Once called “dirty kinases”, these drugs were re-marketed as “multi-kinase drugs” and form an important component of the current compendium of cancer drugs [8]. The complexity of drug targeting for these “multi-kinase drugs” demands, perhaps even more so than for targeted agents, methods that can provide a robust readout of downstream efficacy representative of therapeutic response or resistance.

3. The development of the targeted molecule concept

Paul Ehrlich coined the expression ‘magic bullet’ at the beginning of the 20th century [9,10]. The German word ‘Zauberkegel’ appeared earlier in his publications, on the basis of his view of ‘side chains’, the precursor of the concept of receptors, and on the desirable properties of drugs that do not harm the host but do attack the parasitic invader.

[☆] Supported in part by Susan G. Komen Grant AC140060 and Department of Energy DE-SE0012476.

^{☆☆} This is a free access article and can also be viewed on the journal's Web site (www.nucmedbio.com). Complimentary access to this article is available within 12 months starting from the month of publication.

* Corresponding author.

E-mail address: wceckelman@gmail.com (W.C. Eckelman).

Table 1

List of targeted radiopharmaceuticals from 1939 to 1985 that have been studied in humans by external imaging. Those with an asterisk have FDA approval.

| Date | PET | SPECT |
|-------|-------------------------------|----------------------------|
| 1939 | | [¹³¹ I]iodide* |
| 1977 | [¹⁸ F]FDG* | |
| 1981 | | [¹²³ I]MIBG* |
| 1983 | [¹¹ C]N-MeSpip | [¹²³ I]QNB |
| 1983 | [¹⁸ F]FDOPA* | |
| 1984 | [¹⁸ F]cyclofoxy | |
| 1985 | [¹¹ C]Raclopride | [^{99m} Tc]NGA* |
| 1985 | [¹¹ C]Carfentanil | |
| 1985 | [¹¹ C]Flumazenil | |
| >1985 | Many | Many |

Ehrlich's first magic bullet, arsphenamine (Salvarsan), was discovered in 1909 and provided the best cure for syphilis at that time. Obviously, arsphenamine was developed without the benefit of knowing the target or being able to image a target *in vivo*. In the nomenclature introduced above, this would be considered phenotypic screening (Fig. 1). Ehrlich also thought of attaching toxins to antibodies whereby the antibody would carry the deadly freight to the site of the invading parasite, but not to normal tissue. Depending on the specificity of the antibody, this could be characterized as either phenotypic screening or molecular target screening.

4. The phenotypic screening approach is not used in radiopharmaceutical science

Phenotypic screening is not an approach that can be used in radiopharmaceutical development. In fact, radiopharmaceuticals have always been used to image and obtain biological information on a single low capacity/low density site. The exceptions are the Tc-99m radiopharmaceuticals used in clinical Nuclear Medicine for myocardial or cerebral blood flow, glomerular filtration, phagocytosis, and hepatocyte clearance. These are often characterized as higher capacity processes although the mass of the radiotracer injected is still relatively small compared to the mass used in drug treatment [11]. These categories are not discrete, but rather a continuum. For example, high capacity sites such as beta-amyloid (A β) deposits (B_{max} 1000–2000 nM) requires a K_d of 2 nM to obtain a Binding Potential of ~2 by external imaging [12]. The ratio B_{max}/K_d is best used to eliminate potential radiolabeled antagonists, enzyme inhibitors, and transporter inhibitors before beginning preclinical studies *in vivo* since it is taken from *in vitro* studies to predict

the maximum bound to free ratio. *In vitro* measurements involve very low nonspecific binding (because it can be subtracted) and are conducted under true equilibrium conditions in the absence of confounding factors such as metabolism, blood flow, and permeability. Therefore, these ratios provide best-condition values, which have never been achieved *in vivo*. Although exact ratios that will lead to a successful radioligand that can be imaged are difficult to assign, maximal ratio of >25 would warrant further investigation. The case of radioligands for beta-amyloid deposits is a clear exception to the rule.

A recent example of a drug developed using phenotypic screening is proposed for treatment of behavioral disturbances associated with dementia. Although the chemical structure was not identified by Intra-Cellular Therapies, Inc. in the clinicaltrials.gov protocol, the drug (ITI-007-200) “combines potent serotonin 5-HT_{2A} receptor antagonism, dopamine receptor phosphoprotein modulation (DPPM), glutamatergic modulation and serotonin reuptake inhibition into a single drug candidate. At dopamine D₂ receptors, ITI-007 has been demonstrated to have dual properties and to act as both a post-synaptic antagonist and a pre-synaptic partial agonist. ITI-007 has also been demonstrated to stimulate phosphorylation of glutamatergic NMDA NR2B, or GluN2B, receptors in a mesolimbic specific manner”. Given the multiple interactions of this drug, it is unlikely that patient outcome would be affected by imaging the radiolabeled drug itself; however, imaging drugs in existence of development that image the many targets of the drug could be useful in early testing, especially for proof-mechanism and perhaps inferring the importance of the differing targets in producing a clinical outcome.

In summary, if the molecular target is not known and/or if multiple targets and pathways are involved (usually a result of phenotypic screening), it is difficult if not impossible to analyze the resulting changes in biology by converting photon emissions to biological metrics using external nuclear imaging for a single target, or limited combination of targets. On the other hand, multiple scans for many different single targets usually is limited by patient tolerance and absorbed radiation dose.

5. Choosing a drug for an unmet clinical need

Choosing a drug for a disease that has an unmet need was based on autopsy data, linkage information, and effective natural products in the pregenomic era [13]. In the post genomic era, completion of the human genome sequence identified variant genes that underlie complex disease. Our understanding of quantitative traits based on as few as 3–5 genes is minimal. For complex diseases such as diabetes, breast cancer, prostate cancer, and schizophrenia on the order of 40 or more variant genes play a major role [14–16]. Microarray analysis of a subset

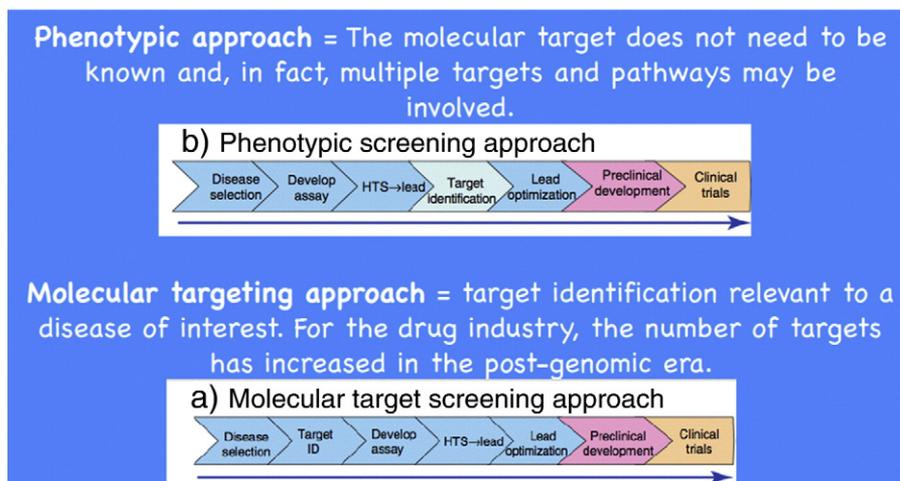


Fig. 1. Definition of the differences between phenotypic screening and molecular target screening. Taken from Zheng et al. [3].

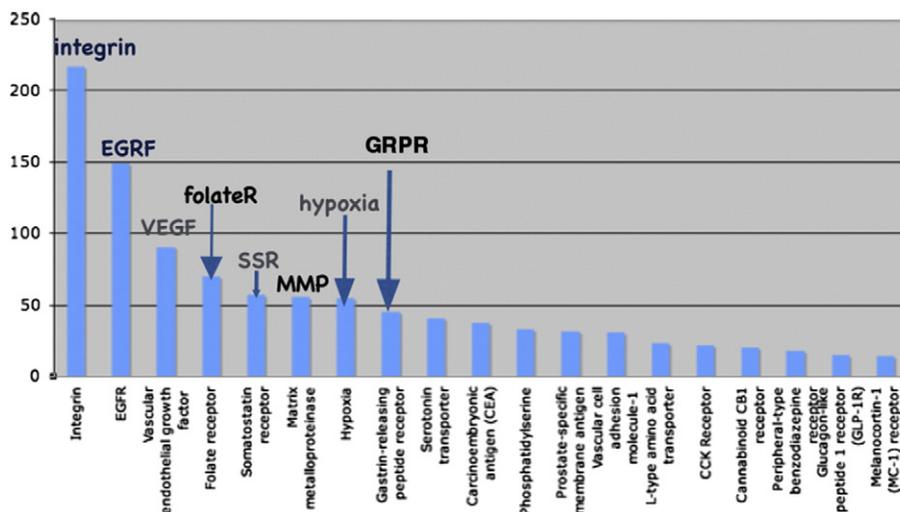


Fig. 2. Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD) analyzed by target for the first 1400 chapters with the integrin receptors and epidermal growth factor receptor as the most studied. Y axis = number of chapters.

of genes is best for identifying variant genes involved in a particular complex disease [17]. The various “omics” such as transcriptomics, epigenetics, miRNA proteomics, phosphoproteomics, and metabolomics introduce further perturbations to the potential protein targeted for external imaging [18]. These considerations support the need for in vivo characterization of disease-related cell surface proteins, a strength of radiotracer imaging. Proteomics is developing to the point of identifying leads for nuclear imaging [19].

6. What targets are most often studied?

There are few analyses in the literature that list the proposed targets by the number of studies. One such listing, although obviously incomplete, is the Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD), which identified ~5000 publications that contained a new probe with accompanying biological data [20]. Before the program was terminated by the National Institutes of Health, 1400 chapters were analyzed identifying a series of targets with the integrin receptors and epidermal growth factor receptor as the most studied (Fig. 2). The question for the radiopharmaceutical scientists is whether a potential target is worth pursuing given the number of previous publications, the extent of validation of the target, and the potential effect on patient outcome.

7. Shifting emphasis in radiopharmaceutical sciences

Should radiopharmaceutical scientists change their emphasis in radiopharmaceutical research and development? Radiopharmaceutical scientists have made tremendous progress over the years in developing the technical aspects required in the development of new targeted radioligands. The development required diverse expertise including radiochemists, inorganic chemists, organic chemists, accelerator and reactor physicists, and materials scientists. The ^{99m}Tc generator and instant, one-step kits for clinical studies were available early on for development of new ^{99m}Tc radiotracers [21]. The development of the biomedical cyclotron, targetry for high beam currents, and automated radiochemistry for short-lived radiotracer synthesis was key to PET radiopharmaceutical development as evidenced by the change in major technical topics from year to year at major meetings such as the International Symposium of Radiopharmaceutical Sciences [22]. But a new paradigm is needed where the choice of the target becomes paramount and the technical development of the ideal radiotracer is secondary. For example, how many of the targeted radiotracers in Fig. 2 have a high probability of affecting clinical care as the primary goal? As the pharmaceutical industry has discovered, it is a low success rate, but never the less the choice of a

radioligand that will affect patient care is still an important design criteria. In 1981, an editorial was published that spoke of the low success rate of discovery in pharma (1 in 3000) and the achievements of the group at the University of Michigan who through a long range synthetic chemistry commitment and the combined effort of an interdisciplinary team produced [^{123}I]metaiodobenzylguanidine. Besides the early identification of [^{131}I]iodide, this was one of the first targeted radiotracers developed (Table 1).

As it is in pharma, unmet clinical need should be the primary goal. This requires identifying the potential effect on patient outcome using the present standard of care (SOC) or emerging treatment paradigms for the disease with physicians treating patients with the disease. In addition to clinical need one needs to consider new radiopharmaceuticals in the context of other current imaging procedures, the existence and use of ex vivo diagnostic tests (blood and urine assays, biopsy) that will lessen the impact of- and need for- a new radiopharmaceutical.

Given the many genetic factors involved in complicated disease and the patient's time commitment and radiation dose limitations that restrict multiple external imaging studies, the choice of a target must be limited, and directed by clinical and biologic considerations. Since the investments of pharmaceutical companies in identifying potential unmet needs in patient care and the target that has potential to impact patient care, radiopharmaceutical diagnostic imaging development may be most efficient following their lead. These include biomarkers or theranostics using true tracers of drugs presently in clinical studies radiolabeled with ^{11}C and ^{18}F (if the drug contains a fluorine atom). A second method is to monitor by external imaging a downstream effect of a drug. For example, drugs that inhibit HSP90 disrupt the expression of HER2 on the cell surface, which can be monitored using radiolabeled antibodies or fragments to HER2 [23,24]. Another approach is developing diagnostics or biomarkers that target general disease control points (Table 2).

It is interesting to note that detailed guidelines have not been issued by the US FDA to date for biomarkers. Swanson has proposed guidelines for imaging biomarkers as opposed to diagnostic imaging. He proposes the establishment of regulatory criteria and related industry guidance for FDA approval for commercial marketing of radiotracers for strictly biomarker applications. To differentiate the indications, the FDA would permit the clinical use of radiotracers, which have been FDA-approved for biomarker applications, subject to labeling statements that preclude the use of the radiotracer for the independent diagnosis of a disease or condition [25].

Besides an emphasis on diagnostics or biomarkers based on pharma research, further emphasis should be given to targeted radiopharmaceutical therapy, which is unique to Nuclear Medicine. This is a concept that is

being revisited as, for example, in an editorial by Divgi, who presented several design criteria [26]. His proposal outlines various key properties:

- - the presence of a potential unmet therapeutic need in a disease with a dismal prognosis.
- - a need for a companion diagnostic imaging biomarker to appropriately select patients for therapy and monitoring therapeutic drugs (Rx).
- - the ability to quantify radiation-absorbed dose to the tumor (or normal tissue).
- - the ability to detect all or a certain percentage of tumors.

How does this shift the technical design goals of the radiopharmaceutical chemists, if the goal of diagnostic radiopharmaceuticals is shifting from determining a change in receptor density as a function of disease and treatment to determining the total number of sites of disease? This requirement is best applied to oncology, but could be equally applied to infection and inflammation. With that as the goal, then targeting small objects by external imaging is paramount. Counting statistics, spatial resolution blurring, and the target to-background ratio influence the detection of small volumes by external imaging. Here PET with its increase resolution would have an advantage. But instrument resolution is not the only factor. For example, endogenous ligands and their radiolabeled analogs and exogenous ligands used by mammalian cells, such as glucose, and their radiolabeled analogs often have standard uptake values (SUV) of 5 or lower for the cut-off between normal and abnormal lesions, making it a challenge to detect smaller volumes as a function of treatment [4]. Note that several radiolabeled “poisons [27]” such as ^{68}Ga labeled radiotracer for PSMA has a much higher SUV and target to non-target ratio than [^{18}F]fluoromethylcholine, which led to higher detection of abnormalities by the PSMA targeted radioligand [28].

“Back to the Future” may be the theme for the ideal properties of a radiotracer as characterized by the earliest radiotracers (Table 1). Namely N-methyl spiperone ([^{11}C]N-MeSpip) and quinuclidinyl 4-iodobenzilate ([^{123}I]QNB), had high affinities for their respective receptors and therefore the biodistribution was heavily weighted by delivery rather than receptor density [29]. However, they resulted in high SUVs and target to non-target ratios. In the following radiotracers (Table 1) a lower affinity was most often chosen in order for the biodistribution to be more weighted by the target density than to the delivery. However, if the goal is to find a maximal number of abnormalities, as high an affinity as possible is needed to counter the decreasing average target density in an imaging pixel. If detection (Dx) and destruction (Rx) are the goals, so intermediate affinities that increase identifiability of the target density are no longer a goal. The concept is that maximum target density averaged over an imaging pixel divided by the highest affinity (B_{max}/K_d) will give the optimal SUV target to non-target ratio.

A new paradigm should be considered. One that reverses the technical development and the clinical application, putting the clinical application as the first design criteria as follows:

- Identifying an unmet clinical need and the “potential” to improve significantly patient outcome: This requires knowledge of the SOC and emerging treatment paradigms for the disease,

especially the current SOC imaging procedures and the current SOC ex vivo tests (blood, urine, biopsy) or consultation with a physician treating the target disease.

- Technically, a high affinity and high B_{max} (B_{max}/K_d), which is related to BP.
- These can be considered as necessary but by no means sufficient, but should increase the probability of clinical impact.

8. Aims and scope for Nuclear Medicine and Biology

Nucl Med Biol has further defined the AIMS and SCOPE, which is published in each issue. Realizing the challenge of assessing the potential clinical utility and impact of a novel radiopharmaceutical, we offer some thoughts and guidance. In general, diagnostic radiopharmaceuticals should meet one of the following broad clinical needs [30,31], considered in the context of a general approach to biomarkers [32]. We realize that no single diagnostic test alone detects disease or determines treatment, and therefore our goals emphasize roles that imaging agents may have in the context of overall patient care and disease management.

1. Disease detection, diagnosis, and determination of extent (staging) – Radiopharmaceuticals can exploit the in vivo phenotype* of disease processes to identify diseases on the basis of their ability to retain radiopharmaceuticals at levels higher than normal tissue.
2. Disease characterization – Radiopharmaceutical imaging provides quantitative information on disease phenotypic features. This can be complementary to tissue assay in the imaging can characterize the entire disease burden, including disease heterogeneity, in a way that tissue sampling cannot. This includes the growing concept of companion diagnostics, where imaging can help determine the expression of targets matched to highly specific therapy.
3. Measuring therapeutic response versus disease progression – Appropriately targeted radiopharmaceuticals can provide a robust and early readout of therapeutic efficacy and importantly, determine when the disease has not responded to treatment.
4. A focus of radiopharmaceutical imaging related to radionuclide therapy, where a radiolabeled imaging agent matched to the therapeutic radiopharmaceutical is key to determining the targeting and/or radiation dosimetry of the targeted agent.

Other factors that will individually and collectively help determine the need for and likely impact of a new radiopharmaceutical:

1. Agents targeted to processes found in a range of diseases that can impact a large number of patients: Example includes aberrant glycolysis ([^{18}F]FDG), which is seen in a number of diseases, including cancer, heart disease, neurologic disease, inflammation, and infection, among others. Another example is bone turnover ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -diphosphonates, [^{18}F]fluoride), common to a large number of skeletal disorders including cancer, trauma, infection, and metabolic disorders. Given the ubiquity of these processes, it is no accident that the tracers targeted to them are among the most commonly used agents in current nuclear medicine practice.
2. Specific targets in common diseases: The impact of radiopharmaceuticals highly specifically targeted to a limited number of diseases, may still have a significant clinical impact if those disease are common. Examples include agents for detecting abnormal proteins deposited in neurodegenerative disease, such as amyloid, and the use of radioiodine and analogs for thyroid disorders. Other emerging agents include targeted agents for prostate cancer (PSMA agents, e.g.) and breast cancer (estrogen receptor targeted agents, e.g.).

Table 2

List of possible radiotracer opportunities in the class of general disease control points.

| Possibilities include: |
|------------------------|
| Glucose metabolism |
| P-gp |
| Proliferation |
| Hypoxia |
| Angiogenesis |
| pH change |
| Inflammation |
| Lymph node mapping |
| Apoptosis |
| Tyrosine kinases |

* Phenotype is use here to describe the cellular and molecular features of the disease, for example, expression of altered DNA.

3. Specific targets for uncommon diseases, where there are no suitable alternatives: Examples include the use of somatostatin receptor imaging for neuroendocrine tumors. Although these tumors are rare, radiotracer imaging is a key component of care for almost all patients with advanced disease, making somatostatin imaging a modest component of most nuclear medicine practices. Another example is the use of [¹³¹I]iodide to treat thyroid cancer. Though the disease is rare, radioiodine for thyroid cancer remains a key component of therapy and is an important part of nuclear medicine practice [33].
4. Situations where the use of a radioactive imaging agent offers significant advantages over competing methods: In some cases, including some applications of less targeted radiopharmaceuticals, radiotracer methods may offer an advantage over other competing imaging methods. One example is myocardial perfusion imaging, where the high contrast signal arising with the use of a trapped nuclear perfusion agent (e.g., [^{99m}Tc]sestamibi, ⁸²RbCl) offers some advantages over competing modalities such as ultrasound, CT, and MRI, underlying the long-term viability of nuclear cardiology procedures. Another example is the use of [^{99m}Tc]sulfur colloid for lymphatic mapping, where high contrast and the ability of radioactive signals to direct surgical approaches in the operating room have made nuclear imaging a key component of lymphatic mapping procedures, and have spurred the development of agents more specifically targeted to lymph nodes [34].

