

PET: l'evoluzione della specie

Pierluigi Zanco

Segretario Gruppo di Studio PET dell'AIMN

Qualche giorno fa mi è tornato tra le mani un volumetto (1) preparato nel 2006 in cui assieme ai funzionari dell'Agenzia Regionale Socio Sanitaria ed ai colleghi medico-nucleari del Veneto si era cercato di ipotizzare una programmazione del fabbisogno di indagini e un piano di investimento per implementare la diagnostica PET in tutta la Regione Veneto.

Tale Regione, pur essendo stato un precursore come prima regione dotata di un centro PET in un ospedale pubblico nel 1994, aveva poi vissuto un periodo di stasi rispetto ad altre aree del nord Italia vicine come la Lombardia e l'Emilia Romagna. In quegli anni risultava dotata, accanto allo storico centro di Castelfranco Veneto fondato dal prof. Ferlin, di soli 3 tomografi e di un unico ciclotrone, con progetti più o meno avanzati in altre città, quali le sedi universitarie di Padova e Verona.

Erano gli anni (sembrano lontani ma era solo 8 anni fa) in cui eravamo sottoposti a rigorosi processi di technology assessment e a procedure di autorizzazione per eseguire i nostri esami considerati da molti nostri colleghi e amministratori “costosi e di utilità non accertata, o addirittura inutili”, nello stesso periodo in cui nella discussione romana per i nuovi nomenclatori i funzionari ministeriali affermavano che circa il 40% delle risonanze spinali eseguite erano a loro parere inappropriate.

Scopo del nostro lavoro era proprio quello di cercare di capire (o indovinare?) quali sarebbero stati gli sviluppi della metodica PET nei suoi principali campi (cardiaco, neurologico e principalmente oncologico) nel decennio successivo, ipotizzare che tecnologia si sarebbe sviluppata e quali risorse sarebbero state necessarie per soddisfare i reali bisogni della nostra Regione, magari anche individuando quali tecniche di imaging la PET avrebbe potuto sostituire.

Per quanto riguarda le indicazioni all'indagine PET ci eravamo basati sul documento dell'ARS Emilia Romagna del 2006, recepito anche in ambito nazionale dall'AIMN, che identificava 3 gruppi di consistenza numerica simile dividendole in appropriate, potenzialmente utili e di utilità non ancora documentata. Incrociando le indicazioni di utilità riconosciuta con il contesto epidemiologico della regione era stato calcolato un fabbisogno annuo di 15mila esami PET (un esame ogni 308 abitanti), considerando circa un 10% di esami con indicazioni non oncologiche. In tale ambito l'analisi era stata limitata al solo FDG. La conclusione era per la necessità di 6-7 tomografi nella regione, con una produttività (per esami clinici) di circa 2000 esami/centro e un bacino d'utenza pari a 650mila abitanti, considerando anche le necessità di ricerca legate ai poli universitari.

L'analisi economica, basata su una produzione dei radiofarmaci in centri ospedalieri, distribuita utilizzando il “decreto Sirchia”, prevedeva un costo per dose di radiofarmaco di circa 200 euro. Era ipotizzato un sistema distributivo basato su 3/4 ciclotroni strategicamente disposti nel territorio regionale, di media potenza, in rete tra loro, eventualmente elevando la potenza, a scopo di ricerca, per i ciclotroni localizzati in sede universitaria (Verona e Padova, quest'ultima poi anche sede dell'Istituto Oncologico regionale).

Ma quanto del nostro lavoro è risultato valido nella realtà operativa odierna e quanto invece è stato stravolto dal tumultuoso sviluppo tecnologico e dalle scelte dell'industria, senza dimenticare anche le problematiche legate alle norme di buona preparazione. Credo possa essere interessante confrontare le conclusioni del citato documento con l'attuale stato dell'arte come evidenziato dalla letteratura recente.

