

# De Vincentis - med. Nuc.

## Lezione 1 (a)

Sappiamo che la medicina nucleare è una diagnostica funzionale, quali sono gli elementi funzionali in gioco nella struttura ossea?

L'osso è una sorta di "serbatoio" di calcio, un organo estremamente attivo dal punto di vista metabolico, intervengono svariate molecole che interagiscono con la popolazione cellulare, costituita da osteoblasti, che producono la matrice organica, gli osteociti, che invece preparano e sintetizzano la matrice inorganica (l'idrossiapatite, un minerale complesso formato da calcio e fosforo) e osteoclasti, addetti al riassorbimento osseo; l'omeostasi dell'osso è data dall'equilibrio del lavoro tra osteoblasti e osteoclasti. Le situazioni patologiche che si riscontrano a carico dell'osso sono essenzialmente dovute allo squilibrio tra queste due componenti.

Quando si parla di ossificazione, parliamo di due tipi di fenomeno:

- *Endocondrale*, accrescimento: la cartilagine di accrescimento si trasforma a mano a mano in struttura ossea
- *Intramembranosa*: le cellule di tipo osteoblastico producono direttamente la matrice ossea.

Si osserva che il 65% della struttura ossea è formata dal minerale di idrossiapatite (fosfato calcio diidrossido), poi avremo una parte formata da polisaccaridi, collagene e altro. Abbiamo dunque una struttura inorganica che regge e sostiene l'osso e una struttura organica.

L'esame classico con cui in medicina nucleare si studia il metabolismo osseo è la scintigrafia ossea. Essa è un presidio di diagnosi estremamente indicato e nonostante sia un tipo di esame praticato da molto tempo, risulta essere ancora ad oggi insostituibile dato anche il suo basso costo e facilità di esecuzione (ci permette di studiare tutto lo scheletro).

L'accumulo del tracciante nella struttura ossea è figlio dell'attività osteoblastica (maggiore è questa attività, maggiore sarà la concentrazione del tracciante dell'osso). Quello che si utilizza in questo tipo di esame è il difosfonato (analogo del fosforo): l'idrossiapatite è un cristallo complesso e il difosfonato viene ad essere incorporato all'interno del minerale che viene depositato nella matrice ossea. Normalmente il 50% dell'attività somministrata si accumula nell'osso, mentre il restante viene eliminato per via renale. Il tempo di clearance è di circa 2 ore, tempo che intercorrerà tra la somministrazione per via endovenosa e l'inizio dell'acquisizione. Poiché il tracciante viene eliminato per via renale, al paziente viene chiesto di bere per facilitare lo smaltimento ed eliminare i radiazioni di fondo (e riduce le dosi di radiazioni alla vescica). Quando abbiamo un paziente con insufficienza renale (in dialisi): tale paziente non potrà bere, dunque si lasceranno passare almeno 3 ore dalla somministrazione.

La scintigrafia ossea viene acquisita in total body: abbiamo un lettino di acquisizione che scorre sotto i rilevatori e viene ottenuta un'immagine che va dal cranio fino ai piedi. Ovviamente è possibile anche effettuare scintigrafie su singoli distretti (per avere dei particolari). È possibile fare anche un'acquisizione tomografica che risulta particolarmente utile nello studio delle vertebre. Viene utilizzato nei casi dubbi di reperto di ipercaptazione a carico delle vertebre o anche nello studio della patologia dell'articolazione temporo-mandibolare.

La scintigrafia polifasica o trifasica è una tecnica di acquisizione che segue i momenti di biodistribuzione dei vari traccianti e mi consente di ottenere informazioni su quelle che sono le informazioni di permeabilità vascolare del distretto interessato da quella che sospetto essere un'afezione flogistica. Scintigraficamente vedremo un aumento della vascolarizzazione ed un incremento della permeabilità vascolare.

La prima fase si chiama di perfusione, è ottenuta al momento della somministrazione del tracciante (acquisizione di tipo dinamico); la seconda fase si chiama *all'equilibrio ematico (di blood pool)*, che si ottiene dopo circa 5 minuti dalla somministrazione e che fa vedere esattamente la permeabilità vascolare e infine abbiamo la terza fase, dopo 2-3 ore chiamata *osteo-metabolica*.

La trifasica è poco indicata su problemi di tipo vertebrale, si fa generalmente sulle localizzazioni articolari o comunque su distretti simmetrici tra loro.

Otengo una distribuzione della perfusione (curve attività/tempo). Si ritengono *normali* due curve che hanno una differenza di altezza inferiore al 20%. Una volta che la biodistribuzione è avvenuta per via vascolare, passa attraverso i vasi e si distribuisce in quello che abbiamo chiamato *blood pool* (interstizio). Qui abbiamo una distribuzione del tracciante che viene messa a disposizione della superficie ossea interessata. Se abbiamo una flogosi, abbiamo un'incremento della vascolarizzazione ed un incremento della permeabilità vascolare (formazione di edema). L'esame terminerà con una scintigrafia ossea, in total body (la dosimetria resta comunque la stessa).

L'informazione che ci dà la scintigrafia è il ritmo di apposizione di osso neoformato. Poiché la risposta è estremamente sensibile da parte dell'osso, siamo in grado di apprezzare piccole variazioni di rateo. Sovrapporre osso neoformato è la modalità in cui l'osso risponde a numerose situazioni: traumi, infiammazioni, fratture, infezioni o tessuti neoplastici: la specificità della metodica è piuttosto bassa. È per questo molto importante l'anamnesi del paziente.

Con la TC, nonostante sia più semplice l'analisi delle lesioni ossee, la mole di immagini da studiare è molto elevato e perciò spesso non viene vista dal radiologo. Dunque per la sua sensibilità la scintigrafia ossea è ancora molto importante.

La dose è figlia di due momenti: la biodistribuzione e la quantità di attività somministrata. Il 50% della dose andrà nelle urine, quindi essa andrà a presentarsi nei reni e nella vescica. Qui è l'importanza del bere molto e delle minzioni frequenti.

Il 90% delle indagini sono eseguite su pazienti oncologici per stadiazione e follow-up.