We offer these thoughts not as an exhaustive list of clinical applications of new radiopharmaceuticals, but rather as a guide to considering the potential clinical impact of new agents as part of the Aims and Scope of NMB.

Acknowledgements

Supported in part by Susan G. Komen Grant AC140060 and Department of Energy DE-SE0012476. We acknowledge the reviewer's current example of a drug having a therapeutic effect at various cellular expression products developed using a phenotypic screen process rather than a molecular target screen.

References

- [1] Wagner Jr HN. History corner: atoms for peace (and health). *J Nucl Med* 2004;45:24N.
- [2] *J Nucl Med Mol Imaging*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, *Am J Nucl Med Mol Imaging*, *Contrast Media Mol Imaging*, *Int J Mol Imaging*, *Mol Imaging*, *Mol Imaging Biol*, *Nucl Med Mol Imaging*, *Q J Nucl Med Mol Imaging*.
- [3] Zheng W, Thorne N, McKew JC. Phenotypic screens as a renewed approach for drug discovery. *Drug Discov Today* 2013;18:1067–73.
- [4] Eckelman WC, Jones AG, Duatti A, Reba RC. Progress using Tc-99 m radiopharmaceuticals for measuring high capacity sites and low density sites. *Drug Discov Today* 2013 Oct;18(19–20):984–91.
- [5] Swinney DC. Phenotypic vs. target-based drug discovery for first-in-class medicines. *Clin Pharmacol Ther* 2013;93:299–301.
- [6] Kim S, Ding W, Zhang L, Tian W, Chen S. Clinical response to sunitinib as a multitargeted tyrosine-kinase inhibitor (TKI) in solid cancers: a review of clinical trials. *Onco Targets Ther* 2014;7:719–28.
- [7] McFarland DC, Misiukiewicz KJ. Sorafenib in radioactive iodine-refractory well-differentiated metastatic thyroid cancer. *Onco Targets Ther* 2014;7:1291–9.
- [8] Becker K, Xu Y. Management of tyrosine kinase inhibitor resistance in lung cancer with EGFR mutation. *World J Clin Oncol* 2014;5:560–7.
- [9] Ehrlich P. Address in pathology, ON CHEMOTHERAPY, delivered before the Seventeenth International Congress of Medicine. *Br Med J* 1913;2:353–9.
- [10] Witkop B. Paul Ehrlich and his magic bullets – revisited. *Proc Am Philos Soc* 1999;143:540–57.
- [11] Eckelman WC, Reba RC, Kelloff GJ. Targeted imaging: an important biomarker for understanding disease progression in the era of personalized medicine. *Drug Discov Today* 2008;13:748–59.
- [12] Eckelman WC, Kilbourn MR, Mathis CA. Discussion of targeting proteins in vivo: in vitro guidelines. *Nucl Med Biol* 2006;33:449–51.
- [13] Haber E. Commentary: antibodies as models for rational drug design. *Biochem Pharmacol* 1983;32:1967–77.
- [14] Cantor CR. The use of genetic SNPs as new diagnostic markers in preventive medicine. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1055:48–57.
- [15] Feero WG, Guttmachr AE, Collins FS. Genomic medicine – an updated primer. *N Engl J Med* 2010;362:2001–11.
- [16] GWAS diagram browser. <http://www.ebi.ac.uk/fgpt/gwas/#filteredtab>. [Checked on 12/23/2014].
- [17] Collins FS, Hamburg MA. First FDA authorization for next-generation sequencer. *N Engl J Med* 2013;369(25):2369–71.
- [18] Berg EL. Systems biology in drug discovery and development. *Drug Discov Today* 2014;19:113–25.
- [19] Boja ES, Rodriquez. Proteogenomic convergence for understanding cancer pathways and networks. *Clin Proteomics* 2014;11:22.
- [20] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5923/>. [Checked on 12/24/2014].
- [21] Eckelman WC. Unparalleled contribution of technetium-99 m to medicine over 5 decades. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:364–8.
- [22] Radiosynthesis database of PET probes. www.srsweb.org. [checked on 12/26/2014].
- [23] Smith-Jones PM, Solit DB, Akhurst T, Afroze F, Rosen N, Larson SM. Imaging the pharmacodynamics of HER2 degradation in response to HSP90 inhibitors. *Nat Biotechnol* 2004;22:701–6.
- [24] Gaykema SB, Schröder CP, Vitfell-Rasmussen J, Chua S, Oude Munnink TH, Brouwers AH, et al. ⁸⁹Zr-trastuzumab and ⁸⁹Zr-bevacizumab PET to evaluate the effect of the HSP90 inhibitor NVP-AUY922 in metastatic breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2014 Aug 1;20:3945–54.
- [25] Swanson D. Should FDA establish criteria for the approval to commercially market radioactive tracers for biomarker applications? Food and drug Law policy forum; 2013[www.fdpi.org].
- [26] Divgi C. Whither goest thou, radiopharmaceutical therapy? *J Nucl Med* 2014;55:5–6.
- [27] Duatti A. Nonisotopic substitution: is fluorine a replacement for hydrogen? *Nucl Med Biol* 2013;40:871–2.
- [28] Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:11–20.
- [29] Eckelman WC. Design criteria for targeted molecules: muscarinic cholinergic systems biology. In: Welch MJ, Eckelman WC, editors. Targeted molecular imaging. Boca Raton FL: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2012. p. 201–15.
- [30] Mankoff DA, O'Sullivan F, Barlow WE, Krohn KA. Molecular imaging research in the outcomes era: measuring outcomes for individualized cancer therapy. *Acad Radiol* 2007;14(4):398–405.
- [31] Weber WA. Positron emission tomography as an imaging biomarker. *J Clin Oncol* 2006;24(20):3282–92.
- [32] Hartwell L, Mankoff D, Paulovich A, Ramsey S, Swisher E. Cancer biomarkers: a systems approach. *Nat Biotechnol* 2006;24(8):905–8.
- [33] Pryma DA, Mandel SJ. Radioiodine therapy for thyroid cancer in the Era of risk stratification and alternative targeted therapies. *J Nucl Med* 2014;55(9):1485–91.
- [34] Wallace AM, Han LK, Pivoski SP, et al. Comparative evaluation of [(99 m)tc]tilmanocept for sentinel lymph node mapping in breast cancer patients: results of two phase 3 trials. *Ann Surg Oncol* 2013;20(8):2590–9.

Un aiuto alla lettura del paper di Eckelman

Mattia Riondato



Introduzione

Le applicazioni derivanti dall'uso pacifico dell'energia atomica sono molteplici, ma nessuna di queste è stata significativa quanto l'uso dei radiofarmaci per l'accrescimento della conoscenza della biologia umana e per il miglioramento del percorso di cura dei pazienti mediante diagnosi o radioterapia [1].

Quest'ultima finalità sarà in questa sede oggetto di approfondimento, proponendo i diversi approcci delle aziende farmaceutiche come modello di riferimento per lo sviluppo di nuovi radiofarmaci. Particolare risalto verrà dato alla ricerca traslazionale nelle scienze radio farmaceutiche, allo scopo di promuovere nuovi radiofarmaci per l'imaging sull'uomo che dimostrino di essere potenzialmente

determinanti nel percorso di cura del paziente. Quest'analisi non vuole, ovviamente, precludere lo sviluppo di nuovi agenti per l'imaging aventi esclusivamente finalità di ricerca scientifica, tuttavia maggior enfasi sarà data alle specie chimiche/farmaceutiche che molto probabilmente avranno un riscontro pratico per il trattamento dei pazienti nel prossimo futuro.

Diverse società di Medicina Nucleare nonché riviste hanno recentemente modificato i loro nomi aggiungendo "*molecular imaging*" ai titoli originari [2]. Tuttavia il significato di "*molecular imaging*", che è sinonimo di "*targeted imaging*", si correla facilmente alla maggior parte dei radiofarmaci sin dagli anni '70, giustificato dall'intrinseca natura dell'imaging ottenuto mediante tecnica radiodiagnostica di tipo emissivo usando una specie radioattiva.

L'imaging ottenuto sfruttando l'emissione di un radiotracciante si definisce, forse nel modo tecnicamente più completo, come metodo che converte l'emissione di fotoni (che siano provenienti dall'annichilazione di un positrone o da un singolo fotone) in una dimensione biologica misurabile. Questo è facilmente comprensibile quando il radiotracciante interagisce specificatamente con un recettore o un enzima legandosi, o quando viene sequestrato metabolicamente, come succede per il [¹⁸F]fluorodeossiglucosio una volta convertito nell'analogo 6-fosfato.

Sono numerosi i radiotraccianti (radioligandi) che esibiscono affinità specifiche per un target e che sono in grado di fornire indicazioni su specifiche condizioni biologiche, e che per questi motivi hanno ottenuto anche l'autorizzazione all'impiego per uso umano (table 1).

Nell'ambito dell'imaging ottenuto mediante tecnica di emissione è importante distinguere due approcci: quello che si riferisce ad un singolo e specifico target biochimico, definito come approccio mediante selezione del target molecolare (o "*molecular target screening*") e quello meno selettivo, che abbraccia svariate entità biochimiche, chiamato anche approccio tramite selezione in base al fenotipo (o "*phenotypic screening approach*") [3].

Nel primo approccio il singolo target specifico rappresenta l'obiettivo finale e non preclude il coinvolgimento di altri processi biochimici, l'importante è che questi non portino a più di un target come destinazione. Un'eccezione a questa nomenclatura è rappresentata dai radioligandi impiegati per la misura del flusso del miocardio o cerebrale, e per la clearance delle vie renale o epatica: possono essere considerati delle molecole che hanno una selettività per un target, dove il target oggetto dell'imaging in questo caso, viene definito ad elevata capacità [4].

Come identificare e sviluppare nuovi farmaci: l'approccio delle aziende farmaceutiche

Nell'era *pregenomica* le aziende farmaceutiche (*big pharma*) erano solite identificare nuovi farmaci attraverso il *phenotypic screening approach*, senza dimostrare interesse per l'approccio via *molecular target screening*, almeno fino all'inizio dell'era genomica. La distinzione tra i due metodi è da ricercarsi nel criterio impiegato per la selezione dei farmaci a maggior efficacia d'azione (Fig.1). L'identificazione di farmaci attraverso la selezione sul fenotipo si basa su un modello patologico e, attraverso un'attenta

valutazione, seleziona il farmaco più promettente per una determinata malattia. Differentemente nell'approccio mediante la selezione del target molecolare, lo stesso target non deve essere necessariamente noto e, proprio per questo, diversi targets e vie sintetiche, metaboliche o di trasmissione di segnale, possono essere coinvolte [3]. Ciò nonostante il *molecular target screening* si focalizza su un solo e unico target, selezionato da studi di varianza genetica a cui hanno seguito test su colture cellulari e su diversi modelli della stessa patologia. La ricerca farmaceutica nel corso degli anni ha prodotto diversi farmaci ad azione specifica per un singolo target, tuttavia le aziende stanno riabbracciando il *phenotypic screening approach*, a causa della significativa riduzione di "nuove entità chimiche" che hanno riscontrato il favore delle autorità regolatorie del farmaco e che hanno trovato un impiego clinico routinario. Tra il 1999 e il 2008, 75 nuove entità sono state approvate in prima linea, di cui 50 classificate come "piccole molecole" e 25 come "biologici". Tra queste 17 sono state sviluppate mediante l'approccio di selezione del target molecolare e una maggior quantità, per la precisione 28, sono state prodotte con il metodo sul fenotipo [5]. Inoltre molte molecole ad azione specifica per un target singolo, che erano apparse promettenti ed eccezionalmente efficaci nell'ambito di studi pre-clinici, si sono rivelate fallimentari durante gli studi di valutazione clinica. Questo è spesso da deputarsi alla rapida insorgenza di meccanismi di resistenza al farmaco, solitamente a causa di un cambiamento molecolare dei processi biochimici della patologia, in grado di by-passare il target che era stato selezionato in origine. Un tipico esempio è costituito dai farmaci inibitori delle tirosin-chinasi ad azione selettiva su singolo recettore (RTK). Tra gli anni '90 e l'inizio del secolo, dopo un iniziale entusiasmo, la tendenza è stata quella di ritornare verso una terapia antineoplastica che prendesse in considerazione più farmaci diretti su targets RTK diversi. Molti di questi ricoprono ancora un ruolo importante nei trattamenti, come *sunitinib* e *sorafenib* [7]. Un tempo definiti come farmaci ad azione chinasica "sporca/mista", questi farmaci hanno trovato spazio nel mercato farmaceutico per la loro azione multipla su diverse chinasi, trovando largo consenso ed impiego come coadiuvanti alle altre terapie oncologiche. La complessità di interazione sul target di questa classe di farmaci richiede, probabilmente ancor più che per altri agenti che agiscono su un target specifico, metodi che possono fornire una solida descrizione della risposta indotta, che sia rappresentativa dell'effetto terapeutico o, in caso contrario, della farmaco resistenza.

Sviluppo dell'approccio che impiega una molecola con specificità per un target

Paul Ehrlich conìò l'espressione "*magic bullet*" (pallottola magica) all'inizio del ventesimo secolo. La parola in lingua germanica "*Zauberkuigel*" apparve precocemente nelle sue pubblicazioni, riferendosi alla sua proposta di "*side chains*", un predecessore di quello che oggi viene definito recettore, e sull'osservazione che le proprietà ideali di un farmaco dovrebbero risiedere nella specificità d'azione nei confronti del parassita senza produrre effetti avversi nell'organismo. Il primo "*magic bullet*" di Ehrlich, l'arsfenamina (*Salvarsan*®), fu scoperto nel 1909 e costituì allora il miglior trattamento disponibile contro la sifilide. Certamente, l'arsfenamina venne sintetizzata senza conoscere il bersaglio cui era rivolta, né tantomeno poteva essere impiegata per fare imaging in vivo. Nella nomenclatura precedentemente descritta il Salvarsan verrebbe classificato come farmaco che si basa sulla selezione del fenotipo (Fig.1). Ehrlich ebbe anche l'idea di legare una tossina ad anticorpi, al fine di indirizzare l'agente letale al sito di infezione del parassita, risparmiando così il tessuto sano. Questo approccio verrebbe, al giorno d'oggi, classificato su base fenotipica o su target molecolare dipendentemente dalla specificità dell'anticorpo.

La selezione in base al fenotipo non è un approccio utilizzabile nelle scienze radiofarmaceutiche

La selezione in base al fenotipo non è classicamente impiegata nella ricerca e sviluppo di nuovi radiofarmaci. Del resto, i radiofarmaci sono sempre stati progettati per fare imaging e ottenere informazioni su siti singoli "a bassa densità e capacità". L'eccezione è rappresentata dai radiofarmaci del tecnezio-99m, impiegati in Medicina Nucleare per la valutazione del flusso miocardico o cerebrale, per la filtrazione glomerulare, la fagocitosi e la clearance epatica. Questi traccianti sono spesso impiegati per descrivere processi ad "elevata capacità" e sono caratterizzati da una massa totale di radiotracciante iniettato relativamente trascurabile rispetto a quella di un generico farmaco che potrebbe essere usato per un trattamento [11].

Le categorie per le quali i target si dividono in a “bassa densità e capacità” o ad “elevata capacità” non sono discrete, ma al contrario continue. Ad esempio, siti ad elevata capacità come i depositi di beta amiloide (placche A β) con concentrazione max (B_{max}) 1000-2000 nM necessitano una costante di dissociazione K_d di 2 nM, al fine di poter esibire un potenziale di legame di ~ 2 utile all’imaging di emissione [12]. Il rapporto B_{max}/K_d è sfruttato al meglio per evitare le potenziali interferenze dovute ad antagonisti radiomarcanti, inibitori degli enzimi e dei sistemi di trasporto ancor prima dell’inizio degli studi pre-clinici in vivo. Questo è reso possibile grazie ai risultati ottenuti dagli studi *in vitro* per l’ottenimento del massimo rapporto tra il ligando radioattivo ed il substrato vs il ligando libero. Le analisi in vitro includono anche le misurazioni delle frazioni di legame aspecifico particolarmente basse (che possono essere sottratte) e che sono condotte in condizioni ideali di equilibrio, cioè in assenza di fattori che tendono a complicare il modello come il metabolismo, il flusso sanguigno e la permeabilità. Ne consegue che questi rapporti sono il risultato nelle condizioni più favorevoli, che di fatto non sono mai riprodotte in vivo.

Sebbene nella realtà i rapporti che promuovono un ligando radioattivo e lo candidano a divenire un radiofarmaco sono difficili da assegnare, un rapporto superiore a 25 è considerato promettente tanto da assicurare al tracciante il proseguo nello sviluppo. I radioligandi con selettività per le placche di beta-amiloide sono, di fatto, una chiara eccezione a questa regola generale.

Nell’ambito della ricerca farmaceutica un esempio recente di farmaco selezionato in base al fenotipo è stato proposto per il trattamento dei disturbi del comportamento associati alla demenza. Nonostante la struttura chimica non fosse descritta dalla *Intra-Cellular Therapies Inc.* nel protocollo registrato nel clinicaltrials.gov, il farmaco sperimentale (ITI-007-200) costituiva una combinazione tra un potente antagonista per il recettore serotoninergico 5-HT_{2A}, un modulatore della fosfoproteina per il recettore della dopamina (DPPM), un modulatore glutamatergico e un inibitore del re-uptake della serotonina: il tutto in un solo farmaco. E’ stato dimostrato sperimentalmente che ITI-007 esibisce, a livello dei recettori dopaminergici D₂, una doppia azione agendo sia come antagonista post-sinaptico che come parziale agonista a livello pre-sinaptico. ITI-007 si è rivelato inoltre in grado di promuovere la fosforilazione dei recettori glutamatergici (NMDA NR2B o GluN2B) selettivamente nel sistema mesolimbico. Come conseguenza alle interazioni multiple di questo farmaco sperimentale è improbabile che il risultato clinico del paziente possa essere in qualche modo beneficiare dal potenziale imaging ottenuto con un derivato marcato dello stesso farmaco. Tuttavia lo stesso imaging potrebbe essere impiegato nella fase di sviluppo del farmaco per identificare i molti targets oggetto dei test di ricerca preliminare, in particolar modo per ipotizzare il meccanismo d’azione e, forse più ambiziosamente, per comprendere l’importanza del coinvolgimento di più targets per il conseguimento di un risultato clinico.

Tirando le conclusioni, se il target molecolare non è conosciuto e/o se più targets e vie metaboliche sono coinvolte (solitamente il risultato di una selezione che si basa sul fenotipo), risulta difficile, se non impossibile, analizzare i cambiamenti di matrice biologica usando una tecnica radiodiagnostica di tipo emissivo che si basi su un singolo target o su una contenuta combinazione di targets. D’altro canto, la possibilità di fare delle scansioni multiple su diversi target singoli generalmente è limitata dalla tolleranza dei pazienti al farmaco e dalla dose radioattiva assorbita.

Scegliere un farmaco che soddisfi una necessità clinica non soddisfatta

Nell’era pre-genomica la scelta dell’impiego di un farmaco per una patologia ancora senza una terapia, si basava sulle perizie autoptiche e su altre informazioni utili raccolte, oltre che sull’efficacia dei prodotti naturali già nel repertorio farmaceutico [13]. Nell’era post-genomica, il completamento delle sequenze del genoma umano ha evidenziato una varianza genica responsabile per l’insorgenza di patologie complesse. L’assunzione per la quale i tratti distintivi del fenotipo sono identificabili in soli 3-5 geni è una visione eccessivamente semplicistica. Per patologie complesse come il diabete, il cancro alla mammella o alla prostata e la schizofrenia i geni coinvolti, con un ruolo significativamente attivo, sono dell’ordine di 40 o più [14-16]. L’analisi *microarray* è la tecnica di elezione per l’identificazione dei geni coinvolti in una determinata patologia complessa [17]. I vari “-omics” come *trascrittomica*, *epigenetica*, *miRNA*, *proteomica*, *fosfoproteomica* e *metabolomica* possono portare ad una potenziale alterazione dei target di natura proteica candidabili per le tecniche emissive di imaging [18]. Queste considerazioni corroborano la necessità di una caratterizzazione in vivo delle proteine presenti sulla membrana cellulare, che siano

rappresentative della patologia e che siano utili per il corretto sviluppo del radiotracciante per l'imaging. Oggigiorno la *proteomica* è giunta al punto di identificare quali sono i potenziali candidati per l'imaging nucleare [19].