Il tomografo

Dall'uscita delle apparecchiature ibride PET-TAC l'aggiornamento tecnologico è principalmente coinciso con la disponibilità di apparecchiature a maggior campo di vista e con cristalli più efficienti (LSO e LYSO) allo scopo di aumentare la produttività delle apparecchiature, dotate di algoritmi "time of flight" (TOF). Nel contempo si sono rese anche disponibili apparecchiature con gantry di maggior diametro (adatte per i centri con elevato lavoro a scopo radioterapico) e con TAC dotate di un maggior numero di slices, con standard delle apparecchiature attuali pari a 64 slices (2-3).

Tali aggiornamenti tecnologici, non sempre giustificati da reali necessità, hanno mantenuto elevato il costo delle apparecchiature. In realtà la proliferazione delle apparecchiature spesso legata a blocchi delle assunzioni nelle regioni sottoposte a piano di rientro e non, comporta un utilizzo non sempre ottimale delle potenzialità delle apparecchiature, mentre le TAC delle apparecchiature ibride vengono ancora poco utilizzate anche a scopo diagnostico, e ancora meno eseguono studi vascolari delle coronarie, la sola indagine nel nostro ambito che necessita realmente di TAC di ultima generazione.

Accanto a questi aggiornamenti, la vera novità degli ultimi anni è stata la comparsa in ambito clinico di apparecchiature ibride PET-RM (4). I potenziali vantaggi di tali apparecchiature, a fronte del loro maggior costo, sono la possibilità di utilizzare una metodica esente dalle radiazioni ionizzanti e quella di associare i vantaggi intrinseci nell'imaging di risonanza. Gli approcci tecnologici tra le diverse ditte sono stati completamente diversi, come ben riportato in alcune recenti review (5-6) offrendo apparecchiature di tipo "sequenziale" che in fasi successive scansionano il paziente attraverso il tomografo PET e quello di RM, altre con sistemi "shuttle" in cui il paziente viaggia, sempre in fasi successive, attraverso un tomografo PET-TC e una apparecchiature RM, posizionate in due differenti gantry, con possibilità di usare separatamente le due diverse apparecchiature e potenziale riduzione dei costi, ma sensibile allungamento dei tempi di esame e possibilità di disallineamento delle immagini.

In realtà al momento una sola ditta commercializza una vera apparecchiatura ibrida (4), in grado di eseguire contemporaneamente le due indagini, a fronte comunque di un costo elevato e della presenza di alcuni problemi tecnici non ancora risolti in maniera ottimale (utilizzo delle immagini RM per la correzione dell'attenuazione, assenza di algoritmi TOF per la PET, limitazioni alle possibilità di acquisizioni RM). Dato l'impegno delle industrie in tale ambito, appare verosimile che tali problematiche potranno essere risolte in un prossimo futuro, come pure appare probabile una riduzione dei costi, anche se resteranno maggiori rispetto ad una PET-TAC.

Altra problematica non ancora risolta è quella delle reali indicazioni dello studio PET-RM e dei vantaggi ottenibili dall'eseguirlo in una unica apparecchiatura, rispetto alla fusione via software di esami acquisiti in momenti diversi. Von Schulthess in un recente Seminars (7) ipotizza un impiego nelle patologie neurologiche e cardiache, legato ai vantaggi della RM nello studio dell'encefalo (neoplasie e patologie degenerative) e nella patologia coronarica (miocardio ibernato, angioRM). In oncologia bisognerà differenziare i casi in cui lo studio RM porta vantaggi per un singolo distretto, come nello studio del fegato o delle lesioni pelviche (con necessità comunque di uno studio TAC total-body per la correzione attenuazione e correlazione anatomica degli altri distretti corporei) dai casi in cui eseguire una acquisizione RM dell'intero corpo, di maggior durata. Oltre a questi di rilievo appare l'assenza di radiazioni ionizzanti, con indicazione per pazienti pediatrici o per valutazioni di follow-up.