Le indicazioni allo studio scintigrafico, più in generale sono:

- Stadiazione e follow-up
- Individuazione di siti da biopsiare
- Valutazione di lesioni primitive ossee
- Ricerca di metastasi (dove può diventare tracciante di lesione: se abbiamo iperfissazione nel parenchima polmonare ad esempio, come risultato di metastatizzazione)
- Valutazione di sospetta osteo-mielite
- Valutazione in alcuni tipi di dolore osseo di origine misconosciuta
- Studio di vitalità ossea (trapianti di osso)
- Follow-up di intervento di artroprotesi

Quest'ultima indicazione è piuttosto interessante, perché la mobilitazione può avvenire su base meccanica oppure settica (osteomielite). Come posso distinguere tra le due nature? Prima di portare il paziente a fare i leucociti marcati (operazione molto lunga e costosa), si effettua una scansione trifasica: se ho un incremento di blood pool, esiste una probabilità non esigua che sia presente un evento di osteomielite.

Il primo difosfonato utilizzato in medicina nucleare era il pirofosfato. Questo aveva una clearance piuttosto lenta, dunque le immagini ottenute erano più rumorose. Attualmente si utilizzano i difosfonati organici, che sono: metilen-difosfonato, idrossi-etilen-difosfonato e idrossi-metilen-difosfonato, tutti marcati con Tc. La differenza tra questi organici è scarsissima a livello di immagini, la differenza principale sta nella stabilità di marcatura (dalle 4 alle 6 ore circa).

*Se voglio studiare l'amiloidosi cardiaca, il pirofosfato è il migliore perché ha un alto tasso di precipitazione nei tessuti molli (anche se vanno bene altri radiofarmaci difosfati).*

Secondo quanto detto finora, il risultato di iperfissazione dipende dall'attività metabolica dell'osso, dal flusso ematico e il tono simpatico, che regola il flusso: se c'è uno spasmo, avremo la necrosi dell'osso (malattia di Perth[?] - necrosi vascolare dell'osso). Se lo vedo in fase acuta la noto come una zona di ridotta fissazione, ma spesso noi la osserviamo in fase subacuta, quando avviene già la riparazione e dunque la vedremo come una zona di iperfissazione.

Per definire il patologico dobbiamo sapere qual è la condizione fisiologica: le zone articolari e dove l'osso è più spesso, avremo maggiore attività, specie nell'età avanzata. Data l'eliminazione per via renale, in questo esame è facile vedere i reni e sicuramente si noterà anche la vescica. Non vedere i reni (superscan), piuttosto, è un reperto patologico, perché ciò significa che la quota di fissazione è superiore al 50% (prossima al 100%), siamo in presenza di una patologia metastatica totale (l'osso è talmente e profondamente colpito da sembrare normale).

I sopracitati *superscan* consistono in immagini molto contrastate e ben definite. In un altro caso possiamo avere immagini molto ben definite: nei pazienti gastroresecati, dove il tecnezio libero non si deposita nel tessuto gastrico; in questo caso però vediamo i reni. Nel primo caso, invece, i reni non vengono visualizzati.

Quasi sempre ci troviamo di fronte ad un incremento della fissazione del radiotracciante; più raramente possiamo avere una riduzione osteoblastica, che causa la formazione di zone ipocaptanti. Esistono infine le captazioni aspecifiche, da precipitazione calcica aspecifica, in paziente operata di recente, nel liquido acido, nella patologia amiloidosica e nelle calcificazioni ectopiche. Calcoli e calcificazioni delle mammelle sono troppo piccole per essere osservate e comunque è un processo molto lento per essere osservato.

Il reperto scintigrafico osseo in presenza di metastasi ematogena è un reperto aspecifico, in quanto l'osso reagisce alla presenza di un tessuto estraneo, che si trova a livello del midollo osseo.

La distribuzione delle metastasi (in generale) avrà luogo nello scheletro assiale, le troviamo nella teca cranica, vertebre, coste, sterno, bacino e più raramente nelle ossa lunghe, dove il midollo osseo rosso è più rappresentato. Ciò che vedo in questo caso non è la lesione, ma la reazione perilesionale dell'organo sano; solo tardivamente poi la metastasi intaccherà la struttura ossea.

Perché il mieloma multiplo non ha indicazione alla scintigrafia ossea, pur essendo una patologia metastatica ossea. Questo perché esso è una malattia delle plasmacellule, i precursori degli osteoclasti, che inibiscono gli osteoblasti; come risultato abbiamo che il quadro scintigrafico del paziente in più della metà dei casi è perfettamente normale (quando poi si andrà a fare la TC si vedrà l'osso tutto bucato).

Nel mieloma multiplo si possono fare altri tipi di studi: ad esempio in SPECT possiamo studiarlo con il MIBI.

Le neoplasie che più di frequentemente danno luogo a metastasi ossee sono quelle più indicate per l'attuazione di un esame scintigrafico e sono:

- Mammella
- Prostata
- Polmone
- Linfoma
- Rene
- Neuroblastoma
- Tiroide (più raramente)

Il problema della lesione solitaria è che non è possibile distinguere tra lesione benigna o maligna, a questo punto interviene l'anamnesi.

Nel morbo di Paget è importante lo studio scintigrafico, per due motivi: pericolo di frattura e perché è causa di osteosarcoma (va osservato che la malattia resti quiescente).

## Lezione 2 (b)

È possibile studiare il cuore con varie tecniche, che possono riguardare la perfusione, il metabolismo e la funzione contrattile attraverso una sequela di radiofarmaci.

Per gli studi di perfusione sono classici quelli col Tallio<sup>201</sup> e quelli con sesto mibi e la mfnsfseofwefmina (detti tecnezati); per gli studi di metabolismo degli acidi grassi si citano invece gli acidi grassi insaturi marcati con Iodio<sup>123</sup>, ormai non più utilizzati. Esistono anche possibilità di studio in PET come il Rubidio, chimicamente analogo al tallio, l'ammoniaca, che ha un comportamento simile a quello dell'acqua, l'FDG e il corrispettivo degli acidi grassi, che in PET sono marcati con Carbonio<sup>11</sup> (si parla comunque di studi molto particolari e ricercati).

Tra gli studi di funzione ci sono le ventricolografie. Ultimamente, grazie alla possibilità di utilizzare i tecnezati, è possibile studiare funzione e perfusione con un'unica sessione d'esame.