Quali sono i target maggiormente studiati

Poche sono le analisi pubblicate in letteratura che propongono un elenco di *targets* messi in relazione al numero di studi compiuti. Una di queste, sebbene certamente non completa, è la *Molecular Imaging and Contrast Agent Database* (MICAD), la quale ha identificato circa 5000 pubblicazioni a riferimento di nuove "probes" associate ad affidabili risultati biologici [20]. Prima che il progetto fosse completato dal *National Institutes of Health*, 1400 capitoli furono analizzati, selezionando una serie di targets. Tra questi i recettori per le integrine (*integrin receptors*) e per il fattore di crescita dell'epidermide (*epidermal growth factor receptor*) sono risultati essere in assoluto più studiati (Fig.2). Le domande da porre ai ricercatori delle scienze radiofarmaceutiche potrebbero essere: un potenziale target è importante da studiare quanto meritevole indipendentemente dal numero di pubblicazioni ad esso associate? Ha senso continuare ad investire sullo stesso target a distanza di tempo e quali sono i benefici e il ritorno nel percorso clinico del paziente?

Come trovare nuove motivazioni nell'ambito della ricerca nelle scienze radiofarmaceutiche

Ci poniamo questa domanda: i ricercatori di settore dovrebbero forse trovare nuove motivazioni per la ricerca e lo sviluppo di nuovi radiofarmaci? Gli studiosi in scienze radiofarmaceutiche sono stati a lungo protagonisti di un'incredibile crescita nella disciplina e di un continuo progresso nello sviluppare aspetti tecnici necessari per la progettazione di nuovi radioligandi. Lo sviluppo di un radiofarmaco richiede figure professionali con diverse competenze come radiochimici, chimici inorganici ed organici, fisici esperti dell'accelerazione e dei reattori, nonché esperti sui materiali.

Il generatore di tecnezio-99m e i kit per le preparazioni semplici, da impiegarsi per gli esami scintigrafici di routine, furono introdotti rapidamente per esaudire le richieste diagnostiche [21]. L'introduzione dei ciclotroni biomedici, sistemi target per la produzione di radioisotopi tramite irraggiamento ed i sistemi di sintesi radiochimica automatizzata per i radiotraccianti a breve tempo di emivita, hanno rappresentato una svolta decisiva per la progettazione e sviluppo dei radiofarmaci PET. Per anni vi è stato un continuo susseguirsi di innovazioni tecnologiche ai maggiori congressi del settore, come ad esempio l'*International Symposium of Radiopharmaceutical Sciences* [22]. Siamo tuttavia di fronte ad un nuovo paradigma, dove la scelta del target assume primaria importanza mentre lo sviluppo pratico di un radiotracciante ideale diventa meno rilevante. Una considerazione utile è questa: quanti dei radiotraccianti selettivi per un target riportati in Fig. 2 hanno un'elevata probabilità di diventare in futuro indispensabili nel percorso di cura di un paziente? Come avviene nella ricerca delle aziende farmaceutiche la probabilità di successo è bassa. Ciò nonostante la scelta di un radioligando che potrà contribuire alla cura del paziente rappresenta ancora un importante criterio per il design e la progettazione di un farmaco. Nel 1981 fu pubblicato un editoriale che confrontava il basso rate di successo nel processo di sviluppo di un farmaco "tradizionale" (1 su 3000 composti studiati in origine) e gli obiettivi raggiunti da un gruppo dell'Università del Michigan, il quale aveva prodotto [¹²³I]metaiodobenzilguanidina, attraverso un complesso processo sintetico e lo sforzo congiunto di un team multidisciplinare. Apparentemente il rate di successo sembrerebbe favorevole al radiofarmaco, ma va sottolineato che [¹²³I]MIBG fu uno dei primi traccianti ad avere un'azione target specifica ad essere stato sintetizzato con successo molti anni dopo la precoce scoperta dello [¹³¹I]ioduro (Tab 1).

I bisogni clinici ancora non soddisfatti dovrebbero costituire gli obiettivi primari della ricerca radiofarmaceutica, come accade nelle aziende farmaceutiche. A questo scopo è necessario identificare quelli che saranno i potenziali benefici nel percorso di cura di un paziente, confrontandoli con gli attuali "standard of care" (SOC) o con le proposte di trattamento emergenti. Oltre alle necessità cliniche "pendenti" si deve valutare l'inserimento di nuovi radiofarmaci nel contesto delle altre modalità di imaging contemporanee e dell'esistenza ed impiego corrente di test diagnostici di laboratorio (tra i quali le analisi del sangue, delle urine ed le biopsie), che possono competere riducendo l'interesse o la necessità di sviluppare nuovi radiofarmaci.

A causa della multifattorialità legata all'espressione genica nelle patologie più complesse, dell'impegno richiesto per l'esecuzione dell'indagine e delle restrizioni legate all'aspetto dosimetrico (che possono limitare il numero di studi di imaging complessivo per paziente), la scelta dei targets di elezione dovrebbe essere indirizzata da considerazione sia biologiche, sia legate alle finalità cliniche.

Dal momento che gli investimenti delle aziende farmaceutiche sono spesso rivolti nell'individuare le necessità cliniche attualmente non soddisfatte (e dei targets che potrebbero essere coinvolti in una risposta terapeutica), lo sviluppo di nuovi radiofarmaci potrebbe essere più prolifico ispirandosi ai composti scelti tra i candidati più promettenti per la terapia. Tra questi sicuramente vanno annoverati i marcatori biologici o teranostici sviluppati come (radio)traccianti isotopici di farmaci presenti nelle sperimentazioni cliniche, marcati con carbonio-11 e fluoro-18 (quest'ultimo solo se il fluoro è presente nella struttura chimica).

Un secondo approccio è quello di valutare mediante tecnica di imaging di tipo emissivo altre informazioni derivanti dall'impiego di un farmaco. Per esempio, i farmaci che inibiscono la proteina *chaperon* HSP90 contrastano l'espressione del recettore HER2 sulla membrana cellulare, e questa azione può essere monitorata attraverso l'impiego di anticorpi o frammenti anticorpali radiomarcanti che conservano affinità per HER2 [23,24].

Un'ulteriore proposta risiede nello sviluppare agenti diagnostici o marcatori biologici in grado di monitorare la progressione della malattia avendo specificità per un determinato target (Fig.2).

E' interessante notare che ad oggi non esistono linee guida per i marcatori biologici emanate da US FDA (*Food and Drug Administration*). Attualmente esiste un tentativo di distinzione tra marcatori biologici per l'imaging e agenti diagnostici per l'imaging, proposto da Swanson. Egli propone la definizione di un nuovo criterio regolatorio da applicarsi specificatamente per i marcatori biologici, con annessa una guida per l'industria, per facilitare l'approvazione da parte di FDA ed introdurre nel mercato farmaceutico nuovi radiotraccianti. Distinguendo le indicazioni, FDA dovrebbe consentire l'uso clinico dei radiotraccianti, previa approvazione da parte della stessa come marcatori biologici, assoggettandoli ad una etichettatura che ne proibisca l'impiego per la diagnosi di altre malattie o stati patologici [25].

Oltre all'interesse legato ai diagnostici o marcatori biologici ispirati alla ricerca farmaceutica convenzionale, un'enfasi supplementare dovrebbe essere rivolta alla terapia radiometabolica con specificità per un target, che di fatto è una peculiarità della Medicina Nucleare. L'approccio alla ricerca per questa classe di composti è stata oggetto di recenti rivisitazioni, tra queste un editoriale di Divgi, il quale propone diversi criteri di progettazione radiofarmaceutica [26]. Il suo elaborato si basa su vari aspetti, tutti fondamentali per lo sviluppo del radiofarmaco, da analizzare per facilitarne la collocazione e la potenziale applicazione clinica:

- la presenza di una necessità terapeutica non ancora soddisfatta per una patologia con una prognosi infausta;
- la necessità di una modalità diagnostica associata ad un marcatore biologico, che parallelamente sia in grado di selezionare i pazienti per la terapia, e che possa monitorare l'efficacia del trattamento (Rx);
- la possibilità/capacità di quantificare la dose assorbita di radiazioni nel distretto tumorale (o nel tessuto sano);
- la possibilità/capacità di agire su tutti o su una percentuale stabilita di specie tumorali.

Come può ottenere degli obiettivi concreti questo cambiamento nella metodica di progettazione da parte degli scienziati radiofarmaceutici, se l'obiettivo dei radiofarmaci diagnostici si sta spostando dal determinare un cambiamento della densità recettoriale associato ad una patologia, al quantificare il numero complessivo di distretti per la stessa malattia? Questa osservazione si riferisce in particolare al campo oncologico, per un riscontro pratico, ma potrebbe essere rivolta anche alle infezioni e alle infiammazioni. Se questo è l'obiettivo, l'imaging di piccoli distretti mediante l'impiego di tecniche emmissive diviene di primo ordine.

Nelle modalità diagnostiche in Medicina Nucleare le statistiche di conteggio, la diminuzione della risoluzione spaziale ed il rapporto segnale/rumore danno un contributo determinante nel rilevare i volumi più piccoli. In questo la tecnica PET potrebbe avere un ruolo preferenziale, grazie al suo incremento in

risoluzione rispetto alle altre metodiche. Tuttavia la risoluzione non è l'unico fattore che deve essere considerato. Ad esempio i ligandi endogeni e gli analoghi radiomarcanti che ne derivano, tanto quanto i ligandi esogeni impiegati dalle cellule di mammifero, come il glucosio e altri radiomarcanti ad essi associati, esibiscono valori di *standard uptake values* (SUV) di 5 o inferiori. Questo accade a causa del cut-off tra lesioni normali e non, rendendo dunque particolarmente difficile rilevare distretti di piccola entità in funzione del trattamento [4]. E' da notare come diversi composti radiomarcanti che strutturalmente sono correlati a molecole ad azione citotossica [27], come i derivati [⁶⁸Ga]radiomarcanti con affinità per il PSMA, possiedono valori di SUV maggiori ed un miglior rapporto segnale/rumore. [⁶⁸Ga]PSMA esibisce dunque una superiore capacità diagnostica di rilevare lesioni rispetto alla [¹⁸F]fluorometilcolina [28].

“Ritorno al futuro” potrebbe essere il titolo appropriato di un capitolo che vuole mettere a fuoco le proprietà ideali di un radiotracciante, riprendendo come modelli i primi radiotraccianti e le proprietà in vivo che li caratterizzavano (table 1). I traccianti N-methyl spiperone e ([¹¹C]N-MeSpip) e quinuclidinyl 4-iodobenzilate ([¹²³I]IQNB), esibiscono eccellenti affinità per i rispettivi recettori, ne consegue che la distribuzione in vivo del tracciante viene maggiormente condizionata dal suo raggiungimento al target piuttosto che dalla densità recettoriale [29]. Ciò nonostante, il loro impiego da sempre ha riscontrato elevati valori di SUV e un ottimo rapporto segnale/rumore.

Per i radiotraccianti (riportati in table 1) che sono stati sviluppati successivamente è stata spesso preferita un'affinità al target più contenuta, in modo tale che la biodistribuzione potesse essere valutata tenendo maggiormente in considerazione la densità del target rispetto al raggiungimento dello stesso. Tuttavia, se l'obiettivo è quello di visualizzare il numero più alto possibile di lesioni, un'affinità per il target più elevata possibile risulta necessaria per la misurazione in pixel del decremento della densità media di uptake del radiotracciante nel target. Nel caso in cui gli obiettivi siano la determinazione (Dx) o la citotossicità (Rx), affinità intermedie che portano ad un aumento dell'affidabilità della misura della densità del target, non sono richieste. Il principio per ottenere con un radiotracciante un SUV ideale (target rispetto al tessuto non-target) risiede nell'ottenimento del massimo valore medio di densità sul target per pixel, diviso per la più alta affinità possibile (B_{max}/K_d).

A questo punto un nuovo paradigma, che ribalta l'aspetto dello sviluppo “tecnico” del radiofarmaco dando enfasi all'applicazione clinica come criterio primario nella progettazione, trova sostanza nei seguenti punti:

- identificare un'applicazione clinica ancora non soddisfatta e valutare il potenziale beneficio che si potrebbe trarre nel contesto del percorso di cura del paziente: questo richiede una conoscenza approfondita degli SOC e dei paradigmi connessi alle terapie emergenti per quella determinata patologia. Si devono verificare le premesse verificando le modalità di imaging già impiegate e i test di laboratorio (sangue, urine e/o biopsie), o per lo meno avere un confronto con il medico che si sta occupando dello stato patologico del paziente;
- una correlazione radiotracciante/target caratterizzata da un'elevata affinità e alta B_{max} (dunque una B_{max}/K_d favorevole);
- queste considerazioni, che potrebbero rivelarsi necessarie ma non sufficienti, dovrebbero aumentare la possibilità di avere un ritorno clinico.

Prossime finalità ed obiettivi per il *Nuclear Medicine and Biology*

Nucl Med Biol ha ulteriormente definito le sue finalità ed obiettivi, che sono pubblicati in ogni edizione. Affrontando la sfida nel valutare la potenziale utilità clinica ed il beneficio che si può trarre dall'impiego di nuovi radiofarmaci, proponiamo alcune riflessioni ed indirizzi sui quali lavorare.

I radiofarmaci diagnostici dovrebbero, in genere, soddisfare una delle seguenti domande cliniche di area specialistica [30,31], sempre e comunque nell'ambito di un approccio più ampio per l'impiego marcatori biologici [32]. Ci siamo resi oramai conto che non esiste un test diagnostico che da solo sia in grado di descrivere uno stato patologico o che decida il tipo di terapia. Perciò il nostro obiettivo principale risiede nel dare importanza al contributo che possono dare gli agenti di imaging, nel contesto generale del percorso di cura del paziente e di gestione della condizione patologica.

1. *Individuazione di una patologia, diagnosi e determinazione del grado di estensione (stadiazione)* – i radiofarmaci possono servirsi dell'espressione in vivo del fenotipo * per identificare le malattie, sfruttando la capacità del tessuto malato di accumulare maggiormente il radiofarmaco rispetto al tessuto sano.
*fenotipo viene impiegato in questa sede per descrivere le caratteristiche della patologia a livello cellulare e molecolare (Ad esempio, l'espressione alterata del DNA)
2. *Caratterizzazione della malattia* – le modalità di imaging che impiegano radiofarmaci sono in grado di fornire informazioni quantitative su specifici aspetti del fenotipo legato alla malattia. Queste informazioni possono essere complementari ai test di laboratorio, dal momento che possono indicare il grado di estensione e di eventuale differenziazione in diversi distretti (limite dell'esame bioptico che è legato al campionamento di un solo tessuto). Tutto questo converge con la linea adottata per i diagnostici prodotti dalle industrie , dove le modalità per immagini devono contribuire a determinare l'espressione di uno o più targets da associare successivamente a terapie altamente selettive.
3. *Valutazione della risposta terapeutica vs progressione della malattia* – i radiofarmaci caratterizzati da una spiccata selettività per un target possono fornire una robusta e precoce indicazione dell'efficacia terapeutica e, ancora più importante come informazione, evidenziano se la malattia non risponde al trattamento.
4. *Una menzione a parte va fatta per i radio farmaci che impiegano radionuclidi per terapia*, per i quali un aspetto fondamentale è costituito dall'associazione con un corrispettivo radiofarmaco con il quale si possa fare imaging, per la valutazione della selettività sul target e/o per la corretta valutazione dosimetrica.

Ci sono poi altri fattori che potranno contribuire, sia singolarmente o collettivamente, ad individuare una collocazione pratica clinica per un nuovo radiofarmaco:

1. *agenti il cui meccanismo di azione è rivolto a processi biochimici presenti in un'ampia classe di patologie*, e che dunque possono essere determinanti per un numero significativo di pazienti: tra gli esempi non può non essere menzionata la glicolisi atipica (e ad essa [¹⁸F]FDG) che si manifesta in una varietà di patologie, dai tumori, alle patologie cardiache, neurologiche fino alle infiammazioni ed infezioni, e altro. Un altro esempio è il rimodellamento osseo ([^{99m}Tc]difosfonati, [¹⁸F]fluoruro), che è presente in una vasta gamma di insulti al tessuto scheletrico, come le neoplasie, i traumi, le infezioni e altri disordini metabolici. Non sorprende che, data la diffusione di questi processi nell'organismo, i radiofarmaci ad essi correlati siano di fatto quelli che vengono impiegati nella routine clinica in Medicina Nucleare.
2. *Target specifici riscontrati nelle patologie più diffuse*: questi radiofarmaci che esibiscono un'elevata selettività per i target presenti in un ampio numero di patologie, continueranno ad avere un significativo riscontro clinico solo se la domanda continuerà ad esserci. Tra gli esempi annoveriamo gli agenti in grado di determinare i depositi di proteine riscontrati nelle malattie neurodegenerative, come le placche di amiloide, e l'impiego di radioiodio e dei suoi analoghi per le patologie della tiroide. Ci sono inoltre degli agenti che stanno assumendo una significativa importanza, come quelli selettivi per il cancro della prostata (agenti specifici per il PSMA) e per il cancro della mammella (per esempio rivolti ai recettori per gli estrogeni).
3. *Target specifici riscontrati in patologie non comuni*, laddove non sono disponibili alternative: tra gli esempi troviamo gli analoghi della somatostatina radiomarcanti per l'imaging recettoriale nei tumori neuroendocrini. Nonostante questi tumori siano classificati come rari, questo tipo di imaging rappresenta uno strumento indispensabile nella maggioranza dei pazienti in stadio avanzato di malattia, divenendo un'offerta minoritaria ma spesso presente nelle Medicine Nucleari. Un altro esempio riguarda l'uso di [¹³¹I]ioduro per il trattamento del cancro alla tiroide. Sebbene questa patologia sia poco frequente questo trattamento rappresenta una rilevante possibilità terapeutica oltre a costituire un'importante attività nella pratica della Medicina Nucleare [33].

4. *Situazioni nelle quali l'impiego di agenti radiodiagnostici per l'imaging possono garantire un significativo miglioramento rispetto alle tecniche convenzionali:* in certi casi, tra i quali anche alcune applicazioni con radiofarmaci con scarsa selettività sul target, le informazioni che si ottengono possono essere superiori rispetto ad altre modalità di imaging. Un esempio è costituito dall'imaging di perfusione del miocardio, dove il segnale con elevato contrasto deriva dall'intrappolamento di un agente radioattivo di perfusione (per esempio [^{99m}Tc]sestamibi o [⁸²Ru]Cl). Queste metodica offre dei vantaggi rispetto alle altre tecniche impiegate come ultrasuoni, TAC, RMN, rimarcando fra le altre cose la longevità delle procedure diagnostiche in Medicina Nucleare per la cardiologia. Un altro esempio è costituito dall'impiego del [^{99m}Tc]solfuro colloidale per lo studio delle vie linfatiche, dove un elevato contrasto del segnale radioattivo è in grado di indirizzare l'approccio chirurgico in sala operatoria, di fatto rendendo questa tecnica una di elezione nel settore, e stimolando la ricerca per nuovi agenti con maggiore specificità verso target presenti nei distretti linfonodali [34].

Con questo elaborato noi volevamo condividere alcune riflessioni sulla disciplina, non come un elenco esaustivo delle applicazioni cliniche di nuovi radiofarmaci, ma piuttosto come una guida su come considerare la potenziale utilità clinica di nuovi radiofarmaci nel contesto delle finalità ed obiettivi del Nucl Med Biol.

Ringraziamenti

Questo lavoro è stato finanziato in parte da *Susan G. Komen Grant AC140060* e dal *Department of Energy DE-SE0012476*. Si ringraziano i revisori per gli esempi di farmaci che possiedono effetto terapeutico diretto contro i prodotti delle espressioni cellulari, sviluppati mediante selezione in base al fenotipo.

Take home messages from Lecce

Luigi Mansi



Come anticipato nella presentazione, il contenuto di questo numero è principalmente dedicato al XXV Corso Nazionale di Aggiornamento in Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare, dal titolo *“Appropriatezza della Medicina Nucleare nei percorsi Diagnostico-Terapeutici in Oncologia”*, tenuto a Lecce nell’Aprile u.s.