Al meeting SNMMI di giugno a St. Louis infine la Philips ha annunciato la disponibilità di un tomografo PET innovativo (Vereos) che utilizza detettori digitali in sostituzione dei tradizionali detettori analogici, riportando con tale strumento un sensibile miglioramento della sensibilità, della risoluzione volumetrica e della accuratezza quantitativa rispetto alle apparecchiature tradizionali (3). Potrebbe essere un primo segnale dell'industria, come si sta verificando anche per le camere SPECT, per una passaggio anche dei tomografi PET verso tale tecnologia, sicuramente migliore, ma collegata a costi significativamente maggiori.

Nuovi traccianti

E' probabilmente in questo campo che le nostre previsioni del 2006 sono state maggiormente stravolte. Da un lato si era pensato ad una distribuzione basata su ciclotroni ospedalieri presenti in diversi

ospedali, che avrebbero prodotto internamente e per centri satellite il F18-FDG, considerando per i radiofarmaci alternativi principalmente gli isotopi a vita breve o brevissima (C11, ma anche N13 e O15), limitati quindi ai centri con presenza di ciclotrone.

Nella realtà la chimica dei composti fluorurati ci permette oggi di utilizzare ovunque molti radiofarmaci alternativi, come analoghi dei nucleosidi e degli aminoacidi, traccianti del metabolismo ossidativo, del metabolismo degli acidi grassi, dell'ipossia, di ligandi recettoriali di vario genere. La presenza di radiofarmacie gestite dall'industria e l'ottimizzazione della rete distributiva, permettono ormai di disporre sia di F18-FDG a prezzi sensibilmente inferiori, sia di molti altri radiofarmaci alternativi, di fatto rendendo inutile e non economico installare ciclotroni nei centri PET con prevalente funzione clinica. Ormai l'industria del radiofarmaco ci permette di utilizzare routinariamente radiofarmaci dotati di AIC (fluorocolina, fluorodopa, radiofarmaci per la diagnostica dell'Alzheimer), altri già disponibili commercialmente anche se ancora con procedure autorizzative in corso (FET, F-MISO, FMT, FLT, con necessità ancora di correlati protocolli di ricerca), generatori per sintesi dei composti del Ga68 e del Rubidio82, farmaci a base di Iodio 124. In tale ambito andranno sicuramente completate le procedure autorizzative per evitare il ricorso a “protocolli di ricerca”, andranno chiarite le indicazioni dei differenti radiofarmaci, dovrà esservi una corretta politica dei prezzi, bisognerà meglio chiarire le problematiche relative all'utilizzo di nuovi radiofarmaci non ancora autorizzati, si dovrà mantenere un dialogo con l'industria del settore per coordinare gli interventi, strategia perseguita dalla nostra AIMN in questi anni.

Algoritmi di elaborazione e criteri di valutazione

Fin dall'inizio la PET ha avuto un ruolo di indagine cardine nel percorso diagnostico-terapeutico del paziente. Ricordo quando il professor Ferlin insisteva con noi collaboratori per non limitare i referti ad una valutazione descrittiva (fare solo i “fotografi” per quanto bravi ed evoluti) ma sulla necessità di inserire delle conclusioni chiare e la risposta ai quesiti posti dal clinico.

Tutto ciò è ancora più vero oggi che dopo 20 anni di utilizzo clinico su ampia scala la nostra PET è da considerare una metodica “matura”. E per fare ciò dobbiamo conoscere anche gli aspetti clinici delle patologie che valutiamo e sfruttare a fondo tutte le possibilità che la tecnologia ci offre.

Non possiamo più limitarci a dire se ci sono lesioni e quante sono, dobbiamo assolutamente “quantificarle” e farlo nella maniera più completa e ripetibile. Limitarsi ad un valore di SUV max non basta più, dobbiamo fornire delle analisi volumetriche, valutare le dimensioni delle lesioni, la distribuzione del tracciante al loro interno, considerare i risvolti clinici delle variazioni legate alla cinetica dei diversi traccianti ottimizzando e standardizzando i protocolli di acquisizione (8). Anche nell'utilizzo in radioterapia della PET bisogna standardizzare i nostri risultati e fornire chiare indicazioni sull'utilizzo delle informazioni fornite dalla PET (9).