I capisaldi dei traccianti utilizzati per lo studio del flusso: abbiamo il Tl<sup>201</sup>, analogo al potassio, questo ha una particolarità: non fa un legame stabile all'interno del miocardio: entra attraverso la pompa sodio-potassio e, dopo circa 20 minuti, comincia ad essere rilasciato, fino ad arrivare ad una condizione di equilibrio dinamico tale che, somministrando questo tracciante in condizione di stress e poi facendo una seconda acquisizione dopo circa 4 ore possiamo avere una fotografia del flusso durante la fase di sforzo e possiamo paragonarla con quella durante la fase di recupero (dopo le 4 ore). Al contrario, i tecnezati (in particolare il MIBI) vengono rappresentati all'interno del miocardio sempre in virtù del flusso coronarico; in questo caso però essi rimangono imprigionati. Questo significa che, in uno studio del miocardio con il sesto-MIBI, verranno fatte due iniezioni: una in fase di riposo e una durante la fase di stress.

Quando si studia il flusso, dobbiamo sempre ricordare che esiste una perfetta aderenza alla rappresentazione del flusso solamente entro certi range. Vediamo dunque come, in condizioni di riposo, il flusso ematico e la sua rappresentazione siano giacenti sulla stessa linea. Quando il flusso comincia ad aumentare, i traccianti cominciano a sottorappresentare l'incremento; gli unici che mi danno una reale rappresentazione del flusso sono l'ossigeno-<sup>15</sup> o l'ammoniaca tracciata con azoto-<sup>13</sup> (nuclidi che hanno un'emivita brevissima e dunque utilizzati solo in centri specializzati). In pratica, nessuno dei traccianti clinicamente utilizzati è in grado di fare studi quantitativi del flusso (per questo si fanno soltanto studi qualitativi).

Quando si fa una scintigrafia con il Tl<sup>201</sup>, si iniettano 3mCi.<sup>1</sup> Per quanto riguarda i tecnezati è possibile effettuare un *dual day*, un giorno si fa il riposo e il giorno successivo si fa lo stress ma è possibile anche effettuare un esame *single day*, dove la prima somministrazione di tracciante consiste in x mCi e la seconda sarà pari a tre volte tanto. Generalmente si iniettano dagli 8 ai 10 mCi per la prima somministrazione (e tra i 24 e i 30 mCi per la seconda, quella sotto stress). Nonostante la quantità maggiore di attività somministrata (un totale di circa 40 mCi), la dosimetria al paziente risulta essere più bassa rispetto a quella dell'esame con il Tl<sup>201</sup> per via della sua emivita molto più breve. Dare una quantità maggiore di attività al paziente significa inoltre avere un flusso fotonico più marcato e quindi anche una qualità delle immagini migliore.

Il fatto che lo studio sia qualitativo significa che si farà un lavoro di comparazione (si osserva la captazione della parete e la si confronta con il suo omologo controlaterale). La scintigrafia si fa in condizione di riposo e

<sup>1</sup> Emissione di tipo X e gamma tra gli 80 e i 120 Kev. Ci sono 2 o 3 picchi, gli ultimi due sono gamma e il primo è X. Esso ha un'emivita di 72 ore.

in condizione di sforzo e l'esito dell'esame sarà definito dal grado di sovrapposibilità delle due immagini ottenute. Nel caso si abbia una ridotta rappresentazione di una struttura durante la scintigrafia in fase di stress, si può parlare di ischemia inducibile.<sup>2</sup>

L'ischemia viene rappresentata come una riduzione del flusso (essendo che alcune zone vengono rappresentate in misura minore): in realtà ciò che si può osservare è un mancato incremento che, relativamente all'aumento fisiologico del flusso nelle zone circostanti (meglio irrorate), risalterà di meno.

Nello studio scintigrafico del miocardio sono di grande importanza le cosiddette *mappe polari (bull's eye)*. Queste non sono altro che il risultato della somma delle varie fette dell'asse corto del ventricolo sommate una dentro l'altra (una sorta di proiezione cranio-caudale secondo l'asse del ventricolo cardiaco). Le mappe polari introducono in qualche maniera al concetto di *immagine parametrica* (spiegata in seguito).

I test sotto stress possono essere ottenuti anche tramite farmaci per quei pazienti per cui gli sforzi fisici non sono fisicamente ottenibili.

Quando il miocardio risulta captante per FDG, significa che il cuore sta utilizzando glucosio per la sintesi di ATP: il cuore, normalmente dovrebbe usare gli acidi grassi, dunque il fatto di cambiare metabolismo indica una zona potenzialmente ischemica.

Il miocardio ibernato è rappresentato con il mismatch tra flusso e metabolismo: dov'è rappresentato il flusso, non è rappresentato il metabolismo glicidico.

Per l'acquisizione delle immagini cardiache è necessaria la sincronizzazione del tracciato ECG; il tracciato ottenuto viene diviso in più parti (solitamente 16) e, per ogni segmento, si effettua un'acquisizione, integrata con tutte le acquisizioni ottenute in quel segmento. Ovviamente, più piccoli sono i segmenti di tracciato e minore sarà il flusso fotonico dell'immagine corrispondente, dunque bisogna scegliere il numero di segmenti in base all'attività somministrata.

Se voglio fare uno studio della funzione cardiaca, possiamo calcolare il punto di minimo riempimento e il punto di massimo riempimento (che corrisponderanno a sistole e diastole); da queste posso ricavarmi una funzione e la sua derivata: in base alla pendenza della funzione (*Peak Filling Rate - PFR*), infatti, posso studiare l'elasticità del miocardio.<sup>3</sup>

*La perdita di elasticità è una delle situazioni favorevoli dello scompenso cardiaco e il PFR è il primo parametro che si modifica nella storia naturale di questa patologia.*

Il ventricolo sinistro, visto in 3 dimensioni, si contrae seguendo un movimento a spirale, visto in due dimensioni, esso si muove richiamandosi verso il centro del cuore, con una tempistica simmetrica. Come posso rappresentare questo andamento? Attraverso l'uso di immagini parametriche. Ad esempio possiamo rappresentare l'*ampiezza* della contrazione. Un'immagine parametrica quindi non rappresenta la morfologia di un organo, ma una sua funzione. Un altro esempio è rappresentato da un'immagine che raffigura la *frazione di eiezione regionale*: nell'immagine si può notare che nel setto la frazione di eiezione è

<sup>2</sup> L'ischemia è definita come la creazione di una dis-sincronia tra le richieste metaboliche ed il flusso sanguigno apportato. La riserva coronarica è la capacità del circolo coronarico di incrementare l'apporto sanguigno in base all'aumento della richiesta di consumo metabolico.