In particolare i contributi che seguiranno contengono *“take home messages”* derivanti dal corso, che ha evidenziato il ruolo centrale della PET/TC in oncologia e l’ampliamento degli spazi clinici che si stanno aprendo nella valutazione della risposta alla terapia ed in alcune nuove strategie terapeutiche.

La struttura del corso, presieduto da Onelio Geatti, coordinato da Alberto Biggi ed organizzato da un comitato scientifico costituito dal Consiglio Direttivo integrato con la partecipazione di Marco Maccauro e Pierluigi Zanco, è stata centrata sullo stretto collegamento tra clinico e medico nucleare. Lo scopo era quello di individuare il nostro ruolo all’interno delle unità multidisciplinari che governano, o più precisamente dovrebbero governare, la definizione dei percorsi diagnostico terapeutici assistenziali (PDTA).

Come anticipato nell’articolo di presentazione, è questa una delle direttive principali lungo le quali si sta muovendo questo CD, che mira a portare la Medicina Nucleare nei team gestionali che definiscono le strategie cliniche sulla popolazione in generale e sui singoli pazienti in oncologia oltre che in altri ambiti, primi fra tutti la cardiologia e la neuropsichiatria. Sono già stati ottenuti promettenti risultati grazie a capacità e prestigio di molti associati, diventati co-protagonisti nelle loro istituzioni. L’AIMN vuole porsi al fianco di tutti nel sostenere la partecipazione ai tavoli dove si creano le basi per la programmazione degli investimenti in macchine e in persone, presupposto fondamentale per il futuro della nostra disciplina e dei nostri colleghi più giovani.

I *take home messages* che a mio avviso si possono derivare dal corso sono stati molteplici:

1. Abbiamo a disposizione un potente strumento, la PET/TC con FDG, per giocare un ruolo primario in oncologia, sia nella fase pre-terapeutica che nelle valutazioni necessarie nel corso del follow up.
2. Hanno già valenza clinica radio farmaci diversi dall’FDG, con ulteriori spazi che si stanno allargando grazie a nuovi radiotraccianti.
3. Esistono spazi di crescita estremamente importanti nel campo delle applicazioni terapeutiche, come nella terapia delle metastasi ossee da cancro della prostata e nei tumori epatici
4. Esiste la possibilità di dare un contributo significativo nella valutazione con FDG della risposta alla terapia, già clinicamente consolidato nei pazienti con linfoma, mentre sono necessari studi multicentrici ed ulteriori validazioni per una più ampia ed affidabile applicazione nei tumori solidi.

In tale contesto appare determinante la necessità di utilizzare procedure standardizzate, di ottimizzare le procedure di quantizzazione, di cercare di attivare collaborazioni multicentriche al fine dell’acquisizione di una massa critica di dati omogenei che giustifichi una più ampia e razionale utilizzazione dei nostri esami.

Il futuro non è nella competizione con i radiologi, ma nell’attivazione di politiche di collaborazione. Questo in attesa della nascita e della diffusione di nuove professionalità in grado di gestire al massimo livello tutte le potenzialità collegate alle macchine ibride. Il tutto deve avvenire all’interno di un team multidisciplinare che metta al centro del proprio lavoro il problema clinico ed umano di ogni singolo paziente.

Buona lettura a tutti,
Luigi Mansi

L'appropriatezza della diagnostica medico nucleare in epoca di risorse limitate

Simona Cauda



Health technology assessment: i principi di una corretta applicazione nella moderna sanità

Carlo Favaretti (Past President, SIHTA)



La Sanità italiana, mai come in quest'ultimo decennio, rappresenta per l'Italia una sfida. L'attuale difficile situazione economica pone il nostro Paese in una condizione di svantaggio rispetto alla maggior parte dei suoi partner Europei.

Questo distacco non è colmabile senza modificare l'approccio e la gestione anche della Sanità Pubblica, nella quale è necessario investire con progetti sostenibili, garantendo la migliore assistenza possibile, la massimizzazione dei benefici ed un "bench marking" tra tali benefici ed i costi.

Negli USA è stato calcolato che gli sprechi nel Sistema Sanitario sono per la metà legati ad un sovra-utilizzo di tecnologie ed ad un inadeguato coordinamento interdisciplinare. Il resto è dovuto ad eccessive complessità amministrative, frodi, abusi e sottoutilizzo.

Uno strumento che può aiutare a garantire la sostenibilità delle procedure senza venir meno all'equità, è l'"Health Technology Assessment" (HTA).

L'HTA è un approccio multidimensionale e multidisciplinare che può essere utile per l'analisi delle dirette conseguenze cliniche, sociali, organizzative, economiche, etiche e legali di una tecnologia sanitaria. Questo strumento permette di valutare le implicazioni della tecnologia in esame dopo un'attenta valutazione della sua efficacia, della sicurezza, dell'impatto sociale, dei costi, degli effetti (sia reali che potenziali), nonché le conseguenze che la sua introduzione o esclusione hanno per il Servizio Sanitario, l'economia e la società.

Nella definizione di "tecnologie sanitarie" sono inclusi non solo farmaci e sistemi diagnostici, ma anche procedure mediche e percorsi assistenziali.

Quando si valuta una tecnologia, soprattutto se recente, il problema principale è: la comprendiamo veramente? Siamo in grado di trovare il giusto equilibrio tra innovazione e sostenibilità?

Per rispondere a questi quesiti, si è introdotto il concetto di "Value", che è un parametro per valutare il miglior risultato di salute ottenuto per unità monetaria utilizzata: è espresso come rapporto tra outcome e costi sostenuti per erogare una procedura.

Non è possibile comunque modificare la gestione della Sanità Pubblica senza coinvolgere i medici, che devono chiedersi abitualmente nella loro pratica clinica: qual è il beneficio a cui si aspira, qual è la sua durata, il suo impatto sulla vita del paziente, il suo livello di urgenza e quali risorse sono necessarie.

Senza una politica pubblica razionale, basata sull'evidenza e senza un approccio multidisciplinare, rischiamo di causare profonde iniquità nel nostro Servizio Sanitario Nazionale.

Per approfondire:

[http://www.medicimanager.it/;](http://www.medicimanager.it/)

[http://www.centroleadershipinmedicina.it/;](http://www.centroleadershipinmedicina.it/)

[http://www.sihta.it/.](http://www.sihta.it/)

L'esperienza multidisciplinare delle linee guida e dei PDTA in Oncologia

Saverio Cinieri (Consigliere e Tesoriere, AIOM)



Le linee guida (LG) sono un importante esempio di approccio multidisciplinare alle procedure sanitarie, basato sull'evidenza. Sono una sintesi delle migliori prove di efficacia disponibili, ed un insieme di raccomandazioni sviluppate sulla base di conoscenze continuamente aggiornate.

Le LG sono redatte allo scopo di rendere appropriato e con un elevato standard di qualità ogni comportamento in ambito sanitario.

Uno dei punti chiave delle LG è "la finalità": ovvero migliorare e standardizzare "la pratica clinica", nonché offrire al paziente, sull'intero territorio nazionale, la possibilità di accedere alla "migliore cura" garantendo un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i "payers".

Le LG hanno una struttura organizzativa complessa che comprende un consiglio direttivo (che decide ogni due anni la stesura delle nuove raccomandazioni, i tempi e le modalità), un gruppo di coordinamento (che comprende un gruppo di lavoro e continuità di cure, medici di medicina generale, un gruppo di lavoro e follow-up ed associazioni pazienti) ed un gruppo metodologico (che si occupa della metodologia di stesura). La multidisciplinarietà è garantita dal gruppo di lavoro, che coinvolge medici oncologi e vari specialisti nonché farmacisti, economisti sanitari e metodologi (queste ultime tre categorie non partecipano alle votazioni).

La metodologia per valutare la qualità di un'evidenza è ispirata dal "Scottish Intercollegiate Guidelines Network" e consiste nell'esprimere la forza di un'evidenza in base ad una scala a quattro livelli (positiva forte, positiva debole, negativa forte o negativa debole).

La forza della raccomandazione deve sempre essere valutata quando si leggono le LG, essa è calcolata sulla base dei voti del gruppo di revisori.

Un altro metodo per formulare una raccomandazione è il metodo GRADE ("Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation"), metodo molto preciso ma più complesso ed oneroso in termini di tempo ed impegno sia per i metodologi che per i componenti di ogni gruppo di lavoro.

Le LG devono essere prive di conflitti di interesse ed essere aggiornate periodicamente.

Un problema contingente, che si ripercuote anche sui PDTA, è la gestione del follow-up, che pare avere scarse evidenze scientifiche, è soggetto a problemi di inappropriatelyzza, duplicazione e ridondanza delle prestazioni, si scontra spesso contro problemi di organizzazione nei percorsi intra-ospedalieri ed extra-ospedalieri, ed ha un impatto crescente sui costi del SSN poiché i pazienti in follow-up sono sempre più numerosi.

Per approfondire: <http://www.aiom.it>

Creare salute in oncologia: che ruolo per la Medicina Nucleare?

Teresio Varetto (Chairman CME Accreditation Committee, UEMS/EBNM, Membro Tecnico, CD-AIMN)



Quando si parla di cancro si introducono inevitabilmente anche i concetti di sostenibilità, obiettivi di cura, sopravvivenza e costi.

Secondo i dati dell'OMS ogni anno nel mondo si verificano 14 milioni di nuovi casi e 8,2 milioni di persone muoiono per cancro, ed è stato stimato che nel 2030 i nuovi casi di tumore sull'intero pianeta saranno 21,7 milioni. In Italia ogni giorno si scoprono mediamente 1000 nuovi casi di cancro (40 nuovi casi/ora): nel 2015 sono stati 194.000 (54%) negli uomini e 169.000 (46%) nelle donne, ed i decessi sono stati circa 180.000.

In questo contesto, gli obiettivi primari per un Servizio Sanitario di eccellenza, sono il miglioramento della sopravvivenza e della qualità di vita.

Il problema delle condizioni economiche in cui verte il nostro Paese, rischia di minare l'eccellenza del Servizio Sanitario Nazionale italiano. Inoltre l'invecchiamento della popolazione, la maggior sopravvivenza dei pazienti (oncologici e non) e la necessità di introdurre nuove, efficaci ma costose, terapie personalizzate, rendono necessari investimenti maggiori in questo ambito.

Molti farmaci oncologici hanno costi ingenti e gravano notevolmente sui costi della sanità, e purtroppo spesso incrementano solo di poco la sopravvivenza dei malati.

Si pone quindi una problematica etica importante: quanto è il valore del tempo di vita guadagnato da un paziente? Quale può essere l'investimento adeguato che non si traduca in uno spreco di risorse?.

E' importante sapere che l'imaging rappresenta solo l'1% dei costi della Sanità Pubblica.

In questo contesto, la Medicina Nucleare è considerata non indispensabile e non c'è sufficiente consapevolezza della sua utilità sia tra i pazienti che tra i clinici/oncologi: è considerata una specialità "di lusso". Come possiamo liberarci da questi pregiudizi?

Si deve anzitutto ridurre la percezione di rischio nei pazienti che sentono la parola "nucleare" come una minaccia e dobbiamo ricordare a colleghi e non, che la Medicina Nucleare è uno strumento terapeutico anche più che diagnostico.

Una possibilità potrebbe essere sfruttare meglio i mezzi di informazione più accessibili a tutti (non solo le LG ma anche i giornali) per sottolineare e ricordare l'appropriatezza della MN.

Quando si parla di Value (outcome/costo) l'outcome da considerare deve essere quello complessivo del percorso di diagnosi e cura, che necessita di un'analisi molto complessa che considera tutto ciò che permette di migliorare l'outcome stesso.

E' sufficiente pensare all'impatto notevole che ha avuto la linfoscintigrafia per la ricerca del "linfonodo sentinella" nel management delle pazienti con neoplasia della mammella, risparmiando alle malate ed al Servizio Sanitario, la dissezione linfonodale ascellare, una procedura molto invasiva ed inefficace dal punto di vista dell'aumento della sopravvivenza.

Occorre ricordare inoltre che la PET modifica il percorso terapeutico in più di 1/3 dei pazienti oncologici e risparmia terapie ed esami inutili.

Nella neoplasia del polmone ad esempio l'esecuzione della PET permette di stadiare più accuratamente il paziente ed evitare costosi trattamenti non necessari.

Nell'ambito delle terapie target la Medicina Nucleare permette di selezionare i pazienti fornendo informazioni essenziali sulle caratteristiche biologiche delle loro neoplasie.

Infatti, in un quadro di estrema eterogeneità dei tumori, la PET permette di riconoscere i pazienti che possono giovare o meno di un trattamento, nell'ottica di un approccio sempre più personalizzato.

Secondo una recente analisi ESMO sull'efficacia in termini di sopravvivenza, qualità di vita e tossicità, tra 44 nuove terapie oncologiche rese disponibili negli ultimi cinque anni, su una scala da 1 (minore efficacia) a 5 (massima efficacia), l'unico farmaco che ha raggiunto il livello 5, nel paziente con multiple metastasi scheletriche da tumore della prostata resistente alla terapia ormonale, è il Radio 223, e quindi perché ancora si persevera nell'utilizzo di farmaci più o altrettanto costosi, ma inefficaci?

Perché la Medicina Nucleare è vittima di un pregiudizio ingiustificato, solo perché le nostre metodiche sono meno diffuse e conosciute rispetto a quelle, per esempio, radiologiche.

In termini di costo/efficacia le metodiche medico nucleari appaiono più costose nell'immediato, ma solo perché non viene valutato l'impatto sull'outcome complessivo.

Il problema della MN è che abbiamo database molto settoriali e gli studi di costo/efficacia, sono altrettanto settoriali.

Le linee guida presentano studi datati, di minimo 5-6 anni, e questo è un problema grave perché gli studi usano gli standard dell'epoca.

Pertanto è necessario proporre valutazioni randomizzate ed aggiornate al Ministero della Salute per provare che l'impatto della MN sull'outcome globale è nel complesso di un reale risparmio. I nostri esami quindi non dovrebbero essere usati di più, ma meglio.

Per approfondire:

- <http://www.who.int/en/>;
- Guardian, june 2015 by Ingrid Torjensen;
- Annals of Oncology 26, 1547-1573,2015;
- Veronesi et al, N Engl J Med, 349:546-553, 2003;
- "Nuclear Medicine Innovations Help (Drive) Healthcare (Benefits)"Eur. J Nucl Med Mol Imaging 2015; 42:173–175
- Hicks and Borland THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE , Vol. 51, No. 11, 2010

Il modello linfoma

Editor: Alberto Biggi



Salvatore Annunziata



Quesiti clinici

1. Come garantire l'affidabilità dei dati clinici della PET nel Linfoma?

Il modello nell'utilizzo della PET nel Linfoma a fini assistenziali e di ricerca dovrebbe avvalersi dei seguenti standard: a. individuazione di un bisogno clinico, b. creazione di un pool di esperti, c. elaborazione di criteri condivisi per la valutazione della PET, d. equalizzazione degli scanner, e. armonizzazione delle procedure, f. consenso tra clinici e medici nucleari, g. pubblicazione e diffusione di studi retrospettivi, prospettici multicentrici e trial clinici.

2. Quali sono le linee di sviluppo nell'utilizzo della PET in Oncoematologia?

Le linee di sviluppo della PET nel Linfoma sono le seguenti: a. ricerca di ulteriori criteri standard per la valutazione della risposta alla terapia; b. possibile impatto della PET/MR in Oncoematologia; c. studio dei parametri semi-quantitativi nel Linfoma; d. studio della PET nei Linfomi con invasione midollare; e. studio della PET nel mieloma multiplo.

Sintesi della parte medico nucleare

1. Come garantire l'affidabilità dei dati clinici della PET nel Linfoma?

- L'accuratezza dei dati può essere migliorata attraverso una revisione centrale in cieco, con revisori esperti, formati su regole condivise.
- L'armonizzazione dei protocolli può consentire di ridurre l'influenza sul SUV di fattori fisici, biologici e tecnici.
- L'equalizzazione degli scanner può essere ottenuta tramite l'intercalibrazione dei tomografi e la qualificazione degli scanner.

2. Quali sono le linee di sviluppo nell'utilizzo della PET in Oncoematologia?

- La conferenza di Lugano ha stabilito i criteri PET per definire la completa risposta al trattamento.
- Un nuovo gruppo internazionale in seno alla FDA valuterà nuovi criteri PET per definire una risposta clinicamente significativa alla terapia.
- Primi studi dimostrerebbero l'utilità della PET/MR in oncoematologia, in particolare nell'individuazione di invasione midollare nei Linfomi e nel Mieloma Multiplo.
- Il ruolo prognostico di numerosi parametri semi-quantitativi è stato valutato (SUV, deltaSUV, MTV, TLG), ma molti sono i fattori fisici, biologici e tecnici che li influenzano.
- La PET è utile nella valutazione dell'invasione midollare da Linfoma, in particolare per le lesioni focali.
- Recenti studi dimostrano l'utilità della PET nel Mieloma Multiplo e nel Plasmocitoma.

Studi ongoing

HD0801, RATHL, 2P-HD10, HALO, ddABVD, IELSG37, DLCL10, bveDLCL, IMC-2015, FOLL12, SAKK 35-14, GIMEMA-MM

Lavori pubblicati consigliati

Clin Transl Imaging (2015) 3:331–341; J Nucl Med 2013 54:683–690; Clinical Trials 11(3): 355-361 (2014)
Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 37(1), 181–200 (2010); Ann. Oncol. 22(3), 739–45 (2011);
J Clin Oncol. 2014; 32 (27): 3048-58; J Clin Oncol. 2014; 32 (27)3059-68; J Clin Oncol 2014; 32:1769-1775;
J Nucl Med 2016; 57:420–430; Am J Roentgenol. 2015; 204(4): 842-848;
Am J Nucl Med Mol Imaging 2015;5(5):469-478; J Nucl Med 2007;48:1626-32
Cancer Sci 2012; 103: 477–482; Radiation Oncology 2012, 7:5; Ann Oncol. 2016 Apr;27(4):719-24;
Blood. 2004;103:2474-2479; Blood 2014; 124: 1300-1303;
Annals of Oncology 2013; 24 (Supplement 6): vi133–vi137; Blood. 2011;118(23):5989-5995.

La valutazione della risposta alla terapia

Editor: Orazio Schillaci



Adriana Lesca



Nella pratica clinica lo specialista oncologo necessita di validi supporti che gli consentano di valutare l'efficacia della terapia antitumorale instaurata, così da definire se continuare o meno con la terapia impostata o cambiare piano terapeutico (alla luce anche degli effetti collaterali dei chemioterapici e del loro costo elevato). La ricerca clinica, dal canto suo, necessita di strumenti che rendano confrontabili i risultati degli studi sperimentali condotti in vari centri. Di qui la richiesta al mondo della diagnostica per immagini di un metodo che consenta una valutazione oggettiva della risposta alla terapia, non operatore-dipendente, standardizzato, con un linguaggio semplice, codificato e comune a tutti gli addetti ai lavori.

Nella quantificazione della risposta chemio/radioterapica per convenzione parliamo di

- risposta completa (CR)
- risposta parziale (PR)
- malattia stabile (SD)
- progressione di malattia (PD).

Per quanto attiene i tumori solidi la prima proposta di codifica relativa all'imaging risale al 1979, quando vengono redatte le linee guida WHO, che introducono il concetto di una valutazione globale della grandezza della neoplasia e la massa tumorale viene definita come somma del prodotto dei diametri delle lesioni, ma non viene indicato il numero di lesioni da misurare, le dimensioni minime da considerare, né la metodologia di imaging da utilizzare.