L'obiettivo finale, comunque, è quello di parlare un linguaggio comune con il clinico. Per citare un solo esempio è sicuramente di riferimento l'esperienza dei linfomi, coordinata per il nostro gruppo dal dott. Biggi, che ci ha permesso con un contatto continuo con gli ematologi che prosegue da diversi anni di concordare le indicazioni agli esami, di affrontare nuove tematiche come la valutazione “interim” della terapia, di proporre delle classificazioni dei quadri PET chiare e utilizzabili da tutti (10).

Indicazioni

La PET è nata in epoca di Health Technology Assessment e come ben sa il collega Ascoli che coordina il gruppo AIMN di HTA è stata la prima metodica diagnostica a doversi confrontare “pesantemente” con tali problematiche.

Purtroppo nelle prime fasi il problema era stato affrontato dalle amministrazioni in maniera restrittiva, considerando la PET una metodica inutilmente costosa, confrontandola con altre tecniche diagnostiche a minor costo, ignorando completamente il valore aggiunto rispetto a queste e i minori costi indotti da interventi terapeutici inutili o addirittura controproducenti.

Basti citare l'impatto avuto dalla PET nel campo delle neoplasie polmonari, opportunamente evidenziato fin dal primo lavoro di Gould nel 2003 (11). Ricordo ancora con amarezza il dono fattomi da un Direttore Generale nei primi anni del passato decennio di un volumetto in cui si stroncava come

“inutile” spreco di risorse l'utilizzo della PET in oncologia, volumetto dedicato alla divulgazione pseudoscientifica dall'eloquente titolo di “Attenti alle bufale” (12), in cui la nostra metodica era considerata quasi alla stregua della terapia DiBella.

Oggi per fortuna la situazione è cambiata e nessuno più oserebbe fare pubbliche affermazioni del genere. Credo che in questo ambito sia stato fondamentale l'atteggiamento della comunità medico-nucleare anche nazionale che con un serio lavoro ha convalidato nel tempo la metodica con una documentata attività scientifica, autolimitandosi nelle prescrizioni ed evitando trappole economiche di utilizzo non appropriato che riguardano spesso altre metodiche di imaging.

La nostra Associazione ha seguito da sempre questa strategia, elaborando proprie linee guida assieme ai clinici, aggiornandole e cercando il riconoscimento negli ambiti del Ministero della Salute e regionali. A tale riguardo sono fondamentali diversi aspetti tra cui: a) il continuo aggiornamento delle linee guida di appropriatezza, in quanto è esperienza comune il cambiamento provocato dalla letteratura che amplia nelle prime fasi di utilizzo di una metodica le indicazioni; b) il passaggio da LG basate sul consenso di esperti a quelle su rigidi criteri di Evidence Based Medicine; c) l'inserimento nei protocolli diagnostico-terapeutici, evitando le definizioni di appropriato/non appropriato che tanto piacciono ai nostri amministratori come rigido strumento di governance per negare il reimbursement.

Per tali motivi a me piacciono come impostazione (anche se talvolta migliorabili nella sostanza) le linee guida proposte a livello internazionale dal NCCN (www.nccn.org) facilmente esaminabili via internet e molto usate dai colleghi oncologi, in cui il ruolo della PET è ben definito all'interno di un percorso del paziente nelle diverse patologie, che coinvolge anche gli aspetti terapeutici e di follow-up.

Altro aspetto da considerare è l'introduzione di nuove indicazioni, accanto a quelle storiche in ambito cardiologico, neurologico e oncologico. Ormai routinariamente i nostri centri esaminano pazienti affetti da patologie infettive e flogistiche, tanto che i Seminars hanno dedicato ben due numeri nel 2013 agli utilizzi non-oncologici della PET (13-14), considerando tra le altre sarcoidosi, fibrosi cistica, malattie intestinali infiammatorie, febbre di n.d.d., infezione HIV, tubercolosi, infezioni dell'apparato locomotore, infezioni cardiache e protesi ossee e vascolari.