<sup>3</sup> Si sa infatti che minore è il tempo occupato dalla diastole all'interno del ciclo cardiaco e minore è l'elasticità della parete. In pratica, minore è la pendenza della curva nella fase diastolica e maggiore è l'elasticità del miocardio.

minore rispetto alla parete libera (è un reperto fisiologico, dato che la parete libera si muove di più rispetto al setto).

Abbiamo poi l'immagine di *fase-ampiezza*: si mette tutto ciò che è in fase con il ventricolo sinistro in un colore e tutto ciò che è in fase con l'atrio sinistro in un altro colore, se la contrazione avviene in fase per tutte le pareti, i colori saranno uguali nei ventricoli e differenti negli atri. Questo tipo di immagine è in grado di rilevare eventuali discinesie all'interno del cuore.

Ad oggi è pochissimo utilizzato, ma esiste un vecchio metodo di studio della funzionalità del ventricolo destro, che in genere è difficile da studiare (è nascosto dal sinistro). Questo studio è la *ventricolografia di primo passaggio*: si inietta endovena in bolo una quantità di attività molto elevata e concentrata e si eseguono acquisizioni a intervalli molto ristretti sul cuore, tanto da rappresentare ogni singola camera del cuore<sup>4</sup>. Alla fine dell'esame otteniamo una curva. Il radiofarmaco utilizzato è il MIBI o le emazie marcate; tendenzialmente si tende ad usare il DTPA data la sua facilità di smaltimento (in un'oretta viene smaltito). Quest'immagine si fa con 30-40 mCi, data la brevità degli intervalli di acquisizione (ogni frame dura 0,001s).

Se misuro la differenza di attività tra il frame della diastole e quella della sistole avrò la frazione di eiezione e se misuro la differenza di tempo tra il riempimento del ventricolo destro e il riempimento dell'atrio sinistro avrò il tempo di transito polmonare. Se poi ci troviamo in presenza di shunt sinistro-destro, avrò la presenza di attività nel ventricolo sinistro durante la fase ventricolare destra e sarò anche in grado di quantificarne la portata.

Dagli studi ventricolografici (tomografici) attualmente utilizzati in SPECT è possibile calcolare il volume telesistolico e quello telediastolico e da ciò ottenere i parametri funzionali del ventricolo.

Nel caso della ventricolografia all'equilibrio è possibile fare una misura della radioattività (quanta radioattività è presente all'interno del ventricolo? Nel caso degli studi perfusionali, invece, si fa una misura dei volumi racchiusi all'interno. Ovviamente è più funzionale la prima, dove la grandezza del valore di attività è direttamente proporzionale alla quantità di radioattivo (e quindi di sangue) all'interno del ventricolo, mentre in quest'ultimo caso abbiamo una grandezza derivata da calcoli sulle derivate (punto di flesso ecc... vedi la parte tecnica).

Possiamo tentare di quantizzare l'eventuale presenza e la severità di un difetto ischemico durante gli esami di perfusione. Una volta ottenuto un mismatch, posso avere una riduzione più o meno estesa e più o meno importante (perfusione ridotta o assente). Quello che si fa operativamente è suddividere l'immagine di *bull's eye* in 17 segmenti e assegno un valore numerico (SSS: Score Sum Stress VS SSR: Score Sum Rest) ad ognuno di essi con valori da 0 (captazione normale) a 4 (captazione assente) (1: lievemente ridotta, 2: moderatamente ridotta, 3: severamente ridotta). La somma di tutti questi valori dovrà restituire valore 0 per ottenere un valore fisiologico. Se SSS è compreso tra 4 e 7 ho una lieve ischemia, tra 7 e 10 ho una ischemia intermedia e sopra il 10 ho un'ischemia severa.

Un quadro scintigrafico fisiologico (SSS da 0 a 7) ha un'incidenza di evento cardiaco maggiore (fibrillazione ventricolare o infarto del miocardio) inferiore all'1%; quando ho un quadro intermedio (da 7 a 10), ho un incremento del rischio di infarto e uno scarso incremento di morte improvvisa; quando siamo in un quadro di ischemia severa, aumenta drasticamente la probabilità di infarto e morte improvvisa. Fare bene quest'operazione di quantizzazione quindi è molto importante. Può però succedere che per un qualsiasi motivo potrei ritrovarmi con scarsa attività; in questo caso dobbiamo mettere in opera numerosi

---

<sup>4</sup> L'attività del ventricolo destro si può rappresentare con tre cicli cardiaci e il sinistro con 10/12

aggiustamenti in modo che l'operazione di riconoscimento dei margini (l'impostazione della ROI) venga effettuata in maniera adeguata (tramite operazioni di smoothing, operazioni di filtro ecc... vedi la parte tecnica).

*I semiconduttori funzionano molto bene a temperature molto basse; se si lavora a temperatura ambiente, abbiamo un rumore di fondo non indifferente*

La ventricolografia all'equilibrio si fa con le emazie marcate (15-20mCi), ma come vengono marcate? I globuli rossi possono essere marcati in vitro, ma è più semplice la marcatura in vivo: quello che si fa operativamente è iniettare una soluzione di stagno (il DTP ne contiene molto, si può utilizzare quello -ovviamente non marcato-). Lo stagno circolante si lega alla catena *beta* dell'emoglobina; quando si inietta il pertecnetato, lo stagno riduce il Tc permettendo la formazione del legame (resa di marcatura: 70%). Per evitare che troppo Tc circolante finisca in tiroide, si somministra il *lugol* (una soluzione alcolica di iodio) al paziente. Alternativamente si può somministrare il *perclorato di potassio* (il potassio e lo iodio competono allo stesso recettore NIS - Symporter sodio-iodio).

Dal punto di vista dell'imaging, la medicina nucleare è la metodica che ci permette di vedere in fase precoce l'insorgenza clinica della patologia del Parkinson, attraverso la scintigrafia cardiaca con il MIBG, ancor prima di quanto faccia il DAT-SCAN.

*La adasddaddwina è un analogo della noradrenalina e si comporta in maniera simile al MIBG.*

Per studiare la funzione recettoriale, si distinguono due momenti: uno molto acuto, dopo 20 minuti dalla somministrazione, dopodiché si attendono 4 ore e si riacquisisce. La seconda acquisizione serve perché la molecola non si attacca al recettore, essa viene rilasciata nello spazio sinaptico e quella in eccesso viene ricaptata. Quando abbiamo un paziente affetto da morbo di Parkinson, abbiamo una degenerazione recettoriale.