Nel 2000 vengono introdotti i criteri RECIST, che riducono a 10 le lesioni da considerare, con un massimo di 5 per organo; la valutazione diventa monodimensionale, viene definita la dimensione minima della lesione target e le metodiche di riferimento (CT, CT spirale e MRI) ed il criterio di valutazione dei linfonodi (diametro maggiore). La revisione del 2009 (RECIST 1.1) prevede l'uso della TC, della RM e viene introdotto anche l'utilizzo del PET/TC; le lesioni da valutare scendono da 10 a 5, con un massimo di 2 per organo, i linfonodi sono valutati in base all'asse corto e vengono ritenuti lesioni target se il diametro presenta dimensioni ≥ 15 mm. Al pari della classificazione precedente, la PD viene definita come aumento dimensionale superiore al 20% dei diametri, ma viene introdotto il concetto d'incremento minimo di 5 mm. Condizione necessaria è la possibilità di misurare le lesioni: localizzazioni non misurabili (quali lesioni leptomeninge, versamento ascitico, pleurico, pericardico, linfangite) vengono definite come non valutabili. Limiti di questi criteri risiedono nella mancanza di dati precoci di risposta ed una scarsa validazione nell'ambito di alcuni tipi di tumori, per i quali il dato unicamente dimensionale è poco accurato e per i quali sono stati creati dei criteri di valutazione particolari. Per quanto attiene agli HCC sono stati introdotti dei criteri RECIST modificati, che prendono in considerazione solo la parte vascolarizzata del tumore e l'uso di un protocollo ottimizzato per lo studio del parenchima epatico; un limite è dato dalle lesioni infiltranti per le quali non è possibile valutare i confini. Per la valutazione della risposta nei GIST sono stati introdotti i criteri CHOI, che prendono in considerazione non solo il cambiamento dimensionale della lesione ma anche l'attenuazione TC del tumore poiché, a fronte di una terapia efficace, il decremento dimensionale è relativamente lento ma la lesione diventa più ipodensa.

Gli agenti immunoterapici usati per il trattamento del melanoma in stadio avanzato agiscono incrementando la risposta immunitaria antitumorale e, spesso, la risposta iniziale alla terapia è caratterizzata da un incremento dimensionale del tumore legato all'infiltrazione da parte di linfociti T (pseudo-progressione); pertanto, si è resa necessaria la formulazione di criteri di valutazione appositi (irRC), così da non valutare come progressione di malattia un incremento dimensionale immunorelato. Poiché le terapie oncologiche di nuova generazione hanno caratteristiche più citostatiche che citocidiche e tendono a causare cambi morfologici (per colliquazione delle lesioni) o strutturali anche in assenza di un rapido decremento dimensionale, i criteri RECIST appaiono non corretti, perché non tengono conto dei cambiamenti di densità delle lesioni ma solo delle dimensioni.

Un valido supporto può essere fornito da metodiche di imaging in grado di studiare i cambiamenti metabolici delle lesioni; negli ultimi 20 anni si è assistito ad un incremento rilevante dell'utilizzo della 18F-FDG PET nella diagnostica oncologica, con un uso ormai consolidato nella diagnosi, stadiazione, ristadiazione e monitoraggio della terapia. L'imaging molecolare ha il vantaggio di consentire in molti casi la valutazione della risposta precoce al trattamento (consentendo un tempestivo cambio di strategia terapeutica in caso di mancata risposta). La PET /CT è una metodica sia qualitativa che quantitativa e la quantificazione si avvale dell'utilizzo di misure di accumulo tissutale di tracciante quale il SUV nelle sue varie "declinazioni"; SUVbw, SUL, SUVmean, SUVmax, TGL (SUVmean* massa tumorale). La possibilità di una valutazione precoce di risposta alla terapia permette di ridurre le dosi di chemioterapico, anticipare l'interruzione del trattamento, cambiare terapia, aggiungere farmaci o trattamenti radioterapici, in poche parole modellare lo schema terapeutico in base alla risposta, con miglioramento del controllo della malattia ed una limitazione di effetti collaterali e costi. La necessità di avere dati quanto più precoci deve tener conto degli intervalli post-terapia necessari ad evitare fenomeni interferenti ("*hormonal flare*", "*metabolic flare*" e "*metabolic stunning*"). Se per quanto attiene alla radioterapia ed ai trattamenti chemioterapici "classici" queste tempistiche sono state ampiamente discusse in letteratura, e in un certo senso ormai consolidate, in relazione ai nuovi farmaci i dati sono limitati e necessitano di ulteriori studi.

La standardizzazione dei dati PET/CT, oltre ad essere utile per creare un linguaggio comune nella pratica clinica, è alla base dell'uso di tale metodica nei trials clinici; la standardizzazione interessa tutti gli "steps" dell'indagine (calibrazione dello scanner, CQ, attività di 18F-FDG somministrate, intervallo dall'iniezione, parametri di acquisizione e ricostruzione dell'immagine, corretta somministrazione, glicemia e digiuno del Paziente...) ed ha come intento una standardizzazione dell'interpretazione dei risultati. Sono stati, pertanto, proposti dei criteri PET/CT (criteri PERCIST) che prevedono l'utilizzo del SUV corretto per la massa magra (SUL), calcolato nelle lesioni più attive, considerate lesioni-target (per un massimo di 5 lesioni in totale ed un massimo di 2 per singolo organo), presupponendo che tutte le sedi di malattia rispondano alla terapia come le lesioni-target. Per il calcolo del SUL deve essere creata una ROI di 1,5 cm e per il background viene utilizzata una ROI di 3 cm posizionata sul lobo epatico di destra (a patto che il fegato non sia sede di malattia). La scomparsa di attività metabolica identifica una risposta completa, un incremento o un decremento del 30% del SUL una progressione una risposta parziale.

E' utile ricordare che la particolare cinetica del 18F-FDG nel tessuto tumorale permette spesso di risolvere casi dubbi ricorrendo ad una doppia scansione (dual-time PET) e, nel caso di lesioni di piccole dimensioni, un miglioramento dei dati si potrebbe avere con una correzione per l'effetto di volume parziale; la somministrazione del mezzo di contrasto per la TC influisce in modo accettabile sulla quantizzazione della PET, causando una variazione del SUV di circa 5-6%.

In conclusione l'imaging molecolare è uno strumento potente e versatile per valutare le risposte al trattamento, ma i criteri di valutazione sono complessi e strettamente legati al tipo di tumore e di terapia instaurata e necessita di più ampi trials clinici per una completa validazione.

I tumori del distretto cervico facciale: i quesiti del clinico e le risposte del Medico Nucleare

Editor: Laura Travaini



Introduzione

Le neoplasie che insorgono nel distretto cervico-facciale sono un gruppo eterogeneo di patologie spesso caratterizzate da istotipi diversi ed opzioni terapeutiche distinte.

L'istologia squamosa è senz'altro la più frequente rappresentando il 90% delle diagnosi mentre nel 70-80% dei casi si tratta di uno stadio localmente avanzato *ab initio*.

Le principali sedi interessate dal carcinoma squamoso sono il cavo orale, l'orofaringe e la laringe/ipofaringe, cui si affianca anche la neoplasia del rinofaringe.

Gli approcci terapeutici per le neoplasie localmente avanzate sono rappresentati da:

- 1) chirurgia nella malattia localmente avanzata operabile, a cui fa seguito un trattamento adiuvante, se indicato;
- 2) radioterapia +/- chemioterapia con finalità di preservazione d'organo nelle forme operabili;
- 3) trattamento curativo per malattia localmente avanzata nelle forme non operabili e nelle forme metastatiche;

Allo stato attuale il clinico si trova a definire lo stadio di presentazione e l'iter di cura basandosi sulla clinica di presentazione della malattia; su parametri radiologici (TC, RM o ecografia), di medicina nucleare (PET e imaging di fusione) e su aspetti anatomo-patologici, mentre non sono ancora disponibili fattori prognostici o predittivi di risposta ai trattamenti che possano permettergli di prevedere il comportamento biologico della malattia ed identificare quali soggetti possano beneficiare di una terapia piuttosto che un'altra.

Vista la parzialità delle informazioni che scaturiscono dagli strumenti disponibili, rimane cruciale la discussione multidisciplinare a cui fa seguito la proposta diagnostica-terapeutica da proporre al paziente mediante colloquio. La multidisciplinarietà è soprattutto un'opportunità che arricchisce i singoli professionisti delle competenze degli altri e che offre l'opportunità al paziente di ricevere un inquadramento ed una proposta che poggia su basi solide di confronto.

In merito al ruolo della medicina nucleare nella gestione delle neoplasie squamose del distretto cervico-facciale e del rinofaringe appare utile focalizzarci sul ruolo che in questi ultimi anni è stato acquisito dalla PET. Il radiofarmaco utilizzato è il fluorodeossiglucosio (FDG) la cui attività è somministrata in funzione del peso e in condizioni di euglicemia. I principali limiti della PET sono la risoluzione spaziale (5-8 mm), il grado di captazione del background (muscoli) che può inficiare la possibilità di visualizzare la malattia (FN), gli artefatti da movimento, i reperti flogistici difficilmente distinguibili dal tumore (FP). Il vantaggio è che permette di indagare in un unico esame tutti i distretti.

Le esigenze particolarmente sentite dal clinico rispetto al corretto utilizzo di questa indagine sono:

- 1) ruolo nella stadiazione loco-regionale e a distanza (M0/M1);
- 2) valutazione della risposta;
- 3) ruolo nel follow-up;
- 4) ricerca del primitivo nei CUP.

Dal confronto multidisciplinare nel quale il medico nucleare deve essere attivamente coinvolto possono emergere i seguenti suggerimenti:

- 1) ruolo nella stadiazione loco-regionale e a distanza (M0/M1)

T: limitate applicazioni; preferibile la RM e la TC per la descrizione della neoplasia primitiva

e dei rapporti anatomici con le strutture contigue.

N: la PET appare migliore nell'identificare la malattia nei linfonodi sotto ad 1 cm (ma > 6 mm) che appaiono morfologicamente normali alla CT.

M: indagine total body (accuratezza diagnostica simile alla TC total body).

Stratificazione del rischio: la PET-FDG, in aggiunta a fattori prognostici convenzionali, è in grado di identificare pazienti con prognosi peggiore.

2) valutazione della risposta

Accuratezza diagnostica ottimale dopo 12 settimane dal termine della terapia (specificità 92.2%. NPV 91.1%. PPV subottimale).

3) ruolo nel follow-up

Non ci sono dati incontrovertibili circa la durata e la frequenza dell'uso della PET-FDG. Si può ipotizzare di utilizzare la PET nei pazienti ad alto rischio.

4) ricerca del primitivo nei CUP

Può essere una guida per la biopsia della presunta neoplasia primitiva, valutandone l'estensione. Facilita la pianificazione della radioterapia, incrementando la dose al target e riducendola ai tessuti sani contigui.

Possibili sviluppi futuri

Potranno essere rappresentati dalla PET/CT con mezzo di contrasto che consentirebbe al paziente di effettuare in un'unica seduta due (PET/CT e TC con m.d.c. diagnostica), se non tre (PET/CT e TC con m.d.c. diagnostica, TC con m.d.c. di centratura) indagini riducendo i tempi di attesa per l'esecuzione delle stesse ottimizzando l'iter diagnostico-terapeutico del paziente.

Tumore del polmone

Editor: Pierluigi Zanco



Marcella Greco



Quesiti clinici

La PET/CT con 18F-FDG può aiutare a fare diagnosi di una neoplasia (polmonare) ignota con metastasi cerebrali?

La PET/CT con 18F-FDG può contribuire a definire meglio la risposta al trattamento, ivi compresi i farmaci biologici o immunoterapici?

Possibile eccesso di utilizzo? Aumenta la sopravvivenza?

Può aiutare a differenziare le atelettasie dalle masse?

Sintesi della parte medico nucleare

Radiofarmaco PET/CT consigliato ed indicazioni cliniche:

FDG: nella caratterizzazione metabolica del nodo polmonare superiore a 8 mm nello STAGING TNM del NSCLC: VPP e VPN maggiori del 95% nel rilevare metastasi ossee, linfonodali e dei tessuti molli;

Nell' individuare siti tumorali e linfonodi ipermetabolici per prelievi bioptici.

Nella diagnosi differenziale tra recidiva o necrosi/fibrosi post trattamento.

Valutazione efficacia fine trattamento (ristadiazione) : 8-12 settimane dopo RT e almeno 1 mese dopo CT.

Da valutare la possibile presenza di falsi positivi dopo radiochirurgia stereotassica ad alta dose.

La PET con FDG differenzia le lesioni metabolicamente attive da quelle a bassi valori di SUV (fibrosi, atelettasie).

E' stato dimostrato il sottoutilizzo della PET con FDG nel tumore polmonare sia nello staging che nel follow up.

Al momento non vi sono dati certi sull' incremento della sopravvivenza nel follow up utilizzando la PET/TCT con 18F-FDG nella ricerca di recidive a 2 anni

COLINA: può essere utilizzato nel rilevare lesioni polmonari ma con sensibilità inferiore all' FDG. Maggiore efficacia nella rilevazione di metastasi cerebrali da K polmonare (anche se l' esame più appropriato è la RM o la TAC).

Limiti della PET/CT: falsi positivi dopo trattamenti chemio e radio, compresa la radiochirurgia stereotassica ad alta dose (vedi sopra).

Possibili dubbi diagnostici nelle pneumopatie croniche – sarcoidosi.

Variazioni del SUV a seconda del protocollo utilizzato: esso aumenta ad es con TOF e con algoritmo

Iterativo con recovery soprattutto nelle piccole lesioni.

Movimento respiratorio: possibile sottostima del SUV per artefatto, ottimizzata con acquisizioni sincronizzate con ciclo respiratorio.

Minore sensibilità negli studi PET/CT con 18F-FDG nei tumori polmonari di diverse eziologie quali i tumori neuroendocrini e bronchiolo-alveolari.

Quando la PET/CT non è indicata: non esistono dati certi per la valutazione “ad interim” dell’efficacia al trattamento. Un suo utilizzo in questo campo può essere solo su studi controllati.

Ruolo dell’imaging medico-nucleare non PET rispetto alle altre tecniche di imaging (TC con mdc, RM, US, PET) nei quesiti del clinico

La scintigrafia ossea ha ruolo nel rilevare metastasi limitatamente all’ osso, e comunque con una sensibilità, nelle neoplasie polmonari, minore rispetto alla PET ma maggiore rispetto alla TAC. Inoltre topograficamente analizza tutti i distretti scheletrici.

Studi ongoing, possibili sviluppi

Studi per stabilire il timing del follow up dopo trattamento , anche con radiocirurgia stereotassica ad alte dosi.

Link utili

https://www.aimn.it/pubblicazioni/LG/RP_AIMN_18F-oncologia.pdf

<http://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq>

<http://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-8722-3-6>

<https://www.nccn.org/evidenceblocks>

Lavori pubblicati consigliati

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349708

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26742715

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22890912

www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4700368/

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499159

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2188748

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25640373

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26519292

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25245440

Tumori del colon-retto

Editor: Secondo Lastoria

Laura Evangelista



Quesiti clinici

Quale è ruolo della 18F-FDG PET/CT:

1. nella diagnosi?
2. nella stadiazione (TNM)?
3. nella valutazione pre-operatoria delle metastasi resecabili ?
4. nella valutazione della risposta alla terapia/prognosi?
5. nella visualizzazione delle metastasi (o ristadiazione)?
6. nella pianificazione della radioterapia del cancro del retto?

Sintesi della parte medico nucleare

Radiofarmaco PET/CT consigliato: 18F-FDG

Indicazioni cliniche alla PET/CT :

1. Incremento dei marcatori tumorali (es. CEA), quando la TC risulta negativa.
2. Valutazione precoce della terapia (uno studio di fase II ha dimostrato la capacità della valutazione della risposta a farmaci biologici dopo 11 giorni dalla somministrazione)

Limiti della PET/CT:

1. escrezione per via intestinale che limita la valutazione del tumore primitivo
2. è time e cost-consuming

Quando la PET/CT non è indicata:

1. Diagnosi iniziale
2. Stadiazione iniziale

Ruolo dell'imaging medico-nucleare non PET rispetto alle altre tecniche di imaging (TC con mdc, RM, US, PET) nei quesiti del clinico

Attualmente la TC con mezzo di contrasto è indicata nella fase di stadiazione iniziale, sia per il coinvolgimento linfonodale locale e a distanza, che per il coinvolgimento metastatico (es. polmone, fegato).

La risonanza magnetica, come la PET/CT ha un ruolo limitato e viene indicata in caso di dubbio alla TC.

Studi ongoing, possibili sviluppi

La PET/CT potrebbe essere indicata nella valutazione precoce della risposta alla terapia, in quanto dati preliminari hanno dimostrato il vantaggio della valutazione metabolica vs. i criteri RECIST nel predire la risposta alla terapia con farmaci biologici.

La PET/CT potrebbe consentire di seguire in maniera ottimale la valutazione della risposta alla immunoterapia Studio PETRA-CRC (PI: Dr. Secondo Lastoria): Studio sul ruolo della risposta metabolica misurata mediante PET/TC dopo il primo ciclo di terapia medica in pazienti affetti da CRC in stadio avanzato.

Link utili

Linee guida AIOM (www.aiom.it)

Lavori pubblicati consigliati

1. Gauthé M, Richard-Molard M, Cacheux W, Michel P, Jouve JL, Mitry E, Alberini JL, et al. Role of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in gastrointestinal cancers. Dig Liver Dis. 2015 Jun;47(6):443-54. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25766918>)
2. Lastoria S, Piccirillo MC, Caracò C, Nasti G, Aloj L, Arrichiello C, et al. Early PET/CT scan is more effective than RECIST in predicting outcome of patients with liver metastases from colorectal cancer treated with preoperative chemotherapy plus bevacizumab. J Nucl Med. 2013; 54:2062-9 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24136935>)
3. Oosting SF, Brouwers AH, van Es SC, Nagengast WB, Oude Munnink TH, et al. 89Zr-bevacizumab PET visualizes heterogeneous tracer accumulation in tumor lesions of renal cell carcinoma patients and differential effects of antiangiogenic treatment. J Nucl Med. 2015; 56:63-9. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25476536>)

Appropriatezza della medicina nucleare nei percorsi diagnostico–terapeutici in oncologia: tumori della cervice uterina

Editor: Vittoria Rufini



Quesiti clinici

1) *L'imaging può guidare la scelta terapeutica dopo diagnosi iniziale di carcinoma della cervice uterina? Come si integrano le varie metodiche in base allo stadio di malattia?*

Quesiti all'imaging: estensione locale **T** (dimensioni, infiltrazione stroma cervicale e parametri, estensione vaginale o organi limitrofi); interessamento linfonodale **N**; metastasi a distanza **M**.

“Early stage” senza infiltrazione tessuti circostanti: chirurgia.

Stadi localmente avanzati (LACC): radio-chemioterapia (RCT) esclusiva o neoadiuvante + chirurgia.

Casi metastatici: terapia sistemica.

2) *Quale imaging per lo studio di N? L'imaging può guidare chirurgia laparoscopica per N lombo-aortico (L-A)?*

Interessamento linfonodale: il più importante fattore prognostico. Diffusione LN prevedibile: pelvici → pelvici+L-A → pelvici+L-A+sovraclavari.

“Early stage”: pelvici positivi nel 10-20% (se pelvici positivi, rischio di L-A ≤ 5%).

LACC: pelvici positivi nel 30-50% (se pelvici positivi, rischio di L-A 15-30%). Stadiazione linfonodale cambia campo RT: pelvici sempre inclusi; L-A solo se sospetti all'imaging o accertati istologicamente (elevata morbilità di RT su regione L-A).

3) *Valutazione della risposta alla RCT nel LACC.*

Risposta tumorale a RCT: importante per stratificazione prognostica.

4) *Sorveglianza delle Pazienti affette da carcinoma della cervice uterina dopo terapia iniziale.*

Recidiva di malattia nel 28-35% dei LACC: comparsa di tessuto tumorale dopo almeno 6 mesi dalla regressione dopo trattamento.

Sintesi della parte medico nucleare

Radiofarmaco PET/CT consigliato:

¹⁸F-FDG

Indicazioni cliniche alla PET/CT:

Stadiazione di T:

non indicata, non definisce estensione locale (RM esame di scelta). Utile per stratificazione prognostica: maggiore è il SUV_{max} del T, maggiore è il rischio di interessamento LN e recidiva pelvica.

Stadiazione di N:

non indicata negli “early stage” per bassa sensibilità e VPN sub-ottimale: non sostituisce stadiazione chirurgica. Indicata nei LACC: è la tecnica più accurata, superiore a TC e RM. LN morfologicamente normale, PET positivo: considerato neoplastico; LN morfologicamente ingrandito, PET negativo: considerato non neoplastico.

NeiLACC aspetto cruciale è identificazione LN L-A. Se PET/CT positiva su LN pelvici e L-A: stadiazione chirurgica può essere omessa. Se PET/CT positiva su LN pelvici e negativa su LN L-A: considerare stadiazione chirurgica (circa 12% di falsi negativi PET/CT).

Stadiazione di M:

Elevata sensibilità, maggiore rispetto a TC con mdc.

Valutazione della risposta alla RT-CT nel LACC:

Dopo RCT esclusiva (a 3 mesi): forte correlazione tra risposta metabolica e sopravvivenza.