Take-home message

Al termine di questa breve chiaccherata mi vengono spontanee alcune riflessioni generate dalla esperienza di questi anni:

- prevedere il futuro, specie nell'ambito sanitario, non è facile, anche se necessario;
- l'intervento di molteplici variabili, non sempre controllabili, può modificare in maniera anche drammatica il panorama in cui si opera, specie in questa fase di ristrettezze economiche e di atmosfera di “cambiamento”;
- tutti i meccanismi di programmazione devono considerare questi aspetti, evitare una rigidità eccessiva e prevedere processi continui di adattamento al variare delle condizioni;
- è nostro dovere di medici seguire con attenzione tali fenomeni, rappresentandoli alla nostra controparte politico-amministrativa, evitando di subirli passivamente e favorire un processo di continuo aggiornamento professionale, come perseguito dalla nostra Associazione.

L'interesse dell'industria sia delle apparecchiature che dei farmaci verso le nostre metodiche, e il fervore che ne consegue, conferma il momento magico verso l'imaging funzionale e metabolico rappresentato dalle nostre metodiche, ed in particolare dalla PET, non dobbiamo assolutamente sprecarlo.

Riferimenti bibliografici

1- *I Quaderni dell'ARSS del Veneto*. Tomografia ad emissione di positroni (PET): valutazione del fabbisogno e piano di investimento per la Regione Veneto. (www.arssveneto.it) - (2007)

2- *Scipes PG, Yaparpalvi R*. Technical Aspects of Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Radiotherapy Treatment Planning. *Semin Nucl Med* (2012) 42:283-288.

3- *Slomka PJ, Berman DS, Germano G*. New Cardiac Cameras: Single-Photon Emission CT and PET.

Semin Nucl Med (2014) 44:232-251.

4- *Vaska P, Cao T.* The State of Instrumentation for Combined Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Imaging. Semin Nucl Med (2013) 43:11-18.

5- *Veit-Haibach P, Kuhn FP, Wiesinger F, Delso G, von Schulthess G.* PET–MR imaging using a tri-modality PET/CT–MR system with a dedicated shuttle in clinical routine. Magn Reson Mater Phy (2013) 26:25–35.

6- *Kalemis A, Delattre BMA, Heinzer S.* Sequential whole-body PET/MR scanner: concept, clinical use, and optimisation after two years in the clinic. The manufacturer’s perspective. Magn Reson Mater Phy (2013) 26:5–23

7- *von Schulthess GK, Kuhn FP, Kaufmann P, Veit-Haibach P.* Clinical Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging Applications. Semin Nucl Med (2013) 43:3-10.

8- *Rahim MK, Kim SE, So H, Kim HJ, Cheon GJ, Lee ES, Kang KW, Lee DS.* Recent Trends in PET Image Interpretations Using Volumetric and Texture-based Quantification Methods in Nuclear Oncology. Nucl Med Mol Imaging (2014) 48:1-15.

9- *van Elmpt W, Zegers CML, Das M, De Ruyscher D.* Imaging techniques for tumour delineation and heterogeneity quantification of lung cancer: overview of current possibilities. J Thorac Dis 2014;6(4):319-327.

10- *Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, Chauvie S, Kostakoglu L, Gregianin M, Meignan M, Mikhaeel GN, Loft A, Zaucha JM, Seymour JF, Hofman MS, Rigacci L, Pulsoni A, Coleman M, Dann EJ, Trentin L, Casasnovas O, Rusconi C, Brice P, Bolis S, Viviani S, Salvi F, Luminari S, Hutchings M.* The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. Haematologica. 2014 Jun;99(6):1107-13.

11- *Gould MK, Sanders GD, Barnett PG, Rydzak CE, Maclean CC, McClellan MB, Owens DK.* Cost-effectiveness of alternative management strategies for patients with solitary pulmonary nodules. Ann Intern Med. (2003)138(9):724-35.

12- *Tom Jefferson.* Attenti alle bufale. Come usare la evidence-based medicine per difendersi dai cattivi maestri. il Pensiero Scientifico editore - 2005

13- *AA VV* Semin Nucl Med (2013) 43:331-402.

14- *AAVV* Semin Nucl Med (2013) 43:403-473.