Perché il cuore si dilata nelle cardiopatie dilatative? Il cervello deve ricevere un certo quantitativo di sangue. La quantità di sangue che arriva al cervello è determinato dal sangue espulso ad ogni sistole (stroke volume - SV - gittata cardiaca). Supponiamo che un cuore pompi 50 ml ad ogni sistole (FE = 50%) e che ad un certo punto la frazione di eiezione scenda al 25%: a volume immutato, l'SV scenderà a 25 ml, che risulterà insufficiente per il cervello. Il meccanismo compensatorio che si attiva quindi è quello di aumentare il volume fino a quasi raddoppiarlo (25% di 200 = 50ml).

La dilatazione dunque è un meccanismo di compenso che, a lungo andare la situazione diventa peggiorativa (sfibramento). L'organismo, allo stesso tempo, cerca di aumentare anche la forza contrattile del battito cardiaco, attraverso l'utilizzo di adrenalina. In pratica deve aumentare la disponibilità di noradrenalina e per questo il meccanismo di ricaptazione funziona di meno. Se ciò accade, la noradrenalina si disperde e così accade anche per il radiofarmaco. Se dunque ho una riduzione dell'attività tra la fase precoce e quella tardiva (un washout maggiore del 20%), siamo di fronte ad un reperto patologico.

Ma qual è la correlazione tra il parkinson e i recettori di noradrenalina? In verità le due cose non sono in correlazione tra di loro, perché nel parkinson c'è una degenerazione vera del sistema recettoriale, qua invece siamo di fronte ad un sistema adattativo.

Nella cardiopatia dilatativa, una MIBG positiva indica un paziente con rischio di fibrillazione ventricolare, mentre nel paziente parkinsoniano, si può solo fare diagnosi di parkinson, ma non indica rischio cardiogeno.

Per studiare la differenza tra parkinson e parkinsonsimi, si imposta una ROI (su una 128x128 si consiglia una 7x7) sul ventricolo sx e poi se ne imposta una nel mediastino superiore (fondo); se il rapporto di captazione medio tra le due ROI è superiore a 2 abbiamo un paziente normale; tra 1.6 e 2 c'è una riduzione che non ha un significato fisio-patologico importante, mentre sotto 1.6 è parkinson. Il risultato, comunque, dipende dal collimatore che uso e i dati forniti sono veri se utilizziamo un LEHR.

Non tutti i dilatati, dunque hanno un rischio di morte improvvisa. Questo rischio può essere ridotto impiantando un defibrillatore. Questo defibrillatore, tuttavia, costa circa 12-15 000 euro a paziente; in pratica bisogna decidere quale paziente ha bisogno del defibrillatore e quale invece sarebbe controproducente (potrebbe dare scariche inutili).

### Lezione 3 (c)

La metaiodio-benzil-guanidina (MIBG) è un analogo della noradrenalina ed è un tracciante recettoriale. Questo tipo di tracciante si accumula laddove c'è una funzione di tipo adrenergico. Fisiologicamente dunque lo abbiamo a livello del cuore mentre patologicamente lo possiamo avere in alcune neoplasie soprattutto dell'età infantile come il neuroblastoma. Come spesso succede in medicina nucleare, non si utilizza una molecola che si lega direttamente sul recettore della noradrenalina ma si concentra all'interno del sistema recettoriale della stessa. Nel sistema sinaptico c'è il recettore ma ci sono anche dei meccanismi di ricaptazione del neurotrasmettitore dove quello che avanza viene ricaptato. È proprio qui, a livello presinaptico, che si accumula la MIBG.

È in grande espansione lo studio della recettorialità adrenergica perché la disfunzione di tale meccanismo è coinvolta in tantissime situazioni cardiache o extra-cardiache (nel morbo di Parkinson, ad esempio, c'è una *deafferentazione centrale*, in pratica si perde la funzione recettoriale adrenergica a livello cardiaco).

Come si acquisisce questo tracciante? Lo iodio 123 ha infatti un'emivita di 11,7 ore e due picchi di emissione: un gamma sui 159 KeV ed uno piccolo intorno ai 600 KeV. In pratica possiamo usare il collimatore per basse energie o quello per medie energie, per ridurre il rumore dovuto al secondo picco. Chiaramente se uso due tipologie di collimatore diverso, quando si va ad effettuare una *quantizzazione* avremo risultati differenti. Si può fare sia un'acquisizione planare che tomografica.

*Nella maggioranza dei casi (in qualunque tipo di esame) il range di accettazione è sempre centrato sul picco con un intervallo del  $\pm 10\%$ : la risoluzione energetica dello ioduro di sodio, infatti, coincide proprio con quei valori.<sup>5</sup>*

Quando si effettuano operazioni di quantificazione (per vedere ad esempio quanta attività ho all'interno del ventricolo sinistro), dobbiamo tenere presente le performance della macchina e per cercare di omogeneizzare il conteggio indipendentemente dalla stessa si fanno dei rapporti *target/non-target* sullo stesso paziente; ad esempio, in questo caso, si imposta un rapporto tra i conteggi nell'area cardiaca ed il mediastino superiore (stima del fondo).

*Il **fibioma** è il segno a forma di fibbia che compare quando il paziente fa la scintigrafia ossea senza togliere la cinta (LOL)*

L'acquisizione è fatta in due tempi: una prima avverrà a 20 minuti dalla somministrazione del radiofarmaco, mentre la seconda avverrà dopo 4 ore, questo perché il sistema recettoriale è un sistema dinamico, quindi la concentrazione della molecola ha un suo andamento nel tempo. Un valore fisiologico di *washout* è di circa il 20%, una perdita maggiore costituisce un sintomo dell'accentuazione del tono adrenergico (se il tono adrenergico è accentuato viene inibita la ricaptazione); questo significa che l'acquisizione a 4 ore dovrà essere effettuata con la stessa tecnica della prima (stessa matrice, stessi tempi ecc...).

Esistono dei fattori di conversione in base al collimatore in uso; chiaramente, a seconda del collimatore che uso, i rapporti di captazione saranno differenti e per riconvertirli sarà necessario l'utilizzo di questi fattori.

Come si trovano i fattori di conversione? Si prende un fantoccio antropomorfo, sorgente omogenea, preparato sempre nello stesso momento, nello stesso modo, con gli stessi tempi di acquisizione e facendo misure nei vari distretti e correlando i valori ottenuti (come si fa per tutti i macchinari e per ogni metodica).