Dopo (a 6-8 settimane)/durante (a 15 giorni dall'inizio) RCT neoadiuvante seguita da chirurgia, risposta

metabolica potrebbe cambiare management terapeutico: riduzione effetti collaterali delle terapie nelle pazienti “responder”, intensificazione delle terapie nelle “non-responder” (studi prospettici in corso).

Sorveglianza:

indicata se sospetto di recidiva su base clinica e/o aumento dei marcatori tumorali e/o imaging morfologico dubbio. Sensibilità e specificità > 90%.

Limiti della PET/CT:

Non definisce estensione locale di T. Accuratezza per interessamento linfonodale varia in base allo stadio (“early stage” vs. LACC). Possibili falsi positivi nelle flogosi; possibili falsi negativi per lesioni piccole.

Quando la PET/CT non è indicata:

Follow-up in pazienti asintomatiche.

Ruolo dell’imaging medico-nucleare non PET rispetto alle altre tecniche di imaging (TC con mdc, RM, US, PET) nei quesiti del clinico

Possibile ruolo della chirurgia radioguidata (associata o meno a tecniche con colorante) per identificazione linfonodo sentinella nei carcinomi “early stage”.

Buona “detection rate” (>90%) per T piccolo (≤ 2 cm) e stadio FIGO non avanzato (\leq IB2).

Non indicata per T > 2 cm e stadio FIGO > IB2 (invasione linfo-vascolare altera flusso linfatico; LN sentinella completamente sostituito da cellule neoplastiche).

“Detection rate” più elevata se si utilizza SPECT/CT: 98.6% per SPECT/CT vs. 85.3% per tecnica planare; SPECT/CT inoltre migliora localizzazione LN sentinella con riduzione tempi chirurgici.

Studi ongoing, possibili sviluppi

Considerato il ruolo complementare di PET/TC e RM nei LACC, PET/RM si propone come tecnica di imaging di scelta.

Studi in corso:

-studio prospettico sul ruolo di ^{18}F -FDG PET/TC, ecografia con «SonoVue®» e RM-DWI nelle pazienti con LACC sottoposte a RCT neoadiuvante, durante e dopo RCT (presso UCSC Roma; arruolamento concluso, elaborazione dati in corso);

-due studi prospettici randomizzati sul ruolo della stadiazione chirurgica per LN L-A nei LACC versus PET/CT (vedi bibliografia).

Link utili

NCCN clinical practice in oncology (NCCN guidelines): Cervical Cancer (Version 1.2016):

<https://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/cervical.pdf>

Lavori pubblicati consigliati

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17786947>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18362381>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25858041>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25936817>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26050657>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25223420>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26551527>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26321491>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20150275>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23857967>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21720998>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18997039>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18929403>

Trial randomizzati in corso:

Kohler C et al. clinicaltrials.gov: NCT01049100

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23911560>

Tumori del colon-retto ed epatici e il Ruolo della terapia con microsferi marcate con Y90

Marco Maccauro, Oreste Bagni



Laura Olivari



Le lesioni epatiche maligne possono essere distinte in due grandi categorie: lesioni primitive come l'epatocarcinoma (il tumore epatico con maggior incidenza, soprattutto in pazienti con epatopatia esotossica o nei portatori di cirrosi HBV e HCV relata), il colangiocarcinoma (CCC) e il carcinoma della colecisti e lesioni epatiche secondarie da colon-retto e da tumori neuroendocrini, e le metastasi da altre neoplasie.

L'esame di screening per la diagnosi precoce di HCC è l'ecografia (US) semestrale da effettuare in pazienti cirrotici (esame con costo/beneficio soddisfacente). Il dosaggio dell'alfa-fetoproteina (AFP) invece non è invece cost-effective anche se mantiene la sua importanza come indicatore di rischio di sviluppare HCC ed è da dosare qualora si riscontrino una lesione epatica.

Un nodulo epatico di dimensioni > 10mm, che si presenta **alla TC** con mezzo di contrasto (ceCT) ipervascolarizzato, rispetto al parenchima circostante, in fase arteriosa (rapido wash-in) e mostra un rapido wash-out in fase venosa/parenchimale, è classificabile, con un altissimo grado di confidenza, come HCC. Alla **risonanza magnetica** (MRI) con mezzi di contrasto epato-specifico, il nodulo di HCC (>10 mm) si presenta ipointenso rispetto al parenchima circostante. I noduli epatici di dimensioni < 10 mm riscontrati agli esami strumentali, data la difficoltà di una loro caratterizzazione con l'imaging e con gli approfondimenti istopatologici, devono venir sottoposti a uno stretto monitoraggio evolutivo (ecografia trimestrale/rivalutazione periodica con ceCT e MRI). La biopsia epatica viene invece riservata ai noduli >10 mm con un comportamento radiologico dubbio e/o non conclusivo o qualora si presenti un nodulo epatico in paziente non cirrotico. L'ecografia con contrasto (CEUS con SonoVUE) non è utile per la stadiazione di HCC.

Nella stadiazione dell'HCC è utile non solo la valutazione dell'estensione della malattia (criteri TNM) che si ottiene con ceCT del torace e addome, MRI ed PET-CT (F18 -FDG, C11-colina) ma anche informazioni dettagliate sulla funzionalità epatica residua mediante il Child-Pugh score e MELD score: una corretta informazione sul grado di compromissione epatica infatti fornisce informazioni prognostiche aggiuntive e permette di consigliare al singolo paziente la strategia terapeutica più consona al suo stadio di malattia. I sistemi classificativi che valutano contemporaneamente il TNM e la funzionalità epatica attualmente in uso sono il CLIP (*Cancer of the Liver Italian Program score*) e il BCLC (*Barcelona Clinic for Liver Cancer score*). Il BCLC fornendo anche un'indicazione terapeutica per ogni stadio, è il più utilizzato nel mondo occidentale.

Per valutare la risposta della terapia effettuata per gli HCC sono necessari criteri che prendano in considerazione la necrosi indotta dal trattamento e non solo delle variazioni delle dimensioni. Questi criteri sono i RECIST modificati o i criteri EASL, che valutano le porzioni di tumore che permangono perfuse mentre si applicano i criteri **PERCIST** (**PET response criteria in solid tumours**) se le lesioni vengono valutate con la PET-CT F18-FDG. Anche se sono usciti dei lavori che mettono in relazione il *Metabolic Tumour Volume* (MTC) e *Total Lesion Glycolysis* (TLG) (Shady et al EJCR 2016) con i parametri CT, l'unico parametro attualmente affidabile per la valutazione della risposta con la PET-CT sono i criteri PERCIST.

La valutazione delle lesioni secondarie a livello epatico viene effettuata con ceCT, MRI e PET-CT. La maggior parte delle metastasi epatiche sono ipodense rispetto al parenchima epatico alla CT basale e sono ipovascolari in fase arteriosa. Nei metastasi da neoplasia renale (RCC), da cancro della tiroide (DCT), da NET, da leiomiomasarcoma, da melanoma e da neoplasia mammaria invece le lesioni epatiche sono iperdense in fase arteriosa. Per valutare le metastasi in medicina nucleare il tipo di radiofarmaco da utilizzare è strettamente

correlato al primitivo in fase di studio/rivalutazione.

L'HCC rientra tra le prime cinque cause di morte per tumore nei soggetti maschili (7%) ed è al terzo posto nella fascia di età tra 50-69 anni.

HCC può essere limitato al fegato (HCC limitato) o di grado avanzato (HCC in cui è presente la trombosi della vena porta e/o metastasi extraepatiche).

I pazienti con HCC limitato, che risultano eleggibili attraverso i *Milan Criteria* (MC) al trapianto epatico, possono venire sottoposti a terapie neoadiuvanti (ablazione percutanea e chemio-embolizzazione) in previsione del trapianto al fine di impedire la progressione tumorale. Il trapianto epatico qualora possibile è la strategia terapeutica che offre una miglior sopravvivenza perché permette di eradicare non solo il tumore ma anche la cirrosi sottostante.

Nei pazienti con HCC limitato, Child-Pugh A-B, positivi ai criteri MC, senza ipertensione portale, ma non trapiantabili, è indicata la resezione chirurgica. Qualora sia controindicata la chirurgia, nei pazienti con Child-Pugh A-B che presentano un nodulo < 5cm, il trattamento di prima scelta è l'ablazione percutanea (RFA; bassa morbilità e mortalità) seguito dall'alcolizzazione percutanea (PEI). In pazienti non chirurgici con noduli >5cm o malattia multi nodulare è consigliata la TACE (*chemio-embolizzazione transarteriosa*). La terapia con TACE va interrotta in caso di risposta completa (RC), in caso di gravi effetti collaterali o in caso di mancata risposta (progressione PD, ma anche stabilità SD) delle lesioni bersaglio dopo 2-3 procedure. La TARE per tumori multifocale Child-Pugh B va proposta solo in casi selezionati. La TARE (trans arterial radioembolization con microsfere radio marcate con ⁹⁰Y) è una valida alternativa alla TACE, è indicata anche nei pazienti con mancata risposta alla TARE e nei in pazienti con trombosi della vena porta ma senza metastasi a distanza (HCC avanzato) nei quali può determinare la regressione del trombo neoplastico con un possibile downstaging di una malattia inizialmente considerata non resecabile o non trapiantabile secondo i criteri di Milano. Se la TACE è controindicata o non responsiva, un'altra valida strategia terapeutica è il trattamento con Sorafenib la cui validità rispetto al placebo è stata mostrata nello studio prospettico randomizzato SHARP (OS 14.5 con Sorafenib vs 11.4 mesi con Placebo; HR = 0,72; CI = 0,38-1,38). **Nei pazienti con HCC limitato, Child-Pugh C** la prognosi è correlata principalmente al grado di compromissione epatico e sono inapplicabili le terapie che possono indurre un ulteriore deterioramento della funzione epatica, l'unica terapia, qualora siano rispettati i criteri MC, è il trapianto epatico.

I pazienti con HCC avanzato Child-Pugh A necessitano di trattamento sistemico. Il Sorafenib è generalmente ben tollerato e in caso di gravi effetti collaterali (in particolare HFSR e diarrea) se ne può ridurre il dosaggio. I pazienti con HCC avanzato il sorafenib non dovrebbe essere utilizzato. I pazienti con HCC avanzato Child-Pugh B-C la terapia è sintomatica.

Ruolo dell'imaging medico-nucleare

Indicazioni della SIRT (*selective internal radiation therapy*) con microsfere marcate con ⁹⁰Y (TARE) è negli HCC localizzati o con trombosi della vena porta. Le ultime linee guida ESMO (*Clinical Practice Guidelines 09/ 2015*) suggeriscono inoltre la TARE come strategia terapeutica nel *metastatic colorectal cancer* (mCRC). Esistono alcuni studi sulla TARE nelle metastasi epatiche da tumori neuroendocrini, cancro della mammella e melanoma uveale. A oggi, tuttavia, i dati disponibili sono sostanzialmente basati su studi retrospettivi di gruppi eterogenei di pazienti in cui la TARE è stata utilizzata come terapia di salvataggio più o meno associata a chemioterapia. La TARE in metastasi al di fuori dal mCRC attualmente è prevista solo in trial clinici.

Le controindicazioni alla TARE, secondo le linee guida EANM e REBOC, sono la presenza di malattia extraepatica per gli HCC (identificabile con l'imaging tradizionale o con la PET-CT), la compromissione della funzionalità epatica di grado elevato (secondo il Child-Pugh), la frazione di shunt polmonare (*Lung Shunting Fraction: LSF*) >20%. E'controindicata la SIRT anche nelle varianti vascolari non correggibili con embolizzazione che determinano un reflusso del sangue arterioso epatico a livello gastrico o intestinale.

La **angio-scintigrafia con Tc^{99m}-MAA** svolge un ruolo fondamentale per selezionare i pazienti che possono venire sottoposti a TARE (HCC e neoplasia del colon di grado avanzato mCRC) poiché 'simulano' la distribuzione delle microsfere radiomarcate con ⁹⁰Y.

Si basa sulla somministrazione durante l'arteriografia epatica selettiva di Tc^{99m}-MAA 150-185 MBq.

Nella angioscintigrafia con Tc99m-MAA si effettua sia una acquisizione total body planare sia una SPECT/CT sul fegato (immagini SPECT fuse su CT oppure acquisite su macchina ibrida).

Con la angioscintigrafia si valuta sia la localizzazione intraepatica delle macroaggregati sia la distribuzione extraepatica (colecisti, parete addominale, stomaco, intestino, LSF) e permette inoltre di effettuare una stima dosimetrica e di personalizzare la dose al paziente.

L'accumulo del tracciante deve essere omogeneo e localizzato al fegato malato, deve risparmiare il più possibile il fegato 'sano'. In caso di trombosi venosa, l'accumulo a livello del trombo portale è un fattore prognostico positivo per la risposta alla TARE. (Garin et al. J Nucl Med 2012)

In caso di captazione a livello della colecisti o si modifica la posizione del catetere o si effettua una colecistectomia profilattica. La captazione gastrica è provocata da un vaso gastro-intestinale aberrante in cui si inseriscono le microsferi e la somministrazione in questi casi di microsferi di Y90 provoca ulcere che necessitano resezione gastrica. Di conseguenza se non si può embolizzare il vaso si deve soprassedere alla TARE!! (Naymagon S. et al Dig. Sci 2010). La distribuzione del tracciante a livello della arteria ombelicale o falciforme non è una controindicazione alla TARE (Lenoir L et al Eur J Nucl Med Mol 2012). In caso di LSF < 20% bisogna modificare la dose di Y90-micosferi da somministrare al paziente, se >20% non si effettua la TARE.

La dose tumoricida è di 120 Gy. La dose massima al fegato sano è <70Gy. Con lo studio dosimetrico si può identificare l'attività di Y90 adeguata da somministrare al paziente. La dosimetria può essere eseguita con metodo:

- Empirico sul interessamento epatico della malattia (>50% 3GBq, 25-50% 2.5 GBq, <25% 2 GBq),
- BSA $Attività (GBq) = (BSA - 0.2) + (tumore / fegato \text{ in toto})$ (nb. in questo caso bisogna prestare attenzione ai casi epatomegalia o di pregresse resezioni epatiche perché il BSA non tenendo conto del volume di fegato da somministrare può sottostimare o sottostimare la dose! Sono inoltre necessari specifici fattori di correzione per pazienti con tumore diffuso, precedente RT, recente chemioterapia, tumore <5% del fegato)
- Metodo MIRD di ripartizione
- Metodo di sottrazione (equivalente al metodo di partizione, *mean dose approach*, ma permette una valutazione di ogni singola lesione che non è invece effettuabile con il modello di ripartizione)

Come dimostrato nello studio di Chiesa et all. la dosimetria personalizzata migliora in maniera significativa l'efficacia della TARE. (Chiesa et all EJNM 2015)

Tipi di TARE (microsferi marcate con Y90):

| Sfere di vetro (TheraSphere®) | Sfere di resina(SIR-Spheres®) |
|---|--|
| approvate dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 1999 | approvate nel 2002 dalla Food and Drug Administration (FDA) per mCRC |
| 20-30 micron di diametro | 20-60 micron di diametro |
| Attività per microsfera 2500 MBq | Attività per microsfera 50 MBq |
| Numero di particelle 1.2 milioni | Numero di particelle 40-80 milioni |
| MIRD | BSA, Empirico, MIRD |

Effetti collaterali post TARE

- *Sindrome post-radioembolizzazione (Post-radioembolization Syndrome: PRS)* include astenia, febbre lieve, nausea e vomito, malessere e dolore, addominale, che insorgono poco dopo la RE.
- *Malattia epatica da radiazioni (Radiation-Induced Liver Disease: RILD)* ascite anitterica e non maligna ed un incremento del livello di fosfatasi alcalina di almeno due volte il limite superiore della norma entro 4 mesi dal trattamento.

Controllo dopo la terapia con Y90 microsferi con *Bremsstrahlung scan* effettuato sulla PET. Permette di verificare l'avvenuta copertura delle lesioni, la corrispondenza con il MAA pre-trattamento. Fornisce informazioni sull'eventuale distribuzione di Y90 extraepatica.

Studi trial TARE, possibili sviluppi

| Tumour | Study | Pts | Treatment options | | End point | |
|------------------|---|---------|---|-------------------------------|--|------------------------|
| Advanced HCC | SIRT TACE-HCC-Mainz-1 | 24 | SIRT | DEB-TACE | OS-PFS | Completed |
| | YES-P | 328 | SIRT | Sorafenib | OS | Ongoing |
| | SIRveNIB | 360 | SIRT | Sorafenib | OS | Ongoing (Asia-Pacific) |
| | SARAH | 400 | SIRT | Sorafenib | OS | Ongoing (France) |
| | SORAMIC | 665 | SIRT + Sorafenib | Sorafenib | OS | Ongoing (Germany) |
| | STOP | 400 | SIRT + Sorafenib | Sorafenib | OS | Ongoing |
| | TRYPHON | 10 | SIRT Prior to Surgical Resection or Radiofrequency for HCC in Cirrhotic Liver | // | Peri-operative morbidity (phase II) | Completed |
| mCRC | FOXFIRE | 490 | SIRT + FOLFOX | FOLFOX (OxMdG) | OS | Ongoing |
| | FOXFIRE global study | 200-300 | SIRT + FOLFOX | FOLFOX (OxMdG) | OS | Ongoing |
| | SIRFLOX | 518 | SIRT + FOLFOX6 (+/- bevacizumab) | FOLFOX6 (+/- bevacizumab) | PFS | Completed |
| | The SIR-step trial, 2012-000508-14 | 162 | <u>SIRT</u> + systemic chemotherapy LV5FU2 | systemic chemotherapy LV5FU2 | Time to progression | Ongoing |
| | mCMC that have received hepatic arterial infusion pump and have progressed through at least one line of chemotherapy (HAC). | Phase I | SIRT (phase I) | // | Safety, toxicity, and maximum tolerated dose of SIRT | Ongoing |
| CCC | SIRT-TACE-CCC-Mainz-1 | 24 | SIRT | DEB-TACE | PFS | Ongoing |
| Liver metastases | FCCC04043, NCI-2010-01936 | 34 | SIRT + capecitabina (phase I) | // | Safety, toxicity, and recommended dose | Ongoing |
| | HITM-SIR | 6 | SIRT | CAR-T hepatic artery infusion | Safety of CAR-T cell hepatic artery infusions in combination | Ongoing |

| | | | | | | |
|---------------------------|------------------------|----|---|---------------|-----------------|------------|
| | | | | | with SIRT | |
| (M+ hepatic breast cancer | SJCI023, IDE # G050256 | 50 | SIRT | Brachytherapy | Tumour response | Terminated |
| NET | BESTTHERAPYNET | 5 | - patients undergoing local ablative therapy such as transcatheter-arterial chemoembolization or selective internal radiotherapy - patients undergoing surgery or radiofrequency ablation - patients undergoing peptide receptor radiotherapy | | PFS | Ongoing |

Link utili

– Calcolo dose. <http://apps01.sirtex.com/smac/>

Lavori pubblicati consigliati

1. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01135056>; NCT001482442; NCT01126645; NCT01556490; 5. NCT01887717.
2. **Transarterial chemoembolization versus transarterial radioembolization in hepatocellular carcinoma: optimization of selecting treatment modality.** Kim DY1, Han KH2. *Hepatol Int.* 2016 Apr 28. [Epub ahead of print]
3. **Intrahepatic flow redistribution in patients treated with radioembolization.** Spreafico C1, Morosi C, Maccauro M, Romito R, Lanocita R, Civelli EM, Sposito C, Bhoori S, Chiesa C, Frigerio LF, Lorenzoni A, Cascella T, Marchianò A, Mazzaferro V. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015 Apr;38(2):322-8. doi: 10.1007/s00270-014-0921-2. Epub 2014 Jun 14.
4. **Radioembolization of hepatic lesions from a radiobiology and dosimetric perspective.** Cremonesi M1, Chiesa C2, Strigari L3, Ferrari M1, Botta F1, Guerriero F1, De Cicco C4, Bonomo G1, Orsi F1, Bodei L1, Di Dia A5, Grana CM1, Orecchia R1. *Front Oncol.* 2014 Aug 19;4:210. doi: 10.3389/fonc.2014.00210. eCollection 2014.
6. **Radioembolization as a Treatment Strategy for Metastatic Colorectal Cancer to the Liver: What Can We Learn from the SIRFLOX Trial?** Sangha BS1, Nimeiri H2, Hickey R1, Salem R1,2,3, Lewandowski RJ4. *Curr Treat Options Oncol.* 2016 Jun;17(6):26. doi: 10.1007/s11864-016-0402-8.
7. **Imaging of HCC-Current State of the Art .** Schraml C1, Kaufmann S2, Rempp H3, Syha R4, Ketelsen D5, Notohamiprodjo M6, Nikolaou K7. *Diagnostics (Basel).* 2015 Nov 27;5(4):513-45. doi: 10.3390/diagnostics5040513.
8. **Radioembolization of hepatocarcinoma with (90)y glass microspheres: development of an individualized treatment planning strategy based on dosimetry and radiobiology.** Chiesa C, Mira M, Maccauro M, Spreafico C, Romito R, Morosi C, Camerini T, Carrara M, Pellizzari S, Negri A, Aliberti G, Sposito C, Bhoori S, Facciorusso A, Civelli E, Lanocita R, Padovano B, Migliorisi M, De Nile MC, Seregni E, Marchianò A, Crippa F, Mazzaferro V. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015 Oct;42(11):1718-38. doi: 10.1007/s00259-015-3068-8. Epub 2015 Jun 27
9. **Metabolic tumor volume and total lesion glycolysis on FDG-PET/CT can predict overall survival after (90)Y radioembolization of colorectal liver metastases: A comparison with SUVmax, SUVpeak, and RECIST 1.0.** Shady W1, Kishore S2, Gavane S2, Do RK3, Osborne JR2, Ulaner GA2, Gonen M4, Ziv E1, Boas FE1, Sofocleous CT5. *Eur J Radiol.* 2016 Jun;85(6):1224-31. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.03.029. Epub 2016 Mar 3

Tumore della prostata

Editor: Paolo Castellucci

Andrea Farolfi, Elisa Lodi Rizzini



I radiofarmaci PET impiegati nella diagnostica del carcinoma prostatico, possono essere divisi in due categorie: metabolici (^{18}F -FDG, ^{11}C -Colina, ^{11}C -Acetato, ^{18}F -Fluorocolina, ^{18}F -FACBC); recettoriali (^{68}Ga -PSMA, ^{18}F -Fluorodidrotosterone [FDHT]).