<sup>5</sup> I rilevatori a semiconduttori, invece, hanno una risoluzione energetica inferiore all'1%

Il Parkinson è una patologia che determina la perdita della funzione dopaminergica a livello centrale (sistema nigro-striatale). Il sistema dopaminergico è un sistema piuttosto complesso, in quanto agiscono tantissime sostanze (benzodiazepine, ad esempio) tra cui la dopamina. Esiste un radiofarmaco PET che marca proprio questa sostanza (il Fluoro-DOPA). È tuttavia più sensibile lo studio non dei recettori ma del sistema di trasporto della dopamina, che è lo stesso utilizzato dalla cocaina. Un analogo della cocaina è lo ioflupane (DAT scan) ed è marcato con iodio<sup>123</sup>.

*L'IBZM (iodobenzamide) è un tracciante dei recettori della dopamina<sup>6</sup>*

Quando il sistema va in stallo l'IBZM appare normale e il DAT appare patologico e quando questo può essere ancora normale, la MIBG appare patologica. In un paziente in cui si ha un'insorgenza di problemi di movimento, è importante la scelta del farmaco da utilizzare. Non è detto che in tale caso sia utile direttamente lo studio con il Fluoro-DOPA. Quando compare infatti la prima sintomatologia del Parkinson, essa è espressione dell'avanzamento della patologia a livelli piuttosto avanzati (può essere quiescente per circa 10/15 anni, a causa della capacità di adattamento del sistema) e a quel punto gran parte del tessuto sarà già andato perso. È possibile contenere il Parkinson con una terapia sostitutiva (L-dopa - Levodopa), tuttavia essa deve essere somministrata tempestivamente affinché abbia gli effetti desiderati.

*Nella diagnosi di Parkinson, la medicina nucleare ha un'importanza fondamentale, in quanto l'alterazione strutturale (riscontrabile in RM) è molto tardiva rispetto a quella funzionale.*

*Un'immagine che, in bianco/nero potrebbe sembrare normale, potrebbe rivelarsi in maniera differente a seconda di quali parametri imposto per raffigurarla<sup>7</sup>.*

Nel Parkinson, la progressione della malattia procede dai *putamina* per poi portare a degenerazione anche i *caudati*. Un'immagine dove risulta meno evidente il *caudato* anziché il *putamen* ci fa già scartare l'ipotesi di Parkinson.

Nella malattia di Alzheimer si va a studiare la perfusione cerebrale. Se una zona smette di funzionare, infatti, abbiamo anche una perdita di flusso. Il tracciante utilizzato in questo caso è l'HMPAO (o l'FDG), che è in grado di superare la barriera emato-encefalica<sup>8</sup>.

Nel *morbo di Alzheimer* si ha un iper-accumulo di sostanza amiloide; un tempo si riteneva che fosse il suo accumularsi la causa stessa della patologia, ad oggi si riconosce come conseguenza. Le molecole in grado di legarsi all'amiloide sono svariate e vengono sfruttate in medicina nucleare. La cosa interessante è che l'amiloide si accumula anche in assenza di patologia. In pratica, se il caso è negativo, si può dare la certezza di assenza di Alzheimer, ma se è positivo, non si può dire nulla. In pratica, questi traccianti che dovevano originariamente fornire diagnosi di certezza di amiloidosi, ad oggi vengono usate per la diagnostica di esclusione dell'Alzheimer.

<sup>6</sup> Il DAT comunque, viene rappresentato in maniera molto simile, in quanto se un meccanismo funziona bene, esso funzionerà bene in tutte le sue componenti

<sup>7</sup> Ad esempio, potremmo avere un'immagine completamente piatta, con tutti i pixel che contano 100 colpi. Se però, ad esempio, impostiamo un'immagine parametrica che ha come parametro il tempo in cui quei pixel sono stati riempiti, potremmo ad esempio osservare che si riempie prima una metà e poi l'altra. A seconda di ciò che devo studiare, quindi, le immagini parametriche possono essere molto significative e differenti dalle immagini di partenza.

<sup>8</sup> Come sappiamo, l'HMPAO è lipofilo a Ph neutro e idrofilo nel Ph acido del citoplasma neuronale, tuttavia esso è idrofilo anche all'interno della siringa prima dell'iniezione: diventa lipofilo solo nel plasma.

È possibile combinare questo studio con uno studio del flusso, perché la degenerazione del flusso (temporo-parietale) è caratteristica dell'Alzheimer (specie se monolaterale).

Un neurotracciante recettoriale che si accumula nei recettori della somatostatina; questi sono *iperespressi* nelle patologie tumorali *neuroendocrine*. I recettori della somatostatina sono almeno 5, quello che viene utilizzato si lega per la maggior parte sul 2 e in parte anche al 3 e al 5. Il recettore 2 è quello più espresso nelle patologie oncologiche, dunque questo tipo di tracciante (*octreotide* e derivati) si avvicina molto ad un tracciante ideale<sup>9</sup>. Questa molecola è usata anche in terapia (la molecola *fredda*, col nome di *sandostatina*): essa è in grado di rallentare il progredire della patologia perché legandosi ai recettori, essa ha effetto *citostatico*.

Di derivati dell'octreotide ne esistono molti: octreotide, octreotate, TOC, NOC.

È possibile legare l'octreotide all'In-111 o al Ga-68 (imaging) oppure Y-90 e Lutezio-176 (terapia)<sup>10</sup>.

La distribuzione fisiologica dell'*octreotide* è rappresentata dal fegato e dai reni, ma viene captata anche da molte altre cellule: nei vasi neoformati, sui linfociti...

Con l'Y-90 è possibile fare imaging con PET, in quanto una piccola parte della sua emissione è *beta+*, ma è possibile fare imaging anche in SPECT, utilizzando i fotoni *bremsstrahlung* emessi dai *beta-*. In entrambi i casi, sicuramente, le immagini saranno di pessima qualità, ma l'importante è solo capire se il farmaco si è distribuito in sede.<sup>11</sup>

Ricordiamo che, quando si pianificano terapie con Y-90, bisogna proteggere i glomeruli inducendo un'insufficienza renale al paziente; è necessario lo stesso trattamento anche nel caso di utilizzo del Lutezio, che ha un range minore e un minore effetto nocivo.

Per il calcolo della dose al midollo (come per altre sedi) si calcolano i conteggi durante la fase diagnostica.

*L'effetto crossfire (fuoco incrociato) è quel meccanismo che porta effetto terapeutico anche ad una cellula priva di un dato determinante vicina ad un'altra cellula (target) che esprime quel determinante.*<sup>12</sup>

<sup>9</sup> Una volta captata, l'octreotide viene internalizzata nella cellula.

<sup>10</sup> Grazie al Lutezio, presto non sarà più necessaria la dimissione protetta per molti pazienti: il Lutezio, infatti, ha una componente gamma molto bassa, a differenza dell'Y-90 (che ha un gamma da 364 Kev).

<sup>11</sup> In questo caso il range energetico di accettazione della macchina è aperto a tutte le energie

<sup>12</sup> In pratica, si riesce ad eliminare anche una cellula non-target perché il range di emissione del radiofarmaco riesce a raggiungere tale cellula (questo effetto è tanto maggiore quanto maggiore è il cammino medio dell'emissione).

## Lezione 4(d)

Esistono molti approcci terapeutici che necessitano di un imaging delicato, che serve o per stabilire una mappa di distribuzione o per poter acquisire i dati per il calcolo dosimetrico. Uno dei casi eclatanti è rappresentato dalla SIRT (*Selective internal radiation therapy* - terapia a base di microsferi somministrate per via endovenosa a livello epatico).

Quando si deve fare un piano terapeutico (in SIRT) entrano in gioco almeno due figure professionali: il radiologo interventista e il medico nucleare. Bisogna somministrare dei radiofarmaci microembolizzanti attraverso il circolo arterioso epatico. I tumori prendono nutrimento dal circolo dell'arteria epatica, ecco perché si sfrutta questa via (anziché il circolo portale). Abbiamo due grandi paradigmi per cui viene utilizzato questo metodo: l'epatocarcinoma e le patologie metastatiche, dunque abbiamo due tipi di approccio differente.

Concettualmente, questa terapia ha poco di embolizzante: esiste di contro la TACE, che tenta di bloccare il flusso di rifornimento arterioso alla lesione neoplastica (si ha una vera e propria embolizzazione); nel caso della SIRT, questo processo è molto limitato: quello che si fa infatti è depositare sostanze radioattive nei pressi del tumore (in pratica è una sorta di *brachiterapia* locale - somministrazione a basso rateo di radiazioni per tempi prolungati).

Quello che si utilizza sono dei supporti di vetro o resina che contengono Y-90 oppure Olmio-166. Il primo è un *beta* emettitore, mentre il secondo è un *beta-gamma* emettitore. Le dimensioni di questi elementi vanno da 20 a 60 micron. In pratica, la scelta della grandezza delle sfere è in base a quello che dobbiamo fare: se dobbiamo irradiare un solo segmento, sceglieremo le sfere più grandi; se invece si tratta di una patologia metastatica con più focolai sparsi lungo più segmenti epatici, si utilizzeranno le sfere più piccole.

L'Y-90 è un nuclide che nella maggior parte dell'abbondanza di emissione è su un *beta*- con una energia media di quasi un 1MeV, dunque abbiamo una capacità di penetrazione nei tessuti di qualche centimetro. In piccola parte l'Y-90 emette anche *beta+* (può essere effettuata una PET; sfruttando l'effetto *bremstrahlung* è possibile utilizzare anche un macchinario SPECT (con tutti i limiti già accennati).

Sovente, in queste condizioni, si sviluppano i circoli collaterali.

Quando si pianifica questo tipo di trattamento, c'è un'enorme preparazione, costituita da numerose acquisizioni di immagini.

*Questo tipo di terapia agisce su patologie metastatiche da colon, mammella e NET (Neuro-Endocrine Tumor), su cui quindi è possibile agire con questo metodo oppure una terapia specifica (selettiva - somatostatina).*

Prima di irradiare devo sapere qual è l'estensione della malattia, ma la TC non basta, in quanto l'estensione morfologica della lesione non necessariamente è pari a quella metabolica; per questo ho bisogno della PET. Una volta che abbiamo l'estensione metabolica della malattia<sup>13</sup>. In un secondo momento avrò bisogno di un'angiografia per lo studio dell'albero arterioso; in questa occasione è possibile andare a chiudere i vasi neoformati (ed eventuali shunt). Infine abbiamo la simulazione della terapia: tramite l'accesso che userò nella terapia, somministrerò dei macroaggregati di albumina marcati col tecnezio che mi fa vedere la distribuzione del radiotracciante (che mi permette anche di fare calcoli dosimetrici)<sup>14</sup>. Il giorno della terapia infine, bisognerà riefettuare dell'imaging per sapere se ciò che ho somministrato è arrivato all'obiettivo.

<sup>13</sup> Che deve essere confinata nel fegato, altrimenti la terapia non ha molto senso.

<sup>14</sup> Se si supera la soglia dei 120 cGy per grammo di lesione si ha un effetto curativo.

In questi casi è importante rilevare l'eventuale presenza di shunt epato-polmonari, che possono inficiare la terapia, provocando anche una polmonite attinica. Se ci troviamo di fronte alla presenza di shunt, possiamo anche stimarne l'entità con lo studio con i macroaggregati. Operativamente si fa un rapporto di captazione tra l'attività presente nel fegato e quella presente nel polmone (sopra il 30% il paziente non viene trattato). Come già detto, è possibile in alcuni casi trattare lo shunt per via angiografica chiudendo almeno i tratti principali.

In pratica si ha:

1. Scansioni morfologiche (CT/MR)
2. Studio dell'estensione biologica della patologia (PET con FDG)
3. Studio angiografico e di distribuzione (macroaggregati) più eventuale dosimetria.
4. Nel giorno del trattamento si avrà un imaging con l' $^{90}\text{Y}$  (preferibilmente PET)<sup>15</sup>
5. Follow-up (PET o CT o altre modalità) dopo circa 3 mesi, per non risentire della presenza di flogosi

Da pochi anni abbiamo a disposizione l'Olmio-166; esso ha due proprietà: è gamma emettitore ed è paramagnetico, in modo da poter fare la mappa di distribuzione sia con la PET che in RM (solamente durante la terapia, poiché in tracce diagnostiche non sarebbe visibile). La cosa importante è che si riesce a fare un calcolo accurato della dosimetria. Questo ci permette di correggere eventuali zone che non raggiungono il dosaggio richiesto (anche attraverso fasci esterni).