Le condizioni cliniche in cui è consolidato l'impiego della PET/TC nella gestione dei pazienti con carcinoma prostatico possono essere sostanzialmente ricondotte a tre categorie:

- 1) nella stadiazione, per la ricerca di eventuali metastasi a distanza, in particolare linfonodali;
- 2) nella recidiva biochimica di malattia dopo terapie di prima linea (BR);
- 3) in pazienti resistenti alla castrazione ormonale (mCRPC).



Risulta più limitato, per la bassa accuratezza mostrata, l'impiego della PET/TC nella diagnosi iniziale, dove il gold standard per la diagnosi di neoplasia prostatica è rappresentato dalla biopsia guidata dalla ecografia prostatica trans rettale (TRUS). Per tale applicazione inoltre, la risonanza magnetica multi-parametrica (mpMRI) consente di incrementare significativamente l'accuratezza diagnostica per la diagnosi di malattia intra-prostatica rispetto alla TRUS. La PET ha dato risultati poco soddisfacenti in questo campo ed attualmente non ha alcun ruolo nella stadiazione del parametro T.

1) Nella stadiazione del parametro N, il gold standard rimane la linfo-adenectomia, più o meno estesa, mentre la PET, pur avendo un'accuratezza lievemente superiore a quella delle altre metodiche di imaging convenzionale (TC e RM), ha mostrato una bassa sensibilità, che può variare dai 40 al 60% ed una buona specificità, variabile dall' 80 al 90%. Pertanto la PET in corso di stadiazione della neoplasia può essere utile solamente in un numero ristretto di pazienti ad elevato rischio per la presenza di lesioni linfonodali pelviche ed extrapelviche. In pazienti così selezionati la PET potrebbe avere un significativo impatto sulle scelte terapeutiche potendo guidare la dissezione chirurgica dei linfonodi coinvolti, includere nel campo di trattamento radioterapico linfonodi o lesioni ossee che non sarebbero stati inclusi o escludere dalla chirurgia pazienti ad elevato rischio chirurgico ed indirizzarli a terapie sistemiche meno aggressive.

2) Recidiva biochimica di malattia viene definita come un incremento dei valori di PSA al di sopra di 0.2 ng/ml (dopo chirurgia radicale) o di 2.0 ng/ml (dopo radioterapia). Scopo di qualsiasi metodica di Imaging in tale stadio di malattia è quello di individuare la sede ed il numero delle eventuali metastasi presenti.

In questo campo la PET con ^{11}C o ^{18}F colina ha dato ottimi risultati se comparati a quelli delle metodiche di Imaging tradizionali. Naturalmente, la sensibilità della PET con Colina varia in relazione ai valori di PSA al momento dello scan e degli altri vari fattori di rischio, in particolare la cinetica del PSA (PSAdt e PSAvel). Per evitare un elevato numero di esami negativi (o falsamente negativi), le linee guida EUA 2016 suggeriscono l'utilizzo della PET/TC con colina nel sospetto di recidiva dopo prostatectomia radicale, solo quando i livelli di PSA siano maggiori di 1 ng/ml ed in particolare quando i valori del PSA siano compresi nell'intervallo tra 1 e 2 ng/mL. In tali popolazioni, infatti, è più probabile il riscontro di pazienti oligometastatici (1-5 metastasi)



che potrebbero essere pertanto avviati a trattamenti personalizzati guidati dall'imaging PET, come la linfadenectomia pelvica/retroperitoneale di salvataggio e la radioterapia stereotassica di salvataggio. Maggiore limite della PET nella ristadiatione di malattia è la bassa accuratezza mostrata nella valutazione di recidiva loco-regionale dove la mpRM è il gold standard.

3) Un utilizzo della PET colina emerso negli ultimi anni, è quello nei pazienti metastatici e resistenti alle terapie ormonali (mCRPC). In tale popolazione di pazienti, la PET con Colina può rivestire un ruolo utile significativo in quanto sembra essere in grado di monitorare con buona accuratezza la risposta alla terapia sistemica, sia in corso di terapia (risposta precoce), che al termine dei trattamenti. In particolare è emerso che sia i trattamenti con Enzalutamide che quelli con Abiraterone o Docetaxel possono essere monitorati con buona accuratezza da PET colina seriate.

Negli ultimi anni sta emergendo l'utilizzo di nuovi radiofarmaci come il ^{18}F -FACBC o il ^{68}Ga -PSMA sia nella stadiazione linfonodale che in caso di ripresa di malattia. ^{18}F -FACBC è un aminoacido analogo della Leucina ed ha mostrato una lieve maggiore sensibilità rispetto alla colina in particolare nella ristadiatione di malattia. Il ^{68}Ga -PSMA è un farmaco recettoriale ed ha dato ottimi risultati preliminari e probabilmente potrà migliorare significativamente la accuratezza diagnostica della PET colina sia in fase di stadiazione che in ristadiatione. Inoltre, vantaggio significativo di questo farmaco è la possibilità di coniugarlo con isotopi ad alta energia a scopo terapeutico. Risultati preliminari, hanno confermato le buone prospettive per un sempre maggiore utilizzo di coniugati al PSMA a scopo terapeutico in pazienti in stadio avanzato di malattia.

Terapia con alfa-emittenti: il $^{223}\text{RaCl}_2$

Sergio Baldari

Massimiliano Siracusa, Riccardo Laudicella



Cos'è il Radio?

Il radio (Ra) è un metallo alcalino-terroso, analogo del calcio, identificato e caratterizzato da Madame Curie nel 1898. Le potenzialità di questo elemento tornano prepotentemente in auge attraverso l'utilizzo del suo isotopo ^{223}Ra , caratterizzato da una pressoché esclusiva emissione di particelle alfa (circa 95%). All'alto LET della particelle alfa consegue elevata efficacia biologica in quanto il danno si concretizza con rotture doppie e perlopiù irreparabili a livello della struttura a elica del DNA, con blocco mitotico, apoptosi e, in ultima analisi, morte cellulare.



La biodistribuzione è peculiare?

Il ^{223}Ra -dicloruro, somministrato per via endovenosa, abbandona rapidamente il compartimento ematico (circa il 75% dell'attività somministrata, già dopo 15 minuti, ha lasciato il sangue raggiungendo il tessuto scheletrico) fissandosi a livello del tessuto osseo (60% entro 4 ore dalla somministrazione) ove permane per lungo tempo (emivita 11.4 giorni) determinando un'irradiazione prolungata.

Il ^{223}Ra si localizza elettivamente nelle sedi di esaltata attività osteoblastica (tipiche delle metastasi prostatiche), con minima concentrazione nel tessuto osseo sano. Il basso range di penetrazione delle particelle alfa contribuisce significativamente al

basso rischio di irradiazione midollare.

L'eliminazione avviene attraverso il sistema gastrointestinale per il 95% (meno del 5% è eliminato per via urinaria) e ciò riduce notevolmente il rischio di contaminazione e facilita la gestione del paziente nel rispetto delle norme di radioprotezione.

Quali pazienti possono beneficiare del trattamento con ^{223}Ra ?

Il trattamento con ^{223}Ra è indicato nei pazienti sintomatici affetti da metastasi ossee (almeno due) da carcinoma della prostata resistente alla castrazione. Il trattamento è consentito anche in pazienti con superscan mentre non è indicato nei soggetti con lesioni viscerali.

Cosa ci aspettiamo dal trattamento con $^{223}\text{Ra-Cl}_2$?

Obiettivo primario della terapia è sicuramente l'aumento della sopravvivenza globale (3,9 mesi nello studio registrativo ALSYMPCA); il trattamento con ^{223}Ra è infatti il primo tra le terapie medico-nucleari delle metastasi ossee per cui vi sia evidenza di un aumento della sopravvivenza.

Tra gli obiettivi secondari (ma non per importanza) annoveriamo la riduzione del dolore e l'incremento della qualità della vita.

La riduzione dei valori di fosfatasi alcalina (marcatore dell'attività osteoblastica) e la riduzione del rischio di fratture ossee e di compressione midollare rappresentano ulteriori risultati conseguibili.

Ci sono effetti collaterali?

L'incidenza di effetti collaterali è bassa; tra gli effetti acuti, vanno comunque evidenziati i disturbi intestinali e la mielotossicità, entrambi di solito transitori, di grado lieve e ben controllabili con la terapia farmacologica di supporto. L'entità della mielotossicità si correla ovviamente con il carico di malattia ossea e con i pregressi trattamenti, soprattutto chemioterapici.

Mi pare opportuno segnalare la possibilità del fenomeno "flare". Tale fenomeno può verificarsi pochi giorni dopo l'inizio del trattamento e consiste in un possibile aumento dei valori di PSA, a cui si accompagna un

peggioremento transitorio della sintomatologia dolorosa seguito, nei pazienti responsivi, da remissione della sintomatologia algica, miglioramento del quadro scintigrafico e riduzione dei livelli ematici dei marcatori.

Quali sono i criteri di arruolamento e come si effettua il trattamento?

Fondamentale risulta la valutazione medico nucleare dell'appropriatezza prescrittiva attraverso la disamina di tutti gli esami diagnostici già effettuati dal paziente quali scintigrafia ossea, PET/TC total body con colina, esami radiologici ed esami di laboratorio. Bisogna porre particolare attenzione alla verifica dei parametri biochimici (Hb, PLT, ecc) e alla esclusione della esistenza di lesioni viscerali.

Un trattamento completo è costituito da 6 cicli totali, effettuati con cadenza mensile. Non stante la 187/2000, com'è noto, preveda il ricovero in degenza protetta, grazie alle favorevoli caratteristiche del ^{223}Ra con minimo rischio di esposizione per i familiari e per la popolazione, in quasi tutti i centri, a seguito di circolare ministeriale recepita dalle regioni, è possibile effettuare i trattamenti in DH o in regime ambulatoriale.

Il paziente verrà seguito, durante tutto il trattamento dal Medico Nucleare, in sinergia con il clinico, ricorrendo ai test di laboratorio previsti dal protocollo e attraverso stretta valutazione clinica.

Come valutare l'efficacia del trattamento?

Per la valutazione della risposta al trattamento, il primo criterio da prendere in considerazione è quello clinico che nel caso delle metastasi ossee da carcinoma prostatico è sicuramente la valutazione del dolore, obiettivato attraverso opportuni score e specifici questionari.

Da un punto di vista laboratoristico, il principale parametro da seguire è certamente la ALP, principale marcatore del metabolismo osseo che risente direttamente dell'effetto del trattamento con ^{223}Ra ; il PSA è invece espressione più globale della malattia prostatica ed è considerato meno sensibile per questo specifico protocollo terapeutico.

E' utile effettuare uno studio scintigrafico dello scheletro ad interim (ad esempio dopo il III ciclo) solo se si registra discordanza clinico-laboratoristica o eventuali segni clinici manifesti di progressione. In tal caso anche la diagnostica radiologica e/o PET potrà trovare indicazione.

Sono in corso di studio altre metodiche di imaging per la valutazione della risposta al trattamento nelle metastasi da mCRPC: in particolare la PET con ^{18}F fluoruro sta dimostrandosi efficace strumento nel monitoraggio evolutivo della malattia. Altri traccianti consentiranno in futuro di valutare sempre meglio lo stato del paziente. Tuttavia, va ricordato che tali metodiche non sono attualmente standardizzate e quindi non ancora utilizzabili nella pratica clinica.

Quali possono essere le future prospettive nell'impiego del ^{223}Ra ?

Gli studi in corso potranno dare evidenza degli eventuali vantaggi dell'associazione con altri farmaci (abiraterone, enzalutamide, taxani), e di una possibile variazione dell'attuale schedula (attività/kg, frazionamenti, cicli). A tal proposito, studi di fase 2 hanno evidenziato come al crescere dell'attività somministrata (attualmente 50-55 kBq/kg) sia possibile ottenere effetti terapeutici più favorevoli senza tuttavia aumentare la tossicità.

In corso di studio è anche l'utilizzo del ^{223}Ra per il trattamento di secondarismi scheletrici in pazienti affetti da altre neoplasie (sarcomi, carcinoma della mammella e del rene)

In conclusione quale sono i vantaggi del ^{223}Ra per il paziente e nella pratica clinica?

Il ^{223}Ra è il primo radiofarmaco ad aver dimostrato un effetto positivo sulla sopravvivenza di pazienti affetti da CRPC con metastasi ossee, migliorando la qualità della vita in modo significativo.

Il radiofarmaco si caratterizza per la facile gestione e per il minimo impatto radioprotezionistico.

Utile, infine, ricordare l'importanza della valutazione pluridisciplinare e la centralità del Medico Nucleare in tutte le fasi del trattamento.

Cosa può fare e fa per gli iscritti AIMN il Sindacato Nazionale Area Radiologica (SNR)

Augusto Manzara



Il Sindacato Nazionale Area Radiologica (SNR) ha per scopo la tutela degli interessi morali e professionali dei medici che operano nell'Area Radiologica nei settori della:

- Radiodiagnostica - Radioterapia - Medicina Nucleare – Neuroradiologia

In particolare SNR è impegnato nella tutela professionale degli iscritti, in attuazione del:

- Dcr.Lgs. 502/92 (riordino del SSN) e successive modifiche - Dcr.Lgs. 29/93 (riassetto del Pubblico impiego) e successive modifiche - Normativa vigente per

l'università - Normativa vigente per le prestazioni ambulatoriali pubbliche e private - Normativa vigente in tema di "radioprotezione" (Dcr. Lgs. 187/2000) - Normativa vigente in tema di sicurezza sul lavoro (Dcr. Lgs. 626/94 ,etc)

SNR opera in costante simbiosi con SIRM, AIMN, AIRO, AINR.

La sede dell'SNR si trova in via Farini, ad un centinaio di metri dalla Stazione ferroviaria di Roma Termini.

Recapiti: SNR, via Farini 62 – 00185 Roma – Tel 06/4823629 – 06/4820329 – Fax 06/4822609.

Sito: www.raggix.it

La realtà che stiamo vivendo, e che è sotto gli occhi di tutti, è che i tagli lineari hanno lasciato in piedi tutte le sovrastrutture di cui non abbiamo bisogno, messo in difficoltà la filiera produttiva, spostato verso l'esterno le attività remunerative, lasciando all'interno un esercito di analisti e controllori superpagati, innescando e poi mantenendo una progressiva involuzione del sistema, che ha come evidente conseguenza finale, la distruzione del SSN.

Sono almeno dieci anni che il potere reale di indirizzo e controllo sulle politiche sanitarie è passato nelle riservate stanze del MEF, le cui politiche stanno sfinendo progressivamente il nostro Sistema Sanitario Nazionale. Le pressioni verso la produttività hanno creato volumi di attività intollerabili e spesso poco compatibili con un risultato qualitativamente accettabile.

L'incremento delle prestazioni, l'applicazione della 187/2000 e l'avvento della digitalizzazione e della dematerializzazione, hanno creato importanti modifiche dei flussi di lavoro, conflitti e guerre di campo, ampliamenti a volte misconosciuti dei profili di responsabilità, fino ad allontanarci fisicamente dal paziente attraverso i sistemi di Teleradiologia.

Il Sindacato è rimasto fermo nel difendere il ruolo clinico del Medico operante nell' area radiologica, attraverso:

- il corretto uso della dematerializzazione
- il corretto uso della radioprotezione
- il corretto uso dei rapporti tra professioni
- il corretto uso dei numeri di strutture

Troppi personaggi improvvisati si sono buttati nel business della diagnostica e della sanità in generale, sulla pelle della gente. Per fortuna ci sono nuove aggregazioni che, nell' interesse dei cittadini, ci ascoltano e condividono la nostra battaglia per una medicina non automatica ed impersonale. E' risultato quindi naturale, condividere tante battaglie con Slow Medicine, per una "**medicina sobria, rispettosa e giusta**", contro il mercificio e la meccanizzazione della nostra realtà quotidiana.

Oggi le cose stanno progressivamente cambiando, ma ancora molti, troppi pensano di potersi tutelare al di fuori o contro la categoria. Il compito dell'SNR è di convincerli uno per uno, con pazienza e con una dettagliata informazione ed assistenza sul quotidiano campo di battaglia. Ma una città assediata non ha mai retto a lungo se tutti non stavano sugli spalti e... qualcuno magari apriva le porte al nemico. Chi si ostina a non volere far parte della nostra realtà dimostra di non aver capito quale può essere il nostro futuro, fatto di competenza clinica, passione e tecnologia, a patto di avere consapevolezza e senso del ruolo di medico.

SNR GIOVANI

SNR lavora ovviamente anche per le nuove generazioni di Medici impegnati nell' Area Radiologica

“**SNR GIOVANI**” nasce come una struttura all’interno del SINDACATO NAZIONALE AREA RADIOLOGICA, rivolgendosi a tutti i giovani medici dell’area radiologica (e quindi anche ai giovani Medici Nucleari), sia in formazione che neo-specialisti under 35 non ancora inseriti stabilmente nel SSN. L’iniziativa, ha lo scopo di creare, nel più breve tempo possibile, uno strumento informativo su tutte le problematiche e, allo stesso tempo, su molte prospettive del mondo radiologico.

In poche parole, se l’AIMN vuole essere un riferimento dal punto di vista scientifico, SNR GIOVANI deve rappresentarlo dal punto di vista delle problematiche di inserimento nel mondo del lavoro.

Alcune criticità insite nelle scuole di specializzazione sono oggetto di discussione tra i giovani universitari: ci riferiamo, ad esempio, alle norme vigenti sulla radioprotezione, alle attività assistenziali e responsabilità medico-legali degli specializzandi, alla preparazione ad inserirsi nel mondo del lavoro, alle tasse universitarie o ai contributi ENPAM, fino ai programmi triennali del Ministero del Welfare di aumentare il numero dei contratti a risposta di una carenza sul territorio nazionale di medici radiologi specialisti.

E’ importante sapere che cosa pensino i futuri specialisti sulle potenzialità da una parte ed i rischi dall’altra della “Teleradiologia” che Sindacato e Società Scientifica ancora difendono come “Teleconsulto” e, solo in emergenza, ammettono come “Telediagnosi”; sul delicato impiego della metodica di ricerca del linfonodo sentinella ed il conflitto di competenze. Noi speriamo di poterci al più presto confrontare con i colleghi su questi quesiti.