Il Radio-223 è un alfa emettitore e la componente *gamma* è 1%. Il percorso medio nella materia degli alfa emettitori arriva al massimo a 100 micron (circa 4 cellule)<sup>16</sup>. Il Radio si trova nello stesso gruppo del Calcio, per cui si accumulerà nelle ossa. Come sappiamo, nella scintigrafia ossea, in presenza di metastasi, i difosfonati si accumulano nelle zone colpite dalla lesione per via dell'accelerazione del processo di formazione di idrossiapatite; dunque sappiamo che il radio avrà lo stesso destino. Quella con il radio è la prima terapia in medicina nucleare fatta sulle metastasi ossee che dà un vantaggio in sopravvivenza<sup>17</sup>.

Sappiamo che irradiare nelle zone ossee è rischioso per via della presenza del midollo osseo, tessuto altamente radiosensibile; tuttavia bisogna considerare che il Radio viene richiamato maggiormente nelle zone patologiche e il cammino medio nella materia delle sue emissioni è molto piccolo, per cui anche la tossicità midollare è molto bassa.

La cosa interessante della radiazione *alfa* è che non c'è effetto ossigeno (l'effetto radiante è diretto) e non fa lesioni di catena singola, ma di catena doppia. Il modello con cui si studia la distribuzione della dose in terapia è il cosiddetto *modello lineare quadratico* ( $\alpha * \beta^2$ ): la radiazione ha due componenti, uno è l'effetto diretto della radiazione e il secondo è quello secondario dovuto all'effetto ossigeno. Il primo [ $\alpha$ ] ha un effetto 1 a 1 (nel caso di soli alfa si ha una somma algebrica); quando ho un modello quadratico [ $\beta^2$ ], sto prendendo in considerazione l'effetto diretto ma anche sull'impatto della radiazione sul substrato (la creazione di perossidi), che ha un effetto moltiplicativo<sup>18</sup>. L'altro vantaggio dell'*alfa* è che gli impatti causano rottura completa del DNA (della doppia elica), con conseguente danno letale (mentre nelle radiazioni a basso LET è subletale<sup>19</sup>).

<sup>15</sup> Per fare una scansione PET di questo tipo occorrono circa 30 minuti.

<sup>16</sup> Si ricordi il grafico, con la presenza del cosiddetto picco di Bragg

<sup>17</sup> Anche la prima terapia con alfa emettitori approvata

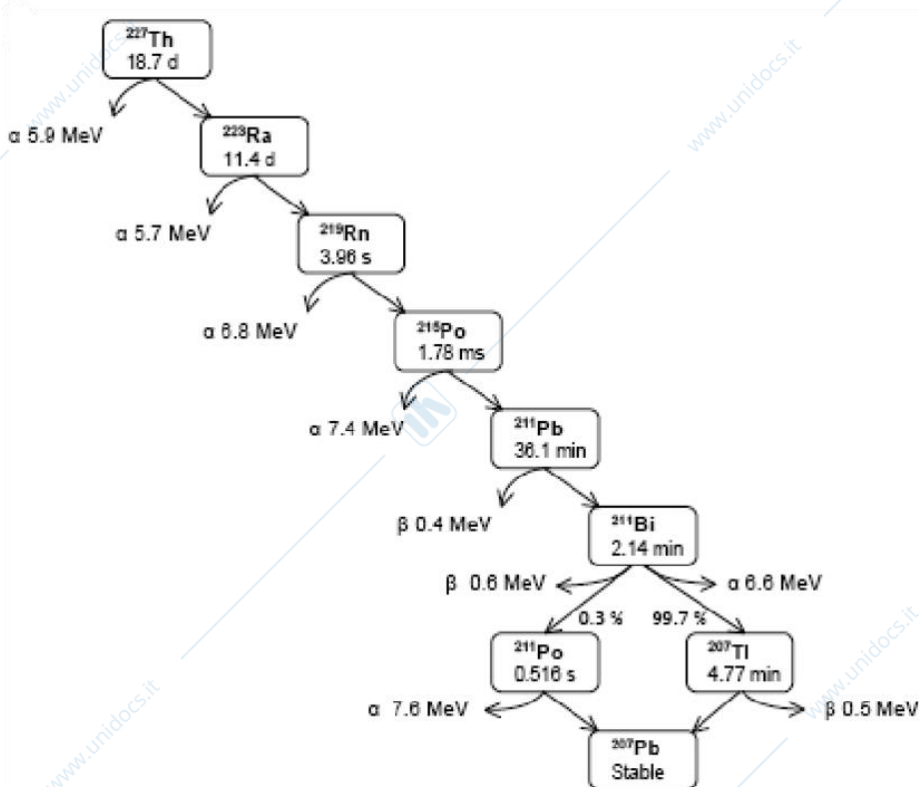
<sup>18</sup> Questo effetto è più presente nei fasci esterni e nelle radiazioni  $\beta$

<sup>19</sup> Secondo il modello degli urti, per avere un danno letale nelle radiazioni a basso LET servono 100 urti, mentre nelle radiazioni ad alto LET ne bastano 4.

La terapia con gli adroni (alfa, protoni e neutroni) sfrutta concetti differenti dalla terapia convenzionale, perché si sfruttano distribuzioni di dosi completamente differenti (si parla di Gray in micron).

È possibile ottenere immagini con le radiazioni X e gamma del Radio (che emette solo all'1%). I picchi di emissione vanno dagli 80 agli 800 KeV, dunque sorge la problematica: quale collimatore usare? Se metto l'alta energia, riduco i fotoni più energetici, ma riduco anche la numerosità. Il miglior compromesso è il *medium energy*.

Negli ultimi tempi stanno prendendo piede gli studi col PSMA. I PSMA sono molecole (ne esistono circa 10 -sintetizzate-) il cui recettore è molto grande, con una porzione extracellulare e intracellulare. Il PSMA può essere coniugato con Ga-68 e F-18 (fase diagnostica) ma anche con il Lu-177 (oppure con il Cu-64 ma la marcatura con questo radionuclide è difficile).



La cosa interessante è che adesso è in sperimentazione la marcatura con il torio-227 (che è alfa emettitore). Osservando la catena di decadimento si evince come il Th-227 sia il genitore del Ra-223 e del numero di decadimenti che si susseguono prima del raggiungimento della stabilità. È per questo motivo che le dosi somministrate sono molto piccole (150  $\mu\text{Ci}$  contro i 200 mCi del lutezio); bisogna anche considerare il peso delle radiazioni alfa sulla dose equivalente (5x).