Altro capitolo riguarda l’importante avanzamento professionale dei tecnici in radiologia, con i diplomi di laurea, e le nuove competenze, nell’ambito organizzativo, che dovranno avere nel reciproco rispetto dei singoli ruoli.

Anche la diffusione delle metodiche di “imaging” non invasive pone non pochi dubbi sull’accesso a queste di specialisti di altre branche, a cui non possiamo negare l’utilizzazione della metodica, ma non vogliamo che si sostituiscano allo specialista di diagnostica per immagini, che unico possiede una visione d’insieme.

SNR GIOVANI vuole anche dare dei servizi, ed a questo riguardo sono allo studio alcune idee legate a formule assicurative particolari, server per alberghi convenzionati in occasioni di congressi o corsi, proprio per i giovani medici.

SNR GIOVANI ha, come si può notare, uno spazio su www.raggix.it, nel quale potrete trovare un breve statuto; informazioni su come iscriversi (la quota simbolica è di 20 euro); gli indirizzi di posta elettronica del coordinatore nazionale e dei responsabili per le diverse aree per uno scambio di opinioni e proposte; i servizi, gli appuntamenti durante corsi o congressi e le novità più importanti su quanto accennato sopra. Il nostro gruppo ha anche un spazio sugli organi di stampa “Area Radiologica” (mensile) su “Il Radiologo” (trimestrale) dove sono pubblicati i nostri articoli sui temi “caldi” del momento.

Ringrazio Tutti per l’attenzione, e vi aspetto nella nostra comune casa, a tutela della nostra professionalità.

Augusto Manzara

Segreteria Nazionale SNR

Rappresentante della Medicina Nucleare

Cell. 3356233585

augusto.manzara@gmail.com

AOMNI - Sostenibilità della medicina nucleare alla luce dei cambiamenti normativi e futuri della materia prima per la produzione dei generatori

A cura di Giorgio Del Nobile



1. INTRODUZIONE

Il Tecnezio-99 metastabile è il radionuclide più utilizzato in Medicina Nucleare ed è impiegato a scopo diagnostico: è un emettitore di radiazioni γ monoenergetiche con energia di 140 keV ed ha una emivita di 6 ore. Il Tecnezio-99 è prodotto dal decadimento del Molibdeno-99 ($T_{1/2} = 67$ ore) mediante generatori.

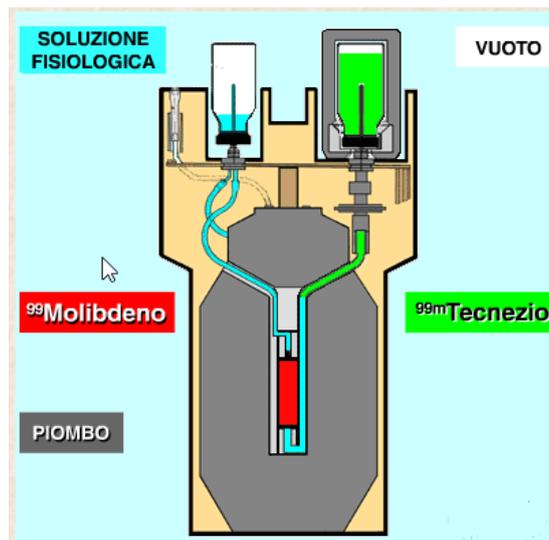


Figura 1: Generatore di Tecnezio

La produzione di Tc - 99m è un processo complesso che origina dall'irradiazione di bersagli di uranio nei reattori nucleari al fine di produrre molibdeno-99 (Mo-99). L'U-235 altamente arricchito è irraggiato per circa 6-7 giorni in un reattore capace di fornire un flusso di $1-2 \times 10^{14}$ neutroni $\text{cm}^{-2}\text{s}^{-1}$. La fissione dell'uranio produce circa 300 isotopi diversi, molti dei quali sono radioattivi, tra cui il Mo-99. Il molibdeno-99 viene poi separato dai prodotti di fissione fino ad ottenere un prodotto che abbia i requisiti farmaceutici di immissione nel mercato ed infine distribuito alle varie società produttrici di generatori Mo-99/ Tc-99m.

2. FORNITURA GLOBALE DI MOLIBDENO-99 (Mo-99) E TECNEZIO-99M (Tc-99m): SITUAZIONE ATTUALE E PROSPETTIVE FUTURE

Attualmente esistono otto reattori nel mondo che producono > 98% del Mo-99 utilizzato per la produzione di isotopi a fini medici.

| Nome del reattore | Località | Data di messa in servizio | Tipo di combustibile | Tipo di bersaglio | Azienda specializzata nel trattamento di Mo-99 a livello globale |
|-------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------|-------------------|--|
| NRU | Chalk River, Canada | 1957 | LEU | HEU | Nordion |
| HFR | Petten, Paesi Bassi | 1961 | LEU | HEU* | Mallinckrodt/IRE |
| BR2 | Mol, Belgio | 1961 | HEU | HEU* | Mallinckrodt/IRE |
| OSIRIS | Saclay, Francia | 1966 | LEU | HEU | IRE |
| SAFARI | Pelindaba, Sudafrica | 1965 | LEU | HEU/LEU | NTP |
| MARIA | Otwock-Swierk, Polonia | 1974 1993 (ricostruito) | HEU** | HEU* | Mallinckrodt |
| LVR-15 | Rez, Repubblica Ceca | Metà anni '50 | LEU | HEU | IRE |
| OPAL | Lucas Heights, Australia | 2007 | LEU | LEU | ANSTO |

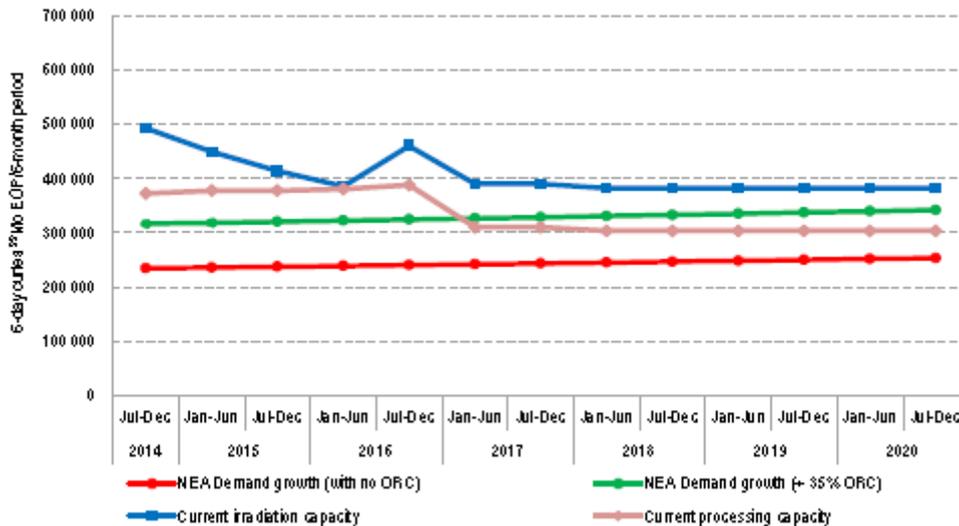
L'uranio a basso arricchimento (LEU) corrisponde all'U-235 < 20%, l'uranio ad alto arricchimento (HEU) corrisponde all'U-235 ≥ 20%

Tabella 1

Gli otto reattori indicati in tabella 1 sono di proprietà dei rispettivi governi che provvedono anche al loro sovvenzionamento. I governi controllano il finanziamento, le priorità e il programma operativo di tali reattori. Di conseguenza, la gestione del molibdeno in situazioni di scarsità è ampiamente fuori dal controllo del produttore. Quando tutti i reattori funzionano alla massima potenza, il reattore HFR di Petten, nei Paesi Bassi e il reattore NRU in Canada producono la maggior quantità di Mo-99 a livello globale (attualmente ~70% della produzione totale). Il reattore NRU è il più obsoleto ed è destinato allo smantellamento per la produzione di isotopi medici nel 2018 con una progressiva diminuzione della capacità produttiva. Ciò equivale a una perdita di circa il 40% dell'attuale potenza. Il reattore Osiris ha una potenza relativamente bassa ed è stato chiuso nel 2015. Ci sono cinque aziende principali specializzate nel trattamento dei radioisotopi che utilizzano questi reattori per produrre Mo-99.

3. PREVISIONI FUTURE DELLA DOMANDA RISPETTO ALL'OFFERTA DI MO-99/Tc-99m SECONDO L'ORGANIZZAZIONE PER LA COOPERAZIONE E LO SVILUPPO ECONOMICO (OCSE)

Figure 4.1. Demand (9 000 6-day Ci⁹⁹Mo/week EOP) and demand +35% ORC vs. current irradiation and current processing capacity, 2015-2020: Scenario A



Secondo l' Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE), un nuovo approccio per la determinazione dei prezzi dovrebbe includere in modo chiaro:

1. l'attuazione completa della politica NEA/OCSE concordata in merito al recupero totale dei costi (FRC) e al pagamento per la capacità di riserva in caso di inattività (ORC);
2. i più rigidi requisiti in materia di sicurezza per quanto riguarda le attività nucleari, inclusa l'implementazione di misure di non proliferazione nucleare;
3. i nuovi impianti per la gestione delle scorie radioattive;
4. tutti i requisiti tecnici e organizzativi per garantire la conformità con le Norme di Buona Fabbricazione (GMP, Good Manufacturing Practice) e i principi correlati;
5. la garanzia che un modello commerciale futuro sia valido e solido dal punto di vista finanziario senza sovvenzioni o supporto economico da parte del governo.

Questi punti sono ancora da attuare e necessiteranno di ulteriori sforzi finanziari per mantenere costante la fornitura. L'OCSE ha stilato un rapporto sulla situazione della produzione degli isotopi a fini medici (in particolare il Mo-99) e sugli investimenti necessari per mantenere una fornitura affidabile e sostenibile. In generale l'irradiazione nei reattori per la produzione di Mo-99 è stata eseguita finora sulla base del principio che il reattore fosse comunque in funzione, ma il costo per questa specifica operazione non copriva del tutto i costi reali. In caso di investimenti in nuovi reattori di potenza maggiore, gli investimenti pubblici e privati possono essere fatti solo partendo dall'idea che il costo totale dell'operazione sia coperto dal prezzo del Mo-99. **Ciò comporta un ulteriore aumento del costo del Mo-99 e, quindi, dei generatori di tecnezio.** Inoltre i requisiti previsti per gli stabilimenti produttivi, i generatori di tecnezio e persino per l'imballaggio e la documentazione necessaria da parte delle autorità di regolamentazione stanno aumentando regolarmente. I governi dovrebbero in collaborazione con gli operatori sanitari e le compagnie private di assicurazione sanitaria, monitorare le variazioni di prezzo dei prodotti radiofarmaceutici per favorire la trasparenza dei costi. Inoltre, dovrebbero rivedere periodicamente le tariffe e le procedure di pagamento con l'obiettivo di stabilire se sono sufficienti ad assicurare un'adeguata fornitura di Tc-99m alla comunità medica. **Prendere in considerazione l'idea di separare il rimborso dei costi per gli isotopi dei prodotti radiofarmaceutici dalle procedure di diagnostica per immagini.**

4. MO-99 RICAIVATO DA URANIO HEU VS MO-99 RICAIVATO DA URANIO LEU

A causa dei rischi associati all' uso dell' uranio ad alto arricchimento (proliferazione di materiali fissili), noto anche come materiale “bomb grade”, cioè idoneo alla preparazione di bombe, vi sono forti pressioni (soprattutto da parte del governo degli Stati Uniti) per passare all'uranio a basso arricchimento nella produzione di isotopi a fini medici.

Durante il secondo Summit sulla sicurezza nucleare svoltosi a Seoul nel marzo 2012, i rappresentanti di Belgio, Francia, Paesi Bassi e Stati Uniti hanno rilasciato una dichiarazione congiunta sulla necessità di ridurre al minimo l'uso dell'uranio ad alto arricchimento e sulla fornitura affidabile di radioisotopi a fini medici. Di conseguenza, sul lungo periodo l'uso dell'uranio ad alto arricchimento verrà completamente eliminato per gli isotopi medici prodotti e utilizzati in questi paesi.

L'isotopo di uranio utilizzato per la fissione è l'U-235. In natura, l'U-235 è presente allo 0,7%, mentre l'U-238 al 99,3%. Le centrali nucleari utilizzano l'U-235 arricchito in una percentuale pari al 3-5%

Gran parte dell'uranio HEU (uranio ad alto arricchimento, corrisponde all'U-235 \geq 20%) utilizzato nella produzione di isotopi medici è l'U-235 $>$ 90%.

Il Mo-99 ricavato dall'uranio LEU (uranio a basso arricchimento, corrisponde all'U-235 $<$ 20%) viene prodotto senza utilizzare l'uranio HEU (cioè, si utilizza LEU sia come combustibile per il reattore che come tipo di bersaglio per ricavare il Mo-99). A causa dei rischi associati all'uso dell'uranio ad alto arricchimento (proliferazione di materiali fissili), la transizione è affidata al controllo delle autorità.

Solo due reattori al mondo utilizzano attualmente bersagli di LEU per la produzione di Mo-99 (Safari in Sudafrica e OPAL in Australia).

Al momento solo una piccola percentuale della fornitura globale di Mo-99 deriva dalla fissione di bersagli di LEU. Vari enti stanno sviluppando metodi alternativi, non basati sulla fissione, per la produzione di Mo-99. Nessuno, ad oggi, ha prodotto quantità commerciali degne di nota. Alcuni metodi non sono compatibili con gli attuali generatori di Tc-99m.

5. MAGGIORI COSTI ASSOCIATI ALL'USO DELL'URANIO A BASSO ARRICCHIMENTO

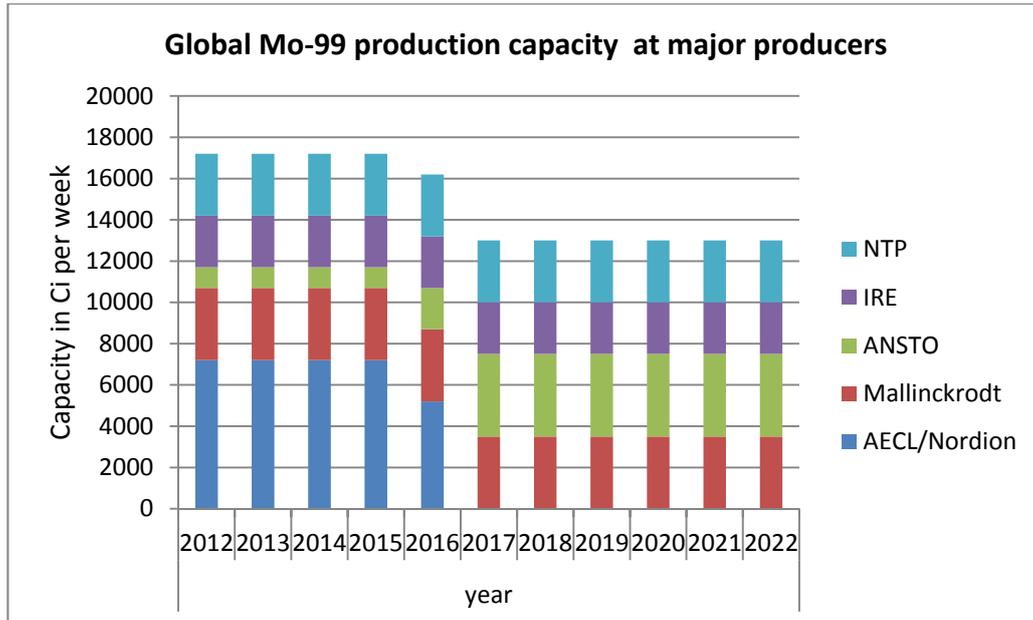
La conversione dall'uranio HEU al LEU nella produzione di Mo-99 richiede investimenti di capitale in ogni reattore e presso l'impianto di trattamento del Mo-99.

Il passaggio alla produzione con LEU richiede:

- certificazione dei container utilizzati per il trasporto – oltre a nuove approvazioni di licenze per il trasporto nei vari paesi;
- adeguamento della radiochimica per il trattamento dei bersagli per la produzione di Mo-99;
- quantità totale di uranio maggiore di 5 volte (arricchimento da $>$ 90% a $<$ 20%);
- notevole perdita di efficienza nella produzione di Mo-99 (fino al 20%).

Il Mo-99 finale risultante sarebbe lo stesso Mo-99 ad elevata purezza attualmente prodotto dai bersagli di HEU, ma a un costo maggiore.

6. CAPACITÀ PRODUTTIVA DI MO-99 A LIVELLO MONDIALE



7. IMPATTO DEI COSTI DELLE MISURE PER AUMENTARE L'AFFIDABILITÀ DELLA FORNITURA DI MO-99

Gli investimenti dovuti ai vincoli regolatori, agli investimenti per il mantenimento degli *assets* produttivi, l'implementazione della capacità di riserva in caso di inattività e la conversione all'uranio a basso arricchimento stanno facendo aumentare notevolmente i costi per la produzione di Mo-99.

Costi maggiori del Mo-99 porteranno a prezzi più elevati dei generatori di Tc-99m e, di conseguenza, ciò si tradurrà in costi più alti per gli ospedali per il Tc-99m.

Il rimborso dei prodotti radiofarmaceutici deve essere adeguato al fine di:

- Giustificare l'aumento dei costi;
- Consentire un accesso continuo per i pazienti ai livelli registrati finora.

La valutazione delle tecnologie sanitarie (Health Technology Assessment, HTA) applicata all' imaging funzionale potrebbe dimostrare il rapporto favorevole costo/efficienza delle procedure basate sul Tc-99m. I cambiamenti apportati negli ultimi anni hanno aumentato significativamente l'affidabilità del settore. Si ravvisa, inoltre, un grande potenziale di sviluppo di nuovi traccianti marcati con Tc-99m. I prodotti marcati con Tc-99m continueranno ad avere un grande contributo per lo sviluppo della cardiologia.

Il prezzo del Mo-99 e, quindi, anche quello del Tc-99m aumenteranno, ciononostante, si ipotizza che il costo totale della medicina nucleare basata sulla tecnica SPECT resti inferiore rispetto a procedure competitive come la PET. Si fa altresì presente, che sebbene alcune indagini SPECT sono sostituibili con la PET (ad esempio scintigrafia ossea, cardiaca, tiroidea, cerebrale), altre non sono sostituibili (per esempio ricerca del linfonodo sentinella, pazienti in cui è controindicato il mezzo di contrasto radiologico, maggior parte delle scansioni per bambini e la scintigrafia renale).

La convenienza in termini di costo delle diagnosi in medicina nucleare risulta ancora positiva, nel momento in cui i farmaci antitumorali approvati di recente hanno prezzi molto elevati per il settore sanitario. In questo senso la medicina nucleare può indirizzare i pazienti verso la terapia ottimale. Il costo del Tc-99m

deve essere rimborsato a un livello che tenga conto della sostenibilità del settore e incoraggi ulteriori ricerche.

Bibliografia:

1. OCSE, *Medical Isotope Supply in the Future: Production Capacity and Demand Forecast for the 99Mo/99mTc Market, 2015-2020*, aprile 2014
2. <http://www.oecd-nea.org/med-radio/>
3. *La fornitura di radioisotopi a fini medici: il percorso verso l'affidabilità 2011*

Autori: Gruppo di Lavoro Reattori & Isotopi

Anna Bugatti (AstrimService)

Michela Imbriani (Campoverde)

Anna Tolomeo (Itel telecomunicazioni)

Giorgio Del Nobolo (AstrimService)

Alberto De Monte (GE Healthcare)

Andrea Marsili (Ibamolecular)

“Molibdeno”



Chi è questo bambino che gioca con l'acqua del mare che bagna una grande isola italiana ?

Per gli approfondimenti delle notizie visita regolarmente il sito WEB dell'AIMN

Il Notiziario AIMN è approvato dal Consiglio Direttivo dell'AIMN.

La redazione è a cura del Delegato alla informazione,
del Segretario AIMN e del Webmaster AIMN.

Il Notiziario AIMN viene inviato a tutti i soci AIMN

AIMN - Associazione Italiana di Medicina Nucleare e Imaging Molecolare

Segreteria Amministrativa: Via Carlo Farini, 81 - 20159 Milano — Tel: +39 02-66823668 —

Fax: 02-6686699 e-mail: segreteria@aimn.it— web: <http://www.aimn.it>